

网络药理学结合分子对接技术揭示芹菜籽抑制痛风的潜在分子机制

Potential molecular mechanism of celery seed in gout treatment of network pharmacology with molecular docking

李镁娟¹ 张 军² 张云数² 李乾伟²

LI Meijuan¹ ZHANG Jun² ZHANG Yunshu² LI Qianwei²

张 娜² 刘梦娇² 张人平²

ZHANG Na² LIU Mengjiao² ZHANG Renping²

(1. 河南国德标检测技术有限公司, 河南 郑州 451100;

2. 郑州工程技术学院化学与食品工程学院, 河南 郑州 450044)

(1. Henan Guode Standard Testing Technology Co., Ltd., Zhengzhou, Henan 451100, China; 2. College of Chemical and Food Engineering, Zhengzhou University of Technology, Zhengzhou, Henan 450044, China)

摘要:目的:运用网络药理学和分子对接研究芹菜籽抑制或治疗痛风的分子机制。方法:利用 TCMSP 数据库等在线靶点筛选平台收集芹菜籽主要成分潜在靶点,并利用 Cytoscape3.9.0 软件构建芹菜籽化合物—靶点网络图。在 GeneCard 数据库、OMIM 数据库收集痛风相关靶点,与芹菜籽主要成分靶点取交集并导入 STRING 数据库进行蛋白质—蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 分析,得到核心作用靶点,将核心靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 功能富集及 KEGG 通路富集。最后,应用 AutoDock 软件对芹菜籽关键成分与痛风靶点蛋白进行分子对接验证。结果:通过数据库收集到芹菜籽主要成分 16 个,对应 202 个活性成分靶点,经过韦恩图取与痛风交集靶点 69 个,经过拓扑分析表明,芹菜籽通过槲皮素、芹菜素、木犀草素、柯伊利素、芹菜甲素 5 种核心成分与 10 个痛风关键靶点 *TNF*、*MAPK14*、*IL4*、*CXCL8*、*LYN*、*PDGFRβ*、*HCK*、*VEGFA*、*ITGA*、*IL2* 密切相关发挥抑制或治疗痛风的作用。GO 及 KEGG 分析结果显示,芹菜籽核心成分通过调控细胞凋亡过程、增殖、迁移

等生物过程,通过 PI3K-Akt 信号通路、IL-17 信号通路、MAPK 信号通路、NF-κB 信号通路等多条通路发挥作用。分子对接结果表明,5 种核心成分与 10 个痛风疾病靶点蛋白对接结合紧密,可信度高,验证了网络药理学预测结果的准确性。结论:芹菜籽通过调控多靶点、多途径抑制或治疗痛风的作用。

关键词: 芹菜籽; 痛风; 网络药理学; 分子对接; 代谢性疾病; 药食同源

Abstract: Objective: To study the molecular mechanism of celery seed inhibiting or treating gout by using network pharmacology and molecular docking. **Methods:** TCMSP database and the network maps were constructed with Cytoscape3.9.0 software. Gout-related targets were collected in GeneCard database and OMIM database, crossed with the main component targets of celery seed and imported into STRING database for protein-protein interaction (protein-protein interaction, PPI) analysis, core targets were obtained, core targets were introduced into DAVID, and GO function enrichment and KEGG pathway enrichment were performed in the database. Finally, AutoDock software was used to verify the key components with key targets.

Results: There were 16 main components of celery seeds, 69 common targets. After topological analysis, quercetin, apigenin, luteolin, celery, five core components and 10 key targets of gout *TNF*, *MAPK14*, *IL4*, *CXCL8*, *LYN*, *PDGFRβ*, *HCK*, *VEGFA*, *ITGA*, *IL2*, were closely involved in inhibiting or treating gout. The results of GO and KEGG analysis showed that the core components of celery seed acted through regulating

基金项目: 郑州工程技术学院高层次人才科研项目; 河南省重点研发与推广专项 (科技攻关) 项目 (编号: 222102110313)

作者简介: 李镁娟, 女, 河南国德标检测技术有限公司高级工程师, 硕士。

通信作者: 张军 (1978—), 男, 郑州工程技术学院副教授, 博士。
E-mail: junzhang@zzut.edu.cn

收稿日期: 2024-01-03 **改回日期:** 2024-03-11

biological processes such as apoptosis, proliferation and migration, and through PI3K-Akt signaling pathway, IL-17 signaling pathway, MAPK signaling pathway, and NF- κ B signaling pathway. The molecular docking results showed that the five core components were closely bound to the 10 key target proteins with high confidence, verifying the accuracy of the network pharmacology prediction results. **Conclusion:** This study reveals the role of celery seed in inhibiting or treating gout, and lays a foundation for the development of single Chinese herbal medicine and the study of "medicine and food homology" to control metabolic diseases.

