

基于网络药理学和分子对接探讨红花治疗类风湿性关节炎作用机制

秦齐刚, 陈双扣*, 徐明鑫, 唐 思, 谭小庆

重庆科技学院化学化工学院, 重庆

收稿日期: 2022年2月17日; 录用日期: 2022年3月21日; 发布日期: 2022年3月29日

摘 要

目的: 基于网络药理学和分子对接技术探究红花治疗类风湿性关节炎的作用机制。方法: 通过中药系统药理学分析平台检索红花的活性成分和作用靶点, 与GeneCards数据库中抗类风湿性关节炎靶点相映射, 筛选出红花抗类风湿性关节炎作用的潜在作用靶点; 利用String数据库和Cytoscape软件构建蛋白互作网络及药物-靶点-作用通路网络, 获得抗类风湿性关节炎的关键靶点; 运用DAVID数据库进行GO及KEGG富集分析; 使用AutoDockVina程序对主要活性成分和关键靶点进行分子对接。通过网络药理学分析得到红花治疗类风湿性关节炎的活性成分22个和靶点51个, 关键靶点是RELA和JUN。其中红花的3个主要活性成分: 槲皮素、木犀草素、山奈酚, 主要通过调控炎症反应、细胞因子的分泌调节、TNF信号通路、T细胞受体等信号通路发挥治疗类风湿性关节炎的作用; 分子对接结果显示红花的主要活性成分与关键靶点均有很好的结合作用。结论: 本研究通过网络药理学发现红花治疗类风湿性关节炎是多成分、多靶点、多通路的复杂过程, 为进一步探究其作用机制奠定了基础。

关键词

红花, 抗类风湿性关节炎, 网络药理学, 作用机制

Study on the Mechanism of Honghua against Rheumatoid Arthritis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Qigang Qin, Shuangkou Chen*, Mingxin Xu, Si Tang, Xiaoqing Tan

Department of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University of Science and Technology, Chongqing

Received: Feb. 17th, 2022; accepted: Mar. 21st, 2022; published: Mar. 29th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 秦齐刚, 陈双扣, 徐明鑫, 唐思, 谭小庆. 基于网络药理学和分子对接探讨红花治疗类风湿性关节炎作用机制[J]. 中医学, 2022, 11(2): 290-299. DOI: 10.12677/tcm.2022.112043

Abstract

Objective: To explore the mechanism of Honghua against rheumatoid arthritis based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The active components and targets of Honghua were searched through Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) database, and mapped with the anti-rheumatoid arthritis targets from GeneCards database to screen the potential targets of Honghua in treatment of rheumatoid arthritis. The protein-protein interaction network and drugs-targets-pathways network were constructed using String database and Cytoscape software, and the key anti-rheumatoid arthritis targets were obtained. DAVID database was used for GO and KEGG enrichment analysis. The key targets were docked with major active ingredients using Auto Dock Vina program. 22 active components and 51 targets of Honghua in treatment of rheumatoid arthritis were obtained through network pharmacology analysis, and RELA and JUN were the key targets. Three main active components of Honghua: Quercetin, Luteolin, Kaempferol played an important role in the treatment of rheumatoid arthritis through the regulation of inflammatory response, cytokine secretion regulation, TNF signaling pathway, T cell receptor and other signaling pathways. The molecular docking results showed that the main active components of Honghua had good binding affinity on the key targets. **Conclusion:** Through network pharmacology, this study found that Honghua treatment of rheumatoid arthritis was a complex process with multiple components, multiple targets and multiple pathways, which lays a foundation for further exploring its mechanism of action.

Keywords

Honghua, Anti-Rheumatoid Arthritis, Network Pharmacology, Mechanism of Action

Copyright © 2022 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

类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种以关节滑膜为主要靶组织, 病因尚未完全明了的慢性异质性系统性疾病, 初期主要表现为关节滑膜炎、后累、关节软骨及软骨下骨, 其次为浆膜、心、肺等结缔组织的广泛性炎症, 严重影响了患者生活质量和寿命[1]。目前主要治疗 RA 的药物有非甾体类抗炎药、改善病情抗风湿药、糖皮质激素、生物制剂, 此类西药具有耐药性、价格昂贵、副作用大等缺点[2] [3] [4] [5]。

