齐鲁工业大学学报 第40卷 第5期 2026年10月出版
JOURNAL OF QILU UNIVERSITY OF TECHNOLOGY Vol.40 No.5 Oct.2026
DOI:10.16442/j.cnki.qlgydxxb.2026.05.007 【食品与生物工程】

基于网络药理学快筛降尿酸药食同源成分

李 昕[1],马永丽[1],杨国栋[1],单晓宇[1],翟一凡[2],张 杰[1*]
1.齐鲁工业大学(山东省科学院) 生物工程学部,山东 济南 250353;
2.山东省农业科学院植物保护研究所,山东 济南 250100

摘要:基于网络药理学和分子对接技术结合CNKI数据库自106种药食同源物质中快速筛选具有降尿酸功能成分,为降尿酸药食同源产品开发提供理论依据。以106种药食同源物质为研究对象,使用TCMSP、Uniprot等平台对药食同源物质活性成分及靶点进行检索,结合自GeneCards和OMIM收集到的高尿酸血症相关靶点,使用Venny2.1构建药食同源物质与高尿酸血症靶点交集图,确定目标物质。以CNKI数据库为基础,利用文献计量学方法对降尿酸药食同源物质的实验研究结果进行分析,针对性筛选出排名前5的物质作为高频研究中药。通过数据库检索获取高频中药中化合物作用靶点以及高尿酸血症靶点,利用Cytoscape 3.10.0建立"成分-疾病-靶点"网络,借助GO分析和KEGG通路分析,并将核心靶点与关键成分进行分子对接验证。筛选出黄芪、白果、甘草、桑叶和栀子5种高频药物,共确定88个能够作用于高尿酸血症的核心靶点,主要活性成分包括槲皮素、山柰酚、芒柄花素等,核心靶点为TP53、TNF、IL6等。5种中药治疗高尿酸血症的作用机制主要涉及通过参与脂多糖反应、细胞因子活性等生物过程并作用于脂质与动脉粥样硬化、AGE-RAGE、TNF等信号通路而实现。分子对接结果表明,核心靶点与核心活性成分具有较好的结合活性,其中靶点PPARG与β-谷甾醇呈现出最高的亲和力为-9.7 kcal/mol。研究筛选了具有较好降尿酸功能的5种药食同源成分,并预测其通过调控多靶点、多通路发挥改善高尿酸血症的作用,为药食同源物质治疗高尿酸血症的分子研究和产品开发提供了科学依据。

关键词:药食同源;高尿酸血症;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**:2097-2792(2026)05-60-12

Rapid screening of uric acid-lowering drugs with medicine and food homology properties based on network pharmacology

LI Xin[1],MA Yongli[1],YANG Guodong[1],SHAN Xiaoyu[1],ZHAI Yifan[2],ZHANG Jie[1*]

1.Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences,Jinan 250353,China;
2.Institute of Plant Protection,Shandong Academy of Agricultural Science,Jinan 250100,China

Abstract:To rapidly screen for components with uric acid-lowering functions from 106 medicine and food homology substances using a combination of network pharmacology and molecular docking technology in conjunction with the CNKI database,thereby providing a theoretical basis for the development of uric acid-loweringmedicine and food homology products.Taking 106 medicine and food homology substances as the research objects,we used platforms

收稿日期:2025-09-17 **网络出版时间**:2026-10-31
基金项目:齐鲁工业大学(山东省科学院)科教产融合试点工程重大创新类项目(2024ZDZX03);山东省技术创新引导计划(中央引导地方科技发展资金)项目(YDZX2024015);山东省重点研发计划项目(2023TZXD003)
作者简介:李昕,硕士生;研究方向:降尿酸益生菌及功能食品开发
* **通信作者**:张杰,博士、教授;研究方向:降尿酸益生菌及功能食品开发;zhangjie@qlu.edu.cn

such as TCMSP and Uniprot to search for the active components and targets of these substances.Combining this with targets related to hyperuricemia collected from GeneCards and OMIM, we used Venny 2.1 to construct an intersection diagram between the medicine and food homology substances and hyperuricemia targets, thereby identifying the target substances.Based on the CNKI database,we analysed the experimental research results of uric acid-lowering medicine and food homology substances using bibliometric methods,and screened the top 5 substances as high-frequency research traditional Chinese medicines.Through database searches, we obtained the compound action targets and hyperuricemia targets of high-frequency traditional Chinese medicines.Using Cytoscape 3.10.0,we established a "component-disease-target" network, and through GO analysis and KEGG pathway analysis, we verified the core targets and key components through molecular docking.Five high-frequency drugs were screened out,including Astragalus, Ginkgo biloba, Licorice, Mulberry leaf, and Gardenia, with a total of 88 core targets identified that can act on hyperuricemia.The main active components include quercetin,kaempferol,and mangiferin, with core targets including TP53,TNF,IL6,etc.The mechanisms of action of the five traditional Chinese medicines in treating hyperuricemia primarily involve participating in biological processes such as lipopolysaccharide responses and cytokine activity, and acting on lipid and atherosclerosis, AGE-RAGE, TNF, and other signalling pathways. Molecular docking results indicate that core targets and core active components exhibit good binding activity,with the target PPARG exhibiting the highest affinity of −9.7 kcal/mol with β-sitosterol. This study screened five medicine and food homology components with good uric acid-lowering functions and predicted their mechanisms of action in improving hyperuricemia through multi-target, multi-pathway regulation, providing scientific basis for molecular research and product development of medicine and food homology substances for the treatment of hyperuricemia.

Key words:medicine and food homology;hyperuricemia;network pharmacology;molecular docking;mechanism

高尿酸血症(Hyperuricemia,HUA)是由嘌呤代谢障碍所导致的慢性代谢性疾病[1],是由先天性嘌呤代谢异常、系统性疾病或药物所致,是痛风发病的基础和重要因素,同时 HUA 可引起脂质代谢紊乱,加速动脉粥样硬化的发展[2]。绝经前女性非同日 2 次血尿酸超过 360 μmol/L,男性和绝经后女性超过 420 μmol/L,诊断为 HUA[3]。近年来,随着高嘌呤饮食和久坐生活方式的普及,全球 HUA 患病率逐年上升。中国成人 HUA 患病率已达 13.3%,且呈年轻化趋势。因此,开发一种安全性高、多靶点干预 HUA 的方法成为研究热点。

