基于网络药理学和分子对接技术探讨升麻治疗皮肌炎及多发性肌炎的作用机制

赵啸虎[1]，张　政[1]，樊　冰[2*]
（1. 山东中医药大学中医学院，山东济南 250355；2. 山东中医药大学附属医院风湿免疫科，山东济南 250011）

摘要：目的 利用网络药理学和分子对接技术探讨升麻对皮肌炎及多发性肌炎潜在的作用机制。**方法** 利用中药系统药理学数据库与分析平台，筛选出升麻成分及作用靶点，以“dermatomyositis”“polymyositis”为疾病关键词在 Genecards 和 Drugbank 数据库中获取疾病基因，利用 Venny 2.1 取交集靶点，采用 CytoScape 3.7.1 软件构建成分 - 疾病 - 靶点图，借助 STRING 数据库进行蛋白质相互作用网络构建，并用 R 软件进行分析，对作用靶点进行基因本体（gene ontology，GO）分析和京都基因及基因组的百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析；使用 Autoduck 和 Pymol 软件进行分子对接及可视化展示。**结果** 筛选得到升麻有效成分 9 个，靶点 60 个，疾病靶点 1 247 个，交集靶点 13 个，GO 富集生物过程 68 条，细胞组成 11 条、分子功能 23 条，KEGG 富集通路 61 条（$P < 0.05$）。分子对接结果提示，4 个活性成分与核心靶点有较好结合能力。**结论** 升麻中升麻酸、脱氧升麻烃和豆甾醇等活性成分可能作用于白介素 -6、肿瘤坏死因子、前列腺素内过氧化物合成酶 2 及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 等靶点，通过白介素 -17、toll 样受体以及维甲酸诱导基因 Ⅰ 等通路调控炎症和免疫反应。

关键词：网络药理学；分子对接技术；升麻；皮肌炎；多发性肌炎
中图分类号：R593.26；R259　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）09-1109-09
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.006

Study on the mechanism of *Rhizoma Cimicifugae* for dermatomyositis and polymyositis based on network pharmacology and molecular docking technology

ZHAO Xiaohu[1], ZHANG Zheng[1], FAN Bing[2*]
（*1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong Province, China; 2. Department of Rheumatology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, Shandong Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To explore the potential mechanism of *Rhizoma Cimicifugae* on dermatomyositis and polymyositis by using network pharmacology and molecular docking technology. ***Methods*** The components and action targets of *Rhizoma Cimicifugae* were screened out by using the systematic pharmacology database and analysis platform of traditional Chinese medicine system. The disease genes were obtained from Genecards and Drugbank databases with "dermatomyositis" and "polymyositis" as disease keywords. Venny 2.1 was used to obtain the intersection targets, Cytoscape 3.7.1 software was used to construct the component-disease-target map, and the STRING database was used to construct protein-protein interaction network. R software was used for analysis, Gene ontology（GO） analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes（KEGG） pathway enrichment analysis were performed on the acting targets. Autoduck and Pymol software were used for molecular docking and visual display. ***Results*** Nine active components, 60 targets, 1 247 disease targets, 13 intersection targets, 68 biological processes enriched by GO, 11 cell compositions, 23 molecular functions, and 61 KEGG

收稿日期：2022-01-18
作者简介：赵啸虎，硕士研究生，研究方向：中医内科疾病研究。
通信作者：樊冰，主任医师，研究方向：中医治疗风湿免疫性疾病研究。
基金项目：齐鲁医派中医学术流派传承项目：山东张氏风湿病清消流派传承工作室〔鲁卫函（2020）132号〕

enrichment pathways were obtained ($P<0.05$). The results of molecular docking indicated that the four active ingredients had good binding ability to the core target. ***Conclusion*** The active components of cimicic acid, deoxycimicidal hydrocarbon and stigmasterol may act on interleukin-6, tumor necrosis factor, prostaglandin endoperoxidase 2 and peroxisome proliferator activated receptors γ. It regulates the inflammation and immune response of myositis through interleukin-17, toll like receptor and retinoic acid-induced gene Ⅰ.

