

基于网络药理学五子衍宗丸治疗高尿酸血症的多靶点分子机制研究

梁杰豪, 郭 力*

黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月23日

摘 要

目的: 通过网络药理学的方法分析五子衍宗丸治疗高尿酸血症的作用机制。方法: 通过TCMSP数据库获取车前子、五味子、覆盆子、枸杞子、菟丝子的化学成分, 经过SwissAdme进行筛选后, 导入SwissTargetPrediction数据库中预测化学成分的靶点, 从GeneCards、OMIM、DRUGBANK等数据库获取高尿酸血症相关基因, 与前者取交集后得到交叉靶点, 导入string数据库进行蛋白质相互作用分析, 构建PPI网络并获取网络中蛋白质功能模块。使用cytoscape3.7.1制作活性成分-靶点网络, 并利用sentiscape2.2筛选出五子衍宗丸治疗高尿酸血症的核心靶点。使用Metascape数据库对交叉靶点进行GO及KEGG富集分析。结果: 得到药效成分137种, 药物靶点849个, 高尿酸血症疾病靶点764个, 关键靶点21个, KEGG通路92条。五子衍宗丸治疗高尿酸血症的主要成分为槲皮素、山奈酚、芹菜素、粗毛豚草素等, 关键靶点为PPARG、TNF、SIRT1、PTGS2、XDH, 关键的生物学进程及通路可能为核苷酸代谢、胰高血糖素信号通路、AMPK信号通路、胰岛素信号通路、HIF-1 signaling pathway、酒精性肝病等。结论: 本研究初步揭示了五子衍宗丸治疗高尿酸血症多成分、多靶点、多通路的作用机制, 为五子衍宗丸的临床应用提供新的思路与治疗方向。

关键词

网络药理学, 五子衍宗丸, 高尿酸血症, 作用机制, 信号通路, R 589.7

Study on the Multi-Target Molecular Mechanisms of Wuzi Yanzong Wan in Treating Hyperuricemia Based on Network Pharmacology

Jiehao Liang, Li Guo*

*通讯作者。

文章引用: 梁杰豪, 郭力. 基于网络药理学五子衍宗丸治疗高尿酸血症的多靶点分子机制研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 2103-2116. DOI: 10.12677/acm.2026.161266

Abstract

Objective: To analyze the mechanism of action of Wuzi Yanzong Wan in the treatment of hyperuricemia using a network pharmacology approach. **Methods:** Chemical components of Plantaginis Semen, Schisandrae Chinensis Fructus, Rubi Fructus, Lycii Fructus, and Cuscutae Semen were retrieved from the TCMSP database. After screening with SwissADME, the components were imported into the SwissTargetPrediction database to predict their potential targets. Disease-related genes for hyperuricemia were obtained from databases including GeneCards, OMIM, and DrugBank. Intersection targets were identified by comparing the drug targets and disease targets. These intersection targets were then imported into the STRING database for protein-protein interaction (PPI) analysis to construct a PPI network and identify functional protein modules. Cytoscape 3.7.1 was used to construct an active ingredient-target network, and cytoHubba was applied to screen out the core targets for the treatment of hyperuricemia with Wuzi Yanzong Wan. The Metascape database was utilized for Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of the intersection targets. **Results:** A total of 137 active components, 849 drug targets, and 764 disease targets for hyperuricemia were identified, leading to 21 key targets and 92 KEGG pathways. The main active components of Wuzi Yanzong Wan for treating hyperuricemia included quercetin, kaempferol, apigenin, and hispidulin. The key targets were PPARG, TNF, SIRT1, PTGS2, and XDH. Key biological processes and pathways potentially involved nucleotide metabolism, the glucagon signaling pathway, AMPK signaling pathway, insulin signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, and alcoholic liver disease. **Conclusion:** This study preliminarily reveals the multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanism of Wuzi Yanzong Wan in the treatment of hyperuricemia, providing new insights and therapeutic directions for its clinical application.

Keywords

Network Pharmacology, Wuzi Yanzong Wan, Hyperuricemia, Mechanism of Action, Signaling Pathway, R 589.7

Copyright © 2026 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

高尿酸血症是常见的临床疾病, 表现为空腹血尿酸升高(男性 $> 7 \text{ mg/dL}$, 女性 $> 6 \text{ mg/dL}$) [1], 尿酸单钠晶体沉积在关节上, 导致关节损伤与炎症反应[2]。在中国, 过去 20 年里高尿酸血症的患病率迅速增长[3]。现临床常用的降尿酸药物黄嘌呤抑制剂(别嘌呤醇、非布索坦等)、排尿酸药(丙磺舒、苯溴马隆等)及重组尿酸酶(聚乙二醇、雷兹伯里酶等) [4], 但上述药物服用后通常伴有胃肠反应、超敏反应、肝肾损伤及其他不良反应[5]。中药复方在中医理论及现代科学的指导下, 具有较高的安全性、多种代谢产物及多种靶点的特点[6], 网络药理学是一门不断发展的学科, 涉及构建疾病表型、基因和药物的多层网络研究, 通过在生物学水平上绘制药物-靶点-疾病网络来探索身体和药物之间的相互作用[7], 这与中药复方多代谢产物、多靶点的特点不谋而合。本研究采用中药复方网络药理学的方

衍宗丸治疗高尿酸血症的分子机制, 并为后续实验研究提供一定的理论基础。

2. 资料与研究方法

2.1. 五子衍宗丸活性成分与靶点的筛选

首先, 检索 TCMSp 数据库[8]中五子衍宗丸组成药物的化学成分, 将其导入至 SwissADME 平台[9], 筛选出胃肠道吸收表现为 HIGH, 且 Druglikeness 预测中(Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge)含有 2 个及以上“Yes”的有效成分。其次, 将收集到的有效成分导入 SwissTargetPrediction 数据库[10]中, 取 probability > 0.1 的相关靶点。最后将相关靶点导入 Uniprot 数据库[11]进行标准化处理, 以获得相关靶点。

2.2. 构建五子衍宗丸活性成分与靶点网络

将获取到相关靶点, 导入 cytoscape3.7.1 [12]以制作活性成分-靶点网络, 以 node 代表活性成分与靶点、edge 代表二者之间的关系。使用 Network Analyzer 分析网络特征, 以分析活性成分与靶点之间的关系。

2.3. 高尿酸血症相关靶点的获取

在 GeneCards [13]、OMIM [14]、DRUGBANK [15] (经验 score 取大于中位数为潜在靶点)数据库中检索“hyperuricemia”获得高尿酸血症的靶点, 并将这些靶点合并后删除重复值导入 Uniprot 数据库进行规范处理。

2.4. 构建蛋白质-蛋白质互相作用网络图及筛选关键靶点

首先, 通过 Venny2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)平台取得五子衍宗丸的相关靶点与高尿酸血症的相关靶点的交叉靶点, 导入 string 12.0 [16]数据库, 构建蛋白质-蛋白质互相作用网络模型, 将生物种类设定为“Homo sapiens”, 得到 PPI 网络, 并使用 CytoScape3.7.1 中的 MCODE 插件对 PPI 网络进一步分析, 得到潜在蛋白质功能模块, 通过分析参与的生物学进程对其功能进行描述。将交叉靶点导入 CytoScape3.7.1 后, 利用 sentiscape2.2 筛选 Degree、Closeness、Betweenness 得出核心靶点。

