

基于网络药理学 探讨绞股蓝治疗骨质疏松症的作用机制*

林燕平¹,袁嘉尧^{2,3},郭海威¹,黄宏兴^{1△},陈桐莹²,黄佳纯¹,姜涛⁴

1 广州中医药大学第三附属医院,广东 广州 510240; 2 广州中医药大学第三临床医学院,广东 广州 510405;

3 广州中医药大学,广东 广州 510006; 4 广东省第二中医院,广东 广州 510095

[摘要] 目的:基于网络药理学方法探讨绞股蓝防治骨质疏松症(osteoporosis,OP)的有效成分及作用机制。方法:使用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine system pharmacology,TCMSP)筛选绞股蓝的活性成分和药物靶点;利用人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)和在线人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM)筛选OP相关靶点基因;对绞股蓝靶点和OP靶点取交集,通过Cytoscape软件建立绞股蓝-活性成分-靶点基因-OP网络;对绞股蓝和OP交集靶点进行蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络分析、基因本体论(gene ontology, GO)及京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。结果:筛选得到绞股蓝有效活性成分24种,药物靶点120个,与OP交集靶点87个;IL-6、AKT1、VEGFA、MAPK1等可能是绞股蓝防治OP的核心靶点;主要涉及核受体的活动、配体激活的转录因子活性、类固醇激素受体活性、细胞因子受体结合以及细胞因子活性等生物过程;共涉及AGE/RAGE、肿瘤坏死因子、IL-17、MAPK以及PI3K/AKT等信号通路。结论:绞股蓝防治OP具有多成分、多靶点、多通路特点,这些靶点和通路与骨代谢和骨重建有关。

[关键词] 骨质疏松症;绞股蓝;作用机制;网络药理学

[中图分类号] R274.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)02-0075-06

Network Pharmacology-based Discussion on the Mechanism of *Jiaogulan* in the Treatment of Osteoporosis

LIN Yanping¹, YUAN Jiayao^{2,3}, GUO Haiwei¹, HUANG Hongxing^{1△}, CHEN Tongying², HUANG Jiachun¹, JIANG Tao⁴

1 The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510240, China;

2 The Third Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

3 Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

4 Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510095, China

Abstract Objective: To explore the active ingredients and the mechanism of *Jiaogulan* [*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino] in the prevention and treatment of osteoporosis (OP) based on network pharmacology. Methods: TCMSP was applied to screen the active ingredients and the targets of *Jiaogulan*; GeneCards and OMIM were utilized to screen the genes of OP-related targets; the network of *Jiaogulan*-active ingredients- target genes-OP was constructed via Cytoscape software after intersecting the targets of *Jiaogulan* with OP targets; PPI network analysis, GO and KEGG enrichment analysis of *Jiaogulan* and OP intersecting targets were performed. Results: The study has yielded 24 active ingredients, 120 herbal targets of *Jiaogulan*, and 87 intersected targets of OP; IL-6, AKT1, VEGFA and MAPK1 might be the core targets of *Jiaogulan* in the prevention and treatment of OP; the study mainly referred to the biological processes of the activity of nuclear receptors, the activity of ligand-activated transcription factor, the activity of steroid hormone receptor, cytokine receptor binding and the activity of cytokine; involving AGE/RAGE, tumor necrosis factor, IL-17, MAPK and PI3K/AKT, and other signaling pathways. Conclusion: *Jiaogulan* could prevent and treat OP via many ingredients, many targets and pathways, these targets and pathways are associated with bone metabolism and bony remodeling.

