

基于网络药理学、分子对接和实验验证探讨桑寄生治疗糖尿病性骨质疏松症的作用机制

钟璧莲¹, 谢保城², 禰文婷^{1,2*}

1. 广东医科大学, 广东 湛江 524023

2. 南方医科大学第十附属医院 (东莞市人民医院), 广东 东莞 523000

摘要: **目的** 整合网络药理学、分子对接与斑马鱼模型实验, 探讨桑寄生治疗糖尿病性骨质疏松症的潜在活性成分、核心靶点及作用机制。**方法** 通过文献挖掘结合 TCMSP、ETCM、HERB、BATMAN-TCM 数据库筛选桑寄生活性成分; 利用 SEA 及 SwissTargetPrediction 数据库预测靶点。从 GeneCards、OMIM 等数据库获取糖尿病性骨质疏松症靶点, 取交集后构建蛋白相互作用 (PPI) 网络并筛选核心靶点, 进行基因本体论 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。采用 AutoDock Vina 进行分子对接验证。体外构建高糖诱导的 MC3T3-E1 细胞成骨分化抑制模型, 通过碱性磷酸酶 (ALP) 活性及 Western blotting 检测桑寄生水提液对蛋白激酶 B (Akt) 通路影响。构建高糖诱导的斑马鱼骨形成抑制模型, 桑寄生水提液干预后进行茜素红染色。**结果** 筛选出桑寄生活性成分 98 个, 交集靶点 95 个, 核心靶点包括胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF-1R)、Akt1 等。KEGG 富集显示靶点显著聚集于磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 等通路。分子对接表明槲皮素、苜蓿素等与 IGF-1R 结合良好。细胞实验显示, 桑寄生水提液 50 $\mu\text{g/mL}$ 组显著缓解高糖对 ALP 活性及 p-Akt 蛋白表达的抑制 ($P < 0.01$), 该效应可被 Akt 抑制剂 MK2206 部分逆转 ($P < 0.01$)。斑马鱼实验发现, 桑寄生水提液能恢复高糖抑制的头骨矿化面积 ($P < 0.01$), 且该作用可被 IGF-1R 抑制剂鬼臼苦素部分阻断 ($P < 0.05$)。**结论** 桑寄生可能通过调控 IGF-1R/Akt 信号轴, 缓解高糖所致的细胞成骨分化抑制和斑马鱼骨形成, 发挥治疗糖尿病性骨质疏松症作用。

关键词: 桑寄生; 糖尿病性骨质疏松症; 网络药理学; 分子对接; 槲皮素; 苜蓿素; 胰岛素样生长因子 1 受体; 蛋白激酶 B
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)08-2224-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.08.006

Exploring the mechanism of *Taxilli herba* in treatment of diabetic osteoporosis based on network pharmacology, molecular docking and experimental verification

ZHONG Bilian¹, XIE Baocheng², XUAN Wenting^{1,2}

1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China

2. The Tenth Affiliated Hospital of Southern Medical University (Dongguan People's Hospital), Dongguan 523000, China

Abstract: **Objective** To systematically investigate the potential active components, core targets, and underlying mechanisms of *Taxilli herba* in treatment of diabetic osteoporosis by integrating network pharmacology, molecular docking, and zebrafish model experiments. **Methods** Active components of *Taxilli herba* were screened through literature mining combined with TCMSP, ETCM, HERB, and BATMAN-TCM database. Potential targets were predicted using the SEA and SwissTargetPrediction databases. Diabetic osteoporosis-related targets were retrieved from GeneCards, OMIM, and other databases. Overlapping targets were identified to construct a PPI network, from which core targets were screened, followed by GO and KEGG enrichment analyses. Molecular docking validation was performed using AutoDock Vina. For *in vitro* verification, a high-glucose-induced osteogenic inhibition model was established in MC3T3-E1 cells. ALP activity and the Akt signaling pathway were assessed by ALP assay and Western blotting, respectively. A high-glucose-induced bone formation inhibition model was established in zebrafish. *Taxilli herba* intervention, bone

收稿日期: 2026-05-01

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2024A1515140131, 2025A1515220124); 中华国际医学交流基金会内分泌代谢英才研究项目 (2025-N-09-12); “东莞名医”人才引进培养项目

作者简介: 钟璧莲, 女, 硕士研究生, 研究方向为代谢性骨病学。E-mail: zbl2621@163.com

*通信作者: 禰文婷, 女, 硕士研究生导师, 研究方向为代谢性骨病学。E-mail: 13559770108@163.com

mineralization was evaluated by alizarin red staining. **Results** A total of 98 active components and 95 overlapping targets were identified, with core targets including IGF-1R and Akt1. KEGG enrichment analysis revealed that targets were significantly enriched in the PI3K/Akt signaling pathway. Molecular docking demonstrated that quercetin, tricetin, and other key components exhibited favorable binding affinity with IGF-1R. *In vitro* experiments showed that *Taxilli herba* 50 $\mu\text{g/mL}$ group were significantly alleviated the high-glucose-induced suppression of ALP activity and p-Akt protein expression ($P < 0.01$), and this effect was partially reversed by the Akt inhibitor MK2206 ($P < 0.01$). Zebrafish experiments confirmed that *Taxilli herba* restored high-glucose-suppressed cranial bone mineralization area ($P < 0.01$), and this osteoprotective effect was partially abolished by the IGF-1R inhibitor picropodophyllin ($P < 0.05$). **Conclusion** *Taxilli herba* may alleviate high glucose-induced inhibition of osteogenic differentiation and zebrafish bone formation by regulating the IGF-1R/Akt signaling axis, thereby exerting a therapeutic effect on diabetic osteoporosis.

Key words: *Taxilli herba*; diabetic osteoporosis; network pharmacology; molecular docking; quercetin; tricetin; IGF-1R; Akt

糖尿病性骨质疏松症是糖尿病常见的慢性骨骼并发症,以骨微结构破坏和脆性骨折风险升高为主要特征^[1]。流行病学数据显示,2型糖尿病患者骨质疏松风险较非糖尿病人群显著增加^[2]。糖尿病性骨质疏松症发病机制复杂,涉及高糖毒性、晚期糖基化终末产物(AGEs)累积及氧化应激等多重因素协同作用,目前临床尚缺乏兼顾控糖与护骨的特效药物^[3]。此外,部分降糖药物,如噻唑烷二酮类可加剧骨丢失,而常规抗骨质疏松药物又存在靶点单一及潜在不良反应风险^[4]。因此,发掘兼具调控糖脂代谢与促进骨形成的多靶点药物具有重要临床意义。

糖尿病性骨质疏松症属中医“骨痹”“骨痿”合并“消渴”范畴,核心病机为肾虚骨枯^[5]。桑寄生首载于《神农本草经》,具有补肝肾、强筋骨之效,临床常用于治疗腰膝酸软、筋骨痿弱等症^[6],契合糖尿病性骨质疏松症肝肾亏虚之病机。现代药理学证实,桑寄生具有促进骨形成、抑制骨吸收、降血糖、抗氧化及抗炎等多重药理作用^[7]。在体动物实验进一步证实,桑寄生水提物可显著上调去卵巢骨质疏松大鼠的碱性磷酸酶(ALP)和骨钙素(OCN)水平,降低抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRAP-5b)和 I 型胶原 C 端交联肽(CTX-1)水平,改善骨微结构并提高骨密度^[8];桑寄生所含槲皮素、山柰酚等黄酮类成分已被证实可通过调控蛋白激酶 B(Akt)及其上下游信号级联影响骨代谢相关细胞的增殖与分化^[9-10],而胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)作为 Akt 通路的关键上游激活因子,在成骨细胞分化、骨基质合成及骨重塑中发挥核心调控作用^[11]。此外,桑寄生所含黄酮类成分兼具确切的降血糖、抗氧化及抗炎活性^[7]。鉴于高血糖毒性、氧化应激和炎症是糖尿病性骨质疏松症的核心病理环节,桑寄生上述活性提示其可能从多节点干预糖尿病性

骨质疏松症进程,然而其具体分子机制尚待阐明。

由于中药具有“多成分、多靶点”的复杂作用模式,传统单靶点策略难以全面揭示其药效机制。网络药理学通过构建“药物-成分-靶点-疾病”网络,能够系统预测中药潜在活性物质^[12],为阐释桑寄生“补肝肾、强筋骨”的现代内涵提供了有效手段。本研究整合网络药理学、分子对接技术及体内实验验证,解析桑寄生治疗糖尿病性骨质疏松症的活性成分,通过构建“药物-成分-靶点-通路”网络模型,结合细胞水平和整体动物水平功能验证,阐明桑寄生抗糖尿病性骨质疏松症的药效物质与作用机制。

