

· 综述 ·

网络药理学在中药治疗骨质疏松症中的应用

黄景文 李生强 陈娟 谢丽华 陈玄 葛继荣*

福建省中医药研究院骨质疏松证候基因组学研究室,福建 福州 350001

中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 08-1181-05

摘要: 随着人类平均寿命的延长,骨质疏松症在老年人群中的发病率逐年升高,严重影响老年人的身心健康。传统中药历史悠久,药效确切且毒性较小,因此多用于治疗骨质疏松症。不过中药成分复杂,作用机制不明是一个巨大的挑战。新学科概念网络药理学的兴起正好解决了这个问题,将网络药理学的思想和方法应用于中医药药理研究,在分子网络调控的背景下研究中药的作用机制已成为一种新的趋势,是进一步推动骨质疏松防治工作发展的主要途径。本文将就网络药理学在中药治疗骨质疏松症中的应用作一综述。

关键词: 传统中药;网络药理学;数据库;骨质疏松症

The application of network pharmacology in the treatment of osteoporosis using traditional Chinese medicine

HUANG Jingwen, LI Shengqiang, CHEN Juan, XIE Lihua, CHEN Xuan, GE Jirong*

Key Research Laboratory of Osteoporosis Syndrome Genomic, Fujian Academy of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350001, China

* Corresponding author: GE Jirong, Email: gjrjgcy@sohu.com

Abstract: With the increase of life expectancy, the incidence of osteoporosis increases year by year in the elderly, which seriously affects their physical and mental health. Traditional Chinese medicine has a long history, with definite efficacy and less toxicity, so it is often used to treat osteoporosis. However, the complex composition and unknown mechanism of TCM are a great challenge. The rise of the new scientific concept of network pharmacology is just right to solve this problem. Applying the ideas and method of network pharmacology in traditional Chinese medicine pharmacology research, has become a new trend to explore the mechanism of action of traditional Chinese medicine under the background of the molecular network regulation, and is an important way to further promote the development of osteoporosis prevention and treatment. This article reviews the application of network pharmacology in the treatment of osteoporosis using traditional Chinese medicine.

Key words: traditional Chinese medicine; network pharmacology; database; osteoporosis

人口老龄化带来的骨质疏松症(osteoporosis, OP)及其导致的骨折成为了人类需要面对的新问题,其显著的发病率和引起的死亡率严重影响着中老年人的健康^[1]。骨质疏松会导致限制性肺病、驼背、腹胀和身高降低。常见骨折的部位为髋部、椎骨和腕部^[2]。其中与较高死亡率相关的是髋部骨折,大部分患者会在骨折发生后的3~6个月内死亡。多数幸存患者在他们今后的日常生活中将面临巨大困难。尽管近年来对于骨质疏松症的诊治技术不断提高,其效果仍较差,减少骨质疏松症导致的骨折及

预防其发生仍是关键^[3]。中医认为,“肾”与骨存在着密切的内部联系,即所谓的“肾藏精,精生髓、髓藏于骨中,滋养骨骼”。肾精不足,则致精不充髓,髓无以养,故骨软不坚。强调骨的功能是否正常与肾的精气盛衰密切相关,并且随着年龄增长,肾精逐渐亏虚,髓亏骨萎,则发生骨质疏松,且逐渐加重^[4]。通过网络药理学手段,获得治疗骨质疏松症中药复方的活性成分,识别复方中药物作用靶点,构建相关基因网络,确定调控的重要信号通路及子网络,分析和处理骨质疏松症相关的作用机制,从而方便实验人员查询骨质疏松的最新数据,研究探讨骨质疏松症调控的分子网络,将为骨质疏松的治疗和预防提供新的途径。

* 通信作者: 葛继荣,Email: gjrjgcy@sohu.com

1 网络药理学的概念

以往的药物研发遵循“一个药物、一个基因、一种疾病”的模式,然而许多有效的药物成分是通过调节多个基因而不是单一目标,这就是为什么70%的新药会在临床试验失败的主要原因。网络药理学^[5]是随着发现多靶点药物理念的兴起,基于系统生物学的理论,对疾病网络多靶点进行综合分析的新学科,它的发展已逐渐成为一个热门的研究模式。融合了多向药理学思想和系统生物学的网络药理学,将疾病与药物利用网络结合起来,通过分析网络间模块的关系,进行全面的网络分析,研究中药复方的作用机制,通过新方法来获得新数据和新成果^[6]。