2.5. GO 与 KEGG 富集分析

对五子衍宗丸与高尿酸血症的交叉靶点导入 Metascape [17]数据库进行 GO 与 KEGG 分析, 筛选设定标准为 $P < 0.05$, GO 分析按照 LgP 值降序排列, BP、CC、MF 各选前 20 个 GO 条目以及 KEGG 选前 20 个通路进行可视化分析。

3. 结果

3.1. 五子衍宗丸的活性成分及潜在靶点

初步获得车前子化学成分 9 种、覆盆子化学成分 47 种、枸杞子化学成分 45 种、菟丝子化学成分 16 种、五味子化学成分 81 种, 经 ADME 及 probability 筛选后, 车前子化学成分 6 种, 潜在靶点 177 个; 覆盆子化学成分 31 种, 潜在靶点 333 个; 枸杞子化学成分 36 种, 潜在靶点 485 个; 菟丝子化学成分 10 种, 潜在靶点 179 个; 五味子化学成分 61 种, 潜在靶点 705 个。合并潜在靶点并删除重复值后共得到潜在靶点 849 个, 化学成分 137 种, 中药之间共有化学成分 5 种, 具体见表 1。

3.2. 五子衍宗丸的有效成分与靶点网络

将中药名称、有效成分及潜在靶点导入 CytoScape3.7.1, 共得到 991 个节点、5969 条边。使用 Network

Analyzer 使节点按照 Dgree 值排列, 节点面积越大, 表示 Dreege 值越高, 说明该有效成分与潜在靶点的关系越紧密, 结果见图 1。

Table 1. Main components of Wuzi Yanzong Wan
表 1. 五子衍宗丸的主要成分

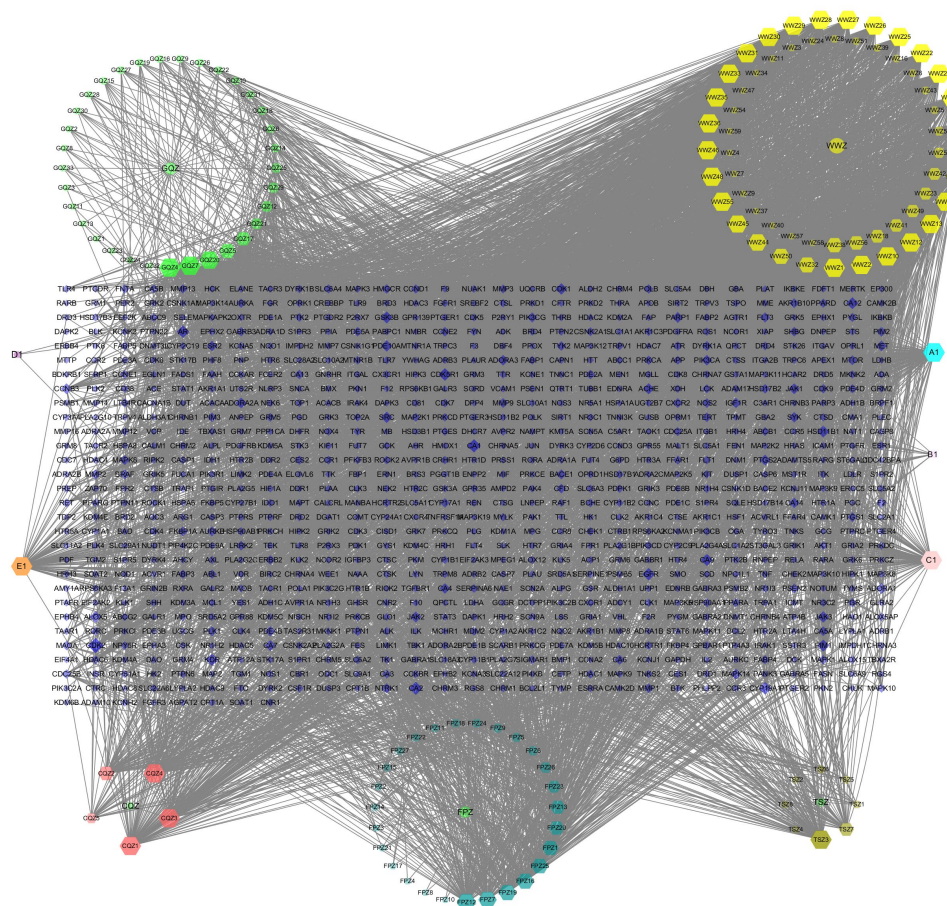
Number	MOL Name	Number	MOL Name	Number	MOL Name	Number	MOL Name
CQZ1	apigenin	GQZ4	4-[(Z,1R)-3-(4-methoxyphenyl)-1-vinylprop-2-enyl]phenol	TSZ6	sesamin	WWZ33	Gomisin S
CQZ2	Dihydrotricetin	GQZ5	7-O-Methyluteolin-6-C-beta-glucoside_qt	TSZ7	sophranol	WWZ34	Gomisin T
CQZ3	Dinatin	GQZ6	11Z-hexadecenoic acid	TSZ8	WLN VH6	WWZ35	Gomisin-A
CQZ4	Hypolaetin	GQZ7	12-O-Nicotinoyl-lisolineolone	WWZ1	(-)-Gomisin L1	WWZ36	Hexahydrocucumin
CQZ5	plantenolic acid	GQZ8	19435-97-3	WWZ2	(-)-Gomisin L2	WWZ37	L-Bornyl acetate
FPZ1	(1S,4aR,6aR,6aS,6bR,8aR,10R,11R,12aR,14bS)-1,10,11-trihydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydronicene-4a-carboxylic acid	GQZ9	Atropine	WWZ3	(5S)-5-butyloxolan-2-one	WWZ38	LC 5504
FPZ2	(2R)-heptan-2-ol	GQZ10	atropine	WWZ4	(Z)-2-methyl-5-[(1S,2R,4R)-2-methyl-3-methylene-2-norbornanyl]pent-2-en-1-ol	WWZ39	Limetin
FPZ3	1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethanone	GQZ11	Azaron	WWZ5	[(1S)-endo]-(-)-Borneol	WWZ40	Limetin
FPZ4	2,6-Cresotaldehyde	GQZ12	cis-p-Coumarate	WWZ6	1,1alpha,4,5,6,7,7alpha,7beta-Octahydro-1,1,7,7alpha-tetramethyl-2H-cyclopropa (alpha)-naphthalen-2-one	WWZ41	Linalool
FPZ5	2-[(2S,5S)-5-ethenyl-5-methyloxolan-2-yl]propan-2-ol	GQZ13	darutoside	WWZ7	1H-Cycloprop(e)azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, (1aR-(1aalpha,4aalpha,7beta,7abeta,7balphalpha))-4,7-dimethyl-7-(4-methylpent-3-enyl)bicyclo[2.2.1]heptan-3-ol	WWZ42	Longispinogenin
FPZ6	3,4,5-trihydroxybenzoic acid	GQZ14	DGL	WWZ8	ACETIC ACID, BORNYL ESTER	WWZ43	protocatechuic acid
FPZ7	Ammidin	GQZ15	Ethyl anisate	WWZZ9		WWZ44	Psilostachyin A

