

· 专论 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.17.001

蠲痹汤治疗类风湿关节炎的网络药理学分析*

应敏¹, 王颖¹, 刘金坤^{2,3,△}

(1. 重庆大学附属肿瘤医院·重庆市肿瘤研究所·重庆市肿瘤医院, 重庆 400030; 2. 重庆市中医院·中医药基础研究室, 重庆 400021; 3. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137)

摘要:目的 探讨蠲痹汤治疗类风湿关节炎(RA)的功效物质基础和药理作用机制。方法 通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)检索蠲痹汤全方11味中药的化学成分、作用靶点和RA作用靶点,进而构建化合物-靶点-疾病网络,蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,研究蠲痹汤的作用机制。结果 筛选得到146个化合物及相应靶点213个(包括148个RA靶点);PPI网络关键靶点涉及肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素6(IL-6)、IL-17、辅助性T细胞17(Th17)、前列腺素内环氧化物合成酶2(PTGS2)和JUN等;基因本体(GO)条目1876个,其中生物过程相关的条目1685个,细胞组成相关的条目62个,分子功能相关的条目129个;京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路涉及糖基化终末产物-糖基化终末产物受体(AGE-RAGE)、IL-17、TNF、Th17细胞分化、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等与RA相关的信号通路。结论 网络药理学分析可初步得出蠲痹汤治疗RA的物质基础和药理作用机制,可为进一步深入揭示其作用机制提供参考。

关键词:蠲痹汤;网络药理学;药理作用;类风湿关节炎

中图分类号:R932;R285.5;R274

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)17-001-07

Network Pharmacology of Juanbi Decoction in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

YING Min¹, WANG Ying¹, LIU Jinkun^{2,3}

(1. Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing Cancer Institute, Chongqing Cancer Hospital, Chongqing, China 400030; 2. Basic Research Laboratory of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, China 400021; 3. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, China 611137)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy material basis and pharmacological mechanism of Juanbi Decoction in the treatment of rheumatoid arthritis(RA). **Methods** The chemical composition, targets of Juanbi Decoction and the targets of RA were defined by searching the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform(TCMSP). Furthermore, the compound-target-disease network and protein-protein interaction(PPI) network were constructed to investigate the mechanism of Juanbi Decoction. **Results** A total of 146 compounds were obtained, with 213 corresponding targets(including 148 targets of RA). The key targets of the PPI network were tumor necrosis factor(TNF), interleukin-6(IL-6), IL-17, T helper-cells 17(Th17), prostaglandin-endoperoxide synthase 2(PTGS2), JUN and so on. There were 1876 gene ontology(GO) entries, including 1685 biological process entries, 62 cellular component entries and 129 molecular function entries. The Kyoto Gene and Genome Encyclopedia(KEGG) pathway involved signaling pathways related to RA such as advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products(AGE-RAGE), IL-17, TNF, Th17 cell differentiation and mitogen-activated protein kinase(MAPK). **Conclusion** The analysis of material basis and pharmacological mechanism of Juanbi Decoction in the treatment of RA through network pharmacology can provide reference for further studying its mechanism of action.

Key words: Juanbi Decoction; network pharmacology; pharmacological action; rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(RA)是以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫性疾病,可发生于任何年龄^[1]。以往的研究认为,促炎细胞因子和抗炎细胞因子的失衡促进自身免疫、炎症和关节破坏是RA的主要诱因,其基本病理表现为滑膜炎、血管翳形成,并逐渐出现关节软骨和骨破坏,最终导致关节畸形和功能丧失^[2],可并发肺部疾病、心血管疾病、恶性肿瘤及抑郁症等^[3]。RA属中医

学“痹证”范畴。蠲痹汤出自清代程国彭《医学心悟》,“通治风、寒、湿三气,合而成痹”,本方具有祛风、除湿、散寒、活血、通络、止痛之功效,是临床治疗风寒湿痹的常用方剂。方中羌活、独活、桂枝、秦艽、海风藤祛风、除湿、散寒,辅以当归、川芎、乳香、木香、桑枝、甘草理气活血、养血通络,全方温而不燥烈,通而不伤正。近年来,以蠲痹汤为基本方随证加减,已扩展到临床多种疾病的治

*基金项目:重庆市科委绩效激励项目[cstc2018jxjl130073];重庆市卫计委基础中医药项目基金[ZY201702038];重庆市科委基础与前沿项目基金[cstc2017jcyjAX0369]。

第一作者:应敏,女,博士研究生,主治医师,研究方向为抗肿瘤药物、网络药理学,(电话)023-65079233(电子信箱)candymin89@126.com。

△通信作者:刘金坤,男,在读博士研究生,主管中药师,研究方向为中药药理作用机制和中药制剂研发,(电话)023-67633702(电子信箱)liujinkun007@163.com。

疗,并获得满意效果^[4]。网络药理学是建立在疾病-靶点-药物的多层次网络基础上,用于从整体上预测药物靶点、提高药物发现效率^[5],并逐渐在中药研究中得到广泛应用。本研究中采用网络药理学技术研究了蠲痹汤治疗 RA 的物质基础和作用机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 蠲痹汤的化学成分

