中图分类号:R932;R285.5　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)21－0043－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.21.011

威灵仙治疗风湿性关节炎的网络药理学研究*

张　培[1],陈晓双[1],何佳璘[1],袁　岸[2],张　婷[1△]

(1. 四川大学华西医院,四川 成都　610000;　2. 成都中医药大学,四川 成都　611137)

摘要:目的　为使用威灵仙治疗风湿性关节炎提供参考。**方法**　通过 TCMSP,Drugbank,SwissTargetPrediction,SEA 数据库预测药物活性成分和靶点,通过 GeneCards 和 OMIM 数据库筛选风湿性关节炎靶点,通过 Venny 2.1.0 在线作图平台获得共有靶点,通过 String 数据库构建蛋白－蛋白互作(PPI)网络,通过 Cytoscape 3.9.1 软件对 PPI 网络进行拓扑学分析,通过 Metascape 数据库进行基因本体(GO)功能分析和京都基因及基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果**　筛选出 8 种威灵仙活性成分,主要为 3－表齐墩果酸、β－谷甾醇、豆甾醇、三萜皂苷 A 等,涉及潜在靶点 362 个。筛选出风湿性关节炎潜在靶点 1 164 个,获得药物活性成分－疾病共有靶点 112 个。PPI 网络分析结果显示,核心靶点为白细胞介素 6、肿瘤坏死因子、白细胞介素 1B、前列腺素过氧化物酶 2、基质金属蛋白酶 9。GO 功能分析结果显示,共获得条目 85 条,包括生物过程 40 条、细胞组分 19 条、分子功能 26 条,主要通过内肽酶活性、氧化还原酶活性等分子功能发挥作用。KEGG 通路富集分析结果显示,威灵仙对花生四烯酸代谢通路、磷脂酰肌醇－3－激酶－丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶信号通路、细胞程序性死亡通路等产生影响。**结论**　威灵仙通过多成分、多靶点、多通路调节机体免疫和炎性反应,改善关节功能,抑制程序性死亡细胞发展等,从而达到治疗风湿性关节炎的作用。

关键词:威灵仙;风湿性关节炎;作用机制;网络药理学

Network Pharmacological Study of Clematidis Radix et Rhizoma in the Treatment of Rheumatic Arthritis

ZHANG Pei[1], *CHEN Xiaoshuang*[1], *HE Jialin*[1], *YUAN An*[2], *ZHANG Ting*[1]

(1. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China　610000;　2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, China　611137)

Abstract:Objective　To provide a reference for the application of Clematidis Radix et Rhizoma in the treatment of rheumatoid arthritis. **Methods**　Active ingredients and targets were predicted by the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), Drugbank, SwissTargetPrediction and SEA database. GeneCards and OMIM were used to screen the targets of rheumatic arthritis. The common targets were obtained through the Venny 2.1.0 online mapping platform. The protein－protein interaction (PPI) network was constructed by the String database. Topological analysis of PPI was carried out by the Cytoscape 3.9.1 software. Gene ontology (GO) functional analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed by the Metascape database. **Results**　Eight active ingredients of Clematidis Radix et

*基金项目:四川省自然科学基金[2023NSFSC1686]。

第一作者:张培,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学与中药学,(电子信箱)1296763918@qq.com。

△通信作者:张婷,女,博士研究生,副主任药师,研究方向为药剂学、药理学与医院药学,(电子信箱)zhangtingyx@yeah.net。

from *Aspergillus terreus* related to the biosynthesis of aspulvinones[J]. Tetrahedron Lett, 1976, 17(13): 1013－1014.

[9] KIM WG, CHO KM, LEE CK, et al. Terreulactone A, a novel meroterpenoid with anti－acetylcholinesterase activity from *Aspergillus terreus*[J]. Tetrahedron Lett, 2002, 43(17): 3197－3198.

[10] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [EB/OL]. [2023－10－10]. https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/.

