

基于网络药理学探讨鸡血藤在膝骨性关节炎中的作用

石秋梅, 崔瑾*

贵州中医药大学针灸推拿学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2022年2月1日; 录用日期: 2022年2月24日; 发布日期: 2022年3月3日

摘要

目的: 采用网络药理学研究方法, 明确“鸡血藤”治疗膝骨性关节炎的药理机制。方法: 通过TCMSP检索筛选鸡血藤的活性成分及靶点, 并通过UniProt数据库将靶点的蛋白名转化成基因名格式, 在GeneCards数据库中寻找膝骨性关节炎相关靶点, 采用STRING数据库构建靶点相互作用网络图, 筛选出前十靶点蛋白, 采用Cytoscape 3.6.1软件绘制前十靶点蛋白图。运用Cytoscape 3.6.1软件绘制“药物活性成分-靶点-疾病”网络图, 最后将共有靶点导入DAVID数据库中进行GO富集分析及KEGG富集分析。结果: 共筛选出符合条件的鸡血藤化学成分23个。得到木樨草素、刺芒柄花素、 β -谷甾醇、甘草查尔酮A等关键化合物。从GeneCards数据库中得到膝骨性关节炎相关靶点2101个, 鸡血藤靶点与膝骨性关节炎共同靶点64个, 排名前十的靶点分别为肿瘤坏死因子(TNF)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT1)、白细胞介素-6 (IL-6)、细胞肿瘤抗原p53 (TP53)、信号传导及转录激活因子3 (STAT3)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、半胱氨酸蛋白酶3 (CASP3)、前列腺素G/H合成酶2 (PTGS2)、转录因子AP-1 (JUN)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)。GO富集分析主要涉及RNA聚合酶所有启动子对转录的正向调控、正向调节细胞增殖、序列特异性DNA结合转录因子活性的正向调节; KEGG富集分析涉及TNF信号通路、HIF-1信号通路和PI3K-AKT通路等。结论: 鸡血藤治疗KOA具有多成分、多靶点、多通路的特点。

关键词

鸡血藤, 膝骨性关节炎, 网络药理学, 靶点, 作用机制

Study on Mechanism of *Caulis spatholobi* on Knee Osteoarthritis Based on Network Pharmacology

Qiumei Shi, Jin Cui*

College of Acupuncture and Orthopedics, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine,

*通讯作者。

Guiyang Guizhou

Received: Feb. 1st, 2022; accepted: Feb. 24th, 2022; published: Mar. 3rd, 2022

Abstract

Objective: To investigate the pharmacological mechanism of *Caulis spatholobi* in the treatment of knee osteoarthritis. **Methods:** The active components and targets of *Caulis spatholobi* were screened by TCMSP retrieval, and the protein names of the targets were converted into gene names by UniProt database. The targets related to knee osteoarthritis were searched in GeneCards database, the target interaction network diagram was constructed by STRING database, and the top ten target proteins were screened out. Cytoscape 3.6.1 software was used to draw the top ten target protein diagram and the network diagram of “drug active components-target-disease” was drawn by Cytoscape 3.6.1 software. Finally, the common targets were imported into DAVID database for GO enrichment analysis and KEGG enrichment analysis. **Results:** A total of 23 chemical constituents of *Caulis spatholobi* were screened out. Key compounds such as luteolin, formononetin, β -sitosterol and glycyrrhiza chalcone A were obtained. 2101 targets related to knee osteoarthritis and 64 common targets of *Caulis spatholobi* and knee osteoarthritis were obtained from GeneCards database. The top 10 targets were tumor necrosis factor (TNF), serine/threonine protein kinase (AKT1), interleukin-6 (IL-6), cell tumor antigen p53 (TP53), signal transduction and transcription activator 3 (STAT3), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and cysteine protease 3 (CASP3), prostaglandin G/H synthase 2 (PTGS2), transcription factor AP-1 (JUN), and interleukin-1 β (IL-1 β). GO enrichment analysis mainly involved the positive regulation of transcription by all promoters of RNA polymerase, the positive regulation of cell proliferation, and the positive regulation of sequence-specific DNA-binding transcription factor activity. KEGG enrichment analysis involved TNF signaling pathway, HIF-1 signaling pathway and PI3K-Akt pathway, etc. **Conclusion:** *Caulis spatholobi* has the characteristics of multiple components, multiple targets and multiple pathways in treatment of KOA.