相关研究表明, 单靶点药物治疗复杂疾病的作用有限, 因此药物开发的模式已从单一靶点转向多靶点[6] [7]。联合治疗的模式在西方开始受到关注, 人们正尝试用复方用药来治疗复杂疾病[8]。中药具有资源丰富、副作用小、价格低的优点[9], 且对类风湿性关节炎的治疗具有良好效果, 已引起国内外医学界的广泛关注。近年来, 从中药中寻找药物先导化合物已成为创新药物研究的重要途径, 全世界推出的所有小分子新化学实体药物中, 63%可追溯到天然产物, 天然产物至今仍是药物先导化合物发现的重要源泉, 而且在今后的创新药物发现中还将发挥愈加重要的作用[10]。中医对类风湿的认识和治疗, 早在很久就有记录。如《黄帝内经》中已经对于风湿骨病有了比较系统和完整的介绍及治疗方法。通过查阅大量文献以及中药标准收集了与类风湿性关节炎相关的相关方剂, 并结合文献阅读搜集针对类风湿性关节炎有效的中药分析, 发现红花(*Carthamus tinctorius* L.)使用频率较高。红花为菊科植

物红花的管状花,从红花中得到的化学成分包括黄酮、生物碱、聚炔、亚精胺、木脂素、倍半萜、有机酸、甾醇、烷基二醇和多糖等[11]。红花为主要活血化淤的中药之一,常用于血脉闭塞、跌打损伤、疮疡肿痛等证[12]。

网络药理学作为对中药作用机制研究的新方法,结合了系统生物学、生物信息学、计算生物学等新兴学科,可在系统水平上分析中药药物的作用机制、识别新靶点和拓展新适应症,为复杂疾病和天然产物的药物发现提供支撑,并在相关研究中广泛应用。已有研究表明,郑春松[13]等通过网络药理学揭示白芍治疗类风湿关节炎的作用机制以及交泰丸抗抑郁作用的分子作用机制。此外,分子对接技术主要是用于研究蛋白质受体和药物小分子之间的相互作用,并通过结合能的大小来评判药物性能的研究方法[14]。为此,本文拟采用网络药理学方法和分子对接技术阐明红花关键作用靶点及抗炎作用机制,为深入探究红花的抗 RA 作用提供了参考依据。

2. 方法

2.1. 红花活性成分与潜在靶点筛选

本研究采用中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://tcmbsp.com/tcmbsp.php>)检索红花的全部化学成分,根据口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 筛选红花的活性成分[15],并建立相应的活性成分、作用靶点数据库。

2.2. RA 疾病靶点的确定

在 GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org/>)中进行检索,限定物种为“Homo sapiens”,导出 GeneCards-SearchResults.csv,获取 RA 的相关作用靶点。

2.3. 成分 - 靶点网络构建

通过绘制韦恩图获得红花-RA 的共同靶点,利用 Cytoscape3.8.2 软件构建“活性成分 - 作用靶点”网络,通过介数、度值等数值进一步评价红花中较为重要的活性成分与作用靶点。

2.4. 蛋白相互作用网络(PPI)的构建

将红花-RA 共同作用靶点导入 STRING (<https://string-db.org/>)数据库中,设置结合分数 combined score > 0.9 ,并隐藏网络中游离的节点,其他参数为默认值,将得到的结果以文本形式导入 Cytoscape3.8.2 软件中进行可视化,根据 Degree 值绘制蛋白互作网络图[16]。

2.5. GO 功能和 KEGG 通路富集分析

利用 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对红花和 RA 共同作用靶点蛋白进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析。其中 GO 功能富集分析主要用于描述红花的靶点蛋白在基因功能中的作用,KEGG 富集分析可以获得红花治疗 RA 显著富集的信号通路,设定 p value Cutoff < 0.05 , q value Cutoff < 0.05 ,取 P 值由小到大的前 20 个富集结果进行可视化展示[17]。

2.6. 分子对接验证

采用软件 Open Babel 将红花的活性成分转换为 pdbqt 格式,然后通过 ZINC12 数据库(<http://zinc12.docking.org/>)搜索并下载类风湿性关节炎网络中关键作用靶点的蛋白三维结构,采用 Autodock-vina 软件对红花和关键靶点之间的相互作用关系进行验证,参数搜索空间设为 $25 \times 25 \times 25$, exhaustiveness 设为 8,以原配体的重对接结果为阈值,以最低结合能为主要活性成分与关键靶点之间的

对接结果。保存分子结果，并对其结合能(Binding affinity)进行分析，以评价网络分析预测的可靠性。

3. 结果

3.1. 红花活性成分与潜在靶点筛选结果

通过 TCMSp 数据库检索到红花中满足 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 的活性成分 22 个，其基本信息见表 1，作用靶点 450 个，去除重复靶点后剩余 186 个。

Table 1. Information on the active ingredients of *Carthamus tinctorius* L.

