

本文引用: 丽妍, 李幼辰, 尤雪瑶, 姜艳艳, 刘斌. 基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS及网络药理学探究芪风二藤汤入血成分及抗类风湿关节炎作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(2): 277-287.

基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS及网络药理学探究 芪风二藤汤入血成分及抗类风湿关节炎作用机制

丽妍¹, 李幼辰¹, 尤雪瑶¹, 姜艳艳^{1,2*}, 刘斌^{1,2*}

1.北京中医药大学中药学院,北京 102488;2.国家中医药管理局“中药经典名方有效物质发现”重点研究室,北京 102488

[摘要] **目的** 研究分析芪风二藤汤(QED)入血成分并利用网络药理学探究QED对类风湿关节炎(RA)大鼠的疗效及作用机制。**方法** 建立胶原诱导性关节炎(CIA)大鼠模型,随机分为模型组、雷公藤多苷片组(TGT组,0.01 g/mL)、QED水提液组(QTD-AE组,8.2 g/kg)、QED醇提液组(QTD-EE组,8.2 g/kg),每组10只;另取10只为正常组,正常组和模型组大鼠给予等体积去离子水,其余各组按剂量灌胃相应药物,均连续干预28 d。对大鼠足容积、关节炎指数进行评分,同时以HE染色对滑膜组织病理损伤程度进行分析,验证QED对RA的治疗作用。随后基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS技术对QED入血成分鉴定,并结合网络药理学探究QED抗RA的作用机制。**结果** 动物试验研究结果显示,与正常组比,模型组大鼠的足容积、关节炎指数评分及免疫器官指数明显上升($P<0.001$, $P<0.0001$);与模型组比,QED可明显降低CIA大鼠足容积、关节炎指数评分及免疫器官指数($P<0.0001$);HE染色结果显示,与模型组比,TGT组、QTD-AE组、QTD-EE组滑膜结构均趋于正常,滑膜衬里细胞局部增生,炎症细胞浸润情况减轻。通过UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS技术从QED大鼠给药血浆中鉴定出67个入血成分,其中43个为原型成分,24个为代谢产物,构建网络筛选后获得了11个核心靶点。GO富集分析和KEGG信号通路富集分析表明,QED治疗RA与Toll样受体(TLR)信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、白细胞介素-17(IL-17)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、RA疾病信号通路等多种信号通路等有关。分子对接结果显示,QED的核心化合物(5-O-甲基维斯阿米醇、亥茅酚、芒柄花苷、千层纸素A、青藤碱、升麻素)与治疗RA的核心靶点白细胞介素-6(IL-6)、信号转导与转录激活因子1(STAT1)、AKT丝氨酸/苏氨酸激酶1(AKT1)等核心靶点均有较好的结合活性。**结论** QED抗RA的作用机制可能与抑制炎症反应、调节免疫等多个途径有关,从而达到治疗RA的效果。

[关键词] 芪风二藤汤;UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS技术;网络药理学;类风湿关节炎;入血成分

[中图分类号]R285.5

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.02.008

Blood-entry components and anti-rheumatoid arthritis mechanism of action of Qifeng Erteng Decoction based on UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS and network pharmacology

LI Yan¹, LI Youchen¹, YOU Xueyao¹, JIANG Yanyan^{1,2*}, LIU Bin^{1,2*}

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China; 2. Key Laboratory of Discovery of Effective Substances in Classical Prescriptions of Traditional Chinese Medicine, National Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102488, China

[Abstract] **Objective** To investigate and analyze the blood-entering components of Qifeng Fengteng Decoction (QED) and explore its therapeutic efficacy and mechanism of action in rheumatoid arthritis (RA) rats by utilizing network pharmacology. **Methods** The collagen-induced arthritis (CIA) rat models were established. The rats were randomly divided into several groups: model group, Tripterygium Glycosides Tablet group (TGT, 0.01 g/mL), QED aqueous extract(QTD-AE, 8.2 g/kg), and QED ethanol

[收稿日期]2025-11-01

[基金项目]国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目;中药化学(zyyzdxk-2023258);北京中医药大学纵向课题(90020272120043)。

[通信作者]*刘斌,男,博士,教授,E-mail:liubinyn67@163.com。

extract (QTD-EE, 8.2 g/kg), with 10 rats in each group. An additional 10 rats served as a normal group. The normal and model groups received an equal volume of deionized water, while the other groups were orally administered their respective medications at the designated doses for 28 consecutive days. The therapeutic effects of QED on RA were evaluated by scoring the rat paw swelling volume and arthritis index, calculating immune organ indices, and analyzing the degree of pathological damage in the synovial tissue using HE staining. Subsequently, the blood-entering components of QED were identified based on UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS technology, and the anti-RA mechanism of QED was explored using network pharmacology.

Results The animal experimental results showed that compared with the normal group, the paw swelling volume, arthritis index scores, and immune organ indices of rats in the model group significantly increased ($P < 0.001$, $P < 0.000 1$). Compared with the model group, QED significantly reduced the paw swelling volume, arthritis index scores, and immune organ indices in CIA rats ($P < 0.000 1$). HE staining results indicated that compared with the model group, the synovial structures in the TGT, QTD-AE, and QTD-EE groups tended to be normal, showing local hyperplasia of the synovial lining cells and reduced infiltration of inflammatory cells. Using UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS technology, 67 blood-entering components were identified in the plasma of QED-administered rats, including 43 prototype components and 24 metabolites. Network analysis screened and identified 11 core targets. GO enrichment analysis and KEGG signaling pathway enrichment analysis indicated that the treatment of RA by QED is related to multiple signaling pathways, including the Toll-like receptor (TLR) signaling pathway, tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway, interleukin-17 (IL-17) signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, and the RA disease signaling pathway. Molecular docking results showed that the core compounds of QED (5-O-methylvisaminol, hamaudol, ononin, oroxylin A, sinomenine, cimifugin) had good binding activity with core targets for treating RA, such as interleukin-6 (IL-6), signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1), and AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1). **Conclusion** The mechanism by which QED exerts its anti-RA effects may involve multiple pathways, such as inhibiting inflammatory responses and regulating immunity, thereby achieving therapeutic efficacy against RA.

[**Keywords**] Qifeng Erteng Decoction; UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS technology; network pharmacology; rheumatoid arthritis; blood-entry component

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 作为一种慢性自身免疫性疾病, 其主要病理特征为滑膜异常增殖、血管翳生成、软骨及骨破坏, 造成关节畸形及一定生理功能的丧失; 不仅严重降低了患者生活质量, 还对生命健康构成了严重威胁^[1-2]。目前 RA 的发病机制尚未完全明确, 也无特效药可治愈^[3]。中医学将 RA 归属于“痹症”范畴, 中医药在数千年的发展中积累了很多治疗“痹症”的宝贵经验^[4-6]。芪风二藤汤 (Qifeng Erteng decoction, QED) 由黄芪、赤芍、防风、淫羊藿、青风藤、宽筋藤、川牛膝七味药组成, 是基于经典名方黄芪赤风汤并根据临床用药实践加减而得, 具有补肾益气、化浊通络的功效。然而, QED 对 RA 的药理作用仍需进一步探讨, 且 QED 组成药味较多, 单味中药的化学成分也较为复杂, 导致该方的药效物质基础研究较为困难。因此, 本研究通过建立胶原诱导性关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 大鼠模型, 对 QED 进行药效学评价, 并采用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS 技术对 QED 水煎液入血成分进行系统分析, 进而, 以入血成分为指标, 采用网络药理学技术预测 QED 抗 RA 的作用机制, 以期阐明该方抗 RA 的药效作用及药效物质基础, 为 QED 的新药开发奠定基础。