Keywords

Caulis spatholobi, Knee Osteoarthritis, Network Pharmacology, Target, Mechanism of Action

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膝关节骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是骨科常见的退行性疾病, 致残率高。随着社会人口老龄化的加剧, 近 20 年来 KOA 的发病率已上升到 45%, 65 岁以上人群中 KOA 的发病率已超过 80% [1]。其特征是关节软骨进行性丧失, 滑膜发炎, 软骨下骨质改变[2]。KOA 目前的治疗方案是药物干预, 如止痛药、非甾体抗炎药, 主要缓解症状和恢复膝关节功能, 然而, 许多与药物相关副作用, 包括出血、胃溃疡穿孔、和心血管疾病风险增加, 限制了这些药物的使用[3]。鸡血藤是豆科植物密花豆(*Spatholobus suberectus* Dunn)的干燥藤茎, 现代药理学研究表明, 鸡血藤具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎等作用[4]。研究发现, 鸡血藤对大鼠关节炎有治疗作用[5] [6]。但是相关作用机制尚不明确。近年来, 网络药理学已被用于探索中草药和生物活性化合物的治疗作用和治疗靶点, 网络药理学的“网络靶点、多组分”概念是从

分子水平探索草药疗效的最合适工具[7]。故而本文将基于网络药理学研究方法,对鸡血藤治疗 KOA 的作用进行分析及预测。

2. 材料与方法

2.1. 化学成分的建立

采用中药系统药理学分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com/>) [8]。以“鸡血藤”为关键词检索其活性成分及靶点。根据成分及药物动力学[9],以药物口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$,药物相似性(DL) ≥ 0.18 为筛选条件。此条件下默认为该化合物为活性成分,筛选出鸡血藤的活性成分及作用靶点,并通过 UniProt 数据库[10] (<https://www.uniprot.org/>)将靶点的蛋白名转化成基因名格式,最终建立成分靶点数据集。

2.2. 疾病靶点及共有靶点的建立

进入 GeneCards 数据库[11] (<https://www.genecards.org/>)数据库,以“Knee Osteoarthritis”为关键词筛选与膝骨性关节炎相关的基因靶点,将疾病靶点和药物靶点共同导入 Venny2.1 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>)中,建立疾病-药物共用靶点数据集。

2.3. 关键靶点 PPI 网络构建

将筛选出的疾病-药物交集靶点导入 String 数据库[12] (<https://string-db.org/>),物种设为“Homo sapiens”,按文献[13]设定最低相互作用阈值为中等置信度“medium confidence = 0.4”,其余参数保持默认设置,最终获取蛋白相互作用的 PPI 网络。保存结果为 TSV 模式并将其导入至 Cytoscape3.6.1 软件中,然后运用其中“Network Analysis”功能进行网络拓扑属性分析,最后依据节点度值(Degree)明确鸡血藤作用的关键靶蛋白。

2.4. GO 及 KEGG 富集分析

为了说明中药化合物的靶点蛋白在基因功能中的作用,本研究利用具有注释、可视化和整合功能的 DAVID 数据库 version 6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>)对筛选获得的鸡血藤抗 KOA 的核心靶点进行基因本体 (gene ontology consortium, GO)和基因功能(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。

3. 结果

3.1. 药物活性成分及靶点的筛选

通过检索 TCMSP 数据库,以 OB $\geq 30\%$ 、DL ≥ 0.18 为筛选条件,符合条件的鸡血藤化学成分 23 个(靶点 426 个)如表 1 所示。利用 UniProt 数据库将预测出的靶点蛋白名转换为基因名,得到靶点基因 353 个。去除重复项后,得到靶点基因 111 个。

Table 1. Caulis Spatholobiactive ingredients and target number

表 1. 鸡血藤潜在活性成分

Mol ID	Chemical Component	OB%	DL	靶点个数
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75	24
MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78	1
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	38

Continued

MOL000392	formononetin	69.67	0.21	32
MOL000417	Calycosin	47.75	0.24	19
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	25
MOL000461	3,7-dihydroxy-6-methoxy-dihydroflavonol	43.80	0.26	3
MOL000468	8-o-Methylreyusi	70.32	0.27	26
MOL000469	3-Hydroxystigmast-5-en-7-one	40.93	0.78	1
MOL000470	8-C- α -L-arabinosylluteolin	35.54	0.66	6
MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24	20
MOL000483	(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acrylamide	118.35	0.26	7
MOL000490	petunidin	30.05	0.31	8
MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	8
MOL000493	campesterol	37.58	0.71	5
MOL000497	licochalcone a	40.79	0.29	28
MOL000500	Vestitol	74.66	0.21	26
MOL000501	Consume close grain	68.12	0.27	4
MOL000502	Cajinin	68.80	0.27	17
MOL000503	Medicagol	57.49	0.60	4
MOL000506	Lupinidine	61.89	0.21	2
MOL000507	Psi-Baptigenin	70.12	0.31	18
MOL000006	luteolin	36.16	0.25	50

3.2. 疾病和药物相关靶点的筛选

在 GeneCards 数据库中以“Knee Osteoarthritis”为关键词, 检索出与膝骨性关节炎相关靶基因共 2101 个。采用 Venny2.1 将鸡血藤活性成分相应靶点(111 个)及膝骨性关节炎靶点(2101 个)进行绘制, 见图 1, 得到共有靶点 64 个。

