

· 论 著 ·

基于网络药理学探究当归补血汤治疗骨质疏松症的分子作用机制

陈华梅¹ 黄枫^{2*} 申震¹ 林海雄¹ 黄敏玲¹ 李紫阁¹ 李定¹ 吴真² 姜自伟²

1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 04-0526-07

摘要: **目的** 基于系统网络药理学方法探讨当归补血汤治疗骨质疏松(OP)的分子作用机制。**方法** 通过TCMSP平台筛选当归补血汤主要化学成分、对应靶点及靶标基因,借助GeneCards数据库获取OP已知的相关靶点,将药物靶基因映射到疾病靶基因获得当归补血汤作用于OP的预测靶点;利用Cytoscape 3.5.1软件构建有效活性化合物-疾病靶点网络图以及STRING数据库绘制PPI网络,最后借用R 3.6.3软件进行关键蛋白分析,GO功能分析和KEGG通路富集分析。**结果** 获得当归补血汤有效活性化学成分共17个,关键成分7个,药物作用于疾病的交集靶点130个,关键靶点30个;GO功能分析揭示当归补血汤治疗OP涉及生物功能主要有核受体活性、配体转录因子活性、调控序列特异性DNA结合、类固醇激素受体活性、细胞因子受体结合、细胞因子活性等;KEGG富集结果显示与糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、IL-17信号通路、乙型肝炎、前列腺癌、TNF信号通路等密切相关。**结论** 本研究体现当归补血汤能通过多成分、多靶点、多通路作用于OP,可能与其发挥抗氧化作用和雌激素样作用有关,可为下一步实验验证提供理论基础。

关键词: 当归补血汤;骨质疏松;网络药理学;分子机制;抗氧化应激

A network pharmacology approach to uncover the molecular mechanism of Dangguibuxue Decoction in the treatment of osteoporosis

CHEN Huamei¹, HUANG Feng^{2*}, SHEN Zhen¹, LIN Haixiong¹, HUANG Minling¹, LI Zige¹, LI Ding¹, WU Zhen², JIANG Ziwei²

1. The First Clinical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

* Corresponding author: HUANG Feng, Email: 13602730355@139.com

Abstract: **Objective** To explore the potential molecular mechanism of Dangguibuxue decoction (DGBXD) in the treatment of Osteoporosis(OP) based on the systemic network pharmacology. **Methods** The main chemical components, corresponding targets and target genes of DGBXD were screened by the Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Technology Platform TCMSP, and the known target genes related to OP were obtained by using GeneCards database. The target genes of DGBXD obtained were mapped to the OP disease targets to get the relevant predicted targets of DGBXD acting on OP. Cytoscape 3.5.1 software was used to construct the effective active compound-disease targets network diagram, while used the STRING database to draw PPI network and used the R 3.6.3 software for key proteins analysis, target genes for GO function analysis and KEGG pathway enrichment analysis. **Results** The result indicated 17 active chemical constituents, 7 key compounds, 130 intersectional targets from drugs mapping to the OP disease as well as screening out 30 key targets; GO functional analysis revealed that the potential genes biological functions involved in the treatment of OP by DGBXD were mainly nuclear receptor activity, transcription factor activity, direct ligand, regulated sequence-specific DNA binding, steroid hormone receptor activity, cytokine receptor binding, cytokine activity, etc; The result of KEGG pathways enrichment analysis mechanism showed that the pathways were closely related to AGE-RAGE signaling pathways in diabetic complications, IL-17 signaling pathways, Hepatitis B, Prostate cancer, TNF signaling pathways, etc.

基金项目: 国家自然科学基金(81774337, 81974575); 广东省自然科学基金(2014A030310379); 中医药防治骨与关节损伤的基础与临床研究(A3-0402-19-415-037)

* 通信作者: 黄枫, Email: 13602730355@139.com

Conclusion According to this study, DGBXD can treat on the OP through multi-component, multi-target and multi-pathway, which may be related to its anti-oxidation and estrogen-like effect, and it can further provide a theoretical basis for the next experimental verification.