表 1. 红花有效活性成分信息

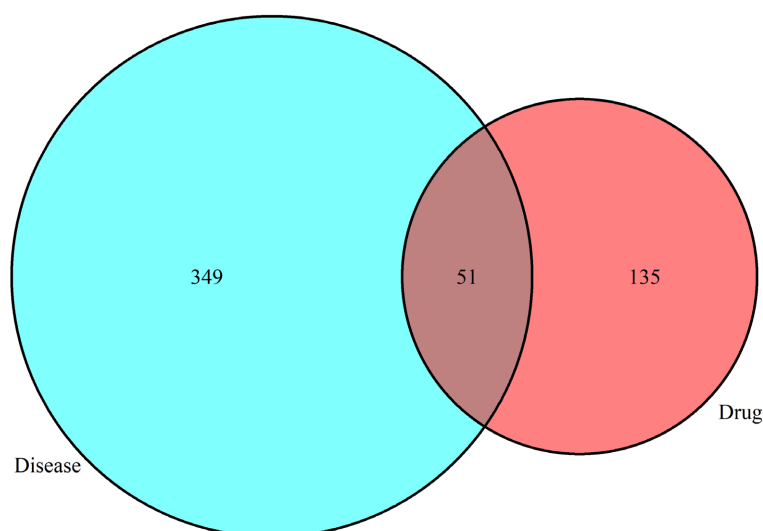
MoleculeID	化合物	OB	DL
MOL002712	6-Hydroxykaempferol	62.13	0.27
MOL002680	Flavoxanthin	60.41	0.56
MOL002717	qt_carthamone	51.03	0.2
MOL002694	4-[(E)-4-(3,5-dimethoxy-4-oxo-1-cyclohexa-2,5-dienylidene)but-2-enylidene]-2,6-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1-one	48.47	0.36
MOL002710	PyrethrinII	48.36	0.35
MOL000098	quercetin	46.43	0.28
MOL002757	7,8-dimethyl-1H-pyrimido[5,6-g]quinoxaline-2,4-dione	45.75	0.19
MOL002721	quercetagetin	45.01	0.31
MOL000449	StigmRAterol	43.83	0.76
MOL002695	lignan	43.32	0.65
MOL002707	phytofluene	43.18	0.5
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL002776	Baicalin	40.12	0.75
MOL002706	Phytoene	39.56	0.5
MOL000953	CLR	37.87	0.68
MOL002773	beta-carotene	37.18	0.58
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL000006	luteolin	36.16	0.25
MOL002698	lupeol-palmitate	33.98	0.32
MOL002714	baicalein	33.52	0.21
MOL002719	6-Hydroxynaringenin	33.23	0.24

3.2. RA 疾病靶点筛选结果

以“rheumatoid arthritis”为关键词，在 GeneCards 数据库中进行检索，限定物种为“Homo sapiens”，导出 GeneCards-SearchResults.csv，得到与 RA 疾病相关人类靶点 4734 个，其中选择与疾病关联度最高的 400 个。

3.3. 治疗 RA 化合物及潜在靶点筛选

通过韦恩图获得红花和 RA 的 51 个共同靶基因, 见图 1。51 个基因对应化合物有 14 个, 见图 2。图 2 中紫色六边形节点代表化合物, 绿色圆形节点代表基因靶点, 一个节点的自由度表示网络中和节点相连接的边的数目。对图 2 进行拓扑分析可以看出, 有 3 个化合物的作用靶点数量 > 20, 分别为 MOL000098 槲皮素(44 个), MOL000006 木犀草素(23 个), MOL000422 山奈酚(20 个), 这些化合物有可能在治疗 RA 过程中起着重要的作用。



蓝色代表 RA 靶点; 红色代表红花靶点; 深红色部分为共同靶点

Figure 1. Venn diagram of the intersection of *Carthamus tinctorius* L.-RA targets

图 1. 红花-RA 作用靶点韦恩图

3.4. 成分 - 靶点网络构建

采用 Cytoscape3.8.2 软件构建化合物 - 疾病靶点互作网络, 如图 2 所示。从图中可以看出, 红花有效成分作用于 51 个靶点。运用 Cytoscape 软件中 Network analyse 功能对网络特征进行分析, 重点观察网络度和介数高的节点。PTGS2、PTGS1、PPARG、JUN、BCL2、HMOX1、MMP1、VEGFA、RELA、GSTP1 这 10 个靶点的度值高, 说明红花主要作用在这 10 个靶点上发挥抗 RA 作用。

