

· 论著 ·

基于网络药理学的青风藤治疗类风湿关节炎的作用机制研究

姚茹冰^a, 彭浩^a, 蔡孟成^b, 李霞^a (海军军医大学: a. 中医系, b. 基础医学院, 上海 200433)

[摘要] **目的** 应用网络药理学研究方法, 探讨青风藤治疗类风湿关节炎(RA)的可能作用机制。**方法** 使用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)筛选青风藤的化学成分, 并依据 TCMSP 数据库的口服生物利用度(OB)和类药性指数(DL)筛选出主要有效活性成分。借助 DRAR-CPI 分子对接服务器得到有效活性成分的潜在作用靶点。通过 Genecards、OMIM 数据库筛选出 RA 的靶点, 利用 Venn 软件获取药物与疾病的共同靶点, 运用 Cytoscape 软件构建“化合物-靶点-疾病”网络图。使用 String 数据库绘制靶蛋白相互作用(PPI)网络, 利用 clusterProfiler 程序包对有效作用靶点进行 GO 功能、KEGG 通路富集分析。**结果** 该研究共筛选出青风藤有效活性成分 6 个, 作用靶点 176 个; RA 靶点 305 个; 青风藤治疗 RA 的靶点 15 个。GO 功能富集分析显示 500 个生物过程(BP)、18 个细胞组成(CC)、28 个分子功能(MF)。KEGG 通路富集分析显示 77 条通路。**结论** 该研究初步揭示了青风藤中以青藤碱为主的 6 种有效活性成分发挥了抗 RA 的作用, 治疗的关键靶点与 IL-10、IL-4、INS、MAPK8、ELANE、MAPK1、MAPK14 有关, 涉及的生物学过程及信号通路主要与感染、炎症及免疫相关, 为进一步的分子生物学实验研究奠定了基础。

[关键词] 青风藤; 类风湿关节炎; 网络药理学; 信号通路

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)01-0017-06

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202004117

Mechanism of *Sinomenii caulis* in the treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology

YAO Rubing^a, PENG Hao^a, CAI Mengcheng^b, LI Xia^a (a. School of Traditional Chinese Medicine, b. Basic Medicine School, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To explore the molecular targets and associated potential pathways of *Sinomenii caulis* in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) based on network pharmacology. **Methods** The constituents of *Sinomenii caulis* were searched by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). The potential active ingredients were screened based on oral bioavailability (OB) and drug like index (DL) in TCMSP database. The potential targets of active ingredients were explored based on DRAR-CPI docking server. RA related gene targets were retrieved through GeneCards and OMIM database. Venn online software was used to obtain the common target of drugs and diseases. The "herbs-compound-target-disease" network diagram was constructed by using Cytoscape software. String database was used to draw the protein interaction (PPI) network. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis of the intersection network were conducted by Bioconductor Database. **Results** 6 active ingredients and 176 targets were identified. 305 target genes directly related to RA were obtained from the GeneCards and OMIM databases. 15 genes were obtained from the intersection of component-target and disease-target. The GO function analysis found 500 items on biological process (BP), 18 items on cellular component (CC), and 28 items on molecular function (MF). KEGG pathway enrichment analysis revealed 77 pathways. **Conclusion** This study identified six active ingredients from *Sinomenii caulis* and revealed the key targets of the anti-RA treatment with *Sinomenii caulis* being IL10, IL4, INS, MAPK8, ELANE, MAPK1 and MAPK14. The important biological processes and signaling pathways including infection, inflammation and immunity were explored. It has laid the foundation for further molecular biology experiments.