Key words: Dangguibuxue decoction; osteoporosis; network pharmacology; molecular mechanism; anti-oxidative stress

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是以骨量减低、骨组织微结构破坏, 骨脆性增加, 骨折风险增加为特征的全身系统性骨病^[1]。随着年龄的增长, 该病患病率越高^[2], 已成为一种慢性多发常见病^[3], 我国 OP 的总患病率为 13 %^[4], 2010 年至 2016 年 60 岁以上人群 OP 总体患病率约为 36 %^[5]; 对于 OP 的防治, 西药大体有促进骨矿化药、抑制骨吸收药以及促进骨形成药^[6], 但价格昂贵及不良反应^[7-8], 部分人难以接受, 而“简、便、廉、验”的中医治疗不失为一种选择。

当归补血汤首创于金代医家李东垣, 由黄芪、当归组成, 两药^[10]皆为治疗 OP 常用药; 研究^[9]表明当归补血汤能改善小鼠红细胞功能, 改善小鼠的骨髓抑制并且增强机体免疫功能^[11]; 此外还能保护心脑血管功能^[12]、抗氧化^[13]、抑制肿瘤细胞增殖^[14]、改善骨小梁结构^[15]、正向调节成骨细胞分化^[16]。目前国内不乏对于当归补血汤有效成分的研究^[17], 但机理仍未探清, 基于此, 本研究从网络药理学角度对当归补血汤治疗 OP 的分子机制进行探究, 为临床提供导向。

1 材料和方法

1.1 当归补血汤有效成分、对应靶点及靶基因的获取

通过中药系统药理学技术平台 (TCMSP) (<http://tcmsp.com/tcmsp.php>) 获取当归补血汤所有化学成分, 根据 OB>30 %、DL>0.18 以及 HL>4 条件筛选出有效成分及对应靶点; 通过 Uniport 数据库及 NCBI 数据库, 限定物种为“人”, 筛选出对应的靶基因。

1.2 OP 对应靶基因获取

借助 GeneCards (<https://genealacart.genecards.org>) 数据库, 以“Osteoporosis”为检索词, 限定物种为“人”, 检索 OP 的相关靶基因。

1.3 “有效化学成分-疾病靶点”网络图构建

将获取的有效化学成分对应靶基因与获取的 OP 相关靶基因通过生物信息学与进化基因组学网站绘制 Venn 图, 整理有效化学成分-疾病靶点资料,

运用 Cytoscape 3.5.1 软件中的“Network Analyzer”功能对资料进行分析, 节点 (node) 有疾病、有效成分、有效成分-疾病共同靶基因, 边 (edge) 代表组分之间联系, 并筛选出当归补血汤作用于 OP 的关键化合物。

1.4 PPI 网络构建及关键靶点的筛选

将取得的交集基因导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 中, 限定物种为“Homo sapiens”, 最低相互作用评分设置为“highest confidence (0.90)”, 隐藏独立与其他蛋白无连接的蛋白, 余参数保持默认设置, 得到 PPI 网络互作图, 再借助 R 软件统计分析得到所有蛋白邻接节点数目, 统计分析排名前 30 的靶蛋白。

GO 功能分析与 KEGG 通路富集分析借助 R 软件将取得的交集基因转化基因 ID, 进行基因功能、通路富集分析, 设置条件 $P < 0.05$, 限制物种为“人”, P 值越小, 富集越显著, 排名越前, 统计分析排名前 20 的基因功能与通路。

2 结果

2.1 有效成分、靶基因

筛选出有效化合物黄芪共 15 个 (除去 1 个无靶点的化合物), 当归 2 个, 总计 17 个, 如下表 1 示; 有效化合物对应靶基因共 184 个 (重复基因只留 1 个)。

2.2 疾病靶基因

获取 OP 相关靶基因 3 368 个。

2.3 药物-疾病网络图

将步骤 1.1 中 184 个靶基因与步骤 1.2 中获取的 3 368 个靶基因取交集, 如图 1, 得出 130 个交集基因。利用 Cytoscape 3.5.1 软件构建有效成分-疾病-靶点互作网络, 如图 2, 共 148 个节点 (node), 其中外圈绿色圆形为 130 个靶基因, 内圈中三角形为 17 个有效化合物 (其中紫色为黄芪的 15 个有效化合物; 黄色为当归 2 个有效化合物), 两圈之间红色菱形为疾病, 共 423 条边 (edge); 根据 MCC 算法得出前 7 个关键化合物, 其中当归 2 个, 黄芪 5 个, 如表 2。

