

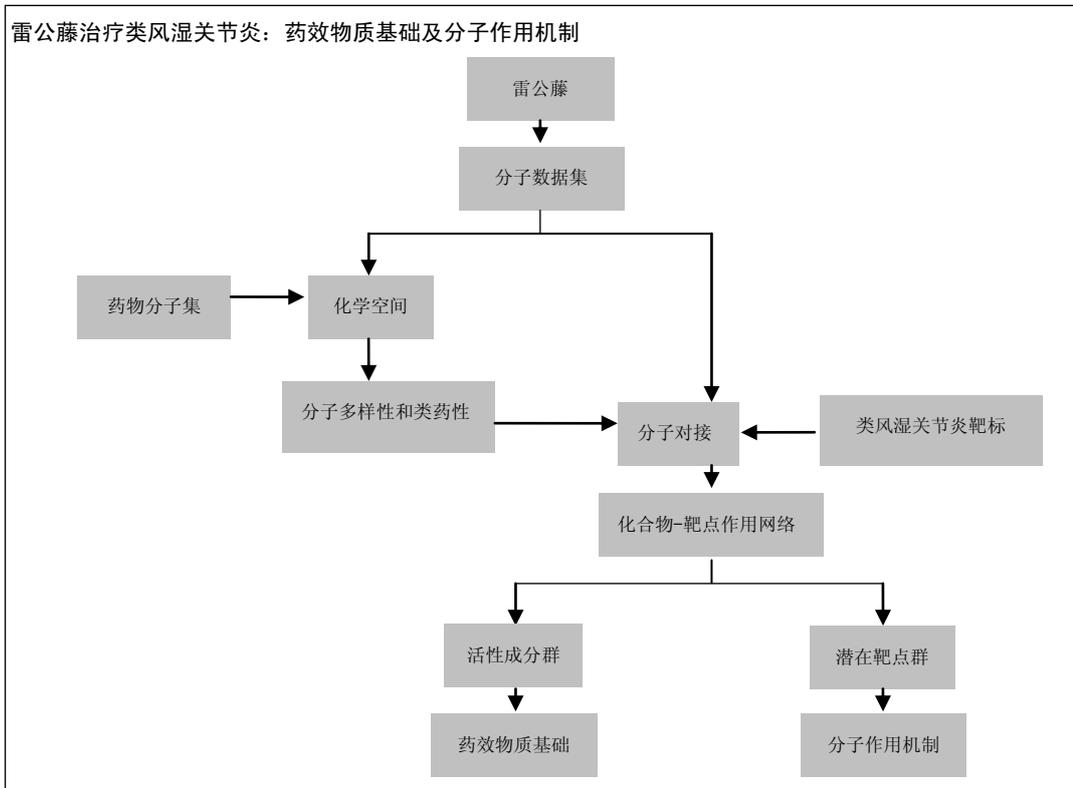
基于计算机模拟研究雷公藤治疗类风湿关节炎的药效物质基础与分子作用机制

严培晶^{1,2}, 郑春松², 叶蕪芝², 郑丽秀^{2,3}, 鲍红娟³(¹福建生物工程职业技术学院经营管理系, 福建省福州市 350002; ²福建中医药大学中西医结合研究院, 福建省福州市 350122; ³厦门医学高等专科学校药理学系, 福建省厦门市 361008)

引用本文: 严培晶, 郑春松, 叶蕪芝, 郑丽秀, 鲍红娟. 基于计算机模拟研究雷公藤治疗类风湿关节炎的药效物质基础与分子作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(12):1818-1824.

DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.12.022 ORCID: 0000-0001-5612-2865(严培晶)

文章快速阅读:



严培晶, 女, 1990年生, 福建省仙游县人, 硕士, 助教, 主要从事中医药防治慢性病的理论与实验研究。

通讯作者: 鲍红娟, 博士, 副教授, 厦门医学高等专科学校药理学系, 福建省厦门市 361008

中图分类号: R318

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344

(2016)12-01818-07

稿件接受: 2016-02-01

http://www.crter.org

文题释义:

中药计算机模拟: 指应用化学空间、分子对接、生物网络等计算机方法, 模拟中药的药效物质基础及药代动力学等。

系统描述雷公藤中不同化合物在治疗类风湿关节炎中的作用: 通过计算机模拟方法, 从分子水平直观展示了雷公藤中不同化合物与类风湿关节炎治疗靶点的相互作用, 明确了其药效物质基础和作用靶点, 揭示了其治疗类风湿关节炎作用机制可能是通过抗炎、调节免疫应答、抑制软骨和骨的破坏、改善类风湿关节炎血瘀证, 上述为从雷公藤中寻找新的类风湿关节炎治法和新药开发奠定基础。