1 网络药理学与分子对接方法

1.1 桑寄生活性成分收集与筛选

以“桑寄生”“*Taxillus chinensis* (DC.) Danser”“sangjisheng”“化学成分”“活性成分”等作为关键词,综合运用 TCMSP 数据库(<https://tcmsp-e.com/>)、ETCM 数据库(<http://www.tcmip.cn/ETCM/>)、HERB 数据库(<http://herb.ac.cn>)、BATMAN-TCM 数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>),并结合中国知网、PubMed 文献检索,全面收集桑寄生的化学成分信息。利用 TCMSP 数据库中的口服生物利用度(OB)和类药性(DL)参数进行初步筛选,标准设为生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 。对于 ETCM 数据库收录的成分,以类药性评分 ≥ 0.49 为筛选标准。BATMAN-TCM 数据库采用系统默认设置: Score cutoff = 20, $P_{\text{adj}} < 0.05$ 。文献纳入标准:①发表于核心期刊或 SCI 收录期刊;②对桑寄生化学成分进行了明确的分离、鉴定或含量测定。排除仅有生物活性报道而无明确化学成分信息的研究。将初筛所得化合物通过 PubChem 化学信息平台(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>),获取其规范化的 Canonical SMILES 编码。随后将上述结

构式批量导入 Swiss ADME 在线分析工具 (<http://www.swissadme.ch/>) 进行二次筛选^[13]。筛选标准设定如下: 按照胃肠吸收 (GI absorption) 为 High、同时符合类药性评估中, 满足 Lipinski 规则 (相对分子质量 ≤ 500 , $\lg P \leq 5$, 氢键供体 ≤ 5 , 氢键受体 ≤ 10) 等 5 项常用类药性指标 (Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge) 中的至少 3 项。

1.2 桑寄生活性成分潜在靶点的预测

将桑寄生活性成分分别导入 SEA (<https://sea.bkslab.org/>) 和 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 数据库, 物种设置为“homo sapiens”, 选取 Probability >0.5 的潜在靶点^[14]。整合 2 个平台的分析输出结果, 删除冗余条目。借助 UniProt 蛋白质知识库 (<https://www.uniprot.org/>) 将全部靶蛋白名称规范转换为官方基因符号 (Gene Symbol), 经合并去重处理后建立桑寄生药效成分作用靶点库。

1.3 糖尿病性骨质疏松症疾病靶点获取与交集靶点筛选

在 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>)、GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、MalaCards 数据库 (<https://www.malacards.org/>) 检索“diabetic osteoporosis”, 去重后获得糖尿病性骨质疏松症相关靶点。将糖尿病性骨质疏松症和桑寄生靶点导入 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 平台, 绘制 Venn 图, 得出两者的共同交集靶点。

1.4 交集靶点蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建

将桑寄生与糖尿病性骨质疏松症的共有靶点导入 STRING 蛋白互作分析平台 (<https://cn.string-db.org/>), 物种选择“homo sapiens”, 互作可信度阈值设为“中等 (0.400)”, 同时隐藏网络中游离节点, 构建 PPI 网络。将分析结果以 TSV 格式文件导出备用。将“TSV”格式文件导入 Cytoscape 3.10.0 软件, 利用 CytoHubba 插件计算网络中节点的度 (degree) 值、最大团中心性 (MCC) 与密度最大邻域成分 (DMNC) 等拓扑参数, 以连接度中位数 2 倍值作为初筛阈值提取核心子网络。同步采用 MCODE 模块进行功能簇聚类分析, 参数配置: degree cutoff=2, node score cutoff=0.2, K-core=2, Max. depth=100, 并启用“Haircut”选项优化聚类结果。最终, 综合 CytoHubba 与 MCODE 的分析结果, 选出排名靠前的核心靶点制作 PPI 网络图。

1.5 交集靶点基因本体论 (GO) 及京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析

将“桑寄生-疾病交集靶点”导入 Metascape 平台 (<https://metascape.org/>), 设定物种为“homo sapiens”, 选择“自定义分析”模式, 进行 GO 功能注释及 KEGG 通路富集分析。利用微生信在线平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制 GO 功能柱状图和 KEGG 富集气泡图。

1.6 “药物-成分-靶点-通路-疾病”网络构建与关键活性成分筛选

将桑寄生活性成分、桑寄生治疗糖尿病性骨质疏松症潜在作用靶点以及筛选得到的前 20 条 KEGG 通路信息整合导入 Cytoscape 3.10.0 软件, 通过 NetworkAnalyzer 插件分析每个活性成分节点的 degree 值, 构建“药物-成分-靶点-通路-疾病”多层次关联网络。

1.7 主要活性成分与关键靶点的分子对接

选取 degree 值排名前 5 位的活性化合物和 PPI 网络排名前 10 位核心靶点进行分子对接。自 PubChem 平台下载桑寄生关键活性化合物的三维构象文件 (SDF 格式), 运用 Chem3D 程序对分子结构实施能量优化处理, 通过 AutoDock Tools 1.5.7 完成格式转换。从 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获取核心靶蛋白的晶体结构文件, 筛选标准包括: 含活性配体、分辨率优于 3.0 Å (1 Å=0.1nm)、来源为人源。借助 PyMOL 3.1.4 软件对蛋白结构进行预处理, 包括移除结晶水分子、剔除原始配体及非蛋白杂质分子。将处理后的蛋白导入 AutoDock Tools 1.5.7 程序, 依次完成加氢、电荷计算、原子类型指定等操作步骤。通过 AutoDock Vina 对主要化合物与核心靶点半柔性分子对接, exhaustiveness 参数设置为 9, 根据受体蛋白的活性口袋位置设置对接盒子 (Grid Box) 的大小和中心坐标。结合能 ≤ -5.0 kcal/mol (1 cal=4.2 J) 提示配体与受体具有良好的亲和力, 通过 PyMOL 可视化。

2 实验验证

2.1 材料

2.1.1 细胞与动物 小鼠前成骨细胞系 MC3T3-E1 购自中国科学院细胞库。野生型 AB 系斑马鱼幼鱼购自湖北创歆生物科技有限公司。斑马鱼成鱼在黑暗 10 h/光照 14 h、(28.0 $\pm$ 0.5) °C 条件下饲养, 每日定时定量喂食。按照实验需要选取同品系斑马鱼按雌雄比例 1:1 放置产卵缸中配对产卵, 收取受

精卵,消毒后置于黑暗 10 h/光照 14 h、 $(28.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 光照培养箱中孵育备用。

2.1.2 药物与试剂 桑寄生(广东汇群中药饮片股份有限公司,批号 25050701),经东莞市人民医院中药房李灿涛药师鉴定为桑寄生科植物桑寄生;槲皮素对照品(产品编号 B20527,质量分数 $\geq 98\%$,上海源叶生物科技有限公司);没食子酸(产品编号 B20851,质量分数 $\geq 98\%$,上海源叶生物科技有限公司);儿茶素(产品编号 HY-N0898,质量分数 $\geq 99.30\%$,MedChemExpress 公司),乙腈(色谱纯,德国默克公司);甲醇(色谱纯,德国默克公司);MTT 试剂(碧云天生物技术有限公司,货号 C0009S);培养基 MEM[赛默飞世尔科技(中国)有限公司,货号 11095-080];胎牛血清 FBS[赛默飞世尔科技(中国)有限公司,货号 10099-141];二甲亚砷(北京索莱宝科技有限公司,货号 D8370);Akt 抑制剂(MK2206,碧云天生物技术有限公司,货号 SF2712);BCA 蛋白浓度测定试剂(碧云天生物技术有限公司,货号 P0010);Immobilon-P PVDF 膜(美国 MilliporeSigma 公司,货号 IPVH00010);预染 Marker[赛默飞世尔科技(中国)有限公司,货号 26616];脱脂奶粉(碧云天生物技术有限公司,货号 P0216);山羊抗兔 IgG/辣根酶标记二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司,货号 ZB-2301);Western 一抗稀释液(碧云天生物技术有限公司,货号 P0023A);MS-222 麻醉剂(湖北创歆生物科技有限公司,货号 MI-222);无水乙醇(上海阿拉丁科技有限公司,货号 A112717-500 mL);茜素红 S(美国 Sigma 公司,货号 A5533-25g);4%组织固定液(北京兰杰柯科技有限公司,货号 BL539A);IGF-1R 抑制剂鬼臼苦素(美国 MedChemExpress 公司,货号 HY-15494-1mg)。