Keywords: celery seed; gout; network pharmacology; molecular docking; metabolic diseases; homology of medicine and food

近年来,随着物质生活水平的日益提高和生活方式的改变等因素的影响,代谢性疾病已经成为全球亚健康状态的主要原因^[1]。代谢性疾病是指因生物体自身代谢引起的疾病,包括代谢减少或合成旺盛等,包括糖尿病、血糖紊乱症、高尿酸症等^[2],高尿酸症已成为继高血糖、高血压、高血脂后的“第四高”^[3]。高尿酸症可以引起高血压^[4]和一系列血管疾病^[5],更是痛风形成的直接诱因^[6]。痛风是人体嘌呤合成代谢增加,尿酸产生过多或排泄不畅而致血中尿酸浓度升高,尿酸盐呈针状结晶沉积在关节滑膜、肾脏及其他组织中引起的一种代谢炎症性疾病^[7]。痛风在一般人群中的患病率为1%~4%,男性比女性患病风险多2~6倍,全球痛风发病率仍有增加之势^[8]。痛风常用药物秋水仙碱、别嘌醇、非布司他等都有一定的副作用而不能长期使用^[9]。因此,寻找无副作用的药物,或开发新的治疗方法成为解决痛风等代谢性疾病的关键。

Downer等^[10]认为,代谢引起的疾病最好用饮食方法来解决,即“食品就是药品”。中国自古就有“药食同源”之说,用食物治疗或减轻疾病是中国中医药最伟大的思想之一^[11-12]。芹菜(*Apium graveolens* L.)是二年或多年生草本类植物,香气浓郁,是深受消费者喜爱的菜蔬之一,自古就有芹菜籽(种子)作为调料食用或中药使用。实践^[13-15]表明,芹菜籽对抑制痛风的发生,缓解症状有一定效果,但芹菜籽对痛风的抑制机理仍不清晰。

随着生物信息学和系统生物学的快速发展,网络药理学方法已被完美地用于寻找关键靶点及其潜在的分子机制^[16]。基于“药物—疾病—靶点”相互作用网络的网络药理学,全面、系统地评价药物对疾病的干预效果,符合中医学的特点;分子对接是一种重要的计算机辅助药物发现方法,可用于预测药物成分与靶蛋白之间的相互作用,以及药物可能的结合位点^[17],这为药物发现或疾病治疗机理提供了重要思路和方法。研究使用网络药理学预测芹菜籽治疗痛风的潜在机理、用分子对接技术验证分

子机制,为治疗或预防痛风开发新药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 芹菜籽关键成分筛选及靶点基因提取

从已有能查到文献^[14-15,18-19]中筛选芹菜籽的成分共计74种,再使用化源网(<https://www.chemsrc.com>)查询其CAS号,使用中药系统药理学分析平台数据库(<https://www.tcmsp-e.com>,TCMSP)以查找CAS号的方式来查找芹菜籽的关键成分,并且以类药性(DL) ≥ 0.10 ,口服生物利用度(OB) $\geq 20\%$ 为筛选条件,筛选出具有药物性质且人类肠道易于吸收的成分,经由TCMSP数据库筛选得芹菜籽核心活性分子作用靶点;借助UniProt资料库(<http://www.uniprot.org>)查询并确立相应靶蛋白归属的规范化基因名,经过去除冗余后,精准锁定芹菜籽主要成分的靶向基因。

1.2 痛风疾病相关靶点的搜集

检索孟德尔人类遗传学数据库(<https://omim.org/>,OMIM)和人类基因数据库(<https://www.genecards.org>,GeneCards),搜索“gout”,删除重复项,获得痛风疾病所有的靶点基因。将芹菜籽的关键成分的靶点基因与痛风疾病的靶点基因导入<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>网站绘制韦恩图,获得芹菜籽与痛风的交集靶点基因以及数量。

1.3 芹菜籽活性成分—痛风靶点网络构建及可视化分析

通过Cytoscape 3.9.0软件收集芹菜籽活性物质与痛风相关基因的数据,构筑了一幅涵盖“分子—疾病靶点”复杂网络图。随后,运用该软件的Network Analyzer工具,对图中的多个节点进行了精确的拓扑属性评估。特别关注的是节点的中介中心性(BC)、紧密中心性(CC)以及度中心性(DC)三项指标。它们的平均值超过特定阈值的节点,即为在芹菜籽对痛风治疗中发挥核心作用的关键活性成分。

1.4 蛋白互作网络(PPI网络)的构建

输入芹菜籽与痛风相关基因的交互数据,转至String数据库(<https://www.string-db.org>),选择“Multiple proteins”作为搜索维度,将种属锁定为“Homo sapiens”,并设置信度阈值不低于0.9。为清晰可视化,屏蔽掉所有断裂节点,之后将信息以tsv格式导出。并将该文件纳入Cytoscape 3.9.0软件中,借助CytoNCA插件进行深入的网络拓扑分析。通过综合比较6个核心参数——中介中心性、紧密中心性、度中心性、特征向量中心性(EC)、局部边连通性(LAC)以及网络中心性(NC)的平均值,从中筛选出具有代表性的网络关键节点,即为核心靶向基因。

1.5 GO功能和KEGG通路富集分析

采用DAVID 6.8数据库(<https://david.ncicrf.gov/>),对芹菜籽潜在治疗痛风靶点进行GO功能分析,以

了解靶点的生物学过程,KEGG 通路分析研究药物靶点主要信号通路,DAVID 平台列表与背景均设置为“Homo sapiens”,GO 富集分析选择生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞组成(cellular component, CC)3 个模块,通路分析选择 KEGG。将 GO 分析的 BP、CC、MF 通路分析的数据下载保存好,然后按照 P 值从小到大排序,KEGG 通路富集分析靶点信号通路,以 $P<0.05$ 为阈值,依据 count 值进行排序。再选取前 20 条信号通路对 BP、CC、MF 和 KEGG 通路分析的重要通路,使用微生信在线网(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)作带颜色富集条形图进行可视化分析。