[Key words] *Sinomenii caulis*; rheumatoid arthritis; network pharmacology; signaling pathways

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81873273)

[作者简介] 姚茹冰, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合风湿免疫病的基础和临床研究, Email: yaorubing@sina.com, Tel: (021) 81871562

[通信作者] 李霞, 副教授, 研究方向: 中医经典理论的临床应用研究, Email: cenjkc@163.com, Tel: (021) 81871562

类风湿关节炎(RA)以对称性多关节滑膜炎为主要临床表现,具有异质性、系统性,呈慢性、进行性、侵袭性,如无恰当治疗,则病情逐渐加重而形成永久性骨质破坏并最终出现残疾,甚至累及脏器和神经系统而危及生命。通过早诊断、早治疗,阻止关节炎病变发展成不可逆的骨破坏至关重要。目前常用的治疗 RA 药物如非甾体抗炎药、糖皮质激素、改善病情的抗风湿药、免疫抑制剂及生物制剂等,可在较短的时间改善患者的临床症状,但长期使用存在不良反应增多、费用较高、单一靶向作用疗效受限等问题,因此寻找有效、低毒、价廉及适合长期服用的 RA 药物,成为研究热点。

RA 属于中医学“历节风”、“顽痹”、“骨痹”、“鹤膝风”等范畴。《素问·痹论》云:“风寒湿三气杂至,合而为痹”,治疗以祛风散寒除湿,通络止痛为主。青风藤为防己科植物青藤 *Sinomenium acutum*(Thunb.)Rehd. et Wils.和毛青藤 *Sinomenium acutum*(Thunb.)Rehd. et Wils. var. *cinereum* Rehd. et Wils.的干燥藤茎(《中国药典》2020 年版),其性味苦、辛、平,归肝、脾经,能有效祛风除湿,通络止痛。《本草汇言》载“青风藤,散风寒湿痹之药,能舒筋活血,正骨利髓。”《本草纲目》认为有“治风湿流注,历节鹤膝”之功。现代研究显示以青风藤为主要药物的汤剂,可有效延缓疾病发展,改善患者临床症状^[1-2];青风藤的有效成分青藤碱也具有较好的抗炎镇痛和抑制自身抗体产生的作用,在治疗 RA 方面,具有较好的临床疗效和较低的副作用^[3]。本文旨在通过对青风藤进行网络药理学分析,以期探索其物质基础及可能的作用机制,为进一步研究青风藤治疗 RA 提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 青风藤活性成分的筛选

中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)是国内相对完善的中药成分靶点数据库,收录了中药 502 味,相关靶点 3 339 个,同时对每个成分的药理学参数进行了详细的描述。通过 TCMSP 获取青风藤的化学成分。再根据化合物口服生物利用度(OB)与类药性指数(DL)筛选活性成分,其中 OB 阈值设为 $OB \geq 30\%$, DL 阈值设为 $DL \geq 0.18$ ^[4-5]。下载活性成分的结构,将活性成分的结构保存为 mol2 格式。

1.2 青风藤潜在作用靶点的预测

DRAR-CPI(<https://cpi.bio-x.cn/drar/>)是基于 DOCK 分子对接程序开发的反向分子对接服务器,

可对接药物分子和蛋白的三维结构和特征,并通过蛋白-配体相互作用能的亲和性以函数打分并排序。对接分数(Z-score)代表药物分子与蛋白的相互作用强度。服务器研发者认为,Z-score < -1 的蛋白质是良好的潜在靶点。通过 DRAR-CPI 服务器筛选出青风藤有效成分的蛋白靶点后,利用 UniProt 数据库对靶点处理,得到标准名称,获取基因靶点。

1.3 RA 相关靶点的筛选

通过对 Geencards 数据库、OMIM 数据库进行检索,得到 RA 的相关靶点。

1.4 药物-化合物-疾病-靶点网络构建及可视化分析

为明确青风藤与 RA 潜在靶点间的相互作用,利用 Venn 在线软件将药物与疾病靶点取交集,通过 Venn 图的形式展现药物靶点与疾病靶点间存在的交集靶点,运用 Cytoscape 软件进行可视化分析。