在此背景下,药食同源物质因兼具药物疗效与食品安全性而备受瞩目。它们被中医称为"食药同源",也叫作"药食同源"或"医食同源"[4]。《黄帝内经·太素》中记载"空腹食之为食物,患者食之为药物",即反映出"药食同源"的理念[5]。截止到 2025 年,《中国药典》和《既是食品又是药品的物品名单》中共公布 106 种物质。药食同源物质因其安全性高且易于获取,在 HUA 的防治中具有潜在优势。李凯文等[6]、林娜等[7]对部分药食同源物质降尿酸功能及产生的作用机理进行详细描述,研究表明,此类中药富含黄酮类、萜类及多酚类物质,可通过抑制尿酸生成、增强尿酸排泄以及减轻全身炎症水平等多途径干预 HUA。现有研究表明,黄芪在治疗高尿酸血症方面具有辅助作用,并可能调节代谢[8]。然而,目前尚无临床试验证明黄芪作为单一疗法时的有效性。此外,黄芪对尿酸代谢的具体作用机制尚未完全阐明。黄芪中的某些特定成分可能影响与尿酸相关的酶的活性,但在人体复杂的生理条件下,其作用机制和效果仍不明确[9]。在其他中药研究领域,某些传统中药的复方和提取物在高尿酸血症的动物模型中显示出疗效[10]。在对高尿酸血症大鼠进行的治疗实验中,使用白艾提取物后观察到大鼠尿酸水平下降[11]。然而,由于该药物的复杂成分,难以识别具体有效的成分,也难以明确这些成分通过多个靶点发挥作用的机制。目前,大多数研究仅限于观察整体疗效,而未充分探讨其潜在机制,如信号转导通路或分子靶点结构。而且不同研究在用药剂量、疗程、疗效评价标准等方面缺乏统一规范,导致研究结果间难以进行有效对比与整合,极大地限制了对中药多成分、多靶点复杂作用机制的系统阐明,进而限制了临床的应用。

网络药理学是一门整合系统生物学、生物信息学及网络科学研究疾病机制和药物作用机制的新技术,目标是在多个层面上以系统的方式解释科学难题[12]。方法是根据药物结构和功效构建"药物—靶点"网

络,进而预测药物靶点及作用机制,是中药研究的新模式[13]。分子对接技术是通过受体与配体之间相互作用来进行药物设计,用以评价药物活性成分与受体亲和程度的手段。方法是研究小分子与大分子相互作用模式、生物大分子间识别、分子自组装、超分子结构等课题的常用方法之一[14]。同时,如果对于 106 种药食同源成分分别进行降尿酸潜力研究,既耗时又耗力。因此,借助于网络药理学与分子对接技术,以 CNKI 中发表的相关研究为辅助进行联合分析,将有助于快速筛选出其中最优秀的降尿酸成分,为后续机制研究与产品开发奠定基础。

1 材料与方法

1.1 数据库及软件

数据库:TCMSP(http://tcmspw.com/)、UniProt(https://www.uniprot.org/)、GeneCards(https://www.genecards.org/)、OMIM(https://www.omim.org/)、STRING(https://string-db.org/)、中国知网(https://www.cnki.net/)、微生信(https://www.bioinformatics.com.cn/)、PubChem(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)、PDB(https://www.rcsb.org/)和 CB-Dock2(https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php)

软件:Cytoscape 3.10.0、Venny2.1 和 Discovery Studio

1.2 药食同源物质主要成分筛选

按照《中国药典》及卫健委发布的药食同源目录,将药食同源物质借助 TCMSP[15]开展有效成分筛选工作。严格遵循类药性评价标准,设定口服生物利用度(Oral Bioavailability,OB)≥30%、类药性(Drug-likeness,DL)≥0.18 作为筛选药物主要活性成分的标准[16]。OB 是指药物通过口服途径进入体内后,能被吸收并进入系统循环(血液)的比例,通常以百分比表示。它综合反映了药物的吸收效率和首过代谢损失。DL 是指化合物在物理化学性质和结构特征上符合已知药物的统计规律,具备成为口服药物的潜力。基于 TCMSP 进行检索,利用 Uniprot[17]的基因名称映射功能,以“homo sapiens”物种为条件,将靶点信息转换为对应的基因名称。

1.3 高尿酸血症靶点筛选

利用 GeneCards[18]和 OMIM[19]两个数据库,以“Hyperuricemia”为关键词进行筛选与检索,将结果合并去重后获得 HUA 相关靶点。将上述药食同源物质的靶基因与 HUA 疾病靶基因通过 Venny2.1 平台绘制展示药食同源物质靶基因与 HUA 疾病靶基因的交集情况。本研究设定选取与 HUA 疾病靶基因交集靶点数量在 50 个以上的中药作为重点研究对象。

1.4 文献计量学

基于中国知网数据库,针对筛选出的药食同源物质进行文献检索。在数据库中以“药物名称 尿酸”为主题,对 106 种中药进行逐一检索。本研究将文献数量≥20 篇的中药定义为高频中药。

1.5 PPI 网络构建及关键靶点筛选

构建蛋白质相互作用(Protein Protein Interaction,PPI)网络图,根据类药性原则,通过 TCMSP 对高频中药有效成分进行筛选,并与 HUA 疾病靶点取交集,得到共同作用靶点。根据交集靶点在 STRING[20]网站中限定物种为“homo sapiens”,下载 TSV 格式文件并在 Cytoscape3.10.0 软件中按照 degree 值大小进行网络拓扑分析,筛选出核心靶点。PPI 网络中的靶点以节点显示,以线相连接,靶点之间连接的线越密集,表示在 PPI 网络所起到的作用就更大。

1.6 GO、KEGG 通路富集分析

利用微生信平台对作用靶点进行富集分析,包括基因本体论(Gene Ontology,GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,KEGG)富集分析[21],其中 GO 分析包括生物过程(Biological Process,BP)、分子功能(Molecular Function,MF)和细胞成分(Cellular Component,CC)3 大生物进程。对 GO、KEGG 富集结果依据 $-\log_{10}(P)$ 值取排名前 10 的 BP、MF、CC 和 KEGG 通路进行可视化并评估其相关性。

1.7 “药物—有效成分—靶点—通路—疾病”网络构建

为了进一步分析药物与疾病之间的关系,通过软件 Cytoscape3.10.0 来对核心药物及其有效成分、共同靶

点、通路进行网络构建,通过 Degree 值筛选网络中发挥药效的主要中药成分。

1.8　分子对接验证

首先从 PubChem 数据库中下载关键成分的结构文件(SDF 格式)作为配体,采用 PDB 数据库下载核心靶蛋白的 3D 结构(PDB 格式)作为受体,借助 CB-Dock2[22] 在线网站进行分子对接计算结合能。结合能反映了配体与受体结合的稳定性,结合能越低,说明成分与靶点之间的结合越稳定,相互作用越强。对接结果以 kcal/mol 表示,结合能≤-5.0 kcal/mol 认为具有潜在活性。利用 Discovery Studio 对对接结果进行可视化分析和绘图。

2　结果与分析

2.1　药食同源物质主要成分筛选

根据药食同源目录,将 106 种药食同源物质合并相近功能类别,部分物质多功能,按主要核心功能归为一类(见表 1)。

利用 TCMSP 设定 OB≥30%、DL≥0.18 筛选药物主要活性成分。通过上述标准,从 106 种药食同源物质中共获取 627 种有效成分,这些成分具备潜在的生物活性和成药可能性,为后续研究奠定基础。通过 TCMSP 获取 627 种有效成分分别对应的作用靶点信息。将靶点信息导入 Uniprot 数据库转换为基因名,确保靶点信息的标准化和一致性,便于后续数据分析。

表 1　药食同源物质分类表(106 种)