依托中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)^[6]检索蠲痹汤全方羌活、独活、桂枝、秦艽、海风藤、桑枝、当归、川芎、乳香、木香、甘草的所有化学成分,共搜集 1 412 个化合物,其中羌活 185 个,独活 99 个,桂枝 220 个,秦艽 27 个,海风藤 31 个,桑枝 23 个,当归 125 个,川芎 189 个,乳香 127 个,木香 106 个,甘草 280 个。

1.2 口服生物利用度(OB)和类药性(DL)筛选

蠲痹汤处方药材的化合物 OB 和 DL 筛选阈值分别为 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 。通过筛选,1 412 个化合物分子中有 146 个符合条件,并将其作为候选化合物。

1.3 化合物-靶点网络和靶点-疾病网络的构建

通过检索 GeneCard 数据库(<https://www.genecards.org/>)^[7],发现 RA 靶点 3 653 个,根据评分排名前 5 的靶点分别是白细胞介素 6(IL-6)、人类白细胞抗原组织相容复合物 DR β 1(HLA-DR β 1)、肿瘤坏死因子(TNF)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 22(PTPN22)、IL-10。将蠲痹汤的处方药材、化合物、靶点和 RA 通过 Cytoscape 3.7.1 软件(<http://www.cytoscape.org/>)^[8]构建处方-活性化合物-靶点-疾病网络,以探究蠲痹汤治疗 RA 的药理学作用机制。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建

为了说明靶点蛋白在系统水平上的作用,将蠲痹汤相关靶点基因上传至 String 11.0 数据库(<http://string-db.org/>)^[9],本研究选取的是评分值高于 0.9 最高置信度的数据,构建由导入基因所表达。

1.5 基因本体(GO)功能富集京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

为了说明中药化合物的靶点蛋白在基因功能和信号通路中的作用,本研究中采用 Rversion 3.5.2 软件(<https://www.r-project.org/>) clusterProfiler 富集分析包^[10]对蛋白质进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。同时,采用 Metascape 数据库(<http://metascape.org/>)^[11]进行在线分析。