1.5 靶蛋白相互作用(PPI)网络的构建

将筛选得到的药物-疾病共同靶点上传至 String 在线平台数据库,构建蛋白质相互作用网络模型,获得 PPI 网络。

1.6 功能富集分析与通路分析

利用 clusterProfiler 程序包(3.6 版)对药物-疾病共同靶点进行 GO 分析和 KEGG 通路分析,设定阈值 $P < 0.05$,并按照涉及的靶点数目多少进行排序,筛选 GO 富集分析中分子功能、细胞组成和生物过程的前 10 个条目以及 KEGG 富集的前 10 个信号通路,进一步筛选与 RA 相关的信号通路,探讨青风藤抗 RA 的生物学过程及信号通路。

2 结果

2.1 青风藤有效化学成分的筛选

从 TCMSP 共获得青风藤 16 个化学成分,以 $OB > 30\%$, $DL > 0.18$ 为筛选条件,共筛选出有效活性成分 6 个(表 1)。

表 1 青风藤有效成分

成分代码	化合物名称	OB (%)	DL
MOL000358	β -谷固醇(beta-sitosterol)	36.91	0.75
MOL000621	拉兹马宁碱(16-epi-Isositsirikine)	49.52	0.59
MOL000627	千金藤啶碱(stepholidine)	33.11	0.54
MOL000625	青藤碱(sinomenine)	46.09	0.53
MOL000623	乌心石环氧内酯(michelenolide)	47.54	0.25
MOL000622	甘露聚糖(magngrandiolide)	63.71	0.19

2.2 青风藤潜在作用靶点的预测

登陆 DRAR-CPI 服务器并上传青风藤有效活

性成分结构的 mol2 格式文件, 筛选 Z-score <-1 的蛋白靶点的 PDB ID 导入 Uniprot 数据库, 获取 6 个有效活性成分的潜在基因靶点合计 383 个。其中, 存在多个有效成分对应同一基因靶点的情况, 经去重处理后, 共获得青风藤潜在基因靶点 176 个。

2.3 RA 靶点的筛选

通过 Geencards 数据库得到 RA 相关靶点 4329 个, 通过筛选设置 relevance score ≥ 15 , 最终获得 305 个相关靶点, OMIM 数据库得到与 RA 相关靶点 13 个, 筛选后获得疾病相关靶点 305 个。

2.4 “中药-化合物-靶点-疾病”的网络构建及可视化分析

利用 Venn 2.1 软件将“青风藤”活性成分对应的 176 个靶点与 RA 对应的 305 个靶点进行交集, 获得 15 个共有靶点(图 1)。将 15 个共有靶点导入 Cytoscape 3.7.2 软件, 构建“青风藤-化合物-靶

点-RA”的网络图并进行可视化分析(图 1)。该网络包含了 23 个节点, 100 条边, 其中, 三角形代表药物; 燕尾形代表疾病; 菱形代表活性成分; 椭圆形代表靶点; 连接化合物与靶点的边表示它们之间有作用关系。依据网络拓扑学性质可知, 靶点度值 (degree) 是拓扑结构中的重要参数, 其表示网络中和节点相连的路线的条数, 度值高的节点很可能在整个网络中起到桥梁作用, 有较多节点的化合物或药物靶点在整个网络中可能起到关键的作用。本研究筛选度值较大的节点进行分析, 排名前 3 位的化合物分别为青藤碱 (sinomenine)、拉兹马宁碱 (16-epi-isositsirikine) 及乌心石环氧内酯 (michelenolide), 其分别能与 8、6 及 6 个靶点蛋白发生作用。从靶点的角度看, 排名前 4 位的是 IL-10、B2M、NR3C1 及 S100A9, 分别能与 4、4、3 及 3 个化合物发生相互作用, 体现了中药多靶点的特性。