2.1.3 仪器 Agilent 1290 Infinity II 型超高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);5424R 高速冷冻离心机(德国艾本德公司);FA114A 电子分析天平(上海奔普公司);二氧化碳恒温培养箱(ThermoFisher);酶标仪(BIO-RAD);电泳仪、水平电泳槽(BIO-RAD);Tanon-5200 数码凝胶图像处理系统(广州誉维生物科技仪器有限公司);NMYC-60C 转移脱色摇床(泰州诺米医疗科技有限公司);电子分析天平(Mettler-Toledo);SHP-100 斑马鱼生化培养箱(上海精其仪器有限公司);荧光体式显微镜[舜宇光学科技(集团)有限公司];Heidolph

Hei-VAP Core 旋转蒸发仪[海道尔夫仪器设备(上海)有限公司];SP Scientific BTP-8ZGE0X 冻干机[德采实仪器设备(北京)有限公司]。

2.1.4 主要溶液配制 桑寄生水提液制备:称取桑寄生 20 g,依次加入 10、8、6 倍量的水,煎煮 3 次,每次保持微沸状态 45 min。合并 3 次滤液,采用旋转蒸发法浓缩至约 50 mL。浓缩液经预冻处理后置于 -80°C 、真空度 (5 ± 1) Pa 条件下冷冻干燥 72 h,获得冻干粉末 1 690.7 mg,1 g 桑寄生冻干粉相当于 11.83 g 原生桑寄生药材。分装后于 -20°C 避光保存,使用前恢复至室温并涡旋混匀,实验时用相应培养液稀释至所需浓度。结果得到槲皮素在桑寄生水提液冻干粉中质量分数 (0.050 ± 0.001) mg/g,没食子酸、儿茶素占桑寄生质量分数分别为 (0.270 ± 0.003) 、 (0.53 ± 0.01) mg/g,符合质量控制要求^[15]。

成骨诱导体系制备:以完全培养基作为基础培养液,依次补充 10 mmol/L β -甘油磷酸钠和 50 mg/L 抗坏血酸,经涡旋震荡使其充分溶解后,需于 4 h 内完成实验应用。

2.2 体外细胞实验验证

2.2.1 桑寄生水提液对 MC3T3-E1 细胞增殖活性的影响 按照每孔 1×10^3 个细胞的密度,将 MC3T3-E1 细胞接种于 96 孔板中,每孔予以 100 μL α -MEM 完全培养基培养,接种 24 h 之后将细胞分为对照组(不含桑寄生的完全培养基)和不同浓度(10、20、40、60、80、100 $\mu\text{g/mL}$)桑寄生水提液组,在培养箱分别孵育 48 h,每孔加入 50 μL MTT 试剂,孵育 4 h 后小心吸弃培养液,每孔加入 150 μL 二甲基亚砷,振荡 10 min 使紫色甲臞结晶完全溶解,在酶标仪上以波长为 570 nm 检测吸光度(A)值,计算各组细胞活力。

$$\text{细胞活力} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.2.2 桑寄生水提液对高糖所致 MC3T3-E1 细胞成骨分化抑制的影响 MC3T3-E1 细胞按照每孔 1×10^4 个的密度接种至 24 孔板中。实验分为 4 组:①对照组;②模型组(含 100 mmol/L 葡萄糖的成骨诱导培养基);③桑寄生水提液组(含 100 mmol/L 葡萄糖+50 $\mu\text{g/mL}$ 桑寄生水提液);④桑寄生水提液+MK2206 组(含 100 mmol/L 葡萄糖+50 $\mu\text{g/mL}$ 桑寄生水提液+5 $\mu\text{mol/L}$ Akt 抑制剂 MK2206)。持续培养 7 d,每隔 2 d 更换培养基 1 次,随后进行 ALP 染色及 ALP 活性定量检测。

ALP 染色:PBS 洗涤细胞 2 次,4%多聚甲醛

固定 30 min。加入 BCIP/NBT 染色工作液，室温避光孵育 30 min，弃去染液，纯水洗涤 2 次，显微镜下拍照记录。ALP 活性定量检测：PBS 洗涤细胞 2 次，每孔加入 200 μ L RIPA 裂解液，冰上静置 30 min。收集裂解液，4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 15 min，取上清。按 ALP 活性检测试剂盒说明书操作，于酶标仪 405 nm 波长处测定 A 值。

2.2.3 桑寄生水提液对高糖环境下 MC3T3-E1 细胞 Akt 信号通路的影响 MC3T3-E1 细胞以每孔 1×10^5 个的密度接种于 6 孔板，待融合度达 80%~90% 时进行分组。实验分为 4 组：①对照组；②模型组（100 mmol/L 葡萄糖）；③桑寄生水提液 25 μ g/mL 组（100 mmol/L 葡萄糖+25 μ g/mL 桑寄生水提液）；④桑寄生 50 μ g/mL 组（100 mmol/L 葡萄糖+50 μ g/mL 桑寄生水提液）。各组细胞在成骨诱导液中培养 7 d 后提取总蛋白。使用 RIPA 裂解液（含 1% PMSF）将干预后的细胞裂解并收集，于 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min，离心 15 min。BCA 法测定蛋白质浓度，确定上样体积。用凝胶电泳分离蛋白，转膜，5%的脱脂奶粉室温封闭 1.5 h，加入 Akt、p-Akt（Ser473）、 β -actin 抗体，4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。TBST 洗膜 3 次，加入 HRP 标记山羊抗兔 IgG 二抗，室温孵育 2 h。滴加 ECL 显影液，凝胶成像系统显影，Image J 图像分析软件用于分析条带，以 p-Akt/Akt 比值表示 Akt 磷酸化水平。

2.3 桑寄生对高糖环境下斑马鱼幼鱼骨形成抑制的作用

2.3.1 斑马鱼饲养与胚胎收集 野生型 AB 系斑马鱼饲养于循环水系统，水温（ 28.0 ± 0.5 ） $^{\circ}$ C，光照周期 14 h/10 h 明暗交替，每日投喂丰年虾 2 次。取 6~12 月龄健康成鱼，产卵前夜按雌雄比 1:1 或 2:2 置于交配缸，隔板分隔。次日光照后撤板，自然交配产卵。产卵 30 min 后收集受精卵，胚胎培养液清洗 3 次，置于 28 $^{\circ}$ C 恒温培养箱孵育。胚胎发育至 6 hpf 时，于体视显微镜下挑选发育正常的幼鱼用于后续实验。

2.3.2 高糖诱导斑马鱼骨形成抑制模型的建立与给药 取 3 dpf 发育正常的 AB 型斑马鱼幼鱼，随机分为 6 组，每组 20 尾。①对照组；②模型组（150 mmol/L 葡萄糖）；③桑寄生水提液 25 μ g/mL 组（高糖+25 μ g/mL 桑寄生水提液）；④桑寄生水提液 50 μ g/mL 组（高糖+50 μ g/mL 桑寄生水提液）；⑤桑寄生水提液 100 μ g/mL 组（高糖+100 μ g/mL 桑寄

生水提液）；⑥桑寄生水提液 150 μ g/mL 组（高糖+150 μ g/mL 桑寄生水提液）。

2.3.3 桑寄生水提液通过 IGF-1R 对高糖诱导的斑马鱼骨形成抑制的影响 为探究桑寄生是否通过 IGF-1R 信号发挥骨保护作用，取 3 dpf 发育正常的 AB 型斑马鱼幼鱼，随机分为 4 组，每组 20 尾。根据前期浓度梯度实验结果，选择促骨矿化作用最显著且无毒性反应的 50 μ g/mL 进行后续通路验证。分组为①对照组；②模型组（150 mmol/L 葡萄糖）；③桑寄生 50 μ g/mL 水提液组（150 mmol/L 葡萄糖+50 μ g/mL 桑寄生水提液）；④桑寄生水提液+鬼臼苦素组（150 mmol/L 葡萄糖+50 μ g/mL 桑寄生水提液+0.2 μ mol/L IGF-1R 抑制剂鬼臼苦素）。

2.3.4 骨形成染色与定量分析 各组幼鱼于（ 28 ± 0.5 ） $^{\circ}$ C、14 h/10 h 光周期下培养，每日更换对应培养液，持续处理至 9 dpf。将幼鱼置于 MS-222 麻醉液（100 mg/L）中处死，吸除麻醉液，PBST 清洗 3 次，每次 5 min。4%组织固定液固定 2~4 h，依次经 50%乙醇脱水、1% KOH 与 1% H_2O_2 混合液漂白，茜素红染液染色 2.5 h，系列甘油-KOH 溶液梯度透明，最终保存于纯甘油中。显微镜采集头部骨骼图像，Image-Pro Plus 6.0 软件分析骨骼染色面积。

