

基于网络药理学和分子对接技术 探讨车前子-泽泻药对治疗痛风的作用机制*

张淑敏¹, 刘 维^{2△}, 王爱华², 杨晓砚², 李培豪², 赵龙梅², 廖荣君²

¹ 天津市中医药研究院附属医院, 天津 300120;

² 天津中医药大学第一附属医院/天津市中药方剂与证候重点实验室/国家中医针灸临床研究中心, 天津 300193

[摘要] 目的:基于网络药理学和分子对接技术探讨车前子-泽泻药对治疗痛风的作用机制。方法:通过中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSAP)获取车前子、泽泻的活性成分及作用靶点,并筛选主要活性成分;通过人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)、在线人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM)、遗传药理学与药物基因组学数据库(pharmacogenetics and pharmacogenomics knowledge base, PharmGKB)、药物靶标数据库(therapeutic target database, TTD)获取痛风相关靶点,利用STRING平台进行蛋白质相互作用分析,构建蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络;采用R语言平台分析“药物-成分-靶点”及其参与的生物过程及通路,采用CytoScape 3.8.0构建车前子-泽泻药对-痛风靶点-通路网络,通过Pymol进行分子对接验证。结果:车前子-泽泻药对治疗痛风的活性成分共13种,其中槲皮素、谷甾醇、高车前素是其主要活性成分;车前子-泽泻药对治疗痛风靶点共29个,其中PTGS2、PPARG、CXCL8、IL-1 β 是其关键靶点;与痛风相关的信号通路为Th17、HIF-1、PI3K/AKT、花生四烯酸、IL-17、NF- κ B、TNF等,主要与炎症、免疫反应相关。结论:车前子-泽泻药对能够通过多成分、多靶点、多通路治疗痛风。

[关键词] 痛风;车前子;泽泻;网络药理学;分子对接技术;作用机制

[中图分类号] R256.59 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)06-0062-10

Exploring the Mechanism of *Cheqianzi-Zexie* in the Treatment of Gout Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

ZHANG Shumin¹, LIU Wei^{2△}, WANG Aihua², YANG Xiaoyan², LI Peihao², ZHAO Longmei², LIAO Rongjun²

¹ Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China;

² First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM/Tianjin Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Formula and Syndrome/National Center for Clinical Research on Acupuncture and Moxibustion in Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract Objective: To discuss the mechanism of *Cheqianzi* (*Plantaginis semen*)-*Zexie* (*Alismatis rhizoma*) in the treatment of gout based on network pharmacology and molecular docking. Methods: The active ingredients and targets of *Cheqianzi* and *Zexie* were obtained from TCMSAP database for the screening of the main active ingredients; gout-associated targets were gained from GeneCards, OMIM, PharmGKB and TTD, and protein interactions analysis was performed on STRING platform to construct PPI network. R language platform was used to analyze "medicine-ingredient-target" and the biological processes and pathways in which it is involved, CytoScape 3.8.0 was adopted to construct the network of the drug combination *Cheqianzi-Zexie*-gout-related targets-pathway, and molecular docking was verified by Pymol. Results: There were 13 active ingredients in the drug pair for the treatment of gout, among them, quercetin, sitosterol and dinatin were the main active ingredients; PTGS2, PPARG, CXCL8 and IL-1 β were the key targets among 29 targets related to the treatment of gout with the drug pair; the signaling pathways related to gout were Th17, HIF-1, PI3K/AKT, arachidonic acid, IL-17, NF- κ B and TNF, mainly related to inflammation and immune reaction. Conclusion: *Cheqianzi-Zexie* could treat gout via multi-ingredient, multi-target and multi-pathway.

Keywords gout; *Cheqianzi*; *Zexie*; network pharmacology; molecular docking; mechanism

痛风是临床常见的一种慢性晶体沉积疾病,高尿酸血症/痛风的发病率呈逐年上升趋势,且出现年轻化趋势,其全球范围内发病率为1%~6.8%^[1]。我国高尿酸血症和痛风的患病率分别为13.3%和

1.1%^[2]。研究发现,痛风患者降尿酸药物治疗依从性普遍较低,为10%~46%^[3],且患者长期高尿酸水平可能会导致男性患者勃起功能障碍、脱发、心血管疾病、肾病等不良影响^[4-6]。临床运用中药治

疗痛风具有明显优势,但如何进行中西医结合治疗痛风仍是临床待解决的问题之一。

药物配伍是中医临证组方过程中的重要环节之一,药对是中医临床遣药组方常用的配伍形式,通过药物之间的相互配合能达到协同增效或减毒等目的^[7]。车前子-泽泻药对是岐黄学者刘维教授治疗痛风的常用药对,具有清热祛湿功效,佐以其他药物,临床治疗痛风效果显著^[8]。网络药理学集医学、生物学、计算机科学等多学科基础理论与研究手段为一体,能够系统反映药物对疾病的干预机制,具有整体性、系统性等特点,这与中医药论治的整体性原则有一定趋同性。本研究采用网络药理学和分子对接技术探讨车前子-泽泻药对防治痛风的作用机制,以期为后续研究提供一定理论基础。

1 研究方法

1.1 车前子-泽泻药对活性成分及相关靶点筛选

中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TC-MSP)(<https://tcmsp-e.com/>)是一个独特的中草药系统药理学平台,用于捕捉药物、靶点和疾病之间的关系。利用TCMSP数据库查询车前子-泽泻的活性成分,以口服生物利用度(oral bioavailability,OB)≥30%、类药性(drug-like properties,DL)≥0.18的ADME属性值筛选活性成分,获得活性成分及其作用蛋白靶点,且为标准化蛋白靶点信息,利用UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)对活性成分作用靶点进行规范化。

1.2 痛风相关靶点筛选 以“gout”为关键词,利用人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)(<https://www.genecards.org/>)、在线人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man,OMIM)(<https://omim.org/>)、遗传药理学与药物基因组学数据库(pharmacogenetics and pharmacogenomics knowledge base,PharmGKB)(<https://www.pharmgkb.org/>)、药物靶标数据库(therapeutic target database,TTD)(<http://db.idrblab.net/ttd/>)筛选痛风的潜在靶点,并利用DrugBank数据库筛选痛风的临床一线西药作用靶点,各个数据库基于文献构建。再根据文献报道补充以上数据库中未筛选出的活性成分靶点。将获取的靶点删除重复值后进行合并处理,得到痛风疾病相关靶点。

1.3 车前子-泽泻药对和痛风靶点蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interactions,PPI)网络构建及核心靶点筛选 PPI从生物化学、信号转导