[11] 潘　杰,苗　霞,刘启波,等. 12 种中药配方颗粒体外逆转临床常见细菌耐药性分析[J]. 检验医学,2016,31(6):503－508.

[12] 刘　俊,张青艳,杨斐玉,等. 头花蓼内生真菌 *Gibberella intermedia* 抗多重耐药菌活性成分及其逆转细菌耐药性作用分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(7):33－37.

[13] 孙　丽,王莎莎,陈春颖,等. 无花果内生菌 *Alternaria* sp. QDFB－2 发酵液的聚酮类化学成分研究[J]. 实用临床医药杂志,2023,27(15):93－97.

[14] 黄　洋,邵慧凯,李　康,等. 小叶榕叶抗炎成分分析及活性评价[J]. 中成药,2014,36(6):1227－1233.

[15] 华会明,李　铣,邢素娥,等. 柳穿鱼化学成分的研究[J]. 中国药学杂志,2005,40(9):653－656.

[16] 郭书举,苏　华,李宪璀,等. 海洋链霉菌 L211 次生代谢产物分离和结构鉴定[J]. 海洋科学,2014,38(9):75－78.

[17] 黄雪玲,李　进,刘淑兰,等. 铁力木花化学成分、药理活性及质量控制研究进展[J]. 中华中医药学刊,2024,42(7):183－192.

[18] KUMAR S, AHARWAL RP, SHUKLA H, et al. Endophytic fungi: as a source of antimicrobials bioactive compounds[J]. World J Phar Pharmac Sci, 2014, 3(2): 1179－1197.

(收稿日期:2023－10－17;修回日期:2024－05－06)

Rhizoma were screened, mainly including 3 - epioleanolic acid, β - sitosterol, stigmasterol, triterpenoid saponin A, involving 362 potential targets. A total of 1 164 potential targets of rheumatoid arthritis were screened, and 112 active ingredient - disease targets were obtained from medicinal herbs. The PPI network analysis results showed that the core targets were interleukin - 6, tumor necrosis factor, interleukin - 1B, prostagllandin - endoperoxide synthase 2 (PTGS2), and matrix metalloproteinase protein 9 (MMP9). The GO functional analysis results showed that 85 items were obtained, including 40 biological processes, 19 cellular components, and 26 molecular functions, mainly through molecular functions such as endopeptidase activity and oxidoreductase activity. The KEGG pathway enrichment analysis results showed that Clematidis Radix et Rhizoma had an effect on the arachidonic acid metabolism pathway, phosphatidylinositol - 3 - kinase - serine / threonine protein kinase (PI3K - Akt) signaling pathway, and programmed cell death pathway. **Conclusion** Clematidis Radix et Rhizoma regulates the immune and inflammatory responses of the body through multiple components, targets, and pathways to improve joint function, inhibit the development of programmed cell death, and achieve the effect of treating rheumatoid arthritis.

Key words: Clematidis Radix et Rhizoma; rheumatic arthritis; mechanism; network pharmacology

风湿性关节炎由自身免疫系统引起，临床表现为关节受累，临床症状复杂且病因不明，显著降低患者的生活质量[1-2]。中医学认为，风湿性关节炎属“痹证”范畴，主要跟患者个体差异、生活环境、气候变化等因素相关[3]。中药防治疾病具有多靶点、多通路、疗效显著等特点，可用于提高治疗效果和改善预后。威灵仙为毛茛科植物威灵仙 *Clematis chinensts* Osbeck，味辛、咸，性温，具有祛风湿、通经络之功效，主要用于治疗风湿痹病、肢体麻木等[4]。威灵仙主要含有皂苷类、黄酮及多元酚类、挥发油等成分[5]，其中皂苷类化合物可抑制炎性因子表达，从而达到治疗关节炎的作用[6]。本研究中采用网络药理学方法[7-9]探讨了药物活性成分 - 药物靶点 - 疾病靶点间的联系，为使用威灵仙治疗风湿性关节炎提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 药物活性成分与其靶点获取

