

生物信息分析

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002694

基于网络药理学的青蒿抗风湿作用机制研究

陈梦静¹, 楼烨亮², 陈 锋¹

(1. 浙江中医药大学附属第二医、浙江省新华医院药剂科, 杭州 310000; 2. 丽水市人民医院药剂科, 丽水 323000)

【摘要】目的:基于网络药理学预测青蒿抗风湿的有效成分及作用机制。**方法:**通过 TCSP 数据库筛选青蒿的主要活性成分; 运用 Gene Cards 和 OMIM 数据库检索风湿作用靶基因, 并将其与活性成分作用靶点相互映射获得青蒿活性成分抗风湿靶点, 通过 STRING 平台构建蛋白互作网络。运用 DAVID 6.7 数据库对青蒿活性成分抗风湿靶点进行 GO 分类与 KEGG 通路富集分析, 并运用 Cytoscape 3.6.1 软件构建青蒿活性成分-靶点-信号通路网络预测模型。**结果:**预测得到青蒿抗风湿的有效成分 18 个、有效靶点 84 个, 推断其作用机制可能与 B 细胞受体信号通路、NOD 样受体信号通路、T 细胞受体信号通路、Toll 样受体信号通路等有关, 且其中 PTGS2、RELA、AR、NOS2、AKT1、MAPK1 这 6 个靶点基因可能起关键性作用。**结论:**青蒿中黄酮类、萜类及木犀草素等活性成分可能通过 PTGS2、RELA、AR、NOS2、AKT1、MAPK1 等靶点调节多条信号通路, 从而发挥抗风湿作用。

【关键词】青蒿; 风湿; 网络药理学; 作用机制; 网络模型

【中图分类号】R285.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-06-09

Research on anti-rheumatic mechanism of Artemisiae annuae herba based on network pharmacology

Chen Mengjing¹, Lou Yeliang², Chen Feng¹

(1. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Xinhua Hospital of Zhejiang Province; 2. Department of Pharmacy, Lishui People's Hospital)

【Abstract】Objective: To predict the effective components and active mechanism of Artemisiae annuae herba against rheumatism based on network pharmacology. **Methods:** The main active components of the Artemisiae annuae herba were screened by TCSP database. Furthermore, the target genes were searched by Gene Cards and OMIM database. Meanwhile, the anti-rheumatic target of active components of Artemisiae annuae herba was obtained by mapping it with the active components targets, and the protein-protein interaction network was constructed through the STRING platform. The anti-rheumatic targets of active constituents of Artemisiae annuae herba were classified by GO and analyzed by KEGG pathway enrichment using DAVID 6.7 database, and the prediction model of artemisia annua herba active constituents-target-signal pathway network was constructed by using Cytoscape 3.6.1 software. **Results:** In this study, a total of 18 effective components and 84 effective targets were predicted, and its mechanism may be related to B cell receptor signaling pathway, NOD-like receptor signaling pathway, T-cell receptor signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, etc. Among these pathways, six target genes, PTGS2, RELA, AR, NOS2, AKT1, MAPK1, may play crucial roles. **Conclusion:** The active ingredients such as kaempferol, quercetin and luteolin may regulate multiple signaling pathways through targets such as PTGS2, RELA, AR, NOS2, AKT1 and MAPK1, to play an anti-rheumatic role.

【Key words】Artemisiae annuae herba; rheumatism; network pharmacology; mechanism of action; network model

青蒿 (*Artemisiae annuae herba*), 中药名, 为菊科植物黄花蒿 (*Artemisia annua* L.) 的干燥地上部分,

具有清虚热、除骨蒸、解暑热、截疟、退黄的功效^[1]。

风湿病是临床上一种常见的多系统性自身免疫疾病, 表现为关节僵硬、肿胀、关节局部疼痛以及体温升高等症状^[2]。免疫性、代谢性、感染性、内分泌性、遗传性、肿瘤性等均为风湿病可能的原因^[3]。现代医学将风湿病分为风湿关节炎、红斑狼疮、多发

作者介绍: 陈梦静, Email: 1245184861@qq.com,

研究方向: 中药药理学。

通信作者: 陈 锋, Email: mumuxi1212@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201105.0905.010.html>

(2020-11-05)

性肌炎、风湿热、强直性脊柱炎、骨关节炎、复发性风湿病、风湿性心脏病等^[4]。在中医学中该疾病属于“痹症”范围。

已有实验结果揭示,青蒿在控制及缓解类风湿关节炎上有明显作用,其可能的作用机制与调控体内 T、B 淋巴细胞分化的相关信号转导通路有关^[5-6]。

浙江中医药大学附属第二医院(浙江省新华医院)风湿免疫科为国家临床重点专科及重点建设项目,省级重点学科及重点建设项目。在处方点评及平时整理归纳处方工作中发现,2015 至 2019 年,本院风湿科门诊及名中医馆范永升工作室专家门诊就诊患者中,中药处方中使用青蒿的频率高。本院范永升教授领衔的风湿科团队一直致力于中医药防治风湿疾病研究,范教授团队临床应用广泛的解毒祛瘀滋肾方为治疗风湿疾病常用的方剂。方剂中青蒿联合白花蛇舌草及升麻的三药合用方案比单味药或两味药合用方案抑制趋化因子 RANTES 的作用更明显,治疗系统性红斑狼疮疗效更佳^[7]。本院温成平教授团队运用青蒿鳖甲汤加减治疗系统性红斑狼疮取得了显著成效^[8]。双乌宣痹方剂主要由制川乌、青蒿、鹿衔草等药味组成,具有宣透伏邪、祛风除湿、强壮筋骨等功效,用于治疗类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等痹证^[9]。双乌宣痹方剂临床应用多年,取得较好的临床疗效^[10]。

中医注重整体性分析,中药具有多成分、多靶点、多通路的特点。网络药理学是基于多向系统药理学和生物学提出的药物研究新方法,从多个角度将药物成分靶点网络与生物靶点网络相结合,通过建立“成分-靶点-通路”网络,探究药物与潜在靶点间的作用关系,吻合探索中药作用机制的需求^[11-14]。