Key words: network pharmacology; molecular docking technology; *Rhizoma Cimicifugae*; dermatomyositis; polymyositis

皮肌炎（dermatomyositis，DM）和多发性肌炎（polymyositis，PM）是以肌无力和肌肉炎性病变为特征的特发性肌肉疾病。随DM/PM进展，常伴多种并发症，如间质性肺病、肿瘤等[1]。目前临床以糖皮质激素和免疫抑制剂为主要治疗手段，但不良反应较大，且对疾病相关并发症疗效欠佳。中医药作为治疗风湿免疫病的重要手段，秦汉时期《内经》所载“脾痹”“肌痹”“痿证”早已涉及该组疾病的辨治[2]。在历代典籍及药典中，升麻可治疗该组疾病，“主脾胃，解肌肉间热，脾痹非升麻梢不能除”[3]；“引参、芪补力入于脾胃”[4]；对于升麻的功效及主治描述为“发表透疹，清热解毒，升举阳气，用于阳毒发斑”[5]等。虽有对升麻的详细描述，但升麻治疗DM/PM的机制研究仍较少。为探索升麻治疗DM/PM的潜在作用机制，本文基于网络药理学和分子对接技术研究相关机制，以冀为后续临床应用、药物研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 升麻的有效成分及靶点的筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform，TCMSP，https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php），以“升麻”为关键词，设定类药性（drug likeness，DL）≥0.18、口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥30%为条件，筛选活性成分和相关靶点蛋白信息。使用Uniprot数据库（http://www.uniprot.org/）将相关靶点蛋白名转换为规范基因名。

1.2 DM/PM相关靶点获得与治疗靶点补充

Therapeutic Target Database数据库（https://db.idrblab.org/ttd/）和DisGeNET数据库（www.disgenet.org）缺少DM/PM信息，故仅能使用GeneCards数据库（https://www.genecards.org/），以“dermatomyositis”“polymyositis”为疾病关键词分别进行检索，得到DM/PM相关所有靶点，使用Drugbank数据库（https://go.drugbank.com）对DM/PM药物治疗靶点进行补充。

1.3 构建药物-成分-靶点-疾病网络图

使用Venny 2.1工具（https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html），分别输入升麻药物靶点、DM/PM靶点，进行筛选，得到交集靶点。将交集靶点与OB≥30%和DL≥0.18筛选出的升麻活性成分映射，建立升麻治疗DM/PM的靶基因与升麻活性成分的联系，创建包含“疾病-靶点”“药物-靶点”“药物-成分”及描述节点类型的文件，将两者导入Cytoscape 3.7.1软件绘制中药-活性成分-靶点-疾病交互网络图。在网络中，节点代表升麻活性成分、关键靶基因及DM/PM疾病，边代表上述节点间的相互作用关系。

1.4 蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络构建及核心蛋白筛选

使用STRING数据库（https://string-db.org），在multiple proteins功能中输入交集靶点，并设置中等置信度为0.400，制作PPI网络，导入CytoScape 3.7.1软件，使用软件内置Network Analyzer工具，计算度值，依据度值及结合分值调节节点大小和连线粗细，

绘制 PPI 网络图，使用节点度值进行排序得到核心靶点。

1.5 基因本体（gene ontology，GO）和京都基因及基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析

将交集靶点导入 MetaScape 网站（https://metascape.org），进行 GO 及 KEGG 功能富集分析。筛选校正后 $P < 0.05$ 的结果，对 GO 功能选取 $-\log P$ 值前 5 的结果，KEGG 通路筛选密切相关通路结果，利用在线网站（http://www.bioinformatics.com.cn）进行条状图绘制。

1.6 分子对接

利用 Protein Data Bank 数据库（https://www.rcsb.org）获取蛋白质结构文件，并使用 Pymol 软件对配体及重复构象进行规范。使用 TCMSP 数据库准备小分子配体文件，导入 AutoDock 软件，采用半柔性对接方式，Lamarckian GA 对接算法，其余设置为默认，运行 Autogrid、AutoDock 程序进行对接，并对各组进行结合能打分结果进行统计，保存结合活性最佳构象并导入 Pymol 软件进行对接结果的可视化操作。

1.7 统计学方法

TCMSP 采用多元线性回归，偏最小二乘回归，支持向量机回归方法建立模型预测 OB 值，并建议筛选药物 OB 值≥ 30%；采用谷本系数计算 DL 值，建议筛选药物 DL 值≥ 0.18，本研究采用以上标准值。GO、KEGG 富集分析采用错误发现率（false discovery rate，FDR）法校正 *P* 值。

2 结果

2.1 升麻活性成分及作用靶点结果

在 TCMSP 数据库中检索中药升麻的活性成分，根据 DL ≥ 0.18 和 OB ≥ 30% 筛选出升麻活性成分 17 个（表 1），其中仅 9 个活性成分收录作用靶点，序号为 SM1-SM9，其预测靶点共 60 个。

