

• 数据挖掘与循证医学 •

基于真实世界及靶点网络的鹿瓜多肽注射液治疗骨关节炎的人群特征、疗效、联合用药及机制预测分析

刘毅¹, 谢雁鸣^{1*}, 黎元元^{1*}, 高明慧²

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

2. 中国人民大学统计学院, 北京 100872

摘要: **目的** 探讨在真实世界中鹿瓜多肽注射液治疗骨关节炎的人群特征及联合用药情况, 并通过构建靶点网络预测其作用机制。**方法** 通过调取医院信息系统(hospital information system, HIS)数据库中使用过鹿瓜多肽注射液治疗骨关节炎患者信息, 使用 SAS9.2 及 R 软件对其使用人群特征及用药情况进行统计; 通过分析应用鹿瓜多肽注射液的骨关节炎患者的治疗结局以判断其有效性, 并与未使用鹿瓜多肽的骨关节炎患者的治疗结局进行对比分析; Clementine 12.0 对联合用药情况进行关联规则分析, 并按置信度排序; 利用 CNKI、TCMSP 数据库及 Cytoscape 软件构建“疾病-药物-成分-靶点”网络及蛋白相互作用网络, 并进行拓扑学分析筛选核心成分与核心靶点; 将药物靶点与疾病靶点的交集靶点进行基因本体(gene ontology, GO)及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析; 最后将核心成分与核心靶点进行分子对接。**结果** 4050 例骨关节炎患者中, 46~65 岁年龄段最多(2248 例, 55.51%), 其次为 66~75 岁年龄段(850 例, 20.99%), 其中女性患者占多数(2657 例, 70.35%)。4050 例应用鹿瓜多肽注射液治疗的骨关节炎患者的总有效率为 97.88%, 对比未应用鹿瓜多肽注射液的骨关节炎患者的治疗效果, 显示鹿瓜多肽注射液疗效更好。关联规则显示鹿瓜多肽注射液治疗骨关节炎常与激素(倍他米松)、抗生素(头孢唑啉)、抗炎镇痛药(骨肽注射剂)、补肾壮骨剂(金天格胶囊)、活血化瘀剂(脉血康胶囊)合并用药。靶点网络分析得到核心成分棕榈酸、肉豆蔻酸、色氨酸、维生素 A 等 10 种; 核心靶点过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARG)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、受体酪氨酸蛋白磷酸酶 C(receptor-type tyrosine-protein phosphatase C, PTPRC)等 9 个, 其中分子对接较好的组合: 维生素 A 与丝裂原活化蛋白激酶 14(mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14)、色氨酸与基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)、维生素 A 与 PTPRC。GO 及 KEGG 分析结果显示, 主要涉及免疫炎症、激素分泌、血液循环及 MAPK 通路等方面。**结论** 鹿瓜多肽治疗骨关节炎的患者主要为女性中老年人, 其常见证型为肝肾亏虚、湿热及气滞血瘀证; 其中药治疗多联合补肾壮骨剂、活血化瘀剂以求标本同治, 而化学药治疗常对症治疗以缓解症状。通过靶点网络构建与分析则得出鹿瓜多肽主要通过维生素 A 及氨基酸对 MMP9、MPO 等靶点进行调控从而发挥作用。

关键词: 真实世界; 靶点网络; 鹿瓜多肽注射液; 人群特征; 联合用药; 骨关节炎; 医院信息系统

中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)17-5445-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.17.021

Analysis on population characteristics, combined medication, curative effect and mechanism prediction of Cervus and Cucumis Polypeptide Injection in treatment of osteoarthritis based on real world and network of targets

LIU Yi¹, XIE Yan-ming¹, LI Yuan-yuan¹, GAO Ming-hui²

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. School of Statistics, Renmin University of China, Beijing 100872, China

收稿日期: 2022-03-20

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1707400); 2018 重点研发计划: 中医“治未病”服务技术体系的构建(2018YFC1704705); 2021 年岐黄学者支持项目

作者简介: 刘毅(1993—), 男, 在读博士研究生, 研究方向为中药上市后再评价方法学研究。E-mail: 709473245@qq.com

*通信作者: 谢雁鸣(1959—), 女, 教授, 研究员, 博士生导师, 中国中医科学院首席研究员, 研究方向为中药上市后再评价方法学研究、中西医结合临床、老年病学。E-mail: ktzu2018@163.com

黎元元, 博士, 副研究员, 研究方向为中药上市后再评价。Tel: (010)64014411-3351 E-mail: chibjyy@163.com

Abstract: Objective To explore the characteristics of the population and combination of drugs in the real world for the treatment of osteoarthritis with Cervus and Cucumis Polypeptide Injection (鹿瓜多肽注射液) and to predict its mechanism by network analysis. **Methods** The information of 4050 patients with osteoarthritis treated with Cervus and Cucumis Polypeptide injection from the HIS database was retrieved, and SAS9.2 and R software were used to conduct frequency and rate statistics on their population characteristics and medication; By analyzing the outcomes of patients with osteoarthritis who used Cervus and Cucumis Polypeptide Injection to judge its effectiveness, and compared with the treatment outcomes of osteoarthritis patients who did not use the Cervus and Cucumis Polypeptide Injection; Clementine 12.0 was used to analyze the combined drugs were analyzed by association rules and sorted by confidence. Utilized CNKI, TCMSP database and Cytoscape software to construct “disease-drug-ingredient-target” network and protein-protein interaction network, and performed topological analysis to screen core ingredients and core targets; Gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis was performed; Finally, performed molecular docking between the core ingredients and the core targets. **Results** Among the 4050 patients with osteoarthritis, the age group of 46—65 years was the most (2248 cases, 55.51%), followed by 66—75 years old (850 cases, 20.99%), among which female patients accounted for the majority (2657, 70.35%). The total effective rate of 4050 osteoarthritis patients treated with Cervus and Cucumis Polypeptide Injection was 97.88%, and the comparison of osteoarthritis patients with and without Cervus and Cucumis Polypeptide Injection showed that the efficacy of Cervus and Cucumis Polypeptide Injection was more effective. Association rules showed that the common concomitant drugs of Cervus and Cucumis Polypeptide Injection in the treatment of osteoarthritis are hormones (betamethasone), antibiotics (cefazolin), anti-inflammatory and analgesic (bone peptide injection), and traditional Chinese medicine to tonify kidney and strengthen bones (Jintiang Capsules), promote blood circulation and remove stasis (Maixuekang Capsule). Target-network analysis obtained 10 core ingredients including palmitic acid, myristic acid, tryptophan, vitamin A, etc; Nine core targets including: peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG), myeloperoxidase (MPO), receptor-type tyrosine-protein phosphatase C (PTPRC), etc, among which the combination with better molecular docking were: vitamin A and mitogen-activated protein kinase 14 (MAPK14), tryptophan and matrix metalloproteinase 9 (MMP9), vitamin A and PTPRC. The results of GO and KEGG analysis mainly involved: immune inflammation, hormone secretion, blood circulation and MAPK pathway. **Conclusion** The patients with osteoarthritis treated by Cervus and Cucumis Polypeptide Injection are mainly female middle-aged and elderly people, and the common syndromes are liver and kidney deficiency, damp-heat, qi stagnation and blood stasis syndrome; Chinese medicine treatment is mostly combined with kidney-tonifying and bone-strengthening, blood circulation-promoting and stasis-removing drugs to treat both the incidental and fundamental aspects, and Western medicine treatment often concentrate in relieving symptoms. However, through target-network research, it was concluded that Cervus and Cucumis Polypeptide Injection mainly play a role in the regulation of *MMP9*, *MPO* and other targets through vitamin A and amino acids. This conclusion can provide reference for further research and clinical application.

