

# 基于网络药理学及分子对接探讨四妙汤治疗类风湿关节炎的作用机制

罗书曼<sup>1</sup>, 朱星<sup>1</sup>, 陈云志<sup>1</sup>, 陈帅<sup>1</sup>, 曾凡勇<sup>2</sup>, 周艳<sup>2</sup>, 何昌禄<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

<sup>2</sup>德江县民族中医院推拿科, 贵州 铜仁

收稿日期: 2023年6月21日; 录用日期: 2023年7月20日; 发布日期: 2023年7月28日

## 摘要

目的: 基于网络药理学及分子对接探讨四妙汤治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的潜在活性成分及可能的分子机制。方法: 使用药理学数据库(TCMSP), 预设生物利用度(OB)  $\geq 30\%$ , 类药性(DL)  $\geq 0.18$ , 分别检索并筛选出四妙汤的有效成分及作用靶点, 结合uniprot数据库确定标准化靶点的基因名称, 利用GeneCard、OMIM、PharmGkb、TTD及DrugBank数据库, 获取RA疾病靶点, 制作RA疾病与四妙汤有效成分相交靶点韦恩图, 筛选出共同靶点, 并以此为桥梁, 采用CytoScape 3.9.1软件构建中药复方调控网络, 通过数据库平台STRING 11.5绘制PPI网络图, 运用R软件包clusterProfiler对治疗RA的核心靶点进行GO、KEGG富集分析。分子对接预测有效成分和靶点的结合活性。结果: 筛选出四妙汤有效成分111种, 相应基因靶点235个, RA差异基因3968个, 靶点3824个。四妙汤治疗RA的潜在靶点144个, 其中关键靶点为EGFR、FOS、TP53、MAPK3、STAT3等。KEGG富集分析显示关键信号通路包括AGE-RAGE、PI3k-Akt、IL-17、TNF、HIF-1等信号通路。分子对接结果显示槲皮素(quercetin)、山奈酚(kaempferol)、柚皮素(naringenin)、甘草查尔酮A (licochalcone a)、木犀草素(luteolin)等可能是四妙汤治疗RA的核心活性成分。结论: 四妙汤多成分、多靶点、多通路协同机制治疗RA, 和癌症相关通路、脂质与动脉粥样硬化、氧化应激、炎症信号通路、病毒感染等机制密切相关。

## 关键词

四妙汤, 类风湿关节炎, 网络药理学, 分子对接

## Mechanisms of Simiao Decoction in Treatment of Rheumatoid Arthritis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

\*通讯作者。

文章引用: 罗书曼, 朱星, 陈云志, 陈帅, 曾凡勇, 周艳, 何昌禄. 基于网络药理学及分子对接探讨四妙汤治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 药物资讯, 2023, 12(4): 375-386.

DOI: 10.12677/pi.2023.124046

Shuman Luo<sup>1</sup>, Xing Zhu<sup>1</sup>, Yunzhi Chen<sup>1</sup>, Shuai Chen<sup>1</sup>, Fanyong Zeng<sup>2</sup>, Yan Zhou<sup>2</sup>, Changlu He<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

<sup>2</sup>Department of Massage Therapy, Dejiang County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tongren Guizhou

Received: Jun. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Jul. 20<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 28<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** This study aimed to explore the potential active ingredients and possible molecular mechanisms of Simiao Decoction for rheumatoid arthritis (RA) treatment based on network pharmacology and molecular docking. **Methods:** We use the pharmacological database (TCMSP) and the active ingredients and action targets of Simiao Decoction were retrieved and screened by pre-set bioavailability (OB)  $\geq 30\%$  and drug resistance (DL)  $\geq 0.18$ , the “uniprot” database was used to determine the gene names of the normalized targets, and the GeneCard, OMIM, PharmGkb, TTD and DrugBank databases were used to obtain the RA disease targets to produce the intersectional targets Venn diagram of RA diseases and the active ingredients of Simiao decoction, and the common targets were screened, the regulatory network of TCM compound was constructed by Cytoscape 3.9.1 software, PPI network diagram was drawn by database platform STRING 11.5 and GO, KEGG enrichment analysis of core targets for the treatment of RA was performed using R package clusterProfiler. Molecular docking predicts the binding activity of active ingredients and targets. **Results:** A total of 111 active ingredients of Simiao decoction were screened, including 235 corresponding gene targets, 3968 RA differential genes and 3824 targets. There are 144 potential targets of Simiao Decoction in the treatment of RA, among which the key targets are EGFR, FOS, TP53, MAPK3 and STAT3. KEGG enrichment analysis shows that key signal pathways include AGE-RAGE, PI3k-Akt, IL-17, TNF, HIF-1, etc. Molecular docking results showed that the crucial active ingredients of Simiao Decoction in the treatment of RA might be quercetin, kaempferol, naringenin, Licochalcone a, and luteolin. **Conclusion:** This study reveals that Simiao Decoction may act on RA through multi component, multi target, multi pathway synergistic mechanism, which is closely related to cancer-related pathways, lipids and atherosclerosis, oxidative stress, inflammatory signaling pathways, viral infection and other mechanisms are closely related.

## Keywords

Simiao Decoction, Rheumatoid Arthritis, Network Pharmacology, Molecular Docking

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以滑膜炎和血管翳为主要病理特征的系统性自身免疫性疾病[1], 其病理改变多为炎性细胞浸润、滑膜细胞增生及软骨的破坏[2], 最终形成关节畸形, 甚至功能丧失。目前全球 RA 患病率为 1% [3], 且女性患者约为男性患者的 3 倍[4]。RA 的发病机制不明[5]、高致残率[6]、易引发心血管及恶性肿瘤等多种并发症[7]等问题, 是全世界公共卫生系统的挑战。现代医学常用于治疗 RA 的药物, 包括抗风湿药(ARDs)、生物制剂、糖皮质激素[8]等, 只能缓解症状、改善病情,