Keywords osteoporosis; *Jiaogulan*; mechanism; network pharmacology

骨质疏松症(osteoporosis,OP)是一种随年龄增长,骨形成速率和骨吸收速率失衡的全身性代谢疾病,主要特点是骨量丢失,骨组织微结构破坏,导致骨质脆性增加,从而易发生骨折^[1]。目前,临床治疗OP的西药主要为骨吸收抑制剂和骨

形成促进剂,常用的骨吸收抑制剂有阿仑膦酸钠、唑来膦酸、利塞膦酸钠等;骨形成促进剂以特立帕肽为代表^[2]。中药绞股蓝为葫芦科绞股蓝属多年生草质藤本植物^[3],味甘、苦、寒,归脾、肺经^[4]。皂苷类成分是绞股蓝的主要有效成分之一^[5],有研究

表明绞股蓝总苷能够改善OP模型小鼠成骨与破骨细胞活性指标,调节骨代谢水平^[6]。课题组前期研究^[7]表明,绞股蓝皂苷能够保护大鼠成骨细胞免受H₂O₂诱导的氧化损伤,促进损伤后成骨细胞增殖与分化,但未明确绞股蓝防治OP的具体机制。本研究基于网络药理学探讨绞股蓝防治OP的主要作用机制,以期对绞股蓝的进一步开发利用与临床使用绞股蓝防治OP提供一定参考依据。

1 研究方法

1.1 绞股蓝活性成分及靶点筛选 通过中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine system pharmacology, TCMSP)检索绞股蓝的活性成分,按口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%及药物相似性(drug-likeness, DL)≥0.18进行筛选,得到绞股蓝的主要活性成分。

1.2 靶点名称标准化 将TCMSP数据库筛选得到的蛋白靶点名称导入UniProt数据库(<https://www.uniprot.org>),设置人类物种,筛选人类蛋白靶点并将靶点蛋白名称标准化。

1.3 OP靶点获取 以“osteoporosis”为关键词,通过人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)(<https://www.genecards.org/>)及在线人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM)(<https://www.omim.org/>)检索获得OP相关基因靶点,筛选关联分数≥1的基因,导出Excel文件。

1.4 绞股蓝与OP共同靶点筛选 将标准化后的绞股蓝靶点名称与OP相关基因靶点进行对比匹配处理,共同靶点即为绞股蓝治疗OP的关键靶点。使用R语言(version R x64 4.0.2)绘制韦恩图。

1.5 绞股蓝-活性成分-靶点基因-OP网络构建 将“1.1”项中获得的绞股蓝活性成分和靶点基因导入Cytoscape 3.7.2,构建绞股蓝-活性成分-靶点基因-OP可视化网络。

1.6 蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络构建 将绞股蓝与OP共同靶点输入STRING数据库(<http://string-db.org/cgi/input.Pl>, Version11.0),设置人类物种,最小互作分数值0.7,隐藏未连接节点,获得PPI网络。

1.7 基因本体论(gene ontology, GO)与京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析 将“1.4”项中关键靶点基因输入核心靶基因并导入基因功能注释数据库(the database for annotation visualization and integrated discovery, DAVID)(<https://david.ncifcrf.gov/>

[home.jsp](#), Version6.8),选择人类物种,进行GO功能和KEGG通路富集分析,以P<0.05进行靶基因筛选,分析主要生物过程和信号通路。

2 结果

2.1 绞股蓝活性成分及靶点 共检索得到绞股蓝活性成分202个,相关药物靶点623个。对绞股蓝的活性成分进行筛选,共得到有效活性成分24个,见表1。有效活性成分对应的靶标217个。