摘要

背景: 雷公藤及某些单体在治疗类风湿关节炎上临床效果确切, 而较为系统探讨雷公藤药效物质基础与分子作用机制的研究较少。

目的: 探讨雷公藤治疗类风湿关节炎的药效物质基础与分子作用机制。

方法: 借助 Discovery Studio 4.0 模拟平台, 构建雷公藤化学成分分子数据集, 比较其与 Therapeutic Target Database 中类风湿关节炎治疗药物分子的化学空间, 在此基础上, 采用网络药理学方法探讨其与类风湿关节炎治疗靶点的相互作用。

结果与结论: 雷公藤分子与类风湿关节炎药物分子具有相似的化学空间, 其药效物质基础含有苯乙烯

Yan Pei-jing, Master,
 Teaching assistant,
 Department of Business
 Management, Fujian
 Vocational College of
 Bioengineering, Fuzhou
 350002, Fujian Province,
 China; Academy of
 Integrative Medicine,
 Fujian University of
 Traditional Chinese
 Medicine, Fuzhou 350122,
 Fujian Province, China

南蛇碱、表没食子儿茶精、雷公藤新碱和雷公藤甲素等 46 个化合物, 可作用于肿瘤坏死因子 α 、JAK-1、基质金属酶 1、基质金属酶 3 和基质金属酶 9 等 10 个靶点, 来抗炎、调节免疫应答、抑制软骨和骨的破坏、改善类风湿关节炎血瘀证。计算机模拟直观展示了雷公藤治疗类风湿关节炎的多成分、多靶点、多途径作用。

关键词:

生物材料; 材料相容性; 雷公藤; 类风湿关节炎; 软骨和骨损伤; 免疫系统; 血瘀证; 分子对接; 网络药理学

主题词:

关节炎, 类风湿; 中草药; 计算机模拟

基金资助:

陈可冀中西医结合发展基金(CKJ2015010); 福建省教育厅 A 类科技项目(JA11331)

Corresponding author: Bao
 Hong-juan, M.D.,
 Associate professor,
 Department of Pharmacy,
 Xiamen Medical College,
 Xiamen 361008, Fujian
 Province, China

Pharmacodynamic material basis and molecular mechanism of *Tripterygium wilfordii* in treating rheumatoid arthritis based on computational simulation

Yan Pei-jing^{1,2}, Zheng Chun-song², Ye Hong-zhi², Zheng Li-xiu^{2,3}, Bao Hong-juan³ (¹Department of Business Management, Fujian Vocational College of Bioengineering, Fuzhou 350002, Fujian Province, China; ²Academy of Integrative Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian Province, China; ³Department of Pharmacy, Xiamen Medical College, Xiamen 361008, Fujian Province, China)

Abstract

BACKGROUND: *Tripterygium wilfordii* and its certain monomers have exact clinical effects on rheumatoid arthritis. However, there are few studies about a systematic discussion on pharmacodynamic material basis and molecular mechanism of *Tripterygium wilfordii*.

OBJECTIVE: To explore the pharmacodynamic material basis and molecular mechanism of *Tripterygium wilfordii* in treating rheumatoid arthritis.

METHODS: Based on the platform of Discovery Studio 4.0, the molecular set of *Tripterygium wilfordii* was built and compared with the rheumatoid arthritis drug set from Therapeutic Target Database in chemical space. After that, network pharmacology was used to explore the interactions of *Tripterygium wilfordii* and therapeutic targets related to rheumatoid arthritis.

RESULTS AND CONCLUSION: The molecular sets of *Tripterygium wilfordii* and drugs for treating rheumatoid arthritis had similar chemical space. The pharmacodynamic material basis of *Tripterygium wilfordii* had 46 compounds, such as celacinnine, epigallocatechin, eunone, triptolide. They could mediate inflammation, regulate immune response, inhibit cartilage and bone destruction, improve blood stasis-type rheumatoid arthritis by acting on 10 targets, such as tumor necrosis factor- α , JAK-1, matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-3, matrix metalloproteinase-9. Computer simulation could intuitively trace out the multi-ingredient, multi-target and multi-pathway effects of *Tripterygium wilfordii*.

