

基于网络药理学探讨余甘子对痛风性关节炎的潜在作用机制

王雪梅, 马晓玲, 黄浦微, 寸淑华, 翁稚颖*

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物重点实验室, 云南 昆明

收稿日期: 2024年9月16日; 录用日期: 2024年10月9日; 发布日期: 2024年10月17日

摘要

目的: 本研究应用网络药理学探究余甘子治疗临床难治性疾病GA的主要活性成分和潜在机制, 为云南特色药用植物余甘子用于GA的防治提供科学参考。方法: 按照《网络药理学评选方法指南》采用网络数据库TCMSP和DisGeNET等获取余甘子的主要活性成分及其相关的蛋白质靶点和GA相关病理靶点。应用Venny2.1.0获取余甘子和GA靶点的集合, 继而构建PPI网络, 利用Cytoscape 3.9.1基于MCC算法得到核心靶点。进一步对靶点进行GO和KEGG富集分析。结果: 筛选获得余甘子有效成分18个, 余甘子和GA交集39个靶点, PPI网络中Degree值排序最重要的是TNF、VEGFA、MAPK14。GO分析表明余甘子治疗GA涉及小胶质细胞分化、凋亡细胞清除的正调节等生物过程。KEGG分析表明余甘子治疗GA的关键信号通路为Toll-like受体信号通路、NF- κ B信号通路及IL-17信号通路。结论: 通过本研究揭示了余甘子中槲皮素、木犀草素、山奈酚、鞣花酸等重要功效物质, 通过调控关键炎症免疫信号通路及蛋白靶点, 降低血液尿酸水平、减轻尿酸所致关节炎反应作为防治GA的潜在分子机制。

关键词

痛风性关节炎, 余甘子, 网络药理学

Study on the Potential Mechanism of Action of *Phyllanthus emblica* on Gouty Arthritis Based on Network Pharmacology

Xuemei Wang, Xiaoling Ma, Puwei Huang, Shuhua Cun, Zhiying Weng*

School of Pharmacy, Kunming Medical University and Yunnan Key Laboratory of Natural Medicine, Kunming Yunnan

Received: Sep. 16th, 2024; accepted: Oct. 9th, 2024; published: Oct. 17th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 王雪梅, 马晓玲, 黄浦微, 寸淑华, 翁稚颖. 基于网络药理学探讨余甘子对痛风性关节炎的潜在作用机制[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 698-708. DOI: 10.12677/acm.2024.14102716

Abstract

Objective: This study used network pharmacology to explore the main active ingredients and potential mechanisms of *Phyllanthus emblica* in the treatment of clinical refractory disease GA and to provide a scientific reference for the use of *Phyllanthus emblica*, a Yunnan specialty medicinal plant, in the prevention and treatment of GA. **Method:** According to the “Guidelines for Network Pharmacology Selection”, the main active ingredients of *Phyllanthus emblica* and their related protein and GA-related pathological targets were obtained using network databases such as TCMSP and DisGeNET. Venny2.1.0 was used to obtain the set of *Phyllanthus emblica* and GA targets, and then a PPI network was constructed. The core targets were obtained using Cytoscape 3.9.1 based on the MCC algorithm. GO and KEGG enrichment analyses were performed on the targets further. **Results:** A total of 18 active ingredients of *Phyllanthus emblica* and 39 targets in the intersection of *Phyllanthus emblica* and GA were screened and obtained. The most important degree values in the PPI network were TNF, VEGFA, and MAPK14. GO analysis showed that *Phyllanthus emblica* in the treatment of GA involved biological processes such as positive regulation of microglia differentiation and apoptotic cell clearance. KEGG analysis showed that the key signaling pathways of *Phyllanthus emblica* in treating GA were the Toll-like receptor signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, and IL-17 signaling pathway. **Conclusion:** This study revealed that quercetin, luteolin, kaempferol, ellagic acid, and other important functional substances in *Phyllanthus emblica* could reduce blood uric acid levels and alleviate uric acid-induced arthritis reactions as potential molecular mechanisms for the prevention and treatment of GA by regulating key inflammatory immune signaling pathways and protein targets.