2.2 绞股蓝与OP靶点韦恩图 共得到与OP相关靶点基因3027个,绞股蓝与OP共同靶点87个,OP相关靶标3025个,绞股蓝靶标150个。见图1。

表1 绞股蓝有效活性成分

编号	Mol ID	有效活性成分	OB(%)	DL
1	MOL000338	3'-methylesteriodictyol	51.61	0.27
2	MOL000351	Rhamnazin	47.14	0.34
3	MOL000359	Sitosterol	36.91	0.75
4	MOL004350	Ruvoside-qt	36.12	0.76
5	MOL004355	Spinasterol	42.98	0.76
6	MOL005438	Campesterol	37.58	0.71
7	MOL005440	Isofucosterol	43.78	0.76
8	MOL007475	ginsenoside f2	36.43	0.25
9	MOL000953	CLR	37.87	0.68
10	MOL000098	Quercetin	46.43	0.28
11	MOL009855	(24S)-Ethylcholesta-5,22,25-trans-3beta-ol 4α,14α-dimethyl-5α	46.91	0.76
12	MOL009867	-ergosta-7,9(11),24(28)-trien-3β-ol	46.29	0.76
13	MOL009877	cucurbita-5,24-dienol	44.02	0.74
14	MOL009878	Cyclobuxine	84.48	0.70
15	MOL009888	Gypenoside XXXVI-qt	37.85	0.78
16	MOL009928	Gypenoside LXXIV	34.21	0.24
17	MOL009929	Gypenoside LXXIX	37.75	0.25
18	MOL009938	Gypenoside XII	36.43	0.25
19	MOL009943	Gypenoside XL	30.89	0.21
20	MOL009969	Gypenoside XXXV-qt	37.73	0.78
21	MOL009971	Gypenoside XXVII-qt	30.21	0.74
22	MOL009973	Gypenoside XXVIII-qt	32.08	0.74
23	MOL009976	Gypenoside XXXII	34.24	0.25
24	MOL009986	Gypentonoside A-qt	36.13	0.80

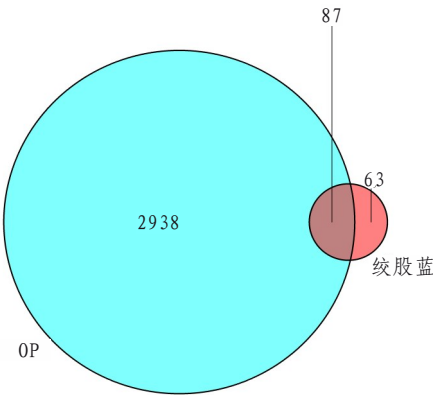


图1 绞股蓝与OP靶点韦恩图

2.3 绞股蓝-活性成分-靶点基因与OP网络 共24种有效活性成分作用于87个靶标。图中红、蓝、橘、绿色分别代表OP、绞股蓝、药物活性成分、靶点基因。见图2。

2.4 绞股蓝与OP靶点PPI网络 绞股蓝-OP靶点PPI网络见图3。根据节点关联度值绘制前10的核心靶标条形图,从多到少依次为IL-6、AKT1、VEGFA、MAPK1、JUN、IL-1 β 、MMP9、CCL2、CXCL8、EGF,其中IL-6、AKT1度值高于其他蛋白节点。见图4。

2.5 GO功能分析 GO功能分析结果显示,靶点

基因主要参与细胞因子受体结合、受体配体活性、信号受体激活器活性、RNA聚合酶II特异性DNA结合转录因子结合等多个过程。见图5—6。

2.6 KEGG通路富集分析 经KEGG通路富集分析筛选得到124条信号通路,其中富集排名靠前的通路主要有糖尿病并发症中的AGE/RAGE信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、肿瘤坏死因子、IL-17信号通路等,相关性较高的前20个富集分析结果见图7—8。