1 材料

1.1 药物与试剂

QED: 黄芪 (批号: 22030052)、赤芍 (批号: 21100059)、防风 (批号: 21110246)、淫羊藿 (批号: 22010043)、川牛膝 (批号: 22020059)、青风藤 (批号: 21110139)、宽筋藤 (批号: 20080198), 药物购于安国市同义中药饮片有限公司, 且经北京中医药大学张媛教授鉴定为正品。雷公藤多苷片 (浙江得恩德制药股份有限公司, 货号: 2302135B); 牛 II 型胶原蛋白 (美国 Chondrex 公司, 批号: 20022); 不完全费氏佐剂 (美国 Sigma 公司, 批号: 7002); 甲醇 (色谱级, 批号: A452-4)、乙腈 (色谱级, 批号: A955-4)、甲酸 (色谱级, 批号: A117-50) 均购自赛默飞世尔科技有限公司; HE 高清恒染试剂盒 (武汉赛维尔生物科技有限公司, 货号: G1076)。

1.2 动物来源

本试验所用 SPF 级 Wistar 雄性大鼠, 体质量 (200±20) g, 购于北京斯贝福生物技术有限公司, 动物生产许可证号: SYXK (京) 2019-0010。动物实验程序均经北京中医药大学实验动物中心实验动物伦理委员会批准, 动物使用许可证号: SYXK (京) 2023-0011, 伦理批准号: BUCM-4-2022092101-3102。

1.3 仪器

UltiMate 3000 型超高效液相色谱仪、Q-Exacti-ve 型四级杆-静电场轨道阱高分辨质谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)、Xcalibur 型质谱工作站(美国 Fisher 公司);Sartorius BT25S 型十万分之一电子分析天平(北京赛多利斯仪器有限公司)。

1.4 网络药理学分析工具

TCMSP(<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)、Genecards (<https://www.genecards.org/>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>)、SwissTargetPrediction (<http://www.swiss-targetprediction.ch/>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)、PharmMapper (<https://www.lilab-ecust.cn/pharm-mapper/>)、PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、STRING(<https://cn.string-db.org/>)、DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>)、Uniprot(<https://www.uniprot.org/>)、KEGGPATHWAY Database(<https://www.kegg.jp/kegg/pathway.html>)、PDB(<http://www.rcsb.org/>)、Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)和微生信(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)。

2 方法

2.1 药物制备

QED(黄芪 30 g、赤芍 6 g、防风 6 g、淫羊藿 10 g、川牛膝 6 g、青风藤 10 g、宽筋藤 10 g)按成人质量以 70 kg 计,每天临床用药量为 78 g,成人剂量为 1.11 g/kg,根据人与大鼠体表系数换算,大鼠中剂量为 8.2 g/kg^[7]。

QED 水提液(aqueous extract of QED decoction group, QTD-AE)制备:将 7 种药材按比例混合,用 10 倍去离子水浸泡 1 h 后煎煮,煎煮 2 次,合并两次滤液并浓缩至含生药量 0.01 g/mL 的浓度。

QED 醇提液(ethanol extract of QED Decoction group, QTD-EE)制备:将 7 种药材按比例混合,用 70%乙醇浸泡 1 h 后,回流提取 2 次,合并两次滤液并浓缩至含生药量 0.01 g/mL 的浓度。

2.2 CIA 大鼠模型的制备

2.2.1 造模剂制备 将不完全弗氏佐剂与牛 C II 胶原等体积混匀,在冰浴条件下用匀浆机间断式充分乳化,配制得到含牛 C II 胶原的胶原乳剂。

2.2.2 CIA 大鼠模型的建立 除正常组外,其余大鼠均进行 CIA 模型的建立^[8-9]。

初始免疫(第 0 天):在大鼠尾根部 2 cm 处进针,至尾根部 0.5 cm 处皮下注射乳剂 0.2 mL/只。加强免疫(第 7 天):初次免疫 7 天后,按上述方法以 0.1 mL/只进行二次注射,注意避开初次免疫注射处进针。正常组大鼠于同一部位注射等量生理盐水。于第 14 天对造模大鼠后足进行关节炎指数(arthri-

tis index, AI)评分,总评分 ≥ 4 分者即为模型建立成功,共 42 只。

2.2.3 分组及给药 将造模成功的大鼠随机分为 4 组,每组 10 只。即模型组、雷公藤多苷片组、QTD-AE 组和 QTD-EE 组。于第 14 天开始灌胃给药,药液浓度为 0.01 g/mL,给药体积为 1 mL/100 g,正常组和模型组大鼠给予等体积去离子水。每天 1 次,连续灌胃 28 d。

2.3 UPLC-Q-Exacti-ve Orbitrap MS/MS 分析检测药物入血成分

2.3.1 UPLC-Q-Exacti-ve Orbitrap MS/MS 分析条件 色谱条件:色谱柱 ACQUITY UPLC[®] BEH C₁₈ 色谱柱 1.7 μm , (2.1 mm \times 50 mm);流动相:A 为乙腈, B 为 0.1%甲酸水溶液;梯度洗脱:0~3 min, 3%~5% A; 3~15 min, 5%~15% A; 15~30 min, 15%~36% A; 30~40 min, 36%~75% A; 40~45 min, 75%~100% A; 45~50 min, 100%~3% A;柱温:30 $^{\circ}\text{C}$;流速:0.3 mL/min;进样量:5 μL 。

质谱条件:电喷雾电离源(ESI),正、负离子检测模式;质量扫描范围 m/z 200~1 500;喷雾电压+3.8 kV(正离子模式)、-3.2 kV(负离子模式);鞘气体积流量 35 arb;辅助气体积流量 15 arb;辅助气温度 300 $^{\circ}\text{C}$;离子传输管温度 350 $^{\circ}\text{C}$;Full MS/dd-MS² 扫描模式,Full MS 分辨率 70 000,dd-MS² 分辨率 17 500;碰撞能量 20、40、60 eV。

2.3.2 血浆样品的制备 将 8 只 SD 大鼠随机分为空白对照组和给药组,每组各 4 只,给药组大鼠给予 3 倍临床给药量的 QTD-AE 灌胃,每日 2 次,连续给药 3 d。大鼠于末次给药后 1 h,麻醉,腹主动脉取血,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 、4 000 r/min 离心 10 min(离心半径为 6.5 cm),取上清液。于上清液中加入等体积冰乙腈溶液沉淀蛋白,涡旋振荡 3 min,4 000 r/min 离心 10 min(离心半径为 6.5 cm),吸取上清液,氮吹仪下吹干。后加入 500 μL 甲醇复溶,涡旋,4 $^{\circ}\text{C}$ 、10 000 r/min 离心 10 min(离心半径为 6.5 cm),吸取上清液置入进样瓶中,待液质分析。空白血浆样品采用相同条件处理。

2.4 观察指标

2.4.1 足容积及关节炎指数评分 对大鼠的 2 只足爪进行 AI 评分。若无关节红肿记为 0 分,若出现足小趾及关节红肿记为 1 分,若趾关节及足跖关节肿胀则记为 2 分,若踝关节以下足爪肿胀则记为 3 分,若包括踝关节在内的全部足爪肿胀则记为 4 分^[10]。