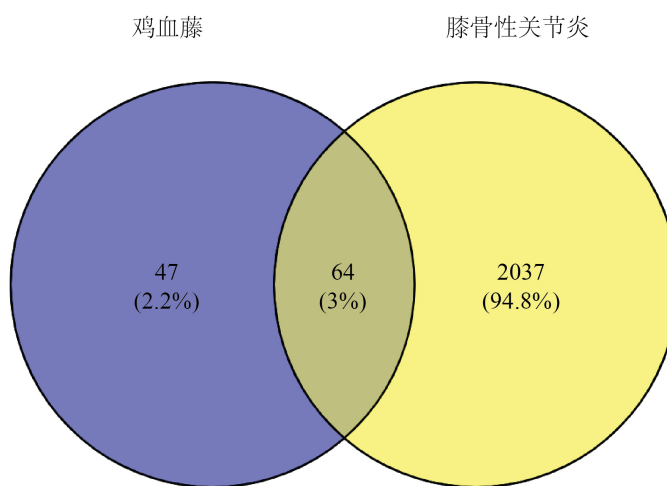


Figure 1. *Caulis spatholobi* target of active ingredient and target of Knee Osteoarthritis

图 1. 鸡血藤活性成分靶点与膝骨性关节炎交集靶点

3.3. 鸡血藤抗 KOA 的直接作用靶点拓扑参数分析

用 String 数据库构建关键靶点之间的相互作用图, 将鸡血藤与 KOA 的共有靶点导入 String 中, 物种设为“Homo sapiens”, 设定最低相互作用阈值为中等置信度“medium confidence = 0.4”, 其余参数保持默认设置, 得到蛋白互作网络图(如图 2 所示)。将结果以 TSV 格式导出, 通过 Cytoscape3.6.1 获取 PPI 网络拓扑参数, 采用 Cytoscape3.6.1 插件“Network Analyzer”拓扑学指标 Degree 大小筛选出前 10 位的靶点图(如图 3 所示), 按 Degree 大小排序如表 2 所示。分别为肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, AKT1)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、细胞肿瘤抗原 p53 (Cellular tumor antigen p53, TP53)、信号传导及转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription, STAT3)、基质金属蛋白酶-9 (Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、半胱氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3, CASP3)、前列腺素 G/H 合成酶 2 (Prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2)、转录因子 AP-1 (Transcription factor AP-1, JUN)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 beta, IL-1 β)。说明这些靶点在鸡血藤治疗 KOA 发挥着重要作用。

