·论　著·

基于网络药理学和分子对接的骨力胶囊治疗骨关节炎作用机制研究Δ

杨思昀*,王郝嘉,张景媛,张繁芹,李嘉琪,乔川琪,周纪颖,柴克燕,刘書麒,吴嘉瑞#(北京中医药大学中药学院,北京　100029)

中图分类号　R932;R96　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2025)05-0517-07
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2025.05.002

摘　要　目的:基于网络药理学和分子对接技术,探讨骨力胶囊治疗骨关节炎的作用机制。方法:借助中药系统药理学数据库与分析平台、本草组鉴对中药化合物靶点进行筛选,利用 GeneCards 数据库和美国国家生物信息中心对骨关节炎疾病靶点进行筛选。将中药化合物靶点和疾病靶点取交集并将交集靶点导入 STRING 网站进行蛋白质-蛋白质相互作用分析,得到的数据导入 Cytoscape 3.10.1 软件用 Centiscapes 2.2 进行分析,并将代表性的靶点运用 R 语言进行基因本体(GO)功能富集分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。用 Cytoscape 3.10.1 软件构建药物-成分-预测靶点和药物-成分-靶点-通路等网络。最后将关键化合物和核心靶点进行分子对接验证,借助 Pymol 软件对结果进行可视化处理。结果:骨力胶囊中的主要活性成分为山柰酚、异补骨脂二氢黄酮等。筛选得到骨力胶囊和骨关节炎的共同靶点 183 个,核心靶点涉及肿瘤坏死因子、蛋白激酶 B1、Toll 样受体 4、半胱天冬酶 3、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ、B 细胞淋巴瘤 2 和核因子 κB。GO 功能富集分析涉及 182 条生物过程、183 条细胞组分和 183 条分子功能。KEGG 通路富集分析结果显示,骨力胶囊治疗骨关节炎主要涉及人类巨细胞病毒感染、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、脂质与动脉粥样硬化等 165 条通路。分子对接结果显示,核心靶点与其对应化合物的分子结合能较低,亲和力较好。结论:本研究验证和预测了骨力胶囊中的主要活性成分山柰酚和异补骨脂二氢黄酮等能作用于多个靶点,调控多条通路实现对骨关节炎疾病的治疗,为其作用机制研究与临床应用提供思路。

关键词　骨关节炎;骨力胶囊;网络药理学;分子作用机制

Mechanism of Guli Capsules in the Treatmenr of Osteoarthritis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Δ

YANG Siyun, WANG Haojia, ZHANG Jingyuan, ZHANG Fanqin, LI Jiaqi, QIAO Chuanqi, ZHOU Jiying, CHAI Keyan, LIU Shuqi, WU Jiarui (School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To probe into the mechanism of Guli capsules in the treatment of osteoarthritis based on network pharmacology and molecular docking technology. METHODS: Drug compound targets were screened by the Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform and the Traditional Chinese Medicine high-throughput experiment and reference database. Disease targets of osteoarthritis were screened byusing the GeneCards database and the U. S. National Bioinformation Center. Intersection targets of potential targets and related disease targets were imported into the STRING website for protein-protein interaction analysis. The obtained data were imported into Cytoscape 3.10.1 software for analysis by Centiscapes 2.2. The representative targets were selected and R language was used for gene ontology (GO) function enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment. Drug-composition-target prediction and drug-composition-target-pathway networks were constructed with Cytoscape 3.10.1 software. Finally, the key compounds and core targets were verified by molecular docking, and the results were visualized by Pymol software. RESULTS: The main active components in Guli capsules were kaempferol, isopsoralen dihydroflavone, etc. Totally 183 common targets of Guli capsules and osteoarthritis were selected, the core targets including TNF, Akt1, TLR4, CASP3, PPARG, Bcl-2 and NF-κB. GO functional enrichment analysis involved 182 biological processes, 183 cell components and 183 molecular functions. KEGG enrichment analysis showed that the treatment of osteoarthritis with Guli capsules was mainly related to

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82074284);北京中医药大学与企业联合项目(No. BUCM-2023-JS-FW-077)
* 硕士研究生。研究方向:临床中药学。E-mail:YYgoodluck123456@163.com
# 通信作者:教授。研究方向:中成药上市后再评价研究。E-mail:exogamy@163.com

165 pathways such as human cytomegalovirus infection, Kaposi sarcoma-associated herpes virus infection and lipid and atherosclerosis. Results of molecular docking showed that the binding energy of the core target was lower and the affinity was better. CONCLUSIONS: This study verifies and predicts that the active components of Guli capsules, such as kaempferol and isopsoralen dihydroflavone, can act on multiple targets, regulate multiple pathways to achieve the treatment of osteoarthritis disease, and provide ideas for the study of mechanism and clinical application.
KEYWORDS Osteoarthritis; Guli capsules; Network pharmacology; Molecular docking

