

基于网络药理学和分子对接预测覆盆子治疗绝经后骨质疏松的作用机制

何芳, 余学英, 李思齐*

十堰市太和医院 湖北医药学院附属医院 药学部, 湖北 十堰 442000

摘要: 目的 基于网络药理学和分子对接研究覆盆子作用于绝经后骨质疏松的成分、靶点及作用机制。方法 利用 TCMSP、GeneCards、OMIM、TTD、DisGeNET 等数据库并查询文献报道资料收集覆盆子的活性成分及靶点、疾病靶点, 采用 String 数据库和 Cytoscape 软件对活性成分-靶点和绝经后骨质疏松靶点的蛋白相互作用 (PPI) 网络进行构建, 通过 R Studio 软件进行基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路的富集分析, 对预测结果进行分子对接验证。结果 共筛选出覆盆子有效成分 16 个, 其中包括 β -谷甾醇、熊果酸、覆盆子素 A、谷甾醇、覆盆子素 B、鞣花酸、齐墩果酸等为覆盆子作用于绝经后骨质疏松的核心成分, 筛选出白蛋白 (ALB)、酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (CASP3)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、雌激素受体 α (ESR1)、Harvey 肉瘤病毒癌基因同源物 (HRAS)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、有丝分裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14) 等核心靶点, 并富集得到多条 GO 功能和 KEGG 通路, 如化学致癌-受体激活、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、脂质与动脉粥样硬化、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、癌症中的蛋白多糖等, 且分子对接结果良好。结论 覆盆子可能通过多个成分、多个靶点、多条信号通路发挥治疗绝经后骨质疏松的作用。

关键词: 覆盆子; 绝经后骨质疏松; 网络药理学; β -谷甾醇; 熊果酸; 覆盆子素 A; 谷甾醇; 鞣花酸; 齐墩果酸

中图分类号: R285; R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)07-1622-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.010

Mechanism of *Rubi Fructus* in treatment of postmenopausal osteoporosis based on network pharmacology and molecular docking

HE Fang, YU Xue-ying, LI Si-qi

Department of Pharmacy, Taihe Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Abstract: Objective To study the components, targets, and mechanism of *Rubi Fructus* in treatment of postmenopausal osteoporosis by network pharmacology and molecular docking. **Methods** Active components, component targets, and disease targets of *Rubi Fructus* were collected by using TCMSP, GeneCards, OMIM, TTD, and DisGeNET databases and seeking the literature data. The drug active components - target network and the interaction network of postmenopausal osteoporosis targets were constructed using String database and Cytoscape software. The enrichment analysis of GO and KEGG pathways was performed using the CludterProfiler package in R Studio software. Finally, the prediction results were verified by molecular docking. **Results** A total of 16 active components of *Rubi Fructus* were screened, including β -sitosterol, ursolic acid, rubusin A, sitosterol, rubusin B, ellagic acid, and oleanolic acid, which were the core components of *Rubi Fructus* in treatment of postmenopausal osteoporosis. Core targets such as ALB, SRC, CASP3, MMP-9, ESR1, HRAS, PPARG, MAPK1, and MAPK14 were screened. Several GO functions and KEGG pathways were enriched, such as chemical carcinogenic-receptor activation, PI3K-Akt signaling pathway, lipids and atherosclerosis, MAPK signaling pathway, proteoglycan in cancer, etc., and the molecular docking results were good. **Conclusion** *Rubi Fructus* can treat postmenopausal osteoporosis through multiple components, multiple targets and multiple signaling pathways.

Key words: *Rubi Fructus*; postmenopausal osteoporosis; network pharmacology; β -sitosterol; ursolic acid; rubusin A; sitosterol; ellagic acid; oleanolic acid

收稿日期: 2023-03-04

基金项目: 十堰市太和医院科研项目 (2016JJXM013)

作者简介: 何芳, 女, 本科, 主管药师, 研究方向为武当特色中药研究。E-mail: hefangth@163.com

*通信作者: 李思齐, 女, 硕士, 药师, 研究方向为骨质疏松研究。E-mail: lisiqith@163.com

绝经后骨质疏松症是由于绝经后雌激素缺乏,加之遗传、营养等因素引起的骨退行性慢性代谢性疾病,属于原发性骨质疏松的一种^[1]。50~79 岁女性绝经后骨质疏松症发病率为 67.3%^[2],随之而来的高医疗保健费用、身体残疾、生活质量降低等问题日益突出。且随年龄的增长,该病发病率越高,故骨质疏松症及其并发症的预防成为一个主要的公共卫生问题。