本文拟以网络药理学为工具初步筛选青蒿的抗风湿活性成分,构建活性成分-抗风湿靶点-信号通路网络,对青蒿抗风湿机制进行研究。

1 研究方法

1.1 青蒿有效成分筛选

以“青蒿”为关键词在传统中药系统药理学数据库和分析平台 TCMS^[15](<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>)中查找青蒿所含成分。药代动力学参数口服生物利用度(oral bioavailability, OB)及类药性(drug-like, DL)常被研究者用于活性成分筛选。OB 值表示口服药物进入体循环的药理百分比,高 OB 值通常是评价药物能否发挥药效的关键指标;DL 值

表示中药成分与已知化学药物分子的相似程度,对确定中药成分能否对机体产生药理活性具有重要参考价值。因此,本文以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ ^[16-17] 为条件筛选青蒿的活性成分。

1.2 活性成分与风湿病相关靶基因的获取

根据筛选的活性成分,在 TCMS^[15] 中查找与青蒿相关的蛋白靶点,并通过 Uniprot 数据库^[18](<https://www.uniprot.org/>)查询靶点蛋白所对应的基因,进行归纳整理。以“rheumatism”为关键词在 Gene Cards 和 OMIM 中检索风湿病相关靶基因,将 2 个数据库所得到的靶基因进行归纳整理。将化合物靶点与风湿病靶点信息进行基因映射,获得活性成分-风湿病共同作用靶基因,并绘制 Venn 图。

1.3 活性成分-风湿病靶点网络构建

将所得到的青蒿候选化学成分和风湿病靶点进行归纳整理,所得数据导入 Cytoscape 3.6.1 软件,进行网络构建,建立青蒿的活性成分-风湿病靶点网络。

1.4 靶蛋白相互作用网络构建

为研究青蒿抗风湿靶蛋白之间的相互作用,以 STRING 平台^[19](<https://string-db.org/>)构建青蒿抗风湿靶蛋白相互作用网络,将 1.2 项下检索出的青蒿抗风湿靶基因导入平台中,将物种设为“Homo sapiens(人类)”,最低相互作用阈值设为“high confidence(0.900)”,其余参数默认设置。相互作用网络连线的粗细表示相互作用力的强弱,靶点的度值(degree)表示相互作用的靶点个数^[20]。

1.5 GO 分类与 KEGG 通路富集分析

采用 DAVID 6.7 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对青蒿抗风湿靶点进行 GO 分类富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 分类富集分析包括分子功能分析、细胞组分分析、生物学过程分析,研究药物靶点主要信号通路,物种均设为“Homo sapiens(人类)”^[12]。最后,将分析得到的靶点、信号通路与青蒿成分相对应,运用 Cytoscape 3.6.1 软件构建活性成分-靶点-信号通路网络模型。

2 结果

2.1 青蒿抗风湿活性成分筛选

检索后共得到 126 个化学成分,以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为条件进行筛选,去除无对应抗风湿靶点的成分,共得到 18 个潜在的有效成分(表 1)。

2.2 青蒿抗风湿靶点筛选

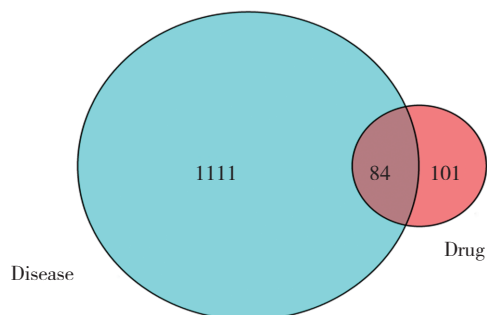
将得到的 18 个活性成分输入 TCMS^[15] 中配对得到 185 个靶蛋白,检索整理共得到风湿相关基因 1 195 个。将青蒿活性成分靶基因与风湿靶基因相互映射共得到 84 个基因(图 1)。

2.3 青蒿活性成分-抗风湿靶点网络构建

活性成分-抗风湿靶点网络图(图 2)中包含 102 个节点及 199 条边,其中 18 个蓝色箭头节点表示青蒿的活性成分,84 个黄色节点表示风湿靶点,310 条边代表了活性成分与风湿靶点间的相互作用。

表 1 青蒿潜在有效成分

名称	OB	DL
MOL007424 artemisinin(青蒿素)	49.88	0.31
MOL007423 6,8-di-c-glucosylapigenin_qt(芹菜素-6,8-c-二葡萄糖苷)	59.85	0.21
MOL007415 [(2S)-2-[(2S)-2-(benzoylamino)-3-phenylpropanoyl]amino]-3-phenylpropyl] acetate(乙酸[(2S)-2-[[[(2S)-2-(苯甲酰氨基)-3-苯基丙酰基]氨基]-3-苯基丙基]乙酸盐)	58.02	0.52
MOL007412 DMQT(甲氧基万寿菊素)	42.60	0.37
MOL007401 cirsiolol(条叶蓟素)	43.46	0.34
MOL007400 vicenin-2_qt(维采宁-2/新西兰牡荆苷)	45.84	0.21
MOL007389 artemisitene(青蒿烯)	54.36	0.31
MOL007274 skrofullein(蓟黄素)	30.35	0.30
MOL005229 artemetin(艾黄素)	49.55	0.48
MOL004609 arepillin(茵陈黄酮)	48.96	0.41
MOL004112 patuletin(2-(3,4-二羟基苯基)-3,5,7-三羟基-6-甲氧基-4-苯并吡喃酮)	53.11	0.34
MOL004083 tamarixetin(柞柳黄素)	32.86	0.31
MOL002235 eupatin(泽兰黄酮)	50.80	0.41
MOL000449 stigmasterol(豆甾醇)	43.83	0.76
MOL000422 kaempferol(山奈酚)	41.88	0.24
MOL000359 sitosterol(β -谷甾醇)	36.91	0.75
MOL000098 quercetin(槲皮素)	46.43	0.28
MOL000006 luteolin(木犀草素)	36.16	0.25