1.6 分子对接过程

利用软件 Chemdraw 画出筛选的芹菜籽成分的 2D 结构,再使用 Chem3D 软件将 2D 结构转换为 3D 结构,优化力学结构,使其结构处于稳定状态,从蛋白质数据库(PDB)中提取针对痛风疾病相关的靶蛋白的三维构象文件。通过 PyMOL 软件的精确操作,排除了水分子及非必要的小分子配体,仅留下纯净的受体蛋白结构并保存为标准的.pdb 文件。随后,借助 AutoDock 1.2.0 软件对该蛋白受体进行精细化处理,包括加氢和调整分子的柔韧性。同时,对小分子配体也执行了加氢处理,并精确识别了配体的活性中心。经过一系列的预处理后,将蛋白受体与配体统一转换为.pdbqt 格式,并利用 Grid 模块仔细设定对接盒子的参数,力求将其体积最小化以精准覆盖蛋白结构,确保空间定位的高效率和精确性。参数设置完毕后,保存配置,并运用 AutoDock 软件进行配体与受体的分子对接工作,从而计算出结合能(BE)的分值。此过程不仅体现了对分子生物学深刻的理解,也展现了计算化学在药物设计中的实际应用。

2 结果与分析

2.1 芹菜籽关键成分的筛选结果

芹菜籽主要活性成分为黄酮化合物、萜萜类成分等。利用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)检索到芹菜籽主要活性成分除洋川芎内酯-N、洋川芎内酯-J、木栓酮、佛手苷内酯、 β -芹子烯外均有对应靶点,总计 375 个,删除重复项,相关主要活性成分 16 种,对应 202 个活性成分靶点。芹菜籽主要活性成分信息见表 1。

由于 TCMSP 筛选有效成分多依据 DL 和 OB,设置较高会使本来有效果的成分无法进行全面分析,因此,将 $OB\geq 20\%$, $DL\geq 0.10^{[20]}$, 所得有效成分 16 种。

2.2 “芹菜籽成分—痛风靶点”筛选

通过 GeneCards 共获得芹菜籽核心成分的靶点基因共 202 个;使用 OMIM database 筛选痛风对应的靶点基因,删除重复项后共 1 732 个。其中芹菜籽与痛风疾病交集靶点基因合计 69 个,见图 1。

表 1 芹菜籽的活性成分

Table 1 Active compounds in celery seed

成分	分子编码	口服生物 利用度/%	药物相 似性
新蛇床内酯	MOL008251	62.46	0.07
芹菜甲素	MOL002189	47.90	0.07
槲皮素	MOL000098	46.43	0.28
佛手苷内酯	MOL001945	42.21	0.13
柠檬烯	MOL000023	39.84	0.02
洋川芎内酯-N	MOL002101	37.27	0.10
木犀草素	MOL000006	36.16	0.25
柯伊利素	MOL003044	35.85	0.27
9-十六碳烯酸甲酯	MOL003717	34.61	0.12
6-十八碳烯酸甲酯	MOL010426	31.90	0.17
α -芹子烯	MOL002112	31.81	0.10
洋芫荽苷	MOL002881	31.14	0.27
木栓酮	MOL000508	29.16	0.76
芹菜素	MOL000008	23.06	0.21
洋川芎内酯-J	MOL002147	21.14	0.10
β -芹子烯	MOL001167	20.72	0.10

