

# 基于网络药理学探讨薏苡仁汤 治疗膝骨关节炎的作用机制\*

陈 财<sup>1</sup>, 曾 平<sup>2△</sup>, 刘金富<sup>2</sup>, 钱晓芬<sup>1</sup>

1 广西中医药大学研究生院, 广西 南宁 530299; 2 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023

**[摘要]** 目的:运用网络药理学方法分析薏苡仁汤治疗膝骨关节炎的作用机制。方法:利用TCMSP数据库中的药动学参数,以口服生物利用度(oral bioavailability,OB)≥30%和药物相似性(drug-likeness,DL)≥0.18筛选薏苡仁汤的潜在有效成分和作用靶点。通过DrugBank、GeneCard、OMIM、TTD和PharmGkb数据库筛选膝骨关节炎靶基因;通过R语言软件Venn分析法得到疾病与药物共同靶基因。通过Cytoscape 3.8.0软件构建成成分-靶点网络图。利用STRING平台构建蛋白-蛋白互作网络(protein-protein interactions,PPI),将得到的文本文件导入Cytoscape中,通过CytoNCA插件获取关键子网络模块。将上述交集基因通过R语言软件进行基因本体(gene ontology,GO)功能富集分析、京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)通路富集分析。结果:共筛选出薏苡仁汤有效活性成分168个,包括谷甾醇、β-谷甾醇、香叶木素、汉黄芩素、槲皮素和豆甾醇等。有效作用靶点232个,药物疾病共同靶点129个,核心靶点包括JUN、MAPK3、STAT3、MAPK1、TP53、MAPK14、MYC、ESR1、MAPK8、AKT1、RELA、IL-6、TNF和EGFR。GO富集结果表明目标靶点参与的功能主要有细胞对化学应激的反应、对氧化应激的反应和对脂多糖的反应。KEGG主要富集在IL-17信号通路和TNF信号通路。结论:薏苡仁汤可能通过多成分、多靶点和多途径对膝骨关节炎发挥治疗作用。

**[关键词]** 膝,骨关节炎;网络药理学;薏苡仁汤;作用机制

**[中图分类号]** R255.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)05-0031-07

## Network Pharmacology-based Exploration into the Treatment of Knee Osteoarthritis with Coix Seed Decoction

CHEN Cai<sup>1</sup>, ZENG Ping<sup>2△</sup>, LIU Jinfu<sup>2</sup>, QIAN Xiaofen<sup>1</sup>

1 Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530299, China;

2 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

**Abstract** Objective: To analyze the mechanism of *Yiyiren Tang* (coix seed decoction) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) using network pharmacology. Methods: Pharmacokinetic parameters of TCMSP were utilized to screen the potential active ingredients and the targets of action of the decoction with OB≥30% and DL≥0.18. DrugBank, GeneCard, OMIM, TTD and PharmGkb databases were applied to screen the genes of KOA targets; shared target genes of disease and medicine were obtained via Venn diagram of R language software. Component-target network was constructed via Cytoscape 3.8.0 software. STRING platform was used to build protein-protein interactions (PPI), the key subnetwork module was obtained via CytoNCA plug-in after the text file was introduced into Cytoscape. GO and KEGG enrichment analysis of the above intersected genes were performed via R language software. Results: A total of 168 active ingredients of the medicine have been screened, including stigmaterol, β-stigmaterol, camphor lignin, baicalin, quercetin and daucosterol, involving 232 active ingredients and 129 shared targets between medicine and disease, and the core targets contained JUN, MAPK3, and STAT3, MAPK1, TP53, MAPK14, MYC, ESR1, MAPK8, AKT1, RELA, IL-6, TNF and EGFR. GO enrichment results revealed that the targets were mainly involved in the response of cells to chemical stress, oxidative stress and lipopolysaccharide. KEGG is mainly enriched in IL-17 signaling pathway and TNF signaling pathway. Conclusion: The decoction could treat KOA possibly through multiple ingredients, multiple targets and multiple pathways.

**Keywords** knee, osteoarthritis; network pharmacology; coix seed decoction; mechanism

膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)是膝关节炎最常见的形式,是一种复杂的多因素疾病,可引起患者膝关节慢性疼痛,僵硬和肿胀<sup>[1-2]</sup>。

在美国有2700万人患有KOA,在中国60岁以上老年人中有19.4%患有KOA<sup>[3-5]</sup>。目前临床对于KOA的病因诊断不明确,年龄、性别、遗传、过度运动、职

业和体质量等被认为可以诱发或加重KOA进展。KOA病理特点多样,包括关节软骨变性破坏、软骨下骨硬化或囊性变、滑膜病变、韧带松弛、肌肉萎缩等<sup>[6]</sup>。KOA最新治疗指南的非手术治疗包括非药物和药物治疗两方面,药物治疗KOA在临床中被广泛采用<sup>[7]</sup>。部分指南明确指出常用西药如NSAIDs类药物、镇痛药和骨关节炎症状慢作用药等短期效果显著,长期服用不良反应较多<sup>[8]</sup>。

