中图分类号:R932;R285.5　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2025)23－0062－10
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.23.013

桑黄治疗痛风活性成分与作用机制网络药理学研究*

吴兴华,章宸一瑜△

(江苏省无锡市新吴区新瑞医院,江苏 无锡 214000)

摘要:目的 探讨桑黄治疗痛风的活性成分与作用机制。**方法** 通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)、PubChem、SwissTargetPrediction数据库获取桑黄活性成分及潜在靶点,通过GeneCards,OMIM,TTD数据库获取痛风疾病靶点,采用Cytoscape 3.10.1软件构建药物－活性成分－疾病－靶点网络图谱。将活性成分与疾病的共有靶点导入String数据库进行蛋白－蛋白互作网络(PPI)分析,根据度(degree)值筛选核心靶点,将其导入Metascape数据库进行基因本体论(GO)功能分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,获取桑黄治疗痛风的靶点和信号通路,采用AutoDock Tools 1.5.7软件进行分子对接验证。**结果** 共获得桑黄活性成分28种及对应成分靶点522个,疾病靶点2 324个,活性成分与疾病共有靶点169个,其中山柰酚、托鲁西酸为核心成分,SRC、信号转导与转录激活因子3(STAT3)、磷脂酰肌醇－3－激酶(PIK3)调节亚基1(PIK3R1)、PIK3催化亚基α(PIK3CA)、PIK3催化亚基β(PIK3CB)、生长因子受体结合蛋白2(GRB2)为核心靶点。GO功能分析获得2 048个条目,包括生物过程(BP)1 765个、细胞组分(CC)85个、分子功能(MF)198个,桑黄活性成分主要通过蛋白质磷酸化、细胞对激素刺激反应、调节炎性反应等BP发生作用;KEGG通路富集分析获得194个条目,其中主要相关通路为PI3K－Akt信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、Ras信号通路等多条通路发挥治疗作用。分子对接结果显示,上述2种核心成分与6个痛风核心靶点蛋白结合紧密(结合能≤－5.48 kcal/mol)。**结论** 桑黄中的活性成分山柰酚、托鲁西酸可能通过SRC,STAT3,PIK3R1,PIK3CA,PIK3CB,GRB2等靶点发挥治疗痛风的作用。

关键词:桑黄;痛风;活性成分;作用机制;网络药理学

Network Pharmacology Study on Active Ingredients and Its Mechanism of Mulberry Yellow in the Treatment of Gout

WU Xinghua, ZHANG Chenyiyu

(Wuxi Xinwu District Xinrui Hospital, Wuxi, Jiangsu, China 214000)

Abstract: Objective To investigate the active ingredients and mechanism of *Phellinus igniarius* in the treatment of gout. **Methods** The active ingredients and potential targets of Mulberry Yellow were obtained from the TCMSP, PubChem, and SwissTarget Prediction databases. Gout disease targets were obtained from the GeneCards, OMIM, and TTD databases. A network of drug－active ingredients－disease－targets was constructed by the Cytoscape 3.10.1 software. The active ingredients and common targets of the disease were imported into the String database for protein－protein interaction (PPI) network analysis. Core targets were screened based on degree values and imported into the Metascape database for Gene Ontology (GO) functional analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. The targets and signaling pathways of Mulberry Yellow in the treatment of gout were obtained, and molecular docking validation was performed by the AutoDock Tools 1.5.7 software. **Results** A total of 28 active ingredients and 522 corresponding component targets were obtained from Mulberry Yellow. A total of 2 324 disease targets and 169 common targets of active ingredients and diseases were obtained, with kaempferol and tolusic acid as the core components. SRC, signal transduction and transcription activator 3 (STAT3), phosphatidylinositol 3－kinase (PIK3) regulatory subunit 1 (PIK3R1), PIK3 catalytic subunit α (PIK3CA), PIK3 catalytic subunit β(PIK3CB), and growth factor receptor binding protein 2 (GRB2) as the core targets. GO functional analysis obtained 2 048 entries, including 1 765 biological processes (BP), 85 cellular components (CC), and 198 molecular functions (MF). The active ingredients of Mulberry Yellow mainly acted through BP processes such as protein phosphorylation, cell response to hormone stimulation, hormone response, and regulation of inflammatory response. The KEGG pathway enrichment analysis obtained 194 entries, among which the main related pathways playing therapeutic roles were PI3K－Akt signaling pathway, mitogen－activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, Ras signaling pathway, ect. The molecular docking results showed that the above two core components tightly bound to six gout core target proteins (binding energy ≤ －5.48 kcal/mol). **Conclusion** The active ingredients (kaempferol and tolusic acid) in Mulberry Yellow may play a role in the treatment of gout through targets such as SRC, STAT3, PIK3R1, PIK3CA, PIK3CB, GRB2, etc.

Key words: Mulberry Yellow; gout; active ingredients; mechanism; network pharmacology

*基金项目:江苏省无锡市中医药管理局科技项目[ZYYB19]。

第一作者:吴兴华,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学肾脏科合理用药,(电子信箱)106701983@qq.com。

△通信作者:章宸一瑜,女,博士研究生,住院医师,研究方向为方剂配伍规律－中医药治疗情绪障碍,(电子信箱)417122101@qq.com。

痛风为常见炎症性疾病，由尿酸钠晶体在关节和周围组织中沉积导致急性和严重的关节疼痛而引起。男性和老年人的患病率较高[1]。痛风的发病率升高归因于饮食、肥胖等生活方式，以及高血压、慢性肾脏病等合并症患病率的上升[2]。痛风的发作时间、发作频次通常无规律可循，一般夜间发作较频繁[3]。不仅显著影响患者的生活质量，还增加了心血管和肾脏疾病的发生风险，给患者和社会带来了巨大的经济负担。痛风的治疗药物主要有非甾体抗炎药（NSAIDs）、秋水仙碱和皮质类固醇[4]，但这些药物常有胃肠道反应、肾毒性等副作用[5]，且长期使用的疗效会减弱，许多患者会反复发作和有慢性症状[6]，故需探索新的、更有效、更安全的治疗药物。桑黄通常被称为森林黄金，作为一种药用真菌，其主要成分有黄酮类化合物、多酚类化合物、多糖和三萜类化合物，这些成分不仅有抗炎、抗氧化、调节免疫等作用，还有降尿酸作用[7-10]。因这些成分与痛风的病理机制密切相关，故桑黄成为治疗痛风的潜在候选药物。本研究中采用网络药理学探讨了桑黄治疗痛风的活性成分及其作用机制，为开发治疗痛风的新策略提供理论基础。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 桑黄活性成分筛选与靶点预测

