

基于网络药理学和分子对接技术探讨巴戟天治疗膝骨关节炎的分子机制

周大富¹, 田向东^{1*}, 薛志鹏¹, 黄 叶², 王春久², 刘 昂², 吴珏珏²

1. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029

2. 北京中医药大学, 北京 100029

摘要: **目的** 通过网络药理学和分子对接技术探讨巴戟天治疗膝骨关节炎的作用靶点及分子机制。**方法** 利用 TCMSP、ETCM、BATMAN-TCM 数据库筛选巴戟天的有效成分及相关靶基因, 利用 OMIM、GeneCards、DisGeNET 数据库获取膝骨关节炎相关靶基因, 筛选共同靶点并构建“药物-成分-靶点”网络与蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 进行交集靶点的基因主体 (GO) 及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 并展开分子对接验证。**结果** 筛选出巴戟天 83 个活性成分, 与膝骨关节炎相关的 364 个共同靶点, 其中信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、非受体酪氨酸激酶 (SRC)、AP-1 基因 (JUN)、等为核心靶点。GO 和 KEGG 富集分析结果显示巴戟天治疗膝骨关节炎主要与炎症、脂质代谢、信号调控有关。分子对接结果表明, 巴戟天的有效成分与 JUN、蛋白激酶 B1 (Akt1)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 11 (PTPN11) 有良好的结合性。**结论** 巴戟天可能通过减轻炎症反应、调节软骨细胞的凋亡等, 有效缓解膝骨关节炎患者的症状并延缓疾病进程, 为后续实验研究提供方向。

关键词: 巴戟天; 膝骨关节炎; 网络药理学; 分子对接技术; 信号转导和转录激活因子 3; 非受体酪氨酸激酶

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515 (2025) 07-1626-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.07.004

Mechanism of *Morinda officinalis* in treatment of knee osteoarthritis based on network pharmacology and molecular docking technology

ZHOU Dafu¹, TIAN Xiangdong¹, XUE Zhipeng¹, HUANG Ye², WANG Chunjiu², LIU Ang², WU Juejue²

1. Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To explore the action targets and molecular mechanisms of *Morinda officinalis* in treatment of knee osteoarthritis through network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** TCMSP, ETCM, and BATMAN-TCM database was used to screen the active ingredients and related target genes of *Morinda officinalis*. OMIM, GeneCards, and DisGeNET databases were integrated to obtain knee osteoarthritis-related target genes. The intersection targets were screened, and the “drug – ingredient – target” network and PPI network were constructed. GO and KEGG enrichment analyses of the intersection targets were performed, and molecular docking verification was carried out. **Results** 83 Active ingredients of *Morinda officinalis* and 364 intersection targets related to knee osteoarthritis were screened out, among which STAT3, SRC, JUN, etc. were the core intersection targets. The results of GO and KEGG enrichment analyses showed that the treatment of knee osteoarthritis with *Morinda officinalis* was mainly related to inflammation, lipid metabolism, and signal regulation. The molecular docking results indicated that the active ingredients of *Morinda officinalis* had good binding ability with JUN, Akt1, MAPK1, and PTPN11. **Conclusion** *Morinda officinalis* may effectively relieve the symptoms of knee osteoarthritis patients and delay the disease process by reducing the inflammatory response and regulating the apoptosis of chondrocytes, providing a direction for subsequent experimental research.

Key words: *Morinda officinalis*; knee osteoarthritis; network pharmacology; molecular docking technology; STAT3; SRC

收稿日期: 2025-04-07

基金项目: 北京中医药大学重点攻关项目 (2020-JYB-ZDGG-142-5)

作者简介: 周大富, 男, 硕士。E-mail: zdf52933@163.com

*通信作者: 田向东, 男, 主任医师, 博士, 研究方向为中西医结合防治骨与关节运动损伤及退行性改变的相关疾病、骨与关节软骨修复与重建以及骨科慢性疼痛相关疾病的临床及基础研究。E-mail: C083@bucm.edu.cn

膝骨关节炎是关节退行性疾病,临床主要以膝关节疼痛、活动受限为主要表现,严重者甚至会造成膝关节畸形及活动功能障碍,甚至致残,严重降低患者的生活质量,给患者带来极大的痛苦^[1-2]。目前,国内外关于膝骨关节炎的治疗方法较多,外用非甾体抗炎药为膝骨关节炎的一线治疗方案,其治疗作用主要表现在减轻疼痛^[3]。长期口服非甾体抗炎药容易对消化道、心血管、肾脏和神经系统功能造成严重损害^[4]。

中医学将膝骨关节炎归属于“膝痹”“骨痹”“痹证”等范畴。《阴阳十一脉灸经》曰:“膝外廉痛”。《圣济总录》曰:“骨痹,是人当挛节也”,病位在骨,痹阻不通,故关节拘挛、屈伸不利。本病的发生大多与外邪侵袭、正气虚损、劳逸失度相关。气机运行不畅,痰湿、瘀血等病理产物阻滞,不通则痛;气滞血瘀,新血不至,关节失去濡养,故久病不荣则痛。年老体弱、五脏俱虚,肌肤疏松,腠理不固,邪气趁虚而入以致风寒湿痹。总体上讲,膝骨关节炎的发生以肝肾亏虚、正气缺乏为内在根本,外感风寒湿邪为外在因素,瘀阻经脉为局部关键^[5]。巴戟天具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的作用^[6-8],对膝骨关节炎既可祛除风湿等外邪,亦可补益肾气之根本。本研究通过网络药理学结合分子对接技术,探讨巴戟天治疗膝骨关节炎的作用靶点及分子机制。