在TCMSP数据库（https：// old. tcmsp - e. com / tcmsp. php）“Herb name”词条中以“威灵仙”为关键词搜索，以生物口服利用度（OB）≥ 30% 且类药性（DL）≥ 0. 18% 作为筛选标准[10]，得到威灵仙的活性成分。通过TCMSP数据库中的“Related Targets”得到关联Drugbank数据库（https：// go. drugbank. com）的潜在靶点，通过PubChem数据库（https：// pubchem. ncbi. nlm. nih. gov）和OpenBabel软件得到“Canonical SMILES”号，通过SwissTargetPrediction数据库（http：// www. swisstargetprediction. ch / ）和SEA数据库（https：// sea. bkslab. org / ）获得潜在靶点[11]，通过Uniprot数据库（https：// www. uniprot. org / ）整理靶点基因，得到靶点蛋白名称。

1.2 风湿性关节炎靶点获取

在GeneCards数据库（https：// www. genecards. org / ）和OMIM数据库（https：// www. omim. org / ）中以“rheumatic arthritis”为关键词搜索，获取疾病靶点，整理，合并，去重，即得。

1.3 药物活性成分 - 疾病共有靶点维恩图构建

通过Venny 2. 1. 0在线作图平台，将威灵仙的活性成分靶点与风湿性关节炎靶点导入，确定药物活性成分 - 疾病共有靶点，并构建维恩图。

1.4 蛋白 - 蛋白相互作用（PPI）网络构建与核心靶点筛选

将药物活性成分 - 疾病共有靶点上传至String数据库（https：// cn. string - db. org / ），选择“Homo sapiens”，以蛋白质间互作评分 > 0. 400 为筛选条件，得到PPI网络。利用Cytoscape 3. 9. 1软件对PPI网络进行可视化分析。根据度值大小得到治疗风湿性关节炎的核心靶点。

1.5 共有靶点的基因本体（GO）功能与京都基因及基因组百科全书（KEGG）通路富集分析

以种属“Homo sapiens”为条件，在Metascape数据库（https：// metascape. org / ）中用微生信在线工具（http：// www. bioinformatics. com. cn / ）对药物活性成分 - 疾病共有靶点进行GO功能和KEGG通路富集分析，分别得柱状图和气泡图。

1.6 药物活性成分 - 靶点 - 通路网络构建

将共有靶点、药物活性成分、KEGG通路富集分析排名前20的通路共同导入Cytoscape 3. 9. 1软件，构建药物活性成分 - 靶点 - 通路网络。

2 结果

2.1 药物活性成分与潜在靶点

在TCMSP数据库中共检索到8种满足条件的活性成分，详见表1。在Drugbank，SwissTargetPrediction，SEA数据库中共预测到647个靶点，删除重复项后得到威灵仙的潜在靶点362个。

2.2 疾病潜在靶点

通过GeneCards和OMIM数据库，经筛选、去重，得到风湿性关节炎的潜在靶点1 164个。

2.3 药物活性成分 - 疾病共有靶点维恩图

使用Venny 2. 1. 0在线作图平台，将威灵仙的362个活性成分潜在靶点和风湿性关节炎的1 164个潜在靶点导入，获得药物活性成分 - 疾病共有靶点112个。详见图1。

表 1 威灵仙的活性成分

Tab. 1 Main active ingredients of Clematidis Radix et Rhizoma

序号	Mol ID	活性成分	OB(%)	DL
Wu1	MOL001663	(4a*S*, 6a*R*, 6a*S*, 6b*R*, 8a*R*, 10*R*, 12a*R*, 14b*S*) - 10 - hydroxy - 2,2,6a,6b,9,9,12a - heptamethyl - 1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b - tetradecahydropicene - 4a - carboxylic acid(3 - 表齐墩果酸)	32.03	0.76
Wu2	MOL002372	(6*Z*,10*E*,14*E*,18*E*) - 2,6,10,15,19,23 - hexamethyltetracosa - 2,6,10,14,18,22 - hexaene	33.55	0.42
Wu3	MOL000358	β - sitosterol(β - 谷甾醇)	36.91	0.75
Wu4	MOL000449	stigmasterol(豆甾醇)	43.83	0.76
Wu5	MOL005594	clematosideA′_qt	37.51	0.76
Wu6	MOL005598	embinin	33.91	0.73
Wu7	MOL005603	heptyl phthalate	42.26	0.31
Wu8	MOL005235	embelin	37.72	0.18