和遗传网络角度研究药物活性成分和疾病相关蛋白质分子之间的相关性。为阐明车前子-泽泻药对相关靶点与痛风疾病靶点间在系统水平上的相互作用,利用R4.1.2将两者靶点取交集并绘制韦恩图。收集车前子-泽泻药对和痛风的交集靶点作为车前子-泽泻药对治疗痛风的共同靶点。将交集靶点提交至STRING 11.5数据库(<https://string-db.org/>)构建PPI网络模型,将生物种类设定为“Homo sapiens”,最小相互作用阈值设定为“highest cnce”(＞0.9),其余设置均为默认设置,得到PPI网络,并下载该文件的tsv格式。将tsv格式文件导入CytoScape 3.8.0中分析有效成分及靶点的网络拓扑参数。使用CytoNCA插件评估度中心性(degree centrality,DC)、介度中心性(betweenness centrality,BC)、接近中心性(closeness centrality,CC)、特征向量中心性(eigenvector centrality,EC)、网络中心性(network centrality,NC)和局部平均连接性(local average connectivity,LAC)。这些参数不仅衡量了网络中节点的重要性,并表明了网络中节点的性质。具有高DC、BC、CC、EC、NC和LAC值的节点表明其在网络中具有重要作用。根据上述PPI拓扑性质分析结果,选取中位数以上靶点作为核心靶点,进行两次筛选得到网络核心靶点。

1.4 基因本体论(gene ontology,GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)通路富集分析 通过RGUI和org获得核心靶点的基因ID,利用RGUI、DOSE、Clstuter Profiler对作用靶点进行生物信息富集分析,包括GO分析的生物过程(biological process,BP)、细胞成分(cellular component,CC)和分子功能(molecular function,MF)以及KEGG通路。在编程语言中,设置pvalueFilter=0.05和qvalueFilter=0.05,选取符合条件的前10位GO功能和KEGG通路富集分析结果,并以柱状图和气泡图的形式显示。

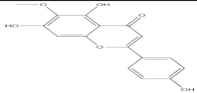
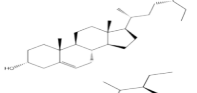
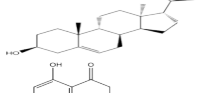
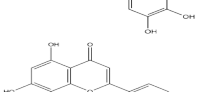
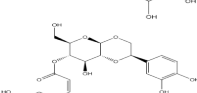
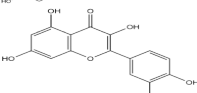
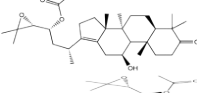
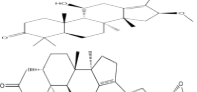
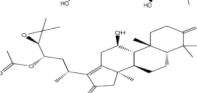

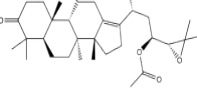
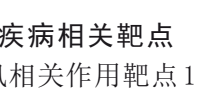
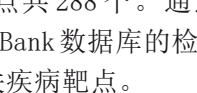
1.5 分子对接验证 将“1.3”中获得的核心靶点通过PDB数据库下载其3维结构,删除其水分子及小分子配体。对潜在核心成分配体通过PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载其2D结构,并通过ChemOffice将其转化为3D结构。利用AutoDock Tools 1.5.6软件储存为pdbqt格式,并利用Pymol软件进行分子对接,以对接评分Affinity筛选结合活性较好的活性成分与靶点。

2 结果

2.1 车前子-泽泻药对的主要活性成分及靶点 利用TCMSP数据库筛选得到车前子9种活性成分,泽泻10种活性成分。手动搜索车前子、泽

泻19种活性成分寻找相关目标,最终选择13种,见表1。检索13种活性成分相关靶点,共得到178个车前子-泽泻药对相关作用靶点。

表1 车前子-泽泻药对活性成分参数

MOL ID	结构	名称	OB(%)	DL	中药
MOL001735		Dinatin	30.97	0.27	车前子
MOL000359		sitosterol	36.91	0.75	车前子、泽泻
MOL005869		daucoestero-qt	36.91	0.75	车前子
MOL007813		Dihydrotricetin	58.12	0.28	车前子
MOL007819		Hypolaetin	33.24	0.28	车前子
MOL007835		orobanchoside-qt	55.99	0.82	车前子
MOL000098		quercetin	46.43	0.28	车前子
MOL000831		Alisol B monoacetate	35.58	0.81	泽泻
MOL000849		16β-methoxyalisol B monoacetate	32.43	0.77	泽泻
MOL000853		alisol B	36.76	0.82	泽泻
MOL000856		alisol C monoacetate	33.06	0.83	泽泻
MOL002464		1-Monolinolein	37.18	0.30	泽泻
MOL000862		[1S,3R)-1-[(2R)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-3-[(5R,8S,9S,10S,11S,14R)-11-hydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-3-oxo-1,2,5,6,7,9,11,12,15,16-decahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]butyl]acetate	35.58	0.81	泽泻

2.2 痛风疾病相关靶点 在GeneCards数据库中得到痛风相关作用靶点1592个,保留相关性得分≥1的靶点共288个。通过对OMIM、PharmGkb、TTD和DrugBank数据库的检索和整合,共得到405个痛风相关疾病靶点。

2.3 车前子-泽泻药对和痛风疾病靶点 将“车前子-泽泻”药对有效活性成分的178个靶点与405个痛风相关靶点去除没有对应靶点的活性成分,删除重复靶点后取交集,获得29个共同靶点,

并绘制韦恩图。见图1。

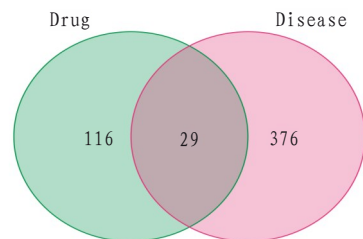


图1 车前子-泽泻药对与痛风疾病靶点韦恩图

2.4 车前子-泽泻药对和痛风调控网络 将数据导入CytoScape构建活性成分-疾病网络。其中蓝色圆圈表示泽泻的活性成分,红色圆圈表示车前子的活性成分,蓝色矩形代表疾病作用靶点。网络共包括40个节点和45个边。见图2。

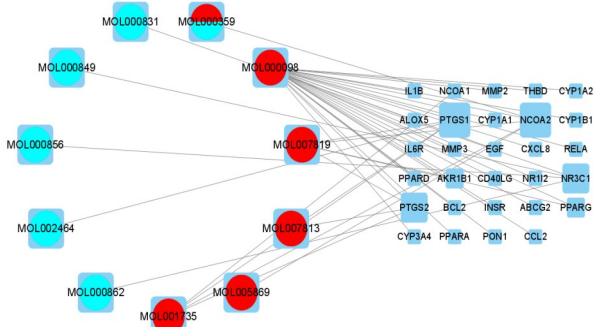


图2 车前子-泽泻药对和痛风调控网络

2.5 车前子-泽泻药对与痛风PPI网络 将车前子-泽泻药对和痛风相关靶点导入STRING数据库,获得PPI网络信息,该网络有28个节点和131条边,见图3。将tsv文件导入CytoScape,使用CytoNCA根据DC、BC、CC、EC、NC和LAC参数对上述PPI进行分析,第一次筛选阈值为DC>8,BC>6.009190702,CC>0.5625,EC>0.1559512765,NC>6.4801587305,LAC>4.9,结果显示有8个节点和25条边,得到8个靶点;第二次筛选阈值为DC>6.5,

BC>0.75, CC>0.9375, EC>0.3643586935, NC>6.5, LAC>5.0714285715,结果显示有4个节点和6条边,得到PTGS2、PPARG、CXCL8、IL-1β。见图4。