1 资料与方法

1.1 药物主要成分及靶点

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)获得巴戟天的有效成分,以口服生物利用度(OB)≥30%及类药性(DL)≥0.18 筛选;通过中医药百科全书(ETCM, <https://tcmap.cn/ETCM/>),以“druglinkness grading”为“moderate”或“good”筛选;通过中药分子机制的生物信息学分析工具数据库(BATMAN-TCM, <http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>),以 confidence score cutoff≥0.95、矫正 $P<0.05$ 筛选。从以上 3 个数据库得到巴戟天有效活性成分,并利用 Swiss (<http://www.swisstargetprediction.ch>)数据库获取成分相关的靶基因信息。利用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org>)进行标准化处理。

1.2 膝骨关节炎相关靶点预测

以“knee osteoarthritis”作为关键词,通过检索 OMIM、GeneCards、DisGeNET 获取疾病相关的靶点。重复基因靶点保留 1 个,所得靶点即为膝骨关

节炎的相关靶点集。

1.3 共同靶点

将药物的潜在靶点与疾病靶点导入 Venny 2.1.0 在线绘制工具(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)生成 Venn 图,得到共同的靶点。

1.4 “药物-成分-靶点”网络图

将收集到的巴戟天有效成分、靶点及疾病相关靶点信息导入 Cytoscape 3.10,构建“药物-成分-靶点”网络。网络中的节点代表成分、靶点,而节点之间的边则代表两者之间相互作用。节点的 degree 值由它连接的边数所决定,degree 值越大节点越重要。

1.5 蛋白质相互作用(PPI)网络和靶基因的筛选

将共同靶点导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>),物种设置为“Homo Sapiens”,设置隐藏离散的点,且最低交互得分为 0.9,获取 PPI 信息。采用 Cytoscape 软件构建靶基因 PPI 网络可视化关系图。

1.6 基因本体(GO)富集分析和基因组百科全书(KEGG)信号通路分析

将共同靶点导入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov>),进行 GO 和 KEGG 富集分析。利用 R 软件以 $P<0.05$ 作为显著功能和通路的临界值,将分析结果可视化。

1.7 分子对接验证

将巴戟天的活性成分与 PPI 网络中排名前 10 位的核心靶点进行分子对接。RCSB PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)下载靶点蛋白结构,在 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载中药有效成分 2D 结构,利用 AutoDockTools 对蛋白分子加氢处理并确定活性口袋,用 Vina 软件计算对接结合能,最后利用 PyMOL2.4.1 软件将对接结果进行可视化处理。

2 结果

2.1 药物活性成分及靶基因

数据库筛选到活性成分 83 个,见表 1。在 TCMSP、PubChem、Swiss 数据库中相应活性成分的靶点信息,经标准化处理后,排除重复,共得到巴戟天的有效活性成分潜在靶点 908 个。

2.2 膝骨关节炎相关靶点

检索得到 OMIM 数据 452 个, GeneCards 数据 2 882 个, DisGeNET 数据 368 个。取数据库的所有相关靶点,排除重复,获得 3 384 个膝骨关节炎相

表 1 巴戟天有效活性成分

Table 1 Effective active composition of *Morindae officinalis*

序号	成分	序号	成分
BJT1	(-)-borneol	BJT43	linoleic acid
BJT2	(-)-camphor	BJT44	iradipine
BJT3	(-)-alpha-pinene	BJT45	ethyl acetate
BJT4	(-)-alpha-terpineol	BJT46	indole
BJT5	(+)-borneol	BJT47	stearic acid
BJT6	(+)-terpinen-4-Ol	BJT48	stearate
BJT7	(3S,8S,9R,10R,13R,14S,17R)-17-[(2R,5S)-5-ethyl-6-methylheptan-2-Yl]-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[A]phenanthren-3-Ol	BJT49	oleic acid
BJT8	(8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(1R,4R)-4-ethyl-1,5-dimethyl-hexyl]-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[A]phenanthren-3-Ol	BJT50	lauric acid
BJT9	(Z)-7-hexadecenoic acid	BJT51	palmitic acid
BJT10	1-octanol	BJT52	methyl palmitate
BJT11	12-deuteriododecanoic acid	BJT53	ethyl palmitate
BJT12	16-(5-ethyl-6-methylheptan-2-Yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[A]phenanthren-3-Ol	BJT54	palmitoleic acid
BJT13	2-phenylethanpl	BJT55	physcion
BJT14	2-methylpentadecanoic acid	BJT56	beta-sitosterol
BJT15	2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol	BJT57	1-hydroxy-2-methyl-anthraquinone
BJT16	9,12-octadecadienoic acid	BJT58	1,6-dihydroxy-2-methoxyanthraquinone
BJT17	D-ascorbic acid	BJT59	1,6-dihydroxy-2,4-dimethoxyanthraquinone V
BJT18	D-limonene	BJT60	2-methylanthraquinone
BJT19	L-ascorbic acid	BJT61	2-hydroxy-3-hydroxymethyl anthraquinone
BJT20	benzaldehyde	BJT62	1'-hydroxyanthraquinone
BJT21	scopoletin	BJT63	rubiadin
BJT22	phenanthrene	BJT64	rubiadin-1-methyl ether
BJT23	clionasterol	BJT65	alizarin-2-methylether
BJT24	succinic acid	BJT66	(2R,3S)-(+)-3',5'-dihydroxy-4,7-dimethoxydihydroflavonol
BJT25	arachidic acid	BJT67	1-hydroxy-3-methoxy-9,10-anthraquinone
BJT26	methanol	BJT68	1-hydroxy-6-hydroxymethylanthracenequinone
BJT27	zingiberene	BJT69	1,5,7-trihydroxy-6-methoxy-2-methoxymethylanthracenequinone
BJT28	squalene	BJT70	1,6-dihydroxy-5-methoxy-2-(methoxymethyl)-9,10-anthraquinone
BJT29	caffeic acid	BJT71	2-hydroxy-1,5-dimethoxy-6-(methoxymethyl)-9,10-anthraquinone
BJT30	dibutyl phthalate	BJT72	2-hydroxy-1,8-dimethoxy-7-methoxymethylanthracenequinone
BJT31	raffinose	BJT73	2-hydroxyethyl 5-hydroxy-2-(2-hydroxybenzoyl)-4-(hydroxymethyl) benzoate
BJT32	lignoceric acid	BJT74	3beta,20(R),5-alkenyl-stigmastol
BJT33	citric acid	BJT75	3beta-24S(R)-butyl-5-alkenyl-cholestol
BJT34	esculetin	BJT76	supraene
BJT35	alizarin 1-methyl ether	BJT77	asperuloside tetraacetate
BJT36	nonanoic acid	BJT78	ohioensin A
BJT37	heptadecane	BJT79	sitosterol
BJT38	tetradecane	BJT80	diop
BJT39	tetradecanoic Acid	BJT81	americanin A
BJT40	tetradecanoate	BJT82	isoprincepin
BJT41	pentadecanoic acid	BJT83	ethyl oleate
BJT42	octanoic acid		