Key words: real world; target network; Cervus and Cucumis Polypeptide Injection; population characteristics; combined medication; osteoarthritis; hospital information system

骨关节炎 (osteoarthritis) 是一种全身复杂因素导致的以软骨脱失为特征的慢性退行性疾病, 世界范围内发病人口约有 3 亿^[1-2]。骨关节炎是老年人残疾的主要原因并可导致疼痛、功能障碍及生活质量下降, 因此对个人、家庭乃至社会都有较大的危害性^[3-4]。目前骨关节炎的发病机制尚未得到充分研究, 其药物治疗也缺乏行之有效的改善方案, 故对其进行研究并探索安全、有效的药物具有较大的临床意义^[5]。

鹿瓜多肽注射液是由梅花鹿 *Cervus nippon* Temminck 骨骼及甜瓜子 *Melo Semen* 提取而成的注射剂^[6], 其含有骨诱导多肽类生物因子、有机钙、磷等成分, 具有调节骨代谢、刺激成骨细胞增殖、调节钙磷代谢、抗炎、镇痛等作用^[7], 广泛应用于骨关节炎的治疗^[8]。为了更深入地了解鹿瓜多肽注射液 (简

称鹿瓜多肽) 在真实世界中治疗骨关节炎的人群特征、疗效、联合用药情况及可能的机制, 本研究对中医临床基础医学研究所在全国 26 家三级甲等医院建立的信息系统 (hospital information system, HIS) 中使用鹿瓜多肽治疗骨关节炎患者的一般情况、治疗结局及联合用药情况进行分析, 同时结合文献及相关数据库以“靶点”为基础对鹿瓜多肽治疗骨关节炎的作用机制进行分析, 以期为其临床及进一步研究提供参考。

1 真实世界研究

1.1 资料与方法

1.1.1 数据来源 真实世界数据来源于中国中医科学院中医临床基础医学研究所建立的 HIS 数据仓库^[9], 纳入时间为 2003 年 7 月—2019 年 12 月, 内容主要包括患者的一般情况、用药情况、诊断信

息、医嘱信息、实验室检查信息等内容^[10]。本研究已通过中国中医科学院中医临床基础医学研究所伦理委员会审批(编号 2011-11)。

1.1.2 纳入及排除标准

(1) 纳入标准: 主要诊断为骨关节炎的患者; 其中鹿瓜多肽组为医嘱单使用鹿瓜多肽次数不小于 3 次的骨关节炎患者; 对照组为住院期间未使用鹿瓜多肽进行治疗的骨关节炎患者。

(2) 排除标准: 合并用药为溶媒者(包括 5% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液 3 种); 合并用药为氯化钾和维生素者。

1.1.3 数据的标准化和规范化 为保证数据的标准及规范化, 本研究对来自 26 家不同医院的数据进行了包括患者身份、诊断、药物名称、药物分类及剂量等的标准化处理以保证患者的唯一性、各表之间的相关性、医嘱和诊断名称的一致性、用药剂量单位和理化指标结果的有效性。其中, 西医诊断信息规范化参照《疾病和有关健康问题的国际统计分类(第 10 次修订本)》(ICD-10)^[11]; 中医诊断信息参照《中医诊断学》进行规范化^[12]; 药物作用机制分类参照《新编药理学》^[13]。

1.1.4 数据的分析方法 采用 SPSS v.18.0、SAS v.9.2 对基本信息、中西医诊断信息、医嘱信息进行描述性统计, 并用 Excel 2007 辅助做图, 联合用药分析采用 Apriori 算法建立模型^[14]; 使用 Clementine v.12.0 对合并药物、并发症进行关联分析; 利用 χ^2 检验、Logistic 回归比较应用与未应用鹿瓜多肽治疗骨关节炎的疗效差异, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2 结果

1.2.1 使用鹿瓜多肽的骨关节炎患者基本特征

①性别: 纳入使用鹿瓜多肽的骨关节炎患者 4050 例, 其中男性 1200 例(29.65%), 女性 2850 例, (70.35%); ②年龄: 46~65 岁年龄段患者最多(2248 例, 55.51%), 其次为 66~75 岁(850 例, 20.99%); ③职业: 职业中不便分类的其他从业人员居多(2631 例, 65.24%); ④入院情况: 入院科室主要集中在骨科(2085 例, 51.48%), 病情多为一般(3678 例, 90.80%), 入院方式主要是门诊(3908 例, 96.50%), 住院天数多为 15~28 d(46.05%), 住院患者多为医保患者且其费用多处于 10 001~20 000 元。

1.2.2 使用鹿瓜多肽的骨关节炎患者合并的西医疾病及中医证候 4050 例使用鹿瓜多肽的骨关节炎患者中, 高血压病是最常见的合并疾病(388 例,

9.58%); 其次为骨折(281 例, 6.94%)、骨质疏松症(247 例, 6.10%)、腰椎间盘突出症(227 例, 5.60%)、2 型糖尿病(182 例, 4.49%)。排除未录入中医证候信息的多数西医院, 从而对 567 例有中医证候的骨关节炎患者进行频数分析, 其中最常见者为肝肾亏虚证(220 例, 38.80%), 其次为湿热证(188 例, 33.16%)和气滞血瘀证(11.99%)。

1.2.3 使用鹿瓜多肽的骨关节炎患者的用药剂量、疗程 与鹿瓜多肽说明书中标明的剂量(静脉滴注 8~12 mL/d, 10~15 d 为一疗程或遵医嘱)相比, 4050 例骨关节炎患者所使用的最小给药量为 4 mL/d, 最高为 36 mL/d, 剂量范围在 8~12 mL 最多(占比 50.70%), 超说明书剂量用药 1426 例, 占比 38.40%; 患者用药天数最短 1 d, 最长 28 d, 平均值为 3.47 d, 用药天数主要集中在 1~3 d(占比 79.70%)。

1.2.4 使用鹿瓜多肽的骨关节炎患者的疗效 将 4050 例骨关节炎患者出院结局为治愈及好转认为有效, 则有 3964 例使用鹿瓜多肽治疗骨关节炎的患者为有效, 总有效率为 97.88%; 选定其中病程记录及随访完善, 有明确记录治疗结局的病例 3071 例, 同时按照与病例组年龄差不大于 5 岁、性别相同、入院病情近似进行等量匹配而纳入未使用鹿瓜多肽治疗的骨关节炎患者 3071 例, 以结局为治愈、好转认定为有效, 其他、无效、死亡认定为无效。按照重新划分的 2 组进行鹿瓜多肽组与对照组的组间比较, 若不考虑混杂因素进行分析, 结果如表 1 所示, 2 组治疗结局差异有统计学意义, 即鹿瓜多肽组疗效优于对照组($P < 0.05$)。最后采用 3 种不同的 Logistic 回归分析方法分析鹿瓜多肽组与对照组的疗效差异, 首先使用单变量的 Logistic 回归进行分析; 然后通过对年龄、性别等人口学信息及入院病情、医疗费用、用药、合并病症情况等使用倾向评分对对照组病例进行加权处理后, 再使用单变量 Logistic 回归进行分析; 最后选取病重天数为协变量, 进行倾向评分加

表 1 鹿瓜多肽组与对照组骨关节炎患者结局比较

Table 1 Comparison of outcomes of osteoarthritis patients in Cervus and Cucumis Polypeptide Injection group and control group

结局	鹿瓜多肽组 (<i>n</i> = 3071)	对照组 (<i>n</i> = 3071)	χ^2	<i>P</i>
无效/例	48	298	189.891	0.000
有效/例	3023	2773		

权的 Logistic 回归分析,结果如表 2 所示,3 种 Logistic 回归分析方法的结果均为 $P < 0.05$,综合可知鹿瓜多肽组与对照组的治疗结果存在差异,并且鹿瓜多肽组的治疗效果更佳。

1.2.5 使用鹿瓜多肽的骨关节炎患者常用合并药及类别 鹿瓜多肽的联用药物中频数前 5 位的药物均为化学药,包括利多卡因注射液、玻璃酸钠等;联合应用最多的中药则有金天格胶囊、强骨胶囊等 5 种,如表 3 所示。联合应用的化学药按照其药理作

用进行分类,可知前 10 类为抗生素类、解热镇痛药等;联合应用的中药类别则包括活血化瘀剂、补肾壮骨剂等,具体见表 4。

1.2.6 鹿瓜多肽的联合用药关联规则分析 根据支持度分别选取前 5 位鹿瓜多肽最常联用的 2 种及 3 种的化学药和中药进行关联分析,可见其最常联合使用的化学药是苯巴比妥钠+头孢唑啉(支持度 15.97%)及苯巴比妥钠、骨肽注射剂+头孢唑啉(支持度 7.40%);中药是脉血康胶囊+金天格胶囊(支

表 2 3 种 Logistic 回归方法对鹿瓜多肽组及对照组治疗骨关节炎效果的分析

Table 2 Analysis of effect of three Logistic regression methods on treatment of osteoarthritis in Cervus and Cucumis Polypeptide Injection group and control group

分析方法	回归系数	P 值
单变量 Logistic 回归	1.912 11	2.00×10^{-16}
倾向评分加权的单变量 Logistic 回归	1.663 18	2.00×10^{-16}
带协变量(病重天数)的倾向评分加权的 Logistic 回归	1.663 09	2.00×10^{-16}