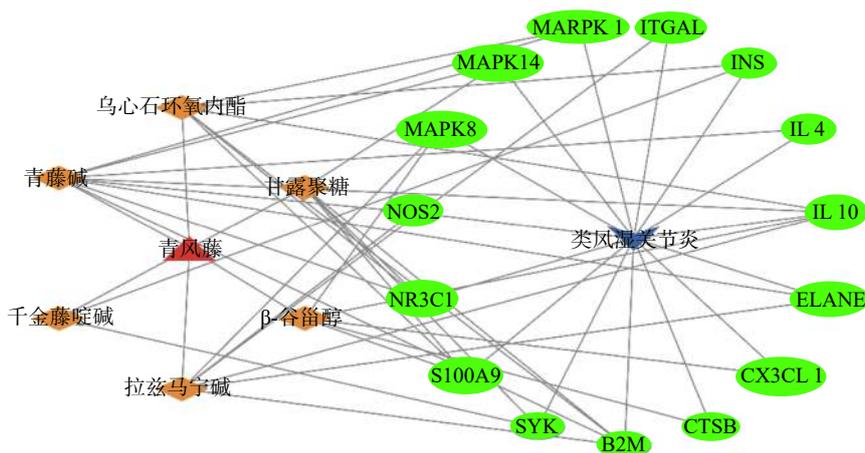


图 1 “青风藤-化合物-靶点-RA”可视化网络图

2.5 靶点 PPI 网络分析

将 Venn 图获得的 15 个药物-疾病共同靶点上传至 String 在线数据库平台得到 PPI 网络(图 2), 同时得到网络中相关节点的度值。在此网络中包含节点 15 个, 边 55 条, 度值均值 7.33。根据“度值 > 均值”筛选出关键靶点 7 个, 包括: IL-10、IL-4、INS、MAPK8、ELANE、MAPK1、MAPK14。度值最高的是 IL-10, 为 14; 其次为 IL-4, 度值为 13; INS 度值为 12。度值大的靶点提示在网络调控中起着关键作用, 度值大的靶点很可能是青风藤治疗 RA 的关键靶点。

2.6 青风藤治疗 RA 潜在靶点的 GO 生物功能注释

GO 是 Gene Ontology 的简称, 主要包括生物过程(BP)、细胞组成(CC)及分子功能(MF)3 个部

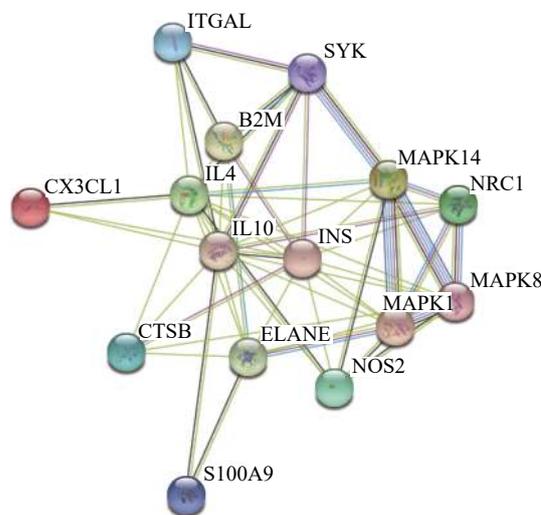


图 2 靶蛋白 PPI 网络图

分。本研究 GO 功能富集分析显示 500 个生物过程 (BP)、18 个细胞组成 (CC)、28 个分子功能 (MF), 分别对 BP、CC 及 MF 前 10 个条目进行可视化分析, 得到图 3, 其中纵坐标表示富集条目, 横坐标表示富集个数。图 4 显示共同作用靶点在 BP 中, 主要富集条目为对细菌起源分子的反应、细胞对生物刺激的反应, 调节 DNA 结合转录因子活性、积极调节细胞因子的产生、调节炎症反应, 以及对中性粒细胞活化的调节、对脂多糖的反应等; 共同作用靶点在 CC 中主要富集条目为分泌颗粒内腔、细胞质囊泡腔、内体腔、液泡腔等; 共同作用靶点在 MF 中主要富集条目为 MAP 激酶活性、Toll