Keywords

Gouty Arthritis, *Phyllanthus emblica*, Network Pharmacology

Copyright © 2024 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

痛风性关节炎(Gouty Arthritis, GA)是一种由多种因素造成的疾病,其发病主要原因是体内尿酸代谢紊乱以及其他原因导致的尿酸升高,引发尿酸单钠晶体(monosodium urate, MSU)沉积于关节滑液和软骨中,引起痛风发作[1]。据报道我国成年居民高尿酸血症患病率约为14%,痛风患病率为0.86%~2.20%,而在痛风性患者中GA的发病率高达80%以上[2]。GA的反复发作会导致痛风石的形成,导致关节畸形和关节损伤,以及工作效率低下和生活质量下降[3]。临床上常用于治疗痛风性关节炎的药物秋水仙碱、非甾体抗炎药以及糖皮质激素类药物等,通常无法获得令人满意的治疗效果,甚至还会发生严重的肝肾功能损伤等副作用[4]。

余甘子又名山油柑、余甘果、望果、鱼木果、土橄榄等,为大戟科叶下珠属植物余甘子(*Phyllanthus emblica* L.)的成熟果实[5]。在古籍《异物志》《本草拾遗》《千金翼方》《新修本草》等中早就有余甘子的记载,而在李时珍《本草纲目》中更加表明了对余甘子清热解毒、延年益寿价值的肯定[6]。有研究显示余甘子具有抗氧化、抗炎、抗菌、抗肿瘤、降血脂、降血糖等药理作用[7]。有研究表明,藏药余甘子的粗提取物能够明显抑制MDA-MB-231细胞的生长和迁移,余甘子具有抗三阴乳腺癌的效果[8]。在以汉防己甲素为阳性对照的矽肺小鼠实验中,余甘子的醇提取物可以抑制小鼠肺纤维化[9]。现在也有研究

显示余甘子的提取物对肝细胞具有保护作用，在抗肝纤维化、抗病毒性肝炎、抗非酒精性脂肪肝、抗肝癌方面都具有防治效果[10]。付晓辉等[11]用大鼠和小鼠的高尿酸模型的药效学实验表明余甘子具有降低尿酸水平、抑制痛风性关节炎、镇痛等作用，为治疗痛风性关节炎提供了新思路。余甘子单药制剂目前用于利咽止痛，并没有用于治疗上述疾病的单独制剂。

采用网络药理学的方法，分析余甘子治疗痛风性关节炎的治疗作用，探讨余甘子治疗痛风性关节炎的潜在机制，从而为深入研究余甘子治疗痛风性关节炎提供参考。

2. 数据库与软件

本文所用软件及在线数据库网址，见表 1。

Table 1. The database address used in this article

表 1. 本文所用数据库地址

数据库	平台网址
TCMSP	https://tcmsp-e.com/
Pubchem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
UniProt	https://www.uniprot.org/
Swiss Target Prediction	http://swisstargetprediction.ch/
Super-PRED	https://prediction.charite.de/
PharmMapper	http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/index.html
DisGeNeT	https://www.disgenet.org/
Venny2.1.0	https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html
String	https://www.string-db.org/
DAVID	https://david.ncifcrf.gov/
Cytoscape	https://cytoscape.org/release_notes_3_9_1.html

3. 方法

3.1. 余甘子有效成分及靶点筛选

根据最新发表的《网络药理学评选方法指南》进行后续的网络药理学分析[12]。在中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)中检索“余甘子”，利用 TCMSP 数据库中的数据综合分析余甘子的成分、靶点及 ADME (吸收、分布、代谢、排泄)性质及相关信息[13]，以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性指数(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为条件进行筛选后，得到余甘子中符合条件的有效成分。再利用 Pubchem 库查询余甘子有效成分的简化分子线性输入规范(simplified molecular input line entry system, SMILES)或结构数据文件(structure data format, SDF)，并在 Swiss Target Prediction 库、Super-PRED 库和 PharmMapper 库中预测其靶点。为方便后续操作顺利进行，需将靶点蛋白统一转换为基因名(gene name)，利用 UniProt 库查询后统一规范，最后再利用 Excel 梳理去重，构建余甘子的“药物 - 成分 - 靶点”数据库。

3.2. 痛风性关节炎疾病基因靶点筛选

检索 DisGeNeT 数据库，检索关键词为“Gouty Arthritis”，以物种“Homo Sapiens”为筛选条件，筛选

实验研究验证的与痛风性关节炎相关的疾病基因，检索结果用 Excel 汇总并去重后得到疾病靶点数据库。

3.3. 蛋白质互作网络(Protein-Protein Interaction Networks, PPI),
并构建余甘子化学成分 - 痛风 - 靶点网络图

利用 Venny2.1.0 将筛选得到的有效成分相关靶点和疾病靶点取交集，并绘制韦恩图。构建与核心靶点筛选 PPI 可将靶点间的相互关系进行可视化，直观表达各靶点在痛风防治中的相互作用。将交集靶点输入 String 数据库，限定物种为“Homo Sapiens”，交互可信度设置为 0.4，其他参数为默认值，去除游离靶点，获取 PPI 网络关系。利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建药物 - 成分 - 疾病 - 靶点网络图，根据 Degree 值大小筛选得到核心靶点，颜色深浅(颜色越深 Degree 值越大、该靶点越重要，颜色越浅 Degree 值越小)。

