基于网络药理学和分子对接探讨雷公藤防治强直性脊柱炎作用机制

刘亚婧，高文风，高双双

山东第二医科大学附属医院风湿免疫科，山东 潍坊 261031

［摘要］**目的：**基于网络药理学与分子对接探讨雷公藤防治强直性脊柱炎（AS）的作用机制。**方法：**利用TCMSP数据库检索雷公藤的化学成分；使用Pharmmapper数据库预测其化学成分的作用靶点；通过CTD，Genecard数据库筛选获得AS作用靶点；String数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用网络（PPI）并进行网络拓扑分析；通过Cytoscape软件hubba插件六种算法筛选核心靶点；通过Metascape数据库对靶点进行GO和KEGG富集分析；利用Cytoscape软件对雷公藤治疗关键靶点和信号通路进行可视化分析，并构建中药核心成分-核心靶点-核心信号通路网络；利用Discovery Studio Client 19.1.0软件进行分子对接。**结果：**雷公藤中调节自噬防治AS的活性成分为Tripchlorolide，Salazinic acid，Triptoditerpenic acid B，Triptofordin C2，Triptofordin F2；其核心靶点为白蛋白（ALB），基质金属蛋白酶9（MMP9），类胰岛素生长因子1（IGF1），雌激素受体1（ESR1），热休克蛋白90α型1（HSP90AA1），基质金属蛋白酶2（MMP2），丝裂原活化蛋白激酶1（MAPK1）等；主要的信号传导途径包括：磷脂酰肌醇3-激酶与蛋白激酶B（PI3K/AKT）的相互作用路径、针对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的抗性机制、MAPK的信号传递路径、白细胞介素-17（IL-17）的信号网络以及辅助性T细胞17（Th17）的信号传导途径。**结论：**雷公藤可能通过影响酶联受体蛋白信号传导途径和炎症反应，从而达到防治AS作用。

［关键词］强直性脊柱炎；雷公藤；网络药理学；分子对接；作用机制
［中图分类号］R285 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2025）09-0195-09
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2025.09.036

Exploration of Mechanism of Tripterygium Wilfordii Radix in Preventing and Treating Ankylosing Spondylitis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

LIU Yajing, GAO Wenfeng, GAO Shuangshuang

Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang Shandong 261031, China

Abstract: Objective: To explore the mechanism of Tripterygium Wilfordii Radix in preventing and treating ankylosing spondylitis (AS) based on network pharmacology and molecular docking. **Methods:** The chemical components of Tripterygium Wilfordii Radix were retrieved from the TCSMP database. The targets of its chemical components were predicted using the Pharmmapper database. AS-related targets were screened through the CTD and Genecard databases. The protein-protein interaction(PPI) network was constructed and analyzed topologically using the String database. Core targets were screened using six algorithms in the hubba plugin of Cytoscape software. GO and KEGG enrichment analyses of the targets were conducted using the Metascape database. The core component-core target-core signaling pathway network of Chinese medicinals was constructed via the Cytoscape software, by visualization and analysis of key targets and signaling pathways of Tripterygium Wilfordii Radix. Molecular docking was

［收稿日期］2024-11-12
［修回日期］2025-02-25
［基金项目］潍坊市卫健委中医药科研项目（WFZYY2022-4-026）
［作者简介］刘亚婧（1988-），女，主治医师，E-mail：461347822@qq.com。
［通信作者］高双双（1995-），女，护师，E-mail：529152134@qq.com。

performed via Discovery Studio Client 19.1.0 software. **Results**: The active components of Tripterygium Wilfordii Radix that regulate autophagy to prevent and treat AS are Tripchlorolide, Salazinic acid, Triptoditerpenic acid B, Triptofordin C2, and Triptofordin F2. The core targets include serum albumin (ALB), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), insulin-like growth factor 1 (IGF1), estrogen receptor (ESR1), the heat shock protein 90α family A member 1 (HSP90AA1), matrix metalloproteinase 2 (MMP2), and mitogen-activated protein kinase (MAPK1). The main signaling pathways include the phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B (PI3K/AKT) interaction pathway, resistance mechanisms to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, MAPK1 signaling pathways, the interleukin-17 (IL-17) signaling network, and T-helper 17 (Th17) signaling pathways. **Conclusion**: Tripterygium Wilfordii Radix may prevent and treat AS by affecting enzyme-linked receptor protein signaling pathways and inflammatory responses.

Keywords: Ankylosing spondylitis; Tripterygium Wilfordii Radix; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

强直性脊柱炎(AS)表现为慢性全身炎症与骨化过程，是一种特定的自身免疫性疾病[1]。AS典型临床表现为严重的背部疼痛和脊柱僵硬，最终导致脊柱和骨盆融合，致使患者失去活动性，给生活带来严重不便[2]。AS患病人数日益增加，且患病群体多为青壮年男性，这给社会带来了严重的负担[3-5]。近年来，多项研究表明AS发生和发展是由多种原因所引起，包括感染、环境诱因和遗传易感性，尤其是免疫功能紊乱[6-7]，但是其作用机制尚不得知。AS归属于中医龟背风、骨痹、肾痹等范畴，其主要病机为肾虚督寒，风、寒、湿、邪气入侵体内，致使外内邪气结合，导致气血不畅发生肾虚督寒[8-9]。雷公藤为传统医学中一种常用药材，其主要的作用为活血化瘀、清热解毒、消肿散结等[10]。雷公藤含有多种生物活性成分，包括生物碱、二萜、三萜和苷类，这些成分展现了抗炎[11-12]、抗肿瘤、保护肾脏[13-14]、免疫调控[15-16]等效果。网络药理学通过构建具有整体性和系统性特征的“疾病-靶点-化学成分”相互作用网络，可以从多个层面解释中药化合物的作用机制[17]。在传统中药与现代药理学相结合的背景下，本探究采用网络药理学的视角结合分子对接的精密手段，深度挖掘雷公藤在对抗AS中的隐性疗效机制及关键生物活性因子。