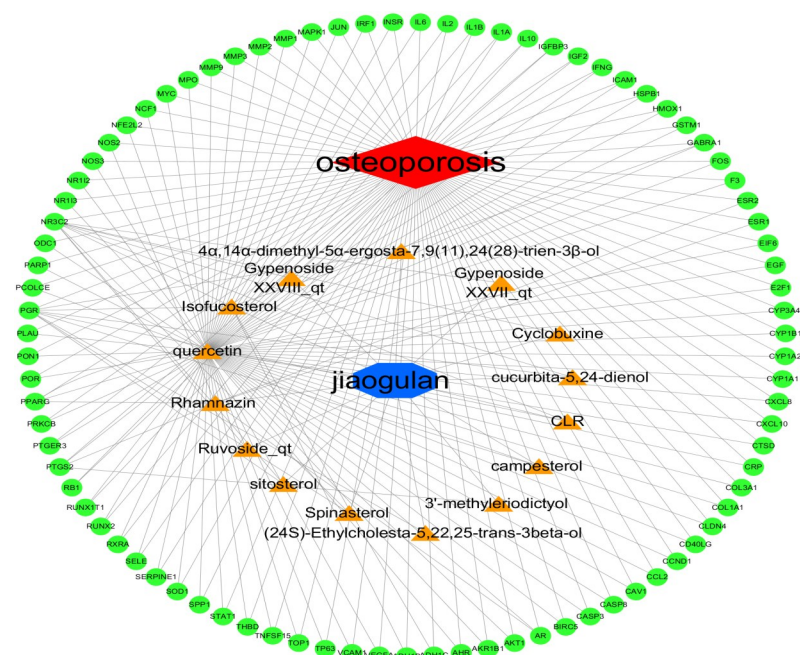


图2 绞股蓝-活性成分-靶点基因与OP网络

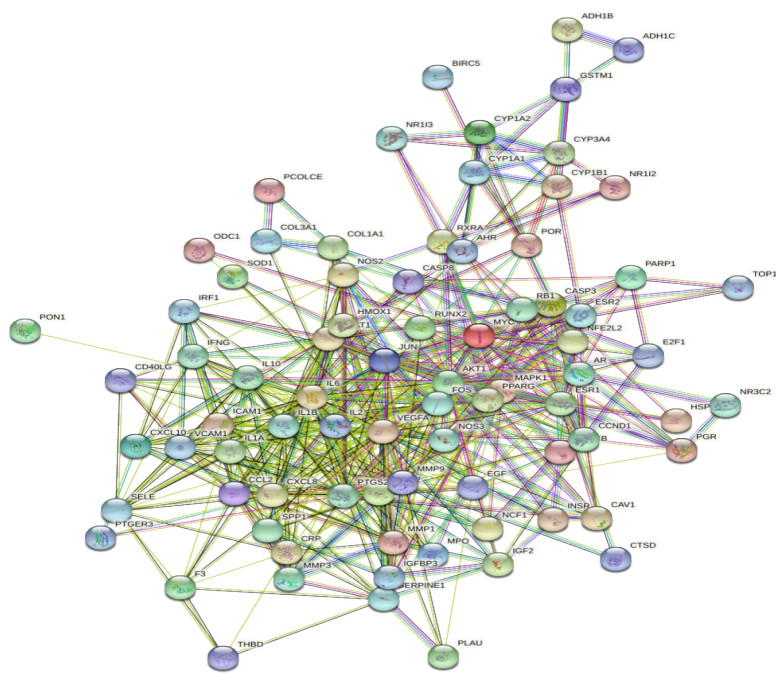


图3 绞股蓝与OP靶点PPI网络

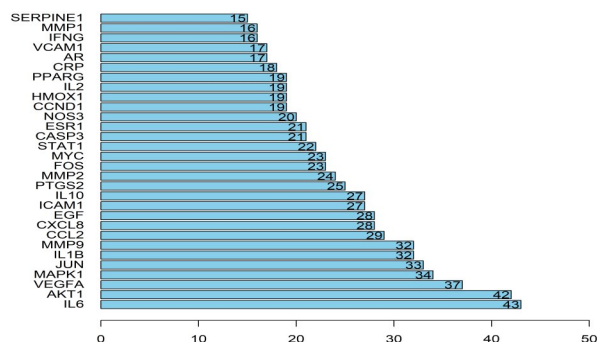


图4 绞股蓝与OP靶点柱状图

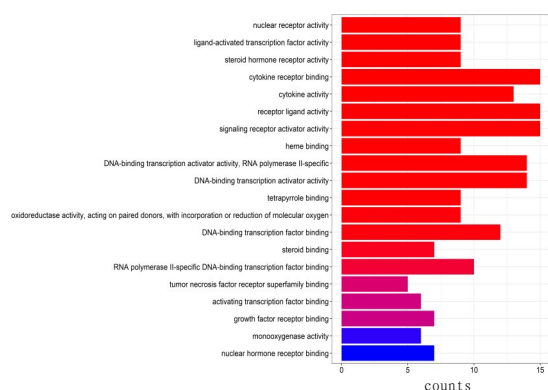


图5 GO功能分析柱状图

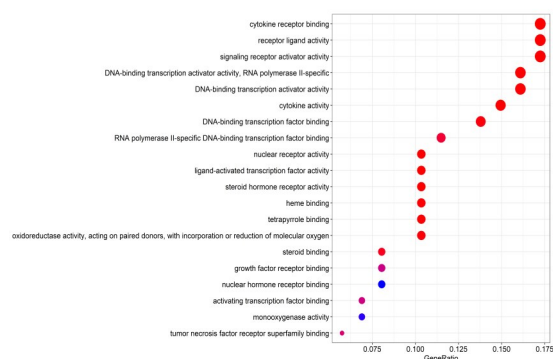


图6 GO功能分析气泡图

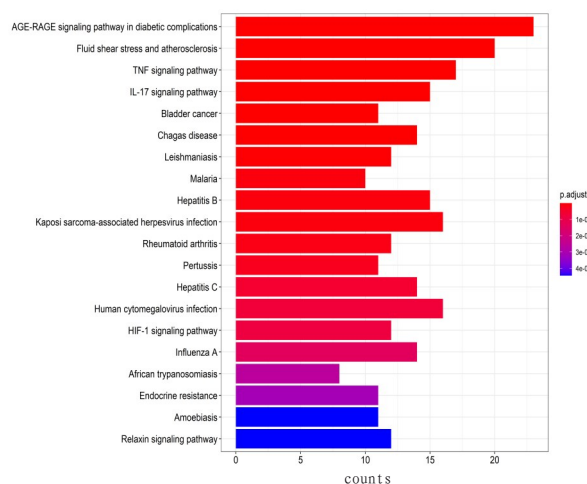


图7 KEGG通路富集分析柱状图

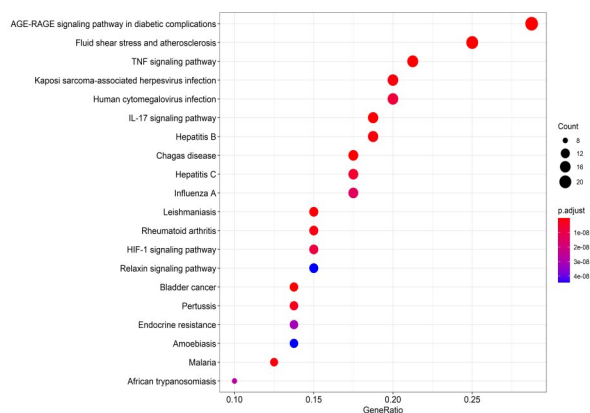


图8 KEGG功能富集分析气泡图

3 讨论