Subject headings: Arthritis, Rheumatoid; Drugs, Chinese Herbal; Computer Simulation

Funding: the Developmental Fund of Chen Keji Integrative Medicine, No. CKJ2015010; Type A Science and Technology Project of the Education Department of Fujian Province, No. JA11331

Cite this article: Yan PJ, Zheng CS, Ye HZ, Zheng LX, Bao HJ. Pharmacodynamic material basis and molecular mechanism of *Tripterygium wilfordii* in treating rheumatoid arthritis based on computational simulation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2016;20(12):1818-1824.

0 引言 Introduction

类风湿关节炎是一种以关节滑膜为主要靶组织的慢性全身性自身免疫疾病, 初期主要表现为关节滑膜炎, 后累及关节软骨及软骨下骨, 其次为浆膜、心、肺等结缔组织的广泛性炎症, 严重影响患者生活质量和寿命^[1]。由于其发病机制未完全清楚, 目前西医用药主要集中为非类固醇类抗炎药、改善病情抗风湿药、糖皮质

激素和生物制剂, 但因类风湿关节炎病程长, 要长期使用, 非类固醇类抗炎药会导致胃肠道不良反应^[2], 改善病情抗风湿药会导致肝肾功 能损害、白细胞减少等, 糖皮质激素会导致物质和水盐代谢紊乱, 生物制剂会导致感染且价格昂贵^[3-4]。因此, 寻找有效安全的类风湿关节炎新治法和新药, 已成为骨伤科的研究热点。

已有研究表明, 单靶点药物治疗复杂疾病作用有

限, 因此药物开发的模式已从单一靶点转向多靶点^[5-6]。联合治疗的模式在西方开始受到关注, 人们正尝试用复方用药来治疗复杂疾病^[7]。中药具有多成分、多靶点的特点, 不良反应相对小, 价格相对低, 适合于长期使用^[8], 其资源丰富, 在治疗类风湿关节炎中也显示出良好的效果, 已引起国外医学界的关注^[9]。目前常采用活性追踪分离法从中药中筛选活性化合物, 往往分离到的物质越纯药效活性越弱, 难以追踪到药效物质, 相应的分子作用机制也难以阐明^[10]。Xu等^[11-14]提出将中药看作天然化合物组合库, 建立了中药分子数据集、化学空间、分子对接、网络药理学等计算机模拟方法, 已成功用于预测中药的活性性质、药效物质基础、药代动力学和多成分-多靶点作用等方面的研究, 为中医药研究提供新策略。因此, 运用计算机模拟方法研究治疗类风湿关节炎中药的多靶点作用, 揭示其药效物质基础及分子作用机制, 有利于类风湿关节炎新药的发现。

雷公藤为卫矛科植物雷公藤的根或根的木质部, 具有祛风湿、活血通络、消肿止痛和杀虫解毒的功效, 是迄今为止治疗自身免疫性疾病疗效最为确切的一味中药, 特别是用于治疗类风湿关节炎, 具有良好的效果^[15-16]。目前有关雷公藤的研究主要集中在其化学成分、雷公藤甲素抗类风湿关节炎的机制, 以及雷公藤减毒增效实验等方面^[17-18], 较为系统阐明雷公藤治疗类风湿关节炎的药效物质基础及分子作用机制报道甚少, 影响其进一步开发和推广。因此, 实验以中药的多靶点整体调控为切入点, 尝试使用计算机模拟方法, 分析雷公藤主要活性成分群和潜在靶标群, 阐释其可能的药效物质基础及分子作用机制。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 计算机模拟实验。

1.2 时间及地点 实验于2015年7至9月在厦门医学高等专科学校中药精加工与健康产品研发重点研究室完成。

1.3 材料 具有治疗类风湿关节炎的中药雷公藤; 美国Accelrys公司开发的Discovery Studio 4.0模拟软件。

1.4 实验方法

分子数据集建立: 从美国国立卫生研究院建立的PubChem数据库上, 下载雷公藤的化学成分3D结构。通过文献补充雷公藤的化学成分^[18], 在Discovery Studio 4.0(DS4.0)模拟软件上的Discovery Studio Standalone界面搭建分子模型。合并上述结构, 共计90个化合物, 建立雷公藤化学成分的SD文件, 在Ligand