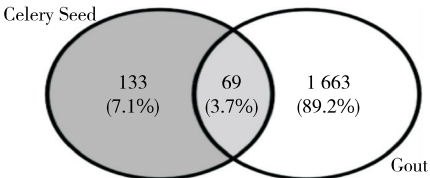


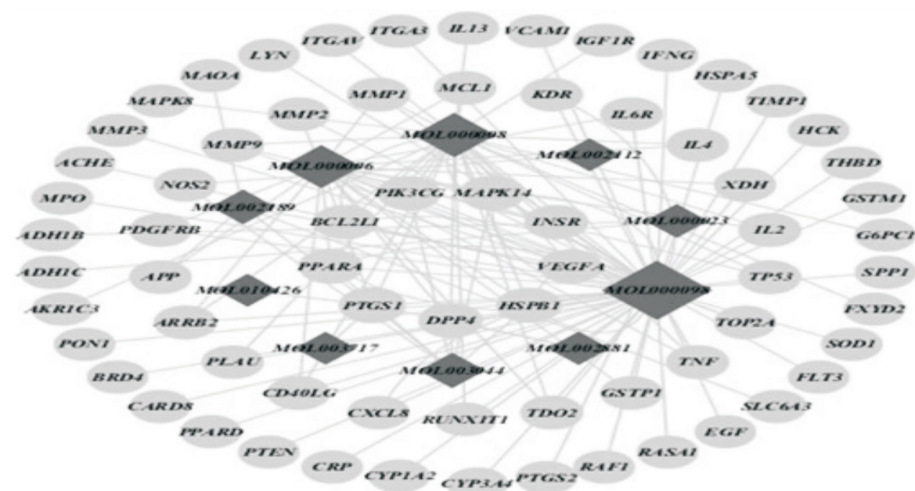
图 1 芹菜籽药效成分靶点与痛风相关靶点的韦恩图

Figure 1 Venn map of intersection target of celery seed and gout

2.3 “芹菜籽成分—痛风靶点”网络构建及可视化分析

利用 Cytoscape 3.9.0 软件建立药物——活性成分——靶点—疾病的可视化网络图,再利用 Cytoscape 3.9.0 软件的 Analyze Network 功能,对交集靶点基因进行评分(0~1 分有 38 个基因,为一类评分;2~3 分有 22 个基因,为二类评分;4~8 分有 9 个基因,为三类评分),一类基因在最外层,二类基因放在第二层,三类基因放在最内层。在建立芹菜籽核心成分与痛风疾病的网络图时,发现芹菜籽有 5 个成分所对应的靶点基因与痛风疾病靶点基因没有联系,即这 5 个成分对治疗痛风疾病并没有效果,因此在绘制网络图时不纳入。通过评分得到 10 种关键成分,“芹菜籽成分—痛风靶点”网络详见图 2。成分节点的大小表示与其相关的靶点基因数量多少,蓝色菱形越大表示与之相关联的基因数量越多,在网络中作用也就越明显。

使用 Cytoscape 3.9.0 软件的 Network Analyer 插件



菱形代表芹菜籽的关键成分,椭圆形代表“芹菜籽-痛风”交集靶点基因

图2 “芹菜籽成分—痛风靶点”网络

Figure 2 "Component of celery seed-gout target" network

对上述网络中的蓝色药物节点进行拓扑分析得出,芹菜籽核心靶点网络节点平均 BC 值为 0.217 5,平均 CC 值为 0.456 7,平均 DC 值为 13.6。其中只有槲皮素 1 种成分的 BC 值、CC 值、DC 值均大于芹菜籽核心靶点网络节点平均值(槲皮素 BC 0.723 814 1,CC 0.685 185 19,DC 63),推测其可能是芹菜籽治疗痛风的重要成分。

2.4 PPI 网络结果分析

将芹菜籽与痛风的交集基因导入 String 在线平台对 69 个潜在靶点进行 PPI 蛋白互作网络分析。如图 3 所示,网络中包含 69 个节点,115 条边,平均节点度为 3.33,平均局部聚类系数 0.475。

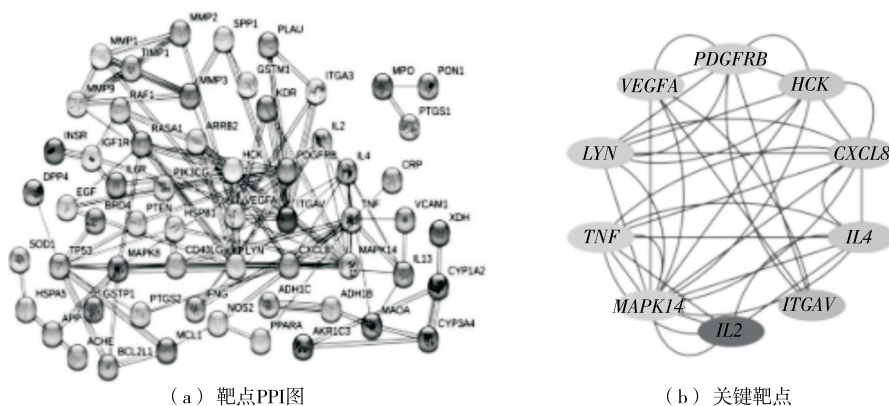
靶点连接的线越多,表明该靶点 DC 值越高,越是关键靶点,按照 DC 值 ≥ 10 筛选条件^[21],获得 10 个核心靶点基因,分别为丝裂原活化蛋白激酶 14(MAPK14)、肿瘤坏死因子(TNF)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、血小板衍生的生长因子受体 β (PDGFR β)、酪氨酸蛋白激酶

(LYN)、白细胞介素-4(IL4)、酪氨酸蛋白激酶 HCK(HCK)、白细胞介素-8(CXCL8)、整合素 α V(ITGA3)、白细胞介素-2(IL2),以上 10 种靶点基因拓扑参数 BC、CC、DC、EC、LAC、NC 皆大于各自均值 121.033 02,0.148 69,7.392 86,0.085 02,2.216 19,3.122 07,详见表 2。

通过建立芹菜籽成分—痛风基因靶点网络,发现 10 个药物成分中,有 5 个成分与核心基因靶点密切相关,推测这 5 个药物成分是治疗痛风疾病的关键成分,即核心成分:槲皮素、芹菜素、木犀草素、柯伊利素、芹菜甲素,在网络中 DC 值分别是 63,28,25,7,5,详细情况见图 4。

2.5 分子对接验证分析

将 2.4 得到的 5 个核心成分为配体与痛风关键基因 TNF、MAPK14、IL4、CXCL8、LYN、PDGFRB、HCK、VEGFA、ITGA、IL2 为受体进行分子对接进行验证。对接 RMSD <0.2 nm,分子对接结合能见表 3。如果分子对接结合能 <0 kJ/mol 时,表明小分子配体可以与蛋白受