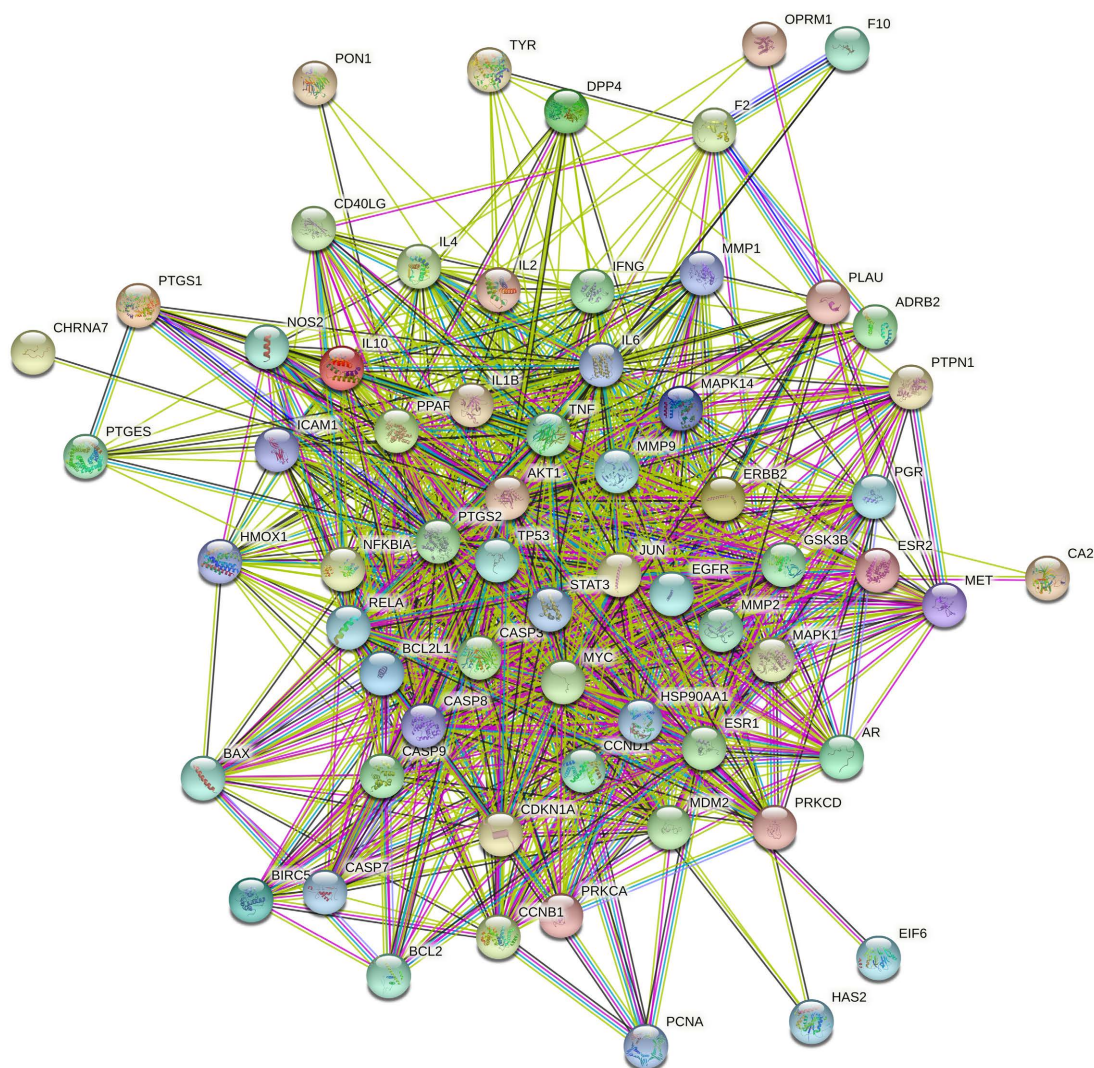


Figure 2. Protein interaction network

图 2. 蛋白互作网络图

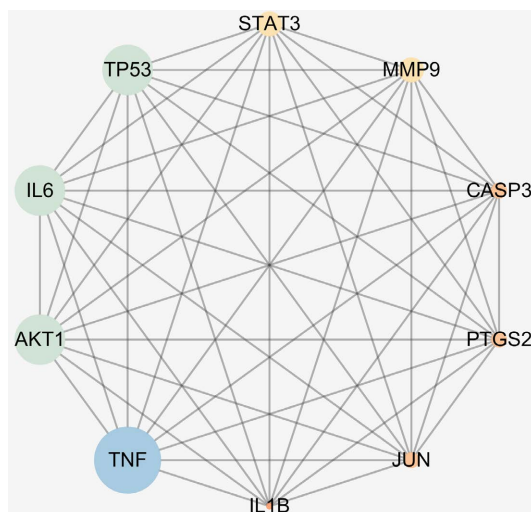


Figure 3. Protein interaction diagram of top ten targets
图 3. 前十靶点蛋白互作图

Table 2. Ranking table of the top 10 targets Degree
表 2. 前 10 靶点 Degree 排序表

靶点名称	Degree	Betweenness centrality	Closeness centrality
TNF	54	0.05	0.88
IL-6	52	0.05	0.85
AKT1	52	0.06	0.85
TP53	52	0.03	0.85
STAT3	49	0.01	0.82
MMP-9	49	0.03	0.82
CASP3	48	0.01	0.81
PTGS2	48	0.03	0.81
JUN	48	0.03	0.81
IL-1 β	47	0.02	0.80

3.4. 成分 - 靶点 - KOA 网络图

借助 Cytoscape3.6.1 软件绘制成分 - 靶点 - 疾病网络, 如图 4 所示。在化合物中度值排名前 5 位的药物核心成分为木樨草素(luteolin, Degree = 51)、刺芒柄花素(formononetin, Degree = 33)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol, Degree = 31)、甘草查尔酮 A (Licochalcone A, Degree = 29)、驴食草酚(Vestitol, Degree = 27)。结果可以看出鸡血藤的这些化合物在治疗 KOA 发挥重要作用。

3.5. GO 生物学功能富集分析

为了进一步探讨鸡血藤治疗 KOA 的多重作用机制, 将 64 个共有靶点导入 David 数据库中进行 GO 富集分析, 共得到 GO 生物学富集结果 418 条。将前 20 条富集以气泡图的形式展示, (如图 5 所示: 气泡越大说明通路富集的基因越多, 颜色越深则 P 越高), 主要有 RNA 聚合酶所有启动子对转录的正向调控(positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、正向调节细胞增殖(positive regu-

lation of cell proliferation)、序列特异性 DNA 结合转录因子活性的正向调节(positive regulation of sequence-specific DNA binding transcription factor activity)等富集过程。说明鸡血藤可能是通过调节这些生物过程而发挥抗 KOA。

