

基于网络药理学和分子对接技术分析二味杜仲汤治疗绝经后骨质疏松的作用机制

何小磊¹, 任存霞¹, 史君^{2*}

1. 内蒙古医科大学 中医学院 中医临床基础教研室, 内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古医科大学 基础医学院 生理学教研室, 内蒙古 呼和浩特 010110

摘要: **目的** 采用网络药理学和分子对接技术分析二味杜仲汤治疗绝经后骨质疏松的作用机制。**方法** 通过检索文献获取二味杜仲汤包含的活性成分, 并通过 Swiss Target Prediction 平台预测二味杜仲汤各成分作用的靶点; 使用 Drugbank、Genecards、OMIM、DisGeNET 数据库检索绝经后骨质疏松相关靶点, 将药物作用的靶点与疾病靶点进行映射得到交集基因, 使用 STRING 数据库绘制蛋白相互作用 (PPI) 网络获取网络中核心靶点, 通过 Metascape 平台进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 使用 Cytoscape3.8.2 构建“药物成分-靶点-通路”网络筛选核心成分, 利用 Vina 软件对核心靶点和核心成分进行分子对接。**结果** 共筛选到 25 种有效成分, 主要为牛蒡素 (vulgarin)、伞形花内酯 (7-hydroxycoumarin)、阿魏酸 (ferulic acid)、异绿原酸 (isochlorogenic acid C)、哈巴俄苷 (harpagoside) 等; 药物与疾病共有 278 个靶点, 核心靶点有白蛋白 (ALB)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、非受体酪氨酸激酶 (SRC) 等。二味杜仲汤涉及到的生物过程有细胞对肽的反应、细胞对激素刺激的反应、激素水平的调节、细胞对脂质的反应, KEGG 富集分析得到的通路主要有癌症通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路、类固醇激素生物合成等。**结论** 二味杜仲汤可以通过 vulgarin、7-hydroxycoumarin、ferulic acid 等成分与 ALB、TNF- α 、AKT1、等靶点产生相互作用, 调节 PI3K/Akt 信号通路、EGFR 等通路实现治疗绝经后骨质疏松的作用。

关键词: 二味杜仲汤; 绝经后骨质疏松; 网络药理学; 牛蒡素; 伞形花内酯; 阿魏酸

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)12-2707-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.005

Mechanism of Erwei Duzhong Decoction in treatment of postmenopausal osteoporosis based on network pharmacology and molecular docking technology

HE Xiao-lei¹, REN Cun-xia¹, SHI Jun²

1. Department of Clinical Basics of Traditional Chinese Medicine, School of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China

2. Department of Physiology, School of Basic Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China

Abstract: Objective To analyze the active components of Erwei Duzhong Decoction and its mechanism of action in treatment of postmenopausal osteoporosis based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active ingredients contained in Erwei Duzhong Decoction were obtained by searching literature, and the targets of Erwei Duzhong Decoction were predicted by Swiss Target Prediction platform. Drugbank, Genecards, OMIM, and DisGeNET databases were used to search for postmenopausal osteoporosis-related targets. The target of drug action was mapped to the target of disease to obtain the intersection gene. The protein interaction network was mapped using STRING database to obtain the core target in the network. Metascape platform was used for enrichment analysis of gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomics (KEGG). A drug composition - target - pathway network was constructed using Cytoscape 3.8.2 to screen core components, and Vina software was used for molecular docking of core targets and core components. **Results** A total of 25 active components were selected, which mainly include vulgarin,

收稿日期: 2022-08-12

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2020MS08109); 内蒙古医科大学善学人才项目 (ZY0201022); 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目 (202201196, 202201209)