覆盆子首载于《神农本草经》中,为蔷薇科植物华东覆盆子 *Rubus chingii* Hu 的干燥果实,具有益肾固精缩尿、养肝明目功效,亦是营养丰富的黄金水果,是一种药食同源的药材。覆盆子含有黄酮类(山柰酚-3-O-芸香糖苷、覆盆子素 A、覆盆子素 B、槲树苷等)、酚酸类(鞣花酸、抗坏血酸、没食子酸等)、香豆素类(七叶内酯等)等成分。覆盆子具有抗骨质疏松、抗衰老^[3]、抗癌^[4]、抗炎、降糖以及调血脂等活性^[5-6]。随着人们养生观念的转化,抗骨质疏松疗效被现代学者关注较多。如覆盆子水煎液高、中、低剂量组(6、3、1.5 g/kg)可显著降低血清中骨钙素水平,增高骨力学强度与骨密度,改善骨质中的钙流失,升高血 Ca^{2+} 水平、降低血 P 水平,使血中 Ca^{2+} 与 P 保持一个恒定的比值,增强骨密度^[7];覆盆子中的覆盆子素 A 和覆盆子素 B 能抑制破骨细胞活性^[8]。覆盆子复方骨痿 I 号方^[9]、益肾复原方^[10]、龟鹿补肾胶囊^[11]等均可用于骨质疏松症的治疗。但覆盆子对绝经后骨质疏松治疗的作用机制,本研究拟采用网络药理学和分子对接的方法对覆盆子治疗骨质疏松的成分、靶点、通路及作用机制进行预测,以期更好的开发利用覆盆子。

1 资料与方法

1.1 覆盆子活性成分及成分靶点的筛选

在 TCMSP 数据库中以“覆盆子”为关键词进行搜索,并以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 作为筛选标准,获取符合条件的活性成分。同时,查询中国知网、万方、PubMed 等数据库,补充覆盆子治疗骨质疏松的成分。使用 ChemBioDraw 软件绘制活性成分结构,保存为 mol2 格式文件,导入到 PharmMapper 平台,进行靶点的反向预测,获取成分靶点。并取 Z-score 较大的 50 个靶点作为覆盆子活性成分的潜在作用靶点。

1.2 绝经后骨质疏松相关靶点的收集

在 GEO 数据库以“postmenopausal osteoporosis”为关键词,物种为“Homo sapiens”,获取相关基因

矩阵数据文件。并以 $P < 0.01$ 和 $|\log_2 \text{FC}| > 1.0$ 筛选差异基因,绘制火山图。依据 GeneCards、DisGeNET、OMIM、TTD 数据库,以“postmenopausal osteoporosis”为关键词进行检索,筛选条件为“Homo sapiens”,Relevance score ≥ 10 (GeneCards)、GDA score ≥ 0.3 (DisGeNET)^[12],获得绝经后骨质疏松症相关的靶点信息。将 GEO 数据库差异基因与绝经后骨质疏松症相关的靶点信息合并去重,即为绝经后骨质疏松症疾病靶点。

1.3 蛋白相互作用(PPI)网络图的构建

利用 Cytoscape 3.7.2 和 STRING 11.5 软件,对上述收集到的活性成分与 1.2 项下交集部分的靶点进行可视化网络图和靶点相互联系的网络图的构建,获取主要活性成分和核心基因靶点。

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

利用 R Studio 软件,以 $P < 0.05$ 为标准,进行 GO 富集分析和 KEGG 代谢通路分析,绘制相应的网络图。

1.5 分子对接验证

从 TCMSP 数据库、PubChem 数据库以及 PDB 数据库获得覆盆子活性成分的三维结构信息、靶蛋白的三维结构;并利用 AutodockTools 1.5.6 软件对小分子和靶蛋白进行分子对接,采用 pymol 软件对接结果进行验证。

2 结果

2.1 覆盆子的活性成分

以 OB $\geq 30\%$, DL ≥ 0.18 为筛选条件,从 TCMSP 中筛选出符合条件的有 7 个活性成分,根据文献报道^[8, 13-22]查找出 9 个覆盆子有效成分,最终得到覆盆子的潜在活性成分 16 个,见表 1。