续表

FPZ8	anethole	GQZ16	Ethyl p-toluate	WWZ10	AIDS446185	WWZ45	Rugosal
FPZ9	caprylic acid	GQZ17	Farnesylacetone	WWZ11	alpha-Cuparenol	WWZ46	Schisandrin
FPZ10	cis-p-2-menthen- 1-ol	GQZ18	Hypogaeic acid	WWZ12	Angeloylgomisin H	WWZ47	Schisanhenol
FPZ11	coumarin	GQZ19	lauric acid	WWZ13	Angeloylgomisin O	WWZ48	Schizandrer B
FPZ12	cyanidol	GQZ20	METHYL ISOPALMITATE	WWZ14	Angeloylgomisin Q	WWZ49	Schizonepetoside A
FPZ13	ellagic acid	GQZ21	methyl palmitate	WWZ15	Angeloylisogomisin O	WWZ50	SMR000445689
FPZ14	esculetin	GQZ22	myristic acid	WWZ16	Aristolone	WWZ51	Thujyalcohol
FPZ15	FERULIC ACID (CIS)	GQZ23	nicotinic acid	WWZ17	Arnebin 7	WWZ52	thymoquinol 5-glucoside
FPZ16	Glucosol	GQZ24	octahydro-4,4,8,8-tetramethyl-4a,7-methano-4aH-naphth[1,8a-b]oxirene	WWZ18	Benzoylacetone	WWZ53	Thymoquinol
FPZ17	hexanal	GQZ25	paeonol	WWZ19	Benzoylgomisin H	WWZ54	T-Muurolol
FPZ18	hexanoic acid	GQZ26	palmitic acid	WWZ20	Benzoylgomisin O	WWZ55	Wuweizisu C
FPZ19	Maslinic acid	GQZ27	Pentadecanoic Acid	WWZ21	Benzoylgomisin P	WWZ56	Wyerone
FPZ20	Niga-ichigoside F1 aglycone	GQZ28	Physcion	WWZ22	Benzoylgomisin Q	WWZ57	ZINC02040970
FPZ21	O-Methylthymol	GQZ29	Safrol	WWZ23	Clupanodonic acid	WWZ58	zingerone glucoside
FPZ22	PHB	GQZ30	Scopoletol	WWZ24	Cyclokoreanine B	WWZ59	zingerone
FPZ23	Phloretol	GQZ31	Solavetivone	WWZ25	Deoxyharringtonine	A1	quercetin
FPZ24	SKM	GQZ32	vitamin c	WWZ26	Gomisin B	B1	Cedrol
FPZ25	Tormentic acid	GQZ33	δ-cadinol	WWZ27	Gomisin C	C1	kaempferol
FPZ26	vanillic acid	TSZ1	(-)-Borneol	WWZ28	Gomisin E	D1	(-)-Terpinen-4-ol
FPZ27	(6R)-6-isopropyl-3-methyl-1-cyclohex-2-enone	TSZ2	InChI=1C12H16N2O Oc1-13-6-9-5-10(8-13)11-3-2-4-12(15)14(11)7-9h2-4,9-10H,5-8H2,1H	WWZ29	Gomisin F	F1	DBP
GQZ1	(4aS,7R)-7-isopropenyl-1,4a-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-one	TSZ3	isorhamnetin	WWZ30	Gomisin G		
GQZ2	1-(2-hydrazino-4-methyl-5-pyrimidinyl)ethanone	TSZ4	matrine	WWZ31	Gomisin H		
GQZ3	2-Pyridylamine	TSZ5	Pinoresinol	WWZ32	Gomisin J		

3.3. 高尿酸血症相关靶点获取

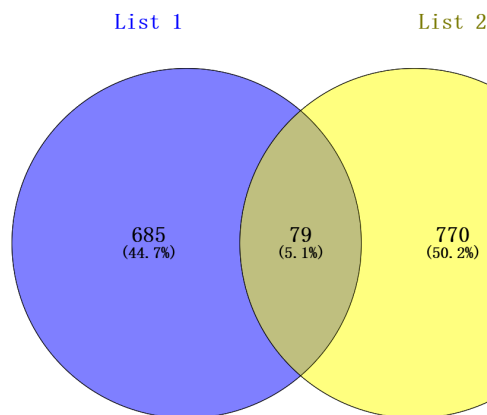
从 Genecards 中得到高尿酸血症相关靶点 1375 个, Score 最大值为 57.43827438, 最小值为 0.180971757, 故取大于中位数 0.681439817 的靶点 733 个。结合 OMIM、Drugbank 数据库, 筛选且合并去重后共获得 764 个靶点。通过 Venny2.1 平台获得交集靶点 79 个, 结果见图 2。



注：圆形代表药物，六边形代表药物成分，菱形代表药物靶点，面积代表 Degree 值大小；CQZ 代表车前子，FPZ 代表覆盆子，GQZ 代表枸杞子，TSZ 代表菟丝子，WWZ 代表五味子，A1 代表车前子、菟丝子、覆盆子、枸杞子共有成分，B1 代表覆盆子、枸杞子共有成分，C1 代表覆盆子、菟丝子共有成分，D1 代表覆盆子、五味子共有成分，F1 代表枸杞子、五味子共有成分。对应成分具体见表 1。

Figure 1. Activity component-target diagram of Wuzi Yanzong Wan

图 1. 五子衍宗丸活性成分-靶点图



注：蓝色为疾病靶点，黄色为药物靶点

Figure 2. Venn diagram of drug targets and disease targets

图 2. 药物靶点与疾病靶点的分布图

3.4. 五子衍宗丸治疗高尿酸血症的 PPI 的构建与分析

3.4.1. 五子衍宗丸治疗高尿酸血症的 PPI 网络绘制

将得到的交集基因导入 string 12.0，获得 PPI 网络见图 3，导入 cytoscape3.7.1，运用 MCODE 插件对 PPI 进一步分析得到 Module(图 4)，根据 P 值分别保留 PPI 与 Module 中 3 个最佳评分的生物学进程并描述其功能，见图 5。

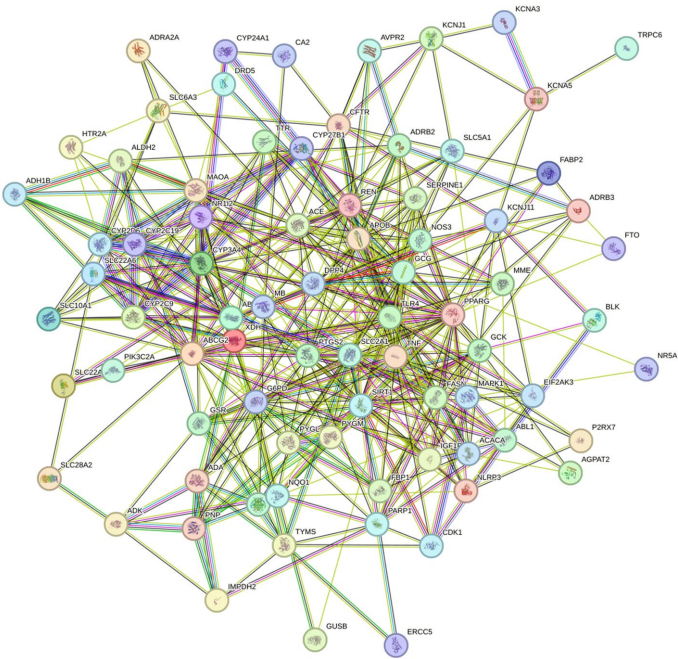


Figure 3. PPI network of shared targets between Wuzi Yanzong Wan and hyperuricemia