3.4. 基因本体(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)信号通路富集分析

将痛风性关节炎和余甘子的基因交集导入 DAVID 数据库进行 GO 分析和 KEGG 分析，对前 20 条通路在 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化分析。

4. 结果

4.1. 活性成分及靶点筛选结果

通过 TCMSP 数据库检索余甘子的化学成分，以 $OB \geq 30\%$ ， $DL \geq 0.18$ 为标准筛选化学成分，筛选获得有效化学成分 18 个。见表 2。经过标准化处理及删除重复项后得到药物靶点 1304 个。

Table 2. Collection and screening of chemical components and targets of *Phyllanthus emblica* (oral bioavailability $\geq 30\%$, drug-like property ≥ 0.18)

表 2. 余甘子的化学成分及靶点收集与筛选(口服生物利用度 $\geq 30\%$ ，类药性 ≥ 0.18)

编码	成分名称	口服生物 利用度	类药性	中药
MOL006806	Phyllanemblinin A	72.44	0.33	余甘子
MOL006826	chebulic acid	72	0.32	余甘子
MOL000569	digallate	61.85	0.26	余甘子
MOL006821	(-)-epigallocatechin-3-gallate	55.09	0.77	余甘子
MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	余甘子
MOL006796	mucic acid 1,4-lactone 5-0-gallate	52.26	0.27	余甘子
MOL006793	mucic acid 1,4-lactone 2-0-gallate	49.56	0.31	余甘子
MOL006799	(2S,3R,3aS,4R,4'S,5'R,6S,7aR)-3,4,4'-trihydroxy-3,5'-bis(hydroxymethyl)spiro[3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran-2,2'-tetrahydropyran]-6-carboxylic acid	48.46	0.31	余甘子
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	余甘子
MOL006802	phyllaemblicin A	45.63	0.77	余甘子
MOL005983	leucodelphinidin	43.45	0.31	余甘子
MOL006801	phyllaemblicacid methyl ester	43.09	0.73	余甘子
MOL001002	ellagic acid	43.06	0.43	余甘子
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	余甘子

续表

MOL006824	α -amyrin	39.51	0.76	余甘子
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	余甘子
MOL000006	luteolin	36.16	0.25	余甘子
MOL006812	Phyllanthin	33.31	0.42	余甘子

4.2. 痛风性关节炎疾病靶点的筛选

运用 DisGeNet 数据库，在数据库中以“Gouty Arthritis”为关键词，查找与痛风性关节炎相关的靶点，共得到符合标准的靶点 197 个。将所得的药物的 1304 个靶点与疾病的 197 个靶点取交集，得到余甘子治疗痛风性关节炎的靶点 39 个，见图 1。

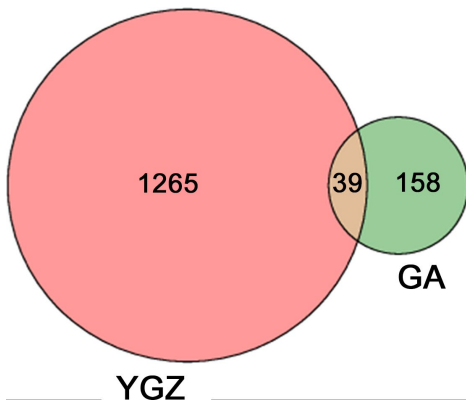


Figure 1. Venn diagram of targets of intersection between *Phyllanthus emblica* and gouty arthritis
图 1. 余甘子与痛风性关节炎交集靶点韦恩图

4.3. 蛋白质 - 蛋白质相互作用网络构建

为进一步分析余甘子治疗 GA 的关键靶点，将余甘子治疗 GA 的 39 个潜在靶点上传至 STRING 数据库，得到靶点之间的 PPI 网络，不同颜色的边代表不同类型，边的粗细代表关联分值大小，节点即为靶点，与节点相连的线越多，说明该节点在互作关系中此节点越处于核心位置，如图 2 所示。

4.4. 余甘子 - 化合物 - 靶点 - 痛风性关节炎网络图以及核心靶点的筛选

将药物余甘子、药物活性化合物、作用靶点与 GA 的对应关系梳理为表格，同时在 Cytoscape3.9.1 软件中导入数据，并绘制余甘子 - 化合物 - 靶点 - 痛风性关节炎网络图，见图 3。根据 MCC 算法，结果得到 11 个核心靶点，颜色越深代表 Degree 数值越大，该靶点和 GA 的关联性越强，分别为 TNF、MAPK14、VEGFA、IL2 等 11 个核心靶点，见图 4。