Minimization界面选用MMFF力场优化^[19], 得到雷公藤分子数据集。从Therapeutic Target Database(TTD)检索已经批准用于治疗类风湿关节炎的药物26个^[20], 从PubChem数据库上, 下载其3D结构, 导入DS4.0软件, 按上述方法优化, 得到药物分子数据集。

化学空间比较: 在DS4.0模拟软件定量构效关系模块下, Input Ligands栏下输入上述SD文件, 选择1D、2D、3D的描述符40个^[21], 分别为碳原子数、氧原子数、氮原子数、总重原子数、分子量、环数目、可旋转键数目、氢键受体数目、氢键给体数目、分子接触体积、分子表面面积、总极性表面面积、总疏水表面面积和脂水分配系数等, 来计算雷公藤和药物分子数据集的多维描述符值。这些描述符形成的空间定义为化学空间。通过主成分分析将描述符的多维数据有效映射到二维空间上, 比较2个分子数据集的化学空间。

分子对接与网络构建: 根据类风湿关节炎的发病机制和TTD^[20, 22-27], 确定了类风湿关节炎中炎症和血瘀证的治疗靶点15个, 除了与血瘀证相关的血栓素A2受体从休斯敦大学获得外^[28], 其余均在蛋白质3D结构数据库中下载其结构(表1)^[29]。利用DS4.0软件的LigandFit模块将雷公藤分子数据集和上述靶点进行分子对接^[12]。在对接中, 蛋白去溶剂、去配体、加氢处理后, 以其所含的原配体来确定活性位点; 使用蒙特卡罗方法对雷公藤分子数据集进行构象采样, Dreiding力场打分, 只保留得分最高的构象。以配体与靶点的对接打分为阈值, 大于阈值的化合物视为雷公藤的活性化合物。将这些化合物与靶点的联系导入Cytoscape 软件^[30], 构建雷公藤的化合物-靶点作用网络模型, 分析雷公藤中化合物与靶点的作用情况。

1.5 主要观察指标 雷公藤中化合物与靶点的作用情况。

2 结果 Results

2.1 化学空间比较 主成分分析结果显示, 雷公藤分子集在化学空间上具有很好的分散性, 并且大部分与药物分子集距离很近, 个别有重叠(图1)。描述符的计算结果显示雷公藤在分子量、氢键给体数目、氢键受体数目等均比药物分子集分布广; 在雷公藤分子集中, 分子量的平均值为431.61, 氢键给体数目的平均值为2.01, 氢键受体数目的平均值为5.47, 脂水分配系数的平均值为3.71(表2), 说明雷公藤中大部分分子没有违反“五规则”^[31], 具有较好的类药性, 适合先导化合物的筛选。

表 1 与类风湿关节炎相关的重要靶点

Table 1 Key protein targets associated with rheumatoid arthritis

蛋白	中文名称	PDB 编码	机制
COX-2	环氧化酶 2	6COX	炎症
TNF- α	肿瘤坏死因子 α	2AZ5	炎症、调节免疫细胞的功能
p38 MAP kinase	p38 促分裂原活化蛋白激酶	1OUY	炎症
SYK	脾酪氨酸激酶	3SRV	免疫反应和炎症反应过程
JAK-1	-	3EYG	免疫系统炎症性反应
JAK-2	-	3TJC	免疫系统炎症性反应
JAK-3	-	3PJC	免疫系统炎症性反应
IKK- β	人核因子 κ B 抑制物激酶 β	3RZF	免疫系统炎症性反应
JNK	c-Jun 氨基末端激酶	3PTG	抑制细胞因子合成、促进基质降解
Cathepsin K	组织蛋白酶 K	4DMY	抑制骨吸收
MEK1	-	1S9J	抑制细胞因子合成和破骨细胞分化
MMP-1	基质金属酶 1	3AYK	促进基质降解、炎症
MMP-3	基质金属酶 3	4G9L	促进基质降解、炎症
MMP-9	基质金属酶 9	1GKC	促进基质降解、炎症

表 2 雷公藤和药物分子集的部分重要描述符值

Table 2 Some key descriptions of molecular sets of *Tripterygium wilfordii* and rheumatoid arthritis drugs

名称	雷公藤分子集			药物分子集			
	平均值	最小值	最大值	平均值	最小值	最大值	
脂水分配系数	3.71	-1.476	8.084	2.59	-2.5	7.19	
氢键受体数目	5.47	1	20	4.04	2	8	
氢键给体数目	2.01	0	6	1.57	0	3	
分子量	431.61	123.11	883.84	309.08	149.21	538.63	