1 方法

1.1 雷公藤活性成分和靶点预测 利用TCMSP(传统中医药系统药理学数据库与分析平台，https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php)资源，挖掘雷公藤中的活性成分，定位口服生物利用度(OB)不低于30%且药物相似性(DL)值在0.18以上的成分，下载成分的2D或3D结构(以SDF格式)，构建出雷公藤成分资料库，将其化学成分的SDF结构数据导入Pharmmapper(http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/)系统，执行逆向药效团匹配，应选择“仅限人类蛋白质靶点”，此后通过Uniprot(https://beta.unipr ot.org/)平台，完成从靶点到基因名的转换，锁定其关键活性成分的预期作用靶点。

1.2 雷公藤治疗疾病的潜在靶点交集图 通过在CTD数据库与Genecard数据库中(http://ctdbase.org/；https://www.genecards.org/)，以“AS”为核心关键词的深度挖掘，精确定位了一系列与该疾病密切相关的生物靶标。采用微生信分析平台的高级分析工具(http://www.bioinformatics.com.cn/)，将雷公藤中甄选出的关键活性成分的生物作用谱与上述疾病靶标进行交叉对比分析，此种韦恩图的可视化分析方法，识别出了二者之间的共同作用点，为其作为治疗手段提供了强有力的靶向理论支撑。

1.3 绘制雷公藤治疗疾病靶点网络图和蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI) 利用Cytoscape 3.7.1这种强大的可视化分析平台，构建并解析了雷公藤活性分子与AS治疗相关交集靶点间的精细网络关系图，为进一步深入研究，采取String数据库(https://cn.string-db.org/)作为分析工具，绘制了PPI网络图。此网络图随后在Cytoscape环境中展开了拓扑结构探讨。以Hubba插件中MCC、MNC、EPC、Degree与

Closeness，甄选出各自算法下排名前十的最关键靶点[16]。随后将其疾病关键靶点、中药及活性成分在Cytoscape 3.7.1网络分析软件中，立足于“绘制中药-活性成分-疾病”构建了一个多层次的靶点网络模型。

1.4 富集分析 将这些关键靶点提交至Metascape这一综合性生物信息学平台（https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1 ），以进行深入的GO功能注释及KEGG通路富集分析。GO分析从3个维度——分子功能（MF）、生物学进程（BP）与细胞组分（CC），全方位解析了靶点的生物学属性；而KEGG通路分析则聚焦于揭示雷公藤在调控AS病理过程中的潜在信号传导网络，从而精准定位其治疗作用的分子路径。

1.5 分子对接 从PDB蛋白数据库（http://www.pdb.org/）中，定位并下载了对AS自噬机制而言，较为关键的受体蛋白高精度晶体结构，随后精细剔除了结构中的溶剂分子，以确保受体蛋白的形态达到最优状态。从TCMSP数据库中，获取了具有活性的天然产物化合物的二维结构信息。应用Discovery Studio Client 19.1.0软件，通过“Small Molecules”菜单中的“Prepare Ligand”功能，对这些小分子化合物进行了预处理，启动“Receptor-Ligand Interactions”下的LibDock工具，执行分子对接分析，此过程模拟了化合物与受体蛋白的结合场景，借助于LibCode Score评分系统，得以量化评估二者结合的紧密程度，预测其结合活性。

2 结果

2.1 雷公藤活性成分及预测靶点 见表1。依据TCMSP数据库中设定的中药活性成分筛选标准，精挑细选出雷公藤中的有效成分共计51种；使用Pharmmapper数据库的智能预测，剔除了重合的靶点信息，锁定雷公藤可能作用的治疗靶点271个。

表1 雷公藤活性成分

Mol ID	Molecule Name	OB(%)	DL
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75
MOL003182	(+)-Medioresinol di-*O*-beta-*D*-glucopyranoside_qt	60.69	0.62
MOL003184	81827-74-9	45.42	0.53
MOL003185	(1R,4aR,10aS)-5-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-7-isopropyl-8-methoxy-1,4a-dimethyl-4,9,10,10a-tetrahydro-3H-phenanthren-2-one	48.84	0.38

续表1 雷公藤活性成分

Mol ID	Molecule Name	OB(%)	DL
MOL003187	triptolide	51.29	0.68
MOL003188	Tripchlorolide	78.72	0.72
MOL003189	WILFORLIDE A	35.66	0.72
MOL003192	Triptonide	67.66	0.70
MOL003196	Tryptophenolide	48.50	0.44
MOL003198	5 alpha-Benzoyl-4 alpha-hydroxy-1 beta, 8 alpha-dinicotinoyl-dihydro-agarofuran	35.26	0.72
MOL003199	5,8-Dihydroxy-7-(4-hydroxy-5-methyl-coumarin-3)-coumarin	61.85	0.54
MOL003206	Canin	77.41	0.33
MOL003208	Celafurine	72.94	0.44
MOL003209	Celallocinnine	83.47	0.59
MOL003210	Celapanine	30.18	0.82
MOL003211	Celaxanthin	47.37	0.58
MOL003217	Isoxanthohumol	56.81	0.39
MOL003222	Salazinic acid	36.34	0.76
MOL003224	Tripdiotolnide	56.40	0.67
MOL003225	Hypodiolide A	76.13	0.49
MOL003229	Triptinin B	34.73	0.32
MOL003231	Triptoditerpenic acid B	40.02	0.36
MOL003232	Triptofordin B1	39.55	0.84
MOL003233	Triptofordin B2	107.71	0.76
MOL003234	Triptofordin C2	30.16	0.76
MOL003235	Triptofordin D1	32.00	0.75
MOL003236	Triptofordin D2	30.38	0.69
MOL003238	Triptofordin F1	33.91	0.60
MOL003239	Triptofordin F2	33.62	0.67
MOL003241	Triptofordin F4	31.37	0.67
MOL003242	Triptofordinine A2	30.78	0.47
MOL003244	Triptonide	68.45	0.68
MOL003245	Triptonoditerpenic acid	42.56	0.39
MOL003248	Triptonoterpene	48.57	0.28
MOL003266	21-Hydroxy-30-norhopan-22-one	34.11	0.77
MOL003267	Wilformine	46.32	0.20
MOL003278	salaspermic acid	32.19	0.63
MOL003279	99694-86-7	75.23	0.66
MOL003280	TRIPTONOLIDE	49.51	0.49
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL000211	Mairin	55.38	0.78
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
MOL002058	40957-99-1	57.20	0.62
MOL003283	(2R,3R,4S)-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methoxy-2,3-dimethylol-tetralin-6-ol	66.51	0.39
MOL004443	Zhebeiresinol	58.72	0.19

