

# 基于文献研究的湿热内蕴证异病同治共性机理探析

王强<sup>1</sup>, 唐丽燕<sup>1</sup>, 杨欣怡<sup>2</sup>, 张春梅<sup>1, Δ</sup>

(1. 四川省中医药科学院, 四川 成都 610042; 2. 四川省中医药科学院中医药转化医学四川省重点实验室, 四川 成都 610042)

**摘要:** **目的** 运用网络药理学及分子对接技术探析湿热内蕴证“异病同治”的共性机理。**方法** 基于湿热内蕴证临床研究文献, 提取处方信息, 通过频数与关联规则分析确定三个代表疾病和10味核心中药。通过中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)、SwissTargetPrediction数据库获取中药活性成分及作用靶点, GeneCards等数据库获取疾病靶点, InteractiVenn平台筛选活性成分与疾病靶点交集。通过Cytoscape构建“药物-活性成分-靶点”网络图, 确定核心成分。通过STRING数据库与Cytoscape3.10.3进行蛋白质互作分析及可视化, 筛选核心靶点。采用DAVID数据库对交集靶点进行GO功能与KEGG通路富集分析。利用AutoDock Vina对核心成分与核心靶点进行分子对接验证。**结果** 纳入352篇湿热内蕴证研究文献, 确定痤疮、溃疡性结肠炎、痛风性关节炎三个代表疾病; 筛选出黄柏等10味核心中药; 133个活性成分; 小檗碱等10个核心成分。获得活性成分与疾病交集靶点50个以及TNF等10个核心靶点。GO功能富集435个条目, 涉及炎症反应、免疫应答等因素。KEGG共富集107条通路, 包括NF-κB信号通路、HIF-1信号通路等。分子对接初步验证以上网络药理学结果。**结论** 湿热内蕴证“异病同治”的共性机理涉及炎症反应、免疫调节等多个生物学过程, 并与代谢相关通路存在内在联系, 共同构成“炎症-免疫-代谢”交互调控网络, 为阐释湿热内蕴证的现代病理基础提供了关键依据。

**关键词:** 异病同治; 湿热内蕴; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1000-3649(2026)05-0088-12

## Exploration of common mechanisms of treating different diseases with the same method for Dampness-heat accumulation syndrome based on literature research

WANG Qiang<sup>1</sup>, TANG Liyan<sup>1</sup>, YANG Xinyi<sup>2</sup>, ZHANG Chunmei<sup>1, Δ</sup>

(1. Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610042, China; 2. Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Translational Chinese Medicine Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610042, China)

**Abstract: Objective** To explore the common mechanisms of "treating different diseases with the same method" for Dampness-heat accumulation syndrome (DHAS) using network pharmacology and molecular docking. **Methods** Based on clinical studies of DHAS, traditional Chinese medicine (TCM) prescription data were extracted. Three representative diseases and ten core herbs were identified through frequency and association rule analysis. Core herb active ingredients/targets were obtained via TCMSP and SwissTargetPrediction. Disease-targets were retrieved from databases such as GeneCards. The potential target intersections between ingredients and diseases were screened (InteractiVenn). A "drug-ingredient-target" network (Cytoscape 3.10.3) identified core components by degree value. Protein-protein interactions (PPI) were analyzed using STRING, and the results were visualized in Cytoscape to identify core targets. GO functional and KEGG pathway enrichment analyses were performed on the intersecting targets using the DAVID database. Molecular docking was conducted between core components and targets using AutoDock Vina to validate their binding activity. **Results** A total of 352 articles were included. Acne vulgaris, ulcerative colitis, and gouty arthritis were selected as representatives. Ten core herbs (e.g., Phellodendron chinense Schneid.), 133 ingredients, and 10 core components (e.g., berberine) were identified. Fifty intersecting targets (including 10 core targets like TNF) were found. GO functional enrichment yielded 435 terms involving factors such as inflammatory response and immune response. KEGG enrichment resulted in 107 pathways, including the NF-κB signaling pathway and the HIF-1 signaling pathway.

基金项目: 四川省中医药管理局科学技术研究专项(2023MS394); 四川省省级科研院所基本科研业务费项目(2025JDKY0027)。

第一作者: 王强, 博士, 副研究员, 研究方向: 中药药理与毒理, E-mail: wangqiang@sacms.com.cn。

Δ通讯作者: 张春梅, 硕士, 副研究员, 研究方向: 中医药信息与政策研究, E-mail: ilinda@126.com。

引用格式: 王强, 唐丽燕, 杨欣怡, 等. 基于文献研究的湿热内蕴证异病同治共性机理探析[J]. 四川中医, 2026, 44(5): 88-99.

Molecular docking provided preliminary validation of the above network pharmacology results. **Conclusion** The common mechanisms underlying the "treatment of different diseases with the same method" for DHAS involve not only classical biological processes such as inflammatory responses and immune regulation but are also intrinsically associated with metabolism-related pathways, including insulin resistance and hypoxic environments. Together, these elements constitute an inflammatory-immune-metabolic interactive regulatory network, providing key insights for elucidating the modern pathological foundations of DHAS.

**Keywords:** Treating different diseases with the same method; Dampness-heat accumulation; Network pharmacology; Molecular docking

“异病同治”作为中医辨证论治理论在临床实践的映射，其本质在于“证”。目前对于“异病同治”的研究大致有三个方面。其一，溯源“异病同治”的理论合理性，如基于“肾藏精，精舍志”<sup>[1]</sup>、宗气功能失常<sup>[2]</sup>、三焦分消<sup>[3]</sup>等传统中医理论探讨异病同治的临床运用依据。其次，以两到三种“病”为切入点，采用实验或现代生物信息分析方法评价特定中药组方的共性干预机制，如三物黄芩汤对盆腔炎和前列腺炎<sup>[4]</sup>；参苓白术散对慢性肾小球肾炎和抑郁症<sup>[5]</sup>；四逆散对溃疡性结肠炎与抑郁症<sup>[6]</sup>的异病同治机制。第三，聚焦特定病理过程，如器官纤维化<sup>[7]</sup>、肌骨衰减<sup>[8]</sup>、四高症<sup>[9]</sup>等病理改变所涉及相关疾病的异病同治机理研究。这些研究成果在一定程度上为“异病同治”理论体系的构建提供了重要支撑，但存在一些值得商榷的地方。一方面，“证”是对疾病某一阶段的病理概括，包括病因、病位、病性、邪正关系等。其本质是机体在病因作用下，阴阳、气血、脏腑功能失调的综合状态，涉及从宏观功能到微观分子的多层面病理改变，很难用单一或某几个指标进行表征<sup>[7]</sup>。另外，虽然“病证结合”诊疗模式是异病同治理论的具体体现<sup>[10]</sup>，但其根本在于“证”，若拘泥于特定或某类疾病以及某一病理过程的异病同治研究，也会阻碍异病同治在临床诊治的应用。

临床实践中，“湿”常为多种疑难病证的主要病因之一，其性黏滞，病程缠绵难愈，更易与热邪相兼，化生湿热、痰热等多种变证<sup>[11]</sup>。然而，针对其机理，多集中在炎症、免疫等方面<sup>[12]</sup>，聚焦单一疾病的“湿热”证候，通过临床观察与动物实验初步阐释其科学内涵，但对“湿热”证相关疾病跨系统、跨病种的共性病理机制仍缺乏系统性解析。在此背景下，本研究基于数据挖掘、网络药理学及分子对接等技术，通过多维数据整合与关联分析，旨在揭示其共性作用机制。研究成果不仅可为湿热内蕴证相关疾病的临床诊疗提供理论支撑，也

为“异病同治”这一中医证候学的深入研究提供方法学参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 文献来源、筛选与规范