中医认为KOA属“痹症”范畴<sup>[9]</sup>。薏苡仁汤首见于《奇效良方》,主治中风手足湿浊流注疼痛,麻痹不仁,难以屈伸之证<sup>[10]</sup>。薏苡仁汤治疗KOA的作用靶点和有效成分尚不明确。因此,本研究运用网络药理学方法探索其治疗KOA的作用机制,可为薏苡仁汤临床治疗KOA提供科学依据。

## 1 研究方法

**1.1 药物有效成分筛选** 从传统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)数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmssp.php>)中搜索薏苡仁汤中全部中药;薏苡仁汤(薏苡仁、苍术、独活、羌活、当归、川芎、防风、桂枝、制川乌、麻黄、甘草、生姜)组成符合全国中医药行业高等教育“十二五”规划教材《中医内科学》规定<sup>[11]</sup>;以口服生物利用度(oral bioavailability,OB)≥30%、药物相似性(drug-likeness,DL)≥0.18为筛选条件筛选薏苡仁汤的有效成分和化合物靶点。在UniProt蛋白质数据库(<https://www.uniprot.org>)将活性化合物作用转化为标准名称。

**1.2 药物作用靶点预测** 从Uniprot数据库UniprotKB检索功能对各靶点人类基因简称进行查询转化,获取独活寄生汤中可能存在的相

关基因靶点。

**1.3 疾病基因靶点获取** 在DrugBank(<https://go.drugbank.com/>)、GeneCard(<https://gene-alacart.genecards.org/>)、OMIM(<https://www.omim.org/>)、TTD(<http://db.idrblab.net/ttd/>)和PharmGkb(<https://www.pharmgkb.org/>)数据库中以“knee osteoarthritis”为检索词进行检索,获取KOA的已知相关基因。

**1.4 疾病与药物共同靶点** 通过R语言软件中的Venn分析法将药物靶点基因与疾病靶点基因取交集,获得交集基因。

**1.5 成分与对应靶点网络构建** 将药物有效成分和靶点文件与疾病靶点基因通过perl脚本药物疾病共同靶点文件;将其导入Cytoscape3.8.0构建成分-靶点网络。

**1.6 蛋白相互网络构建** 将获得的交集基因靶点文件导入STRING数据库(<http://string-db.org/>)在线工具获得蛋白-蛋白互作网络(protein-protein interactions,PPI)。

**1.7 关键子模块获取** 将通过STRING得到的文本文件导入Cytoscape 3.8.0软件,利用CytoNCA插件进行拓扑分析,筛选关键子模块。

**1.8 GO和KEGG分析** 将疾病与药物交集基因通过R语言软件进行基因本体(gene ontology,GO)功能富集与京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)通路富集分析;以 $P < 0.05$ 筛选分析结果。

## 2 结果

**2.1 薏苡仁汤有效活性成分** TCMSP数据库中共筛选到薏苡仁汤有效活性成分199个,去除重复共获得168个有效成分,包括Mandenol、谷甾醇、 $\beta$ -谷甾醇等。见表1。

表1 薏苡仁汤药物有效活性成分

分子代码	化学成分	OB(%)	DL	中药名称
MOL001494	Mandenol	42.00	0.19	川芎、防风、麻黄、薏苡仁
MOL000359	sitosterol(谷甾醇)	36.91	0.75	川芎、防风、甘草、桂枝、羌活、薏苡仁
MOL000358	beta-sitosterol( $\beta$ -谷甾醇)	36.91	0.75	川芎、防风、甘草、桂枝、羌活、薏苡仁
MOL000173	wogonin(汉黄芩素)	30.68	0.23	苍术、防风
MOL001942	isoimperatorin(异欧前胡素)	45.46	0.23	独活、防风、羌活
MOL001941	Ammidin(欧前胡素)	34.55	0.22	独活、防风、羌活
MOL004792	nodakenin(紫花前胡苷)	57.12	0.69	独活、羌活
MOL000449	Stigmasterol(豆甾醇)	36.91	0.75	当归、麻黄、生姜、薏苡仁
MOL002644	Phellopterin(珊瑚菜素)	40.19	0.28	防风、羌活
MOL002881	Diosmetin(香叶木素)	31.14	0.27	麻黄、羌活
MOL000098	quercetin(槲皮素)	46.43	0.28	甘草、麻黄
MOL000492	(+)-catechin[(+)-儿茶素]	54.83	0.24	桂枝、麻黄
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	麻黄、生姜
MOL004328	naringenin(柚皮素)	59.29	0.21	甘草、麻黄
MOL004576	taxifolin(紫杉叶素)	57.84	0.27	桂枝、麻黄

2.2 薏苡仁汤和KOA的交集基因 通过R语言软件去除重复靶基因共获得薏苡仁汤有效靶基因232个,从DrugBank、GeneCard、OMIM、TTD和Pharm - Gkb 共获得疾病靶基因1920个;两者交集基因129个,见图1。