2.4 统计学分析

采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据分析与图形绘制。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析（One-way ANOVA），当组间差异具有统计学显著性时，进一步采用 Tukey's Honestly Significant Difference（Tukey HSD）法进行多重比较。Tukey 法作为最常用的事后检验方法之一，适用于各组样本量相等的情形，能够有效控制整体第一类错误率。检验水准（ α ）设定为 0.05。

3 结果

3.1 桑寄生活性成分及药物靶点的筛选结果

综合运用 TCMSP、ETCM、HERB、BATMAN-TCM 数据库并结合文献检索收集桑寄生化学成分。通过 Swiss ADME 平台，获得 98 种潜在的活性成分，其中 33 个成分在 SEA 和 Swiss Target Prediction 数据库中有可预测的靶点信息，见表 1。经去重后获得潜在靶点共 138 个。其余 65 个成分因无预测靶点而未纳入后续分析。

3.2 桑寄生与糖尿病性骨质疏松症交集靶点筛选

将从 OMIM、GeneCards、MalaCards 数据库获取并整合后的 10 405 个糖尿病性骨质疏松症疾病

表 1 桑寄生成分相关信息

Table 1 Information on Components of <i>Taxilli herba</i>		
英文名	中文名	类药性评分中“是”的数量
(-)-epicatechin	(-)-表儿茶素	5
5-demethylnobiletin	5-去甲基川陈皮素	5
epigallocatechin	表没食子儿茶素	5
emodin	大黄素	5
taxifolin	二氢槲皮素	5
galangin	高良姜素	5
quercetin	槲皮素	5
tricetin	苜蓿素	5
kaempferol	山柰酚	5
bisdemethoxycurcumin	双去氧基姜黄素	5
pinocembrin	松属素	5
toddacoumaquinone	托达库马醌	5
isosakuranetin	异樱花素	5
naringenin chalcone	柚皮苷查尔酮	5
naringenin	柚皮素	5
artoglasin a	野菊花素 A	5
catechin	(+)-儿茶素	4
2'-deoxyadenosine	2'-脱氧腺苷	4
trans-4-hydroxycinnamic acid	4-香豆酸	4
ferulic acid	阿魏酸	4
phenylalanine	苯丙氨酸	4
caffeic acid	咖啡酸	4
methyl gallate	没食子酸甲酯	4
sanggenol L	桑根酮 L	4
4-hydroxybenzoic acid	4-羟基苯甲酸	3
L-menthol	薄荷醇	3
stigmasterol glucoside	豆甾醇-3-O-β-D-葡萄糖苷	3
glutamic acid	谷氨酸	3
gallic acid	没食子酸	3
cinnamaldehyde	肉桂醛	3
kuwanon S2	桑黄酮 S	3
salicylic acid	水杨酸	3
protocatechuic acid	原儿茶酸	3

靶点，与 138 个桑寄生的药物作用靶点进行映射，通过 J Venn 工具取交集，共获得 95 个桑寄生与糖尿病性骨质疏松症的共同靶点，见图 1。

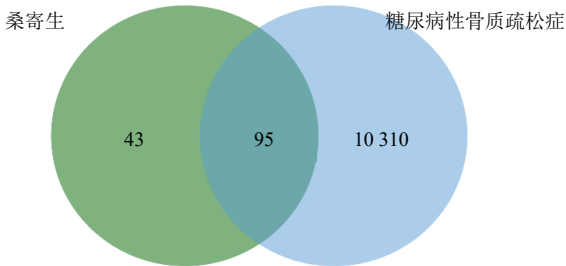


图 1 桑寄生与糖尿病性骨质疏松症的交集靶点
Fig. 1 Intersection targets of *Taxilli herba* and diabetic osteoporosis

3.3 桑寄生治疗糖尿病性骨质疏松症核心靶点的筛选与 PPI 网络分析

将前述获得的共有靶点提交至 STRING 数据库，构建桑寄生干预糖尿病性骨质疏松症靶点 PPI 关系网络，见图 2A。该网络共包含 95 个节点和 606 条相互作用关系。继而将该网络数据文件载入 Cytoscape 3.10.0 可视化分析软件开展深入的拓扑结构评估。综合分析 PPI 网络拓扑属性与模块聚类结果，本研究筛选出以下 10 个在桑寄生治疗糖尿病性骨质疏松症的网络中可能发挥核心作用的靶点：蛋白激酶 B1 (Akt1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、Src 家族激酶 (SRC)、雌激素受体 α (ESR1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、IGF-1R、聚 ADP-核糖聚合酶 1 (PARP1)、c-Met 蛋白 (MET)、MMP2、糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)。基于此结果绘制的核心靶点网络，见图 2B。核心靶点网络拓扑参数见表 2。

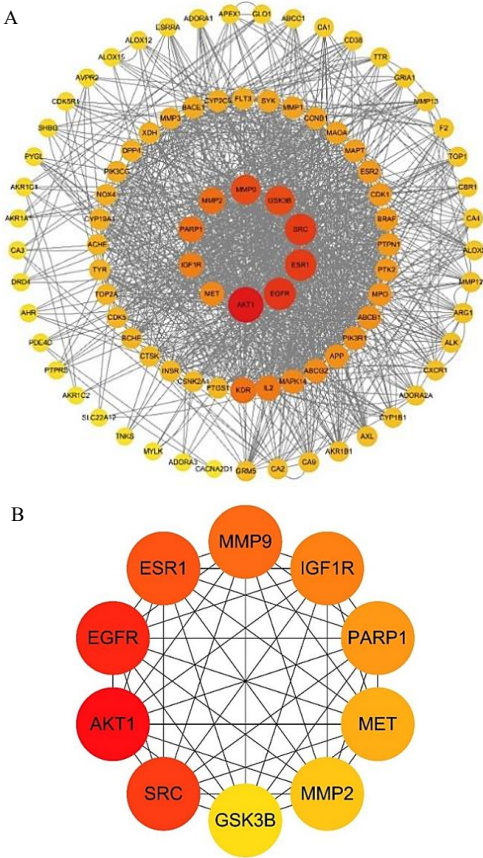


图 2 桑寄生治疗糖尿病性骨质疏松症有效靶点的 PPI 网络图 (A) 及其关键子网络 (B)
Fig. 2 PPI network diagram of effective targets of *Taxilli herba* in treatment of diabetic osteoporosis (A) and its key subnetwork (B)

表 2 核心靶点
Table 2 Key targets

靶点	MCC	degree 值	MCODE	DMNC
Akt1	30 420 258	114	10.588 240	0.809 50
EGFR	30 413 764	94	10.588 240	0.911 01
SRC	30 367 643	90	10.588 240	0.998 59
ESR1	30 337 788	90	10.588 240	0.888 08
MMP9	30 039 638	78	10.588 240	1.037 95
IGF-1R	28 359 360	48	9.625 000	1.513 49
PARP1	28 336 546	54	10.588 240	1.157 74
MET	25 601 190	44	10.516 480	1.420 53
MMP2	19 832 838	56	10.588 240	1.213 11
GSK3B	18 049 704	78	9.808 333	0.923 50

3.4 靶点 GO 及 KEGG 富集分析

借助 Metascape 数据库对前述筛选确定的交集靶点实施 GO 功能富集分析和 KEGG 通路注释分析。GO 富集分析结果揭示, 在生物过程 (BP) 维度, 候选靶点主要参与细胞对含氮化合物的响应、对激素刺激的细胞响应、对胰岛素的响应等; 细胞成分 (CC) 分析主要包括细胞前缘、神经元胞体、轴膜、胞体及突触后部等; 分子功能 (MF) 层面则涉及蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白质酪氨酸激酶活性以及跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性等功能类别。KEGG 通路富集分析显示, 核心靶点聚集于磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、雌激素信号通路等通路, 见图 3。