作者简介: 何小磊, 男, 在读硕士研究生, 主要从事经方防治妇科疾病研究。E-mail: nmghxl2020@126.com

*通信作者: 史君, 女, 博士, 副教授, 从事中西医结合药理学研究。E-mail: 13948616829@163.com

7-hydroxycoumarin, ferulic acid, isochlorogenic acid C, harpagoside, etc. There are 278 targets of drugs and diseases, and the core targets are albumin (ALB), tumor necrosis factor- α (TNF- α), Serine/threonine kinase 1 (AKT1), epidermal growth factor receptor (EGFR), and non-receptor tyrosine kinase (SRC). The biological processes involved in Erwei Eucommia Decoction include cell response to peptides, cell response to hormone stimulation, hormone levels. The main pathways obtained by KEGG enrichment analysis include cancer pathway, phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway, and steroid hormone biosynthesis. **Conclusion** Erwei Duzhong Decoction can interact with ALB, TNF- α , AKT1 and other targets by vulgarin, 7-hydroxycoumarin and ferulic acid, and adjust PI3K/Akt signaling pathway, EGFR and other pathways to treat postmenopausal osteoporosis.

Key words: Erwei Duzhong Decoction; postmenopausal osteoporosis; network pharmacology; vulgarin; 7-hydroxycoumarin; ferulic acid

绝经后骨质疏松属于原发性骨质疏松, 是妇女绝经后卵巢功能衰退, 雌激素水平急剧下降, 破骨细胞的骨吸收大于成骨细胞的骨形成的一种骨代谢疾病^[1]。流行病学调查显示我国 50 岁以上人群骨质疏松患病率女性为 20.7%, 60 岁以上女性骨质疏松患病率尤为突出^[2]。随着我国人口老龄化不断加快, 绝经后骨质疏松的患病率还会不断提高。目前对于绝经后骨质疏松的治疗有雌激素、双膦酸盐等药物, 但是其不良反应较大, 容易引起血栓栓塞和胃肠道反应^[3], 所以亟需开发安全有效的治疗药物。

在内蒙古地区, 蒙医药有着较高的认可度和消费人群。而蒙医药的优势病种就有骨伤疾病。二味杜仲汤是蒙医药骨伤科常用方剂, 由蓝刺头、杜仲 2 味药组成。蓝刺头可以固骨质、接骨愈伤、清热止痛, 主治骨折、骨热、刺痛、疮疡^[4]。杜仲有补益肝肾、强筋壮骨的功效。临床研究证实二味杜仲汤对绝经后骨质疏松引起的骨痛具有很好的疗效^[5], 而动物实验也表明二味杜仲汤可提高去卵巢大鼠的离体骨骨密度、骨组织生物力学性能^[6]。但目前对于二味杜仲汤治疗绝经后骨质疏松的作用机制研究尚处于起步阶段, 本研究拟采用网络药理学方法分析二味杜仲汤中各成分作用的靶点、通路, 并预测其治疗绝经后骨质疏松的作用机制^[7], 为后续实验研究提供理论支撑。

1 资料与方法

1.1 筛选活性成分及相应靶点

通过查阅文献报道^[8]可知二味杜仲汤入血成分包含 29 种化学成分。从化合物成分数据库下载 29 种活性成分的 sdf 结构文件, 将 29 种活性成分的 sdf 文件上传到 SwissTargetPrediction 平台预测蒙药二味杜仲汤各成分作用的靶点, 以 probability > 0 作为靶点筛选标准。

1.2 查找绝经后骨质疏松相关靶点

分别在 Drugbank、Genecards、OMIM、

DisGeNET 数据库中输入关键词“postmenopausal osteoporosis”或“PMOP”检索与绝经后骨质疏松相关的疾病靶点。将二味杜仲汤作用的靶点与绝经后骨质疏松相关靶点取交集并利用在线绘图平台 Venny 2.1.0 绘制韦恩图。

1.3 蛋白相互作用 (PPI) 网络构建

使用 STRING 数据库绘制 PPI 图, 将交集靶点上传到 Multiple protein 选项中, 提交后得到 PPI 网络。下载 PPI 网络的 TSV 文件, 导入 Cytoscape3.8.2 中, 通过软件计算蛋白互作网络中度 (degree) 值, 根据 degree 值大小重新绘制 PPI 网络图, 节点颜色越深越表明其越重要。并通过 CytoHubba 插件提取网络中度值排名前 10 名的核心靶点。

1.4 基因本体 (GO) 功能富集分析、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

使用 Metascape 平台进行 GO 功能富集分析、KEGG 通路富集分析, 可阐明蒙药二味杜仲汤干预绝经后骨质疏松的靶点所涉及的生物过程 (BP)、细胞组分 (CC)、分子功能 (MF), 以及二味杜仲汤治疗绝经后骨质疏松潜在的信号通路。

