

基于网络药理学研究榉木调控痛风的分子机制

张彤^{1*}, 覃姝瑜^{2*}, 周立红^{1#}

¹广西中医药大学公共卫生与管理学院, 广西 南宁

²广西中医药大学药学院, 广西 南宁

收稿日期: 2025年2月12日; 录用日期: 2025年3月13日; 发布日期: 2025年3月21日

摘要

目的: 探讨榉木治疗痛风的潜在活性成分和可能的作用机制。方法: 在知网、万方、TCMSP、PubChem、DisGeNET等数据库检索榉木潜在活性成分、靶点以及痛风相关靶点。将交集靶点导入STRING和Cytoscape3.9.1软件中进行分析, 并利用Cytohubba插件挖掘榉木治疗痛风的核心基因。应用DAVID数据库进行GO和KEGG富集剖析, 利用Auto Dock Tools-1.5.6和PyMOL软件进行分子对接和可视化分析。结果: 得到榉木活性成分109个, 化合物预测靶点475个, 交集靶点33个。拓扑学分析后得到9个治疗痛风的核心靶点。GO和KEGG富集分析显示涉及多个生物过程、细胞组分和分子功能。关键信号通路包含IL-17、Rap1、VEGF和TNF等。分子对接均呈现较好的结合活性。结论: 榉木治疗痛风具有“多靶点、多成分、多通路”的特点, 为后续进一步实验研究提供了理论基础。

关键词

榉木, 痛风, 网络药理学, 作用机制, 分子对接

The Molecular Mechanism of *Aralia chinensis* L. Regulating Gout Was Studied by Network Pharmacology

Tong Zhang^{1*}, Shuyu Qin^{2*}, Lihong Zhou^{1#}

¹School of Public Health and Management, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Feb. 12th, 2025; accepted: Mar. 13th, 2025; published: Mar. 21st, 2025

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张彤, 覃姝瑜, 周立红. 基于网络药理学研究榉木调控痛风的分子机制[J]. 食品与营养科学, 2025, 14(2): 188-200. DOI: 10.12677/hjfn.2025.142024

Abstract

Objective: To explore the potential active ingredients of *Aralia chinensis* in the treatment of gout and the possible mechanism of action. **Methods:** The potential active ingredients, targets and gout related targets of *Aralia chinensis* were searched in knowledge network, Wanfang, TCMSP, PubChem, DisGeNET and other databases. The intersection targets were imported into STRING and Cytoscape3.9.1 software for analysis, and the core genes of *Aralia chinensis* in the treatment of gout were discovered by Cytohubba plug-in. GO and KEGG enrichment were analyzed using DAVID database, and molecular docking and visual analysis were performed using Auto Dock Tools-1.5.6 and PyMOL software. **Results:** 109 active components, 475 predicted targets and 33 intersection targets of *Aralia chinensis* were obtained. After topological analysis, 9 core targets for the treatment of gout were obtained. GO and KEGG enrichment analyses showed that multiple biological processes, cell components and molecular functions were involved. Key signaling pathways include IL-17, Rap1, VEGF and TNF. The molecular docking showed good binding activity. **Conclusion:** *Aralia chinensis* has the characteristics of “multi-target, multi-component and multi-pathway” in the treatment of gout, which provides a theoretical basis for further experimental research.

Keywords

Aralia chinensis, Gout, Network Pharmacology, Mechanism of Action, Molecular Docking

Copyright © 2025 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

痛风常发病较急,多在早晨发作,表现为关节疼痛、畸形和活动障碍并伴随剧痛。这是由于体内尿酸水平过高排出异常或嘌呤代谢紊乱所致,导致血液中的尿酸以单钠尿酸盐晶体的形式在关节、皮下以及肾脏中沉积[1]。严重病例可能会导致肾功能损害和肾结石[2]。研究发现,肥胖、高血压、糖尿病等疾病会引起或加重痛风。痛风在全球呈现一个持续上涨的趋势,男性发病率高于女性[3],伴随着经济的快速发展,在未来将面临着巨大的经济负担[4]。据统计数据显示,截至2019年,在中国,男性患病率高达12.3%,而女性则为3.95% [5],且呈年轻化趋势发展[6]。因此,痛风是一个巨大的公共卫生问题。

榎木又叫刺脑包、鹊不踏、老虎刺等。榎木属系五加科植物。我国是最早使用榎木的国家,早在古书中已有记述,如“今山中亦有之。树顶丛生叶,山人采食,谓之鹊不踏,以其多刺而无枝故也。”“山人折取头茹食之,亦治冷气。”等。榎木主要生长在黄河流域以南至南岭山地的各省区,蕴藏着极为丰富的种质资源。榎木是一种药食同源的植物,榎木根皮和茎皮均可入药[7],具有治疗关节炎、祛风除湿、利尿消肿、跌打损伤、风湿痹痛、行气活血、解毒消肿等功效[8]。目前,榎木作为一种传统的中药材,对于治疗痛风的作用机制和核心成分尚未完全清楚,因此本研究采用了网络药理学研究方法和分子对接技术,旨在对榎木治疗痛风的成分进行预测和分析,为在临床及后期实验提供理论基础。

2. 材料和方法

2.1. 榎木活性成分及靶点筛选

通过查阅中国知网及万方等数据库,对榎木的化学成分进行系统收集。把收集到的成分通过 PubChem

数据库或中药系统药理学分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology, TCMSP)获得 sdf 或 mol2 结构文件, 然后利用 PharmMapper 数据库[9]-[11]对各个组分的作用靶点进行解析, 并以 Norm Fit \geq 0.9 作为筛选标准, 获得相应靶点。最后, 基于 Uniprot 数据库, 把各个靶点对应的活性成分进行标准化处理。运用 Cytoscape 3.9.1 构建“药物-活性成分-靶点”网络图。

2.2. 痛风疾病靶点筛选

通过 DisGeNET 数据库和 GeneCards 数据库, 以“gout、gouty arthritis”为关键词, 检索与痛风相关的靶点, 导入 Excel 表格中共有 2101 个相关基因, 删除重复数据 532 个, 剩余 1569 个相关基因, 即完成痛风相关疾病基因的搜集。将疾病靶点与活性成分靶点上传到 Venny2.1 软件分析, 获得二者共同作用的靶点。