2.6 GO功能和KEGG通路富集分析 对29个核心靶点进行BP、CC、MF功能分析及KEGG通路分析。结果显示,车前子-泽泻药对主要参与的生物过程包括脂肪酸代谢过程、不饱和脂肪酸代谢过程、二十醛代谢过程、烯烴化合物代谢过程、长链脂肪酸代谢过程等。相关靶点对痛风疾病的功能主要富集于氧化还原酶活性、核受体的活动、DNA结合转录因子、类固醇羟化酶活性等。信号通路主要有AGE-RAGE、IL-17、NF-κB及TNF等。见图5—6。

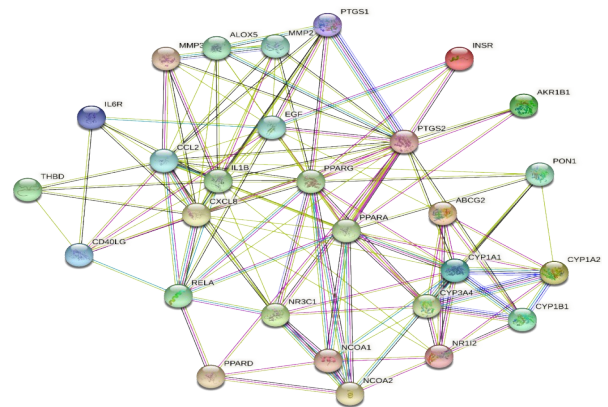


图3 车前子-泽泻药对和痛风PPI网络

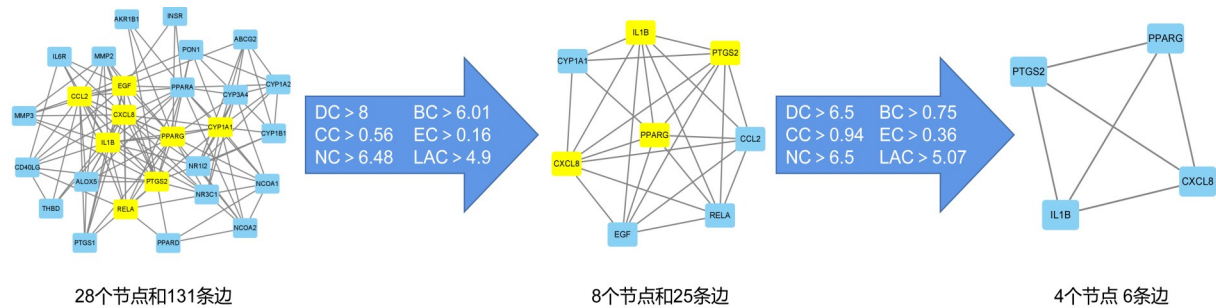


图4 PPI网络筛选过程

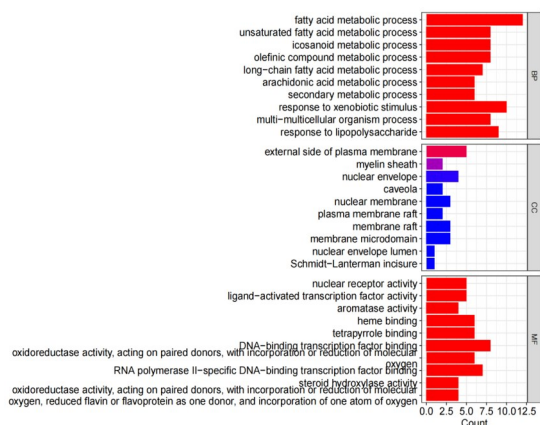


图5 GO功能富集分析

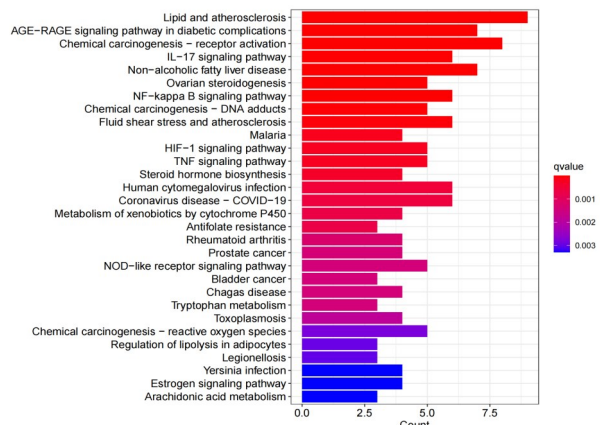


图6 KEGG通路富集分析

2.7 分子对接 利用Pymol软件进行分子对接验证,对接评分Affinity<-4.25 kcal/mol可认为配体与靶蛋白之间具有结合活性,对接评分<-5.0 kcal/mol表明结合活性较佳,对接评分<-7.0 kcal/mol表明两者之间的对接活性较强

烈^[9]。分子对接结果表明,车前子-泽泻药对的活性成分与痛风靶蛋白分子具有良好的结合亲和力,分子对接结果与网络药理学筛选结果一致,验证了网络药理学的可靠性,部分分子对接结果见图7。