2.3 薏苡仁汤有效成分-作用靶标网络 薏苡仁汤“活性成分-作用靶标”网络见图2;图中蓝色方形节点为作用靶标,圆形节点为活性成分,线条代表活性成分与靶标具有对应关系。

2.4 PPI 网络 将所获取的药物疾病交集基因129个导入STRING(<https://string-db.org/>)在线软件构建PPI网络图,见图3,设置置信度>0.98,并且隐藏孤立蛋白后得到PPI网络图,共得到129种蛋白之间的互作关系。

2.5 关键子模块 将从2.4获取的文本文件导入Cytoscape 3.8.0软件通过CytoNCA插件筛选出关键子模块,见图4;JUN、丝裂原活化蛋白激酶3 (mitogen-activated protein Kinase 3,

MAPK3)、信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、MAPK1、肿瘤蛋白53(tumor protein P53, TP53)、MAPK14、MYC、雌激素受体1(estrogen receptor 1, ESR1)、MAPK8、蛋白激酶B1(serine/threonine kinase 1, AKT1)、RELA、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是关键子网络模块的核心基因。

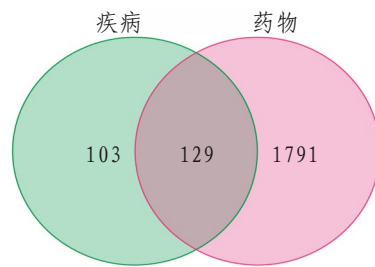


图1 药物靶点和疾病基因 Venn 图

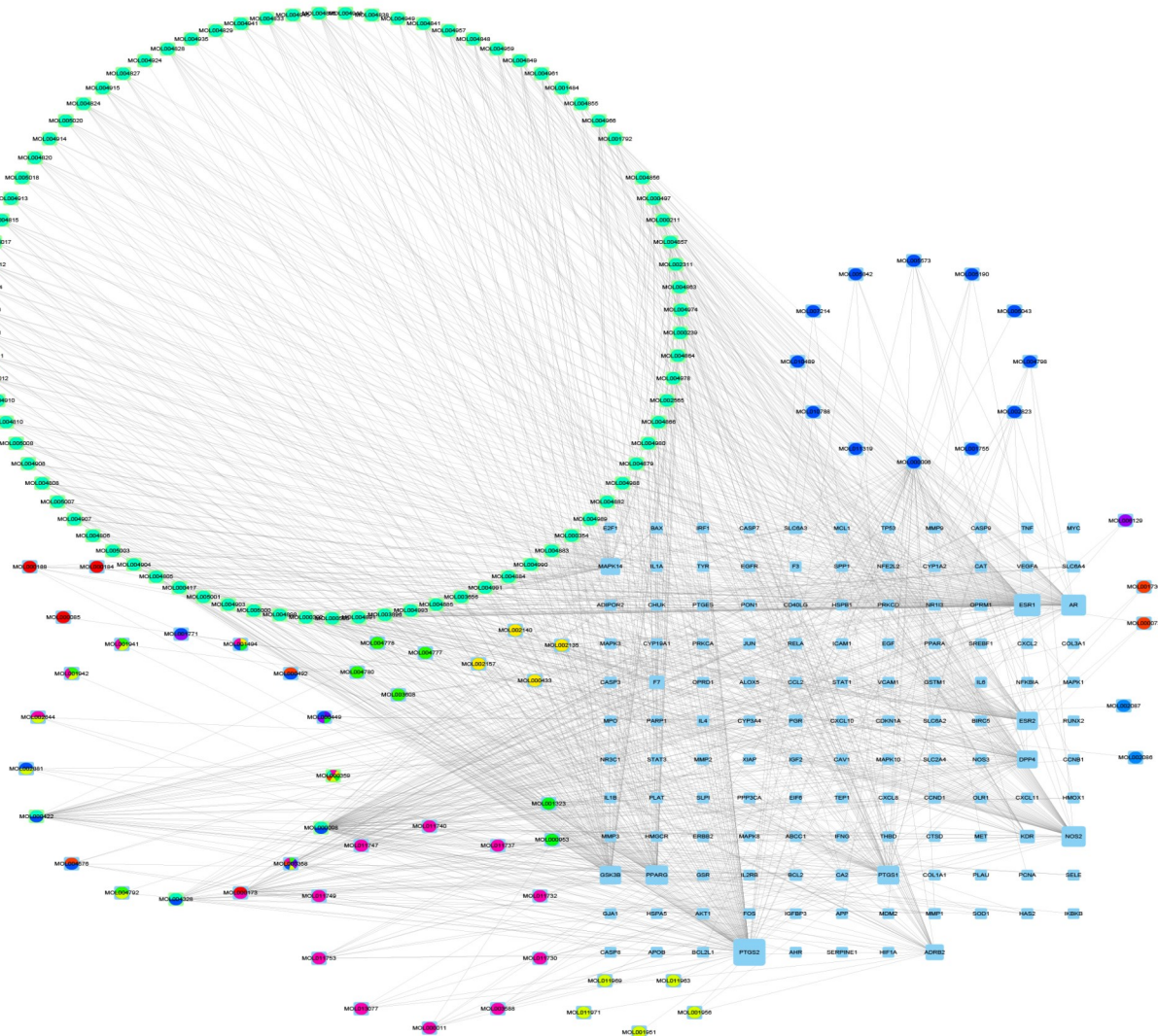


图2 薏苡仁汤有效成分-作用靶点

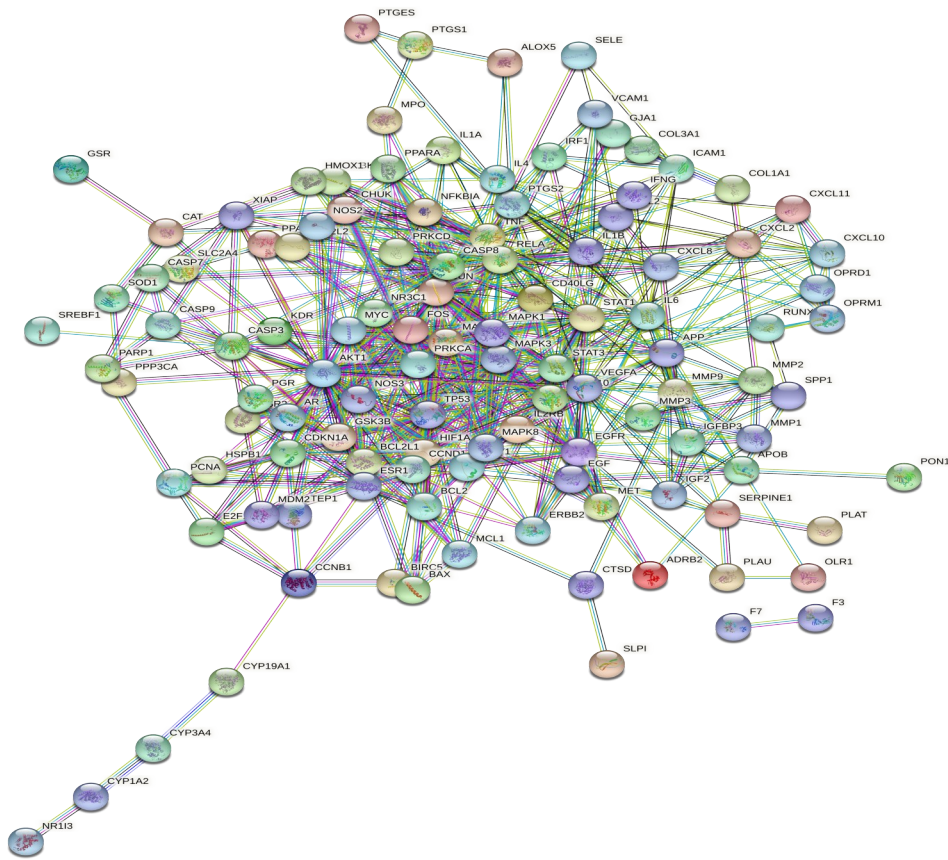


图3 PPI网络图

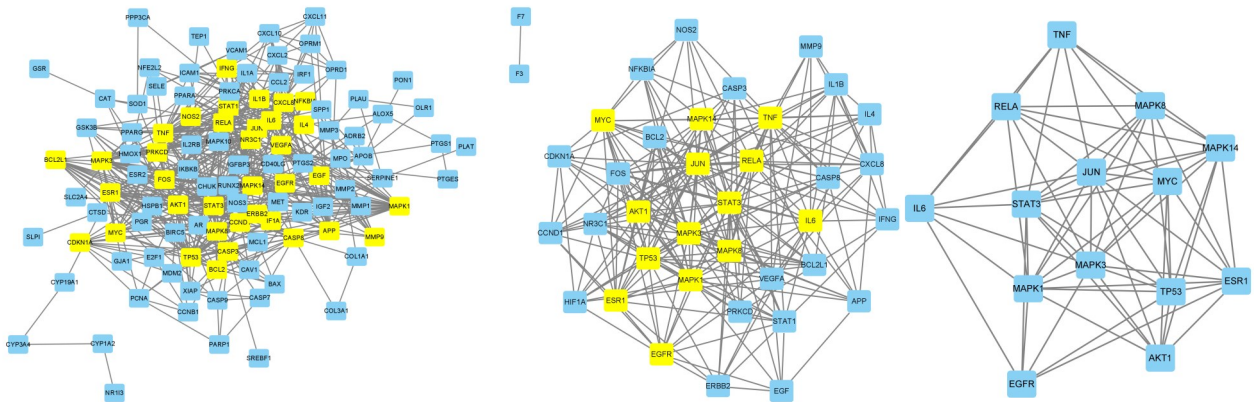


图4 关键子模块

2.6 GO生物过程富集及KEGG通路富集 将129个交集基因运用R语言软件构建GO富集通路(图5)和KEGG富集通路(图6),基于校正后P值由小到大排行。GO富集结果表明靶点基因生物学功能主要是细胞对化学应激反应、对氧化应激反应和对脂多糖的反应,见表2。KEGG主要富集在脂质和动脉粥样硬化通路、糖尿病并发症的AGE-RAGE信号通路、IL-17信号通路和TNF信号通路,见表3。