2.3. 榉木调控痛风基因靶点筛选

将使用 Venny2.1 软件获得的交集靶点导入 Cytoscape3.9.1 软件绘制“药物-疾病-靶点”的可视化分析网络图。

2.4. 榉木调控痛风关键靶点 PPI 网络图的构建

将交集靶点导入 String 数据库[12], 选择物种为人类(Human Sapiens), 设置置信度 \geq 0.4, 构建并分析靶点蛋白相互作用的网络, 获得靶点之间的相互关系, 隐藏无相互作用的靶点, 将 STRING 得到的蛋白相互作用结果图和 STV 格式的文件导出, 导入 Cytoscape 3.9.1 [13]软件进行可视化分析, 得到榉木治疗痛风相关靶点的蛋白互作(protein-protein interaction networks, PPI)网络, 并使用 CytoHubba 插件进行拓扑分析, 分析参数为度值(Degree)、边缘渗透组件(edge percolated component, EPC)和最大团中心性(maximum clique centrality, MCC) [14]。将获得的关键靶点按照 MCC 从高到低排序, 得到 10 个 hub 基因。再利用 MCODE 插件识别 PPI 网络中连接密集的区域, 分配给模块的分数反映了模块相对于周围节点的密度, 分数越高表明模块中节点的重要性越高[13]。

2.5. 榉木调控痛风作用靶点 GO 和 KEGG 通路富集分析

将所有榉木调控痛风关键靶点输入至 DAVID 在线分析数据库, 进行 GO 功能和 KEGG 通路富集统计图, 选取 GO 富集分析结果前 10 的主要生物过程(biological process, BP), 细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF), KEGG 中选取 $P < 0.05$ 的通路, 运用微生信绘制柱状图和信号通路气泡图, 以探讨榉木调控痛风关键靶点在基因功能和信号通路中的作用。

2.6. 分子对接

将“药物-活性成分-靶点”图中排名前 5 的活性成分与 PPI 网络中筛选到的靶基因进行分子对接。从 PubChem 的数据库中下载 SDF 格式的小分子药物, 从 RCSB PDB 数据库(rcsb.org)下载蛋白质, 用 OpenBabel3.1.1 软件将 SDF 格式文件转化为 PDB 格式文件。利用 Auto Dock Tools-1.5.6 软件对蛋白进行去水、加氢原子、能量最小化、确定扭转键等处理, 然后使用“Autodock”进行活性位点对接, 并使用 Actdock Vina [15]算法计算结合能, 最后利用 PyMOL 软件进行可视化分析。

3. 结果

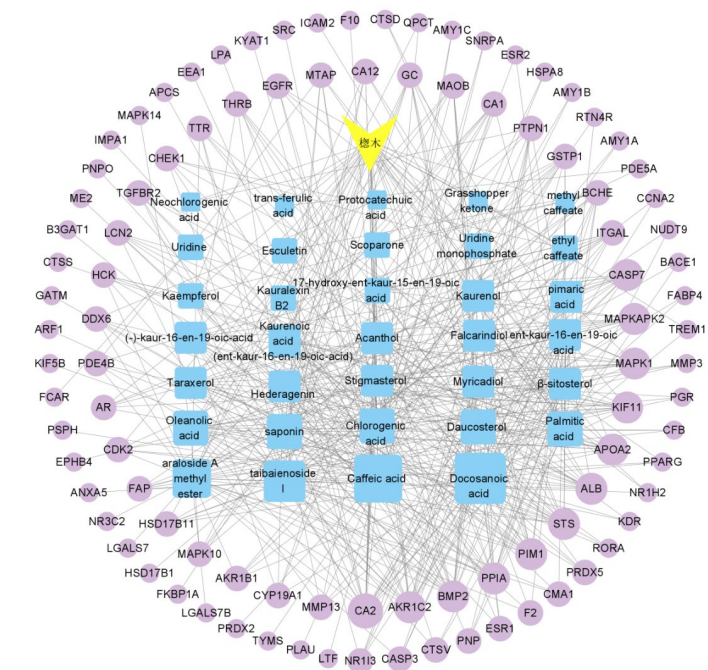
3.1. 榉木活性成分及靶点筛选

通过全面查阅相关数据库共获得 109 个榉木成分。将收集到的成分进行处理后, 共获得有效成分 34 个(表 1)。通过 PharmMapper 数据库对这些成分进行分析得到靶点共 475 个, 去掉重复的 378 后, 剩余

97 个靶点。使用 Cytoscape 3.9.1 构建“药物 - 活性成分 - 靶点”网络图(图 1)。

Table 1. Chemical constituents of *Aralia chinensis*
表 1. 椴木的化学成分

编号	化合物名称	文献来源	编号	化合物名称	文献来源
CM1	pimaric acid	[16]	CM18	Docosanoic acid	[16]
CM2	Kaurenoic acid (ent-kaur-16-en-19-oic-acid)	[16]	CM19	Palmitic acid	[16]
CM3	Kauralexin B2	[16]	CM20	Daucosterol	[16]
CM4	Acanthol	[16]	CM21	Kaurenol	[16]
CM5	Caffeic acid	[16]	CM22	ethyl caffeate	[17]
CM6	Stigmasterol	[16]	CM23	trans-ferulic acid	[17]
CM7	Uridine	[16]	CM24	methyl caffeate	[17]
CM8	(-)-kaur-16-en-19-oic-acid	[16]	CM25	β -sitosterol	[17] [18]
CM9	17-hydroxy-ent-kaur-15-en-19-oic acid	[16]	CM26	araloside A methyl ester	[19]
CM10	Hederagenin	[16]	CM27	taibaienoside I	[19]
CM11	ent-kaur-16-en-19-oic acid	[16]	CM28	Kaempferol	[18]
CM12	Myricadiol	[16]	CM29	Oleanolic acid	[18]
CM13	Taraxerol	[16]	CM30	Uridine monophosphate	[18]
CM14	Falcarindiol	[16]	CM31	Grasshopper ketone	[20]
CM15	Protocatechuic acid	[16]	CM32	Esculetin	[20]
CM16	Chlorogenic acid	[16]	CM33	Scoparone	[20]
CM17	Neochlorogenic acid	[16]	CM34	saponin	[21]



注: 倒三角形代表药物名称、圆形代表靶点名、中间正方形代表活性成分, 正方形节点越大说明该活性成分对应得靶点越多作用越大, 排名前五的依次为 Docosanoic acid、Caffeic acid、taibaienoside I、araloside A methyl ester、Palmitic acid。

Figure 1. Network diagram of “Drug-Active Ingredient-Target”

图 1. “药物 - 活性成分 - 靶点” 网络图

3.2. 痛风疾病靶点筛选

通过在 disgenet 数据库和 GeneCards 数据库中检索“gout 和 gouty arthritis”，最终得到 1569 个相关靶点，将疾病靶点与活性成分靶点取交集，使用 Venny2.1 制作韦恩图，最终发现 33 个交集靶点(图 2)。