骨关节炎是一种慢性退行性关节疾病,严重者可致残疾,影响全球超过5亿人口。骨关节炎被认为是由关节软骨的磨损和撕裂引起的,但现在更常被认为是一种慢性全关节疾病,以滑膜关节组织的生化和细胞改变为起点,导致关节的组织学和结构改变,最终导致整个组织功能障碍。临床表现为关节痛、压痛、僵硬、活动受限,伴偶发积液及局部炎症轻重不一[1]。目前,还没有治愈骨关节炎的方法,部分原因是缺乏对疾病发生和发展的病理机制的全面了解。因此,了解骨关节炎发病机制中的病理信号通路和关键分子对治疗靶点设计和药物开发至关重要[2]。中医认为,骨关节炎源于体质的虚、瘀、湿、热导致的精血亏虚,筋骨发病和肝肾具有密切的联系,故认为肝肾亏虚是骨关节炎发生的主要原因[3]。而骨力胶囊由淫羊藿、威灵仙、葛根、党参、狗脊、姜黄、补骨脂、牛膝和木瓜,辅以淀粉构成,具有强筋骨祛风湿、活血化瘀和通络定痛的作用。临床研究发现,骨力胶囊可以明显提高骨密度,减少骨关节肌肉疼痛,改善膝关节功能[4-5]。本研究运用网络药理学分析及分子对接技术,结合中药复方多成分、多靶点、协同作用的特点,深入探究骨力胶囊治疗骨关节炎的分子机理,旨在为药理研究及临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 骨力胶囊化合物信息的收集

利用中药系统药理学数据库与分析平台[6](TCMSP,https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php)、本草组鉴[7](HERB,http://herb.ac.cn)检索淫羊藿等9味中药的化学成分,根据口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18的标准,筛选得到各味药的活性成分。

1.2 骨力胶囊有效成分靶点的收集

借助TCMSP数据库和Swiss Target Prediction平台(http://www.swisstargetprediction.ch/)获得每味中药主要活性成分的作用靶点[8]。通过PubChem数据库(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)获得化合物的SMILES结构式[9];将活性成分对应的SMILES化学式输入至Swiss Target Prediction平台,选择物种为"Homo sapiens",预测出各活性成分的潜在靶点。利用Uniprot数据库(http://www.uniprot.org)检索其靶点对应的基因信息。整合上述内容,获得骨力胶囊有效成分的靶点信息。

1.3 骨关节炎疾病靶点收集

在GeneCards数据库和美国国家生物信息中心搜索关键词"Osteoarthritis"和"骨关节炎",整合在不同数据库收集到的靶点,删除重复靶点后得到疾病相关靶点。利用Venny 2.1.0(https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html)对骨力胶囊有效成分靶点与疾病靶点取交集,得到骨力胶囊治疗骨关节炎的潜在靶点。

1.4 药物-成分-预测靶点网络和药物-成分-潜在靶点网络构建

应用Cytoscape 3.10.1软件[10]对骨力胶囊的成分、预测靶点及潜在靶点进行处理分析,构建骨力胶囊的药物-成分-预测靶点网络以及药物-成分-潜在靶点网络。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建

将潜在靶点录入STRING数据库[11](https://cn.string-db.org/),并限定物种为"Homo sapiens",进行PPI网络分析,利用Cytoscape 3.10.1软件中的插件Centiscape 2.2分析得到筛选条件为紧密中心度≥2.9×10^{-3}、介数中心度≥174.98、度值(Degree)≥31.86,进一步得到热点基因,从而构建PPI网络。

1.6 基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

运用R4.2.1对骨力胶囊治疗骨关节炎的关键靶点进行生物功能和关联通路的富集分析。靶点的生物功能信息来自GO数据库(http://geneontology.org/)[12],从生物过程(BP)、分子功能(MF)和细胞组分(CC)三方面进行富集。靶点的通路富集信息来自KEGG通路富集分析(https://www.genome.jp/kegg/)[13]。

1.7 分子对接

将分析得到的潜在有效成分和潜在靶点进行对接。从PubChem下载活性成分的分子结构[9],并通过Protein Data Bank数据库(PDB,http://ccsb.scripps.edu/)检索关键靶点的蛋白质结构[14]。在PDB数据库中,根据一定条件筛选蛋白质结构,并获得其蛋白结构。筛选条件设置如下:(1)蛋白质结构许经X-晶体衍射获取;(2)蛋白质的晶体分辨率<3A;(3)优先选取分子对接文献中报道过的蛋白质结构;(4)物种选择人类(Homo sapiens)。使用软件Pymol 2.3.2对蛋白质和小分子化合物进行去水、加氢等操作,再借助Autodock Tools 1.5.6计算电荷、检测扭转键及中心等预处理后,调整盒子大小[15],最后使用Autodock 4进行分子对接计算,利用Pymol 2.3.2软件(http://pymol.org/2/)对结果进行可视化处理[16-17]。通常认为配体与受体的结合能越低,其构象越稳定。