通过中药系统药理学分析平台（TCMSP，http：// ibts. hkbu. edu. hk / LSP / tcmsp）查询到桑黄的化学成分9种，结合文献[11-13]，共获得桑黄的活性成分28种。鉴于桑黄的化合物成分种类较少，未对其化合物的口服生物利用度（OB）及类药性（DL）条件进行筛选。由于部分活性成分的PubChem CID（https：// db. idrblab. net / ttd / ）信息缺失，故通过其化学名称在PubChem数据库（https：// pubchem. ncbi. nlm. nih. gov）中获得二维结构式的. sdf格式文件，将该文件导入SwissTargetPrediction数据库（http：// www. swisstargetprediction. ch / ）进行成分靶点预测，并利用UniProt数据库（http：// www. uniprot. org / ）进行基因名称转换。

1.2 痛风疾病靶点预测

以“gout”为关键词，检索GeneCards数据库（https：// previous. genecards. org / ）、TTD数据库（http：// bidd. nus. edu. sg / BIDD - Databases / TTD / TTD. asp）、OMIM数据库（http：// www. omim. org / ），整理，合并，去重，获得痛风疾病靶点。

1.3 药物-活性成分-疾病-靶点网络构建

通过维恩图作图网站（https：// bioinfogp. cnb. csic. es / tools / venny / index. html），取桑黄活性成分靶点与痛风疾病靶点的共有靶点，即得桑黄治疗痛风疾病的潜在靶点。结合桑黄的主要活性成分，通过Cytoscape 3. 10. 1软件绘制活性成分-痛风靶点可视化网络图谱。采用Cytoscape 3. 10. 1软件的Network analyzer工具进行网络拓扑分析，借助CytoNCA插件，根据度（degree）值筛选桑黄的核心成分，绘制药物-活性成分-疾病-靶点网络图谱。

1.4 蛋白-蛋白互作网络（PPI）构建

将桑黄活性成分-痛风共有靶点导入String数据库（https：// string - db. org / ），在线构建桑黄治疗痛风共有靶点PPI网络，主页面点击“Multiple Proteins”搜索项，物种选择“Homo sapiens”，设置信度阈值≥0. 90。剔除所有孤立节点，得PPI网络，并以. TSV格式保存文件，导入Cytoscape 3. 10. 1软件进行可视化分析，借助CentiScape 2. 2插件进行网络拓扑分析。通过综合比较degree值、接近中心性（closeness）、中介中心性（betweeness）3个核心参数，最终以degree值的大小排序筛选出关键节点，作为候选关键靶点。采用Cytohubba插件筛选排名前10的Hub基因，根据degree值构建关键靶点PPI网络图谱，探寻核心靶点。

1.5 基因本体论（GO）功能分析和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析

采用Metascape数据库（https：// metascape. org / ）对筛选的核心靶点进行GO功能分析和KEGG通路富集分析。GO功能分析分为生物过程（BP）、细胞组成（CC）和分子功能（MF），按P值大小排序，分别对BP，CC，MF排名前20的基因进行GO功能分析，并下载保存。通过KEGG通路富集分析，系统分析基因表达过程中蛋白质或核糖核酸（RNA）功能和代谢的途径，以$P < 0. 05$为阈值，根据节点值大小排序，选取信号通路排名前20的条目作为KEGG通路富集分析的主要通路，采用微生信网（http：// bioinformatics. com. cn / ）作图，并进行可视化分析。

1.6 分子对接验证

将靶点蛋白作为分子对接的受体蛋白，将核心成分作为分子对接的配体分子。通过Uniprot数据库（https：// www. uniprot. org / ）查询受体蛋白的ID，将其导入蛋白晶体结构（PDB）数据库（http：// www. rcsb. org / ）中，获取对应蛋白的晶体结构式，保存受体蛋白的. pdb格式文件，并导入PyMOL 3. 1软件（https：// pymol. org / ）进行去水分子和其他无关分子处理。通过PubChem数据库查询配体分子的CAS号，以寻找配体分子的3D模型图，将其保存为. SDF格式文件。通过OpenBabelGUI 3. 1. 1软件（https：// openbabel. org / ）将. SDF格式文件的配体分子转换为. pdb格式文件，并导入Chem3D 14. 0. 0. 17软件（https：// www. chemdraw. com. cn / ）进行能量最小化处理。将受体蛋白和配体分子的. pdb格式

文件导入 AutoDockTools 1.5.7 软件(https://autodock.scripps.edu/)进行分子对接前处理,如加氢、扭转等,然后进行分子对接,将对接结果数据在 PyMOL 3.1 软件中进行可视化处理。

2 结果

2.1 活性成分与靶点筛选结果

通过TCMSP,PubChem,SwissTargetPrediction,Uniprot数据库筛选出活性成分靶点 1 129 个,去重后得到活性成分 28 种(见表 1),活性成分靶点 522 个。

表 1 桑黄活性成分信息

Tab. 1 Information of active ingredients of Mulberry Yellow

编码	化合物	PubChem CID	分子式	分子量(g/mol)
Z1	熊果酸(ursolic acid)	64945	$C_{30}H_{48}O_3$	456.70
Z2	樱花汀(sakuranetin)	73571	$C_{16}H_{14}O_5$	286.28
Z3	柚皮苷(naringin)	442428	$C_{27}H_{32}O_{14}$	580.50
Z4	芹菜素(genkwanin)	5281617	$C_{16}H_{12}O_5$	284.26
Z5	山柰酚(kaempferol)	5280863	$C_{15}H_{10}O_6$	286.24
Z6	软木三烯酮(3-friedelanone)	14108943	$C_{30}H_{50}O$	426.72
Z7	β-乳香酸(β-boswellic acid)	168928	$C_{30}H_{48}O_3$	456.71
Z8	羟噻吩咯B(hypholomine B)	54730031	$C_{26}H_{18}O_{10}$	490.40
Z9	麦角甾醇(ergosterol)	444679	$C_{28}H_{44}O$	396.66
Z10	对甲基苯醌(p-toluquinone)	11122	$C_7H_6O_2$	122.12
Z11	伊格尼阿林(igniarine)	139591710	$C_{30}H_{44}O_3$	452.70
Z12	毛蕊异黄酮(hispidin)	54685921	$C_{16}H_{16}O_5$	288.30
Z13	二氢鼠李素(dihydrorhamnetin)	21721954	$C_{22}H_{24}O_{12}$	480.40
Z14	齿孔酸(eburicoic acid)	73402	$C_{31}H_{50}O_3$	470.74
Z15	北美圣草素(eriodictyol)	440735	$C_{15}H_{12}O_6$	288.25
Z16	4-乙烯基苯酚(4-ethenylphenol)	62453	C_8H_8O	120.15
Z17	二氢山柰酚(dihydrokaempferol)	122850	$C_{15}H_{12}O_6$	288.25
Z18	3,14-二羟基异黄酮(3,14-bihispidinyL)	54741977	$C_{26}H_{18}O_{10}$	490.40
Z19	托鲁西酸(torulosic acid)	139586597	$C_{25}H_{38}O_3$	386.60
Z20	淫羊藿苷A(inoscavin A)	10434469	$C_{25}H_{18}O_9$	462.40
Z21	菲利格里定B(phelligridin B)	54729711	$C_{15}H_{12}O_7$	304.25
Z22	异黄酮醇(hispolone)	131753146	$C_{12}H_{12}O_4$	220.22
Z23	(*E*)-4-(3,4-二羟基苯基)丁-3-烯-2-酮((*E*)-4-(3,4-dihydroxyphenyl)but-3-en-2-one)	9942292	$C_{10}H_{10}O_3$	178.18
Z24	菲利格里定F(phelligridin F)	11454399	$C_{26}H_{22}O_9$	478.40
Z25	菲利格里定A(phelligridin A)	44559563	$C13H8O_6$	260.20
Z26	菲利格里定C(phelligridin C)	10248188	$C_{20}H_{12}O_7$	364.30
Z27	菲利格里定D(phelligridin D)	10339712	$C_{20}H_{12}O_8$	380.30
Z28	菲利格里定E(phelligridin E)	11488329	$C_{25}H_{14}O_{10}$	474.40