1.5 药物“成分-靶点-通路”网络的构建

构建交集基因与富集通路的相互作用网络以及药物成分与交集基因的相关网络并分别上传到 Cytoscape 3.8.2 中, 利用 Merge 工具合并 2 个网络, 构建“成分-靶点-通路”网络, 计算网络中节点 degree 值, 判断网络中二味杜仲汤干预绝经后骨质疏松的主要活性成分。

1.6 分子对接

首先从 TCMSp 数据库下载中药小分子的 mol2 格式文件, 从 RCSB PDB 数据库下载靶蛋白的结构图, 在 PyMOL2.2 中去除蛋白的水分子和共结晶化合物。把中药小分子, 蛋白三维结构导入到 AutoDockVina1.2.0 并全部转换为 pdbqt 格式, 进行分子对接。

2 结果

2.1 蒙药二味杜仲汤的主要活性成分及靶点

通过查阅文献^[8]可知二味杜仲汤含药血清中共有 29 种药物活性成分, 使用 SwissTargetPrediction 平台筛选蒙药二味杜仲汤 29 种活性成分作用的靶点, 剔除没有匹配到靶点的 4 种成分, 共得到 25 种有效成分, 以及 278 个靶点, 见表 1。

表 1 蒙药二味杜仲汤主要活性成分

Table 1 Ingredient list of Mongolian medicine Erwei Duzhong Decoction

编号	有效成分	化学式	来源
DZ1	geniposidic acid	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀	杜仲
DZ2	3,4-dihydroxyphenylpropionic acid	C ₉ H ₁₀ O ₄	杜仲
DZ3	isomangiferin	C ₁₉ H ₁₈ O ₁₁	杜仲
DZ4	eucommiol	C ₉ H ₁₆ O ₄	杜仲
DZ5	baicalin	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	杜仲
DZ6	aucubin	C ₁₅ H ₂₂ O ₉	杜仲
DZ7	deacetyl asperulosidic acid	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁	杜仲
DZ8	catalpol	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀	杜仲
DZ9	pinoresinol diglucoside	C ₃₂ H ₄₂ O ₁₆	杜仲
LCT1	syringin	C ₁₇ H ₂₄ O ₉	蓝刺头
LCT2	3-hydroxycinnamic acid	C ₉ H ₈ O ₃	蓝刺头
LCT3	7-hydroxycoumarin	C ₉ H ₆ O ₃	蓝刺头
A	2,5-dihydroxy benzoic acid	C ₇ H ₆ O ₄	杜仲、蓝刺头
B	3,4-dihydroxybenzoic acid	C ₇ H ₆ O ₄	杜仲、蓝刺头
C	vulgarin	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	杜仲、蓝刺头
D	kaempferol-3-glucoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	杜仲、蓝刺头
E	isochlorogenic acid C	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	杜仲、蓝刺头
F	isochlorogenic acid A	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	杜仲、蓝刺头
G	isochlorogenic acid B	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	杜仲、蓝刺头
H	ferulic acid	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	杜仲、蓝刺头
I	3,4-dihydroxycinnamic acid	C ₉ H ₈ O ₄	杜仲、蓝刺头
J	cryptochlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	杜仲、蓝刺头
K	chlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	杜仲、蓝刺头
L	[1R-(1α,3α,4α,5β)]-3-[[3-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-oxoallyl]oxy]-1,4,5-trihydroxycyclohexanecarboxylic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	杜仲、蓝刺头
M	harpagoside	C ₁₈ H ₂₀ O ₆	杜仲、蓝刺头

2.2 绝经后骨质疏松相关的疾病靶点

在 Drugbank、Genecards、OMIM、DisGeNET 数据库共计得到 1 299 个与绝经后骨质疏松相关的疾病靶点, 利用 Venny 2.1.0 平台对疾病基因与二味杜仲汤的靶点进行映射, 得到交集基因 138 个, 见图 1。