表 3 使用鹿瓜多肽的骨关节炎患者联合使用频率前 5 的化学药和中药

Table 3 Top 5 western and traditional Chinese medicines used in combination with Cervus and Cucumis Polypeptide Injection in osteoarthritis patients

化学药			中药		
名称	n/例	占比/%	名称	n/例	占比/%
利多卡因注射液	1139	28.12	金天格胶囊	544	13.43
玻璃酸钠	972	24.00	强骨胶囊	459	11.33
骨肽注射剂	801	19.78	白芍总苷胶囊	420	10.37
倍他米松	770	19.01	红花注射液	397	9.80
七叶皂苷钠注射液	686	16.94	血栓通注射液	372	9.19

表 4 使用鹿瓜多肽的骨关节炎患者联合应用的中药和化学药类别(前 10 位)

Table 4 Types of traditional Chinese and western medicines used in combination with Cervus and Cucumis Polypeptide injection in osteoarthritis patients (top 10)

化学药			中药		
类别	n/例	占比/%	类别	n/例	占比/%
抗生素类	2599	64.17	活血化瘀剂	2565	63.33
抗炎镇痛药	1939	47.88	补肾壮骨剂	1264	31.21
营养药	1578	38.96	祛风除湿剂	1018	25.14
激素	1519	37.51	清热解毒剂	782	19.31
镇痛药	1403	34.64	清热利湿剂	672	16.59
麻醉药	1402	34.62	清热化痰剂	340	8.40
抗风湿药	1378	34.02	益气养阴剂	218	5.38
抗酸及抗溃疡药	1358	33.53	泻热通便剂	187	4.62
降压药	1102	27.21	润肠通便剂	179	4.42
抗骨质疏松药	940	23.21	益气养血剂	172	4.25

持度 7.03%) 及接骨七厘片、脉血康胶囊+金天格胶囊 (支持度 3.72%), 见表 5。

1.2.7 鹿瓜多肽合并中药和化学药类别关联规则按照支持度顺序分别选取鹿瓜多肽联合用药前 5

位的药物种类组合进行分析, 可得鹿瓜多肽最常合并化学药种类为镇痛药+抗生素 (支持度 50.40%); 中药为补肾壮骨剂+活血化瘀剂 (支持度 21.053%), 见表 6。

表 5 鹿瓜多肽联合使用中药和化学药的关联分析 (前 5 位)

Table 5 Association analysis of Cervus and Cucumis Polypeptide Injection combined with traditional Chinese and western medicines (top 5)

关联分析类别	联合用药	支持度/%	置信度/%	提升度
2 种化学药	苯巴比妥钠+头孢唑啉	15.97	79.2	2.30
	骨肽注射剂+头孢唑啉	12.36	51.9	1.51
	七叶皂苷钠注射液+头孢唑啉	9.86	37.0	1.08
	诺氟沙星+头孢唑啉	9.72	84.3	2.45
	七叶皂苷钠注射液+甘露醇	9.45	35.5	1.48
3 种化学药	(苯巴比妥钠、骨肽注射剂)+头孢唑啉	7.40	90.7	2.64
	(苯巴比妥钠、头孢唑啉)+骨肽注射剂	7.40	46.3	1.94
	(苯巴比妥钠、诺氟沙星)+头孢唑啉	6.67	94.5	2.75
	(苯巴比妥钠、头孢地嗪)+头孢唑啉	5.96	95.8	2.79
	(苯巴比妥钠、肌苷)+头孢唑啉	5.70	89.9	2.61
2 种中药	脉血康胶囊+金天格胶囊	7.03	81.3	4.86
	接骨七厘片+金天格胶囊	6.61	53.3	3.18
	舒血宁注射液+金天格胶囊	5.32	68.7	4.10
	脉血康胶囊+接骨七厘片	4.62	53.5	4.31
	舒血宁注射液+脉血康胶囊	4.38	56.6	6.55
3 种中药	(接骨七厘片、脉血康胶囊)+金天格胶囊	3.72	80.5	4.81
	(金天格胶囊、脉血康胶囊)+接骨七厘片	3.72	52.9	4.27
	(脉血康胶囊、舒血宁注射液)+金天格胶囊	3.53	80.6	4.81
	(接骨七厘片、舒血宁注射液)+金天格胶囊	3.10	80.6	4.81
	(脉血康胶囊、跌打七厘片)+金天格胶囊	3.04	79.5	4.75

表 6 鹿瓜多肽合并中药和化学药药物类别关联分析 (前 5 位)

Table 6 Association analysis of drug class of Cervus and Cucumis Polypeptide injection combined with traditional Chinese and western medicine (top 5)

	合并药物类别	支持度/%	置信度/%	提升度
中药类别	补肾壮骨剂+活血化瘀剂	21.053	69.6	1.320
	清热解毒剂+活血化瘀剂	6.850	65.7	1.240
	泻热通便剂+活血化瘀剂	4.986	60.1	1.140
	补肾壮骨剂+清热解毒剂	4.379	14.5	1.390
	补肾壮骨剂+泻热通便剂	4.239	14.0	1.690
化学药类别	镇痛药+抗生素	50.400	94.8	1.037
	高渗脱水药+抗生素	43.400	94.0	1.029
	营养药+抗生素	33.400	95.6	1.046
	抗酸及抗溃疡药+抗生素	32.500	96.5	1.055
	高渗脱水药+镇痛药	28.500	61.9	1.164

1.2.8 与鹿瓜多肽联合应用的中药、化学药关联分析 采用关联分析的方法并利用 Clemetine 12.0 web 软件做图, 对所有与鹿瓜多肽合并用药进行关联分析, 以求更直观地表现鹿瓜多肽与多种药物联合应用的情况。分析结果以连线呈现, 连线越粗表示联合使用的频次越多、关系越密切, 即同时出现的几率最大。从图 1 可知, 常见合并用药是倍他米松、玻璃酸钠、骨肽注射剂、利多卡因注射液、七叶皂苷钠注射液、红花注射液、金天格胶囊。图 2 则显示与鹿瓜多肽联合应用的药物主要类别中化学药为补钙药、解热镇痛药、抗骨质疏松药、抗生素、营养药, 中药为补肾壮骨剂、活血化瘀剂。

2 靶点网络预测

2.1 资料与方法

2.1.1 鹿瓜多肽有效成分获取与靶点收集 利用 CNKI (<https://www.cnki.net/>)^[15-17] 及 TCMSP 数据库 (<http://tcmspw.com>) 获取鹿瓜多肽主要组成药材梅花鹿骨及甜瓜子的主要有效成分, 然后使用 SwissADME 平台 (<http://www.swissadme.ch/>) 限定有效成分的类型性 (drug likeness) 评价不小于 3 个

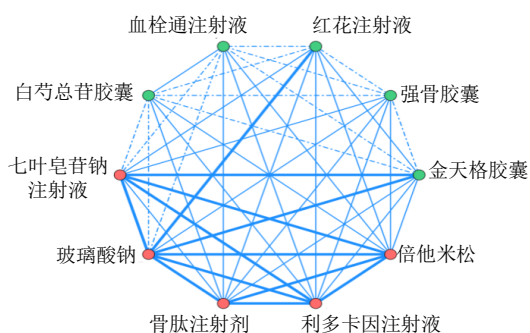


图 1 与鹿瓜多肽联合应用药物关联分析

Fig. 1 Association analysis of drugs combined with Cervus and Cucumis Polypeptide Injection

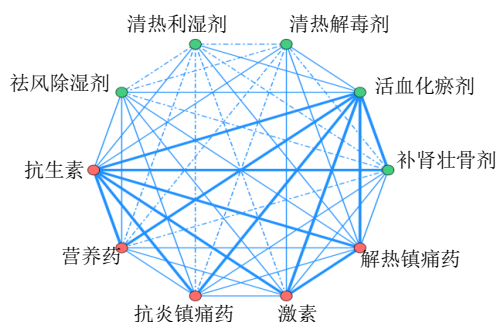


图 2 与鹿瓜多肽联合应用药物类别关联分析

Fig. 2 Association analysis of drug categories combined with Cervus and Cucumis Polypeptide Injection

项目为 “yes”, 并将筛选出的有效成分导入 SwissTargetPrediction 平台 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 按照预测可能性大于 0 获得药物靶点。

