

基于网络药理学和分子对接探讨中药丹参治疗股骨头坏死的作用机制

陈泽禹¹, 梁洪英², 罗世英³, 张怡婷¹, 陈艳^{2*} (广东医科大学 1. 第一临床医学院; 2. 广东省天然药物研究与开发重点实验室; 3. 药理教研室, 广东湛江 524023)

摘要: **目的** 利用网络药理学和分子对接探讨中药丹参治疗股骨头坏死(ONFH)的作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库和分析平台TCMSP筛选丹参有效活性成分及作用靶点, OMIM、GeneCards、NCBI和DisGeNET数据库收集ONFH疾病靶点。利用Jevnn获取丹参与ONFH交集靶点, 并进行GO和KEGG富集分析, 利用Cytoscape软件绘出“成分-靶点-疾病”的网络图, 最后对药物核心成分与交集靶点进行分子对接验证。**结果** 筛选出丹参与ONFH的交集靶点有74个, 包括EZH2、CYP19A1、EGFR、PTPN6、OPRM1等。丹参抗ONFH核心成分有19个, 包括木犀草素、紫丹参素C、异丹参酮II、丹参酮IIA等; 存在潜在调控通路共237个, 主要为AGE/RAGE、流体剪切应力、动脉粥样硬化、TNF等信号通路。分子对接显示丹参酮IIA、木犀草素与EZH2之间有结合活性, 丹参酮IIA、木犀草素与EGFR之间有强烈的结合活性。**结论** 丹参可以通过多个成分、多个靶点途径发挥治疗ONFH的作用, 主要与促血管内皮增殖、影响骨细胞分化及调节血流动力学等机制有关。

关键词: 丹参; 股骨头坏死; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R 285

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 06-0039-08

Action mechanism of *Salvia miltiorrhiza* in femoral head necrosis based on network pharmacology and molecular docking

CHEN Ze-yu¹, LIANG Hong-ying², LUO Shi-ying³, ZHANG Yi-ting¹, CHEN yan^{2*} (1. First Clinical Medical College; 2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Natural Medicine Research and Development; 3. Department of Pharmacology; Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: **Objective** To explore the action mechanism of *Salvia miltiorrhiza* (Sm) in osteonecrosis of femoral head (ONFH) using network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active components and targets of Sm were screened by TCMSP, while disease targets of ONFH were collected by OMIM, GeneCards, NCBI and DisGeNET databases. The intersection targets between Sm and ONFH were analyzed by Jevnn, GO and KEGG. The network diagram of “component-target-disease” was drawn by Cytoscape software, and the core components and intersection targets were verified by molecular docking. **Results** Seventy-four intersecting targets between Sm and ONFH were screened, mainly including EZH2, CYP19A1, EGFR, PTPN6 and OPRM1. There were 19 core components of Sm against ONFH, such as luteolin, salvianolic acid C, isotanshinone II, tanshinone IIA, etc. of 237 potential regulatory pathways, AGE/RAGE, fluid shear stress, atherosclerosis, and TNF were most common. Molecular docking showed that tanshinone IIA and luteolin had potential binding activities with EZH2 and EGFR. **Conclusion** Sm can play a role in ONFH through multiple components and targets, which may be mainly related to vascular endothelial proliferation, osteocyte differentiation and hemodynamics.

Key words: *Salvia miltiorrhiza*; femoral head necrosis; network pharmacology

股骨头坏死(ONFH)是一种骨科常见的慢性难治性疾病, 是股骨头的缺血性坏死导致股骨头结构改变、塌陷和关节功能障碍。临床资料显示长期使用糖

皮质激素^[1]、酗酒以及骨质疏松诱发导致的非创伤性ONFH已经成为ONFH最常见的病因^[2-3]。目前中国ONFH患者人数有500万~750万, 每年新增7万~15

收稿日期: 2023-05-31

基金项目: 湛江市非资助科技攻关计划项目(2021B01412), 广东医科大学青年培育基金项目(GDMUQ2022019), 广东省自然科学基金项目(2018A030313390), 广东医科大学创新实验项目(GDMU2022256)