2.4.2 免疫器官指数计算 实验结束后处死大鼠,立即取脾脏和胸腺,计算免疫器官指数=器官重量/动物体重 $\times 100\%$ 。

2.4.3 大鼠踝关节病理学变化 迅速收集大鼠双侧完整踝关节,将踝关节组织放置于 4%多聚甲醛溶

液中进行固定,以保持其形态结构,进行 HE 染色观察大鼠踝关节组织病理学改变。

2.4.4 入血成分、RA 相关靶点收集与筛选 课题组前期进行了 QTD-AE 成分全面解析,共获得 191 个化学成分,并对其的吸收、分布、代谢、排泄(absorption, distribution, metabolism, excretion, ADME)预测筛选出潜在活性成分^[11],将与吸收入血的原型成分取交集,获得的交成分即为 QED 抗 RA 的潜在有效成分。将潜在有效成分通过 ChemDraw 绘制结构式,通过 SwissTargetPrediction 等数据库对潜在有效成分的相关靶点进行预测。通过 Genecards、TTD、Drug Bank 数据库,获取 RA 疾病相关靶点。采用微生信平台,分别输入 QED 潜在有效成分靶点和 RA 疾病靶点,绘制 Venny 图,获取二者交集靶点。

2.4.5 蛋白-蛋白互作及拓扑分析 将交集靶点导入 STRING 在线数据库,Organisms 选择“Homo sapiens”,生成蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络图,评分条件设定为置信度>0.9。并将生成的 PPI 网络图导出,导入到 Cytoscape3.7.0 软件进行拓扑分析,筛选节点,获得核心靶点。

2.4.6 GO 和 KEGG 富集分析 将核心靶点导入到 Metascape 在线数据库中,进行 GO 富集分析和 KEGG 信号通路富集分析,设置相关参数,物种选择“Homo sapiens”,并将最终分析结果导入到微生信平台,对 GO 富集分析和 KEGG 信号通路富集分析结果进行可视化处理。

2.4.7 核心化合物-核心靶点分子对接验证 将潜在有效成分中主要成分作为核心化合物,将其与筛选核心靶点依次进行分子对接。运用 PubChem 数据库查找下载核心化合物 3D 结构,将三维的化合物结构导入 Chem 3D 软件中,对获取的所有小分子结构进行 MM2 能量最小化处理,以“MOL”格式导出。在 MOE 中新建一个数据库,将上述已优化的化合物导入,保存为“MDB”格式,即为小分子配体数据库。从 PDB 数据库中下载核心靶点晶体结构,并利用 MOE 软件删去水分子以及自带配体、结构修复不全完整残基、加氢以及分配相关电荷。后使用 MOE 软件按照系统默认参数进行“All atoms”对接,并对结果进行可视化。

2.5 统计学分析

使用 GraphPad Prism 8 软件进行统计分析,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。 t 检验用于两组进行比较,多组间的比较,符合正态分布的使用单因素方差分析(One-Way ANOVA)。若数据不服从正态分布或方差不齐则采用非参数性检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 QED 抗 RA 作用

3.1.1 QED 对 CIA 大鼠足容积和评分的影响 与正常组相比,模型组大鼠的足容积和关节炎指数评分均显著上升($P<0.000 1$)。与模型组相比,雷公藤多苷片组、QTD-AE 组、QTD-EE 组的足容积和关节炎指数评分均明显降低($P<0.000 1$)。详见图 1 及表 1—2。



图 1 大鼠足部肿胀状态(第 42 天)

Fig.1 Swelling state of rat feet (42 d)

注:A.正常组;B.模型组;C.雷公藤多苷片组;D.QTD-AE;E.QTD-EE

表 1 对 CIA 大鼠足容积的影响($\bar{x}\pm s$, mL)

Table 1 Effects on paw volume of CIA rats ($\bar{x}\pm s$, mL)

组别	14 d	21 d	28 d	35 d	42 d
正常组	2.96±0.15	2.98±0.16	2.99±0.14	3.01±0.11	3.03±0.13
模型组	4.30±0.27 ^{####}	5.05±0.59 ^{####}	5.53±0.64 ^{####}	5.83±0.56 ^{####}	5.83±0.59 ^{####}
雷公藤多苷片组	4.31±0.33	4.66±0.47	4.11±0.33 ^{***}	3.63±0.32 ^{****}	3.23±0.21 ^{****}
QTD-AE 组	4.31±0.34	5.18±0.47	4.39±0.980 [*]	4.05±0.71 ^{****}	3.54±0.52 ^{****}
QTD-EE 组	4.37±0.24	5.27±0.85	4.95± 0.52	4.45± 0.70 ^{****}	3.81±0.81 ^{****}

注:与正常组相比,^{####} $P<0.000 1$;与模型组相比,^{*} $P<0.05$,^{***} $P<0.001$,^{****} $P<0.000 1$ 。

表2 对CIA大鼠关节炎指数评分的影响($\bar{x}\pm s$,分)Table 2 Effects on arthritis index score of CIA rats ($\bar{x}\pm s$, points)

组别	14 d	21 d	28 d	35 d	42 d
正常组	0	0	0	0	0
模型组	5.25±0.70 ^{####}	7.12±1.13 ^{####}	7.38±0.92 ^{####}	7.75±0.47 ^{####}	7.50±1.07 ^{####}
雷公藤多苷片组	2.25±0.89	6.00±1.19	4.37±0.52 ^{**}	4.00±0.00 ^{****}	1.62±0.52 ^{****}
QTD-AE组	5.12±0.83	6.75±1.28	5.62±1.77 [*]	4.88±1.13 ^{****}	2.38±1.60 ^{****}
QTD-EE组	5.12±0.64	6.87±1.25	6.25±1.67	5.00±1.60 ^{****}	2.88±1.89 ^{****}

注:与正常组相比,#### $P<0.0001$;与模型组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$,**** $P<0.0001$ 。

3.1.2 QED对CIA大鼠免疫器官指数的影响 与正常组相比,模型组大鼠的免疫器官指数均明显上升($P<0.001$, $P<0.0001$);与模型组相比,雷公藤多苷片组、QTD-AE组、QTD-EE组的免疫器官指数均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。详见表3。

表3 对CIA大鼠免疫器官指数的影响($\bar{x}\pm s$)Table 3 Effects on immune organ index of CIA rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	脾脏指数/%	胸腺指数/%
正常组	1.76±0.19	0.85±0.07
模型组	2.15±0.17 ^{####}	1.13±0.11 ^{####}
雷公藤多苷片组	1.87±0.18 ^{**}	0.97±0.06 ^{**}
QTD-AE组	1.91±0.23 [*]	0.98±0.17 [*]
QTD-EE组	1.93±0.19 [*]	1.11±0.11 [*]

注:与正常组相比,#### $P<0.001$,##### $P<0.0001$;与模型组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

3.1.3 QED对CIA大鼠踝关节病理学的影响 正常组大鼠关节腔表面光滑,未见炎症细胞浸润,滑膜细胞排列整齐。模型组大鼠关节腔表面粗糙,关节腔内存在大量破碎的滑膜细胞,滑膜上有大量纤维细胞和毛细血管增生。雷公藤多苷片组、QTD-AE组、QTD-EE组滑膜结构均趋于正常,滑膜衬里细胞局部增生,炎症细胞浸润情况减轻。详见图2。

3.2 QED入血成分分析

在相同色谱、质谱条件下,采用UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS技术分别对含药血浆和空白血浆进行分析,总离子流图见图3。比较QTD-AE的含药血浆和空白血浆,共鉴定QED中67个入血成分,其中43个为原型成分,24个为代谢产物。详见图3和表4。

3.3 网络药理学分析

3.3.1 QED与RA潜在靶点预测 QED相关靶点的获取:通过SwissTargetPrediction数据库和TCMSP数据库对潜在有效成分的相关靶点进行获取、筛选,共得到722个潜在有效成分相关靶点。RA疾病相关靶点的获取:通过Genecards数据库、TTD数据库、Drug Bank数据库共获取4099个RA相关疾病靶点。