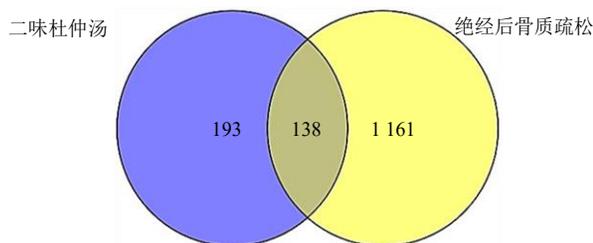


图 1 交集靶点

Fig. 1 Intersection target

2.3 PPI 网络

将交集基因上传到 STRING 数据库, 得到 PPI 网络, 使用 Cytoscape 3.8.2 进一步分析 PPI 网络, 根据连接 degree 值重新绘制 PPI 网络图, 节点越大颜色越深表明 degree 值越大, 则该节点在网络中越重要, 见图 2、3。通过 CytoHubba 插件分析网络中关键子网络, 根据 degree 值大小, 得到排名前 10 名的靶点, 见图 4。网络中核心靶点主要涉及丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1)、非受体酪氨酸激酶 (SRC)、表皮生长因子受体 (EGFR)、肿瘤坏死因子 (TNF)。

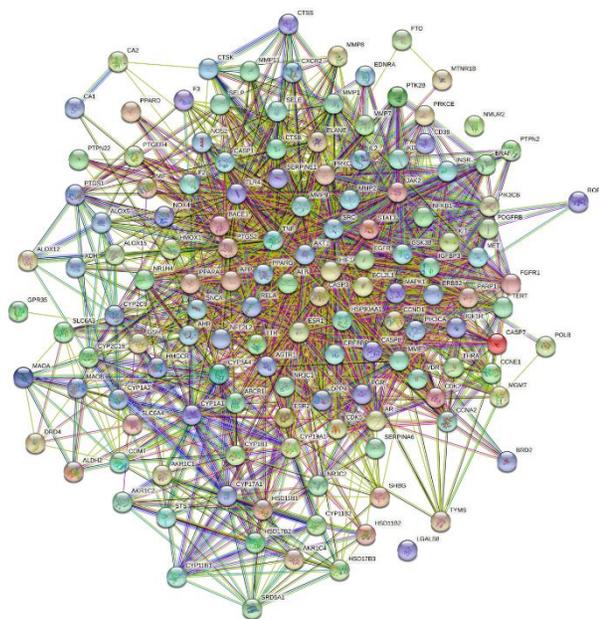


图 2 STRING 数据库所得 PPI 网络

Fig. 2 PPI network obtained from STRING database

2.4 GO 功能富集、KEGG 通路富集分析

使用 Metascape 平台进行 GO 功能富集分析、KEGG 通路富集分析, 并通过在线绘图工具微生信 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制条形图与气泡图。如图 5 所示, 二味杜仲汤干预绝经后骨质疏松参与的 BP 有细胞对肽的反应 (cellular response