2.1.2 骨关节炎疾病靶点收集 首先在 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 中检索骨关节炎并限定数据类型 (expression profiling by array) 及物种 (Homo sapiens) 以获得骨关节炎基因表达数据集, 将之使用 Perl 及 R 语言进行差异分析, 从而获得正常组及骨关节炎组存在差异的骨关节炎相关基因; 然后在 Genecards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 中检索骨关节炎并限定相关性大于中位数获取骨关节炎相关基因; 分别在 OMIM 数据库 (<https://omim.org/>) 及 TTD 数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 中检索骨关节炎获取骨关节炎相关基因; 再将以上 4 个数据库所得骨关节炎相关基因进行合并、去重并与 Unprot (<http://eta.uniprot.org/>) 数据库中已验证的人类基因相匹配, 而得出骨关节炎疾病靶点。

2.1.3 鹿瓜多肽靶点与骨关节炎靶点交集获得及“药物-疾病-有效成分-靶点”网络和蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建 将 “2.1.1” 所得鹿瓜多肽有效成分靶点与 “2.1.2” 所得骨关节炎疾病靶点取交集获得药物直接作用于疾病的靶点; 使用 Cytoscape v.3.8.0 以鹿瓜多肽、骨关节炎、有效成分、靶点为节点, 其相互作用关系为边构建网络并筛选度 (degree) 值不小于 6 倍中位数的有效成分作为核心成分, 然后利用 MCODE 插件对交集靶点在 String 数据库 (<https://string-db.org/>) 所得的 PPI 网络进行聚类分析并根据度值筛选每个聚类中大于中位数的靶点作为核心靶点。

2.1.4 基因本体 (gene ontology, GO) 富集分析和京都基因及基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析 将 “2.1.3” 所得核心靶点导入 Metascape 平台 (<https://metascape.org/>) 分别进行 GO 生物过程、分子功能、细胞成分分析及 KEGG 通路富集分析, 再将结果使用 易 汉 博 平 台 (<http://www.ehbio.com/ImageGP/index.php>) 绘制富集气泡图。

2.1.5 核心成分与核心靶点分子对接 将 “2.1.3” 中所得核心成分与核心靶点分别在 Zinc 数据库 (<https://zinc.docking.org/>) 及 Uniprot 数据库中查找其 3D 结构, 然后使用 Autodock Vina 进行分子对

接, 其对接较好的结果则使用 Pymol 进行可视化。

2.2 结果

2.2.1 鹿瓜多肽注射液有效成分与靶点 从 CNKI

及 TCMSP 数据库收集到梅花鹿骨有效成分 44 种, 相关靶点 169 个; 甜瓜子有效成分 33 种, 相关靶点 182 个, 其具体信息见表 7。

表 7 鹿瓜多肽注射液有效成分信息

Table 7 Information of effective ingredients of Cervus and Cucumis Polypeptide Injection

有效成分	类药性	SMILES	来源
酪氨酸	4	<chem>C1=CC(=CC=C1CC(C(=O)O)N)O</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
谷氨酸	3	<chem>C(CC(=O)O)C(C(=O)O)N</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
苏氨酸	3	<chem>CC(C(C(=O)O)N)O</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
甘氨酸	3	<chem>C(C(=O)O)N</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
丝氨酸	3	<chem>C(C(C(=O)O)N)O</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
天冬氨酸	3	<chem>C(C(C(=O)O)N)C(=O)O</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
异亮氨酸	3	<chem>CCC(C)C(C(=O)O)N</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
赖氨酸	3	<chem>C(CCN)CC(C(=O)O)N</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
苯丙氨酸	4	<chem>C1=CC=C(C=C1)CC(C(=O)O)N</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
亮氨酸	3	<chem>CC(C)CC(C(=O)O)N</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
精氨酸	3	<chem>C(CC(C(=O)O)N)CN=C(N)N</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
脯氨酸	3	<chem>C1CC(NC1)C(=O)O</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
丙氨酸	3	<chem>CC(C(=O)O)N</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
缬氨酸	3	<chem>CC(C)C(C(=O)O)N</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
胱氨酸	1	<chem>C(C(C(=O)O)N)SSCC(C(=O)O)N</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
甲硫氨酸	3	<chem>CSCCC(C(=O)O)N</chem>	梅花鹿骨
组氨酸	3	<chem>C1=C(NC=N1)CC(C(=O)O)N</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
天冬氨酸	3	<chem>C(C(C(=O)O)N)C(=O)N</chem>	梅花鹿骨
色氨酸	5	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CC(C(=O)O)N</chem>	梅花鹿骨
羧脯氨酸	3	<chem>C1C(CNC1C(=O)O)O</chem>	梅花鹿骨
蛋氨酸	3	<chem>CSCCC(C(=O)O)N</chem>	甜瓜子
钙	N/A	N/A	梅花鹿骨、甜瓜子
镁	N/A	N/A	梅花鹿骨、甜瓜子
钾	N/A	N/A	梅花鹿骨、甜瓜子
钠	N/A	N/A	梅花鹿骨、甜瓜子
磷	N/A	N/A	梅花鹿骨、甜瓜子
铁	N/A	N/A	梅花鹿骨、甜瓜子
铜	N/A	N/A	梅花鹿骨、甜瓜子
镍	N/A	N/A	梅花鹿骨
钴	N/A	N/A	梅花鹿骨
锌	N/A	N/A	梅花鹿骨、甜瓜子
锰	N/A	N/A	梅花鹿骨
硅	N/A	N/A	梅花鹿骨
钛	N/A	N/A	梅花鹿骨
镓	N/A	N/A	梅花鹿骨
锗	N/A	N/A	梅花鹿骨
铯	N/A	N/A	梅花鹿骨
软骨素	0	<chem>CC(=O)NC1C(C(C(OC1O)CO)O)OC2C(C(C=C(O2)C(=O)O)O)O</chem>	梅花鹿骨
维生素 A	4	<chem>CC1=C(C(CCC1)(C)C)C=CC(=CC=CC(=CCO)C)C</chem>	梅花鹿骨
维生素 B2	1	<chem>CC1=CC2=C(C=C1C)N(C3=NC(=O)NC(=O)C3=N2)CC(C(C(CO)O)O)O</chem>	梅花鹿骨

续表 7

有效成分	类药性	SMILES	来源
维生素 D ₃	2	<chem>CC(C)CCCC(C)C1CCC2C1(CCCC2=CC=C3CC(CCC3=C)O)C</chem>	梅花鹿骨
维生素 D ₂	2	<chem>CC(C)C(C)C=CC(C)C1CCC2C1(CCCC2=CC=C3CC(CCC3=C)O)C</chem>	梅花鹿骨
维生素 E	1	<chem>CC1=C(C2=C(CCC(O2)(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC(C)C(=C1O)C)C</chem>	梅花鹿骨、甜瓜子
维生素 K	1	<chem>CC1=C(C(=O)C2=CC=CC=C2C1=O)CC=C(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC(C)C</chem>	梅花鹿骨
维生素 B ₁	4	<chem>CC1=C(SC=[N+])1CC2=CN=C(N=C2N)C)CCO.[Cl-]</chem>	梅花鹿骨
油酸	1	<chem>CCCCCCCCC=CCCCCCCCC(=O)O</chem>	甜瓜子
亚油酸	1	<chem>CCCCC=CCC=CCCCCCCCC(=O)O</chem>	甜瓜子
棕榈酸	3	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>	甜瓜子
亚麻酸	2	<chem>CCC=CCC=CCC=CCCCCCCCC(=O)O</chem>	甜瓜子
硬脂酸	1	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>	甜瓜子
肉豆蔻酸	3	<chem>CCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>	甜瓜子
卵磷脂	1	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)OCC(COP(=O)([O-])OCC[N+](C)(C)C)OC(=O)C</chem> <chem>CCCCCCC=CCC=CCCCC</chem>	甜瓜子
胆固醇	2	<chem>CC(C)CCCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C</chem>	甜瓜子

SMILES-简化分子线性输入规范 N/A 表示不存在类药性及 SMILES 号的金属成分的相关项目无法获得

SMILES- simplified molecular input line entry system N/A indicates that related items of the metal components with no drug-likeness and SMILES numbers are not applicable

2.2.2 骨关节炎疾病靶点 在 GEO 数据库检索获得骨关节炎相关数据集为 GSE169077, 其中包括正常样品 5 例、骨关节炎样品 6 例, 差异分析则获得骨关节炎相关基因 345 个, 见图 3; Genecards、OMIM、TTD 数据库则分别获得骨关节炎相关基因 2366、6、23 个, 将以上数据整理后一共获得 1964 个骨关节炎疾病靶点。