(a) 靶点PPI图

(b) 关键靶点

图3 PPI 网络与关键靶点

Figure 3 PPI network and the core target

表 2 核心靶点基因拓扑参数
Table 2 Topological parameters of core target

No.	基因编号	中介中心性	紧密中心性	度中心性	特征向量中心性	局部边连通性	网络中心性
1	MAPK14	1 035.010 40	0.191 42	24	0.387 19	5.000 00	10.382 82
2	TNF	420.873 60	0.178 46	22	0.276 05	4.727 27	11.784 13
3	VEGFA	656.576 00	0.177 91	18	0.160 59	4.000 00	8.492 08
4	PDGFRβ	329.341 46	0.173 13	18	0.216 08	3.555 56	5.961 76
5	LYN	264.446 72	0.181 82	18	0.318 95	6.666 67	10.531 53
6	IL4	598.577 45	0.179 57	16	0.255 94	6.000 00	9.193 65
7	HCK	178.187 42	0.176 83	16	0.285 07	6.000 00	8.138 53
8	CXCL8	248.425 25	0.180 12	16	0.303 01	5.500 00	6.755 56
9	ITGAV	251.066 85	0.164 77	14	0.099 86	2.857 14	5.538 46
10	IL2	144.341 49	0.177 37	10	0.186 36	4.000 00	5.155 56

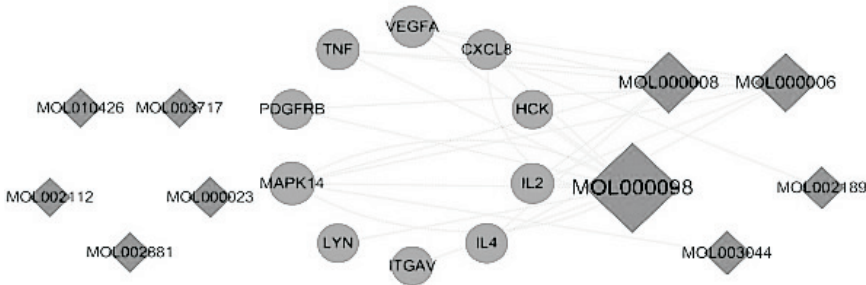


图 4 芹菜籽核心成分—痛风关键基因靶点网络
Figure 4 Network of core components in celery seed-key gene targets for gout

表 3 核心成分与靶点基因蛋白的分子对接结合能
Table 3 Molecular docking scores of key active ingredients and targets kJ/mol

药效成分	TNF	MAPK14	IL4	CXCL8	LYN	PDGFRB	HCK	VEGFA	ITGAV	IL2	平均结合能
槲皮素	-29.3	-27.6	-29.7	-30.1	-36.4	-24.3	-37.7	-27.6	-35.6	-23.8	-30.2
芹菜素	-32.6	-31.8	-30.1	-31.0	-36.0	-23.8	-37.2	-28.5	-34.7	-23.4	-30.9
木犀草素	-27.6	-33.1	-29.3	-32.2	-35.6	-24.7	-36.0	-29.3	-36.8	-25.9	-31.0
柯伊利素	-33.9	-38.1	-32.2	-33.5	-40.2	-25.1	-38.9	-31.4	-33.9	-30.5	-33.8
芹菜甲素	-23.8	-23.8	-21.8	-25.1	-27.6	-20.1	-28.0	-20.9	-28.0	-18.4	-23.8

体结合;结合能<-17.7 kJ/mol,表明可以自发地结合;结合能<-29.3 kJ/mol,说明分子间具有很强的结合活性^[22-23]。结合能越小,说明配体与蛋白之间亲和力越大,两者发生相互作用的可能性越高,进而发挥作用越大^[24]。

由表 3 中数据可知,5 个核心成分与痛风关键基因平均结合能<-17.7 kJ/mol,表明活性成分与核心靶点之间可以自由结合,槲皮素、芹菜素、木犀草素、柯伊利素与关键基因平均结合能<-29.3 kJ/mol,表明其与核心靶点之间有强烈的结合力。因此,认为分子对接预测结果真实可靠,PyMol 软件可以对每个小分子配体与疾病靶点蛋白结合能最低的分子对接结果进行可视化调节,如

图 5 所示。

由对接结果可知氢键是促进芹菜籽主要成分和与痛风关键基因活性位点结合的主要作用力。即槲皮素-HCK 结合的活性位点 ALA-293、THR-338、MET-341 形成 3 个氢键;芹菜素-HCK 编码蛋白的活性位点 THR-338、MET-341 形成 2 个氢键;木犀草素-ITGAV 的活性位点 VAL-23、VAL-98、ARG-99、PHE-278、TYR-406 形成 5 个氢键;柯伊利素-LYN 的活性位点 ASP-156、ILE-86、LYS-44、MET-91、GLU-89 形成 5 个氢键;芹菜甲素-HCK 的活性位点 THR-338 形成 1 个氢键。从对接结果来看,配体—受体形成氢键越多,复合体系越稳定,对蛋白质的活性控制能力就越强^[25-26]。因此,木犀草素、柯