2.2 DM/PM 靶点、疾病药物交集靶点结果

在 Genecards、Drugbank 数据库检索靶点合并去重，最终得到 1 247 个 DM/PM 相关基因靶点。使用 Venny 2.1 在线工具，输入药物、疾病靶点列表，得到交集靶点 13 个（图 1），占总靶点数 1%。分别是白介素（interleukin，IL）-6、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、前列腺素内过氧化物合成酶（prostaglandin endoperoxide synthase，PTGS）2、促分裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）14、PTGS1、过氧化物酶体增生激活受体 γ（peroxisome proliferative activated receptor gamma，PPARG）、雄激素受体（androgen receptor，AR）、雌激素受体 1（estrogen receptor 1，ESR1）、一氧化氮合酶 2（nitric oxide synthase 2，NOS2）、细胞周期素依赖性激酶 2（cyclin dependent kinase 2，CDK2）、乙酰胆碱脂酶（acetylcholinesterase，ACHE）、核受体亚家族 3 C 组成员 1（nuclear receptor subfamily 3 group C member 1，NR3C1）、免疫球蛋白重常数 γ1（immunoglobulin heavy constant gamma 1，IGHG1）。

表 1 升麻活性药物成分

Table 1 Active pharmaceutical ingredients in *Rhizoma Cimicifugae*

序号	Mol ID	药物活性成分	OB/%	DL
SM1	MOL011991	脱氧升麻烃	47.64	0.35
SM2	MOL012052	韭子碱甲	102.70	0.34
SM3	MOL012053	升麻酸	83.02	0.45
SM4	MOL012078	维斯阿米醇	50.01	0.23
SM5	MOL012081	黑升麻苷H1	40.10	0.76
SM6	MOL001924	芍药苷	53.87	0.79
SM7	MOL000359	β-谷甾醇	36.91	0.75
SM8	MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76
SM9	MOL000483	*N*-顺式阿魏酰酪胺	118.40	0.26
SM10	MOL011999	24-epi-小升麻醇	31.31	0.42
SM11	MOL012011	乙酰基升麻醇木糖苷	30.04	0.32
SM12	MOL012023	7,8-二羟基升麻醇	36.79	0.40
SM13	MOL012040	4-羟基-7-(羟基甲基)-5H-呋喃并[3,2-G][1]苯并吡喃-5-酮	31.31	0.84
SM14	MOL012055	升麻苷	33.84	0.74
SM15	MOL012062	升麻醇	37.19	0.40
SM16	MOL012073	甲基升麻苷	30.19	0.24
SM17	MOL001925	芍药苷_qt	68.18	0.40

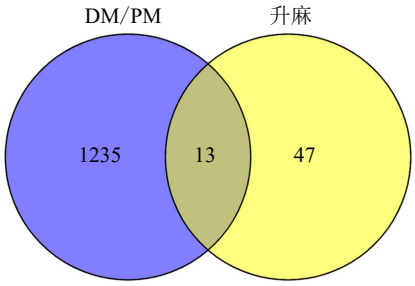


图 1 升麻治疗 DM/PM 相关靶点韦恩图

Figure 1 Venny diagram of *Rhizoma Cimicifugae* in the treatment of DM/PM

2.3 升麻药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病网络图

使用 CytoScape 软件，构建“药物 - 活性成分 - 疾病 - 靶点”网络图（图 2），共有 71 个节点，300 条连线，图中正方形代表靶基因，三角形代表药物成分，圆形和菱形分别代表疾病和药物。通过 Network Analyzer 工具分析度值，得到与靶点作用次数排名前 4 的活性成分，分别是豆甾醇、升麻酸、韭子碱甲和维斯阿米醇。

2.4 PPI 网络构建和核心蛋白筛选结果

STRING 数据库获得 DM/PM 的交集靶点的互作关系构建共同靶点 PPI 网络图（图 3）。因 IGHG1 蛋白 STRING 数据库未收录，故图中网络共有 12 个节点，43 条连线，平均节点度值 7.17。节点的颜色越深代表其度值越大，而连线颜色越深，线条越粗则代表作用关系越密切。依据度值排列靶点，得到图 4，其中排名前 4 的靶点是 IL-6、TNF、PTGS2 以及 MAPK14。