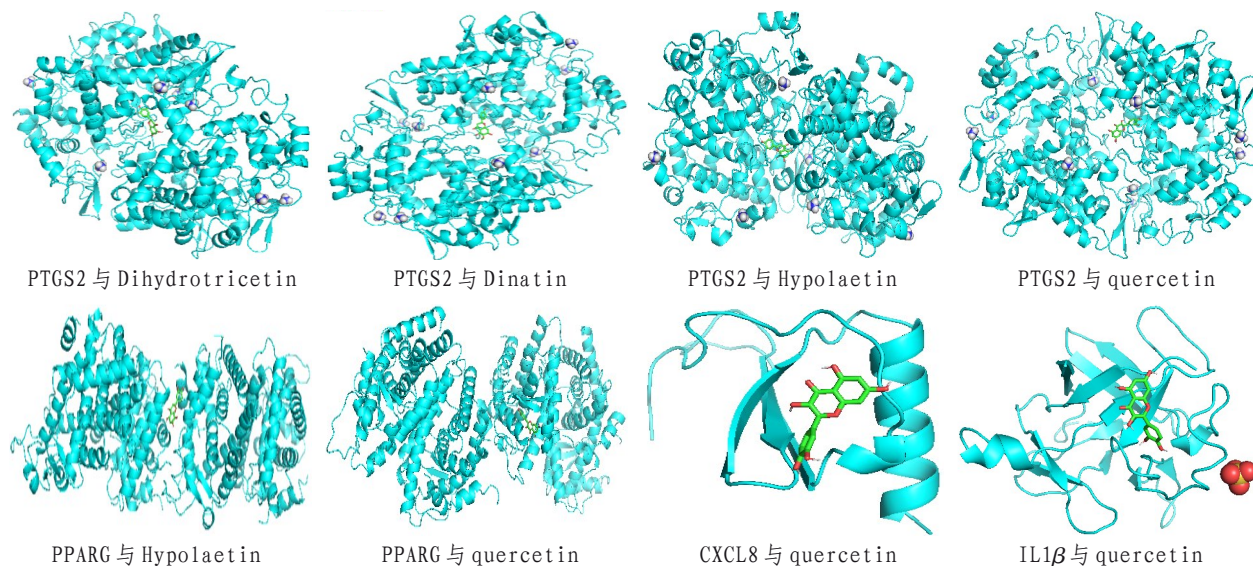


图7 分子对接模式图

3 讨论

车前子具有利尿作用,能够促进尿酸排泄^[10],同时可下调肾脏中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3,NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD,ASC)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase-1)表达^[11],降低IL-12炎症因子表达水平^[12],从而缓解炎症反应。研究表明,泽泻乙醇提取物可抑制肝脏黄嘌呤氧化酶活性,从而发挥降尿酸作用^[13]。车前子-泽泻药对治疗痛风的关键活性成分是槲皮素、谷甾醇、高车前素等。其中,谷甾醇是两种中药的共同活性成分,类似于中药复方的配伍和增效作用。槲皮素通过抑制肝黄嘌呤氧化还原酶活性,降低高尿酸血症大鼠的尿酸水平,减少痛风尿酸盐晶体的沉积,且不会影响动物正常代谢水平,并能够防止氧化应激^[14]。研究表明,槲皮素能抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)和白细胞介素 1β (Interleukin-1 beta,IL- 1β)产生、抑制炎症小体活化及活化B细胞核因子 κ 轻链增强子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells,NF- κ B)活化和炎症小体mRNA表达,增强抗氧化剂水平^[15]。槲皮素还可通过调节肾脏有机离子转运蛋白和尿调节

素表达水平,发挥促进尿酸排泄和保护肾脏的作用^[16]。谷甾醇能够抑制肥胖相关慢性炎症,可能与其降低IL-6和TNF- α 水平,抑制肝脏中TNF- α 和纤溶酶原激活物抑制剂1(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)的表达以及脂肪组织中IL-6,TNF- α 和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)的表达有关^[17],提示谷甾醇可能适用于肥胖型痛风患者的治疗。研究发现,谷甾醇对痛风模型小鼠尿酸盐沉积导致的足部水肿具有一定缓解作用^[18]。因此,谷甾醇可能通过调节TNF通路发挥治疗痛风的作用。研究表明,高车前素对黄嘌呤氧化酶具有抑制作用^[19],而黄嘌呤氧化酶是嘌呤分解代谢的关键酶,抑制其生成能减少尿酸生成。高车前素还可通过抑制JNK、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)磷酸化,从而抑制肥大细胞中炎症细胞因子的活化^[20]。因此,槲皮素、谷甾醇、高车前素可能是车前子-泽泻药对治疗痛风的最主要活性成分。

本研究富集分析结果表明,参与治疗过程的主要途径包括辅助性T细胞17(T helper 17 cell,Th17)、缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor-1,HIF-1)、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)、花生四烯酸代谢通路、白细胞介素

17A(interleukin-17A, IL-17A)、NF-κB 以及 TNF 等信号通路。Th17 细胞对于炎症和自身免疫疾病的发展至关重要,其能够产生 IL-17A 和谱系特异性转录因子视黄酸相关的孤儿受体 (RORγt)^[21]。Th17 细胞信号通路分析结果见图 8。在类风湿关节炎治疗中,IL-17 的产生使促炎细胞因子上调、促进 NF-κB 受体活化因子配体表

达,导致破骨细胞增加。此外,Th17 细胞产生的 IL-21 和 IL-22 会促进骨侵蚀^[22]。研究发现,尿酸钠晶体诱导的急性痛风小鼠脾脏中 Th17 细胞的百分比在早期增加,并在诱导 24 h 时达到峰值^[23]。RORγt 被证实与炎症和自身免疫性疾病相关^[24]。因此,Th17 信号通路可能是车前子-泽泻药对治疗痛风的通路,但具体机制有待进一步验证。

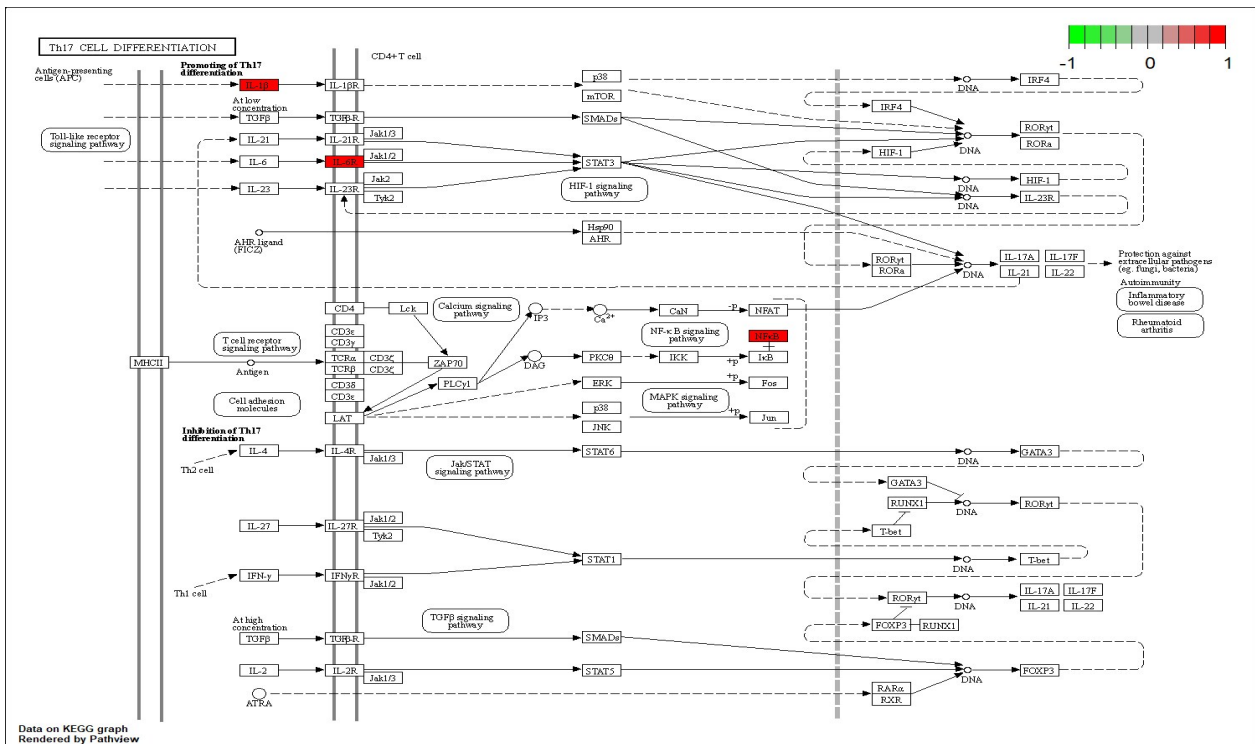


图 8 车前子-泽泻药对经 Th17 信号通路治疗痛风的通路图

HIF 由 HIF-1α 和 HIF-1β 两个亚基组成,HIF-1 信号通路分析结果如图 9 所示。炎症的发生导致血流速度降低,炎症细胞和抗原耗氧量增加,局部环境缺氧,HIF 活化,并参与 NF-κB 的活化及糖酵解^[25],糖酵解进一步促进炎性体的活化及炎性因子分泌^[26]。其中,车前子-泽泻药对中的活性成分高车前素已被证实能够抑制 HIF-1α 信号传导^[27],因此 HIF-1 信号通路可能是车前子-泽泻药对治疗痛风的通路之一。