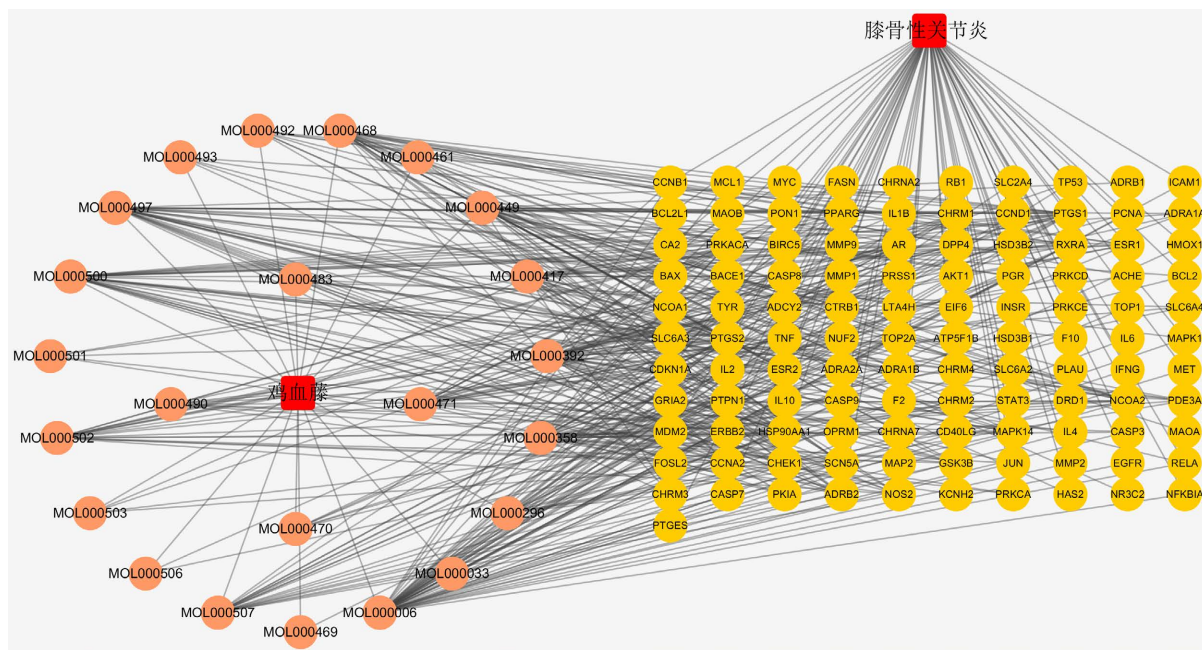


Figure 4. Caulis Spatholobi active component-knee osteoarthritis target-network model (yellow represents the common target of *Caulis spatholobi* and KOA, orange represents the compound of *Caulis spatholobi*)

图 4. 鸡血藤化合物活性成分 - 膝骨性关节炎 - 靶点网络模型 (图中黄色代表鸡血藤和 KOA 的共同靶点, 橙色代表鸡血藤化合物)

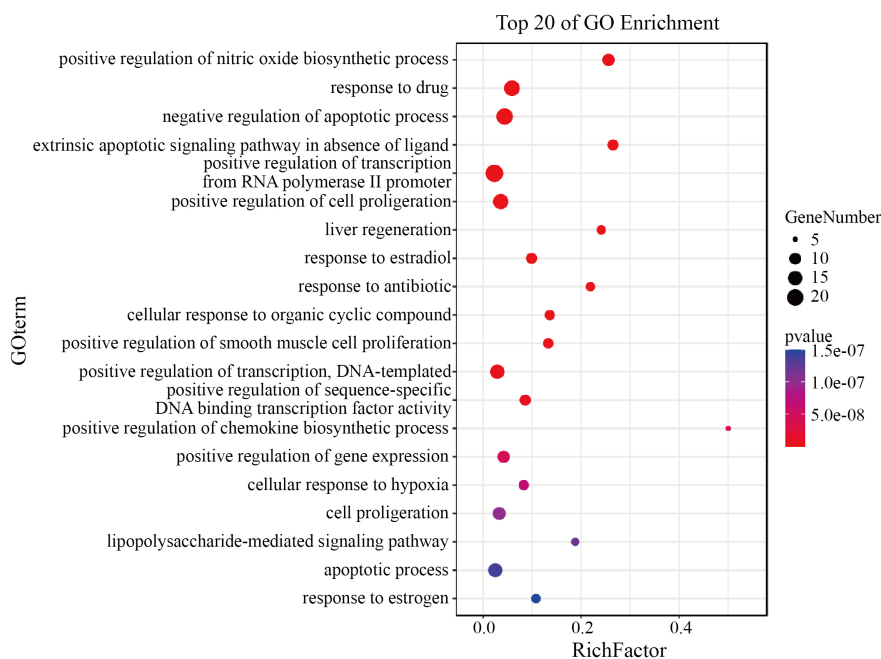


Figure 5. Bubble chart of enrichment results of GO biological function

图 5. GO 生物学功能富集结果气泡图

3.6. KEGG 生物学功能富集分析

为了揭示鸡血藤治疗 KOA 的相关通路, 将 106 个共有靶点映射到 David 数据库中进行 KEGG 通路富集分析, 将物种定义为“人类”, 共得到信号通路 108 条。通过筛选鸡血藤 KEGG 富集结果显著性较强的前 20 条信号通路进行展示(如图 6 所示, 气泡越大说明通路富集的基因越多, 颜色越深则 P 值越高), 其中主要包括肿瘤坏死因子信号通路(TNF signaling pathway)、HIF-1 信号通路(HIF-1 signaling pathway)和 P13K-Akt 信号通路(P13K-Akt signaling pathway)、细胞凋亡等。