不能达到根治的目的,且伴随较多副作用[9]。基于此,寻找低毒高效的治疗药物刻不容缓。近年来,中医利用中药复方以多成分、多靶点、多途径的特点在治疗 RA 方面取得了显著优势[10]。但其作用机制仍需研究,利用现代生物学技术结合中医治疗原则研究中药复方治疗 RA 的作用机制及应用思路成为更有效的治疗途径。

中医从辨证论治角度总结 RA 的病因为风、寒、湿等外邪入侵和正气虚损的内因致病[11]。归属“痹证”范畴[12]。“痹”者,“闭”也,血气凝滞不通也[13]。气血运行不畅在痹证的发病过程中起关键作用,调畅气机、活血通络开痹是治疗重点[14]。中医托法可作为治疗思路,中医托法是外科内治三大法则之一,运用补益气血和透脓的药物通过行气消瘀扶助正气、托毒外出[15]。本研究选用托法代表方剂四妙汤[16],通过网络药理学探讨四妙汤治疗 RA 的作用机制及分析托法治疗 RA 的应用思路。四妙汤见于《医宗说约》[17]。方由黄芪、金银花、当归和甘草四味中药组成,具有补气养血,散瘀解毒,用于外科正虚毒留之证。通过研究中医治疗 RA 处方用药规律发现,RA 治疗以缓急止痛、改善病症为原则,多用散瘀止痛、补气益血等药物,四妙汤中四味中药位居前 10 味高频次用药[18]。方中黄芪为君药,补脾肺之气,以资气血化生之源,佐以当归养血和营,补正气而使气血旺盛[19],臣以金银花清热解毒,甘草和中益气,缓急止痛,四药合用,共奏益气生血、清热解毒、活血止痛散瘀之效。但这四味药发挥协同作用的药理学机制尚不明确。网络药理学对生物学系统进行网络分析,研究表明药物作用于疾病多个靶点的效果好于单一靶标[20],本研究应用网络药理学探讨四妙汤治疗 RA 的分子机制,拓宽中药复方治疗 RA 的临床应用思路。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 四妙汤活性成分的筛选及靶点预测

以“黄芪”、“当归”、“金银花”、“甘草”为关键词,通过中药系统数据库(TCMSP)分别检索四味中药的主要成分,设置网络药理学中生物利用度(OB)  $\geq 30\%$ ,类药性(DL)  $\geq 0.18$  为条件,分别筛选出四味中药的活性成分,利用 TCMSP 数据平台检索获取四味中药主要成分靶点,结合 uniprot 数据库确定靶点蛋白的规范化基因简称。

### 2.2. RA 疾病相关靶点检索与整理

以“rheumatoid arthritis”作为检索词,分别在 GeneCards (同时根据 Relevance Score  $\geq 1$  筛选)、OMIM、DrugBank、TTD、PharmGkb 五个数据库中检索,将五个数据库中检索的 RA 疾病相关靶点合并,去掉重复值,获得 RA 疾病相关的靶点。

### 2.3. 共同关键靶点筛选

将四妙汤四味中药主要成分的预测靶点合并,并且与 RA 相关的靶点取交集,获得四妙汤作用于 RA 的有效成分及共同关键靶点,并通过 R 语言软件包“venn”绘制靶点交集韦恩图。

### 2.4. 构建活性成分 - 靶点网络图

通过整理四妙汤中药物主要成分与 RA 的交集靶点,经 Python 语言进行数据处理,可以得到药物成分 - 靶点 - 疾病的映射关系,将数据导入软件 Cytoscape 3.9.1 中,绘制出四妙汤复方网络药理学图形。

### 2.5. PPI 网络构建

将四妙汤活性成分与 RA 交集靶点,导入 STRING 11.5 数据库,导出蛋白互作网络(PPI),包含蛋白互作网络图片和数据。将从 STRING 11.5 数据库导出的蛋白互作网络数据导入 Cytoscape 3.9.1 中,利用 Cytoscape 插件 CytoNCA 中 Betweenness (BC)、Closeness (CC)、Degree (DC)、Eigenvector (EC)、LAC、

Network (NC)等维度进行两次综合分析,每次选取打分大于中位数的靶点作为下一次分析的基础数据,筛选出蛋白互作网络的核心靶点。

## 2.6. GO 与 KEGG 富集分析

将四妙汤复方中药与 RA 疾病的交集靶点,在数据库 org.Hs.eg.db 中搜索并映射为 entrezIDs,以便做 GO 和 KEGG 通路富集分析。经 R 语言插件包 org.Hs.eg.db 进行靶点数据处理,得到的靶点 id 列表文件,可通过 R 语言插件包 clusterProfiler 提供的 enrichGO 和 enrichKEGG 函数进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析,同时分别画出 GO 富集分析和 KEGG 富集分析的柱状图和气泡图。

## 2.7. 分子对接

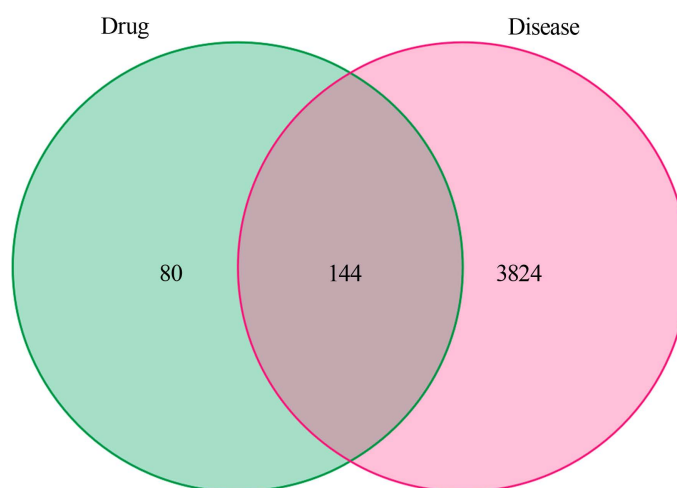
PPI 网络核心靶点在药物成分-靶点映射中分别检索出对应成分 id,从 PubChem 数据库中搜索下载小分子配体 2D 结构,通过软件 ChemOffice 转为 3D 结构,导出获得小分子配体文件。将靶点在 uniprot 数据库中检索出分子 id,输入 RCSB PDB 数据库中搜索蛋白受体 3D 结构,导入 PyMol 软件去除水分子和小分子结构。利用 AutoDockTools 软件和 MGL Tools 软件确认小分子配体和蛋白受体活性口袋。利用 vina 软件进行蛋白受体和小分子配体对接,通过自由能最低的原则找出最佳结合位置绘制 3D 分子对接模式图。