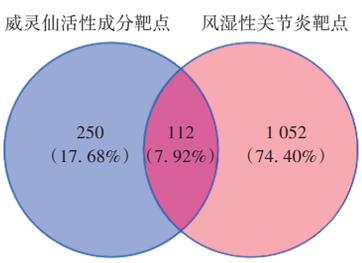


图 1 药物活性成分 - 疾病共有靶点维恩图

Fig. 1 Venn diagram of drug active ingredients - disease common targets

2.4 共有靶点 PPI 网络与核心靶点

为考察药物活性成分与风湿性关节炎靶点间的相互作用，将 112 个共有靶点导入 String 数据库，得到由 112 个节点、1 309 条连线构建的 PPI 网络，通过 Cytoscape 3.9.1 软件进行优化，得共有靶点的 PPI 网络（见图 2）。利用工具栏“app manager”安装 CentiScaPe 2.2 Menu 插件，筛选出蛋白相互作用的平均度值为 23.6，其中度值 ≥ 23.6 的靶点共 29 个，推测这些靶点对治疗风湿性关节炎有重要意义。度值越大，颜色越深，代表其可能是威灵仙治疗风湿性关节炎的核心靶点，发挥关键作用。度值排名前 5 的核心靶点分别为白细胞介素 6（IL - 6）、肿瘤坏死因子（TNF）、白细胞介素 1B（IL - 1B）、前列腺素过氧化物酶 2（PTGS2）、基质金属蛋白酶 9（MMP9），详见表 2。

2.5 GO 功能与 KEGG 通路富集分析

112 个共有靶点通过 Metascape 数据库进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析，设定 $P < 0.01$，结果得到 GO 功能分析条目 85 条。包括生物过程（BP）40 条，主要与调节炎性反应、对细菌的反应、对激素的反应、细胞因子产生的正向调节、循环系统过程等有关；细胞组分（CC）19 条，主要与膜筏、质膜外侧、细胞外基质、受体复合物、细胞体等有关；分子功能（MF）26 条，主要与核受

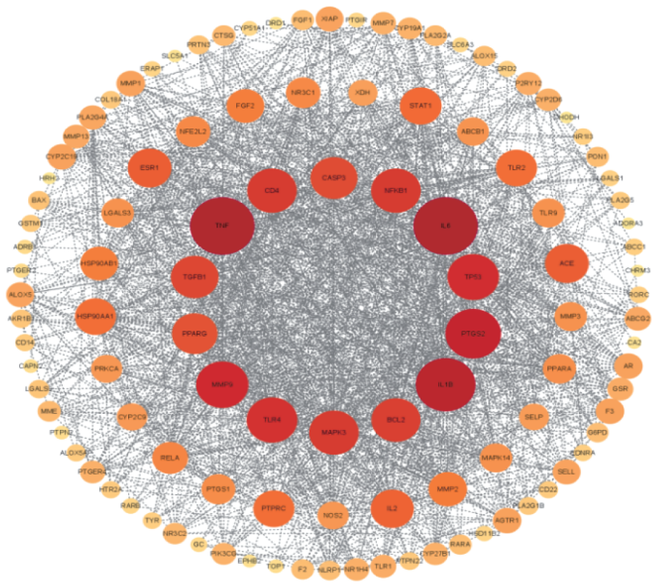


图 2 威灵仙 - 风湿性关节炎共有靶点 PPI 网络

Fig. 2 PPI network of Clematidis Radix et Rhizoma - rheumatoid arthritis common targets