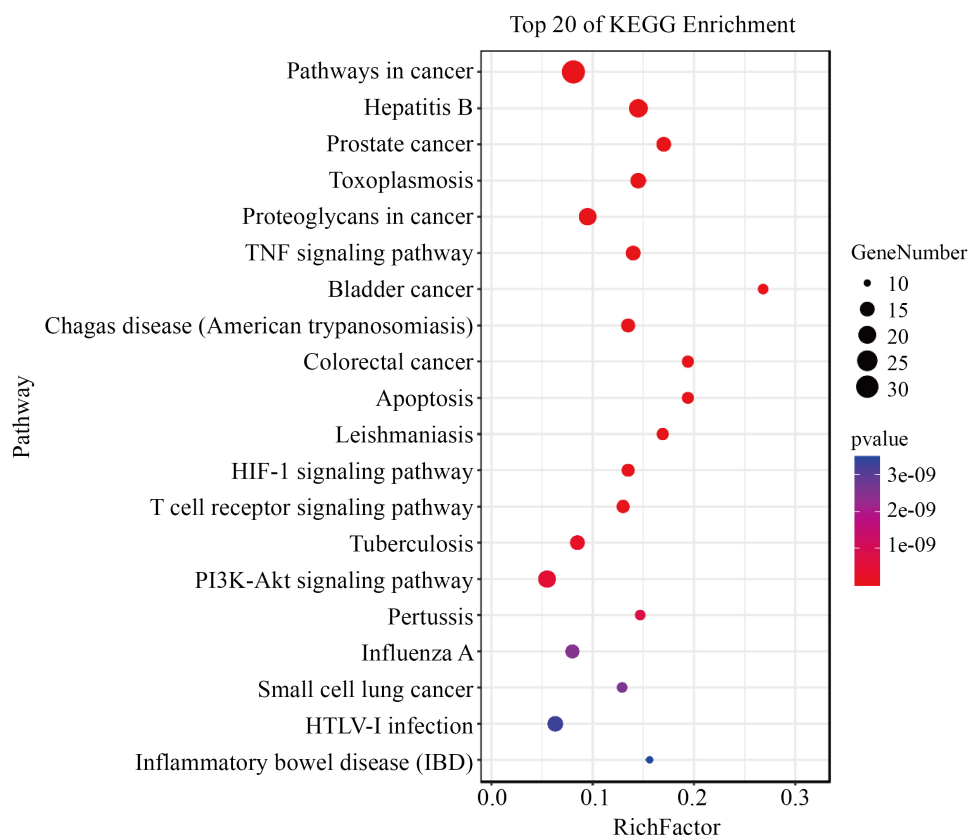


Figure 6. Bubble Diagram of KEGG enrichment results

图 6. KEGG 富集结果气泡图

4. 讨论

中医认为, 膝骨性关节炎是由于风、寒、湿、热等外邪侵袭人体, 闭阻经络, 气血运行不畅所导致以肌肉、筋骨、关节发生酸痛、麻木、重着、屈伸不利或关节肿大等为主要临床表现的病症均属“痹证”范畴[14]。治疗膝骨性关节炎以活血化瘀、祛风除湿、舒筋活络为主。饮片新参》及《纲目拾遗》记载了鸡血藤能“去瘀血, 流利经脉, 暖腰膝。”等作用。表明活血舒筋的鸡血藤是治疗 KOA 的合适药味。

网络药理学作为一种解开疾病本质和药物分子机制的新途径, 正日益受到中医药领域的关注。中医整体论的概念与网络药理学的主要观点有许多共同之处, 即将一般的“一靶一药”模式转变为一种新的“网络靶向多组分”模式。在这种模式下, 网络药理学与中医药的结合将为发现生物活性成分和潜在靶点, 揭示分子机制, 检验基于人体复杂生物系统的众多中药的科学证据创造一个新的方向。