图 3. 五子衍宗丸与高尿酸血症交集 PPI 网络图

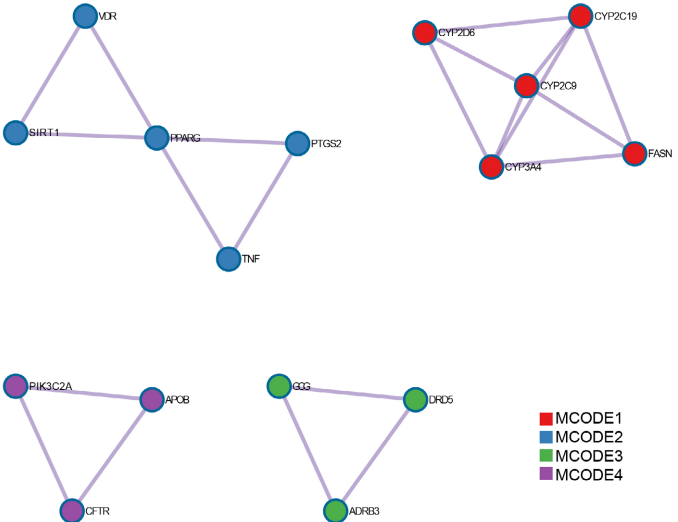


Figure 4. Network modules of Wuzi Yanzong Wan for hyperuricemia treatment

图 4. 五子衍宗丸治疗高尿酸血症 PPI 网络中的 Module

3.4.2. 筛选核心靶点

使用 centiscape2.2 分析网络拓扑学参数, 筛选出参数 Closeness > 0.005908409、Dgree > 11.21518987、Betweenness > 95.56962025 的靶点为核心靶点共 21 个, 具体筛选方法见图 5。

GO	Description	Log10(P)
GO:0009410	response to xenobiotic stimulus	-17.0
GO:1901699	cellular response to nitrogen compound	-15.5
GO:0003013	circulatory system process	-14.0

Figure 5. Functional Enrichment Analysis of the PPI Network for Wuzi Yanzong Wan in the Treatment of Hyperuricemia
图 5. 五子衍宗丸治疗高尿酸血症 PPI 网络功能描述

3.5. 五子衍宗丸治疗高尿酸血症的通路富集分析可视化

保存将交集基因导入 Metascape 数据库得到的基因富集分析的结果, 包括 KEGG 通路及 GO 的 BP、MF、CC, 筛选出 Log10(P)值排名前 20 的结果, 将其进行可视化处理。如图 6。LgP 值越低则气泡的颜色越红, 表示显著性越高。气泡越大则代表该通路的基因计数值(count 值)越大。横轴代表通路基因占总体输入基因的比率(ratio)。

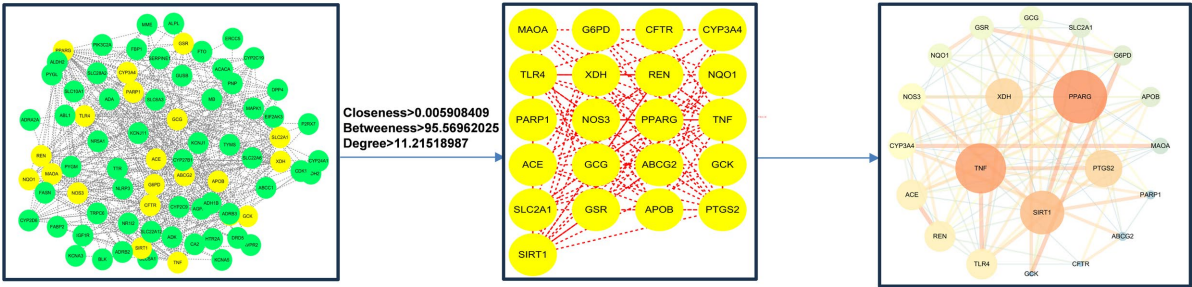
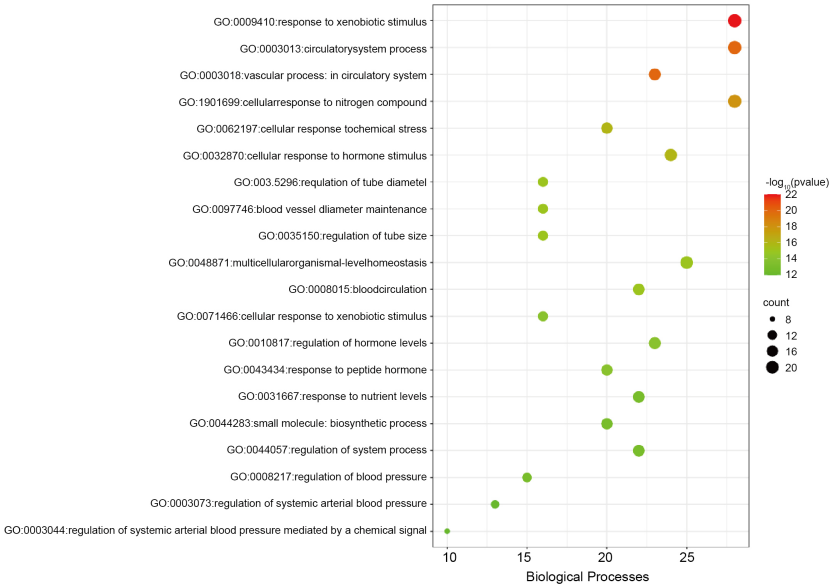
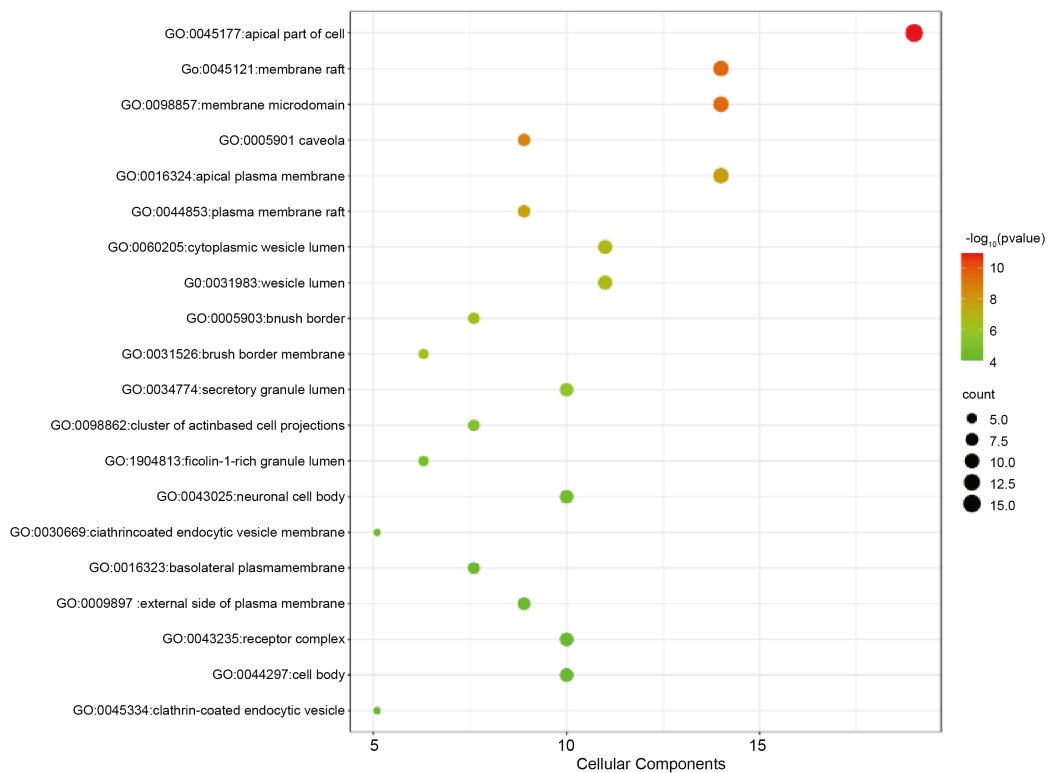