2 结果

2.1 活性化合物的筛选

为了提供更准确的结果,本研究中挑选 TCMSP 平台中 OB 和 DL 都较高的化合物,以及已有文献报道的

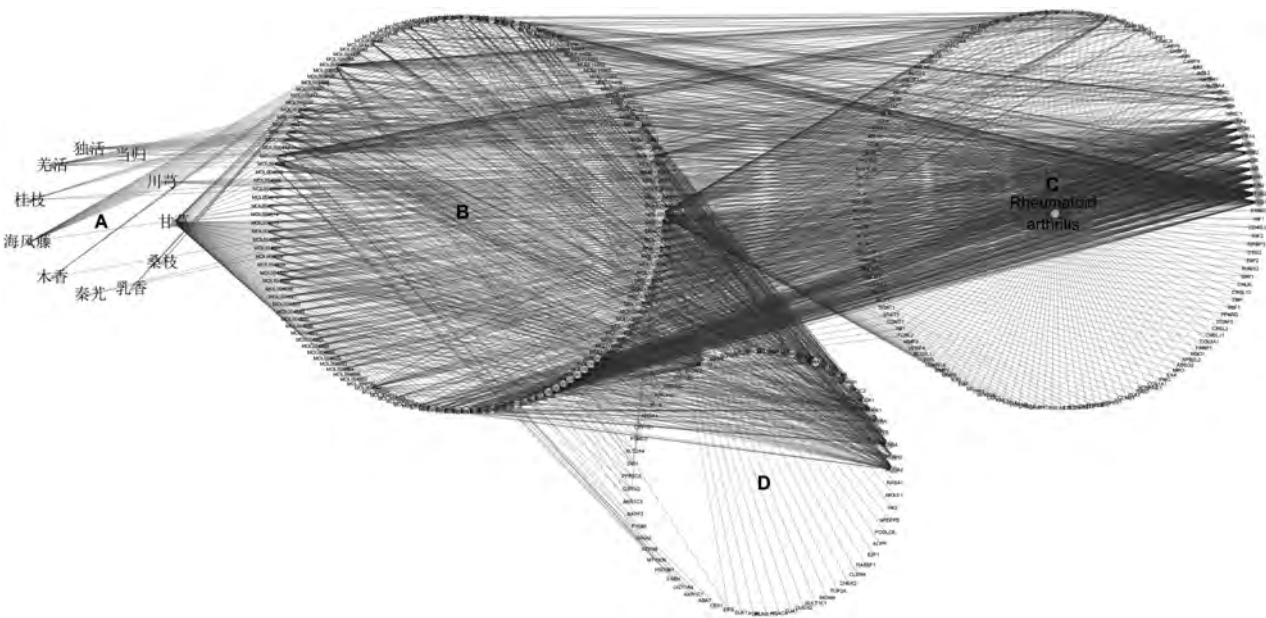
活性化合物进行分析,共筛选出活性化合物 146 个。

2.2 蠲痹汤化合物-靶点-疾病相互作用网络

利用 11 味药材、146 个化合物与 213 个靶点,其中包括与 RA 共有的 148 个靶点构建处方-化合物-靶点-疾病。在互作网络中,包括 371 个节点(11 味药材,146 个化合物节点和 213 个靶点,1 个疾病节点)和 1 909 条边,详见图 1。其中,1 个节点的度(Degree)表示网络中和节点相连的路线数。根据网络的拓扑学性质筛选 Degree 较大的节点进行分析,这些连接化合物或靶点较多的节点在整个网络中起枢纽作用,可能是关键的化合物或靶点。部分处方-化合物-靶点-疾病的关系见表 1。网络中,蠲痹汤中存在 1 个化合物与多个靶点之间的相互作用,同时也存在不同化合物共同作用于同一个靶点的现象,这体现了蠲痹汤多成分与多靶点之间共同作用的机制,同时也符合中药复方的特点。提取蠲痹汤与 RA 的共有作用靶点,分析药材成分与靶点间的关系。从化合物的角度,有 4 个化合物的作用靶点 ≥ 30 个,

表 1 处方药材-化合物-靶点-疾病的关系

药材	药物成分编号	分子名	基因名	疾病
甘草	MOL000098	quercetin	IL-6	RA
桑枝	MOL000422	kaempferol	TNF	RA
甘草	MOL000422	kaempferol	TNF	RA
甘草	MOL000098	quercetin	TNF	RA
甘草	MOL000098	quercetin	IL-10	RA
甘草	MOL000098	quercetin	IL-1 β	RA
当归	MOL000358	beta-sitosterol	TGF β 1	RA
独活	MOL000358	beta-sitosterol	TGF β 1	RA
羌活	MOL000358	beta-sitosterol	TGF β 1	RA
桂枝	MOL000358	beta-sitosterol	TGF β 1	RA
秦艽	MOL000358	beta-sitosterol	TGF β 1	RA
甘草	MOL000098	quercetin	TGF β 1	RA
甘草	MOL000098	quercetin	MMP3	RA
桑枝	MOL000422	kaempferol	MMP1	RA
甘草	MOL000422	kaempferol	MMP1	RA
甘草	MOL000098	quercetin	MMP1	RA
甘草	MOL000098	quercetin	CXCL8	RA
甘草	MOL000098	quercetin	IL-1 α	RA
川芎	MOL001494	Mandenol	PTGS2	RA
川芎	MOL002135	Myricanone	PTGS2	RA
川芎	MOL002140	Perilolyrine	PTGS2	RA
川芎	MOL002157	wallichilide	PTGS2	RA
当归	MOL000358	beta-sitosterol	PTGS2	RA
当归	MOL000449	Stigmasterol	PTGS2	RA
独活	MOL001941	Ammidin	PTGS2	RA
独活	MOL001942	isoimperatorin	PTGS2	RA
独活	MOL000358	beta-sitosterol	PTGS2	RA
独活	MOL003608	O-Acetylcolumbianetin	PTGS2	RA
独活	MOL004777	Angelol D	PTGS2	RA



A. 蠲痹汤处方组成药材 B. 蠲痹汤处方中药物成分 C. RA 与蠲痹汤共同作用靶点 D. 蠲痹汤成分其他靶点
图1 处方中药材-成分-靶点-疾病互作网络图

MOL000098(querletin, 槲皮素)、MOL000358(beta-sitosterol, β -谷甾醇)、MOL000422(kaempferol, 山柰酚)、MOL000449(stigmasterol, 豆固醇), 分别对应 104, 85, 72, 30 个靶点蛋白。对于靶点蛋白, Degree ≥ 50 个的有 8 个, 分别为雌激素受体 1(estrogen receptor 1, ESR1, 88 个)、ESR2(53 个)、细胞周期蛋白(cyclin A2, CCNA2, 55 个)、糖原合成酶激酶(glycogen synthase kinase-3 beta, GSK3B, 57 个)、一氧化氮合成酶 2(nitric oxide synthase 2, NOS2, 67 个)、雄激素受体(androgen receptor, AR, 71 个)、前列腺素 G/H 合酶 1(prostaglandin G/H synthase 1, PTGS1, 71 个)、PTGS2(133 个)。

2.3 蠲痹汤靶点 PPI 网络的构建与分析

为了更好地理解蠲痹汤的作用机制, 基于 PPI 关系, 利用 String 软件构建了蠲痹汤靶点的 PPI 网络(见图 2)。PPI 网络包含 213 个蛋白质节点, 870 条相互作用关系(连线)平均节点度为 8.17, 局部聚类系数为 0.467。Degree ≥ 20 的节点包括 ESR1(20 个)、维甲酸