本文通过网络药理学分析发现鸡血藤可作用于膝骨性关节炎的化合物、关键靶点及相关通路。共筛

选出鸡血藤的主要活性成分 23 个, 其与 KOA 的共同靶点蛋白 64 个。通过蛋白互作网络图按 Degree 大小筛选出前十关键靶点蛋白显示, 其中 TNF、AKT1、IL-6、TP53、STAT3、MMP-9、CASP3、PTGS2、JUN、IL-1 β 等靶点在鸡血藤治疗 KOA 的机制中发挥重要作用。进行成分 - 靶点 - 疾病网络分析则显示, 木樨草素、刺芒柄花素、 β -谷甾醇、甘草查尔酮 A 等活性成分 Degree 相对较高, 所对应的靶点较多。研究表明, IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 是骨关节炎病理过程起重要作用的元凶[15]。TNF- α 是关节软骨退变的关键炎症细胞因子, 可通过基质金属蛋白酶促进软骨中胶原 II 的裂解, 以及促进软骨细胞凋亡[16]。IL-1 β 则通过抑制软骨细胞的合成代谢活性, 下调主要细胞外基质成分 II 型胶原和蛋白多糖的合成以及刺激软骨细胞释放多种蛋白水解酶, 加重骨关节炎进展[17]。木樨草素是一种天然黄酮类化合物, 具有抗炎作用。有研究发现, 木樨草素可以显著骨关节炎大鼠关节肿胀, 降低大鼠血清及滑膜液中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平[18]。此外, 在 IL-1 β 诱导大鼠骨性关节炎模型中, 木犀草素能显著降低软骨细胞中 TNF- α 、MMP-2、MMP-9 的产生, 防止骨关节炎大鼠软骨破坏和 II 型胶原表达增强[19]。刺芒柄花素是一种异黄酮类植物成分。研究表明, 刺芒柄花素具有显著抗炎作用, 能降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达[20]。喻琴云等[21] 研究发现, 刺芒柄花素能明显抑制大鼠骨组织中 MMP-9、TNF- α 、IL-6 的表达, 从而抑制破骨细胞的骨吸收和炎症反应。 β -谷甾醇和甘草查尔酮 A 能降低骨关节炎大鼠滑膜和软骨组织中炎性介质如: TLR4、NF- κ B、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达, 且明显减轻病理性软骨退变和关节损伤[22]。

通过富集分析得到的结果显示, 鸡血藤能通过调控炎症因子的表达及影响其信号通路等达到治疗 KOA 的作用。HIF- α 作为一种生理调节因子, 在软骨细胞和其他类型的细胞中维持动态平衡[23]。且已被证明能促进软骨细胞分化和存活[24]。PI3K/AKT 信号通路调节许多细胞过程, 如葡萄糖稳态、蛋白质合成、迁移、细胞增殖和存活[25]。在骨关节炎的发展过程中, PI3K-AKT 信号通路参与软骨细胞外基质降解、自噬调节和细胞死亡[26]。此外, PI3K/AKT 信号通路与 TNF- α 诱导的骨关节炎成纤维细胞样滑膜细胞活化有关, 可能参与了骨性关节炎的发病机制[27]。

5. 结论

综上所述, 本文借助网络药理学初步分析发现, 鸡血藤的主要活性成分为木樨草素、刺芒柄花素、 β -谷甾醇、甘草查尔酮 A 等, 涉及治疗 KOA 的 TNF、AKT1、IL-6、TP53、STAT3、MMP-9、CASP3、PTGS2、JUN、IL-1 β 等可能为关键靶点, TNF、PI3K/Akt、HIF-1 等信号通路为治疗 KOA 的关键途径。表明鸡血藤治疗 KOA 通过多活性成分、多靶点、多通路实现, 一定程度上验证了鸡血藤作为临床治疗 KOA 常用药的可行性, 也为今后相关实验研究、药物开发提供了理论依据。

基金项目

贵州省研究生教育创新计划项目, 项目编号: 3411-4110000950101。

参考文献

- [1] Xiao, Y., Ding, L., Yin, S., *et al.* (2021) Relationship between the Pyroptosis of Fibroblast-Like Synoviocytes and HMGB1 Secretion in Knee Osteoarthritis. *Molecular Medicine Reports*, **23**, Article No. 97. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11736>
- [2] Chen, P., Huang, L., Ma, Y., *et al.* (2019) Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Injection for Knee Osteoarthritis: A Summary of Meta-Analyses. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **14**, Article No. 385. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1363-y>
- [3] Li, J., Li, Y.X., Luo, L.J., *et al.* (2019) The Effectiveness and Safety of Acupuncture for Knee Osteoarthritis: An Overview of Systematic Reviews. *Medicine*, **98**, e16301. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000016301>
- [4] 黄裕茵, 赖正权, 蔡雨峰, 等. 鸡血藤化学成分及药理作用研究进展[J]. 按摩与康复医学, 2022, 13(5): 1008-1879.