PI3K/AKT 信号通路与细胞静止、增殖、癌症和长寿有关^[28],其可通过 HIF-1 下游信号传导及与 mTOR 活性和 AMPK 交叉调节抗炎性来调节炎性单核细胞/巨噬细胞活化^[29]。PI3K/AKT 能调节糖原合成减少,加强糖酵解^[30],从而促进炎症的产生。总之,车前子-泽泻药对可能通过 PI3K/AKT 信号通路治疗痛风。见图 10。

花生四烯酸代谢通路主要用于合成炎症介质,可介导多种炎症因子产生^[31],并通过环氧化酶的代谢产生前列腺素,引起疼痛、血管舒张(肿胀、

发红)和发热。另外,其活化蛋白可与 5-脂氧合酶结合形成白三烯,进而趋化中性粒细胞^[32]。花生四烯酸代谢通路经上述转化,最终形成前列腺素 E₂ 与人白三烯 B₄,这两个趋化因子与痛风的发病密切相关^[33]。花生四烯酸代谢通路分析结果表明,槲皮素^[34]、谷甾醇^[35]等成分对环氧化酶有抑制作用,因此,花生四烯酸代谢通路可能是车前子-泽泻药对治疗痛风的通路之一。见图 11。

IL-17 是一种重要促炎因子,在炎症和免疫反应中发挥重要的作用。车前子-泽泻药对经 IL-17 信号通路治疗痛风的有效靶点共 10 个,见图 12。

其中与车前子-泽泻治疗相关的靶点用红色标注。由 IL-17R 启动信号通路,激活转录因子 NF-κB、AP-1、IκBα 等,从而诱导多基因转录^[36]。其中最相关的为炎性细胞因子(TNF、IL-6、IL-1β)、趋化因子(CCL2、CXCL2、CXCL8)、金属蛋白酶(MMP1、MMP3、MMP9 和 MMP13)诱导 Th2 细胞反应,抑制 Th17 细胞反应,引发自身免疫,从而发挥抗炎作用。研究发现,痛风患者血清 IL-17 水平在痛风

急性发作后 8 h 逐渐升高,随着症状的缓解,IL-17 水平逐渐降低^[37]。在痛风性关节炎患者中,促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 和 NLRP3 炎性体增加。结合对车前子-泽泻药对有效成分的分析,其对痛风具有良好治疗作用,但其通过 IL-17 信号通路治疗痛风的机制有待进一步探索。

NF- κ B 复合物是细胞质内的中心信号枢纽,常因其触发促炎基因表达^[38]。NF- κ B 激活的关键上游激活剂包括 TNF 家族中的受体,其激活会导致 TNF 产生,因此 NF- κ B 与 TNF 密切相关^[39]。车前子-泽泻药对经 NF- κ B 信号通路治疗痛风的有效靶点共 9 个,见图 13。研究表明,通过 NF- κ B 信号通路能抑制 IL-1 β 产生,从而发挥抗炎作用^[40]。结合对车前子-泽泻药对有效成分的分析,表明车前

子-泽泻药对可能通过 NF- κ B 信号通路治疗痛风。

TNF 是一种多功能炎症细胞因子,也是免疫反应的关键介质和调节剂,可诱导 NF- κ B 和 MAP 促生存激酶激活^[41]。车前子-泽泻药对经 TNF 信号通路治疗痛风的有效靶点共 7 个,见图 14。其中与车前子-泽泻药对治疗相关靶点用红色标注。研究表明, TNF 能够促进由 ATP 介导的 Caspase-1 激活和分泌^[42],尿酸钠晶体刺激 TNF- α 预处理的人中性粒细胞可增加 IL-1 β 释放和 Caspase-1 的激活^[43]。综上所述,尿酸钠晶体介导的中性粒细胞炎症小体激活的关键在于 TNF- α 的启动,而尿酸诱导的 IL-1 β 释放由 TNF- α 诱导所触发^[44]。结合对车前子-泽泻药对有效成分分析,提示车前子-泽泻药对可能通过 TNF 信号通路治疗痛风。