表 3 雷公藤的化合物-靶点网络中重要节点的网络特征分析

Table 3 Network features of key nodes in the compound-target network of *Tripterygium wilfordii*

节点	度	介数	化合物名称
85	7	0.208	苯乙烯南蛇碱
89	6	0.087	表没食子儿茶精
81	4	0.122	雷公藤新碱
49	3	0.043	雷公藤甲素
61	3	0.018	Triptoquinone A
34	2	0.079	22 β -羟基-3-氧代-12-齐墩果烯-29-羧酸
肿瘤坏死因子 α	23	0.615	-
JAK-1	21	0.524	-
基质金属酶 3	6	0.066	-
基质金属酶 1	5	0.055	-
基质金属酶 9	3	0.039	-

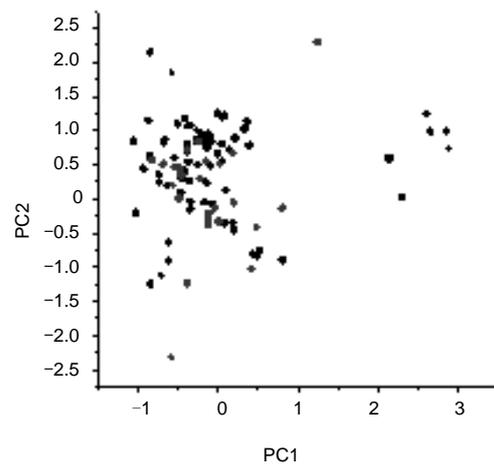


图 1 雷公藤分子集和药物分子集的化学空间

Figure 1 Chemical space of molecular sets of *Tripterygium wilfordii* and rheumatoid arthritis drugs

图注: 图中 PC1 和 PC2 分别代表主成分分析 1 和主成分分析。

2.2 雷公藤化合物-靶点作用网络 以表1的蛋白为模型, 通过分子对接筛选出雷公藤的药效物质基础含有苯乙烯南蛇碱、表没食子儿茶精、雷公藤新碱和雷公藤甲素等46个化合物, 可作用于肿瘤坏死因子 α 、JAK-1、

基质金属酶1、基质金属酶3、基质金属酶9和TP等10个靶点。将上述化合物和靶点导入Cytoscape 软件, 构建了雷公藤化合物-靶点作用网络(图2), 每个化合物的平均靶点数为4.6, 每个靶点平均与2个化合物。图3显示

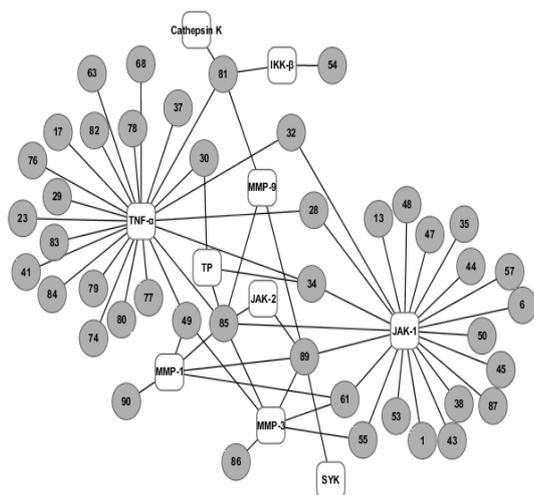


图2 雷公藤的化合物-靶点作用网络

Figure 2 The compound-target network of *Tripterygium wilfordii*

82.6%的化合物只能作用1个靶点, 仅有17.4%能作用2个或2个以上靶点, 最大可达到7个靶点。通过Cytoscape软件的Network Analysis计算得到雷公藤的化合物-靶点作用网络中重要节点的网络特征(表3)。

3 讨论 Discussion

类风湿关节炎是一种以损害关节滑膜、软骨和骨骼为特征的慢性炎症性疾病, 目前西医治疗类风湿关节炎无特效药^[32]。类风湿关节炎在中医学属于“痹症”范畴, 认为其是风寒湿痹、瘀血、正气虚等所致。由于雷公藤的功效与类风湿关节炎发病病机吻合, 且在类风湿关节炎临床上取得确切的效果^[15]。但是, 具体的雷公藤各个成分在类风湿关节炎的治疗中起到什么作用, 未见报道。因此, 有必要对雷公藤的药效物质基础和机制做深入的研究, 希望有利于寻找新的类风湿关节炎治疗方法。