2 结果

2.1 骨力胶囊成分和靶点信息

收集并去重得到9味药共78个有效化合物,对上述化合物进行靶点预测,删除重复靶点后共得到772个药物靶点。

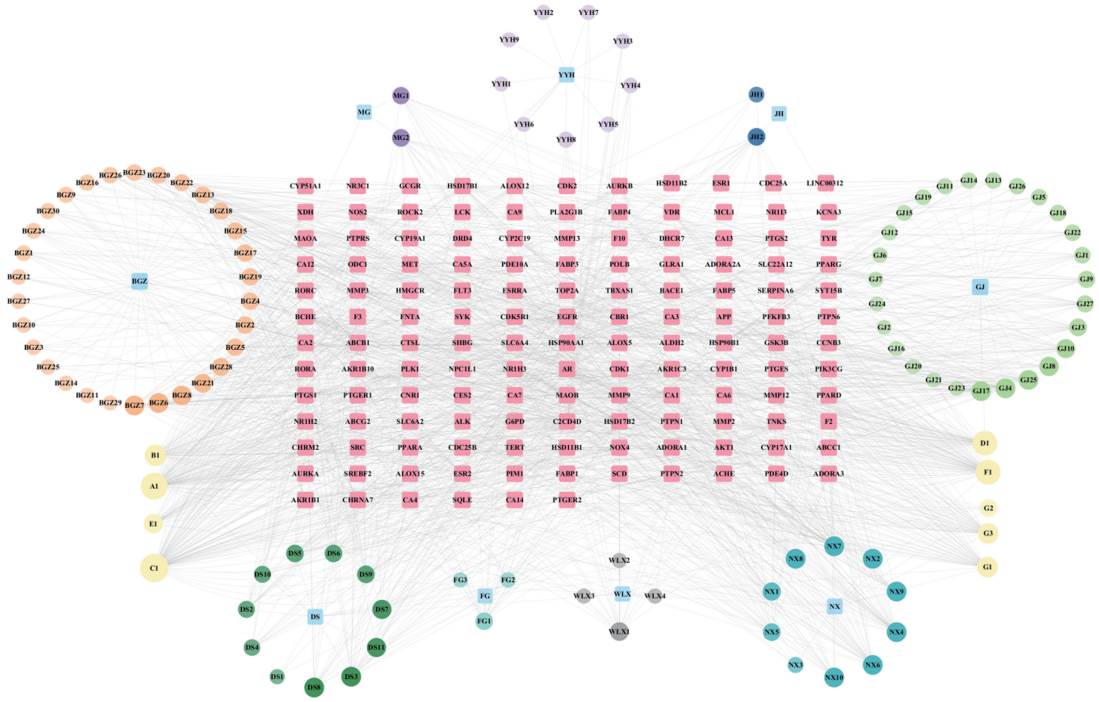
2.2 共有靶点库的建立

通过检索和合并2个数据库的疾病靶点、去重得到骨关节炎的靶点2 060个。与骨力胶囊的靶点取交集得到骨力胶囊治疗骨关节炎的183个潜在靶点。

2.3 药物-成分-预测靶点网络

药物-成分-预测靶点网络由888个节点和5 542条边组成,节点大小和其Degree值成正比。本图按照Degree值≥

12，只展示前 18%的靶点，即由 254 个节点和 1 530 条边组成。同一靶点可对应不同的活性成分，不同的靶点也可对应相同的活性成分，体现了骨力胶囊治疗骨关节炎多靶点、多途径的复杂作用特点，见图 1。其中细胞色素 P450-19-A-1（CYP19A1）、蛋白酪氨酸性磷酸酶非受体 1 型（PTPN1）、乙酰胆碱酯酶（ACHE）、雌激素受体 β（ESR2）、雌激素受体 α（ESR1）、碳酸酐酶 12（CA12）、碳酸酐酶 7（CA7）、羟基类同醇（17β）脱氢酶 2（HSD17B2）、雄激素受体（AR）、一氧化氮合成酶 2（NOS2）等成分的 Degree 值较高，推测其可能为骨力胶囊在机体发挥作用过程中的关键靶点。



圆形节点代表化合物分子，粉色正方形节点代表药物预测靶点，蓝色正方形节点代表中药，节点的大小与节点的度值呈正相关。

图 1　药物-成分-预测靶点网络图

2.4　药物-成分-潜在靶点网络

药物-成分-潜在靶点网络由 299 个节点和 1 795 条边组成，见图 2。山柰酚（kaempferol）、盐酸表小檗碱（epiberberine）、黄芩苷（baicalin）、汉黄芩素（wogonin）、小檗碱（berberine）、甲基补骨脂黄酮（bavachinin）和异补骨脂二氢黄酮（isobavachin）等成分 Degree 值较高，可能为骨力胶囊治疗骨关节炎的关键成分。靶蛋白 CYP19A1、PTPN1、ESR2、ESR1、NOS2、AR 的 Degree 值较高，Degree 值≥36。

2.5　PPI 网络分析

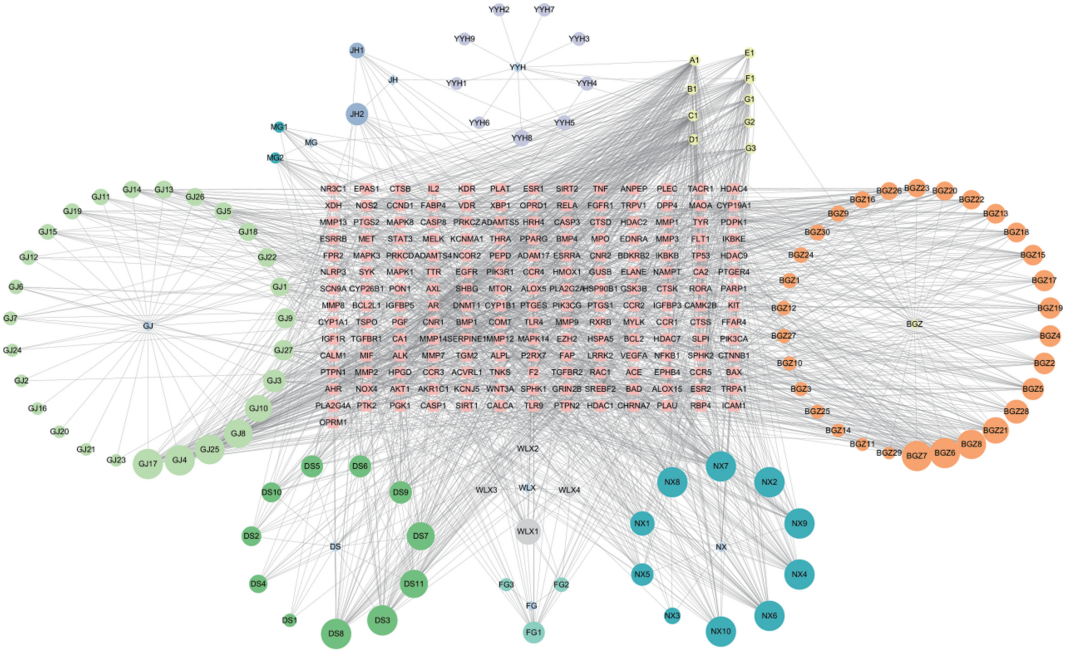
骨力胶囊治疗骨关节炎的潜在靶点相互作用网络见图 3。筛选前网络包含 181 个节点和 2 883 条边，经过插件 Centiscape 2.2 筛选，依据度值、介数中心性以及紧密中心性这 3 个核心拓扑参数筛选关键化合物得到 31 个节点和 414 条边。基质金属蛋白酶 9（MMP9）、肿瘤坏死因子（TNF）、蛋白激酶 B1（Akt1）、Toll 样受体 4（TLR4）、ESR1、半胱天冬酶 3（CASP3）、B 细胞淋巴瘤 2（Bcl-2）、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（PPARG）、核因子 κB（NF-κB）等节点的 Degree 值较高，且与众多蛋白之间存在密切联系。