作者简介: 陈泽禹(2001-), 男, 在读本科生, E-mail: 2513433675@QQ.com

通信作者: 陈艳(1973-), 女, 副研究员, E-mail: chenyan8182@163.com

万^[4],该病发展到晚期只能进行髋关节置换,致残率非常高。2019年中华中医药学会颁布的权威报告将ONFH分为“三期四型”,即早、中、晚期,气滞血瘀型、痰瘀阻络型、经脉痹阻型和肝肾阴虚型^[5]。早期以气血不畅、气滞血瘀为主,被称之为“骨痹”;中期则以髓减骨枯、筋骨痿软为主,被称之为“骨痿”;晚期因股骨头出现塌陷、缺陷,称之为“骨蚀”。早中期以“瘀”为主,因此首先考虑“活血通络”之法^[6-7]。而在中药活血化瘀方中,丹参的出现频率在一半以上,是治疗ONFH的一个重要的组方药物。丹参为唇形科鼠尾草属植物丹参的干燥根和根茎。2020版《中华人民共和国药典》记载丹参有活血、补血、舒筋活络等功效。现已证明,丹参主要通过疏通股骨头微循环和改善血液黏滞状态,促进血管新生,并且促进成骨分化,抑制骨细胞凋亡等作用治疗ONFH^[7]。但是丹参及其有效成分发挥抗ONFH作用的分子机制仍未完全阐明。因此,本研究通过网络药理学及分子对接方法进行验证,结合前期丹参有效成分丹参酚酸B干预激素性关节软骨损伤及血管生成因子表达的动物体内实验结果,探讨丹参有效成分抗ONFH的具体的分子机制。

1 材料和方法

数据库网址及软件:TCMSP数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>),SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>),SEA数据库(<https://sea.bksslabs.org/>),OMIM数据库(<https://www.omim.org/>),DisGeNET(<https://www.disgenet.org/home/>),NCBI数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>),GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>),Pubchem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>),STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>),Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>),微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>),jevn网站(<http://jevn.toulouse.inra.fr/app/example.html>),Cytoscape软件(<https://cytoscape.org/>),科研者之家(www.home-for-researchers.com)。

1.1 丹参有效成分和靶点的规范化和筛选

登录中药系统药理学数据库和分析平台TCMSP(Traditional Chinese Medicine Database and Analysis Platform),以“丹参”为关键词搜索相关的有效成分,设置生物利用度OB(Oral bioavailability)≥30%,是类药性DL(drug-likeness)≥0.18,同时查阅文献补录了部分有效成分包括“丹参素、丹酚酸a”,利用Pubchem数据库获取每个成分的smile号,在SEA数据库中筛

选出probability>0的靶点,在SwissTargetPrediction数据库筛选出物种为“HUMAN”的靶点。由于靶点信息来源不同,需要将靶点名规范化,通过Uniprot数据库,将物种设置为HUMAN,转化为标准名称(symbol),并对上述3个数据库得到的靶点进行筛重整合。

1.2 股骨头坏死有效靶点的筛选

以ONFH(osteonecrosis of the femoral head)为关键词,分别在OMIM、NCBI、GeneCards、DisGeNET数据库中筛选相关靶点,并将上述靶点进行筛重整合。

1.3 丹参抗股骨头坏死有效靶点的筛选

通过jevn网站,分别输入丹参和股骨头坏死的有效靶点,绘制韦恩图得到丹参与股骨头坏死的交集靶点。

1.4 药物-疾病靶点蛋白相互作用(PPI)网络的构建

将获得的丹参与股骨头坏死的交集靶点输入STRING数据库,选择“Multiple Proteins”,Organisms选择为“Homo sapiens”,结合分数>0.4并选择忽略孤独节点,获得药物-疾病靶点蛋白相互作用网络(PPI),打开Cytoscape软件通过CytoNCA功能按照degree值排序对PPI网络进行优化。