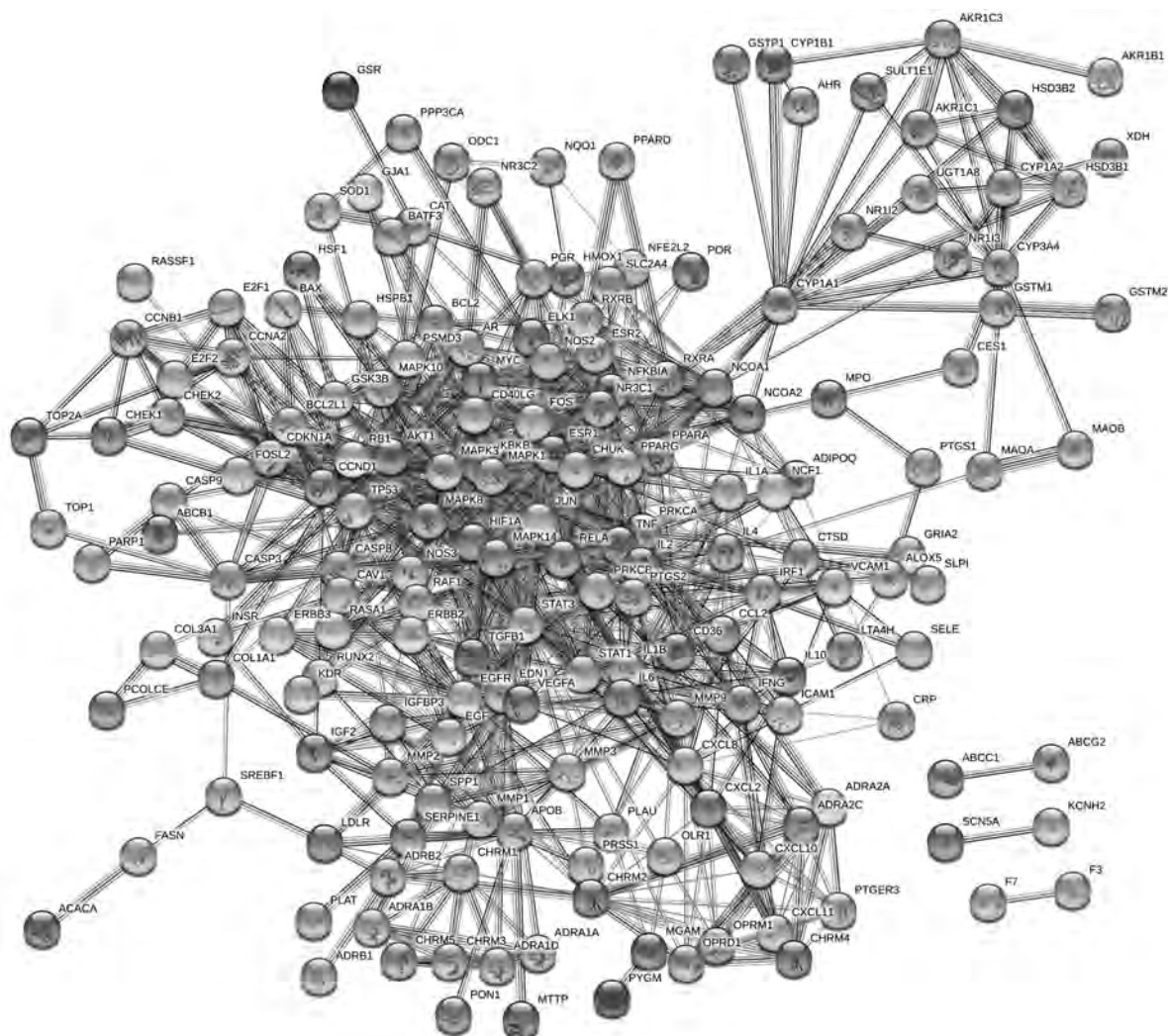
受体- α (retinoic acid receptor- α , RXRA, 20 个)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor A, VEGFA, 20 个)、丝分裂原激活蛋白激酶 8(mitogen-activated protein kinase 8, MAPK 8, 21 个)、IL-6(23 个)、转录因子 p65(transcription factor p65, RELA, 26 个)、转录因子 AP(transcription factor AP-1, JUN, 28 个)、TNF(31 个)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(alpha serine/threonine-protein kinase, AKT1, 36 个)。其中, IL-6 和 TNF 在 RA 的疾病靶点中起着重要作用。

2.4 GO 富集与 KEGG 通路富集分析

采用 ClusterProfiler 包富集分析功能, 对蠲痹汤 PPI 网络中涉及的 213 个蛋白质的功能进行了研究。在 PATHWAY 富集分析中, 确定了 141 个通路($P < 0.001$, 图 3 A 根据 P 值列出前 15 个), 本研究中与 RA 相关的通路有糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)-糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)、IL-17、TNF、辅助 T 细胞