靶点。

2.3 获取巴戟天治疗膝骨关节炎靶点

巴戟天潜在靶点和膝骨关节炎相关靶点取交集,共得到巴戟天治疗膝骨关节炎 364 个靶点,见图 1。

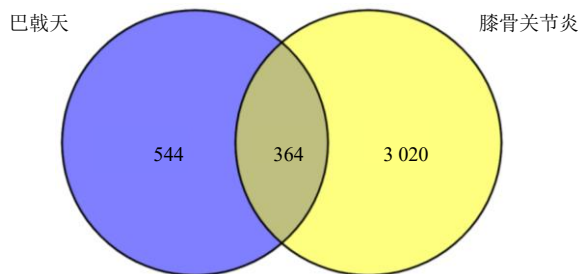


图 1 巴戟天与膝骨关节炎的交集靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of intersection target of *Morindae officinalis Radix* and knee arthritis

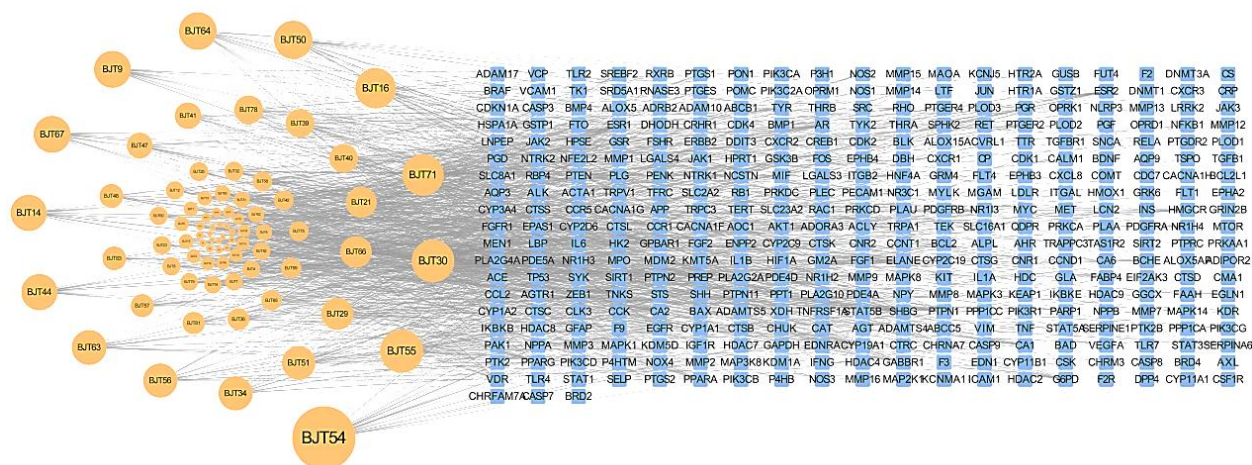


图 2 “药物 - 活性成分 - 靶点”关键靶点网络图

Fig. 2 Key target network diagram of “drug – active ingredient – target”

表 2 Degree 值前 10 位巴戟天有效成分

Table 2 Top 10 effective components of *Morindae officinalis Radix* by degree value

序号	有效成分	degree
BJT54	棕榈油酸	86
BJT55	大黄素甲醚	57
BJT30	邻苯二甲酸二丁酯	56
BJT71	2-羟基-1,5-二甲氧基-6-(甲氧甲基)-9,10-蒽醌	54
BJT16	9,12-十八碳二烯酸	53
BJT50	月桂酸	50
BJT64	茜根定-1-甲醚	49
BJT9	(Z)-7-十六碳烯酸	48
BJT67	1-羟基-3-甲氧基-9,10-蒽醌	48
BJT14	2-甲基十五烷酸	47

2.4 “药物 - 成分 - 靶点”网络图

利用 Cytoscape 3.10 软件,构建“药物 - 活性成分 - 靶点”网络图,见图 2,筛选得到的结果选取 degree 值前 10 位的成分作为巴戟天治疗膝骨关节炎的主要活性成分,见表 2。

2.5 PPI 网络构建与核心基因筛选

364 个靶基因通过 STRING 平台,设置置信度 > 0.90,剔除无关联靶点,构建 PPI 网络,见图 3。利用 cytoNCA 插件,以 degree > 中位值为条件,得到前 10 个核心基因,即信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、非受体酪氨酸激酶 (SRC)、AP-1 基因 (JUN)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、雌激素受体 1 (ESR1)、p53 基因 (TP53)、表皮生长因子受体 (EGFR)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、AP-1 转录因子亚单位 (FOS)、非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 11

(PTPN11)。

2.6 GO 及 KEGG 分析

DAVID 数据库共富集 2 563 个显著 GO 条目 ($P < 0.05$),使用 R 软件进行可视化分析,见图 4,其中生物过程 (BP) 主要包括对肽激素、细菌来源分子及脂多糖、低氧、化学应激的反应,以及对激酶和转移酶活性的正调控;细胞组成 (CC) 主要富集在细胞膜相关结构、细胞黏附结构、囊泡相关腔室;分子功能 (MF) 主要包括激酶、磷酸酶、氧化还原酶相关功能,以及 DNA 结合转录因子、核受体等转录调控功能。

