

# 枫香脂干预类风湿关节炎机制的分子对接研究

满 达<sup>1</sup>, 白明慧<sup>2</sup>, 木其尔<sup>3</sup>, 呼格吉乐<sup>1</sup>, 秀布松<sup>1</sup>, 黄树青<sup>2</sup>, 特木其乐<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古自治区国际蒙医医院治未病中心; <sup>2</sup>内蒙古自治区国际蒙医医院急诊科;

<sup>3</sup>内蒙古自治区国际蒙医医院点穴科; <sup>4</sup>内蒙古自治区国际蒙医医院脑病中心,呼和浩特市 010020

**摘要:**通过网络药理学和分子对接研究枫香脂治疗类风湿关节炎(RA)的作用机制。在TCMID平台及相关文献,通过筛选得到枫香脂有效活性成分13种,从相关数据库查找到活性成分治疗RA靶点有27个。构建“成分-靶点”、“靶点相互作用”网络,利用Metascape平台进行基因通路的富集分析,结果显示枫香脂治疗RA,主要通过调控MAPK14、PTGS2等靶点以及白介素-2相关的信号通路、MAPK信号通路等对RA发挥治疗作用。采用LeDock对成分与靶点进行分子对接后,M19与CTSK、G6PD、MAPK14、PTGS2,M8与G6PD、MAPK14,M6与PTGS2,M23与PTGS2之间 docking 值较高。枫香脂对RA的治疗,体现了蒙药多成分、多靶点、多途径的特点。

**关键词:**枫香脂;RA;网络药理学;分子对接

中图分类号:R932

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)6-0920-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.6.003

## Mechanism of Resina Liquidambaris intervention in rheumatoid arthritis based on molecular docking

MAN Da<sup>1</sup>, BAI Ming-hui<sup>2</sup>, MU Qi-er<sup>3</sup>,  
HU Ge-ji-le<sup>1</sup>, Xiu Bu-song<sup>1</sup>, HUANG Shu-qing<sup>2</sup>, TE Mu-qi-le<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Zhiweibing, Inner Mongolia International Mongolian Hospital;

<sup>2</sup>Department of Emergency, Inner Mongolia International Mongolian Hospital;

<sup>3</sup>Department of Dianxue, Inner Mongolia International Mongolian Hospital;

<sup>4</sup>Department of Naobing, Inner Mongolia International Mongolian Hospital, Hohhot 010020, China

**Abstract:** To investigate the mechanism of Resina Liquidambaris in the treatment of RA based on network pharmacology and molecular docking. According to TCMID platform and related literature, 13 kinds of effective active ingredients of Resina Liquidambaris were required, and 27 target of active ingredients for RA treatment was searched from SwissTargetPrediction, TTD, NHGRI, GWAS database. "Component-target network" and "target interaction network" was constructed based on Gephi software, which showed that Resina Liquidambaris play a role in the treatment of RA by acting on MAPK14, PTGS2 and other targets. Metascape was used for enrichment analysis of gene pathway. The results showed that Resina Liquidambaris play a role in the treatment of RA by acting on interleukin-2 related signal pathway and MAPK signal pathway, etc. After molecular docking of components and targets with LeDock, the higher docking scores are docking of M19 and CTSK, G6PD, MAPK14, PTGS2, M8 and G6PD, MAPK14, M6 and PTGS2, M23 and PTGS2. Therapeutic effect of Resina Liquidambaris on RA showed the characteristics of traditional Mongolian medicine as multi-components, multi-targets, and multi-pathways.

**Key words:** Resina Liquidambaris; network pharmacology; RA; molecular docking

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种累及周围关节的多系统、炎症性的自身免疫性疾病,

其病理特征为关节滑膜慢性炎症,侵犯下层软骨造成关节破坏,全世界每年的发病率大约1%~3%<sup>[1]</sup>。RA使患者承受长期的疼痛,致残率高,严重影响生活质量。其病因主要有遗传、感染、内分泌及寒冷、潮湿、疲劳外伤等。西药治疗RA的作用机制明确,但作用效果单一,其副作用多,需要和其他

收稿日期:2019-10-31 接受日期:2020-05-21

基金项目:内蒙古自治区政府标准化项目(2018-002);内蒙古自治区科技计划(201802118);中国民族医药学会科研项目(2017KYXN-M109-22)

\*通信作者 Tel:86-013847111531;E-mail:tmqyx01@163.com

药物联合使用效果更佳。蒙医上 RA 属于托列病的范畴,根据文献记载托列病分为齐素协日型、巴达干赫依型及协日乌素型 3 个证型。临幊上蒙药对 RA 治疗作用良好,副作用小,有着很大的研究空间。