本实验使用的DS是一个业界公认的药物发现与生物大分子计算模拟研究平台, 其中MMFF模块来自于从头计算和实验数据的第二力场, 已被用于桃红四物汤等配体分子集的模拟研究^[12]; QSAR模块是定量构效关系研究工具, 已被用于中草药中化合物活性性质分析^[21]; LigandFit模块是基于形状匹配的分子对接软件, 采用模拟蒙特卡罗方法对小分子的柔性进行采样, 已经被用于独活寄生汤、桃红四物汤等分子集与骨关节炎靶点的相互作用研究^[8,12], 也成为中药药效物质基础的高效快速虚拟筛选最常见技术之一^[14,33]。由于中药是个复杂的分子体系, 其作用机制也非常复杂。传统对中药药效物质基础研究是基于化学的密切合作下对活性组分进行跟踪分

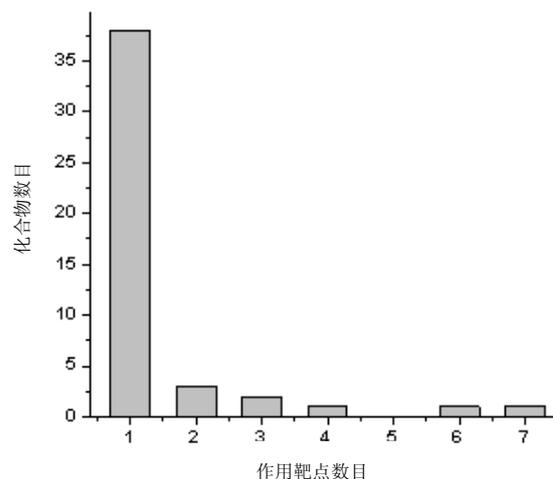


图3 雷公藤中化合物的作用靶点分布

Figure 3 Distribution of the targets associated with each compound in *Tripterygium wilfordii*

离或富集, 进而对其进行药理学研究; 或是借助机体对药物的“提取”功能, 从体液、血液等样品来探讨中药的物质基础^[34]。其中的分离纯化已是一项非常艰巨的任务, 若要从体内动物实验、体外细胞实验研究分离成分的药理学, 更是难上加难。而且, 该药理学实验存在以下主要缺点: 剂量问题影响中药药效; 体外实验有效, 体内不一定有效; 口服中药后入血成分不一定具有药理作用和生物活性等^[35]。若是能在了解更多中药组分和疾病治疗靶标信息的基础上, 先通过计算机模拟方法(如DS软件)探讨其可能的作用机理, 然后再进行实验工作, 可能会减少人力和物力的投入^[10,36]。因此, 本实验从“活性成分到中药”的反向途径出发, 建立雷公藤的分子数据集及其化学空间, 以类风湿关节炎治疗靶点来建立一个整体的虚拟药理模型, 借助计算机模拟平台, 研究雷公藤的药效物质基础, 探讨其可能的分子作用机制, 可为其后期的实验研究提供方向。

化学空间是一系列物理化学性质组成的多维空间, 相似的化学空间可能具有相似的活性性质^[37]。雷公藤中分子与药物分子距离越近, 提示它们具有相似的作用; 距离越远, 提示它们具有不同的作用。由于雷公藤分子在化学空间上分布分散, 提示其具有多样的作用, 同时显示雷公藤分子集具有良好的类药性, 为雷公藤的药效物质基础虚拟筛选提供依据。

近年来, 基于分子对接的网络药理学计算机模拟方法已经逐渐成为中药研发中的重要工具。一方面, 通过分子对接可以发现中药中具有活性的化合物^[38], 另一方面, 由于中药成分的复杂性, 通过网络药理学方法可以