注:红色部分代表青蒿活性成分靶基因,蓝色部分代表风湿靶基因,交集部分代表共同靶基因

图 1 青蒿抗风湿靶点基因

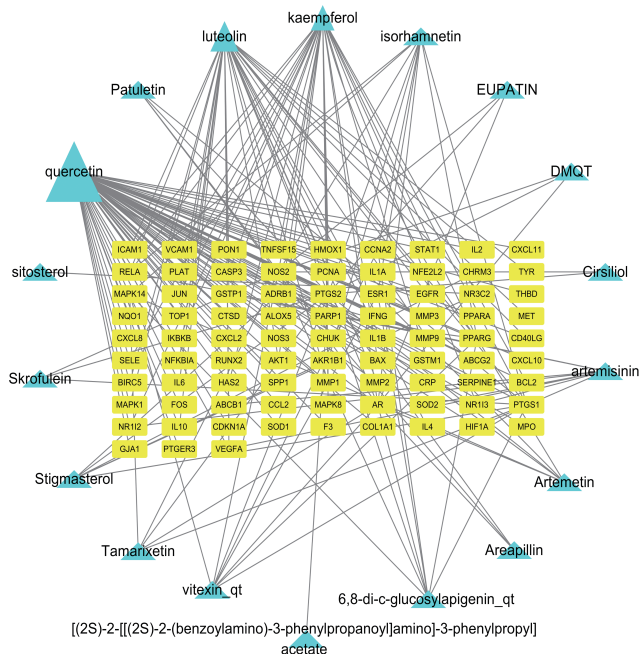


图 2 青蒿活性成分-抗风湿靶点网络构建图

2.4 靶点蛋白相互作用网络分析

蛋白相互作用网络包含 73 个靶蛋白节点(其余 11 个未参与蛋白互作),节点平均自由度为 5.76,共有 242 条蛋白互作连线(图 3)。根据网络中节点自由度为平均自由度 2 倍以上的节点筛选出 8 个关键节点,按度值从大到小排为 AKT1、IL6、JUN、RELA、VEGFA、CCL2、MAPK1、MAPK14。

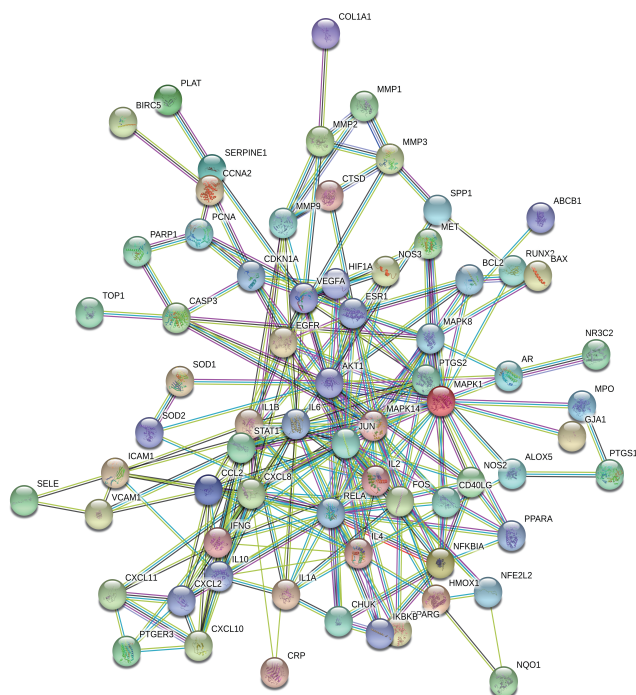


图 3 靶点蛋白相互作用网络分析图

2.5 GO 分类富集分析

将蛋白相互作用网络中的 73 个蛋白靶点进行 GO 分类富集分析,以 FDR<0.05 为条件筛选,分别列出排名前 5 的路

径(图 4)。GO 分类富集分析包括分子组分分析、细胞组分分析及生物学过程分析。从图 4 可知,在分子功能过程中,青蒿对相同的蛋白结合、类固醇激素受体活性、蛋白质二聚活性、配体依赖性核受体活性、细胞因子活性等方面影响较大;在细胞组分层面上,青蒿对细胞器内腔、胞质溶胶、细胞外区域、细胞外区域部分、细胞外空间等影响较大;在生物学上,青蒿对调节细胞增殖、细胞死亡的负调控、程序性细胞死亡的负调控、凋亡的负调控、对有机物质的反应等影响较大。

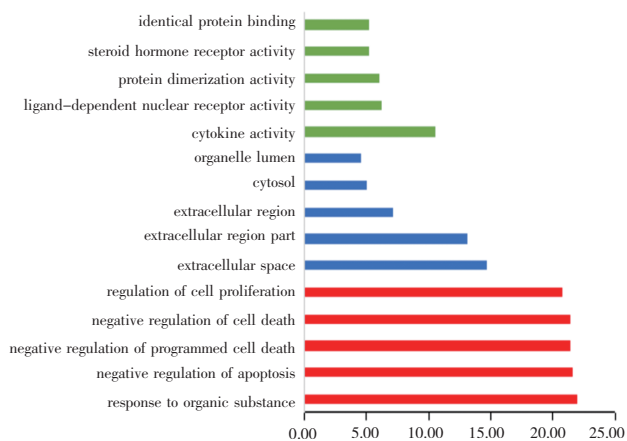


图 4 GO 分类富集分析

2.6 KEGG 通路富集分析

将蛋白相互作用网络中的 73 个蛋白靶点进行 KEGG 通路富集分析,以 $FDR < 0.05$ 为条件筛选,得到与风湿相关信号通路共 13 条(图 5),涉及 B 细胞受体信号通路、神经营养蛋白信号通路、膀胱癌、细胞因子与细胞因子受体的相互作用、