3.5. 蛋白互作网络分析

将 51 个共同靶点导入 STRING 中, 结果见图 3 (图中线条粗细代表作用力强弱), 将结果以文本形式导出, 利用 Cytoscape 软件绘制 PPI 网络图, 见图 3。PPI 网络中共有 48 个节点(靶点蛋白)、161 条边(蛋白相互作用)。节点大小和颜色表示该节点度值的大小, 节点越大, 由黄色变红色对应的度值越大。边的粗细表示结合分数, 边越粗结合分数值越大。结果表明, IL6、RELA、JUN、IL10 靶点蛋白度值排名靠前, 为 4 个关键靶点。

3.6. GO 功能和 KEGG 富集分析结果

GO 功能富集分析分为生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)三类。根据图 4 显著性程度 $P < 0.05$ (P 值由小到大)进行部分展示, GO 分析结果提示红花-RA-基因的生物过程(BP)显著富集在信号通路、药物的反应、凋亡过程、炎症反应、细胞因子的分泌调节、对脂多糖的反应、氧化还原过程等; 分

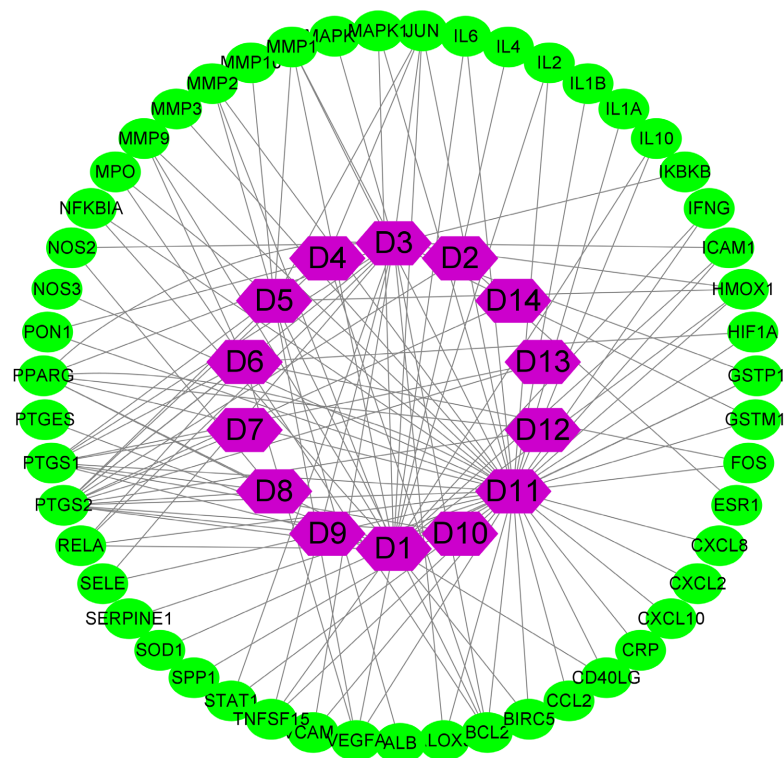


Figure 2. Interaction diagram of compounds and disease targets
图 2. 化合物 - 疾病靶点互作网络

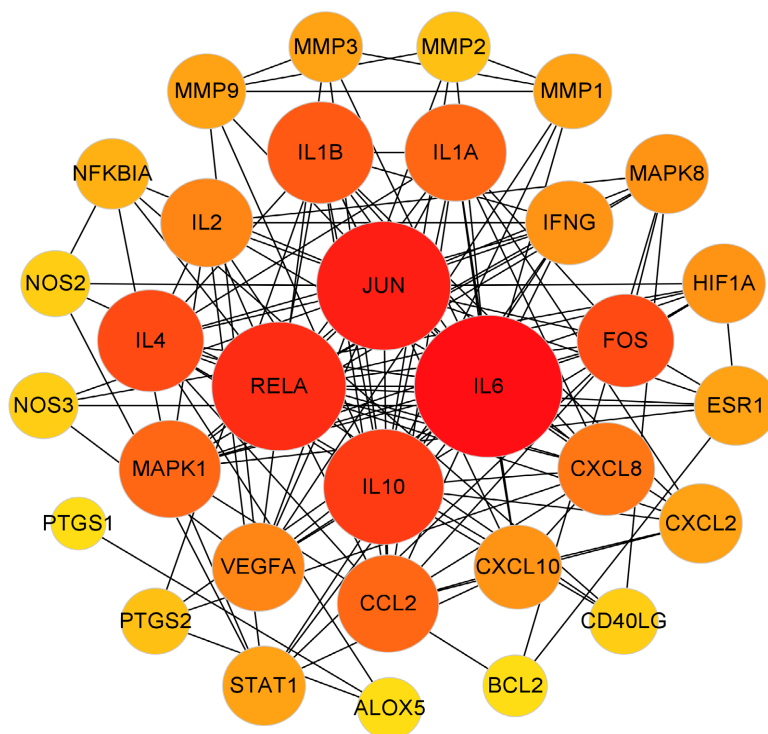


Figure 3. *Carthamus tinctorius* L. gardenia active ingredient-RA PPI network diagram
图 3. 红花活性成分-RA PPI 网络图