表 1 当归补血汤候选化合物成分
Table 1 Candidate compounds in DGBXD

药物	Mol ID	Molecule Name	CAS 编号	OB (%)	DL	HL
当归	MOL000449	Stigmasterol	83-46-5	43.83	0.76	5.57
	MOL000358	beta-sitosterol	83-48-7	36.91	0.75	5.36
	MOL000211	Mairin	472-15-1	55.38	0.78	8.87
	MOL000239	Jaranol	3301-49-3	50.83	0.29	15.5
	MOL000296	hederagenin	474-58-8	36.91	0.75	5.35
黄芪	MOL000033	(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-dimethyl-17-[(2R, 5S)-5-propan-2-yl]-2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-dodecahydro-1H-Cyclopenta[a] phenanthrene-3-ol	64997-52-0	36.23	0.78	5.22
	MOL000354	isorhamnetin	480-19-3	49.6	0.31	14.34
	MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	N/A	53.74	0.48	9
	MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpin-3-O-β-D-glucoside	94367-42-7	36.74	0.92	13.06
	MOL000380	(6aR, 11aR)-9, 10-dimethoxy-6a, 11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	94367-42-7	64.26	0.42	8.49
	MOL000387	Bifendate	73536-69-3	31.1	0.67	17.96
	MOL000392	formononetin	485-72-3	69.67	0.21	17.04
	MOL000417	Calycosin	20575-57-9	47.75	0.24	17.1
	MOL000422	kaempferol	520-18-3	41.88	0.24	14.74
	MOL000433	FA	59-30-3	68.96	0.71	24.81
	MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	N/A	39.05	0.48	7.95
	MOL000098	quercetin	117-39-5	46.43	0.28	14.4

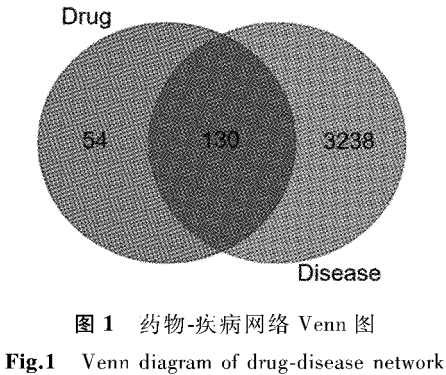


图 1 药物-疾病网络 Venn 图
Fig.1 Venn diagram of drug-disease network

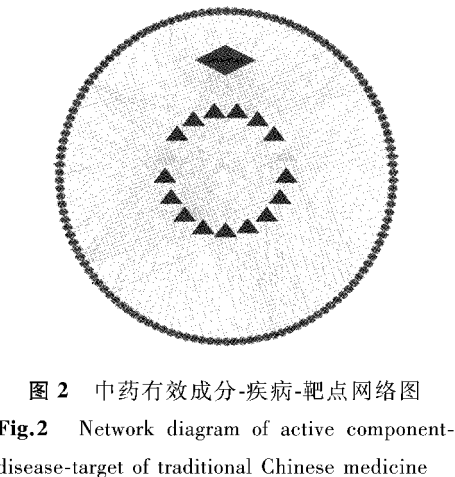


图 2 中药有效成分-疾病-靶点网络图
Fig.2 Network diagram of active component-disease-target of traditional Chinese medicine

表 2 当归补血汤治疗 OP 核心活性成分
Table 2 Core active components of Dangguibuxue Decoction in treatment of OP

MOL ID	Molecule Name	Count (MCC)	Drug
MOL000098	Quercetin(槲皮素)	104	黄芪
MOL000422	Kaempferol(山奈酚)	38	黄芪
MOL000392	Formononetin(芒柄花素)	20	黄芪
MOL000354	Isorhamnetin(异鼠李素)	16	黄芪
MOL000449	Stigmasterol(豆甾醇)	16	当归
MOL000358	beta-sitosterol(β-谷甾醇)	16	当归
MOL000417	Calycosin(毛蕊异黄酮)	16	黄芪

2.4 PPI 互作网络构建及靶蛋白筛选

将 130 交集靶基因导入 STRING 数据库,获得 117 个靶蛋白的互作网络,如图 3(其中 13 个靶蛋白未发生相互作用),共 880 条边,通过 R 软件统计分析出的排名前 30 的靶蛋白,如图 4,其中靶蛋白主要有 JUN、AKT1、MAPK1、RELA、IL-6、MAPK14、ESR1、MAPK8、FOS、CXCL8、VEGFA。