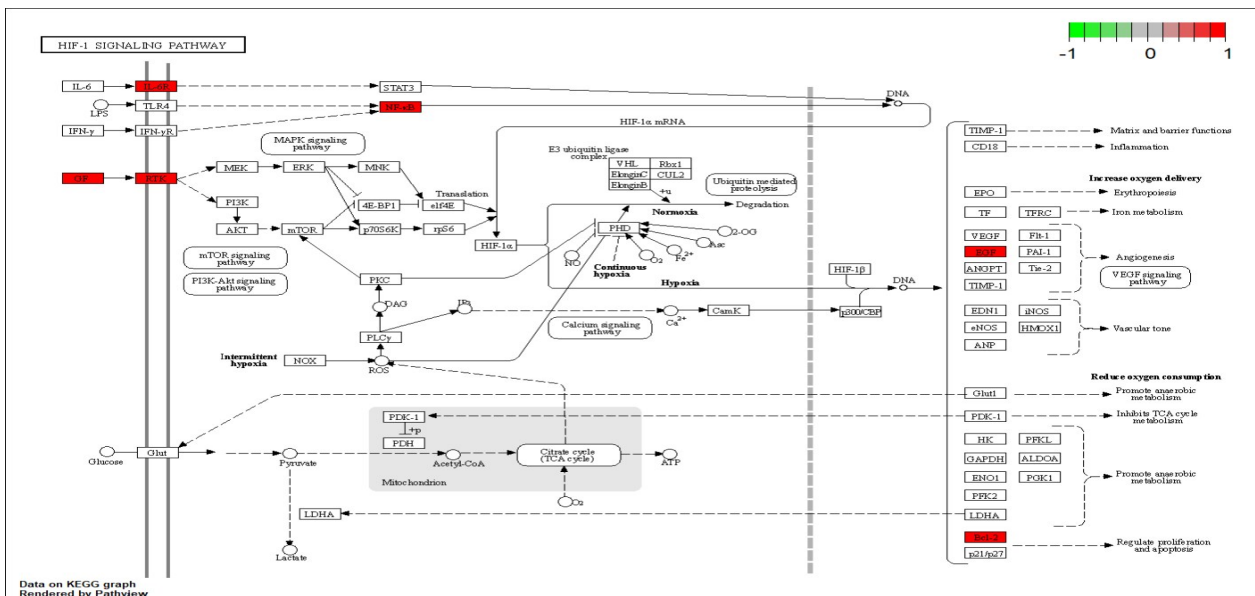


图 9 车前子-泽泻药对经 HIF-1 信号通路治疗痛风的通路图

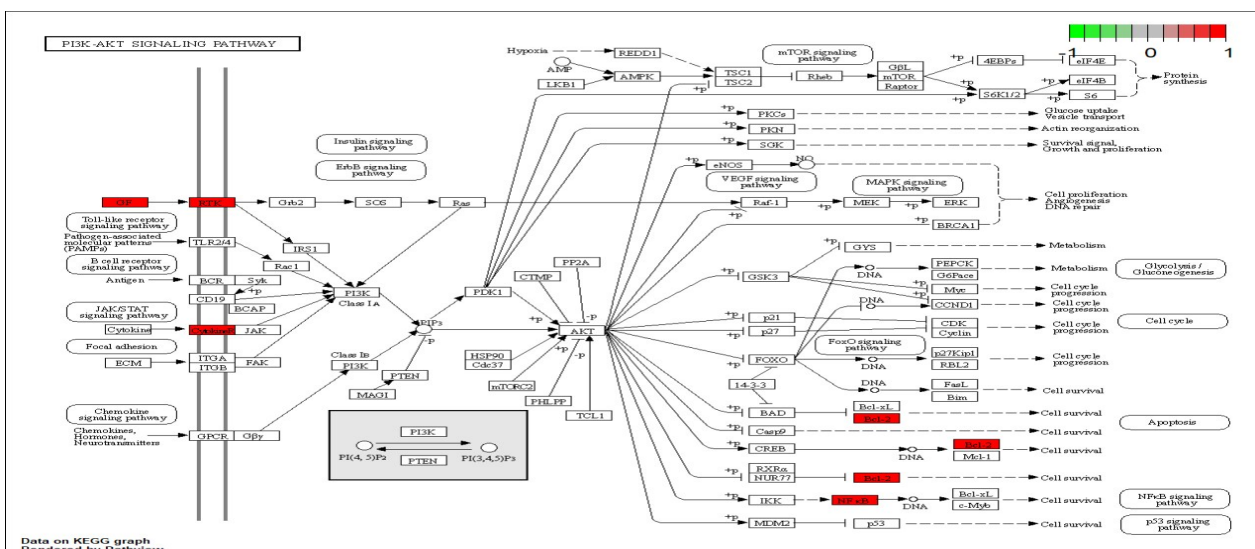


图 10 车前子-泽泻药对经 PI3K/AKT 信号通路治疗痛风的通路图

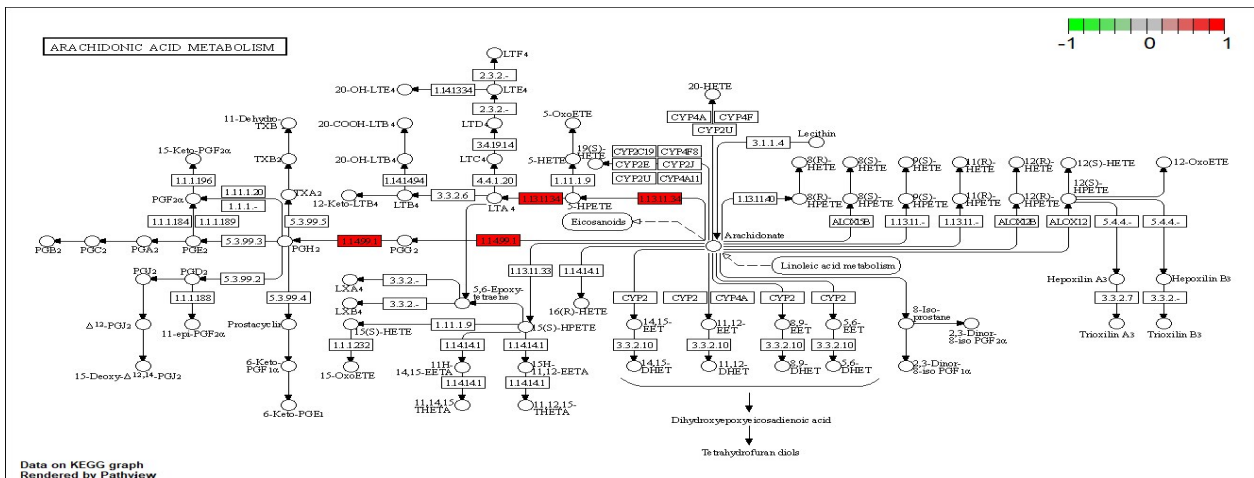


图 11 车前子-泽泻药对经花生四烯酸信号通路治疗痛风的通路图

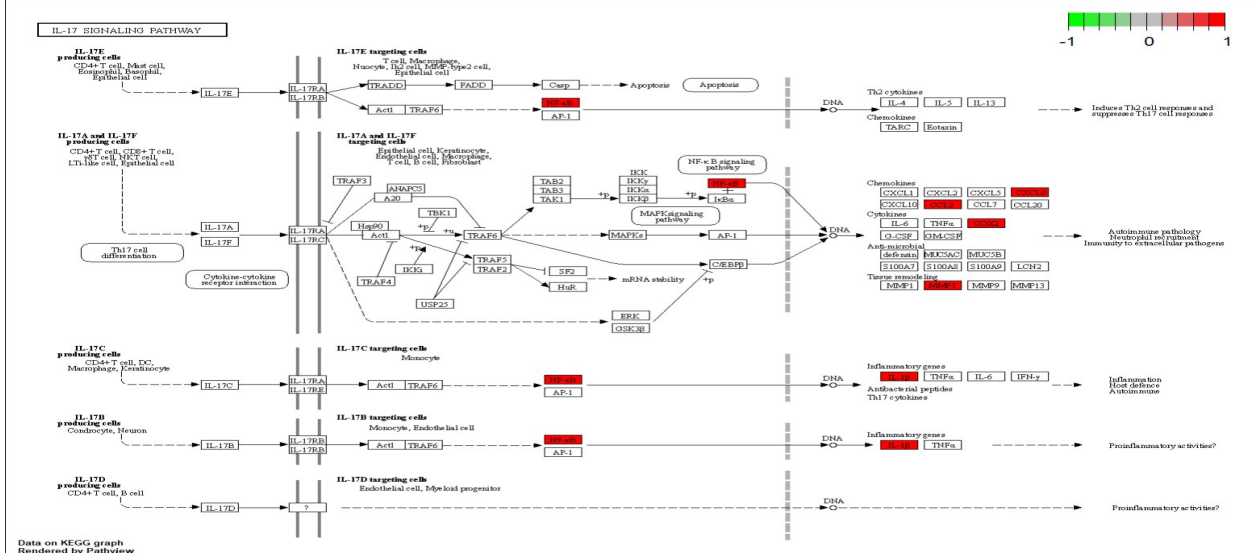


图 12 车前子-泽泻药对经 IL-17 信号通路治疗痛风的通路图

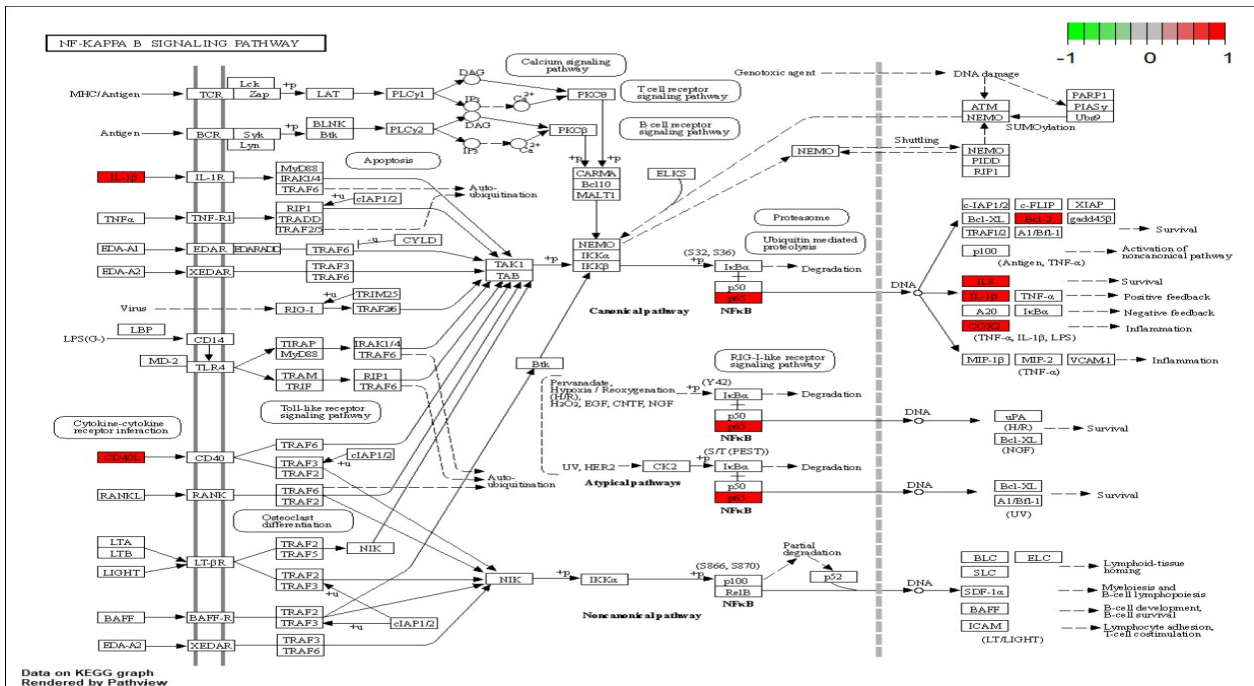


图 13 车前子-泽泻药对经 NF-κB 信号通路治疗痛风的通路图

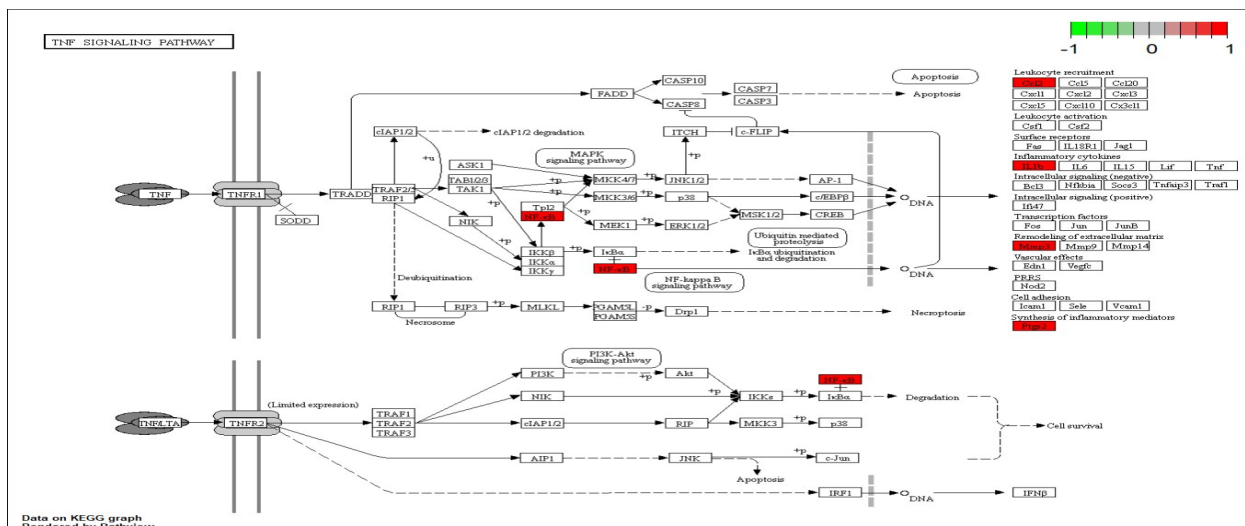


图14 车前子-泽泻药对经TNF信号通路治疗痛风的通路图

本研究从网络药理学角度探讨车前子-泽泻药对治疗痛风的有效活性成分及作用机制。车前子-泽泻药对治疗痛风的活性成分共13种,其中,槲皮素、谷甾醇、高车前素是其主要活性成分。车前子-泽泻药对治疗痛风的靶点共29个,其中PTGS2、PPARG、CXCL8、IL-1β是其关键靶点。与痛风相关的生物通路主要与炎症、免疫反应相关,提示车前子-泽泻药对可能通过Th17、HIF-1、PI3K/AKT、花生四烯酸、IL-17、NF-κB、TNF等信号通路治疗痛风。本研究结果为进一步实验验证车前子-泽泻药对治疗痛风的机制提供了新途径。

参考文献

[1] DEHLIN M, JACOBSSON L, RODDY E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(7): 380-390.

[2] XU D, ZHU X X, ZENG X J, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of gout in China[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2020, 59(6): 421-426.

[3] 蒋海艳, 党万太, 周京国. 痛风患者降尿酸治疗服药依从性影响因素的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(2): 130-134.