2.2 靶点的收集

GEO 筛选数据集中,选择 GSE230665 作为研究数据集,该数据集包含 12 例绝经后骨质疏松症及 3 例健康志愿者,利用 GEO 2R 工具筛选、整理后得差异基因 7 710 个,其中上调基因 7 690 个,下调基因 20 个,见图 1。从 TCMSP 数据库中检索到 237 个覆盆子成分相关的靶点,从 GeneCards、DisGeNET、OMIM、TTD 数据库中分别检索到绝经后骨质疏松症相关靶点 1 225、308、45、36 个。删除相同靶点,获得绝经后骨质疏松症靶点 1 336 个。将绝经后骨质疏松症靶点与活性成分靶点取交集,获得覆盆子治疗绝经后骨质疏松症潜在靶点 63 个。

表 1 覆盆子活性成分

Table 1 Active ingredients in *Rubus idaeus*

编号	成分英文名称	成分中文名称	OB/%	DL
C1	ellagic acid	鞣花酸	43.06	0.43
C2	ammidin	欧前胡素	34.55	0.22
C3	β -sitosterol	β -谷甾醇	36.91	0.75
C4	sitosterol	谷甾醇	36.91	0.75
C5	kaempferol	山柰酚	41.88	0.24
C6	fupenzic acid	覆盆子酸	51.16	0.72
C7	quercetin	槲皮素	46.43	0.28
C8	isoquercetin	异槲皮苷	1.86	0.77
C9	quercitrin	槲皮苷	4.04	0.74
C10	oleanolic acid	齐墩果酸	29.02	0.76
C11	ursolic acid	熊果酸	17.70	0.75
C12	hyperoside	金丝桃苷	6.94	0.77
C13	astragalin	紫云英苷	14.03	0.74
C14	catechin	儿茶素	54.83	0.24
C15	rubusin A	覆盆子素 A	—	—
C16	rubusin B	覆盆子素 B	—	—

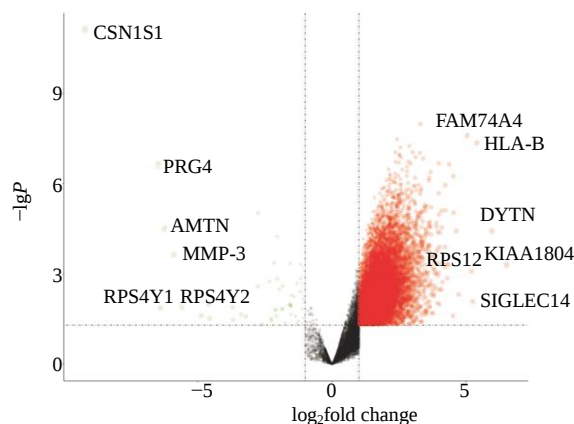


图 1 差异基因火山图

Fig. 1 Differential gene volcano map

2.3 PPI 网络图制作及分析

利用 Cytoscape 3.6.0 软件, 构建了覆盆子活性成分与靶点的可视化网络图, 见图 2。从结果可知, 活性成分的平均 degree 值是 12, 其中 β -谷甾醇、熊果酸、覆盆子素 A、谷甾醇、覆盆子素 B、鞣花酸、齐墩果酸的 degree 值均大于 12, 分别为 20、18、17、15、15、14、14, 推测这 7 个成分是与绝经后骨质疏松症靶点作用较大的活性成分。

利用 STRING 11.0 软件, 绘制 77 个靶点的 PPI 网络, 见图 3。从靶点 PPI 网络图及数据结果可知, 绝经后骨质疏松症靶点的平均 degree 值是 14, 白蛋白 (ALB)、酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (CASP3)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、雌激素受体 α (ESR1)、Harvey 肉瘤病