功能类别	具体物质
补气类	党参、黄芪、山药、大枣、甘草、白扁豆、西洋参、灵芝
补血类	当归、桂圆(龙眼肉)、桑椹、枸杞子、阿胶、黑芝麻、蜂蜜
滋阴类	百合、玉竹、麦冬、铁皮石斛、黄精、天冬、地黄、余甘子
温阳散寒类	肉桂、花椒、姜(生姜、干姜)、高良姜、八角茴香、小茴香、丁香、荜茇、肉豆蔻、黑胡椒、山柰、肉苁蓉
清热解毒类	金银花、菊花、蒲公英、鱼腥草、马齿苋、栀子、决明子、淡竹叶、鲜芦根、鲜白茅根、荷叶、菊苣、青果
健脾消食类	山楂、麦芽、莱菔子(萝卜籽)、鸡内金、砂仁、佛手、木瓜、沙棘
活血化瘀类	西红花、桃仁、姜黄
利水渗湿类	茯苓、薏苡仁、赤小豆、昆布、益智仁
安神类	酸枣仁、莲子
止咳化痰类	杏仁(苦/甜)、桔梗、胖大海、罗汉果、紫苏子、白果、桔红、化橘红、黄芥子
解表类	紫苏、薄荷、桑叶、葛根、白芷、香薷、淡豆豉
理气类	香橼、薤白、代代花、刀豆、枳椇子、橘皮
止血类	槐花、小蓟、槐米
润肠通便类	火麻仁、郁李仁、榧子
化湿和胃类	藿香、草果、白扁豆花
收涩类	芡实、乌梅、山茱萸、覆盆子
祛风湿类	乌梢蛇、蝮蛇
平肝潜阳类	牡蛎、天麻

注:杜仲叶功能偏补肝肾。

2.2　高尿酸血症靶点筛选

从 GeneCards 和 OMIM 两个公共数据库中共收集整合后得到 HUA 疾病靶点 1 487 个。将上述药食同源物质的靶点与 HUA 疾病靶点共同导入 Venny2.1 直观展示两者交集情况。为保证研究结果的生物学意义,选取交集靶点数量在 50 个以上的中药共 35 种(见表 2)。选取 50 个以上交集靶点的中药基于 3 方面考量:首先,靶点数量多表明中药与疾病的作用网络更复杂,更易通过多成分-多靶点-多通路协同调控疾病;其次,丰富靶点为后续机制研究(如分子实验、动物验证)提供多元方向,提升研究效率;此外,此类中药更可能

展现显著疗效,为开发治疗 HUA 药物和优化临床方案提供帮助。

表 2 药食同源物质与 HUA 交集靶点

中药	交集个数	中药	交集个数	中药	交集个数
白果	77	余甘子	71	菊花	69
甘草	68	枳椇子	64	香薷	62
桑叶	61	马齿苋	60	大枣	60
金银花	60	薤白	60	黄芪	60
青果	59	荷叶	59	天冬	59
沙棘	58	山楂叶	57	小蓟	56
八角茴香	56	栀子	56	高良姜	56
乌梅	55	枸杞子	55	丁香	54
槐花	54	西红花	54	草果	52
杜仲叶	52	鱼腥草	51	桑椹	51
覆盆子	51	肉苁蓉	51	木瓜	50
花椒	50	郁李仁	50		

2.3 文献计量学方法发掘实验结果

CNKI 数据库作为全球最大中文全文数据库集群,也是中药研究成果最集中的收录平台之一。因此,以其作为文献来源具有极强的代表性。通过 CNKI 数据库对 35 种药食同源中药进行文献检索。检索结果显示,在 35 种药食同源物质中,有 27 种物质已被国内外学者开展过降尿酸作用的相关研究(见表 3)。其中,黄芪热度突出,其研究文献数量超过 100 篇。

为进一步明确研究重点,设置文献数量≥20 篇为高频中药,依次是黄芪、白果、甘草、桑叶和栀子。研究结果表明,通过采用不同的研究视角和多样化的研究方法,文献利用动物实验或借助临床应用对这些传统中药在高尿酸血症中的作用效果进行了初步的研究,这为其在降尿酸领域的应用提供了实验支撑(见表 4)。基于这些研究成果,根据此类中药在降尿酸方面显示出的可靠效果,本研究最终选择这 5 种高频中药作为研究对象并进一步探索这些药物的降尿酸机制,为降尿酸产品开发与应用提供更详细的参考。

表 3 药食同源物质降尿酸相关文献数量

文献篇数	种类	药食同源物质名称
≥100	1	黄芪
50~99	1	白果
20~49	3	甘草、桑叶、栀子
5~19	8	金银花、荷叶、枸杞子、菊花、山楂叶、高良姜、木瓜、余甘子
1~4	14	马齿苋、西红花、天冬、槐花、枳椇子、乌梅、肉苁蓉、沙棘、杜仲叶、花椒、薤白、鱼腥草、大枣、丁香

表 4 高频中药研究成果与类型

中药名	文献数	部分研究成果	研究类型
黄芪	113	调节机体代谢、促进尿酸排泄	动物实验、临床研究
白果	76	抑制尿酸合成途径	动物实验
甘草	48	参与尿酸的代谢调节过程,促进尿酸排泄	临床研究
桑叶	25	改善肾脏功能,促进尿酸排出	动物实验
栀子	20	显著抑制黄嘌呤氧化酶,减少尿酸生成	动物实验、临床研究

2.4 PPI 网络的构建

通过筛选 OB、DL 值,利用 TCMSP 对 5 味中药的有效成分进行筛选。共 177 种化合物,其中,黄芪 20 种,白果 21 种,甘草 92 种,桑叶 29 种,栀子 15 种。将 177 种有效成分进行去重后得到 154 种化合物(见附表)。对中药有效成分进行编号以便更直观的分析。

154 种中药有效成分在 Uniprot 中检索出靶点 2 157 个,其中黄芪 386 个,白果 552 个,甘草 439 个,桑叶

411 个,栀子 369 个,删除重复靶点后得到 649 个药物靶点。将 1 487 个 HUA 疾病靶点共同导入平台。通过韦恩图取交集,得到共同作用靶点 88 个(见图 1)。

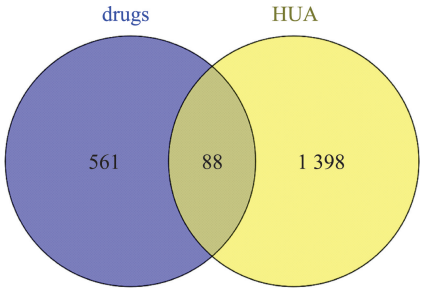


图 1　五味中药与 HUA 交集靶点

将交集靶点在 STRING 网站中下载文件进行后续分析,在 Cytoscape3.10.0 软件中依据 degree 值大小进行绘制,使图片更加直观的展现靶点的关联(见图 2)。通过 Cytoscape 计算所有靶点的 degree 值并按降序排列,先计算 88 个交集靶点 degree 值的统计参数(平均值为 28.7,中位数为 33),前 6 位的 degree 值均远高于平均值和中位数,属于网络中连接度显著更高的节点,其在 PPI 网络中具有更强的连接能力,符合核心靶点“高连接性”的筛选原则,可能是调控高尿酸血症病理过程的关键枢纽靶点。确定了排名前 6 的核心基因(见图 3),依次为:肿瘤蛋白 p53(Tumor Protein p53,TP53)、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor,TNF)、白细胞介素 6(Interleukin 6,IL6)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma,PPARG)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase 3,CASP3)、雌激素受体 α(Estrogen Receptor 1,ESR1),其对应的度值分别为:67、63、61、59、58、58。