网络药理学研究中药复方主要可分为四个部分:① 获取中药复方的活性成分。这部分可通过数据库获得;② 获得活性成分的可能作用靶点。当前获取活性成分作用靶点的途径主要是计算预测和数据库查询法。计算预测法是利用计算机对活性成分的三维空间结构的模拟计算,与已知结构的靶点数据库进行对接,查找可能结合的结构相似的化合物或者生物大分子,以此来预测中药复方潜在的靶点,当前常用的预测方法是反向分子对接^[7]和化学相似性搜索^[8]等方法。数据库查询法主要是基于前期大量实验和计算所得出的靶标信息开发得到的靶标数据库,如 Drugbank^[9]、TTD、STITCH^[10]、PDTD^[11]等,通过查询这些数据库,可以获得所想要的靶点信息;③ 疾病相关基因的获取和网络构建。获取疾病相关基因可通过数据库查询或者文献挖掘获取,数据库如 OMIM^[12]、GAD (genetic association database)^[13]、GeneCard^[14]等。疾病网络构建可以将获取的疾病相关基因与背景网络结合起来,得到这些基因间的全部相互作用,通过最近邻居法^[15]、最短路径法^[16]等算法预测药物可能影响的相关基因,之后对病理机制深入分析;④ 药物调控的信号通路和靶标蛋白间的相互作用评价。蛋白富集信号通路的识别可以通过现有的信号通路数据库KEGG (kyoto encyclopedia of genes and genomes)^[17]、Biocarta等将药物靶标蛋白映射到信号通路中,靶标蛋白显著富集的通路则是药物调控的可能通路。药物靶标间的蛋白相互作用的分析能够确定药物对疾病网络的影响,但靶标蛋白在全基因组的背景网络下并不是都能在一起,因此可以通过启发式算法^[18]、Steiner最小生成树算法^[19]、网络邻近度打分

算法^[20]等来将药物作用的靶标蛋白相互作用联系起来,这样有利于对其治疗效果进行评价,从多方面了解中药复方的作用方式。

2 传统中药研究与网络药理学

传统中药历史悠久,在治疗复杂病症方面因其温和的治疗效果和较低的副作用引起了广泛的的关注。在西方,越来越多的人认识到,以多种化合物和多种生物目标为特征的中药比单一的药物治疗更加有效,特别是治疗复杂的慢性疾病,如精神分裂症、抑郁症和糖尿病等^[21]。尽管中医有经验,但是缺乏适当的方法来探索特定草药的具体成分,对了解疾病的机制有着不小的挑战。传统药理学认为缺乏对药物机制的理解意味着无法预测药物的不良影响,从而阻碍了中药医学的全球化和现代化^[22]。

科学家在基于生物信息学研究中医药药理的方面进行了大量的研究,构建了多种中药数据库。TCM^[23] 数据库、3D-MSDT^[24]、TCMID^[25] 和TCMDatabase@ Taiwan 数据库等,这些数据库都收录了大量中药及其主要的化学结构。数据库都是基于系统生物学理论,利用靶点预测和网络路径来分析解决中药的复杂性问题^[26]。Wang 等^[27] 利用TCMSP 系统获得治疗心血管疾病中药的18个活性成分,通过ADME 系统检测,结果发现中药的18个活性成分与218个治疗靶点能发生相互作用,从而构建药物和靶点之间的网络模块,通过模块GO 通路富集分析(gene ontology analysis)和KEGG 通路分析可以得到这些活性成分与炎症的发生、心血管萎缩以及血管生成的相关通路有着密切的关系,是一种药物靶点-信号通路-器官联合治疗疾病的新型治疗模式。

