基于网络药理学和分子对接验证壮骨通痹丸治疗膝骨关节炎作用机制

邹福贤[1]，范世明[2]，吴昭克[1]，庄至坤[1]，徐福东[1]，蔡建峰[1]，黄秋萍[1]，郭金花[1]

1. 泉州市正骨医院，福建 泉州 362000；2. 福建中医药大学药学院，福建 福州 350122

［摘要］**目的：**基于网络药理学方法和分子对接验证壮骨通痹丸治疗膝骨关节炎（KOA）的潜在治疗靶点及可能的作用机制。**方法：**采用台湾中医药数据库（TCM Database@Taiwan）、中药系统药理学数据库（TCMSP）、中医药百科全书（ETCM）、中医药成分鉴定与网络药理学系统（TCM Suit）和本草组鉴（HERB）数据库筛选壮骨通痹丸的有效成分，并通过TCMSP和Swiss Target Prediction数据库筛选有效成分的作用靶点；结合DrugBank、药物基因组学知识库（PharmGKB）、在线人类孟德尔遗传数据系统（OMIM）、人类疾病相关基因研究的百科全书（DisGeNET）、人类基因数据库（GeneCards）、比较毒理学基因组学数据库（CTD）和治疗靶点数据库（TTD）的疾病相关靶点，通过Cytoscape软件构建“药物-有效成分-靶点”调控网络并进行蛋白质-蛋白质互作（PPI）网络构建及拓扑分析，利用网络药理学自动化分析平台（INPUT）进行基因本体论（GO）和京都基因百科全书（KEGG）富集分析，最后利用AutoDock Vina进行分子对接验证。**结果：**共获取到壮骨通痹丸中槲皮素、木犀草素、山柰酚和五味子酯乙等269个有效成分，对应靶基因1 319个，KOA相关靶点8 816个，交集靶点969个；PPI核心网络共包含前列腺素内过氧化物合酶2（PTGS2）、雄激素受体（AR）、雌激素受体1（ESR1）、一氧化氮合酶2（NOS2）、核受体共激活因子2（NCOA2）和周期素依赖性激酶2（CDK2）等138个蛋白。GO功能富集分析得到显著富集（*P.adjust*＜0.05）的3 303个生物过程（BP），116个细胞组分（CC）和244个分子功能（MF）。KEGG通路富集分析共得到177条显著富集（*P.adjust*＜0.05）的通路，主要有脂质和动脉粥样硬化、磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B（PI3K-Akt）、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）和晚期糖基化终产物-受体（AGEs-RAGE）等信号通路。分子对接结果显示槲皮素、山柰酚与PTGS2、AR和ESR1等关键靶点具有较好的结合能力。**结论：**壮骨通痹丸治疗KOA主要是通过槲皮素、山柰酚等多种成分，作用于脂质和动脉粥样硬化通路、PI3K-Akt等多条信号通路上的PTGS2、AR和ESR1等多个靶点发挥治疗作用。

［关键词］膝骨关节炎；壮骨通痹丸；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］0256-7415（2025）09-0220-09

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2025.09.039

Mechanism of Zhuanggu Tongbi Pills in Treating Knee Osteoarthritis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Verification

ZOU Fuxian[1], *FAN Shiming*[2], *WU Zhaoke*[1], *ZHUANG Zhikun*[1], *XU Fudong*[1], *CAI Jianfeng*[1], *HUANG Qiuping*[1], *GUO Jinhua*[1]

1. Quanzhou Orthopedic-Traumatological Hospital, Quanzhou Fujian 362000, China; 2. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian 350122, China

Abstract: Objective: To explore the potential therapeutic targets and mechanisms of Zhuanggu Tongbi Pills in treating knee osteoarthritis (KOA) based on network pharmacology and molecular docking verification. **Methods:** The

［收稿日期］2024-07-27
［修回日期］2025-02-05
［基金项目］福建中医药大学-范世明中医药传承工作室项目（闽中医办〔2023〕8号）
［作者简介］邹福贤（1993-），男，主管中药师，E-mail：544260751@qq.com。
［通信作者］范世明（1964-），男，正高级实验师，E-mail：172703346@qq.com。

active components of Zhuanggu Tongbi Pills were screened using databases such as Taiwan Traditional Chinese Medicine Database (TCM Database@Taiwan), Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine (ETCM), Traditional Chinese Medicine Identification and Network Pharmacology System (TCM Suit), and A high-throughput experiment- and reference-guided database of traditional Chinese medicine (HERB). The targets of these active components were identified using TCMSP and Swiss Target Prediction databases. Disease-related targets were obtained from DrugBank, Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), DisGeNET, GeneCards, Comparative Toxicogenomics Database (CTD), and Therapeutic Target Database (TTD). A "drug-active component-target" regulatory network was constructed using Cytoscape software, followed by protein-protein interaction (PPI) network construction and topological analysis. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed using the INPUT platform. Molecular docking was conducted using AutoDock Vina for validation. **Results**: A total of 269 active components, including quercetin, luteolin, kaempferol, and gomisin B, were identified in Zhuanggu Tongbi Pills, corresponding to 1 319 target genes. There were 8 816 KOA-related targets, with 969 overlapping targets. The PPI core network included 138 proteins such as PTGS2, AR, ESR1, NOS2, NCOA2, and CDK2. GO enrichment analysis revealed 3 303 significantly enriched biological processes (BP), 116 cellular components (CC), and 244 molecular functions (MF) ($P.adjust < 0.05$). KEGG pathway analysis identified 177 significantly enriched pathways ($P.adjust < 0.05$), including lipid and atherosclerosis pathways, phosphoinositide 3-kinase-protein kinase B (PI3K-Akt) pathways, mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways, and advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products (AGEs-RAGE) signaling pathways. Molecular docking results showed that quercetin and kaempferol had strong binding affinities with key targets such as PTGS2, AR, and ESR1. **Conclusion**: Zhuanggu Tongbi Pills in the treatment of KOA primarily through multiple components such as quercetin and kaempferol, acting on targets like PTGS2, AR, and ESR1 across various signaling pathways, including lipid and atherosclerosis and PI3K-Akt pathways.