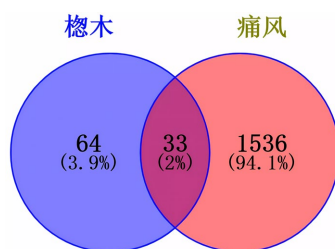
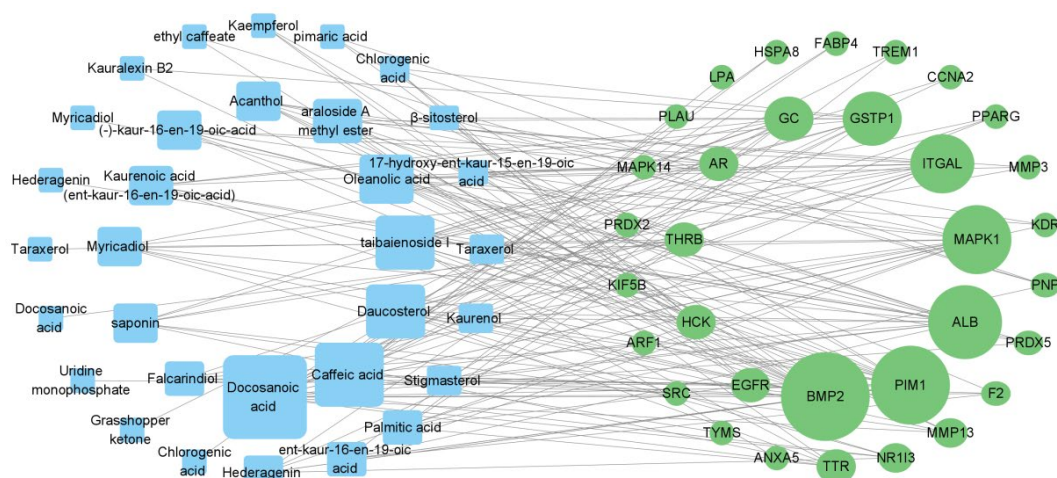


Figure 2. Venn diagram of targets for active ingredients in *Aralia chinensis* and gout-related targets

图 2. 椴木活性成分靶点与痛风相关靶点韦恩图

3.3. “药物 - 疾病 - 靶点”网络图

使用 Cytoscape 3.9.1 对 33 个交集靶点绘制“药物 - 疾病 - 靶点”网络图(图 3)。根据度值排序排在前五的依次为二十二烷酸(docosanoic acid)、咖啡酸(caffeic acid)、胡萝卜苷(daucosterol)、太白椴木皂苷 I (taibaienoside I) 和齐墩果酸(oleanolic acid)，这些成分可能是椴木调控痛风的核心成分(表 2)。



注: 左边方形代表药物的各个组分, 右边的圆形图标代表疾病与药物的交集靶点。图形的大小由 degree 值决定, degree 值越大图形越大。

Figure 3. Network diagram of “Drug-Disease-Target”

图 3. “药物 - 疾病 - 靶点”网络图

Table 2. Degree values of the main active ingredients of *Aralia chinensis*

表 2. 椴木主要的活性成分 degree 值

化合物名称	Degree 值
Docosanoic acid	17
Caffeic acid	12
Daucosterol	10
taibaienoside I	10
Oleanolic acid	9

3.4. 槲木调控痛风关键靶点蛋白互作(PPI)网络图构建

在 String 数据库中输入 33 个相交靶点, 选择物种“Homo sapiens”, 设置置信度为 ≥ 0.4 , 去除两个没有相互作用的靶点, 获得 31 个靶点, 共涉及 31 个节点和 110 条边(图 4)。最后以 TSV 格式的文件导出, 并使用 Cytoscape3.9.1 软件打开生成 PPI 网络图(图 5)。根据 degree 值进行排序, 节点越大、颜色越深表示对痛风效果较大。CytoHubba 插件按照 MCC 排序得出 10 个与疾病相关的 hub 基因, 由高到低依次是白蛋白(albumin, ALB)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、酪氨酸激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase src, SRC)、磷脂酰肌醇结合蛋白 A5 (annexin A5, ANXA5)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)、血管内皮生长因子受体(kinase insert domain receptor, KDR)、丝裂原活化蛋白激酶 14 (mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14)、雄激素受体(androgen receptor, AR)和细胞周期 A2 控制蛋白(cyclin A2, CCNA2) (图 6)。利用 MCODE 插件对蛋白互作网络中的关键模块进行识别, 得到了一个由 10 个节点、39 条边组成, 分数为 8.667 的模块(图 7, MCODE1)。根据 MCODE 评分, 该模块中 10 个节点分别是 KDR、MAPK14、PPARG、MAPK1、SRC、ALB、ANXA5、EGFR、