2.6　GO 与 KEGG 富集分析

对潜在靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析，结果见图 4。在此图中 X 轴代表所占百分比，Y 轴代表条目名称或通路名称，气泡面积代表富集量，其颜色深浅则象征着 $-\lg(P)$ 值的大小，颜色越深表示 $-\lg(P)$ 值越大。GO 富集分析中，确定了 548 个条目。其中，与 BP 相关的条目有 182 个，涉及对激素的反应、磷代谢过程的正向调节、磷酸盐代谢过程的正向调节、磷酸化的正调控、细胞对氮化合物的反应、细胞对有机氮化合物的反应、细胞迁移的炎症反应和正向调节等方面；与 CC 相关的条目有 183 个，涉及细胞外基质、膜筏、黏着斑和含胶原蛋白的细胞外基质等方面；与 MF 相关的条目有 183 个，涉及激酶活性、磷酸转移酶活性、蛋白激酶活性、内肽酶活性和丝氨酸型肽酶活性等方面；展示各自前 10 条显著的条目。由 KEGG 富集分析结果可知，骨力胶囊治疗骨关节炎涉及的通路有 165 条，如人乳头瘤病毒感染、流体剪切应力和动脉粥样硬化、人类免疫缺陷病毒 1 型感染、鞘脂信号通路、冠状病毒-COVID-19、乙型肝炎和糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物（AGE）-AGE 受体信号通路，展示前 20 条显著的条目。其中结合文献检索发现[18-21]，人类巨细胞病毒感染、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染和脂质与动脉粥样硬化等信号通路研究广泛，且其在 KEGG 分析结果中排序靠前，推测其与骨力胶囊治疗骨关节炎的作用机制相关，利用 Pathway Builder Tool 2.0 对上述 3 条通路进行可视化，见图 5。

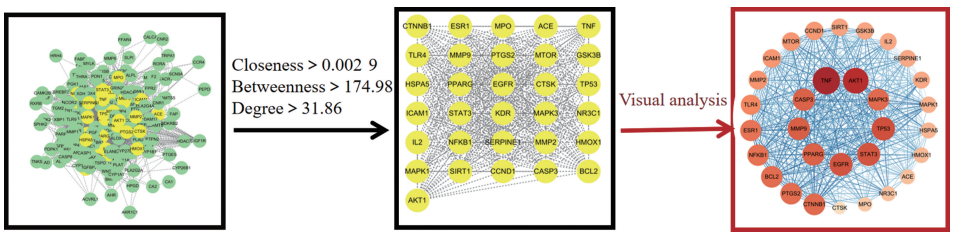
2.7　药物-成分-靶点-通路网络

筛选 KEGG 富集分析结果中富集程度排名前 20 位的通路为关键通路，构建药物-成分-靶点-通路网络，由 318 个节点和 1 999 条边组成，见图 6。图中，绿色六边形代表通路，粉色圆形代表靶点，蓝色长方形代表药物成分，黄色三角形代表中药，红色箭头代表疾病。



圆形节点代表化合物分子，粉色正方形节点代表药物潜在靶点，蓝色圆形节点代表中药，节点的大小与节点的 Degree 值呈正相关。

图 2　药物-成分-潜在靶点网络图



黄色和绿色节点为骨力胶囊治疗骨关节炎的潜在靶点；黄色节点为根据度值、介数中心度和紧密中心度 3 个关键拓扑参数筛选的关键靶点；可视化分析节点颜色由浅到深，靶点的 Degree 值由低到高；边越粗，靶点之间的相互作用越紧密。