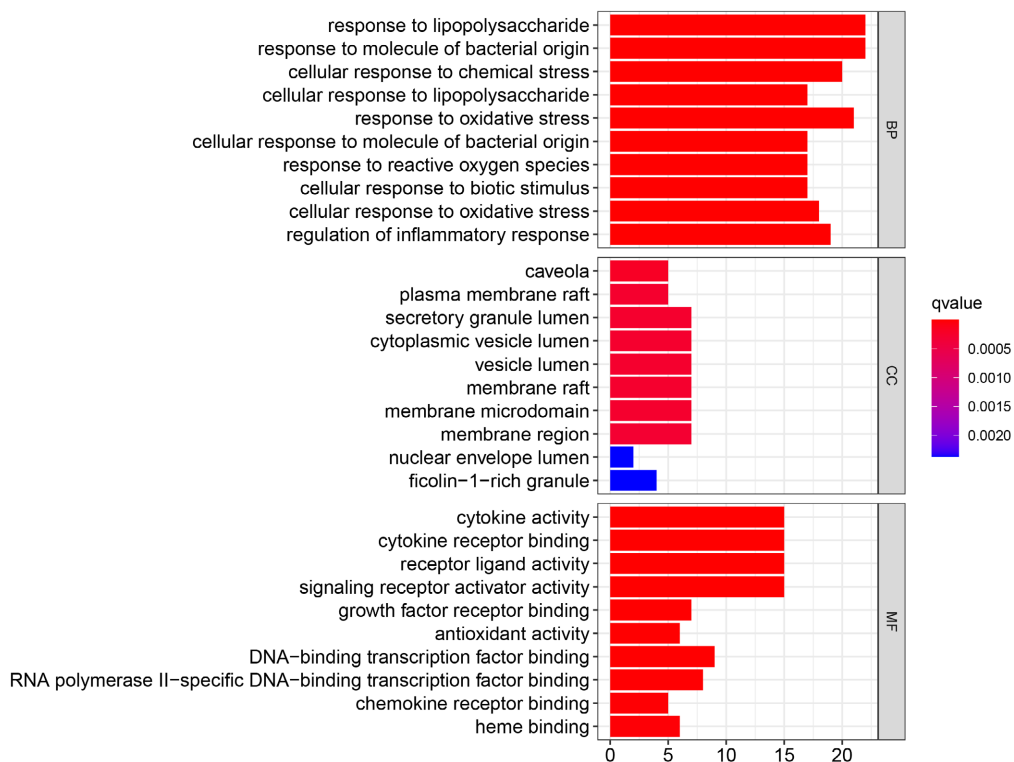


Figure 4. Enrichment analysis of GO pathway

图 4. GO 功能富集分析图

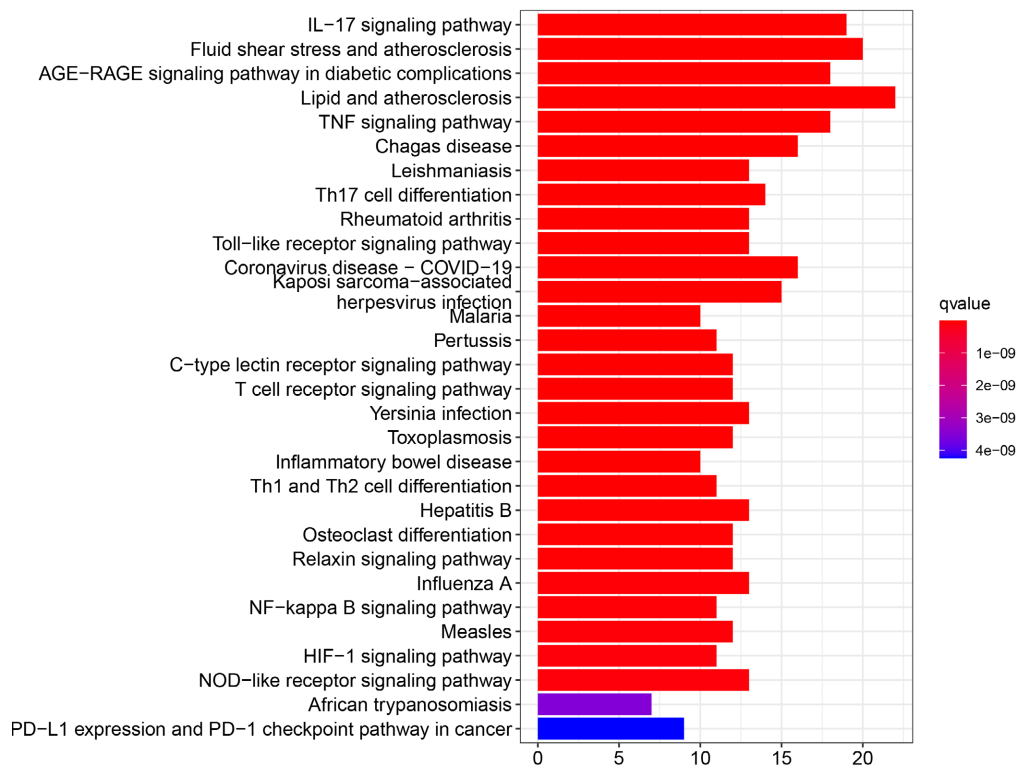


Figure 5. Enrichment analysis of KEGG pathway

图 5. KEGG 通路富集分析图

子功能(MF)主要富集在蛋白结合、酶结合, 锌离子结合、蛋白同源二聚体活性、蛋白激酶活性等。细胞组分(CC)主要富集在细胞外空间、细胞外基质、核、核染色质、质膜外侧、细胞外区域等。

KEGG 富集分析得到通路 121 条, 根据图 5 显著性程度 $P < 0.05$ 并结合相关文献进行筛选, 其中与疾病相关通路有 89 条, 癌症的途径、乙型肝炎、癌症中的蛋白多糖、癌症中的转录失调、甲型流感甲型流感、肺结核, 前列腺癌, 类风湿性关节炎, 丙型肝炎等等; 炎症相关通路 32 条, TNF 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路、T 细胞受体信号通路、甲状腺激素信号通路等等。分析结果表明, 红花可能通过作用于这些通路起到防治 RA 的作用。

3.7. 分子对接验证

结合蛋白互作网络图与药物-靶点网络图分析发现两个图中红花有效成分与抗类风湿性关节炎作用相关度的关键靶点均出现 JUN 和 RELA, 所以本研究以 JUN、RELA 为关键靶点。通过 ZINC12 数据库 (<http://zinc12.docking.org/>) 搜索并下载关键靶点的蛋白三维结构, 发现其中 JUN 和 RELA 均存在含有配体的靶点蛋白, 因此选择这两个靶点蛋白与主要活性分子在 AutoDockVina 软件中进行分子对接验证。