Keywords: Knee osteoarthritis; Zhuanggu Tongbi Pills; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

膝骨关节炎(KOA)是一种以关节软骨变性或丢失及关节边缘和软骨下骨质增生为特征，会严重影响中老年人生活质量的慢性退行性疾病。该病可归属于中医学痹证、痿证范畴[1]。早期KOA患者，主要通过消炎止痛等药物治疗配合物理治疗、股四头肌功能锻炼等方式缓解局部症状，中晚期患者则需要进行截骨矫形或关节置换方能纠正病程的进展方向。KOA的基本病因病机为肝肾不足，复感六淫之邪。KOA的证型多种多样，其中肝肾亏虚证多见于缓解期和康复期，历代医家运用补益肝肾中药治疗KOA肝肾亏虚证取得了良好的疗效，并积累了丰富而宝贵的经验[2-3]。壮骨通痹丸是福建中医药大学附属泉州市正骨医院院内制剂(闽药制备字Z20200031000)，具有补益肝肾，化瘀通络，强壮筋骨的作用。用于肝肾不足、筋脉瘀阻所致的KOA。该药在临床上治疗肝肾亏虚型KOA可明显改善患者症状，疗效切确，且无严重不良反应[4-7]，但是其治疗KOA的药效物质基础和分子机制尚不明确。网络药理学由于其整体性分析的特点与中医的整体观不谋而合，常被用来分析中药或者复方的作用机制[8]。本研究拟通过网络药理学分析筛选出壮骨通痹丸的主要有效成分和核心靶点，从而阐明治疗KOA的潜在作用机制，并通过分子对接进行验证，为将来的物质基础研究和临床研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 KOA疾病靶点获取 在目前国际公认的疾病靶

点相关数据库DrugBank（https://www.drugbank.ca/）、药物基因组学知识库（PharmGKB）（https://www.pharmgkb.org）、在线人类孟德尔遗传数据系统（OMIM）（https://www.omim.org）、人类疾病相关基因研究的百科全书（DisGeNET）（https://www.disgenet.org/）、人类基因数据库（GeneCards）、（https://www.genecards.org）、比较毒理学基因组学数据库（CTD）（http://ctdbase.org/）和治疗靶点数据库（TTD）（https://db.idrblab.net/ttd/）中以“Keen Osteoarthritis”“Knee Joint Osteoarthritis”“Knee Ostarthritis”“Osteoarthritis in the Knees”“Genual Osteoarthritis”“Knee Arthritis”和“Osteoarthritis of the Knee”为关键词进行检索并收集疾病相关靶点，其中GeneCards数据库收集Relevance score > 1的靶点。

1.2 壮骨通痹丸中有效成分及相应靶点的收集与筛选 采用台湾中医药数据库（TCM Database@Taiwan）、中药系统药理学数据库（TCMSP）、中医药百科全书（ETCM）、中医药成分鉴定与网络药理学系统（TCM Suit）和本草组鉴（HERB）数据库分别以壮骨通痹丸的药物组成“巴戟天”“白术”“补骨脂”“赤芍”“川芎”“当归”“地龙”“杜仲”“枸杞子”“海马”“黄芪”“韭菜子”“鹿角霜”“牛膝”“炮山甲”“全蝎”“人参”“肉苁蓉”“山药”“水蛭”“五味子”“阳起石”“淫羊藿”“紫河车”为关键词检索化学成分，将收集后的化学成分通过TCMSP数据库获取对应的药动学参数，并以口服生物利用度（OB）≥30%、类药性（DL）≥0.18为标准，筛选有效成分。有效成分的作用靶点信息一方面通过TCMSP数据库获取，另一方面结合SmiSwiss Target Prediction数据库（http://www.swisstargetprediction.ch/）进行靶点预测，选取Probability > 0.1的靶点，将两部分靶点汇总去重，作为有效成分的作用靶点。

1.3 蛋白质-蛋白质互作（PPI）网络构建与拓扑分析 将筛选到的有效成分靶点与疾病靶点取交集，导入STING数据库（https://www.string-db.org/），设置Required Score为0.9，FDR stringency < 0.01，获取蛋白靶点之间的互相作用信息，并将结果导入Cytoscape 3.7.0软件，根据度值（Degree）和介度中心性（BC）均大于均值进行核心靶蛋白互作网络筛选。

1.4 构建药物-有效成分-核心靶点调控网络 将核心靶点与有效成分和药物信息一同上传至Cytoscape软件进行可视化处理，构建“药物-有效成分-核心靶点”调控网络。利用该软件中Network Analyzer功能对网络进行拓扑分析，根据度值设置节点颜色。

1.5 核心靶点通路分析 利用自动化网络药理学平台（INPUT，http://cbcb.cdutcm.edu.cn/）[9]对核心靶点进行基因本体论（GO）和京都基因百科全书（KEGG）富集分析，筛选$P < 0.05$的通路作为显著富集通路，并对排名靠前的通路绘制气泡图。

1.6 分子对接 将Degree较高的靶点和有效成分分别作为分子对接的受体和配体，通过PDB（http://www.rcsb.org/）下载靶点对应的高分辨率人源性蛋白结构，以及通过Pubchem（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov）获取有效成分的2D结构，采用AutoDock vina软件进行分子对接，选取自由结合能最低的结合构象。一般认为结合亲和力小于-4.25 kJ/mol表示两者间具有一定的结合活性，小于-5.0 kJ/mol表示有较好的结合活性，小于-7.0 kJ/mol表示有强烈的结合活性[10]。

2 结果

2.1 疾病靶点收集及汇总 通过DrugBank、PharmGKB、OMIM、DisGeNET、GeneCards、CTD、TTD等数据库分别获取到73、4、36、328、2 895、7 417、3个靶点，不重复的靶点共8 816个。

2.2 壮骨通痹丸中有效成分及靶点的收集与筛选 共收集到壮骨通痹丸中化学成分1 875种，经过OB≥30%且DL≥0.18的条件筛选后获得有效成分269种，其中来源于巴戟天、白术、补骨脂、赤芍、川芎、当归、杜仲、枸杞子、黄芪、韭菜子、牛膝、炮山甲、人参、肉苁蓉、山药、水蛭、五味子、阳起石、淫羊藿、紫河车分别为21、17、5、38、12、12、74、65、28、6、24、2、32、7、23、1、11、1、26、2种，其他4种中药（地龙、海马、鹿角霜、全蝎）的化学成分不符合上述规则。基于上述有效成分共获得1 319个不重复的靶点，其中有19种有效成分并未检索或预测到相应的靶点。