图 3　PPI 网络图

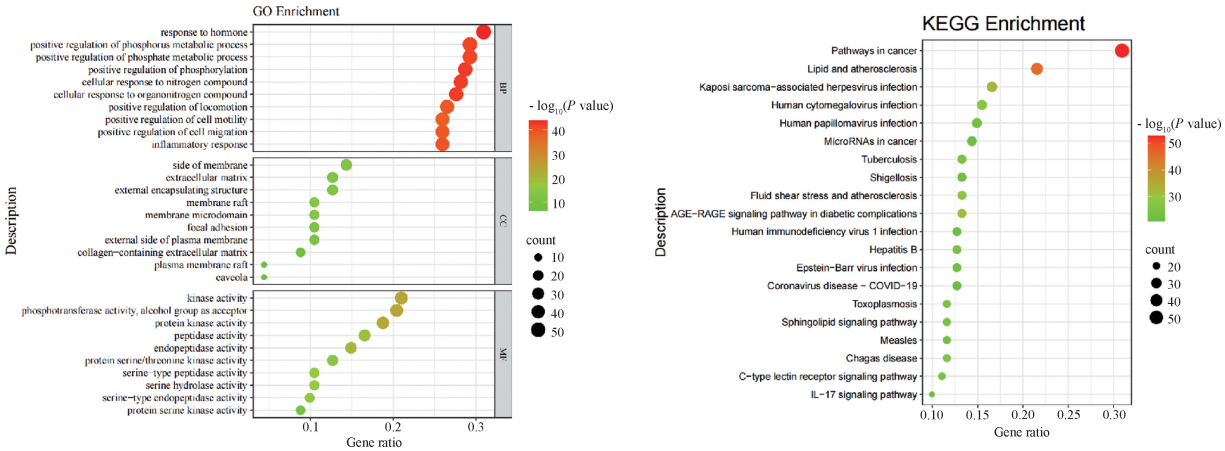


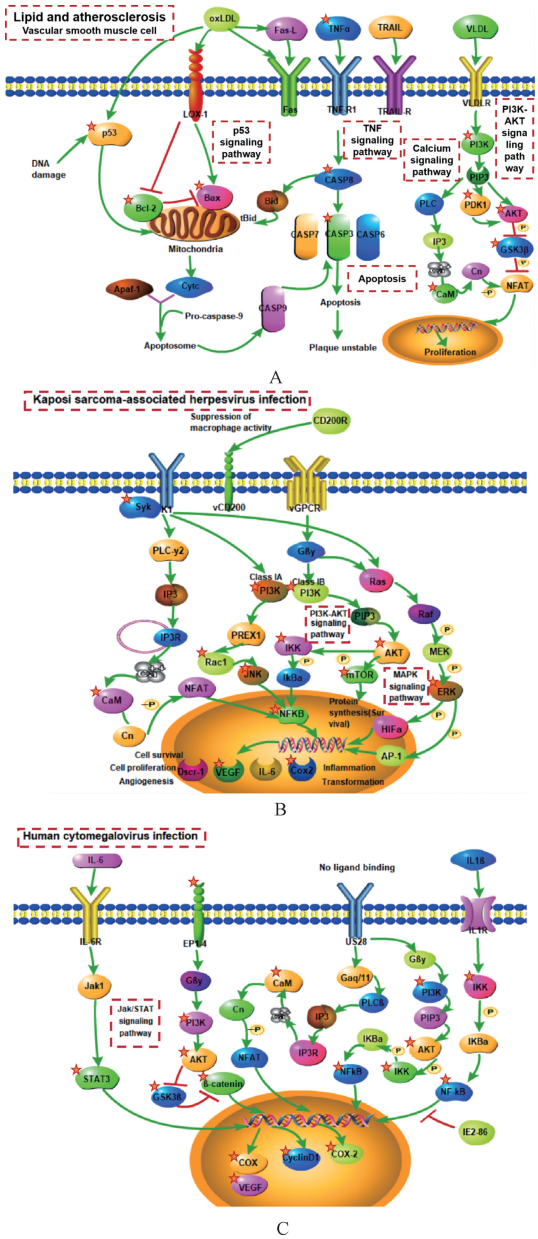
图 4　GO 与 KEGG 富集分析

2.8　分子对接

为进一步探究骨力胶囊治疗骨关节炎的作用机制，选取 TNF、MMP9、TLR4、CASP3、Bcl-2、PPARG、NF-κB 和 Akt1 等 8 个核心靶点及其对应的山柰酚（kaempferol）、异补骨脂二氢黄酮（isobavachin）、11-羟基兰金断肠草碱（11-Hydroxyrankinidine）和补骨脂素（psoralen）等 4 个活性化合物，用 AutoDockTools 1.5.6 和 Autodock 4 软件进行分子对接，见图 7。颜色越深，分子结合能越小，表示小分子与靶蛋白之间具有较强的结合活性。其中选取最低分子结合能<-33.48 kJ/mol 的小分子与靶蛋白，利用 Pymol 对对接结果进行可视化，见图 8。

3　讨论

骨关节炎是在中老年人群中广泛存在的慢性退行性骨关



A. 脂质与动脉粥样硬化通路；B. 波西肉瘤相关疱疹病毒感染通路；C. 人类巨细胞病毒感染通路。

图 5　通路-效应卡通机制图

节疾病。经多年研究虽对骨关节炎发病过程以及软骨代谢机制有了初步认识，但目前病因及发病机制尚不明确[2]。西医认为，骨关节炎是由多种因素共同介导的一种慢性炎症反应，其会破坏软骨细胞、细胞外基质及软骨下骨之间的降解与合成平衡，随着时间的推移，这种失衡会促使骨关节发生退行性变化，并逐渐发展成为骨关节炎[22]。中医学则认为以肝肾亏虚为该病的发病基础，从而导致痹痛等症状[23]。本研究借助靶点预测、网络构建以及分子对接等技术，对骨力胶囊治疗骨关节炎的作用机制进行了初步探索。