表 2 蠲痹汤中与类 RA 的相关通路及基因

通路编号	通路名称	基因比率	P 值	校正 P 值	q 值	基因数
hsa04933	AGE - RAGE signaling pathway in diabetic complications	35/195	$3.43E-31$	$8.79E-29$	$3.07E-29$	35
hsa04657	IL - 17 signaling pathway	27/195	$1.06E-21$	$5.41E-20$	$1.89E-20$	27
hsa04668	TNF signaling pathway	28/195	$9.42E-21$	$3.01E-19$	$1.05E-19$	28
hsa04659	Th17 cell differentiation	24/195	$1.57E-16$	$2.67E-15$	$9.35E-16$	24
hsa01522	Endocrine resistance	23/195	$2.38E-16$	$3.81E-15$	$1.33E-15$	23
hsa04066	HIF - 1 signaling pathway	23/195	$3.85E-16$	$5.80E-15$	$2.03E-15$	23
hsa05166	Human T - cell leukemia virus 1 infection	30/195	$3.20E-14$	$3.56E-13$	$1.24E-13$	30
hsa04620	Toll - like receptor signaling pathway	21/195	$1.28E-13$	$1.31E-12$	$4.58E-13$	21
hsa04010	MAPK signaling pathway	33/195	$5.42E-13$	$4.63E-12$	$1.62E-12$	33
hsa01521	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	18/195	$8.68E-13$	$7.16E-12$	$2.50E-12$	18



17(helper T - cells 17,Th17)细胞分化、MAPK 细胞信号通路等(见表 2), 分别有 35, 27, 28, 24, 33 个基因富集在以上信号通路中。GO 功能分析中生物过程相关的条目 1 685 个, 涉及脂多糖代谢、氧化应激、类固醇代谢、血液循环、对肿瘤坏死因子的调控等方面; 细胞组成相关的条目 62 个, 涉及细胞膜、转录因子复合物、神经突触、网格蛋白包被的囊泡、血小板等方面; 分子功能相关的条目 129 个, 涉及调控转录因子活性, 类固醇激素受体、G 蛋白偶联胺受体、肾上腺素受体、血红素结合、神经递质受体、乙酰胆碱受体、G 蛋白偶联神经递质受体活性、TNF 受体超家族结合等方面(见图 3), Metascape 数据库分析靶点富集通路和功能得到类似结果(见图 4), 表明蠲痹汤通过以上生物过程, 调控细胞组成, 从而发挥相关的分子功能。

蠲痹汤可祛风除湿、蠲痹止痛,主治风寒湿三气合而成痹者,具有益气活血之功效,气通则血活,血活则风散。由于方中成分众多,需要整体、系统地对其机制进行

TCMSP 数据库的数据主要来源于 DrugBank 数据库,具有较高的可信度^[6]。化合物-靶点网络显示蠲痹汤中含有的众多成分及成分相关的靶点,揭示了复方中药多成分、多靶点的内涵。蠲痹汤筛选后的活性成分包括 146 个化合物,可在体内作用于 213 个靶点,其中包括与 RA 共有的 148 个靶点(占 69.48%)。进一步分析发现,蠲痹汤的活性成分中含有较多的黄酮类和皂苷类化合物。方中桂枝、桑枝、甘草总黄酮、川芎总皂苷、羌活总皂苷、独活总皂苷等均对 RA 有较好的防治作用^[12],参与调控 IL-6, TNF, IL-10, IL-1 β , 转化生长因子 β_1 (transforming growth factor beta-1, TGF- β_1)、C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、基质金属蛋白酶 3(matrix metalloproteinase 3, MMP3)、趋化因子 2(chemokine receptor type 2, CCL2)、 γ 干扰素(interferon gamma, IFN- γ)、MMP1、白细胞介素 8(interleukin-8, CXCL8), IL-1 α 等靶点。黄酮类化合物具有明显清除人体内自由基、抗衰老、抗炎、抗突变等功能,所含槲皮素、谷甾醇和山柰