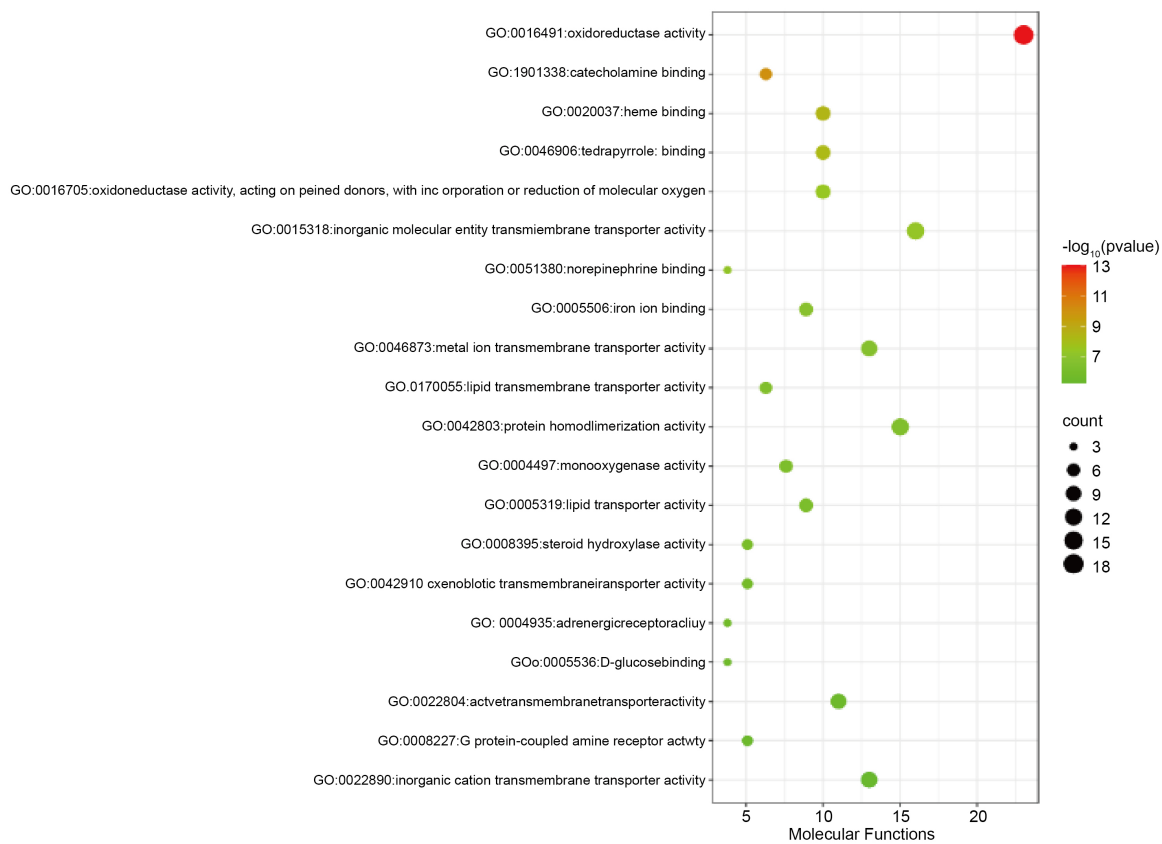
Figure 6. Flowchart of the key target screening strategy
图 6. 关键靶点筛选策略图



(a)



(b)



(c)

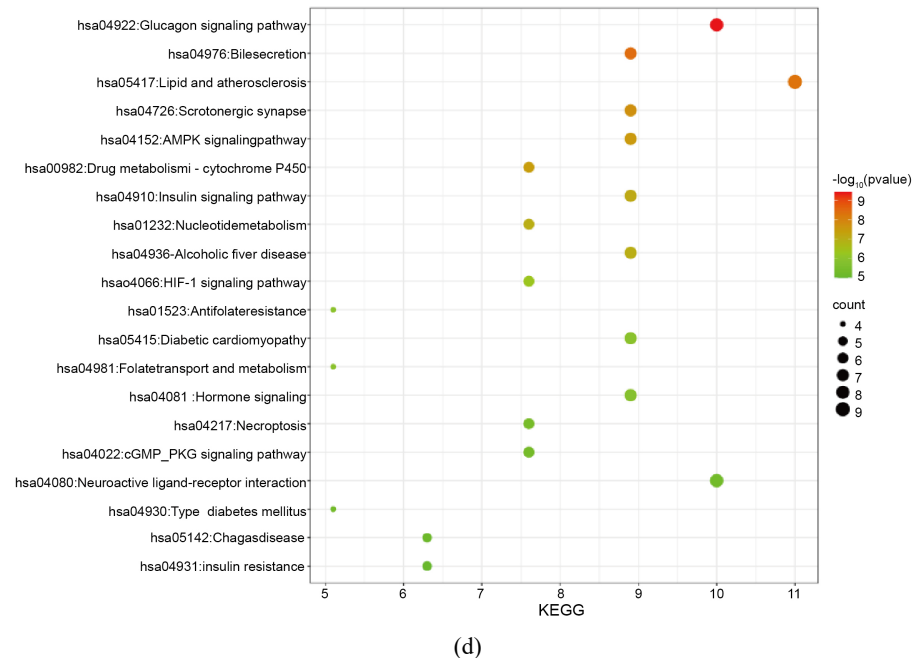


Figure 7. Target enrichment bubble chart (Wuzi Yanzong Wan/Hyperuricemia)
图 7. 五子衍宗丸治疗高尿酸血症靶点富集气泡图

图 a 表明五子衍宗丸治疗高尿酸血症的主要生物学过程有对外源刺激的反应(response to xenobiotic stimulus)、循环系统中的血管过程(vascular process in circulatory system)、细胞对氮化合物的反应(cellular response to nitrogen compound)、细胞对化学应激的反应(cellular response to chemical stress)、细胞对激素刺激的反应(cellular response to hormone stimulus)等, 这些过程直接作为细胞对血尿酸的调控环节, 表明五子衍宗丸在通过对细胞、血管的调控来降低血尿酸值。