样受体结合、细胞因子受体结合、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性、磷酸酶结合、细胞因子活性等。

2.7 青风藤治疗 RA 潜在靶点的 KEGG 通路富集分析

KEGG 通路富集分析显示 77 条通路, 对前 10 条通路进行可视化分析, 得到图 4, 其中纵坐标表示富集通路的名称, 横坐标表示富集基因个数。前 10 条通路显示, 靶点主要富集于 FcεRI 信号通路、百日咳、利什曼病、结核、IL-17 信号通路、恰加斯病(美国锥虫病)、C 型凝集素受体信号通路、T 细胞受体信号通路、弓形虫病、FoxO 信号通路等, 多为感染、炎症和免疫相关通路。其中涉及到

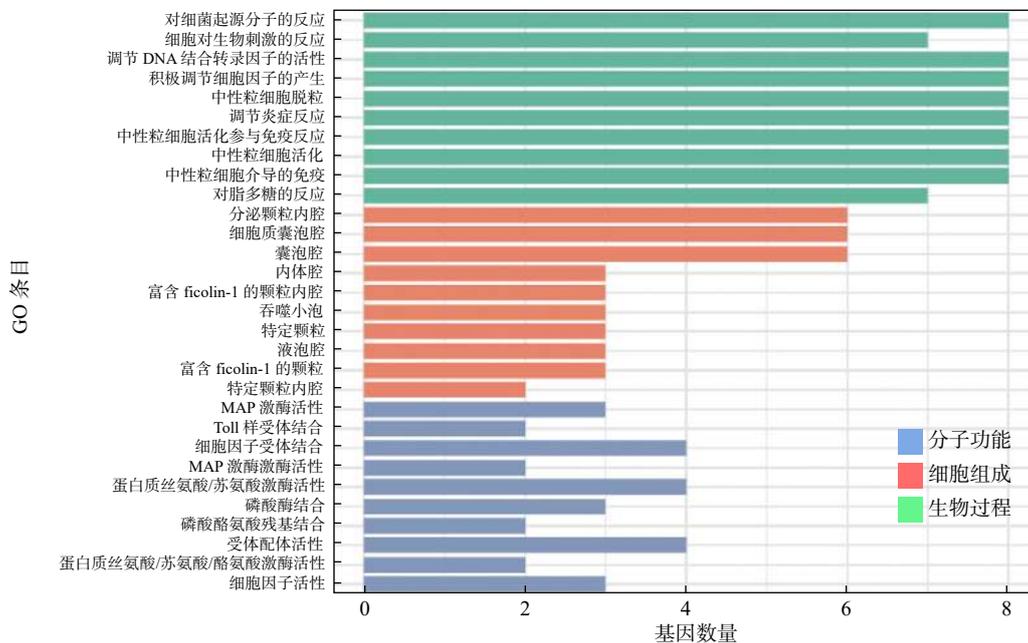


图 3 靶点的 GO 分析 (含 BP、CC 及 MF) 柱状图

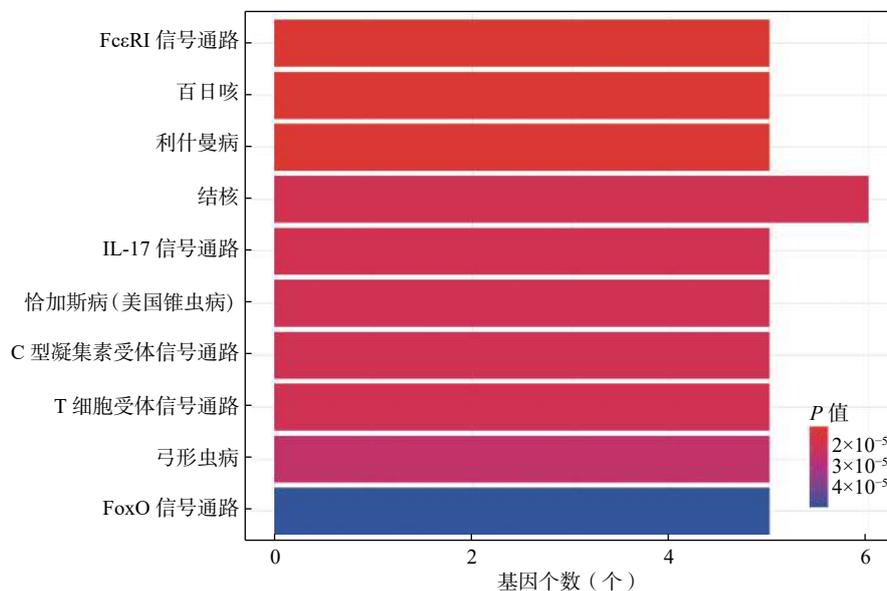


图 4 靶点 KEGG 通路富集分析图

的靶点基因,出现频次较高的是 MAPK1、MAPK14、MAPK8、IL-10 及 IL-4。

3 讨论

痹病,是人体正气不足或脏腑功能失调,风寒湿热等邪为患,痰浊瘀血滞留,引起经脉气血不通,出现肢体关节疼痛肿胀及活动不利等为特征的疾病。中药青风藤功能祛风除湿,通络止痛,在痹病治疗中应用较多,疗效可靠。由于中药是一个多成分多靶标并且可以调节机体内多个生物学途径的复杂混合物系统,中药中的化学成分可以作用于机体内多个靶标从而发挥协同作用来治疗疾病,给中药作用机制的研究带来了一定的挑战。近年来,网络药理学发展十分迅速,已成为在药理学研究中一个很有价值的工具,现今也逐渐应用到中医药研究领域,对单位中药及中药复方中活性药物成分的预测和分析、阐述复方的分子作用机制有重要意义^[6-9]。

