

# 基于数据挖掘、网络药理学探索名老中医治疗系统性红斑狼疮治疗靶点

肖冰<sup>1</sup>, 陈鑫<sup>1</sup>, 朱珠<sup>1</sup>, 管一鸣<sup>2</sup>, 刘立煜<sup>2</sup>, 毕思玲<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>山东中医药大学针灸推拿学院, 山东 济南

<sup>2</sup>山东中医药大学健康学院, 山东 济南

<sup>3</sup>山东中医药大学教务处, 山东 济南

收稿日期: 2026年3月6日; 录用日期: 2026年3月27日; 发布日期: 2026年4月13日

## 摘要

**背景:** 系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种多器官、多系统受累的自身免疫性炎症疾病, 临床症状多样。本次研究旨在通过总结名老中医张鸣鹤教授治疗SLE的处方用药规律, 探索相关药对治疗SLE的潜在靶点。**方法:** 从公共数据库中获取GSE20864数据集, 从FangNet网站收集116例张鸣鹤治疗SLE相关病例及处方, 构建中药-中药联系网络, 使用PageRank算法识别重要节点, 通过Fisher检验分析得到中药共现水平和互斥水平, 预测潜在药对。并与GSE20864中差异表达基因(SLE与正常)重叠以获得候选靶点。然后, 利用孟德尔随机化分析, 验证候选靶点与SLE的因果关系得到关键靶点。在GSE20864中构建并评估诊断列线图, 并进行GSEA富集分析。**结果:** 共预测6个候选靶点, 其中HLA-A、IFIT3和ISG15被筛选为关键靶点, 并与SLE存在因果关系作为疾病的保护因素( $P < 0.05$ ,  $OR < 1$ )。此外, 列线图表现出相当高的预测精度和效率, 提示半枝莲-白花蛇舌草药对可能通过影响针对HLA-A的“Human papillomavirus infection”等途径在治疗SLE中发挥作用。对于其他潜在通路和药物作用, IFIT3和ISG15可能参与“Epstein-Barr virus infection”和“Hepatitis C”等通路。GSEA富集分析显示, HLA-A与SLE相关的显著上调的基因通路21个, 显著下调的基因通路19个; IFIT3与SLE相关的显著上调的基因通路16个, 显著下调的基因通路24个; ISG15与SLE相关的显著上调的基因通路22个, 显著下调的基因通路18个。这些上调基因通路可作为SLE相关的候选通路。**结论:** 半枝莲-白花蛇舌草药对被确定为治疗系统性红斑狼疮的潜在药对, 具有显著的临床意义。其潜在作用机制涉及多个生物学过程和信号通路, 包括病毒免疫应答、细胞质和蛋白质结合等功能。此外, HLA-A、IFIT3和ISG15被预测为与SLE具有因果关系的保护靶点, 在SLE的诊断和治疗中可能发挥重要作用, 值得临床进一步研究。

## 关键词

数据挖掘, 网络药理学, 孟德尔随机化, GEO数据库, 系统性红斑狼疮, 潜在靶点

\*通讯作者。

# Exploration of Therapeutic Targets of Renowned Senior Traditional Chinese Medicine Practitioners in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus Based on Data Mining and Network Pharmacology

Bing Xiao<sup>1</sup>, Xin Chen<sup>1</sup>, Zhu Zhu<sup>1</sup>, Yiming Guan<sup>2</sup>, Liyu Liu<sup>2</sup>, Siling Bi<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>College of Acupuncture and Massage, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

<sup>2</sup>College of Health Sciences, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

<sup>3</sup>Academic Affairs Office, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

Received: March 6, 2026; accepted: March 27, 2026; published: April 13, 2026

## Abstract

**Background:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multi-organ, multi-system autoimmune inflammatory disease characterized by diverse clinical manifestations. This study aimed to summarize the prescription patterns of Professor Zhang Minghe, a renowned senior traditional Chinese medicine practitioner, in the treatment of SLE, and to explore the potential therapeutic targets of the related herb pair for SLE. **Methods:** The Gene Expression Omnibus (GEO) dataset GSE20864 was retrieved from a public database. A total of 116 SLE-related cases and corresponding prescriptions treated by Zhang Minghe were collected from the FangNet website. A traditional Chinese medicine (TCM)-TCM association network was constructed, and the PageRank algorithm was applied to identify key nodes. Fisher's exact test was used to analyze the co-occurrence and mutual exclusivity levels of herbs to predict potential herb pairs. These were overlapped with differentially expressed genes (SLE vs. normal) in GSE20864 to obtain candidate targets. Subsequently, Mendelian randomization analysis was performed to validate the causal relationship between candidate targets and SLE, thereby identifying key targets. A diagnostic nomogram was constructed and evaluated based on GSE20864, followed by gene set enrichment analysis (GSEA). **Results:** A total of six candidate targets were predicted, among which HLA-A, IFIT3, and ISG15 were screened as key targets and demonstrated a causal relationship with SLE, serving as protective factors for the disease ( $P < 0.05$ ,  $OR < 1$ ). In addition, the nomogram exhibited relatively high predictive accuracy and efficiency. The herb pair *Scutellaria barbata-Hedyotis diffusa* (Ban Zhi Lian-Bai Hua She She Cao) may exert therapeutic effects on SLE by influencing pathways such as "Human papillomavirus infection" associated with HLA-A. Furthermore, regarding other potential pathways and mechanisms, IFIT3 and ISG15 may participate in pathways including "Epstein-Barr virus infection" and "Hepatitis C". GSEA results showed that HLA-A was associated with 21 significantly upregulated and 19 significantly downregulated gene pathways in SLE; IFIT3 was associated with 16 significantly upregulated and 24 significantly downregulated pathways; and ISG15 was associated with 22 significantly upregulated and 18 significantly downregulated pathways. These upregulated pathways may serve as candidate pathways related to SLE. **Conclusion:** The herb pair *Scutellaria barbata-Hedyotis diffusa* was identified as a potential therapeutic combination for systemic lupus erythematosus (SLE), with significant clinical implications. Its potential mechanisms involve multiple biological processes and signaling pathways, including antiviral immune responses, cytoplasmic activity, and protein-binding functions. Moreover, HLA-A, IFIT3, and ISG15 were predicted as protective targets with causal associations

with SLE, and they may play important roles in the diagnosis and treatment of SLE and warrant further clinical investigation.

## Keywords

Data Mining, Network Pharmacology, Mendelian Randomization, GEO Database, Systemic Lupus Erythematosus, Potential Target

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

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种慢性自身免疫系统性疾病,在女性中发病率较高且死亡率高。该病临床表现复杂多样、隐匿发病,可导致以炎症和免疫介导的多脏器或组织受损,肾脏受累尤为突出[1],同时常伴随着多种合并症,包括糖尿病、恶性肿瘤、心血管疾病、感染造成的病症[2]、抗磷脂综合征[3]等。SLE 诊断困难,涉及多种免疫细胞和分子[4],其发病机制受多种因素(包括遗传、免疫调节、种族、激素和环境等)共同作用的影响,各因素相互连接的关键点和具体机制也未能完全查明[5],治疗难度极大。

现代医学针对系统性红斑狼疮的药物治疗主要包括糖皮质激素(Glucocorticoids, GC)、免疫抑制剂、抗疟药(如羟氯喹)、抗肿瘤药[6]、非甾体类消炎止痛药(NSAIDs) [7]等。它们虽然能在短期迅速缓解病症,但由于个体差异等因素,长期服用有一定的毒副作用,存在较强依赖性,耐药性差,甚至产生或加重多种合并症(如感染、股骨头坏死等) [8],患者的生活质量被极大地降低。因此,目前聚焦于寻找毒副作用小、可用于个性化治疗的药物或方式。

中医在近两千年的探索中,对系统性红斑狼疮的临床治疗发展出独特的认识[9]。其治疗注重辨证论治、整体观念,可明显改善患者的症状,能针对个人体质调配药物种类和剂量,不良反应少,安全性高。SLE 属于中医“阴阳毒”的范畴,与“温毒发斑”、“日晒疮”等病症有相似之处,早在《金匱要略》中就提出“阴阳毒”论述:“阳毒之为病,面赤斑斑如锦纹,咽喉痛,唾脓血。五日可治,七日不可治,升麻鳖甲汤主之;阴毒之为病,面目青,身痛如被杖,咽喉痛。五日可治,七日不可治,升麻鳖甲汤去雄黄、蜀椒主之。”

