

· 论 著 ·

淫羊藿治疗糖皮质激素性骨质疏松症分子机制的网络药理学分析

许坤^{1,2} 庞坚^{1,2*} 张洁帆^{1,2} 王用玉^{1,2} 赵咏芳^{1,2} 郭海玲^{1,2}

1. 上海中医药大学附属曙光医院石氏伤科医学中心, 上海 200120

2. 上海市中医药研究院骨伤科研究所, 上海 200120

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 04-0518-08

摘要: **目的** 利用网络药理学方法探索淫羊藿治疗糖皮质激素性骨质疏松症(glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP)的分子作用机制。**方法** 运用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)筛选淫羊藿的活性成分及相关靶点;运用 GeneCards 数据库、OMIM 数据库获取 GIOP 的疾病靶点;通过 R 语言将药物靶点与 GIOP 疾病靶点取交集;利用 Cytoscape 3.7.0 软件构建“淫羊藿-活性成分-GIOP 靶点”网络;运用 String 数据库构建“淫羊藿-GIOP”共同靶点蛋白互作网络;运用 R 语言进行 GO 生物功能和 KEGG 通路富集分析。**结果** 通过筛选获得淫羊藿的 23 个主要活性成分,一共涉及 GIOP 相关的 65 个靶点;槲皮素(quercetin)、山奈酚(kaempferol)、木犀草素(luteolin)和淫羊藿苷(anhydroicaritin)能与 10 个以上相关靶点连接,是淫羊藿治疗 GIOP 的主要成分;白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、丝裂原激活蛋白激酶-8(MAPK8)、胱冬酶-3(CASP3)和雌激素受体-1(ESR1)是“淫羊藿-GIOP”共同靶点蛋白互作关系中连接次数最多的 5 个靶点,为核心靶点基因。**结论** 淫羊藿有可能是通过前列腺癌信号通路、细胞凋亡信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化信号通路、TNF 信号通路和糖尿病并发症中 AGE-RAGE 信号通路等多个途径发挥治疗 GIOP 的作用。为后期的药效机制研究提供了新的思路 and 方向。

关键词: 网络药理学;淫羊藿;糖皮质激素性骨质疏松症

Network pharmacology analysis of the molecular mechanism of herba epimedii in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis

XU Kun^{1,2}, PANG Jian^{1,2*}, ZHANG Jiefan^{1,2}, WANG Yongyu^{1,2}, ZHAO Yongfang^{1,2}, GUO Hailing^{1,2}

1. Shi's Center of Orthopedics and Traumatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China

2. Institute of Traumatology & Orthopedics, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China

* Corresponding author: PANG Jian, Email: lidazul@126.com

Abstract: **Objective** To explore the molecular mechanism of herba epimedii in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) with network pharmacology. **Methods** The active ingredients and related targets of herba epimedii were screened with Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). The disease target of GIOP was obtained with Used GeneCards database and OMIM database. The drug target was intersected with the GIOP disease target through R language. The Cytoscape 3.7.0 software was used to construct a network of herba epimedii-active ingredient-GIOP target. Herba epimedii-GIOP protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the String database. The gene ontology (GO) biological function enrichment and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway were analyzed using R language. **Results** Twenty-three major active ingredient of herba epimedii were obtained through the screening, and a total of 65 GIOP-related targets were involved. Quercetin, kaempferol, luteolin, and icariin connected with more than 10 related targets, which were the main components of epimedium in the treatment of GIOP. IL-6, VEGFA, MAPK8, CASP3, and ESR1 were the five most

基金项目: 国家自然科学基金项目(81674003,81774342,81473703);上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划(2018 年-2020 年) 中医药传承创新平台建设[Zy(2018-2020)-CCCX-2003-05];上海市浦东新区卫生系统重点学科群“老年骨骼疾病防治”(PWZxq2014-10);上海申康医院发展中心慢性病综合防治项目(SHDC12015316);上海中医健康服务协同创新中心开放项目(ZYJKFW201811005);上海市重中之重临床重点学科建设项目“中医骨伤科学”(2017ZZ02024)。

* 通信作者: 庞坚, Email: lidazul@126.com

frequently linked targets in the interaction of common target protein of epimedium-GIOP, which were the core target genes.

Conclusion Herba epimedii may have the treatment effect on GIOP through prostate cancer pathway, cell apoptosis pathway, fluid sheer stress and atherosclerosis pathway, TNF signal pathway, and AGE-RAGE signal pathway in diabetes. This provides a new thought and direction for the study of the mechanism of pharmacodynamics.

