

· 综述 ·

网络药理学在中医药防治骨质疏松症中的应用进展

王凯¹ 宋敏^{1,2*} 刘涛³ 文皓楠¹ 巩彦龙¹ 张亚彬¹

1.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000

2.甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730020

3.甘肃省中医院,甘肃 兰州 730050

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 08-1222-04

摘要: 随着人口老龄化程度的加剧,骨质疏松症已成为全球所面临的重要公共卫生难题。西医针对骨质疏松症的治疗,主要围绕骨吸收与骨形成之间的失衡状态展开,以抑制骨吸收、促进骨形成两大类药物为主,同时配合骨矿化物,具有一定的局限性。立足于整体观念与辨证论治,中医药在骨质疏松症的防治中更具优势,无论是中药复方还是单味药均具有多靶点、多系统的调节作用,但具体的分子学机制尚未明确。随着大数据信息化的快速发展,将网络药理学与生物信息学相结合并运用于中药及复方的研究领域,是分析其潜在活性成分和作用靶点的有效策略。本文就近年来网络药理学应用技术在中医药防治骨质疏松领域取得的研究进展作出综述,阐明中医药防治该病的具体分子机制,以期为后续的实验研究和临床应用提供新的思路和方法。

关键词: 骨质疏松症;网络药理学;中医药;分子机制

Progress of the application of network pharmacology on the prevention and treatment of osteoporosis in the Traditional Chinese Medicine

WANG Kai¹, SONG Min^{1,2*}, LIU Tao³, WEN Haonan¹, GONG Yanlong¹, ZHANG Yabin¹

1.Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2.Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China

3.Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

* Corresponding author: SONG Ming, Email: sm@gszy.edu.cn

Abstract: Osteoporosis has become one of the most important global public health problems facing the world today, with the aging of the population increasing. The treatment of osteoporosis by Western medicine mainly involves the unbalanced state between interfering bone resorption and bone formation, which has certain limitations. Based on the overall concept and syndrome differentiation, traditional Chinese medicine has more advantages in the prevention and treatment of osteoporosis. Whatever it is a compound or single medicine, it has multi-target and multi-system regulation, but its specific material basis and molecular mechanism are still uncertain. With the rapid development of big data informatization, combining network pharmacology with bio informatics and applying it to the research field of Chinese medicine and its complex is an effective strategy for analyzing potential active ingredients and targets. In this paper, the research progress of network pharmacology application technology in the field of prevention and treatment of osteoporosis in traditional Chinese medicine was reviewed. The specific molecular mechanism of traditional Chinese medicine in preventing and treating this disease was clarified, in order to provide new ideas and method for subsequent experimental research and clinical application.

Key words: osteoporosis; network pharmacology; Traditional Chinese Medicine; molecular mechanism

基金项目: 甘肃省自然科学基金计划(17JR5RA056, 1506RJZA048); 甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室开放基金项目(GSMBKY-2015-07); 甘肃省中医药管理局科研课题(GZK-2016-17); 甘肃省中药现代制药工程研究院项目(YWW-2015049); 研究生创新基金(CX2019-03)

* 通信作者: 宋敏, Email: sm@gszy.edu.cn

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是各种因素导致的慢性、增龄性全身疾患,以骨代谢紊乱、骨微结构破坏为主要特征,由于骨量流失、骨强度降低,后期极易并发重要部位的脆性骨折^[1]。随着人口老龄化程度的不断加剧,OP的发病呈逐年上升趋势,

现已成为世界排名第七位的常见疾病^[2]。研究表明,全球OP患者人数已超过2亿。而在中国,40岁以上人群中,约有1.12亿人罹患该疾病,其高居不下的致残、致死率严重影响患者身心健康,是世界各国面临的重要公共卫生问题^[3]。针对OP发病过程中骨形成与骨破坏之间失衡的病理特点,西药是在补充钙剂与维生素D的基础上^[4],从抑制骨吸收和促进骨生成两方面进行有效的抗OP治疗,目前使用的药物存在着不同程度的毒副反应^[5]。研究^[6-7]显示,中药及其复方具有整体调节的作用,可调控激素水平、提高机体免疫力,抑制氧自由基过度生成,促使骨密度增加,使破坏的骨小梁显微结构得到改善和修复,有效地缓解患者临床症状,在OP的防治方面疗效确切,安全性高,具有独特的优势,但其具体的作用机制尚未明确。随着网络药理学的发展应用,从靶点-生物信号网络角度进行深入剖析,在中医药防治OP的研究领域具有重要意义。本文就此展开综述,为中医药防治OP提供客观的分子学基础。