中药以配方的形式存在,即多种中药按照一定规律进行组合搭配形成处方,在传统中医(Traditional Chinese Medicine, TCM)中称为“方”,古代临床实践积累了大量具有显著疗效的处方,并经过反复验证,流传至今。而在一个“方”中,两味中药配对应用称为药对,是中药发挥治疗作用的主要形式[10]。中药中存在的多种靶点或基因通路都具有生物活性,毒副作用小,许多研究证明了其在免疫性疾病的治疗效果[11]-[13]。

当前,关联规则等数据挖掘方法广泛应用于中医数据挖掘领域,中医数据库中囊括了症状、诊断、药品、处方、预后等,这种方法能使隐藏在病例背后的信息得以可视化,便于进行多维度的解释[14]。网络药理学可基于中药药对的目标分子通路、活性成分和生物功能的相互作用网络,从分子水平上阐明中药的作用机制,有望为中药处方研究提供具有前景的总体策略[15]。本研究使用基于结构网络算法和网络药理学技术的数据挖掘方法,对名老中医张鸣鹤教授治疗系统性红斑狼疮的药对信息进行分析,筛选出共现水平较高的半枝莲-白花蛇舌草药对作为研究对象之一,再对其和 GSE20864 数据集基因进行 GO

分析和 KEGG 通路富集分析, 获得各自的潜在靶点和关键信号通路并取交集, 最后结合孟德尔随机化分析, 选择可能发挥较好疗效的基因和通路, 提高了工作效率。名老中医的经验和处方往往蕴含着丰富的临床智慧和中医理论, 深入总结其处方用药规律具有独特性, 有助于挖掘和传承中医药的精髓, 也可对未来针对特定疾病筛选适宜中药及预测其潜在作用基因通路提供参考。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 数据来源

本研究中相关病例收集于 FangNet 网站, 该平台专门收录名老中医的临床用药经验。在网站中共收集 116 例张鸣鹤教授治疗 SLE 的相关病例及处方, 其中包括中医临床治疗系统性红斑狼疮的病例、记录有详细临床症状以及中药处方的病例、中药临床处方起到明显治疗作用的病例以及有随访记录且为第一次临床处方的病例。排除记录不清楚、无治疗作用、重复再次出现的处方对应的病例。以病例中的临床症状和中药处方作为训练集。

GSE20864 数据集包括 21 个 SLE 血浆转录样本和 45 个 HI 样本, 所有样本均来源于人体血液组织, 将其作为对照组。GSE20864 数据集从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载。

### 2.2. 潜在药对的确定

在 FangNet 网站设计公式构建中药 - 症状网络, 用来反映中药之间的相关程度, 之后运用目前广泛用于识别网络重要节点的 PageRank (PK) 算法, 计算病例中所有症状与中药相关联的拓扑枢纽分数 (THscore)。基于 THscore 的线性回归结果, 对所有中药的位置进行重新定位, 并依据重要等级排序, 区分出驱动药与辅助药。此外, 通过 Fisher 检验分析得到中药共现水平和互斥水平, 并用三角热图进行可视化, 最终筛选出共现水平排名第二的半枝莲 - 白花蛇舌草药对, 将其作为治疗系统性红斑狼疮的潜在药对。

### 2.3. 潜在通路分析

利用 TCMSP 数据库检索半枝莲 - 白花蛇舌草药对有效活性成分的作用靶点, 再按照口服生物利用度 (Oral Bioavailability, OB)  $\geq 30\%$  和类药性 (Drug Likeness, DL)  $\geq 0.18$  的标准进行筛选, 最终获得该药对的有效活性成分。随后通过 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)进行 ID 转化, 将检索的靶点蛋白名转化为基因名。最后, 将获得的药物靶点导入 DAVID 数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov/>)进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析, 并对潜在通路进行可视化呈现。

### 2.4. 差异表达分析

在 GSE20864 数据集中, 对样本进行均一化处理后, 使用 “Limma” 软件包进行正常组和 SLE 血浆转录组差异表达分析, 获得差异表达基因 (DEGs), 筛选条件分别为  $|\log FC| < 0.5$  和  $P < 0.05$ 。然后将获得的差异表达基因应用于 DAVID 数据库进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析, 获得潜在通路并将结果可视化。

### 2.5. 蛋白互作网络 (PPI) 的构建

将 DEGs 和半枝莲 - 白花蛇舌草药对潜在靶点进行交集, 并用 Venn 图可视化, 获得候选靶点。为了进一步明确候选靶点之间的相互作用关系, 利用 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)构建了一个阈值高于 0.4 的蛋白互作网络 (PPI), 将结果可视化。

### 2.6. 孟德尔随机化分析

为验证候选靶点与系统性红斑狼疮 (SLE) 的因果关系, 将候选靶点设为暴露因素, SLE 设为孟德尔随机化 (MR) 结局因素, 选择与候选靶点具有显著相关性的单核苷酸多态性 (Single Nucleotide Polymorphism,

SNP)作为工具变量,用曼哈顿图可视化 SNP 的二维坐标位置。设置参数  $P < 5 \times 10^{-8}$ ,  $r^2 < 0.001$ , kb = 10000, 去除暴露因素中的连锁不平衡。利用“TwoSampleMR”包中 mv\_harmonise\_data 函数统一效应等位基因和效应量、mv\_lasso\_feature\_selection 函数消除共线性变量。以逆方差加权(Inverse Variance Weighted, IVW)法为主,结合孟德尔随机化 MR-Egger 法(MR-Egger)、加权中位值(Weighted Median, WM)、基于众数的简单估计(Simple Mode)和基于众数的加权估计(Weighted Mode)等多种方法确定候选靶点与 SLE 因果关系。 $P < 0.05$  表示差异有因果关系,计算优势比 OR > 1 为危险因素,OR < 1 为保护因素,用散点图和漏斗图将结果可视化,筛选有因果关系明显的候选靶点作为治疗 SLE 的潜在靶点。

## 2.7. 预测模型的构建

为了更好地预测 SLE 患者的患病率,将获得的潜在靶点绘制了诊断列线图。为了评估列线图的预测效果,还通过“pROC”包绘制受试者工作特征(ROC)曲线。此外,还绘制校准曲线和决策曲线(DCA)来评估列线图预测 SLE 的能力。

