

基于网络药理学和分子对接探讨金钱草治疗痛风的作用机制

王佰灵^{1,2}, 罗伦^{1,2}, 戈振凯¹, 邱婧然¹, 王源¹, 黄婉君¹, 郝新才^{1,2,3}, 赵永恒^{1,2,3*}

¹湖北医药学院药学院; ²武当特色中药研究湖北省重点实验室;

³湖北省药用植物综合利用工程技术研究中心, 十堰 442000

摘要:本研究采用网络药理学和分子对接方法探讨金钱草治疗痛风的作用机制。通过检索 TCMSp、TCMID、ETCM、Sym-Map、BATMAN-TCM 数据库,并在 PubMed、中国知网、万方数据库进行文献挖掘,获取金钱草活性成分;通过 GeneCards、TTD、OMIM 和 DisGeNET 数据库收集痛风靶点,并将活性成分靶点与疾病靶点取交集,得到金钱草治疗痛风的预测靶点;采用 Cytoscape 软件构建活性成分-预测靶点的网络;应用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建靶点蛋白互作网络;采用分子对接对网络分析结果进行验证;通过 RStudio 软件进行 GO 和 KEGG 通路的富集分析。结果筛选得到金钱草 15 个活性成分,涉及 99 个作用靶点,其中,主要活性成分包括槲皮素、山奈酚、异鼠李素等;核心靶点包括 IL6、AKT1、MAPK8、IL1B、JUN、MAPK1、VEGFA、CXCL8、PTGS2、EGF、MMP9、RELA、CCL2 等;分子对接显示主要活性成分与核心靶点具有较好的结合活性。富集到 GO 生物过程 (biological process) 1 999 条、分子功能 (molecular function) 137 条、细胞组分 (cellular component) 55 条;KEGG 通路 133 条,包括 TNF、IL-17 等信号通路。本研究初步揭示了金钱草可能通过多个成分,多个靶点,多条信号通路协同发挥治疗痛风的作用,为其深入研究提供了基础。

关键词:网络药理学;分子对接;金钱草;痛风;作用机制

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)5-0859-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.5.018

Action mechanism of *Lysimachiae Herba* in the treatment of gout based on network pharmacology and molecular docking

WANG Bai-ling^{1,2}, LUO Lun^{1,2}, GE Zhen-kai¹, QIU Jing-ran¹,

WANG Yuan¹, HUANG Wan-jun¹, HAO Xin-cai^{1,2,3}, ZHAO Yong-heng^{1,2,3*}

¹School of Pharmaceutical Sciences, Hubei University of Medicine; ²Hubei Key Laboratory of Wudang Local Chinese Medicine Research;

³Hubei Provincial Technology and Research Center for Comprehensive Development of Medicinal Herbs, Shiyan 442000, China

Abstract: To explore the action mechanisms of *Lysimachiae Herba* for the treatment of gout disease, network pharmacology and molecular docking method were applied. Ingredients of *Lysimachiae Herba* and drug targets were detected and fished based on TCMSp, TCMID, ETCM, Sym-Map, BATMAN-TCM database, and the literature data from PubMed, CNKI, and WANFANGD database. The targets related to gout were searched based on GeneCards, TTD, OMIM, and DisGeNET database. The ingredients-gout-target targets were collected by matching ingredients -targets and disease-targets. The ingredients-targets network and protein interaction network (PPI) was drawn through the STRING database and Cytoscape software. The molecular docking was carried out to verify the results of network analysis. Gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed by utilizing the CludterProfiler Software package of RStudio software. 15 active ingredients, including quercetin, kaempferol, isorhamnetin, etc., and 99 important targets, including IL6, AKT1, MAPK8, IL1B, JUN, MAPK1, VEGFA, CXCL8, PTGS2, EGF, MMP9, RELA, CCL2, etc. were fished out. Docking results showed that the predicted active ingredients had a good binding activity with the key tar-

收稿日期:2020-10-26 接受日期:2021-03-05

基金项目:湖北省教育厅科学技术研究项目(B2019105, B2020104);十堰市科技局科研项目(19Y21);国家级大学生创新创业训练计划(202010929011)

*通信作者 Tel:86-719-18772856829; E-mail:yonghengzhao@126.com

gets. GO enrichment items were obtained, including the 1 999 biological process, 137 molecular functions, and 55 cellular components. And 133 KEGG pathways were obtained, including the TNF signaling pathway, IL-17 signaling pathway, etc. The study revealed that *Lysimachiae Herba* may play therapeutic effect of gout disease through regulating multiple ingredients, multiple pathways, and multiple targets, which provide a basis for the further study of *Lysimachiae Herba*.