[4] TOTARO M, DIMARAKIS S, CASTELLINI C, et al. Erectile dysfunction in hyperuricemia: a prevalence Meta-analysis and meta-regression study[J]. Andrology, 2022, 10(1): 72-81.

[5] MA J, SHENG Y, LAO Z, et al. Hyperuricemia is associated with androgenetic alopecia in men: a cross-sectional case-control study[J]. J Cosmet Dermatol, 2020, 19(11): 3122-3126.

[6] YU K H, CHEN D Y, CHEN J H, et al. Management of gout and hyperuricemia: Multidisciplinary consensus in Taiwan[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(4): 772-787.

[7] 唐于平, 束晓云, 李伟霞, 等. 药对研究(I): 药对的形成与发展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4185-4190.

[8] 杜少鹏, 刘维. 中药防治痛风和高尿酸血症的研究进展[J]. 西部中医药, 2024, 37(7): 87-91.

[9] HSIN K Y, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. PLoS One, 2013, 8(12): 83922.

[10] 李淑芸. 车前子对治疗痛风的临床体会[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(3): 168-183.

[11] 赵宏, 柴桂芳, 刘颖斐, 等. 车前子水煎液对痛风性肾病大鼠的肾保护作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 108-114.

[12] 郝明芬, 范颖, 梁茂新. 车前子潜在功能的发掘与利用[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(10): 2479-2481.