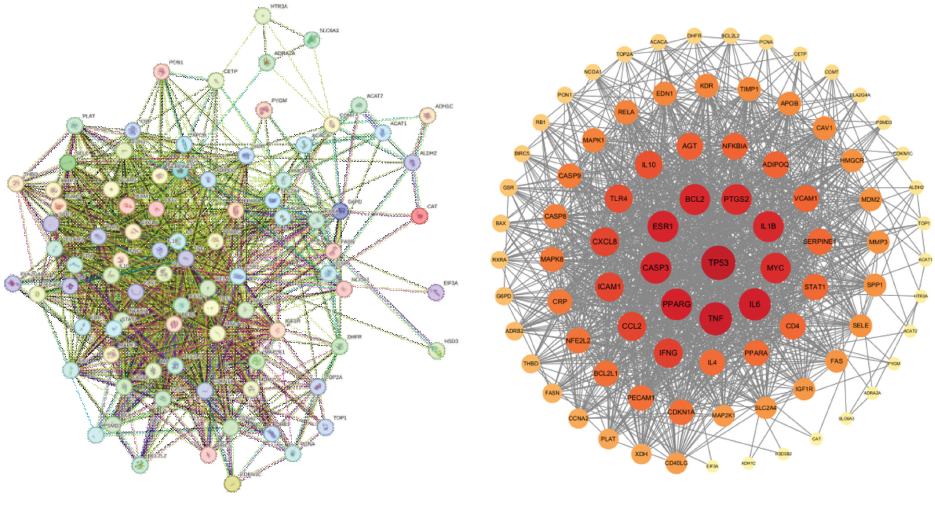


图 2　交集靶点蛋白互作(PPI)网络图

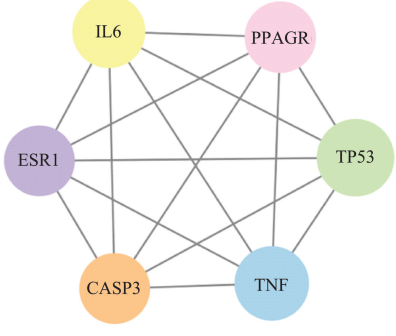


图 3　核心靶点 Degree 值前 6 位分布图

2.5　GO、KEGG 通路富集分析

GO 功能富集分析从生物过程、分子功能和细胞组分 3 个层面揭示了药食同源中药活性成分的作用机制(见图 4)。BP 富集分析显示对脂多糖(Response to Lipopolysaccharide)、细菌来源分子(Response to Molecule of Bacterial Origin)和营养水平的反应(Response to Nutrient Levels)在“药食同源”中药治疗 HUA 中

比较重要;MF 富集分析表明,靶点可能是通过细胞因子活性(Cytokine Activity)、DNA 结合转录因子结合(DNA-Binding Transcription Factor Binding)、细胞因子受体结合(Cytokine Receptor Binding)、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合(RNA Polymerase II-specific DNA-binding Transcription Factor Binding)等发挥作用。CC 富集分析提示,靶点的产物可能主要在膜筏(Membrane Raft)、膜微结构域(Membrane Microdomain)、质膜外侧(External Side of Plasma Membrane)、早期内体(Early Endosome)、内质网腔(Endoplasmic Reticulum Lumen)等部位参与调控 HUA 的治疗。

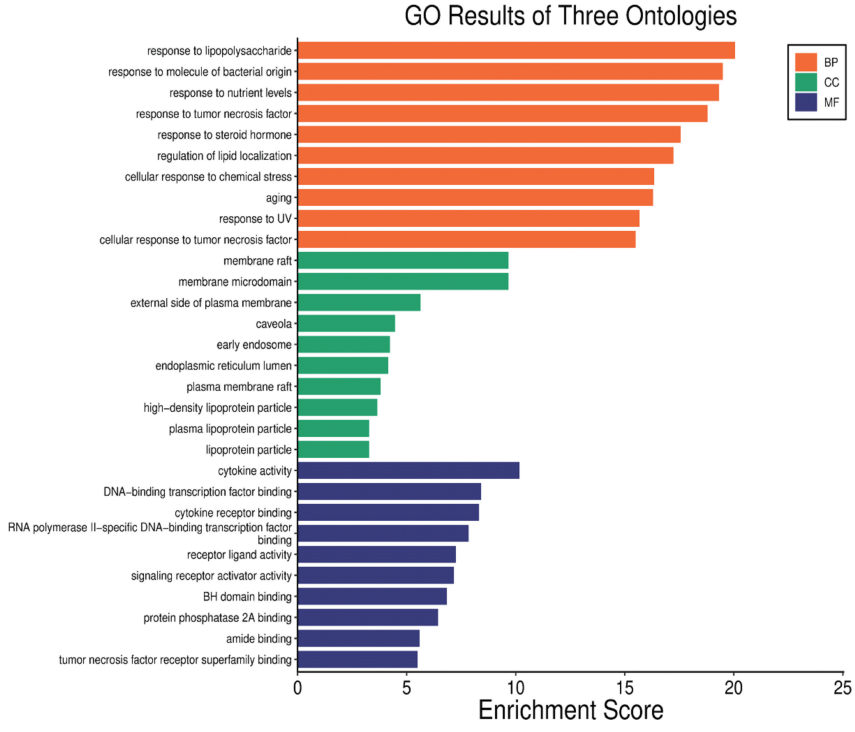


图 4　GO 功能富集分析柱状图

通过 KEGG 通路富集分析出 255 条通路,5 种药食同源中药的活性成分显著富集于多个与 HUA 密切相关的信号通路(见图 5)。

核心靶点主要富集在脂质和动脉粥样硬化(Lipid and Atherosclerosis)、乙型肝炎(Hepatitis B)、糖尿病并发症中的高级糖基化终末产物-受体信号通路(AGE-RAGE Signaling Pathway in Diabetic Complications)和肿瘤坏死因子信号(TNF Signaling Pathway)等通路上,与 HUA 的发生发展、并发症等有关联,对于 HUA 的治疗尤为重要。