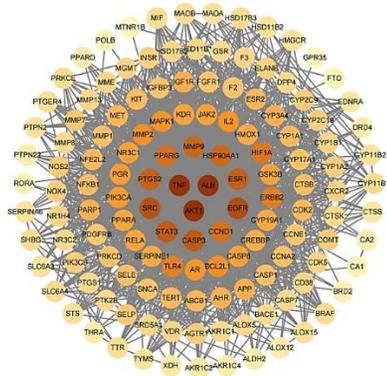


图 3 Cytoscape 3.8.2 分析所得 PPI 网络
Fig. 3 PPI network of Cytoscape 3.8.2 analysis

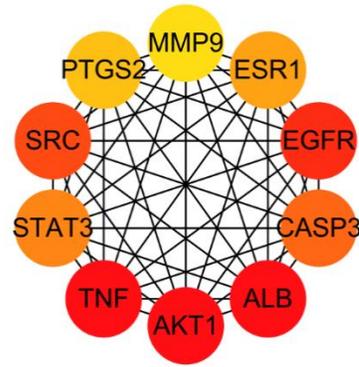


图 4 核心靶点网络
Fig. 4 Core target network

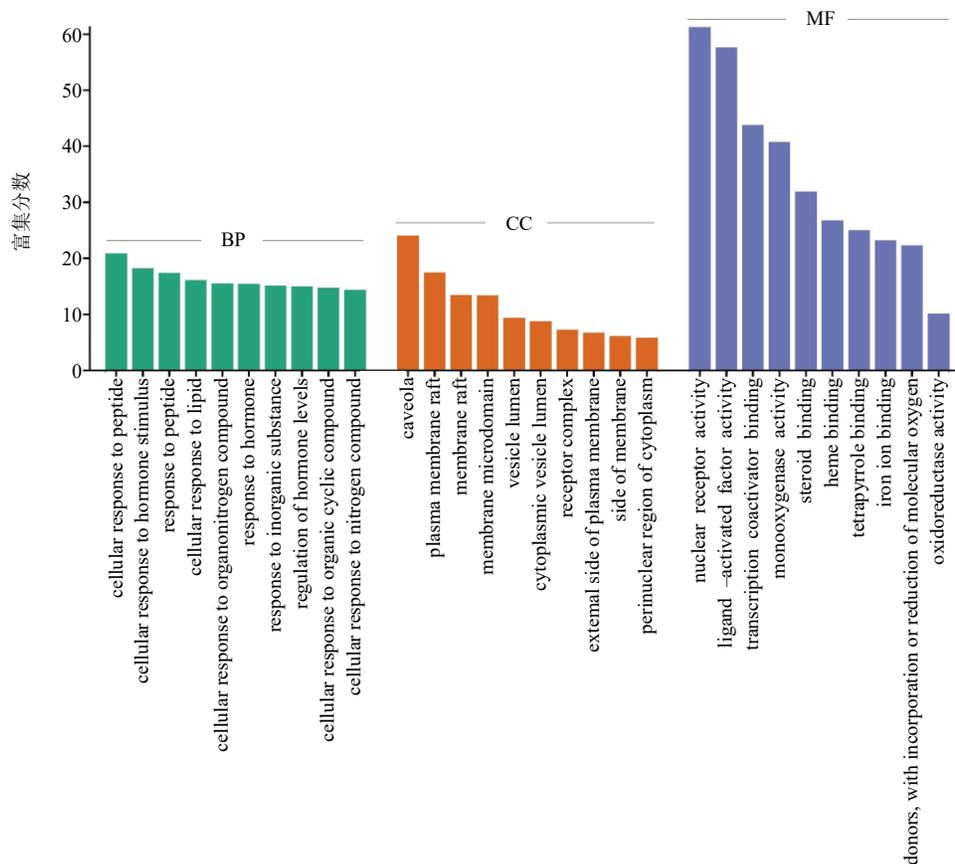


图 5 GO 功能富集分析图
Fig. 5 GO enrichment analysis

to peptide)、细胞对激素刺激的反应 (cellular response to hormone stimulus)、激素水平的调节 (regulation of hormone levels)、细胞对脂质的反应 (cellular response to lipid); CC 主要有小窝 (caveola)、膜筏 (membrane raft)、质膜筏 (plasma membrane raft) 等; MF 主要有核受体活性 (nuclear receptor activity)、配体激活的转录因子活性 (ligand-activated transcription factor activity)、类固

醇结合 (steroid binding) 等。

通过 Metascape 对二味杜仲汤干预绝经后骨质疏松的基因进行 KEGG 通路富集分析, 共获得 179 条通路, 显著性最大的前 20 条通路见图 6, 可以发现主要集中于癌症通路 (pathways in cancer)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路 (PI3K-Akt signaling pathway)、表皮生长因子受体信号通路 (EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance) 等。