全面分析破译中药配方的化合物,了解中药的分子机制在研究中药中是必不可少的。Liang 等^[32]采用一种新的方法来理解六味地黄丸配方的机制,是对于传统中药的一种新应用。研究人员通过TCM Database@ Taiwan^[28] 数据库获得六味地黄丸六味中草药中的311种化合物,在PubChem上进行物化特性计算^[29],计算包括分子质量 MW、脂水分配系数 ALogP、氢键数量 HBDs、分子极曲面面积 PSA、可旋转键的数量 ROTBs 以及芳香族的数量 AROMs 等在内的数据,并与已批准使用的771种药物^[30] 进行对比,结果发现被批准使用的药物分布紧凑,六味地黄丸分布广并且与被批准药物间有很大的重叠,表明六味地黄丸中许多成分具有药物潜力。再使用

药物相似性方法评估 311 个化合物中能成为药物的概率,筛选出适合的化合物进行 CIPHER 预测可能作用疾病的靶点,结果筛选出 128 个作用靶点。最后将筛选出的化合物和作用靶点构建成网络,进行 GO 通路富集分析^[31]这些化合物所涉及的疾病及通路。

3 网络药理学在骨质疏松症中的应用

骨质疏松症是一种代谢性骨疾病,其特征为骨质量减少、骨骼的微观结构损伤、骨骼脆性增加和骨折风险增加。在一定程度上骨质疏松症影响了 30% 的女性和 12% 的男性,是全世界主要生活质量的问题,其防治研究已成为现代医学研究的热点之一^[33]。目前迫切需要找到一个好的骨质疏松标志物,因此通过网络药理学分析得到治疗靶点是非常必要的。

近年来有关骨质疏松症标志物的文献报道较多,在治疗和防治骨质疏松症中有着重要的意义。利用网络药理学方法不仅可高效进行蛋白质组数据的分析,还可对所有基因产物进行全面的功能分析。在网络药理学发展的基础上,目前已累积了大量的蛋白质相互作用数据,在解读蛋白质分子的作用方面具有重要意义。

3.1 寻找调节骨吸收和骨形成的平衡蛋白

Liu 等^[35]从基因表达综合数据库中获得多个不同的骨质疏松表达谱数据,通过 KEGG^[34]、维恩图解(venn diagram analysis)和基因功能相互作用网络共同进行研究。在不同表达蛋白中发现 Rho 蛋白可以通过控制骨细胞来调节骨吸收和骨形成的平衡,溶酶体的途径、有丝分裂中期和后期以及 Rho 蛋白发出的信号可能被视为治疗骨质疏松的治疗靶点,这些结论需要进一步的研究来验证。

3.2 识别治疗骨质疏松的小分子

Yu 等^[36]运用经典的 *t-test* 方法处理多个不同的骨质疏松表达谱数据,对表达不同的基因进行 GO 富集分析,确定异常调节的基因和不正常的信号通路,并通过 CMap 连接图来识别出一些潜在治疗骨质疏松的小分子。结果表明,在骨质疏松和对照组中有 5 581 个基因发生了变化,发现这些基因集中在 9 个信号通路中,主要包括粘附斑信号通路、MAPK 信号通路和 RANK/RANKL/OPG 信号通路。通过小分子识别,发现小分子血根碱可能作为未来治疗骨质疏松的新方法,然而这需要进一步的研究来予以证实。

3.3 发现相关信号通路中的转录因子

Zhu 等^[37]通过分析卵巢切除小鼠与假手术组的骨质疏松表达谱数据,对不同表达的基因进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析进行鉴定,运用蛋白质相互作用网络分析(PPI)对蛋白质相互作用、PPI 模块、转录因子和化学物质进行网络分析。对两组进行比较后发现,有 784 个基因表达上调,729 个基因表达下调,此外确定了 2 个上调的模块和 6 个下调模块;模块中上调的基因主要集中在嗅觉功能和嗅觉转导通路上,发现部分基因属于嗅觉受体家族;模块中下调的基因主要集中在 DNA 复制起始功能和细胞周期通路中;发现的 8 个转录因子中,SP1 和 ETS-1 与绝经后骨质疏松症有关;化学物质中发现雌二醇(estradiol)和白藜芦醇(resveratrol)是相互作用于网络中的关键化学物质;推测嗅觉作用、细胞复制起始通路、嗅觉转导通路和细胞周期路径可能在绝经后骨质疏松症中发挥作用。此外基于网络相互分析,可以考虑使用雌二醇和白藜芦醇进行绝经后骨质疏松症的治疗。