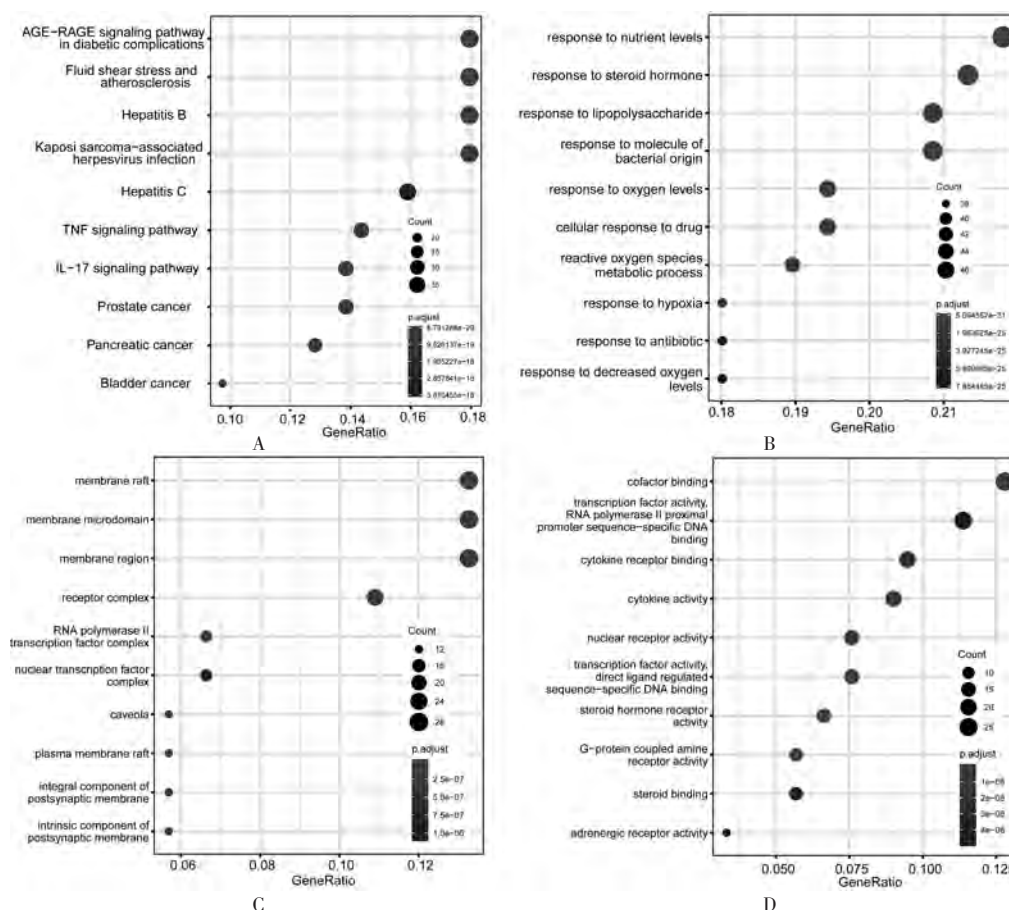


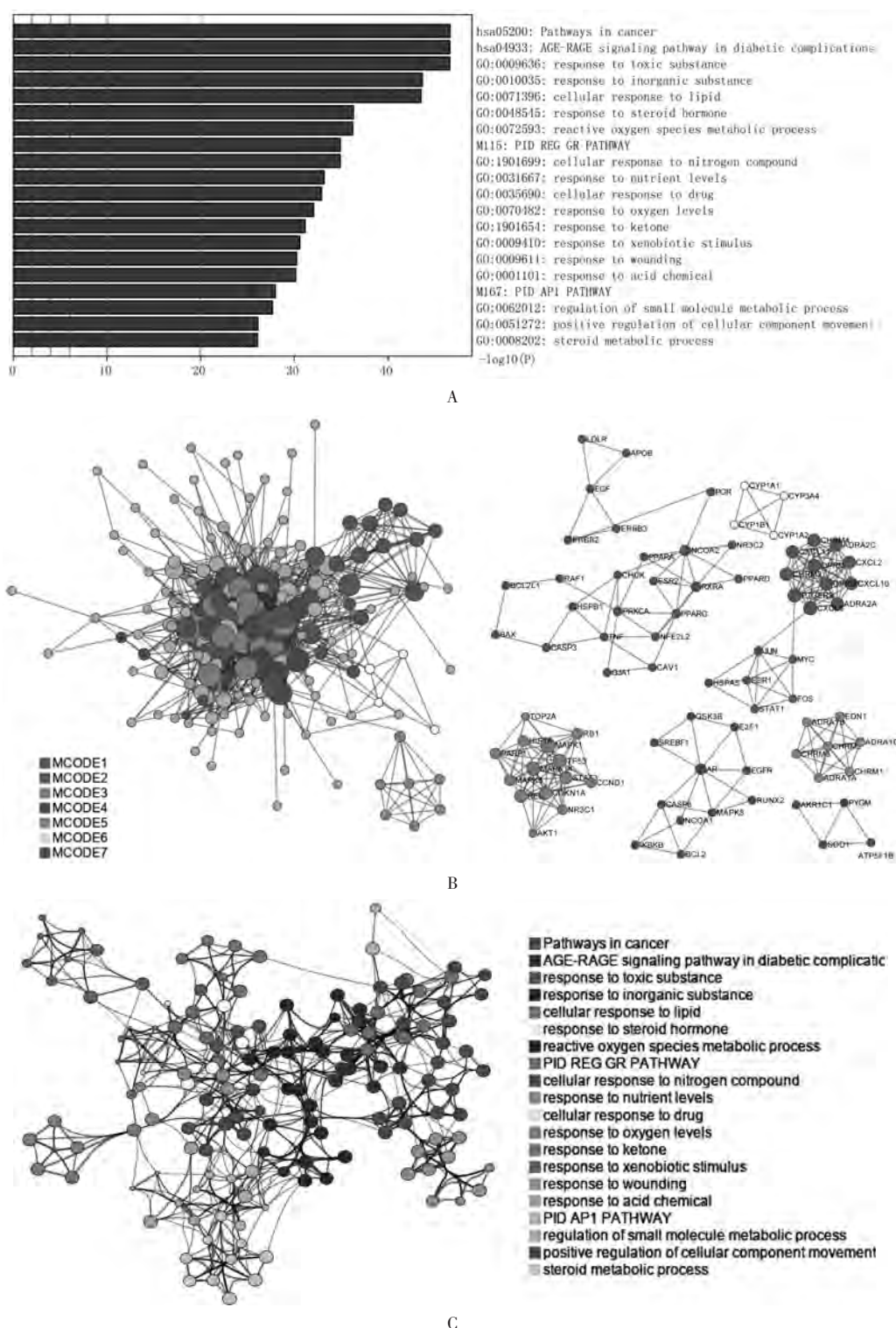
图3 KEGG通路富集和GO功能分析

酚具有抗氧化、抗癌和抗诱变活性作用^[13]。另外,羌活、独活、当归、川芎中的7-羟基香豆素(7-hydroxycoumarin)、5,7-二甲氧基香豆素(5,7-dimethoxycoumarin)、紫花前胡内酯(nodakenetin)、阿魏酸(ferulic acid)、异欧前胡素(isoimperatorin)等挥发油、香豆素、酚酸类及倍半萜类等物质群作用于内源性过氧化物合酶PTGS1及PTGS2,转录因子JUN及STAT1等靶点,提示黄酮类、皂苷类、挥发油类、香豆素类、酚酸类及倍半萜类成分可能是蠲痹汤治疗RA的有效物质群。

目前认为,RA的发病机制发生与免疫紊乱、遗传易感因素和环境因素等多因素共同影响有关,尤其与免疫方面关系最为密切,细胞因子、Th1/Th2细胞平衡、细胞凋亡、激素调节、原癌基因等在RA的发病过程中起着重要作用^[14]。在KEGG信号通路中,发现AGERAGE信号通路中的RAGE受体是晚期糖基化终产物(RAGE)的多配体受体^[15]。RAGE在许多免疫细胞上表达,包括中性粒细胞,单核细胞/巨噬细胞,淋巴细胞和树突细胞^[16]。RAGE在各种疾病(RA、炎性肾病、动脉硬化)的炎性病变中上调,具有结合促炎配体的能力,阻断RAGE会阻止中枢炎症信号传导,导致炎症反应的延迟^[17],表明RAGE是免疫/炎症反应的重要参与者。

生物制剂用于阻断细胞因子如TNF- α , IL-1, IL-6在治疗RA中的作用已被临床证实。TNF具有引发或直接介导白细胞活化、黏附和迁移、内皮活化和血管生成、趋化因子表达、基质细胞活化、软骨细胞活化、激活破骨细胞的作用。