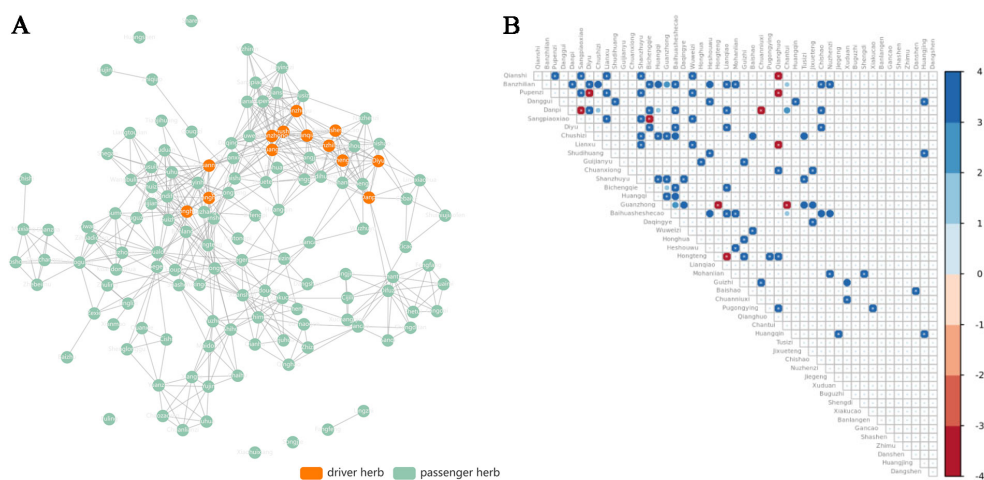
## 2.8. 靶点 GSEA 富集分析

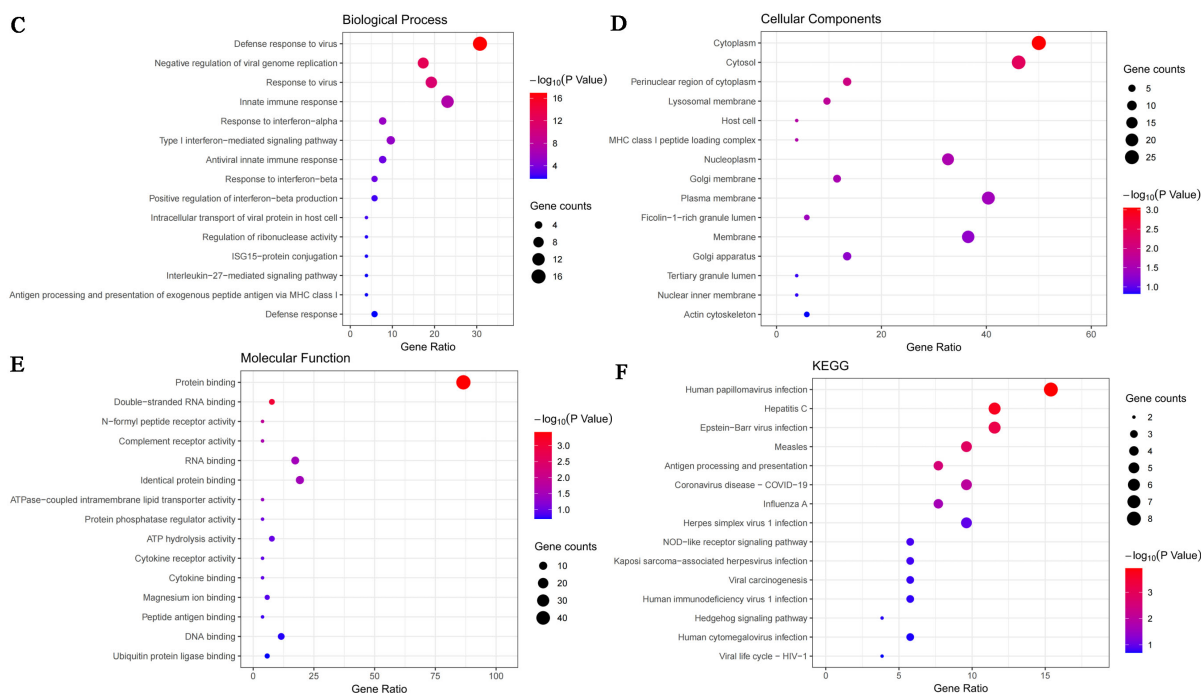
通过“ClusterProfiler”包进行基因集富集分析(GSEA),以探索与潜在靶点相关的信号通路,探究与 SLE 相关显著上调和显著下调的基因通路。筛选条件为  $P < 0.05$ , 并选取最显著的 TOP10 通路进行可视化。

## 3. 结果

### 3.1. 潜在药对的确定

使用公式构建中药-中药联系网络,在 FangNet 中设置中药之间相互作用的边权值  $\geq 0.15$ , 并将其相互作用关系可视化,最终得到 132 种中药,共 521 条边(图 1(A))。采用 PageRank (PK)算法识别网络中的重要节点,最终从 99 份处方涉及的 132 种中药中筛选出 13 种驱动药和 120 种辅助药。按照 THscore 值对驱动药进行重要性排序,THscore 值越高,说明相对应的中药在治疗系统性红斑狼疮中的地位越重要。得到的驱动药前 5 名分别为黄芪、连翘、楮实子、贯众、白花蛇舌草。通过 Fisher 检验分析得到中药药对的共现水平和互斥水平,并用三角热图可视化(图 1(B))。获得共现水平为 4 的药对有 134 对,互斥水平为-4 的药对有 20 对,在共现水平为 4 的 134 组药对中,按照 Co\_ratio 值大小排序的 5 组药对分别为芡实-莲须、半枝莲-白花蛇舌草、覆盆子-莲须、覆盆子-芡实、当归-熟地黄。最终选取共现水平高的半枝莲-白花蛇舌草作为治疗 SLE 的潜在药对。





**Figure 1.** Identification of potential herb pairs and GO and KEGG enrichment analysis of their targets: (A) Traditional Chinese medicine interaction network; (B) Triangular heatmap of co-occurrence and mutual exclusivity levels of herb pairs; (C) Bubble plot of GO Biological Process enrichment analysis of potential targets of *Scutellaria barbata-Hedyotis diffusa*; (D) Bubble plot of GO Cellular Component enrichment analysis of potential targets of *Scutellaria barbata-Hedyotis diffusa*; (E) Bubble plot of GO Molecular Function enrichment analysis of potential targets of *Scutellaria barbata-Hedyotis diffusa*; (F) Bubble plot of KEGG pathway enrichment analysis of potential targets of *Scutellaria barbata-Hedyotis diffusa*

**图 1.** 确定潜在药对并对药对靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析: (A) 中药相互作用网络; (B) 中药药对共现水平和互斥水平三角热图; (C) 半枝莲 - 白花蛇舌草潜在靶点 GO Biological Process 气泡图; (D) 半枝莲 - 白花蛇舌草潜在靶点 GO Cellular Component 气泡图; (E) 半枝莲 - 白花蛇舌草潜在靶点 GO Molecular Function 气泡图; (F) 半枝莲 - 白花蛇舌草潜在靶点 KEGG 潜在通路分析气泡图