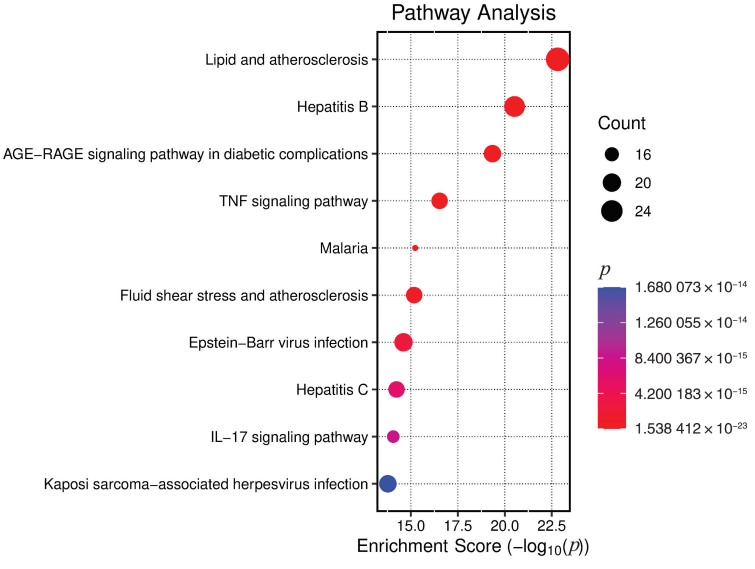
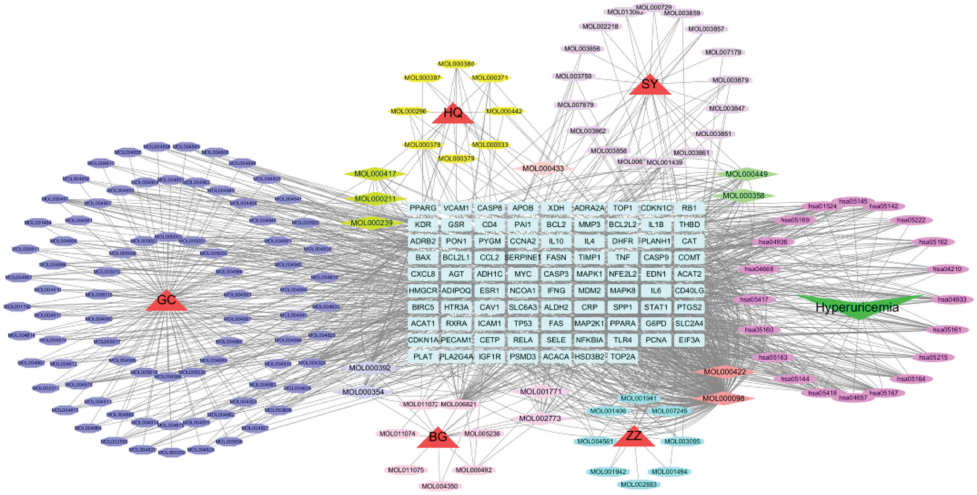


图 5　KEGG 通路富集分析气泡图

2.6　“药物—有效成分—靶点—通路—疾病”网络构建

通过 Cytoscape3.10.0 软件进行关联分析,删除与 HUA 靶点无关成分的靶点,绘制“药物-有效成分-靶点-通路-疾病”作用网络图(见图 6)。按照 Degree 值进行排序,筛选出排名前五的活性成分,分别为槲皮素、山柰酚、(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、芒柄花素和 β-谷甾醇(见表 5)。



注:红色三角形为五种中药;六边形为中药有效成分;菱形为中药共有成分;绿色箭形为疾病;椭圆形为通路;蓝色方形为交集基因靶点。

图 6　“药物—有效成分—靶点—通路—疾病”的相互作用网络

表 5　中药核心活性成分

分子 ID	活性成分	Degree	归属
MOL000098	槲皮素(Quercetin)	250	黄芪、白果、甘草、桑叶、栀子
MOL000422	山柰酚(Kaempferol)	80	黄芪、白果、甘草、桑叶、栀子
MOL006821	(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯((-)-epigallocatechin-3-gallate)	46	白果
MOL000392	芒柄花素(Formononetin)	30	黄芪、白果、甘草
MOL000358	β-谷甾醇(Beta-sitosterol)	27	白果、桑叶、栀子

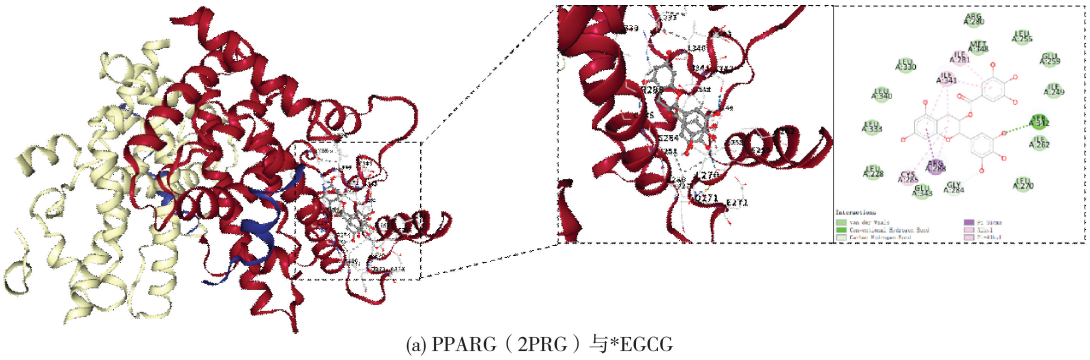
2.7　分子对接分析

分别从 PubChem 和 PDB 数据库中获取活性成分和关键靶点的 3D 分子结构,通过 CB-Dock2 对配体受体进行分子对接(表 6)。在分子对接领域,对接分数越低、构象越稳定,结合活性越好,通常将结合能≤-5.0 kcal/mol 视为具有潜在活性。为确保 CB-Dock2 对接方法的可靠性,采用原配体验证策略(re-docking),选取 PDB 数据库中已有晶体结构的 PPARG 受体与其原始配体罗格列酮进行重对接,结果显示 RMSD 值为 1.12 Å,小于 2 Å,表明对接方法具有良好的准确性和可重复性。结果表明核心成分与靶点分子之间的活性都良好。根据对接评分筛选最佳结合模式进行可视化分析(见图 7)。结果显示,PPARG 与 β-谷甾醇和(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯的结合能分别为-9.7 和-9.2 kcal/mol。TNF 与 β-谷甾醇和(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯的结合能分别-8.9 和-9.0 kcal/mol。PPARG 与 β-谷甾醇的结合构象显示,β-谷甾醇通过疏水作用嵌入 PPARG 的配体结合域,其 3-OH 基团与蛋白质残基谷氨酰胺形成一条氢键,稳定了复合物构象,疏水性残基其侧链的烷基基团与小分子的疏水结构(如甾环、烷基链)相互吸引形成范德华力,多个范德华力的“叠加效应”能显著增强小分子与蛋白质的结合稳定性。上述作用模式与罗格列酮相似,但 β-谷甾醇通过额外占用 ArmII 子口袋(Leu330、Met348)进一步增大接触面,解释了其最低结合能的分子基础。上述成分与对应的靶点之间均存在较强的结合能力,可能在生理过程中发生相互作用。