2.2.3 鹿瓜多肽注射液与骨关节炎交集靶点、“药物-疾病-有效成分-靶点”网络及 PPI 网络构建 将鹿瓜多肽注射液靶点与骨关节炎靶点取交集, 如图 4 所示, 可得 60 个鹿瓜多肽直接作用于骨关节炎的

靶点; 通过构建“鹿瓜多肽注射液-骨关节炎-有效成分-靶点”网络并进行网络拓扑学分析可得核心有效成分为棕榈酸、肉豆蔻酸、色氨酸、维生素 A、亮氨酸、谷氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、酪氨酸 10 种, 见图 5; 通过构建 PPI 网络并使用 MCODE 插件进行聚类可分为 3 个聚类分型, 再择其度值较大者作为核心靶点, 如图 6 所示, 包括过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARG)、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、受体型酪氨

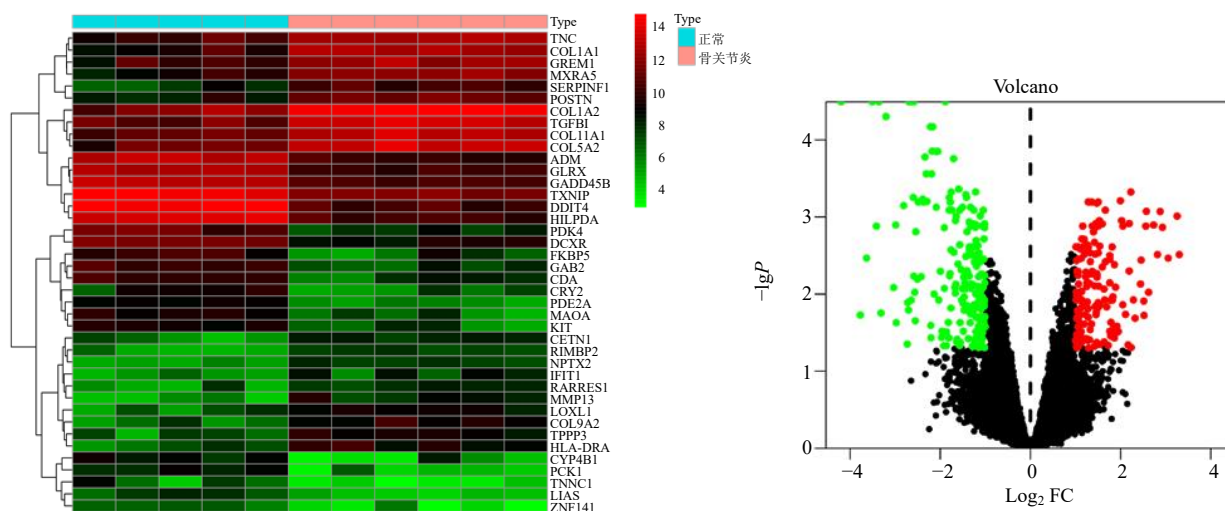


图 3 骨关节炎相关 GEO 数据集 (GSE169077) 差异分析聚类热图及火山图

Fig. 3 Heat and volcano map of differential analysis in osteoarthritis related GEO dataset (GSE169077)

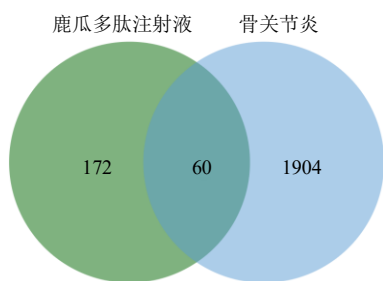


图 4 鹿瓜多肽注射液与骨关节炎交集靶点韦恩图

Fig. 4 Venn diagram of intersection targets of Cervus and Cucumis Polypeptide Injection and osteoarthritis

酸蛋白磷酸酶 C (receptor-type tyrosine-protein phosphatase C, PTPRC)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、丝裂原活化蛋白激酶 14 (mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14)、雌激素受体 β (ESR2)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP9)、前列腺素 E 合酶 (prostaglandin E synthase, PTGES)、血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 9 个靶点。

2.2.4 交集靶点 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析

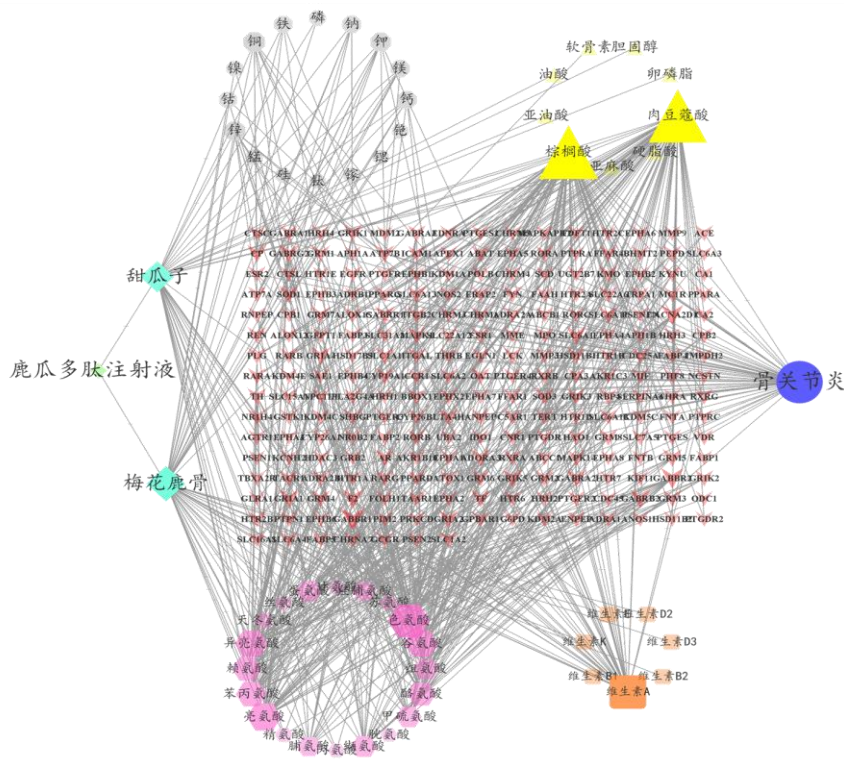


图 5 “鹿瓜多肽注射液-骨关节炎-有效成分-靶点”网络

Fig. 5 “Cervus and Cucumis Polypeptide Injection-osteoarthritis-effective ingredient-target” network

通过将交集靶点导入 Metascape 平台进行 GO 分析, 可得 GO 生物功能主要有细胞化学稳态、血液循环的系统过程、激素应答、免疫应答调节、离子转运调节、分泌调节、MAPK 级联途径调节等; GO 分子功能主要有氧化还原酶活性、肽酶活性、氨基结合、核受体活性等; GO 细胞成分主要有膜侧面、裂解空泡、树突等; KEGG 通路富集分析结果显示, 主要涉及癌症中的通路、神经活性配体-受体相互作用、炎症介导的 TRP 通路调节、肿瘤坏死因子信号通路等, 如图 7、8 所示。

2.2.5 核心成分与核心靶点分子对接 将网络分析

中的核心成分与核心靶点进行分子对接, 可知多数核心成分与核心靶点间可形成稳定结构 (结合能 < -20.93 kJ/mol) [18]。其中维生素 A、色氨酸、酪氨酸及苯丙氨酸为对接较好的成分, MMP9、MPO、ESR2、MAPK1 为对接较好的靶点, 见图 9。其中对接最好的 3 个组合 (维生素 A 与 MAPK14、色氨酸与 MMP9、维生素 A 与 PTPRC) 的分子对接构象见图 10, 由图可知其多由氢键或疏水口袋结合。