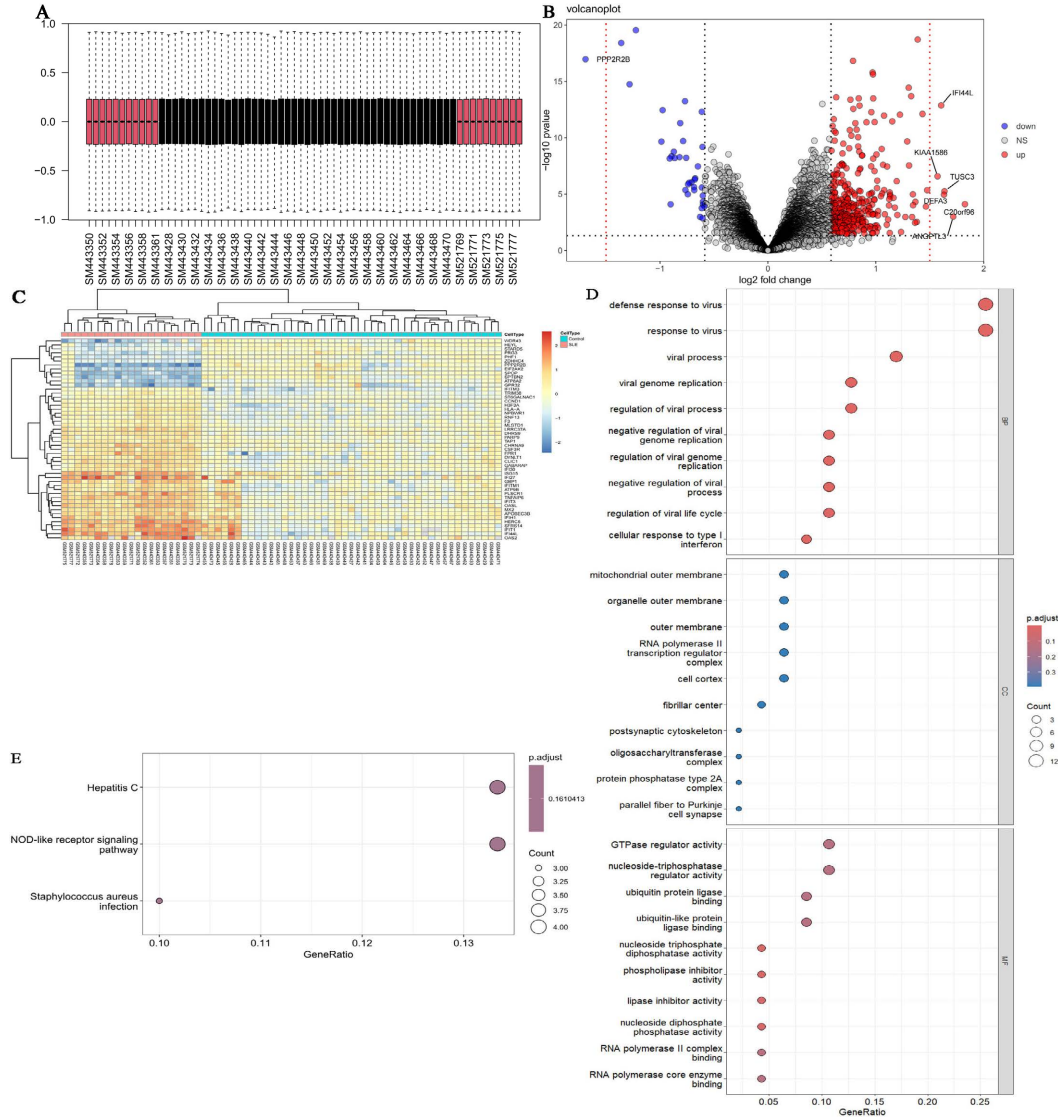
### 3.2. 潜在通路分析

根据设置的筛选条件, 最终在 TCMSP 平台上获得了 36 个候选化合物, 其中来自白花蛇舌草的有 7 种, 来自半枝莲的有 29 种, 槲皮素和豆甾醇为半枝莲和白花蛇舌草共有。随后通过 TCMSP 数据库进行靶点预测, 最后利用 Uniprot 平台 ID 号校正后获得半枝莲 - 白花蛇舌草潜在靶点 132 个。经 DAVID 软件对该药对的作用靶点进行 GO 富集分析后, 最终获得 30 个 GO 生物学过程(Biological Process, BP) (图 1(C))、12 个 GO 细胞成分(Cellular Component, CC) (图 1(D))和 23 个 GO 分子功能(Molecular Function, MF) (图 1(E))。其中 GO 生物学过程主要包括 defense response to virus、negative regulation of viral genome replication 以及 response to virus; GO 细胞成分主要包括 cytoplasm、cytosol 以及 perinuclear region of cytoplasm; GO 分子功能主要包括 protein binding、double-stranded RNA binding 以及 N-formyl peptide receptor activity。KEGG 通路分析共获得 28 条通路(图 1(F)), 主要包括 Human papillomavirus infection、Hepatitis C 以及 Epstein-Barr virus infection。

### 3.3. 差异表达分析

从 GEO 数据库中下载 GSE20864 文件后, 对原始数据文件进行注释与校正: 去除一个探针对应多个分子的基因探针, 若多个探针对应同一分子, 则仅保留信号值最高的探针。然后, 通过箱式图(图 2(A))查看样本均一化处理情况。接着使用“Limma”包进行正常组和 SLE 血浆转录组差异表达分析, 并通过火

山图(图 2(B))和热图(图 2(C))可视化结果。在数据集的 14,528 个基因中, 共筛选出 56 个差异表达基因 (DEGs)。对差异表达的基因进行 GO 富集分析(图 2(D)), 最终获得 26 个 GO 生物学过程、33 个 GO 细胞成分和 42 个 GO 分子功能。其中 GO 生物学过程主要包括 defense response to virus、response to virus 以及 viral process; GO 细胞成分主要包括 mitochondrial outer membrane、organelle outer membrane 以及 outer membrane; GO 分子功能主要包括 GTPase regulator activity、nucleoside-triphosphatase regulator activity 以及 ubiquitin protein ligase binding。KEGG 通路分析获得 3 条有效通路(图 2(E)), 主要包括 Hepatitis C、NOD-like receptor signaling pathway 以及 Staphylococcus aureus infection。

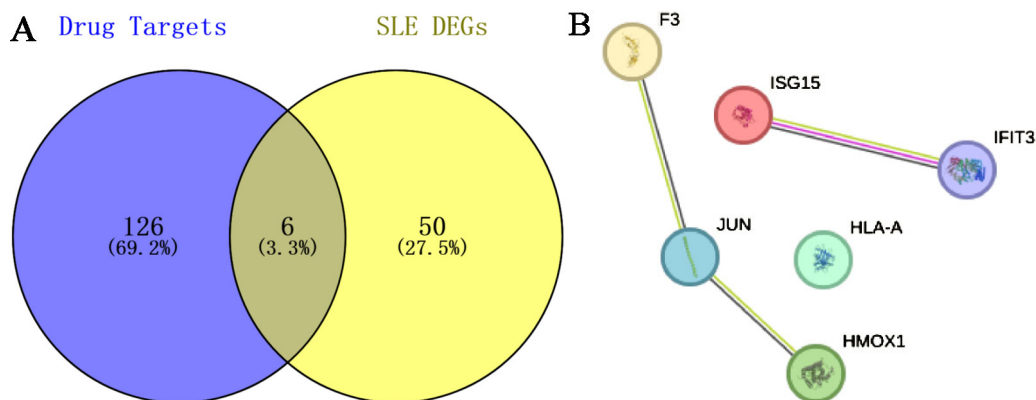


**Figure 2.** Selection of an appropriate dataset for differential expression analysis and GO and KEGG enrichment analysis of differentially expressed genes: (A) Boxplot of sample normalization in the GSE20864 dataset; (B) Volcano plot of gene distribution in the GSE20864 dataset; (C) Heatmap of the most significantly differentially expressed genes; (D) Integrated bubble plot of GO enrichment analysis of differentially expressed genes; (E) Bubble plot of KEGG pathway enrichment analysis of differentially expressed genes

**图 2.** 选择合适的数据集进行差异表达分析, 并对差异基因进行 GO 和 KEGG 富集分析: (A) GSE20864 数据集样品标准化箱式图; (B) GSE20864 数据集基因分布火山图; (C) 差异表达最显著的部分基因热图; (D) 差异基因 GO 分析三合一气泡图; (E) 差异基因 KEGG 通路分析气泡图

### 3.4. 蛋白互作网络(PPI)的构建

将 56 个差异表达基因(DEGs)与半枝莲 - 白花蛇舌草药对 132 个潜在靶点进行交集, 结果用 VEEN 图可视化(图 3(A)), 最终发现二者存在 6 个共有靶点, 将其作为后续研究的候选靶点, 分别为 HLA-A、IFIT3、ISG15、JUN、HMOX1 和 F3。并利用 STRING 数据库制作 PPI 网络(图 3(B))以反应候选靶点相互作用关系, PPI 结果显示, 网络中共有 6 个基因, 涉及 7 条边。