中国知网、维普、万方数据三大中文文献数据库选择题名或关键词，构建以“湿热内蕴”“湿热蕴结”“临床观察”“临床研究”为检索词的检索式。分别以 Dampness-heat accumulation、Accumulated dampness-heat、Damp-heat accumulation、Accumulated damp-heat 为检索词，检索 PubMed 数据库，检索范围选择 Title/Abstract，文献类型选择 Clinical Trial。以上文献时间范围限定建库至 2025 年 5 月 12 日，排除非期刊类、非口服用药、临床个案报道、总有效率低于 60% 等相关文献。

疾病名称参照国际疾病分类第 11 版 (International Classification of Diseases 11th Revision, ICD-11)<sup>[13]</sup> 以及相应疾病最新诊疗指南进行规范。如“脂肪肝”“非酒精性脂肪肝”“非酒精性脂肪性肝病”统一为“代谢相关脂肪性肝病”；“尿路结石”“输尿管结石”“肾结石”等统一为“泌尿系统结石”；“慢性非特异性溃疡性结肠炎”“慢性溃疡性结肠炎”统一为“溃疡性结肠炎”；“胃脘痛”“盗汗”等保留中医诊断名称。

中药名称，如包含有一般炮制方法、地域等描述性信息，按《中国药典》2025 年版<sup>[14]</sup> 规范。中药炭化后功效主治发生改变，该类中药均予以保留。《中国药典》2025 年版未收录的中药，参考《中药学》《中华本草》等书籍规范修改。

### 1.2 湿热内蕴证相关疾病及核心中药筛选

将文献信息录入 Excel 2021，参照 ICD-11 分类并统计频次，选取总频次最高的 3 个疾病类别；在这 3 个疾病类别中，分别选择频次最高的疾病作为湿热内蕴证相关疾病研究对象。

提取文献中药处方信息，利用 Rstudio 软件构建中药之间的关联规则 (supp=0.07, conf=

0.6)<sup>[15]</sup>, 导入 Cytoscape 3.10.3, 利用 Analyze Network 插件对中药关联图进行分析, 选取度中心性 (Degree) 排序前 10 的中药为湿热内蕴证核心中药。因甘草常作为调和药, 不针对核心病机, 故排除。

### 1.3 药物成分及靶点的获取

在 TCMSP 数据库 (Version: 2.3, <https://www.91tcm.com/>)<sup>[16]</sup> 中检索湿热内蕴证核心药物, 以口服生物利用度 (Oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$  及类药性 (Drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$ <sup>[17]</sup> 为筛选条件, 获取相关化学成分, 通过 Pubchem 数据库找出其对应的“Canonical SMILES”结构式, 上传至 SwissTargetPrediction 数据库 (<https://www.swisstargetprediction.ch/>) 进行靶点预测, 并将获得的靶点以“Probability>0”为标准进行筛选。

### 1.4 药物-疾病靶点交集获取

以 1.2 筛选得到的湿热内蕴证相关疾病为检索词, 通过 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)、OMIM (<https://omim.org/>) 数据库对疾病进行靶点检索, 并剔除重复基因, 即获得疾病靶点, 使用 InteractiVenn 平台将三个湿热内蕴证相关疾病靶点、“1.3”筛选得到的药物靶点取交集, 绘制韦恩图, 获得药物-疾病交集靶点。

### 1.5 构建“药物-成分-靶点”网络

用药物与疾病的交集靶点反向筛选对应的活性成分, 将中药、活性成分、交集靶点基因等数据导入 Cytoscape 3.10.3 平台, 构建“中药-活性成分-靶点”网络, 筛选 Degree 值前 10 为核心成分。

### 1.6 蛋白互作(PPI)网络的建立

将从“1.4”得到的药物和疾病交集靶点导入 STRING 数据库 ([www.string-db.org](http://www.string-db.org)), 设置生物物种为“*Homo sapiens*”, 最小相互作用阈值为  $> 0.9$ <sup>[17]</sup>, 隐藏游离节点, 其他参数设置不变, 获取相应的 TSV 文件, 导入 Cytoscape 3.10.3 软件中, 使用 Analyze Network 插件分析网络并通过 Degree 值筛选出前 10 关键靶点。

### 1.7 GO 功能及 KEGG 通路富集分析

将药物和疾病的交集靶点导入 DAVID 数据库 (<http://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>) 中, 设置  $P < 0.05$  为筛选条件, 选取 GO 功能富集分析结果中生物过程 (Biological process, BP)、细胞组分 (Cellular component, CC)、分子功能 (Molecular function, MF) 及 KEGG 通路富集分析结果, 输入微生物信

站 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 制图, 以条形图或气泡图的形式进行可视化。

### 1.8 分子对接

选取 PPI 网络分析获取的关键靶点 (Degree 前 4) 与“药物-成分-靶点”网络分析获取的核心成分 (Degree 前 5) 进行分子对接。通过蛋白质数据库 (PDB, <https://www.rcsb.org/>) 获得关键靶蛋白的晶体结构, 通过 Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 获取化合物结构 SDF 文件, 进行去水分子处理, 利用 PyMOL 和 AutoDockTools 1.5.7 软件进行预处理, 之后运行 AutoDockVina 程序计算成分和靶点的对接结合能, 采用 PyMOL 软件进行分子对接的可视化处理。

## 2 结果

### 2.1 湿热内蕴证相关疾病及核心中药检索

在中国知网、维普、万方数据库以及 PubMed 分别检索文献 687、440、861、64 篇, 合并去重, 查阅标题及摘要, 必要时全文阅读, 最终收录 352 篇文献进行统计分析。确定湿热内蕴证相关疾病研究文献: 痤疮 27 篇, 溃疡性结肠炎 44 篇, 痛风性关节炎 98 篇。

提取 352 篇文献的中药处方, Rstudio 软件构建中药之间的关联规则, 导入 Cytoscape, 利用 Analyze Network 插件对中药关联图进行分析, Degree 值由高到低的中药依次为甘草 (22), 黄柏 (16), 黄芩 (12), 牛膝 (12), 薏苡仁 (10), 土茯苓 (10), 白头翁 (10), 苍术 (8), 草薢 (8), 龙胆 (8), 泽泻 (6)。甘草在处方中常作为调和药, 并不针对湿热内蕴证的核心病机或相关症状, 故暂不纳入, 确定其余 10 味为湿热内蕴证的核心中药。

### 2.2 药物成分及靶点的获取

基于 TCMSP 数据库检索到符合筛选标准的化学成分黄柏 30 种, 黄芩 32 种, 牛膝 17 种, 薏苡仁 9 种, 土茯苓 10 种, 白头翁 8 种, 苍术 7 种, 草薢 2 种, 龙胆 9 种, 泽泻 9 种。10 味中药的活性成分通过 SwissTarget Prediction 预测靶点, 合并去重后共得到 843 个靶点。

### 2.3 药物-疾病靶点交集获取

分别用 Acne Vulgaris (痤疮), Ulcerative Colitis (溃疡性结肠炎), Gouty Arthritis (痛风性关节炎) 为关键词检索 GeneCards、TTD、DrugBank、OMIM 数据库, 得到疾病靶点, 汇总去重: 痤疮 2172 个, 溃疡性结肠炎 3649 个, 痛风性关节炎