枫香脂,又称“白云香”、“查干吉古勒”、“伯依嘎日”,为金缕梅科植物枫香树(*Liquidambar formosa* Hance)的干燥树脂。蒙医学认为白云香味苦、辛,性凉、燥、轻、锐;有燥脓及黄水,消肿,疗伤,止痛,解毒之功效。临幊主要应用于痛风、痹病、黄水病(包含托列病)、关节疼痛、疥癬、秃疮、白癜风、皮肤瘙痒等皮肤病及咽喉肿痛、乳腺炎等,是蒙医临幊上应用较广的药物之一。现代研究发现,枫香脂有效活性成分有 (+)-2-bornanone、ethyl iso-allo-cholate、 $\alpha$ -terpineol 等 13 种,具有抗菌、杀虫止痒、消肿止痛的功效<sup>[2]</sup>。枫香脂一直广泛应用于治疗 RA 的蒙医方剂中,如枫香脂十五味丸、云香十五味丸、风湿二十五味丸、孟根乌苏-18 等治疗 RA 的方剂中均有枫香脂。由于枫香脂含有多种活性成分多<sup>[3]</sup>,其治疗 RA 作用靶点及机制尚不完全明确,若按传统的提取分离到活性测定,时间长、难度大。

网络药理学由英国药理学家 Hopkins 在 2007 年提出,是基于系统生物学理论,运用各种组学、高通量筛选、网络分析等技术揭示“药物-靶点-疾病”间的复杂网络关系,打破既往单成分-单靶点-单疾病的研究模式,对预测中药多成分、多靶点、多途径的作用机制具有重要意义<sup>[4]</sup>。网络药理学是中药、蒙药研究领域最常见的技术之一。例如,Liang 等<sup>[5]</sup>基于网络药理学系统揭示了新天泰 1 号通过多成分-多靶点-多途径综合调控阿尔茨海默病的物质基础和生物学机制,Li 等<sup>[6]</sup>基于网络药理学探讨了全石榴“助胃火”治疗功能性胃肠病的作用机制,Man 等<sup>[7]</sup>通过计算机辅助的数据挖掘以及药理学方法,预测探讨蒙药治疗萨病的作用机制。

在此背景下,本次研究基于网络药理学方法与分子对接,对枫香脂有效活性成分治疗 RA 的作用机制进行研究,初步阐明其多成分-多靶点-多通路协同的作用机制,为后期进行生物学验证提供理论依据和研究方向。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据库与软件

TCMID 数据库(<http://www.megabionet.org/tcmid/>)、TCM-ID 数据库(<https://bigd.big.ac.cn/databasecommons/database/id/3017>)为用于查询药物

全部成分数据库;SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)预测小分子靶点;TTD 数据库(TTD,<http://db.idrblab.net/ttd/>)、NHGRI (<https://www.genome.gov/>)、GWAS (Genome-wide association analysis) 进行疾病靶标预测;STRING 在线数据库(<https://stringdb.org/>)中获取蛋白互作网络数据;Metascape 平台(<http://metascape.org>)进行富集分析;Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)进行蛋白名称、格式矫正。

Gephi 软件(下载地址 <https://gephi.org/>)构建“成份-靶点”互作用网络图和蛋白互作用网络图;LeDock (<http://lephar.com/>) 为基于网络药理学的预测和分析分子对接软件。

## 1.2 方法

### 1.2.1 枫香脂的成分来源

以“枫香脂”为关键词,从 TCMID、TCM-ID 平台及相关文献查询枫香脂的全部成分,利用 SwissADME 数据库,筛选出化合物的“GI absorption”(该数据中口服生物利用度的评价指标)标记为“High”,同时“LiBinski”(该数据库中类药性指数的评价指标)标记为“Yes”的活性成分。

### 1.2.2 活性成分作用靶点及 RA 作用靶点的获取

将上一步骤中得到的药物活性成分以 smile 格式逐一输入 SwissTargetPrediction 数据库,以物种“homo sapiens”为筛选条件,检索到相应的靶点,选取“probability”大于零的作用靶点。

从 TTD、NHGRI、GWAS 等数据库查找 RA 相关靶点,将各活性成分靶点与 RA 相关靶点进行比对,筛选出的共同靶点即为枫香脂治疗 RA 的靶点。

### 1.2.3 “成分-靶标”网络构建

将“1.2.1”项筛选出的枫香脂活性成分和“1.2.2”项得到的治疗 RA 的靶点导入 Gephi 软件中,构建枫香脂的“成分-靶点”网络。

### 1.2.4 靶点相互作用网络构建

通过数据库 String 获取枫香脂活性分子与 RA 相关靶标的相互关系,并将数据导入软件 Gephi 中构建靶标间相互作用网络,将节点设置为不同大小和颜色,用于反映 degree 值(连接度,即在网络中通过该点的边的个数)的大小。