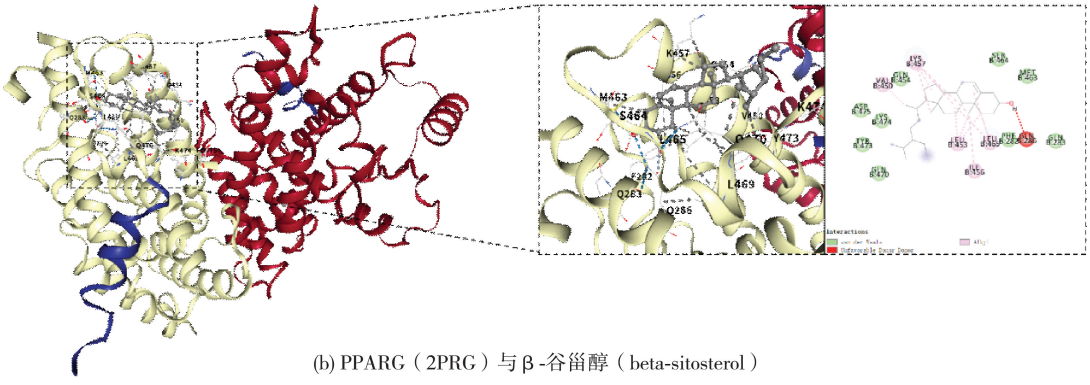
表 6　核心成分与靶点分子对接结合能　　**单位:kcal/mol**

活性成分	TP53(1TUP)	TNF(2AZ5)	IL6(1ALU)	PPARG(2PRG)	CASP3(1GFW)	ESR1(3ERT)
槲皮素	-6.9	-8.8	-6.5	-8.0	-7.2	-7.7
山柰酚	-6.6	-7.9	-6.3	-8.5	-6.9	-8.3
* EGCG	-6.6	-9.0	-7.2	-9.2	-7.7	-7.7
芒柄花素	-6.2	-7.7	-6.5	-8.3	-6.7	-7.7
β-谷甾醇	-6.9	-8.9	-6.9	-9.7	-8.1	-7.2

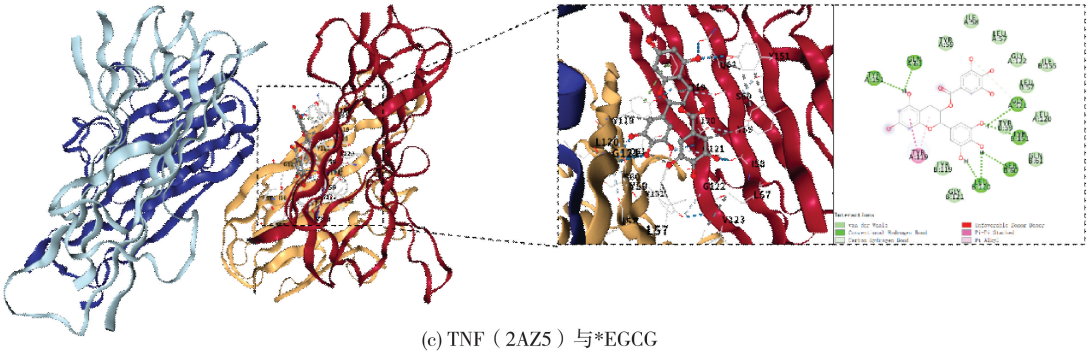
注:* EGCG:(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯。



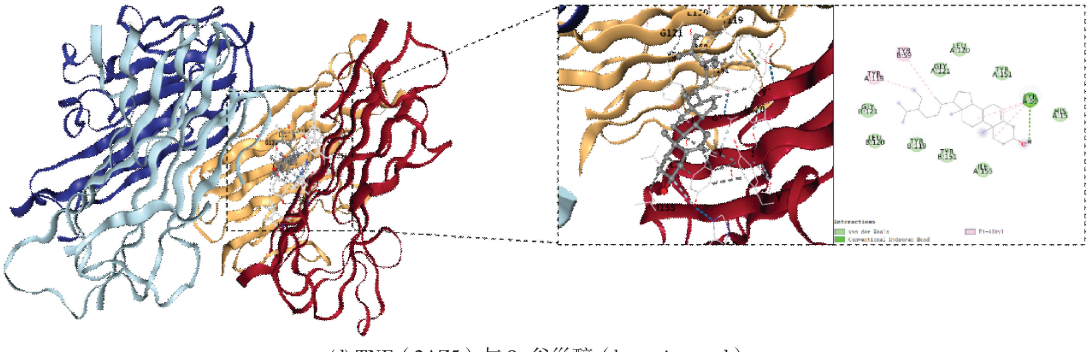
(a) PPARG（2PRG）与*EGCG



(b) PPARG（2PRG）与β-谷甾醇（beta-sitosterol）



(c) TNF（2AZ5）与*EGCG



(d) TNF（2AZ5）与β-谷甾醇（beta-sitosterol）

图 7　分子对接构象图

3　讨　论

高尿酸血症不仅是痛风的直接诱因，还与糖尿病、高血压、心血管疾病及慢性肾脏损伤等密切相关[23]。本研究整合网络药理学与分子对接技术，从多维度探索药食同源物质潜在的治疗 HUA 靶点和通路，构建药食同源物质调控 HUA 的作用网络，理论上初步阐释了其降尿酸的作用机制。

本文通过数据库检索和文献计量学分析，初步得到黄芪[24]、白果[25]、甘草[26]、桑叶[27]和栀子[28]五味药

食同源物质,证实其可作为治疗 HUA 的潜在中药。并且基于网络药理学和相互作用网络图的筛选,发现五味中药中降尿酸的主要活性成分为槲皮素、山柰酚、(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、芒柄花素和 β-谷甾醇。黄酮类化合物槲皮素和山柰酚具有显著的抗炎、抗氧化抗肿瘤应激活性[29-30]。槲皮素作为一种广泛存在于植物中的天然黄酮类物质,具有多维度生物活性机制。槲皮素通过与 XOD 活性位点特异性结合形成稳定复合物,显著抑制其催化功能,从而有效阻断尿酸生成通路[31]。槲皮素还可通过阻断白细胞介素-6/缺氧诱导因子-1α(IL-6/HIF-1α)轴改善肾脏炎症微环境[32]。山柰酚可竞争性抑制 XOD 活性,降低尿酸水平,且毒性和不良反应小,对肾脏起一定的保护作用[33-34]。EGCG 是一种丰富的多酚成分,来源于绿茶提取物,通过激活 p53 和 PTEN/p21、调节细胞凋亡和抑制信号分子来显示化学预防作用[35]。芒柄花黄素通过调控 NF-κB 信号通路磷酸化进程,可有效抑制软骨细胞炎症级联反应,为缓解痛风性关节炎的关节退变提供了潜在治疗靶点[36]。β-谷甾醇具有抗炎、抗氧化、抗菌的作用[37-38]。

通过构建蛋白质-蛋白质相互作用网络,筛选得出治疗高尿酸血症的核心靶点为 TP53、TNF、IL6、PPARG、CASP3、ESR1。体现了中药治疗高尿酸血症的靶点多与炎症反应、氧化应激有关。TP53 是一种重要的肿瘤抑制基因,在细胞周期调控、DNA 损伤修复、细胞凋亡和衰老过程中起关键作用[39],通过调控嘌呤代谢酶,降低尿酸生成,还参与尿酸诱导的肾细胞凋亡。TNF 是由巨噬细胞分泌的一种小分子蛋白,是一种促炎细胞因子,参与氧化应激、免疫应答、炎症反应和细胞凋亡调控[40],可通过抑制胰岛素信号,诱导其抵抗,并通过上调 URAT1 表达,导致尿酸排泄减少[41]。IL6 是一种多效性细胞因子,通过激活 JAK-STAT3 通路,上调黄嘌呤氧化酶 XO 表达,同时诱导胰岛素抵抗,间接影响尿酸排泄[42]。PPARG 是核受体,能够通过抑制 NF-κB 活性来抑制 IL-6、TNF-α 形成,进而抑制过激的炎症反应[43],且激活 PPARG 能够发挥抗动脉粥样硬化和血管保护作用[44]。CASP3 是细胞凋亡执行酶,可激活肾小管上皮细胞中的 CASP3 通路,导致细胞凋亡,破坏肾脏尿酸排泄功能[45]。ESR1 介导雌激素信号,参与生殖、代谢及心血管功能调节。雌激素通过 ESR1 抑制肾脏 URAT1 表达,促进尿酸排泄[46]。