胰腺癌、前列腺癌、细胞凋亡、幽门螺杆菌感染中的上皮细胞信号传导、大肠癌、NOD 样受体信号通路、T 细胞受体信号通路、Toll 样受体信号通路、癌症的途径。

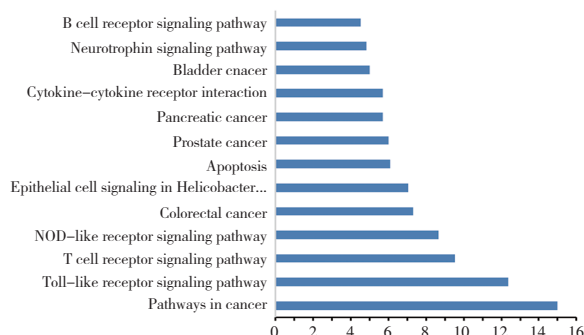


图 5 KEGG 通路富集分析图

2.7 青蒿活性成分-靶点-信号通路网络模型

将富集分析得到的 13 条信号通路对应青蒿抗风湿的靶点及成分,归纳整理,构建“活性成分-靶点-信号通路”网络模型(图 6)。此网络图由 70 个节点和 276 条边构成,其中 14 个天蓝色箭头节点表示青蒿中的活性成分,6 个红色三角形节点表示信号通路,40 个黄色方形节点表示潜在靶点;276 条边表示三者之间的相互作用。分析该网络模型可得 40 个关键靶点蛋白富集在 13 条信号通路中。其中 PTGS2、RELA、AR、NOS2、AKT1、MAPK1 这 6 个靶点的度值较高,属于网络中的关键节点;此外,槲皮素、木犀草素及山奈酚 3 种成分在网络中的度值高。

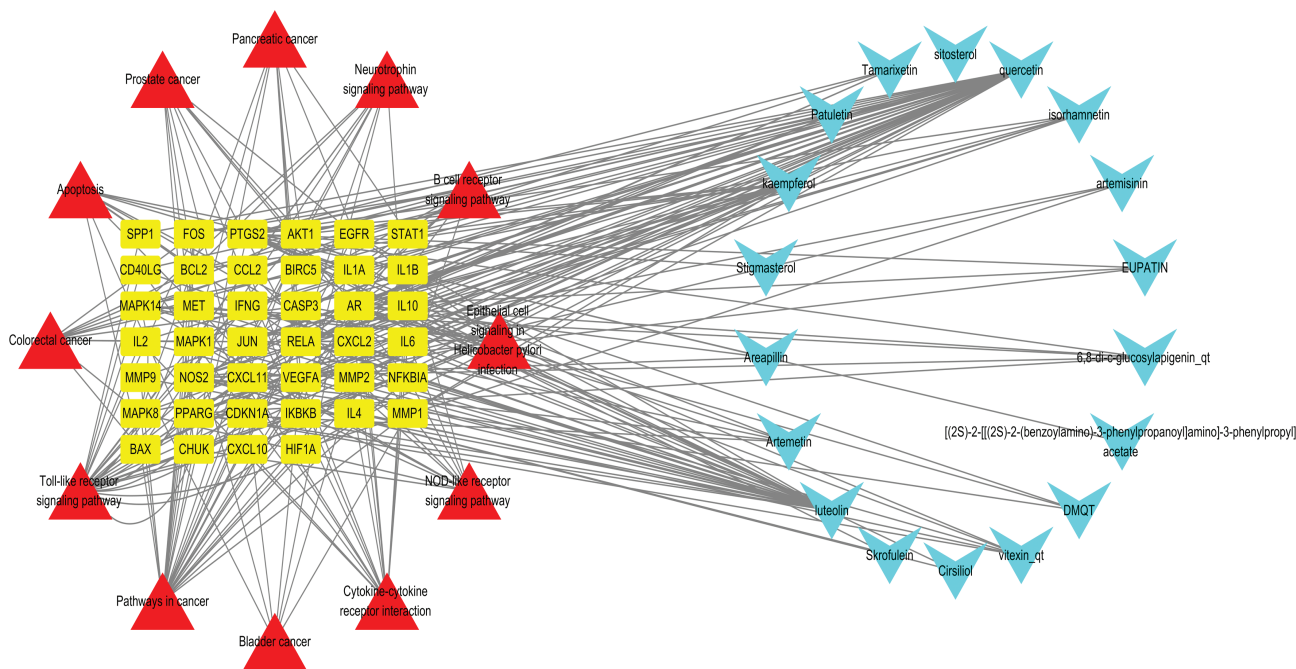


图 6 青蒿活性成分-靶点-信号通路网络模型

3 讨论

风湿性疾病包括所有不同原因及不明原因引起的骨关节肌肉病,泛指影响骨、关节、肌肉及其周围软组织,如滑囊、肌腱、筋膜、血管、神经等一大组疾病。其中多数为自身免疫性疾病,发病多较隐蔽而缓慢,病程较长,且大多具有遗传倾向。风湿病临床上表现为发热、关节肿痛、关节活动受限、肌痛等,导致关节、肌肉、血管等病变,造成肢体功能异常及脏器损伤^[21]。风湿性疾病极大地威胁人们的身心健康,降低生活质量,甚至造成死亡。中医药防治风湿病具有悠久的历史,青蒿作为防治风湿病的常用中药,在临床上应用广泛。本院风湿免疫科在临床治疗中也根据患者辨证论治,应用青蒿配伍广泛。青蒿作为一种常用且疗效良好的抗风湿中草药,其可能的作用机制值得深入研究。

网络药理学通过数据挖掘和分析,建立“活性成分-靶点-通路”网络关系图,从而系统地对药物和靶点进行整体性关系的阐明,契合中药通过多成分、多靶点、多通路治疗疾病的研究和开发思路^[22]。本研究通过查找青蒿活性成分,挖掘风湿病靶点、整合通路相关信息,欲构建“活性成分-风湿病靶点-富集通路”网络图,为进一步系统地开展青蒿防治风湿病的实验研究及临床应用提供理论依据。