## 3. 结果

### 3.1. 四妙汤有效成分及靶点

通过设定口服生物利用度(OB)和类药性(DL)参数条件在 TCMSP 数据库中检索,得到黄芪活性成分 20 种,预测靶点 189 个,当归活性成分 2 种,预测靶点 44 个,金银花活性成分 23 种,预测靶点 195 个,甘草活性成分 92 种,预测靶点 213 个。数据处理去重后,筛选出四妙汤主要活性成分 111 种,覆盖 235 个靶点。

### 3.2. 四妙汤治疗 RA 的靶点



**Figure 1.** Venn diagram of possible key targets of Simiao Decoction in rheumatoid arthritis

**图 1.** 四妙汤作用于类风湿关节炎的可能关键靶点韦恩图

以“rheumatoid arthritis”为关键字,在五个数据库中分别检索相关靶点,其中 GeneCard 中 3863 个靶点,OMIM 中 12 个靶点,DrugBank 中 23 个,TTD 中 176 个,PharmGkb 中 9 个,经过合并,数据处理

去重复后, 共计 3968 个靶点。

将四妙汤复方中药里的主要成分覆盖的靶点与 RA 相关靶点通过数据处理映射取交集, 得到靶点交集共 144 个, 同时绘制韦恩图(图 1)。

### 3.3. 四妙汤有效成分 - 靶点-RA 基因网络构建

利用 Python 语言进行处理四妙汤有效成分与 RA 交集集中的 144 个靶点, 将数据导入软件 CytoScape 3.9.1 中, 绘制得到四妙汤有效成分 - 交集靶点 - 类风湿性关节炎之间的关系网络(图 2)。图中网格区域的蓝色方块代表 144 个共同靶点, 方块的越大代表与该靶点相关的活性成分越多。外圆区域为网络中药的活性成分, 每个圆圈的背景颜色代表其来源的中药, 绿色代表当归的活性成分、紫色代表黄芪的活性成分、白色代表甘草的活性成分、红色代表金银花的活性成分, 多重背景颜色代表不同的中药包含的共同成分。

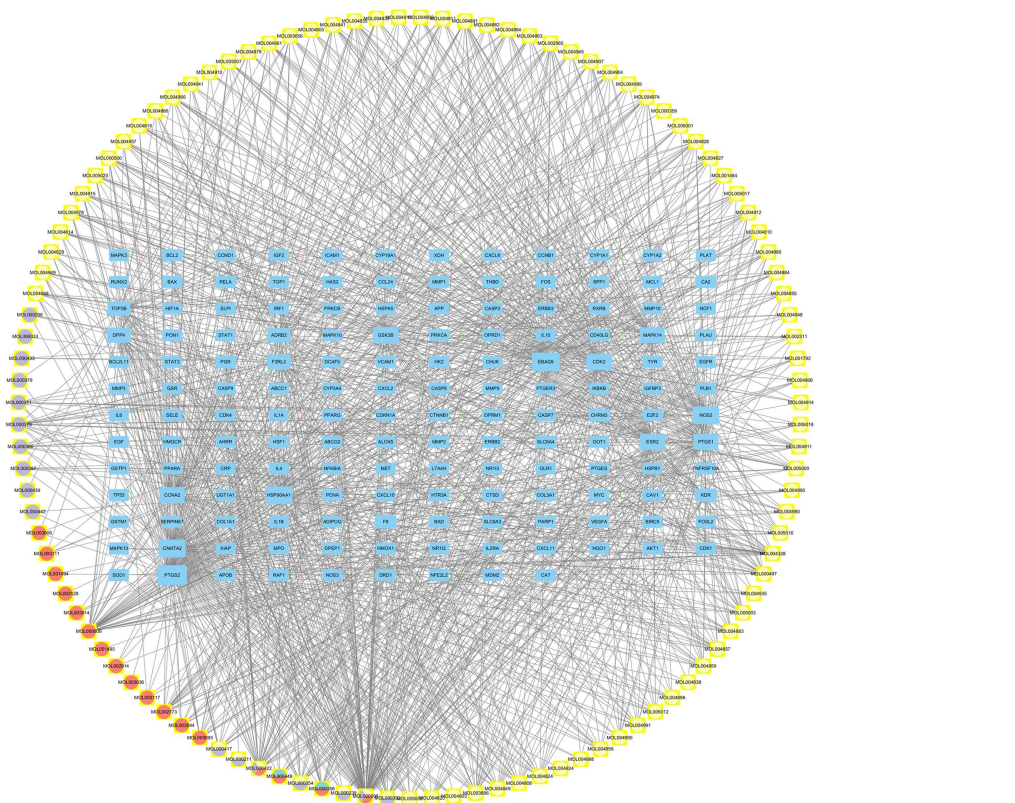
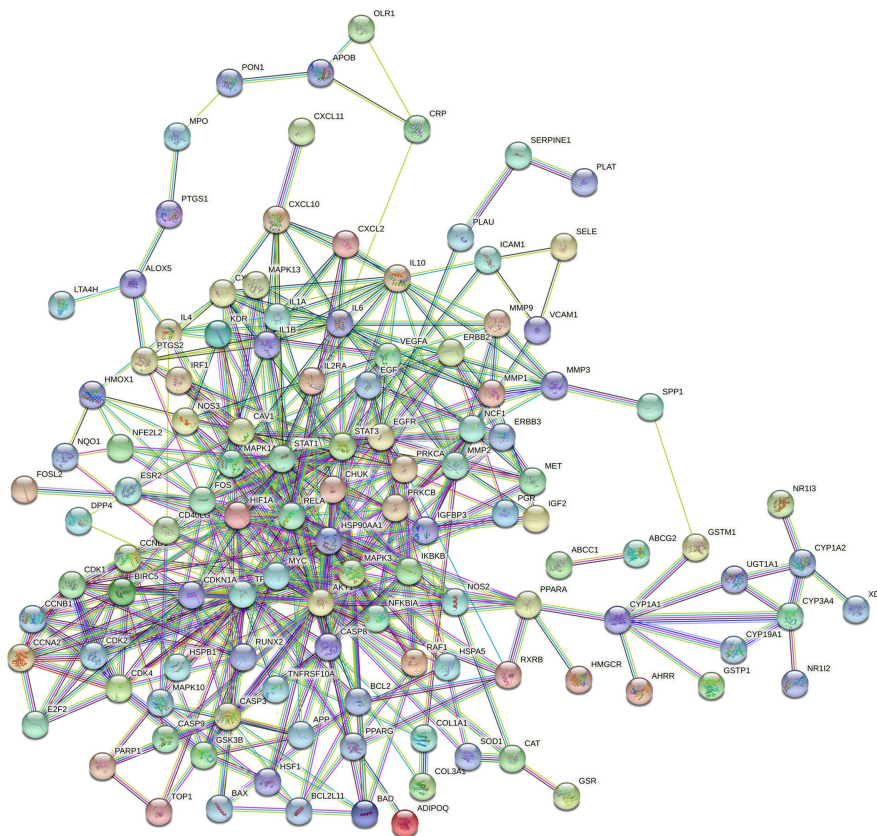