表 2 威灵仙治疗风湿性关节炎的核心靶点

Tab. 2 Core targets of Clematidis Radix et Rhizoma in the treatment of rheumatoid arthritis

核心靶点	度值	介数	接近度
IL - 6	78	861.197 857 0	0.006 944 444
TNF	78	809.641 232 9	0.006 944 444
IL - 1B	71	540.877 175 4	0.006 622 517
PTGS2	65	644.071 936 5	0.006 329 114
MMP9	60	532.109 053 0	0.006 134 969

体活性、蛋白质同型二聚化活性、内肽酶活性、氧化还原酶活性、蛋白质结构域特异性结合等有关。将 $P < 0.01$ 且排名前 10 的 BP，CC，MF 作柱状图，详见图 3。

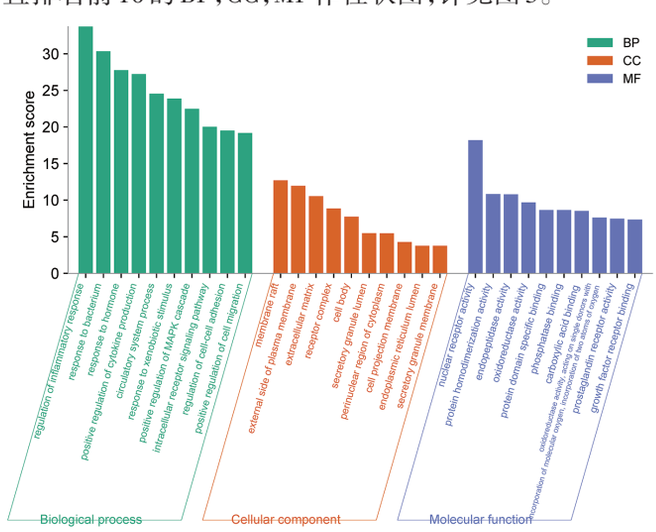


图 3 GO 功能分析柱状图

Fig. 3 Bar diagram of the GO enrichment analysis

为探索治疗疾病的靶点，将预测靶点与信号通路联系在一起。取 KEGG 通路富集分析得到的 27 条通路

中的前 20 条进行可视化分析，包括癌症通路、血脂和动脉粥样硬化、流体剪切力与动脉粥样硬化、人巨细胞病毒感染、花生四烯酸代谢、5－羟色胺能神经突触、磷脂酰肌醇－3－激酶－丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(PI3K－Akt)信号通路、细胞程序性坏死等。富集分析气泡图的圆点越大、颜色越深，表明该通路富集的靶点就越多。

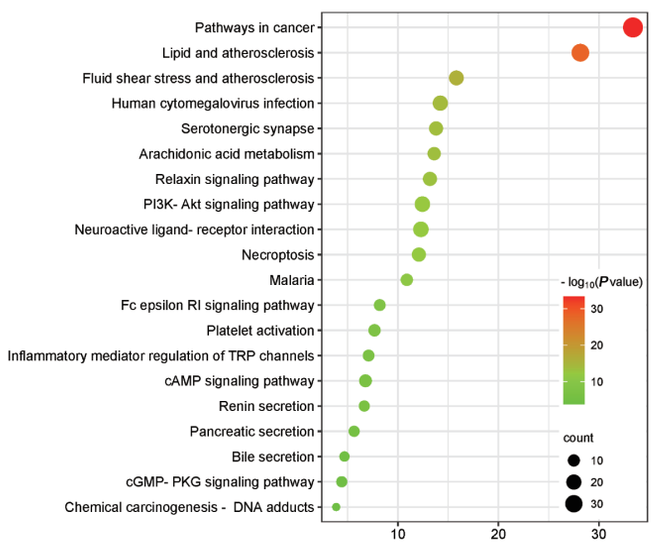


图 4　排名前 20 的 KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 4　Bubble chart of top 20 KEGG pathway by the enrichment analysis