### 1.2.5 信号通路富集分析

通过上述步骤取得关键靶点后,应用 Metascape 平台(<http://metascape.org>)进行信号通路富集分析,可视化展现主要信号通路,进一步分析枫香脂治

疗 RA 的可能作用机制。Metascape 平台是一个基因注释分析数据库,不仅能提供全面的功能注释,而且拥有数据库更新及时、使用免费、操作简便等特点。Metascape 有去除冗余的功能,把功能相近的通路合成为一个簇,显示更直观、清晰。将枫香脂治疗 RA 的预测疾病共有靶点导入 Metascape,设置物种为人,进行生物过程、通路分析,根据靶点数目的多少对结果进行排序,保留排名靠前的结果。

### 1.2.6 活性成分与相关靶点的分子对接

分子对接通过预测出受体和配体的结合构象和亲和力来进行小分子改造和设计,由此获得药物开发的依据。2016 年, Hou 等<sup>[8]</sup>对常用的 10 种分子对接软件进行对比后,发现 LeDock 对 2 002 个蛋白配体复合物的对接进行评估时有明显的优势。LeDocK 是由赵洪涛研发的分子对接软件,它在 AS-TEX 多样性集上实现了超过 90% 的姿势预测精度。

因此,本次分子对接软件选用了 LeDock 分子对接软件。利用 Uniprot PDB 数据库查找枫香脂作用于 RA 靶点的 PDB 格式,将 mol2 格式的枫香脂有效活性成分与 PDB 格式形式的靶点导入 Ledock 进行分子对接,通过所得 Docking Score 值分析对接分子与靶点之间的结合活性,分值越高说明分子与靶点的结合越牢固,并将对接结果以热图形式呈现。

## 2 结果

### 2.1 枫香脂的活性成分

TCMID、TCM-ID 平台及相关文献记载,枫香脂化学成分有 35 种。临床应用的枫香脂为阴干,而阴干的枫香脂样品中不含(Z,Z)-2,5-十五烯醇<sup>[9]</sup>,故本次研究中去掉(Z,Z)-2,5-十五烯醇。根据口服生物利用度和类药性指数筛选后符合标准有效活性成分有 13 种(见表 1)。

表 1 枫香脂的主要活性成分

Table 1 The active ingredients of Resina Liquidambaris

分子代号 Molecule code	名称 Name	SMILES 格式 Canonical SMILES	化学式 Formula
M1	( + ) -2-Bornanone	O = C1CC2C(C1(C)CC2)(C)C	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O
M2	( - ) -Myrtenol	OCC1 = CCC2CC1C2(C)C	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O
M6	1-Naphthalenol, 1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydro-1,6-dimethyl-4-(1-methylethyl)-, [1S-(1, α, 4, α, 4a, β, 8a, β)] -	CC1 = CC2C(CC1)C(C)(O)CCC2(C)C	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O
M8	2-Propenoic acid,3-phenyl-,1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl ester, endo-	O = C(OC1CC2C(C1(C)CC2)(C)C)C = Cc1ccccc1	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>
M10	Acetophenone	CC(=O)c1ccccc1	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O
M13	Bornyl acetate	CC(=O)OC1CC2C(C1(C)CC2)(C)C	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>
M16	Caryophyllene oxide	C = C1CCC2OC2(CCC2C1CC2(C)C)C	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O
M17	Cubenol	CC1 = CC2C(CC1)(O)C(C)CCC2(C)C	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O
M18	Epiglobulol	CC1CCC2C1C1C(C1(C)C)CCC2(C)O	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O
M19	Ethyl iso-allocholate	CCOC(=O)CCC(C1CCC2C1(C)C(O)CC1C2C(O)CC2C1(C)CCC(C2)O)C	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> O <sub>5</sub>
M23	Terpinen-4-ol	CC(C1 = CCC(CC1)(C)O)C	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O
M24	Z,Z-2,5-pentadecadien-1-ol	CCCCCCCCCC = CCC = CCO	C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> O
M28	α-Terpineol	CC1 = CCC(CC1)C(O)(C)C	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O

### 2.2 活性成分作用靶点及 RA 作用靶点的获取

从 SwissTargetPrediction 数据库中得到与枫香脂活性成分相对应的靶点共 479 个,去重后 288 个,获取 116 个 RA 疾病靶点,共同靶点 27 个,与这些靶点相对应的枫香脂的成分共 8 个(见表 2)。