图 d 为 KEGG 通路富集结果, 该图显示排名前 20 的通路, 主要包括核苷酸代谢(Nucleotide metabolism)、胰高血糖素信号通路(Glucagon signaling pathway)、胆汁分泌(Bile secretion)、脂质代谢与动脉粥样硬化(Lipid and atherosclerosis)、AMPK 信号通路(AMPK signaling pathway)、细胞色素 P450 (cytochrome P450)等通路。

4. 讨论

祖国医学无高尿酸血症的病名, 但《灵枢》中记载: “坚肉缓节坚然, 此人重则气涩血浊”, 故高尿酸血症属于“血浊”范畴[18]。首先, 现代医家认为血浊是由于血液中物质异常、代谢异常等引起的一种病理状态。其次高尿酸血症是以脾肾亏虚、血浊壅痹为病机, 故以健脾胃、祛浊湿、强腰肾、利水元、清血浊, 化积痹为治疗原则[19]。第三, 五子衍宗丸中枸杞子、菟丝子平补肾之阴阳, 填精补髓; 覆盆子、五味子固精缩尿; 车前子利水渗湿, 通淋泄浊。故五子衍宗丸契合高尿酸血症的治疗原则。现代临床研究表明高尿酸血症是常见的代谢疾病, 是引发高尿酸肾损害的高危因素, 与多种合并症相关, 如: 高血压、慢性肾脏病、冠状动脉疾病和糖尿病等[20]。祖国医学的中药复方在高尿酸血症的疗效不差于现代医学的临床一线用药, 在降低血尿酸值及改善血尿酸造成的肾损害。潘玉等[21]通过中药制剂联合非布司他可降低血尿酸值显著高于单用非布司他, 且减少单用非布司他的不良事件发生率。吴丹[22]等通过代谢组学和宏基因组学对车前子总苷的抗高尿酸血症的机制研究, 结果显示车前子总苷具有显著降低血尿酸值及改善嘌呤代谢异常等功能。皮子凤[23]等通过动物实验验证五味子可降低小鼠的血尿酸水平。目前, 五

子衍宗丸治疗高尿酸血症的机制仍不清楚, 故本研究使用网络药理学的方法, 分析五子衍宗丸治疗高尿酸血症的潜在机制。

4.1. 潜在有效成分

根据五子衍宗丸药物成分-靶点网络图可得知, 五子衍宗丸的主要有效成分可能为: quercetin (槲皮素)、kaempferol (山奈酚)、Apigenin (芹菜素)、Hispidulin (粗毛豚草素)等。槲皮素是具有抗氧化、抗炎、镇痛等作用的黄酮类化合物[24], 存在于车前子、菟丝子、覆盆子、枸杞子之中, 槲皮素被通过双盲实验验证每天补充 500mg 槲皮素, 持续四周, 可显著降低健康男性升高的血浆尿酸浓度[25]。山奈酚是具有出色抗氧化、抗炎的天然黄酮类化合物[26], 同时存在于覆盆子、菟丝子, 被证实抑制黄嘌呤氧化酶作用呈浓度相关性, 推断其为降低血尿酸的关键成分[27], 并且通过调节尿酸转移蛋白 NLRP3 炎性小体和 NF- κ B 通路降低氧化应激、促炎细胞因子, 从而调节血尿酸水平[28]。芹菜素是具有抑制氧化酶、调节氧化还原信号通路(NF- κ B、Nrf2、MAPK 和 P13/Akt)、增强酶和非酶抗氧化、金属螯合和自由基清除作用的黄酮类化合物[29], 存在于车前子中, 被验证可以通过抑制 UA 的产生、促进排泄和抑制 HUA 小鼠的 JAK2/STAT3 信号通路来改善 UA 代谢和减轻肾损伤[30]。粗毛豚草素(Hispidulin)是一种天然黄酮类化合物, 存在于车前子中, 具有广泛的生物活性[31], 可以通过抑制黄嘌呤氧化酶从而减少尿酸的产生但不影响空腹血糖、尿酸排泄或血压[32], 可能通过 TNF 与 HIF1 α 发挥抗炎作用[33]。

4.2. 关键靶点分析

本研究经筛选后共得出 21 个关键靶点, 根据 degree 值排列后, 可发现五子衍宗丸治疗高尿酸血症的核心靶点可能为 PPARG (过氧化物酶体增殖物激活受体 γ)、TNF (肿瘤坏死因子)、SIRT1 (NAD 依赖性蛋白脱乙酰酶 sirtuin-1)、PTGS2 (前列腺素 G/H 合酶 1)、XDH (黄嘌呤脱氢酶)。研究显示, PPARG 是参与脂质代谢的重要分子, 与配体结合后, 可以进入细胞核与 PPAR 元件进行结合, 从而调节靶基因的转录, 最终产生抗氧化、抗炎活性[34], 既往研究表明, PPARG 活化保持肾脏中尿酸转运蛋白 OAT1、OAT3 的表达从而降低血清尿酸并促进尿酸排泄[35]。现代研究表明, TNF 作为炎症趋化因子和炎症激活因子在高尿酸血症的发生、发展中发挥重要作用[36], 若体内尿酸水平过高, 导致尿酸盐堆积于肾脏, 刺激肾小管上皮细胞产生炎症反应, 促进 TNF 的释放, 最终导致炎症反应与肾脏的损伤[37]。SIRT1 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性脱乙酰酶, 其表达水平与高尿酸水平诱导的血管内皮细胞损伤密切相关, 高尿酸水平会抑制血管内皮细胞中 SIRT1 表达[38]。现有研究证明, SIRT1 有抑制细胞应激, 对肾脏的细胞有保护作用, SIRT1 的增强可以加强肠道尿酸分泌[39]。PTGS2 又称 COX2, 与炎症相关的病理起着重要作用, 有时是促炎的, 有时是抗炎的[40], 现 COX2 抑制剂: 罗非昔布、塞来昔布等[41]作为治疗痛风急性发作的一线药物。XDH 是参与嘌呤代谢、尿酸产生和巨噬细胞极化为促炎表型的关键酶[42], XDH 抑制剂可以用于血尿酸过多引起的痛风, 还可以保护心脏与肾脏[43]。

4.3. 通路生物进程分析

通过 KEGG 富集分析可知, 五子衍宗丸主要通过核苷酸代谢(Nucleotide metabolism)、胰高血糖素信号通路(Glucagon signaling pathway)、AMPK 信号通路(AMPK signaling pathway)、胰岛素信号通路(Insulin signaling pathway)、HIF-1 signaling pathway、酒精性肝病(alcoholic liver disease), 有研究证明, 酒精性肝病会导致体内醛糖还原酶及其代谢产物升高, 包括山梨醇、果糖和尿酸[44], 本研究猜测五子衍宗丸通过调节肝代谢减少尿酸产生。高尿酸血症已被证实是一种与胰岛素抵抗密切相关的代谢综合征的表现[45], 现有研究表明, 空腹胰岛素浓度与血尿酸浓度呈正相关, 胰岛素可能通过刺激 GLUT9 表达和其他参与尿