本研究利用网络药理学方法筛选出24种绞股蓝有效活性成分,其中槲皮素、绞股蓝皂苷类节点度值较高,可能为绞股蓝治疗OP的重要活性成分。槲皮素是一种天然的黄酮类化合物,MESSER等^[8]研究表明,槲皮素可上调多种细胞的抗氧化反应,发挥抗氧化作用,对成骨细胞的抗氧化反应也有不同程度刺激,主要与抑制磷酸化ERK1/2和NF- κ B蛋白有关。李阳等^[9]研究发现,槲皮素可能通过调控Nrf2信号通路,调节下游抗氧化酶,进而减轻细胞组织的氧化损伤。另有研究发现,槲皮素可通过上调股骨组织BMP2和Smad4表达,促进成骨分化,提升OP大鼠骨密度,抑制ERK1/2、MAPK mRNA和蛋白表达,改善OP大鼠骨小梁结构^[10]。Gypenoside XXVII_{qt}、Gypenoside XXVIII_{qt}统一称为绞股蓝皂苷类,研究发现绞股蓝皂苷可抑制RANKL诱导的破骨细胞生成^[11]。ZHANG等^[12]研究证明,绞股蓝皂苷通过线粒体凋亡途径阻止细胞凋亡,降低细胞内活性氧数量,抑制H₂O₂诱导的细胞凋亡。目前,对绞股蓝皂苷对成骨细胞的作用研究较少,课题组前期研究^[7]证实绞股蓝皂苷具有抗氧化应激作用,可作为一种有效抗氧化剂,同时能促进成骨细胞增殖分化,对进一步研究绞股蓝防治OP提供了实验依据。