4.5. 功能富集分析

将余甘子和痛风性关节炎的交集导入 DAVID 数据库，分别进行 KEGG 通路富集分析和 GO 功能富集分析，并使用 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化处理，获得相关结果如下。

(1) KEGG 通路富集分析。余甘子和痛风性关节炎交集靶点富集的通路合计 71 条，包括 Toll-like 受体信号通路、NF- κ B 信号通路、IL-17 信号通路以及 TNF 信号通路等与 GA 相关的信号通路，图 5 主要展示 P 值排名靠前且与痛风性关节炎相关的信号通路。



Figure 2. Protein interaction network analysis of *Phyllanthus emblica* in the treatment of gout
图 2. 余甘子治疗痛风的蛋白互作网络分析图

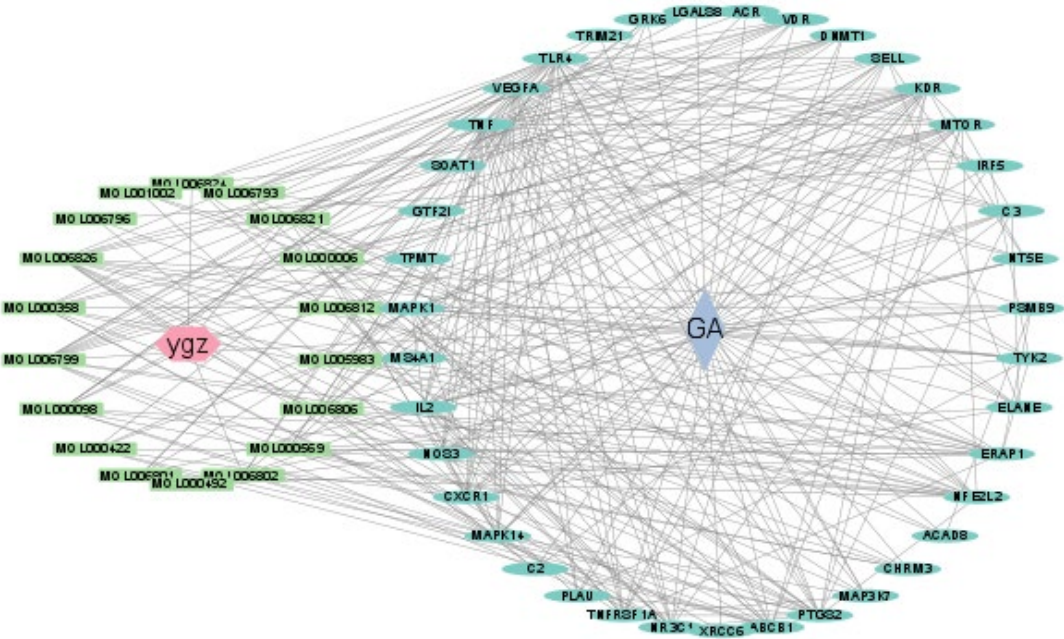


Figure 3. Network diagram of *Phyllanthus emblica*-compound-target-gouty arthritis
图 3. 余甘子 - 化合物 - 靶点 - 痛风性关节炎网络图