Key words: network pharmacology; molecular docking; *Lysimachiae Herba*; gout; action mechanism

痛风是由尿酸排泄障碍和(或)嘌呤代谢紊乱而引起的血尿酸增高的代谢性疾病^[1]。痛风常引起关节的疼痛、畸形和肾脏损害,多并发于高血压、糖尿病和心血管等疾病。因饮食结构改变,痛风患病率呈现逐年增加趋势,且发病率与年龄呈正相关,80岁以上痛风发病率高达12%。西医治疗痛风常采用尿酸生成抑制药物(如别嘌醇)、尿酸排泄促进药物(如来辛奴拉、曲尼司特等)、抗炎药物(非甾体抗炎药、秋水仙碱)以及皮质激素类等进行治疗,是以纠正高尿酸血症,防止痛风发作为目的。但由于不良反应明显,需长期服药,导致患者顺应性差,使其应用受到限制。

中医药治疗痛风具有多靶点、疗效好、安全性高等特点,在降低尿酸水平、抗炎等方面具有西医无法代替的优势。痛风,属中医“痹证”范畴,又称之为“白虎历节”、“湿病”等。金钱草具有利湿退黄,利尿通淋等功效,用于湿热黄疸,石淋,热淋,小便涩痛等证^[2]。金钱草复方能够明显改善痛风患者的症状,在临床上取得了较好的疗效^[3]。现代药理研究表明,金钱草可使高尿酸血症小鼠血清尿酸水平下降^[4]。金钱草总黄酮可使血清肌酐、尿素氮水平以及小鼠肾脏指数降低,黄嘌呤氧化酶以及腺苷脱氨酶的活性减弱,降低血清 TNF- α 、COX-2、MCP-1 水平,改善肾脏病变以及恢复胸腺、脾脏免疫器官的萎缩^[5]。目前对于金钱草治疗痛风的药效成分及作用机制尚缺乏系统认识。因此,本研究借助网络药理学的方法从整体上探讨金钱草治疗痛风的潜在药效成分、作用靶点及信号通路,为金钱草的进一步研究及临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 金钱草活性成分及靶点的收集

以“金钱草”、“Jin Qian Cao”、“Christina Loosestrife”或“Herba Glechomae Longitubae”为检索词,检索 TCMSp 数据库(<http://tcmsp.w.com/tcmsp.php>)、TCMID 数据库(<http://119.3.41.228:8000/tcmid/>)、ETCM 数据库(<http://www.temip.cn/ETCM/>)、Sym-Map 数据库(<https://www.symmap.org/search/>)、BATMAN-TCM 数据库(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>),并在 PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)、中国知网、万方数据库进行文献挖掘,获取金钱草化学成分。

以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(drug-like, DL) ≥ 0.18 作为筛选条件,从而得到活性成分。活性成分的作用靶点从 TCMSp 数据库中获得,把靶点名称输入 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>),获得相应的人源靶点基因名称。

以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(drug-like, DL) ≥ 0.18 作为筛选条件,从而得到活性成分。活性成分的作用靶点从 TCMSp 数据库中获得,把靶点名称输入 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>),获得相应的人源靶点基因名称。

1.2 痛风相关靶点的收集

以“gout”、“hyperuricemia”、“chronic gout”、“chronic gouty arthritis”、“gout acute”或“primary gout”为检索词,在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、Therapeutic Target Database (TTD) (<http://db.idrblab.net/ttd/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)和 DisGeNET (<https://www.disgenet.org/search>)数据库中,检索痛风潜在靶点信息。利用 UniProt 数据库,设定物种为“Homo sapiens”,对靶点命名进行规范化处理,得到官方名称。

1.3 潜在作用靶点的预测

分别将金钱草活性成分的相关靶点及痛风相关靶点,输入韦恩图在线软件(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>),获取两者交集,即为金钱草治疗痛风的潜在作用靶点。

1.4 “活性成分-预测靶点”网络的构建

将活性成分和潜在作用靶点导入 Cystoscope 3.7.2 软件进行“活性成分-预测靶点”网络构建、分析和可视化。

1.5 蛋白互作网络(PPI)的构建

将交集靶点输入到 STRING 11.0 数据库中构建蛋白互作网络。设定物种为“Homo sapiens”,最低相互作用阈值设为高置信度 0.7,简化显示设置为“hide disconnected nodes in the network”,其余参数保持默认,获得蛋白互作关系,并导出蛋白相互作用关系的 TSV 格式的数据文件。选取文件中的 node1、node2 和 Combined score 三列导入到 Cyto-

scape3.7.2 中,利用“NetworkAnalyzer”工具,设置节点颜色与大小反映 Degree 值大小,边的粗细反应 Combined score 的高低,构建 PPI 图。

1.6 分子对接

利用 Vina 软件对主要活性成分及核心靶点进行分子对接,以评价网络分析预测的可靠性。首先,准备配体和受体:使用 ChemBioDraw 3D 软件绘制活性成分的三维结构,并以 mol2 格式保存,使用 AutoDock TOOLS 保存为 pdbqt 格式。从 RCSB 蛋白质数据库(PDB)(<http://www.rcsb.org/>)下载关键靶点的晶体结构,用 PyMOL 软件删除配体,并用 AutoDock TOOLS 进行加氢和除水等修饰,保存为 pdbqt 格式。其次,准备对接和评分参数,包括网格

参数文件,地图文件,对接参数文件。最后,利用 Vina 软件进行分子对接。

1.7 靶点的基因本体(GO)分析和通路注释

利用 RStudio 软件中 CludterProfiler 包进行 GO 富集分析和 KEGG 代谢通路分析,并选取 *P*-value 排名靠前的分析结果以图的形式展示。

2 结果

2.1 金钱草治疗痛风的活性成分及靶点的获取

从数据库中共检索到金钱草相关成分 356 个。根据 $DL \geq 0.18$ 和 $OB \geq 30\%$ 的条件筛选,获取每个活性成分所涉及的潜在靶点,通过 UniProt 数据库比对校正后去重,共获得共获得 15 个活性成分(见表 1)和 190 个潜在靶点。