本研究发现青蒿中 18 个潜在的有效化学成分,其中 15 个成分有相关文献报道,分别为青蒿素^[23-28]、芹菜素-6,8-C-二葡萄糖苷^[29]、条叶蓟素^[30-32]、青蒿烯^[33-34]、黄酮素(玄参黄铜)^[35]、艾黄素^[36-38]、茵陈黄酮^[39-40]、2-(3,4-二羟基苯基)-3,5,7-三羟基-6-甲氧基-4-苯并吡喃酮^[41-42]、怪柳黄素^[44]、泽兰黄酮^[44]、豆甾醇^[45-47]、山奈酚^[48]、 β -谷甾醇^[49-50]、槲皮素^[51]、木樨草素^[52]。其中山奈酚、槲皮素及木樨草素这 3 种成分与较多靶点关联且 degree 评分值较高,为活性成分。有文献报道,山奈酚可提高风湿性关节炎的治疗效率^[53]。相关研究揭示了山奈酚在防治风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和强直性脊柱炎等风湿免疫性疾病中的作用^[54]。以上文献报道与本研究结果一致。除此之外,存在一些尚未被报道的生物过程及有效成分,这些生物过程和有效成分的功效将成为未来研究青蒿抗风湿的潜在方向,如(乙酸[(2S)-2-[[[(2S)-2-(苯甲酰基氨基)-3-苯基丙

酰基]氨基]-3-苯基丙基]乙酸盐、甲氧基万寿菊素、维采宁-2/新西兰牡荆苷等,其药效学及作用机制有待进一步验证。

本研究共预测得到 PTGS2、RELA、AR、NOS2、AKT1、MAPK1 6 个青蒿治疗风湿的关键靶点。MAPK1 是炎症通路重要一员,是重要的炎症评价指标。MAPK1 是丝裂原活化蛋白激酶家族中的一员,参与炎症的各个方面,对细胞生理学和免疫反应的调节具有重要作用^[55-56]。MAPK1 的激活可促使炎性因子表达,诱导上皮细胞分泌黏液及杯状细胞增生,进而加剧炎症反应。MAPK1 参与多条炎症反应信号通路,在网络拓扑图上交联度较高,是治疗炎症的关键通路^[23]。RELA 基因可编码产生核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF) κ B p65 亚基蛋白并参与 NF- κ B 二聚体的形成,而 NF- κ B 几乎是所有细胞亚型中存在的多效转录因子,是一系列信号转导事件的终点。许多生物过程如炎症、免疫、分化、细胞生长、凋亡等都与其具有非常密切的关系,所以常以此靶点作为评价药物抗风湿作用的指标。PTGS2 负责炎症性前列腺素的产生,与炎症和有丝分裂的发生有密切关系。因此,这些靶点都在免疫调节、炎症反应、脂质代谢、细胞凋亡等生物过程中起着至关重要的作用,是治疗风湿的重要靶点。NOS2 基因编码的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)是由巨噬细胞释放的重要的炎症介质之一,由 iNOS 催化产生的 NO 是机体慢性炎症反应的重要参与因子之一,可引起血管内皮损伤、促进血管壁的炎症反应,还可氧化 LDL 形成 ox-LDL^[57]。雄激素受体(androgen receptor, AR)^[58]是一种配体依赖性反转录调节蛋白,主要位于睾丸间质细胞和支持细胞的细胞核内。雄激素通过与特异的 AR 结合发挥生理学作用。近年来,痛风发病率呈逐年升高趋势,其中 95% 的痛风患者为男性,提示雄激素在痛风炎症反应中起重要作用^[59]。雄激素及其受体系统在原发性痛风性关节炎患者的异常表达可能参与了痛风的尿酸代谢、免疫炎症反应过程^[60]。雄激素及其受体表达异常可能与痛风性关节炎的发生发展有关,可能在痛风炎症反应过程中发挥重要作用^[61]。这些靶点与炎症及代谢性障碍密切相关。

通路分析结果显示,B 细胞受体、神经营养因子、细胞因子受体相互作用、细胞凋亡、NOD 样作用、T 细胞受体、Toll 样受体信号通路等通路与青蒿抗风

湿作用密切相关。其中细胞因子受体相互作用是报道较明确的风湿疾病通路,能广泛参与细胞增殖、分化、凋亡,以及机体的炎性反应过程,并能依靠负调节因子同其他信号通路发生相互作用^[62]。MAPK1 参与了多条信号通路,如 T 细胞受体信号通路、Toll 样受体信号通路等。已有研究表明,MAPK1 参与的 T 细胞信号通路与风湿性关节炎滑膜血管新生有关^[63]。文献报道证明,Toll 样受体信号转导通路介导的炎症反应与风湿性关节炎的发病相关^[64]。Toll 样受体信号转导通路负调控因子被抑制可能导致风湿性关节炎、滑膜炎的发生或进展。

综上所述,本研究运用网络药理学的方法研究青蒿治疗风湿的机制,阐述了多靶点与多成分间复杂网状相互作用关系,为进一步系统地开展青蒿治疗风湿的实验研究及临床应用提供理论依据。