2.2 疾病靶点

通过 TTD,GeneCards,OMIM 数据库筛选痛风疾病靶点,整理、去重后获得靶点 2 324 个。

2.3 活性成分-疾病共有靶点

将 522 个桑黄活性成分靶点与 2 324 个痛风疾病靶点导入维恩图作图网站,共得到活性成分-疾病共有靶点 169 个。详见图 1。

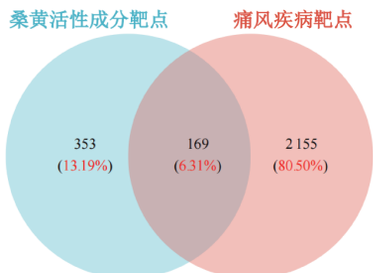


图 1 桑黄活性成分靶点与痛风疾病靶点维恩图

Fig. 1 Venn diagram of active ingredient targets of Mulberry Yellow and gout-related targets

2.4 药物-活性成分-疾病-靶点网络

根据 degree 值大小筛选桑黄活性成分的核心成分,采用 Cytoscape 3.10.1 软件绘制活性成分-靶点网络图谱(见图 2)。其中,红色节点代表桑黄的活性成分,节点越大表示与之相关联的靶点数量越多;蓝色代表疾病靶点,基因字体越大表示与之相关的靶点数量越多,在网络中的作用越显著(degree 值 ≥ 6)。活性成分按 degree 值由大到小排序依次为 Z5(41)、Z19(41)、Z14(37)、Z11(31)、Z18(30)、Z7(29)、Z1(29)、Z15(28)、Z2(23)、Z16(13)、Z3(12)、Z13(11)、Z21(7)、Z23(6)、Z9(5)、Z6(5)、Z12(4)、Z28(4)、Z22(4)、Z17(3)、Z10(3)、Z8(3)、Z25(3)、Z20(3)、Z27(2)、Z24(2)、Z26(1)、Z4(1)。其中,Z5(山柰酚)和 Z19(托鲁西酸)的 degree 值最大,推测这 2 种成分为桑黄治疗痛风发挥重要药理学作用的成分,表明桑黄的多种活性成分均发挥生物学功能作用。通过 Cytoscape 3.10.1 软件建立药物(桑黄)-活性成分-疾病(痛风)-靶点网络图谱(见图 3)。

2.5 共有靶点 PPI 网络

将桑黄活性成分与痛风的 169 个共有靶点导入 String 数据库,构建 PPI 网络(见图 4)。其中,包含 169 个节点,335 条边,平均节点度为 3.96,平均局部聚类系数为 0.432。采用 Cytoscape 3.10.1 软件中的 Centiscape 2.2 插件进行网络拓扑分析,网络图中靶点连接的线越多,表明该靶点的 degree 值越大,越是关键靶点。以 degree 值 ≥ 6.310 67、closeness ≥ 0.002 748、betweeness ≥ 285.398 为筛选条件进行筛选,获得 17 个核心靶点,分别为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(Akt1)、丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)、磷脂酰肌醇-3-激酶(PIK3)催化亚基 α(PIK3CA)、信号转导与转录激活因子 3(STAT3)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、SRC、生长因子受体结合蛋白 2(GRB2)、B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)、