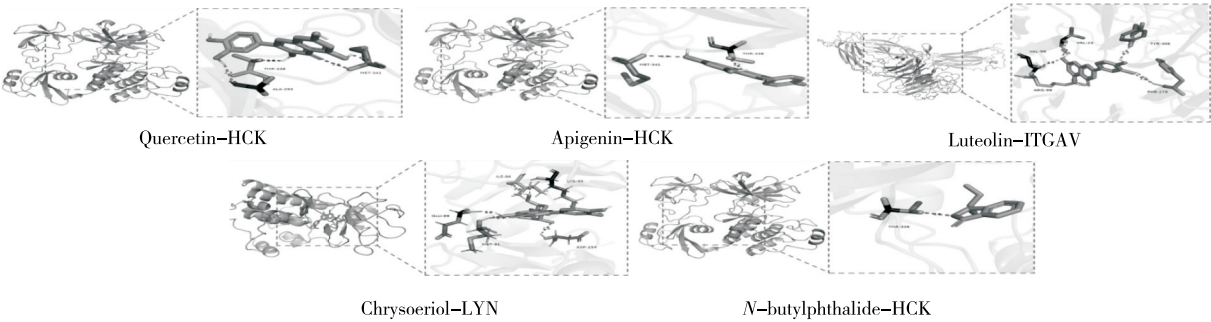


图 5 分子对接模式图

Figure 5 Molecular docking mode

伊利素对痛风的抑制效果较强。

2.6 GO 功能富集和 KEGG 信号通路分析

将获得的 69 个芹菜籽抗痛风的潜在靶点基因导入 DAVID 数据库,限定物种为“Homo Sapiens”,以 $P < 0.05$ 为筛选条件,进行 GO 功能富集和 KEGG 分析^[27],结果如图 6 所示。GO 富集得到 463 个条目,其中 BP 349 个,CC 39 个,MF 75 个。BP 主要是细胞凋亡过程的负调控(negative regulation of apoptotic process)、正向调控细胞增殖(positive regulation of cell proliferation)、细胞迁移的正向调节(positive regulation of cell migration)等;CC 主

要是细胞外间隙(extracellular space)、胞外区(extracellular region)、细胞表面(cell surface)等;MF 主要是酶结合(enzyme binding)、细胞因子活性(cytokine activity)、蛋白质同源二聚活性(protein homodimerization activity)等。

KEGG 通路富集分析共得到 1 225 条目,以 $P < 0.05$ 为阈值,依据 count 值排序,选取前 20 条 KEGG 信号通路上的基因作为痛风治疗靶基因。由于研究的是芹菜籽抗痛风作用,因此在得到的前 20 条通路中去掉与之无关的通路,得到 PI3K-Akt 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、流体剪切应力和动脉粥样硬化(fluid shear

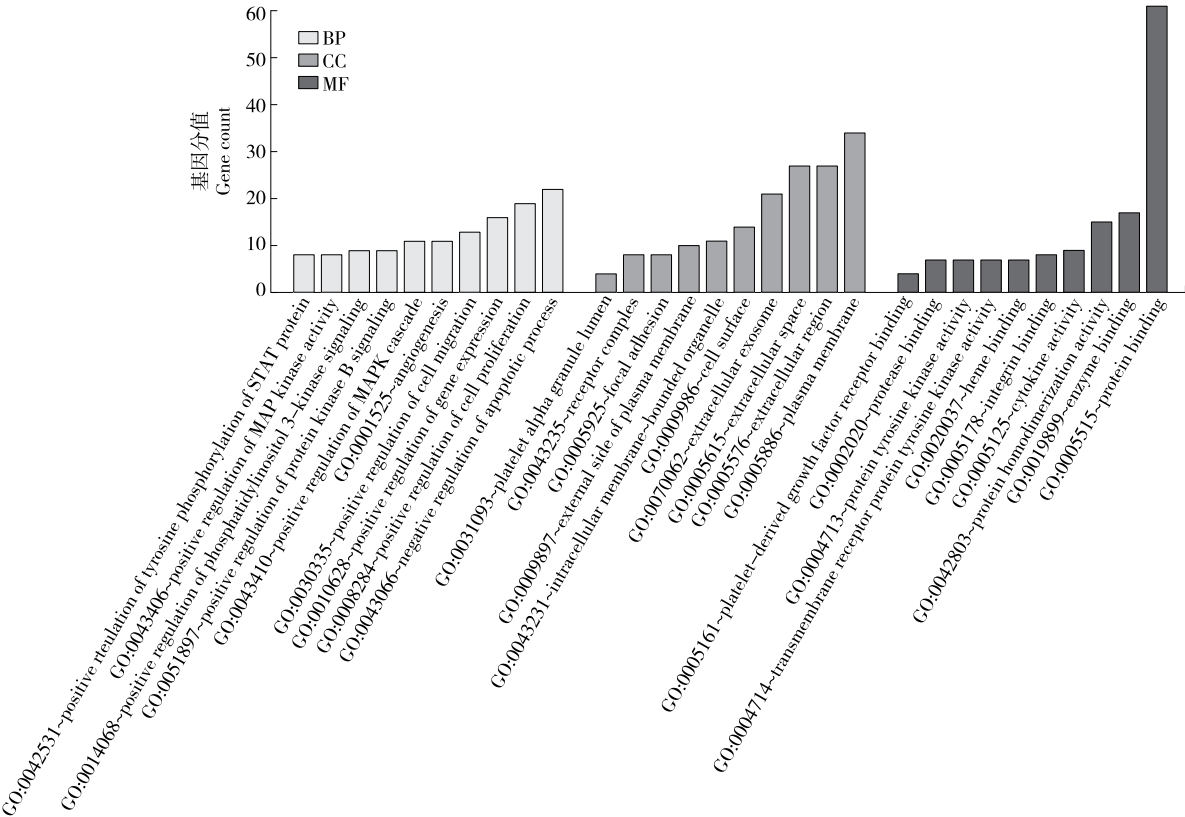


图 6 GO 功能富集分析

Figure 6 GO functional enrichment analysis

stress and atherosclerosis)、脂质和动脉粥样硬化(lipid and atherosclerosis)、MAPK 信号通路(MAPK signaling pathway)、IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)等。按照打分排列前 10 的通路见表 4。