Key words: network pharmacology; herba epimedii; glucocorticoid-induced osteoporosis

糖皮质激素性骨质疏松症 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP) 是由于长期使用糖皮质激素造成骨密度和骨量下降、骨质结构遭到破坏, 导致骨脆性增强、骨折风险增加的代谢性骨病, 是最常见的继发性骨质疏松症^[1]。至今, 糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 类药物在临床仍是无可替代的, 虽然 GC 的使用会产生明显的不良反应, 包括骨量丢失和骨折^[2-3]。接受 GC 长期治疗的患者中, 约 10% 以上被临床诊断发生骨折, 而 30%~40% 的患者具有椎骨骨折的影像学证据^[4-5]。GIOP 已经成为世界范围的日益严重的健康问题。在补充钙剂、维生素 D 与改变生活方式的基础上, 双膦酸盐类药物仍是受推荐的一线药物^[6], 但随着双膦酸盐治疗时间的延长, 骨坏死、非典型股骨骨折的发生率都见增加^[7], 可能由于骨吸收抑制剂与 GC 同时使用, 导致骨形成进一步减少, 从而妨碍骨的重建所致。因此, 目前 GIOP 的临床治疗仍然存在着广泛的争议^[8]。

淫羊藿^[9]又名仙灵脾, 来源于毛茛目小檗科淫羊藿属植物。祖国传统医学认为其性温, 味辛、甘, 入肝、肾经, 具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效, 常用于治疗肾阳虚衰、筋痿骨软、风湿痹痛等症。多项文献研究^[10-11]显示, 在防治骨质疏松的中医药处方中, 淫羊藿为其中使用频率最高的药物。而现代药理学研究^[12]显示, 淫羊藿组分能促进成骨细胞分化、抑制破骨细胞活性与抑制 GC 诱导的骨细胞凋亡, 故而淫羊藿在 GIOP 防治领域具有广阔研究空间与开发潜力。淫羊藿的成分复杂, 进一步探索淫羊藿治疗 GIOP 的具体药物分子机制实属必要。

本研究基于中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、GeneCards 数据库、OMIM 数据库、R 软件 (v4.0.0)、perl 软件 (v5.28.1)、UniProt 数据库、Cytoscape 软件 (v3.7.0)、String 在线软件 (v11.0) 等研究工具, 从分子水平探讨淫羊藿治疗 GIOP 的潜在药物成分及机制, 为后续药物研发提供基础。

1 材料和方法

1.1 筛选淫羊藿的活性成分

中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP: <http://tcmspw.com/tcmsp.php>) 是世界上最大的非商业中药分子数据库之一, 收集了《中国药典》中收录的 499 味中草药, 包括 3 311 个靶点和 29 384 种成分^[13], 形成了一个统一完整的中药药效学预测与验证体系。口服生物利用度 (OB) 是口服药物重要的药代动力学性质之一, 它对药物进入体循环的效率起着重要的作用。类药性 (DL) 是一个定性概念, 旨在帮助优化药物动力学和药物特性。本研究确定淫羊藿的活性成分筛选标准为 OB>30%, DL>0.18。

1.2 将淫羊藿活性成分进行靶点预测, 并对靶点添加基因名

利用 TCMSP 开发的靶点预测模型, 进一步预测了淫羊藿活性成分的相关靶点, 再通过 perl 软件和 UniProt (<http://www.uniprot.org/>) 数据库对预测出的靶点进行添加基因名。

1.3 获取 GIOP 的靶点基因

GeneCards^[14] 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 是一个将人类基因、编码的蛋白质的功能以及所涉及的疾病整合为一体的数据库。Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 数据库^[15] (<https://omim.org/>) 是有关基因和遗传表型及其之间关系的数据库。将 “glucocorticoid induced osteoporosis” 作为关键词, 通过 GeneCards 和 OMIM 两个数据库同时搜索 GIOP 的靶点基因, 去除两个数据库中的重复结果, 获得 GIOP 疾病靶点基因。最后利用 R 软件将淫羊藿靶点基因与 GIOP 靶点基因进行交集分析, 并绘制出韦恩图。

1.4 构建“淫羊藿-GIOP”调控网络

运用 perl 软件将淫羊藿靶点基因与“淫羊藿-GIOP”共同靶点基因一一映射, 再将数据导入 Cytoscape 软件进行可视化处理, 得到“淫羊藿-GIOP”调控网络。

1.5 构建淫羊藿治疗 GIOP 的靶点基因蛋白互作 (PPI) 网络

将“淫羊藿-GIOP”共同靶点基因数据导入 String 在线软件 (<https://string-db.org/>), 选择种属

为“Homo sapiens”,设置最小互作得分为 0.4,构建出 PPI 网络,并导出相关数据。

1.6 筛选 PPI 网络核心靶点基因

将 1.5 导出的 PPI 网络数据利用 R 软件进行计算,得到 PPI 网络核心基因条图。

1.7 GO 和 KEGG 功能富集分析

为进一步阐述淫羊藿对 GIOP 的作用机制,将“淫羊藿-GIOP”共同靶点基因数据导入 R 软件,进行 GO 功能富集分析和 KEGG 功能富集分析,并绘制出相关柱状图及气泡图。