表 1 金钱草治疗痛风潜在成分

Table 1 Potential active components in the treatment of gout in *Lysimachiae Herba*

分子标识 Mol ID	分子名称 Molecule name	分子量 Molecular weight	口服生物利用度 OB(%)	类药性 DL	来源 Source
MOL001689	金合欢素 Acacetin	284.28	34.97	0.24	TCMSP、Sym-Map
MOL002341	橙皮素 Hesperetin	302.30	70.31	0.27	TCMSP、Sym-Map
MOL000354	异鼠李素 Isorhamnetin	316.28	49.6	0.31	TCMSP、Sym-Map
MOL000359	谷甾醇 Sitosterol	414.79	36.91	0.75	TCMSP、Sym-Map、TCMID
MOL000422	山奈酚 Kaempferol	286.25	41.88	0.24	TCMSP、Sym-Map
MOL000073	(+)-表儿茶素 Ent-epicatechin	290.29	48.96	0.24	TCMSP、Sym-Map
MOL000098	槲皮素 Quercetin	302.25	46.43	0.28	TCMSP、Sym-Map、TCMID
MOL004328	柚皮素 Naringenin	272.27	59.29	0.21	[6]
MOL000006	木犀草素 Luteolin	286.25	36.16	0.25	[6,7]
MOL009009	(+)-皮树脂醇(+)-Medioresinol	388.45	87.19	0.62	[6]
MOL003044	金圣草(黄)素 Chryseriol	300.28	35.85	0.27	[6]
MOL002322	异牡荆素 Isovitexin	432.41	31.29	0.72	[6]
MOL001792	甘草素 Liquiritigenin	256.27	32.76	0.18	[6]
MOL005190	圣草酚 Eriodictyol	288.27	71.79	0.24	[7]
MOL004083	槲柳黄素 Quercetin 4'-methyl ether	316.28	32.86	0.31	[7]

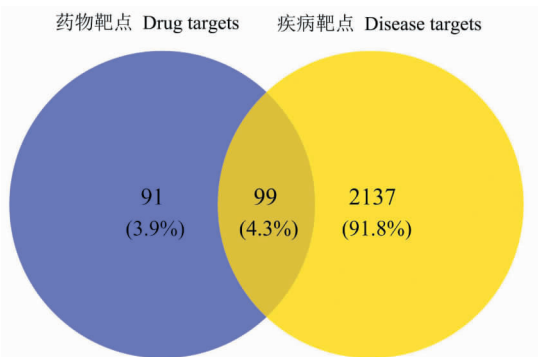


图 1 疾病靶点与活性成分靶点交集的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of active components-disease intersecting targets

2.2 痛风相关靶点的收集

以“gout”、“hyperuricemia”、“chronic gout”、“chronic gouty arthritis”、“gout acute”或“primary gout”为检索词,分别从 Genecards、TTD、DisGeNET 和 OMIM 中检索到 1 457、17、693 和 384 个与痛风相关靶点,去除重复的,共有 2 236 个。将金钱草活性成分的 190 个靶点与痛风的 2 236 个靶点取交集后,共获得 99 个交集靶点。

2.3 “活性成分-预测靶点”网络的构建

将活性成分和相应靶点导入 Cytoscope 3.7.2 软件即得到“活性成分-预测靶点”网络图(图 2),其中每条边代表活性成分与作用靶点之间的关系,椭

圆形代表靶点、V 形代表药物成分。在网络图中,共包含 114 个节点,其中化合物节点 15 个,靶点节点 99 个。相互作用的边 432 条,靶点与成分的平均度值为 3.79。其中,槲皮素(querceetin)、木犀草素(luteolin)、山奈酚(kaempferol)、柚皮素(naringenin)、异鼠李素(isorhamnetin)、金合欢素(acacetin)、金圣草(黄)素(chryseriol)、甘草素(liquiritigenin)、圣草酚(eriodyctiol)、槲柳黄素(querceetin 4'-methyl ether)等的度值较高,均能与 4 个以上的靶点相连接,推测这 10 个成分可能是金钱草发挥治疗痛风作用的主要活性成分,体现了金钱草治疗痛风是通过协调多成分、多靶点发挥作用的。