3 讨论

3.1 骨关节炎患者的人群特征差异

本研究结果显示骨关节炎患者年龄多集中在

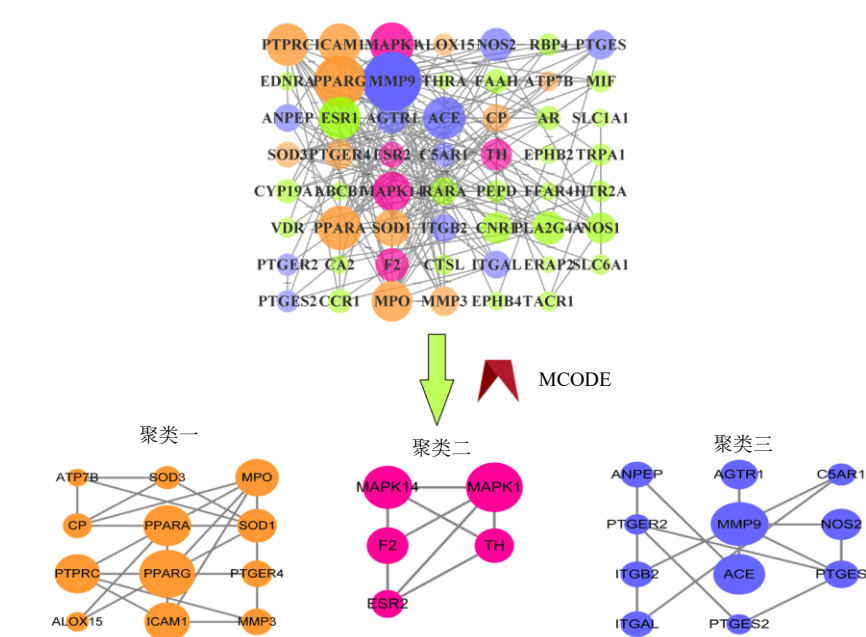


图 6 交集靶点 PPI 网络及核心靶点筛选

Fig. 6 PPI network of intersection targets and screening of core target

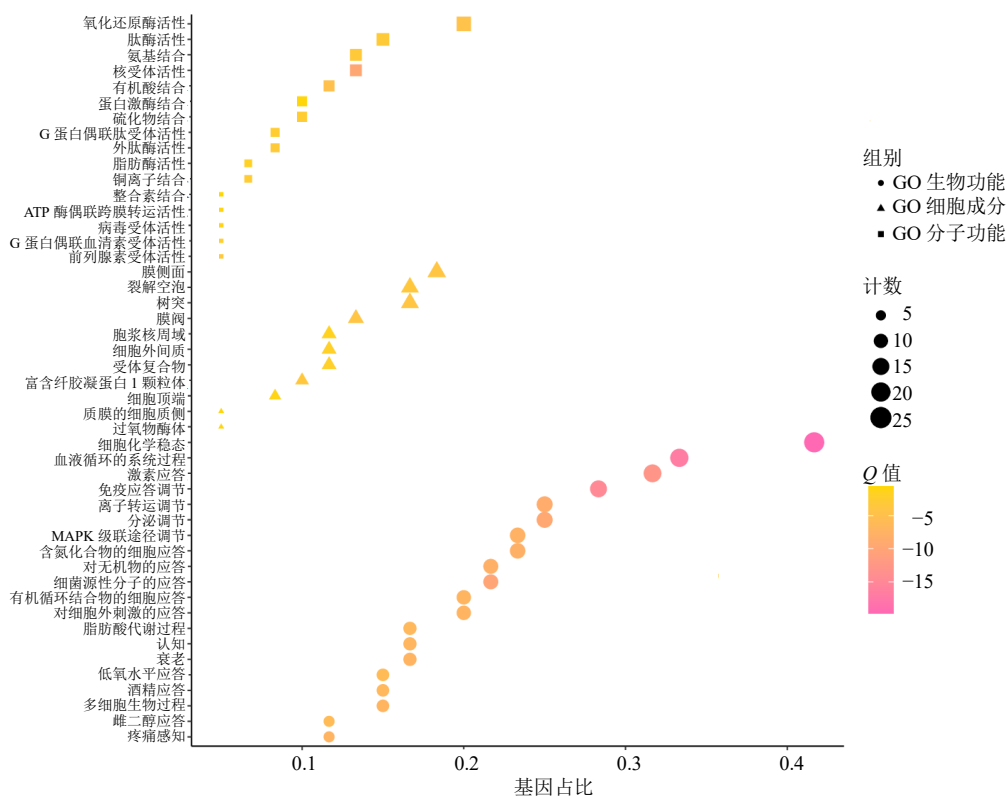


图 7 交集靶点 GO 富集分析

Fig. 7 GO enrichment analysis of intersection targets

46~65 岁及 66~75 岁的中老年阶段, 与既往报道一致^[19]。研究证实年龄是骨关节炎的独立风险因

素^[20], 其影响包括长时间的磨损、细胞外基质随年龄变化而导致的关节硬度增加、神经肌肉的衰退、

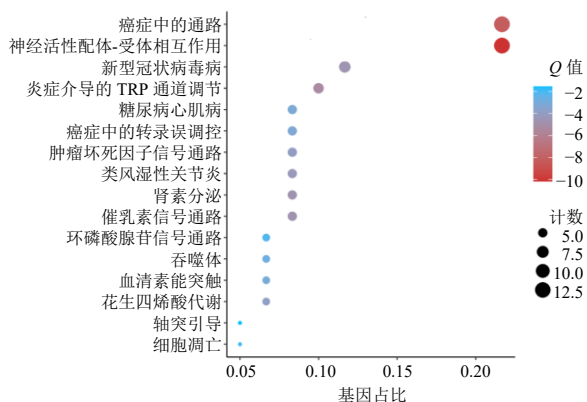


图 8 交集靶点 KEGG 通路富集分析

Fig. 8 KEGG pathway enrichment analysis of intersection targets

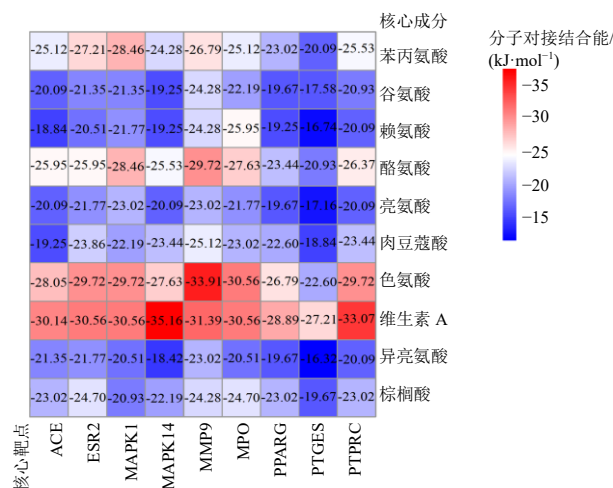


图 9 核心成分与核心靶点分子对接热图

Fig. 9 Heat map of molecular docking between core ingredients and core targets

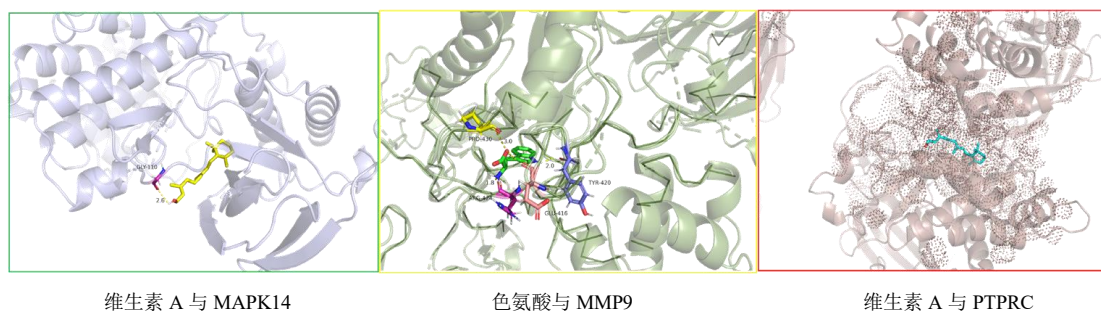


图 10 对接较好的核心成分与核心靶点分子对接构象图

Fig. 10 Molecular docking conformation map of best docked core ingredients and core targets

激素状态变化、活动水平及饮食等方面^[21]；而在细胞水平，细胞应激与细胞损伤会导致慢性炎症的发生，从而促进与衰老相关的疾病，在骨关节炎中则通常表现为线粒体功能障碍及活性氧的产生、细胞对生长因子的反应性降低、自噬与细胞死亡等^[22]。同时本研究发现骨关节炎患者中女性占大多数（70.35%）且绝经后女性骨关节炎发病率急剧增高，与流行病学报道相符^[23]。研究认为雌激素是骨关节炎的重要调节剂，可通过与细胞生长因子、黏附分子和细胞因子相互作用，在多个层面影响软骨细胞功能^[24]；但使用雌激素替代疗法对骨关节炎的治疗却证据不足^[25]。4050 例骨关节炎患者中，高血压病是最常见的合并病，多项研究表明高血压与骨关节炎存在流行病学及分子生物学的相关性^[26]；且二者与肥胖、高血脂、高血糖等代谢障碍常伴发^[27]，该情况可能因类似的生活方式、相同的危险因素以及代谢紊乱患者全身的炎症反应相关^[28]。除此之外的骨折、骨质疏松症、腰椎间盘突出症等骨