特异性阻断TNF的临床研究表明,TNF还介导其他作用:如在中枢神经系统中,改变认知,抑郁和疲劳;在代谢中,通过改变的胆固醇抑制和胰岛素受体抗性;在脉管系统中,可直接调节内皮功能障碍。在局部滑膜环境中,IL-6介导的作用与TNF相似,具有直接驱动急性期反应的附加作用。与TNF相比,IL-6似乎也提供了与脂质代谢更广泛的整合。IL-6具有免疫调节作用,在早期T细胞分化为促炎性Th17细胞或调节性T细胞(TREG)的通路中起检查点作用。在血清阳性RA中,IL-17,IL-6,STAT3,NF- κ B的失调与自身免疫疾病产生密切相关^[18]。

IL-17针对细胞外细菌和真菌感染的会引发保护作用,但当过量产生时,其会导致与许多炎症和自身免疫疾病相关的慢性炎症。IL-1和TNF- α 通过滑膜成纤维细胞驱动MMPs的产生,进一步促进炎症并促进关节软骨的侵袭,而IL-1和IL-17将软骨细胞转化为降解的表型,从而导致软骨破坏^[19-20]。类似的,TNF- α



A. 靶点通路富集和功能 B. 模块聚类分析 C. 富集通路和功能之间的关系分析
图4 Metascape数据库分析靶点富集通路和功能

和IL-17诱导破骨细胞早期分化所需的M-CSF的产生,并且与IL-1,IL-6和前列腺素E₂(PGE₂)一起上调核因子的受体活化剂^[21-23]。

Th17细胞是一种能分泌IL-17的T细胞亚群,在自身免疫性疾病和机体防御反应中具有重要意义。TGF-β,IL-6,IL-23,IL-21在Th17细胞的分化形

成过程中起着积极的促进作用,而IFN-γ、IL-4、细胞因子信号传导阻抑蛋白3(Socs3)和IL-2则抑制它的分化^[24]。MAPK在这些促炎细胞因子的产生和导致关节炎炎症和破坏的下游信号传导事件中起关键调节作用。MAPK信号通路中ERK,JNK,p38 MAPK 3类活化形式在RA患者滑膜组织中显示出不同的定位模式。磷酸化