续表1　雷公藤活性成分

Mol ID	Molecule Name	OB(%)	DL
MOL005828	nobiletin	61.67	0.52
MOL007415	[(2S)-2-[[(2S)-2-(benzoylamino)-3-phenylpropanoyl]amino]-3-phenylpropyl] acetate	58.02	0.52
MOL007535	(5S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(1R,4R)-4-ethyl-1,5-dimethylhexyl]-10,13-dimethyl-2,4,5,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,6-dione	33.12	0.79
MOL009386	3,3′-bis-(3,4-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy)-2H-1-benzopyran	52.11	0.54
MOL011169	Peroxyergosterol	44.39	0.82

2.2　雷公藤治疗AS的潜在靶点交集图　见图1。使用CTD与Genecard数据库以Ankylosing Spondylitis为关键词搜索，去除重复项，获得AS疾病靶点2 274个。将活性成分靶点和AS基因靶点分别输入至微生物信息学分析平台，构建了韦恩图，得到共同靶点63个。

2.3　成分-疾病靶点网络与PPI　采用Cytoscape 3.7.1这一强大的可视化工具，绘制活性成分-疾病靶点网络，将雷公藤针对AS治疗的63个关键靶标融入其中，见图2。图3则聚焦于雷公藤防治AS的PPI网络，其构造包含113个节点与1 270条边，构造出一

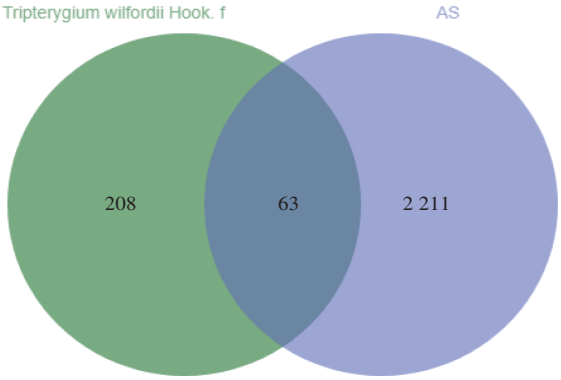
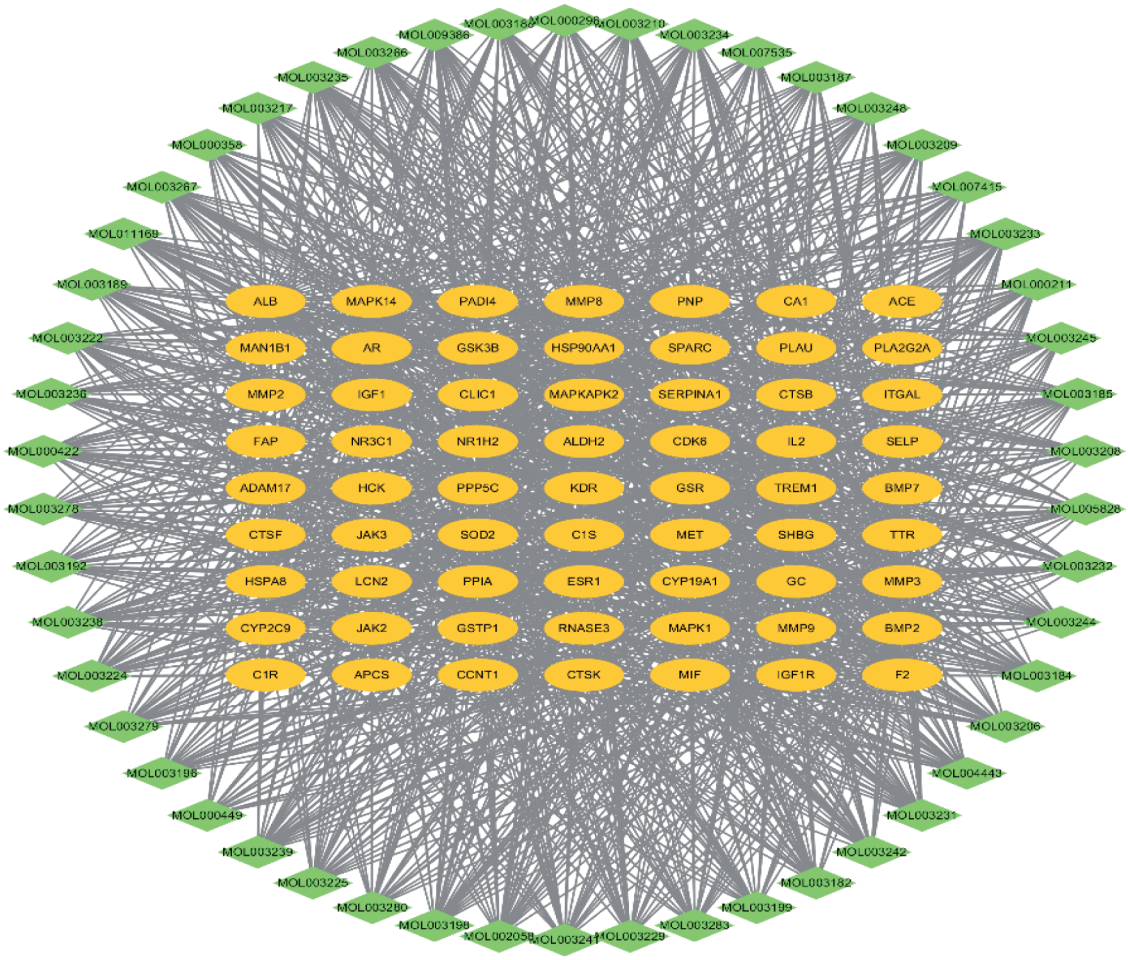