Figure 2. Simiao Decoction-Active ingredients-Shared targets-Rheumatoid arthritis disease network

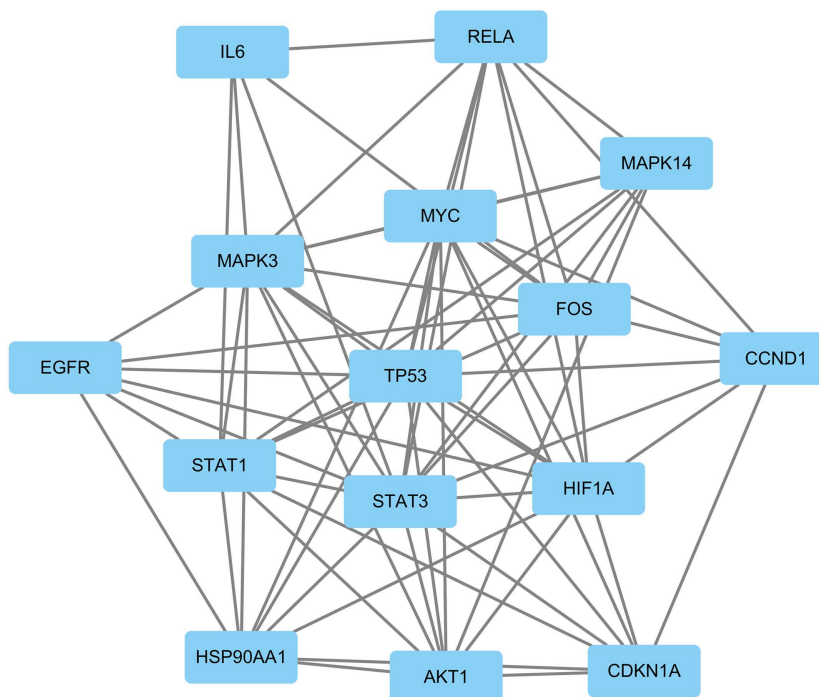
图 2. 四妙汤 - 有效成分 - 共有靶点 - 类风湿性关节炎疾病网络

### 3.4. 四妙汤治疗 RA 的 PPI 网络

将相交靶点导入数据库 STRING 11.5 中绘制四妙汤治疗 RA 的 PPI 网络(图 3), Degree 值越大, 则节点越大, 表明蛋白相互作用关系越密切。将得出的蛋白互作网络数据导入 CytoScape 3.9.1 中, 利用插件 CytoNCA 进行分析打分, 将打分较高的靶点提取出来, 再次进行分析打分。经过两次打分后得到蛋白互作网络的核心基因(图 4), 结果显示该网络中包含 15 个节点, 70 条边。根据 Degree 值排名, 分别是 STAT3、MAPK3、MYC、HIF1A、TP53、FOS、STAT1、HSP90AA1、RELA、AKT1、CDKN1A、MMP14、CCND1、EGFR、IL-6。这些蛋白质可能是四妙汤治疗 RA 的重要靶点。



**Figure 3.** PPI network map of key protein targets of Simiao Decoction in the treatment of RA  
**图 3.** 四妙汤治疗 RA 的关键蛋白靶点 PPI 网络图