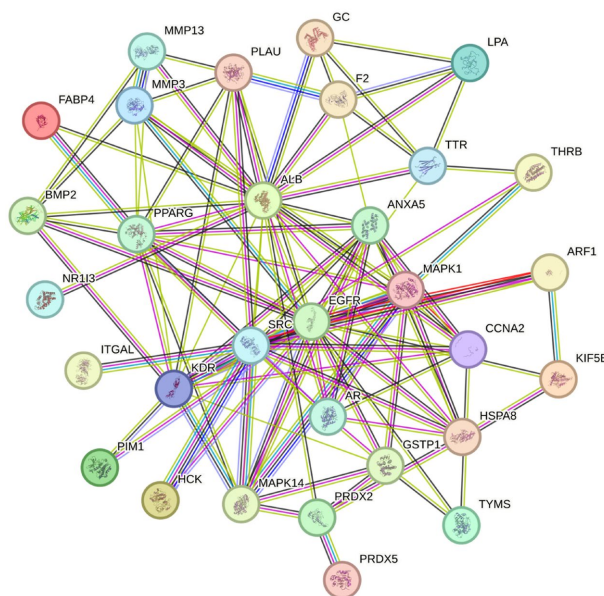


Figure 4. Diagram of potential target regulation
图 4. 潜在靶点调控网络图

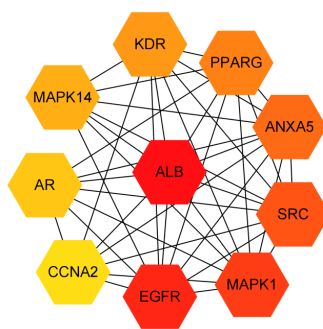


Figure 5. Protein-protein interaction (PPI) network diagram
图 5. PPI 蛋白互作关系网络图

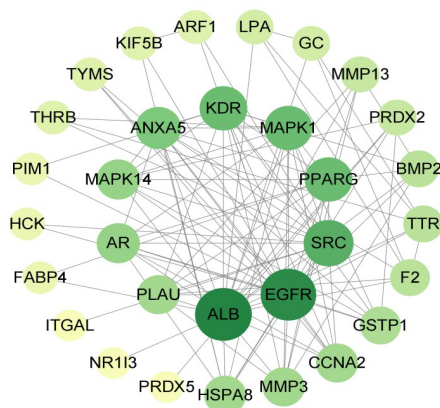


Figure 6. Hub genes of *Aralia chinensis* in treating gout

图 6. 榲木治疗痛风的 hub 基因

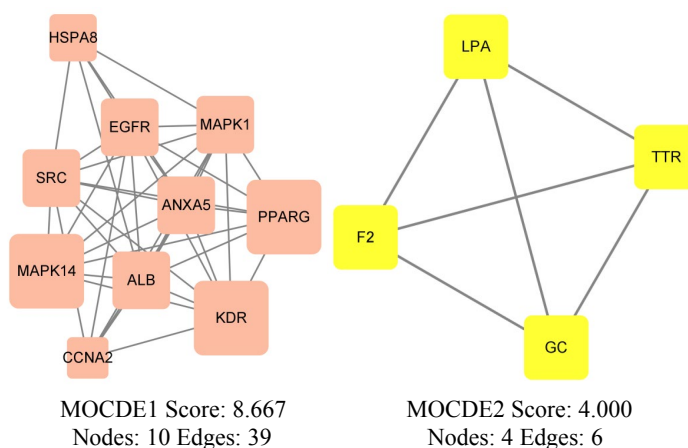


Figure 7. PPI network modules identified by MCODE plugin

图 7. MCODE 插件筛选所得 PPI 网络模块

休克蛋白家族 A (Hsp70)成员 8 (heat shock protein family A (Hsp70) Member 8, HSPA8)和 CCNA2。总体分析表明 KDR、MAPK14、PPARG、MAPK1、SRC、ALB、ANXA5、EGFR 和 CCNA2 在不同算法下被确定为关键靶点,表明他们在网络中的重要性。

3.5. GO 功能富集分析

运用 David 数据库对榲木调控痛风相关靶点进行信号通路分析。在 Upload 列内将共有基因粘贴在列表内,第二步选择“OFFICIAL-GENE-SYMBOL”和“Homo sapiens”,第三步选择“Gene List”,第四步点击“Submit List”得出结果,共获取 345 条 GO 条目,导入 excel 里,分别选取前 10 个条目运用微生信进行可视化处理绘制柱状图(图 8)。

由图 8 可知,榲木调控痛风的靶点被功能注释到 BP, CC 和 MF 等 3 个部分。BP 主要涉及信号转导(signal transduction)、凋亡过程的负向调节(negative regulation of apoptotic process)、对 DNA 模板的转录正向调节(positive regulation of transcription, DNA-templated)、对 RNA 聚合酶 II 启动子的转录正向调节(positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)和细胞增殖的正向调节(positive regulation of cell proliferation)等 117 个条目;CC 主要富集于细胞质(cytoplasm)、细胞溶液(cytosol)、细胞核(nucleus)、细胞外区域(extracellular region)和细胞外分泌体(extracellular exosome)等 25 个条目;MF 主要体现在蛋白

质结合(protein binding)、ATP 结合(ATP binding)、相同蛋白质结合(identical protein binding)、酶结合(enzyme binding)和受体结合(receptor binding)等 34 个条目。

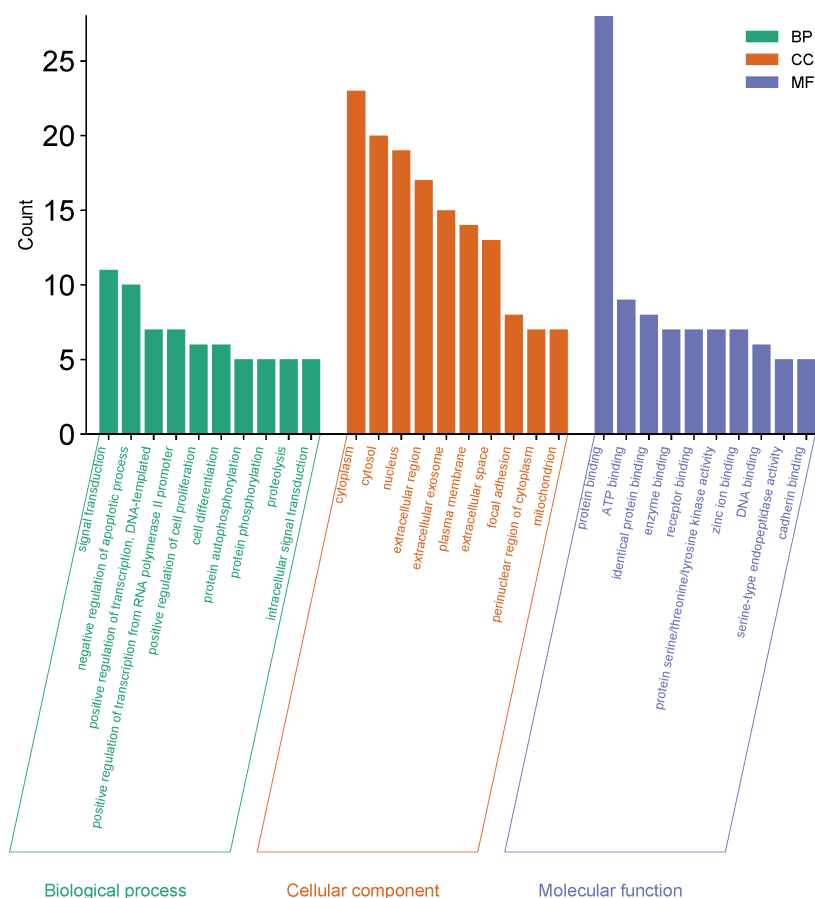


Figure 8. GO enrichment of key target genes regulated by *Aralia chinensis* in treating gout
图 8. 榲木调控认痛风的关键靶点的 GO 富集分析