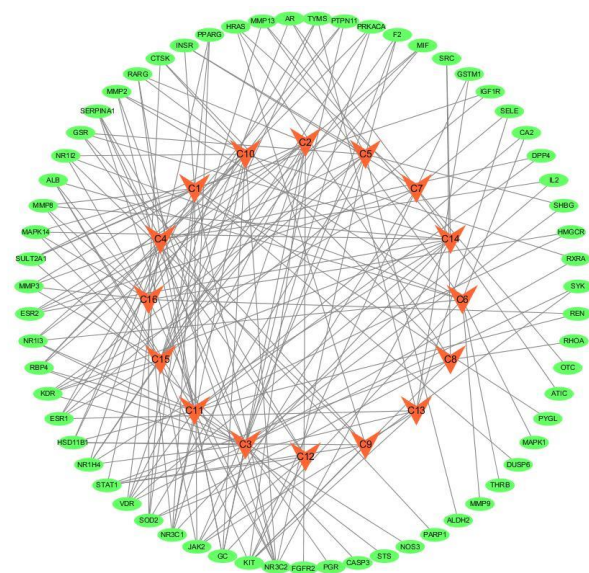


图 2 活性成分与靶点的网络图

Fig. 2 Network diagram of active ingredients and targets

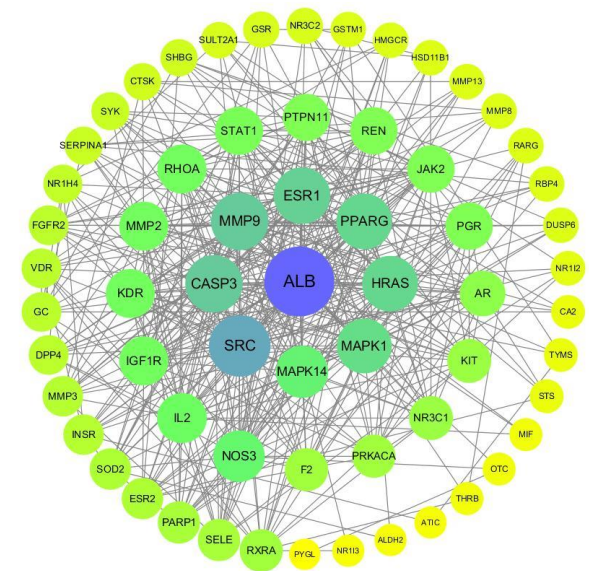


图 3 靶点 PPI 网络图

Fig. 3 Target PPI network diagram

毒癌基因同源物 (HRAS)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、有丝分裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14) degree 值均大于 16, 推测这 9 个靶点可能是覆盆子对绝经后骨质疏松症治疗发挥作用较大的靶点。

2.4 GO 和 KEGG 富集分析

利用 R Studio 软件中 CludterProfiler 文件包, 以 $P < 0.05$ 作为筛选条件, 对收集的主要靶点进行 GO 分析, 发现生物学过程 (BP) 有 999 个条目, 细胞组分 (CC) 有 21 个条目, 分子功能 (MF) 有 78 个条目。选取了较显著的前 15 个条目进行了 GO

富集分析,发现 BP 主要富集在激素介导的信号通路、类固醇激素介导的信号通路、对类固醇激素的反应、细胞对类固醇激素刺激的反应、细胞内受体信号通路等;CC 主要富集在等离子膜筏(plasma membrane raft)、膜筏(membrane raft)、膜微畴(membrane microdomain)、膜区域(membrane

region)等;MF 主要富集在类固醇激素受体活性(steroid hormone receptor activity)、核受体活性(nuclear receptor activity)、转录因子活性(transcription factor activity)、类固醇结合(steroid binding)、激素受体结合(hormone receptor binding)等,见图 4。