研究具有活性的化合物与其靶点的作用,从整体和分子水平上反映中药的用药特点^[14, 39]。本实验构建了雷公藤的化合物-靶作用网络,节点的度和介数被用于评价该网络中化合物和靶点的重要性^[13]。从化合物的网络特征可以看出,重要的化合物节点涵盖了生物碱类(节点 81 和 85)、环氧二萜类(节点 49 和 55)、黄酮类(节点 89)、松香型二萜醌类(节点 61)、乌苏烷型三萜类(节点 34)和齐墩果烷三萜类(节点 30),其中雷公藤甲素(节点 49)能与肿瘤坏死因子 α 、基质金属酶 1 和基质金属酶 3 作用,提示其有抗炎、免疫抑制作用,这与已有的报道相一致^[40];雷公藤中混杂药物和组合药物的比例分别为 17.4% 和 82.6%,可以看出雷公藤药效物质基础主要是通过组合药物起作用。从靶点的网络特征可以看出,雷公藤的主要作用靶点为肿瘤坏死因子 α 、JAK-1、基质金属酶 1、基质金属酶 3、基质金属酶 9、TP、JAK-2、IKK- β ,提示雷公藤的主要作用在抗炎、免疫抑制、保护软骨和改善血瘀证方面,此外,节点 81 能作用与 Cathepsin K,提示雷公藤可减轻骨的破坏。

总之,计算机模拟方法直观展示了雷公藤的药物物质基础主要为生物碱、环氧二萜类和黄酮类等活性成分群,能与类风湿关节炎发病机制中炎症、免疫反应、软骨和骨破坏、血瘀证相关靶点群作用,从分子水平上揭示了雷公藤治疗类风湿关节炎的药物物质基础多靶导向作用。未来将进一步增加类风湿关节炎靶标,完善虚拟药理学模型,对筛选出来的关键化合物,结合体内外实验进行验证,为雷公藤的二次开发提供依据。

作者贡献: 鲍红娟进行实验设计,实验实施为郑丽秀、鲍红娟,实验评估为郑春松、叶蕪芝,严培晶资料收集及成文,鲍红娟审核。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 未涉及伦理冲突问题。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 本刊实行双盲外审制度,文章经国内小同行外审专家审核,符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 通讯作者对于研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

4 参考文献 References

- [1] 刘献祥,林燕萍.中西医结合骨伤科学[M].北京:科学出版社,2011:239-241.
- [2] 施文,王永铭.非甾体类抗炎药的不良反应研究进展[J].中国临床药理学杂志,2003,19(1): 57-62.
- [3] 穆荣,栗占国.糖皮质激素在类风湿关节炎治疗中的应用[J].中华全科医师杂志,2005,4(3): 143-145.
- [4] 兰芬,阳凌燕,管剑龙.类风湿关节炎治疗药物的研究进展[J].药学服务与研究,2013, 13(1):38-42.
- [5] Zimmermann GR,Lehár J,Keith CT.Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts.Drug Discov Today.2007;12(1-2):34-42.
- [6] Kitano HA robustness-based approach to systems-oriented drug design.Nat Rev Drug Discov.2007;6(3): 202-210.
- [7] Dvoracko S,Stefanucci A,Novellino E,et al.The design of multitarget ligands for chronic and neuropathic pain.Future Med Chem.2015;7(18):2469-2483.
- [8] Zheng CS,Xu XJ,Ye HZ,et al.Computational approaches for exploring the potential synergy and polypharmacology of Duhuo Jisheng Decoction in the therapy of osteoarthritis.Mol Med Rep.2013;7(6): 1812-1818.
- [9] 徐晖,黄颖.中药治疗类风湿关节炎的研究进展[J].云南中医中药杂志,2015,36(1):88-90.
- [10] 徐筱杰.中药复方的计算机模拟研究[J].化学进展,1999, 11(2):202-204.
- [11] Xu XJ.New concepts and approaches for drug discovery based on Traditional Chinese medicine.Drug Discov Today Technol.2006;3(1):247-253.
- [12] Zheng CS,Xu XJ,Ye HZ,et al.Network pharmacology-based prediction of the multi-target capabilities of the compounds in Taohong Siwu decoction, and their application in osteoarthritis.Exp Ther Med.2013;6(1): 125-132.
- [13] 柯志鹏,张新庄,丁玥,等.利用网络药理学方法研究芪桂痛风片的药效物质基础与分子作用机制[J].中国中药杂志, 2015,40(14):2837-2842.
- [14] 郑春松,徐筱杰,叶蕪芝,等.青风藤治疗骨性关节炎药效物质基础多靶导向作用的计算机模拟研究[J].中国中西医结合杂志,2012,32(3):375-379.
- [15] 任海建,博强.雷公藤系列煎剂治疗类风湿性关节炎临床观察[J].中国现代药物应用,2007,1(4):33.
- [16] 汤淑斌,赵玉山,赵丽霞.雷公藤制剂治疗类风湿性关节炎有效性和安全性评价[J].山东医药, 2010,50(51):45-46.
- [17] 余递锋,何东初,张勇.雷公藤的毒性及减毒增效方法的研究进展[J].医学综述,2015,21(3):502-504.
- [18] 薛璟,贾晓斌,谭晓斌,等.雷公藤化学成分及其毒性研究进展[J].中华中医药杂志,2010,25(5):726-733.
- [19] 郑春松,徐筱杰,叶蕪芝,等.川芎活血化痰和行气止痛作用的计算机模拟研究[J].中华中医药杂志, 2015,30(5):1432-1436.