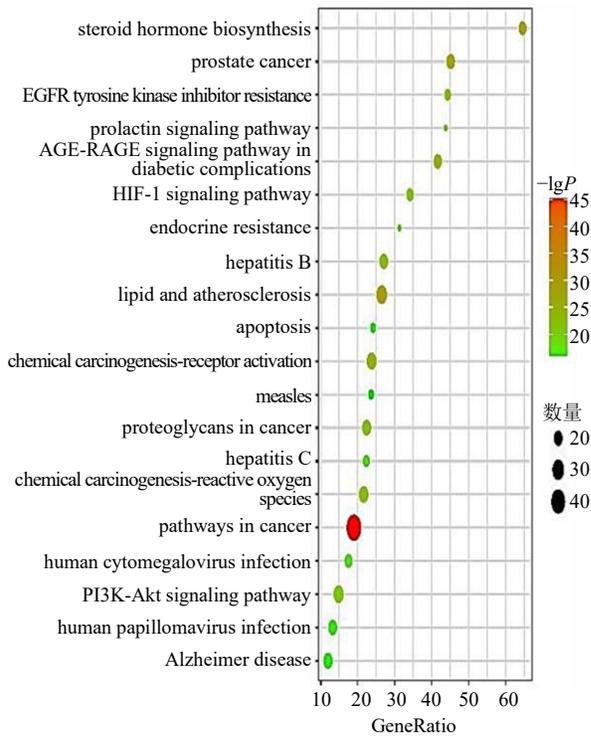


图 6 KEGG 富集分析

Fig. 6 KEGG pathway enrichment analysis

2.5 二味杜仲汤“药物成分-靶点-通路”网络

使用 Cytoscape 3.8.2 绘制二味杜仲汤“药物成分-靶点-通路”网络图，节点越大颜色越深表明其对绝经后骨质疏松的作用越大。可以发现在网络中，每个成分对应多个靶点，每个靶点又与多个活性成分相互作用，表明二味杜仲汤通过多成分、多靶点、多通路干预绝经后骨质疏松，见图 7。

通过 Cytoscape 3.8.2 中内置的 Analyze Network 工具分析各节点网络拓扑学参数，排名最高的活性成分是牛蒡素 (vulgarin)、伞形花内酯 (7-hydroxycoumarin)、阿魏酸 (ferulic acid)、异绿原酸 C (isochlorogenic acid C)、哈巴俄昔 (harpagoside)，这 5 种活性成分可能是二味杜仲汤治疗绝经后骨质疏松的主要成分。

2.6 分子对接

将“成分-靶点-通路”网络中排名前 5 名的活性成分 vulgarin、7-hydroxycoumarin、ferulic acid、isochlorogenic acid C、harpagoside 与 PPI 网络中排名前 5 位的靶点白蛋白 (ALB)、TNF- α 、AKT1、EGFR、SRC 分别进行分子对接。结果显示，所选活性成分与靶点均对接成功，结合能越小，表明结合越稳定，本研究将结合能制作为热图 (图 8) 并对