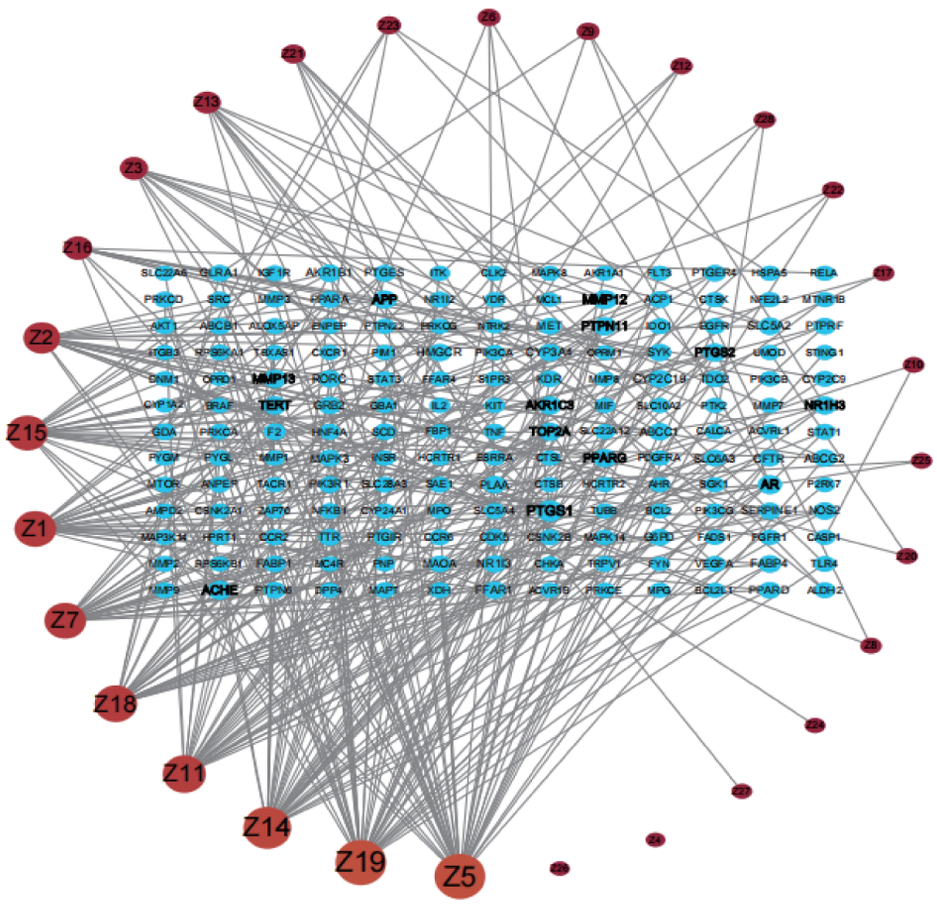


图 2　桑黄活性成分 – 痛风靶点网络图谱

Fig. 2　Network of active ingredients of Mulberry Yellow – gout target

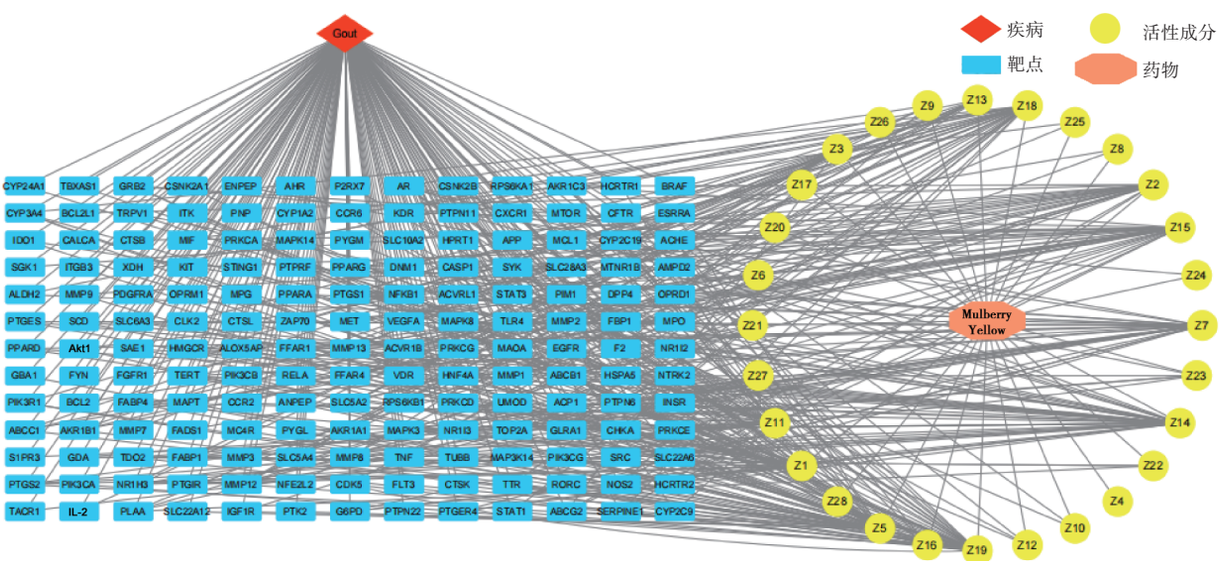


图 3　桑黄治疗痛风的药物 – 活性成分 – 疾病 – 靶点网络图谱

Fig. 3　Drug – active ingredient – disease – target network of Mulberry Yellow in the treatment of gout

Bcl – 2 样蛋白 1(Bcl2L1)、肿瘤坏死因子(TNF)、PIK3 调节亚基 1(PIK3R1)、PIK3 催化亚基 β(PIK3CB)、KIT 原癌基因受体酪氨酸激酶(KIT)、基质金属蛋白酶 9(MMP9)、前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11(PTPN11)、蛋白酪氨酸激酶 2(PTK2),作为桑黄活性成分治疗痛风的候选关键靶点(见表 2)。通过 Cytohubba 插件筛选排名前 10 的 Hub 基因,构建核心靶点 PPI 网络(见图 5)。其中,节点的平均 degree 值为 20. 1,节点的颜色深浅与 degree 值大小呈正相关,即越接近红色则 degree 值就越大,越趋近于黄色则