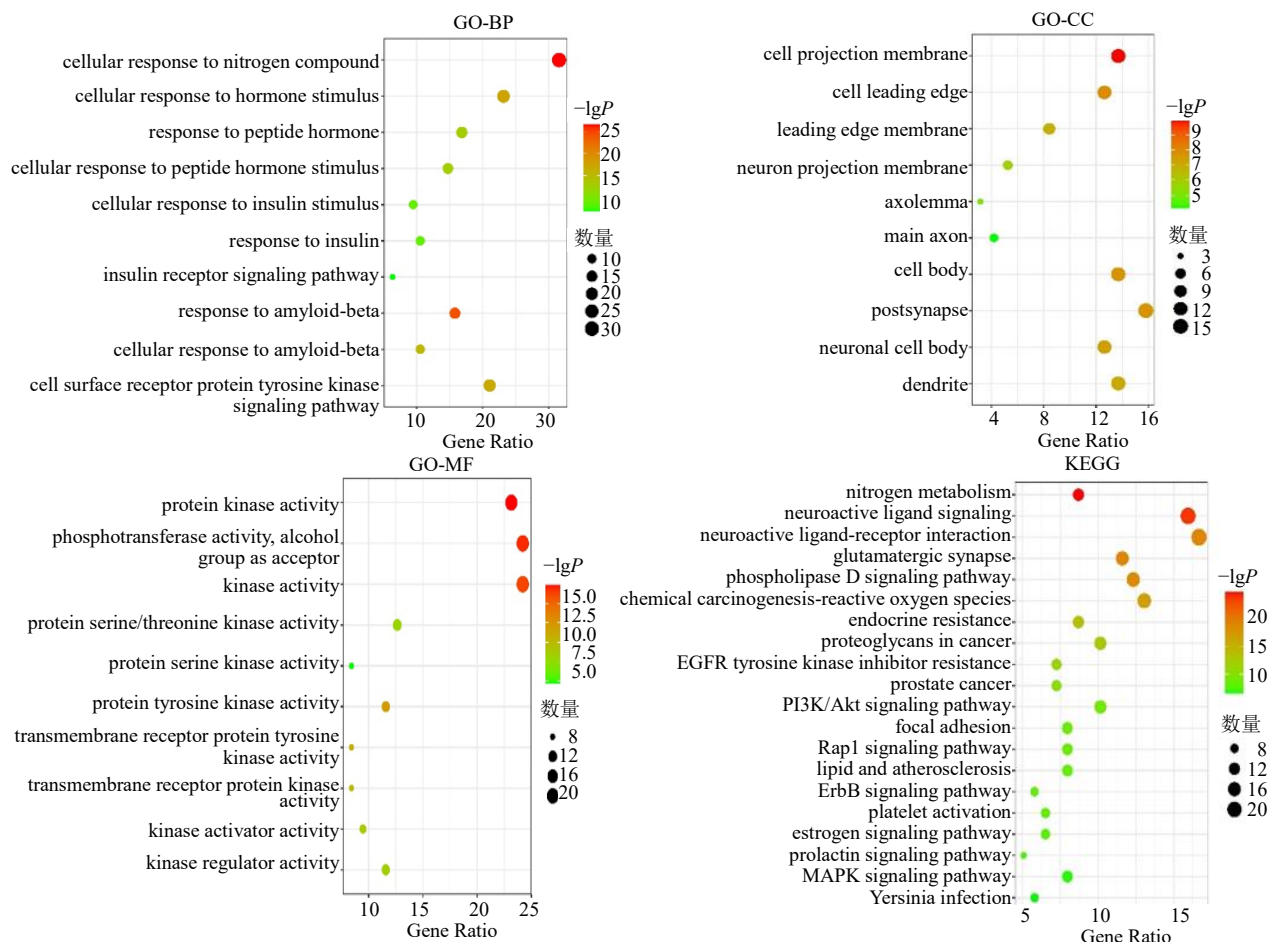


图 3 桑寄生治疗糖尿病性骨质疏松症的 GO 和 KEGG 分析

Fig. 3 GO and KEGG analysis of *Taxilli herba* in treatment of diabetic osteoporosis

3.5 桑寄生治疗糖尿病性骨质疏松症的“药物 - 成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”网络图

将桑寄生活性成分及其对应的作用靶点信息导入 Cytoscape 3.10.0 软件, 构建“桑寄生 - 活性成

分 - 靶点 - 信号通路 - 糖尿病性骨质疏松症”多层次关联网络, 见图 4。所构建的网络架构包含 193 个节点, 共计 655 条相互作用连接。连接度 (degree) 排名前 10 位的活性成分为槲皮素、苜蓿素、山柰

表 3 分子对接结合能

Table 3 Molecular docking binding energy

靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)				
	槲皮素	苜蓿素	山柰酚	咖啡酸	(-)-表儿茶素
PARP1(5WS1)	-9.8	-10.3	-9.3	-6.4	-9.5
MMP2(7XJO)	-8.8	-8.9	-9.1	-6.9	-9.2
GSK3B(1J1B)	-8.0	-8.9	-7.8	-6.2	-8.9
IGF-1R(2OJ9)	-7.9	-8.0	-8.0	-6.5	-7.8
SRC(2H8H)	-8.1	-7.9	-8.6	-5.9	-8.0
MMP9(1ITV)	-7.6	-7.7	-7.3	-6.2	-8.0
ESR1(2BJ4)	-6.6	-7.2	-7.7	-6.2	-7.4
MET(5HTI)	-7.4	-7.0	-8.9	-6.1	-7.8
EGFR(3G5Y)	-7.1	-7.0	-6.8	-6.1	-7.2
Akt1(1UNP)	-6.7	-6.7	-6.6	-5.8	-6.9

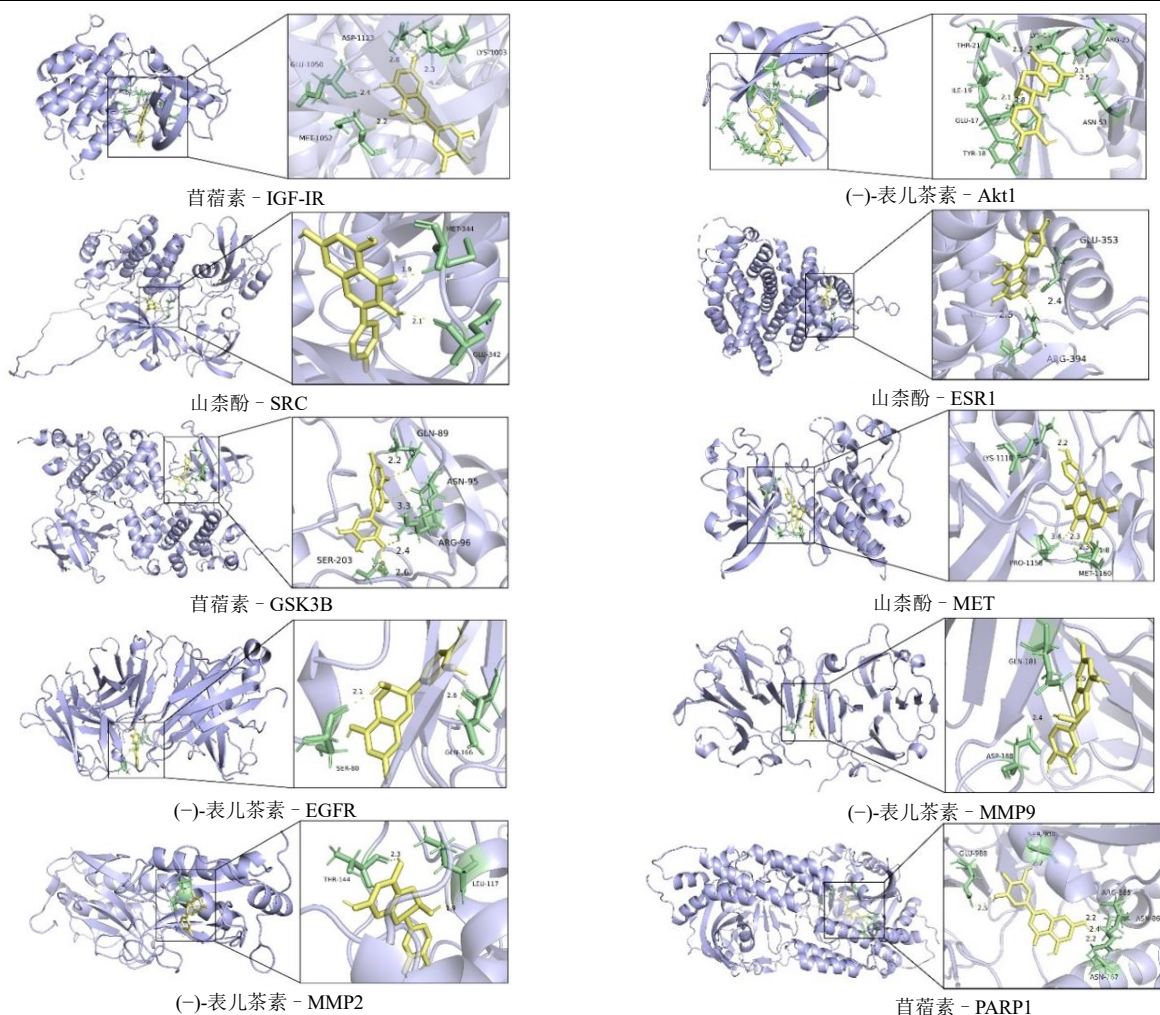
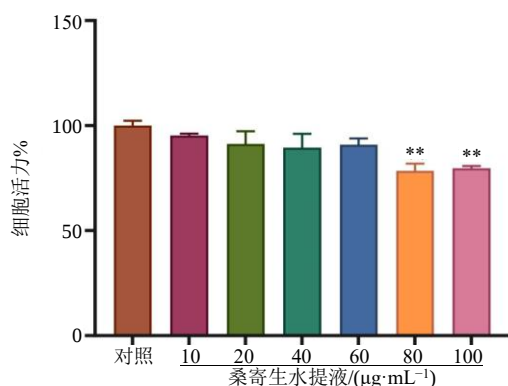