### 2.3 “成分-靶点”网络构建

将枫香脂化学成分和枫香脂治疗 RA 的靶点导入 Gephi 软件,构建的“成分-靶点”网络(图 1),图

中含有 35 个节点,185 条边线。边线代表活性成分与潜在靶标的相互关联。可见,一种活性成分可以作用于多个靶点,同时多种成分也可作用于同一靶点。

### 2.4 靶点间相互作用网络的构建

将枫香脂活性成分治疗 RA 的 27 个靶点导入 String 数据库获取靶点间的相互作用关系,以 excel 格式下载靶点相互作用关系。将靶点相互作用邻接

表 2 枫香脂活性成分治疗 RA 的靶点

Table 2 Targets of Liquidambaris Resina active components in the treatment of RA

成分 Component	M1	M2	M6	M8	M17	M19	M23	M28
RA 疾病靶点 Disease target of RA	CTSK	LTB4R	G6PD	C5AR1	G6PD	BACE1	G6PD	G6PD
	G6PD	PTPN2	PDE4D	CNR2	PDE4D	CCR1	PDE4D	NR3C1
			PLA2G1B	CTSK	PLA2G1B	CDK2	PLA2G1B	PLA2G1B
			PPARA	ELANE	PPARA	CSF1R	PPARA	PPARA
			PTPN11	MAPK14	PTPN2	IL6ST	PTPN2	PTPN2
			PTPN2	P2RX7		JAK1		
				TSPO		JAK3		
						MAPK14		
						OPRD1		
						PRKCB		
						PTGS1		
						PTGS2		
						SYK		

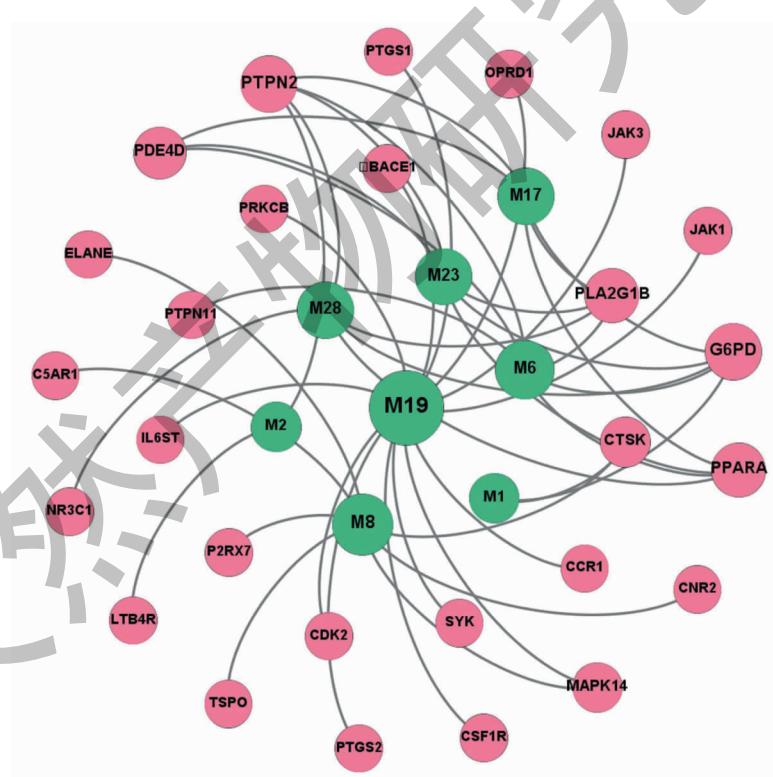


图 1 枫香脂“成分-靶点”网络

Fig. 1 "Composition-target" network of Resina Liquidambaris

表输入 Gephi 软件中,构建靶点间相互作用网络(图 2),其中包含 18 个节点,36 条边线。图 2 中,圆形节点代表靶点,边线代表靶标之间的相关性,节点面

积的大小表示靶点的“度”值大小,节点面积越大,表示其“度”值越大。由图可见,枫香脂治疗 RA 的作用机制主要与 JAK1、JAK3、MAPK14、PTGS2、PTP