2.3 共同靶点筛选及PPI网络构建 化合物作用靶点与疾病靶点互相映射共得到969个共同靶点。PPI网络中共有802个节点，5 743条边，平均Degree为14.32，平均BC为0.002 96，其中Degree且BC均大于平均值的节点有138个，见图1。节点颜色越深，度值越大，越可能是壮骨通痹丸发挥疗效的核心靶点。

排名前10的核心靶点有SRC(P12931)、TP53(P04637)、MAPK3(P27361)、MAPK1(P28482)、AKT1(P31749)、STAT3(P07900)、HSP90AA1(P40763)、EP300(Q09472)、PIK3R1(P27986)和HRAS(P01112)。

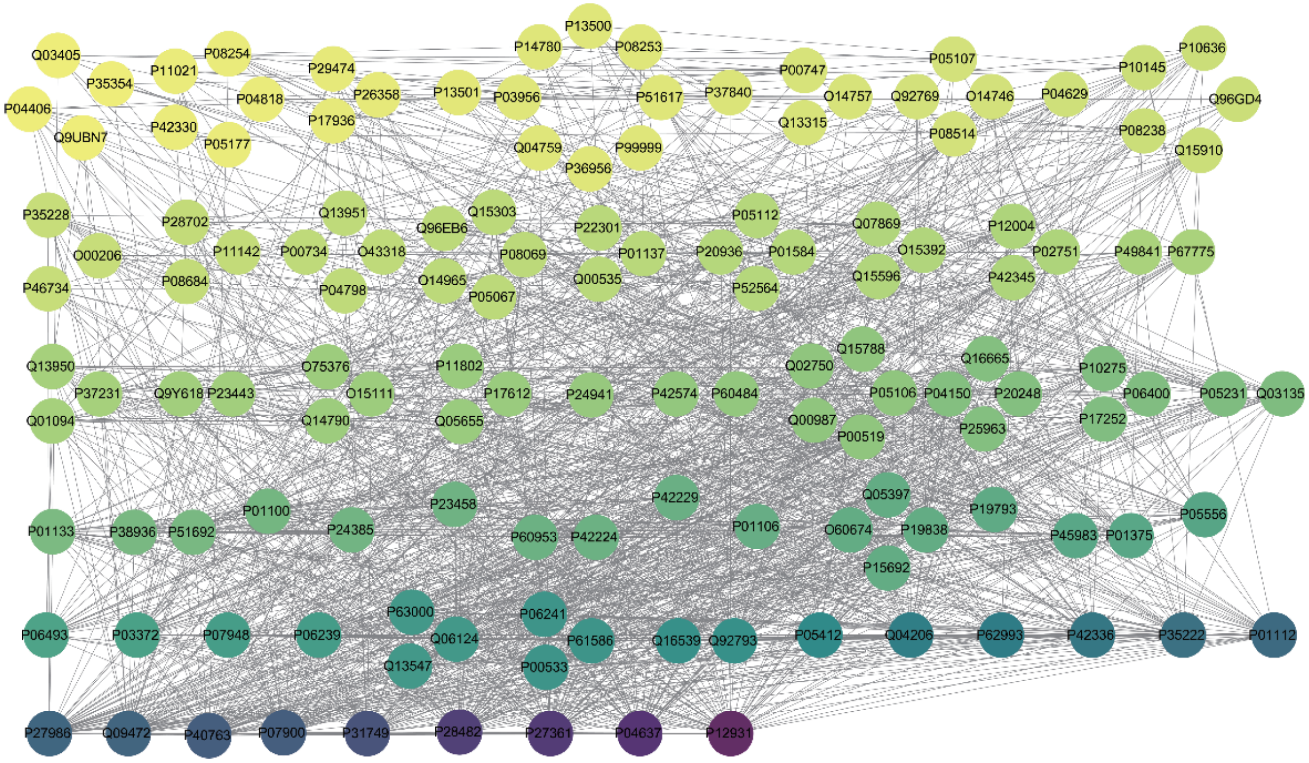
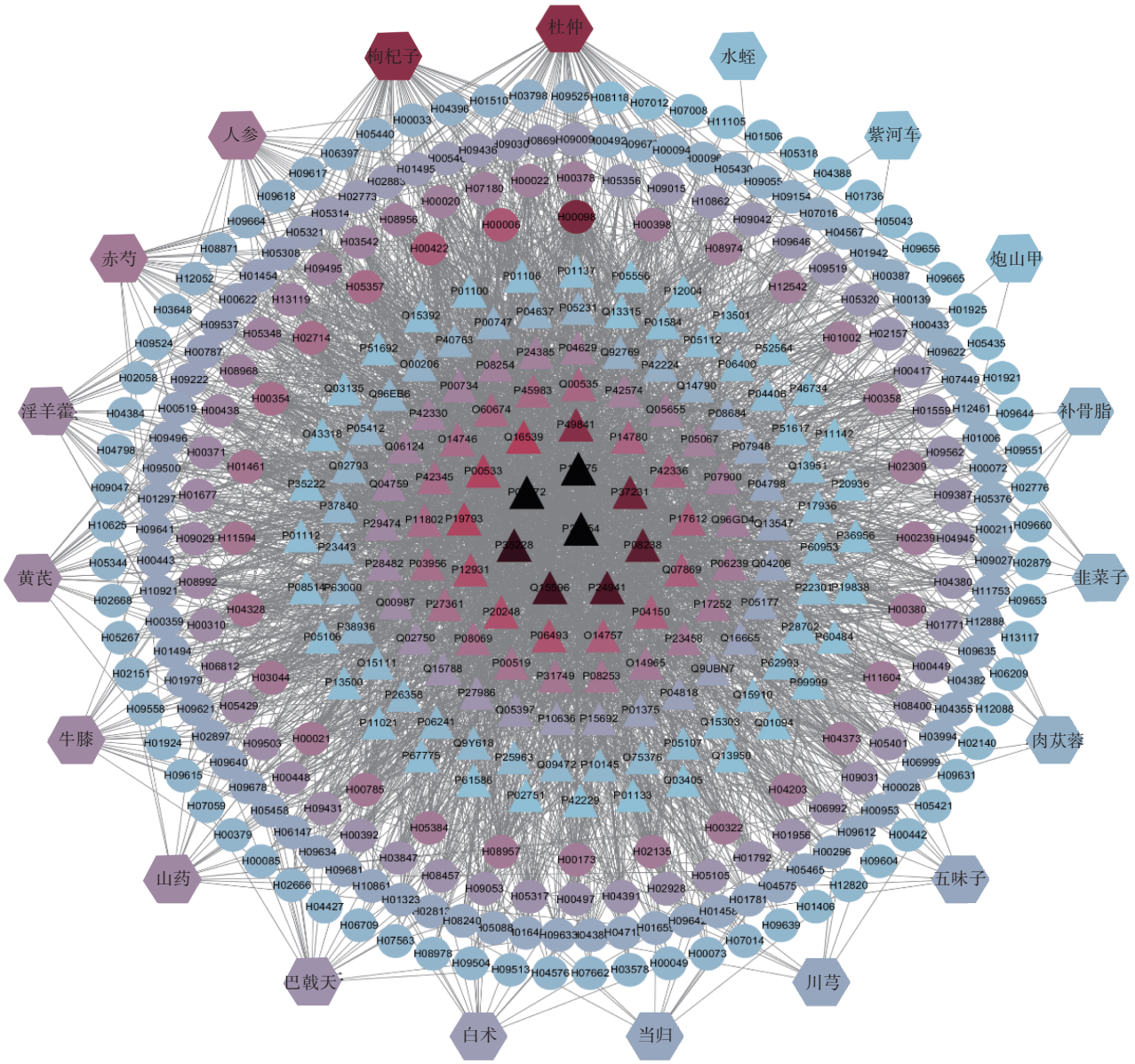