富集得到 190 个显著 KEGG 条目 ($P < 0.05$),按照 P 值升序排列,气泡图展示前 30 个富集结果,

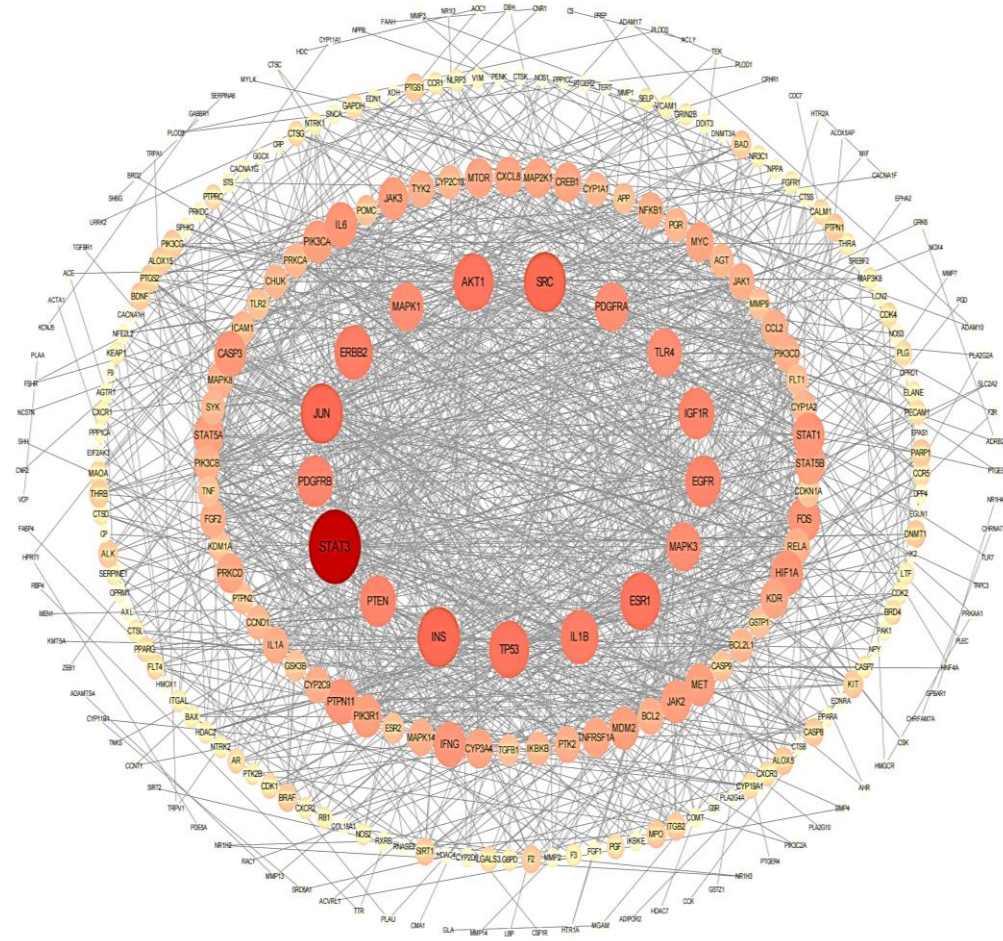


图 3 关键靶点基因的 PPI 网络
Fig. 3 PPI network of key target genes

见图 5。磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/Akt 通路、MAPK 通路、高级糖基化终末产物-受体 (AGE-RAGE) 通路、脂代谢相关通路可能是巴戟天治疗膝骨关节炎靶基因的关键过程。

2.7 分子对接结果

选取排序前 10 位的核心靶点与巴戟天活性成分进行分子对接, 结果表明部分核心靶点基因的蛋白与活性成分具有较好结合性, 靶点蛋白与活性成分之间的分子对接结合能见图 6, 对接模式见图 7。对接结果显示, JUN、ESR、Akt1、MAPK1、PTPN11、STAT3、FOS 能与多个巴戟天活性成分相结合, 其中 JUN、AKT1、MAPK1、PTPN11 与部分活性成分结合能较低, 提示巴戟天可能主要通过以上成分及靶点治疗膝骨关节炎。

3 讨论

膝骨关节炎是一种常见的退行性骨关节疾病, 其病理以软骨损伤、炎症反应、软骨下骨改变、边

缘骨赘形成等为主要特征, 导致患者出现膝关节疼痛、肿胀、活动受限等临床表现^[1]。巴戟天作为临床上治疗膝骨关节炎的常用药物, 具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效。《本草便读》言巴戟天“补而不滞, 宣而不燥, 故凡一切风寒湿痹于下焦腰膝诸证, 皆可治之”。《辨证录》治筋缩不伸, 不能举步, 遍身疼痛, 与白芍、熟地等同用, 如养筋汤。目前巴戟天治疗膝骨关节炎的机制尚不明确, 本研究运用网络药理学和分子对接技术, 对筛选收集到的巴戟天活性成分棕榈油酸、大黄素甲醚、邻苯二甲酸二丁酯等及巴戟天治疗膝骨关节炎的关键靶点 STAT3、SRC、JUN 等进行分析。

本研究中筛选出的巴戟天活性成分主要分为萜类、酚类、醌类、脂肪酸及其衍生物、甾体类化合物、醇类、芳香族化合物、有机酸、酯类等。其中, 醌类成分在分子对接中有较好的结合能力。现有研究发现, 巴戟天中蒽醌类成分具有抗炎、抗菌、