**Figure 4.** The core target of PPI network in the treatment of RA by Simiao Decoction  
**图 4.** 四妙汤治疗 RA 的 PPI 网络核心靶点

### 3.5. GO 及 KEGG 富集分析

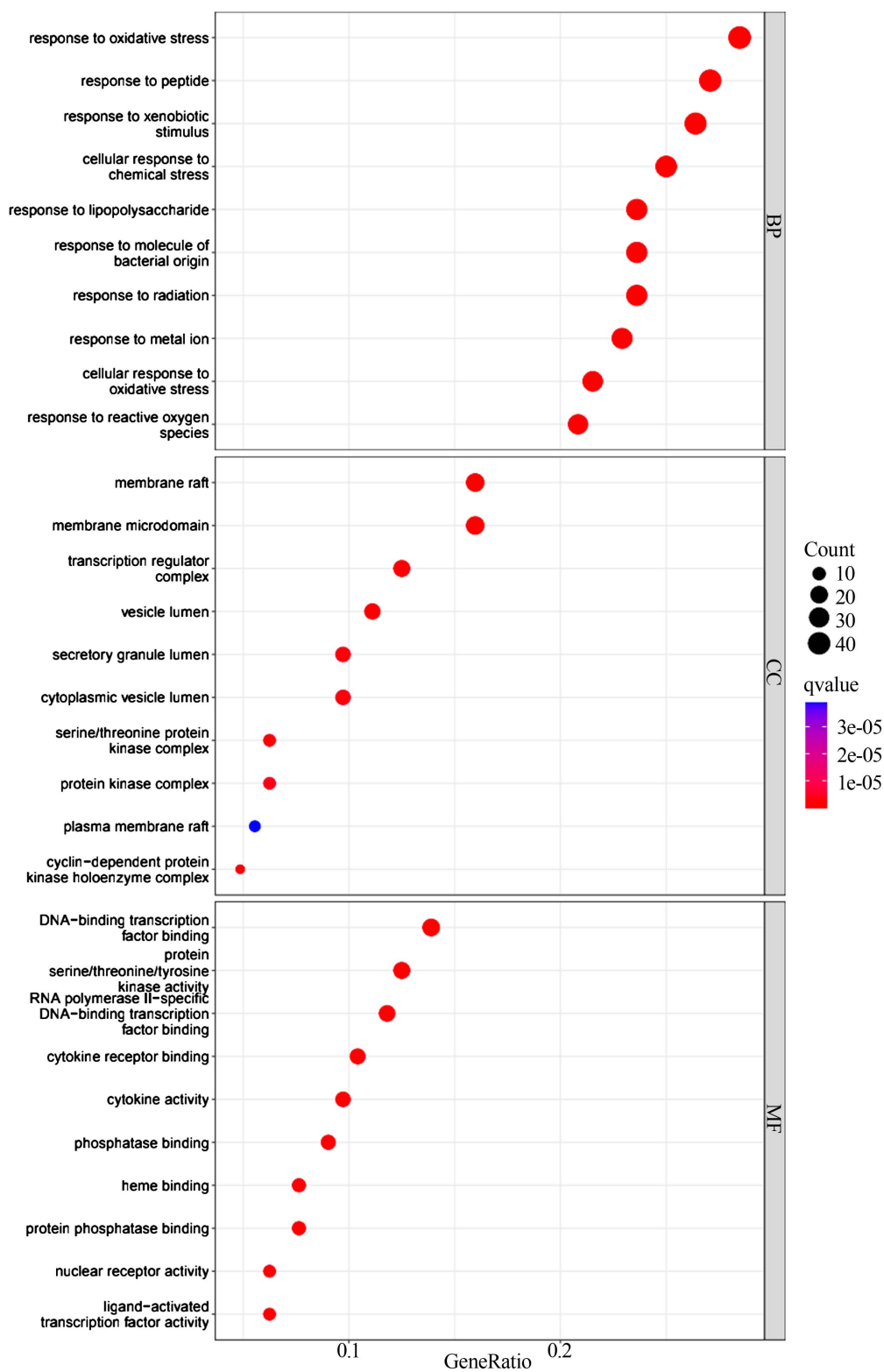


Figure 5. GO function enrichment analysis dot plot  
图 5. GO 功能富集分析点图

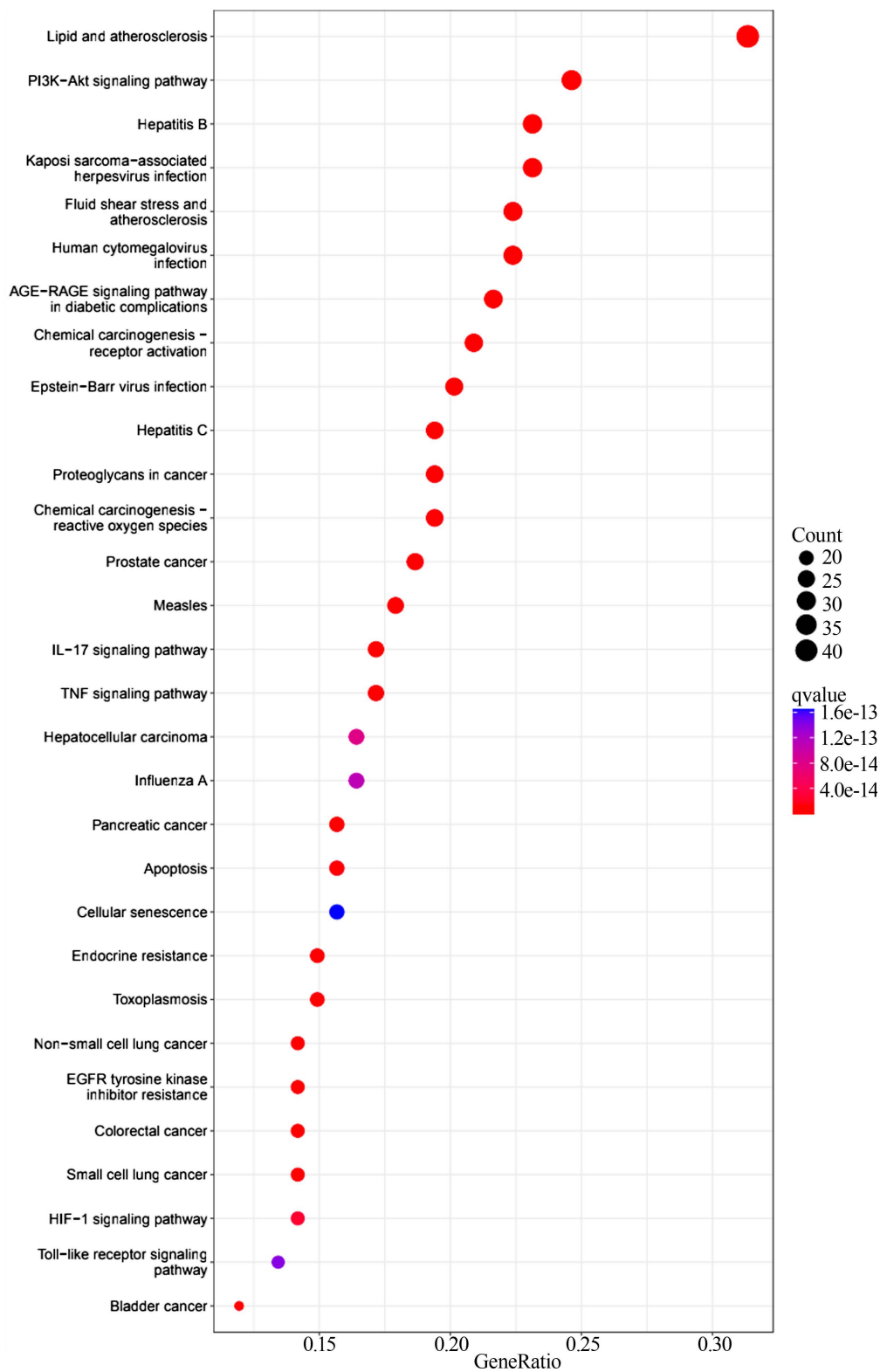


Figure 6. KEGG pathway enrichment analysis dot plot

图 6. KEGG 通路富集分析点图

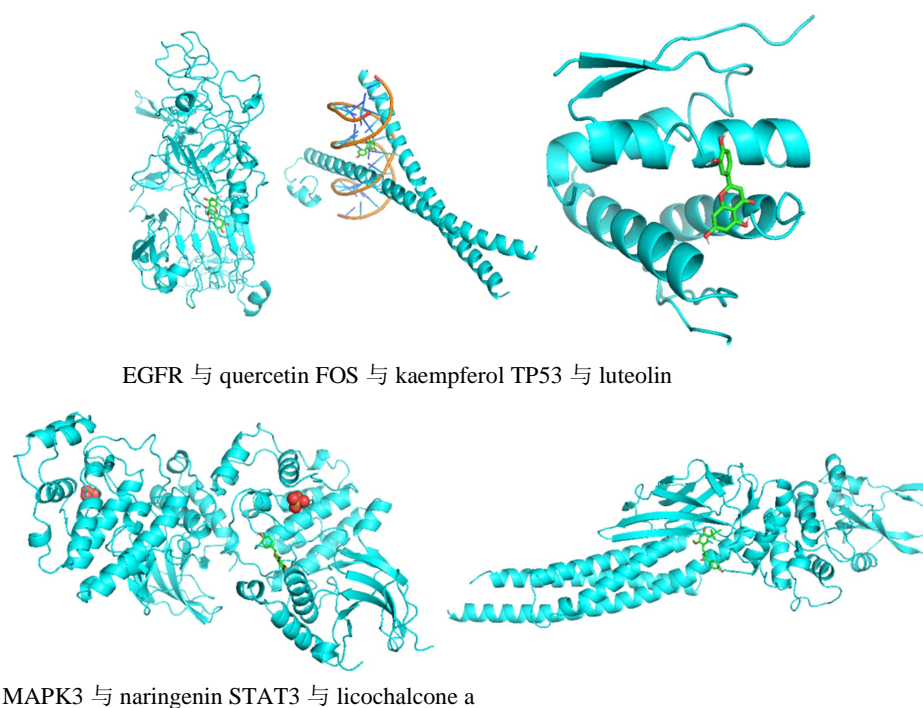
GO 功能富集分析显著性前 10 的结果(见图 5), BP 显著富集于氧化应激反应、细胞对化学应激的反



应、外源性刺激、对活性氧的反应、对肽的反应、对脂多糖反应、对细菌源性分子的反应、细胞对氧化应激的反应、对金属离子的反应、对辐射的反应等生物过程, CC 显著富集于膜筏、膜微区、囊泡腔、转录调节复合物、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶复合物、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物、载脂蛋白、细胞质囊腔、蛋白激酶复合物、等离子膜筏等细胞组分, MF 显著富集于核受体活性、配体活化的转录因子活性、DNA 结合转录因子、DNA 结合转录因子活性, RNA 聚合酶 II 特异性、磷酸酶结合、细胞因子受体结合、细胞因子活性、血红素结合、蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、蛋白磷酸酶结合等分子功能。