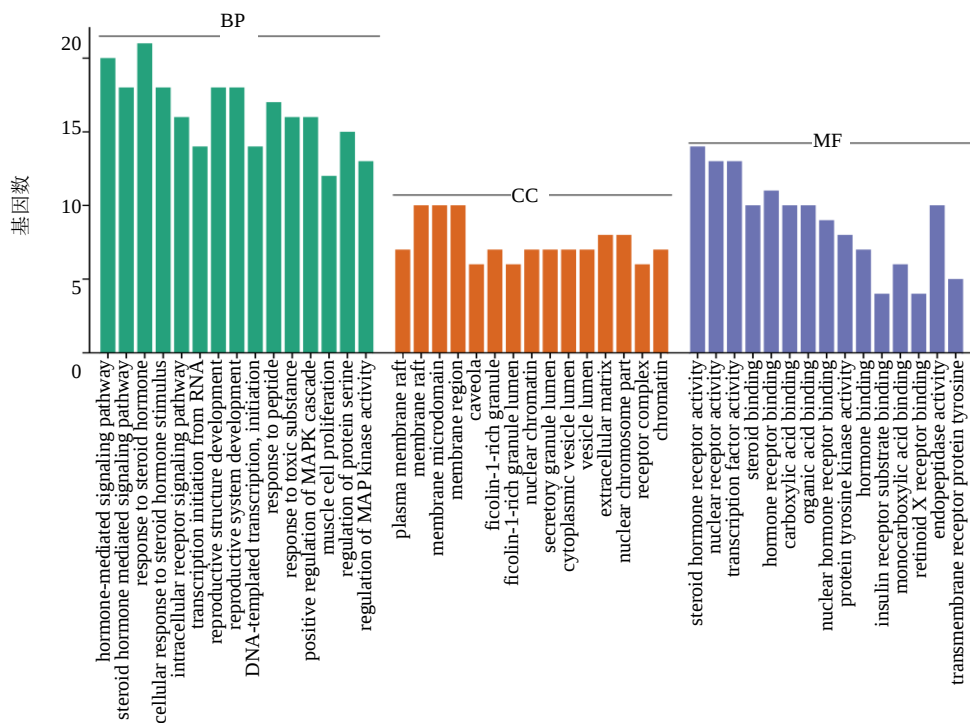


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis

利用 R Studio 软件中 CludterProfiler 文件包,对主要靶点进行 KEGG 通路富集分析,得到 108 条通路。以 $P < 0.05$ 为筛选条件,选取了前 20 个 degree 值较高的通路进行了 KEGG 代谢通路分析,主要有化学致癌-受体激活、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) - 蛋白激酶 B (Akt) 信号通路信号通路、脂质与动脉粥样硬化、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、癌症中的蛋白多糖等代谢通路,见图 5。

2.5 分子对接结果

选取 degree 值靠前的 β -谷甾醇 (C3)、熊果酸 (C11)、覆盆子素 A (C15)、谷甾醇 (C4)、覆盆子素 B (C16)、鞣花酸 (C1)、齐墩果酸 (C10) 7 种成分与 degree 值较大的 ALB、SRC、CASP3、MMP9、ESR1、HRAS、PPARG、MAPK1、MAPK14 进行对接,对接结果见表 2,热图见图 6。从对接结果可知,结合能位于 $-6.9 \sim -12.4$ kcal/mol ($1 \text{ cal} = 4.4 \text{ J}$),

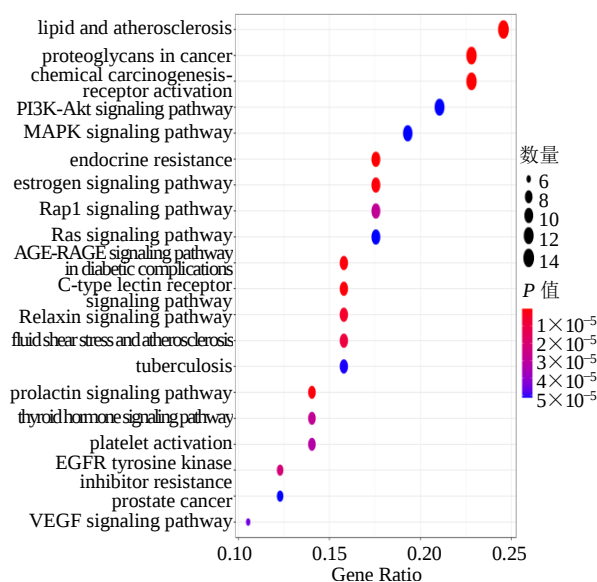


图 5 KEGG 通路分析

Fig. 5 KEGG channel analysis

表 2 成分与靶点对接的结合能
Table 2 Binding energy of components docking with targets

成分	结合能/(kcal mol ⁻¹)									
	ALB	SRC	CASP3	MMP9	ESR1	HRAS	PPARG	MAPK1	MAPK14	NOS3
鞣花酸	-8.8	-8.8	-8.0	-7.4	-8.8	-7.9	-8.6	-9.1	-8.7	-8.6
β-谷甾醇	-10.9	-8.6	-6.9	-8.1	-7.6	-8.5	-8.3	-9.9	-9.0	-10.2
谷甾醇	-10.2	-8.5	-7.1	-7.8	-7.2	-8.2	-7.8	-9.3	-8.5	-10.4
齐墩果酸	-10.9	-9.6	-8.0	-8.1	-8.1	-7.1	-7.6	-8.0	-8.6	-9.9
熊果酸	-12.4	-10.3	-7.9	-7.6	-7.1	-7.0	-6.9	-7.4	-10.2	-9.5
覆盆子素 A	-8.5	-8.1	-7.9	-9.1	-7.9	-7.5	-8.5	-8.1	-7.8	-8.5
覆盆子素 B	-8.4	-8.0	-7.8	-8.9	-8.1	-7.9	-8.1	-8.4	-8.2	-8.3