首先通过检索数据库获得骨力胶囊 78 个活性化合物，并对其进行靶点预测，同时与疾病靶点取交集得到 183 个潜在靶点，构建药物-成分-潜在靶点网络图，通过筛选得到 Degree 值较高的异补骨脂二氢黄酮和山柰酚等化合物，揭示其是治疗骨关节炎中发挥作用的关键化合物。研究结果发现，山柰酚具有显著的抗炎作用[24]，其作用机制包括抑制转录因子、黏附分子以及基质金属蛋白酶，调节促炎酶的活性和炎症相关基因表达等[25]。此外，山柰酚能够显著抑制脂多糖诱导的人单核细胞 THP-1 的丝裂原激活的蛋白激酶通路的表达，减少巨噬细胞衍生趋化因子（MDC）、白细胞介素（IL）8 和干扰素诱导蛋白-10 等炎症因子释放，从而有效抑制炎症的发生[26]。异补骨脂二氢黄酮是补骨脂中的黄酮类化合物，有研究发现其具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化等生物活性[27-28]。

其次通过 PPI 网络和分子对接验证，得出 TNF、MMP9、TLR4、CASP3、Bcl-2、PPARG、NF-κB 和 Akt1 可能为骨力胶囊治疗骨关节炎的关键靶点。研究发现，TNF 在骨关节炎发生过程中可能起着决定性作用，其可减少培养的滑膜细胞自发性释放白细胞介素-1 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子，同时与 IL-1 协同作用促进 IL-1R 蛋白磷酸化从而实现正反馈调节[29-30]。金属蛋白酶类及其抑制剂如 MMP9 则主要通过破坏细胞外基质的架构来诱导软骨退化，从而影响骨关节炎的发展[31-32]。TLR4 是最早被发现的 TLR 家族成员，主要参与调节宿主先天性免疫应答与炎症反应[33-34]。CASP3 基因沉默可以下调 TNF-α 介导的 TNF-α 受体 1、死亡受体介导的细胞凋亡的衔接分子和 IL-1β 的炎症基因表达，凋亡蛋白酶激活因子-1、Caspase-3 和 Caspase-9 的凋亡基因表达，从而减弱体外凋亡途径[35]，进一步减轻骨关节炎的病理特征。Bcl-2 家族蛋白在调节线粒体功能和控制细胞色素 C 等物质的释放过程中发挥着重要作用[36-39]。PPARG 可以参与代谢基因和炎症基因 *Nfe2l2*、*Pparg*、*Rela*、*Cxcl5* 的 mRNA 表达谱[40]。NF-κB 是免疫反应调节的关键转录因子，其基因多态性位点在骨关节炎等炎症疾病中具有核心作用[41-43]。Akt1 可以在 TNF-α 的刺激下，激活 Akt 信号通路，从而进一步刺激内皮细胞合成并释放促凝因子/纤溶抑制因子以及黏附因子[44]。

GO 功能富集分析结果显示，骨力胶囊可通过对细胞迁移的正向调节和对炎症反应的调控等过程发挥治疗骨关节炎的作用。KEGG 通路富集分析结果显示，靶点多富集在人类巨细胞病毒感染、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染和脂质与动脉粥样硬化等信号通路上，病毒可直接引起炎症，提示骨力胶囊可能通过干预人类巨细胞病毒感染途径达到治疗目的[45]。研究发现，当动脉粥样硬化中脂质代谢异常时可能会引起炎症反应[46]，提示骨力胶囊可能通过干预脂质与动脉粥样硬化通路来改善骨关节炎。

综上所述，骨力胶囊治疗骨关节炎的关键成分可能为山柰酚和异补骨脂二氢黄酮等，并作用于 TNF、MMP9、TLR4、CASP3、Bcl-2、PPARG、NF-κB 和 Akt1 等关键靶点，涉及人类巨细胞病毒感染、动脉粥样硬化与卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染和脂质等多条通路。经文献检索发现，有学者对于骨力胶囊治疗骨关节炎的机制进行了临床研究[4]，发现骨力胶囊可以显著改善膝关节功能。而本研究则通过网络药理学和分子对接方法为其作用机制提供了思路，即采用了多个数据库进行检索来获取化学成分以及筛选通路和靶点，并对潜在靶点进行 GO