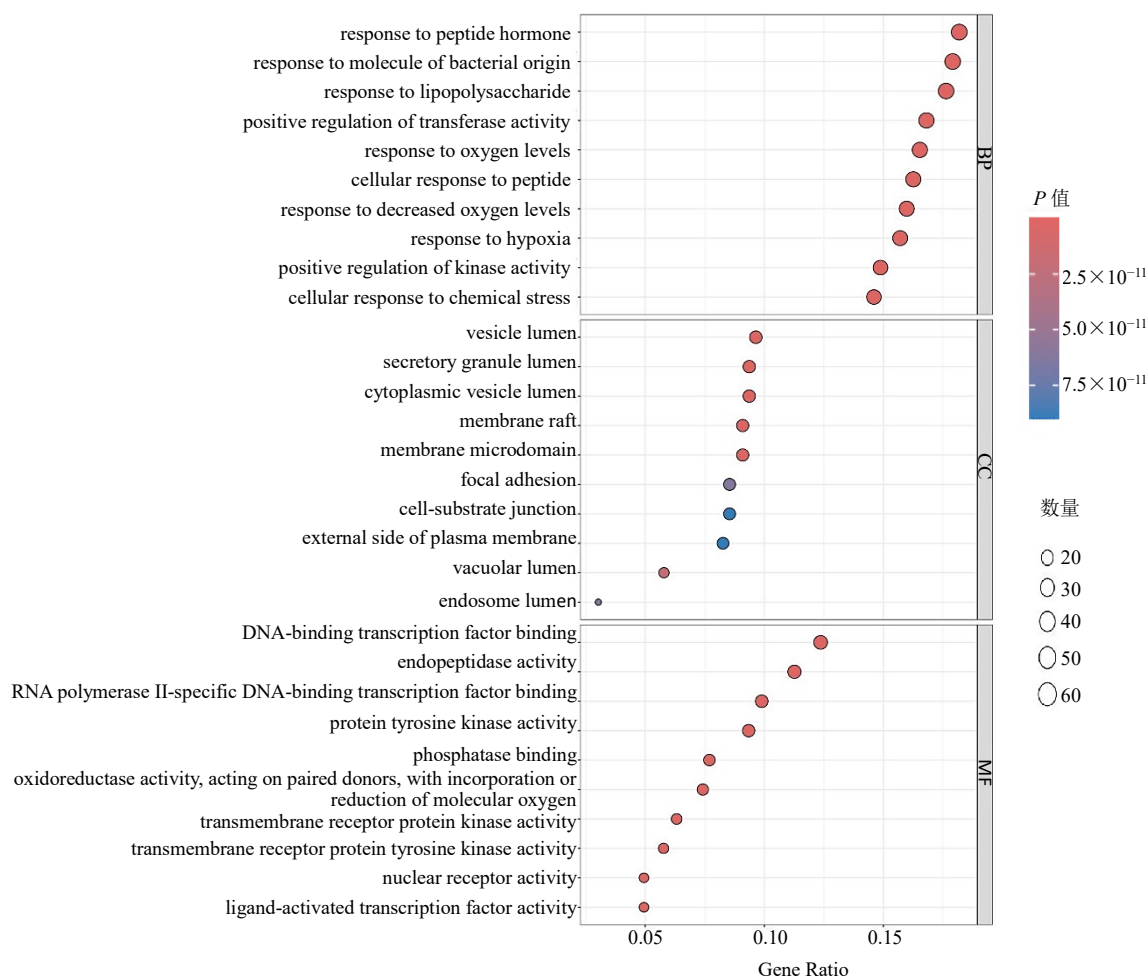


图 4 GO 功能富集分析结果

Fig. 4 Results of GO functional enrichment analysis

抗氧化及抗肿瘤药理作用。可抑制 mRNA 水平上促炎介质如环氧合酶-2 (COX-2)、白细胞介素 (IL)-1 β 和 IL-6 的表达；亦可在蛋白质水平上抑制核因子- κ B (NF- κ B) 磷酸化。另外，蒺藜可降低诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和 COX-2 蛋白表达并抑制 NF- κ B 核转位，从而实现抗炎效果^[9]。亦有研究表明同属蒺藜类成分的茜素-1-甲醚可通过直接抑制 STAT3 磷酸化，减轻肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导炎症对小鼠软骨细胞的 DNA 复制抑制作用、软骨基质的降解作用及本身引起的炎症反应，从而缓解了软骨细胞凋亡^[10]。此外，研究发现环烯醚萜化合物可能通过调节 MAPK 和 NF- κ B 信号通路抑制 COX-2、iNOS 的 mRNA 及蛋白的表达，降低了一氧化氮 (NO)、前列腺素 (PGs) 的合成，且成浓度相关性，同时还降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 mRNA 表达，共同发挥抗炎和镇痛作用^[11-12]。巴戟天多糖可能通过调节凋亡抑制基因 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)

和促进基因 Bax 的表达，使 Bcl-2 在与 Bax 的拮抗关系中占据优势来阻止线粒体的功能，达到抑制软骨细胞凋亡的目的^[13]。巴戟天多糖可能通过促进骨髓间充质干细胞的增殖及向成骨细胞分化^[14-15]，巴戟天寡糖可能通过抑制破骨细胞的生成，共同调节骨代谢，延缓关节畸形的形成^[16]。

对巴戟天作用于膝骨关节炎的靶点进行 PPI 分析的网络中，排名靠前的靶点主要与基因转录调控 (STAT3、JUN、FOS)、蛋白激酶磷酸化 (Akt1、MAPK1、SRC、EGFR)、稳态调节 (ESR1、TP53、PTPN11)。巴戟天中蒺藜类、萜类可通过抑制 JAK2/STAT3 通路改善炎症反应，从而分别抑制软骨凋亡和滑膜增生^[10, 17]，后者还可通过该通路抑制破骨细胞的功能以减缓关节炎的骨丢失^[18]。JUN 和 FOS 聚合形成激活蛋白-1 (AP-1)，在炎性环境中，JUN 转录水平升高，激活了巨噬细胞的免疫反应并提高了炎症、低氧水平，从而加剧了关节炎及骨