KEGG 通路富集分析显著性前 30 的结果(见图 6), 包括脂质与动脉粥样硬化、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、前列腺癌、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、IL-17 信号通路、胰腺癌、人巨细胞病毒感染、TNF 信号通路、丙型肝炎、膀胱癌、非小细胞癌、麻疹、化学致癌、EB 病毒感染、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂、内分泌抵抗、结直肠癌、PI3K-Akt 信号通路、肺癌蛋白多糖、小细胞癌、弓形虫病、细胞凋亡、HIF-1 信号通路、肝细胞癌、甲型流感、Toll 样受体信号通路、细胞衰老等。

### 3.6. 分子对接



**Figure 7.** Molecular docking diagram of Simiao Decoction active ingredients and core targets

**图 7.** 四妙汤活性成分与核心靶点分子对接图

根据药物有效成分 Degree 值选择四妙汤活性成分槲皮素(quercetin)、山奈酚(kaempferol)、柚皮素(naringenin)、甘草查尔酮 A(licochalcone a)、木犀草素(luteolin)与 PPI 网络核心靶点 EGFR、FOS、MAPK3、STAT3、TP53 进行分子对接验证, 见图 7, 结果显示药物活性成分与核心靶点之间有良好的结合力。

## 4. 讨论

### 4.1. 四妙汤治疗 RA 中医理论分析

近年来 RA 是中医领域的热门研究内容。中医认为 RA 的病因主要为素体虚弱、正气不足、脏腑虚衰[21]。

《诸病源候论》指出“人体虚，腠理开”，导致风、寒、湿三种外邪入侵，证候复杂，病势反复缠绵。《素问·评热病论篇》云：“邪之所凑，其气必虚[22]。”中医在 RA 的临床治疗中遵循“整体观念，辨证论治”的基本思想，重视君臣佐使，合理遣方用药，取得了显著疗效。因此更深层次研究中药及复方治疗 RA 的作用机制有重要意义。

四妙汤其组方奇妙，是由两个药对组成的药少力专的方剂。黄芪与当归为一药对，即当归补血汤，黄芪补气活血、益气固表，可使阳气通达、气血流畅，当归养血活血，二者配伍达气血双补双调之效[23]。金银花与甘草为一药对，即银花甘草汤[24]，金银花清热解毒又不耗正气，甘草缓诸火且擅解百毒，二者配伍独擅清热解毒，四味药共奏补气养血、活血通络、清热解毒之功。四妙汤治疗 RA 功在扶正与祛邪相辅相成，达到消托兼施、攻补并进之效。