2.5 GO 功能分析

通过 R 软件进行基因功能分析得出,130 个交集基因涉及 138 个生物过程,P 值越小,排名越前,统计分析前 20 生物功能如表 3、图 5、图 6,主要涉及核受体活性、配体转录因子活性、调控序列特异性

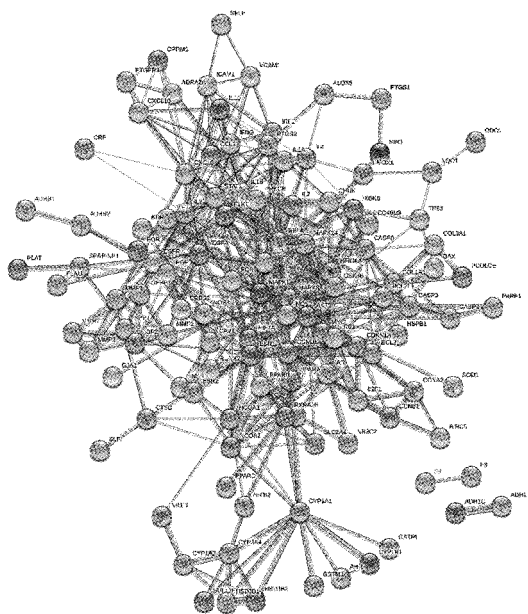


图 3 当归补血汤治疗 OP 靶蛋白 PPI 网络
Fig.3 OP target proteins PPI network treated with DGBXD