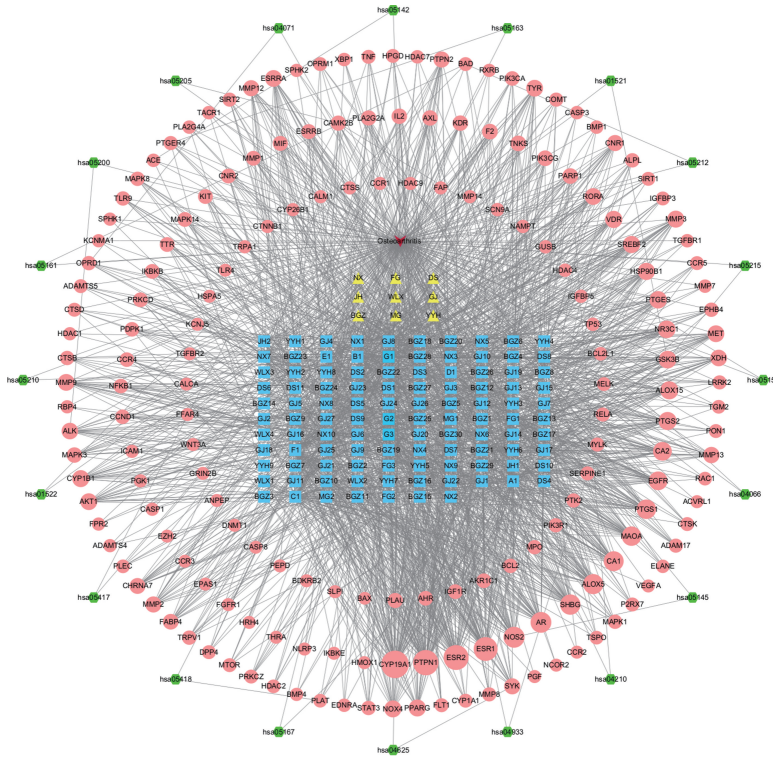
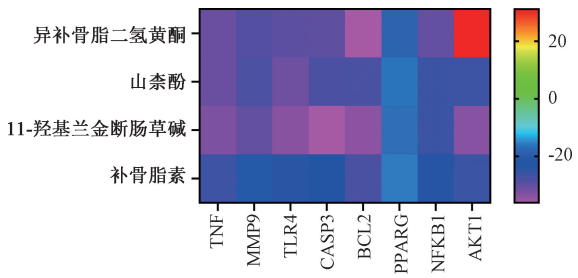
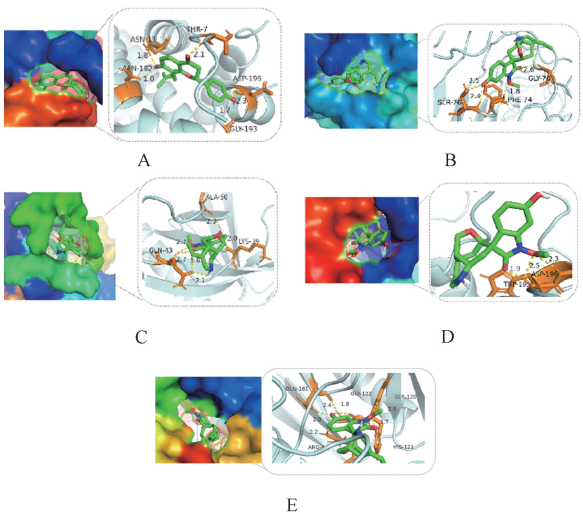


图 6　药物-成分-靶点-通路网络



颜色由深至浅，分子结合能逐渐降低。

图 7　分子结合能热图



A. Bcl-2 与异补骨脂二氢黄酮；B. TLR4 与 11-羟基兰金断肠草碱；C. Akt1 与 11-羟基兰金断肠草碱；D. Bcl-2 与 11-羟基兰金断肠草碱；E. CASP3 与 11-羟基兰金断肠草碱。

图 8　分子对接可视化结果图

和 KEGG 富集分析。同时本研究对 Degree 值较高的核心成分和靶点进行分子对接，结果表明核心成分与对应靶点均具有较强的结合活性，其中 Bcl-2 与异补骨脂二氢黄酮、CASP3 与 11-羟基兰金断肠草碱的结合能最强。表明骨力胶囊的核心成分可能针对特定靶点发挥治疗骨关节炎的作用，这一发现验证了其治疗骨关节炎的作用机理，为深入研究其临床应用前景提供了思路。

参考文献

[1] FANG T S, ZHOU X H, JIN M C, et al. Molecular mechanisms of mechanical load-induced osteoarthritis[J]. Int Orthop, 2021, 45(5): 1125-1136.

[2] YAO Q, WU X H, TAO C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 56.

[3] 郭壮. 膝骨关节炎临床指南知识图谱及寒热辨证模型研究[D]. 北京：中国中医科学院，2024.

[4] 谭福柱，张乐鑫，任树军. 针刺配合口服骨力胶囊治疗膝关节骨性关节炎的临床研究[J]. 中医正骨，2015，27(1)：20-22，26.

[5] 王晓伟，高华山，王会霞. 骨力胶囊联合常规治疗对更年期糖尿病骨质疏松症患者的临床疗效[J]. 中成药，2022，44(5)：1479-1483.

[6] 马璐，田国祥，耿辉，等. 中药系统药理数据库 TCMSP 及其分析应用简介[J]. 中国循证心血管医学杂志，2020，12(12)：1413-1416.

[7] FANG S S, DONG L, LIU L, et al. HERB: a high-throughput experiment- and reference-guided database of traditional Chinese medicine[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): D1197-D1206.