3.3.2 QED与RA交集靶点PPI网络图及拓扑分析 将381个交集靶点导入STRING在线数据库,设置关联评分0.9,导出原始PPI网络图并下载TSV文件,将TSV文件导入Cytoscape软件,构建靶点PPI网络。以三倍中位数进行筛选,最后筛选出degree值大于3倍中位数(9,19,29),介度中心性 ≥ 0.016 ,接近中心性 ≥ 0.49 的靶点11个。详见图4。

3.3.3 GO和KEGG富集分析 将11个核心靶点导

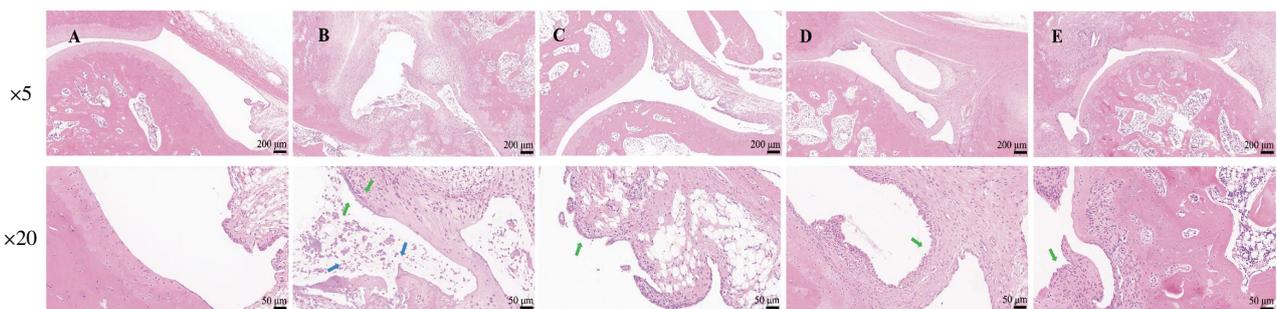


图2 HE染色观察对CIA大鼠踝关节病理改变的影响

Fig.2 Effects on pathological changes of ankle joint in CIA rats observed by HE staining

注:绿色箭头指向滑膜增生;蓝色箭头指向炎症细胞浸润。A.正常组;B.模型组;C.雷公藤多苷片组;D. QTD-AE组;E. QTD-EE组。

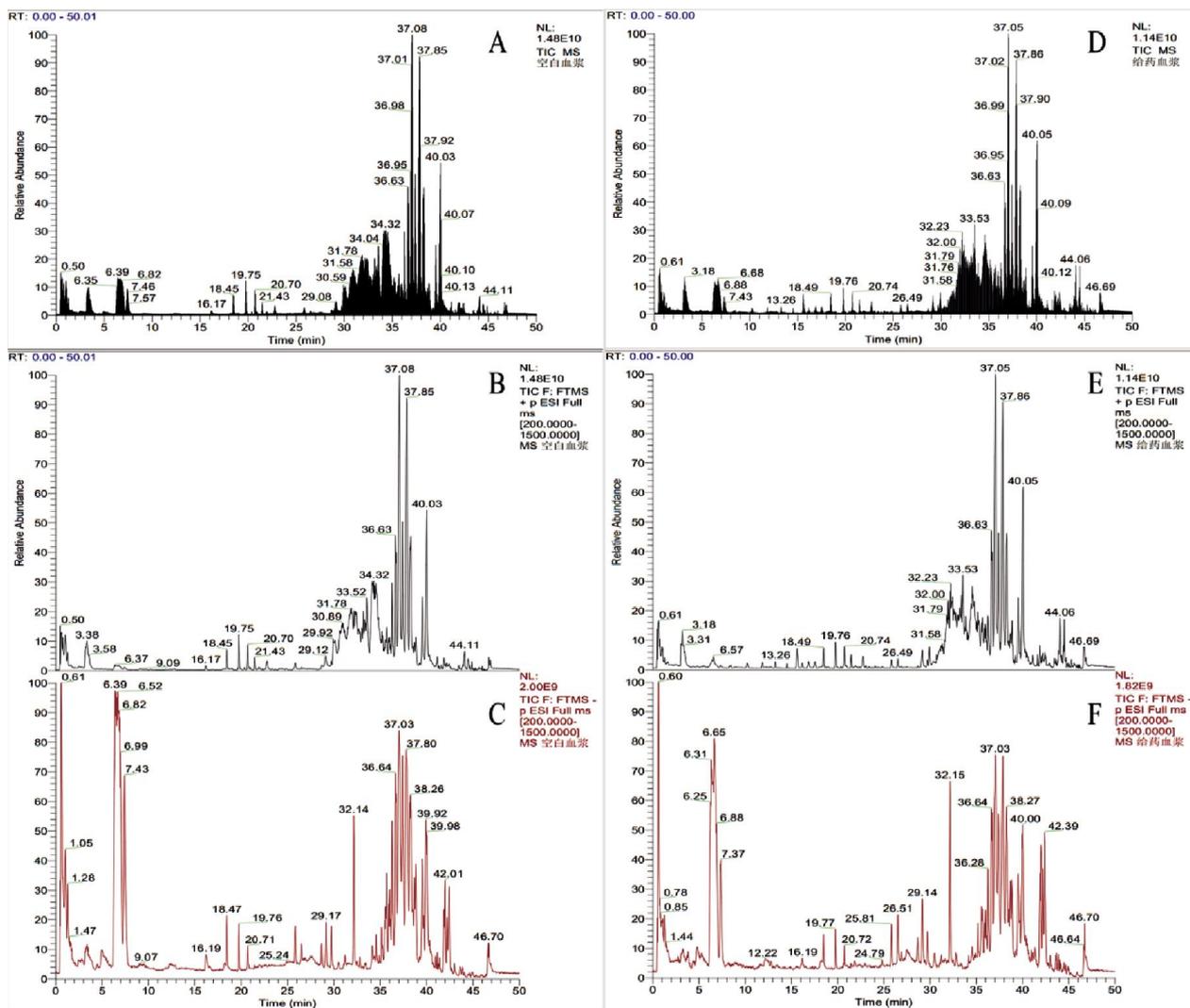


图3 QTD-AE大鼠给药后血浆样品总离子流图

Fig.3 Total ion flow chart of plasma samples in rats after administration of QTD-AE

注:A.空白血浆(总离子流图);B.空白血浆(正离子模式);C.空白血浆(负离子模式);D.含药血浆(总离子流图);E.含药血浆(正离子模式);F.含药血浆(负离子模式)。

入 Metascape 在线数据库进行 GO 富集分析和KEGG 通路富集分析。对 QED 抗 RA 的关键靶点进行 GO 富集分析,分别对生物学过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)、细胞组分(cellular component, CC)根据 *P* 值从小到大取前 10 条进行可视化处理。研究提示,QED 可能参与了炎症反应、免疫调节等生物过程的调控。KEGG 信号通路富集分析结果表明,这些靶点主要富集在与 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)信号通路、白细胞介素(interleukin, IL)-17 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、RA 疾病等多种信号通路有关,主要与炎症反应与免疫有关。详见图 5。

3.3.4 核心化合物与核心靶点分子对接验证 基于网络药理学结果,将 11 个核心靶点与结合文献报道筛选潜在有效成分后获得的 6 个核心成分(5-O-甲基维斯阿米醇、亥茅酚、芒柄花苷、千层纸素 A、青藤碱、升麻素)分别进行分子对接研究,化合物与靶点的对接分数如表 5 所示。分子对接结果显示,QED 的各核心化合物与治疗 RA 的核心靶点 IL-6、信号转导与转录激活因子 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1(AKT serine/threonine kinase 1, AKT1)等核心靶点均有较好的结合活性。其中,核心靶点 IL-6 与 6 个核心化合物的对接结合能最高,其中与芒柄花苷对接结合能最高(-7.861 kcal/mol)。IL-6 与 6 个核心化合物相互作用二维图见图 6。