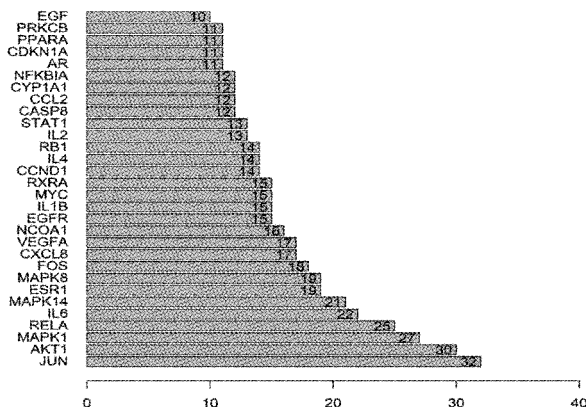


图 4 排名前 30 的靶蛋白

Fig.4 Top 30 target proteins

DNA 结合、类固醇激素受体活性等功能, 涉及氧化应激反应、细胞凋亡、炎症反应、白细胞粘附聚集生物过程。

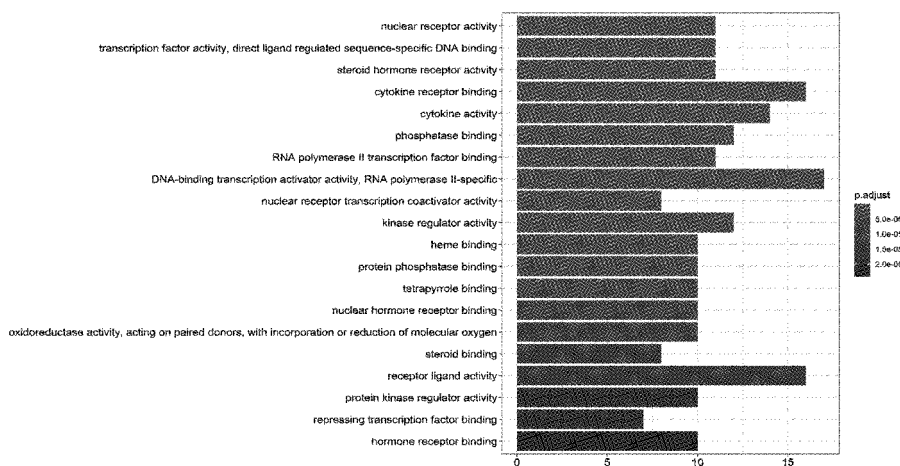


图 5 GO 功能富集分析
Fig.5 Analysis of GO function enrichment

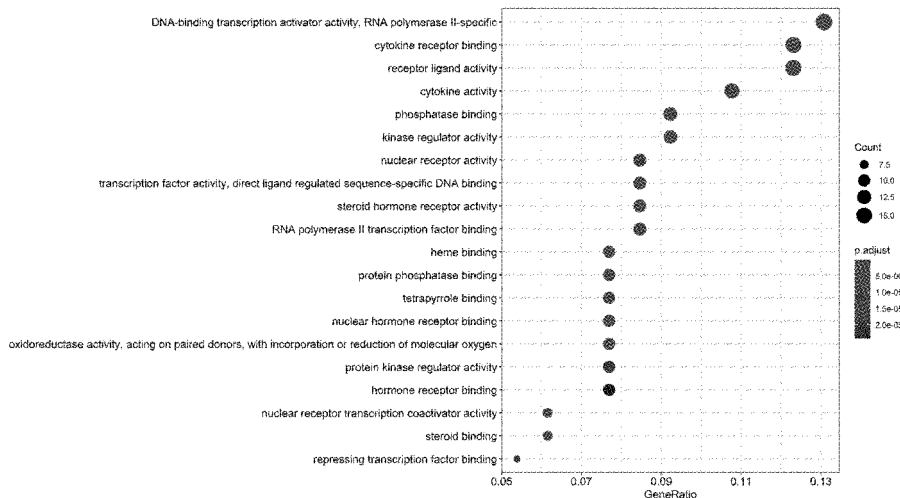


图 6 GO 功能分析气泡图
Fig.6 Bubble chart of GO function analysis

2.6 KEGG 通路富集分析

共富集在 149 条生物信息通路 ($P < 0.05$), 排名前 20 通路如图 7、图 8, 主要涉及糖尿病并发症中的

AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、IL-17 信号通路、乙型肝炎、前列腺癌、TNF 信号通路等通路。