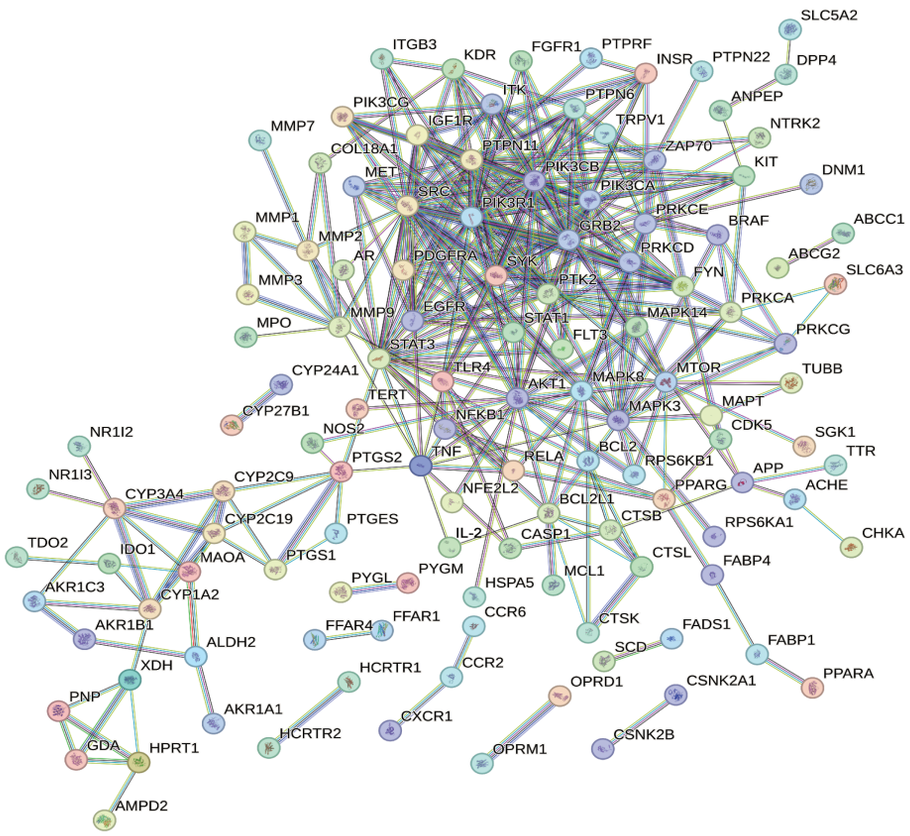


图 4　桑黄治疗痛风共有靶点 PPI 网络

Fig. 4　PPI network of common targets of Mulberry Yellow in the treatment of gout

表 2　候选关键靶点拓扑参数

Tab. 2　Topological parameters of candidate key targets

序号	靶点	度值	接近中心性	中介中心性
1	SRC	28	0. 003 831 418	1 205. 194 755 0
2	PIK3CA	26	0. 003 571 429	431. 581 443 2
3	PIK3R1	25	0. 003 846 154	515. 483 524 6
4	PIK3CB	24	0. 003 484 321	323. 545 822 9
5	STAT3	23	0. 004 098 361	3 199. 666 383 0
6	GRB2	23	0. 003 472 222	1 012. 685 330 0
7	PTPN11	22	0. 003 663 004	515. 707 901 8
8	Akt1	19	0. 003 731 343	1 200. 213 363 0
9	PTK2	18	0. 003 533 569	293. 417 662 2
10	MAPK3	15	0. 003 610 108	724. 257 868 8
11	mTOR	11	0. 003 460 208	827. 052 839 2
12	TNF	11	0. 003 745 318	1 220. 167 308 0
13	Bcl2L1	9	0. 003 267 974	474. 133 938 6
14	Bcl－2	8	0. 003 344 482	297. 916 533 6
15	KIT	8	0. 003 367 003	649. 132 051 5
16	MMP9	8	0. 003 134 796	536. 023 755 0
17	PTGS2	7	0. 003 424 658	3 313. 005 285 0

degree 值就越小。其中，SRC，PIK3R1，PIK3CA，PIK3CB，GRB2 等核心靶点的颜色较深，提示这些靶点在网络中占据较高的重要性。PTPN11 虽在 PPI 网络中表现出的颜色较深，但其主要功能涉及细胞增殖、分化与信号转导（如 Ras / MAPK 通路），与痛风发病机制中的炎性反应、尿酸结晶形成等关键环节的直接证据尚不充分，故不作为核心靶点探讨。STAT3 未出现在前 10 Hub 基因网络图中，但存在于完整的 PPI 网络（169 个靶点）中，具有较高的节点 degree 值与 betweenness（见表 2），且其在桑黄治疗痛风中发挥介导炎症通路、减轻痛风及其并发症的炎性反应的作用[14-15]。故选取 SRC，STAT3，PIK3R1，PIK3CA，PIK3CB，GRB2 作为核心靶点。

2. 6　GO 功能分析与 KEGG 通路富集分析

将 169 个共有靶点基因导入 Metascape 数据库，进行 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析。结果 GO 功能分析得到 2 048 个条目，其中 BP 1 765 个，CC 85 个，MF 198 个。其中，BP 主要涉及蛋白质磷酸化、细胞对激素刺激反应、调节炎性反应等，CC 主要涉及膜侧、胞体、复合受体等，MF 主要涉及磷酸转移酶活性、激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性等。详见图 6。KEGG 通路富集分析得到 194 个条目，以 $P < 0.05$ 为阈值，依据节点值大小排序，选取排名前 20 的信号通路作为抗痛风治疗的靶点。考虑本研究中探讨的是桑黄活性成分治疗痛风的作用机制，故选取排名靠前且节点值较大的相关抗痛风通路作为主要通路进行分析，结果主要涉及癌症信号通

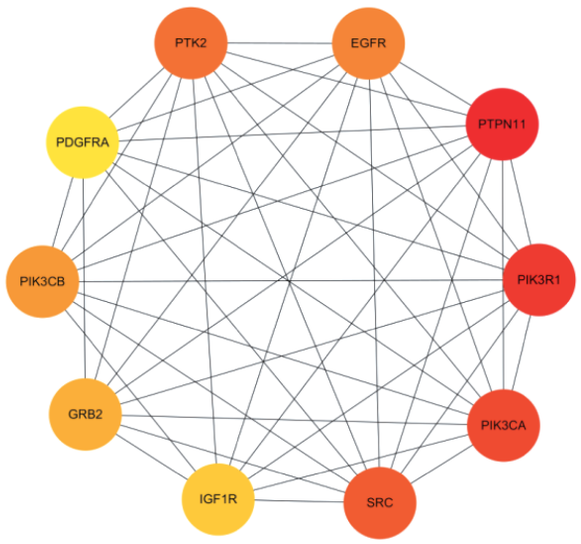


图 5 核心靶点 PPI 网络

Fig. 5 PPI network of key targets

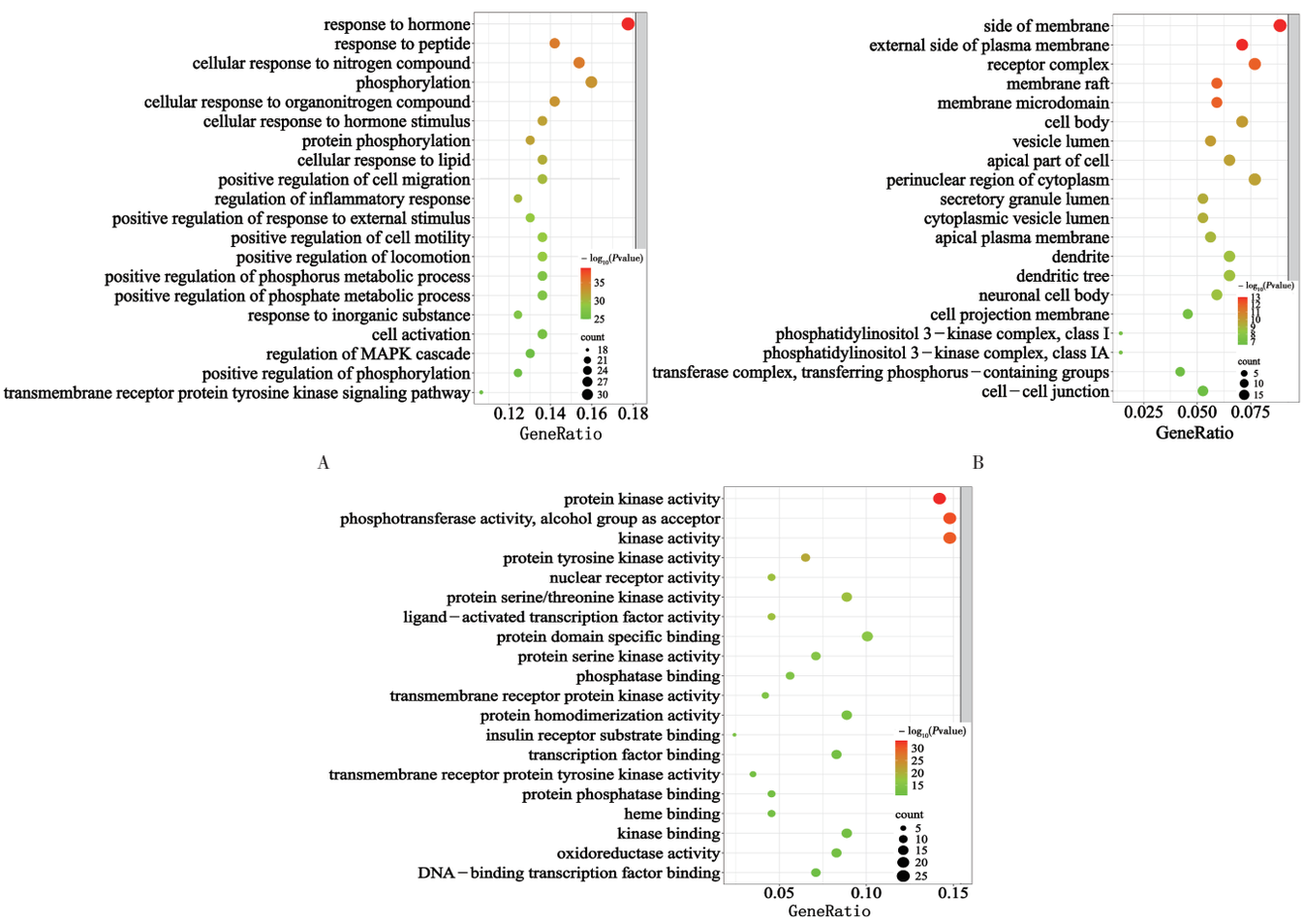
路、PI3K - Akt 信号通路、脂质和动脉粥样硬化信号通路、Ras 信号通路、MAPK 信号通路等。详见图 7。