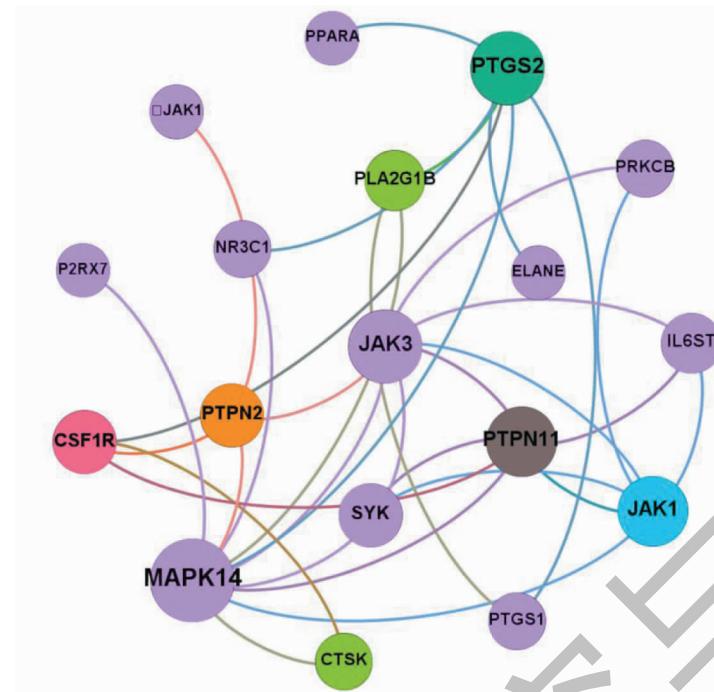


图 2 枫香脂-类风湿靶点互作用网络

Fig. 2 Interaction network of Resina Liquidambaris and RA target

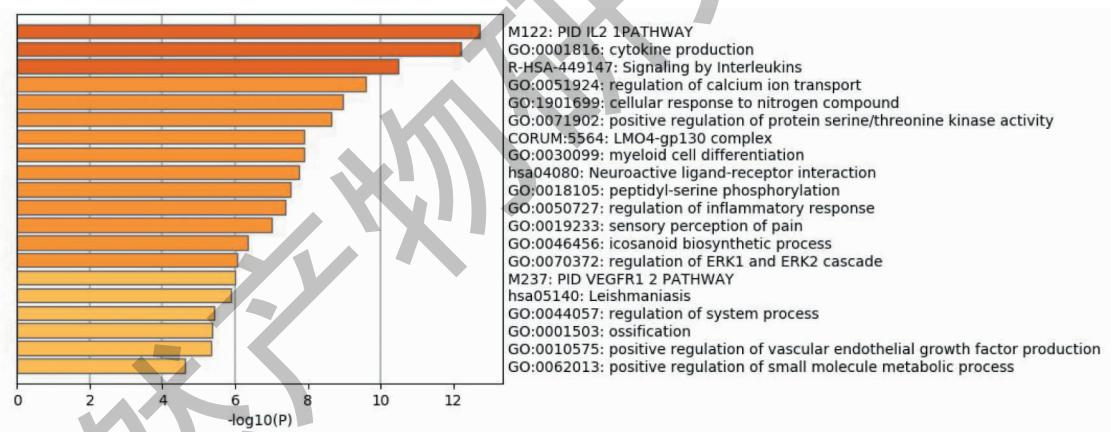


图 3 基于 Metascape 的富集分析

Fig. 3 Enrichment analysis based on Metascape

N11、PTPN2 等靶点相关。

## 2.5 生物学功能与信号通路分析-富集分析

将枫香脂活性成分靶点中治疗 RA 的 27 个靶点导入 Metascape 平台,物种选为“sapiens”,进行“custom analysis”,显示枫香脂治疗 RA 的靶标显著富集于白介素-2 通路、细胞因子的产生、白介素信号、钙离子运输的调节、白细胞介素对氮化合物的反应、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性的调节等通路及生物过程(图 3)。Metascape 有去除冗余的功能,把功能相近的通路合成一个簇,展开分析包还发现白介

素-6 相关的信号通路、MAPK 信号通路等主要信号通路包含在蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性的调节簇里面。

## 2.6 分子对接

将 mol2 格式的 M6、M8、M19、M23 等 4 个主要活性成分和 PDB 格式的 MAPK14、CTSK、G6PD、PTGS2 等 4 个最重要的靶点,导入 LeDock 进行分子对接,同时将对接结果绘制成立体热图(图 4),其中 E64、SA、SB2、NAP 分别是 MAPK14、CTSK、G6PD、PTGS2 等四个复合物中的配体。部分分子对接情况

见图 5~8, 图 5 和图 6 为分子对接 3D 展示图, 图 7 和图 8 为 2D 展示图。由于 PTPN2 等靶点尚没有配体结合结构, 所以为提高对接结果的可靠性, 本次只选择了已有配体结合结构的靶点进行分子对接验证。

### 3 讨论

本研究对获取的 13 种具有相关生物活性的化学成分进行分析, 发现大多成分有抗菌、抗炎及止痛作用。 $(+)$ -2-bornanone 具有杀虫止痒、消肿止痛

的功效<sup>[2]</sup>, ethyl iso-allocholate 具有抗菌、抗炎活性<sup>[10]</sup>, terpinen-4-ol 及其衍生物具有多种优良的生物活性, 如杀虫、杀螨、抗菌、抗癌、抗炎等<sup>[11]</sup>,  $\alpha$ -terpineol 的药理活性主要有抗菌活性<sup>[12]</sup>、抗痉挛作用<sup>[13]</sup>、抗炎作用<sup>[14]</sup>。某些细菌或病毒可能借助菌体蛋白与 RA 病人自身蛋白的交叉免疫反应而致病<sup>[2]</sup>。故上述活性成分可能通过抑菌、抗炎、止痛作用参与对 RA 的治疗。