图 5 桑寄生核心成分与关键靶点分子对接可视化图

Fig. 5 Visualization of molecular docking between the core components of *Taxilli herba* and the key targets for diabetic osteoporosis

色明显变浅,定量分析发现,模型组 ALP 活性显著降低 ($P<0.01$),提示高糖显著抑制 MC3T3-E1 细胞的成骨分化;与模型组比较,桑寄生水提液组 ALP 活性显著回升 ($P<0.01$),表明桑寄生能够有效缓解高糖环境对 MC3T3-E1 细胞成骨分化的抑制

作用。与桑寄生水提液组比较,Akt 抑制剂 MK2206 组 ALP 活性显著降低 ($P<0.01$),表明 Akt 抑制剂可部分阻断桑寄生的促成骨分化效应,提示桑寄生水提液可能通过激活 Akt 信号通路发挥其抗成骨分化抑制的作用,见图 7。

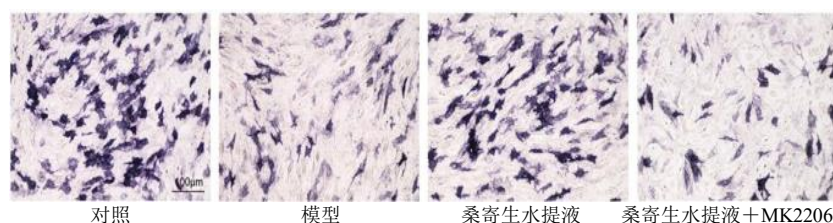


与对照组比较: ** $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs control group.

图 6 桑寄生水提液对 MC3T3-E1 细胞活性的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 6 Effect of aqueous extract of *Taxilli herba* on the activity of MC3T3-E1 cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$; 与桑寄生水提液组比较: && $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group; && $P < 0.01$ vs aqueous extract of *Taxillus chinensis* (DC.) Danser group.

图 7 桑寄生水提液对高糖所致 MC3T3-E1 细胞 ALP 活性抑制的作用 ($\times 100$, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 7 Effect of aqueous extract of *Taxilli herba* on high glucose-induced inhibition of ALP activity in MC3T3-E1 cells ($\times 100$, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

幼鱼头骨茜素红着色面积显著升高 ($P < 0.01$), 提示桑寄生水提液可有效逆转高糖造成的斑马鱼幼鱼骨形成抑制效应, 促进骨形成, 见图 9。

3.8.2 IGF-1R 抑制剂对逆转桑寄生对高糖诱导斑马鱼幼鱼骨形成抑制的作用 茜素红染色结果显示, 桑寄生水提液+IGF-1R 抑制剂鬼臼苦素组的染色面积较桑寄生组明显减少 ($P < 0.05$), 见图 10。该结果表明, 桑寄生水提物能有效改善高糖所致的骨形成抑制, 而这一骨保护作用可能部分通过 IGF-1R 介导。

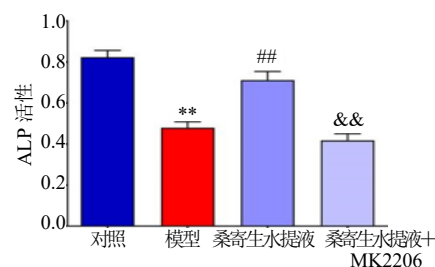
4 讨论

糖尿病性骨质疏松症是以骨代谢紊乱及骨微结构破坏为特征的全身性骨骼代谢性疾病, 其发生发展涉及高血糖、胰岛素抵抗及氧化应激等多重病理环节的协同作用^[16-18]。临床上主要采用降糖药物联合抗骨质疏松药物的治疗方案, 但长期用药可能

3.7.3 桑寄生对高糖环境下 MC3T3-E1 细胞 Akt 信号通路的影响 结果表明, 与对照组相比, 模型组的 p-Akt/Akt 显著降低 ($P < 0.01$), 表明高糖环境抑制了 Akt 信号通路的磷酸化水平; 与模型组相比, 桑寄生水提液 50 µg/mL 组能显著上调 p-Akt/Akt 比值 ($P < 0.01$), 见图 8。该结果提示, 桑寄生水提液可缓解高糖对 Akt 信号通路的抑制作用, 通过激活 Akt 通路发挥调节效应。

3.8 斑马鱼实验

3.8.1 桑寄生水提液对高糖诱导斑马鱼幼鱼骨形成抑制 茜素红骨骼染色结果显示, 与对照组比较, 模型组幼鱼头部骨骼在侧面观及腹面观的矿化染色面积均呈显著下降 ($P < 0.01$), 证实高糖诱导的糖尿病性骨形成抑制模型构建成功。与模型组相比, 桑寄生水提液 (25、50、100、150 µg/mL) 组



引发胃肠道不适、肾功能损害及颌骨坏死等不良反应^[19]。桑寄生以补益肝肾、强壮筋骨著称, 在糖尿病性骨质疏松症防治中具有潜在应用价值, 但其药效物质基础和作用机制尚不明确。本研究综合运用网络药理学、分子对接及体内外实验^[20], 对桑寄生治疗糖尿病性骨质疏松症的活性成分、核心靶点和关键通路进行了系统探讨。

网络药理学预测显示, 桑寄生共有 98 个活性成分、95 个潜在靶点可能与治疗糖尿病性骨质疏松症相关, 其中槲皮素、苜蓿素、山柰酚、(-)-表儿茶素和咖啡酸等为桑寄生治疗糖尿病性骨质疏松症的主要活性成分。槲皮素作为一种广泛存在的天然黄酮类化合物, 可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 等通路抑制破骨细胞形成、促进成骨细胞分化^[21]。苜蓿素具有改善胰岛素敏感性和促进成骨分化的双重作用, 可通过 IRS-1/PI3K/Akt/GSK-3β 通路调节糖代

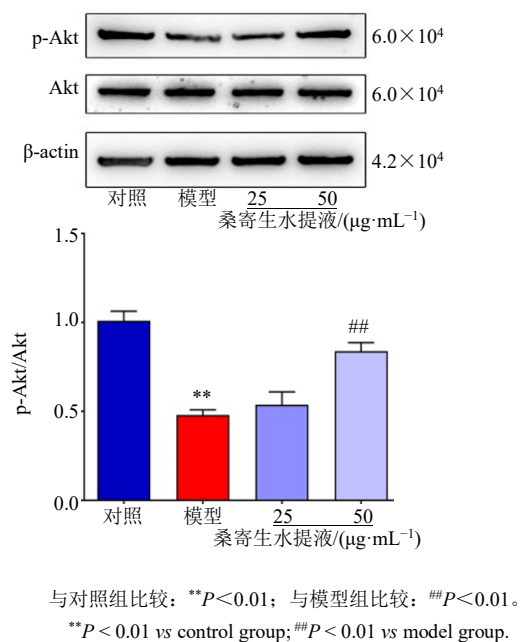


图 8 桑寄生水提液对高糖所致 MC3T3-E1 细胞 Akt 通路蛋白表达的作用 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 8 Effect of aqueous extract of *Taxilli herba* on high glucose-induced inhibition of Akt protein expression in MC3T3-E1 cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