本研究通过 TCMS 筛选青风藤有效活性成分 6 个,分别是 β -谷甾醇、拉兹马宁碱、千金藤啶碱、青藤碱、乌心石环氧内酯、甘露聚糖。通过 DRAR-CPI 服务器筛选出青风藤靶点 176 个。使用 GeenCards 及 OMIM 数据库得到与 RA 相关靶点 305 个。药物靶点与疾病靶点进行 Venn 图绘制,获得共同相关的 15 个靶点。将这 15 个共同靶点上传至 String 在线数据库平台得到 PPI 网络,根据“度值>均值”筛选出关键靶点 7 个,包括:IL-10、IL-4、INS、MAPK8、ELANE、MAPK1、MAPK14。GO 功能富集分析显示 500 个 BP、18 个 CC、28 个 MF。KEGG 通路富集分析显示 77 条通路,排名前 10 的信号通路集中在感染、炎症和免疫等相关通路。

已有的研究提示, β -谷甾醇是植物甾醇的重要组成部分,具有抗炎、调节人体甾体激素、抗氧化及抗肿瘤等作用^[10]。Kripa 等研究发现,含有 β -谷甾醇的白术醇提取物可明显降低佐剂型关节炎大鼠血清和组织中的 TNF- α 、C-反应蛋白和 IL-2 的含量,证明含有 β -谷甾醇的白术具有显著的抗炎作用^[11]。拉兹马宁碱可调节 COX-2 表达^[12]。千金藤啶碱不仅具有镇痛及对多巴胺 D1 激动、D2 拮抗、D3 拮抗等多重作用,对心脏也具有较强的生物活性^[13]。青藤碱具有免疫抑制、抗炎、镇痛、抗心律失常、降血压等多种药理作用,已经被证明在治疗多种疾病中有药理学活性^[12]。