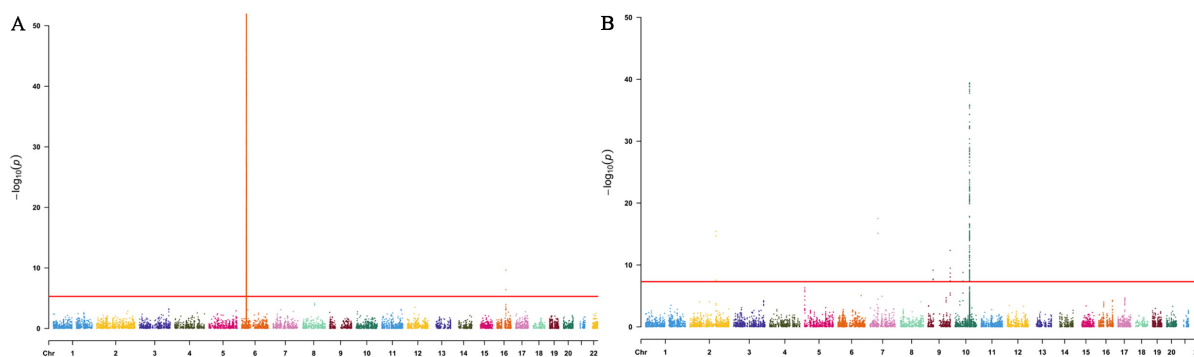


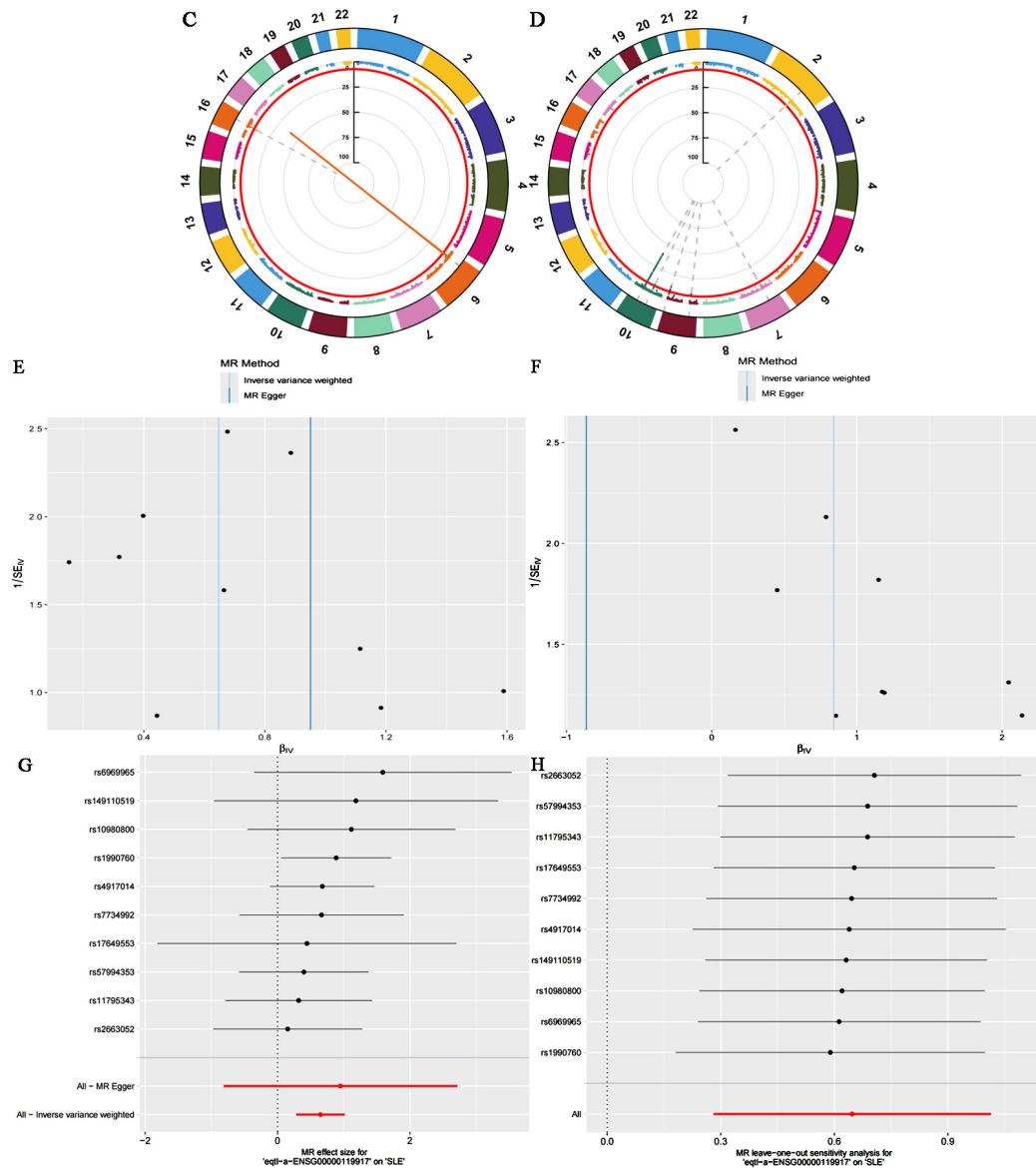
**Figure 3.** Identification of candidate targets for SLE by intersecting the targets of *Scutellaria barbata-Hedyotis diffusa* with differentially expressed genes: (A) Venn diagram of overlapping genes between *Scutellaria barbata-Hedyotis diffusa* targets and differentially expressed genes in the GSE20864 dataset; (B) Protein-protein interaction (PPI) network of overlapping genes between *Scutellaria barbata-Hedyotis diffusa* targets and differentially expressed genes in the GSE20864 dataset

**图 3.** 将半枝莲 - 白花蛇舌草和数据集差异基因进行交集, 确定治疗 SLE 的候选靶点: (A) 半枝莲 - 白花蛇舌草和 GSE20864 数据集差异基因交集基因 VEEN 图; (B) 半枝莲 - 白花蛇舌草和 GSE20864 数据集差异基因交集基因 PPI 蛋白相互作用网络

### 3.5. 孟德尔随机化分析

基于大样本的全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)获取数据, 查询 6 个候选靶点暴露因素数据, 对其中呈现明显峰值的 HLA-A 和 IFIT3 靶点的 GWAS 数据进行可视化: 通过图 4(A)、图 4(B)展示 SNP 的二维坐标位置, 图 4(C)、图 4(D)呈现其环形相对位置。孟德尔随机化(MR)分析中, 逆方差加权(IVW)法结果显示, 靶点 HLA-A、IFIT3 和 ISG15 与 SLE 有因果关系, 且均为 SLE 的保护靶点; 散点图(图 4(E)、图 4(F))进一步验证, 本次 MR 分析符合孟德尔第二定律的随机分组假设。为了验证 MR 结果的可靠性, 对结果进行了敏感性分析, Cochran's Q 检验 P 值均大于 0.5, 说明暴露因素和结局因素之间不存在异质性; 水平多效性检验 P 值均大于 0.05, 说明混杂因素不受干扰; 留一法(LOO)分析结果显示没有显著偏差(图 5(G)、图 5(H))。



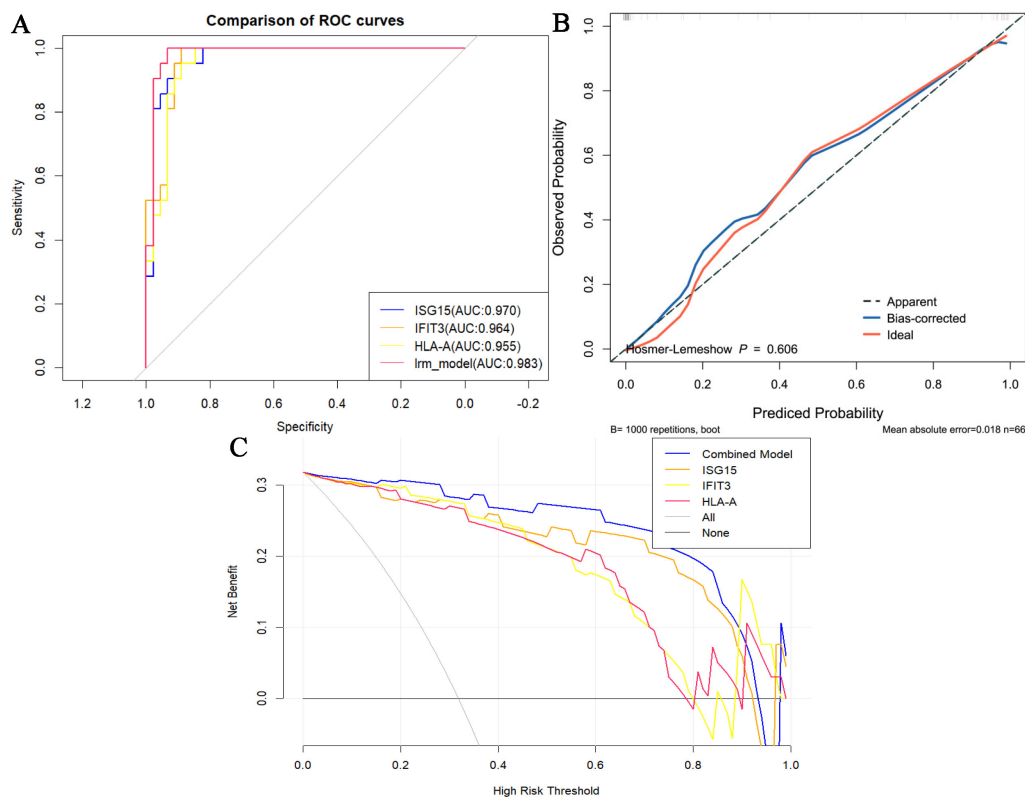


**Figure 4.** Mendelian randomization (MR) analysis of candidate targets to determine their causal relationship with SLE: (A) Manhattan plot of SNP distribution for HLA-A; (B) Manhattan plot of SNP distribution for IFIT3; (C) Circular Manhattan plot of SNP distribution for HLA-A; (D) Circular Manhattan plot of SNP distribution for IFIT3; (E) Funnel plot of MR analysis of IFIT3 on SLE; (F) Funnel plot of MR analysis of ISG15 on SLE; (G) Forest plot of MR analysis of ISG15 on SLE; (H) Leave-one-out sensitivity analysis of IFIT3