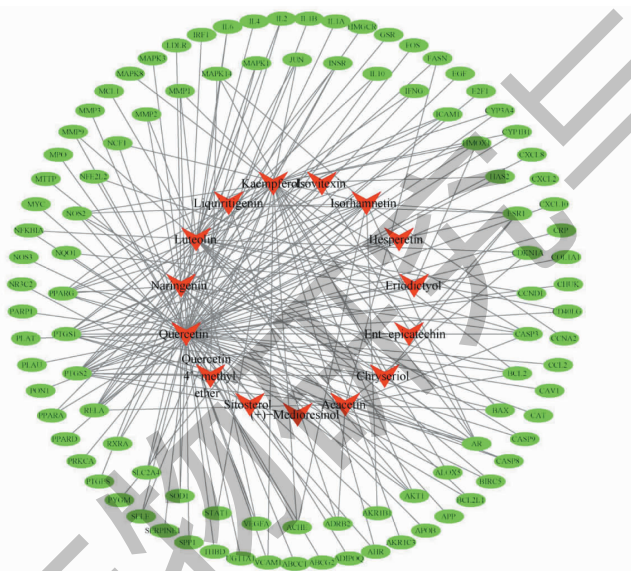


图 2 活性成分-预测靶点相互作用网络

Fig. 2 The diagram of active components-targets

2.4 蛋白互作网络(PPI)的构建

将筛选得到的 99 个共同靶点导入到 STRING 11.0 数据库并利用 Cytoscope 3.7.2 软件构建 PPI 图(图 3)。图中圆形节点表示不同的基因蛋白,节点连线表示蛋白之间的作用关系。圆形节点的颜色和大小表示 degree 值的大小,节点越大表示 degree 值越大,颜色由橙变绿则相应的 degree 值则由大变小,节点连线的粗细表示 combine score,边越粗,combine score 越高。IL6、AKT1、MAPK8、IL1B、JUN、MAPK1、VEGFA、CXCL8、PTGS2、EGF、MMP9、RELA、CCL2、MYC、ICAM1、MAPK3、IL10、CASP3、STAT1、MAPK14、FOS、HMOX1、CCND1、MMP2、IL2、IL4、APP、PPARG、VCAM1、ESR1、NOS3、CRP、AR、BCL2L1、NFKBIA、CASP8、IFNG、SERPINE1、IL1A

的 Degree 值均大于中位数 16,对金钱草治疗痛风具有重要意义,认为其为重要靶点。其中靶点 IL6、AKT1、MAPK8、IL1B、JUN、MAPK1、VEGFA、CXCL8、PTGS2、EGF、MMP9、RELA、CCL2 的 Degree 值大于中位数的 2 倍,表明这些靶点为金钱草治疗痛风的核心靶点。

2.5 分子对接

PPI 中具有较高 Degree 值的节点,被认为是核心靶点。将“2.4 项下”筛选出的 13 个核心靶点与金钱草中 10 个主要活性成分进行分子对接验证,对接结果见表 2,其热图见图 4。对分子对接来讲,结合能(affinity)越小,表示配体与受体结合的越牢固,结合能低于-5.0 kcal/mol 表明具有良好的结合活性。结果显示,主要活性成分与核心靶点的结合能

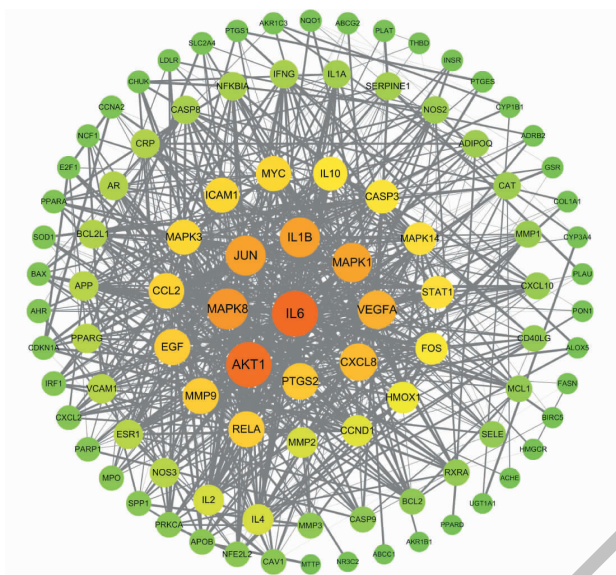


图3 金钱草治疗痛风潜在作用靶点相互作用网络图

Fig. 3 The PPI network of potential targets related gout of *Lysimachiae Herba*

介于-5.2 kcal/mol 与-9.9 kcal/mol 之间,表明金钱草主要活性成分与核心靶点具有较好的结合活性,预测结果较为可靠。

为明确靶点蛋白与所对应成分之间的结合活性,本研究选取4个对接能量较小的结果进行展示。其对接模式见图5,结果表明,quercetin与PTGS2中的ARG-377、ASN-376、VAL-229、ASN-538、TYR-374

和GLN-374等6个残基结合;luteolin与PTGS2中的ARG-377、ASN-376、VAL-229、ASN-538和GLN-374等5个残基结合;quercetin 4'-methyl ether与PTGS2中的CYS-36、GLN-136、TYR-131、GLY-45和GLU-466等5个残基结合;eriodictyol与PTGS2中的ASP-125、CYS-47、ARG-44和ARG-469等4个残基结合,均具有良好的结合位点。

表2 主要活性成分与核心靶点的分子对接结果

Table 2 Molecular docking results of active components and core targets

化合物 Compound	结合能 Affinity (kcal/mol)												
	IL6	AKT1	MAPK8	JUN	IL1B	MAPK1	VEGFA	CXCL8	PTGS2	RELA	MMP9	EGF	CCL2
金合欢素 Acacetin	-6.5	-7.7	-8.0	-5.9	-7.1	-8.6	-6.0	-7.3	-9.4	-7.7	-7.0	-5.7	-6.1
异鼠李素 Isorhamnetin	-7.0	-7.6	-7.8	-5.9	-6.8	-8.4	-5.9	-7.1	-9.3	-7.4	-6.7	-5.5	-5.6
山奈酚 Kaempferol	-6.8	-7.8	-7.3	-5.8	-6.8	-8.7	-6.0	-7.1	-9.1	-7.7	-6.6	-5.4	-5.8
槲皮素 Quercetin	-7.0	-7.7	-7.6	-5.9	-6.8	-8.7	-5.8	-7.4	-9.9	-7.6	-6.9	-5.8	-5.8
柚皮素 Naringenin	-6.5	-7.0	-7.0	-5.8	-6.8	-7.6	-5.7	-6.6	-8.6	-6.8	-6.9	-5.8	-5.6
木犀草素 Luteolin	-7.0	-7.9	-7.8	-6.0	-7.5	-8.8	-5.8	-7.6	-9.7	-7.7	-7.3	-6.0	-6.2
金圣草(黄)素 Chryseriol	-6.9	-7.8	-7.9	-6.0	-7.2	-8.6	-5.8	-7.2	-9.1	-7.8	-6.8	-5.8	-6.0
甘草素 Liquiritigenin	-6.7	-8.2	-7.6	-6.5	-7.0	-9.0	-6.0	-7.4	-9.0	-7.4	-8.2	-5.2	-5.6
圣草酚 Eriodictyol	-6.9	-8.1	-7.6	-6.0	-7.6	-9.0	-5.8	-7.4	-9.6	-7.6	-7.0	-5.7	-6.2
槲柳黄素 Quercetin 4'-methyl ether	-6.5	-7.5	-7.6	-5.9	-7.1	-8.7	-5.9	-7.6	-9.8	-7.5	-6.9	-5.6	-5.9