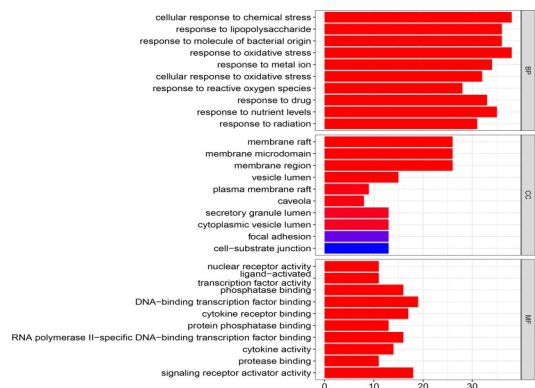


图5 GO富集通路分析

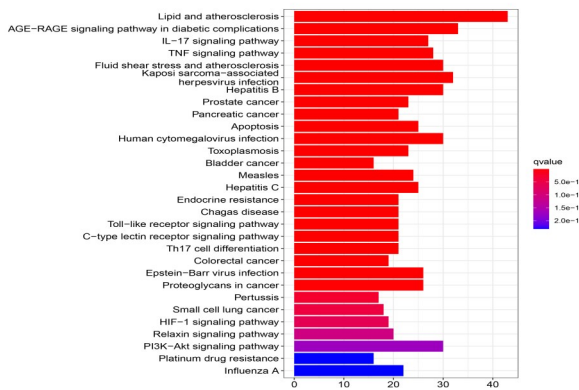


图6 KEGG富集通路分析

表2 薏苡仁汤治疗KOA药物疾病共同靶点GO分析

种类	ID	描述	校正后的P值
BP	GO:0062197	细胞对化学应激的反应	3.87859E-31
BP	GO:0032496	对脂多糖的反应	6.84127E-30
BP	GO:0002237	对细菌来源分子的反应	4.61368E-29
BP	GO:0006979	对氧化应激的反应	8.89187E-28
BP	GO:0010038	对金属离子的响应	3.28713E-26
BP	GO:0034599	细胞对氧化应激的反应	5.0871E-26
BP	GO:0000302	对活性氧的反应	3.03755E-24
BP	GO:0042493	对药物的反应	5.68308E-24
BP	GO:0031667	对营养水平的反应	6.1333E-24
BP	GO:0009314	对辐射的反应	4.50109E-20

注:基于校正后的P值由小到大排名前10

表3 薏苡仁汤治疗KOA药物疾病共同靶点KEGG分析

ID	描述	校正后的P值	数量
hsa05417	脂质和动脉粥样硬化	3.80E-35	43
hsa04933	糖尿病并发症的AGE-RAGE信号通路	2.07E-34	33
hsa04657	IL-17信号通路	4.78E-26	27
hsa04668	TNF信号通路	2.54E-25	28
hsa05418	流体剪应力与动脉粥样硬化	2.79E-25	30
hsa05167	卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染	2.43E-23	32
hsa05161	乙型肝炎	2.53E-23	30
hsa05215	前列腺癌	2.87E-20	23
hsa05212	胰腺癌	5.10E-20	21
hsa04210	细胞凋亡	2.75E-19	25

注:基于校正后的P值由小到大排名前10

### 3 讨论

KOA是一种慢性退行性关节疾病,主要病理表现是关节软骨丧失和软骨损害的进行性恶化,从而导致膝关节疼痛和功能受限<sup>[12]</sup>。KOA在所有类型的骨性关节炎(osteoarthritis,OA)中发病率最高<sup>[13]</sup>。KOA的具体病理机制和对该疾病的有效治疗仍有待进一步研究<sup>[14]</sup>。谷甾醇、 $\beta$ -谷甾醇、汉黄芩素、异欧前胡素、欧前胡素、紫花前胡苷、豆甾醇、珊瑚菜素、香叶木素、槲皮素、(+)-儿茶素、