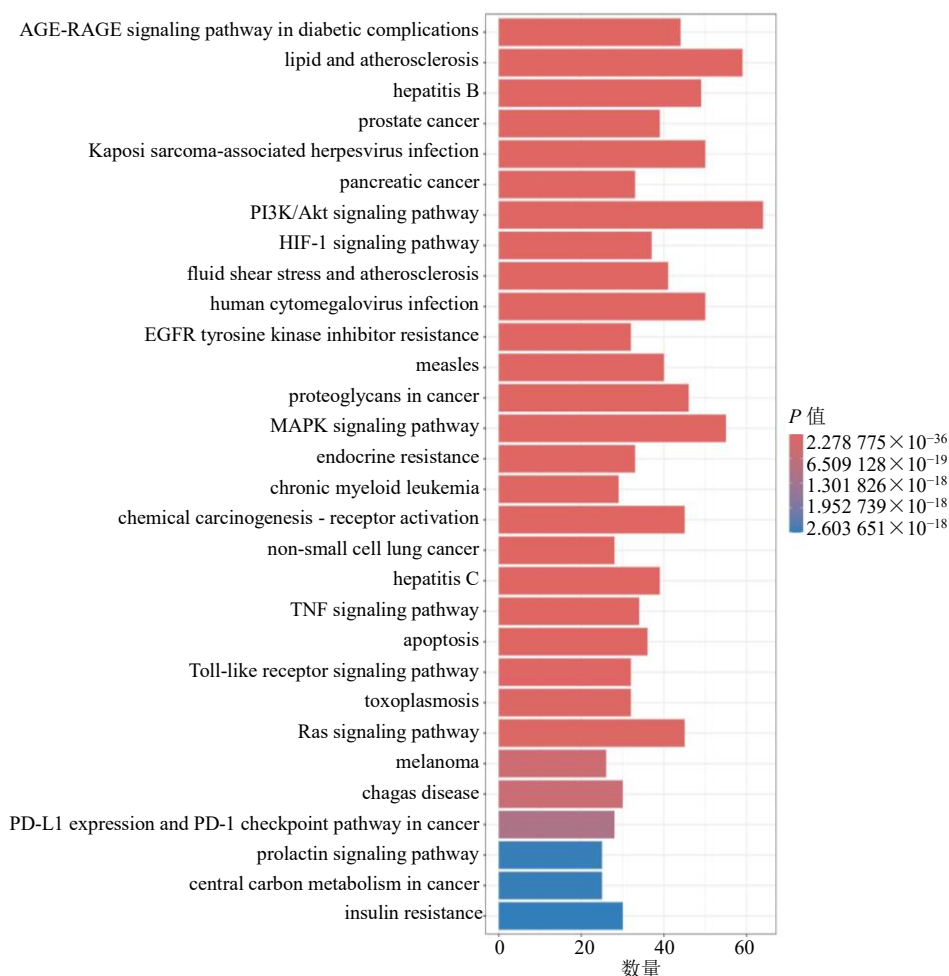


图 5 KEGG 富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis

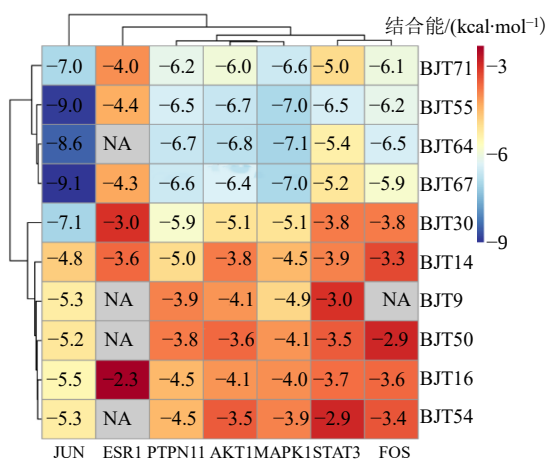


图 6 分子对接结合能

Fig. 6 Molecular docking binding energy

骼的破坏^[19]；茜根定-1-甲醚可以通过抑制上游的 RANKL 和 NF-κB 通路从而下调 FOS 等，抑制破骨细胞的生成与功能，且早期干预效果更强^[20]。赵东

方等^[21]对膝骨关节炎小鼠模型观察中认为巴戟天通过调控 PI3K/Akt 信号通路促进骨关节炎小鼠软骨细胞的自噬，抑制软骨细胞凋亡。

巴戟天中的萜类通过抑制 MAPK 和 NF-κB 信号通路，降低巨噬细胞 IL-1β、IL-6、IL-17A 的水平，从而改善关节炎^[12]；而多糖及其细胞外囊泡样颗粒通过激活 MAPK 通路，促进间充质干细胞成骨分化和成骨细胞增殖，其中细胞外囊泡样颗粒表现出特定的骨靶向，提示巴戟天不同成分的不同靶向及相同靶点在不同组织的不同作用，共同延缓膝骨关节炎的进展^[14, 22]。SRC 激酶的激活与关节炎滑膜增生、增加破骨细胞生成、促进炎症反应、降解关节软骨、免疫调节相关，并参与 PI3K/Akt、MAPK/ERK 通路^[23]。EGFR 广泛分布于细胞表面，其磷酸化触发下游 RAS/MAPK、PI3K/Akt、JAK/STAT 等通路，调控细胞增殖。软骨特异性 EGFR 缺陷小鼠会出现胶原蛋白纤维排列紊乱、软