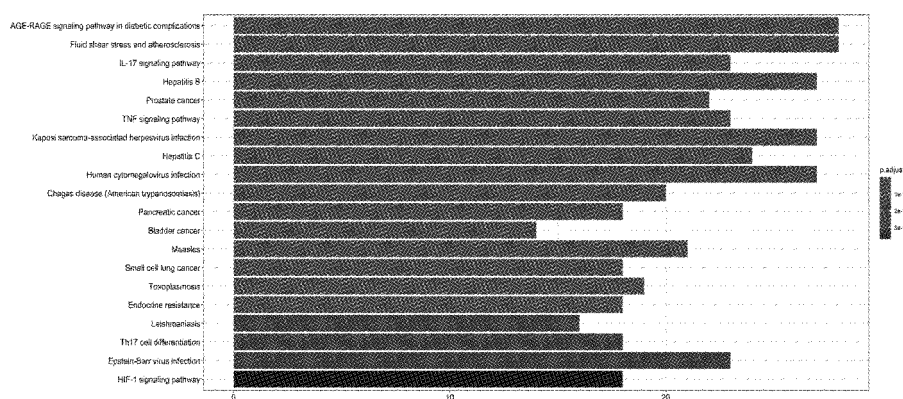


图 7 KEGG 富集通路分析

Fig.7 Analysis of KEGG pathway enrichment

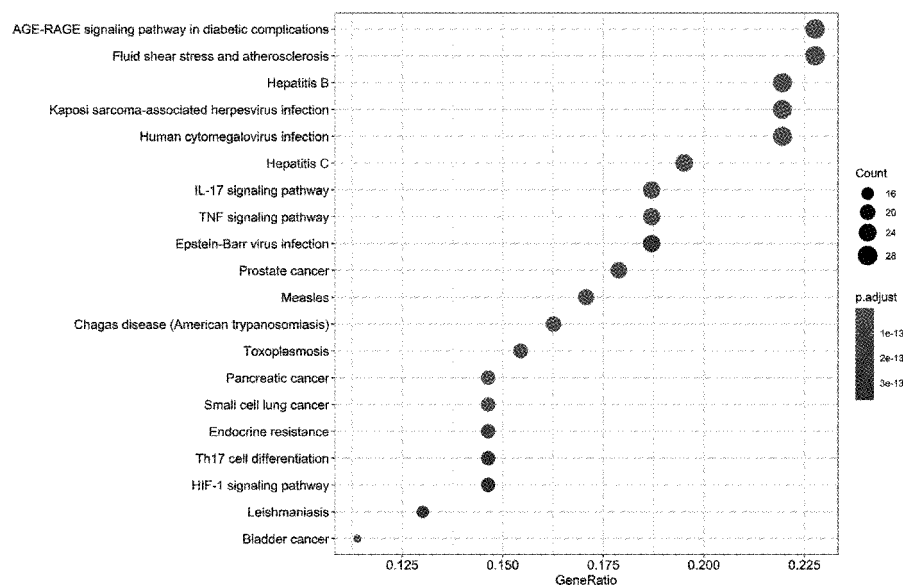


图 8 KEGG 通路气泡图

Fig.8 Bubble chart of KEGG pathways

3 讨论

OP 的发生被认为与活性氧 (ROS) 诱导的体内氧化应激极其密切^[18], 不限于主流的观点由缺乏雌激素引起^[19]; 研究^[20]表明增龄与氧化应激反应正相关, 与抗氧化能力负相关, 提示氧化应激与增龄性骨量减少关系密切; 绝经后雌激素的缺乏, 导致成骨细胞活性氧增加, 抗氧化酶水平降低, 氧化应激反应活跃, 进而加快 OP 进程^[21], 而激素疗法^[22]作为防治 OP 方法, 并不能明显改善 OP 症状。ROS 作为氧

化应激的关键因子, 生理情况下, 氧化-抗氧化处于动态平衡状态^[19]; 当机体处于氧化应激条件时, ROS 可以通过联级反应抑制成骨细胞分化, 诱导成骨细胞凋亡, 降低成骨细胞功能^[23], 使成骨效应滞后于破骨, 进而引发 OP。

从上述所获 7 个关键成分中, 槲皮素具有强抗氧化作用^[24,27], 能提高超氧化物歧化酶、过氧化氢酶活性, 此外还可发挥抗炎作用^[24]; 毛蕊异黄酮、芒柄花素可直接清除氧自由基^[25]; 山奈酚^[26]能增加超氧化物歧化酶活性, 消除氧自由基, 降低 ROS 含

量,从而减轻氧化应激造成的细胞凋亡;异鼠李素同样具有强氧自由基清除能力^[27];豆甾醇与 β -谷甾醇有天然的氧自由基清除能力,能抑制 PGE2 表达发挥抗炎能力; β -谷甾醇还可发挥雌激素样作用^[28],而雌激素能够刺激成骨细胞且抑制破骨细胞的作用;研究^[30-31]证明山奈酚有明显的雌激素作用,可以显著激活成骨细胞表面雌激素受体 ER 的活性,促进成骨,改善骨质疏松状态。雌激素缺乏、氧化应激条件下,ROS 水平上升,可将 Wnt/ β -catenin 信号通路中 TCF/LEF 转录转向 FoxO 转录达到消除 ROS 目的,最终导致成骨减弱同时使成骨细胞 OPG 和 RANKL 表达失衡^[32],引起 RANKL 与特异性受体 RANK 结合,激活 JNK 通路、ERK 通路、Akt 通路作为下游的 NF- κ B 通路^[33],诱导破骨细胞重要的转录因子如原癌基因 c-fos 等的表达,促进破骨,阻止破骨细胞凋亡^[32],而槲皮素^[27]、山奈酚^[26]、异鼠李素^[27]等降低 ROS 水平或起雌激素样作用,改善氧化应激状态,逆转骨代谢。

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路是细胞介导细胞内外刺激传导的信号通路,MAPK 家族有三大成员,分别为 ERK、JNK 及 p38 MAPK 信号通路,其介导的自噬在调控破骨细胞分化中具有重要作用。喻琴云等^[29]通过研究发现芒柄花素可抑制基质金属蛋白酶 MMP-9 表达,可诱导 P38MAPK 发生磷酸化,并且认为后者经过信号级联放大的反应过程活化凋亡的途径,导致破骨细胞发生凋亡,考虑与 P38MAPK/ MMP-9 信号通路有关。异鼠李素^[34]能显著减轻过氧化物诱导的细胞 DNA 损伤和凋亡,经过各级反应进而参与 ERK 通路的激活,增强细胞抗氧化防御能力,揭示了异鼠李素诱导的细胞保护作用可能来自 ERK 信号通路的激活。有研究^[43]表明 PI3K/AKT/FoxO/NF- κ B 通路是调节细胞凋亡与氧化平衡的另一条重要通路,槲皮素可激活此通路促进成骨改善 OP 状态。槲皮素^[35]能明显抑制 TNF- α 诱导内皮细胞表达 ICAM-1 和 IL-6 炎性蛋白,进而抑制炎症因子刺激破骨细胞的分化。而 JUN 家族蛋白中 c-jun 蛋白作为 JNK 通路的下游信号,在骨代谢非经典通路中,JNK 通路可被激活,募集 c-jun 激活 NF- κ B 通路进而抑制成骨蛋白表达,介导破骨细胞分化^[36];晁杲等^[37]通过实验分析认为异鼠李素可通过抑制 JNK 的活化,抑制 NF- κ B 通路的活化,抑制破骨细胞分化。李婧等^[38]揭示异鼠李素对破骨前体细胞分化具有抑制作用的机制可能与 NF- κ B 通路的抑制有关。Yang 等^[39]认为山奈酚和