排名前 20 的 KEGG 通路富集分析气泡图见图 4。

2.6　药物活性成分－靶点－通路网络

取 KEGG 通路富集分析中 *P* 值排名前 20 的通路和药物活性成分、共有靶点，采用 Cytoscape 3.9.1 软件构建药物活性成分－靶点－通路网络，详见图 5。

3　讨论

目前，风湿性关节炎的治疗方法主要有药物治疗法、外科疗法、外敷疗法、心理疗法等，但多只能用于控制病情、改善关节功能和生活质量。指南推荐糖皮质激素、甲氨蝶呤、布洛芬等治疗风湿性关节炎[12]，但仍可能引起白细胞减少、胃肠道刺激、血糖和血压升高、骨质疏松等不良反应。中医治疗风湿性关节炎的经验丰富，以口服中药汤剂或中成药、外敷膏药、熏洗、针灸推拿等方法治疗。为提高中医治疗风湿性关节炎的临床疗效，本研究中借助数据挖掘方法[13]及网络药理学方法[14－15]对中药材威灵仙进行研究。

由表 1 可知，威灵仙中共检出 8 种活性成分，其中 3－表齐墩果酸可能通过抑制 TNF－α 诱导成纤维细胞(FLS)的炎性因子 IL－6 和 IL－1β 的产生，其衍生物显著减轻大鼠的关节炎症[16－17]；豆甾醇不仅能干预促分裂原活化的蛋白质激酶 3(MAPK3)、环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶 α 催化亚基(PRKACA)的 mRNA 和蛋白表达，还能