此外,本研究仍存在一些不足。本研究尚未考虑药物剂量及有效成分提取方法对防治风湿病疗效的影响,因此本课题组将进一步通过药理实验为青蒿防治风湿性疾病及后期的药物开发提供实验依据。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:198.
- [2] 张安东. 麻黄加术汤加味应用于风湿病的临床研究进展[J]. 光明中医,2019,34(23):3694-3696.
- [3] 罗奎元. 秦艽不同配伍药对对风寒湿痹 RA 模型大鼠作用及特征图谱的研究[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2016.
- [4] 陶江涛. 黄芩桂枝五物汤加味治疗类风湿性关节炎临床研究[J]. 亚太传统医药,2017,13(12):137-139.
- [5] 罗小红,周娟,洪学志,等. 青蒿治疗难治性类风湿关节炎患者的疗效及对 TH17/Treg 细胞因子的影响[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(24):2451-2455.
- [6] 洪学志,刘佳,庄辰晨,等. 青蒿琥酯干预大鼠胶原诱导性关节炎中 Foxp3 的表达[J]. 重庆医学,2016,45(13):1729-1732.
- [7] 范永升,温成平,谢志军,等. 3 味解毒中药单用或不同组合对 MRL/lpr 小鼠分泌活性因子表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(12):1306-1309.
- [8] 匡唐洪,温成平. 温成平治疗系统性红斑狼疮临证经验[J]. 中华中医药杂志,2018,33(1):156-158.
- [9] 汪星,孙卫,张铁军. 乌头类有毒中药配伍减毒增效的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(18):327-331.
- [10] 邹霞辉. 双乌宣痹方剂的药效学研究以及组方的初步优化研究[D]. 广州:华南理工大学,2013.
- [11] Zhang YQ, Mao X, Guo QY, et al. Network pharmacology-based approaches capture essence of Chinese herbal medicines[J]. Chin Herb Med, 2016, 8(2):107-116.
- [12] 郭璐,夏道宗,骆叶姣,等. 基于网络药理学探讨土茯苓治疗痛风的作用机制[J]. 中草药,2019,50(6):1413-1418.
- [13] 严诗楷,赵静,窦圣姍,等. 基于系统生物学与网络生物学的现代中药复方研究体系[J]. 中国天然药物,2009,7(4):249-259.
- [14] 张晓囡,张军平,徐士欣,等. 基于网络药理学的黄连解毒汤治疗高血压潜在机制研究[J]. 中草药,2018,49(24):5865-5875.
- [15] Ru JL, Li P, Wang JN, et al. TCMS: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6:13.
- [16] Hong XZ, Liu J, Zhuang CC, et al. Artesunate interferes with Foxp3 expression in collagen-induced arthritis in rats[J]. Chongqing Med, 2016, 45(13):1729-1732.
- [17] Fan YS, Wen CP, Xie ZJ, et al. Effects of three detoxifying herbs alone or in different combinations on the expression of secretory activity factors in MRL/lpr mice[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2010, 30(12):1306-1309.
- [18] Kuang TH, Wen CP. Wen Chengping's clinical experience in the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(1):156-158.
- [19] Wang X, Sun W, Zhang TJ. Research progress on the combination of aconite toxic herbs to reduce toxicity and increase effectiveness[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2012, 18(18):327-331.
- [20] Zou XH. Pharmacodynamic study of Shuang Wu Xuan Palsy formula and preliminary optimization study of the formula[D]. Guangzhou:South China University of Technology, 2013.
- [21] Zhang YQ, Mao X, Guo QY, et al. Network pharmacology-based approaches capture essence of Chinese herbal medicines[J]. Chin Herb Med, 2016, 8(2):107-116.
- [22] Guo L, Xia DZ, Luo YJ, et al. Exploring the mechanism of action of Tu Fu Ling in the treatment of gout based on network pharmacology[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(6):1413-1418.
- [23] Yan SK, Zhao J, Dou SS, et al. Research system of modern Chinese medicine compounding based on system biology and network biology[J]. Chin J Nat Med, 2009, 7(4):249-259.
- [24] Zhang XN, Zhang JP, Xu SX, et al. A study on the potential mechanism of Huang Lian Detoxification Tang for the treatment of hypertension based on network pharmacology[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(24):5865-5875.
- [25] Ru JL, Li P, Wang JN, et al. TCMS: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6:13.