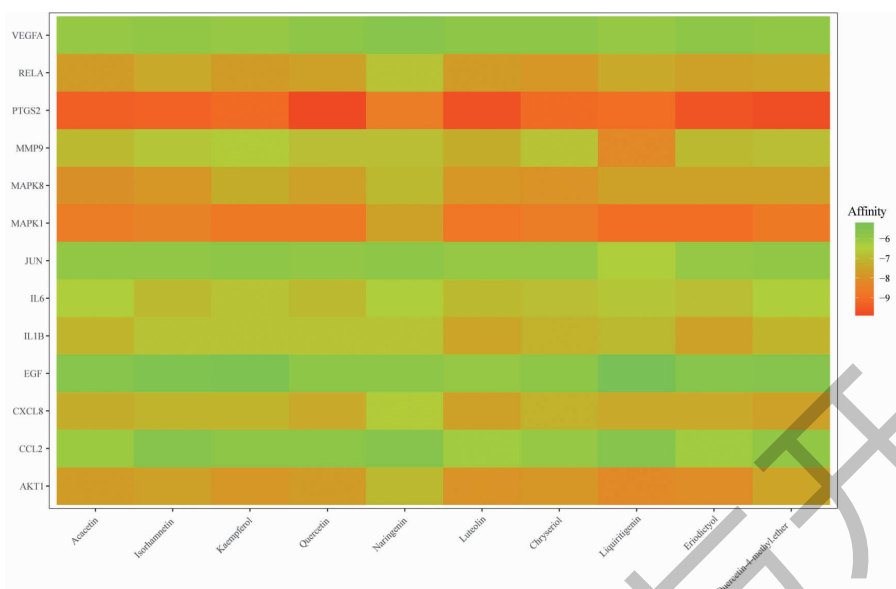


图4 分子对接能量热图
Fig. 4 Molecular docking heat-map

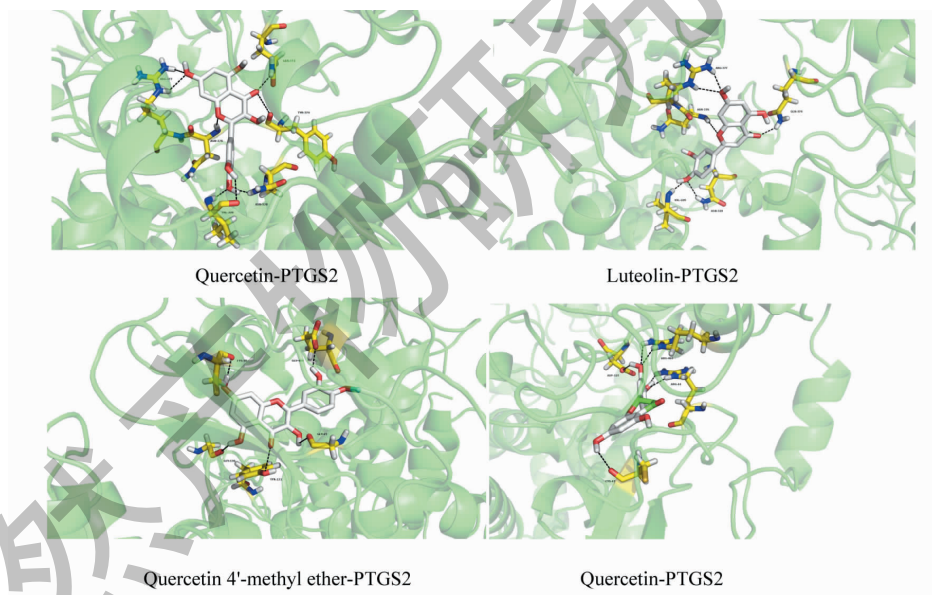


图5 金钱草部分活性成分与核心靶点的对接模式图

Fig. 5 Molecular docking models of active components acting on core targets of *Lysimachiae Herba*

2.6 基因本体(GO)分析和通路注释

根据 $P < 0.05$ 进行 GO 富集分析,选取 P-value 排名前 15 的分析结果进行展示(图 6)。其中,生物过程(biological process)共富集到 1 999 条,占 91.24%,为主要过程,主要涉及有毒物质的反应、氧化应激反应、细胞外刺激反应、细菌起源分子反应、营养水平的反应等。分子功能(molecular function)共富集到 137 条,占 6.25%,主要涉及细胞因子受