PPI网络显示绞股蓝治疗OP的核心靶点主要有白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等。IL-6是一种多效应性细胞因子,参与机体自身免疫性疾病和炎症疾病^[13]。研究发现IL-6可能与OP的发病有关,IL-6可刺激骨吸收,抑制骨形成,其基因多态性可对机体骨密度造成影响^[14-15]。不同激素和生长因子激

活的多种信号通路通过影响成骨细胞和破骨细胞的分化和功能来影响骨量和骨强度^[16-17],研究发现,AKT可通过PI3K/AKT信号通路对骨骼发育、生长发挥关键作用^[18];胡广等^[19]通过药物干预骨质疏松性骨折大鼠,发现PI3K和AKT蛋白表达上升,即通过调节PI3K/AKT信号通路蛋白表达,使骨痂组织新生血管加速形成,有利于骨形成。VEGFA是一种促血管生成因子,参与偶联血管与骨代谢活动^[20],通过旁分泌途径刺激血管内皮细胞有丝分裂和增加其渗透性,从而调控骨组织分化、基质生成和细胞因子表达,反应成骨状态。蔡吓明等^[21]研究发现,染料木黄酮通过促进血管形成,可以增强大鼠成骨细胞血管VEGF表达,具有抗骨质疏松作用。MAPK信号通路存在于许多细胞中,参与细胞增殖和分化^[22],去势大鼠骨丢失增加可导致MAPK呈上升趋势,下调MAPK信号通路可防止骨密度下降,改善骨小梁微结构和骨生物力学表现^[23];ZHAO等^[24]研究发现,来源于骨髓间充质干细胞的外泌体通过MAPK促进成骨细胞增殖,从而改善OP。以上结果表明,IL-6、AKT、VEGF、MAPK等可能是绞股蓝治疗OP的关键靶点,其具体作用机制还需进一步研究。

GO功能分析结果显示,绞股蓝主要通过影响细胞因子受体结合、受体配体活性、信号受体激活器的活性等防治OP。KEGG通路富集分析显示绞股蓝防治OP主要涉及AGE/RAGE、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、IL-17、MAPK以及PI3K/AKT等信号通路。AGE/RAGE信号通路中,糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)对衰老退行性疾病具有重要作用,体内AGEs堆积可激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路并诱发氧化应激反应^[25],其中与氧化应激相关的糖基化可能会引起骨重建障碍,增加骨脆性^[26];AGE/RAGE信号通路失衡可直接影响成骨细胞活性,主要由于糖基化反应导致AGEs产生,累积到骨中,并与其他配体相互作用,结合配体会激活全长RAGE,而全长RAGE受体在不同类型细胞中均有表达,包括破骨细胞和成骨细胞。当AGEs与RAGE结合,会增加破骨细胞活性,降低成骨细胞活性^[27-28],从而增加骨吸收,最终导致骨脆性增加,而实验证明抑制AGE/RAGE信号通路能减弱高糖诱导的骨髓间充质干细胞功能障碍^[29]。TNF属于具有促炎和抗炎活性的蛋白超家族^[30],TNF- α 具有促炎反应功能,能够促进破骨细胞形成,增加骨吸收。研究^[31]发现,OP患者的血清TNF- α 含量增加,TNF- α 的升高