图1　核心靶点PPI网络图筛选

2.4　药物-有效成分-核心靶点调控网络　见图2。绘制“药物-有效成分-核心靶点”调控网络。见表1。用网络拓扑结构分析得到各节点Degree，其中有效成分共234个，平均度值为13.56，排名较前的分别为槲皮素(Quercetin)、木犀草素(Luteolin)、山柰酚(Kaempferol)、五味子酯乙(Gomisin B)、黄芩素(Baicalein)和异鼠李素(Isorhamnetin)等。每个核心靶点平均与20.36个有效成分相关联，其中排名靠前的靶点为前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、雄激素受体(AR)和雌激素受体1(ESR1)，分别与141、141和118个成分相关，此外一氧化氮合酶3(NOS3)、核受体共激活因子2(NCOA2)、周期素依赖性激酶2(CDK2)、90kDa热休克蛋白αB1(HSP90AB1)、过氧化物酶体增生激活受体γ(PPARG)和糖原合酶激酶-3β(GSK3B)与有效成分的关联度超过平均值的3倍。平均每种中药与19个有效成分关联，其中最多的为杜仲和枸杞子，分别为66个和59个。

2.5　GO富集和KEGG富集分析　见图3。通过INPUT对138个核心靶点进行分析，以*P.adjust* < 0.05为条件，GO功能富集分析得到3 303个生物过程(BP)，主要与细胞对化学应激反应、对多肽应激反应、肌肉细胞增殖、对脂多糖的反应和对氧化应激的反应等生物过程有关。见图4。富集到116个细胞组分(CC)，主要为膜筏、膜微区、质膜筏和RNA聚合酶II转录调节复合体等。见图5。富集到244个分子功能(MF)，主要为RNA聚合酶Ⅱ特异性DNA结合转录因子结合、DNA结合转录因子结合、转录共调节因子结合、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、磷酸酶结合活性等。见图6。KEGG中显著富集177条通路(*P.adjust* < 0.05)，主要为脂质和动脉粥样硬化、磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B(PI3K-Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和晚期糖基化终产物-受体(AGEs-RAGE)等信号通路。

2.6　分子对接验证　见表2、图7～9。选取Degree值排名靠前的槲皮素(Quercetin)、木犀草素(Luteolin)山柰酚(Kaempferol)、五味子酯乙(Gomisin B)、黄芩



注：六边形代表中药，圆形代表有效成分，三角形代表靶点。

图2　药物-有效成分-核心靶点网络图

素（Baicalein）和异鼠李素（Isorhamnetin）与蛋白靶点PTGS2、AR、ESR1采用AutoDock vina软件进行分子对接。结果发现上述活性成分与PTGS2、AR、ESR1靶点之间的结合亲和力均较小，基本上都具有强烈的结合活性。

3　讨论

《黄帝内经》有“肾之合骨也”“肾生骨髓”“肾不生则髓不能满”等记载。肾阳虚弱导致气血运行不畅，筋骨痿痹等。肝主筋藏血，肝血衰少，则不能濡养筋骨。因此，肝肾的盛衰与筋骨的荣枯密切相关[8]。现代医家认为，肝肾不足或者外感风寒湿邪是KOA的主要病因病机，证属本虚标实、本痿标痹。壮骨通痹丸中以阳起石、鹿角霜、海马补肾壮阳为君；配以人参、黄芪等补脾肺之气；佐以当归和血活血，地龙、全蝎熄风止痉；合而用之补肾阳、益脾肺、化瘀血、通经络；专用于肝肾不足，筋脉瘀阻所致的KOA，对症下药，临床疗效显著。此外现代药理学研究也已经证实复方中的淫羊藿、杜仲、牛膝、当归、人参、五味子和黄芪等对于KOA均有较好的疗效[11-16]。