- [16] 陈皖晴,曹亚娟,吴建春,等. 基于网络药理学预测“人参-五味子”药对治疗肺癌的作用机制[J]. 中华中医药学刊,2020,38(10):177-182,293.
- Chen WQ,Cao YJ,Wu JC,et al. Predicting the mechanism of action of “Ginseng-Wu Wei Zi” in the treatment of lung cancer based on network pharmacology[J]. Chin Arch Tradit Chin Med,2020,38(10):177-182,293.
- [17] 曹亚娟,方媛,吴建春,等. 基于网络药理学预测北沙参治疗肺癌的作用机制[J]. 中华中医药学刊,2019,37(6):1302-1305,1541.
- Cao YJ,Fang Y,Wu JC,et al. Predicting the mechanism of action of northern ginseng in the treatment of lung cancer based on network pharmacology[J]. Chin Arch Tradit Chin Med,2019,37(6):1302-1305,1541.
- [18] Consortium U. UniProt:a worldwide hub of protein knowledge[J]. Nucleic Acids Res,2019,47(D1):D506-D515.
- [19] Szklarczyk D,Gable AL,Lyon D,et al. STRING v11:protein-protein association networks with increased coverage,supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. Nucleic Acids Res,2019,47(D1):D607-D613.
- [20] 刘志强,王博龙. 基于网络药理学探讨白花蛇舌草主要成分的抗癌机制[J]. 中成药,2018,40(8):1827-1832.
- Liu ZQ,Wang BL. Exploring the anti-cancer mechanism of the main components of *Phyllanthus alba* based on network pharmacology[J]. Chin Tradit Pat Med,2018,40(8):1827-1832.
- [21] 中国医学百科全书委员会. 中国医学百科全书. 卷 40-41,免疫性疾病、风湿病学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1992.
- Editorial Committee of the Chinese Medical Encyclopedia. Chinese Medical Encyclopedia-XL Immunological Diseases|| XLI Rheumatology [M]. Shanghai:Shanghai Scientific & Technical Publishers,1992.
- [22] 尹银华,杨艳芳,吴和珍,等. 基于网络药理学的虎杖抗炎活性成分及作用机制研究[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(6):659-664.
- Yin YH,Yang YF,Wu HZ,et al. Study on anti-inflammatory active components and mechanism of action of Tigrinum tigrinum based on network pharmacology[J]. Chin J Hosp Pharm,2020,40(6):659-664.
- [23] Rana R,Ranjit M,Bal M,et al. Sequence analysis of the K13-propeller gene in artemisinin challenging plasmodium falciparum isolates from malaria endemic areas of odisha,India;a molecular surveillance study[J]. Biomed Res Int,2020,2020:8475246.
- [24] Geroldinger G,Tonner M,Quirgst J,et al. Activation of artemisinin and heme degradation in *Leishmania tarentolae* promastigotes;a possible link[J]. Biochem Pharmacol,2020,173:113737.
- [25] Laleve A,Panozzo C,Kühl I,et al. Artemisinin and its derivatives target mitochondrial C-type cytochromes in yeast and human cells[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res,2020,1867(5):118661.
- [26] 孙凤利,杨立新,崔淑莲. 蒿秦风湿胶囊的质量研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(5):15-17.
- Sun FL,Yang LX,Cui SL. Study on the quality of Artemisia Chinensis Rheumatism Capsules[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae,2009,15(5):15-17.
- [27] 桂建雄,曹蕾,王斌,等. 青蒿素衍生物 SM934 抑制 TLR7/9 信号通路对系统性红斑狼疮小鼠 B 细胞的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(19):2343-2346.
- Gui JX,Cao L,Wang B,et al. Study on the effect of artemisinin derivative SM934 inhibiting TLR7/9 signaling pathway on B cells in mice with systemic lupus erythematosus[J]. Chin J Clin Pharmacol,2019,35(19):2343-2346.
- [28] 中国科学报. 青蒿素衍生物治疗红斑狼疮进入 II 期临床试验[J]. 高科技与产业化,2019,(7):11.
- China Science News. Artemisinin derivatives for lupus erythematosus enter phase II clinical trials[J]. High Technol Cormmer,2019,(278):11.
- [29] 黄平,廖玉丹. RP-HPLC 法测定毛鸡骨草中芹菜素-6,8-C-二葡萄糖苷含量[J]. 食品与药品,2011,13(9):337-340.
- Huang P,Liao YD. Determination of apigenin-6,8-C-diglucoside content in *Cnidium hirsutum* by RP-HPLC[J]. Food Drug,2011,13(9):337-340.
- [30] Al-Shalabi E,Alkhalidi M,Sunoqrot S. Development and evaluation of polymeric nanocapsules for cirsiol isolated from Jordanian *Teucrium polium* L. as a potential anticancer nanomedicine[J]. J Drug Deliv Sci Technol,2020,56:101544.
- [31] Oliveira AP,Silva ALN,Viana LGFC,et al. β -cyclodextrin complex improves the bioavailability and antitumor potential of cirsiol, a flavone isolated from *Leonotis nepetifolia* (Lamiaceae)[J]. Heliyon,2019,5(10):e01692.
- [32] Lim HJ,Jang HJ,Bak SG,et al. *In vitro* inhibitory effects of cirsiol on IL-6-induced STAT3 activation through anti-inflammatory activity [J]. Bioorg Med Chem Lett,2019,29(13):1586-1592.
- [33] Liu SS,Xu SM,Wei RR,et al. Keap1 cysteine 151 as a potential target for artemisitene-induced Nrf2 activation[J]. Biomed Res Int,2019,2019:5198138.
- [34] Chen J,Li WJ,Cui K,et al. Artemisitene suppresses tumorigenesis by inducing DNA damage through deregulating c-Myc-topoisomerase pathway[J]. Oncogene,2018,37(37):5079-5087.
- [35] Shen XL,Nielsen M,Witt MR,et al. Inhibition of [methyl-3H] diazepam binding to rat brain membranes *in vitro* by dinatin and skrofulen [J]. Acta Pharmacol Sin,1994,15(5):385-388.
- [36] Langa E,Pardo JJ,Giménez-Rota C,et al. Supercritical anti-solvent fractionation of *Artemisia absinthium* L. conventional extracts: tracking artemetin and casticin[J]. J Supercrit Fluids,2019,151:15-23.
- [37] Grossini E,Marotta P,Farruggio S,et al. Effects of artemetin on nitric oxide release and protection against peroxidative injuries in porcine coronary artery endothelial cells[J]. Phytother Res,2015,29(9):1339-1348.
- [38] Tunmann P,Isaac O. The constitution of artemisetin, a new flavonol [J]. Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges,1957,290/62(1):37-43.
- [39] 陈志娜,叶韬,刘梦香,等. 茵陈蒿不同溶剂提取物体外抗氧化活性分析[J]. 食品科技,2019,44(7):262-266.
- Chen ZN,Ye T,Liu MY,et al. In vitro antioxidant activity analysis of different solvent extracts of *Artemisia annua*[J]. Food Sci Technol,2019,44(7):262-266.
- [40] 冯艺飞,李文钊,王兆燃,等. 响应面法优化茵陈总黄酮提取工艺及成分结构的初步表征[J]. 食品工业科技,2019,40(21):192-197,215.