2 结果

2.1 淫羊藿活性成分的筛选

通过 TCMSP 数据库一共检索到淫羊藿 130 个活性成分,再根据制定的筛选标准 (OB>30 %,DL>0.18) 进行筛选,得到淫羊藿 23 个主要活性成分,见表 1。

表 1 淫羊藿主要活性成分表

Table 1 Main active components of herba epimedii

Mol ID	Molecule Name	OB/(%)	DL
MOL001510	24-epicampesterol	37.58	0.71
MOL001645	Linoleyl acetate	42.1	0.2
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75
MOL001792	DFV	32.76	0.18
MOL003044	Chryseriol	35.85	0.27
MOL003542	8-Isopentenyl-kaempferol	38.04	0.39
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL004367	olivil	62.23	0.41
MOL004373	Anhydroicaritin	45.41	0.44
MOL004380	C-Homoerythrinan, 1,6-didehydro-3,15, 16-trimethoxy-, (3.beta.)-	39.14	0.49
MOL004382	Yinyanghuo A	56.96	0.77
MOL004384	Yinyanghuo C	45.67	0.5
MOL004386	Yinyanghuo E	51.63	0.55
MOL004388	6-hydroxy-11, 12-dimethoxy-2, 2- dimethyl-1, 8-dioxo-2, 3, 4, 8- tetrahydro-1H-isochromeno [3, 4- h]isoquinolin-2-ium	60.64	0.66
MOL004391	8-(3-methylbut-2-enyl)- 2-phenyl-chromone	48.54	0.25
MOL004394	Anhydroicaritin-3-O-alpha- L-rhamnoside	41.58	0.61
MOL004396	1,2-bis(4-hydroxy- 3-methoxyphenyl) propan-1,3-diol	52.31	0.22
MOL004425	Icarin	41.58	0.61
MOL004427	Icariside A7	31.91	0.86
MOL000006	luteolin	36.16	0.25
MOL000622	Magnograndiolide	63.71	0.19
MOL000098	quercetin	46.43	0.28

2.2 淫羊藿活性成分靶点预测

将筛选出的淫羊藿活性成分进行靶点预测后,再通过 perl 软件和 UniProt 数据库对预测出的靶点添加基因名,去除 UniProt 数据库中检索不到的靶点和重复靶点,最终获得 106 个淫羊藿活性成分靶点。

2.3 获取 GIOP 靶点基因与淫羊藿活性成分靶点取交集

通过 GeneCards 数据库检索,获得 1 519 个 GIOP 相关靶点基因,通过 OMIM 数据库检索,得到 185 条 GIOP 疾病相关靶点,将两个数据库检索结果合并后剔除重复靶点,最终获得 1 801 个 GIOP 疾病靶点基因。再将其与淫羊藿活性成分靶点取交集,结果显示 (图 1) “淫羊藿-GIOP”交集靶基因共有 65 个。

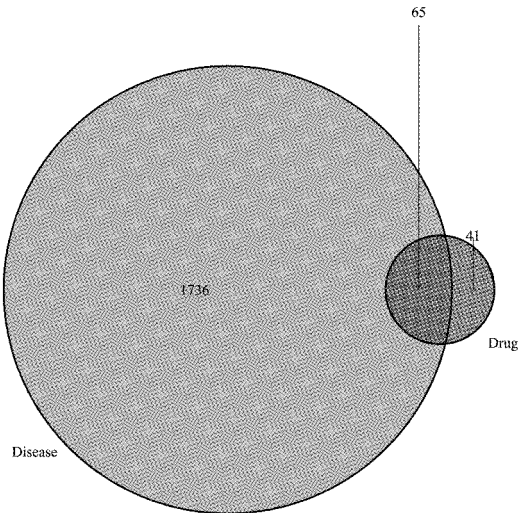


图 1 “淫羊藿-GIOP”交集靶基因

Fig. 1 Regulatory network diagram of herba epimedii-GIOP

2.4 “淫羊藿-GIOP”调控网络构建

通过 Cytoscape 软件将数据进行可视化处理,得到“淫羊藿-GIOP”调控网络图 (图 2)。图中菱形表示 GIOP,六边形表示中药淫羊藿,三角形表示淫羊藿的活性成分,椭圆形表示 GIOP 和淫羊藿的共同靶点基因。图中显示,淫羊藿主要通过 20 个活性成分作用于 65 个靶点基因来调控 GIOP 的疾病的发生。