验证前首先判断 vina 对接程序是否适用于本研究中所使用的小分子体系, 将共晶结构中的配体小分子提取出来, 利用 vina 将小分子重新对接回蛋白口袋中, 计算共晶结构中的配体与对接结果的均方根偏差值(RMSD 值)。一般认为, RMSD 值小于 2.0\AA 时[18], 即认为利用这种对接程序计算得到的相互作用模式是可靠的。

红花活性成分与关键靶点对接结果见表 2, 一般认为, 分子对接的结合能(Binding affinity) < 0 , 表明配体分子与受体蛋白能自发结合, 本研究以原配体的结合能为阈值, 结合能越小对接结果越好[19]。研究结果表明, 2 个靶点蛋白经过自对接计算得到的 RMSD 值均小于 2.0\AA , 即 2 个蛋白与配体的相互作用是可靠的, 并且红花与 2 个靶点的对接结果均于原配体相似, 说明红花与类风湿性关节炎的靶点有很好的结合作用, 同时也验证了网络药理学研究结果的可靠性。

Table 2. Molecular docking results

表 2. 分子对接结果

Target	No	Binding affinity (kcal·mol ⁻¹)	RMSD (Å)
JUN (PDBID: 2P33)	原配体	-9.8	0.4994
	MOL000098	-8.2	
	MOL000006	-8.3	
	MOL000422	-7.9	
RELA (PDBID: 4EPT)	原配体	-6.1	1.9373
	MOL000098	-7.6	
	MOL000006	-7.5	
	MOL000422	-7.6	