## 4.2. 四妙汤治疗 RA 作用机制分析

本研究筛选出四妙汤有效活性成分 111 种，治疗 RA 的潜在靶点 144 个，核心靶点 EGFR、FOS、TP53、MAPK3、STAT3 都可能是 RA 的药物作用关键靶点。EGFR 作为一种跨膜糖蛋白[25]，是与 RA 发生发展相关的枢纽基因，可通过促进滑膜成纤维细胞因子(FLS)的产生，抑制破骨细胞的形成，进而减轻 RA 的严重程度[26]。研究发现，EGFR 在 CIA 小鼠滑膜中显示高表达[26]，EGFR 抑制剂可明显改善 CIA 小鼠的临床症状。RA 发展中，许多促炎因子的表达取决于转录因子 AP-1 [27]，FOS 作为激活 AP-1 的亚基[28]，其蛋白功能的改变会对 AP-1 活性产生严重影响，进而影响促炎因子的表达和疾病程度，研究发现 Fos 基因通过改变 AP-1 复合物的转活性，破坏 RA 患者关节、加重疾病进展[29]。TP53 是一种调节细胞周期启动的转录因子，其突变可能有助于 FLS 的炎症反应和肿瘤样生长[30]。MAPK3 通过参与细胞增殖、分化、细胞周期进展等调节各种细胞过程，在 RA 的炎症和骨破坏中发挥关键作用[31]。STAT3 是参与 JAK/STAT3 信号通路的关键致病因子和转录因子，JAK/STAT3 信号通路广泛调控细胞分化、增殖及免疫炎症反应[32]，研究发现抑制 STAT3 蛋白在 RA 患者炎性滑膜组织中的高表达，可良性调控 JAK/STAT3 信号通路，是 RA 治疗中实现抗炎效应的重要分子机制[33]。

分子对接结果显示槲皮素(querletin)、山奈酚(kaempferol)、柚皮素(naringenin)、甘草查尔酮 A (licochalcone a)、木犀草素(luteolin)等可能是四妙汤治疗 RA 的核心活性成分。其中槲皮素是天然黄酮类化合物，通过降低氧化应激反应、抑制细胞增殖和迁移、减少炎症因子、促进 FLS 的凋亡进而抑制滑膜炎，来减少 RA 的骨损害[34]。研究发现，山奈酚可以显著抑制 MAPK 通路的激活，降低 RA 中 FLS 的迁移和侵袭，能有效减轻 CIA 小鼠关节炎的严重程度[35]。甘草查尔酮 A 是存在于甘草根茎的活性物质，具有抗氧化、抗炎等多种药理作用[36]。柚皮素通过影响大鼠血清中 TNF- $\alpha$  等炎症因子的含量，改善关节炎大鼠的炎症细胞浸润[37]。

KEGG 富集分析显示四妙汤干预 RA 的重要通路包括脂质与动脉粥样硬化、PI3K-Akt 信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路等。其中显著性最高的是脂质与动脉粥样硬化通路和 PI3K-Akt 信号通路。据研究，自身性免疫疾病的患者，动脉粥样硬化(AS)的发病率更高[38]，AS 的发病机制与 RA 有很多相似之处，其中脂质代谢失调是 RA 和 AS 最常见的共同致病因素，研究发现 AS 的发展与 RA 的自身免疫异常及炎症过程相关[39]。四妙汤治疗 RA 的重要通路与脂质与动脉粥样硬化、氧化应激、炎症信号通路、病毒感染等机制密切相关。

综上所述，本研究结合托法理论认为 RA 治疗原则当以补益气血、活血化淤，托法之四妙汤治疗 RA 有消托兼施之效，运用四妙汤在西医药理上可抗炎、免疫调节的发展，在中医上可益气补血、扶正祛邪，最终得出四妙汤防治 RA 的是通过多组分、多靶点、多通路协同发挥作用机制，为后续研究四妙汤和临床应用提供了参考意义。

## 基金项目

贵州省教育厅滚动支持省属高校科研平台团队项目(黔教技[2022]-023 号); 国家重点研发项目(2019YFC1712500); 贵州省科技计划项目(黔科合后补助[2020]3003); 2021 贵州中医药大学科研创新和探索专项项目(2019YFC171250101); 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(QZYY-2021-025); 黔科合基础-ZK[2022]一般 001。