图1　雷公藤活性成分靶点和AS基因靶点交集图



注：外侧为雷公藤化学成分，内侧黄色方框代表预测靶点。

图2　成分-疾病关键靶点网络图

个错综复杂的交互图景。网络的Degree值中位数为24；使用Hubba插件中MCC、MNC、EPC、Degree、Betweenness与Closeness六种算法，细致分析网络后，锁定了排名前10的靶点，将其视为雷公藤对AS发挥疗效的核心关键，详情请参见图4。图中的圆点象征着各个靶点，而色彩的深浅——以红色为最，恰如其分地揭示了各靶点在相互作用网络中的关联强度。选网络中排名前10位靶点确定为雷公藤防治AS的主要靶点，见图4。圆圈标识靶标，其色泽愈偏红，表明与其余靶点的联系愈紧密，以六项算法筛选的核心靶标为依据，巧妙地构建了韦恩图，直观地展示了这些算法识别结果的交集。通过此独特的视角，定位了六个核心靶点，分别为：白蛋白(ALB)，基质金属蛋白酶9(MMP9)，类胰岛素生长因子1(IGF1)，雌激素受体1(ESR1)，热休克蛋白90α型1(HSP90AA1)，基质金属蛋白酶2(MMP2)，丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1)，见图5。

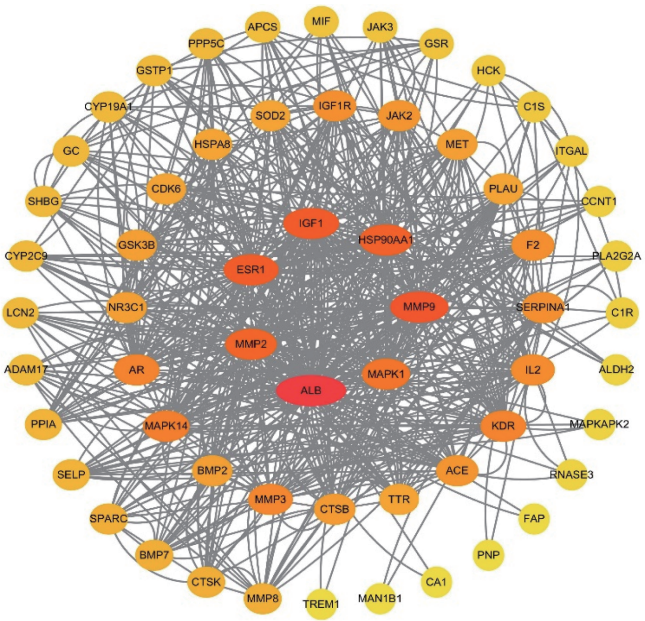
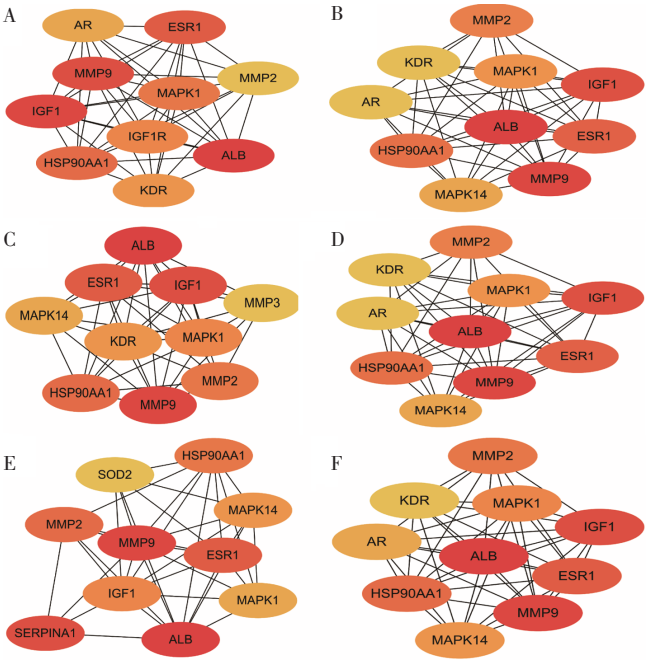


图3　PPI网络

2.4　中药-成分-疾病靶点网络构建　见图6。将雷公藤50个成分和63个交集靶点，导入可视化软件Cytoscape 3.7.1软件中，得到了中药-活性成分-疾病靶点网络，该网络包括114个节点，1 970条边，见图6所示。该网络中节点的大小与Degree大小成正比，红色八角形代表中药，绿色菱形代表活性成分，黄色椭圆形节点代表防治AS的靶点。随后使用



注：A：MCC算法Top10；B：MNC算法Top10；C：EPC算法Top10；D：Degree算法Top10；E：Betweenness算法Top10；F：Closeness算法。