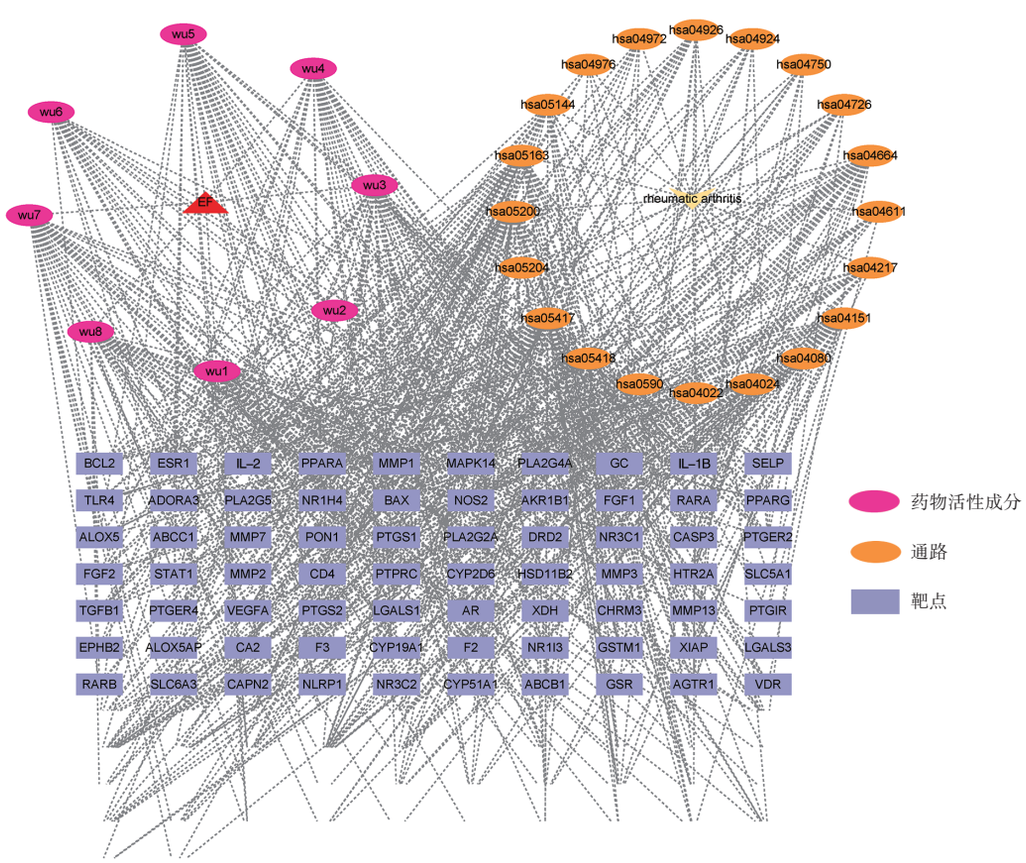


图 5　药物活性成分－靶点－通路网络

Fig. 5　Network of drug active ingredients－targets－pathways

抑制 MMPs 的表达和软骨的降解，从而发挥抗炎作用[18-19]；β-谷甾醇可抑制 TNF-α诱导的 MH7A 细胞，使细胞中的 IL-1β和 IL-6 生成显著减少，从而产生抗炎作用[20]；皂苷类化合物中三萜皂苷 A 对环氧合酶-1（COX-1）、环氧合酶-2（COX-2）有抑制作用，可产生镇痛、抗炎作用[21]。可见，这 4 种活性成分可能是威灵仙治疗风湿性关节炎最相关的活性成分。

吴晨等[22]的研究指出，细胞色素 P450 家族 19 亚家族 A 成员 1（CYP19A1）、过氧化物酶体增殖物激活受体α（PPARα）为治疗类风湿关节炎的重要核心靶点。由表 2 可知，IL-6，TNF，IL-1B，PTGS2，MMP9 为威灵仙治疗风湿性关节炎的核心靶点，则 CYP19A1（度值 = 31，介数 = 33.956 534 99，接近度 = 0.005 154 639）和 PPARα（度值 = 18，介数 = 131.753 370 6，接近度 = 0.004 807 692）均未达到本研究中的筛选范围。IL-6 可刺激 FLS 而致关节肿胀和软骨侵蚀，也可刺激破骨细胞形成，是导致炎症发生重要的细胞因子[23-24]；TNF 分为 TNF-α和 TNF-β，其中 TNF-α是促炎因子，可促进 FLS、滑膜细胞等细胞生长因子释放，促进骨质破坏及软骨损伤[25-26]；IL-1 是一种软骨分解因子，有 IL-1α和 IL-1β 2 种亚型，其中 IL-1B 编码的 IL-1β是单核因子，主要调节炎性免疫损伤机制[27]；PTGS2 是将花生四烯酸酯转化为前列腺素的关键酶，用于调节炎性反应[28]；MMP9 可降解软骨和骨质，对关节进行破坏[29]。可见，威灵仙治疗风湿性关节炎的核心靶点主要是通过参与炎性反应、调节免疫、破坏关节等在风湿性关节炎的发生、发展过程中起调节作用。

GO 功能和 KEGG 通路富集分析结果显示，威灵仙治疗风湿性关节炎的核心靶点 IL-6，TNF，IL-1B，PTGS2，MMP9 主要与核受体活性、蛋白质同型二聚化活性、内肽酶活性、氧化还原酶活性等有关，其作用信号通路与花生四烯酸代谢通路、PI3K-Akt 信号通路、细胞程序性死亡通路等相关。其中，花生四烯酸代谢是治疗风湿性关节炎的重要通路。花生四烯酸是一种属于 n-6 序列的多不饱和脂肪酸，当炎性反应发生、发展时，主要通过 COX、氧脂酶和细胞色素 P450 产生的关键产物（如前列腺素 E_2、白细胞毒素）等参与炎性反应调节作用[30-31]；PI3K-Akt 信号通路可促进滑膜炎性反应、骨破坏、软骨细胞的凋亡和自噬等[32-33]；细胞程序性死亡通路主要通过程序性死亡的细胞激活免疫应答，加重炎性反应引起的组织损伤[34]。