1561个, 连同药物靶点843个, 将四者取交集, 筛选出湿热内蕴证异病同治的交集靶点基因50个, 绘制韦恩图, 如图1所示。

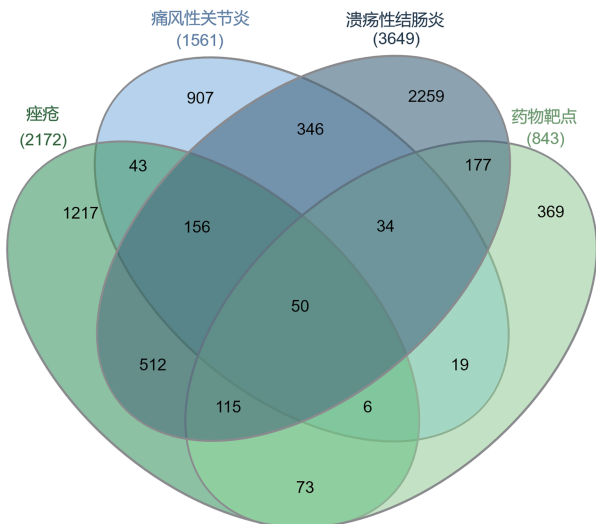


图1 湿热内蕴证代表疾病和核心药物交集靶点

#### 2.4 “药物—成分—靶点”网络的建立及分析

“药物—成分—靶点”网络构建结果如图2所示。中药黄柏、黄芩、牛膝、薏苡仁、土茯苓、白头翁、苍术、萆薢、龙胆、泽泻分别用HB、HQ、NX、YYR、TFL、BTW、CZ、BX、LD、ZX代替, 萆薢化学成分的靶点与疾病靶点无交集, 在网络图中未出现该药。用药物与疾病的交集靶点反向筛选对应的活性成分100个, 其中A1(槲皮素)、B1(汉黄芩素)、C1( $\beta$ -谷甾醇)、D1(山柰酚)、E1(豆甾醇)、F1(西托糖苷)、G1(巴马汀)、G2(小檗碱)、G3( $\Delta^7$ -豆甾烯醇)、J1(黄芩素)代表多味中药的共有成分。图中158个节点, 740条边, 利用AnalyzeNetwork插件分析节点的Degree值, 排名前10的活性成分为: 小檗碱(berberine)、槲皮素(quercetin)、异鼠李素(isorhamnetin)、 $\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)、山柰酚(kaempferol)、黄芩素(baicalein)、柚皮素(naringenin)、泽泻醇B(Alisol B)、16 $\beta$ -甲氧基泽泻醇B单乙酸酯(16 $\beta$ -methoxy alisol B monoacetate)、汉黄芩素(wogonin)等。

图中交集靶点节点的大小与成分—靶点的关联度成正比。

#### 2.5 蛋白互作(PPI)网络的建立

利用STRING数据库构建的湿热内蕴证PPI网络, 共涉及50个节点和406条边, 平均节点度值16.2, 如图3所示。下载TSV文件, 导入Cytoscape 3.10.3软件中, 利用Analyze Network插件对网络进行分析, 筛选Degree值前10核心靶点, 如图4所示。肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF), 前列腺素内过氧化物合酶2(Prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2), 信号转导与转录激活因子3(Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4), 原癌基因酪氨酸激酶(Proto-oncogene tyrosine-protein kinase src, SRC), 转化生长因子 $\beta$ 1(Transforming growth factor beta 1, TGF $\beta$ 1), 基质金属蛋白酶9(Matrix

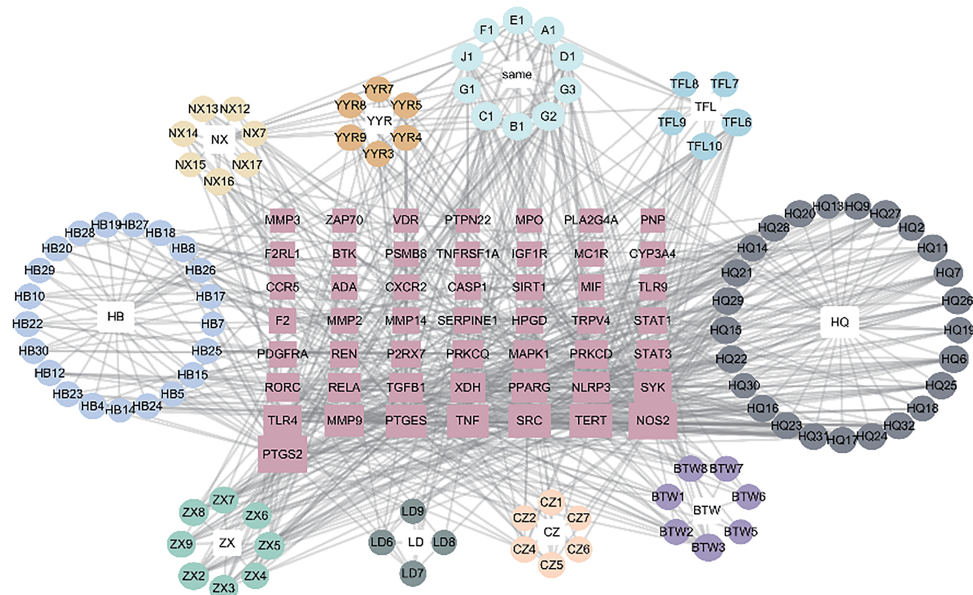


图2 湿热内蕴证“药物—成分—靶点”图

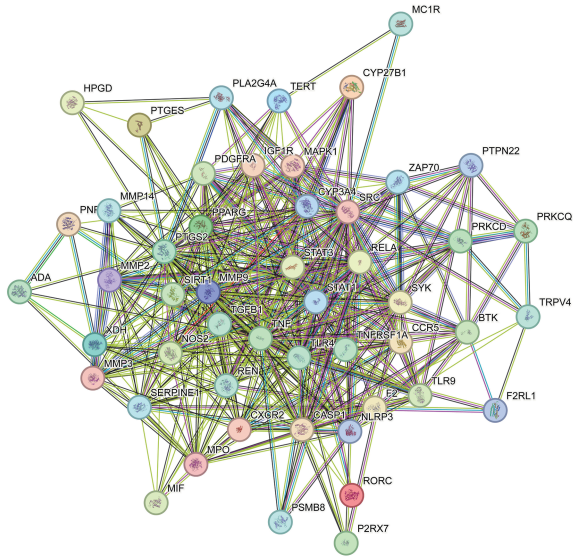


图3 湿热内蕴证药物-疾病靶点交集靶点

metallopeptidase 9, MMP9), 信号转导与转录激活因子1 (Signal transducer and activator of transcription 1, STAT1), 过氧化物酶体增植物激活受体 $\gamma$  (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARG), 半胱天冬酶1 (Caspase-1, CASP1)。

### 2.6 GO功能及KEGG通路富集分析

通过DAVID数据库对湿热内蕴证相关疾病与核心药物交集靶点进行GO功能富集分析, 得到BP、CC、MF条目分别为344、35、56个。BP主要涉及IL-6产生的正调控 (Positive regulation of interleukin-6 production), 细胞对脂多糖的反应 (Cellular response to lipopolysaccharide), 炎症反应 (Inflammatory response), IL-8产生的正调控 (Positive regulation of interleukin-8 production), IL-1 $\beta$

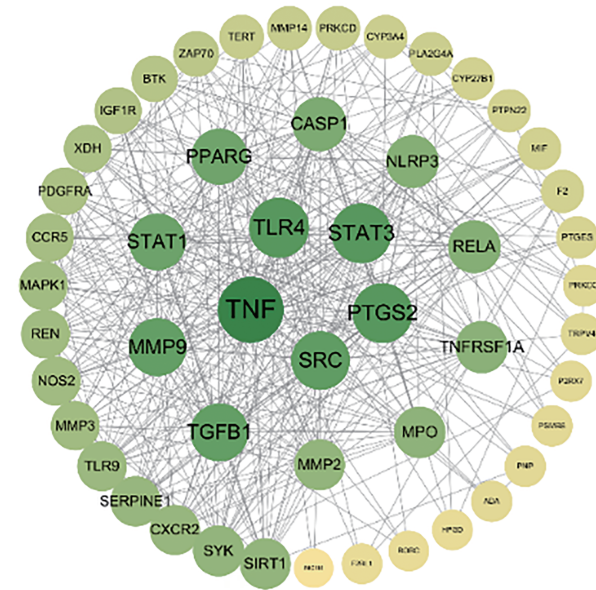


图4 湿热内蕴证药物-疾病交集靶点图

产生的正调控 (Positive regulation of interleukin-1 beta production)等。CC主要涉及质膜 (Plasma membrane)、细胞质 (Cytoplasm)、胞质溶胶 (Cytosol)等。MF主要涉及相同蛋白质结合 (Identical protein binding), 信号受体结合 (Signaling receptor binding), 组蛋白H2AXY142激酶活性 (Histone H2AXY142 kinase activity), 组蛋白H3Y41激酶活性 (Histone H3Y41 kinase activity)等。筛选出排名靠前的10个BP、CC和MF条目, 绘制柱状图, 如图5所示。