3.4 在膜蛋白中发现与骨质疏松相关途径密切相关的蛋白

Zeng 等^[38]使用定量无标记蛋白组学方法和多个网络药理学方法对骨质疏松患者的蛋白进行基因富集分析、功能注释、途径和网络分析,发现有 1 070 个膜蛋白发生变化。通过比较这些蛋白表达水平,发现 36 种不同的蛋白质在骨密度高低间有不用的表达。经分析后发现 P4HB、ITGB1、CD36 和 ACTN1 与骨质疏松相关途径密切相关,包括受体相互作用、钙离子结合、白细胞转移和白细胞素钙水平降低。证明了 P4HB、ITGB1、CD36 和 ACTN1 对骨质疏松病因有着重要的影响。

3.5 对于查找中药治疗骨质疏松靶点有着预测作用

梁学振等^[39]利用网络药理学对中药补肾活血胶囊进行了查找靶点的研究,利用中药数据库 TCMSP 查找出补肾活血胶囊中中药成分 1 186 个及入血活性成分 249 个,发现可作用的预测靶点 145 个。接着通过 GEO 数据库获取基因芯片数据筛选出 124 个差异基因,同时检索疾病相关数据库获取已知与骨质疏松发生发展相关的靶点基因 356 个。通过网络药理学分析骨质疏松靶点基因和补肾活血胶囊预测靶点,发现 226 个关键基因。通过 GO 分析等筛选出关键基因涉及的信号通路,如 Wnt 信号通路、TGF-β 信号通路、Notch 信号通路、P13 K-AKT

信号通路、VEGF信号通路和甲状腺素信号通路等,这些通路与骨重建、调节成骨破骨代谢平衡、骨微环境等作用相关,这些实验结果为未来深入研究补肾活血胶囊治疗骨质疏松疾病的作用机制奠定了基础。

4 结语

21世纪是生命科学大发展的时代,随着计算机技术和信息论方法的不断进步,网络药理学影响的范围越来越广,作为一门新型学科,发挥着其特殊的桥梁作用和整合作用。在中药治疗骨质疏松的研究中,网络药理学不仅可以通过计算发现新基因以及确定新的中药药物靶点,还可以进行创新中药的研究。新基因的发现可以让研究者们更有效地了解骨质疏松的分子机制,新靶点的发现与确立能帮助人们在药物研发中更早、更快地找到最佳作用靶点,减少研发时间。创新药物的研究具有重要的社会效益和经济效益,随着网络药理学的兴起出现了更多的新理论和新思路。运用网络药理学研究方法处理生物信息学实验数据、发现与疾病密切相关的基因或基因群、进行后续研究验证,是一种新型的、高效的研究途径。网络药理学现已普遍运用于医学的各个研究思路中,对于疾病基因的发现、新药物作用靶点的发现、新型药物的设计以及基因芯片的设计与芯片数据处理等方面起着重要作用。在骨质疏松症治疗中促进了对于新的骨质疏松标志物的发现,极大提高了对于骨质疏松的诊断和防治水平。