1 中药及复方治疗OP的研究

根据中医典籍的记载和描述,OP当属中医学“骨痿”“骨极”“骨枯”等范畴^[8]。如《素问·痿论》曰:“肾主身之骨髓……肾气热……骨枯而髓减,发为骨痿”^[9],《普济方》曰:“夫骨极之病本于肾脏中风……风邪中其脏则伤骨,故为骨极”^[10],《脾胃论·脾胃胜衰论》曰:“大抵脾胃虚弱……则骨乏无力……令人骨髓空虚,足不能履地”^[11]等,充分说明OP的发生是脏腑失调的体现^[12],“脾肾亏虚,骨削肉减,髓空骨枯,骨肉不亲”是其主要的发病机制^[13]。脾胃虚弱则气血生化乏源,肾元亏损则鼓舞推动无力而致气血失调、脉络不利也是OP重要的发病因素^[14],辨证施治中不可忽视脉络瘀痹、骨肉失养对本病发展转归的影响^[15]。因此,从补肾健脾、益精填髓、补气活血角度立法是中医治疗OP的核心理念^[16]。中药及其复方具有多靶点、多系统的调控作用^[17],遵循中医学辨证论治的传统诊疗思维在OP的防治中对机体进行整体调节具有独特优势,是近年来研究的热点。随着研究水平的不断提升,发现淫羊藿、熟地黄、当归、杜仲、补骨脂等补肾健骨、活血化瘀类中药可以改善OP的生物力学性能^[18],提高骨强度,降低疏松性骨折的发生风险,是抗OP的首选药物^[19]。其主要的机制是通过PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin、BMP-Smads及MAPK等信号

通路促进成骨细胞的增殖分化^[20];通过刺激OPG/RANKL/RANK、雌激素、CTSK等信号转导系统来抑制破骨细胞的活性^[21];通过调节IL-6、M-CSF、TGF- β 、OPG、BMP等细胞因子的分泌和合成来调整骨微环境的紊乱^[22],从而达到调节骨平衡的目的。中药复方主要以益肾健脾、补气行血、通络止痛为治则,补肾活血方、养血固肾汤、仙灵骨葆胶囊、骨疏康等复方可针对OP的病理因素^[23],从根本上缓解患者症状。由于中药及其复方活性成分复杂,作用靶点多样广泛,所以目前在中医药防治OP方面的研究还是延续传统的单一靶点对应模式,并没有实质性的突破^[24],其多系统、多靶点的综合调控作用还需进一步阐明。随着近几年网络药理学的兴起,这种技术的应用为构建中药生物网络提供了参考思路 and 文献基础。

2 网络药理学在中医药防治OP中的应用进展

2007年,Yildirim等^[25]将药物与基因蛋白之间相互作用的数据进行分析集成,发现大部分药物并不是直接作用于疾病的相关蛋白,而是通过间接调节发挥作用,从而提出了网络生物学。同年Hopkins^[26]在此基础上首先提出了网络药理学(network pharmacology)的概念,并对其具体的研究方法进行了论述。网络药理学是指在系统生物学理论的基础上进行网络分析,以选取特定信号节点(Nodes)进行多靶点药物分子设计的新学科^[27]。网络药理学强调对信号通路的多途径调节,提高药物的治疗效果,降低毒副作用,从而提高新药临床试验的成功率,节省药物的研发费用。在大数据背景下,网络药理学是通过多学科的交叉来构建“药物-基因-靶点-疾病”的复杂网络,以揭示药物作用靶点的多样性,并通过多个靶点之间的交互作用而产生增效减毒的效应^[28]。网络药理学从多维角度去研究问题的理念,与中医学的核心思想、整体观念不谋而合,为证实中医药防治OP的多靶点作用机制提供了科学依据。

2.1 单味中药

李嘉程等^[29]在TCMSP数据库中检索到杜仲相应成分共94个,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB)与药物相似性(drug-likeness, DL)作为参数筛选了25个人血活性成分,获得预测靶点101个;将活性成分与预测靶点采用Cytoscape 3.2.1进行构建分析,发现有123个节点,270个关