炎症因子、细胞合成及代谢因子、激素和脂肪因子等与KOA发病密切相关[17]，如肿瘤坏死因

表1　壮骨通痹丸治疗KOA的部分有效成分及作用靶点

编号	化合物名	OB%	DL	来源	排名前10的作用靶点
H00098	Quercetin	46.43	0.28	杜仲、枸杞子、黄芪、牛膝、肉苁蓉、淫羊藿	PTGS2、AR、NCOA2、CDK2、HSP90AB1、PPARG、GSK3B、EGFR、RXRA、SRC
H00006	Luteolin	36.16	0.25	淫羊藿	PTGS2、AR、ESR1、NCOA2、CDK2、HSP90AB1、PPARG、GSK3B、EGFR、SRC
H00422	Kaempferol	41.88	0.24	赤芍、杜仲、黄芪、牛膝、人参、淫羊藿	PTGS2、AR、ESR1、NOS2、NCOA2、CDK2、HSP90AB1、PPARG、GSK3B、EGFR
H05357	Gomisin B	31.99	0.83	人参、五味子	AR、ESR1、NOS2、CDK2、GSK3B、MAPK14、EGFR、SRC、CDK1、MMP9
H02714	Baicalein	33.52	0.21	赤芍、牛膝	PTGS2、AR、ESR1、NCOA2、CDK2、HSP90AB1、GSK3B、EGFR、SRC、CDK1
H00354	Isorhamnetin	49.60	0.31	黄芪	PTGS2、AR、ESR1、NOS2、NCOA2、CDK2、HSP90AB1、PPARG、GSK3B、MAPK14
H01461	Dihydrochelerythrine	32.73	0.81	枸杞子	PTGS2、AR、ESR1、NOS2、NCOA2、CDK2、HSP90AB1、PPARG、GSK3B、MAPK14
H11594	Isoglycyrol	40.36	0.83	淫羊藿	PTGS2、AR、ESR1、NOS2、CDK2、PPARG、GSK3B、MAPK14、EGFR、SRC
H04328	Naringenin	59.29	0.21	赤芍	PTGS2、ESR1、CDK2、HSP90AB1、PPARG、GSK3B、RXRA、SRC、PPARA、PRKACA
H03044	Chryseriol	35.85	0.27	淫羊藿	PTGS2、AR、ESR1、NOS2、NCOA2、CDK2、HSP90AB1、PPARG、GSK3B、MAPK14

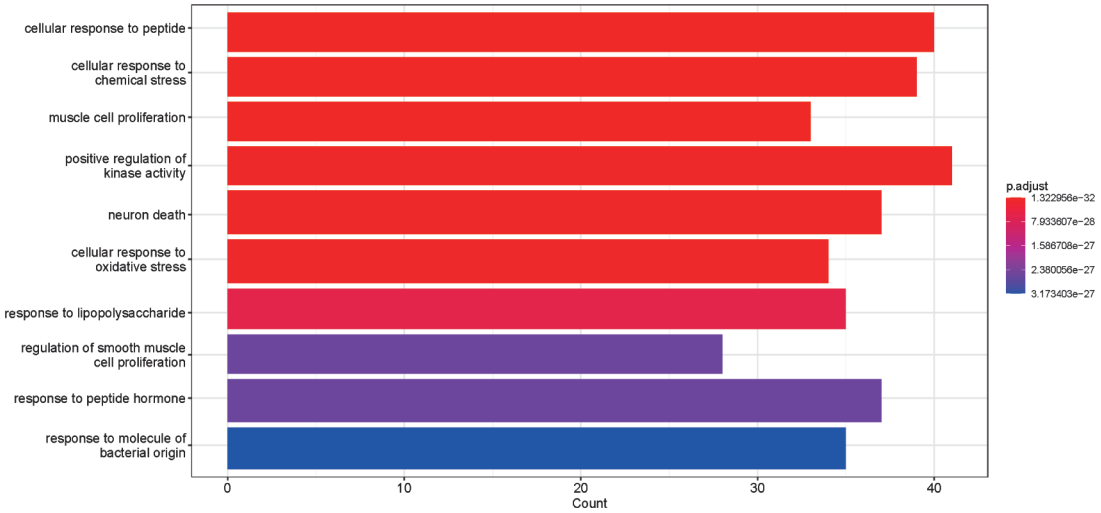


图3　GO富集中排名前10的BP

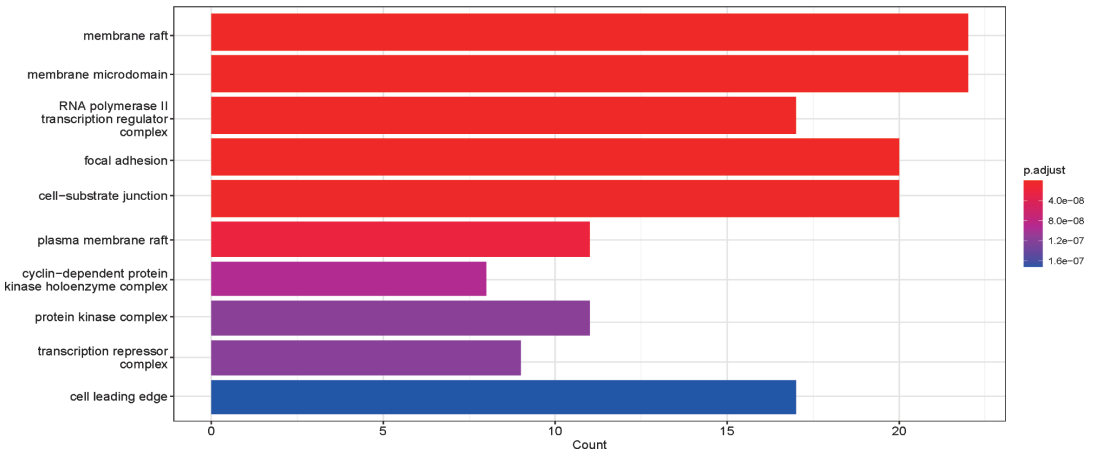


图4　GO富集中排名前10的CC

子-α(TNF-α)的高表达将引起滑膜增生，加速软骨胶原蛋白的溶解，间接引起滑膜腺体萎缩，从而加速骨性关节炎的发展[18]；脂肪因子瘦素能够从不同方面抑制软骨细胞，促进骨质增生[19]。而本研究筛选到的有效成分槲皮素、木犀草素、山柰酚、五味子酯乙、黄芩素和异鼠李素等均与上述细胞因子相关，