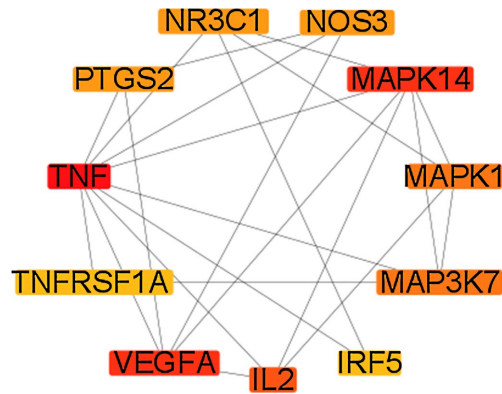


Figure 4. Core target map
图 4. 核心靶点图

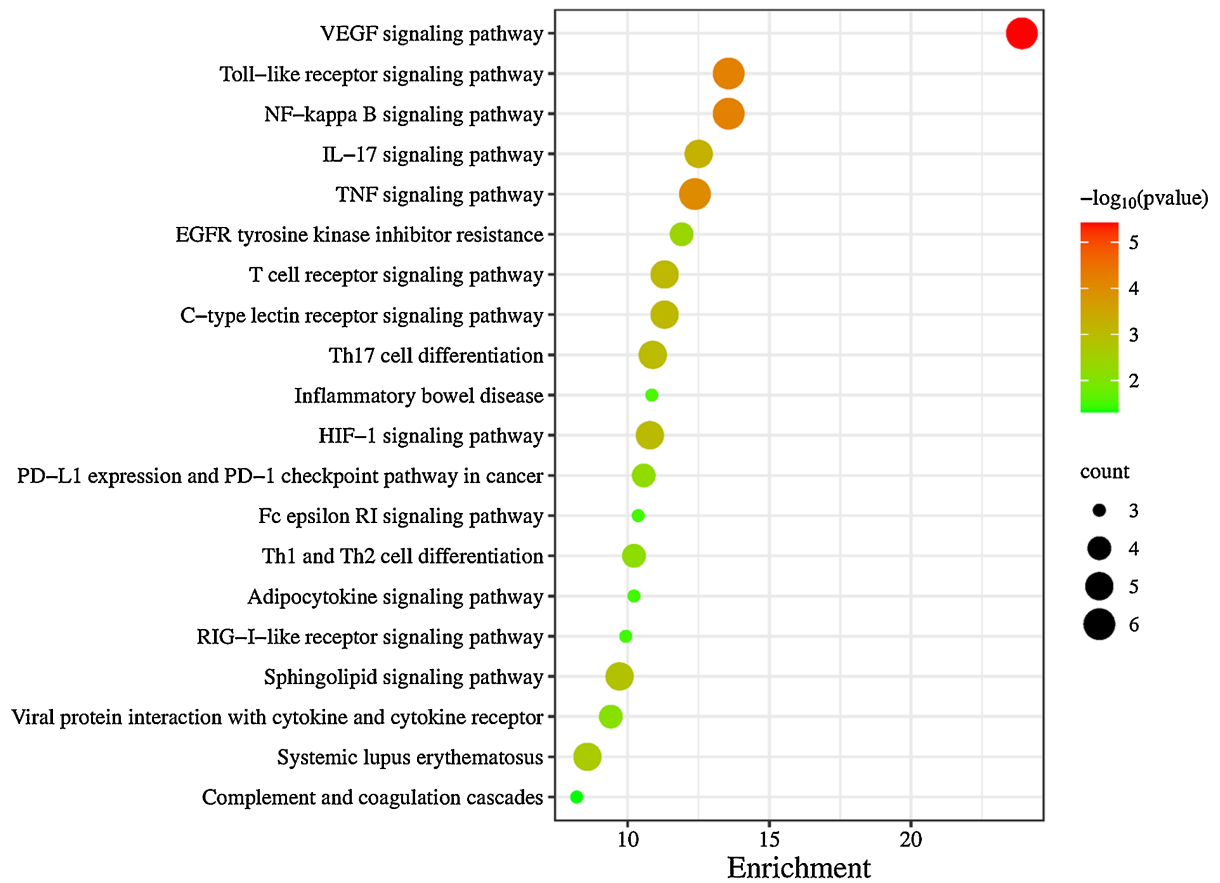


Figure 5. KEGG pathway enrichment analysis results
图 5. KEGG 通路富集分析结果

(2) GO 功能富集分析。余甘子和痛风性关节炎交集靶点富集的 GO 功能条目共计 189 条，包括 142 条生物过程条目、23 条分子功能条目和 23 条细胞成分条目。如图 6 所示，其中生物过程主要涉及 VEGF 激活的血管内皮生长因子受体信号通路对内皮细胞趋化性的正向调节、凋亡细胞清除的正调节、血管内皮生长因子受体-2 信号通路、小胶质细胞分化、内皮屏障建立的调节、血管伤口愈合、趋化因子(C-X-C 基序)配体 2 产生的正调节等；细胞组分主要涉及丝氨酸型内肽酶复合物、吞噬杯、蛋白质-DNA 复合物、

caveola、嗜天青颗粒腔、分泌颗粒腔；分组功能主要涉及鞘糖脂结合、MAP 激酶活性、MAP 激酶激酶活性、Hsp90 蛋白结合、支架蛋白结合、内肽酶活性、蛋白酶结合等。