图4　用Hubba插件计算所得Top10靶点

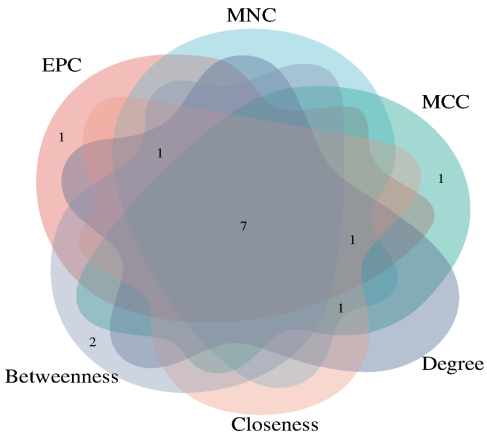


图5　雷公藤治疗AS核心靶点Venn图

Cytoscape 3.7.1软件中内置的拓扑学分析工具Networek Analyzer分析中药-活性成分-疾病靶点网络。经分析后，得到六个核心成分分别为MOL003188(Tripchlorolide)，MOL003222(Salazinic acid)，MOL003231(Triptoditerpenic acid B)，MOL003234(Triptofordin C2)，MOL003239(Triptofordin F2)。此结果表明上述成分可能是雷公藤防治AS的主要有效成分。

2.5　靶点功能分析　探究药物与疾病潜在的交集靶点，我们运用Metascape数据库展开了精细化的GO

富集分析，采用 $P<0.05$ 的筛选标准。此分析揭示了315个显著的GO条目，细致分类后发现，BP有269条，CC有18条，MF有28条，BP条目中，跨膜受体蛋白酪氨酸激酶信号传导途径较为明显，酶联受体蛋白信号传导途径，对外部刺激反应的积极调节，炎症反应的调节，磷酸化及细胞迁移的正向调控等；CC则由分泌颗粒腔、胞质囊泡腔、及囊泡腔等构成核心；MF含有丝氨酸类肽酶的活性，内肽酶活性，丝氨酸水解酶活性，丝氨酸型内肽酶活性等，见图7。

KEGG信号通路的富集研究中，精炼出95条核心信号通路，借助于Log$P$值的精确衡量，进一步聚焦与AS高度有联系的内容，得到10条通路：脂质和动脉粥样硬化(Lipid and atherosclerosis)、磷酯酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路(PI3K/AKT signaling pathway)、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的抵抗性(Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor resistance，EGFR receptor tyrosine kinase inhibitor resistance)、丝裂原活化蛋白激酶信号通路(Mitogen-activated protein kinase signaling pathway，MAPK signaling pathway)、IL-17信号通路(IL-17 signaling pathway)、Th17信号通路(Th17 signaling pathway)和Rap1信号通路(Rap1 signaling pathway)等，见图8。上述结果提示雷公藤可能通过调节多条信号通防治AS。