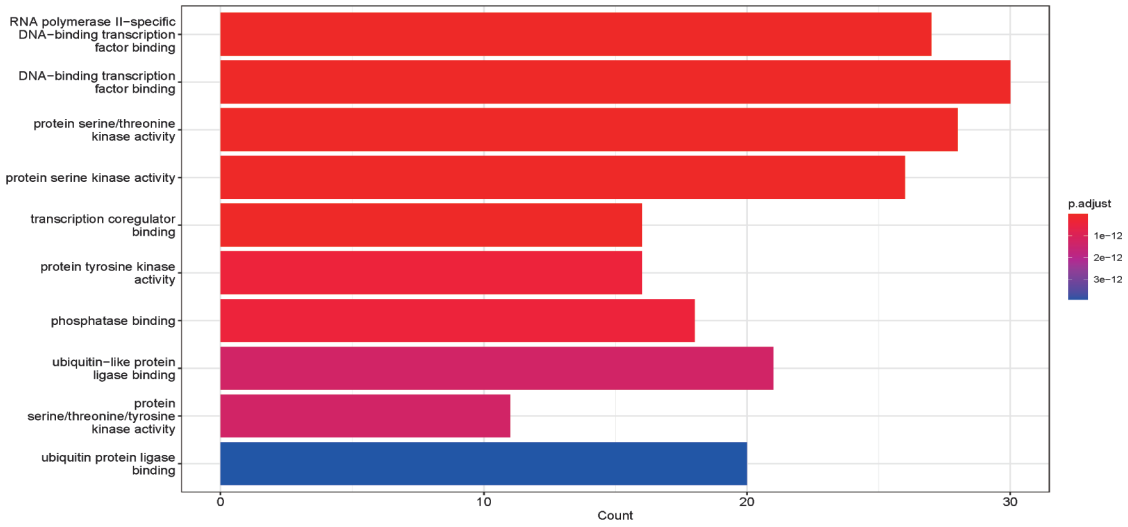


图5　GO富集中排名前10的MF

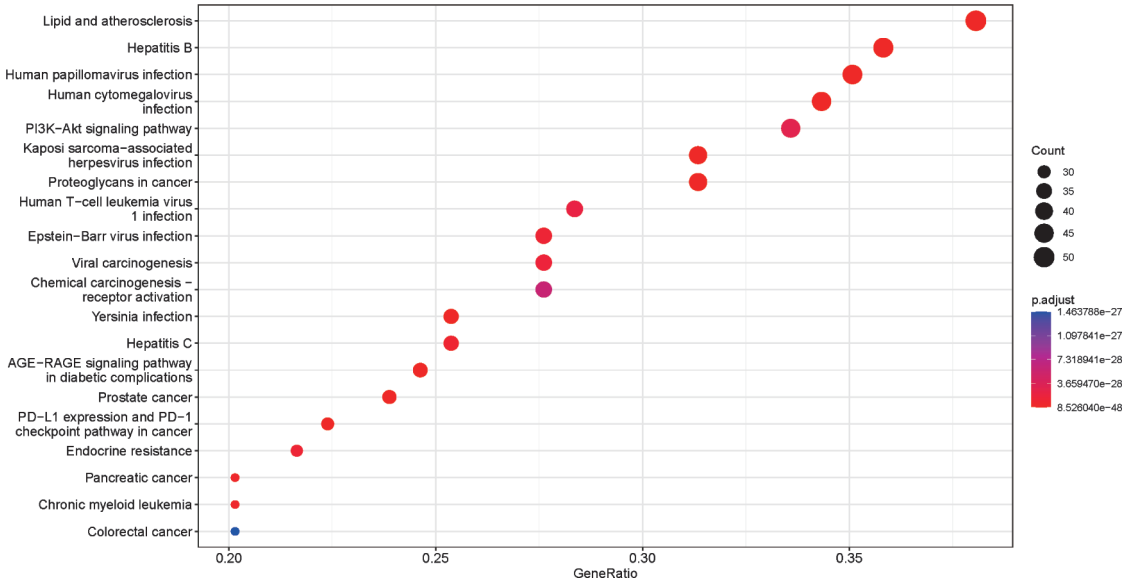


图6　KEGG富集分析中排名前20的通路

表2　壮骨通痹丸中活性成分与靶点的分子对接结合亲和力　kJ/mol

靶点(PDB ID)	活性成分	Binding Affinity	靶点(PDB ID)	活性成分	Binding Affinity	靶点(PDB ID)	活性成分	Binding Affinity
AR(2AX6)	Quercetin	-8.2	ESR1(5DXE)	Quercetin	-7.5	PTGS2(5F19)	Quercetin	-9.9
	Luteolin	-8.0		Luteolin	-7.4		Luteolin	-9.7
	Kaempferol	-8.3		Kaempferol	-7.0		Kaempferol	-9.2
	Gomisin B	-6.2		Gomisin B	-6.8		Gomisin B	-8.2
	Baicalein	-9.2		Baicalein	-7.6		Baicalein	-9.3
	Isorhamnetin	-8.3		Isorhamnetin	-6.9		Isorhamnetin	-9.5

如槲皮素能够较大程度降低脂肪因子Chemein及炎症因子表达水平，抑制KOA软骨损伤及软骨细胞凋亡，从而抑制核因子-κB(NF-κB)通路，发挥治疗KOA的作用[20]；木犀草素具有抗炎和调节免疫的作用，通过与基质金属蛋白酶(MMP)结合并下调其表达水平，抑制炎症因子水平从而缓解骨关节炎疼痛[21]；山柰酚和异鼠李素能够显著下调炎症因子TNF-α、白细胞介素(IL)-6和IL-1β表达水平[22-23]，并且山柰酚还能