系;在 5 个国际公认的数据库中检索到与 OP 发生、发展密切相关的基因靶点有 356 个,运用 Biso Genet 插件与 Cytoscape 构建杜仲作用靶点与疾病蛋白的关系网络,通过 Cyto NC 插件分析筛选出关键基因 232 个;利用 Clue GO 插件对 232 个关键基因进行功能富集分析后发现杜仲可直接作用于 OP 关键节点涉及的 NF-kappa B、Wnt、Fox O 等信号通路,还对甲状腺素、PI3 K-Akt、雌激素、GnRH 等信号通路具有调控作用。李刚等^[30]通过同样的网络药理学技术,将淫羊藿入血的 23 个活性成分与 101 个预测靶点进行构建分析,获得 110 个节点,230 个关系;将淫羊藿的作用靶点与疾病相关靶点映射到蛋白相互作用的关系网络中,通过 Cyto NC 插件进行网络拓扑分析后筛选到 221 个关键基因;利用 Clue GO 富集分析了这 221 个关键基因,显示淫羊藿可直接作用于 OP 关键节点涉及的 Wnt、TGF- β 、Notch 等信号通路,同时还可对 PI3K-Akt、VEGF、甲状腺素等信号通路进行调控。

2.2 中药复方

徐森楠等^[31]基于网络药理学采用 Autodock 4.0 软件,将二至丸的活性分子与 OP 相关的 36 个相关靶基因进行分子对接,利用 Cytoscape 3.6.0 进行构建网络分析,发现二至丸中 21 个成分与细胞色素 P450 氧化还原酶 (cytochrome P450 oxidoreductase, POR)、细胞色素 P450 17 α -1 (cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1, CYP17 A1)、甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 等 35 个靶蛋白对接较好,靶蛋白主要集中于 HIF-1、类风湿关节炎、甲状腺素等 15 条信号通路。梁学振等^[32]结合网络药理学与生物信息学对补肾活血胶囊活性成分的作用靶点与 OP 的靶点进行了深层次挖掘,在 TC MSP 数据库中检索到补肾活血胶囊相关成分 1 186 个,根据 OB 和 DL 值筛选出 249 个入血活性成分,获得 145 个预测靶点;将活性成分与预测靶点采用 Cytoscape 3.2.1 进行构建分析,获得 201 个节点,982 个关系;利用 Biso Genet 插件与 Cytoscape 将补肾活血胶囊作用靶点与 OP 相关的 356 个靶点基因映射到蛋白的相互作用关系网络中,通过 Cyto NC 插件进行网络拓扑分析筛选到 229 个关键基因;对这 229 个关键节点利用 Clue GO 富集分析后显示补肾活血胶囊除直接作用于 OP 关键节点涉及的 Wnt、TGF- β 、Notch 等信号通路,还对 PI3K-Akt、VEGF、甲状腺素等信号通路同时进行调控。

2.3 药食同用类中药

丁燕等^[33]借助网络药理学技术对茯苓、莲子、枸杞子、山药、大枣等 15 味药食同源的中药进行了化合物-靶标网络构建,以期筛选出具有抗 OP 活性的药物,并明确具有类雌激素样作用的具体成分。最后发现这 15 种药食同源的中药共有 1 502 种化学成分,12 味中药的 361 个化学成分为活性成分,所占比例为 24%,所有活性成分中能与 11 个中药雌激素样作用靶标相互作用的有 336 个,说明这 12 味中药具有潜在抗 OP 的活性。其中黑芝麻与枸杞的潜在活性成分与靶标作用最密切,青果、山楂、甘草、莲子的活性成分可与靶标高度连接,这项研究^[34]为 OP 患者建立科学合理的营养膳食结构提供了新的思路 and 理论依据。

3 前景展望

基于网络药理学可以科学地解释中药及其复方治疗疾病的分子生物学机制,进而为中医整体观念指导下的多系统、多靶点诊疗模式提供有力证据。网络药理学目前在中医药防治 OP 领域的应用还是不太广泛,但相信在大数据背景下,通过这样一个独特平台将为中医药防治 OP 的具体作用机制提供多维化视角,更有利于中医药的传承、创新与发展。无论是对后续研究的指导,还是对临床思路的拓展,都具有重要意义。

【参 考 文 献】

- [1] Alejandro P, Constantinescu F. A Review of osteoporosis in the older adult: An update [J]. Rheumatic Disease Clinics of North America, 2018, 44(3): 437-451.
- [2] Jergas M. Radiology of osteoporosis [J]. Canadian Association of Radiologists Journal, 2016, 67(1): 28-40.
- [3] Qaseem A, Forciea MA, Mclean RM, et al. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians [J]. Annals of Internal Medicine, 2017, 167(12): 899.
- [4] Henriksen K, Byrjalsen I, Andersen JR, et al. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of oral salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women taking calcium and vitamin D [J]. Bone, 2016, 91: 122-129.
- [5] Hoff M, Skurtveit S, Meyer HE, et al. Anti-osteoporosis drug use: too little, too much, or just right? The HUNT study, Norway [J]. Osteoporosis International, 2018, 29(8): 1-11.
- [6] 中浩, 赵海燕, 魏戎, 等. 骨代谢标志物在骨质疏松症中医药诊疗中的应用研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(10): 1386-1390.