2.7 分子对接验证

采用 AutoDock Tools 1.5.7 软件进行分子对接，共获得 6 个对接结果，采用 Pymol 3.1 软件进行分子对接，结果山柰酚和托鲁西酸与 SRC，STAT3，PIK3R1，PIK3CA，GRB2，PIK3CB 的结合能均 ≤ - 5.48 kcal / mol，且均有氢键维持构象的稳定，对接结果活性良好。当结合能 < - 7 kcal / mol 时，配体与受体间的亲和力越大，两者发生相互作用的可能性就越高，即发挥作用就越大。其中，山柰酚与 SRC 对接的结合能为 - 8.06 kcal / mol，托鲁西酸与 PIK3CA 对接的结合能为 - 8.80 kcal / mol，表明桑黄活性成分针对 SRC 和 PIK3CA 的作用可能在治疗痛风中发挥关键作用。详见表 3。选取山柰酚和托鲁西酸与 SRC，PIK3R1，PIK3CA 进行分子对接可视化分析，并绘制图谱，详见图 8。

3 讨论

痛风是一种因尿酸盐结晶沉积引起的常见代谢性疾病，其特征为血清尿酸水平升高，导致关节和组织中

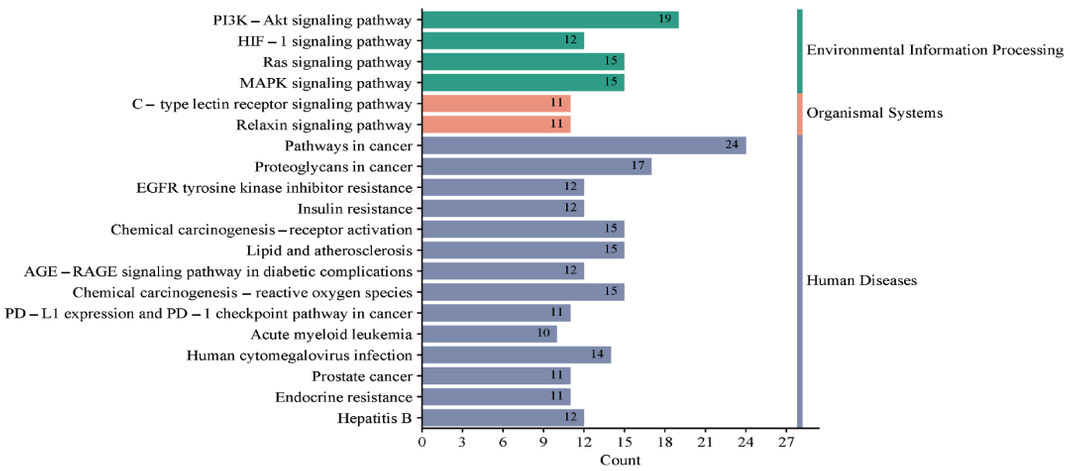


A. 生物过程 B. 细胞组分 C. 分子功能

图 6 桑黄活性成分与痛风共有靶点 GO 功能分析气泡图

A. Biological processes B. Cellular components C. Molecular functions

Fig. 6 Bubble chart of GO functional analysis of the common target of active ingredients of Mulberry Yellow and gout



A. 柱状图　B. 气泡图

图 7　桑黄活性成分与痛风共有靶点 KEGG 通路富集分析柱状图与气泡图

A. Bar chart　B. Bubble plot

Fig. 7　Bar chart and bubble plot of KEGG pathway enrichment analysis of the common target of active ingredients of Mulberry Yellow and gout