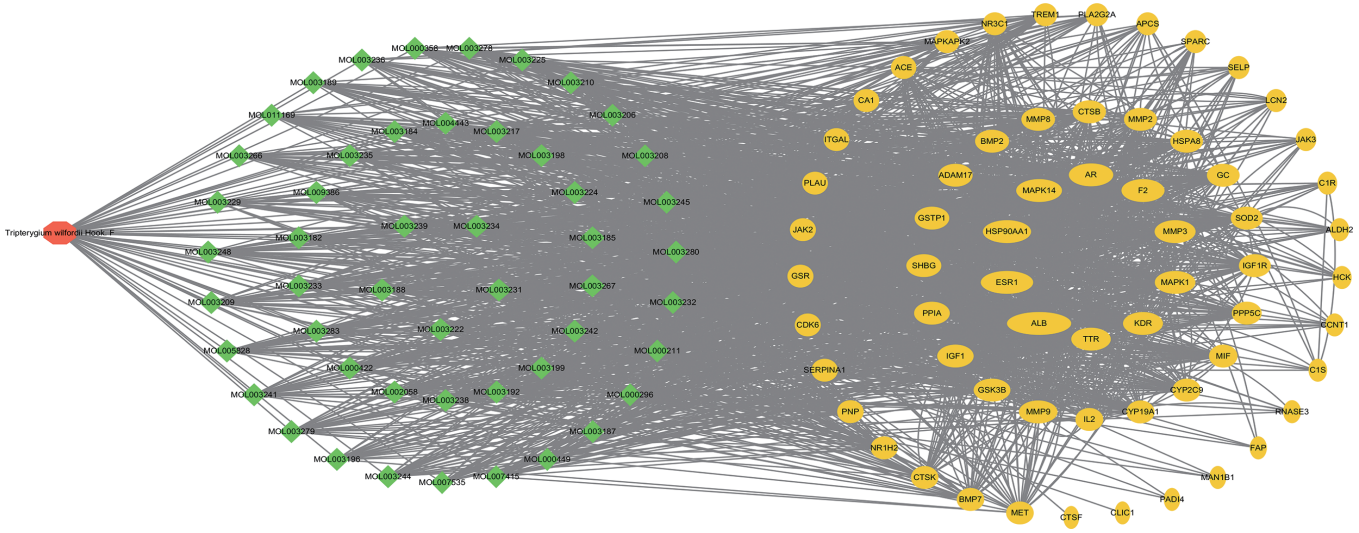


图6　中药-成分-疾病关键靶点网络图

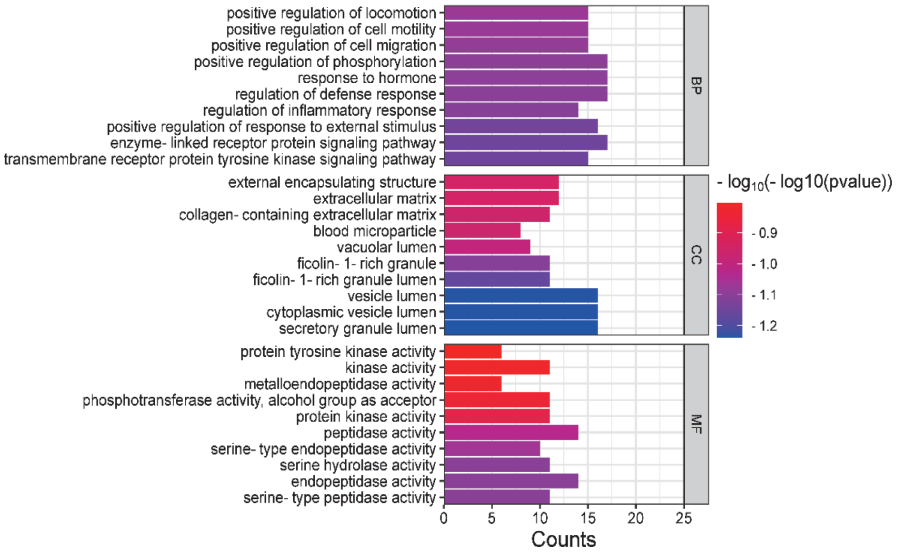


图7　雷公藤防治AS的靶基因的GO富集分析

2.6　分子对接结果及雷公藤的中药核心成分-核心靶点-信号通路网络的构建　为精准洞察雷公藤在防治AS中，对核心靶标与活性元素的交互作用力度予以行探究，继续对获取到的关键基因靶标与六大主要成分展开分子对接分析。利用Discovery Studio Client 19.1.0软件作为分析工具，依据LibDock Score值对各复合物进行效能评定，观察到当LibDock Score值达到或超越120时，标志着受体与配体之间拥有着显著的结合活性，此系列的分子对接成果，详实呈现于图9中，ALB与Salazinic acid具有较好的结合活性，其LibDock Score为137.272；MMP9与Tripchlorolide表现出较好的结合活性，其LibDock Score为129.647；IGF1与Triptofordin C2具有较好的结合活性，其LibDock Score为137.548；MAPK1与Salazinic acid具有较好的结合活性，其LibDock Score为120.796。除此以外，ESR1、MMP2和HSP90AA1与六种核心成分表现出较低的结合活性，因此我们选取各靶点与对接活性最高化学成分，ALB与Salazinic acid、MMP9与Tripchlorolide、IGF1与Triptofordin C2和MAPK1与Salazinic acid进行可视化分析，见图9。

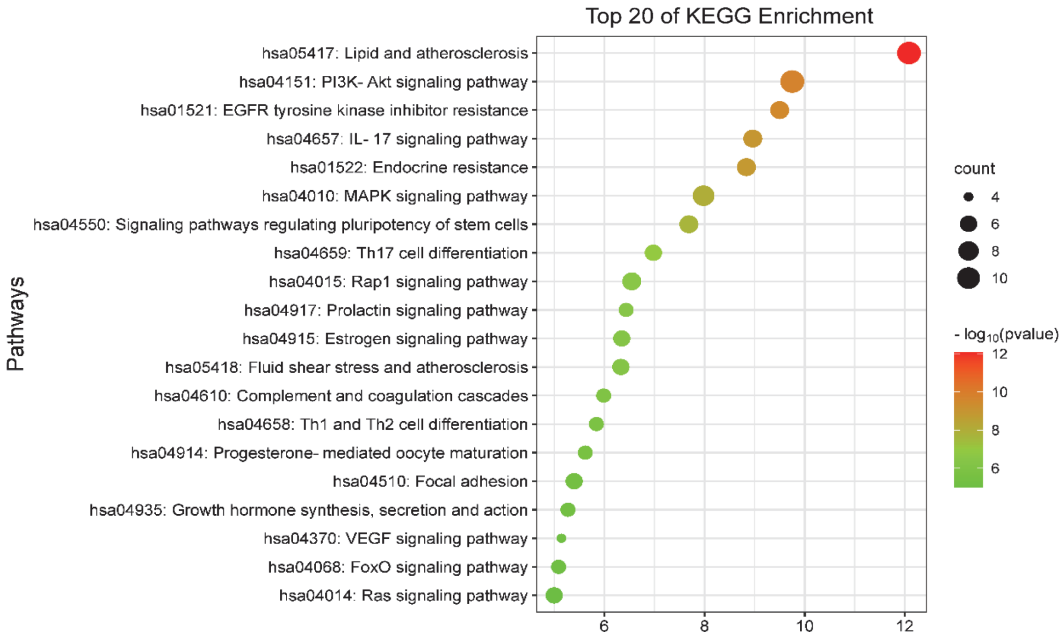


图8　雷公藤防治AS的靶基因的KEGG富集分析

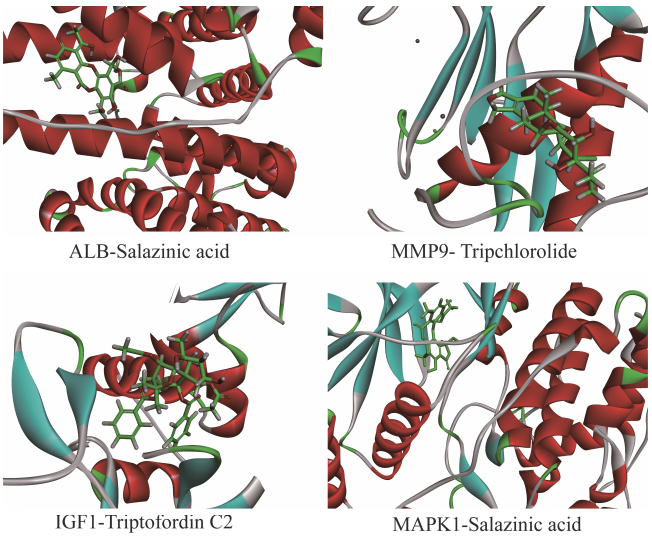


图9　分子对接信息

3　讨论

AS是一种常见的自身免疫性疾病，但是，到目前为止，AS的发病机制尚不明确[18]。因此，寻求安全、有效的抗AS药物至关重要。大量研究表明，中医药在防治AS具有独特的优势。现有研究表明雷公藤具有显著的抗炎及免疫抑制的作用，被广泛用于治疗自身免疫性疾病和炎症性疾病[19-20]。虽然雷公藤对防治类风湿性关节炎的有效成分和分子机制已有部分研究阐明，但对于雷公藤抗AS的分子机制尚不清晰，故本研究采用网络药理学及分子对接的方法初步阐明雷公藤抗AS的潜在机制及物质基础。