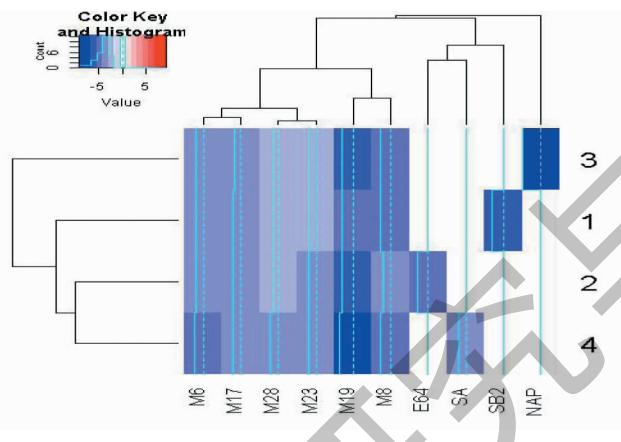


图 4 热图  
Fig. 4 Thermogram

注:热图颜色按对接分数从低到高蓝色由深逐渐变浅。1-MAPK14;2-CTSK;3-G6PD;4-PTGS2。Note: The color of the thermogram changes from low to high blue according to the docking score. 1-MAPK14;2-CTSK;3-G6PD;4-PTGS2.

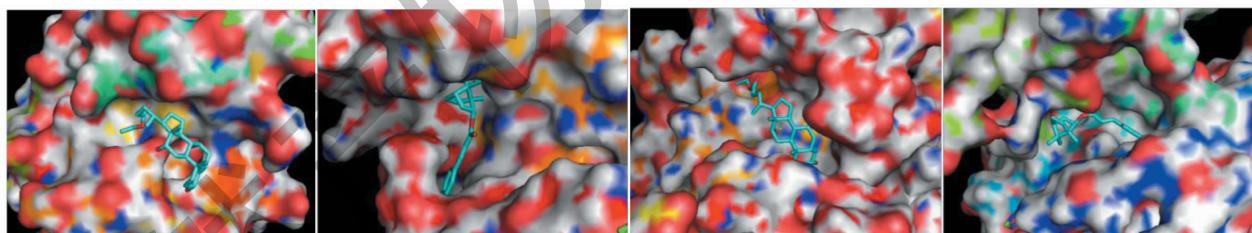


图 5 M8、M19 与 CTSK、G6PD、MAPK14 在活性口袋内的姿态  
Fig. 5 Posture of M8, M19, and CTSK, G6PD, MAPK14 in active pocket  
注:A:CTSK-M19;B:G6PD-M8;C:G6PD-M19;D:MAPK14-M8。

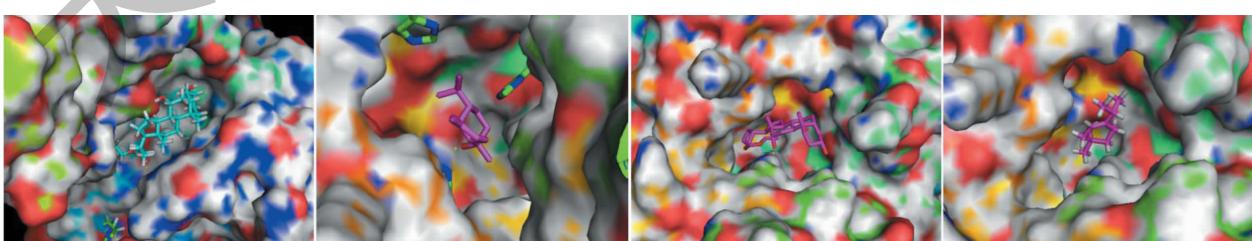


图 6 M6、M19、M23 与 MAPK14、PTGS2 在活性口袋内的姿态  
Fig. 6 Posture of M6, M19, M23 and MAPK14, PTGS2 in active pocket  
注:A:MAPK14-M19;B:PTGS2-M6;C:PTGS2-M19;D:PTGS2-M23。