表 4 通过 KEGG 通路富集的前 10 条通路

Table 4 The top 10 pathways by KEGG pathway enriched

通路名称	分值	P 值	基因名称
hsa04151; Akt signaling pathway	PI3K- 20	1.57E-11	<i>PDGFRB, FLT3, ITGA3, EGF, INSR, PTEN, G6PC1, IL2, PIK3CG, IGF1R, VEGFA, IL4, SPP1, KDR, ITGAV, RAF1, IL6R, TP53, MCL1, BCL2L1</i>
hsa04010; MAPK signaling pathway	15	5.28E-08	<i>PDGFRB, FLT3, EGF, INSR, HSPB1, ARRB2, MAPK14, TNF, IGF1R, VEGFA, MAPK8, RASA1, KDR, RAF1, TP53</i>
hsa05418; Fluid shear stress and atherosclerosis	14	4.42E-11	<i>GSTM1, VCAM1, GSTP1, MMP2, MAPK14, TNF, MMP9, VEGFA, THBD, MAPK8, IFNG, KDR, ITGAV, TP53</i>
hsa05417; Lipid and atherosclerosis	13	9.65E-08	<i>LYN, VCAM1, CXCL8, HSPA5, MMP1, MMP3, MAPK14, TNF, MMP9, MAPK8, CD40LG, TP53, BCL2L1</i>
hsa04657; IL-17 signaling pathway	11	2.67E-09	<i>IL4, MAPK8, CXCL8, IFNG, MMP1, MMP3, IL13, MAPK14, PTGS2, TNF, MMP9</i>
hsa04510; Focal adhesion	11	3.60E-06	<i>PDGFRB, MAPK8, ITGA3, EGF, PTEN, SPP1, KDR, ITGAV, RAF1, IGF1R, VEGFA</i>
hsa04014; Ras signaling pathway	11	1.49E-05	<i>PDGFRB, MAPK8, FLT3, EGF, RASA1, INSR, KDR, RAF1, BCL2L1, IGF1R, VEGFA</i>
hsa05165; Human papillomavirus infection	11	2.57E-04	<i>PDGFRB, ITGA3, EGF, PTEN, SPP1, ITGAV, RAF1, PTGS2, TNF, TP53, VEGFA</i>
hsa05022; Pathways of neurodegeneration- multiple diseases	11	4.09E-03	<i>APP, MAPK8, NOS2, HSPA5, RAF1, MAPK14, PTGS2, TNF, SLC6A3, BCL2L1, SOD1</i>
hsa04630; JAK-STAT signaling pathway	10	4.72E-06	<i>PDGFRB, IL4, IFNG, EGF, IL13, RAF1, IL6R, IL2, BCL2L1, MCL1</i>
hsa05167; Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	10	2.03E-05	<i>LYN, HCK, MAPK8, CXCL8, RAF1, MAPK14, PTGS2, TP53, PIK3CG, VEGFA</i>

3 结论

综上所述,研究应用网络药理学方法预测了芹菜籽药效成分及作用靶点,其中抑制或治疗痛风关键成分为槲皮素、芹菜素、木犀草素、柯伊利素和芹菜甲素,与痛风相关的靶点 *TNF*、*MAPK14*、*IL4*、*CXCL8*、*LYN*、*PDGFRβ*、*HCK*、*VEGFA*、*ITGA*、*IL2* 密切相关。使用分子对接技术将芹菜籽活性成分与关键靶点进行结合能力预测,发现槲皮素、芹菜素、木犀草素、柯伊利素、芹菜甲素与 10 种蛋白均具有良好的结合活性,结合能均小于 -20.97 kJ/mol,验证了芹菜籽中多种有效成分通过作用于关键靶点起到防治痛风的作用,其中柯伊利素与 10 种关键靶点蛋白结合能最低,为 -33.76 kJ/mol,表明具有强烈的结合活性。GO 功能富集分析表明芹菜籽具有调控细胞凋亡,影响炎症反应的作用。KEGG 富集分析发

现,芹菜籽活性成分与痛风靶标之间相互作用的主要信号通路可能是 PI3K-Akt 信号通路、IL-17 信号通路、MAPK 信号通路、NF-κB 信号通路等,表明芹菜籽通过多条通路作用于痛风的调控过程。

参考文献

[1] WHO. World Health Statistics 2022[EB/OL]. (2022-02-10) [2023-12-21]. <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>.
[2] LAKE B D. Metabolic disorders: A simplified approach to their diagnosis [M]// Paediatric Pathology. London: Springer-Verlag London Limited, 1996: 839.
[3] KUO C F, GRAINGE M J, ZHANG W, et al. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence and risk factors [J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(11): 649-662.