2.5 淫羊藿治疗 GIOP 的靶点基因的 PPI 网络构建

运用 String 在线软件构建出“淫羊藿-GIOP”共同靶点基因的 PPI 网络 (图 3),图中显示一共有 64

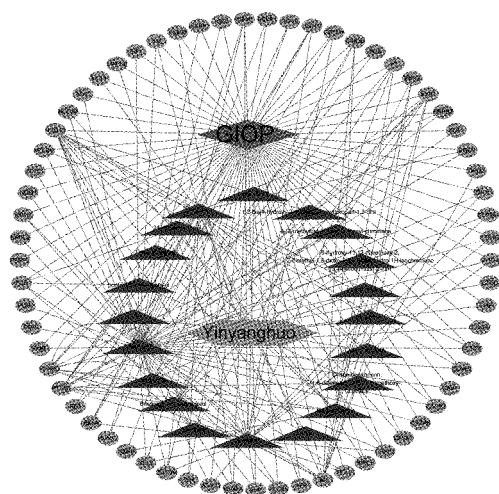


图 2 “淫羊藿-GIOP”调控网络图

Fig. 2 Regulatory network diagram of herba epimedii-GIOP

个节点,622 条相互关系。通过各节点之间的相互关系,筛选出连接次数较多的 5 个靶点基因作为核心靶点基因(图 4),分别为白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、丝裂原激活蛋白激酶-8(MAPK8)、胱冬酶-3(CASP3)、雌激素受体-1(ESR1)。

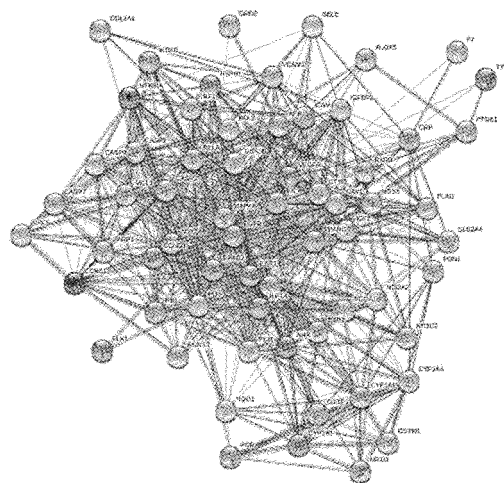


图 3 “淫羊藿-GIOP”共同靶点基因 PPI 网络

Fig.3 PPI network of common target gene of herba epimedii-GIOP

2.6 GO 功能富集分析

将淫羊藿治疗 GIOP 的核心靶点基因进行 GO 功能富集分析后得到如下柱状图(图 5)和气泡图(图 6)。图中显示,淫羊藿治疗 GIOP 的核心靶点基因的 GO 功能主要包括核受体活性(nuclear

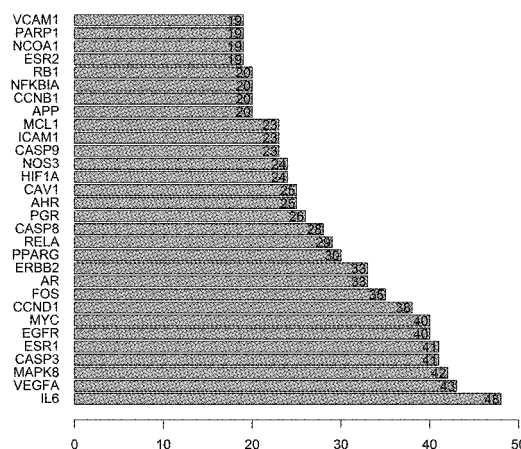


图 4 核心靶点基因

Fig.4 Core target genes

receptor activity)、转录因子活性(transcription factor activity, direct ligand regulated sequence-specific DNA binding)、类固醇激素受体活性(steroid hormone receptor activity)、DNA 结合转录剂活性(DNA-binding transcription activator activity, RNA polymerase II-specific)、类固醇结合(steroid binding)、RNA 聚合酶 II 转录因子结合(RNA polymerase II transcription factor binding)、半胱氨酸型内肽酶活性与细胞凋亡的关系(cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process)、核激素受体结合(nuclear hormone receptor binding)、泛素样蛋白连接酶结合(ubiquitin-like protein ligase binding)、氧化还原酶活性(oxidoreductase activity)、激素受体结合(hormone receptor binding)、泛素蛋白连接酶结合(ubiquitin protein ligase binding)、激活转录因子结合(activating transcription factor binding)、雌激素受体结合(estrogen receptor binding)、类固醇激素受体结合(steroid hormone receptor binding)、单加氧酶活性(monooxygenase activity)、RNA 聚合酶 II 基础转录因子结合(RNA polymerase II basal transcription factor binding)等。由此可以推测出淫羊藿的活性成分主要通过调节以上生物功能来发挥其治疗 GIOP 的功效。