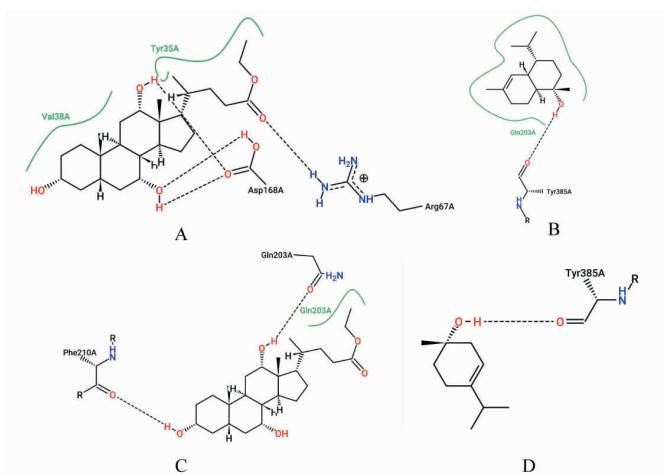


图 7 M8、M19 与 CTSK、G6PD、MAPK14 互作用的二维示意图

Fig. 7 Two dimensional schematic diagram of interaction between M8, M19, and CTSK, G6PD, MAPK14

注:虚线表示氢键作用;弧形线表示疏水作用,下同。A:CTSK-M19;B:G6PD-M8;C:G6PD-M19;D:MAPK14-M8。Note:Dotted line shows hydrogen bond action;arc line shows hydrophobic action,the same below. A:CTSK-M19;B:G6PD-M8;C:G6PD-M19;D:MAPK14-M8.

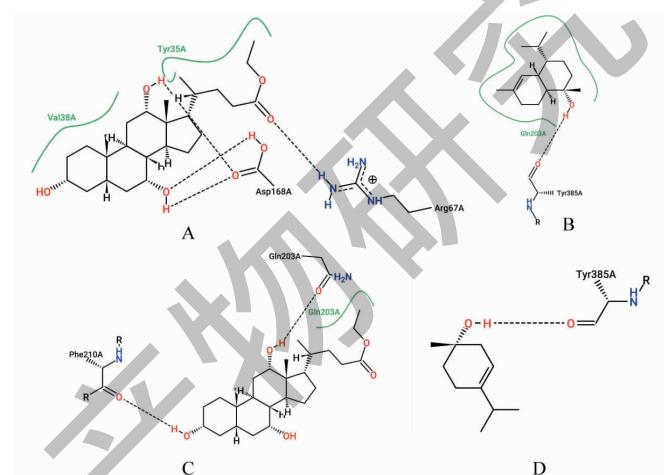


图 8 M6、M19、M23 与 MAPK14、PTGS2 互作用的二维示意图

Fig. 8 Two dimensional schematic diagram of interaction between M6, M19, M23 and MAPK14, PTGS2

注:A:MAPK14-M19;B:PTGS2-M6;C:PTGS2-M19;D:PTGS2-M23。

根据成分-靶点网络与靶点相互作用网络显示的 27 个治疗 RA 的靶点中, PLA2G1B、CTSK、MAPK14、G6PD、PTGS2 等靶点与炎症相关。Pla2g1b 为疼痛反应调节相关基因<sup>[15]</sup>。前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2) 也被称为 COX-2, 是前列腺素生物合成中的关键酶, 在炎症反应中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。此外, G6PD 是糖酵解途径的关键酶, 糖酵解活性的上调可导致 RA 患者关节滑膜增生、血管翳形成, 加剧炎症和骨质破坏, 抑制糖酵解可以缓解滑膜细胞的炎症反应<sup>[17]</sup>。由此推论, 枫香脂经调控 G6PD 参与糖酵解过程, 缓解滑膜细胞的炎症反应,

从而对 RA 起到治疗作用。

富集分析结果显示, 枫香脂可通过多种通路、生物过程发挥治疗 RA 的作用。有研究发现, IL-6 也是 RA 关节损伤中的主要介质之一, 在骨质破坏中也发挥重要作用。IL-6 主要是由活化的单核细胞产生, 可诱导 IL-17、IL-1、IL-2 等其他炎性细胞因子的产生和释放, 并加强其炎症破坏作用, 同时诱导 B 淋巴细胞合成和分泌免疫球蛋白、类风湿因子<sup>[18]</sup>。另外, MAPK 主要由细胞外信号调节激酶、c-Jun 氨基末端激酶(jun N-terminal kinase, JNK)、p38 组成, 在破骨细胞分化和存活中有重要意义。MAPK 的几

条信号途径在 RA 滑膜细胞中交叉起作用，并启动基因转录，产生一系列炎性细胞因子、基质蛋白降解酶等刺激滑膜细胞增生，衬里层增厚及关节软骨和骨组织的破坏，最终导致关节畸形<sup>[19]</sup>。CD4 + T 细胞介导的自身免疫反应在类风湿关节炎的发病过程中作用显著。目前的研究普遍认为，CD4 + T 细胞可分为 Th1 及 Th2 两种亚群，IL-2 主要由 CD4 + T 细胞的 Th1 亚群分泌，一旦机体发生 Th1 或 Th2 细胞占优势时，可导致发生 RA。也有文献报道，若类风湿关节炎患者血清中 IL-2 水平升高，说明其血清中 SB7-H3 水平亦发生异常，从而使 T 细胞活化过度，最终导致分泌 IL-2，从而影响类风湿关节炎的发生发展<sup>[20]</sup>。