炎症反应与新骨生成构成了AS发病的重要因素，因此控制炎症和延缓新骨形成是防治AS的主要目标之一[21]。现代药理学研究发现，雷公藤可通过抑制T

细胞分化为Th17，减少Th17介导的炎症反应[22-23]。基于中药-成分-靶点的网络分析，本研究发现雷公藤中抗AS的主要活性成分为Tripchlorolide、Salazinic acid、Triptoditerpenic acid B、Triptofordin C2、Triptofordin F2。其中现有研究表明Tripchlorolide可有效抑制肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）和白细胞介素-1β（IL-1β）的表达，从而发挥其抗炎的作用[24]。亦有研究表明Tripchlorolide可通过下调ERK1/2-NF-κB和JAK/STAT信号通路改善实验性自身免疫性脑脊髓炎[25]。Killari K N等[26]发现Salazinic acid可升高血清中谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性并抑制TNF-α的表达水平，因此Salazinic acid可能通过抗组织中的氧化损伤发挥其保护作用。

此外，通过PPI网络发现靶点与靶点之间存在密切的相互作用，其关键靶点为ALB、MMP9、IGF1、ESR1、HSP90AA1、MMP2、MAPK1、MAPK14等。这些靶点与雷公藤的活性成分相对应，这充分表明中药具有多成分多靶点的特性。已有研究表明基质金属蛋白酶（MMPs）在骨骼发育和修复中发挥重要作用[27-28]。MMP9在炎症细胞中表达，并调节其他组织和疾病的炎症[29-30]。WANG X等[31]发现MMP9可通过调节炎症反应和炎症细胞的分布间接影响骨骼细胞分化。DENG Z等[32]发现，MAPK14可促进软骨细胞的死亡并在骨关节炎患者中高表达，而MAPK1的过表达可以减少由IL-1β诱导的软骨细胞的炎症损伤[33]，MAPK1的下调可促进破骨细胞的分化[34]。此外，据报道局部IGF1水平的升高增加了促炎细胞因子的表达并诱导软骨细胞的凋亡和自噬[35]。

KEGG富集分析结果发现雷公藤防治AS的核心通路可能与脂质和动脉粥样硬化、PI3K/AKT信号通路、MAPK信号通路、IL-17信号通、Th17信号通路、和Rap1信号通路等密切相关。其中，已有研究表明PI3K/AKT信号通路在成骨细胞分化、成熟及骨生长阶段至关重要[36-38]。阻断PI3K/AKT信号通路不仅会损伤软骨细胞的分化，亦会抑制骨的纵向生长[36,39]。YANG J等[40]发现雷公藤的活性成分之一Celastrol可通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路进而上调自噬抑制类风湿性关节炎的发展进程。

综上，本研究基于网络药理学和分子对接技术探讨雷公藤防治AS的潜在机制，并通过分子对接验证其有效性。本次研究表明雷公藤可通过影响酶联受体蛋白信号传导途径和炎症反应的调节影响AS的发生发展。同时雷公藤可借助多种活性成分协同发力，形成合力，调控多个靶点及信号传导路径，共同构建起对AS的立体化治疗方案，展现出多靶点、多途径的综合治疗优势。

[参考文献]

[1] SHEN J，YANG L，YOU K，et al. Indole-3-Acetic Acid Alters Intestinal Microbiota and Alleviates Ankylosing Spondylitis in Mice[J]. Frontiers in Immunology，2022，13：762580.

[2] ROSINE N，MICELI-RICHARD C. Innate Cells：The Alternative Source of IL-17 in Axial and Peripheral Spondyloarthritis? [J]. Frontiers in Immunology，2021，11：553742.

[3] TAUROG J D，CHHABRA A，COLBERT R A. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis[J]. The New England Journal of Medicine，2016，374(26)：2563-2574.

[4] DEAN L E，JONES G T，MACDONALD A G，et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis[J]. Rheumatology（Oxford，England），2014，53(4)：650-657.

[5] PROFT F，PODDUBNYY D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis：recent insights and impact of new classification criteria[J]. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease，2018，10(56)：129-139.

[6] VORUGANTI A，BOWNESS P. New developments in our understanding of ankylosing spondylitis pathogenesis[J]. Immunology，2020，161(2)：94-102.

[7] SONG Z Y，YUAN D，ZHANG S X. Role of the microbiome and its metabolites in ankylosing spondylitis[J]. Frontiers in Immunology，2022，13：1010572.

[8] 王巧灵，孙枚，王丹彤，等. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤对强直性脊柱炎的疗效观察[J]. 世界中医药，2022，17(17)：2486-2489.

[9] 常倩. 温肾强督祛寒汤治疗肾虚督寒证强直性脊柱炎患者的临床效果[J]. 现代医学与健康研究电子杂志，2023，7(10)：93-95.

[10] 戴小良，郑聪，高旭，等. 雷公藤治疗强直性脊柱炎的研究现状[J]. 中国中西医结合杂志，2014，34(12)：1527-1529.

[11] 高原，王昱. 雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的疗效及其对肾功能、炎症因子等的影响[J]. 检验医学与临床，2022，19(13)：1846-1849.

[12] 王丽. 雷公藤多苷片联合肾复康胶囊治疗慢性肾小球肾炎的临床效果分析[J]. 中国现代药物应用，2022，16(20)：135-137.

[13] 杨文，宋丹，宋纯东，等. 雷公藤多苷片对糖尿病肾病大鼠Nrf2/Keap1/ARE信号通路的影响[J]. 时珍国医国药，2023，34(1)：17-20.

[14] 段凤阳，宋纯东，宋丹，等. 雷公藤多苷片对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中成药，2023，45(5)：1639-1643.