经过KEGG富集总共得到107条通路, 依据p-value值富集数量靠前的有: NF- $\kappa$ B信号通路 (NF- $\kappa$ B signaling pathway), 炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease), Th17细胞分化 (Th17 cell differentiation), TNF信号通路 (TNF signaling

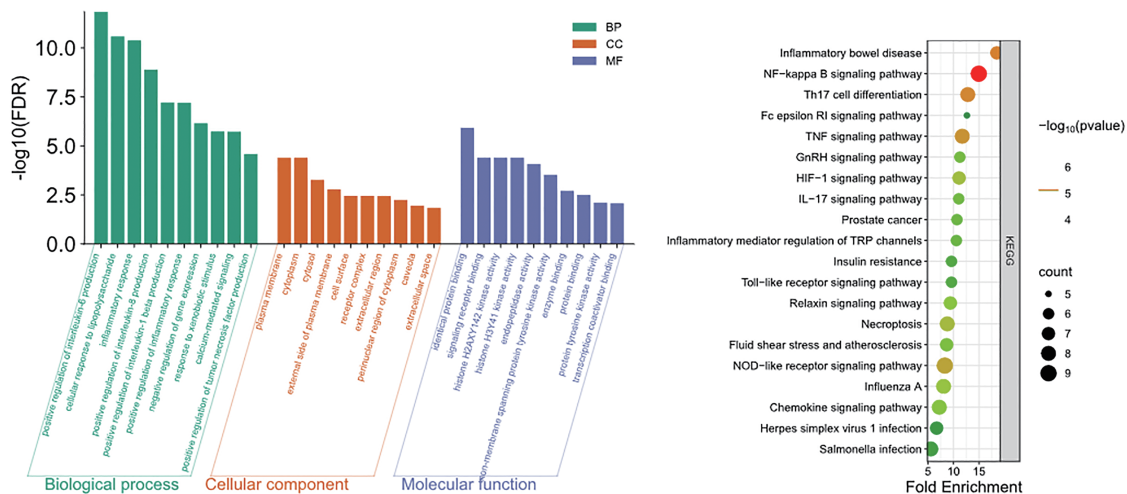


图5 湿热内蕴证药物-疾病交集靶点 GO功能富集分析、KEGG通路富集分析

pathway), NOD 样受体信号通路 (NOD-like receptor signaling pathway), 坏死性凋亡 (Necroptosis), HIF-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway) 等。将富集程度排名前 20 的通路绘制 KEGG 通路富集图, 如图 5 所示。

### 2.7 分子对接

选取小檗碱 (berberine)、槲皮素 (quercetin)、异鼠李素 (isorhamnetin)、 $\beta$ -谷甾醇 (beta-sitosterol) 与 TNF、PTGS2、STAT3、TLR4、SRC 进行对接, 分子对接结合能情况见表 1。对接结合能数值越小, 则两者结合效果越好, 结果显示大部分对接结合能  $< -6$  kcal/mol, 如图 6 所示, 提示核心成分与靶点蛋白结合活性良好, 说明核心成分与关键靶点之间的关联性强。间接验证了前文关于湿热内蕴证异病同治共性机理的分析结果。采用 PyMOL 软件进行分子对接的可视化处理, 见图 7。

## 3 讨论

湿热内蕴证作为“湿证”的重要分型, 临床上多种疾病的常见证型, 其病情顽固, 难以根除, 涉及多脏腑功能的失调。研究表明, 其发病机理与水液代谢异常、血脂及能量代谢异常、炎症反应及免疫调节失衡有关, 涉及神经、内分泌、免疫等多

表 1 核心成分与靶点的分子对接结合能 (kcal/mol)

活性成分	PTGS2	TNF	STAT3	TLR4	SRC
小檗碱	-7.2	-9.1	-9.3	-6.2	-6.1
槲皮素	-6.8	-6.1	-4.4	-7.3	-7.4
异鼠李素	-8.1	-6.6	-7	-6.3	-6.6
$\beta$ -谷甾醇	-5.5	-7	-7.1	-6.8	-5.3

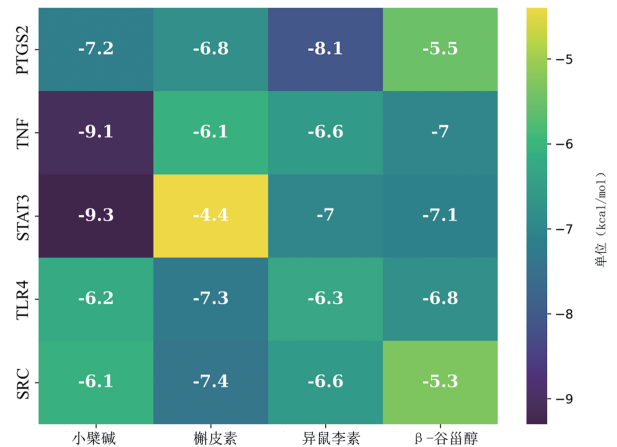


图 6 核心成分与靶点蛋白的分子对接结合能

个系统<sup>[11]</sup>。

本研究对检索文献的疾病信息进行频数统计, 确定痤疮 (皮肤和皮下组织疾病)、溃疡性结肠炎 (消化系统疾病)、痛风性关节炎 (肌肉骨骼系统和结缔组织疾病) 为湿热内蕴证共性机理研究的代表疾病, 而临床湿热内蕴也是痤疮、痛风性关节炎、溃疡性结肠炎的常见证型<sup>[18-20]</sup>。通过关联分析确定的湿热内蕴证常用 10 味中药: 黄柏、黄芩、牛膝、薏苡仁、土茯苓、白头翁、苍术、萆薢、龙胆、泽泻, 以上中药多归属于清热燥湿、芳香化湿、利水渗湿等功效类别, 也与临床选方用药契合。

基于代表疾病与核心药物靶点的交集分析, 通过 PPI 网络筛选得到的 TNF、PTGS2、STAT3、TLR4、SRC 等 10 个核心靶点。GO 功能富集分析结果表明了湿热内蕴证“异病同治”的分子-细胞过程机制: 以 BP 为核心驱动, 包括炎症因子 (如