3.6. KEGG 通路分析

利用 DAVID 在线数据库对榲木调控痛风靶点进行 KEGG 通路富集分析, 选取 KEGG 富集显著性 $P < 0.05$ 的通路绘制气泡图(图 9)。榲木调控痛风靶点涉及多条信号通路, 主要涉及 IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)、Rap1 信号通路(Rap1 signaling pathway)、VEGF 信号通路(VEGF signaling pathway)、癌症蛋白多糖(proteoglycans in cancer)、AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)和 TNF 信号通路(TNF signaling pathway)等 54 条通路。

3.7. 分子对接结果

将“药物-活性成分-靶点”网络图中排列前 5 的活性成分分别与 PPI 网络中筛选出的 9 个核心蛋白(KDR, MAPK14, PPAR γ , MAPK1, SRC, ALB, ANXA5, EGFR, CCNA2)进行对接。对接盒子 x、y、z 值均为 126, 中心值 x、y、z 分别为 2.669、-19.932、8.838。一般认为, 配体与分子受体结合的构象稳定时, 结合能 $<0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 结合能越低则配体与分子受体发生作用的可能性也越大(表 3)。分子对接展示结合能力最强的前 4 个结果以三维图形式展示(图 10)。由表 3 可知, 所有对接结果都 $<0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 表示

具有较好的结合效果[22], 可见核心成分与核心靶点之间能够良好的结合, 证实榉木具有一定的调节痛风的功效。另外核心成分 taibaenoside I 和核心靶点 SRC 结合能力为-12.9 kcal/mol 是所有对接结果中最小的结果, 说明 taibaenoside I 也许能够通过作用于 SRC 起到治疗痛风的效果。

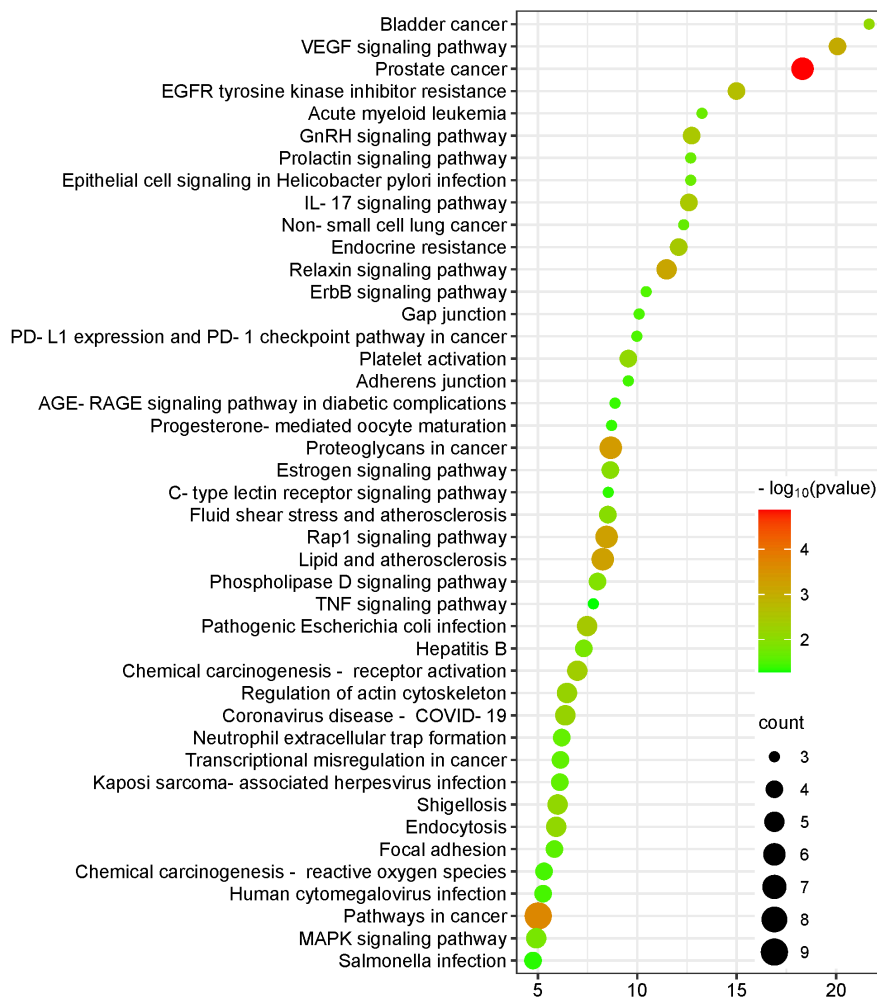
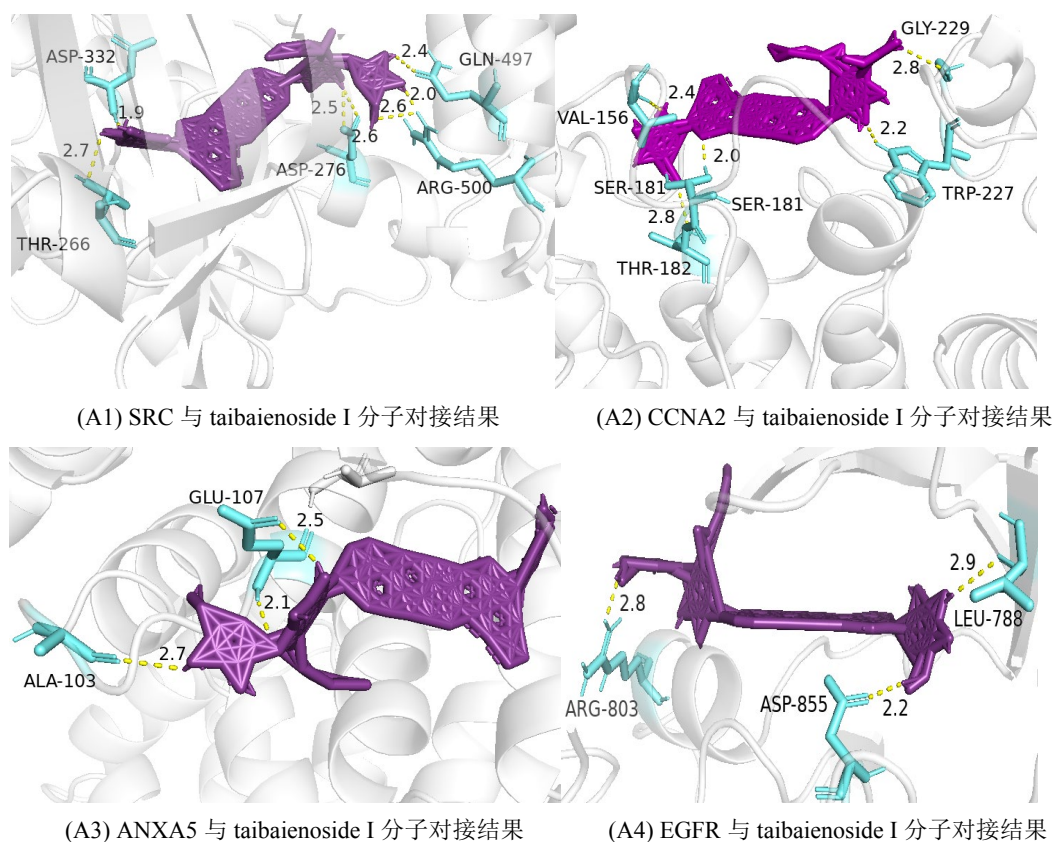