表4 QTD大鼠给药后入血成分鉴定

Table 4 Identification of blood-entry components in rats after administration of QTD

序号	t _R /min	化合物名称	离子模式	理论值/(m/z)	实测值/(m/z)	分子式	MS/MS 碎片离子(m/z)
1	0.96	腺苷*	[M+H] ⁺	268.104 0	268.103 5	C ₁₀ H ₁₃ O ₄ N ₅	119.035 2, 268.102 8
2	1.06	戊二酰	[M+H] ⁺	276.144 1	276.143 8	C ₁₂ H ₂₁ NO ₆	230.137 9, 258.132 6
3	1.71	d-泛酸	[M-H] ⁻	218.103 4	218.103 4	C ₉ H ₁₇ NO ₅	88.040 4, 99.045 1, 146.082 2
4	2.52	N-(1-Deoxy-1-fructosyl) phenylalanine	[M+H] ⁺	328.139 1	328.138 7	C ₁₅ H ₂₁ NO ₇	166.085 9, 246.111 8, 264.122 2, 292.117 0, 310.127 5
5	3.18	1-β-d-吡喃葡萄糖基-L-色氨酸	[M+H] ⁺	367.149 9	367.149 4	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₇	146.059 7, 156.080 4, 229.096 6, 332.110 3
6	5.33	青藤定	[M+H] ⁺	384.120 8	384.120 3	C ₁₈ H ₂₂ NO ₆ Cl	199.074 5, 201.090 4, 261.112 5, 305.100 6, 323.066 3
7	5.54	二氢青藤碱	[M+H] ⁺	332.185 6	332.185 0	C ₁₉ H ₂₅ NO ₄	181.064 1, 193.064 1, 241.121 5, 243.100 3, 300.157 6
8	5.54	n-去甲基青藤碱	[M+H] ⁺	316.154 3	316.153 9	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄	239.069 0, 316.153 4
9	5.54	乌药碱葡萄糖苷	[M+H] ⁺	448.196 6	448.196 1	C ₂₃ H ₂₉ NO ₈	137.059 2, 269.116 9, 286.143 2
10	5.57	amberline	[M+H] ⁺	332.149 2	332.148 9	C ₁₈ H ₂₁ NO ₅	193.064 1, 213.090 5
11	6.57	青藤碱 N-氧化物	[M+H] ⁺	346.164 9	346.164 1	C ₁₉ H ₂₃ NO ₅	181.009 9, 286.141 8
12	6.57	青藤碱*	[M+H] ⁺	330.170 0	330.169 5	C ₁₉ H ₂₃ NO ₄	153.069 4, 270.148 4
13	6.57	7', 8'-二氢-1, 1'-双青藤碱	[M+H] ⁺	659.332 7	659.332 2	C ₃₈ H ₄₆ N ₂ O ₈	137.058 8, 153.069 6, 239.069 6, 255.100 7
14	6.57	8-去甲氧基三尖杉酯碱	[M+H] ⁺	330.170 0	330.169 5	C ₁₉ H ₂₃ NO ₄	181.064 1, 213.089 6
15	6.57	尖防己碱	[M+H] ⁺	398.136 5	398.136 1	C ₁₉ H ₂₄ NO ₆ Cl	201.090 5, 277.106 0, 305.101 0, 323.067 0
16	9.62	光千金藤碱	[M+H] ⁺	298.143 8	298.143 5	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	192.101 4, 269.116 0
M1	10.05	8-羟基-升麻素	[M+H] ⁺	323.112 5	323.112 0	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	232.036 0, 247.059 4
17	10.21	樟叶木防己碱	[M+H] ⁺	342.170 0	342.169 4	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄	194.072 0, 205.064 3
18	10.28	magnoflorine	[M] ⁺	342.170 0	342.169 4	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄	237.090 3
19	11.28	n-乙酰-dl-苯丙氨酸	[M-H] ⁻	206.082 2	206.082 1	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	164.071 6
M2	11.69	大豆苷元-7-O-葡萄糖醛酸苷	[M+H] ⁺	431.097 8	431.098 2	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₀	255.064 7
M3	11.83	甘草苷+O	[M+H] ⁺	435.128 5	435.128 0	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	91.064 1, 135.090 3, 417.258 3, 321.095 9
M4	12.14	divaricatacid	[M+H] ⁺	321.096 8	321.096 5	C ₁₆ H ₁₆ O ₇	203.033 2, 260.958 8, 323.111 6
M5	12.66	2'-羟基-升麻素	[M+H] ⁺	323.112 5	323.112 1	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	114.090 9, 203.033 5, 312.865 3, 323.111 5
M6	12.7	5'-羟基-升麻素	[M+H] ⁺	323.112 5	323.112 0	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	84.960 1, 131.001 1, 192.910 4, 295.960 2, 323.111 2
M7	12.73	3'-羟基-升麻素	[M+H] ⁺	323.112 5	323.112 1	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	120.689 6, 307.116 4, 388.113 5, 482.264 0
M8	13.4	升麻素-O-葡萄糖醛酸苷	[M+H] ⁺	483.149 7	483.149 3	C ₂₂ H ₂₆ O ₁₂	221.043 6, 235.059 3, 259.059 0, 289.104 9
20	15.61	升麻素	[M+H] ⁺	307.117 6	307.117 0	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	94.691 3, 133.063 9, 177.054 4, 289.104 9, 307.116 5
M9	15.61	2'-羟基-5-O-甲基维斯阿米醇	[M+H] ⁺	307.117 6	307.117 0	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	259.059 0
M10	15.65	3'-羟基-5-O-甲基维斯阿米醇	[M+H] ⁺	307.117 6	307.117 1	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	84.960 1, 131.001 2, 158.927 2, 307.116 8
M11	15.71	5'-羟基-5-O-甲基维斯阿米醇	[M+H] ⁺	307.117 6	307.117 3	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	235.059 2, 259.059 1
M12	15.89	8-羟基-5-O-甲基维斯阿米醇	[M+H] ⁺	307.117 6	307.117 3	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	68.663 3, 417.119 1
21	18.12	甘草苷	[M-H] ⁻	417.119 1	417.119 1	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	87.008 7, 181.050 5, 417.155 3, 593.187 7
22	18.23	黄芪紫檀烷苷-戊糖苷	[M-H] ⁻	593.187 6	593.187 6	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₄	87.008 7, 181.050 5, 417.155 3, 593.187 7

表 4(续)