网络分析显示,5 味药食同源药材通过 88 个共享靶点构成“成分-疾病-通路”互联网络,呈现典型的“多对多”拓扑。我们据此提出一条可验证的“抗炎-降脂-抗氧化”协同轴,槲皮素与山柰酚通过抑制 TNF 和 IL6 炎症通路[47],降低尿酸诱导的肾脏炎症;β-谷甾醇与 PPARG 结合,改善脂质代谢并抑制 NF-κB 活性[48],芒柄花素则通过调控 TP53 减轻氧化应激诱导的肾小管细胞凋亡[49]。上述成分分别作用于炎症、代谢、氧化应激等不同层面,共同改善 HUA 病理状态。

根据 GO 和 KEGG 富集结果进一步分析,高尿酸血症常与代谢综合征相关,对于脂质与动脉粥样硬化通路,尿酸异常代谢时,脂质代谢也可能发生紊乱[50]。HUA 状态下尿酸结晶破坏肠道上皮紧密连接,导致肠道菌群失衡释放脂多糖(LPS),LPS 激活 TLR4/NF-κB 通路引发低度炎症,加重尿酸排泄障碍[51];HUA 伴随的脂质代谢紊乱中,该通路 LDLR 基因异常表达促进尿酸盐结晶沉积,加速血管内皮损伤,与 HUA 并发症,如高尿酸血症肾病等密切相关[52]。并且 AGE-RAGE 通路激活可诱导肾脏细胞氧化应激,抑制尿酸转运体 ABCG2 表达[53],而本研究中药成分可能通过调控该通路改善尿酸排泄。在高尿酸血症状态下,尿酸结晶可激活炎症通路 TNF 信号通路和 IL-17 信号通路,其激活可导致 IL-1β、TNF-α 等促炎因子的过度表达,加剧 HUA 相关的组织损伤,促使机体产生炎症反应。药食同源中药中的多酚类成分通过抑制 IL-17 和 NF-κB 通路,减轻炎症反应,从而改善 HUA 的病理进程。分子对接结果进一步验证了槲皮素、山柰酚、EGCC、芒柄花素和 β-谷甾醇与 TP53、TNF、IL6、PPARG、CASP3、ESR1 有良好的对接活性,验证了药食同源物质有效成分与高尿酸血症核心靶点蛋白之间良好的亲和力。

附录见本刊网络首发版,点击 https://link.cnki.net/urlid/37.1498.N.20260715.1438.002.,可阅读全文。

4　结　论

本研究通过整合网络药理学与分子对接技术,首次系统性地阐明了黄芪、白果、甘草、桑叶和栀子五种药食同源物质在治疗 HUA 过程中的多成分、多靶点协同作用机制。研究筛选出活性成分包括槲皮素、山柰酚和 β-谷甾醇等,其中 β-谷甾醇与 PPARG 受体的结合亲和力最优(-9.7 kcal/mol),表明其具有强大的调控潜力。TP53、TNF、IL6、PPARG 等 88 个核心靶点,通过调控脂质与动脉粥样硬化、AGE-RAGE、TNF 信号通路

及脂多糖应激响应等生物学过程,抑制尿酸生成、促进排泄并减轻炎症。但研究仍存在局限性,未来应该结合动物实验和临床试验,验证清楚关键靶点及成分的作用机制,探索药食同源物质的复方制剂开发。未来可基于本研究的结果,开发基于黄芪、白果、甘草、桑叶和栀子的复方制剂,实现“降尿酸-抗炎-抗氧化”的多重功效,为 HUA 患者提供更加安全、有效的治疗方案。

参考文献:

[1] 张超,常岭迪,冯伟,等.高尿酸血症发病机制与治疗策略的研究进展[J].空军军医大学学报,2024,45(10):1184-1190.

[2] Kuo Changfu, Grainge M J, Zhang Weiya, et al. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence and risk factors[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2015, 11(11): 649-662.

[3] 方宁远,吕力为,吕晓希,等.中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识(2023 年版)[J].中国实用内科杂志,2023,43(6):461-480.

[4] Hou Yan, Jiang Jianguo. Origin and concept of medicine food homology and its application in modern functional foods[J]. Food & Function, 2013, 4(12): 1727-1741.

[5] 吴丹,马科,闫靖楠,等.“药食同源”中药在肺癌中的应用及其网络药理学研究[J].宁夏医科大学学报,2024,46(5):470-479.

[6] 李凯文,曹慧雅,刘梦扬,等.药食两用中药防治高尿酸血症的研究进展[J].沈阳药科大学学报,2023,40(8):1124-1132.

[7] 林娜,王筑山,廖兴江,等.药食两用中药在痛风防治中的研究进展[J].食品与药品,2022,24(2):172-177.

[8] Zhang Wenwen, Cui Yifang, Zhang Jiayu. Multi metabolomics-based analysis of application ofAstragalus membranaceus in the treatment of hyperuricemia[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 948939.

[9] Xia Hongjuan, He Wenjiang, Lv Chenghao, et al. The inhibitory effect ofAstragalus flavone extract on hyperuricemia and its underlying molecular mechanism by targeting JNK/AP-1/NLRP3/IL-1β signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2025, 140: 156622.

[10] Zhang Cen, Wang Rui, Zhang Guowen, et al. Mechanistic insights into the inhibition of quercetin on xanthine oxidase[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 112: 405-412.

[11] Dalbeth N, Gosling A L, Gaffo A, et al. Gout[J]. The Lancet, 2021, 397(10287): 1843-1855.

[12] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery[J]. Nature Chemical Biology, 2008, 4(11): 682-690. DOI: 10.1038/nchembio.118.

[13] 刘艾林,杜冠华.网络药理学:药物发现的新思想[J].药学学报,2010,45(12):1472-1477.

[14] Gray J J, Moughon S, Wang Chu, et al. Protein-protein docking with simultaneous optimization of rigid-body displacement and side-chain conformations[J]. Journal of Molecular Biology, 2003, 331(1): 281-299.

[15] Ru Jinlong, Li Peng, Wang Jinan, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. Journal of Cheminformatics, 2014, 6(1): 13.

[16] Liu Hui, Wang Jinan, Zhou Wei, et al. Systems approaches and polypharmacology for drug discovery from herbal medicines: An example using licorice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2013, 146(3): 773-793.

[17] Consortium T U. UniProt: The universal protein knowledgebase[J]. Nucleic Acids Research, 2017, 45(D1): D158-D169.

[18] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. Current Protocols in Bioinformatics, 2016, 54: 1.30.1-1.30.33.

[19] Lee-Barber J, Kulo V, Lehmann H, et al. Bioinformatics for medical students: A 5-year experience using OMIM © in medical student education[J]. Genetics in Medicine, 2019, 21(2): 493-497.

[20] Szklarczyk D, Nastou K, Koutrouli M, et al. The STRING database in 2025: Protein networks with directionality of regulation[J]. Nucleic Acids Research, 2025, 53(D1): D730-D737.