柱状图和气泡图左侧为 GO 名称;柱状图下面的数字表示富集基因数目,气泡图下面的数字表示基因比例;气泡图中气泡大小表示富集基因数目,气泡越大,富集基因越多;柱状图和气泡图中的图形均按 P 值着色,P 值越小,颜色越红,富集程度越高。

2.7 KEGG 通路富集分析

将淫羊藿治疗 GIOP 的核心靶点基因进行

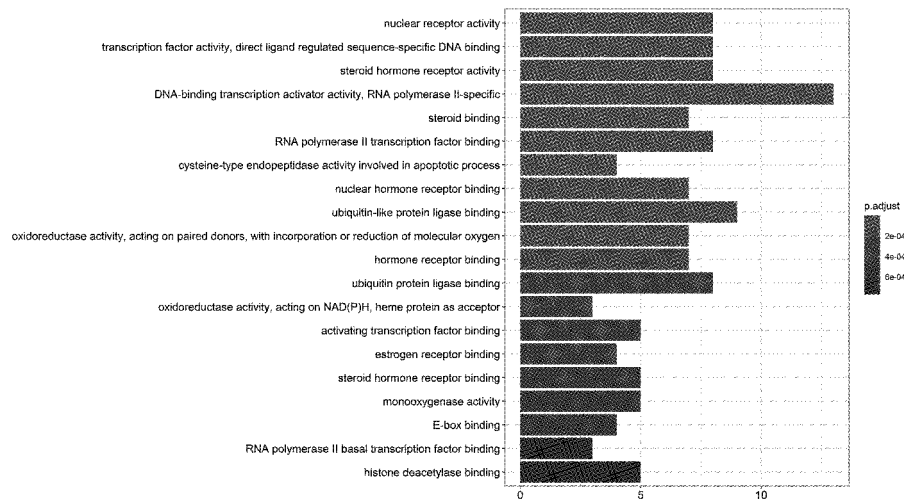


图 5 GO 柱状图

Fig.5 GO bar plot

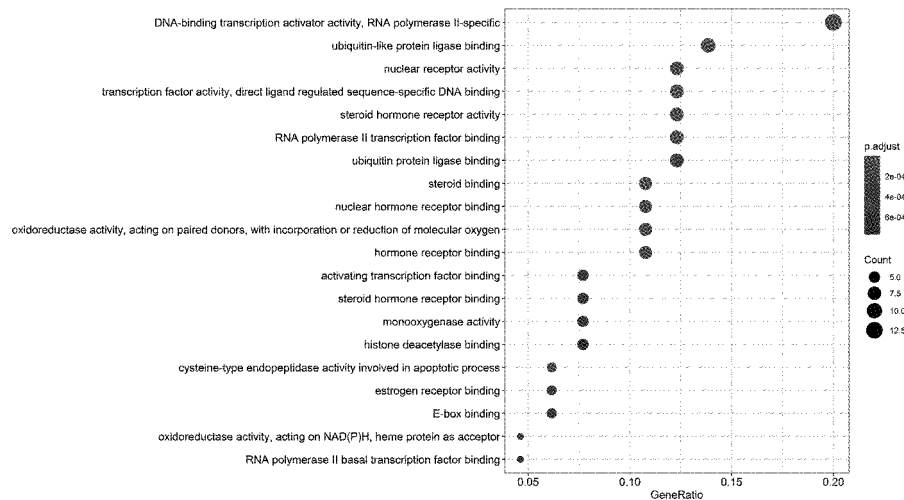


图 6 GO 气泡图

Fig.6 GO dot plot

KEGG 功能富集分析后得到如下柱状图(图 7)和气泡图(图 8)。图中显示,淫羊藿治疗 GIOP 的核心靶点基因的 KEGG 通路主要有前列腺癌信号通路(prostate cancer)、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染信号通路(Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、细胞凋亡信号通路(apoptosis)、流体剪切应力与动脉粥样硬化信号通路(fluid shear stress and atherosclerosis)、TNF 信号通路(TNF signaling pathway)、糖尿病并发症中 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、乙肝病毒信号通路(hepatitis B)、麻疹信号通路(measles)、结直肠癌信号通路

(colorectal cancer)、人巨细胞病毒感染信号通路(human cytomegalovirus infection)、甲状腺素信号通路(thyroid hormone signaling pathway)、IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)等。由此可以推测出淫羊藿的活性成分有可能通过调节这些信号通路来发挥其治疗 GIOP 的功效。