2.5 GO 功能富集分析

MetaScape 数据库分析得到 GO 富集生物过程 68 条，细胞组成 11 条、分子功能 23 条，见图 5。

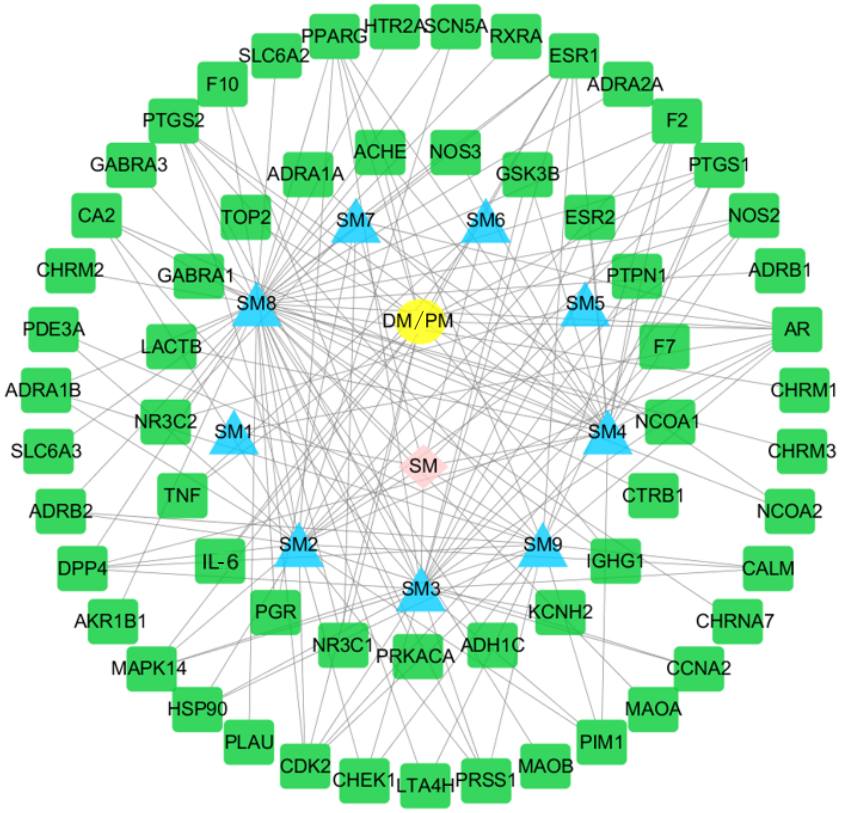


图 2 药物 - 成分 - 靶点 - 疾病网络

Figure 2 Network of drug-component-target-disease

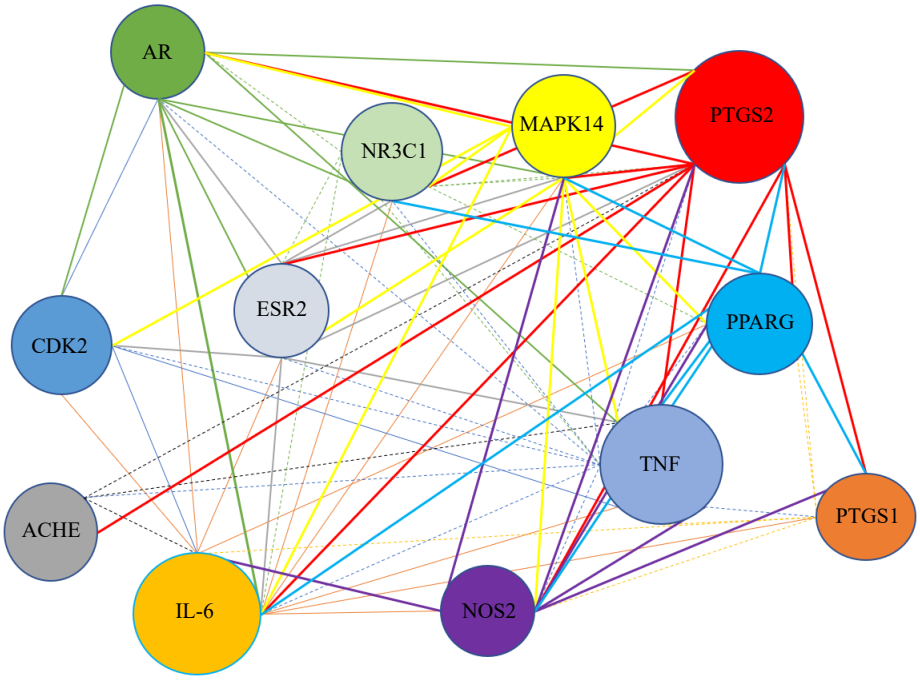


图 3　共同靶点 PPI 网络图

Figure 3　PPI network diagram of co-target

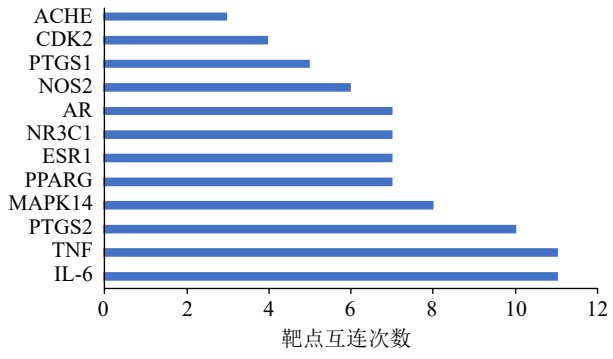


图 4　PPI 网络相关靶蛋白

Figure 4　Target proteins associated with PPI network

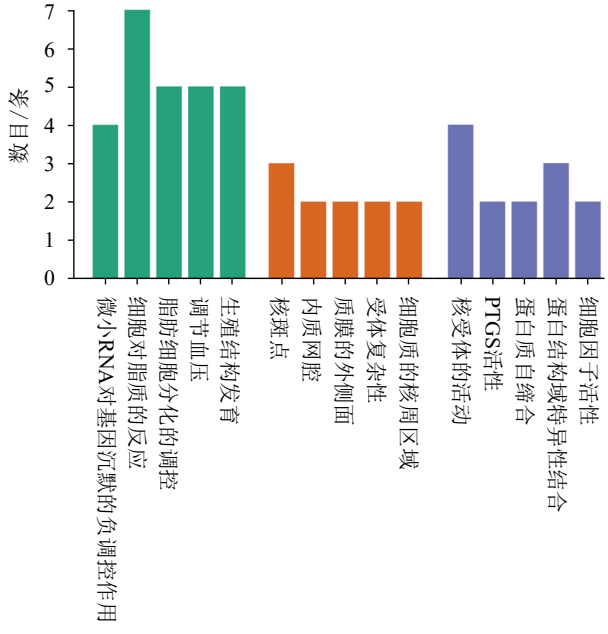


图 5　GO 功能富集分析

Figure 5　The enrichment map of GO function

升麻的（molecular functions，MF）主要与核受体活性、蛋白质结构域特异性结合、细胞对脂质的反应、脂肪细胞分化的调节、核斑点及蛋白质结构域特异性结合等生物过程。

2.6　KEGG 通路富集分析

MetaScape 数据库分析得到 KEGG 通路 61 条，筛选高度相关通路 20 条，在图 6 中以条形图展示，其中 −log*P* 值越大颜色越暖，数目代表该通路富集基因数目。富集通路中与炎症相关的通路有 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、toll 样受体（toll-like receptor，