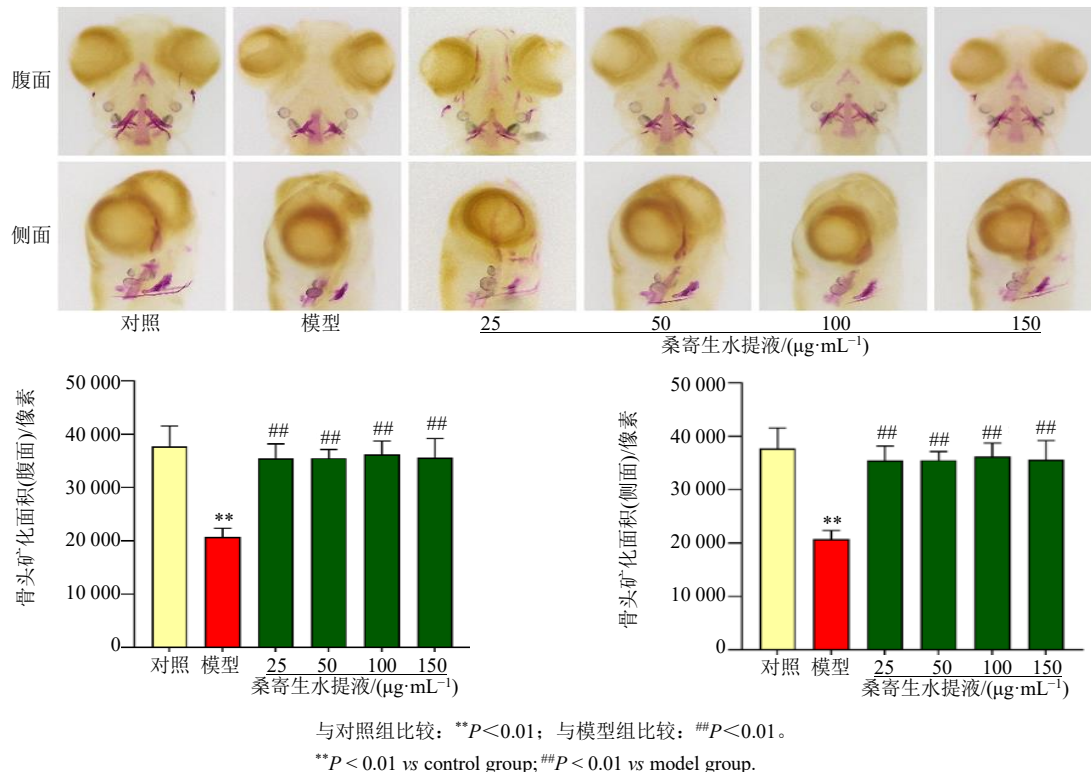


图 9 桑寄生水提液对高糖所致斑马鱼幼鱼骨形成抑制的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

Fig. 9 Effect of aqueous extract of *Taxilli herba* on high glucose-induced inhibition of bone formation in zebrafish larvae ($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

谢,并激活 Wnt/ β -catenin 通路促进间充质干细胞向成骨方向分化^[22-23]。山柰酚具有促成骨和抑制破骨的双向调节作用,通过雌激素信号介导的 WNT 通路促进成骨分化,同时调控核因子- κ B (NF- κ B)/Akt 信号轴抑制破骨细胞形成^[24]。(-)-表儿茶素通过激活 AMP 激酶 (AMPK) 及 PI3K/Akt 通路改善胰岛素敏感性,促进葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 膜转位增加葡萄糖摄取,从代谢层面维护骨健康^[25-26]。咖啡酸及其衍生物兼具降糖与抗氧化活性,并可直接抑制破骨细胞生成^[27-28]。上述成分能够通过调控 PI3K/Akt 等通路,从促进成骨、抑制破骨及改善糖代谢等多个环节改善糖尿病性骨质疏松症。分子对接结果表明,槲皮素、苜蓿素等关键活性成分与 IGF-1R、Akt1 等核心靶点的结合能均低于 -5.0 kcal/mol,提示两者间具有较好的结合亲和力。

PPI 网络拓扑分析筛选出 IGF-1R、Akt1、SRC、ESR1、MMP9 等核心靶点。Akt1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在成骨细胞存活、增殖和分化等过程中起关键作用。研究表明,Akt1 磷酸化激活后可通过 GSK-3 β / β -catenin 轴上调 Runx2 等成骨转录因子的表达,驱动成骨分化进程^[29-30]。IGF-1R 位于

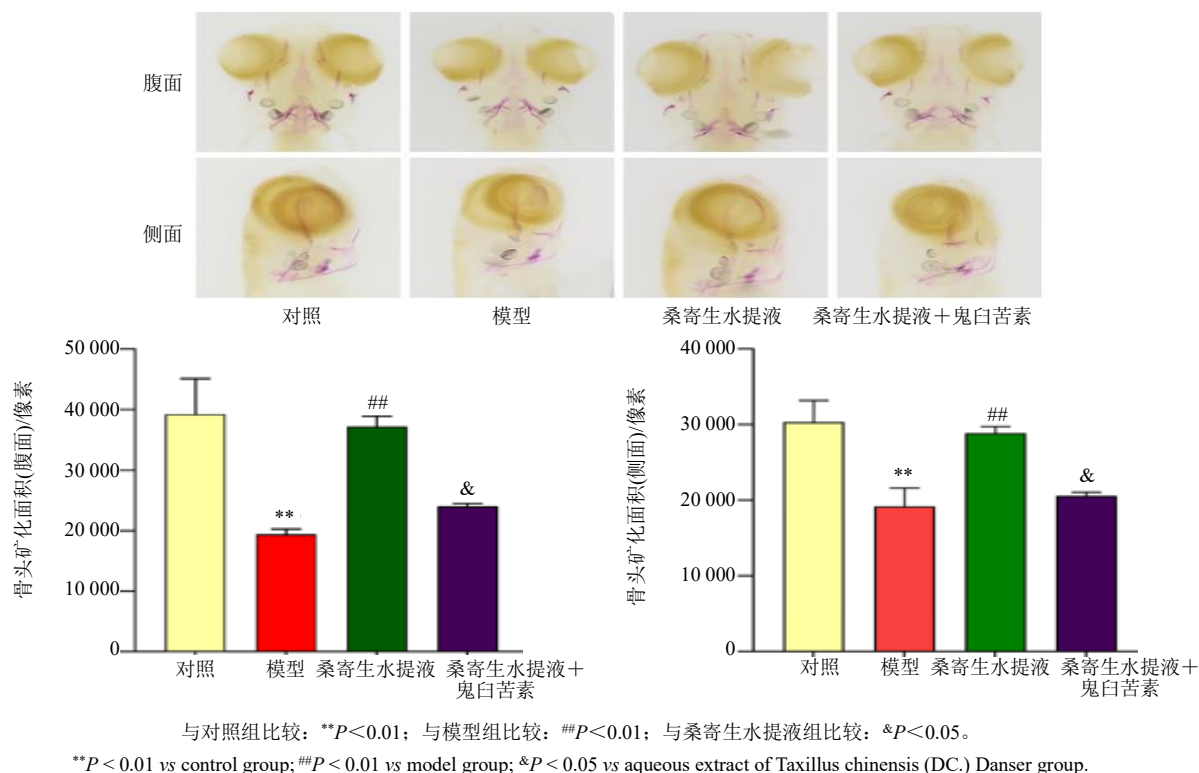


图 10 IGF-1R 抑制剂对桑寄生水提物缓解高糖所致斑马鱼幼鱼骨形成抑制的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

Fig. 10 Effect of IGF-1R inhibitor on the osteoprotective effect of aqueous extract of *Taxilli herba* against high glucose-induced inhibition of bone formation in zebrafish larvae ($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

PI3K/Akt 通路的最上游,其激活状态直接决定下游 Akt 信号级联反应的强度^[31],并可通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 转录活性、激活 Wnt/ β -catenin 通路纠正糖尿病状态下骨髓间充质干细胞向脂肪分化的偏移,恢复骨髓微环境的成骨潜能^[32]。SRC 在破骨细胞中高度活跃,参与破骨细胞黏附于骨表面及骨吸收过程,同时可负向调控成骨转录因子 Runx2 的活性,阻碍骨形成^[33]。EGFR 可下调 Runx2 并抑制骨保护素 (OPG) 分泌,增强 RANKL 介导的破骨细胞分化与骨吸收^[34]。ESR1 主要通过结合于骨衬细胞直接抑制 RANKL 表达并下调促炎因子,遏制破骨细胞活性^[35]。此外, MMP9 的过表达可促进骨基质的过度降解,加剧骨质疏松的发生与发展^[24]。因此,桑寄生可能通过调控上述关键靶点,激活成骨信号传导、抑制破骨细胞活性并减少骨基质降解,从而改善糖尿病性骨质疏松症的病理进程。

GO 与 KEGG 富集分析表明,桑寄生候选靶点显著富集于对胰岛素刺激的响应和胰岛素受体信号通路等生物学过程,通过 PI3K/Akt、MAPK 等信号通路治疗糖尿病性骨质疏松症。PI3K/Akt 信号通