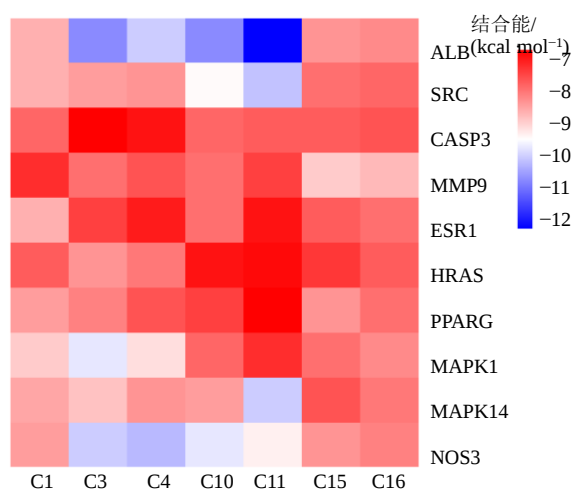


图 6 分子对接结合能相关热图

Fig. 6 Molecular docking binding energy-related heat map

表示成分与靶点的结合能力较强。结合能较强的部分受体与配体的对接模式见图 7，对接结果表明受体与配体结合比较牢固。

3 讨论

本研究通过网络药理学的方法，对覆盆子中治疗绝经后骨质疏松症的活性成分、靶点、通路等进行了预测。研究发现，覆盆子治疗绝经后骨质疏松症的主要成分可能是 β-谷甾醇、熊果酸、覆盆子素 A、谷甾醇、覆盆子素 B、鞣花酸、齐墩果酸等。研究发现覆盆子素 A、覆盆子素 B 等具有很强的抑制破骨细胞分化和骨吸收的活性。β-谷甾醇可调节成骨细胞保护因子与破骨分化因子的平衡，促进骨组织的修复^[23]；谷甾醇、β-谷甾醇具有雌激素样作用，提高成骨细胞护骨素（OPG）与破骨细胞分化因子（ODF）的比值^[24]，从而促进成骨作用。张洪然等^[25]将大鼠酒精性骨质疏松模型 ig 给予熊果酸研究发现，干预 8 周后，骨损伤明显改善，骨小梁变粗，且可以连接成网，脂多糖降低，I 型胶原羧基端交