1.5 GO功能注释和KEGG通路富集分析

将交集靶点输入微生信平台,通过平台所拥有的metascape数据库,获得GO功能注释和KEGG通路富集分析的结果。

1.6 疾病-药物-有效成分-靶点相互作用网络的构建

通过Cytoscape软件整合分析丹参的有效成分以及对应的靶点与股骨头坏死疾病共同基因之间的关系,构建疾病-药物-有效成分-靶点相互作用网络。

1.7 评估候选药物对其靶标的亲和力及分析分子对接

打开STRING数据库获得所需蛋白的PDB编号,通过Pubchem数据库获得小分子的CID编号,通过科研者之家平台的Autodock Vina v.1.2.2获得小分子与蛋白的结合姿势和相互作用,并产生每次相互作用的结合能。分子对接的结合能越小,提示活性物质与蛋白质之间结合越牢固,结合能小于-4.25 kcal/mol时表示活性物质与蛋白质之间有结合活性,小于-5.0 kcal/mol时有较好的结合活性,小于-7.0 kcal/mol时有强烈的结合活性^[8]。

2 结果

2.1 丹参活性成分和作用靶点

在TCMSP数据库中根据OB≥30%和DL≥0.18筛选得到符合条件的成分53个,补录成分2个,共获得

活性成分 55 个, 包括木犀草素、紫丹参素 C、异丹参酮 II、丹参酮 IIA、丹酚酸 B 等, 其中丹参酮 IIA 已经被证实通过减少 NF- κ B, 抑制炎症发生从而有效减轻股骨头坏死的损伤同时辅助治疗早期 (I 期)、超早期 (0 期) 股骨头坏死效果明显、可靠, 可以减轻患者的症状, 改善髋关节功能^[9-10]。丹酚酸 B 通过抑制骨 MSCs, 促进成骨分化, 加强骨修复反应速率, 提高骨愈合能力^[11-13]。同时丹参素也能够起到促进成骨分化的作用^[13]。通过对 SEA 数据库和 SwissTargetPrediction 数据库整合筛选, 共获得 755 个靶点, 包括 EZH2、CYP19A1、EGFR、PTPN6、OPRM1 等核心靶点。

2.2 股骨头坏死相关靶点

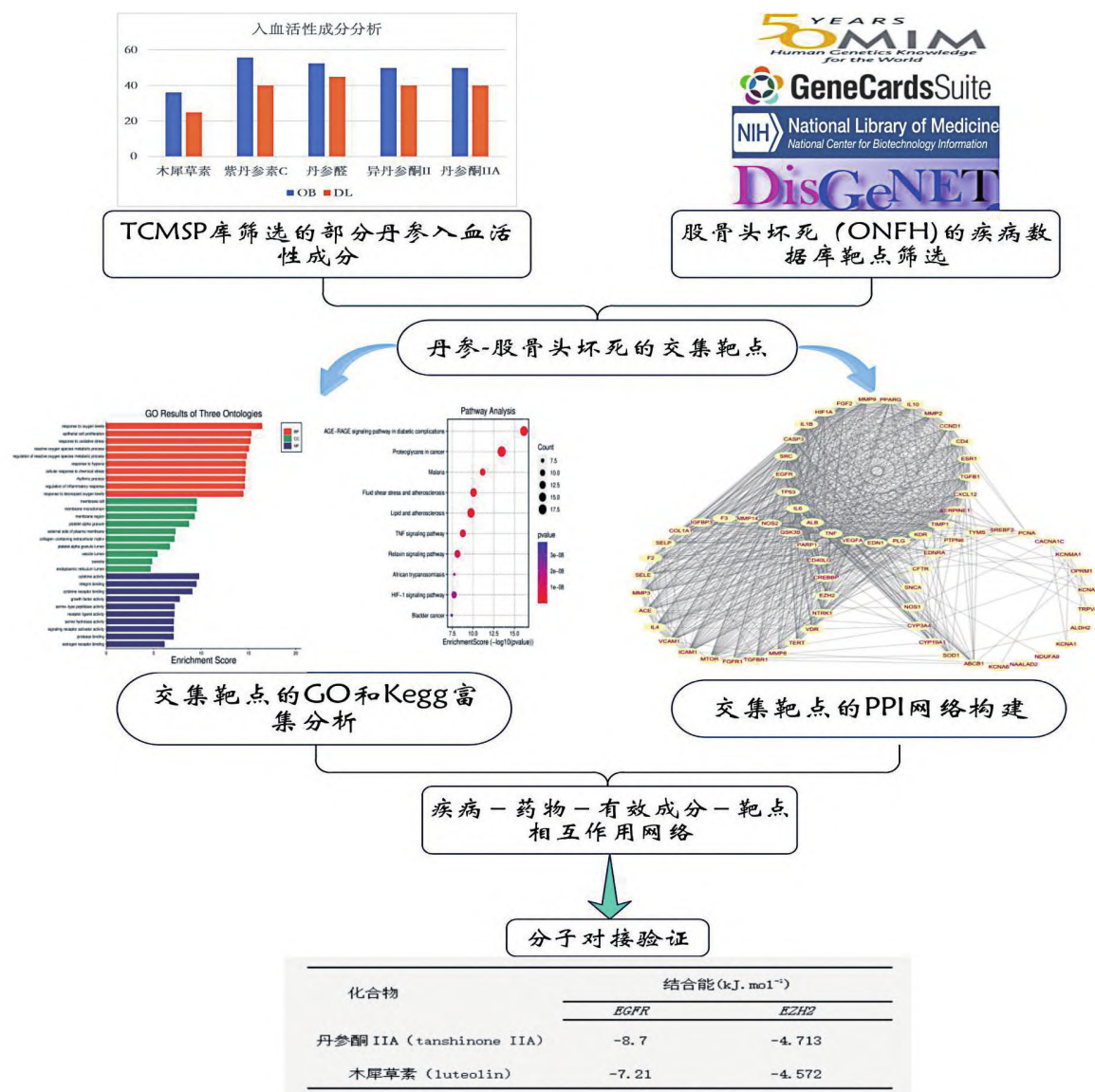
对 OMIM、GeneCards、NCBI 和 DisGeNET 数据库所得靶点进行整合筛选, 共获得疾病靶点 724 个。