TLR）信号通路、花生四烯酸代谢、核因子（nuclear factor，NF）-κB 信号通路；与免疫相关的通路有辅助性 T 细胞（helper T cell，Th cell）17 的细胞分化、NOD 样受体（NOD like receptor，NLR）信号通路、T 细胞受体信号通路、维甲酸诱导基因Ⅰ（retinoic acid induced gene Ⅰ，RIG-Ⅰ）样受体（RIG-Ⅰ like receptor，RLR）信号通路与细胞信息传导增殖转化相关的通路有磷脂酰肌醇 -3- 激酶 - 蛋白激酶 B（PI3K-Akt）信号通路、叉头框蛋白 O（forkhead box protein O，FoxO）信号通路、血管内皮细胞生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）信号通路和 MAPK 信号通路。

2.7 分子对接结果

依据 PPI 网络图及相关靶蛋白图表可知，IL-6、TNF、PTGS2、MAPK14 和 PPARG 可能在升麻治疗 DM/PM 中发挥重要作用，故选择上述靶点与其对应的活性成分进行分子对接操作，探索相关成分与靶点的作用效果。平均结合能为 −6.96 kcal/mol，平均结合能打分＜ −5 kcal/mol，证明靶点与成分间具有较强的结合活性，见表 2。

3 讨论

升麻具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎、免疫调节以及内分泌调节等作用[6]。但目前仅有升麻总皂苷制剂被应用于临床更年期综合征的治疗，而升麻抗炎、免疫调节等作用仍有待进一步挖掘。张元素及李杲等医家在著作中强调升麻为脾痹之要药，其可除肌肉间热，引人参、黄芪入脾、胃经，此外配伍升麻的方剂在肌炎、相关间质肺病临证中多有应用，如麻黄升麻汤用于辨治间质性肺病[7]，升麻鳖甲汤治疗 DM 等[8]。本研究提示升麻酸、豆甾醇等成分，IL-6、TNF、PTGS2、MAPK14 和 PPARG 等靶点，IL-17 信号通路、TNF 等通路可能与升麻治疗 DM/