[21] Minoru K, Miho F, Yoko S, et al. KEGG: integrating viruses and cellular organisms[J]. Nucleic Acids Research, 2021, 49(D1): D545-D551.

[22] Liu Yang, Yang Xiaocong, Gan Jianhong, et al. CB-Dock2: Improved protein-ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting[J]. Nucleic Acids Research, 2022, 50(W1): W159-W164.

[23] Vareldzis R, Perez A, Reisin E. Hyperuricemia: An intriguing connection to metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and hypertension[J]. Current Hypertension Reports, 2024, 26(6): 237-245.

[24] 徐楚,田晔.加味四妙勇安汤调节肠道菌群治疗高尿酸血症的网络药理学分析[J].中国微生态学杂志,2024,36(11):1267-1275.

[25] 陈丕平,唐霞珠,王路宁,等.银杏叶提取物对慢性高尿酸血症肾病的疗效[J].中国中西医结合肾病杂志,2001,2(11):644-645.

[26] Zhou Hongyan, Song Xinyu, Tian Yingying, et al. Isoliquiritigenin promotes the repair of high uric acid-induced vascular injuries[J]. Smart Medicine, 2025, 4(2): e70000.

[27] Meng Qinghai, Qi Xu, Chao Ying, et al. IRS1/PI3K/AKT pathway signal involved in the regulation of glycolipid metabolic

abnormalities by Mulberry (Morus alba L.) leaf extracts in 3T3-L1 adipocytes[J].Chinese Medicine,2020,15(1):1.
[28] Chen Liping,Li Maoxing,Yang Zhiqiang,et al.Gardenia jasminoides Ellis:Ethnopharmacology,phytochemistry,and pharmacological and industrial applications of an important traditional Chinese medicine[J].Journal of Ethnopharmacology,2020,257:112829.
[29] Yang Dengyu,Wang Tiancheng,Long Miao,et al.Quercetin:Its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine[J].Oxidative Medicine and Cellular Longevity,2020,2020(3):1-13.
[30] Imran M,Salehi B,Sharifi-Rad J,et al.Kaempferol:A key emphasis to its anticancer potential[J].Molecules,2019,24(12):2277.
[31] 姚芳芳,张锐,傅瑞娟,等.槲皮素对高尿酸血症大鼠黄嘌呤氧化酶和腺苷脱氨酶活性的影响[J].郑州大学学报(医学版),2011,46(2):248-251.
[32] Lu Shan,Zhou Shuai,Chen Juwu,et al.Quercetin nanoparticle ameliorates lipopolysaccharide-triggered renal inflammatory impairment by regulation of Sirt1/NF-KB pathway[J].Journal of Biomedical Nanotechnology,2021,17(2):230-241.
[33] 张妍,李瑶,赵亚妮,等.芒果苷、山柰酚和栀子苷对高尿酸血症小鼠的作用[J].西北药学杂志,2021,36(2):215-219.
[34] Haidari F,Keshavarz S A,Mohammad Shahi M,et al.Effects of parsley (Petroselinum crispum) and its flavonol constituents,kaempferol and quercetin,on serum uric acid levels,biomarkers of oxidative stress and liver xanthine oxidoreductase aactivity in Oxonate-induced hyperuricemic rats[J].Iranian Journal of Pharmaceutical Research,2011,10(4):811-819.
[35] Alam M,Ali S,Ashraf G M,et al.Epigallocatechin 3-gallate:From green tea to cancer therapeutics[J].Food Chemistry,2022,379:132135.
[36] 田锋祥,丁鹏,周玲玲.芒柄花素调控核因子-κB 信号通路缓解软骨细胞炎症损伤作用[J].医药导报,2024,43(11):1728-1732.
[37] Zhang Peng,Liu Naicheng,Xue Mingyang,et al.Anti-inflammatory and antioxidant properties of β-sitosterol in copper sulfate-induced inflammation in zebrafish (Danio rerio)[J].Antioxidants,2023,12(2):391.
[38] Vo T K,Ta Q T H,Chu Q T,et al.Anti-hepatocellular-cancer activity exerted by β-sitosterol and β-sitosterol-glucoside fromIndigofera zollingeriana miq[J].Molecules,2020,25(13):3021.
[39] Kastenhuber E R,Lowe S W.Putting p53 in context[J].Cell,2017,170(6):1062-1078.
[40] Zhou You,Zhao Mingcai,Pu Zheyan,et al.Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia:Analysis based on asymptomatic young patients with primary hyperuricemia[J].Medicine,2018,97(49):e13108.
[41] Hotamisligil G.Mechanisms of TNF-α-induced insulin resistance[J].Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes,1999,107(2):119-125.
[42] Song Li,Xu Ruyue,Cai Wenpeng,et al.IL-6 upregulates the expression of IL-6R through the JAK2/STAT3 signalling pathway to promote progression of hepatocellular carcinoma[J].Scandinavian Journal of Immunology,2023,98(1):e13271.
[43] Chinetti G,Fruchart J C,Staels B.Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs):Nuclear receptors with functions in the vascular wall[J].Zeitschrift für Kardiologie,2001,90(3):125-132.
[44] Touyz R M,Schiffrin E L.Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications[J].Vascular Pharmacology,2006,45(1):19-28.
[45] Julien O,Wells J A.Caspases and their substrates[J].Cell Death & Differentiation,2017,24(8):1380-1389.
[46] Dai Yaxin,Lee C H.Transport mechanism and structural pharmacology of human urate transporter URAT1[J].Cell Research,2024,34(11):776-787.
[47] Speisky H,Arias-Santé M F,Fuentes J.Oxidation of quercetin and kaempferol markedly amplifies their antioxidant,cytoprotective,and anti-inflammatory properties[J].Antioxidants,2023,12(1):155.
[48] Guo Huizhi,Chen Xiaojun,Li Jinglan,et al.β-Sitosterol inhibits osteoclast activity and reduces ovariectomy-induced bone loss by regulating the cAMP and NF-κB signaling pathways[J].Cellular Signalling,2025,130:111672.
[49] Huang Di,Wang Chuangyuan,Duan Yingjie,et al.Targeting Oct2 and P53:Formononetin prevents cisplatin-induced acute kidney injury[J].Toxicology and Applied Pharmacology,2017,326:15-24.
[50] Libby P.The changing landscape of atherosclerosis[J].Nature,2021,592(7855):524-533.
[51] Chen Xiaoxia,Wu Junlin,Fu Xiong,et al.Fructus Mori polysaccharide alleviates diabetic symptoms by regulating intestinal microbiota and intestinal barrier against TLR4/NF-κB pathway[J].International Journal of Biological Macromolecules,2023,249:126038.
[52] Balakumar P,Alqahtani A,Khan N A,et al.Mechanistic insights into hyperuricemia-associated renal abnormalities with special emphasis on epithelial-to-mesenchymal transition:Pathologic implications and putative pharmacologic targets[J].Pharmacological Research,2020,161:105209.
[53] Wu Xiaqing,Zhang Dandan,Wang Yanni,et al.AGE/RAGE in diabetic kidney disease and ageing kidney[J].Free Radical Biology and Medicine,2021,171:260-271.

(责任编辑:王亚宾;校　对:孙洪清)