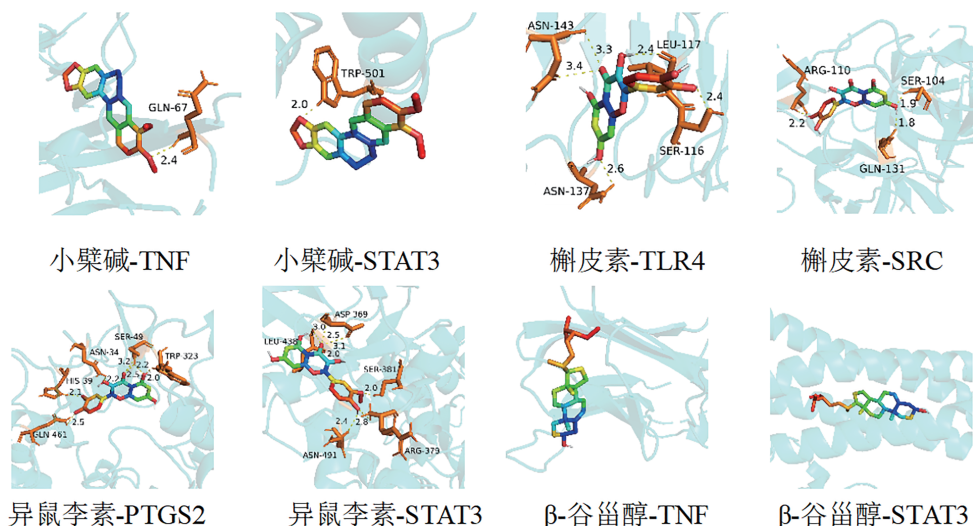


图 7 核心成分与靶点蛋白的分子对接图

IL-6、TNF- $\alpha$ )的正向调控及LPS外源性刺激响应。在此基础上,CC通过质膜受体(TLR4)、胞质信号分子(IKK、NF- $\kappa$ B)及细胞外间隙(细胞因子扩散)为信号传递提供载体。最终,MF通过信号转导(受体结合、激酶活性)、转录调控(转录激活因子结合)及酶活性(MMP9降解ECM)等具体生化活动,介导炎症、免疫以及组织损伤等生物学过程。KEGG富集分析得到的NF- $\kappa$ B、NOD样受体、Th17细胞分化与IL-17、TNF、HIF-1等信号通路与湿热内蕴证关系密切,重点揭示了炎症反应—免疫调节生物学过程。此外,胰岛素抵抗、低氧环境等代谢相关信号途径也与湿热内蕴证相关疾病有着密切联系。

NF- $\kappa$ B、TNF信号通路是调控炎症反应的关键环节<sup>[21]</sup>。TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-17等多种炎症因子与NF- $\kappa$ B持续激活相关,诱发炎症反应,调控免疫应答<sup>[22]</sup>。TLR4作为先天免疫的关键受体,通过识别内毒素(Lipopolysaccharide, LPS)、细菌肽聚糖等病原体相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),激活髓样分化因子88(Myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖通路,诱导NF- $\kappa$ B核转位<sup>[23]</sup>;其下游信号可激活Janus激酶—信号转导与转录激活因子(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)通路,促进STAT3磷酸化(STAT3通路),上调Th17细胞分化相关基因表达,驱动IL-17、IL-22等细胞因子分泌<sup>[24,25]</sup>,形成“炎症—免疫”正反馈环路。溃疡性结肠炎患者肠黏膜中TLR4/NF- $\kappa$ B通路激活,导致TNF- $\alpha$ 、IL-6升高及Th17细胞比例增加、IL-17分泌增多,加剧肠黏膜炎症反应<sup>[26,27]</sup>;而抑制TLR4/NF- $\kappa$ B通路,可调节Treg/Th17免疫平衡,减轻肠黏膜炎症免疫损伤<sup>[28]</sup>。对于痤疮患者,TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路与痤疮的发生、发展密切相关,TLR4激活可诱导NF- $\kappa$ B依赖的IL-8分泌,招募中性粒细胞并破坏毛囊屏障(Chemokine信号通路)<sup>[29]</sup>;p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)/NF- $\kappa$ B信号通路可促使单核—巨噬细胞分泌IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 等促炎因子,诱导炎症反应<sup>[30]</sup>。NF- $\kappa$ B也是诱发痛风性关节炎的重要通路,可促进IL-1 $\beta$ 等炎症因子的分泌,诱发急性炎症<sup>[31]</sup>。

Th17细胞分化与IL-17信号通路的富集提示:Th17细胞介导的炎症反应及Th17/Treg免疫失衡是

湿热内蕴证的核心病理机制之一。Th17和Treg是CD4<sup>+</sup>T细胞的两个重要亚群,二者在分化、功能及效应上相互拮抗,其动态平衡在炎症反应、免疫应答中发挥调控作用<sup>[32]</sup>。在痤疮发病的早期,即存在Th17的激活。痤疮丙酸杆菌(*C. acnes*)可刺激皮脂细胞产生TGF- $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 等炎症因子,诱导Treg和Th17细胞的分化及炎症效应<sup>[33,34]</sup>。肠黏膜炎症反应及免疫功能障碍是溃疡性结肠炎的主要病理改变之一。研究发现,患者血清中Th17细胞及IL-17等炎症因子水平增加、Th17/Treg失衡是肠黏膜炎症反应及免疫功能障碍的主要病理因素<sup>[35]</sup>。同样,在痛风性关节炎患者血清中也观察到类似的免疫偏移<sup>[36]</sup>。

此外,NOD样受体信号通路中的NOD样受体(NLRs)是胞内模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRR),能够识别PAMPs和损伤相关分子模式(Damage-associated molecular patterns, DAMPs),组装炎性小体激活caspase-1,进而促进IL-1成熟并释放,激活NF- $\kappa$ B信号通路,最终启动炎症反应<sup>[37,38]</sup>。NOD样受体蛋白3(Nod-like receptor pyrin domain 3, NLRP3)炎性小体激活途径是痛风性关节炎的主要通路之一,尿酸单钠盐结晶(MSU结晶)被免疫细胞识别并吞噬,进一步激活NLRP3,释放IL-1 $\beta$ ,从而诱导炎症反应<sup>[39]</sup>。而痤疮丙酸杆菌可诱导单核细胞NLRP3表达,促进IL-1 $\beta$ 分泌,在痤疮的炎性反应中也起着重要作用,NLRP3炎性小体可能是寻常性痤疮的一个潜在治疗靶点<sup>[40]</sup>。在炎性肠病中,NLRP3被认为是炎症反应、免疫调节以及氧化应激等病理过程的调节因素<sup>[41]</sup>;在受损肠黏膜组织中,TLR4、TLR2可激活NF- $\kappa$ B信号通路、提高NLRP3炎性小体活性,加重肠道炎症反应<sup>[42]</sup>。

值得注意的是,除了经典的炎症、免疫调控通路,富集结果也提示了一些新的思路。HIF-1信号通路的缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是低氧微环境下的关键转录因子,通过调控糖酵解、血管生成及炎症因子表达,适应低氧微环境,在相关疾病的炎症反应及免疫应答中发挥不同的调控作用<sup>[43-45]</sup>。痤疮缠绵难愈的一个重要病理因素就是创面缺氧,HIF-1 $\alpha$ 在调节细胞对低氧的反应、创面血管生成中发挥关键作用<sup>[46,47]</sup>。溃疡性结肠炎患者的HIF-1 $\alpha$ 呈现高表达,与病变的进程密切相关<sup>[48]</sup>,抑制其表达可降低糖酵解相关酶水平,HIF-1 $\alpha$ 介导的糖代谢模式改变是溃疡性

结肠炎发病的重要机制<sup>[49]</sup>；而靶向沉默调节因子6 (Sirtuin 6, SIRT6) /HIF-1 $\alpha$ 途径可抑制肠道微环境的糖酵解，减轻肠道黏膜炎症反应<sup>[50]</sup>。另有文献报道 HIF-1 $\alpha$  可通过调控 Ubc9 基因途径，诱导 IL-17 过表达，驱动溃疡性结肠炎结肠黏膜炎症反应发生<sup>[51]</sup>。痛风性关节炎病因复杂，局部缺氧也是其重要的病理改变之一<sup>[52]</sup>，而 HIF-1 $\alpha$  水平的升高与痛风性关节炎病变程度密切相关。一方面，局部的缺氧导致 HIF-1 $\alpha$  水平上升，其降解受阻，诱导组织缺氧反应基因表达。同时，其水平也受到炎症因子影响，导致炎症反应与局部组织缺氧形成恶性循环，加重组织病损<sup>[53,54]</sup>。此外，HIF-1 $\alpha$  的激活可通过 AMPK/NF- $\kappa$ B 途径，抑制 M1 型巨噬细胞极化和糖酵解，调控关节和皮肤的炎症反应<sup>[55]</sup>。