【参考文献】

- [1] 原发性骨质疏松症诊治指南(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,5:413-444.
- [2] Morley JE. Osteoporosis and fragility fractures [J]. Journal of the American Medical Directors Association, 2011, 12(6):389-392.
- [3] 防治骨质疏松知识要点(2012年)[J].首都公共卫生杂志,2012,12: 286-288.
- [4] 胡智旭,谢丽华,葛继荣.原发性骨质疏松症中医“证”的三大组学研究进展[J].中华中医药杂志,2015,30(9):3233-3236.
- [5] Hopkuns AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Net Chem Biol, 2008 4(11): 682-690.
- [6] 刘庆山,张梓倩,方亮,等.高通量技术与网络药理学在中药活性成分筛选中的应用[J].中国中药杂志,2012,37(2): 134-137.
- [7] Lybrand TP. Ligand-protein docking and rational drug design[J]. Curr Opin Struct Biol, 1995, 5(2):224-228.
- [8] Willett P, Barnard JM, Downs GM. Chemical similarity searching [J]. J Chem Inf Comput Sci, 1998,38(6):983-996.
- [9] Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration[J]. Nucleic Acids Res, 2006,34:D668-D672.
- [10] Kuhn M, von Mering C, Campillo M, et al. STITCH: interaction networks of chemicals and proteins[J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36(Suppl 1):D684-D688.
- [11] Gao Z, Li H, Zhang H, et al. PDTD: a web-accessible protein database for drug target identification[J]. BMC Bioinformatics, 2008,9:104.
- [12] Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, et al. Online mendelian inheritance in man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders [J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33: D514-D517.
- [13] Becker KG, Barnes KC, Bright TJ, et al. The genetic association database[J]. Nat Genet, 2004, 36:431-432.
- [14] Safran M, Dalah I, Alexander J, et al. GeneCards version 3: the human gene integrator[J]. Database (Oxford), 2010:baq020.
- [15] Oti M, Snel B, Huynen MA, et al. Predicting disease genes using protein-protein interactions[J]. J Med Genet, 2006, 43 (8):691-698.
- [16] Krauthammer M, Kaufmann CA, Gilliam TC, et al. Molecular triangulation: bridging linkage and molecular-network information for identifying candidate genes in Alzheimer's disease [J]. PNAS, 2004, 101(42): 15148-15153.
- [17] Kanehisa M, Goto S. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes[J]. Nucleic Acids Res, 2000, 28(1): 27-30.
- [18] Antonov AV, Dietmann S, Rodchenkov I, et al. PPI spider: a tool for the interpretation of proteomics data in the context of protein-protein interaction networks [J]. Proteomics, 2009, 9 (10):2740-2749.
- [19] Zhao J, Yang P, Li F, et al. Therapeutic effects of astragaloside IV on myocardial injuries: multi-target identification and network analysis[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44938.
- [20] Fang H, Wang Y, Yang T, et al. Bioinformatics analysis for the antirheumatic effects of Huang-Lian-Jie-Du-Tang from a network perspective[J]. Evid-Based Compl Altern Med, 2013:245357.
- [21] Zhao S, Iyengar R. Systems pharmacology: network analysis to identify multiscale mechanisms of drug action [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2012,52:505-521.
- [22] Tao W, Xu X, Wang X, et al. Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal Radix Curcumae formula for application to cardiovascular disease[J]. J Ethnopharmacol. 2013,145:1-10.
- [23] 任廷革,刘晓峰,高剑波,等.中医药基础数据库介绍[J].中国中医药信息杂志,2001,8(11):90-91.
- [24] Qiao X, Hou T, Zhang W, et al. A 3D structure database of components from Chinese traditional medicinal herbs[J]. J Chem Inf Comput Sci, 2002, 42(3):481-489.
- [25] Xue R, Fang Z, Zhang M, et al. TCMID: traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis[J]. Nucleic Acids Res. 2013,41:D1089-D1095.

(下转第1191页)