[8] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein

targets of small molecules[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(W1): W357-W364.
[9] KIM S, THIESSEN P A, BOLTON E E, et al. PubChem substance and compound databases[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(D1): D1202-D1213.
[10] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. Genome Res, 2003, 13(11): 2498-2504.
[11] SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, et al. Correction to 'the STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets'[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(18): 10800.
[12] The Gene Ontology Consortium. Gene ontology annotations and resources[J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41(D1): D530-D535.
[13] KANEHISA M, GOTO S, SATO Y, et al. KEGG for integration and interpretation of large-scale molecular data sets[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(D1): D109-D114.
[14] JOOSTEN R P, TE BEEK T A H, KRIEGER E, et al. A series of PDB related databases for everyday needs[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(S1): D411-D419.
[15] FORLI S, HUEY R, PIQUE M E, et al. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite[J]. Nat Protoc, 2016, 11(5):905-919.
[16] NGUYEN N T, NGUYEN T H, PHAM T N H, et al. Autodock vina adopts more accurate binding poses but autodock4 forms better binding affinity[J]. J Chem Inf Model, 2020, 60(1): 204-211.
[17] MOOERS B H M. Shortcuts for faster image creation in PyMOL[J]. Protein Sci, 2020, 29(1): 268-276.
[18] QIU J J, CHEN R, SONG C, et al. Network pharmacological analysis on the mechanism of Coix seed decoction for osteoarthritis of the knee[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(31): e34464.
[19] 张浩, 赵琦, 李晓强, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨PP2治疗骨性关节炎的作用机制[J]. 右江医学, 2023, 51(5): 403-409.
[20] 樊燕鑫,权力,沈计荣.基于网络药理学探究肉桂治疗骨性关节炎的作用机制[J].延边大学医学学报,2023,46(2):95-102.
[21] 刘昱莲.基于网络药理学、分子对接技术及体外实验探讨防风汤治疗骨性关节炎的作用机制[D].合肥:安徽医科大学,2023.
[22] BERENBAUM F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!)[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(1): 16-21.
[23] 赛音都楞, 张飞. 自噬与骨性关节炎的研究进展[J]. 中国民族医药杂志, 2023, 29(6): 53-56.
[24] 张雅雯, 邵东燕, 师俊玲, 等. 山柰酚生物功能研究进展[J]. 生命科学, 2017, 29(4): 400-405.
[25] DEVI K P, MALAR D S, NABAVI S F, et al. Kaempferol and inflammation: from chemistry to medicine[J]. Pharmacol Res, 2015, 99: 1-10.
[26] HUANG C H, JAN R L, KUO C H, et al. Natural flavone kaempferol suppresses chemokines expression in human monocyte THP-1 cells through MAPK pathways[J]. J Food Sci, 2010, 75(8): H254-H259.
[27] 魏蒙蒙, 王树瑶, 杨维, 等. 补骨脂的化学成分及主要毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 207-219.
[28] 季卫锋, 傅永波, 陆吴超. 脑损伤和补骨脂二氢黄酮对大鼠胫骨骨折愈合过程中5-HT、VEGF的影响[J]. 中国中医急症, 2014, 23(9): 1585-1588.
[29] 刘鑫, 谭旭仪, 邝高艳, 等. 膝骨关节炎中医证型、K-L分级与IL-1β、IL-6、TNF-α、VAS评分的相关性[J]. 中医学报, 2022, 37(12): 2681-2687.
[30] 叶必宏, 叶绿, 廖文军, 等. 电针联合推拿治疗膝骨关节炎疗效及对IL-1β、IL-6、TNF-α、MMP-3、TIMP-1表达水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(1): 163-166.
[31] 潘化平, 冯慧, 陈攻, 等. 运动方式对膝关节骨性关节炎患者运动功能及关节液中NO、MMPs-9水平影响的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(9): 960-963.
[32] 郭忠才, 安维新, 张爱民. 膝关节骨性关节炎的治疗进展[J]. 亚洲临床医学杂志, 2020, 3(2): 81.
[33] 王海坤, 韩代书. Toll样受体(TLRs)的信号转导与免疫调节[J]. 生物化学与生物物理进展, 2006, 33(9): 820-827.
[34] 陈洁, 姜虹. TLR4信号通路与炎性反应[J]. 医学综述, 2009, 15(19): 2902-2904.
[35] ZHU W C, YANG X H, LIU S J, et al. Lentivirus-based shRNA of caspase-3 gene silencing inhibits chondrocyte apoptosis and delays the progression of surgically induced osteoarthritis[J]. Biotechnol J, 2024, 19(1): e2300031.
[36] YOULE R J, STRASSER A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008, 9(1): 47-59.
[37] CHIPUK J E, MOLDOVEANU T, LLAMBI F, et al. The BCL-2 family reunion[J]. Mol Cell, 2010, 37(3): 299-310.
[38] LEBER B, LIN J L, ANDREWS D W. Embedded together: the life and death consequences of interaction of the BCL-2 family with membranes[J]. Apoptosis, 2007, 12(5): 897-911.
[39] CLIFTON L A, UL MUSHTAQ A, ÅDEN J, et al. Insight into Bcl-2 proteins' functioning at mitochondrial membrane level[J]. Biophys J, 2023, 122(3): 232a.
[40] SHLYKOVA O, IZMAILOVA O, KABALIEI A, et al. PPARG stimulation restored lung mRNA expression of core clock, inflammation- and metabolism-related genes disrupted by reversed feeding in male mice[J]. Physiol Rep, 2023, 11(17): e15823.
[41] SEN R, BALTIMORE D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences[J]. Cell, 1986, 46(5): 705-716.
[42] 杨雷, 邓进, 邓志红. NFkB及其基因多态性与炎症及肿瘤关系的研究进展[J]. 贵州医药, 2016, 40(10): 1098-1100.
[43] KOC A, BATAR B, CELIK O, et al. Polymorphism of the *NFKB*1 affects the serum inflammatory levels of IL-6 in Hashimoto thyroiditis in a Turkish population[J]. Immunobiology, 2014, 219(7): 531-536.
[44] 李达. TNF-α在深静脉血栓形成中的作用及其机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2020.
[45] 简翔宇. 单核巨噬细胞锚定肿瘤细胞CD90蛋白携带其向炎症区域转移[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
[46] 尤志欢, 梁小洁, 王文平, 等. lnc-MRGPRF-6:1对动脉粥样硬化中巨噬细胞脂质代谢的影响[J]. 心脏杂志, 2023, 35(5): 517-522, 534.

(收稿日期:2024-08-08　修回日期:2024-11-26)