- [5] 刘仰斌, 张志花. 鸡血藤总黄酮对大鼠佐剂性关节炎作用的实验研究[J]. 医学研究与教育, 2014, 31(5): 1-4.
- [6] 苏嘉焱, 张锦锦, 王程成, 等. 南蛇藤、鸡血藤配伍对佐剂性关节炎大鼠药效学与毒性的影响[J]. 中成药, 2018, 40(9): 2068-2072.
- [7] Wang, Y., Yang, S.H., Zhong, K., *et al.* (2020) Network Pharmacology-Based Strategy for the Investigation of the Anti-Obesity Effects of an Ethanolic Extract of *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 572387. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.572387>
- [8] Ru, J., Li, P., Wang, J., *et al.* (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article No. 13.
- [9] Morcos, P.N., Yu, L., Bogman, K., *et al.* (2017) Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of the ALK Inhibitor Alectinib: Results from an Absolute Bioavailability and Mass Balance Study in Healthy Subjects. *Xenobiotica: The Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, **47**, 217-229. <https://doi.org/10.1080/00498254.2016.1179821>
- [10] The Uniprot Consortium (2017) UniProt: The Universal Protein Knowledgebase. *Nucleic Acids Research*, **45**, D158-D169. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1099>
- [11] Yang, S., Zhang, J., Yan, Y., *et al.* (2019) Network Pharmacology-Based Strategy to Investigate the Pharmacologic Mechanisms of *Atractylodes macrocephala* Koidz. for the Treatment of Chronic Gastritis. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article No. 1629. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01629>
- [12] Szklarczyk, D., Gable, A.L., Lyon, D., *et al.* (2019) STRING v11: Protein-Protein Association Networks with Increased Coverage, Supporting Functional Discovery in Genome-Wide Experimental Datasets. *Nucleic Acids Research*, **47**, D607-D613. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>
- [13] 王咏, 王震, 王成, 等. 基于网络药理学和动物实验研究红花 - 葶苈子药对通过改善心脏微环境抑制心肌纤维化的机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 753-763.
- [14] 余庆阳, 黄巍. 膝关节关节炎从痹论治的病因与证候探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(3): 40-43.
- [15] Singh, M., Valecha, S., Khinda, R., *et al.* (2021) Multifactorial Landscape Parses to Reveal a Predictive Model for Knee Osteoarthritis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 5933. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115933>
- [16] Yu, P.M., Lin, Y., Zhang, C., *et al.* (2020) Low-Frequency Vibration Promotes Tumor Necrosis Factor- α Production to Increase Cartilage Degeneration in Knee Osteoarthritis. *Cartilage*, **13**, 1398S-1406S.
- [17] Zheng, W., Tao, Z., Cai, L., *et al.* (2017) Chrysin Attenuates IL-1 β -Induced Expression of Inflammatory Mediators by Suppressing NF- κ B in Human Osteoarthritis Chondrocytes. *Inflammation*, **40**, 1143-1154. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0558-9>
- [18] 施凤超, 朱文峰, 朱宇伟, 等. 木樨草素对弗氏佐剂诱导大鼠关节炎的改善作用及其机制[J]. 交通医学, 2021, 35(4): 342-346.
- [19] Fei, J., Liang, B., Jiang, C., *et al.* (2019) Luteolin Inhibits IL-1 β -Induced Inflammation in Rat Chondrocytes and Attenuates Osteoarthritis Progression in a Rat Model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **109**, 1586-1592. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.161>
- [20] El-Bakoush, A. and Olajide, O.A. (2018) Formononetin Inhibits Neuroinflammation and Increases Estrogen Receptor Beta (ER β) Protein Expression in BV2 Microglia. *International Immunopharmacology*, **61**, 325-337. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.06.016>
- [21] 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.
- [22] Ma, X., Hao, C., Zhang, Z., *et al.* (2021) Shenjinhuoxue Mixture Attenuates Inflammation, Pain, and Cartilage Degeneration by Inhibiting TLR-4 and NF- κ B Activation in Rats with Osteoarthritis: A Synergistic Combination of Multi-target Active Phytochemicals. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 4190098. <https://doi.org/10.1155/2021/4190098>
- [23] Hu, S., Zhang, C., Ni, L., *et al.* (2020) Stabilization of HIF-1 α Alleviates Osteoarthritis via Enhancing Mitophagy. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 481. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2680-0>
- [24] Fisch, K.M., Gamini, R., Alvarez-Garcia, O., *et al.* (2018) Identification of Transcription Factors Responsible for Dysregulated Networks in Human Osteoarthritis Cartilage by Global Gene Expression Analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **26**, 1531-1538. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.07.012>
- [25] Yao, X., Zhang, J., Jing, X., *et al.* (2019) Fibroblast Growth Factor 18 Exerts Anti-Osteoarthritic Effects through PI3K-AKT Signaling and Mitochondrial Fusion and Fission. *Pharmacological Research*, **139**, 314-324. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.09.026>

- [26] Beier, F. and Loeser, R.F. (2010) Biology and Pathology of Rho GTPase, PI-3 Kinase-Akt, and MAP Kinase Signaling Pathways in Chondrocytes. *Journal of Cellular Biochemistry*, **110**, 573-580. <https://doi.org/10.1002/jcb.22604>
- [27] Liu, S., Cao, C., Zhang, Y., *et al.* (2019) PI3K/Akt Inhibitor Partly Decreases TNF- α -Induced Activation of Fibroblast-Like Synoviocytes in Osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **14**, Article No. 425. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1394-4>