- [4] FEIG D I. Hyperuricemia and hypertension[J]. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2012, 19(6): 377-385.
- [5] JIN M, YANG F, YANG I, et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases[J]. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 2012, 17(2): 656-669.
- [6] WORTMANN R L. Gout and hyperuricemia[J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2002, 14(3): 281-286.
- [7] BUSO N, SO A. Gout. Mechanisms of inflammation in gout[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2010, 12(2): 206-206.
- [8] DALBETH N, CHOI H K, JOOSTEN L A B, et al. Gout[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2019, 5(1): 69.
- [9] 徐娜, 陈海生. 治疗痛风药物研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2013, 31(1): 14-18.
- XU N, CHEN H H. Research progress on drugs for treating gout[J]. *Journal of Pharmaceutical Practice*, 2013, 31(1): 14-18.
- [10] DOWNER S, BERKOWITZ S A, HARLAN T S, et al. Food is medicine: Actions to integrate food and nutrition into healthcare[J]. *BMJ*, 2020, 369: m2482.
- [11] 单峰, 黄璐琦, 郭娟, 等. 药食同源的历史和发展概况[J]. *生命科学*, 2015, 27(8): 1 061-1 069.
- SHAN F, LU Q Q, GUO J, et al. The history and development overview of the homology between medicine and food[J]. *Life Sciences*, 2015, 27(8): 1 061-1 069.
- [12] 杨光, 苏芳芳, 陈敏. 药食同源起源与展望[J]. *中国现代中药*, 2021, 23(11): 1 851-1 856.
- YANG G, SU F F, CHEN M. The origin and prospects of medicinal and edible homology[J]. *Chinese Modern Traditional Chinese Medicine*, 2021, 23(11): 1 851-1 856.
- [13] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application[J]. *Chinese Journal of Natural Medicine*, 2013, 11(2): 110-120.
- [14] LONG S D, JI S S, XUE P, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis reveal insights into the molecular mechanism of shiliao decoction in the treatment of cancer-associated malnutrition[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 985991.
- [15] 史传超. 天然植物功能因子对尿酸代谢酶调控作用机制研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2018: 54.
- SHI C C. A study on the regulatory mechanism of natural plant functional factors on uric acid metabolism enzymes [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2018: 54.
- [16] 李少鹏. 芹菜籽提取物抗急性痛风性关节炎及高尿酸血症的活性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2019: 11-13.
- LI S P. Anti-gouty arthritis and anti-hyperuricemia properties of celery seed extracts[D]. Changchun: Jilin University, 2019: 11-13.
- [17] 徐娜. 芹菜籽活性成分及其抗痛风新药研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2012: 37.
- XU N. Research on the active ingredients of celery seeds and their new anti gout drugs [D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2012: 37.
- [18] 全国辉, 张懿, 张瑶楠, 等. 芹菜籽提取物对高尿酸血症大鼠的影响[J]. *食品科学*, 2008, 29(12): 641-644.
- TONG G H, ZHANG Y, ZHANG Y N, et al. The effect of celery seed extract on hyperuricemia rats[J]. *Food Science*, 2008, 29(12): 641-644.
- [19] 杨娟, 豆佳红, 孙悦龙, 等. 基于网络药理学与分子对接和实验验证探讨芹菜抗炎作用的分子机制[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(4): 12-21.
- YANG J, DOU J H, SUN Y L, et al. Exploring the molecular mechanism of the anti-inflammatory effect of Feicai based on network pharmacology, molecular docking, and experimental verification[J]. *Food Industry Technology*, 2023, 44(4): 12-21.
- [20] WANG Z, ZHANG H M, GUO Y R, et al. Molecular mechanisms of Biyu decoction as treatment for psoriasis: A network pharmacology and molecular docking study[J]. *World Journal of Clinical Cases*, 2022, 10(21): 7 224-7 241.
- [21] 凌晓颖, 陶嘉磊, 孙逊, 等. 基于网络药理学的连花清瘟方抗冠状病毒的物质基础及机制探讨[J]. *中草药*, 2020, 51(7): 1 723-1 730.
- LING X Y, TAO J L, SUN X, et al. Exploration of the material basis and mechanism of Lianhua Qingwen formula 's anti coronavirus effect based on network pharmacology [J]. *Chinese Herbal Medicine*, 2020, 51(7): 1 723-1 730.
- [22] KAUR T, MADGULKAR A, BHALEKAR M, et al. Molecular docking in formulation and development [J]. *Current Drug Discovery Technologies*, 2019, 16(1): 30-39.
- [23] SULIMOV V B, KUTOV D C, SULIMOV A V. Advances in docking[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2020, 26(42): 7 555-7 580.
- [24] LUO D D, HOU D R, WEN T C, et al. Efficacy and safety of Brucea javanica oil emulsion for liver cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(47): e23197.
- [25] WANG C Z, YUAN C S. Potential role of ginseng in the treatment of colorectal cancer[J]. *American Journal of Chinese Medicine*, 2008, 36(6): 1 019-1 028.
- [26] 唐光甫, 桂艳玲, 满海乔, 等. 红曲桔霉素致毒机理的网络药理学分析[J]. *食品与生物技术学报*, 2023, 42(2): 90-96.
- TANG G C, GUI Y L, MAN H Q, et al. Network pharmacology analysis of the toxic mechanism of red yeastcitrinin[J]. *Journal of Food and Biotechnology*, 2023, 42(2): 90-96.
- [27] 黄秋颜, 李斌, 林晓蓉, 等. 基于高分辨质谱和网络药理学的可可茶多酚降血糖活性研究[J]. *食品与机械*, 2023, 39(9): 4-11.
- HUANG Q Y, LI B, LIN X R, et al. Study on the hypoglycemic activity of cocoa tea polyphenols based on high-resolution mass spectrometry and network pharmacology[J]. *Food & Machinery*, 2023, 39(9): 4-11.