- [7] 葛继荣,郑洪新,万小明,等.中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(9):1023-1028.
- [8] 董万涛,吕泽斌,宋敏,等.从脾肾论治骨质疏松症的神经-内分泌-免疫网络平衡机制[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(11):1416-1419.
- [9] 尚奇,任辉,沈耿杨,等.基于肾主骨生髓理论探讨老年性骨质疏松症的中医治疗[J].中医杂志,2017,58(16):1433-1435.
- [10] 辛华,谢晚晴,蒋宁,等.基于人类全基因表达谱技术对“肾精亏虚证”原发性骨质疏松患者差异基因表达分析[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(9):1180-1185.
- [11] 盛彤,谢培凤,王新祥.原发性骨质疏松症从脾论治及相关机制探讨[J].中华中医药杂志,2012,27(7):1922-1926.
- [12] 冯歆,葛继荣.中医从脾论治原发性骨质疏松症的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(8):968-972.
- [13] 赵希云,张晓刚,曹林忠,等.从脾肾论治骨质疏松症的 OPG/RANK/RANKL 信号调控机制[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(9):1206-1210.
- [14] 张鹏,黄茂桂枝五物汤加减治疗原发性骨质疏松症气虚血瘀证的临床观察[J].河北中医,2017,39(2):227-230.
- [15] 陈元川,李志强,庞坚,等.浅析石氏气血理论在骨质疏松防治中的指导意义[J].上海中医药大学学报,2018,32(1):8-10.
- [16] 李红梅,王显.气血“济衡守和”学说刍议[J].中华中医药杂志,2016,31(10):3922-3926.
- [17] 魏戎,章轶立,谢雁鸣.原发性骨质疏松症中医药防治策略与研究方法[J].中国中医药信息杂志,2018,25(1):5-9.
- [18] 宋敏,刘涛,巩彦龙,等.基于中医传承辅助平台系统的骨质疏松症组方用药规律分析[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(4):519-523.
- [19] 庄海娜,钱婧,杨泽冠,等.基于文献分析的中医药改善骨质疏松症生物力学研究[J].中医学报,2018,33(9):1690-1695.
- [20] 肖亚平,曾杰,焦琳娜,等.补肾中药对骨质疏松症的治疗及其信号通路调节作用的研究进展[J].中国中药杂志,2018,43(1):21-30.
- [21] 秦爽,刘红,刘称称,等.淫羊藿苷影响骨代谢的研究[J].现代口腔医学杂志,2018,32(5):303-306.
- [22] 袁明阳,王建伟.中医治疗骨质疏松症的研究进展[J].世界中医药,2016,11(6):1119-1121,1125.
- [23] 马猛,张志国,马晓辉.单味及复方中药防治骨质疏松症的研究进展[J].中国医药导刊,2018,20(8):477-481.
- [24] 胡亚洁,赵晓锦,宋咏梅,等.基于网络药理学的中药复方研究探讨[J].时珍国医国药,2018,29(6):1400-1402.
- [25] Yildirim MA, Goh KI, Cusick ME, et al. Drug-target network[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10):1119-1126.
- [26] Hopkins AL. Network pharmacology[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10):1110-1111.
- [27] Elgoyhen AB, Berthold L, Sven V, et al. Tinnitus: network pathophysiology-network pharmacology[J]. Frontiers in Systems Neuroscience, 2012, 25(2):6:1.
- [28] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11):682-690.
- [29] 李嘉程,许波,李刚,等.基于网络药理学研究杜仲抗骨质疏松的分子机制[J].中国现代中药,2018,20(8):936-942.
- [30] 李刚,许波,梁学振,等.基于网络药理学研究淫羊藿抗骨质疏松的分子机制[J].中国药理学通报,2018,34(2):267-273.
- [31] 徐森楠,庄莉,翟园园,等.基于网络药理学研究二至丸防治骨质疏松症的物质基础与作用机制[J].中国药理学杂志,2018,53(22):1913-1920.
- [32] 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.
- [33] 丁燕,孙浩,徐飞飞,等.基于雌激素靶标的药食同源中药抗骨质疏松活性网络药理学初探[J].中国食品学报,2017,17(12):182-192.
- [34] 袁慧琳,宋志雪,陈长香,等.骨质疏松老年人营养状况及影响因素[J].中国老年学杂志,2018,38(6):1504-1506.

(收稿日期:2019-01-12;修回日期:2019-03-09)