机体代谢功能异常是痤疮发病的重要因素，而胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 是其关键环节之一<sup>[56]</sup>。高胰岛素血症可通过激活胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like growth factor 1, IGF-1) 受体，促进皮脂腺细胞增殖和皮脂分泌<sup>[57]</sup> (皮脂腺细胞表面高表达 IGF-1R)。另外，与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (Mammalian target of rapamycin complex1, mTORC1) 也有关联。mTORC1 一方面参与皮脂腺细胞的生长、增殖，可激活蛋白激酶 S6K1，负反馈调节胰岛素信号通路参与 IR<sup>[58]</sup>，提示 IR 可能是痤疮的潜在驱动因素。在溃疡性结肠炎中，肠道菌群失调可激活 TLR2，诱发慢性炎症，并促进 2 型糖尿病相关的 IR<sup>[59]</sup>，提示肠道—免疫—代谢的交互作用。痛风性关节炎常伴 IR，并且血尿酸水平与 IR 指标胰岛素抵抗稳态模型评估指数 (HOMA-IR)、胰岛素敏感指数 (IAI) 之间存在显著相关<sup>[60]</sup>。尽管它们之间的内在联系尚不清楚，但也提示代谢异常可能与痛风性关节炎的炎症状态存在交互作用。

既往针对湿热内蕴证的生物学机制研究多集中于炎症反应与免疫调节<sup>[61]</sup>，而本研究通过 KEGG 富集分析发现，除经典的 NF- $\kappa$ B、NOD 样受体、Th17 细胞分化等炎症—免疫通路外，IR、低氧微环境 (HIF-1 信号通路) 等代谢相关通路同样是该证候的核心共性机制。现代中医学研究将糖类、脂肪等能量物质视为人体的“精微物质”，即“膏脂”<sup>[62]</sup>。糖脂代谢紊乱所致的高血糖状态以及甘油三酯等脂质堆积，在微观上可理解为“膏脂”或“浊邪”的留滞，这与中医“湿浊内蕴”高度契合<sup>[63]</sup>。若“膏脂”循行不畅，凝结停聚，则可生湿、成痰、化浊、积热、

留瘀，化为膏浊、脂浊、痰湿浊、血浊等浊邪，被视为以糖脂代谢紊乱为特点的代谢性疾病的病理起源<sup>[62]</sup>，这与中医关于湿邪致病的论述，如“湿性重浊，易化热生痰”等观点一脉相承。同时，近年研究表明，在湿热证相关的多种疾病中，糖、脂、氨基酸、核酸以及能量代谢等发生紊乱，进而促进炎症反应、免疫失调等病理过程的发展<sup>[12]</sup>。基于以上认识，由此提出“炎症—免疫—代谢”交互调控网络是湿热内蕴证的关键病理环节：机体在多种因素作用下，炎症因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的激活引发免疫失衡 (例如 Th17/Treg 失衡)，进而通过调控 HIF-1 $\alpha$  表达、胰岛素信号通路等，诱发代谢紊乱 (包括低氧适应、胰岛素抵抗)，而代谢异常又反过来加剧炎症反应、免疫失衡，形成恶性循环。

现代研究进一步证实，低氧微环境与炎症反应、免疫调节紧密交织。HIF-1 $\alpha$  作为一个主要的代谢传感器，在不同的免疫细胞 (如巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞、T 细胞) 以及非免疫细胞中均有表达<sup>[64]</sup>，调节细胞代谢，触发炎症细胞因子的释放和炎症细胞的增殖<sup>[64]</sup>。特别是对于巨噬细胞，HIF-1 $\alpha$  是调节其功能的重要因子，能够通过影响 NF- $\kappa$ B 的转录活性、调控趋化因子的释放以及靶向葡萄糖代谢等途径，调节巨噬细胞的免疫反应、存活、迁移、表型和代谢<sup>[65]</sup>。低氧微环境的形成是多种因素相互作用的结果，包括巨噬细胞、中性粒细胞和 T、B 淋巴细胞等免疫细胞的浸润、激活；而持续炎症反应和异常免疫应答导致氧消耗增加，进一步加重局部组织缺氧。相反，组织缺氧又会加剧炎症反应和免疫功能障碍，两者形成持续的恶性循环<sup>[66]</sup>。

同样，IR 与机体炎症反应、免疫功能有着复杂的网络关系。研究表明，炎症、免疫异常、缺氧环境、脂毒性等因素可以触发关键代谢靶点组织的细胞内应激，从而影响胰岛素的正常代谢功能，导致全身 IR 的进展<sup>[67]</sup>。在肥胖状态下，脂质积累增加，脂肪细胞和巨噬细胞产生并释放 TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和 IL 等促炎因子以及 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)，这些炎症因子可通过多种机制诱导 IR<sup>[68]</sup>。在肥胖患者的脂肪组织中，高水平的促炎因子导致胰岛素受体底物—磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (Insulin receptor substrate-phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, IRS-PI3K/Akt) 信号通路的中断，阻止葡萄糖转运蛋白

(Glucose transporters, GLUTs) 的转位, 减少脂肪细胞的葡萄糖摄取并促进 IR 的发生<sup>[69]</sup>。另外, 炎性小体也可直接或间接地影响胰岛素信号通路的传导, 例如激活 NLRP3 炎性小体, 可诱导 IL-1 $\beta$  的产生和分泌, 促进 IR, 参与 2 型糖尿病的发生<sup>[70]</sup>。

免疫细胞在 IR 和代谢性疾病的发病机制中起着至关重要的作用, 巨噬细胞对微环境变化的反应失调是局部和全身炎症及 IR 发展的基础<sup>[71]</sup>, 作为抗原呈递细胞, 能够产生 TNF- $\alpha$  和活性氧等促炎症因子, 且肥大细胞、中性粒细胞和树突状细胞也能直接或间接地加重 IR<sup>[72]</sup>。此外, 肠免疫系统可通过调节肠道通透性、免疫细胞迁移以及肠道激素分泌, 影响葡萄糖稳态和 IR 的发生<sup>[73]</sup>。

值得注意的是, 胰岛素在体内和体外均能通过葡萄糖稳态和抗炎作用来抑制 NF- $\kappa$ B 的活化和促炎症因子的表达, 从而减轻炎症反应<sup>[74]</sup>。胰岛素通过下调 NLRP3 炎性小体来发挥免疫调节作用<sup>[75]</sup>。但在 IR 的情况下, 这一作用受到抑制, 不足以阻止肥胖等状态下发生的低度炎症<sup>[76]</sup>。由此形成一个恶性循环, 由于胰岛素信号传导障碍, 导致 IR 发生, 从而诱发一系列由异常葡萄糖代谢触发的免疫反应加剧炎症状态, 进一步导致 IR 和血糖水平的升高<sup>[77]</sup>。

#### 4 总结

综上所述, 本研究通过整合多源数据与网络药理学分析, 揭示湿热内蕴证异病同治的共性机制, 不仅涵盖经典的炎症-免疫通路, 更与胰岛素抵抗、低氧微环境等代谢紊乱深度耦合, 共同构成“炎症-免疫-代谢”交互调控网络, 这一观点为阐释湿热内蕴证的现代病理基础提供了关键依据。其次, 通过“药物-成分-靶点”网络筛选出小檗碱、槲皮素、异鼠李素、 $\beta$ -谷甾醇等核心成分, 核心靶点的分子对接结果也进一步反映了与湿热内蕴证的关联性。初步验证数据挖掘及网络药理学探析湿热内蕴证共性机理结果的可靠性, 为临床诊治提供了新的思路和靶点。但需指出的是, 当前分析结果为计算机模拟所得, 未考虑药物代谢、体内过程等因素的影响, 其结论尚需进一步的体内外实验(如基因敲低、Western blot、ELISA 等)验证。其次, 基于文献频数选取的代表疾病虽具有典型性, 但对于湿热内蕴证在其他系统疾病中的普适性仍需更多实证研究支持。另外, 在构建“药物-成分-靶点”网络时发现, 萆薢(BX)因其活性成分靶点与疾病靶点未产生交集而在图中被剔除, 这一现象可能涉