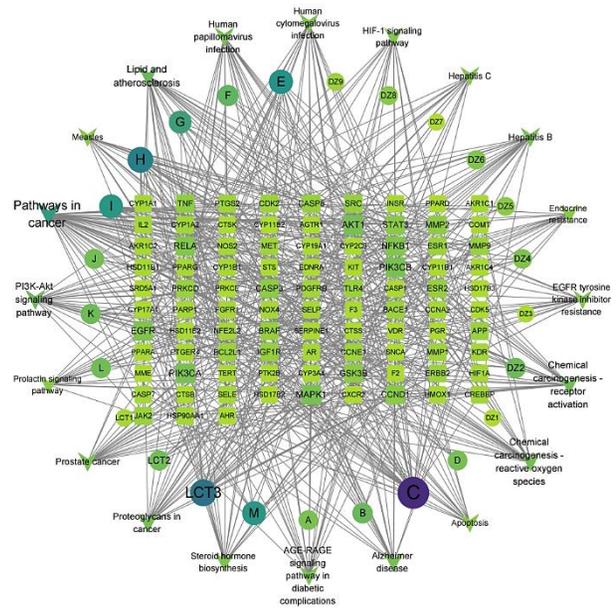


图 7 药物成分-靶点-通路网络

Fig. 7 Drug component-target-pathway network

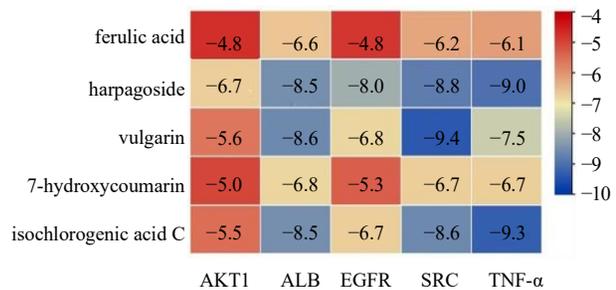


图 8 分子对接热图

Fig. 8 Molecular docking heatmap

每种成分最好的对接结果做图 (图 9)。

3 讨论

绝经后骨质疏松是女性绝经后容易罹患的一种代谢性疾病，治疗不及时容易导致骨折发生，严重影响患者的生活质量。目前针对绝经后骨质疏松的治疗药物长期服用均有较大不良反应，所以研究并开发传统中蒙医药中治疗骨伤疾病的经典方剂是解决这一问题的有效途径之一。通过“成分-靶点-通路”网络可知，二味杜仲汤中的核心成分主要有 vulgarin、7-hydroxycoumarin、ferulic acid、isochlorogenic acid C、harpagoside 等。实验研究表明，阿魏酸可以通过激活骨形态生成蛋白信号通路 (BMP/Smads pathway) 改善去卵巢大鼠骨丢失^[9]；伞形花内酯可以通过降低破骨细胞分化中的核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路保护骨质^[10]。

通过对 PPI 网络分析发现，degree 值排名靠前

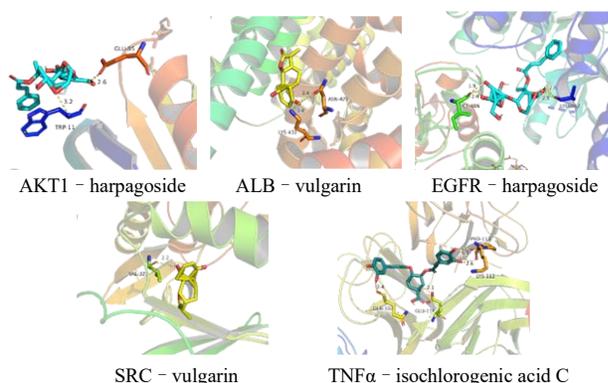


图 9 分子对接模式图

Fig. 9 Molecular docking model diagram

的靶点有 $TNF\alpha$ 、AKT1、EGFR 等。研究发现慢性炎症会导致骨质疏松的发生，绝经后妇女体内雌激素水平下降可以升高 $TNF\alpha$ 水平，进而增加破骨细胞以及骨吸收，导致绝经后骨质疏松^[11-12]。AKT1 是 AKT 家族的成员，AKT 在成骨细胞的增殖和分化中起着重要作用^[13]，研究发现敲除小鼠的 AKT1、AKT2 基因后，小鼠出现骨化延迟的情况^[14]。EGFR 是表皮生长因子受体家族成员之一，研究表明四物汤可以提高小鼠胚胎成骨细胞的增殖，这可能与提高 EGFR 表达有关^[15]。二味杜仲汤可能通过调控这些靶点治疗绝经后骨质疏松。

靶标与成分进行分子对接，结合能越小则表明二者对接效果越好，一般以结合能 ≤ -5.0 kJ/mol 作为分子对接评价标准^[16]，通过对排名前 5 位的成分与 PPI 网络中排名前 5 位的靶点进行分子对接，结果显示大部分成分与靶点的结合能均 ≤ -5.0 kJ/mol，表明 vulgarin、7-hydroxycoumarin、ferulic acid、isochlorogenic acid C、harpagoside 这 5 种核心成分能够有效地结合相关靶点来治疗骨质疏松。

通过 KEGG 通路富集分析，可以发现二味杜仲汤主要通过调控 PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路、EGFR 信号通路来治疗绝经后骨质疏松。PI3K-Akt 信号通路的激活与抑制可以引起许多与骨组织相关的信号分子的变化^[17]。研究显示，PI3K-Akt 信号通路参与调控破骨细胞和成骨细胞的增殖、分化、凋亡^[18]，中药复方鹿角胶丸可以通过调控 PI3K-Akt 信号通路促进破骨细胞的凋亡，达到改善骨质疏松的目的^[19]。HIF-1 信号通路主要调控骨微环境血管的生成^[20]，有助于骨骼的生长。动物实验表明，上调小鼠骨内膜骨祖细胞内 EGFR 信号通路可以延缓衰老，减轻皮质骨退行性变^[21]。