- cells [J]. Bone, 2008, 43(3): 613-620.
- [35] Dela Cruz A, Grynpas MD, Mitchell J. Overexpression of Gα11 in osteoblast lineage cells suppresses the osteoanabolic response to intermittent pth and exercise [J]. Calcif Tissue Int, 2016, 99(4): 423-434.
- [36] 杨念恩. 不同方式运动对生长期小鼠骨合成代谢和Wnt信号通路的影响[D]. 华东师范大学, 2014.
- [37] Tando T, Sato Y, Miyamoto K, et al. Hif1alpha is required for osteoclast activation and bone loss in male osteoporosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 470(2): 391-396.
- [38] Kojima H, Kobayashi A, Sakurai D, et al. Differentiation stage-specific requirement in hypoxia-inducible factor-1alpha-regulated glycolytic pathway during murine B cell development in bone marrow [J]. J Immunol, 2010, 184(1): 154-163.
- [39] Al-Shreef FM, Al-Jiffri OH, Abd ES. Bone metabolism and hand grip strength response to aerobic versus resistance exercise training in non-insulin dependent diabetic patients [J]. Afr Health Sci, 2015, 15(3): 896-901.
- [40] Almuktabar NTK. The response of insulin like growth factor-i after having exercise as an indicator for increasing bone density in the elderly women [J]. MKB, 2010, 42(2): 55-61.
- [41] Moyer-Mileur LJ, Slater H, Jordan KC, et al. IGF-1 and IGF-binding proteins and bone mass, geometry, and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes [J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(12): 1884-1891.
- [42] Revollo L, Kading J, Jeong SY, et al. N-cadherin restrains PTH activation of Lrp6/beta-catenin signaling and osteoanabolic action [J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(2): 274-285.
- [43] Wittrant Y, Gorin Y, Woodruff K, et al. High d (+) glucose concentration inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis [J]. Bone, 2008, 42(6): 1122-1130.
- [44] Marques EA, Wanderley F, Machado L, et al. Effects of resistance and aerobic exercise on physical function, bone mineral density, OPG and RANKL in older women [J]. Exp Gerontol, 2011, 46(7): 524-532.
- [45] Honma M, Hanamura A, Aoki S, et al. RANKL reverse signaling triggers RANKL translocation via mTORC2 activation [J]. Bone, 2011, 48: S116.

(收稿日期: 2018-12-04;修回日期: 2019-01-09)

(上接第 1184 页)

- [26] Ru JL, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, 6:13.
- [27] Wang Y, Zheng C, Huang C, et al. Systems pharmacology dissecting holistic medicine for treatment of complex diseases: an example using cardiocerebrovascular diseases treated by TCM [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015:980190.
- [28] Chen CY. TCM Database@Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico [J]. PLoS One, 2011, 6(1):e15939.
- [29] Steinbeck C, Han Y, Kuhn S, et al. The chemistry development kit (cdk): an open-source java library for chemo-and bioinformatics [J]. J Chem Inf Comput Sci, 2003, 43(2): 493-500.
- [30] Bickerton GR, Paolini GV, Besnard J, et al. Quantifying the chemical beauty of drugs [J]. Nat Chem, 2012, 4(2): 90-98.
- [31] Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. Nat Protocols, 2009, 4(1):44-57.
- [32] Liang XJ, Li HY, Li S. A novel network pharmacology approach to analyse traditional herbal formulae: the Liu-Wei-Di-Huang pill as a case study [J]. Molecular BioSystems, 2014, 10(5): 943-1212.
- [33] Appelman D, Papapoulos NM, Socrates E. Modulating Bone

Resorption and Bone Formation in Opposite Directions in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis [J]. DRUGS, 2015, 75:1049-1058.

- [34] Altermann E, Klaenhammer TR. PathwayVoyager: pathway mapping using the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database [J]. BMC Genomics, 2005, 6:60.
- [35] Liu YQ, Wang YQ, Zhang YX, et al. Screening for Key Pathways Associated with the Development of Osteoporosis by Bioinformatics Analysis [J]. Biomed Research International, 2017, 2017: 8589347.
- [36] Yu GY, Wang LT, Li Y. Identification of drug candidate for osteoporosis by computational bioinformatics analysis of geneexpression profile [J]. Eur J Med Res, 2013, 18:5.
- [37] Zhu XZ, Wang ZY, Zhao YX, et al. Investigation of candidate genes and mechanisms underlying postmenopausal osteoporosis usingbioinformatics analysis [J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(1):1561-1572.
- [38] Zeng Y, Zhang L, Zhu W, et al. Network based subcellular proteomics in monocyte membrane revealed novel candidate genes involvedin osteoporosis [J]. Osteoporosis International, 2017, 28(10):3033-3042.
- [39] 梁学振,许波,李刚,等.基于网络药理学和生物信息学补肾活血胶囊抗骨质疏松的分子机制分析[J].中国骨质疏松杂志, 2018, 24(6):755-761.

(收稿日期: 2018-07-12;修回日期: 2018-10-17)