柚皮素和紫杉叶素等是本研究发现薏苡仁汤治疗KOA的重要有效成分。有研究表明谷甾醇可靶向作用于OA的核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B)信号通路,抑制基质金属蛋白酶(matrix metal-loprotease,MMP)和环氧合酶产生,降低IL-1 $\beta$ 、IL-6表达<sup>[15]</sup>。 $\beta$ -谷甾醇可通过IL-6、TNF、前列腺素内过氧化物合成酶2(prostaglandin endoperoxide synthase 2,PTGS2)等靶点作用于IL-17、TNF和NF- $\kappa$ B等信号通路,发挥治疗OA的作用<sup>[16]</sup>。香叶木素可通过抑制NF- $\kappa$ B通路活化缓解IL-1 $\beta$ 诱导的新生大鼠OA软骨细胞凋亡和免疫反应<sup>[17]</sup>。研究发现汉黄芩素可以通过降低脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)和ATP联合刺激的巨噬细胞分泌TNF- $\alpha$ 和IL-6、炎性相关分子mRNA水平、NF- $\kappa$ B转录因子的核定位和胞内活性氧(reactive oxygen species,ROS)水平,从而减轻炎症反应<sup>[18]</sup>。槲皮素属天然黄酮类,已有研究揭示了其通过ROS调节的磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)信号通路抑制细胞炎症和凋亡<sup>[19]</sup>,豆甾醇能通过阻断NF- $\kappa$ B通路抑制损伤软骨MMP类物质及炎症因子释放<sup>[15]</sup>。

本研究发现了薏苡仁汤治疗KOA的14个核心基因,即AP-1、MAPK3、STAT3、MAPK1、TP53、MAPK14、MYC、ESR1、MAPK8、AKT1、RELA、IL-6、TNF、EGFR。JUN由多种蛋白复合物组成,参与细胞分化、增殖、凋亡等过程<sup>[20]</sup>。FISCH等<sup>[21]</sup>研究表明JUN是OA的治疗靶点。MAPK3、MAPK1、MAPK14和MAPK8均属MAPK家族成员,MAPK信号通路在OA的发病机制中起关键作用<sup>[22]</sup>。信号传导蛋白和STAT参与了多种细胞的生长、分化和凋亡,能够调控免疫反应、炎症反应<sup>[23]</sup>。颜春鲁等<sup>[24]</sup>研究表明右归丸治疗KOA可能是通过抑IL-6和STAT3的产生来抑制炎症反应,从而减少细胞外基质降解和延缓关节软骨破坏,发挥延缓关节软骨组织退变作用。CHEN等<sup>[25]</sup>研究表明TP53是牛膝在治疗OA中的重要靶标。CHEN等<sup>[26]</sup>研究发现MYC能够被鉴定为影响OA发展的枢纽基因,还有研究表明MYC可以介导关节软骨中的细胞凋亡信号,MYC可能通过microRNA的调节在OA进展中发挥重要作用<sup>[27]</sup>。而且EGFR、MAPK1、STAT3、TNF、MYC、ESR1可能是雷公藤红素治疗OA的直接靶标<sup>[28]</sup>。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)在OA的发病过程中,抑制PI3K/AKT/mTOR增加关节软骨细胞的自噬并改善大鼠骨关节炎进展<sup>[13]</sup>。EGFR可以接受表皮生长因子信号,

EGFR 缺乏会严重破坏关节软骨中的胶原纤维,降低软骨表面基质<sup>[29]</sup>。

GO 富集分析结果表明,薏苡仁汤治疗 KOA 相关靶点的生物学过程主要富集在细胞对化学应激的反应、对脂多糖的反应、对细菌来源分子的反应、对氧化应激的反应和对金属离子的响应。研究表明,LPS 刺激人巨噬细胞促进了全长骨桥蛋白(full length osteopontin, FL-OPN)合成,LPS 对巨噬细胞的刺激增加,导致基质金属蛋白酶/金属蛋白酶组织抑制因子 1(matrix metalloprotein/tissue inhibitor of metalloproteinase-1, MMP/TIMP1)失衡和 I 型胶原沉积增加<sup>[30]</sup>。骨桥蛋白也被称为分泌型磷蛋白 1(secreted phosphoprotein 1, SPP1),是一种多功能磷蛋白,由多种细胞类型分泌,如软骨细胞和成骨细胞,在 OA 中上调并诱导 MMP-13 和 II 型胶原蛋白的产生<sup>[31]</sup>。氧化应激(oxidative stress, OS)与 OA 的发病机理有关<sup>[32]</sup>,除了直接扮演 NF- $\kappa$ B 激活触发器,OS 还可损伤分子和神经节细胞,从而影响软骨细胞功能<sup>[33]</sup>。研究表明软骨细胞凋亡与 OA 严重程度之间存在相关性<sup>[34]</sup>。关节软骨缺损是 OA 关节的常见特征。

KEGG 主要富集在脂质和动脉粥样硬化通路、糖尿病并发症的 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路和 TNF 信号通路。有研究表明膝骨 OA 软骨组织中促炎细胞因子包括 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  表达水平高于正常软骨组织<sup>[35]</sup>。成骨细胞通过两个分泌因子协调骨重塑:骨保护素(osteoprotegerin, OPG)和 NF- $\kappa$ B 配体的受体激活剂(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL), IL-17 可通过抑制自噬和升高 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3(JAK2/STAT3)途径来增强成骨细胞介导的 RANKL 表达<sup>[36]</sup>, Wnt 通路上调通过成骨细胞分化,增加分解代谢酶和炎症而导致 KOA 的发生<sup>[37]</sup>。骨调节素(osteomodulin, OMD)可能是破骨细胞激活的成骨细胞的成熟标志物<sup>[38]</sup>。c-Jun NH2 末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路调控 OMD 的过程可能与 KOA 患者软骨下骨的病理变化密切相关,并参与 KOA 的发生发展<sup>[39]</sup>。TNF- $\alpha$  是 TNF 家族成员之一, TNF- $\alpha$  表达增强可以激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,并进一步促使 IL-8 分泌增加,证实了 TNF- $\alpha$  的激活能够不同程度调节细胞因子表达<sup>[40]</sup>。关节中 TNF 水平升高会导致慢性炎症,从而导致进行性骨侵蚀<sup>[41]</sup>。