路在维持骨代谢稳态中具有重要作用。IGF-1R 作为上游受体,其活化可激活下游 PI3K/Akt 信号级联。Akt 激活后可通过磷酸化抑制 GSK-3 β 活性,稳定 β -catenin 并上调 Runx2 表达,有效缓解高糖环境诱导的成骨细胞凋亡及氧化损伤,并促进成骨细胞分化^[36-38]。体外实验中,基于高糖诱导的 MC3T3-E1 细胞成骨分化抑制模型进行功能验证,ALP 染色及活性定量结果表明高糖环境显著降低 ALP 活性,桑寄生水提液干预后其显著回升 ($P < 0.01$);联合 Akt 特异性抑制剂 MK2206 后,该促成骨效应被显著削弱 ($P < 0.01$),证实 Akt 通路参与桑寄生水提液缓解高糖所致成骨分化抑制的过程。Western blotting 结果表明,高糖处理后 MC3T3-E1 细胞 p-Akt/Akt 比值显著降低,桑寄生水提液干预可恢复其磷酸化水平 ($P < 0.01$),提示桑寄生可能通过激活 Akt 信号促进成骨细胞分化。斑马鱼实验显示桑寄生水提液能显著恢复高糖抑制的头骨矿化面积,IGF-1R 特异性抑制剂鬼臼苦素可部分阻断该效应,提示桑寄生水提液的骨保护作用部分依赖于 IGF-1R 的激活。综上所述,桑寄生水提液可通过激活 IGF-1R/Akt 信号轴促进成骨细胞分化,同时恢复高糖抑制的骨矿

化以延缓糖尿病性骨质疏松症进展,为桑寄生“补肝肾、强筋骨”的中医理论提供依据。

本研究从网络药理学预测、分子对接验证、体外细胞实验到体内斑马鱼模型,初步提示桑寄生可能通过槲皮素、苜蓿素、山柰酚等活性成分作用于 IGF-1R、Akt1 等核心靶点,经由 IGF-1R/Akt 信号通路缓解高糖诱导的骨形成抑制,发挥防治糖尿病性骨质疏松症的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Khosla S, Samakkarnthai P, Monroe D G, *et al.* Update on the pathogenesis and treatment of skeletal fragility in type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(11): 685-697.
- [2] Cao Y, Dong B, Li Y, *et al.* Association of type 2 diabetes with osteoporosis and fracture risk: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2025, 104(6): e41444.
- [3] Ma X, Zhang X Q. Research progress of diabetic osteoporosis: A comprehensive review [J]. *Front Endocrinol*, 2025, 16: 1595228.
- [4] Alnajmi R A Y, Ali D S, Khan A A. Diagnosis and management of atypical femoral fractures and medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2024, 53(4): 607-618.
- [5] 邹秀淇, 郑承红, 李云海, 等. 从“虚、痰、瘀、毒”分期论治糖尿病性骨质疏松症 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(12): 1787-1790.
- [6] Noh P, Kim W J, Yang S Y, *et al.* PCR-based rapid diagnostic tools for the authentication of medicinal mistletoe species [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153667.
- [7] Qin M, Huang Q Q, Yang X, *et al.* *Taxillus chinensis* (DC.) danser: A comprehensive review on botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 136.
- [8] 韦迪, 张维琦, 莫琼, 等. 不同归经寄主桑寄生对去卵巢骨质疏松大鼠的骨保护作用及机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(7): 112-120.
- [9] Zhu F P, Li W P, Wang L H, *et al.* Study on the treatment of postmenopausal osteoporosis with quercetin in liuwei dihuang pill based on network pharmacology [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 21.
- [10] 杨启培, 陈锋, 崔伟, 等. 山柰酚活性单体治疗骨质疏松症的相关信号通路 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(26): 4242-4249.
- [11] Ruan X Y, Jin X H, Sun F J, *et al.* IGF signaling pathway in bone and cartilage development, homeostasis, and disease [J]. *FASEB J*, 2024, 38(17): e70031.
- [12] Zhao W B, Wang B Y, Li S. Network pharmacology for traditional Chinese medicine in era of artificial intelligence artificial intelligence [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 558-560.
- [13] Dashti H, Wedell J R, Westler W M, *et al.* Automated evaluation of consistency within the PubChem compound database [J]. *Sci Data*, 2019, 6: 190023.
- [14] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357-W364.
- [15] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 265.
- [16] Jia X P, Zhang G Z, Yu D S. Application of extracellular vesicles in diabetic osteoporosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1466775.
- [17] Chen Y L, Zhao W, Hu A, *et al.* Type 2 diabetic mellitus related osteoporosis: Focusing on ferroptosis [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 409.
- [18] Shanbhogue V V, Hansen S, Frost M, *et al.* Bone disease in diabetes: Another manifestation of microvascular disease? [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(10): 827-838.
- [19] 袁金秋. 中国人群骨质疏松症风险管理公众指南 (2024) [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2024, 17(6): 533-548.
- [20] 郭紫文, 王艳, 陶伟伟, 等. 基于网络药理学、分子对接及细胞实验验证探讨藏红花素改善阿尔茨海默病的作用机制 [J]. *中草药*, 2025, 56(13): 4712-4723.
- [21] Wong S K, Chin K Y, Ima-Nirwana S. Quercetin as an agent for protecting the bone: A review of the current evidence [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6448.
- [22] Hamed A M, Seif-Eldein N A, Thabet S A, *et al.* Cymbopogon proximus Chiov's extract improves insulin sensitivity in rats with dexamethasone-induced insulin resistance and underlying mechanisms [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 20096.
- [23] Zhang H, Li H Q. Tricin enhances osteoblastogenesis through the regulation of Wnt/ β -catenin signaling in human mesenchymal stem cells [J]. *Mech Dev*, 2018, 152: 38-43.
- [24] Shen J M, Hu C J, Wang Y L, *et al.* The SRC/NF- κ B-AKT/NOS3 axis as a key mediator of kaempferol's protective effects against oxidative stress-induced osteoclastogenesis [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(10): e70045.
- [25] Martiniakova M, Sarocka A, Penzes N, *et al.* Protective

- role of dietary polyphenols in the management and treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Nutrients*, 2025, 17(2): 275.
- [26] Qu Z H, Liu A L, Li P H, *et al.* Advances in physiological functions and mechanisms of (–)-epicatechin [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(2): 211-233.
- [27] Ratnawati R, Aswad M, Jumriani J, *et al.* In silico and in vivo investigation of the anti-hyperglycemic effects of caffeic acid [J]. *ACS Omega*, 2025, 10(14): 14052-14062.
- [28] Thuong L H H, Hsu C J, Chen H T, *et al.* Caffeic acid derivative MPMCA suppresses osteoclastogenesis and facilitates osteoclast apoptosis: Implications for the treatment of bone loss disorders [J]. *Aging*, 2024, 16(16): 11926-11938.
- [29] Liu C L, Zhang J Q, Ye Z Y, *et al.* Research on the role and mechanism of the PI3K/akt/mTOR signalling pathway in osteoporosis [J]. *Front Endocrinol*, 2025, 16: 1541714.
- [30] Yang D W, Cui X B, Dong R, *et al.* Timosaponin B- II enhances osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells via PI3K/AKT/GSK3 β signaling pathway [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2025, 21(8): 2675-2692.
- [31] Boucher J, Kleinridders A, Kahn C R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(1): a009191.
- [32] Lou Q, Jiang K Z, Wang X Q, *et al.* IGF-1R signaling in perinatal mesenchymal stem cells determines definitive hematopoiesis in bone marrow [J]. *Blood*, 2024, 144(26): 2773-2787.
- [33] Matsubara T, Yasuda K, Mizuta K, *et al.* Tyrosine kinase src is a regulatory factor of bone homeostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5508.
- [34] 陈戡洋, 王夏怡, 吴卓轩, 等. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂对骨组织的影响研究进展 [J]. *肿瘤药*学, 2023, 13(2): 133-141.
- [35] Tunheim E G, Skallefold H E, Rokaya D. Role of hormones in bone remodeling in the craniofacial complex: A review [J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2023, 13(2): 210-217.
- [36] Gong W, Zhang N D, Cheng G, *et al.* *Rehmannia glutinosa* Libosch extracts prevent bone loss and architectural deterioration and enhance osteoblastic bone formation by regulating the IGF-1/PI3K/mTOR pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3964.
- [37] Tipbunjong C, Khimmaktong W, Hengpratom T, *et al.* Glabridin alleviates oxidative stress-induced osteoporosis by targeting the akt/NF- κ B and akt/GSK-3 β pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7): 2949.
- [38] Jiang Y X, Luo W Q, Wang B, *et al.* 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 ameliorates diabetes-induced bone loss by attenuating FoxO1-mediated autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100287.

[责任编辑 高源]