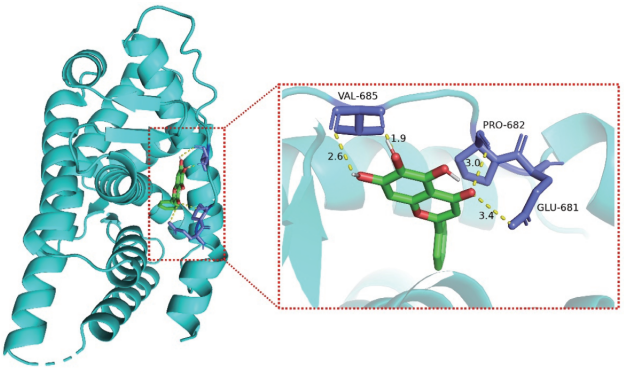


图7　AR靶点与Baicalein对接示意图

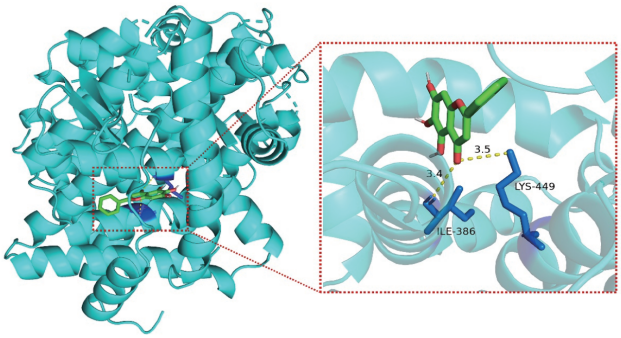


图8　ESR1靶点与Baicalein对接示意图

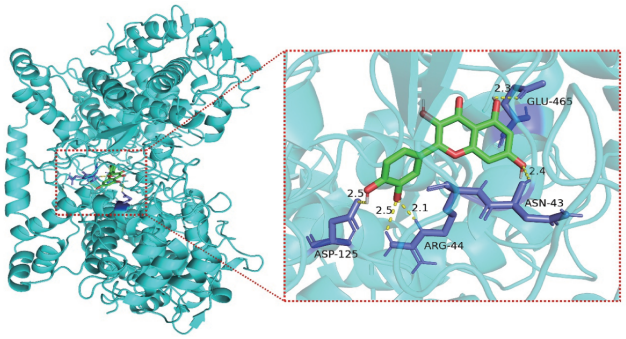


图9　PTGS2靶点A链与Quercetin对接示意图

明显提高Ⅰ型前胶原羧基端前肽水平、降低末端肽含量，促进骨胶原生成减少[24]；黄芩素通过提高软骨细胞活性和抑制细胞凋亡从而达到抗骨性关节炎的作用[25-26]；五味子酯乙属于五味子木脂素类成分，能调节炎症信号通路的活性、减少炎症因子的产生与释放、促进抗炎因子IL-10的生成[27]。

根据“药物-有效成分-核心靶点”网络图可以发现超过50%的有效成分与PTGS2、AR和ESR1靶点相关；其中PTGS2可被促炎症因子诱导，在KOA患者的滑膜成纤维细胞中高表达，通过PTGS2可抑制滑膜成纤维细胞的损伤，参与细胞增殖与凋亡过程[28]。AR与肌肉萎缩、骨质疏松等疾病密切相关[29]，过表达后可促进成软骨特异性因子表达量下调，软骨细胞外基质降解[30]。ESR1是介导骨内雌激素作用的主要受体，与骨质疏松易感性有关，雌激素通过ESR1结合可促进成骨细胞增殖、抑制破骨细胞活性进而发挥生理作用[31]。由此可推测PTGS2、AR和ESR1等靶点在KOA的发生与发展过程中发挥重要作用，是壮骨通痹丸发挥疗效的重要靶点。

通过对核心靶点富集分析发现，壮骨通痹丸治疗KOA主要与脂质和动脉粥样硬化、PI3K-Akt、MAPK和AGEs-RAGE等信号通路相关。这些通路大致可以分为两类，第一类与细胞增殖、凋亡和分化相关，PI3K-Akt信号通路被认为是调控软骨细胞凋亡最重要的信号通路之一[32]，通过调控该通路能够抑制KOA患者的炎症反应及软骨细胞外基质的过度降解，缓解软骨退变[33]。MAPK信号通路是重要的细胞内信号转导通路之一，受到创伤性刺激、炎症因子等刺激后，通过提高碱性磷酸酶、骨形态发生蛋白2等成骨相关蛋白表达，进而在成骨细胞增殖、分化、凋亡和细胞骨架重构等过程发挥重要作用[34]。第二类与炎症因子及脂肪因子相关，它们的表达对KOA治疗具有重要影响[17]，AGE-RAGE信号通路中AGE-RAGE的结合可经多个途径激活炎症因子NF-κB，诱导MMP的产生，加速软骨破坏[35]。血脂异常被证实和骨代谢疾病相关，脂肪细胞因子通过中枢系统促进骨吸收，破骨细胞分化、增殖，此外脂质还能进入骨细胞，导致骨细胞坏死[36]；抗炎脂肪因子广泛参与脂质和动脉粥样硬化过程[37]；显著富集于脂质和动脉粥样硬化通路中的MMP1、MMP3和MMP9与破骨细胞活性增加相关，其中MMP9与血脂异常标志物和骨转换标志物显著相关[38]。

本研究也存在一定的局限性，由于目前网络药理学相关数据库主要针对的是小分子有机化合物，而对于动物药中的大分子蛋白或者矿物药中的无机化合物，所对应的靶点等信息较为缺乏，因此关于鹿角霜、阳起石、紫河车、全蝎、地龙和海马等中药在本复方中发挥治疗的作用机制不能很好的被阐明。

综上，基于网络药理学推测壮骨通痹丸治疗KOA的潜在药效成分主要为槲皮素、山柰酚、黄芩素等，作用于脂质和动脉粥样硬化和PI3K-Akt等多条信号通路上的PTGS2、AR和ESR1等多个靶点发挥治疗作用，为进一步深入研究提供理论参考。

[参考文献]