综上所述，本研究中通过网络药理学预测威灵仙治疗风湿性关节炎的作用机制，主要活性成分有 3-表齐墩果酸、豆甾醇、β-谷甾醇、三萜皂苷 A 等，可能作用于 IL-6，TNF，IL-1B，PTGS2，MMP9 5 个核心靶点，通过干预花生四烯酸代谢通路、PI3K-Akt 信号通路、细胞程序性死亡通路等调节免疫，防治骨关节炎，保护软骨，抑制炎性反应，发挥抗炎镇痛作用。但本研究为理论数据预测，需进一步进行动物实验证明，为后期中药治疗风湿性关节炎的研究提供参考。

参考文献

[1] 张家林，原丹丹，裴瑞霞，等. 滋水清肝饮加减治疗对风湿性关节炎伴抑郁患者心理状态影响临床研究[J]. 现代中医药，2024，44（1）：79-83.
[2] 新吉勒图. 蒙药黑芸香、文冠木抗风湿性关节炎活性成分的网络药理学预测及化学成分研究[D]. 通辽：内蒙古民族大学，2023.
[3] 巩　勋，马协丽，姜　泉. 中医药治疗类风湿关节炎临床研究热点评述[J]. 中国中医基础医学杂志，2024，30（6）：953-958.
[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典（一部）[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：262.
[5] 赵继荣，杨文通，陈　文，等. 威灵仙有效化学成分及镇痛机制研究进展[J]. 中华中医药学刊，2022，40（9）：9-12.
[6] 燕丽君，佟胜全，刘　静，等. 威灵仙总皂苷对类风湿关节炎大鼠外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 吉林大学学报（医学版），2020，46（6）：1241-1246.
[7] 袁　甜，崔琳琳，王　莹，等. 中药网络药理学最新进展[J]. 中医药学报，2021，49（1）：101-106.
[8] 牛　明，张斯琴，张　博，等.《网络药理学评价方法指南》解读[J]. 中草药，2021，52（14）：4119-4129.
[9] 王子怡，王　鑫，张岱岩，等. 中医药网络药理学：《指南》引领下的新时代发展[J]. 中国中药杂志，2022，47（1）：7-17.
[10] 吴　晨，魏　昀，高慧琴，等. 秦艽-威灵仙药对的网络药理学研究[J]. 中华中医药学刊，2021，39（1）：206-209.
[11] GFELLER D，GROSDIDIER A，WIRTH M，et al. SwissTargetPrediction：a web server for target prediction of bioactive small molecules[J]. Nucleic Acids Research，2014，42（Web Server issue）：W32-W38.
[12] 曾仙月，王东军，王泓午，等. 国内类风湿关节炎临床诊疗指南与专家共识方法学质量系统评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2023，25（4）：1425-1433.
[13] 白雨鑫，季　欧，仲瑞雪，等. 基于数据挖掘的含威灵仙组方用药规律分析[J]. 实用药物与临床，2023，26（4）：318-323.
[14] RUJ，LI P，WANG J，et al. TCMSP：a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. Journal of Cheminformatics，2014，6（1）：13.
[15] WALTERS WP，MURCKO MA. Prediction of 'drug-likeness'[J]. Adv Drug Deliv Rev，2002，54（3）：255-271.
[16] 邓　莉，冯　健，何成松. 齐墩果酸抑制肿瘤坏死因子-α诱导的成纤维细胞样滑膜细胞炎症因子表达及其机制研究[J]. 天然产物研究与开发，2018，30（7）：1138-1142.
[17] 蒋叶坷，陈　燕，汪永忠，等. 基于网络药理学和分子对接探究威灵仙治疗类风湿性关节炎的作用机制[J]. 山东科学，2022，35（6）：42-49.
[18] 吴力超，李俊峰，刘文洪，等. 基于网络药理学和细胞实验探讨豆甾醇抗炎作用[J]. 中成药，2022，44（2）：609-615.