- Feng YF, Li WZ, Wang ZR, et al. Optimization of the extraction process and preliminary characterization of the composition structure of total flavonoids of *Inoceramus pinnatifida* by response surface methodology [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2019, 40(21): 192–197, 215.
- [41] Azhar M, Farooq AD, Haque S, et al. Cytotoxic and genotoxic action of *Tagetes patula* flower methanol extract and patuletin using the *Allium test* [J]. *Turk J Biol*, 2019, 43(5): 326–339.
- [42] Bogoyavlenskiy A, Turmagambetova A, Berezin V, et al. Anti-influenza properties of patuletin from *Tagetes patula* [J]. *J Biotechnol*, 2019, 305: S55.
- [43] Shen JY, Jia Q, Huang XH, et al. Study on pharmacokinetic and bioavailability of tamarixetin after intravenous and oral administration to rats [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2019, 2019: 6932053.
- [44] Chougouo RDK, Nguekeu YMM, Dzoyem JP, et al. Anti-inflammatory and acetylcholinesterase activity of extract, fractions and five compounds isolated from the leaves and twigs of *Artemisia annua* growing in Cameroon [J]. *SpringerPlus*, 2016, 5: 1525.
- [45] 杨璐, 崔换天, 刘相国, 等. 基于网络药理学的小柴胡汤治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 发热的可行性探讨 [J]. *中草药*, 2020, 51(7): 1761–1775.
- Yang L, Cui HT, Liu XG, et al. Exploring the feasibility of Xiao Chai Hu Tang for the treatment of fever in novel coronavirus pneumonia (COVID-19) based on network pharmacology [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(7): 1761–1775.
- [46] Bansal R, Sen SS, Muthuswami R, et al. Stigmasterol as a potential biomarker for amphotericin B resistance in *Leishmania donovani* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(4): 942–950.
- [47] Hossain A, Jayadeep A. Analysis of bioaccessibility of campesterol, stigmasterol, and β -sitosterol in maize by *in vitro* digestion method [J]. *J Cereal Sci*, 2020, 93: 102957.
- [48] 张帆, 马瑜瑾, 李世朋, 等. 山奈酚对 HepG2 细胞增殖的影响及诱导其凋亡的机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(1): 69–71.
- Zhang F, Ma YJ, Li SP, et al. Effect of kaempferol on the proliferation of HepG2 cells and the mechanism of induction of their apoptosis [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(1): 69–71.
- [49] 郭惠中. 中草药独活根茎提取物 β -谷甾醇 (β -sitosterol) 对瘢痕疙瘩成纤维细胞作用的实验研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- Guo HZ. Experimental study on the effect of β -sitosterol (β -sitosterol), an extract from the rhizome of the Chinese herb Doklam, on keloid fibroblasts [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2015.
- [50] Babu S, Krishnan M, Rajagopal P, et al. Beta-sitosterol attenuates insulin resistance in adipose tissue via IRS-1/Akt mediated insulin signaling in high fat diet and sucrose induced type-2 diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 873: 173004.
- [51] Güçlü O, Doğanlar O, Yüksel V, et al. FOLFIRI-mediated toxicity in human aortic smooth muscle cells and possible amelioration with curcumin and quercetin [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(2): 139–154.
- [52] Gao F, Tu XL, Ma X, et al. NiO@Ni-MOF nanoarrays modified Ti mesh as ultrasensitive electrochemical sensing platform for luteolin detection [J]. *Talanta*, 2020, 215: 120891.
- [53] Estakhri F, Panjehshahin MR, Tanideh N, et al. The effect of kaempferol and apigenin on allogenic synovial membrane-derived stem cells therapy in knee osteoarthritic male rats [J]. *Knee*, 2020, 27(3): 817–832.
- [54] Lin F, Luo XR, Tsun A, et al. Kaempferol enhances the suppressive function of Treg cells by inhibiting FOXP3 phosphorylation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(2): 859–865.
- [55] Turjanski AG, Vaqué JP, Gutkind JS. MAP kinases and the control of nuclear events [J]. *Oncogene*, 2007, 26(22): 3240–3253.
- [56] Peti W, Page R. Molecular basis of MAP kinase regulation [J]. *Protein Sci*, 2013, 22(12): 1698–1710.
- [57] 阙春燕. PRKCH-NOS2A 通路基因与缺血性脑卒中的关联研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- Kan CY. Association study of PRKCH-NOS2A pathway genes with ischemic stroke [D]. Changchun: Jilin University, 2012.
- [58] Huang Y, Feng GY, Cai JS, et al. Sin1 promotes proliferation and invasion of prostate cancer cells by modulating mTORC2-Akt and AR signaling cascades [J]. *Life Sci*, 2020, 248: 117449.
- [59] 殷玲, 周京国. 雄激素及其受体在痛风炎症反应中作用 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2013, 7(13): 6018–6020.
- Yin L, Zhou JG. The role of androgens and their receptors in the inflammatory response to gout [J]. *Chin J Clin Electron Ed*, 2013, 7(13): 6018–6020.
- [60] 徐宁, 刘湘源. 风湿性疾病致肺间质纤维化 179 例临床病例分析 [C]. 昆明: 第 17 次全国风湿病学学术会议论文集, 2012: 271–272.
- Xu N. Clinical case analysis of 179 cases of interstitial pulmonary fibrosis due to rheumatic diseases [C]. Kunming: The 17th NRS, 2012: 271–272.
- [61] 殷玲. 雄激素及其受体在原发性痛风性关节炎患者的变化及其临床意义 [D]. 南充: 川北医学院, 2013.
- Yin L. Changes of androgens and their receptors in patients with primary gouty arthritis and their clinical significance [D]. Nanchong: North Sichuan Medical College, 2013.
- [62] 王景靓, 徐晓峰, 张家国. 风湿定胶囊治疗类风湿关节炎模型大鼠的相关机制研究 [J]. *中国药业*, 2019, 28(17): 8–11.
- Wang JL, Xu XF, Zhang JG. Study on the mechanism related to the treatment of rheumatoid arthritis model rats with Feng Shu Ding capsule [J]. *China Pharm*, 2019, 28(17): 8–11.
- [63] 刘春芳, 何莲花, 王靖霞, 等. 风湿祛痛胶囊对类风湿关节炎滑膜 Akt 和 MAPK 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(13): 35–40.
- Liu CF, He LW, Wang JX, et al. Effects of rheumatic pain relief capsules on Akt and MAPK signaling pathways in rheumatoid arthritis synovium [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2019, 25(13): 35–40.
- [64] 胡雨峰. 桂枝芍药知母汤对 CIA 模型大鼠 Toll 样受体信号转导通路的作用和机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- Hu YF. Study on the effect and mechanism of Gui Zhi Shao Yao Zhi Mu Tang on Toll-like receptor signaling pathway in CIA model rats [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2012.

(责任编辑: 唐秋姗)