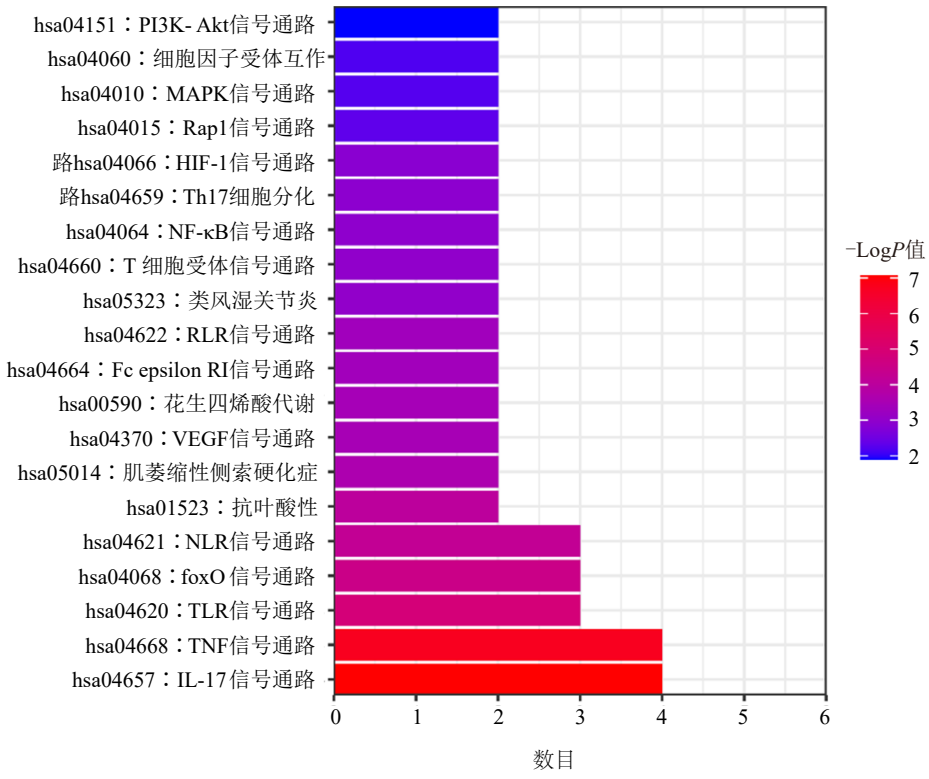


图 6 KEGG 通路富集分析

Figure 6 The enrichment map of KEGG pathway

表 2 升麻关键成分与作用靶基因分子对接信息

Table 2 Molecular docking information of key components of *Rhizoma Cimicifugae* and target gene

序号	化合物	基因	PDBID	结合能/kcal·mol^{-1}
SM8	豆甾醇	*PTGS2*	5IKR	-9.95
SM4	维斯阿米醇	*PTGS2*	5IKR	-8.22
SM2	韭子碱甲	*PTGS2*	5IKR	-7.62
SM3	升麻酸	*PTGS2*	5IKR	-7.50
SM8	豆甾醇	*PPARG*	6TSG	-7.32
SM4	维斯阿米醇	*PPARG*	6TSG	-6.86
SM2	韭子碱甲	*PPARG*	6TSG	-6.60
SM3	升麻酸	*MAPK14*	5ETI	-6.53
SM3	升麻酸	*PPARG*	6TSG	-6.49
SM2	韭子碱甲	*MAPK14*	5ETI	-5.98
SM6	芍药苷	*IL-6*	1ALU	-5.31
SM6	芍药苷	*TNF*	1TNF	-5.16

PM 机制相关。

DM/PM 是特发性炎性肌病，DM/PM 发病涉及以体液免疫介导的 $CD4^+$ T 细胞、细胞毒性免疫介导 $CD8^+$ T 细胞的自身免疫反应，而除炎性细胞浸润引起皮肤和肌纤维损伤外，DM/PM 常伴肺间质损害[9-11]。在升麻可能治疗 DM/PM 的 9 种活性成分中，脱氧升麻烃、升麻酸可在炎症、免疫调节等方面发挥作用[12]。此外，豆甾醇在缓解皮肤炎症反应，肺炎症损伤和纤维化中具有一定作用，研究提示，豆甾醇能够降低耳瘙痒小鼠模型的耳皮肤炎症细胞浸润水平及血清 TNF-α 水平[13]。另一项研究提示，豆甾醇能够减轻气道炎症豚鼠的支气管周围、血管周围和肺泡炎症细胞的浸润，在组织病理上维持其肺结构并逆转胶原沉积，以及控制肺纤维化相关因子血管细胞黏附分子 -1 过表达[14]。β- 谷甾醇药理作用则涉及抗炎、调节免疫及抗氧化等多方面[15]，芍药苷亦具有抗炎、镇痛及调节免疫的药理作用[16]。