[13] 汪锦飘, 刘永茂, 何志超, 等. 泽泻乙醇提取物对氧嗪酸钾盐致大鼠高尿酸血症模型的影响[J]. 中成药, 2017, 39(3): 605-608.

[14] HAIDARI F, KESHAVARZ SALI, MOHAMMAD SHAHI M, et al. Effects of parsley (*Petroselinum crispum*) and its flavonol constituents, kaempferol and quercetin, on serum uric acid levels, biomarkers of oxidative stress and liver xanthine oxidoreductase activity in Oxonate-induced hyperuricemic rats[J]. Iran J Pharm Res, 2011, 10(4): 811-819.

[15] 黄敬群, 张军勇, 李伟中, 等. 槲皮素对痛风性关节炎大鼠的治疗作用及肾功能的影响[J]. 天津医药, 2016, 44(2): 188-192.

[16] HU Q H, ZHANG X, WANG X, et al. Quercetin regulates organic ion transporter and uromodulin expression and improves renal function in hyperuricemic mice[J]. Eur J Nutr, 2012, 51(5): 593-606.

[17] KURANO M, HASEGAWA K, KUNIMI M, et al. Sitosterol prevents obesity-related chronic inflammation[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2018, 1863(2): 191-198.

[18] DE SOUZA M R, DE PAULA C A, PEREIRA DE RESENDE M L, et al. Pharmacological basis for use of *Lychnophora trichocarpa* in gouty arthritis: anti-hyperuricemic and anti-inflammatory effects of its extract, fraction and constituents [J]. J Ethnopharmacol,

- 2012,142(3):845-850.
- [19] TUZUN B S,HAJDU Z,ORBAN-GYAPAI O,et al. Isolation of chemical constituents of *Centaurea virgata* lam. and xanthine oxidase inhibitory activity of the plant extract and compounds[J]. Med Chem,2017,13(5):498-502.
- [20] KIM D E,MIN K J,KIM M J,et al. Hispidulin inhibits mast cell-mediated allergic inflammation through down-regulation of histamine release and inflammatory cytokines[J]. Molecules,2019,24(11):2131.
- [21] WU B,WAN Y. Molecular control of pathogenic Th17 cells in autoimmune diseases[J]. Int Immunopharmacol,2020,80:106187.
- [22] ROELEVELD D M,VAN NIEUWENHUIJZE A E M,VAN DEN BERG W B,et al. The Th17 pathway as a therapeutic target in rheumatoid arthritis and other autoimmune and inflammatory disorders[J]. BioDrugs,2013,27(5):439-452.
- [23] DAI X J,TAO J H,FANG X,et al. Changes of treg/Th17 ratio in spleen of acute gouty arthritis rat induced by MSU crystals[J]. Inflammation,2018,41(5):1955-1964.
- [24] EFFERTH T,OESCH F. The immunosuppressive activity of artemisinin-type drugs towards inflammatory and autoimmune diseases[J]. Med Res Rev,2021,41(6):3023-3061.
- [25] NIZET V,JOHNSON R S. Interdependence of hypoxic and innate immune responses[J]. Nat Rev Immunol,2009,9(9):609-617.
- [26] VAN DEN BOSSCHE J,O'NEILL L A,MENON D. Macrophage immunometabolism: where are we (going) [J]. Trends Immunol,2017,38(6):395-406.
- [27] GAO H,XIE J,PENG J,et al. Hispidulin inhibits proliferation and enhances chemosensitivity of gallbladder cancer cells by targeting HIF-1 α [J]. Exp Cell Res,2015,332(2):236-246.
- [28] XIE Y,SHI X,SHENG K,et al. PI3K/AKT signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (review) [J]. Mol Med Rep,2019,19(2):783-791.
- [29] ZHONG H,CHILES K,FELDSER D,et al. Modulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics [J]. Cancer Res,2000,60(6):1541-1545.
- [30] AGANI F,JIANG B H. Oxygen-independent regulation of HIF-1: novel involvement of PI3K/AKT/mTOR pathway in cancer [J]. Curr Cancer Drug Targets,2013,13(3):245-251.
- [31] 任越,姚美村,霍晓乾,等. 抗新型冠状病毒方剂基于花生四烯酸代谢通路防治“细胞因子风暴”的研究 [J]. 中国中药杂志,2020,45(6):1225-1231.
- [32] SAMUELSSON B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation [J]. Science,1983,220(4597):568-575.
- [33] FUNK C D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology [J]. Science,2001,294(5548):1871-1875.
- [34] TURNER N D,PAULHILL K J,WARREN C A,et al. Quercetin suppresses early colon carcinogenesis partly through inhibition of inflammatory mediators [J]. Acta Hort,2009,841:237-242.
- [35] DAS N,BHATTACHARYA A,KUMAR MANDAL S,et al. *Ichnocarpus frutescens* (L.) R. Br. root derived phyto-steroids defends inflammation and algesia by pulling down the pro-inflammatory and nociceptive pain mediators: an *in-vitro* and *in-vivo* appraisal [J]. Steroids,2018,139:18-27.
- [36] AMATYA N,GARG A V,GAFFEN S L. IL-17 signaling: the Yin and the Yang [J]. Trends Immunol,2017,38(5):310-322.
- [37] LIU Y,ZHAO Q,YIN Y,et al. Serum levels of IL-17 are elevated in patients with acute gouty arthritis [J]. Biochem Biophys Res Commun,2018,497(3):897-902.
- [38] NIGROVIC P A,LEE P Y,HOFFMAN H M. Monogenic autoimmune-inflammatory disorders: conceptual overview, phenotype, and clinical approach [J]. J Allergy Clin Immunol,2020,146(5):925-937.
- [39] HAYDEN M S,GHOSH S. Regulation of NF- κ B by TNF family cytokines [J]. Semin Immunol,2014,26(3):253-266.
- [40] LIU P,XU H,SHI Y,et al. Potential molecular mechanisms of plantain in the treatment of gout and hyperuricemia based on network pharmacology [J]. Evid-based Compl Alt,2020,22:3023127.
- [41] VARFOLOMEEV E,VUCIC D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease [J]. Cytokine,2018,101:26-32.
- [42] PISETSKY D S,WARD M M. Advances in the treatment of inflammatory arthritis [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol,2012,26(2):251-261.
- [43] AMARAL F A,BASTOS L F S,OLIVEIRA T H C,et al. Transmembrane TNF- α is sufficient for articular inflammation and hypernociception in a mouse model of gout [J]. Eur J Immunol,2016,46(1):204-211.
- [44] WU M,TIAN Y,WANG Q,et al. Gout: a disease involved with complicated immunoinflammatory responses: a narrative review [J]. Clin Rheumatol,2020,39(10):2849-2859.

收稿日期:2025-03-10

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074377,81673927);国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者(20210602-1);国家中医药管理局中医药重点学科能力提升项目(2018ZDXK001)。

作者简介:张淑敏(1997—),女,硕士学位,医师。研究方向:中医药治疗风湿免疫疾病。

△通讯作者:刘维(1962—),女,博士研究生导师,教授,主任医师,岐黄学者。研究方向:中西医结合治疗风湿免疫疾病。Email:fengshiliuwei@163.com。