**图 4.** 将候选靶点进行 MR 分析以确定其与 SLE 的因果关系: (A) HLA-A 靶点 SNPs 分布曼哈顿图; (B) IFIT3 靶点 SNPs 分布曼哈顿图; (C) HLA-A 靶点 SNPs 分布 Cir-曼哈顿图; (D) IFIT3 靶点 SNPs 分布 Cir-曼哈顿图; (E) IFIT3 对 SLE MR 分析漏斗图; (F) ISG15 对 SLE MR 分析漏斗图; (G) ISG15 对 SLE MR 分析的森林图; (H) IFIT3 留一化敏感性分析

### 3.6. 预测模型的构建

为预测 SLE 的患病率,本研究基于筛选的潜在靶点绘制了诊断列线图。在潜在靶点 ISG15、IFIT3 和 HLA-A 的列线图中,ROC 曲线 AUC 分别为 0.970、0.964 和 0.955(图 5(A)),均大于 0.7,表示列线图的预测精度较高。校正曲线的斜率接近于 1,表示列线图有较高的预测效率(图 5(B))。此外,DCA 的结果显示(图 5(C)),列线图的净收入高于单个因素,同时也表示列线图有较好的预测效果。

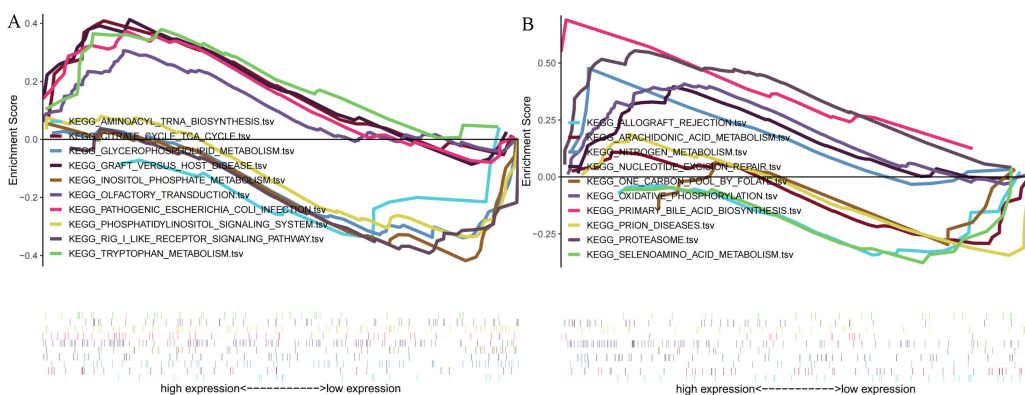


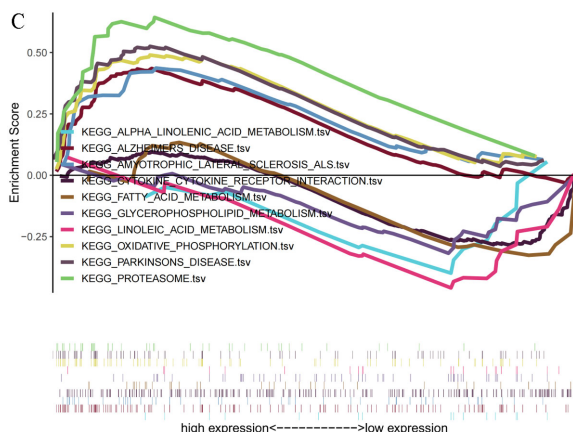
**Figure 5.** Evaluation of the clinical application of potential targets using a nomogram: (A) ROC curve for evaluating the predictive accuracy of the nomogram for potential targets; (B) Calibration curve of the nomogram used to assess the predicted (horizontal axis) and observed (vertical axis) probabilities of SLE; the 45° line represents ideal prediction; (C) Decision curve analysis (DCA) of potential targets

**图 5.** 通过列线图评价潜在靶点的临床应用: (A) 评价潜在靶点列线图预测准确性的 ROC 曲线; (B) 列线图的校准曲线, 用以评价 SLE 的预测(水平坐标)和实际(垂直坐标)概率, 45°代表了理想的预测; (C) 潜在靶点的决策曲线分析(DCA)

### 3.7. 靶点 GSEA 富集分析

通过 GSEA 分析, 可以发现 HLA-A 靶点与 SLE 相关的显著上调基因通路有 21 个, 显著下调基因通路有 19 个, 其中将最显著的 TOP10 通路进行可视化(图 6(A))。同理, IFIT3 靶点与 SLE 相关的显著上调基因通路有 16 个, 显著下调基因通路有 24 个(图 6(B)); ISG15 靶点与 SLE 相关的显著上调基因通路有 22 个, 显著下调基因通路有 18 个(图 6(C))。上调基因通路可作为 SLE 相关的候选通路。





**Figure 6.** GSEA enrichment analysis of selected potential targets to identify significantly upregulated and downregulated pathways; (A) GSEA enrichment analysis of HLA-A; (B) GSEA enrichment analysis of IFIT3; (C) GSEA enrichment analysis of ISG15

**图 6.** 对筛选的潜在靶点进行 GSEA 富集分析, 以显示显著表达的上调和下调通路: (A) HLA-A 靶点 GSEA 富集分析; (B) IFIT3 靶点 GSEA 富集分析; (C) ISG15 靶点 GSEA 富集分析

#### 4. 讨论

SLE 属于自身免疫性疾病, 可对机体多个器官造成损害, 其主要特点是临床异质性——广泛的临床表现反映了其复杂的发病机制[16]。目前现代医学对其发病机制尚不明确。流行病学调查结果显示, SLE 的发病可能与自身产生的免疫性抗体有关。截至目前, 已有超过 116 种抗体被报道与 SLE 相关[17], 这些抗体可作为疾病诊断的重要标志物。细胞层面的研究表明, 线粒体作为主要的细胞“发电站”, 通过控制细胞能量和细胞活性氧的产生, 来控制 and 启动细胞凋亡的程序。一旦线粒体活动异常, 就可能引发人体 T 细胞等免疫细胞功能紊乱[18]。而 T 细胞的活化与 B 细胞自身抗体的产生是人体免疫过程的基础环节, 由此推测, SLE 可能与人体自身对于 T 细胞等相关免疫细胞的激活有关[19] [20]。

在中医学中, 通常将 SLE 划分到“蝴蝶丹”、“茱萸丹”等范畴[21], 但古籍中对 SLE 的病因病机认识不够完善, 这主要是因为 SLE 发病时的症状较多、不够典型[22]。《素问·生气通天论》中认为 SLE 发病的本质是本虚[23]; 《医宗金鉴》中也指出其病情主要是因为人体阴阳平衡被打破, 正气不足, 不能驱邪外出[24]; 《诸病源候论》中提及, “夫人冬月触冒寒毒者……至夏遇热, 其春寒解, 冬温毒始发出于肌肤, 斑烂隐疹如锦文也”, 与 SLE 有着相似的临床表现[25]。名老中医张鹤鸣教授认为, SLE 患者具有“热、瘀、虚”三大特点[26], 即患者内有湿热、瘀血, 同时兼有正气亏虚的表现, 临床表现出症状复杂多变、病程反复等特点。