Figure 9. KEGG enrichment of key target genes regulated by *Aralia chinensis* in treating gout
图 9. 榉木调控痛风的关键靶点的 KEGG 富集分析

Table 3. Docking binding energy of key active components of *Aralia chinensis* with core target genes

表 3. 榉木关键活性成分与核心靶点的对接结合能

化合物名称	结合能/kcalv·mol ⁻¹								
	KDR	MAPK14	PPAR Γ	MAPK1	SRC	ALB	ANXA5	EGFR	CCNA2
Docosanoic acid	-7.9	-8.1	-5.2	-5.4	-6.0	-8.8	-5.7	-7.6	-6.6
Caffeic acid	-6.3	-5.7	-6.5	-6.4	-6.2	-6.0	-7.4	-6.4	-6.2
Daucosterol	-9.5	-7.2	-6.9	-7.4	-8.7	-8.4	-6.8	-9.1	-8.8
taibaenoside I	-9.4	-9.9	-9.3	-10.7	-12.9	-11.0	-11.9	-11.7	-12.2
Oleanolic acid	-8.2	-7.7	-6.4	-7.1	-8.7	-7.4	-7.3	-8.1	-9.3



注：图中紫色表示核心成分的小分子，绿色标识表示氨基酸残基及名称代码、黄色虚线表示氢键及距离。

Figure 10. Diagrams of the top four docking with the strongest binding affinity

图 10. 结合能力最强的前 4 个对接图

4. 讨论

本研究应用网络药理学结合分子对接技术，对榉木治疗痛风的作用机制进行了初步的讨论。经多个数据库的搜索，共获得 109 个活性成分，预测得到 475 个潜在靶点。通过构建“药物-疾病-靶点”网络时，发现 docosanoic acid、caffeic acid、daucosterol、taibaienoside I、oleanolic acid 的 Dgree 数值均较大，在网络中作用明显，表明这 5 个成分可能是榉木治疗痛风的主要物质基础。

通过 PPI 蛋白互作关系网络进行拓扑分析，得出 KDR、MAPK14、PPAR γ 、MAPK1、SRC、ALB、ANXA5、EGFR、CCNA2 可能是榉木治疗痛风的关键靶点。其中 ANXA5 通过影响细胞因子环境的稳定来发挥作用。它与炎症因子如 TNF- α 之间存在相互作用，调节巨噬细胞的正常功能，并对巨噬细胞分泌的抗炎细胞因子 IL-10 的水平产生影响。一旦 ANXA5 功能受损时，就会导致或加剧炎症反应的发生[23]。MAPKs 信号通路是痛风的关键致病机制之一[24]。在该通路中，MAPK1 (又称为 ERK2) 与 TNF- α 信号传导紧密关联。研究表明，当 TNF- α 与滑膜成纤维细胞相互作用时，会激活 ERK2。随后，激活的 ERK2 转移至细胞核，进而促进 IL-8 基因的转录和表达。加剧了痛风关节的炎症反应和病理变化[25]。另一方面，MAPK14 作为 MAPK 家族的重要成员，受外界刺激后可活化 p38 MAPK 通路，启动炎症级联反应[26]。

活化的 p38 MAPK 蛋白可以通过磷酸化其下游的蛋白激酶以及转录因子，促进炎症介质如 TNF- α 、IL-2、IL-4 的表达，进而诱导细胞凋亡和炎症反应[27]。PPAR γ 通过调节多个基因的表达，参与调控机体的生理和病理过程，抑制炎症信号通路和炎症介质的生成[28]，具有抗炎镇痛的作用[29]。在痛风的炎症

期间, 中性粒细胞受到尿酸盐结晶的刺激后会快速激活 PI3K/Akt、p38 MAPK 和 ERK 通路, 引起一系列细胞信号传导事件。在研究中发现, Src 激酶是调控中性粒细胞对尿酸盐晶体的反应起到关键作用, 当 Src 被抑制时, p38 MAPK 的磷酸化有明显的变化。另外, Syk 和 Src 家族酪氨酸激酶也被报道可以影响中性粒细胞的反应, 其中 Src 家族激酶主要参与了 p38 MAPK 的激活过程[30]。EGFR 信号的活性下降加速了关节软骨结缔组织的退变和损伤, 同时促进了软骨和骨骼的侵蚀, 影响关节滑膜血管的健康。这涉及到细胞外基质中磷酸化的 p38 和 EPK 激酶激活丝裂原活化蛋白激酶, 从而加速关节炎的发展和恶化[31]。CCNA2 在 S/G2 期参与调控细胞周期。在炎症条件下, 细胞可能会启动细胞周期停滞的机制, 以应对炎症介质的影响, 减少进一步的损伤和炎症反应。这种细胞周期的调控可能会影响痛风病变的发展和恢复[32]。对富集结果进行分析可知, 榲木可能通过 IL-17、TNF、Rap1、VEGF 和 AGE-RAGE 信号通路等发挥治疗痛风的作用。

榲木活性成分的核心作用靶点比榲木多糖更多, 而榲木多糖影响痛风的靶点与活性成分之间分子对接的结合能普遍大于榲木活性成分的对接结合能[33], 提示榲木作为一个整体其潜在的作用更大。生物活性物质的提取等加工过程属于广义的烹饪, 无论是环境营养学角度还是烹饪医学角度, 都应该优先将榲木作为一个整体来加以利用[34] [35]。在榲木的根皮和茎皮中咖啡酸的含量分别达到了 0.28%和 0.16% [36]。咖啡酸抑制黄嘌呤氧化酶的活性来减少体内尿酸水平, 进而有助于缓解痛风症状[37] [38]。榲木还含有一种名为胡萝卜苷的活性成分, 它具有显著的抗炎功效。研究表明, 胡萝卜苷能够提升谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的水平, 并降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1beta, IL-1 β)和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)的水平。这些改变被认为是有助于减少炎症反应和氧化应激的因素[39]。齐墩果酸在榲木的根皮和干皮中的含量分别为 5.56%和 7.74% [40]。齐墩果酸对关节滑膜组织的炎症反应具有显著改善作用。众所周知, 关节滑膜是痛风炎症的主要发生场所之一, 当关节受到炎症的侵袭时, 会出现关节疼痛和肿胀。因此, 通过缓解关节滑膜组织炎症反应, 齐墩果酸可以作为一种潜在的治疗手段来缓解痛风带来的痛苦[41] [42]。研究发现, 皂苷 I 在榲木中的含量在 14.714~47.902 mg·g⁻¹ 范围内[43], 太白榲木皂苷 I 通过抑制核因子 kappa B 通路, 对痛风纤维样滑膜细胞发挥促凋亡和抗炎作用[44]。