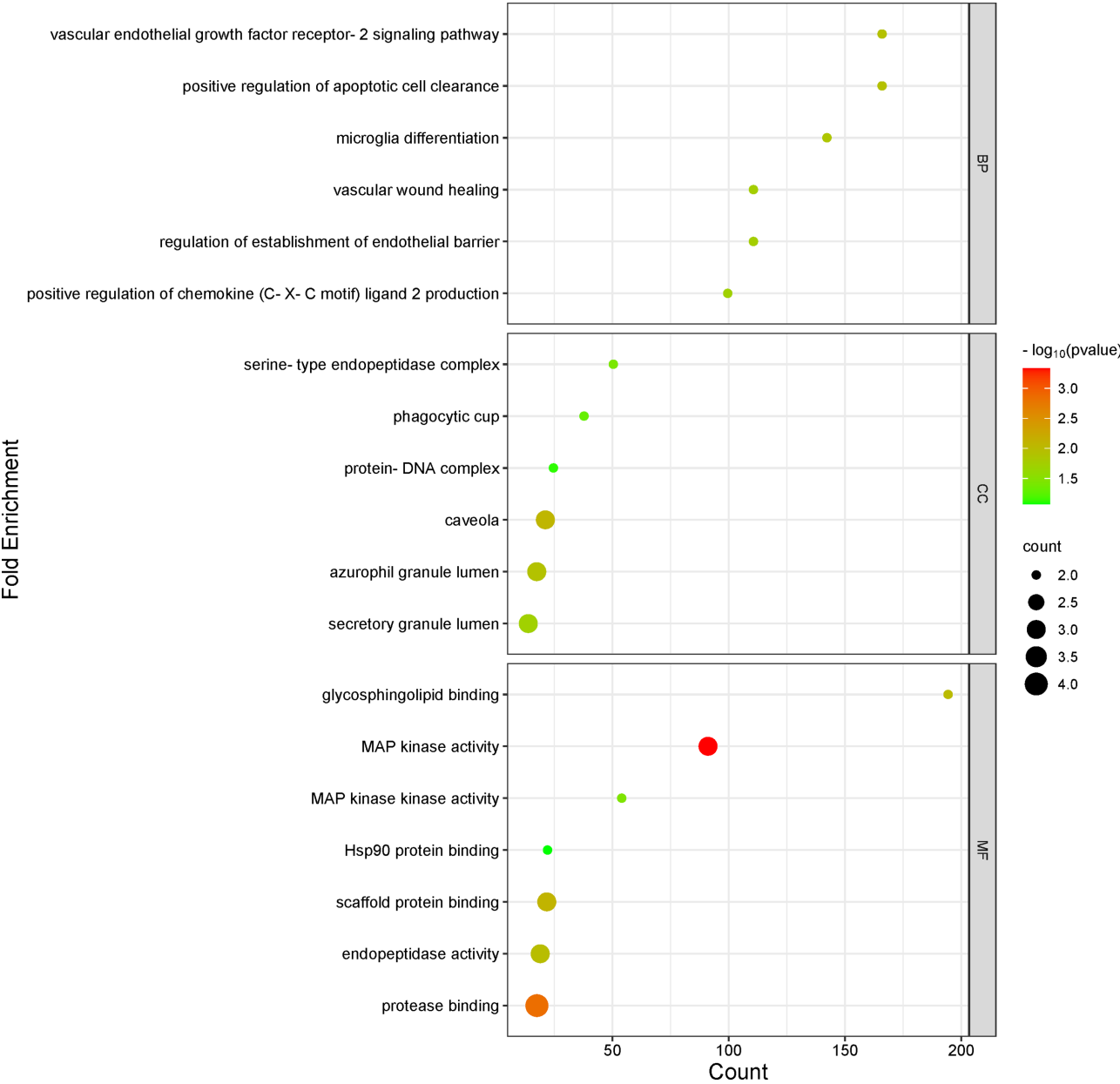


Figure 6. GO functional enrichment analysis
图 6. GO 功能富集分析

5. 讨论

本次研究的主要目的是探讨余甘子治疗痛风性关节炎的潜在机制。通过 TCMSMP 数据库，筛选获得鞣花酸、 β -谷甾醇、山奈酚、(+)-儿茶素等有效化学成分 18 个。鞣花酸的体内代谢物可以抑制肝细胞中的嘌呤代谢和尿酸的产生，降低血浆中的尿酸水平[14]。鞣花酸可通过减少尿酸的合成、增加尿酸排泄和调节 NLRP3 信号通路来改善高尿酸血症，同时还可减轻高尿酸所致的足肿胀[15]。 β -谷甾醇可以通过抑

制相关通路降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、IL-6 等生成而起到抗炎的作用[16]。山奈酚通过下调 miR-21 表达,上调 SOX9 表达促进 LPS 诱导的 C28/12 细胞增殖,抑制细胞凋亡,减轻骨关节炎[17]。山奈酚与木犀草素能够协同抑制黄嘌呤氧化酶活性,槲皮素也能起到抑制黄嘌呤氧化酶活性,起到降尿酸的效果[18]。有研究表明,在使用秋水仙碱为阳性对照的动物实验中,木犀草素可通过下调 TLR/MyD88/NF- κ B 通路减轻急性痛风性关节炎大鼠的炎症反应[19]。