经数据挖掘, 张鹤鸣教授在治疗 SLE 时, 最常出现的中药前 6 名为黄芪、连翘、楮实子、贯众、白花蛇舌草、半枝莲, 治以清热解毒、活血化瘀、补助正气[27], 其中共现水平高且具有统计学意义的药对为半枝莲-白花蛇舌草。半枝莲为唇形黄芩属植物, 性寒, 味辛、苦, 归肝、肾经[28]; 白花蛇舌草为茜草科植物, 性寒, 味苦、甘, 归胃、大肠、小肠经[29], 两药合用共同发挥清热解毒、抗菌抗癌的功效[30]。随着科学技术的不断发展, 对中药的研究正逐渐转向其化学成分层面。现代药理学研究表明, 半枝莲全草化学成分中主要含有黄芩素、黄芩素苷、红花素以及异红花素[31], 其中黄芩素被认为有调节人体内辅助性 T 细胞/调节性 T 细胞比值平衡的作用[32]; 红花素则通过抑制 Janus 激酶 1 的信号转导, 实现对大鼠 T 细胞免疫功能的抑制作用[33]。白花蛇舌草主要化学成分包括黄酮类、萜类、蒽醌类、多糖类、苯丙素及香豆素[34]。二者以药对的形式配伍, 更能发挥出其治疗作用。Gong 等[35]的研究提示, 半枝莲可以通过降低体内 IL-6/10/17、叉头蛋白 P3 (Forkhead Box Protein 3, FOXP3)等水平, 调节人体的免疫水平。

白花蛇舌草中黄酮类物质作为肽基疫苗的有效佐剂来诱导特异性免疫反应,其治疗 SLE 机制可能与 TLR 信号的刺激和免疫抑制因子的调节有关[36] [37]。

通过生物信息学结合 GEO 数据库对 SLE 相关数据深度挖掘,并与半枝莲-白花蛇舌草作用靶点进行交集,最终预测 3 个与 SLE 密切相关的基因靶点,它们可能在疾病的发生过程中起到重要的作用,分别是 HLA-A、IFIT3 和 ISG15。值得注意的是,本研究通过孟德尔随机化分析,发现上述靶点均表现为“保护性靶点”(OR < 1)。这提示这些基因可能通过增强免疫调控、抑制过度炎症反应或维持免疫稳态,从而在 SLE 发生发展过程中发挥负向调节作用。HLA-A 具有高度的多态性,迄今已鉴定出超过 15,586 种 HLA 分子[38],该靶点能与包括刺突蛋白、膜蛋白在内的多种来源的蛋白结合,形成的蛋白结合体可活化 CD8<sup>+</sup>T 细胞,发挥人体的自身免疫功能[39]。IFIT3 靶点属于 IFIT 家族蛋白,该家族由 IFIT 基因的 4 个亚基组成(IFIT1, IFIT2, IFIT3/4, IFIT5),各个成员皆有独特的结构模式,即四肽重复序列(TPR),均可在细胞中产生蛋白质复合物发挥其生理功能[40]。IFIT3 在抗反应病毒免疫和先天免疫中起到重要作用,通过激活人体免疫细胞,造成人体自身免疫性疾病[41]。研究表明,IFIT3 在登革病毒、水泡口炎病毒等多种病毒感染中发挥着抗病毒作用[42],提示其在调节人体自身免疫系统中发挥重要作用。ISG15 蛋白属于泛素样蛋白,主要通过与其靶蛋白上的赖氨酸(K)残基以共价键结合的方式发挥作用,即 ISG15 化修饰(ISGylation) [43]。研究表明,黑色素瘤分化相关基因 5 (Melanoma Differentiation Associated Gene 5, MDA5) 的 ISG15 化修饰促进其寡聚化和先天性免疫的激活,对于其介导的 I 型干扰素的先天性免疫反应至关重要[44]。同时,ISG15 靶点可能是调控宿主抵抗 PEDV 感染的关键调节因子[45],提示其可能影响人体免疫细胞的生成发挥其免疫功能。

此外,本研究采用的网络药理学方法虽可从系统层面揭示“多成分-多靶点-多通路”的作用机制,但其仍依赖于数据库预测和算法推断,存在一定局限性:不同数据库之间的数据整合可能存在偏倚,靶点预测结果缺乏实验验证支撑,且难以准确反映体内真实的药物代谢过程及剂量-效应关系。同时,本研究所使用的 GEO 数据集样本量相对有限,可能影响差异基因筛选及后续分析结果的稳定性与可靠性。尽管本研究通过生物信息学方法进行了一定程度的数据标准化处理,但小样本量仍可能降低统计效能,从而增加假阳性或假阴性结果的风险。因此,未来研究应进一步结合大样本数据进行验证。

同时,本研究还存在以下不足:1) 大数据是挖掘潜在信息的基础。由于数据量的限制,结果可能有偏差。2) 剂量是中药疗效的关键,本研究主要讨论老中医治疗 SLE 常用药物和有效药对,但剂量的研究意义不大,本研究没有深入挖掘。3) 虽然得到了共现度较高的药对,经 ROC 曲线预测具有很好的临床疗效,但未进行动物实验,后期仍然需要实验数据支撑。

## 参考文献

- [1] Siegel, C.H. and Sammaritano, L.R. (2024) Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *JAMA*, **331**, 1480-1491. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.2315>
- [2] Ocampo-Piraquive, V., Nieto-Aristizábal, I., Cañas, C.A. and Tobón, G.J. (2018) Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: Causes, Predictors and Interventions. *Expert Review of Clinical Immunology*, **14**, 1043-1053. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2018.1538789>
- [3] Tunnicliffe, D.J., Singh-Grewal, D., Kim, S., Craig, J.C. and Tong, A. (2015) Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care & Research*, **67**, 1440-1452. <https://doi.org/10.1002/acr.22591>
- [4] Mohan, C., Zhang, T. and Putterman, C. (2023) Pathogenic Cellular and Molecular Mediators in Lupus Nephritis. *Nature Reviews Nephrology*, **19**, 491-508. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00722-z>
- [5] Zucchi, D., Elefante, E., Schilirò, D., Signorini, V., Trentin, F., Bortoluzzi, A., et al. (2022) One Year in Review 2022: Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **40**, 4-14. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/nolysy>