酸再吸收的肾尿酸转运蛋白来增加肾尿酸再吸收[46]。AMPK 是细胞代谢的关键因子, 被称为细胞能量的调节器[47], 已有研究证明, 通过激活 AMPK 通路恢复线粒体功能从而改善高尿酸血症[48]。尿酸升高会诱导 HIF-1 α 的激活, HIF-1 α 是细胞对缺氧反应的关键转录因子。在急性肾损伤中, 抑制 HIF-1 α 的表达可以减轻坏死性细胞凋亡、氧化应激、炎症反应、炎症反应等情况[49]。综上所述, 五子衍宗丸治疗高尿酸血症的主要成分可能包括 quercetin (槲皮素)、kaempferol (山奈酚)、Apigenin (芹菜素)、Hispidulin (粗毛豚草素)等, 涉及到的通路主要为胰高血糖素信号通路(Glucagon signaling pathway)、AMPK 信号通路(AMPK signaling pathway)胰岛素信号通路(Insulin signaling pathway)、酒精性肝病(alcoholic liver disease), 与肽激素水平、对氮化合物的细胞反应、对化学胁迫的细胞反应、对激素刺激的细胞反应等多个生物学进程有关。网络药理学整合了系统生物学、计算生物学、实验验证和其他学科, 是以整体观解开分子相互网络的工具, 为揭开药物与疾病之间相互作用方式提供了新的思路[50]。中药具有“多组分”、“多靶点”和“多途径”的特点, 故可以通过网络药理学的方式阐释中药、复方治疗疾病的机制[51]。本研究存在以下不足: 首先, 中药的网络药理学多数侧重于静态的理论分析, 没有进行动态代谢的分析过程。其次, 各个数据库的算法不同, 造成筛选结果的不同, 需要选择合适、有效的算法。最后, 数据库内的数据不完整, 限制了新靶点、新通路及新生物进程的发现[52]。经过网络药理学研究, 本研究为五子衍宗丸治疗高尿酸血症的应用提供合理的依据。后续将在此基础上持续观察动物实验或细胞实验验证, 从而得到更为直观的调控靶点。

参考文献

- [1] 姜泉, 韩曼, 唐晓颇, 等. 痛风和高尿酸血症病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2021, 62(14): 1276-1288.
- [2] Abhishek, A., Roddy, E. and Doherty, M. (2017) Gout—A Guide for the General and Acute Physicians. *Clinical Medicine*, **17**, 54-59. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-54>
- [3] Li, Y., Shen, Z., Zhu, B., Zhang, H., Zhang, X. and Ding, X. (2021) Demographic, Regional and Temporal Trends of Hyperuricemia Epidemics in Mainland China from 2000 to 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Global Health Action*, **14**, Article 1874652. <https://doi.org/10.1080/16549716.2021.1874652>
- [4] Vargas-Santos, A.B. and Neogi, T. (2017) Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, **70**, 422-439. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.055>
- [5] Geng, Y., Yan, J., Han, L., Chen, Z., Tu, S., Zhang, L., et al. (2022) Potential Molecular Mechanisms of Ermiao San in the Treatment of Hyperuricemia and Gout Based on Network Pharmacology with Molecular Docking. *Medicine*, **101**, e30525. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000030525>
- [6] Zhou, H., Yang, J., Yuan, X., Song, X., Zhang, X., Cao, T., et al. (2024) Hyperuricemia Research Progress in Model Construction and Traditional Chinese Medicine Interventions. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1294755. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1294755>
- [7] Huang, J., Lin, Z., Wang, Y., Ding, X. and Zhang, B. (2023) Wuling San Based on Network Pharmacology and in Vivo Evidence against Hyperuricemia via Improving Oxidative Stress and Inhibiting Inflammation. *Drug Design, Development and Therapy*, **17**, 675-690. <https://doi.org/10.2147/dddt.s398625>
- [8] Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., et al. (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [9] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2017) Swissadme: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [10] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2019) Swisstargetprediction: Updated Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules. *Nucleic Acids Research*, **47**, W357-W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- [11] The UniProt Consortium (2025) UniProt: The Universal Protein Knowledgebase in 2025. *Nucleic Acids Research*, **53**, D609-D617.
- [12] Otasek, D., Morris, J.H., Bouças, J., Pico, A.R. and Demchak, B. (2019) Cytoscape Automation: Empowering Workflow-

- Based Network Analysis. *Genome Biology*, **20**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1758-4>
- [13] Stelzer, G., Rosen, N., Plaschkes, I., Zimmerman, S., Twik, M., Fishilevich, S., *et al.* (2016) The Genecards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Current Protocols in Bioinformatics*, **54**, 30.1-1.30.33. <https://doi.org/10.1002/cpbi.5>
 - [14] Amberger, J.S., Bocchini, C.A., Schiettecatte, F., Scott, A.F. and Hamosh, A. (2014) Omim.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. *Nucleic Acids Research*, **43**, D789-D798. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>
 - [15] Knox, C., Wilson, M., Klinger, C.M., Franklin, M., Oler, E., Wilson, A., *et al.* (2024) DrugBank 6.0: The Drugbank Knowledgebase for 2024. *Nucleic Acids Research*, **52**, D1265-D1275. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad976>
 - [16] Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., *et al.* (2023) The STRING Database in 2023: Protein—Protein Association Networks and Functional Enrichment Analyses for Any Sequenced Genome of Interest. *Nucleic Acids Research*, **51**, D638-D646. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>
 - [17] Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., Chang, M., Khodabakhshi, A.H., Tanaseichuk, O., *et al.* (2019) Metascape Provides a Biologist-Oriented Resource for the Analysis of Systems-Level Datasets. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1523. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6>
 - [18] 马一铭, 徐云生, 王新陆. 王新陆基于“血浊”辨治代谢综合征经验[J]. 中医杂志, 2023, 64(22): 2287-2290+2299.
 - [19] 徐朝辉, 朱刚, 刘传森, 等. 基于数据挖掘对中医药治疗无症状高尿酸血症的组方用药规律分析[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(4): 204-208.
 - [20] Yip, K., Cohen, R.E. and Pillinger, M.H. (2020) Asymptomatic Hyperuricemia: Is It Really Asymptomatic? *Current Opinion in Rheumatology*, **32**, 71-79. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000679>
 - [21] 潘玉, 刘怀珍. 中药制剂联合非布司他治疗高尿酸血症的随机对照试验的 Meta 分析[J]. 中国处方药, 2024, 22(2): 33-37.
 - [22] 吴丹, 钮靖杰, 胡建平, 等. 基于代谢组学和宏基因组学的浙车前子总苷抗高尿酸血症机制研究[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(24): 6919-6927.
 - [23] 皮子凤, 门丽慧, 张静, 等. 五味子治疗大鼠糖尿病肾病作用机制的血清代谢组学研究[J]. 分析化学, 2015, 43(2): 169-175.
 - [24] Dajas, F. (2012) Life or Death: Neuroprotective and Anticancer Effects of Quercetin. *Journal of Ethnopharmacology*, **143**, 383-396. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.005>
 - [25] Shi, Y. and Williamson, G. (2016) Quercetin Lowers Plasma Uric Acid in Pre-Hyperuricaemic Males: A Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *British Journal of Nutrition*, **115**, 800-806. <https://doi.org/10.1017/s0007114515005310>
 - [26] Pan, D., Li, N., Liu, Y., Xu, Q., Liu, Q., You, 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>
 - [27] 刘勇杰, 王平, 夏婧, 等. 基于斑马鱼模型及分子对接技术探究艾叶黄酮的降尿酸作用及药效活性成分[J]. 中草药, 2024, 55(24): 8470-8478.
 - [28] Huang, Y., Li, C., Xu, W., Li, F., Hua, Y., Xu, C., *et al.* (2024) Kaempferol Attenuates Hyperuricemia Combined with Gouty Arthritis via Urate Transporters and NLRP3/NF-κB Pathway Modulation. *iScience*, **27**, Article 111186. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111186>
 - [29] Kashyap, P., Shikha, D., Thakur, M. and Aneja, A. (2021) Functionality of Apigenin as a Potent Antioxidant with Emphasis on Bioavailability, Metabolism, Action Mechanism and in Vitro and in Vivo Studies: A Review. *Journal of Food Biochemistry*, **46**, e13950. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13950>
 - [30] Liu, T., Gao, H., Zhang, Y., Wang, S., Lu, M., Dai, X., *et al.* (2022) Apigenin Ameliorates Hyperuricemia and Renal Injury through Regulation of Uric Acid Metabolism and JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Pharmaceuticals*, **15**, Article 1442. <https://doi.org/10.3390/ph15111442>
 - [31] Liu, K., Zhao, F., Yan, J., Xia, Z., Jiang, D. and Ma, P. (2020) Hispidulin: A Promising Flavonoid with Diverse Anti-Cancer Properties. *Life Sciences*, **259**, Article 118395. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118395>
 - [32] Tuzun, B.S., Hajdu, Z., Orban-Gyapai, O., Zomborszki, Z.P., Jedlinszki, N., Forgo, P., *et al.* (2017) Isolation of Chemical Constituents of Centaurea Virgata Lam. and Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of the Plant Extract and Compounds. *Medicinal Chemistry*, **13**, 498-502. <https://doi.org/10.2174/1573406413666161219161946>
 - [33] Liu, P., Xu, H., Shi, Y., Deng, L. and Chen, X. (2020) Potential Molecular Mechanisms of Plantain in the Treatment of Gout and Hyperuricemia Based on Network Pharmacology. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article ID: 3023127. <https://doi.org/10.1155/2020/3023127>