及多方面原因。而这些局限性恰恰提示我们在运用网络药理学等现代技术解析中医“异病同治”原理时, 需充分考虑中医药“多成分、多途径、整体调节”的作用特色, 从而更全面阐释中医理论的科学内涵。

#### 参考文献

- [1] 赵琼, 赵雅飞, 赵玉婷, 等. 从“肾藏精, 精舍志”理论探讨帕金森病与阿尔茨海默病异病同治的理论基础[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(6): 903-905.
- [2] 田伟, 张大炜. 基于宗气功能失常探讨心房颤动和衰弱综合征共同病机及异病同治[J]. 吉林中医药, 2025, 45(7): 764-768.
- [3] 吴智鹏, 张钰琴, 曾国圆, 等. 基于“三焦分消”理念分析三仁汤“异病同治”治疗溃疡性疾病的临证思路[J]. 吉林中医药, 2024, 44(3): 253-256.
- [4] 袁源, 黄源鹏. 基于网络药理学分析三物黄芩汤异病同治盆腔炎和前列腺炎的作用机制[J]. 新中医, 2025, 57(11): 24-31.
- [5] 郑舒文, 王柏森, 李志明, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨参苓白术散对慢性肾小球肾炎和抑郁症异病同治的作用机制[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(9): 804-809.
- [6] 单佳铃, 胡伟琼, 谢勤, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨四逆散对溃疡性结肠炎与抑郁症“异病同治”的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(1): 83-91.
- [7] 赵志敏, 景菲, 吕靖, 等. 病证结合异病同治的中医药抗器官纤维化临床研究思路[J]. 世界中医药, 2020, 15(19): 2864-2867.
- [8] 刘晏东, 邓强, 李中锋, 等. “筋骨并重”视阈下鸢尾素对肌骨衰减的异病同治作用[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(7): 613-617.
- [9] 姜玉华, 刘继法, 陈曦, 等. 基于代谢性疾病“四高症”的中医异病同治临床辨治思路[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(12): 1510-1515.
- [10] 刘成海, 郝娟, 陶艳艳. 正虚血瘀是中医干预肝肾纤维化异病同治的重要病机基础[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(9): 1471-1476.
- [11] 任爽, 刘妍彤, 张杰. 痰湿现代医学本质述析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(9): 1515-1518.
- [12] 方俐晖, 张佳琪, 唐旭东. 湿热证治疗的现代研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(9): 4793-4798.
- [13] Organization WH. International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.) [EB/OL]. [2025-05-19]. <https://icd.who.int/>.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2025年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.
- [15] 秦冰冰, 姚成增. 基于隐结构结合无监督学习探讨郁证的证候特征及用药规律[J]. 中医药导报, 2025, 31(9): 164-170, 177.

- [16] Ru J, Li P, Wang JN, *et al.* TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *Journal of Cheminformatics*, 2014, 6(1): 1-6.
- [17] 王海坤, 吴毓婷, 吴娜, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨保和丸“异病同治”非酒精性脂肪肝和功能性消化不良的分子机制[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(10): 1726-1731.
- [18] 陈绍华, 陈支援, 刘顺超, 等. 当归拈痛汤治疗湿热蕴结型急性痛风性关节炎的临床观察[J]. *上海中医药杂志*, 2025, 59(6): 70-74.
- [19] 崔婧, 魏明刚. 火针联合“清热消痈方”治疗湿热蕴结型痤疮30例临床研究[J]. *江苏中医药*, 2022, 54(10): 49-52.
- [20] 张新春, 刘世举. 化湿解毒方治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎临床研究[J]. *河南中医*, 2024, 44(2): 249-253.
- [21] Yu H, Lin LB, Zhang ZQ, *et al.* Targeting NF- $\kappa$ B pathway for the therapy of diseases: Mechanism and clinical study[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5(1): 209.
- [22] Capece D, Verzella D, Flati I, *et al.* NF- $\kappa$ B: Blending metabolism, immunity, and inflammation[J]. *Trends in Immunology*, 2022, 43(9): 757-775.
- [23] Shi JL, Dai L, Gu J, *et al.* Luteolin alleviates olfactory dysfunction in eosinophilic chronic rhinosinusitis through modulation of the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2025, 148: 114189.
- [24] Ciobanu DA, Sabin PI, Cringus L, *et al.* JAK/STAT pathway in pathology of rheumatoid arthritis (Review)[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, 20(4): 3498-3503.
- [25] Wang JJ, Zhu GN, Sun C, *et al.* TAK-242 ameliorates DSS-induced colitis by regulating the gut microbiota and the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Microbial Cell Factories*, 2020, 19(1): 158.
- [26] Hou CY, Chen LL, Yang LZ, *et al.* An insight into anti-inflammatory effects of natural polysaccharides[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 153: 248-255.
- [27] Zheng JM, Zhang JL, Zhou YW, *et al.* Taurine alleviates experimental colitis by enhancing intestinal barrier function and inhibiting inflammatory response through TLR4/NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2024, 72(21): 12119-12129.
- [28] 朱阳阳, 李倩, 刘萌, 等. 苓桂术甘汤调控miR-140-5p/TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜屏障及免疫平衡的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2024, 49(9): 1086-1094.
- [29] Shi YR, Zhang XQ, Pei SJ, *et al.* Ethnopharmacological study on *Adenosma buchneroides* Bonati inhibiting inflammation via the regulation of TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Natural Products and Bioprospecting*, 2024, 14(1): 36.
- [30] Lu J, Cong TX, Wen X, *et al.* Salicylic acid treats acne vulgaris by suppressing AMPK/SREBP1 pathway in sebocytes[J]. *Experimental Dermatology*, 2019, 28(7): 786-794.
- [31] 程伟刚, 李浩林, 杨娟娟, 等. 基于TLR4/Myd88/NF- $\kappa$ B信号通路探讨清热散浊饮治疗高尿酸血症合并痛风性关节炎的作用机制[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30(4): 456-463.
- [32] Wang JY, Zhao XQ, Wan YY. Intricacies of TGF- $\beta$  signaling in Treg and Th17 cell biology[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2023, 20(9): 1002-1022.
- [33] Farag AGA, Hassan MA, Dalla RAS, *et al.* Tissue expression of IL-17A and FOXP3 in acne vulgaris patients[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2021, 20(1): 330-337.
- [34] Mias C, Valerie M, Sandrine B, *et al.* Recent advances in understanding inflammatory acne: Deciphering the relationship between *Cutibacterium acnes* and Th17 inflammatory pathway[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2023, 37(S2): 3-11.
- [35] Huang CL, Mei QX, Lou LH, *et al.* Ulcerative colitis in response to fecal microbiota transplantation via modulation of gut microbiota and Th17/Treg cell balance[J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1851.
- [36] 贺佩鑫, 杨会军, 杨彩红, 等. 中医药调节痛风性关节炎 Th17/Treg免疫平衡的研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(6): 1450-1453.
- [37] Li W, Arthur VH. The NLRP3 inflammasome: Mechanism of action, role in disease and therapies[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2020, 76: 100889.
- [38] Zhao CY, Mu MC, Li XP, *et al.* USP50 regulates NLRP3 inflammasome activation in duodenogastric reflux-induced gastric tumorigenesis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1326137.
- [39] Liu YR, Wang JQ, Li J. Role of NLRP3 in the pathogenesis and treatment of gout arthritis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1137822.
- [40] Zhu W, Wang HL, Bu XL, *et al.* A narrative review of research progress on the role of NLRP3 inflammasome in acne vulgaris[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2022, 10(11): 645.
- [41] Rosa D, Maria BS, Figueira ME, *et al.* Medicinal plants, phytochemicals and regulation of the NLRP3 inflammasome in inflammatory bowel diseases: A comprehensive review[J]. *Metabolites*, 2023, 13(6): 728.
- [42] 姜艳, 沙春娜, 徐春红, 等. 肠道感染模型小鼠肠道上皮细胞TLR2、TLR4和NOD2表达与肠黏膜功能的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(11): 1162-1165.
- [43] Jiang Q, Ding YC, Li FW, *et al.* Modulation of NLRP3