本研究中药物与疾病共同的 15 个靶点,主要参与对细菌起源分子的反应、细胞对生物刺激的反

应、调节 DNA 结合转录因子活性、调节细胞因子的产生、调节炎症反应、对中性粒细胞活化的调节、对脂多糖的反应等生物学过程。主要参与 Fc ϵ RI 信号通路、百日咳、利什曼病、结核、IL-17 信号通路、恰加斯病(美国锥虫病)、C 型凝集素受体信号通路、T 细胞受体信号通路、弓形虫病、FoxO 信号通路等感染、炎症和免疫相关通路。这些通路中涉及次数较多的靶基因依次为 MAPK1、MAPK14、MAPK8、IL-10 及 IL-4。总之,提示青风藤具有多成分、多靶点、多通路、多途径的作用特点,通过不同靶点和通路发挥药效以治疗 RA。

RA 特征性的病理改变包括关节滑膜组织炎性细胞浸润、血管翳形成及对关节骨和软骨以及周围组织造成破坏与侵蚀,在免疫介导的 RA 的炎症、增生和骨破坏三大病理过程中,MAPK 都起着重要的调节作用。IL-10、IL-4 作为抑炎和抗炎因子,参与了 RA 的炎症过程,高水平的细胞因子不断刺激 T 细胞、破骨细胞、滑膜细胞,导致细胞内的蛋白激酶异常激活和过度的信号传导,从而调控相关基因的过量表达。研究表明,对胶原诱导的关节炎大鼠给予 MAPK 信号转导通路抑制剂后,在抑制滑膜炎、骨质破坏和关节软骨的破坏方面,与未给信号通路抑制剂组相比有显著性差异^[14]。以 MAPK 信号通路作为治疗靶点,然后针对其信号传递中的各个阶段抑制其活化,已经成为治疗 RA 的一个热点。研究显示,用青藤碱与针刺联合治疗大鼠胶原性关节炎,关节炎评分降低,症状好转。同时,核因子 κ B 和磷酸化的 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 蛋白表达被抑制,提示可能通过核因子 κ B 和 MAPK 信号通路发挥作用^[15]。

本研究通过中药活性成分的筛选、靶点预测、网络构建与分析,从“药物-化合物-靶点-疾病”的关联性对青风藤治疗 RA 的相关作用机制进行分析,找出了关键靶点和通路,MAPK 信号通路也可作为后续研究的参考。为中药青风藤治疗 RA 的临床和实验研究提供了部分依据和理论支持。同时,本研究尚存在一些局限性,如数据库中数据可能不完全,获取小分子化合物及作用靶标数量有限,不能完全揭示中药药理作用;依托网络构建的数据来源中存在对某些研究热点倾向性,可能对本研究结果产生影响,但仍需进一步做验证实验,以准确揭示中药抗 RA 有效成分及作用机制。