- [6] Walling, H.W. and Sontheimer, R.D. (2009) Cutaneous Lupus Erythematosus: Issues in Diagnosis and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, **10**, 365-381. <https://doi.org/10.2165/11310780-000000000-00000>
- [7] 卢露露, 曾文静, 朱春香, 等. 持续质量改进护理模式降低系统性红斑狼疮患者疼痛程度及并发症发生率的效果[J/OL]. 中国典型病例大全, 1-7. <https://doi.org/10.20256/j.cnki.zgdxbl.20260313.006>, 2026-03-30.
- [8] Téllez Arévalo, A.M., Quaye, A., Rojas-Rodríguez, L.C., Poole, B.D., Baracaldo-Santamaría, D. and Tellez Freitas, C.M. (2022) Synthetic Pharmacotherapy for Systemic Lupus Erythematosus: Potential Mechanisms of Action, Efficacy, and Safety. *Medicina*, **59**, Article No. 56. <https://doi.org/10.3390/medicina59010056>
- [9] Xu, J. and Wang, S. (2024) Successful Complementary Therapy with Chinese Herbal Medicine in a Patient with Refractory Symptoms from Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report. *Explore*, **20**, 138-142. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2023.06.010>
- [10] Wu, Z., Peng, S. and Zhou, L. (2023) Visualization of Traditional Chinese Medicine Formulas: Development and Usability Study. *JMIR Formative Research*, **7**, e40805. <https://doi.org/10.2196/40805>
- [11] Jiang, P., Yao, C. and Guo, D. (2024) Traditional Chinese Medicine for the Treatment of Immune-Related Nephropathy: A Review. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **14**, 38-66. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.11.006>
- [12] Tian, R., Yuan, L., Huang, Y., Zhang, R., Lyu, H., Xiao, S., et al. (2023) Perturbed Autophagy Intervenes Systemic Lupus Erythematosus by Active Ingredients of Traditional Chinese Medicine. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 1053602. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1053602>
- [13] Zhu, B.Y., Liu, Z.C., Zhao, Z.X., Huang, H.P., Zhang, N., Xia, J., et al. (2024) Pharmacological Mechanism of Chinese Medicine in Systemic Lupus Erythematosus: A Narrative Review. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **31**, 157-169. <https://doi.org/10.1007/s11655-024-3762-0>
- [14] Udhaya Kumar, S., Thirumal Kumar, D., Siva, R., George Priya Doss, C., Younes, S., Younes, N., et al. (2020) Dysregulation of Signaling Pathways Due to Differentially Expressed Genes from the B-Cell Transcriptomes of Systemic Lupus Erythematosus Patients—A Bioinformatics Approach. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **8**, Article No. 276. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00276>
- [15] Liu, Y., Tu, Z., Zhang, X., Du, K., Xie, Z. and Lin, Z. (2022) Pathogenesis and Treatment of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article ID: 998328. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.998328>
- [16] Poznyak, A.V., Orekhov, N.A., Churov, A.V., Starodubtseva, I.A., Beloyartsev, D.F., Kovyayeva, T.I., et al. (2024) Mitochondrial Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Insights and Therapeutic Potential. *Diseases*, **12**, Article No. 226. <https://doi.org/10.3390/diseases12090226>
- [17] Davis, L.S., Hutcheson, J. and Mohan, C. (2011) The Role of Cytokines in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **31**, 781-789. <https://doi.org/10.1089/jir.2011.0047>
- [18] Montoya, T., Castejón, M.L., Muñoz-García, R. and Alarcón-de-la-Lastra, C. (2021) Epigenetic Linkage of Systemic Lupus Erythematosus and Nutrition. *Nutrition Research Reviews*, **36**, 39-59. <https://doi.org/10.1017/s0954422421000287>
- [19] Li, H., Boulougoura, A., Endo, Y. and Tsokos, G.C. (2022) Abnormalities of T Cells in Systemic Lupus Erythematosus: New Insights in Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Journal of Autoimmunity*, **132**, Article ID: 102870. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102870>
- [20] He, J., Liu, D., Jiang, L., Chen, M., Ling, X., Dong, M., et al. (2025) A Novel IgD-Fc $\delta$ R Blocker, IgD-Fc-Ig Fusion Protein, Effectively Alleviates Abnormal Activation of T Cells the Disease Progression in Systemic Lupus Erythematosus. *Biochemical Pharmacology*, **237**, Article ID: 116930. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.116930>
- [21] Wang, M., Zhang, Y., Zhai, Y., Li, H., Xie, Z. and Wen, C. (2024) The Mechanism of Langchuangding in Treatment of Systemic Lupus Erythematosus via Modulating TLR7-IRF7-IFN $\alpha$  Pathway. *Heliyon*, **10**, e26022. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26022>
- [22] 赵天琛, 于静, 金明秀. 中西医治疗系统性红斑狼疮的研究进展[J]. 中外医学研究, 2024, 22(17): 176-179.
- [23] 赵今朝, 于静, 金明秀. 基于“正气存内, 邪不可干”理论从扶脾益肾论治系统性红斑狼疮[J]. 云南中医中药杂志, 2026, 47(3): 37-40.
- [24] 黄淑洁, 程宏斌. 基于“审症求因”探析系统性红斑狼疮从痹论治的理论机制[J]. 基层中医药, 2025, 4(3): 58-63.
- [25] 何家颖, 刘明岭, 王馨玉, 等. 基于热毒血瘀理论探讨系统性红斑狼疮活动期的中医认识[J]. 四川中医, 2023, 41(1): 35-39.
- [26] 吴宏基, 高敏, 徐炎, 等. 丁樱从阴火、伏火、火毒辨治系统性红斑狼疮经验[J]. 中医杂志, 2026, 67(4): 365-369.
- [27] 唐慧琼, 刘良丽. 刘良丽教授治疗肺结节常用中药药对总结[J]. 亚太传统医药, 2025, 21(8): 99-103.
- [28] 牛国晓, 李洁. 半枝莲抗肿瘤机制研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(2): 231-233.

- [29] 李玲娟, 黄冠江, 林葆睿, 等. 基于网络药理学、分子对接探讨夏枯草-猫爪草-白花蛇舌草防治喉癌的作用机制[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2026, 34(1): 29-39.
- [30] 喻春霞, 张雅静, 刘雯, 等. 白花蛇舌草和半枝莲抗宫颈癌的实验研究文献分析[J]. 实用中西医结合临床, 2025, 25(3): 9-15.
- [31] 林靖怡, 刘韶松, 明艳林. 半枝莲化学成分及药理活性研究进展(综述) [J]. 亚热带植物科学, 2015, 44(1): 77-82.
- [32] 尹占良, 夏新婷, 胡营斌, 等. 汉黄芩素调节磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶/核因子  $\kappa$ B 信号通路对慢性阻塞性肺疾病大鼠辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞平衡的影响[J]. 安徽医药, 2024, 28(8): 1523-1528.
- [33] 掌琳惠, 马元婧, 缪蓉, 等. 养阴清热方通过下调 JAK/STAT 信号通路调节 Treg/Th17 平衡的实验研究[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(9): 810-818.
- [34] Yao, H., Wang, D., Ye, J., Cong, H. and Yu, B. (2025) Investigation on the Antitumor Effects of Fisetin Extracted from *Hedyotis diffusa* Willd Based on Network Pharmacology and Experimental Validation. *Journal of Ethnopharmacology*, **353**, Article ID: 120288. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120288>
- [35] Song, Y., Huang, H., Chang, C.Y., Lee, H., Liu, C., Lo, H., *et al.* (2020) A Potential Herbal Adjuvant Combined with a Peptide-Based Vaccine Acts against HPV-Related Tumors through Enhancing Effector and Memory T-Cell Immune Responses. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 62. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00062>
- [36] Xu, L., Li, Y., Ji, J., Lai, Y., Chen, J., Ding, T., *et al.* (2022) The Anti-Inflammatory Effects of *Hedyotis diffusa* Willd on SLE with STAT3 as a Key Target. *Journal of Ethnopharmacology*, **298**, Article ID: 115597. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115597>
- [37] Sargent, C.A., Dunham, I. and Campbell, R.D. (1989) Identification of Multiple HTF-Island Associated Genes in the Human Major Histocompatibility Complex Class III Region. *The EMBO Journal*, **8**, 2305-2312. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1989.tb08357.x>
- [38] Andryushkina, A.V., Ananeva, A., Gusev, O. and Shagimardanova, E.I. (2024) Discovery of the Novel *HLA-A*\*33:256 Allele, a Variant of *HLA-A*\*33:03:01:01, by Next-Generation Sequencing. *HLA*, **103**, e15335. <https://doi.org/10.1111/tan.15335>
- [39] Grinde, B., Gayorfar, M. and Rinaldo, C.H. (2007) Impact of a Polyomavirus (BKV) Infection on mRNA Expression in Human Endothelial Cells. *Virus Research*, **123**, 86-94. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2006.08.005>
- [40] Wu, R., Yang, H. and Liu, C. (2025) IFIT3: A Crucial Mediator in Innate Immunity and Tumor Progression with Therapeutic Implications. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1515718. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1515718>
- [41] Wong, M.T. and Chen, S.S. (2014) Emerging Roles of Interferon-Stimulated Genes in the Innate Immune Response to Hepatitis C Virus Infection. *Cellular & Molecular Immunology*, **13**, 11-35. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.127>
- [42] Yang, L., Du, X., Hu, Y., Wu, Z. and Bao, W. (2025) Insight into Mechanism of ALKBH5-Mediated N6-Methyladenosine (m6A) Regulating Porcine Epidemic Diarrhea Virus Infection in IPEC-J2 Cells. *International Journal of Biological Macromolecules*, **310**, Article ID: 143501. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.143501>
- [43] Malakhov, M.P., Malakhova, O.A., Kim, K.I., Ritchie, K.J. and Zhang, D. (2002) UBP43 (USP18) Specifically Removes ISG15 from Conjugated Proteins. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 9976-9981. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109078200>
- [44] Sarkar, L., Liu, G., Acharya, D., Zhu, J., Sayyad, Z. and Gack, M.U. (2025) MDA5 ISGylation Is Crucial for Immune Signaling to Control Viral Replication and Pathogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **122**, e2420190122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2420190122>
- [45] Chen, P., Zhu, J., Yu, J., Liu, R., Lao, M., Yu, L., *et al.* (2022) Porcine Epidemic Diarrhea Virus Strain Fjzz1 Infection Induces Type I/III IFNs Production through RLRs and TLRs-Mediated Signaling. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 984448. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984448>