与OP患者RANK和雌激素水平有关,体外实验中,TNF- α 透过激活NF- κ B和PI3K/AKT信号通路,协同促进RANKL诱导的破骨细胞形成。而完全抑制PI3K/AKT信号通路则阻断TNF- α 和NF- κ B的协同效应,减少破骨细胞形成,表明TNF- α 通过激活PI3K/AKT信号通路协同促进RANKL诱导的破骨细胞形成,最终导致OP。促炎细胞因子不仅与慢性炎症相关,对骨吸收也发挥重要作用,IL-17家族由6种细胞因子(IL-17A到F)组成,在炎症条件下促炎细胞因子如TNF- α 、IL-1和IL-6可直接或间接促进破骨细胞分化,从而诱导或增强破骨细胞形成^[32-34]。KOTAKE等^[35]发现,存在于类风湿关节炎患者滑膜液中的IL-17是破骨细胞形成的强诱导剂,IL-17A通过刺激成骨细胞RANKL表达,对破骨细胞形成产生间接影响。表明绞股蓝防治OP主要与其抗氧化应激和促进骨形成相关。

综上所述,绞股蓝主要通过多种活性成分调控OP相关基因,进一步调控多种信号通路,最终达到调节骨代谢的目的。主要涉及核心靶点有IL-6、AKT、VEGF、MAPK等;涉及AGE/RAGE、TNF、IL-17、MAPK以及PI3K/AKT等信号通路。这些靶点和通路与骨代谢和骨重建有关,体现了绞股蓝防治OP多成分、多靶点、多通路的特点,但本研究所涉及的未知分子通路及作用机制仍需深入研究。

参考文献

- [1] COMPSTON J E, MCCLUNG M R. Osteoporosis[J]. Lancet, 2019, 393(10169): 364-376.
- [2] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 281-309.
- [3] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志[M]. 北京: 科学出版社, 1986: 269.
- [4] 陈蔚文. 中药学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 373-374.
- [5] 张子龙, 李雯珊, 滕菲, 等. 绞股蓝总苷提取物及总苷片的质量标准研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(24): 5976-5981.
- [6] 孔源, 王莹, 姜瑾, 等. 绞股蓝总苷对高脂诱导ApoE^{-/-}小鼠致动脉粥样硬化伴骨质疏松骨密度、骨小梁及骨代谢的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(12): 26-30.
- [7] 林燕平, 黄佳纯, 陈桐莹, 等. 绞股蓝皂苷减轻H₂O₂诱导大鼠成骨细胞氧化应激损伤的机制[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(23): 3649-3653.
- [8] MESSER J G, HOPKINS R G, KIPP D E. Quercetin metabolites up-regulate the antioxidant response in osteoblasts isolated from fetal rat calvaria[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(9): 1857-1866.
- [9] 李阳, 苏艳瑜, 李国豪, 等. 槲皮素通过Nrf2通路对糖尿病大鼠胰腺氧化损伤的拮抗作用机制[J]. 食品科学, 2021, 42(5): 208-214.
- [10] 郑红, 唐薇, 角建林, 等. 槲皮素通过促进成骨分化治疗去