将有效活性成分与参与度较高的靶点进行分子对接后显示，M19 与 CTSK、G6PD、MAPK14、PTGS2，M8 与 G6PD、MAPK14，M6 与 PTGS2，M23 与 PTGS2 配对评分较高，易于形成稳定的结合构象。提示这些成分在治疗 RA 中具有重要作用，可作为未来枫香脂成分提取用于治疗 RA 的研究对象。本研究单纯从网络药理学角度来认识和了解枫香脂治疗类风湿关节炎的作用机制，未能将网络药理学与动物/细胞实验相结合，接下来还要对网络药理学所得结果与结论进行后续的实验验证。

本研究通过网络药理学研究、分子对接，阐述了枫香脂活性成分主要作用靶点以及相互作用途径的特点。通过分析发现，枫香脂的 (+)-2-bornanone、ethyl iso-allocholate、 $\alpha$ -terpineol 等 13 种成分通过 PLA2G1B、MAPK14、CTSK、G6PD、PTGS2 等靶点及白介素-2、白介素-6、MAPK 等信号通路发挥作用。枫香脂对 RA 的治疗体现了蒙药多成分、多靶点、多途径的特点，也符合多靶点联合药物治疗 RA 的未来趋势。最后，本次研究通过分子对接验证了网络药理学数据的可靠性，对后续深入研究枫香脂治疗 RA 的分子机制奠定了基础。

## 参考文献

- Xia WJ, Liu YQ, Cong L. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (Anti-CCP) and rheumatoid factor (RF) in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) [J]. Chin Foreign Med Treat (中外医疗), 2011, 4:9-10.
- Qian WH, Cao YL, Wu JJ, et al. Determination of dexamethasone acetate and camphor in Dibingchun Liniment by HPLC [J]. Chin Med Herald (中国医药导报), 2016 (21): 142-145.
- Li JM, Song QH, Geng HY. Effects of dry-in-the-shade on volatile oil contents of Resina Liquidambaris [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2014, 36:813-818.
- Wang X, Wu QM, Huang CY, et al. Mechanism of *Stragalus membranaceus* Bunge and *Atractylodes lancea* DC. on glucose and lipid metabolism in diabetic kidney disease based on network pharmacology [J]. Nat Prod Res (天然产物研究与开发), 2019, 31:2051-2057.
- Liang SY, Zeng YC, Jiang QQ, et al. Prevention and treatment mechanism of compound Xintiantai 1 based on network pharmacology [J/OL]. Chin Tradit Pat Med (中成药): 1-9 [2020-04-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20190920.1315.002.html>.
- Li JL, Wang CL, Cai SZ, et al. Based on the network pharmacology to explore the mechanism of "stomach fire" of pomegranate in the treatment of functional gastrointestinal diseases [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2019, 9:2240-2245.
- Man D, Mu QE, Bai MH, et al. Exploration on the mechanism of mongolian medicine in the treatment of Sa disease with computer [J]. World Chin Med (世界中医药), 2018, 13: 3166-3171.
- Wang Z, Sun H, Yao X, et al. Comprehensive evaluation of ten docking programs on a diverse set of protein - ligand complexes: the prediction accuracy of sampling power and scoring power [J]. Phys Chem Chem Phys, 2016, 18:12964-12975.
- Li JM, Song QH, Geng HY, et al. Effects of dry-in-the-shade on volatile oil contents of Liquidambaris Resina [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2014, 4:813-818.
- Premlata S, Krishan KM, Padma K. Gas Chromatography - mass spectrometric analysis of acetone extract of (Dhaman Grass) [J]. Int J Sci Nat, 2015, 6:652-661.
- Lei P, Ding XJ, Wu YY, et al. Synthesis and insecticidal activity of terpinen-4-ol derivatives containing oxime ether [J]. Chin J Org Chem (有机化学), 2019, 39:2070-2074.
- Savlthiry N, Cheong TK, Oriel P. Production of alpha-terpineol from *Escherichia coli* cells expressing thermostable limonene hydratase [J]. Appl Biochem Biotechnol, 1997, 63-65: 213-220.
- De SD, Quintans LJ, De AD. Evolution of the anticonvulsant activity of  $\alpha$ -terpineol [J]. Pharm Biol, 2007, 45 (1): 69-70.
- Held S, Schieberle P, Somoza V. Characterization of  $\alpha$ -terpinen-4-ol as an anti-inflammatory component of orange juice by *in vitro* studies using oral buccal cells [J]. J Agr Food Chem, 2007, 55:8040-8046.