综上所述,薏苡仁汤主要通过谷甾醇、 $\beta$ -谷甾醇、香叶木素、汉黄芩素、槲皮素和豆甾醇等活性

成分,调节 JUN、IL-6、STAT3 和 EGFR 等靶点的表达水平,影响 IL-17 和 TNF 等信号通路,共同发挥治疗 KOA 的作用。

#### 参考文献

- [1] XU Q, CHEN B, WANG Y, et al. The effectiveness of manual therapy for relieving pain, stiffness, and dysfunction in knee osteoarthritis: a systematic review and Meta-analysis[J]. Pain Physician, 2017, 20(4):229-243.
- [2] ZHAO X, MENG F, HU S, et al. The synovium attenuates cartilage degeneration in KOA through activation of the Smad2/3-Runx1 cascade and chondrogenesis-related miRNAs[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 22: 832-845.
- [3] NGUYEN U, ZHANG Y, ZHU Y, et al. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(11):725-32.
- [4] XIE Y, YU Y, WANG J, et al. Health-related quality of life and its influencing factors in Chinese with knee osteoarthritis[J]. Qual Life Res, 2020, 29(9): 2395-2402.
- [5] ZHANG Y, JORDAN J. Epidemiology of osteoarthritis[J]. Clin Geriatr Med, 2010, 26(3):355-69.
- [6] 邓程远, 周桂娟, 王甜甜, 等. 膝关节关节炎的物理治疗进展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(8):1756-1760.
- [7] 张金焕, 陈伊榕, 兰凯, 等. 火针、温针及电针疗法治疗膝关节关节炎有效性的网状 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(18):2945-2952.
- [8] 石淇允, 谭旭仪, 李无阴, 等. 基于网络药理学独活寄生汤治疗膝关节关节炎的分子机制[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(5):704-709.
- [9] 薛艳, 蒋鼎, 王学宗, 等. “桂枝与白芍”药对治疗膝关节关节炎的“成分-靶点”调控网络研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9):2140-2143.
- [10] 刘宜峰, 曹磊, 杨华, 等. 薏苡仁汤加减内外合治对急性痛风性关节炎湿热痹阻证炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9):75-80.
- [11] 吴勉华, 王新月. 中医内科学[M]. 9 版. 北京:中国中医药出版社, 2012:427-434.
- [12] SHI X, YU W, WANG T, et al. Electroacupuncture alleviates cartilage degradation: improvement in cartilage biomechanics via pain relief and potentiation of muscle function in a rabbit model of knee osteoarthritis[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123:109724.
- [13] WANG K, CHU M, WANG F, et al. Putative functional variants of PI3K/AKT/mTOR pathway are associated with knee osteoarthritis susceptibility[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(6):23240.
- [14] SHU Z, MIAO X, TANG T, et al. The GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling pathway is involved in HMGB1-induced chondrocyte apoptosis and cartilage matrix degradation[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(3):769-778.
- [15] 葛海雅, 邴来军, 张燕, 等. 基于网络药理学方法分析当归-