4. 讨论

4.1. 红花成分分析

红花为菊科植物红花的管状花, 从红花中得到的化学成分包括黄酮、生物碱、聚炔、亚精胺、木脂素、倍半萜、有机酸、甾醇、烷基二醇和多糖等。红花的化学成分主要为黄酮和脂肪油两大类, 其中查耳酮类化合物红花黄色素为红花的主要有效成分。红花为活血化瘀的主要中药之一, 常用于血脉闭塞、跌打损伤、疮疡肿痛等症状[11] [12]。通过研究发现在人体免疫系统对抗细菌入侵时, 脂多糖(LPS)能够引起机体的免疫应答和炎症反应。一些研究表明, 槲皮素对 LPS 引起的炎症反应具有抑制作用, 司丽君

[20]发现槲皮素具有选择性抑制 COX-2、巨噬细胞炎症反应的作用,还能促进小鼠脾淋巴细胞的增殖,抑制 T、B 细胞的增殖来治疗 RA 作用。山奈酚[21]可通过阻断 MAPK 通路和生长因子受体 3-核糖体 S6 激酶 2 信号轴,来发挥治疗 RA 作用。木犀草素[22]可以通过多种途径缓解炎症反应,其中包括减少活性氧和活性氮的生成,影响花生四烯酸的代谢和多种炎性信号通路(NF- κ B 信号通路; MAPK 和 AP-1 信号通路; JAK 和 STAT 信号通路)抑制炎性细胞因子和炎症介质的表达等。

4.2. 关键靶点分析

通过对红花-RA-基因网络分析可以发现,红花可作用于 51 个靶点,根据蛋白互作网络图与药物-靶点-作用通路图可发现,RELA 等靶点均属于网络核心节点,说明这个靶点在红花抗 RA 作用中处于关键地位。

RELA 是网状内皮增生病毒癌基因,RELA 是 NF- κ B 家族的重要成员。它通过对靶基因的调节,参与细胞的增殖与转化、凋亡、炎症以及免疫应答等重要的生命活动,同时这些功能受到磷酸化、乙酰化、甲基化等多种翻译后修饰的调控[23]。NF- κ B 信号通路已被证实能激活上百种基因的表达,参与多种人体疾病进程,包括免疫调控、炎症反应及癌症的发生等方向,RELA 作为 NF- κ B 的一种亚基,具有多种翻译后修饰作用,且这些修饰作用被证实能够调节 NF- κ B 的活性及生物学功能[24]。

4.3. 通路结果分析

目前研究认为,GO 富集分析靶点主要分布在细胞外空间、细胞外基质、核、核染色质、质膜外侧、细胞外等区域,分子功能有蛋白结合、酶结合,锌离子结合、蛋白同源二聚体活性、蛋白激酶活性等生物学过程。说明红花通过多途径共同作用达到抗 RA 效果。KEGG 通路结果显示红花的抗 RA 靶点主要涉及通路有 TNF 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、癌症通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路、T 细胞受体信号通路、甲状腺激素信号通路等。PI3K-Akt 信号通路中,PI3K (磷脂酰肌醇激酶)是由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 构成二聚体。当它与生长因子受体(如 EGFR)结合后,可改变 Akt 的蛋白结构并使其活化,并以磷酸化作用激活或抑制下游一系列底物如凋亡相关蛋白 Bad、CRApRAe9 活性,从而调节细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移等表型。此外,分子对接结果发现红花的主要活性成分与关键靶点均有较好的结合作用,其中槲皮素与关键靶点的结合力最强,相互作用分析发现,槲皮素与关键靶点之间均有氢键和疏水相互作用,表明分子对接结果与 Ligplot+ 软件的分析结果可以相互印证,进一步验证了对接结果的可靠性。

5. 结论

综上所述,红花可能通过多途径共同作用达到抗 RA 效果,同时研究发现红花可能通过作用于 IL-6、TNF 等多个靶点,调节 TNF 信号通路、NF- κ B 信号通路、PPAR 信号通路等,以抑制炎症反应,改善胰岛素抵抗等方式达到治疗 RA 的目的。该研究为深入探讨红花治疗 RA 的作用机制提供了指导。

基金项目

重庆市科技局基本科研业务费项目(cstc2020-jbky022);重庆市科技局鲁渝科技合作项目(cstc2020jscx-lyjsA0030)。

参考文献

- [1] 刘献祥,林燕萍. 中西医结合骨伤科学[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 239-241.
- [2] 邹世勇. 不同非甾体抗炎药治疗类风湿关节炎的临床疗效及对心血管的影响研究[J]. 中国医药科学, 2012, 2(10):

68+70.