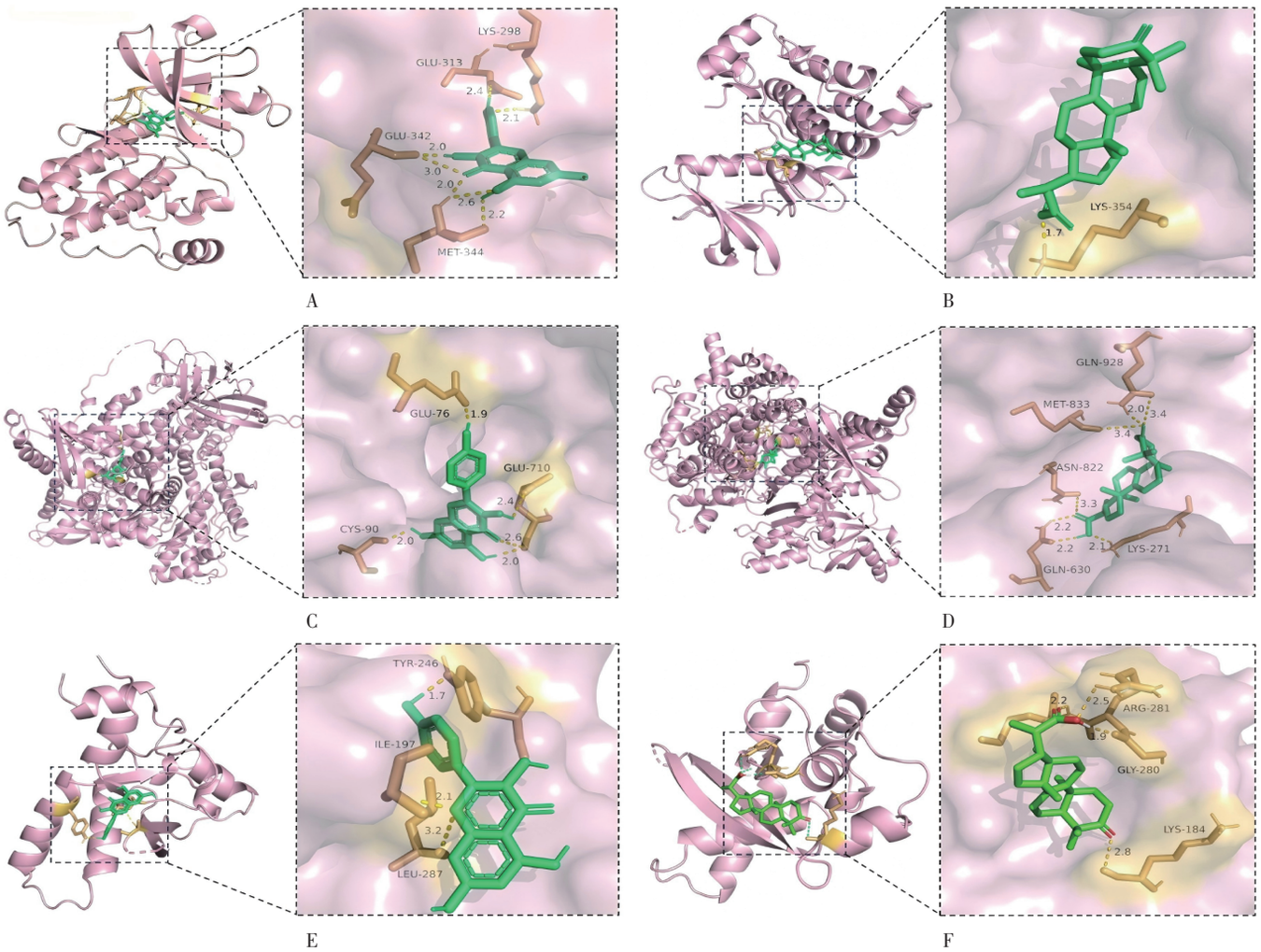
表 3　核心成分与核心靶点的分子对接结合能（kcal / mol）

Tab. 3　Molecular docking binding energy of core components and key targets（kcal / mol）

配体	受体					
	SRC	STAT3	PIK3R1	PIK3CA	PIK3CB	GRB2
山柰酚(kaempferol)	-8.06	-6.03	-6.30	-7.54	-5.76	-6.16
托鲁西酸(torulosic acid)	-7.10	-5.48	-6.53	-8.80	-6.20	-7.12

单钠尿酸晶体形成。通常采用 NSAIDs、秋水仙碱治疗急性痛风，但可能产生合并症[16]。治疗痛风的经济负担很大，频繁发作和住院导致医疗成本增加[17]。已有研究显示，桑黄及其提取物均有较好的抗尿酸和抗痛风作用[18-20]。通过炎症模型实验测试，桑黄提取物具有较好的抗炎作用，对 TNF-α、白细胞介素 6（IL-6）的抑制作用极强[21]。通过特定的检测方法得出，桑黄及其活性成分具有降尿酸功效，进而从细胞和分子水平上揭示了桑黄降尿酸的作用机制[18]。已有研究在痛风治疗领域对桑黄的活性成分及其作用机制进行了初步探索[22-24]。本研究中借助网络药理学探讨桑黄治疗痛风的活性成分、作用靶点及相关生物学信号通路。

基于数据挖掘和网络药理学研究桑黄治疗痛风的作用机制，共获得桑黄活性成分 28 种，主要活性成分 2 种，分别为山柰酚、托鲁西酸。王亚杰[25]的研究发现，山柰酚在一定浓度时对黄嘌呤氧化酶具有协同抑制效应。黄嘌呤氧化酶作为体内产生尿酸的关键酶，是导致痛风的重要因素。UMAMAHESWARI 等[26]的研究显示，山柰酚是中药治疗痛风的主要有效成分，属类黄酮化合物。FRANCESCA 等[27]的研究显示，山柰酚可作为一种潜在的黄嘌呤氧化酶抑制剂。山柰酚通过插入黄嘌呤氧化酶的疏水活性位点阻断黄嘌呤的进入，导致黄嘌呤氧化酶的构象改变和活性竞争抑制，表明桑黄的活性成分山柰酚具有抑制黄嘌呤氧化酶的作用，进而发挥抗痛风作



A. 山柰酚 - SRC B. 托鲁西酸 - SRC C. 山柰酚 - PIK3R1 D. 托鲁西酸 - PIK3R1 E. 山柰酚 - PIK3CA F. 托鲁西酸 - PIK3CA

图8 分子对接可视化图谱

A. Kaempferol - SRC B. Tolulic acid - SRC C. Kaempferol - PIK3R1 D. Tolulic acid - PIK3R1 E. Kaempferol - PIK3CA F. T Tolulic acid - PIK3CA

Fig. 8 Visualization map of the molecular docking

用。托鲁西酸是一种三萜类化合物，表现出显著的抗炎和抗痛风活性[28]。OHASHI 等[29]的研究表明，托鲁西酸的抗炎和抗氧化作用使其在缓解痛风症状方面具有潜在价值。其抗炎机制主要通过抑制环氧合酶 - 2(COX - 2)和5 - 脂氧合酶(5 - LOX)的活性，减少前列腺素和白三烯的生成，进而起到抗痛风的炎性反应。

通过网络药理学得到潜在作用靶点17个，核心靶点6个，其核心靶点主要富集在癌症信号通路、PI3K - Akt信号通路、MAPK信号通路、Ras信号通路等，通过这些通路发挥抗痛风作用。本研究结果显示，桑黄的活性成分治疗痛风涉及的最重要通路为PI3K - Akt信号通路，其中 SRC，STAT3，PIK3R1，PIK3CA，PIK3CB，GRB2 为核心靶点。姜平等[30]的研究显示，中药有效成分山柰酚治疗痛风的核心基因主要为 Akt1 和 SRC，与本研究中的核心靶点相同。LIU 等[31]的研究显示，痛风患者中性粒细胞的炎性反应依赖于SRC家族蛋白，这些蛋白介导了单钠尿酸盐晶体诱导白细胞介素 8(IL - 8)的表达，SRC 抑制剂对 IL - 8 具有很强的抑制作用，这种抑制作用主要通过抑制单钠尿酸盐晶体诱导的细胞外信号调节激酶(ERK)1 / 2和重组人核因子κB(NF - κB)抑制物α(IkBa)的磷酸化，从而抑制 IkappaB 激酶(IKK)的激活，以及 NF - κB 与 IL - 8 启动子的结合来实现的。SRC 参与了 PI3K - Akt 和 MAPK 信号通路的调控，通过调节细胞增殖和炎性反应，影响痛风的病理过程[32]。LU 等[33]的研究显示，痛风结晶尿酸单钠对 PI3K - Akt 有一定激活作用，表明 PI3K - Akt 可调节痛风的相关靶点，该晶体也可激活 MAPK 途径，有一定抗痛风作用。痛风发作期，SRC 通过磷酸化下游信号分子(如 STAT3 和 PI3K)促进炎性因子和尿酸盐转运蛋白的表达，进而加重痛风的炎性反应。抑制 SRC 激酶，可显著减轻痛风性关节炎的