体结合、蛋白质异二聚活性、受体调节活性、辅因子结合、受体配体活性等。细胞组分(cellular component)共富集到 55 条,占 2.51%,主要涉及膜筏、膜微区、膜区、核染色体部分等。体现了金钱草可能通过调控多个 GO 功能来治疗痛风。

根据 $P < 0.01$ 进行 KEGG 通路富集分析,共富集到 133 条通路。选取 P-value 排名前 20 的通路进行做图(图 7)。图中,节点越大代表富集到的靶点

数量越多,节点的颜色越红代表 P -value 越大。因此红色节点越大,该信号通路越重要。其中,TNF 信号通路等属于信号传导通路;糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、乙型肝炎、卡波氏肉瘤相关疱疹病毒感染、人类巨细胞

病毒感染、丙型肝炎等属于人类疾病通路;IL-17 信号通路等属于免疫系统通路。以上 KEGG 富集分析结果表明金钱草是通过调节不同类型的通路发挥治疗痛风作用的。

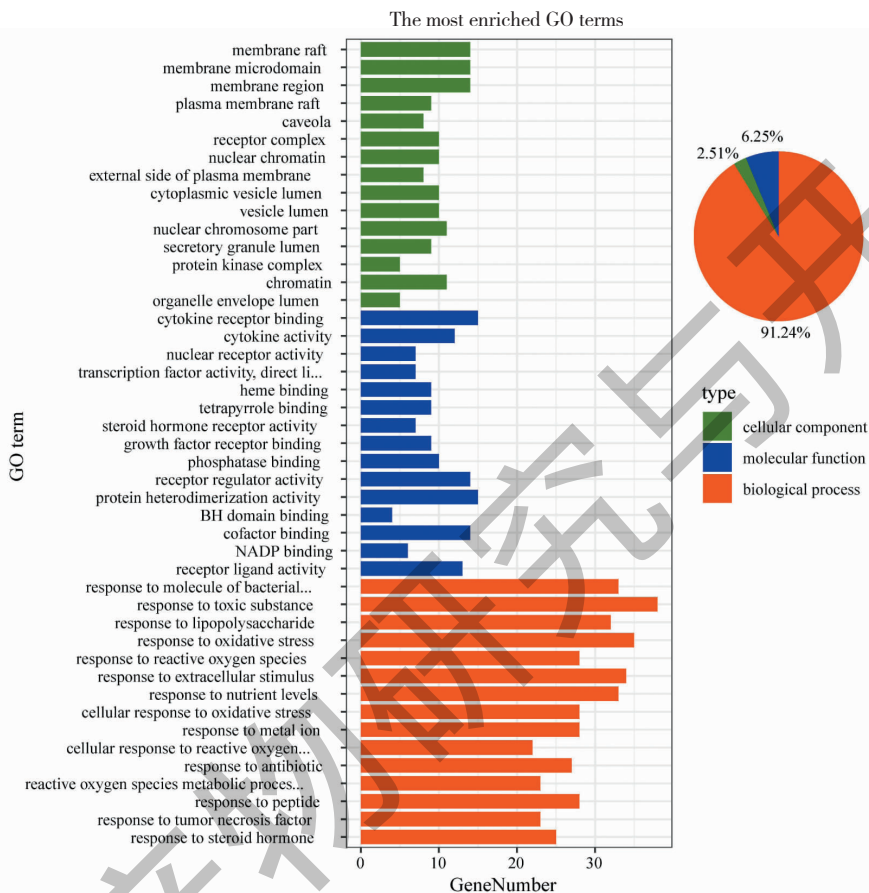


图6 金钱草潜在作用靶点的GO功能富集分析($P < 0.05$)

Fig. 6 The bar and pie diagram of GO enrichment of *Lysimachiae Herba* ($P < 0.05$)

3 讨论

从“活性成分-预测靶点”网络中可知,槲皮素、木犀草素、山奈酚、柚皮素、异鼠李素、金合欢素、金圣草(黄)素、甘草素、圣草酚、柞柳黄素可能为金钱草治疗痛风的主要活性成分。研究表明:黄酮类成分可能为金钱草抗痛风活性组分,其中槲皮素可使黄嘌呤氧化酶(XO)的活性降低^[8],并使肝脏和肠道中葡萄糖转运蛋白9的表达减少,从而使高尿酸血症小鼠的血清尿酸(UA)、尿素氮和肌酐水平下降^[9];山奈酚可显著抑制XO活性,其机制可能为山奈酚插入XO活性中心位点,竞争性抑制底物的进入,进而减少XO催化黄嘌呤生成尿酸^[10];异鼠李素可直接抑制肝脏中XO活性,从而抑制UA的产

生^[11];木犀草素能通过下调IL-1 β 、IL-17、TNF- α 、IL-6的水平,以达到缓解急性痛风性关节炎模型大鼠的踝关节肿胀^[12]。PPI网络分析表明,金钱草可通过降低由于尿酸盐沉积诱发的IL6、IL1B、CXCL8、CCL2等炎症因子和趋化因子的表达和水平,可以控制炎症,进而改善痛风症状^[13]。金钱草中主要活性成分通过抑尿酸生成、促进尿酸排泄和改善炎症方面发挥治疗痛风的作用。

KEGG通路富集分析表明,金钱草治疗痛风的通路主要涉及TNF信号通路、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、乙型肝炎、卡波氏肉瘤相关疱疹病毒感染、人类巨细胞病毒感染、丙型肝炎、IL-17信号通路等。IL-