序号	t_R /min	化合物名称	离子模式	理论值/(m/z)	实测值/(m/z)	分子式	MS/MS 碎片离子(m/z)
23	18.25	4',6'-二羟基-3'-甲氧基整合酮	[M+H] ⁺	285.075 8	285.075 1	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	225.053 9, 253.048 5, 270.051 2, 285.074 6
M13	18.25	毛蕊异黄酮-7-O-葡萄糖醛酸	[M+H] ⁺	461.107 8	461.107 4	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₁	85.028 7, 253.048 4, 452.362 6, 461.855 2
M14	18.26	芒柄花苷-CH ₃ +COOH	[M-H] ⁻	459.093 2	459.093 5	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₁	99.008 7, 211.040 6, 441.085 9, 459.093 7
24	18.42	千层纸素 A/毛蕊异黄酮/汉黄芩素	[M+H] ⁺	285.075 7	285.075 0	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	169.063 9, 197.058 9, 253.132 4, 285.074 7
M15	19.30	去甲升麻素	[M+H] ⁺	293.101 9	293.101 6	C ₁₅ H ₁₆ O ₆	193.048 9, 233.043 9, 293.101 0
M16	20.14	毛蕊异黄酮-7-O-β-d-葡萄糖苷-CH ₃ +COOH	[M-H] ⁻	475.088 1	475.088 3	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₂	99.008 7, 113.024 5, 129.019 3, 175.024 7, 254.127 3, 399.459 4
M17	20.15	毛蕊异黄酮+O	[M+H] ⁺	01.070 6	301.070 5	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	106.041 5, 152.046 4, 207.064 0, 226.062 4, 301.106 5
M18	20.32	(3S)-2,2-二甲基-3,5-二羟基-8-羟甲基-3,4-二氢-2H,6H-苯并[1,2-b:5,4-b']双吡喃-6-酮	[M+H] ⁺	293.101 9	293.101 6	C ₁₅ H ₁₆ O ₆	93.070 1, 109.064 6, 131.001 3, 146.290 7, 193.048 6, 293.101 0
M19	20.62	芒柄花素-7-O-葡萄糖醛酸*	[M-H] ⁻	443.098 3	443.098 5	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₀	117.019 7, 157.013 7, 175.024 7, 195.045 6, 429.008 9
25	20.87	5-O-甲基维斯阿米醇	[M+H] ⁺	291.122 7	291.122 3	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	219.064 7, 243.064 4, 273.111 0
26	21.75	千金藤宁碱	[M] ⁺	324.123 0	324.122 5	C ₁₉ H ₁₈ NO ₄	280.992 8, 309.133 2
27	21.84	癸二酸	[M-H] ⁻	201.113 2	201.112 5	C ₁₀ H ₁₈ O ₄	139.112 8, 183.102 4
M20	22.22	4,7,4'-三羟基异黄酮-7-O-葡萄糖醛酸	[M-H] ⁻	432.106 1	433.114 1	C ₂₁ H ₂₁ O ₁₀	113.024 4, 175.024 9, 257.082 3
28	22.34	槲皮素*	[M+H] ⁺	303.049 9	303.049 4	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	257.899 0, 303.121 3
29	22.34	珊瑚菜素	[M+H] ⁺	301.107 1	301.106 6	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	134.035 9, 301.106 5
30	22.97	7,2'-二羟基-3',4'-二甲氧基异黄酮	[M+H] ⁺	303.122 7	303.122 3	C ₁₇ H ₁₈ O ₅	121.064 2, 149.059 8, 193.085 3, 303.121 3
M21	24.52	去甲基 5-O-甲基维斯阿米醇	[M-H] ⁻	275.092 4	275.090 1	C ₁₅ H ₁₆ O ₅	201.053 4, 275.900 0
31	25.35	儿茶素*	[M-H] ⁻	289.071 7	289.071 9	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	203.035 2, 245.081 9, 289.072 1
M22	25.52	紫花前胡苷元	[M+H] ⁺	247.096 4	247.107 5	C ₁₄ H ₁₄ O ₄	187.112 0, 229.122 0
32	26.44	芒柄花苷	[M+H] ⁺	445.113 5	445.114 5	C ₂₂ H ₂₁ O ₁₀	197.131 9, 213.163 3, 237.163 7, 254.199 2, 269.188 9
33	26.49	亥茅酚	[M+H] ⁺	277.107 1	277.106 9	C ₁₅ H ₁₆ O ₅	205.089 7, 217.346 9, 259.025 4
34	27.60	癸二酸氢乙酯	[M-H] ⁻	229.144 5	229.144 4	C ₁₂ H ₂₂ O ₄	167.144 1, 11.134 1, 229.144 5
M23	28.00	雌马酚-7-O-硫酸盐	[M-H] ⁻	321.043 3	321.044 4	C ₁₅ H ₁₃ O ₆ S	121.029 4, 241.086 9
M24	31.11	芒柄花素+硫酸盐	[M-H] ⁻	347.023 0	347.023 0	C ₁₆ H ₁₂ O ₇ S	208.053 3, 313.862 9
35	35.03	鞘氨醇	[M+H] ⁺	302.305 3	302.304 9	C ₁₈ H ₃₉ NO ₂	302.304 5
36	36.51	tinotufolin C	[M-H] ⁻	363.215 9	363.216 4	C ₂₁ H ₃₂ O ₅	295.227 8, 363.215 4
37	37.20	9,10,12,13-双环氧十八烷酸	[M-H] ⁻	311.222 8	311.222 9	C ₁₈ H ₃₂ O ₄	183.012 2, 293.212 5, 311.223 1
38	37.39	13-hydroxy-9,11-octadecadienoic acid	[M-H] ⁻	295.227 8	295.228 1	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	277.217 3, 295.227 8
39	38.07	3'-O-当归酰基亥茅酚	[M+H] ⁺	359.148 9	359.150 7	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	217.051 9, 259.097 6
40	41.04	3-O-当归乙酰亥茅酚	[M+H] ⁺	359.148 9	359.150 7	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	189.005 4, 217.051 9, 259.097 6, 359.151 0
41	41.10	亚麻酸	[M+H] ⁺	279.231 8	279.231 6	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	121.101 1, 149.023 0, 279.230 9
42	41.63	棕榈酰胺	[M+H] ⁺	256.263 5	256.263 2	C ₁₆ H ₃₃ NO	88.076 0, 102.091 4
43	44.54	11-hydroxymustakone	[M+H] ⁺	235.169 2	235.168 8	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	161.132 1