- 川芎药对治疗骨关节炎的潜在靶点和机制[J]. 中医正骨, 2020,6(9):1-8.
- [16] 付智慧,张晓川,周霖,等. 基于网络药理学探讨藤黄健骨胶囊治疗骨性关节炎的作用机制研究[J]. 现代药物与临床, 2021,36(8):1567-1576.
- [17] 鲁宏,宋俊,孟京红,等. 香叶木素通过NF- $\kappa$ B通路缓解IL-1 $\beta$ 诱导的新生大鼠骨关节炎软骨细胞凋亡和免疫反应[J]. 中国免疫学杂志, 2019,35(3):292-297.
- [18] 钱浩,王逸宁,储非凡,等. 基于网络药理学及生物信息学探讨防风治疗骨关节炎的物质基础及作用靶点研究[J]. 中国药师, 2021,24(1):16-26.
- [19] 陈兴娟,王婷婷,胡影,等. 基于网络药理学探讨化浊祛湿方预防动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021,19(19):3249-3257.
- [20] 张潇文,刘爱民,赵晶晶,等. 采用网络药理学和分子对接技术研究麻黄连翘赤小豆汤治疗湿疹的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021,46(4):894-901.
- [21] FISCH K M, GAMINI R, ALVAREZ-GARCIA O, et al. Identification of transcription factors responsible for dysregulated networks in human osteoarthritis cartilage by global gene expression analysis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018,26(11):1531-1538.
- [22] 武永利,刘娣,马晓秀,等. 温针灸对兔膝骨性关节炎模型软骨细胞中c-Jun氨基末端激酶信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017,37(11):1372-1377.
- [23] 康增平,金晶,蒋青青,等. 四神丸及其拆方对结肠炎小鼠Tfr/Tfh9/Tfh17细胞水平的影响[J]. 中国中药杂志, 2022,47(5):1300-1306.
- [24] 颜春鲁,安方玉,刘永琦,等. 右归丸经IL-6/STAT3信号通路对膝骨关节炎模型大鼠软骨组织退变的调控机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020,26(1):17-23.
- [25] CHEN Z, WU G, ZHENG R. A systematic pharmacology and *in vitro* study to identify the role of the active compounds of *Achyranthes bidentata* in the treatment of osteoarthritis [J]. Med Sci Monit, 2020,26:925545.
- [26] CHEN H, NI Q, LI B, et al. Identification of differentially expressed genes in synovial tissue of osteoarthritis based on a more robust integrative analysis method[J]. Clin Rheumatol, 2021,40(9):3745-3754.
- [27] XU Y, HUANG Y, CAI D, et al. Analysis of differences in the molecular mechanism of rheumatoid arthritis and osteoarthritis based on integration of gene expression profiles [J]. Immunol Lett, 2015,168(2):246-253.
- [28] DAI S, WANG H, WANG M, et al. Comparative transcriptomics and network pharmacology analysis to identify the potential mechanism of celastrol against osteoarthritis [J]. Clin Rheumatol, 2021,40(10):4259-4268.
- [29] 李玉鹏. 基于网络药理学的养血汤治疗膝骨关节炎的作用机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2020.
- [30] FAN C, ZHANG X, ZHANG P, et al. LPS stimulation during HCV infection induces MMP/TIMP1 imbalance in macrophages[J]. J Med Microbiol, 2020,69(5):759-766.
- [31] LIANG Q, ASILA A, DENG Y, et al. Osteopontin-induced lncRNA HOTAIR expression is involved in osteoarthritis by regulating cell proliferation [J]. BMC Geriatr, 2021,21(1):57.
- [32] GOUTAS A, SYRROU C, PAPATHANASIOU I, et al. The autophagic response to oxidative stress in osteoarthritic chondrocytes is deregulated[J]. Free Radic Biol Med, 2018,126:122-132.
- [33] D'ADAMO S, CETRULLO S, GUIDOTTI S, et al. Spermidine rescues the deregulated autophagic response to oxidative stress of osteoarthritic chondrocytes[J]. Free Radic Biol Med, 2020,153:159-172.
- [34] CHOI M C, JO J, PARK J, et al. NF- $\kappa$ B signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction[J]. Cells, 2019,8(7):734.
- [35] LIU Z, CHEN S, YANG Y, et al. MicroRNA-671-3p regulates the development of knee osteoarthritis by targeting TRAF3 in chondrocytes [J]. Mol Med Rep, 2019,20(3):2843-2850.
- [36] WANG Z, WEI Y, LEI L, et al. RANKL expression of primary osteoblasts is enhanced by an IL-17-mediated JAK2/STAT3 pathway through autophagy suppression[J]. Connect Tissue Res, 2021,62(4):411-426.
- [37] DESHMUKH V, O'GREEN A L, BOSSARD C, et al. Modulation of the Wnt pathway through inhibition of CLK2 and DYRK1A by lorecivint as a novel, potentially disease-modifying approach for knee osteoarthritis treatment [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019,27(9):1347-1360.
- [38] NINOMIYA K, MIYAMOTO T, IMAI J I, et al. Osteoclastic activity induces osteomodulin expression in osteoblasts [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007,362(2):460-466.
- [39] XU Y, GU Y, JI W, et al. Activation of the extracellular-signal-regulated kinase (ERK)/c-Jun N-terminal kinase (JNK) signal pathway and osteogenic factors in subchondral bone of patients with knee osteoarthritis [J]. Ann Transl Med, 2021,9(8):663.
- [40] 贺娟娟,颜春鲁,安方玉,等. 炎症因子与炎症因子相关信号通路在膝骨关节炎中的调控机制研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2019,5(12):1308-1311.
- [41] MIN S, WANG C, LU W, et al. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1, osteoprotegerin, and TNF- $\alpha$  in knee osteoarthritis patients [J]. Clin Rheumatol, 2017,36(10):2351-2358.

收稿日期:2022-05-02

\*基金项目:国家自然科学基金(81960876);广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY21-14)。

作者简介:陈财(1994—),男,在读硕士研究生。研究方向:四肢骨病与创伤的防治研究。

△通讯作者:曾平(1971—),女,博士学位,博士研究生导师,教授。研究方向:四肢骨病与创伤的防治研究。Email:1514815961@qq.com。