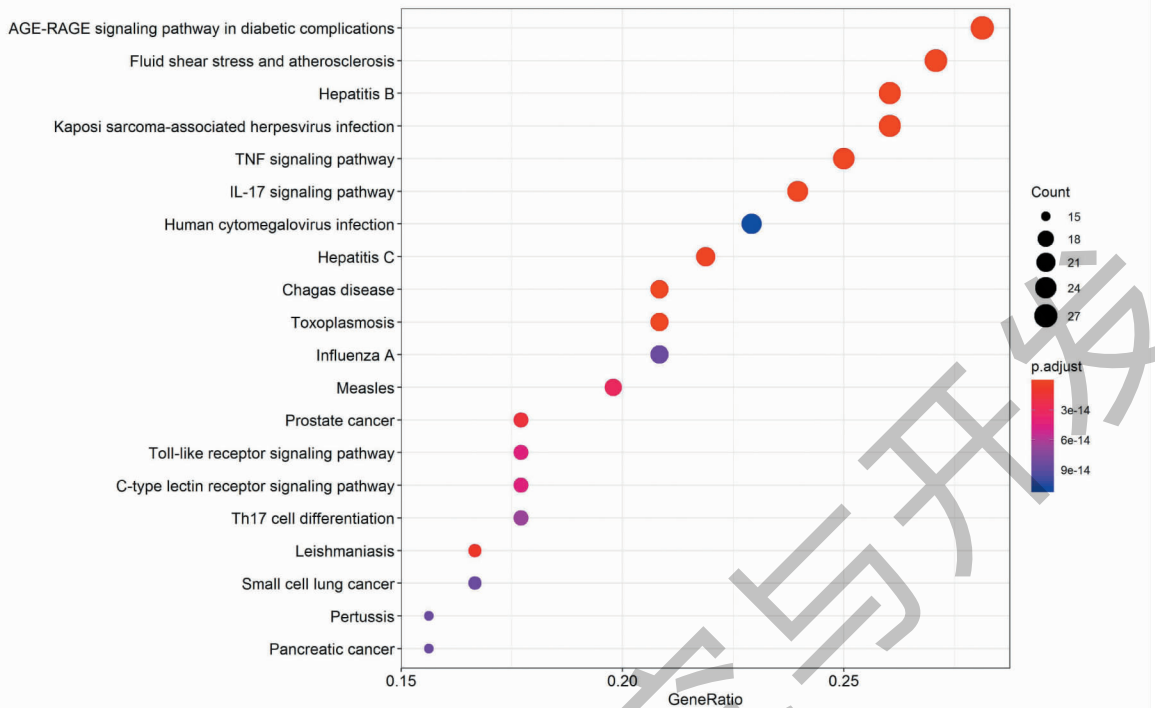


图7 金钱草潜在作用靶点的 KEGG 通路富集分析 ($P < 0.01$)

Fig. 7 Enriched bubble diagram of KEGG signaling pathway of potential targets of *Lysimachiae Herba* ($P < 0.01$)

17 是一种主要由辅助性 T 细胞及先天性免疫细胞等分泌的促炎性细胞因子,在炎症性疾病和自身免疫性疾病中发挥重要作用^[14]。关节内注射尿酸单钠晶体可刺激 Th17 细胞和 Th17 相关的炎症细胞趋化因子 IL-17 的产生。IL-17 中和抗体能显著降低白细胞浸润和髓过氧化物酶活性,降低 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-16、IL-17 的表达,从而减轻炎症反应^[15]。IL-17 受体通过激活下游 NF- κ B、JNK 等信号通路,进而抑制其他炎症介质的释放,发挥显著的抗炎作用,缓解痛风症状。TNF 主要由巨噬细胞、单核细胞、自然杀伤细胞等细胞产生,可诱导白细胞内皮活化、细胞因子和化学因子扩增,并促进蛋白水解酶和氧自由基的释放,促进炎症发生、发展^[16]。研究发现,痛风患者的血清 TNF- α 水平升高^[17],TNF 的阻断显著降低了 IL-1、IL-6、IL-8 或 GM-CSF 等促炎细胞因子和趋化因子。TNF 作为前炎因子,通过诱导 IL-1 活化、增强 IL-6 介导的炎症反应以及激活 NF- κ B 炎症信号通路,诱发痛风性关节炎的病理过程,TNF- α 拮抗剂在痛风的治疗中具有重要作用^[18];在 TNF 信号通路中,TNF- α 可以使 NF- κ B 等上调,而引起多种效应因子增加,达到白细胞募集、炎症级联放大等效应,以控制炎症反应^[19]。尿酸盐结晶作为一种内源性危险信号相关分子被细胞膜表面和 Toll 样受体

等识别,激活 NF- κ B,诱导炎症因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IFN- α 、IFN- β 等)的释放,促进痛风性炎症发作。研究表明,通过抑制 TLR2、TLR4 和 NF- κ B 的 mRNA 和蛋白表达,可减少血清中 TNF- α 、IL-1 β 以及 IL-6 等炎症因子的合成与释放^[20]。

本研究借助网络药理学的方法,预测金钱草治疗痛风的活性成分、靶点及其分子机制,结果表明金钱草通过多成分、多靶点以及多通路协同发挥治疗痛风的作用。但后续还需进行生物学实验,对活性成分、核心靶点进行验证,以明确金钱草治疗痛风的机制。