[1] 陈卫衡. 膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)[J]. 中医正骨，2020，32(10)：1-14.
[2] 刘思冶，闫奇，汤吉祥，等. 膝痹通方治疗早期膝骨关节炎肝肾亏虚证临床研究[J]. 陕西中医，2023，44(3)：307-311.
[3] 康乾，郑永智，徐勤，等. 肝肾亏虚型膝骨关节炎中西医结合诊疗进展[J]. 亚太传统医药，2023，19(1)：224-227.
[4] 徐福东，吴昭克，朱勇，等. 关节镜配合壮骨通痹丸治疗膝骨性关节炎194例[J]. 福建中医药，2012，43(5)：29-30.
[5] 吴昭克，朱勇，李艺彬，等. 壮骨通痹丸与硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎的比较研究[J]. 中医正骨，2012，24(7)：20-22.
[6] 庄至坤. 壮骨通痹丸在肝肾亏虚型膝骨关节炎膝内翻微创截骨外固定术后的应用[D]. 福州：福建中医药大学，2015.
[7] 谢庆华，张昌攀，张丰毅，等. 壮骨通痹丸治疗肾阳虚型膝骨关节炎的疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志，2020，28(1)：49-51，56.
[8] 邹福贤，蔡建峰，黄秋萍，等. 基于GEO数据库及网络药理学探究杜仲健骨丸治疗股骨头坏死的作用机制研究[J]. 亚太传统医药，2023，19(1)：142-150.
[9] LI X，TANG Q，MENG F，et al. INPUT：An intelligent network pharmacology platform unique for traditional Chinese medicine[J]. Comput Struct Biotechnol J，2022，20：1345-1351.
[10] SIN K Y，MATSUOKA Y，ASAI Y，et al. SystemsDock：a web server for network pharmacology-based prediction and analysis[J]. Nucleic Acids Res，2016，44(W1)：W507-W513.
[11] 李远栋，王世坤，杨东元，等. 淫羊藿苷防治膝骨性关节炎作用机制的研究进展[J]. 中草药，2023，54(8)：2652-2658.
[12] 任立桐，姚志城，喻晓龙. 基于NF-κB信号通路探讨牛膝总皂苷治疗膝骨性关节炎滑膜炎症效果机制[J]. 中国中医药现代远程教育，2023，21(6)：164-166.
[13] 范紫微，古虹，邹天琪，等. 五味子木脂素对佐剂性关节炎大鼠的抗炎作用及对自噬相关通路的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2020，34(6)：442-450.
[14] 孙亮亮，章煌杰，鲁琛，等. 补肾活血中药“杜仲-当归”治疗骨性关节炎的作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊，2019，37(11)：2639-2644.
[15] 段超，周细江，陈焱，等. 人参皂苷Rgl对兔膝骨性关节炎关节软骨细胞凋亡的影响[J]. 中医学报，2018，33(12)：2387-2392.
[16] 张娜，赵俊云，薛慧清，等. 黄芪糖蛋白对胶原诱导性关节炎小鼠脾组织T-bet及GATA-3表达的影响[J]. 世界中医药，2017，12(5)：1109-1113.
[17] 郭金花，徐福东. 脂肪因子与膝骨关节炎发病机制及补肾活血中药关系的研究概况[J]. 中国医学创新，2018，15(10)：140-144.
[18] 张俊峰，郑稼，赵永强，等. 肿瘤坏死因子-α在骨性关节炎滑膜中的表达及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2015，29(11)：1109-1111.
[19] ZHAO X，DONG Y，ZHANG J，et al. Leptin changes differentiation fate and induces senescence in chondrogenic progenitor cells[J]. Cell Death Dis，2016，7(4)：e2188.
[20] 李伟，黄耀凯，王洪林，等. 槲皮素通过下调MALAT1抑制膝骨关节炎小鼠软骨损伤及软骨细胞凋亡的相关机制[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2023，16(1)：33-40.
[21] 徐强，李海燕，金刚. 木犀草素抗骨性关节炎潜在靶点的筛选与鉴定[J]. 浙江中医药大学学报，2020，44(4)：381-386.
[22] 鄞晓斌，邱名耀，吴海琴，等. 山柰酚通过下调PARP-1抑制炎症反应和心肌细胞凋亡改善心肌梗死大鼠心功能障碍的研究[J]. 中国医院用药评价与分析，2023，23(3)：295-299.
[23] 闫姗，王晓坤，杨林燕，等. 异鼠李素的抗炎作用研究进展[J]. 甘肃科技，2020，36(13)：115-118.
[24] 王雪峰，杨松，曹立新，等. 山奈酚对卵巢去势大鼠的促骨胶原生成和减少骨小梁丢失的保护作用研究[J]. 中国临床药理学杂志，2020，36(10)：1302-1305.
[25] 杨波，龙慧，王郑钢，等. 黄芩素通过促进miR-29a-3p抑制MAP2K6改善骨性关节炎模型大鼠软骨细胞退化[J]. 中药药理与临床，2019，35(6)：32-37.
[26] 陈炜平. 黄芩素抗骨性关节炎的作用及其机制研究[D]. 杭州：浙江大学，2011.
[27] 林河炜，刘泽润，林虹敏，等. 五味子木脂素的药理作用及其代谢途径和代谢产物研究进展[J]. 特产研究，2021，43(5)：100-105.
[28] 骆冰. 环氧合酶-2参与环境因素诱导毒性损伤的研究进展[J]. 环境与职业医学，2016，33(7)：711-716.
[29] LI D，ZHOU W，PANG J，et al. A magic drug target：Androgen receptor[J]. Med Res Rev，2019，39(5)：1485-1514.
[30] 宣守美. 低氧培养下慢病毒介导的雄激素受体基因过表达对关节软骨细胞成软骨能力影响的体外研究[D]. 合肥：安徽医科大学，2022.
[31] CHEN G H，ZHANG X L，CHEN H，et al. miR-22 represses osteoblast viability with ESR1 presenting a direct target and indirectly inactivating p38 MAPK/JNK signaling[J]. J Gene Med，2020，22(6)：e3174.
[32] 王伟伟，欧志学，章晓云，等. 补肾壮筋汤治疗膝骨关节炎作用机制的网络药理学研究[J]. 中医正骨，2022，34(7)：6-14.
[33] 颜春鲁，李盛华，安方玉，等. 右归丸通过PI3K/Akt/mTOR信号通路对膝骨关节炎模型鼠软骨组织保护作用的研究[J]. 中国骨质疏松杂志，2020，26(3)：318-322.
[34] 汪国翔，章晓云. 骨关节炎病变过程中炎症细胞因子及相关信号通路的作用机制[J]. 中国组织工程研究，2021，25(14)：2266-2273.
[35] LIAO C R，WANG S N，ZHU S Y，et al. Advanced oxidation protein products increase TNF-α and IL-1β expression in chondrocytes via NADPH oxidase 4 and accelerate cartilage degeneration in osteoarthritis progression[J]. Redox Biol，2020，28：101306.
[36] 刘亚妹，柴俊龙，郑继会，等. 臭氧灌注联合自体血回输对激素性股骨头坏死患者脂质代谢紊乱的影响[J]. 临床输血与检验，2017，19(3)：227-230.
[37] 王紫燕，曾敏. 脂肪因子在冠状动脉粥样硬化发生发展中的作用机制研究进展[J]. 山东医药，2023，63(5)：81-84.
[38] XU S Y，SHI P，ZHOU R M. Post-menopausal oestrogen deficiency induces osteoblast apoptosis via regulating HOTAIR/miRNA-138 signalling and suppressing TIMP1 expression[J]. J Cell Mol Med，2021，25(10)：4572-4582.

（责任编辑：钟志敏）