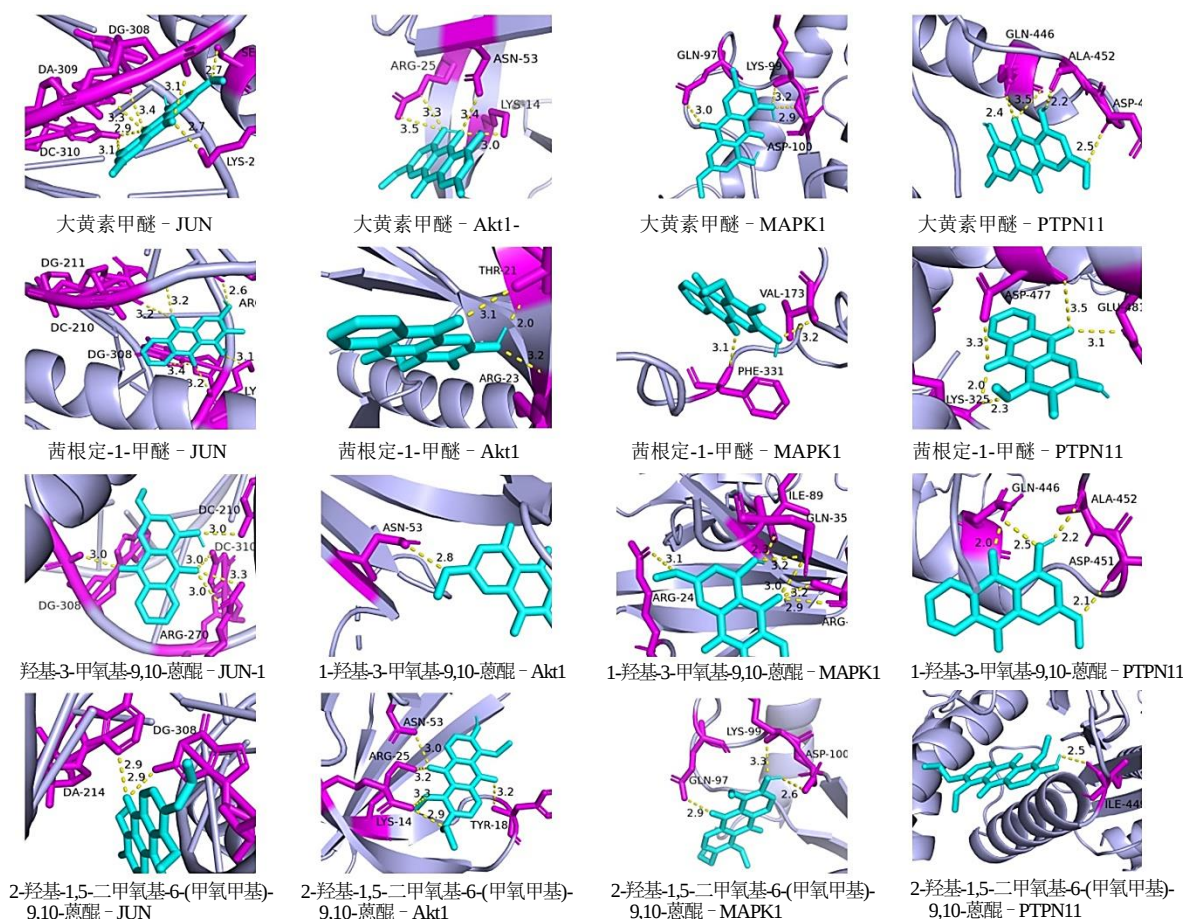


图 7 分子对接结果

Fig. 7 Results of molecular docking

骨细胞数量减少、表面润滑剂分泌减少,加速膝骨关节炎的起始和进展^[24]。ESR1 作为雌激素受体之一,ESR1 的激活,可以通过神经系统抑制疼痛信号、免疫调节抑制炎症,以及参与软骨和骨组织的代谢,减轻慢性肌肉骨骼疼痛,而老年女性雌激素缺乏,可能是膝骨关节炎加重的原因之一^[25]。TP53 编码的 p53 蛋白能够激活多种靶基因表达,TP53 突变与肿瘤密切相关,在发生 DNA 损伤、增殖异常、缺氧等应激条件下激活或稳定,触发细胞周期停滞、DNA 修复、衰老、凋亡、自噬等作用^[26]; Zhou 等^[27]发现通过下调 STAG1/TP53/P21 通路的表达,可以抑制炎症因子和衰老相关分泌型因子表达、恢复细胞外基质平衡,从而减少软骨细胞凋亡。PTPN11 基因突变与多种遗传疾病及肿瘤相关,由 PTPN11 编码的络氨酸磷酸酶 2 (SHP2) 参与多条信号通路,SH2 的抑制通过负调控可稳定 SOX9,提高软骨合成代谢水平,延缓膝骨关节炎进展^[28]; 下调 SHP2 磷酸化还可以通过抑制 MAPK 通路,减

轻膝骨关节炎软骨细胞的凋亡过程^[29]。

由共同靶点 GO 和 KEGG 富集分析可知巴戟天治疗膝骨关节炎的治疗靶点还富集在 AGE-RAGE 通路、脂代谢相关通路。AGEs 增多会导致膝骨关节炎的半月板、软骨、细胞外基质中 IL-6、TNF- α 、PGE₂、COX-2 的产生,细胞外基质的降解,基因水平上降低了胶原蛋白 II 的表达,加速了膝骨关节炎的进展^[30-32]。

本研究中利用网络药理学和分子对接技术预测了巴戟天治疗膝骨关节炎的潜在分子机制。经过筛选得到棕榈油酸、大黄素甲醚、邻苯二甲酸二丁酯、2-羟基-1,5-二甲氧基-6-(甲氧甲基)-9,10-蒽醌等成分及 STAT3、SRC、JUN、AKT1、ESR1 等关键靶点,为进一步实验验证巴戟天治疗膝骨关节炎提供了一定的客观依据和理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中华中医药学会.膝骨关节炎中西医结合诊疗指南