榲木的活性成分通过抑制黄嘌呤氧化酶、减少炎症反应、改善关节滑膜组织状况等方式, 有望减少尿酸水平、缓解痛风症状[45]。分子对接结合能分值小于-4.00 且大于-7.00, 则认为配体与靶点形成有效结合活性较好; ≤ -7.00 , 则认为配体与靶点结合活性更好。分子对接结合能表明, 前述 5 个榲木活性化合物均可与关键靶点蛋白自发结合, 且结合活性普遍较好。这为后续的药物开发提供了重要的理论依据。通过分子对接结合模式图的直观展示, 可以清楚地看到榲木活性化合物主要通过氢键作用与靶蛋白发生相互作用。这些氢键不仅增强了它们之间的结合力, 还可能参与到复杂的生物化学过程中。此外, 分子对接结果也为榲木主要活性成分通过调控核心靶点来治疗痛风提供了强有力的证据。网络药理学研究结果本已显示了榲木提取物在调控炎症反应方面的潜力, 而分子对接的结果进一步证实了这一点。榲木活性成分之所以能够对核心蛋白表现出出色的结合能力, 很可能是因为它们针对痛风治疗所需的多靶点机制而设计的, 这种多靶点、多途径的治疗策略赋予了榲木独特的治疗价值。

5. 结论

本研究运用网络药理学, 通过构建复杂网络模型, 成功预测了 Docosanoic acid、Caffeic acid、Daucosterol、taibaienoside I 和 Oleanolic acid 等关键化合物在治疗痛风方面的潜在贡献。此外, 还系统地识别了 KDR、MAPK14、PPAR γ 、MAPK1、SRC、ALB、ANXA5、EGFR、CCNA2 等多个潜在作用靶点, 以及这些靶点所涉及的相关通路。最后利用分子对接技术验证以上靶点, 发现这些靶点和主要活性成分能够很