- inflammasome-related-inflammation via RIPK1/RIPK3-DRP1 or HIF-1 $\alpha$  signaling by phenothiazine in hypothermic and normothermic neuroprotection after acute ischemic stroke[J]. *Redox Biology*, 2024, 73: 103169.
- [44] Zhang Y, Su XL, Zou FF, *et al.* Toll-like receptor-4 deficiency alleviates chronic intermittent hypoxia-induced renal injury, inflammation, and fibrosis[J]. *Sleep and Breathing*, 2019, 23(2): 503-513.
- [45] Puchowicz MA, Parveen K, Aarti S, *et al.* Pro-survival phenotype of HIF-1 $\alpha$ : Neuroprotection through inflammatory mechanisms[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2023, 1438: 33-36.
- [46] MacLauchlan SC, Calabro NE, Huang Y, *et al.* HIF-1 $\alpha$  represses the expression of the angiogenesis inhibitor thrombospondin-2[J]. *Matrix Biology*, 2018, 65: 45-58.
- [47] Sitohang IBS, Soebaryo RW, Kanoko M. Acne lesion extraction versus oral doxycycline for moderate acne vulgaris: A randomized clinical trial[J]. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 2021, 14(6): E61-E65.
- [48] 王睿, 王键, 查安生, 等. 地马煎剂对溃疡性结肠炎大鼠HIF-1 $\alpha$ /BNIP3/Beclin-1通路相关蛋白及线粒体自噬水平的调节作用[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 3956-3959.
- [49] Wu H, Zhao XF, Hochrein SM, *et al.* Mitochondrial dysfunction promotes the transition of precursor to terminally exhausted T cells through HIF-1 $\alpha$ -mediated glycolytic reprogramming[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 6858.
- [50] 夏裔灵, 曹晖, 吴东升, 等. 芍药汤通过SIRT6/HIF-1 $\alpha$ 途径抑制糖酵解治疗溃疡性结肠炎[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(11): 10-19.
- [51] Kumar R, Singh AK, Petro S, *et al.* Cutting edge: Hypoxia-induced Ubc9 promoter hypermethylation regulates IL-17 expression in ulcerative colitis[J]. *Journal of Immunotoxicology*, 2021, 206(5): 936-940.
- [52] 戴金颖, 王旭, 刘震钢, 等. 化浊解毒方联合西药治疗浊毒内蕴型急性痛风性关节炎的临床疗效分析[J]. *天津中医药*, 2023, 40(11): 1377-1381.
- [53] Flaminia C, Tani A, Martina P, *et al.* HIF-1 $\alpha$ /MMP-9 axis is required in the early phases of skeletal myoblast differentiation under normoxia condition in vitro[J]. *Cells*, 2023, 12(24): 2851.
- [54] Kim H, Moon S, Lee D, *et al.* Korean red ginseng-induced SIRT3 promotes the Tom22-HIF-1 $\alpha$  circuit in normoxic astrocytes[J]. *Cells*, 2023, 12(11): 1512.
- [55] Zhou J, Yu Y, Yang X, *et al.* Berberine attenuates arthritis in adjuvant-induced arthritic rats associated with regulating polarization of macrophages through AMPK/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2019, 852: 179-188.
- [56] Gruszczynska M, Sadowska-Przytocka A, Szybiak W, *et al.* Insulin resistance in patients with acne vulgaris[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(8): 2294.
- [57] 曹珂, 侯霄泉, 鞠强. 毛囊皮脂腺微生态与痤疮[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2019, 12(2): 94-97, 101.
- [58] Nazan A, Engin A, Drenushe Z, *et al.* A study of FoxO1, mTOR, miR-21, miR-29b, and miR-98 expression levels regarding metabolic syndrome in acne vulgaris patients[J]. *Cureus*, 2024, 16(3): e56562.
- [59] 刘新月, 郭豪, 常晓彤. 肠道菌群与Toll样受体2在胰岛素抵抗中的作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(21): 2677-2682.
- [60] 石红宾, 李中南, 陈明月, 等. 萆薢祛痛方对2型糖尿病合并痛风性关节炎患者P2X7R、NLRP3、FN及肝脂肪变性的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(21): 132-139.
- [61] 李沁媚, 李铮, 司红彬. 中药防治湿热证的药效作用及机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(14): 208-216.
- [62] 李明珠, 陈谦峰, 陶文娟, 等. 基于“膏脂”生理特点与病理变化探析慢性代谢性疾病的防治[J]. *中医杂志*, 2022, 63(4): 307-311.
- [63] 黄秦川, 唐诗韵, 冷玉琳, 等. 基于“浊邪害清”理论探究糖尿病脑病的病机内涵及防治[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(12): 2116-2120.
- [64] Tang YY, Wang DC, Wang YQ, *et al.* Emerging role of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in inflammatory autoimmune diseases: A comprehensive review[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 13: 1073971.
- [65] Qiu BQ, Yuan PL, Du XJ, *et al.* Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  is an important regulator of macrophage biology[J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e17167.
- [66] Luo Z, Tian MF, Yang GG, *et al.* Hypoxia signaling in human health and diseases: Implications and prospects for therapeutics[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 218.
- [67] Fazakerley DJ, Krycer JR, Kearney AL, *et al.* Muscle and adipose tissue insulin resistance: Malady without mechanism?[J]. *Journal of Lipid Research*, 2019, 60(10): 1720-1732.
- [68] Zhao XF, An XD, Yang CQ, *et al.* The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1149239.
- [69] Maricedes A, Zulema CM. The PI3K/Akt pathway in meta-inflammation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(23): 15330.
- [70] Lu S, Li YR, Qian ZJ, *et al.* Role of the inflammasome in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1052756.
- [71] Boutens L, Hooiveld GJ, Dhingra S, *et al.* Unique metabolic activation of adipose tissue macrophages in obesity promotes inflammatory responses[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(4): 942-

- 953.
- [72] Lucie O, Elise D, Karima D, *et al.* Mechanisms of macrophage polarization in insulin signaling and sensitivity[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2020, 11: 62.
- [73] Khan S, Luck H, Winer S, *et al.* Emerging concepts in intestinal immune control of obesity-related metabolic disease[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 2598.
- [74] Huang CT, Lue JH, Cheng TH, *et al.* Glycemic control with insulin attenuates sepsis-associated encephalopathy by inhibiting glial activation via the suppression of the nuclear factor kappa B and mitogen-activated protein kinase signaling pathways in septic rats[J]. *Brain Research*, 2020, 1738: 146822.
- [75] Chang YW, Hung LC, Chen YC, *et al.* Insulin reduces inflammation by regulating the activation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 11: 587229.
- [76] Khanna D, Khanna S, Khanna P, *et al.* Obesity: A chronic low-grade inflammation and its markers[J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22711.
- [77] Dariusz S. Molecular mechanisms for the vicious cycle between insulin resistance and the inflammatory response in obesity[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(12): 9818.

(收稿日期: 2025-10-27; 本文编辑: 叶世英)