【参考文献】

[1] 王国芬. 青风藤汤对类风湿关节炎患者 Tfh、IL-21 及抗 CCP 抗

- 体的影响[J]. *现代实用医学*, 2019(8): 1005-1007.
- [2] 许超, 张方, 吴倩, 等. 青风藤汤联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者滤泡辅助性T细胞及白介素-21的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017(7): 781-784.
- [3] 张永立, 欧阳桂林, 肖涟波. 青藤碱治疗类风湿关节炎作用机制研究进展[J]. *中西医结合学报*, 2009, 7(8): 775-779.
- [4] TAO W Y, XU X, WANG X, et al. Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal *Radix Curcumae* formula for application to cardiovascular disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1): 1-10.
- [5] XU X, ZHANG W X, HUANG C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(6): 6964-6982.
- [6] 胡亚洁, 赵晓锦, 宋咏梅, 等. 基于网络药理学的中药复方研究探讨[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(6): 1400-1402.
- [7] 张雨, 李恒, 李克宁, 等. 复方中药网络药理学研究进展[J]. *中成药*, 2018, 40(7): 1584-1588.
- [8] LING C Q. Traditional Chinese medicine is a resource for drug discovery against 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)[J]. *J Integr Med*, 2020, 18(2): 87-88.
- [9] ZHANG D H, WU K L, ZHANG X, et al. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus[J]. *J Integr Med*, 2020, 18(2): 152-158.
- [10] 任建敏. 食物中植物甾醇生理活性及药理作用研究进展[J]. *食品工业科技*, 2015, 36(22): 389-393.
- [11] KRIPA K G, CHAMUNDEESWARI D, THANKA J, et al. Modulation of inflammatory markers by the ethanolic extract of *Leucas aspera* in adjuvant arthritis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 1024-1027.
- [12] 蔡强, 向莹, 岳涛. 基于网路药理学方法预测青风藤药理机制[J]. *现代中医药*, 2019, 39(2): 108-112.
- [13] 周淑媛, 施铮, 刘峥, 等. 左旋千金藤啶碱增加离体大鼠心肌收缩力的作用[J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(2): 23-26.
- [14] NISHIKAWA M, MYOUI A, TOMITA T, et al. Prevention of the onset and progression of collagen-induced arthritis in rats by the potent p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor FR167653[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(9): 2670-2681.
- [15] XU M M, LIU S F, WAN R J, et al. Combined treatment with sinomenine and acupuncture on collagen-induced arthritis through the NF- κ B and MAPK signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8770-8776.
- [收稿日期] 2020-04-26 [修回日期] 2020-07-15
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 16 页)

- [14] JIA S H, LI Y, PARODO J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical Sepsis[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(9): 1318-1327.
- [15] MEIER F M, FROMMER K W, PETERS M A, et al. Visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF), a proinflammatory and cell motility-changing factor in rheumatoid arthritis[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(34): 28378-28385.
- [16] MOSCHEN A R, KASER A, ENRICH B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties[J]. *J Immunol*, 2007, 178(3): 1748-1758.
- [17] STARR A E, DEEKE S A, NING Z B, et al. Proteomic analysis of ascending colon biopsies from a paediatric inflammatory bowel disease inception cohort identifies protein biomarkers that differentiate Crohn's disease from UC[J]. *Gut*, 2017, 66(9): 1573-1583.
- [18] XU T Y, ZHANG S L, DONG G Q, et al. Discovery and characterization of novel small-molecule inhibitors targeting nicotinamide phosphoribosyltransferase[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10043.
- [19] ZHANG S L, LI Z Y, WANG D S, et al. Aggravated ulcerative colitis caused by intestinal Metrn1 deficiency is associated with reduced autophagy in epithelial cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(6): 763-770.
- [20] VERDIN E. NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration[J]. *Science*, 2015, 350(6265): 1208-1213.
- [21] PREISS J, HANDLER P. Biosynthesis of diphosphopyridine nucleotide. I. Identification of intermediates[J]. *J Biol Chem*, 1958, 233(2): 488-492.
- [22] DE FIGUEIREDO L F, GOSSMANN T I, ZIEGLER M, et al. Pathway analysis of NAD⁺ metabolism[J]. *Biochem J*, 2011, 439(2): 341-348.
- [23] FREDERICK D W, LORO E, LIU L, et al. Loss of NAD homeostasis leads to progressive and reversible degeneration of skeletal muscle[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(2): 269-282.
- [24] MOSCHEN A R, GERNER R, SCHROLL A, et al. A key role for Pre-B cell colony-enhancing factor in experimental hepatitis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(2): 675-686.
- [25] HASMANN M, SCHEMAINDA I. FK866, a highly specific noncompetitive inhibitor of nicotinamide phosphoribosyltransferase, represents a novel mechanism for induction of tumor cell apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(21): 7436-7442.
- [收稿日期] 2020-06-19 [修回日期] 2020-09-02
[本文编辑] 李睿旻