好的结合。本研究在一定程度上阐明了榧木治疗痛风的潜在机制, 为后续的实验研究奠定了基础。

基金项目

广西中医药大学校级重点项目(2021ZD004); 广西壮族自治区大学生创新创业训练计划项目(S202310600103)。

参考文献

- [1] Ragab, G., Elshahaly, M. and Bardin, T. (2017) Gout: An Old Disease in New Perspective—A Review. *Journal of Advanced Research*, **8**, 495-511. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008>
- [2] 周芬. 高尿酸血症与痛风[J]. 家庭医学(下半月), 2023(10): 24-25.
- [3] Goarant, C. and Acharya, S. (2024) Gout Is a Neglected Non-Communicable Disease in the Pacific. *The Lancet Global Health*, **12**, e550-e551. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(24\)00058-5](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(24)00058-5)
- [4] Han, T., Chen, W., Qiu, X. and Wang, W. (2024) Epidemiology of Gout—Global Burden of Disease Research from 1990 to 2019 and Future Trend Predictions. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, **15**. <https://doi.org/10.1177/20420188241227295>
- [5] Zhu, B., Wang, Y., Zhou, W., Jin, S., Shen, Z., Zhang, H., *et al.* (2022) Trend Dynamics of Gout Prevalence among the Chinese Population, 1990-2019: A Joinpoint and Age-Period-Cohort Analysis. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 1008598. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1008598>
- [6] 杜明瑞, 赵哲, 李华燕, 等. 基于 NLRP3/IL-1 β 信号通路探讨清热利湿化浊法(加味四妙散)对湿热痹阻型慢性痛风性关节炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11): 133-140.
- [7] 郑玲玲, 裴凌鹏. 榧木属植物研究进展[J]. 中国民族医药杂志, 2010, 16(6): 57-59.
- [8] 刘勇, 肖培根. 榧木属中草药的整理研究[J]. 中草药, 2001, 32(9): 847-850.
- [9] Wang, X., Pan, C., Gong, J., Liu, X. and Li, H. (2016) Enhancing the Enrichment of Pharmacophore-Based Target Prediction for the Polypharmacological Profiles of Drugs. *Journal of Chemical Information and Modeling*, **56**, 1175-1183. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00690>
- [10] Wang, X., Shen, Y., Wang, S., Li, S., Zhang, W., Liu, X., *et al.* (2017) Phrammapper 2017 Update: A Web Server for Potential Drug Target Identification with a Comprehensive Target Pharmacophore Database. *Nucleic Acids Research*, **45**, W356-W360. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx374>
- [11] Liu, X., Ouyang, S., Yu, B., Liu, Y., Huang, K., Gong, J., *et al.* (2010) Phrammapper Server: A Web Server for Potential Drug Target Identification Using Pharmacophore Mapping Approach. *Nucleic Acids Research*, **38**, W609-W614. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq300>
- [12] Szklarczyk, D., Gable, A.L., Lyon, D., Junge, A., Wyder, S., Huerta-Cepas, J., *et al.* (2018) STRING V11: Protein-protein Association Networks with Increased Coverage, Supporting Functional Discovery in Genome-Wide Experimental Datasets. *Nucleic Acids Research*, **47**, D607-D613. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>
- [13] Saito, R., Smoot, M.E., Ono, K., Ruscheinski, J., Wang, P., Lotia, S., *et al.* (2012) A Travel Guide to Cytoscape Plugins. *Nature Methods*, **9**, 1069-1076. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2212>
- [14] Chin, C., Chen, S., Wu, H., Ho, C., Ko, M. and Lin, C. (2014) *cytoHubba*: Identifying Hub Objects and Sub-Networks from Complex Interactome. *BMC Systems Biology*, **8**, Article No. S11. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-8-s4-s11>
- [15] Trott, O. and Olson, A.J. (2009) Autodock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, **31**, 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- [16] 宋歌. 红榧木和白榧木治疗类风湿关节炎作用差异初步探究[D]: [硕士学位论文]. 恩施: 湖北民族大学, 2023.
- [17] 刘艳, 曾晓丽, 李新明, 等. 榧木根的化学成分研究[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2015, 24(2): 98-100.
- [18] 戚欢阳, 陈文豪, 师彦平. 榧木化学成分及抑菌活性研究[J]. 中草药, 2010, 41(12): 1948-1950.
- [19] 洪良健, 窦芳, 田向荣, 等. 榧木化学成分的研究[J]. 中南药学, 2012, 10(3): 198-201.
- [20] 刘娟, 刘艳, 黄相中, 等. 云南榧木的化学成分研究[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2016, 25(4): 301-305.
- [21] 葛蕾, 葛洁英. 榧木根皮总皂苷的提取工艺优化[J]. 食品与药品, 2015, 17(3): 162-165.
- [22] Hsin, K., Ghosh, S. and Kitano, H. (2013) Combining Machine Learning Systems and Multiple Docking Simulation Packages to Improve Docking Prediction Reliability for Network Pharmacology. *PLOS ONE*, **8**, e83922.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083922>
- [23] 邸志权, 李昊丰, 冯玥, 等. 新癬片抗炎镇痛作用机制的蛋白组学研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(1): 5-10.
- [24] 欧阳香, 丁婷, 杨海艳, 等. 痛风性关节炎发病机制相关信号通路的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(4): 234-240.
- [25] Namba, S., Nakano, R., Kitanaka, T., Kitanaka, N., Nakayama, T. and Sugiya, H. (2017) ERK2 and JNK1 Contribute to TNF- α -Induced IL-8 Expression in Synovial Fibroblasts. *PLOS ONE*, **12**, e0182923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182923>
- [26] 邢译文, 刘鑫, 周林林, 等. miR-638 慢病毒载体的构建及其对 MAPK14 的靶向调控作用[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(9): 782-786.
- [27] 胡南, 孙嘉, 康远程, 等. 普伐他汀对 P38MAPK 信号通路介导的胰岛微血管内皮细胞炎症损伤的保护作用[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(8): 1232-1235, 1239.
- [28] Ahmadian, M., Suh, J.M., Hah, N., Liddle, C., Atkins, A.R., Downes, M., *et al.* (2013) PPAR γ Signaling and Metabolism: The Good, the Bad and the Future. *Nature Medicine*, **19**, 557-566. <https://doi.org/10.1038/nm.3159>
- [29] Fernandez-Boyanapalli, R., Frasc, S.C., Riches, D.W.H., Vandivier, R.W., Henson, P.M. and Bratton, D.L. (2010) PPAR γ Activation Normalizes Resolution of Acute Sterile Inflammation in Murine Chronic Granulomatous Disease. *Blood*, **116**, 4512-4522. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-272005>
- [30] Tatsiy, O., Mayer, T.Z., de Carvalho Oliveira, V., Sylvain-Prévost, S., Isabel, M., Dubois, C.M., *et al.* (2020) Cytokine Production and NET Formation by Monosodium Urate-Activated Human Neutrophils Involves Early and Late Events, and Requires Upstream TAK1 and SYK. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 2996. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02996>
- [31] 宋佳情. 基于数据挖掘及网络药理学探讨佟颖教授对痛风性关节炎的研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.
- [32] Kim, Y. and Kim, K. (2024) A Bee Trp-Arg Dense Peptide with Antiproliferation Efficacy against the Prostate Cancer Cell Line DU145. *Current Issues in Molecular Biology*, **46**, 2251-2262. <https://doi.org/10.3390/cimb46030144>
- [33] 张彤, 覃姝瑜, 周立红, 何瑞婷. 基于网络药理学研究榉木多糖影响痛风的分子机制[J]. 壮瑶药研究, 2023(3): 235-238.
- [34] 黄金连, 周立红. 环境营养学研究进展[J]. 食品与营养科学, 2025, 14(1): 101-109.
- [35] 周立红. 烹饪医学学科发展历程与思路研究[J]. 食品与营养科学, 2024, 13(1): 133-142.
- [36] 何兵, 田吉, 刘艳, 李春红. 高效液相色谱法同时测定榉木不同部位 4 种成分的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(21): 1820-1822.
- [37] Ooi, K.L., Zakaria, R., Tan, M.L. and Sulaiman, S.F. (2021) The Influence of Chemical Composition of Potent Inhibitors in the Hydrolyzed Extracts of Anti-Hyperuricemic Plants to Their Xanthine Oxidase Activities. *Journal of Ethnopharmacology*, **278**, Article ID: 114294. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114294>
- [38] Abu Bakar, F.I., Abu Bakar, M.F., Abdullah, N., Endrini, S. and Fatmawati, S. (2020) Optimization of Extraction Conditions of Phytochemical Compounds and Anti-Gout Activity of *Euphorbia hirta* L. (Ara Tanah) Using Response Surface Methodology and Liquid Chromatography-mass Spectrometry (LC-MS) Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article ID: 4501261. <https://doi.org/10.1155/2020/4501261>
- [39] Huang, L., Feng, Z., Xiang, J., *et al.* (2023) Anti-Inflammatory Compounds from the Rhizome of *Acorus calamus* var. *Angustatus* Besser and Their Mechanism. *Natural Product Research*, **38**, 3669-3675.
- [40] 张馨心, 宫福帅, 欧小女, 秦佳梅. 表面活性剂强化超声波提取龙牙榉木齐墩果酸的研究[J]. 人参研究, 2021, 33(2): 44-46.
- [41] 汪鋈植, 张琳, 孙文军, 等. 齿孔酸对大鼠佐剂型关节炎的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2): 23-27.
- [42] 朱楠, 罗骏. 齐墩果酸和熊果酸衍生物抗炎活性的定量构效关系研究[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2013, 22(1): 10-13.
- [43] 梁小飞, 白玮, 李玉泽, 等. 太白榉木指纹图谱及含量测定研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(12): 1528-1533.
- [44] Ding, Y., Zhao, Q. and Wang, L. (2019) Pro-Apoptotic and Anti-Inflammatory Effects of Araloside a on Human Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes. *Chemico-Biological Interactions*, **306**, 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.04.025>
- [45] Chen, J., Chen, J., Feng, B., Ning, M., Wu, W. and Zou, S. (2024) Investigation of Resveratrol as a Xanthine Oxidase Inhibitor: Mechanistic Insights and Therapeutic Implications for Gout and Hyperuricemia. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. <https://doi.org/10.1002/bab.2690>