柱状图和气泡图左侧为 KEGG 名称;柱状图下面的数字表示富集基因数目,气泡图下面的数字表示基因比例;气泡图中气泡大小表示富集基因数目,气泡越大,富集基因越多;柱状图和气泡图中的图形均按 P 值着色, P 值越小,颜色越红,富集程度越高。

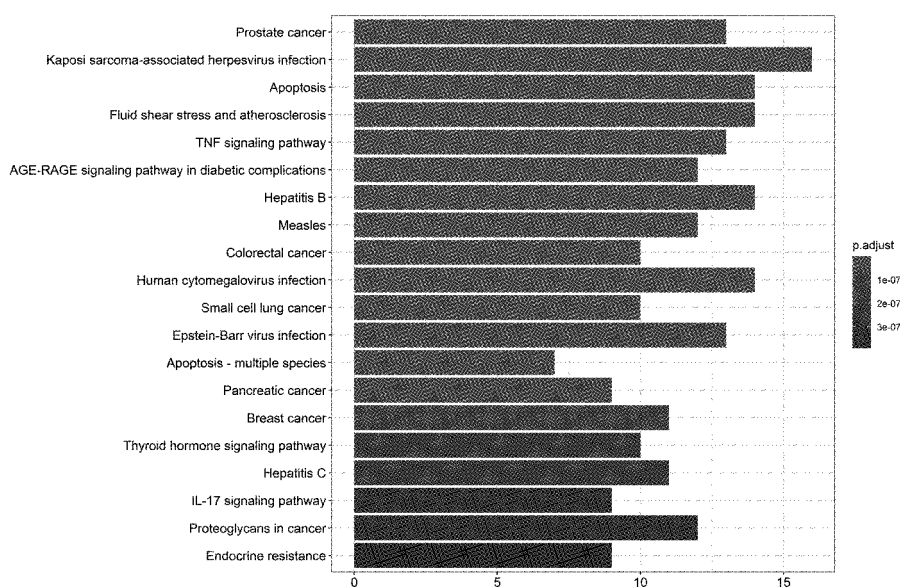


图 7 KEGG 柱状图

Fig.7 KEGG bar plot

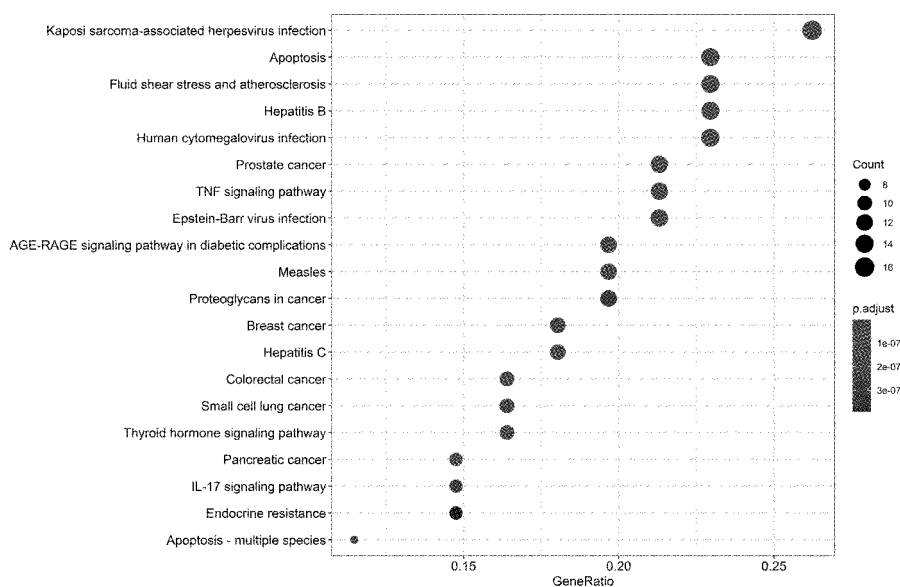


图 8 KEGG 气泡图

Fig.8 KEGG dot plot

3 讨论

基于“疾病-基因-靶点-药物”作用网络,网络药理学技术整合了系统生物学、生物信息学等多学科研究药物活性成分作用机制的新方法,通过系统分析药物对疾病网络的干预和影响,从活性成分、蛋白靶点等分子水平揭示药物潜在作用机理,使得快速高效地探索中药的多成分、多靶点、多途径的作用机

制成为可能。既往已有学者进行过淫羊藿治疗骨质疏松症^[16]、绝经后骨质疏松症^[17]、激素性股骨头坏死^[18]的相关机制研究。而淫羊藿在 GIOP 的临床治疗中运用广且疗效佳,但对其相关机制研究的报道甚少,故笔者将其作为研究方向。