注:* 表示经过对照品确认;表中带“M”标号的成分为代谢产物,共 24 个;其余为原型成分,共 43 个。

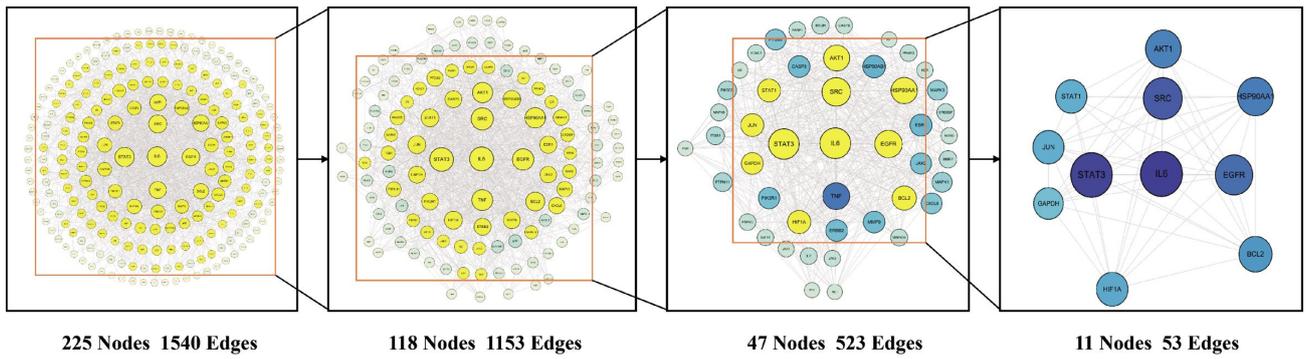


图 4 PPI 网络图的拓扑分析

Fig.4 Topological analysis of PPI network diagram

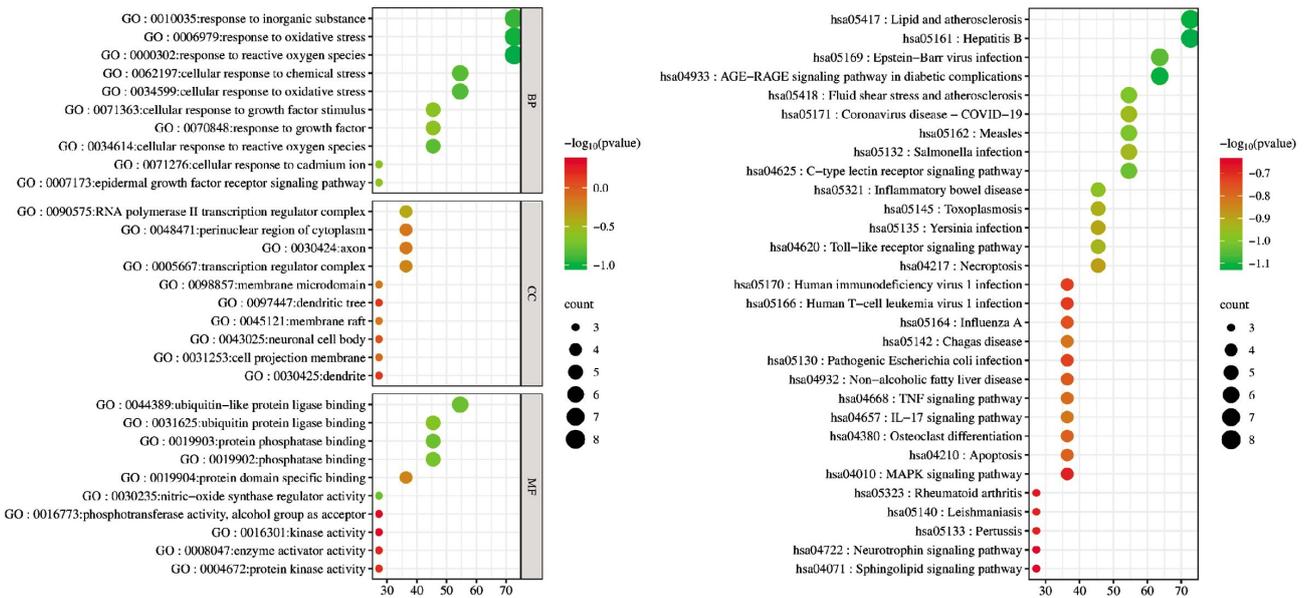


图 5 GO 及 KEGG 通路富集分析

Fig.5 GO and KEGG pathway enrichment analysis

表 5 核心化合物-核心靶点分子对接情况

Table 5 Molecular docking between core compounds and core targets

组别	结合能/(kcal/mol)					
	5-O-甲基维斯阿米醇	亥茅酚	芒柄花苷	千层纸素 A	青藤碱	升麻素
AKT1	-5.094	-4.839	-6.274	-5.024	-5.376	-5.397
BCL2	-5.119	-4.698	-5.936	-5.044	-5.570	-5.570
EGFR	-5.975	-5.641	-5.624	-5.281	-5.281	-6.461
HIF1A	-5.599	-5.097	-5.749	-4.930	-5.304	-6.197
HSP90AA1	-4.900	-4.662	-6.355	-5.531	-4.745	-5.412
IL-6	-6.763	-6.216	-7.861	-6.448	-6.393	-6.878
JUN	-6.271	-5.645	-6.851	-5.755	-5.222	-6.178
SRC	-5.204	-5.046	-6.094	-5.130	-5.526	-5.251
STAT1	-5.308	-4.899	-6.788	-5.605	-5.719	-5.713
STAT3	-5.382	-4.410	-6.253	-5.130	-5.263	-5.153
TNF	-5.080	-4.899	-5.521	-5.627	-5.006	-5.135

4 讨论

RA 是一种以全身免疫炎症反应为特征的慢性

自身免疫性疾病,病因病机目前尚不明确,也无特效药,因此治疗药物的研发是目前 RA 相关研究中的重点工作之一。RA 归属于中医学“痹症”范畴^[11],中医

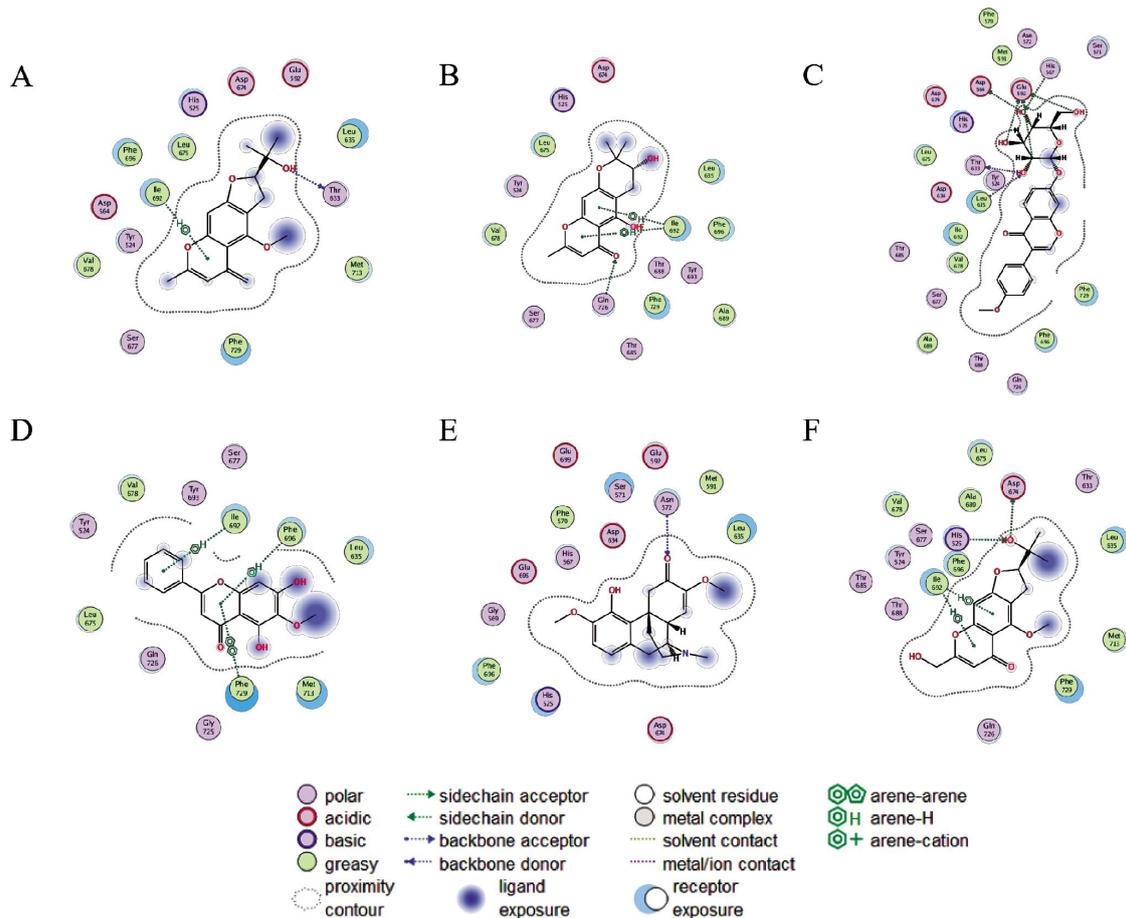


图 6 IL-6 与核心化合物相互作用二维图

Fig.6 Two dimensional diagram of the interaction between IL-6 and core compounds

注: A.5-O-甲基维斯阿米醇; B.亥茅酚; C.芒柄花苷; D.千层纸素 A; E.青藤碱; F.升麻素。

学认为 RA 是一种虚实夹杂的疾病,其病因多因先天禀赋不足,或因后天失养气血虚弱,肝肾两虚,脾虚不运,正气亏虚,腠理不密,致风、寒、湿等外邪易侵袭机体,卫外不固,气血阻滞,营卫运行不畅造成脏腑筋骨失于濡养,痰湿郁结,痹阻经络,搏结于关节,进而发为本病^[12-13]。