- (2023 年版) [J]. 中医正骨, 2023, 35(6): 1-10.
- [2] Bruyère O, Cooper C, Pelletier J P, *et al.* An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 44(3): 253-263.
 - [3] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291-1314.
 - [4] Crofford L J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(Suppl 3): S2.
 - [5] 宋鑫, 彭佳华, 薛小虎. 基于络病理论探讨膝痹病机与诊疗 [J]. 光明中医, 2024, 39(16): 3211-3214.
 - [6] 刘凯, 马江, 何新. 基于 Citespace 的巴戟天研究进展和热点可视化分析 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(10): 2399-2411.
 - [7] 梁雪, 黄鼎, 黄雪慧, 等. 不同生长年限巴戟天蒽醌类含量差异比较及转录组学挖掘蒽醌类生物合成相关基因 [J]. 中草药, 2024, 55(11): 3845-3854.
 - [8] 陈纪佟, 刘楚弦, 韩逸飞, 等. 巴戟天 AP2/ERF 基因家族的全基因组鉴定及生物信息学分析 [J]. 中草药, 2024, 55(20): 7062-7071.
 - [9] Luo H, Wang Y, Qin Q Y, *et al.* Anti-inflammatory naphthoates and anthraquinones from the roots of *Morinda officinalis* [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 110: 104800.
 - [10] Zhang B L, Xiao Y, Su D Y, *et al.* M13, an anthraquinone compound isolated from *Morinda officinalis* alleviates the progression of the osteoarthritis via the regulation of STAT3 [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156329.
 - [11] Cai M M, Liu M Y, Chen P X, *et al.* Iridoids with anti-inflammatory effect from the aerial parts of *Morinda officinalis* How [J]. *Fitoterapia*, 2021, 153: 104991.
 - [12] Zhang Q, Zhang J H, He Y Q, *et al.* Iridoid glycosides from *Morinda officinalis* How. exert anti-inflammatory and anti-arthritis effects through inactivating MAPK and NF- κ B signaling pathways [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 172.
 - [13] 黄涛, 张钢林, 李楠. 巴戟天多糖对体外培养兔软骨细胞凋亡的影响 [J]. 北京体育大学学报, 2010, 33(8): 56-61.
 - [14] 李丹青, 肖强兵. 巴戟天多糖通过 p38 MAPK 信号通路促间充质干细胞成骨分化的体外研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(5): 1-4.
 - [15] 赖满香, 冯娟, 陈侠, 等. 巴戟天多糖对大鼠骨髓间充质干细胞增殖和骨向分化的影响 [J]. 中国医药科学, 2018, 8(7): 33-36.
 - [16] 庄文德, 陈浩彦, 陈振, 等. 巴戟天寡糖对绝经后骨质疏松大鼠血清骨转化指标和骨组织结构的影响及其机制研究 [J]. 环球中医药, 2023, 16(5): 838-845.
 - [17] Shen Y, Bao R H, Ye X Y, *et al.* *Morinda officinalis* iridoid glycosides, as an inhibitor of GSK-3 β , alleviates rheumatoid arthritis through inhibition of NF- κ B and JAK2/STAT3 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 9: 15: 1435274.
 - [18] 沈焱, 孙艺琦, 李鹤鸣, 等. 巴戟天环烯醚萜苷下调 GSK-3 β 抑制 JAK2/STAT3 和 NF- κ B 通路减轻 II 型胶原诱导的关节炎大鼠骨破坏的机制 [J]. 药学报, 2024, 59(10): 2763-2772.
 - [19] Hannemann N, Jordan J, Paul S, *et al.* The AP-1 Transcription Factor c-Jun Promotes Arthritis by Regulating Cyclooxygenase-2 and Arginase-1 Expression in Macrophages [J]. *J Immunol*, 2017, 198(9): 3605-3614.
 - [20] He Y Q, Zhang Q, Shen Y, *et al.* Rubiadin-1-methyl ether from *Morinda officinalis* How. inhibits osteoclastogenesis through blocking RANKL-induced NF- κ B pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(4): 927-931.
 - [21] 赵东方, 尉志强, 邢姝琴, 等. 巴戟天对骨关节炎小鼠软骨细胞自噬、凋亡的影响及机制 [J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(11): 1001-1007.
 - [22] Cao Y, Tan X J, Shen J W, *et al.* *Morinda officinalis*-derived extracellular vesicle-like particles: Anti-osteoporosis effect by regulating MAPK signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155628.
 - [23] Krishnan H, Miller W T, Blanco F J, *et al.* Src and podoplanin forge a path to destruction [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(1): 241-249.
 - [24] Jia H R, Ma X Y, Tong W, *et al.* EGFR signaling is critical for maintaining the superficial layer of articular cartilage and preventing osteoarthritis initiation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(50): 14360-14365.
 - [25] Panevin T S, Bobkova A O, Karateev A E, *et al.* Endogenous estrogen deficiency and the development of chronic musculoskeletal pain: A review [J]. *Ter Arkh*, 2022, 94(5): 683-688.
 - [26] Voskarides K, Giannopoulou N. The role of TP53 in adaptation and evolution [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 512.
 - [27] Zhou Q, Liu J, Qi Y J, *et al.* Jianpi qingre tongluo prescription alleviates the senescence-associated secretory phenotype with osteoarthritis by regulating STAG1/TP53/P21 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 3): 118953.
 - [28] Wang L J, Yang H L, Wang C W, *et al.* SHP2 ablation mitigates osteoarthritic cartilage degeneration by

- promoting chondrocyte anabolism through SOX9 [J]. *FASEB J*, 2024, 38(17): e70013.
- [29] Hou W J, Shang X R, Hao X X, *et al.* SHP2-mediated ROS activation induces chondrocyte paraptosis in osteoarthritis and is attenuated by low-intensity pulsed ultrasound [J]. *J Orthop Translat*, 2025, 52: 233-248.
- [30] Hiraiwa H, Sakai T, Mitsuyama H, *et al.* Inflammatory effect of advanced glycation end products on human meniscal cells from osteoarthritic knees [J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(11): 1039-1048.
- [31] Xu H C, Wu B, Ma Y M, *et al.* Hederacoside-C protects against AGEs-induced ECM degradation in mice chondrocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106579.
- [32] Sun X H, Zhang J Z, Li Y, *et al.* Etomidate ameliorated advanced glycation end-products (AGEs) -induced reduction of extracellular matrix genes expression in chondrocytes [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4191-4200.

[责任编辑 高源]