研究结果提示,淫羊藿可能通过多成分、多靶点、多通路影响 GIOP 的发病。淫羊藿治疗 GIOP 的 5 个核心基因分别为白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮

生长因子 A (VEGFA)、丝裂原激活蛋白激酶-8 (MAPK8)、胱冬酶-3 (CASP3)、雌激素受体-1 (ESR1)。文娛等^[19]在一项骨质疏松小鼠模型的实验研究中发现,淫羊藿苷可以通过下调骨组织中 IL-6 的阳性表达,从而抑制骨质吸收,达到抗骨质疏松的作用。VEGFA 是 VEGF 家族中的一种,VEGF 可以通过增强成骨细胞中的碱性磷酸酶活性^[20],从而促进成骨细胞的增殖与分化,改善骨质。游利^[21]通过细胞实验发现,干预 CASP3 的表达可以增强碱性磷酸酶活性,诱导成骨相关基因的表达。雌激素在骨代谢的过程中发挥着重要作用^[22],研究^[23]表明,骨细胞中的 ER α 可通过调节骨小梁的形成抑制骨质疏松。

研究发现,淫羊藿治疗 GIOP 的相关分子机制主要集中在与细胞增殖分化、免疫和内分泌相关的 3 类途径中,主要包括前列腺癌信号通路、细胞凋亡信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化信号通路、TNF 信号通路、糖尿病并发症中 AGE-RAGE 信号通路、乙肝病毒信号通路和麻疹信号通路等,提示淫羊藿可能通过这些信号通路来影响 GIOP 的发展。①前列腺癌信号通路:有研究者^[24]对日本长期接受雄激素剥夺治疗的前列腺癌患者进行调查,调查结果显示接受雄激素剥夺治疗 6 年后的前列腺癌患者,骨质疏松症患病率达到 45%,而且随着接受雄激素剥夺治疗时间的延长,前列腺癌患者的骨质疏松患病率有统计学意义的增加,可见骨密度变化与前列腺癌及其治疗方式有关。②细胞凋亡信号通路:细胞凋亡信号与 GIOP 的发病关系密切,Sato 等^[25]通过研究发现,GC 通过诱导 Pyk2 磷酸化,促进成骨细胞和骨细胞凋亡,延长破骨细胞的生命,导致骨吸收增加,从而引起 GIOP 的发病。③流体剪切应力与动脉粥样硬化信号通路:有研究^[26]发现,在动脉粥样硬化疾病的发病过程中,骨保护素通过参与调控血管因子发挥作用,而骨保护素同时也是参与骨代谢的重要蛋白,因此笔者推测骨保护素通过参与调控动脉粥样硬化信号通路从而影响了 GIOP 的发病。④TNF 信号通路:TNF- α 因子可以通过加快骨质吸收、抑制骨质再生,在调节骨代谢的过程中发挥着重要作用^[27]。⑤糖尿病并发症中 AGE-RAGE 信号通路:王寓平^[28]通过实验发现,AGEs/RAGE 对内皮祖细胞转化为成骨细胞具有积极作用,由此可以推测 AGEs/RAGE 信号通路与骨质疏松疾病的发展存在关系。⑥乙肝病毒信号通路:王三杏等^[29]通过对 1 033 例体检数据进行分析,发现骨质疏松患者

的乙肝感染率明显高于骨质正常者,提示骨质疏松与乙肝病毒可能存在一定关系。⑦麻疹信号通路:麻疹与 GIOP 发病机制的相关研究报道较少,有待进一步研究。

综上所述,淫羊藿有可能是通过前列腺癌信号通路、细胞凋亡信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化信号通路、TNF 信号通路和糖尿病并发症中 AGE-RAGE 信号通路等多个途径作用于白细胞介素-6、血管内皮生长因子 A、丝裂原激活蛋白激酶-8、胱冬酶-3 和雌激素受体-1 等靶点参与调节骨形成和破骨吸收之间的平衡,从而达到防治 GIOP 的作用。此次基于多个数据库运用网络药理学方法对淫羊藿治疗 GIOP 的分子机制研究,为后期的药效机制研究提供了新的思路和方向。由于网络药理学方法所涉及的数据库及软件算法等多方面有着一定的局限性,因此为取得更加可靠的研究结果,还需进一步通过实验验证。