本研究在 CIA 大鼠模型中证实了 QTD-AE 与 QTD-EE 均能显著减轻关节肿胀、降低关节炎指数,并改善踝关节病理损伤,提示其具有明确的抗炎与关节保护作用。进一步通过 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS 技术,从给药后血清中鉴定出 67 个入血成分(包括 43 个原型成分和 24 个代谢产物),这些成分可能是 QED 发挥药理作用的直接物质基础。基于入血成分的网络药理学分析揭示了 QED 抗 RA 的多靶点、多通路作用特点。核心靶点主要富集于炎症反应与免疫调节相关生物过程,并显著关联 Toll 样受体、TNF、IL-17、MAPK 及 RA 等信号通路。分子对接结果表明,关键成分如 5-O-甲基维斯阿米醇、亥茅酚、芒柄花苷、千层纸素 A、青藤碱和升麻素与

IL-6、STAT1、AKT1 等核心靶点具有较高的结合亲和力和,提示以上化合物可能通过调控上述靶点与通路发挥治疗作用。其中,5-O-甲基维斯阿米醇能抑制脂多糖诱导小鼠 RAW264.7 细胞炎症,下调 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α 核糖核酸(tumor necrosis factor- α messenger ribonucleic acid, TNF- α mRNA)表达水平^[14-16]。防己科植物青藤的主要成分青藤碱,可通过影响多种分子调节机制发挥免疫抑制与抗炎作用^[17]。研究表明,青藤碱可通过抑制佛波醇-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)诱导的中性粒细胞自噬,显著降低 IL-6、RelA 原癌基因及核因子- κ B P65 亚基等炎症因子的表达水平,显著减轻 RA 症状,同时抑制 MAPK 信号通路的激活^[18]。芒柄花苷具有抗炎、抗神经细胞凋亡、抗菌、抗肿瘤等多种药理活性,可通过下调 MAPK 和核因子- κ B 信号通路的表达来抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症反应^[19]。进一步提示,MAPK 等关键炎症信号通路可能是 QED 干预 RA 的重要机制之一。故分析可得 MAPK 信号通路介导

的炎症反应是 QED 治疗 RA 的关键信号通路。但由于缺乏动物体内和体外细胞对 MAPK 信号通路的阻断或过表达实验,尚不能进一步确定 QED 治疗 RA 是通过 MAPK 通路介导的。因此,课题组将基于本研究进一步对 QED 治疗 RA 作用进行研究。

此外,本研究注意到如模型组、QTD-AE 组的足容积、关节炎指数等指标存在一定组内变异,这可能源于 CIA 模型固有的个体反应差异、中药复方代谢的复杂性以及评分的主观性。尽管方差较大,但本研究采用适当的统计方法,并设置了多时间点观察与重复测量,确保了结果的可靠性。此外,病理学与网络药理学结果与药效数据相互印证,进一步支持了 QED 抗 RA 的有效性。未来研究中,可通过增加样本量、优化造模与给药方案、采用更客观的评价指标(如影像学、分子标志物)来降低组内变异。

本研究采用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS 及网络药理学系统探究 QED 入血成分及抗类风湿关节炎作用机制。研究结果表明,QED 可能主要通过 5-O-甲基维斯阿米醇、亥茅酚、芒柄花苷、千层纸素 A、青藤碱、升麻素作用于 IL-6、STAT3 等多个靶点,调节 MAPK 信号通路以发挥抗 RA 作用。本研究初步探明了 QED 治疗 RA 的物质基础和作用机制,为其临床应用及新药开发奠定了一定的基础。

参考文献

- [1] VENETSANOPOULOU A I, ALAMANOS Y, VOULGARI P V, et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Genetic and environmental influences[J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2022, 18(9): 923-931.
- [2] SHARIF K, SHARIF A, JUMAH F, et al. Rheumatoid arthritis in review: Clinical, anatomical, cellular and molecular points of view[J]. *Clinical Anatomy*, 2018, 31(2): 216-223.
- [3] FRAENKEL L, BATHON J M, ENGLAND B R, et al. 2021 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Care & Research*, 2021, 73(7): 924-939.
- [4] WANG Y, CHEN S J, DU K Z, et al. Traditional herbal medicine: Therapeutic potential in rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 279: 114368.
- [5] 左进红. 中成药治疗类风湿性关节炎的网状 Meta 分析[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [6] 尹柏坤, 左 军, 李 冀. 类风湿性关节炎的中医药治疗进展[J]. *中医药信息*, 2022, 39(1): 84-88.
- [7] NAIR A B, JACOB S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human [J]. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 2016, 7(2): 27-31.
- [8] WEI S J, ZHANG Q, XIANG Y J, et al. Guizhi-Shaoyao-Zhimu decoction attenuates bone erosion in rats that have collagen-induced arthritis via modulating NF- κ B signalling to suppress osteoclastogenesis[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2021, 59(1): 262-274.
- [9] WANG H, GENG X L, AI F B, et al. Nuciferine alleviates collagen-induced arthritic in rats by inhibiting the proliferation and invasion of human arthritis-derived fibroblast-like synoviocytes and rectifying Th17/Treg imbalance[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2024, 22(4): 341-355.
- [10] HE Q, TAN X, GENG S, et al. Network analysis combined with pharmacological evaluation strategy to reveal the mechanism of Tibetan medicine Wuwei Shexiang pills in treating rheumatoid arthritis [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 941013.
- [11] ZHAO WY, XIANG Q, WANG C, et al. Mechanism of Euodiae Fructus stir-fried with water decoction of coptidisrhizoma in treatment of chronic colitis based on UPLC-Q-TOF-MS, network pharmacology and experimental verification[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2022, 47: 5316-5326.
- [12] 梁倩倩, 茅建春, 肖涟波, 等. 类风湿关节炎中西医结合诊疗专家共识[J]. *世界中医药*, 2023, 18(7): 923-928, 935.
- [13] 王树刚, 陈文信, 尹国富. 类风湿关节炎的中医药特色治疗经验综述[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2024, 22(12): 161-163.
- [14] ZHANG L B, YAN Y, MA R, et al. Integrated phytochemistry and network pharmacology analysis to reveal effective substances and mechanisms of Bushen QuhanZhiwang decoction in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 325: 117897.
- [15] DING Y X, ZHOU Y, LI Z H, et al. Oroxylin A reversed Fibronectin-induced glioma insensitivity to Temozolomide by suppressing IP3R1/AKT β -catenin pathway[J]. *Life Sciences*, 2020, 260: 118411.
- [16] 孟 莉, 高龙妹, 刘小虎, 等. 防风中 5-O-甲基维斯阿米醇苷抗炎作用及机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(4): 214-217, 295.
- [17] JIANG Z M, ZENG S L, HUANG T Q, et al. Sinomenine ameliorates rheumatoid arthritis by modulating tryptophan metabolism and activating aryl hydrocarbon receptor via gut microbiota regulation[J]. *Science Bulletin*, 2023, 68(14): 1540-1555.
- [18] JIANG H, LU Q, XU J, et al. Sinomenine ameliorates adjuvant-induced arthritis by inhibiting the autophagy/NETosis/inflammation axis[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 3933.
- [19] XU F, ZHAO L J, LIAO T, et al. Ononin ameliorates inflammation and cartilage degradation in rat chondrocytes with IL-1 β -induced osteoarthritis by downregulating the MAPK and NF- κ B pathways[J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2022, 22(1): 25.

(本文编辑 苏 维)