症状，减少炎性细胞的浸润和关节损伤[34]。YANG等[35]的研究发现，STAT3的表达在痛风患者的关节液中显著上调，提示其在痛风炎症中发挥重要作用。STAT3通过调控炎性因子（如IL－6和TNF－α）的表达，从而促进炎性反应[36]。抑制STAT3的表达可有效减少炎性细胞的浸润和炎性因子的释放，缓解痛风症状。PI3K家族成员包括PI3KR1，PI3KCA，PI3KCB，其中，PIK3R1通过其SH2结构域与磷酸化蛋白酪氨酸激酶结合，介导P110（调节亚基）活化识别PIK3CA和PIK3CB，激活下游的Akt蛋白激酶，参与细胞的增殖、凋亡等，从而发挥抗痛风作用[37]。桑黄的活性成分可能通过调控以上关键靶点，调节体内炎性反应和相关细胞活动，从而发挥治疗痛风的作用。

综上所述，本研究中采用网络药理学方法初步预测了桑黄的活性成分、作用靶点及潜在作用机制，采用分子对接技术对活性成分和关键靶点进行了预测，验证了桑黄的活性成分治疗痛风的作用。桑黄治疗痛风具有多成分、多靶点、多通路调节的特点，其活性成分治疗痛风的机制研究为痛风的治疗药物研发提供了一定借鉴，但仍需进一步的实验研究进行完善和验证。

参考文献

[1] TSAI HH, TANTON DM, HSIAO CH, et al. Risk of gout in Taiwan Biobank participants pertaining to their sex and family history of gout among first－degree relatives[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(8): 5315－5325.
[2] LEE YY, KUO LN, CHEN JH, et al. Prescribing patterns and healthcare costs of gout[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(6): 1051－1058.
[3] CHOI HK, NIU J, NEOGI T, et al. Nocturnal risk of gout attacks[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(2): 555－562.
[4] QASEEM A, HARRIS RP, FPRCIEA MA. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians[J]. Annals of Internal Medicine, 2017, 166(1): 58－68.
[5] CRONSTEIN BN, TERKELTAUB R. The inflammatory process of gout and its treatment[J]. Arthritis Research & Therapy, 2006, 8(Suppl 1): S3.
[6] JANSSEN CA, OUDE VOSHAAR MAH, TEN KLOOSTER PM, et al. Prognostic factors associated with early gout flare recurrence in patients initiating urate－lowering therapy during an acute gout flare[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(8): 2233－2239.
[7] 彭 睿，徐睿鹏，辛 芮，等. 桑黄中的酚类化合物研究进展[J]. 中草药，2023，54(9)：2978－2992.
[8] 李小欢，步洪石，王 佳，等. 桑黄发酵产物多糖对高尿酸血症小鼠的治疗作用[J]. 中成药，2023，45(7)：2368－2373.
[9] 孙梦月. 桑黄黄酮降尿酸作用评价及降尿酸代用茶的研制[D]. 武汉：华中农业大学，2023.
[10] 李婷婷，王 沁，李煜辰，等. 瓦尼桑黄提取物及粗多糖降尿酸作用及其机制[J]. 菌物学报，2023，42(4)：997－1008.
[11] 季诗博，蔡建辉，车成日. 药用桑黄化学成分和药理作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报，2024，45(1)：69－73.
[12] 范 祺，吴茂玉，张博华，等. 桑黄的主要活性成分及国内外研究进展[J]. 中国果菜，2022，42(11)：50－55.
[13] 李君梅，徐红艳，刘笑笑，等. 桑黄活性成分及其功能研究现状[J]. 四川蚕业，2022，50(3)：37－39.
[14] LIU WB, DAI J, CHEN X, et al. Integrated network pharmacology and in-silico approaches to decipher the pharmacological mechanism of dioscorea septemloba thunb in treating gout and its complications[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2025, 28(1): 74－88.
[15] YUAN Y, GAO Z, CHEN J, et al. Integrative bioinformatics analysis and experimental validation reveals key genes and regulatory mechanisms in the development of gout[J]. Front Genet, 2025, 16: 1598835.
[16] JATUWORAPRUK K, SATPANICH P, ROBINSON PC, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of gout flare in patients hospitalized for PCR－confirmed COVID－19: A multicenter retrospective cohort study[J]. J Rheumatol, 2023, 50(4): 556－563.
[17] LEE YY, TANG CH, CHEN JH, et al. Evaluation of healthcare costs and utilization for patients with gout: a population－based matched cohort study[J]. Curr Med Res Opin, 2018, 34(4): 735－740.
[18] 赵立英. 桑黄发酵条件的优化及其降尿酸活性的研究[D]. 吉林：吉林大学，2020.
[19] 张 勇. 药用真菌桑黄和桦褐孔菌中有效成分提取分离及抗痛风活性研究[D]. 吉林：长春师范大学，2020.
[20] 施 维，朱玉花. 桑黄水提物在抗尿酸中的应用：CN201810370531.8[P]. 2018－08－10.
[21] 马军成，魏娟茹，王雪茹，等. 桑黄提取物抗炎和抗新冠病毒作用研究[J]. 菌物学报，2024，43(1)：93－105.
[22] LI H, ZHANG X, GU L, et al. Anti－Gout Effects of the Medicinal Fungus *Phellinus igniarius* in Hyperuricaemia and Acute Gouty Arthritis Rat Models[J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 801910.
[23] SONG YS, KIM SH, SA JH, et al. Anti－angiogenic, antioxidant and xanthine oxidase inhibition activities of the mushroom *Phellinus linteus*[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2003, 88(1): 113－116.
[24] 魏 萍. 用于抗癌降血糖和降尿酸的桑黄提取物的产品及应用：CN202311328531.9[P]. 2023－11－24.
[25] 王亚杰. 色素对酪氨酸酶、黄嘌呤氧化酶抑制机理的探讨[D]. 南昌：南昌大学，2015.
[26] UMAMAHESWARI M, MADESWARAN A, ASOKKUMAR K. Virtual Screening Analysis and *In－vitro* Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Some Commercially Available Flavonoids[J]. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 2013, 12(3): 317－323.
[27] FRANCESCA O, ANNA S, ZAMUDIO CY, et al. Anti－inflammatory effects of polyphenols in arthritis[J]. Journal of