- [3] 穆荣, 栗占国. 糖皮质激素在类风湿关节炎治疗中的应用[J]. 中华全科医师杂志, 2005, 4(3): 143-145.
- [4] Zimmermann, G.R., Lehár, J. and Keith, C.T. (2007) Multi-Target Therapeutics: When the Whole Is Greater than the Sum of the Parts. *Drug Discovery Today*, **12**, 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.11.008>
- [5] Kitano, H. (2007) A Robustness-Based Approach to Systems-Oriented Drug Design. *Nature Reviews Drug Discovery*, **6**, 202-210. <https://doi.org/10.1038/nrd2195>
- [6] Rui, J., Ban, Y.F., Xu, W.H., et al. (2019) Therapeutic Effects of the Total Lignans from *Vitex negundo* Seeds on Collagen-Induced Arthritis in Rats. *Phytomedicine*, **58**, Article ID: 152825. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152825>
- [7] Bai, S. and Drenzo, D.D. (2020) Complementary and Alternative Medicine Use in Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reports*, **22**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00938-z>
- [8] Dvoracko, S., Stefanucci, A., Novellino, E., et al. (2015) The Design of Multitarget Ligands for Chronic and Neuropathic Pain. *Future Medical Chemistry*, **7**, 2469-2483. <https://doi.org/10.4155/fmc.15.156>
- [9] Zheng, C.S., Xu, X.J., Ye, H.Z., et al. (2013) Computation Approaches for Exploring the Potential Synergy and Poly Pharmacology of Duhuo Jisheng Decoction in the Therapy of Osteoarthritis. *Molecular Medicine Reports*, **7**, 1812-1818. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1411>
- [10] Paterson, I. and Anderson, E.A. (2005) The Renaissance of Natural Products as Drug Candidates. *Science*, **310**, 451-453. <https://doi.org/10.1126/science.1116364>
- [11] 李响, 俱蓉, 李硕. 红花化学成分药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国现代中药, 2021, 23(5): 928-939.
- [12] 李馨蕊, 刘娟, 彭成, 周勤梅, 郭力, 熊亮. 红花化学成分及药理活性研究进展[J]. 成都中医药大学学报, 2021, 44(1): 102-112.
- [13] 郑春松, 黄绥心, 叶蕙芝, 叶锦霞, 徐筱杰. 从网络药理学角度研究白芍治疗类风湿关节炎的作用[J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6(5): 11-15.
- [14] 沈浮, 沈乐乐, 卢敏, 卢芳国, 邝高艳, 吴泳蓉, 赵昱东, 夏雨, 邓博. 基于网络药理学及分子对接技术探讨追风透骨胶囊对类风湿关节炎和骨关节炎“异病同治”的潜在分子机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(10): 3526-3537.
- [15] 师帅, 胡元会, 吴华芹, 邱志凌, 汪九重. “丹参-三七”药对作用机制的网络药理学探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 192-197.
- [16] 黄秀芳, 高运吉, 廖钢, 黄慧婷, 詹少锋, 赖艳妮, 刘小虹. 基于网络药理学探索射麻止喘液治疗哮喘的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(23): 187-195.
- [17] Du, W., Liang, X., Wang, S., et al. (2020) The Underlying Mechanism of *Paeonia lactiflora* Pall. in Parkinson's Disease Based on a Network Pharmacology Approach. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 581984. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581984>
- [18] Gohlke, H., Hendlich, M. and Klebe, G. (2000) Knowledge-Based Scoring Function to Predict Protein-Ligand Interactions. *Journal of Molecular Biology*, **295**, 337-356. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1999.3371>
- [19] 徐森楠, 庄莉, 翟园园, 等. 基于网络药理学研究二至丸防治骨质疏松症的物质基础与作用机制[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(22): 1913-1920.
- [20] 司丽君, 王雪, 王林林, 黄华. 槲皮素的抗炎免疫及部分机制研究[J]. 中国医药导报, 2021, 18(27): 26-29+34.
- [21] Pan, D., Li, N., Liu, 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>
- [22] 于倩, 巫冠中. 木犀草素抗炎机制的研究进展[J]. 药学研究, 2019, 38(2): 108-111+119.
- [23] 王玲, 单保恩, 刘丽宏. 核转录因子 NF- κ B/RelA 的磷酸化、乙酰化和甲基化修饰与活性调控[J]. 生命的化学, 2012, 32(4): 316-321.
- [24] 孙鸽, 夏献民. RelA 翻译后修饰对核因子 κ B 活性的调控作用[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(4): 843-852.