在 DisGeNeT 数据库中收集了痛风性关节炎的靶点,痛风性关节炎与余甘子有共同的靶点有 39 个。这些靶点是余甘子治疗痛风性关节炎的潜在靶点。运用 Cytoscape3.9.1 软件结合 MCC 算法,得到了余甘子治疗痛风性关节炎的核心靶点 11 个,其中最重要的是 TNF、MAPK14、VEGFA、IL2。抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症机制可以降低痛风性关节炎患者机体的损害[20]。MAPK14 能够调节细胞对环境的应激反应、炎症反应等细胞重要的生理、病理过程,抑制 MAPK14 的表达能够降低细胞促炎因子的释放,降低炎症反应[21]。在关节炎患者中,下调 VEGF 的表达,减少新生血管生成,可以缓解关节炎患者的症状[22]。抑制 IL2 等炎症因子的水平,可以降低机体炎症反应[23]。

基于痛风性关节炎和余甘子的 39 个共同靶点,进行了 GO 分析和 KEGG 富集分析。GO 结果表明,靶基因主要富集 VEGF 激活的血管内皮生长因子受体信号通路对内皮细胞趋化性的正向调节、凋亡细胞清除的正调节、血管内皮生长因子受体-2 信号通路等生物学功能。KEGG 富集分析结果表明,余甘子在治疗痛风性关节炎中涉及多种信号通路,主要包括 Toll-like 受体信号通路、NF- κ B 信号通路、IL-17 信号通路以及 TNF 信号通路。有研究表明中药调控痛风性关节炎相关的 Toll-like 受体信号通路、NF- κ B 信号通路等信号通路可以起到抑制炎症反应以及降低血尿酸的作用,进而起到防治痛风性关节炎的作用[24]。研究表明 Toll-like 受体信号通路中的 Toll-like 受体 2 和 Toll-like 受体 4 参与了患者痛风性关节炎的发生和发展,尤其是在急性发作期[25]。痛风性关节炎发病的主要途径之一为 Toll-like 受体 2/Toll-like 受体 4-NF- κ B 信号转导通路,该通路直接调控前-炎性 IL-1 β 的表达[26]。该途径对于识别尿酸钠单钠晶体至关重要,Toll 样受体特别是 TLR2 和 TLR4 可以识别这些晶体,并促进下游信号的激活,从而导致 IL-1 β 的产生[27][28]。这些因子进一步促进了局部的炎症反应,导致痛风性关节炎的临床表现,如红肿、疼痛和功能障碍。这些促炎症因子还可以继续激活其他免疫细胞,如中性粒细胞和单核细胞,形成一个自我维持的炎症环境,从而加剧和延长炎症反应[29]。

6. 结论

研究表明,鞣花酸、山奈酚、木犀草素、槲皮素等都有减低血尿酸水平,减轻炎症的作用。蛋白靶标 TNF、MAPK14、VEGFA、IL2 可能是余甘子治疗痛风性关节炎的潜在治疗靶点,Toll-like 受体信号通路、NF- κ B 信号通路、IL-17 信号通路以及 TNF 信号通路等信号通路起到治疗痛风性关节炎的作用,说明余甘子治疗痛风性关节炎是受多靶点、多通路作用的。此外本研究揭示了余甘子治疗 GA 的潜在分子机制,为后续基础研究提供了参考。

基金项目

云南省国际科技合作平台——滇美分子药物联合研究中心,2015IC001。

参考文献

- [1] Deng, P., Wang, S., Sun, X., Qi, Y., Ma, Z., Pan, X., et al. (2022) Global Trends in Research of Gouty Arthritis over Past Decade: A Bibliometric Analysis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 910400. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.910400>
- [2] 方海琴, 姜萍, 王永俊, 等. 成人高尿酸血症与痛风饮食指南(2024 年版) [J]. 卫生研究, 2024, 53(3): 352-356.