- [20] Qin C,Zhang C,Zhu F,et al.Therapeutic target database update 2014:a resource for targeted therapeutics.Nucleic Acids Res.2014;42(Database issue):D1118-1123.
- [21] 黄钦,乔学斌,徐筱杰.中草药有效成分化合物的化学空间分析[J].计算机与应用化学,2007,24(1):41-44.
- [22] 罗兴燕,唐媚,邹强,等.蛋白激酶抑制剂在类风湿性关节炎的研究进展[J].成都医学院学报,2013,8(1):102-103.
- [23] Hao L,Zhu G,Lu Y,et al.Deficiency of cathepsin K prevents inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis and periodontitis and reveals its shared osteoimmune role.FEBS Lett. 2015;589(12): 1331-1339.
- [24] Hong C,Shen C,Ding H,et al.An involvement of SR-B1 mediated p38 MAPK signaling pathway in serum amyloid A-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis.Mol Immunol.2015;66(2):340-345.
- [25] 王苏丽,吕良敬.小分子“靶向”药物在类风湿性关节炎中的研究进展[J].中华风湿病学杂志,2012,16(3):206-208.
- [26] 王玉树,史久华.类风湿性关节炎治疗靶点研究进展[J].国外医学:预防、诊断、治疗用生物制品分册, 2002, 25(5): 222-226.
- [27] 夏璇,黄清春,接力刚.类风湿性关节炎“血瘀证”的研究进展[J].云南中医学院学报,2010,33(4):66-70.
- [28] Ruan KH,Wijaya C,Cervantes V,et al.Characterization of the prostaglandin H2 mimic: binding to the purified human thromboxane A2 receptor in solution.Arch Biochem Biophys.2008;477(2):396-403.
- [29] Deshpande M,Address KJ,Bluhm WF,et al.The RCSB Protein Data Bank: a redesigned query system and relational database based on the mmCIF schema.Nucleic Acids Res.2005;(Database issue): D233-237.
- [30] Tang Y,Carbonetta D,Shetty S.Development of an integrated network visualisation and graph analysis tool for biological networks.Int J Comput Biol Drug Des.2012;5(2):152-163.
- [31] Lipinski CA,Lombardo F,Dominy BW,et al. Experimental and computational approaches to climate solubility and permeability in drug discovery and development settings.Adv Drug Del Rev. 1997;23(1-3): 3-25.
- [32] 赵玲,胡耀华,柳润辉,等.中药治疗类风湿性关节炎及临床应用的研究进展[J].药学实践杂志,2011,29(6):416-419.
- [33] 杨文字,万德光,杨鑫岷.虚拟筛选辅助揭示中药药效物质基础的思路与初步实践[J].中草药, 2011,42(9): 1665-1672.
- [34] 赵晓莉,张新庄,狄留庆,等.中药复方制剂物质基础研究思路及方法探讨[J].世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(4):488-492.
- [35] 唐文富,万美华,黄熙.方剂组织药理学新假说[J].中草药, 2005,36(1):1-3.
- [36] 陈立武,郑春松,杜建.用分子对接法探讨清热消癥饮的抑瘤作用机制[J].中国临床药理学与治疗学, 2007,12(3): 324-328.
- [37] Dobson CM.Chemical space and biology.Nature. 2004;432(16):824-828.
- [38] 陈亮,王鑫,冯心池,等.分子对接技术筛选石菖蒲中 γ -氨基丁酸转氨酶抑制成分[J].沈阳药科大学学报, 2015, 32(3):204-207.
- [39] 龙伟,马世堂,刘培勋,等.基于CADD方法的黄连解毒汤抗炎药效物质基础多靶导向作用的研究[J].计算机与应用化学,2009,26(7):948-951.
- [40] 崔勇.雷公藤甲素治疗类风湿性关节炎作用机理的研究进展[J].泸州医学院学报,2006,29(3):263-265.