槲皮素可通过细胞外调节激酶(ERK)和雌激素受体通路增加 Mg-63 型成骨细胞样细胞的碱性磷酸酶(ALP)活性,并认为山奈酚是一种有效的抗破骨剂。OP 往往作为糖尿病并发症存在^[40],在 AGE-RAGE 信号通路中,AGEs 是一种糖基化终产物,能结合 RAGE 引起氧化应激反应引发 OP;前者还可上调 RAGE 的表达,通过 Wnt/ β -catenin 通路交叉作用抑制成骨分化^[41];刘贵波等^[42]研究证实山奈酚可以抑制 AGEs 诱发 RAGE 的表达,从而可间接地抑制 OP 发生。

综上,本研究显示当归补血汤能通过多成分、多靶点、多通路作用于 OP,可能与其发挥抗氧化作用和雌激素样作用有关,可为下一步实验验证提供理论基础。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2-17.
- [2] 乔芳,常静.骨质疏松流行病学调查分析[J].中国实用医药,2012,7(30):271-272.
- [3] 白璧辉,谢兴文,李鼎鹏,等.我国近 5 年来骨质疏松症流行病学研究现状[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(2):253-258.
- [4] 李冲,吕伟华,王亭亭,等.1088 例医务人员骨质疏松的流行病学研究[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(10):1217-1220.
- [5] 贺丽英,孙蕴,要文娟,等.2010-2016 年中国老年人骨质疏松症患病率 Meta 分析[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(12):1590-1596.
- [6] 祝晓雨,张伟光,赵志刚.骨质疏松症国内外药物治疗的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2020,36(5):588-592.
- [7] 王非,荆利,石卫峰,等.抗骨质疏松药物的不良反应[J].药品评价,2013,10(23):23-28.
- [8] 罗丽梅,李杰,杨帆,等.骨质疏松发病机制及治疗药物研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(4):610-614,624.
- [9] 金若敏,宁炼,陈长勋,等.血虚模型动物制备及当归补血汤的作用研究[J].中成药,2001,23(4):268-271.
- [10] 孙艳,王海燕,陈立忠,等.绝经后骨质疏松症常用中药的研究进展[J].中国现代医生,2015,53(1):158-160.
- [11] 武明胜,胡莹.当归补血汤加减治疗化疗后免疫功能下降及骨髓抑制的临床疗效[J].中医临床研究,2020,12(4):69-71.
- [12] 高耀宗.加味当归补血汤治疗冠心病心绞痛[J].中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(12):1120.
- [13] 李爽,王海君,高博,等.当归补血汤清除 DPPH 自由基能力的测定[J].齐齐哈尔医学院学报,2018,39(8):916-917.
- [14] 康芯荣.当归补血汤抑制肿瘤细胞生长的相关实验研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.
- [15] Zhou LP, Wong KY, Yeung HT, et al. Bone protective effects of Danggui Buxue Tang alone and in combination with tamoxifen or raloxifene in vivo and in vitro[J].Front Pharmacol,2018,9:779.