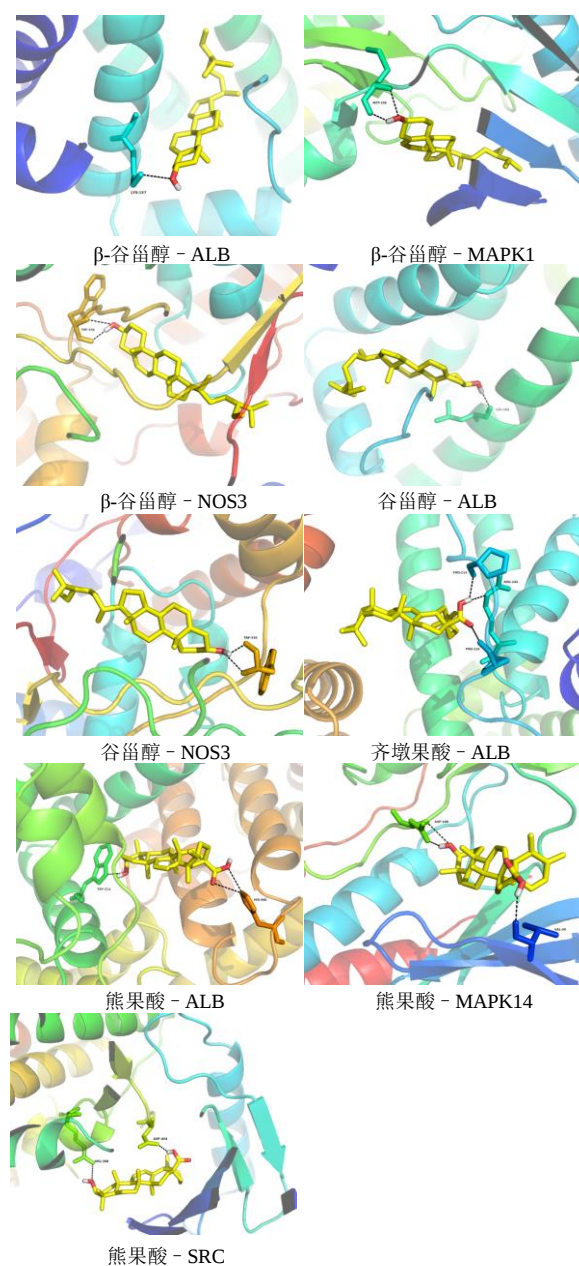


图 7 分子对接模式图

Fig. 7 Molecular docking model diagram

联肽降低,明显改善骨质疏松的状态。鞣花酸一方面通过抑制破骨前体细胞分化而抑制破骨代谢^[26],另一方面通过促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)中Runt相关转录因子2(RUNX2)、碱性磷酸酶(ALP)、I型胶原蛋白(Col I)以及 β 连环蛋白(β -catenin)表达,抑制其成脂分化,促进BMSCs的成骨分化,其机制可能与激活Wnt/ β -catenin信号通路有关^[27]。

研究中发现ALB、SRC、CASP3、MMP-9、ESR1、HRAS、PPARG、MAPK1、MAPK14 9个靶点的degree值较高,推测其可能在绝经后骨质疏松症治疗中发挥重要作用。MAPK1、MAPK9、MAPK14是MAPK家族的重要成员^[28],主要作用于MAPK信号通路,促进与骨形成相关的信号蛋白的合成与释放^[29],参与骨骼的发育、重塑和修复。CASP3是绝经后骨质疏松的作用靶点,一般骨质疏松患者的CASP3增加,与骨质疏松患者成骨细胞的凋亡有关^[30]。而KEGG过程主要集中在化学致癌-受体激活、PI3K-Akt信号通路、脂质与动脉粥样硬化、MAPK信号通路、癌症中的蛋白多糖等。PI3K-Akt信号通路是一种重要通路,主要参与炎症反应、细胞增殖凋亡及骨代谢异常,研究发现激活PI3K-Akt信号通路,可以增加骨小梁的不规则性,使破骨细胞增多^[31]。作用于脂质与动脉粥样硬化通路,可引起氧化低密度脂蛋白转导异常,从而引起成骨细胞的异常生长^[32]。且将主要活性成分与关键靶点进行对接,结果显示结合能位于-6.9~-12.4 kcal/mol,对接较为牢固,表明本研究对覆盆子治疗绝经后骨质疏松的预测结果较为可靠。