- 势骨质疏松症大鼠的分子机制[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5):16-20.
- [11] HAN J, GAO W, SU D, et al. Gypenoside inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by regulating NF- κ B, AKT, and MAPK signaling pathways[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(9):7310-7318.
- [12] ZHANG H K, YE Y, LI K J, et al. Gypenosides prevent H₂O₂-induced retinal ganglion cell apoptosis by concurrently suppressing the neuronal oxidative stress and inflammatory response[J]. J Mol Neurosci, 2020, 70(4):618-630.
- [13] ROSE-JOHN S. Interleukin-6 family cytokines[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(2):28415.
- [14] WANG Z, YANG Y, HE M, et al. Association between interleukin-6 gene polymorphisms and bone mineral density: a Meta-analysis[J]. Genet Test Mol Biomark, 2013, 17(12):898-909.
- [15] NI Y, LI H, ZHANG Y, et al. Association of IL-6 G-174C polymorphism with bone mineral density[J]. J Bone Miner Metab, 2014, 32(2):167-173.
- [16] KHOSLA S, WESTENDORF J J, OURSLER M J. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures[J]. J Clin Invest, 2008, 118(2):421-428.
- [17] RAGGATT L J, PARTRIDGE N C. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling[J]. J Biol Chem, 2010, 285(33):25103-25108.
- [18] ZHANG Y, WANG N, MA J, et al. Expression profile analysis of new candidate genes for the therapy of primary osteoporosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(3):433-440.
- [19] 胡广, 关智宇, 张开伟. 三七总皂苷干预去势骨质疏松性骨折模型大鼠的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(2):172-177.
- [20] 谢兴文, 李建国, 黄晋, 等. 血管内皮生长因子防治骨质疏松的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(7):1030-1033.
- [21] 蔡吓明, 魏建铭. 染料木黄酮通过促进 VEGF 表达改善去势大鼠骨质疏松的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(1):10-13.
- [22] MORRISON D K. MAP kinase pathways[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(11):11254.
- [23] XING L Z, NI H J, WANG Y L. Quercitrin attenuates osteoporosis in ovariectomized rats by regulating mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89:1136-1141.
- [24] ZHAO P, XIAO L, PENG J, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells improve osteoporosis through promoting osteoblast proliferation via MAPK pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(12):3962-3970.
- [25] 孙菁, 朱媛媛, 郭海英, 等. 基于 AGEs/RAGE/NF- κ B 通路探讨老年性骨质疏松症发病机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6):919-923.
- [26] WILLETT T L, PASQUALE J, GRYPAS M D. Collagen modifications in postmenopausal osteoporosis: advanced glycation endproducts may affect bone volume, structure and quality[J]. Curr Osteoporos Rep, 2014, 12(3):329-337.
- [27] OKAZAKI K, YAMAGUCHI T, TANAKA K I, et al. Advanced glycation end products (AGEs), but not high glucose, inhibit the osteoblastic differentiation of mouse stromal ST2 cells through the suppression of osterix expression, and inhibit cell growth and increasing cell apoptosis[J]. Calcif Tissue Int, 2012, 91(4):286-296.
- [28] TANAKA K I, YAMAGUCHI T, KAJI H, et al. Advanced glycation end products suppress osteoblastic differentiation of stromal cells by activating endoplasmic reticulum stress[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 438(3):463-467.
- [29] SUN Y, ZHU Y, LIU X, et al. Morroniside attenuates high glucose induced BMSC dysfunction by regulating the Glol/AGE/RAGE axis[J]. Cell Prolif, 2020, 53(8):12866.
- [30] CROFT M, SIEGEL R M. Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases[J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(4):217-233.
- [31] ZHA L, HE L, LIANG Y, et al. TNF- α contributes to postmenopausal osteoporosis by synergistically promoting RANKL-induced osteoclast formation[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102:369-374.
- [32] SHIM J H, STAVRE Z, GRAVALLESE E M. Bone loss in rheumatoid arthritis: basic mechanisms and clinical implications[J]. Calcif Tissue Int, 2018, 102(5):533-546.
- [33] LE GOFF B, BOUVARD B, LEQUERRE T, et al. Implication of IL-17 in bone loss and structural damage in inflammatory rheumatic diseases[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019:8659302.
- [34] 刘冰, 韩冰, 袁红亮, 等. 血清 IL-17、IL-23 水平对雷公藤多苷治疗类风湿关节炎的预后评估价值[J]. 西部中医药, 2023, 36(5):143-147.
- [35] KOTAKE S, UDAGAWA N, TAKAHASHI N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis[J]. J Clin Invest, 1999, 103(9):1345-1352.

收稿日期: 2024-05-23

*基金项目: 国家自然科学基金(81973886, 82374482); 广州市科技计划项目(202201011708); 广州中医药大学“双一流”与高水平大学学科协同创新团队重点项目(2021XK21)。

作者简介: 林燕平(1995—), 女, 医师。研究方向: 骨质疏松症的中医药防治。

△通讯作者: 黄宏兴(1962—), 男, 博士学位, 博士研究生导师, 博士后合作教授, 教授, 主任医师, 广东省名中医。研究方向: 骨质疏松症的中医药防治。Email: gzhhx@126.com。