- [16] Gong AGW, Duan R, Wang HY, et al. Calycosin orchestrates osteogenesis of Danggui Buxue Tang in Cultured osteoblasts: evaluating the mechanism of action by omics and chemical knock-out methodologies[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 36.
- [17] 靳如娜, 齐晓甜, 孙蓉, 等. 经典名方当归补血汤的药效物质基础和质控研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 220-228.
- [18] Almeida M. Basic biology of skeletal aging: role of stress response pathways[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2013, 68(10): 1197-1208.
- [19] 周年, 刘波, 徐彭. 氧化应激与骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(12): 1485-1489.
- [20] 张育斌, 陈建庭, 钟招明, 等. 氧化应激与小鼠增龄性骨量减少关系的初步探究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(2): 84-88.
- [21] 周雪娟, 夏颖, 赵岩岩, 等. 雌二醇显著上调骨质疏松大鼠成骨细胞内抗氧化酶的表达[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(4): 402-408.
- [22] 范金柱, 杨柳, 罗卓荆, 等. 雌激素对绝经后骨质疏松患者骨髓间充质干细胞 Notch 信号通路的影响[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(3): 232-239.
- [23] 孙振双, 耿元卿, 张丽君, 等. 氧化应激介导绝经后骨质疏松发病机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(8): 1063-1067.
- [24] 孙涓, 余世春. 槲皮素的研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(3): 85-88.
- [25] 张鑫, 杨英杰, 吕庆章. 黄芪异黄酮类化合物抗氧化活性的密度泛函理论研究[J]. 化学研究与应用, 2012, 24(11): 1662-1669.
- [26] 王成, 郭长磊, 李霞, 等. 山奈酚激活 mTOR 通路对心肌细胞缺氧损伤的保护作用[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(7): 781-785.
- [27] 肖颖, 余英才, 余雄英, 等. 异鼠李素和槲皮素抗氧化活性研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(5): 1118-1120.
- [28] 肖志彬, 贾韩学, 刘小雷. β -谷甾醇药理活性的研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(8): 66-68.
- [29] 喻琴云, 詹晓峰, 黄彦. 刺芒柄花素对去势骨质疏松大鼠 P38MAPK/MMP-9 信号通路的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(12): 1371-1376.
- [30] 丁淑琴, 杨风琴, 张玮, 等. 山奈酚治疗去卵巢大鼠骨质疏松的实验研究[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(24): 2925-2929, 2932.
- [31] 曾意荣, 曾建春, 樊粤光, 等. 山奈酚对成骨细胞株 MG-63 增殖分化的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(6): 1463-1465.
- [32] 周年, 刘波, 徐彭. 氧化应激与骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(12): 1485-1489.
- [33] Fumiyo Ikeda, Takuma Matsubara, Taro Tsurukai, et al. JNK/c-Jun signaling mediates an anti-apoptotic effect of RANKL in osteoclasts[J]. J Bone Mineral Res, 2008, 23(6): 907-914.
- [34] Choi YH. The cytoprotective effect of isorhamnetin against oxidative stress is mediated by the upregulation of the Nrf2-dependent HO-1 expression in C2C12 myoblasts through scavenging reactive oxygen species and ERK inactivation[J]. Gen Physiol Biophys, 2016, 35(2): 145-154.
- [35] 江颖娟, 蒋作锋, 吴小兰, 等. 槲皮素对 TNF- α 诱导内皮细胞炎症因子表达的影响[J]. 新医学, 2017, 48(10): 697-700.
- [36] 林华, 魏海燕, 蒋青, 等. 原发性骨质疏松骨组织 c-fos、c-jun 和 p53 基因的表达[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2003, 2(6): 368-371.
- [37] 晁泉, 廖圣宝, 周静, 等. 异鼠李素抗骨质疏松作用及机制探讨[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(17): 1456-1460.
- [38] 李婧, 程梁, 郭吕华, 等. 银杏叶中异鼠李素对 RAW264.7 细胞向破骨细胞分化的影响及其分子机制[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(3): 158-165.
- [39] Yang L, Takai H, Utsunomiya T, et al. Kaempferol stimulates bone sialoprotein gene transcription and new bone formation[J]. J Cell Biochem, 2010, 110(6): 1342-1355.
- [40] 王盼, 吴科锋, 崔燎. 不同阶段 2 型糖尿病诱发骨质疏松症的致病机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(4): 619-624.
- [41] 高飞, 武珈宇, 张燕, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路介导糖基化终末产物对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(1): 34-40.
- [42] 刘贵波, 郑海星, 包海花, 等. 山奈酚对糖尿病性微血管内皮细胞 RAGE 表达的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2013, 34(1): 4-6.
- [43] 闵珏. 槲皮素对卵巢去势大鼠骨代谢的影响及其作用机制的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2019.

(收稿日期: 2020-04-27; 修回日期: 2020-07-11)