关节炎常见合并病则多与年龄及激素代谢所致的退行性变化相关。

骨关节炎属祖国医学“骨痹”范畴，“骨痹”始载于《黄帝内经》的《素问·痹论篇》：“风寒湿三气杂至，合而为痹也。…以冬遇此者为骨痹”^[29]，可知骨痹多由风、寒、湿等邪流注肌腠经络，痹阻经脉关节所致。《痹论篇》又有：“骨痹不已，复感于邪，内舍于肾”^[29]，认为骨痹发病存在 2 个病理过程，一为“病久”，即久病正气受戕，病邪乘虚而入；二为“复感”，即反复感受风、寒、湿等外邪，邪盛而正虚。《素问·长刺节论》则载：“病在骨，骨重不可举，骨髓酸痛，寒气至，名曰骨痹”^[29]，可见骨痹主要症状为关节活动障碍及疼痛。通过对 4050 例骨关节炎患者分析发现最常见的中医证候为肝肾亏虚证、湿热证及气滞血瘀证。因骨痹多发于老年人，其肾精多虚；女性多发，其先天之本常受累；且影响及筋骨，二者分属肝肾所统，故肝肾亏虚多为骨痹之本。《景岳全书·劳倦内伤》曰：“脾

主四肢，而劳倦过度则脾气伤矣”^[30]，因此骨痹亦与脾有较大关系，劳倦伤脾，酿生痰湿，痰湿生热，变生慢性炎症，胶结难解，则为骨痹。清代叶天士云：“初病胀痛无形，久则形坚似梗，是初为气结在经，久则血伤入络”^[31]，故骨痹中气滞血瘀症亦常见，且常与高血压等心血管疾病并见。

以上分析可知，老年人尤其是女性在 45 岁以上的年龄应当对骨关节炎进行预防，主要包括：注意饮食、控制体质量；合理运动、避免损伤关节；控制基础疾病、改变不良生活方式等；对于有相关症状的则要及时就医，避免症状加重而造成功能障碍及日常生活能力下降；而对于肝肾不足、气滞血瘀等体质问题则可适当采用中药调节。

3.2 鹿瓜多肽注射液疗效分析及联合用药分析

通过分析可见，鹿瓜多肽治疗骨关节炎具有较高的总有效率，但仍存在少量患者疗效不佳的情况，因此在使用鹿瓜多肽的同时应当注意辨证准确并且适当联合药物以进一步提高疗效；鉴于临床上对鹿瓜多肽的使用多是联合用药，并且应用的骨关节炎患者在年龄、性别、发病部位、合并病、住院时间、住院费用及治疗情况等其他因素存在一定的差异，因此需排除其他因素，故本研究采用结局指标结合倾向性分析排除混杂因素并构建 Logistic 回归模型以对鹿瓜多肽治疗骨关节炎的疗效进行较准确的判断。从结果来看，各个组别均为鹿瓜多肽组疗效较好，故临床应用鹿瓜多肽可提升骨关节炎的疗效，应予推广。

鹿瓜多肽包含梅花鹿骨及甜瓜子两药，前者补虚羸、强筋骨^[32]，后者化痰、排脓、疗伤止痛^[33]，二者合用兼顾骨关节炎患者标本两端，并可对其疼痛症状及高血压、骨折等常见兼证进行治疗，凸显了中医整体论治的特点。根据研究结果可知，骨关节炎患者使用鹿瓜多肽剂量约半数处于正常范围，但仍存在较多超量用药的情况；此外，患者的治疗周期多为 1~3 d，与说明书疗程 10~15 d 差异较大，因此在使用该药时应当注意合理用药剂量以避免不良反应并适当延长用药周期以更大程度发挥药物疗效并改善患者症状。根据鹿瓜多肽的联合用药分析可知，骨关节炎患者临床常合并中药补肾壮骨剂（金天格胶囊）、活血化瘀剂（脉血康胶囊）及化学药抗炎镇痛类（骨肽注射剂）药物，前两者分别针对肝肾亏虚之本以及气滞血瘀之标，而后者则针对骨关节炎表现出的疼痛及炎症进行对症治疗。另

外部分骨关节炎患者由于关节腔滑液的缺失而出现相应的临床症状，玻璃酸钠作为关节滑液的主要成分，可改善关节功能、缓解疼痛，但同时需指出玻璃酸钠在软骨保护和延缓骨关节炎疾病进程中的作用尚存争议^[34]。除了对骨关节炎的患者以上的治疗外，临床常采用关节腔封闭治疗，即利多卡因注射液、糖皮质激素（倍他米松）。利多卡因注射液麻醉持续时间长、穿透性强，主要用于阻滞麻醉和硬膜外麻醉。倍他米松具有抗炎作用，能抑制炎症，减轻充血，两者配合使用会达到抗炎镇痛的效果。从上可知化学药治疗主要针对疼痛、炎症等临床症状，而中药则擅长标本同治，兼顾肝肾之虚与气滞血瘀之实，故临床在使用鹿瓜多肽治疗骨关节炎时应当根据患者情况进行联合用药：若患者关节疼痛、炎症症状较剧，可联合化学药的麻醉剂、抗生素、激素类药物迅速缓解症状；反之，则可主要联用中药以调节骨关节炎患者证候并改善其症状。

3.3 鹿瓜多肽治疗骨关节炎机制分析

根据文献收集到的靶点可知鹿瓜多肽的主要成分包括金属离子类、氨基酸类、维生素类及脂肪酸类等，而梅花鹿骨及甜瓜子存在较多的相同成分，因此可见二者配伍主要表现为协同作用。从靶点网络分析所得的核心成分来看：棕榈酸被体外实验证实可抑制软骨破坏从而具有改善骨关节炎的作用^[35]；肉豆蔻酸在动物实验中显示出改善创伤骨关节炎大鼠疼痛症状的作用^[36]；色氨酸、谷氨酸等功能性氨基酸被认为因具有抗炎、抗氧化作用而在骨关节炎治疗中存在多种益处^[37]；维生素 A 血清水平则与髌关节骨关节炎发病呈负相关^[38]。从 PPI 网络所得的核心靶点来看：PPARG 在实验中显示其表达增高可调节组织修复与炎症消退^[39]；MPO 则可作为早期骨关节炎的诊断标志物而存在于骨关节炎患者的滑膜液中^[40]；细胞实验表明 PTPRC、MAPK14 在骨关节炎软骨细胞中表达显著升高并可能在骨关节炎治疗中发挥重要作用^[41]；ESR2 暂无研究表明其与骨关节炎之间存在直接关联，但鉴于雌激素与骨关节炎之间在多方面存在相关性，因此其作用仍待进一步研究^[42]；MMP9 在大鼠实验中被证实可抑制软骨分化并促进软骨细胞凋亡而促进骨关节炎加重^[43]；MAPK1 则在体外实验中被证实通过促进其高表达治疗骨关节炎^[44]；PTGES 有报道称其在骨关节炎发病机制中起重要作用^[45]；研究显示，ACE 的表达与骨关节炎之间存在明显相关性，其中腺嘌呤胞嘧啶

单倍型是保护因素，鸟嘌呤胸腺嘧啶单倍型是危险因素^[46]。GO 及 KEGG 分析表明，除免疫炎症、激素分泌、血液循环及 MAPK 通路等机制外，癌症与骨关节炎同样作为与衰老相关的疾病，在骨更新、血管生成和神经生长等方面具有一定的相似性^[47]。然而尽管有相关回顾性研究表明痛风患者较之骨关节炎患者结直肠癌患病率低，其具体相关性仍有待进一步研究^[48]。此外，骨关节炎作为一种疼痛相关疾病，其涉及外周和中枢神经机制^[49]，因此 KEGG 通路分析中涉及相关机制。分子对接则进一步限定鹿瓜多肽治疗骨关节炎的可能机制应主要涉及维生素 A 及氨基酸对 MMP9、MPO、ESR2、MAPK1 等靶点进行调控从而发挥作用。

4 结论

本研究通过对 4050 例使用鹿瓜多肽治疗骨关节炎的患者进行人群特征、疗效与联合用药分析，从而得出骨关节炎患者主要为女性中老年人，其常见合并病包括高血压、糖尿病等代谢类疾病及骨折、腰椎间盘突出等骨关节疾病，其常见证型为肝肾亏虚、湿热及气滞血瘀证；其中药治疗多联合给予补肾壮骨、活血化瘀的中成药以求标本同治，而化学药治疗常联合抗生素、激素、麻醉药、解热镇痛药以快速缓解症状。而应用鹿瓜多肽的骨关节炎患者疗效较之未使用者更好，并且具有较高的总有效率。通过对鹿瓜多肽靶点网络进行分析得出其主要通过维生素 A 及氨基酸作用于 MMP9、MPO、ESR2、MAPK1 等靶点对免疫炎症、激素分泌、血液循环及 MAPK 通路进行调控从而发挥作用。该结论可为鹿瓜多肽进一步研究及临床应用提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Das S K, Farooqi A. Osteoarthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008, 22(4): 657-675.
- [2] GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990—2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789-1858.
- [3] Abramoff B, Caldera F E. Osteoarthritis: Pathology, diagnosis, and treatment options [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 293-311.
- [4] Glyn-Jones S, Palmer A J R, Agricola R, et al. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2015, 386(9991): 376-387.