- [3] Pu, M., Yao, C., Liu, L., Ren, L., Li, Y. and Xie, Y. (2021) Traditional Chinese Medicine for Gouty Arthritis: A Protocol for Meta-Analysis. *Medicine*, **100**, e23699. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000023699>
- [4] Keyßer, G. (2020) Die Gichtarthritis: Pathogenese, Diagnostik und Behandlung. *DMW—Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **145**, 991-1005. <https://doi.org/10.1055/a-1036-8348>
- [5] 刘晓晖, 吕乔, 吉雄, 等. 余甘子化学成分研究[J]. 中成药, 2023, 45(2): 458-462.
- [6] 杨崇仁, 张颖君, 王海涛, 等. 余甘子应用源流考[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(2): 197-200.
- [7] 黄浩洲, 陈敬财, 张定堃, 等. 余甘子研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5533-5544.
- [8] 齐佳瑞, 孙静薇, 刘雅, 等. 基于网络药理学方法和细胞实验方法探究藏药余甘子抗三阴性乳腺癌的作用机制[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2023, 44(1): 27-36.
- [9] 张玉蝶, 李欣, 何晓艳, 等. 余甘子醇提物对硅肺小鼠的保护作用及与 Nrf2/ARE 信号通路的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 129-136.
- [10] 尹可欢, 罗晓敏, 丁翼, 等. 余甘子及其活性成分肝保护作用及机制的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(1): 295-307.
- [11] 符晓晖. 抗痛风中药新药余甘子片的成药性研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [12] 世界中医药学会联合会. 网络药理学评价方法指南[J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 527-532.
- [13] 赵苗青, 李丰, 石彬彬, 等. 系统药理学(VI)——TCMSP 数据库及其应用[J]. 中医药信息, 2020, 37(3): 22-29.
- [14] Adachi, S., Sasaki, K., Kondo, S., Komatsu, W., Yoshizawa, F., Isoda, H., *et al.* (2020) Antihyperuricemic Effect of Urolithin a in Cultured Hepatocytes and Model Mice. *Molecules*, **25**, Article 5136. <https://doi.org/10.3390/molecules25215136>
- [15] 孙泽锐. 鞣花酸调节高尿酸血症的作用机理研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 云南农业大学, 2022.
- [16] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等. β -谷甾醇药理作用研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.
- [17] 丘志河, 谢卫勇, 黄刚, 等. 山奈酚通过调控 miR-21/SOX9 对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中国药师, 2022, 25(12): 2073-2078.
- [18] 谢凯莉, 李昭华, 董先智, 等. 槲皮素抑制黄嘌呤氧化酶活性的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(9): 2223-2225.
- [19] 沈瑞明, 马丽辉, 郑颜萍. 木犀草素通过 TLR/MyD88/NF- κ B 通路参与急性痛风性关节炎大鼠的抗炎作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(2): 115-122.
- [20] 曾笑帅, 李慧辉, 吴惠明, 等. 加味柴苓汤结合穴位贴敷对急性痛风性关节炎患者血清 IL-6、TNF- α 表达的影响[J]. 中国地方病防治, 2023, 38(1): 70-73, 76.
- [21] 周艺璇, 陈如一, 李芬芬, 等. 基于网络药理学探讨黄精防治痛风的机制[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(2): 154-162.
- [22] 李倩, 靳子明, 张岩, 等. 基于环氧合酶 2 和血管内皮生长因子的骨关节炎病理机制及药物研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(6): 60-64.
- [23] 付凌萌, 王少康, 孙桂菊. 木犀草素活性功能研究进展[C]//中国营养学会, 亚太临床营养学会, 江苏省科学技术协会, 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 农业农村部食物与营养发展研究所. 营养研究与临床实践——第十四届全国营养科学大会暨第十一届亚太临床营养大会、第二届全球华人营养科学家大会论文摘要汇编. 东南大学公共卫生学院环境医学工程教育部重点实验室/营养与食品卫生学系, 2019: 1.
- [24] 郭云龙, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 中药调控痛风性关节炎相关信号通路研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(5): 909-913.
- [25] 刘静, 谢克琴, 曹跃朋, 等. TLRs/MyD88 与痛风性关节炎的相关性研究[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(4): 11-15.
- [26] 周琦, 刘树民, 董婉茹. “TLR2/4-NF- κ B”信号转导通路在痛风性关节炎发病中的作用机制[J]. 中国药师, 2016, 19(9): 1733-1736.
- [27] Silva, C.R., Saraiva, A.L., Rossato, M.F., Trevisan, G. and Oliveira, S.M. (2023) What Do We Know about Toll-Like Receptors Involvement in Gout Arthritis? *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **23**, 446-457. <https://doi.org/10.2174/1871530322666220523145728>
- [28] Bhadu, D., Choudhary, A., Goswami, R.P. and Kumar, U. (2024) AB0097 Role of TLR-4 and It's Downregulatory Pathway in Acute Gouty Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **83**, 1282.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2024-eular.1984>

- [29] Duan, T., Du, Y., Xing, C., Wang, H.Y. and Wang, R. (2022) Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 812774. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.812774>