[15] 邹联银，廖群英. 雷公藤多苷治疗类风湿关节炎对免疫球蛋白的

影响[J]. 吉林医学，2023，44(2)：444-446.
[16] 王琳，张兰，许可，等. 软坚消瘿颗粒对实验性肝郁脾虚型桥本氏甲状腺炎模型大鼠Th1/Th2型细胞因子表达的影响[J]. 中华中医药学刊，2023，41(2)：226-230，276.
[17] QU K，CHA H，RU Y，et al. Buxuhuayu decoction accelerates angiogenesis by activating the PI3K-Akt-eNOS signalling pathway in a streptozotocin-induced diabetic ulcer rat model[J]. Journal of Ethnopharmacology，2021，273：113824.
[18] SIMONE D，AL MOSSAWI M H，BOWNESS P. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis[J]. Rheumatology (Oxford，England)，2018，57(S6)：vi4-vi9.
[19] ZHANG J，ZHOU Y，MA Z. Multi-target mechanism of Tripteryguim wilfordii Hook for treatment of ankylosing spondylitis based on network pharmacology and molecular docking[J]. Annals of Medicine，53(1)：1090-1098.
[20] SONG C，XU Y，LU Y. Use of Tripterygium wilfordii Hook F for immune-mediated inflammatory diseases：progress and future prospects[J]. J Zhejiang Univ Sci B，2020，21(4)：280-290.
[21] 石金杰，刘宏潇. 基于网络药理学探讨淫羊藿治疗强直性脊柱炎的作用机制[J]. 河北中医，2022，44(1)：139-143，156.
[22] PHATAK U P，ALPER A，PASHANKAR D S. Complementary and Alternative Medicine Use in Children With Inflammatory Bowel Disease[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition，2019，68(2)：157-160.
[23] NG S C，LAM Y T，TSOI K K F，et al. Systematic review：the efficacy of herbal therapy in inflammatory bowel disease[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics，2013，38(8)：854-863.
[24] QIU H B，YANG Y，ZHOU S X. Effects of tripcholorolide on inflammatory reaction of mouse alveolar macrophages in vitro[J]. Acta Pharmacologica Sinica，2000，21(12)：1197-1201.
[25] JIA Y，JING J，BAI Y，et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by plumbagin through down-regulation of JAK-STAT and NF-κB signaling pathways[J]. PLoS One，2011，6(10)：e27006.
[26] KILLARI K N，POLIMATI H，PRASANTH D S N B K，et al. Salazinic acid attenuates male sexual dysfunction and testicular oxidative damage in streptozotocin-induced diabetic albino rats[J]. RSC Advances，2023，13(19)：12991-13005.
[27] COLNOT C，THOMPSON Z，MICLAU T，et al. Altered fracture repair in the absence of MMP9[J]. Development (Cambridge，England)，2003，130(17)：4123-4133.
[28] ESPARZA J，KRUSE M，LEE J，et al. MMP-2 null mice exhibit an early onset and severe experimental autoimmune encephalomyelitis due to an increase in MMP-9 expression and activity[J]. The FASEB Journal，2004，18(14)：1682-1691.
[29] CORRY D B，KISS A，SONG L Z，et al. Overlapping and independent contributions of MMP2 and MMP9 to lung allergic inflammatory cell egression through decreased CC chemokines[J]. The FASEB Journal，2004，18(9)：995-997.
[30] GREENLEE K J，CORRY D B，ENGLER D A，et al. Proteomic Identification of In Vivo Substrates for Matrix Metalloproteinases 2 and 9 Reveals a Mechanism for Resolution of Inflammation[J]. Journal of Immunology，2006，177(10)：7312-7321.
[31] WANG X，YU Y Y，LIEU S，et al. MMP9 regulates the cellular response to inflammation after skeletal injury[J]. Bone，2013，52(1)：111-119.
[32] DENG Z，HU X，ALAHDAL M，et al. High expression of MAPK-14 promoting the death of chondrocytes is an important signal of osteoarthritis process[J]. PeerJ，2021，9：e10656.
[33] HU X，JI X，YANG M，et al. Cdc42 Is Essential for Both Articular Cartilage Degeneration and Subchondral Bone Deterioration in Experimental Osteoarthritis[J]. Journal of Bone and Mineral Research，2018，33(5)：945-958.
[34] YU L，SUI B，ZHANG X，et al. miR-92a-1-5p enriched prostate cancer extracellular vesicles regulate osteoclast function via MAPK1 and FoxO1[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research：CR，2023，42：109.
[35] YU Q，ZHAO B，HE Q，et al. microRNA-206 is required for osteoarthritis development through its effect on apoptosis and autophagy of articular chondrocytes via modulating the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B-mTOR pathway by targeting insulin-like growth factor-1[J]. Journal of Cellular Biochemistry，2019，120(4)：5287-5303.
[36] YE C，ZHANG W，HANG K，et al. Extracellular IL-37 promotes osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells via activation of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Cell Death & Disease，2019，10(10)：753.
[37] SRIVASTAVA S，SHARMA K，KUMAR N，et al. Bradykinin regulates osteoblast differentiation by Akt/ERK/NFκB signaling axis[J]. Journal of Cellular Physiology，2014，229(12)：2088-2105.
[38] MUKHERJEE A，ROTWEIN P. Akt promotes BMP2-mediated osteoblast differentiation and bone development[J]. Journal of Cell Science，2009，122(5)：716-726.
[39] ULICI V，HOENSELAAR K D，GILLESPIE J R，et al. The PI3K pathway regulates endochondral bone growth through control of hypertrophic chondrocyte differentiation[J]. BMC Developmental Biology，2008，8：40.
[40] YANG J，LIU J，LI J，et al. Celastrol inhibits rheumatoid arthritis by inducing autophagy via inhibition of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. International Immunopharmacology，2022，112：109241.

（责任编辑：吴凌，郭雨驰）