- [5] Sacitharan P K. Ageing and osteoarthritis [J]. *Subcell Biochem*, 2019, 91: 123-159.
- [6] 曾新雨, 王志飞, 黎元元, 等. 真实世界中鹿瓜多肽注射液对骨折人群肾功能的影响实效研究 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(2): 255-260.
- [7] 彭昊, 汪喆, 李章华, 等. 鹿瓜多肽注射液促进骨折愈合过程中血管内皮生长因子表达的机制 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(37): 81-83.
- [8] 孙帅玲, 谢雁鸣, 黎元元, 等. 基于真实世界医院使用鹿瓜多肽注射液患者临床用药特征分析 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(21): 4060-4065.
- [9] 庄严, 谢邦铁, 翁盛鑫, 等. 中药上市后再评价 HIS“真实世界”集成数据仓库的构建与实现 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(20): 2883-2887.
- [10] 孙帅玲, 谢雁鸣, 杨靖, 等. 基于真实世界子宫内膜异位症患者临床特征与用药规律初探 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(12): 3064-3067.
- [11] 北京协和医院世界卫生组织国际分类家族合作中心. 疾病和有关健康问题的国际统计分类 (第 3 卷) [M]. 第 2 版第 10 次修订本. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 507-545.
- [12] 朱文锋. 中医诊断学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 508-758.
- [13] 傅春生. 新编药理学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2017: 1-424.
- [14] 崔贯勋, 李梁, 王柯柯, 等. 关联规则挖掘中 Apriori 算法的研究与改进 [J]. *计算机应用*, 2010, 30(11): 2952-2955.
- [15] 张敏, 陈晓燕. 鹿骨粉制作工艺及营养成分分析 [J]. *食品科技*, 2004, 29(1): 95-97.
- [16] 李洪玲, 但建明, 王琪, 等. 甜瓜籽营养成分分析 [J]. *中国油脂*, 2004, 29(10): 68-69.
- [17] 张慧君, 李虎, 惠林冲, 等. 不同甜瓜种子性状及脂肪酸成分分析 [J]. *中国油脂*, 2022, doi: 10.19902/j.cnki.zgyz.1003-7969.210391.
- [18] 刘毅, 王瑞敏, 彭雪峰, 等. 基于数据挖掘、网络药理学及临床观察探究贾跃进治疗女性失眠症用药规律及机制 [J]. *中草药*, 2021, 52(15): 4626-4640.
- [19] Johnson V L, Hunter D J. The epidemiology of osteoarthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014, 28(1): 5-15.
- [20] Mandl L A. Osteoarthritis year in review 2018: Clinical [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(3): 359-364.
- [21] Sacitharan P K, Vincent T L. Cellular ageing mechanisms in osteoarthritis [J]. *Mamm Genome*, 2016, 27(7/8): 421-429.
- [22] Loeser R F. Aging and osteoarthritis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(5): 492-496.
- [23] Vina E R, Kwok C K. Epidemiology of osteoarthritis:

- Literature update [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2): 160-167.
- [24] Gokhale J A, Frenkel S R, Dicesare P E. Estrogen and osteoarthritis [J]. *Am J Orthop*, 2004, 33(2): 71-80.
- [25] Roman-Blas J A, Castañeda S, Largo R, *et al*. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(5): 241.
- [26] Ching K, Houard X, Berenbaum F, *et al*. Hypertension meets osteoarthritis-revisiting the vascular aetiology hypothesis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(9): 533-549.
- [27] Ran L, Chen Q, Zhang J Y, *et al*. The multimorbidity of hypertension and osteoarthritis and relation with sleep quality and hyperlipemia/hyperglycemia in China's rural population [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17046.
- [28] Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The phenotypic approach to osteoarthritis: A look at metabolic syndrome-associated osteoarthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2019, 86(6): 725-730.
- [29] 田代华整理. 黄帝内经素问 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 58-87.
- [30] 明·张介宾著. 孙玉信, 朱平生主校. 景岳全书 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2006: 331.
- [31] 清·叶天士著. 苏礼整理. 临证指南医案 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 340.
- [32] 娄多峰, 娄玉铃, 李满意. 中华痹病大全 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 245.
- [33] 刘建勋. 中华医学百科全书 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2020: 52.
- [34] 曹彭凯, 王晓猛, 白伟侠, 等. 2018 年版《骨关节炎诊疗指南》解读 [J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(11): 1241-1243.
- [35] Bastiaansen-Jenniskens Y M, Siawash M, van de Lest C H A, *et al*. Monounsaturated and saturated, but not n-6 polyunsaturated fatty acids decrease cartilage destruction under inflammatory conditions: A preliminary study [J]. *Cartilage*, 2013, 4(4): 321-328.
- [36] Sekar S, Panchal S K, Ghattamaneni N K, *et al*. Dietary saturated fatty acids modulate pain behaviour in trauma-induced osteoarthritis in rats [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): E509.
- [37] Li Y S, Xiao W F, Luo W, *et al*. Alterations of amino acid metabolism in osteoarthritis: Its implications for nutrition and health [J]. *Amino Acids*, 2016, 48(4): 907-914.
- [38] Qu Z H, Yang F K, Hong J Q, *et al*. Causal relationship of serum nutritional factors with osteoarthritis: A mendelian randomization study [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2021, 60(5): 2383-2390.
- [39] Menarim B C, El-Sheikh Ali H, Loux S C, *et al*. Transcriptional and histochemical signatures of bone marrow mononuclear cell-mediated resolution of synovitis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 734322.
- [40] Steinbeck M J, Nesti L J, Sharkey P F, *et al*. Myeloperoxidase and chlorinated peptides in osteoarthritis: Potential biomarkers of the disease [J]. *J Orthop Res*, 2007, 25(9): 1128-1135.
- [41] Deng Z Q, Hu X T, Alahdal M, *et al*. High expression of MAPK-14 promoting the death of chondrocytes is an important signal of osteoarthritis process [J]. *Peer J*, 2021, 9: e10656.
- [42] Xu X, Li X F, Liang Y J, *et al*. Estrogen modulates cartilage and subchondral bone remodeling in an ovariectomized rat model of postmenopausal osteoarthritis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3146-3153.
- [43] Luo S M, Li W J, Wu W R, *et al*. Elevated expression of MMP8 and MMP9 contributes to diabetic osteoarthritis progression in a rat model [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 64.
- [44] Li Q, Wu M J, Fang G F, *et al*. microRNA-186-5p downregulation inhibits osteoarthritis development by targeting MAPK1 [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4): 253.
- [45] Kojima F, Naraba H, Miyamoto S, *et al*. Membrane-associated prostaglandin E synthase-1 is upregulated by proinflammatory cytokines in chondrocytes from patients with osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6(4): R355-R365.
- [46] Qing Z, Ye J M. Association between ACE polymorphisms and osteoarthritis susceptibility [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 7391-7396.
- [47] Suri S, Walsh D A. Osteochondral alterations in osteoarthritis [J]. *Bone*, 2012, 51(2): 204-211.
- [48] Slobodnick A, Krasnokutsky S, Lehmann R A, *et al*. Colorectal cancer among gout patients undergoing colonoscopy [J]. *J Clin Rheumatol*, 2019, 25(8): 335-340.
- [49] Perrot S. Osteoarthritis pain [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2015, 29(1): 90-97.

[责任编辑 潘明佳]