## 参考文献

- [1] Kristin, S. and Mara, S. (2022) The Concept of Rheumatoid Arthritis (RA). *Journal of Contemporary Medical Practice*, **4**.
- [2] Greenblatt, H.K., Kim, H.A., Bettner, L.F., et al. (2020) Preclinical Rheumatoid Arthritis and Rheumatoid Arthritis Prevention. *Current Opinion in Rheumatology*, **32**, 289-296. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000708>
- [3] Prasad, P., Verma, S., et al. (2022) Rheumatoid Arthritis: Advances in Treatment Strategies. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **478**, 69-88. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04492-3>
- [4] Guerra, J.D., De, S.A.B., Reed, S., et al. (2022) Cardiology Co-Management of Rheumatoid Arthritis Patients with Coronary Artery Disease as an Intervention Reduces Hospitalization Rates and Adverse Event Occurrence. *Clinical Rheumatology*, **41**, 3715-3724. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06335-4>
- [5] Jin, S.Y., Zhao, J.L., Li, M.T., et al. (2022) New Insights into the Pathogenesis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, **8**, 256-263. <https://doi.org/10.1002/cdt3.43>
- [6] Chen, J., He, Z., Fan, Y., et al. (2020) Production of a Bispecific Antibody Targeting TNF- $\alpha$  and C5a in *Pichia pastoris* and Its Therapeutic Potential in Rheumatoid Arthritis. *Biotechnology Letters*, **42**, 557-569. <https://doi.org/10.1007/s10529-020-02830-3>
- [7] Samantha, B., Joshua, B., Alex, K., et al. (2018) Emergent Complications of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Emergency Medicine*, **55**, 647-658. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.07.030>
- [8] Wang, M., Zhang, L., Peng, Z., et al. (2020) A Survey on Therapy Strategies for Rheumatoid Arthritis in Chinese Rheumatologists. *Chinese Journal of Internal Medicine*, **59**, 375-379.
- [9] Bywall, K.S., Esbensen, B.A., Lason, M., et al. (2022) Functional Capacity vs Side Effects: Treatment Attributes to Consider When Individualising Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Rheumatology*, **41**, 695-704. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05961-8>
- [10] 熊江华, 李艳. 中药复方对类风湿性关节炎干预机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(9): 230-234.
- [11] 马悦宁. 从“双毒学说”论治类风湿关节炎学术思想总结及临床研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [12] Zhang, H.M. (2019) Standardized Diagnosis-Therapy and Stepwise Treatment for Knee Osteoarthritis. *China Journal of Orthopaedics and Traumatology*, **32**, 391-395.
- [13] 王妍曦, 桑希生. 基于《黄帝内经》对“痹”内涵及痹病分类的认识[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(6): 916-917+1010.
- [14] 王帆帆, 刘健, 方妍妍, 等. 中药治疗类风湿关节炎血瘀证的文献数据挖掘和 Meta 分析[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(7): 31-37+46.
- [15] 蔡燕萍, 徐静. 遵循中医消托补原则配合适宜技术完善骨科疾病管理[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(19): 165-167.
- [16] 王晓翠. 基于温病湿热理论的代谢综合征相关性研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [17] 于鹰, 李玉清. 张灿理临证方药运用经验[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(2): 111-114.
- [18] 张林华. 基于数据挖掘的中医治疗风湿病临床用药规律与作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [19] 徐润, 姜泉, 韩曼. 五脏痹理论在类风湿性关节炎多系统受累中的应用探讨[J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(9): 14-19.
- [20] 李琇莹, 朱琦. 中药复方治疗类风湿关节炎应用网络药理学研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 7(22): 1673-7717.

- [21] 韩宇飞, 高明利, 刘东武. 类风湿性关节炎的发病机制研究进展综述[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(1): 162-165.
- [22] 许文亚, 刘秋红, 李晓茹. 类风湿关节炎从虚论治[J]. 中外医疗 2016, 35(34): 195-198.
- [23] 王文越, 刘珊, 吕琴, 等. 黄芪-当归药对益气活血药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 207-216.
- [24] 赵霞. 银花甘草汤联合康复新液外治直肠癌放疗患者肛周放射性皮炎 60 例[J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(7): 514.
- [25] Weber, B.Z.C., Agca, S., Domaniku, A., *et al.* (2022) Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor Suppresses Parathyroid Hormone-Related Protein Expression in Tumours and Ameliorates Cancer-Associated Cachexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **13**, 1582-1594. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12985>
- [26] Swanson, C.D., Akama, G.E.H., Stein, E.A., *et al.* (2012) Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Ameliorates Collagen-Induced Arthritis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **188**, 3513-3521. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102693>
- [27] 王丹丹. 清络饮通过 SIRT1 干预单核/巨噬细胞极化治疗类风湿性关节炎大鼠模型的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 芜湖: 皖南医学院, 2022.
- [28] Bhosale, P.B., Kim, H.H., Abusaliya, A., *et al.* (2022) Structural and Functional Properties of Activator Protein-1 in Cancer and Inflammation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 9797929. <https://doi.org/10.1155/2022/9797929>
- [29] Huber, R., Augsten, S., Kirsten, H., *et al.* (2020) Identification of New, Functionally Relevant Mutations in the Coding Regions of the Human Fos and Jun Proto-Oncogenes in Rheumatoid Arthritis Synovial Tissue. *Life (Basel, Switzerland)*, **11**, Article No. 5. <https://doi.org/10.3390/life11010005>
- [30] Shi, L., Zhao, Y.Y., Feng, C.R., *et al.* (2022) Therapeutic Effects of Shaoganfuzi Decoction in Rheumatoid Arthritis: Network Pharmacology and Experimental Validation. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 967164. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.967164>
- [31] Liang, G.C., Duan, W.G., Chen, S.Y., *et al.* (2021) Analysis of the Composition and Anti-Rheumatoid Arthritis Mechanism of Qintengtongbi Decoction Based on Network Pharmacology. *Natural Product Communications*, **16**. <https://doi.org/10.1177/1934578X211041421>
- [32] 吴志颖. 祛风除湿通络方治疗类风湿性关节炎的临床疗效及其对 JAK2-STAT3 信号通路的影响[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [33] 刘永芳. 基于 JAK1/STAT3 信号通路探讨历节胶囊治疗 RA 作用机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2021.
- [34] Tang, M.S., Zeng, Y., Peng, W.J., *et al.* (2022) Pharmacological Aspects of Natural Quercetin in Rheumatoid Arthritis. *Drug Design, Development and Therapy*, **16**, 2043-2053. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S364759>
- [35] Pan, D.M., Li, N., Liu, Y.Y., *et al.* (2018) Kaempferol Inhibits the Migration and Invasion of Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes by Blocking Activation of the MAPK Pathway. *International Immunopharmacology*, **55**, 174-182. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.12.011>
- [36] Xu, K.D., Miao, Y., Li, P., *et al.* (2021) Licochalcone A Inhibits Cell Growth through the Downregulation of the Hippo Pathway via PES1 in Cholangiocarcinoma Cells. *Environmental Toxicology*, **37**, 564-573. <https://doi.org/10.1002/tox.23422>
- [37] 果彤. 运脾解毒通络祛湿方治疗类风湿性关节炎的网络靶标预测及机制初探[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [38] 刘琼, 李永乐, 董平, 等. PI3K/Akt 信号通路及与类风湿性关节炎相关性探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(3): 62-66.
- [39] 刘颖. 类风湿关节炎患者动脉粥样硬化危险因素分析及机制探讨[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2018.