升麻治疗 DM/PM 的关键作用靶点 IL-6、TNF、PTGS2、MAPK14 以及 PPARG 均为涉及炎症调控细胞因子，KEGG 富集得到相关通路则集中于炎症、免疫方向。IL-6 信使 RNA 被检测到于 DM/PM 患者肌肉组织中表达[17]，此外血清 IL-6 高水平与 DM/PM 快速进展间质性肺病相关[18-19]。在兔肌球蛋白诱导肌炎反应模型中，敲除 *IL-6* 的小鼠未见肌肉损伤，亦有 IL-6 受体单抗治疗对肌炎患者有效的相关报道，提示抑制 IL-6 表达对自身免疫性肌炎的治疗可能具有意义[20-21]。在一项肌炎动物模型试验中，TNF-α 被证明高度参与了肌炎过程[22]。PPARG 通过抑制 MAPK 途径和 NF-κB 从细胞质向细胞核的转移，展示出抗炎和抗氧化的双重作用，被证实可减少肌肉纤维受损伤而产生的氧化应激和炎症反应[23]。PTGS2 编码环氧合酶（cyclooxygenase，COX）-2，COX-2 可被多种促炎因子诱导高度参与炎症过程，非甾体抗炎药可抑制 COX- 前列腺素发挥抗炎作用。有研究通过磁共振成像区分受累部位的肌肉穿刺活检，在 DM/PM 患者肌肉组织标本中观察到 COX-1 及 COX-2 的表达[24]，本研究分子对接结果提示，升麻中多种成分与 PTGS2 活性点位结合能较高，预测升麻可能调节 COX-2 表达作用肌炎过程。

IL-17A 通过激活 NF-κB、MAPK 和 CCAAT/ 增强子结合蛋白级联反应，诱导多种促炎因子产生，IL-17 可协同各种炎症因子影响肌炎形成[25]。IL-17 协同 IL-1β 诱导肌肉组织产生趋化因子 20，其可募集树突状细胞、T 细胞及自然杀伤细胞，增强局部免疫反应[26]。此外 IL-17 联合 TNF、IL-1 上调成肌细胞主要组织相容性复合体Ⅰ类表达，后者过表达介导的肌纤维损害是肌炎患者的早期特征[27]。TLR 通路中 TLR4 是 DM/PM 发病机制中免疫系统的关键受体，通过激活 MyD88 信号通路，激活下游 NF-κB 通路，最终上调强促炎因子干扰素 -γ，形成促炎环境[28]。此外高迁移率族蛋白 B1 通过 TLR4 上调主要组织相容性复合体Ⅰ类、IL-6 以及 TNF-α 表达，该通路可能在肌疲劳症状、肌炎加重等情况中具有重要意义[29]。RIG-Ⅰ介导针对 RNA 病毒的先天免疫防御，异常 RIG-Ⅰ活性可能与 DM 的免疫发病机制相关[30]，RIG-Ⅰ介导的细胞凋亡可能是部分 DM 患者 T 淋巴细胞减少的可能机制之一[31]，此外 RIG-Ⅰ在束周过表达并有潜力作为 DM 的诊断标志

物[32]。本研究KEGG富集结果提示，升麻活性成分可能通过IL-17信号通路、TNF信号通路和TLR信号通路等治疗DM/PM。Th17细胞下游的IL-17通路在自身免疫、促炎反应以及病原体防御等方面发挥作用。

4 结论

综上所述，升麻可能具有多成分、多靶点以及多通路治疗DM/PM的作用，但其治疗DM/PM作用机制的相关研究尚不多见，本研究中可能部分有效成分不满足筛选条件未能纳入研究，部分有效成分缺少作用机制文献等不足。今后可从炎症、免疫相关靶点及通路方面进行验证。

参考文献：

[1] 吴炜, 邓丹琪. 多发性肌炎/皮肌炎治疗研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020, 34(3): 338-342.

[2] 杨晔颖, 苏励. 中医药治疗皮肌炎近况概述[J]. 世界中医药, 2015, 10(8): 1284-1287.

[3] 张元素, 李东垣, 伍悦. 珍珠囊·珍珠囊补遗药性赋(附脏腑标本寒热虚实用药式、药类法象、用药心法)[M]. 北京: 学苑出版社, 2011: 5.

[4] 黄凯钧(撰), 邢玉瑞, 乔文彪, 等. 医话名著注释丛书: 友渔斋医话[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2011: 166.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部2020年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 75.

[6] 孙启泉, 左爱侠, 张婷婷. 升麻属植物化学成分、生物活性及临床应用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(14): 3005-3016.