参考文献

- 1 Wang F, Cao J, Li Y, et al. Study on pharmacodynamics and acute toxicity of antigout with antiuric acid compound [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2020, 32: 659-664.
- 2 Yang ZJ, Dai JZ, Liang DM, et al. Evaluation of the diversity of quercetin and kaempferol in *Lysimachia christinae* Hance in Guizhou province by HPLC [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2020, 40: 279-283.
- 3 Zhou RY, Tan N. Therapeutic effect of Chushi Huayu prescription on renal function of gout patients [J]. *J New Chin Med* (新中医), 2008 (1): 53-54.
- 4 Shi W, Tao MJ, Yuan TT, et al. The effect of *lysimachia cris-*

- tinae hance and yam on hyperuricemia in mice [J]. J Hubei Univ Sci Technol; Med Sci (湖北科技学院学报:医学版), 2017, 31:104-107.
- 5 Yu SY. Interventional study of total flavone extract of *lysiumashia* on hyperuricemia animal models [D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine (河南中医药大学), 2014.
 - 6 Yu K, Zhang P, Xie ZG. A network pharmacology study on the mechanisms of the herbal extract, *christina loosestrife*, for the treatment of nephrolithiasis [J]. Med Sci Monit, 2020, 26:e919360.
 - 7 Chen YN. Study on the chemical constituents and structure identification of *Lysimachia christinae* Hance [D]. Kunming: Yunnan University of Traditional Chinese Medicine (云南中医药大学), 2020.
 - 8 Xie KL, Li SH, Dong XZ, et al. Research progress of quercetin on inhibiting the activity of xanthine oxidase [J]. Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药), 2019, 30:2223-2225.
 - 9 Chen HQ, Zhou X, Wang XX. The mechanism study of quercetin in the treatment of hyperuricemia [J]. Guangming J Chin Med (光明中医), 2019, 34:1340-1344.
 - 10 Wang YJ, Zhang GW, Pan JH, et al. Novel insights into the inhibitory mechanism of kaempferol on xanthine oxidase [J]. J Agr Food Chem, 2015, 63:526-534.
 - 11 Adachi SI, Kondo S, Sato Y, et al. Anti-hyperuricemic effect of isorhamnetin in cultured hepatocytes and model mice: structure-activity relationships of methylquercetins as inhibitors of uric acid production [J]. Cytotechnology, 2019, 71(1):181-192.
 - 12 Shen RM, Li GQ, Zhong LB. Anti-inflammatory effect of luteolin in acute gouty arthritis model rats [J]. J Hainan Med Univ (海南医学院学报), 2019, 25:1300-1303.
 - 13 Wang Y. Study on the expression of miRNAs in plasma of patients with chronic gout and the intervention effect of *chuanhu Tongbi* mixture on differential MiRNAs expression [D]. Qingdao: Qingdao University (青岛大学), 2015.
 - 14 Herjan T, Hong L, Bubenik J, et al. IL-17-receptor-associated adaptor Act1 directly stabilizes mRNAs to mediate IL-17 inflammatory signaling [J]. Nat Immunol, 2018, 19:354-365.
 - 15 Raucci F, Iqbal AJ, Saviano A, et al. IL-17A neutralizing antibody regulates monosodium urate crystal-induced gouty inflammation [J]. Pharmacol Res, 2019, 147:104351.
 - 16 McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis-shaping the immunological landscape [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(1):63-67.
 - 17 Hao GH, Duan W, Sun JP, et al. Effects of febusostat on serum cytokines IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α and COX-2 [J]. Exp Ther Med, 2019, 17:812-816.
 - 18 Sumiyoshi R, Koga T, Tsuji S, et al. Chlamydia-induced reactive arthritis diagnosed during gout flares: a case report and cumulative effect of inflammatory cytokines on chronic arthritis [J]. Medicine, 2019, 98(40):e17233.
 - 19 Ma Y, Jiang ZW, Jin YY, et al. Gene ontology analysis of the TNF signaling pathway in early orthodontic tooth movement of rats with periodontitis [J]. J Prev Treat Stom Dis (口腔疾病防治), 2019, 27:695-702.
 - 20 Li GY, Zhang WZ, Jiang L, et al. Effect of Total Saponin of *Dioscorea Colletii* Rhizoma on toll-like receptor/nuclear factor- κ B (TLR/NF- κ B) signaling pathway induced by monosodium urate in THP-1 cells [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2020, 26(5):34-41.
-
- (上接第 897 页)
- 49 Li P, et al. Screening of acetylcholinesterase inhibitors and characterizing of phytochemical constituents from *Dichocarpum auriculatum* (Franch.) WT Wang & PK Hsiao through UPLC-MS combined with an acetylcholinesterase inhibition assay *in vitro* [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 245:112185.
 - 50 Farag MA, et al. Anti-acetylcholinesterase potential and metabolome classification of 4 *Ocimum* species as determined via UPLC/QTOF/MS and chemometric tools [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 125:292-302.
 - 51 Zdarova KJ, et al. Small quaternary inhibitors K298 and K524: cholinesterases inhibition, absorption, brain distribution, and toxicity [J]. Neurotox Res, 2016, 29:267-274.
 - 52 Wang WL, et al. Review on molecular mechanism of active components from natural products against hepatocellular carcinoma [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2020, 32:1606-1613.