- [34] Wang, G., Zuo, T. and Li, R. (2020) The Mechanism of Arhalofenate in Alleviating Hyperuricemia—Activating PPAR- γ Thereby Reducing Caspase-1 Activity. *Drug Development Research*, **81**, 859-866. <https://doi.org/10.1002/ddr.21699>
- [35] Wang, X., Deng, J., Xiong, C., Chen, H., Zhou, Q., Xia, Y., *et al.* (2020) Treatment with a PPAR- γ Agonist Protects against Hyperuricemic Nephropathy in a Rat Model. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 2221-2233. <https://doi.org/10.2147/dddt.s247091>
- [36] 王淳, 王林元, 杨琦, 等. 消石利尿法对高尿酸血症大鼠血清白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 及白介素-4 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2607-2609.
- [37] 邵晓妮, 丁玥瑶, 穆卡然·艾买江, 等. 基于网络药理学与分子对接技术的菊苣抗高尿酸血症作用机制研究[J]. 西南民族大学学报(自然科学版), 2021, 47(6): 596-606.
- [38] Ouyang, R., Zhao, X., Zhang, R., Yang, J., Li, S. and Deng, D. (2022) FGF21 Attenuates High Uric Acid-Induced Endoplasmic Reticulum Stress, Inflammation and Vascular Endothelial Cell Dysfunction by Activating Sirt1. *Molecular Medicine Reports*, **25**, Article No. 35. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12551>
- [39] Packer, M. (2024) Hyperuricemia and Gout Reduction by SGLT2 Inhibitors in Diabetes and Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **83**, 371-381. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.030>
- [40] Martín-Vázquez, E., Cobo-Vuilleumier, N., López-Noriega, L., Lorenzo, P.I. and Gauthier, B.R. (2023) The PTGS2/COX2-PGE₂ Signaling Cascade in Inflammation: Pro or Anti? A Case Study with Type 1 Diabetes Mellitus. *International Journal of Biological Sciences*, **19**, 4157-4165. <https://doi.org/10.7150/ijbs.86492>
- [41] Harris, R.C. and Breyer, M.D. (2006) Update on Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **1**, 236-245. <https://doi.org/10.2215/cjn.00890805>
- [42] Lu, Y., Sun, Q., Guan, Q., Zhang, Z., He, Q., He, J., *et al.* (2023) The Xor-Idh3 α Axis Controls Macrophage Polarization in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **79**, 1172-1184. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.022>
- [43] Bortolotti, M., Polito, L., Battelli, M.G. and Bolognesi, A. (2021) Xanthine Oxidoreductase: One Enzyme for Multiple Physiological Tasks. *Redox Biology*, **41**, Article 101882. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101882>
- [44] Wang, M., Chen, W., Zhang, J., Gobejishvili, L., Barve, S.S., McClain, C.J., *et al.* (2020) Elevated Fructose and Uric Acid through Aldose Reductase Contribute to Experimental and Human Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*, **72**, 1617-1637. <https://doi.org/10.1002/hep.31197>
- [45] Yokose, C., McCormick, N. and Choi, H.K. (2021) The Role of Diet in Hyperuricemia and Gout. *Current Opinion in Rheumatology*, **33**, 135-144. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000779>
- [46] McCormick, N., O'Connor, M.J., Yokose, C., Merriman, T.R., Mount, D.B., Leong, A., *et al.* (2021) Assessing the Causal Relationships between Insulin Resistance and Hyperuricemia and Gout Using Bidirectional Mendelian Randomization. *Arthritis & Rheumatology*, **73**, 2096-2104. <https://doi.org/10.1002/art.41779>
- [47] 孙晨枫, 任彬彬. AMPK 信号通路在帕金森病调控及治疗中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(9): 134-144.
- [48] Zhang, Y., Chen, Y., Chen, X., Gao, Y., Luo, J., Lu, S., *et al.* (2024) Unconjugated Bilirubin Promotes Uric Acid Restoration by Activating Hepatic AMPK Pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, **224**, 644-659. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.09.023>
- [49] Zhou, J., Yang, F., Zhang, X., Wang, C., Wu, Z. and Gao, J. (2025) Jiangniaosuan Formula Inhibits Hyperuricemia-Induced Apoptosis of Renal Tubular Epithelial Cells via Ros/HIF-1 α /EZH2 Pathway: A Network Pharmacology Analysis and Experimental Validation. *Bioorganic Chemistry*, **159**, 108363. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108363>
- [50] Li, X., Liu, Z., Liao, J., Chen, Q., Lu, X. and Fan, X. (2023) Network Pharmacology Approaches for Research of Traditional Chinese Medicines. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **21**, 323-332. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(23\)60429-7](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(23)60429-7)
- [51] Wu, J., Zhang, F., Li, Z., *et al.* (2022) Integration Strategy of Network Pharmacology in Traditional Chinese Medicine: A Narrative Review. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **42**, 479-86.
- [52] Yuan, Z., Pan, Y., Leng, T., Chu, Y., Zhang, H., Ma, J., *et al.* (2022) Progress and Prospects of Research Ideas and Methods in the Network Pharmacology of Traditional Chinese Medicine. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, **25**, 218-226. <https://doi.org/10.18433/jpps32911>