综上所述，可以发现蒙药二味杜仲汤主要通过 vulgarin、7-hydroxycoumarin、ferulic acid 等成分调控 PI3K-Akt 信号通路、EGFR 信号等通路来治疗绝经后骨质疏松，这些预测结果也为后续动物实验、细胞实验提供了理论指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李冠慧, 李灿东, 李西海, 等. 雌激素调控绝经后骨质疏松症骨吸收-骨形成耦联失衡的机制 [J]. 中医正骨, 2016, 28(2): 36-40.
- [2] 刘晨, 李兴勇, 姚兴璋, 等. 绝经后骨质疏松症的流行病学概况及发病机制研究进展 [J]. 中医正骨, 2018, 30(3): 52-55.
- [3] Migliario M, Mergoni G, Vescovi P, *et al.* Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in osteoporosis patients: Report of delayed diagnosis of a multisite case and commentary about risks coming from a restricted ONJ definition [J]. *Dent J*, 2017, 5(1): 13.
- [4] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草·蒙药卷 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 385-386.
- [5] 刘晋. 蒙药二味杜仲汤治疗绝经后骨质疏松症骨痛的临床研究 [J]. 中国民族医药杂志, 2016, 22(8): 18-19.
- [6] 董重阳, 刘岩, 高小明, 等. 蒙药二味杜仲汤对去卵巢大鼠骨代谢无机元素影响的实验研究 [J]. 内蒙古医学院学报, 2010, 32(S1): 4-7.
- [7] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [8] 田显庭, 董馨, 张秀艳, 等. 基于 HPLC-Q-Exactive MS/MS 的二味杜仲汤血浆成分研究 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2022, 44(1): 1-7.
- [9] 胡旭峰. 阿魏酸治疗对去卵巢雌性大鼠骨量流失的保护作用机制研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(2): 229-233.
- [10] Wu G, Nie W, Wang Q, *et al.* Umbelliferone ameliorates complete Freund adjuvant-induced arthritis via reduction of NF- κ B signaling pathway in osteoclast differentiation [J]. *Inflammation*, 2021, 44(4): 1315-1329.
- [11] 夏婷, 李双庆. 炎症相关骨质疏松症的发病机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 117-120.
- [12] D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, *et al.* Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulating T cells activity: A key mechanism in osteoporosis [J]. *Bone*, 2008, 43(1): 92-100.
- [13] 杜娟. 雌激素和氧化应激通过过氧化物还原酶 1 型调控成骨细胞功能及相关通路的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2018.

- [14] Peng X D, Xu P Z, Chen M L, *et al.* Dwarfism, impaired skin development, skeletal muscle atrophy, delayed bone development, and impeded adipogenesis in mice lacking Akt1 and Akt2 [J]. *Genes Dev*, 2003, 17(11): 1352-1365.
- [15] 崔丽霞, 石丹宁, 焦世红, 等. 基于 G 蛋白偶联雌激素受体介导的 EGFR/PI3K 途径探讨四物汤对 MC3T3-E1 细胞增殖的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(11): 923-933.
- [16] 邓燕君, 刘博文, 贺楨翔, 等. 基于网络药理学和分子对接法探索藿香正气口服液预防新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 活性化合物研究 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1113-1122.
- [17] 陈亚辉, 龚忠勤, 崔燎. PI3K/Akt 信号通路在骨质疏松病理过程中的作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(3): 356-360.
- [18] 史东梅, 董明, 陆颖, 等. PI3K/Akt 信号通路与骨破坏: 问题与机制 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(23): 3716-3722.
- [19] 于冬冬, 赵丹阳, 姚啸生. 中药复方鹿角胶丸通过 PI3-K/AKT 信号通路调节破骨细胞凋亡 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(7): 874-878.
- [20] 张士花, 元宇, 邹军. 低氧诱导因子 1 α 调控骨代谢和骨微环境血管生成的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(8): 1201-1206.
- [21] 刘冠峤. EGFR 信号通路在年龄相关性皮质骨疏松中的作用 [D]. 广州: 南方医科大学, 2021.

[责任编辑 高源]