的 p38MAPK 在滑膜微血管的内皮和滑膜衬里层的细胞中均表达。相比之下,在滑膜微血管周围滑膜衬里区域内的单核浸润细胞中检测到 ERK MAPK 的激活,而 JNK MAPK 主要在下衬区域的单核浸润细胞中显示出活性^[22]。TNF- α , IL-1, IL-6 通过诱导滑膜中存在的许多细胞产生 IL-8, MMP 和黏附分子,在促进 RA 发生中起重要作用,从而进一步增强细胞浸润、炎症和软骨破坏。此外, TNF- α 和 IL-1 在炎症滑膜组织 p38 和 ERK MAPK 的活化中发挥重要的体内作用,因 TNF- α 或 IL-1 阻断降低了 TNF- α 滑膜中这些 MAPK 的活化^[25]。

综上所述,蠲痹汤中的黄酮类、皂苷类、挥发油、香豆素类等通过抑制炎症及自身免疫疾病相关的 TNF, IL-6, IL-17, Th17, PTGS2, JUN 等众多靶点,进而抑制 AGE-RAGE, IL-17, TNF, Th17 细胞分化、MAPK 等与炎性反应、自身免疫相关的信号通路,从而发挥治疗作用。目前的网络药理学研究虽在中药复方作用机制方面取得了不俗成就,但也存在一些问题需要克服,如复方中药剂量与药理作用之间的关系,提取浓缩过程中药物成分变化,药物成分之间的相互作用对药效的影响都是需要解决的问题,还有待进一步深入研究。

参考文献:

- [1] MCLNNE IB, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2328-2337.
- [2] BURMESTER GR, POPE JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2338-2348.
- [3] HITCHON CA, BOIRE G, HARAOU B, et al. Self-reported comorbidity is common in early in flammatory arthritis and associated with poorer function and worse arthritis disease outcomes: results from the Canadian Early Arthritis Cohort[J]. *Rheumatology*, 2016, 55(10): 1751-1762.
- [4] 王蓉辉, 陈运春, 王伟丽, 等. 蠲痹汤加减联合甲氨喋呤及来氟米特治疗活动期类风湿性关节炎寒湿痹阻证临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(6): 167-171.
- [5] 李 梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(15): 2017-2020.
- [6] RU J, PENG L, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform*, 2014, 6(1): 13.
- [7] SAFRAN M, DALAHI, ALEXANDER J, et al. GeneCards Version 3: the human gene integrator[J]. *Database (Oxford)*, 2010, 2010: baq020.
- [8] SAITO R, SMOOT ME, ONO K, et al. A travel guide to Cytoscape plugins[J]. *Nat Methods*, 2012, 9(11): 1069-1076.
- [9] VON MC, JENSEN LJ, SNEL B, et al. STRING: known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(1): 433-437.
- [10] YU G, WANG LG, HAN Y, et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. *OMICS*, 2012, 16(5): 284-287.
- [11] TRIPATHI S, POHL MO, ZHOU Y, et al. Meta- and Orthogonal Integration of Influenza "OMICS" Data Defines a Role for UBR4 in Virus Budding[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 18(6): 723-735.
- [12] 王 颖, 郑 炜, 刘小平, 等. 基于中医传承辅助平台的中医药治疗类风湿关节炎的用药规律分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(23): 181-186.
- [13] 黄韵璇, 李海峰, 黄泽波. 天然药物抗氧化活性物质研究进展[J]. *广东药科大学学报*, 2016, 32(4): 532-536.
- [14] FURST DE, EMERY P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(9): 1560-1569.
- [15] BRETT J, SCHMIDT AM, YAN SD, et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues[J]. *Am J Pathol*, 1993, 143(6): 1699-1712.
- [16] SUGAYA K, FUKAGAWA T, MATSUMOTO K, et al. Three genes in the human MHC class III region near the junction with the class II: gene for receptor of advanced glycosylation end products, PBX2 homeobox gene and a notch homolog, human counterpart of mouse mammary tumor gene int-3[J]. *Genomics*, 1994, 23(2): 408-419.
- [17] LILIENSIEK B, WEIGAND MA, BIERHAUS AB, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) regulates sepsis but not the adaptive immune response[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(11): 1641-1650.
- [18] THALHAMER T, MCGRATH MA, HARNETT MM. MAPKs and their relevance to arthritis and inflammation[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(4): 409-414.
- [19] FIRESTEIN GS. The disease formerly known as rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(3): 114.
- [20] ZHANG X, ZHANG D, JIA H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment[J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 895-905.
- [21] SMOLEN JS, ALETAHA D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(5): 276-289.
- [22] SCHETT G, DAYER JM, MANGER B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 14-24.
- [23] SCHWARTZ DM, BONELLI M, GADINA M, et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 25-36.
- [24] SARKAR S, COONEY LA, FOX DA. The role of T helper type 17 cells in inflammatory arthritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 159(3): 225-237.
- [25] THALHAMER T, MCGRATH MA, HARNETT MM. MAPKs and their relevance to arthritis and inflammation[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(4): 409.

(收稿日期: 2019-03-18)