综上所述,覆盆子可通过 β -谷甾醇、熊果酸、覆盆子素A、谷甾醇、覆盆子素B、鞣花酸、齐墩果酸等多个活性成分与ALB、SRC、CASP3、MMP9、ESR1、HRAS、PPARG、MAPK1、MAPK14等多个靶点相结合,作用于多个通路而发挥治疗绝经后骨质疏松的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Srivastava M, Deal C. Osteoporosis in elderly: Prevention and treatment [J]. *Clin Geriatr Med*, 2002, 18(3): 529-555.
- [2] 何小磊, 任存霞, 史君. 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 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(12): 2707-2713.
- [3] 王亚萍. 覆盆子糖蛋白GP3抗衰老活性及其对Klotho基因表达的调控研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [4] 季宇彬, 包晓威, 单宇, 等. 覆盆子提取物对ConA致小鼠急性肝损伤的保护作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(4): 774-780.
- [5] 管咏梅, 屈宝华, 王慧, 等. 中药覆盆子及其成熟果实研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(1): 1-5.
- [6] 王静宜, 余俊东, 陈悦, 等. 覆盆子的化学成分研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(13): 3897-3903.
- [7] 赵晖, 闫晓丽, 王灿, 等. 覆盆子水煎液对维甲酸致小鼠骨质疏松模型影响 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2): 92-96.
- [8] 龚剑秋, 梁文清. 覆盆子抗骨质疏松化学组成及抗骨质疏松活性成分研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(3): 657-659.
- [9] 丁惠宇. 骨痿I号方对肾虚血瘀型骨质疏松症的临床疗效观察及作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [10] 李慧辉, 黄建华, 鲁光钱, 等. 益肾复原方治疗肾精亏虚型老年性骨质疏松症疗效评价 [J]. *新中医*, 2016, 48(11): 77-79.
- [11] 阮曰甘. 龟鹿补肾胶囊治疗绝经后骨质疏松症临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
- [12] 王相安, 张匀, 王慧铭. 基于网络药理学及分子对接探讨骨松宝颗粒治疗骨质疏松的机制 [J]. *现代中药研究与实践*, 2022, 36(4): 87-92.
- [13] 周紫梦, 颜冬梅, 王义坤, 等. 覆盆子的质量标志物预测分析 [J]. *江西中医药大学学报*, 2021, 33(4): 73-77.
- [14] 季泽娟, 张春旭, 郭占豪, 等. 异槲皮苷对成骨细胞分化及HDAC1和Runx2表达的影响 [J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(11): 2291-2298.
- [15] 牟丽秋, 杜俊, 胡旖耘, 等. 杜仲中槲皮素、京尼平苷及桃叶珊瑚苷对小鼠成骨样细胞系MC3T3-E1增殖和分化的影响 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(2): 165-169.
- [16] 范勇勇, 陈丹阳, 章礼炜, 等. 齐墩果酸抑制破骨细胞的分化及机制研究 [J]. *浙江创伤外科*, 2020, 25(4): 609-612.
- [17] 李洁, 孙雅楠, 解光越, 等. 熊果酸通过BMP-2/Smad4/Wnt/ β -catenin信号通路介导对去卵巢大鼠骨量流失的保护作用 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(12): 1810-1814.
- [18] 林思俭. 金丝桃苷通过BMP和Wnt/ β -catenin信号通路调控成骨细胞MC3T3-E1增殖分化的实验研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2015.
- [19] 王尧. 紫云英苷减轻小鼠去卵巢后骨质丢失及机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [20] 杨博辰, 付学敬, 朱琳. 紫云英苷对膝关节骨性关节炎大鼠JNK/p38 MAPK信号通路的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(10): 1491-1495.
- [21] 车晓明, 陈亮, 顾勇, 等. 茶多酚治疗骨质疏松症的研

- 究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(2): 235-240.
- [22] 崔琳琳, 袁晓梅, 高艳红, 等. 基于 UPLC-Q-Orbitrap-MS 和网络药理学的覆盆子治疗 2 型糖尿病作用机制研究 [J]. 环球中医药, 2022, 15(10): 1796-1805.
- [23] 莫嘉浩, 史佩玉, 邢万里, 等. 基于网络药理学探讨桃红四物汤治疗骨质疏松作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(22): 4996-5001.
- [24] 张永辉, 李春梅. 植物甾醇的类雌激素功能及其对动物生殖发育的影响 [J]. 畜牧与兽医, 2011, 43(5): 99-103.
- [25] 张洪然, 刘梦, 孙悦, 等. 熊果酸对酒精性骨质疏松大鼠的骨保护作用 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2022, 15(4): 344-352.
- [26] Rantlha M, Sagar T, Kruger M C, *et al.* Ellagic acid inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation by suppressing the p38 MAP kinase pathway [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(1): 79-87.
- [27] 丁丁, 车千红, 孔娟. 鞣花酸通过 Wnt/ β -catenin 信号途径调节成骨代谢 [J]. 解剖科学进展, 2018, 24(6): 563-566.
- [28] Yang S H, Sharrocks A D, Whitmarsh A J, *et al.* MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation [J]. *Gene*, 2013, 513(1): 1-13.
- [29] 高文鑫, 陈云刚, 姚康, 等. 骨碎补治疗骨质疏松症的实验研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(11): 1683-1689.
- [30] 赵金龙, 黄和涛, 梁桂洪, 等. 基于网络药理学的巴戟天治疗骨质疏松的通路及靶标 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(11): 1301-1308.
- [31] 刘旭良, 周元敏, 曾祥英, 等. 益生菌制剂通过 PI3K/Akt 信号通路改善骨质疏松大鼠的骨代谢和骨量 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(8): 1139-1144.
- [32] 陈彩玲, 吴铁, 杨亚军, 等. 骨质疏松与动脉粥样硬化: 基于 Ox-LDL 的转导作用 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(6): 747-750.

【责任编辑 高源】