[7] 毕张扬, 张伟. 麻黄升麻汤辨治间质性肺疾病探析[J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45(4): 434-437.

[8] 严敏, 刘淑杰. 沈继泽用升麻鳖甲汤治疗结缔组织疾病的经验[J]. 浙江中医杂志, 1999(9): 5.

[9] Reed AM, Ernste F. The inflammatory milieu in idiopathic inflammatory myositis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2009, 11(4): 295-301.

[10] Zhao LJ, Wang Q, Zhao B, *et al*. The role of immune cells in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies[J]. Aging Dis, 2021, 12(1): 247-260.

[11] 刘晓阳, 戴丽, 程洋. 多发性肌炎和皮肌炎相关间质性肺疾病的临床特征分析[J]. 北京医学, 2022, 44(2): 108-113.

[12] 黄广欣, 龚苏晓, 许浚, 等. 升麻研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2651-2660.

[13] Antwi AO, Obiri DD, Osafo N, *et al*. Stigmasterol alleviates cutaneous allergic responses in rodents[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 3984068.

[14] Antwi AO, Obiri DD, Osafo N. Stigmasterol modulates allergic airway inflammation in guinea pig model of ovalbumin-induced asthma[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 2953930.

[15] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等. β-谷甾醇药理作用研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.

[16] 张育贵, 张淑娟, 边甜甜, 等. 芍药苷药理作用研究新进展[J]. 中草药, 2019, 50(15): 3735-3740.

[17] Lepidi H, Frances V, Figarella-Branger D, *et al*. Local expression of cytokines in idiopathic inflammatory myopathies[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 1998, 24(1): 73-79.

[18] Silva MG, Oba-Shinjo SM, Marie SKN, *et al*. Serum interleukin-17A level is associated with disease activity of adult patients with dermatomyositis and polymyositis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(4): 656-662.

[19] Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, *et al*. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease[J]. Rheumatology(Oxford), 2014, 53(12): 2196-2203.

[20] Scuderi F, Mannella F, Marino M, *et al*. IL-6-deficient mice show impaired inflammatory response in a model of myosin-induced experimental myositis[J]. J Neuroimmunol, 2006, 176(1-2): 9-15.

[21] Teng F, Peng JM, Wang Q, *et al*. Successful treatment with tocilizumab in a patient with rapidly progressive interstitial lung disease with positive anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody[J]. Chin Med J(Engl), 2020, 134(8): 999-1000.

[22] Forsgren S, Renström L, Purdam C, *et al*. TNF-α in the locomotor system beyond joints: high degree of involvement in myositis in a rabbit model[J]. Int J Rheumatol, 2012, 2012: 637452.

[23] Kim JS, Lee YH, Chang YU, *et al*. PPARγ regulates inflammatory reaction by inhibiting the MAPK/NF-κB pathway in C2C12 skeletal muscle cells[J]. J Physiol Biochem, 2017, 73(1): 49-57.

[24] Studýnková JT, Kuchen S, Jeisy E, *et al.* The expression of

cyclooxygenase-1, cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase in inflammatory muscle tissue of patients with polymyositis and dermatomyositis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2004, 22(4): 395-402.

[25] Song X, Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases[J]. Cell Signal, 2013, 25(12): 2335-2347.

[26] Chevrel G, Page G, Granet C, *et al*. Interleukin-17 increases the effects of IL-1β on muscle cells: arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis[J]. J neuroimmunol, 2003, 137(1-2): 125-133.

[27] Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Lundberg I, *et al*. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: potential role in muscle fiber damage and dysfunction[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(6): 1824-1835.

[28] Brunn A, Zornbach K, Hans VH, *et al*. Toll-like receptors promote inflammation in idiopathic inflammatory myopathies[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2012, 71(10): 855-867.

[29] Wan Z, Zhang X, Peng A, *et al*. TLR4-HMGB1 signaling pathway affects the inflammatory reaction of autoimmune myositis by regulating MHC-Ⅰ[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 41: 74-81.

[30] Zhang L, Xia Q, Li W, *et al*. The RIG-Ⅰ pathway is involved in peripheral T cell lymphopenia in patients with dermatomyositis[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 131.

[31] Suárez-Calvet X, Gallardo E, Nogales-Gadea G, *et al*. Altered RIG-Ⅰ/DDX58-mediated innate immunity in dermatomyositis[J]. J Pathol, 2014, 233(3): 258-268.

[32] Suárez-Calvet X, Gallardo E, Pinal-Fernandez I, *et al*. RIG-Ⅰ expression in perifascicular myofibers is a reliable biomarker of dermatomyositis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 174.

（编辑：沈佳婕）