【参 考 文 献】

- [1] Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2016, 42(1): 177-189.
- [2] Saag KG, Koehnke R. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse [J]. Am J Med, 1994, 96(2): 115-123.
- [3] Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss [J]. Endocrinol Metabol Clin North Am, 1998, 27(2): 465-483.
- [4] Alberto A, Giuseppe G, Andrea D, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study [J]. Bone, 2006, 39(2): 253-258.
- [5] Jeffrey RC, Andrew OW, Jeroan A, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use [J]. Arthritis Rheum, 2006, 55(3): 420-426.
- [6] Lenore B, Gordon G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Arthritis Care Res, 2017, 69(8): 1095-1110.
- [7] O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2009, 67(7): 1363-1372.
- [8] Iacopo C, Daniela M, Alberto F, et al. Treatment options for glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(6): 721-732.
- [9] 中华人民共和国药典: 2015 年版. 第 1 部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [10] 杨帆, 邓兆智, 韩云, 等. 中药治疗骨质疏松症的用药规律探析 [J]. 广东药学院学报, 2003, 19(1): 70-71.

- [11] 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.
- [12] 万亚宁,李双蕾,蒋云霞,等. 淫羊藿及其复方制剂治疗糖皮质激素性骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(5):713-716.
- [13] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform,2014,6:13.
- [14] Rebhan M, Chalifa-Caspi V, Prilusky J, et al. GeneCards: integrating information about genes, proteins and diseases[J]. Trends Genet,1997,13(4):163.
- [15] Js A, A H. Searching online mendelian inheritance in man (OMIM): a knowledgebase of human genes and genetic phenotypes [J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2017, 58: 1.2.1-1.2.12.
- [16] 李建国,谢兴文,李鼎鹏,等. 淫羊藿提取物淫羊藿甙在细胞水平防治骨质疏松症的研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(1):132-135.
- [17] 吴海洋,索欢,王平. 绝经后骨质疏松症的临床中药治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(2):241-244.
- [18] 胡元一,张启栋,王卫国. 淫羊藿甙在激素性股骨头坏死中的应用[J]. 中日友好医院学报,2018,32(2):115-117.
- [19] 文斌,张金娟,陈雪梅,等. 淫羊藿甙对骨质疏松模型小鼠骨组织中 IL-6 表达的影响[J]. 贵州医药,2010,34(9):781-783.
- [20] 谢兴文,李建国,黄晋,等. 血管内皮生长因子防治骨质疏松的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(7):1030-1033.
- [21] 游利. miR-378 对高糖作用下成骨细胞分化的调控作用及机制探讨[D]. 上海:上海交通大学,2015.
- [22] Chen GH, Le Zhang X, Chen H, et al. miR-22 represses osteoblast viability with ESR1 presenting a direct target and indirectly inactivating p38 MAPK/JNK signaling [J]. J Gene Med,2020,22(6):e3174.
- [23] Windahl SH, Börjesson AE, Farman HH, et al. Estrogen receptor- α in osteocytes is important for trabecular bone formation in male mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2013,110(6):2294-2299.
- [24] Kato S, Kawase M, Kato D, et al. Decrease of bone mineral density in Japanese patients with non-metastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy [J]. J Bone Miner Metab,2019,37(1):72-80.
- [25] Sato AY, Gregor M, Mcandrews K, et al. Glucocorticoid-induced bone fragility is prevented in female mice by blocking Pyk2/anoikis signaling[J]. Endocrinology,2019,60(7):1659-1673.
- [26] 许赫,刘长山,窦建新. 骨保护素与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(9):968-972.
- [27] 张萌萌,张秀珍,邓伟民,等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(6):781-796.
- [28] 王寓平. AGEs/RAGE 通过 MAPK 信号通路促进大鼠内皮祖细胞向成骨细胞分化[D]. 泸州:西南医科大学,2017.
- [29] 王三杏,谢雍,董矜,等. 成人骨密度与慢性炎症的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(7):717-721.

(收稿日期: 2020-05-27;修回日期: 2020-06-16)

(上接第 513 页)

- [17] Paccou J, Hardouin P, Cotton A, et al. The role of bone marrow fat in skeletal health: Usefulness and perspectives for clinicians [J]. J Clin Endocrinol Metab,2015,100:3613-3621.
- [18] Cornish JL, Wang T, Lin JM. Role of marrow adipocytes in regulation of energy metabolism and bone homeostasis[J]. Curr Osteoporos Rep,2018,16:116-122.
- [19] Wolski H, Drews K, Bogacz A, et al. The RANKL/RANK/OPG signal trail: Significance of genetic polymorphisms in the etiology of postmenopausal osteoporosis[J]. Ginekol Pol,2016,87(5):347-352.
- [20] Chen C, Zheng H, Qi S. Genistein and silicon synergistically protects against ovariectomy-induced bone loss through upregulating OPG/RANKL ratio[J]. Biol Trace Elem Res,2019,188(2):441-450.

(收稿日期: 2020-04-19;修回日期: 2020-07-01)