2.3 建立丹参与股骨头坏死交集靶点韦恩图

登录 jevnn 网站, 分别输入丹参与 ONFH 的靶点, 韦恩图分析后获得丹参抗 ONFH 的潜在作用靶点共 74 个, 见图 1。

2.4 构建丹参治疗 ONFH 的 PPI 网络

将 74 个交集基因导入 STRING 数据库, 选择结合分数 > 0.4 并忽略孤立节点, 共剔除了 2 个游离靶点, 导出 PPI 网络的 tsv 文件。将 tsv 文件导入 Cytoscape 软件对 PPI 网络可视化, 共得到 72 个节点 (即疾病的可能靶点), 1 910 条边 (靶点与靶点之间存在的相互作用)。将导入的 PPI 网络通过 Cytoscape 软件的 CytoNCA 功能选择为以 “degree” 排序进行优化, 见图 2。优化后的 PPI 网络中间紫底红字为 degree 排名前 16 的靶点, 同时也可能是丹参防治股骨头坏死的核心靶点。



主要活性成分与核心靶点的分子对接结果

图1 丹参治疗股骨头坏死的分子机制分析流程图

2.5 GO和KEGG富集分析

通过微生物平台所拥有的metascape数据库,对交集靶点进行GO和KEGG富集分析,见图2。其中GO富集分析共涉及3660条生物过程(BP),234条细胞组分(CC)以及410条分子功能(MF)。对于富集分析结果,按照Enrichment Score从大到小进行排序,各取排列前10的条目做成三合一柱状图。在生物过程(BP)方面,靶点主要富集在氧气水平反应,上皮细胞增殖,对氧化应激的反应;在细胞组分(CC)方面,靶点主要富集在膜筏、膜微区和膜区;在分子功能(MF)方面,主要涉及细胞因子活性、整合素结合、细胞因子受体结合等。

KEGG富集分析确定237条相关通路,主要包括糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路,癌症中的蛋白聚糖通路、疟疾等。其中,AGE-RAGE信号通路靶点富集度最高,可能为丹参抗股骨头坏死作用关键通

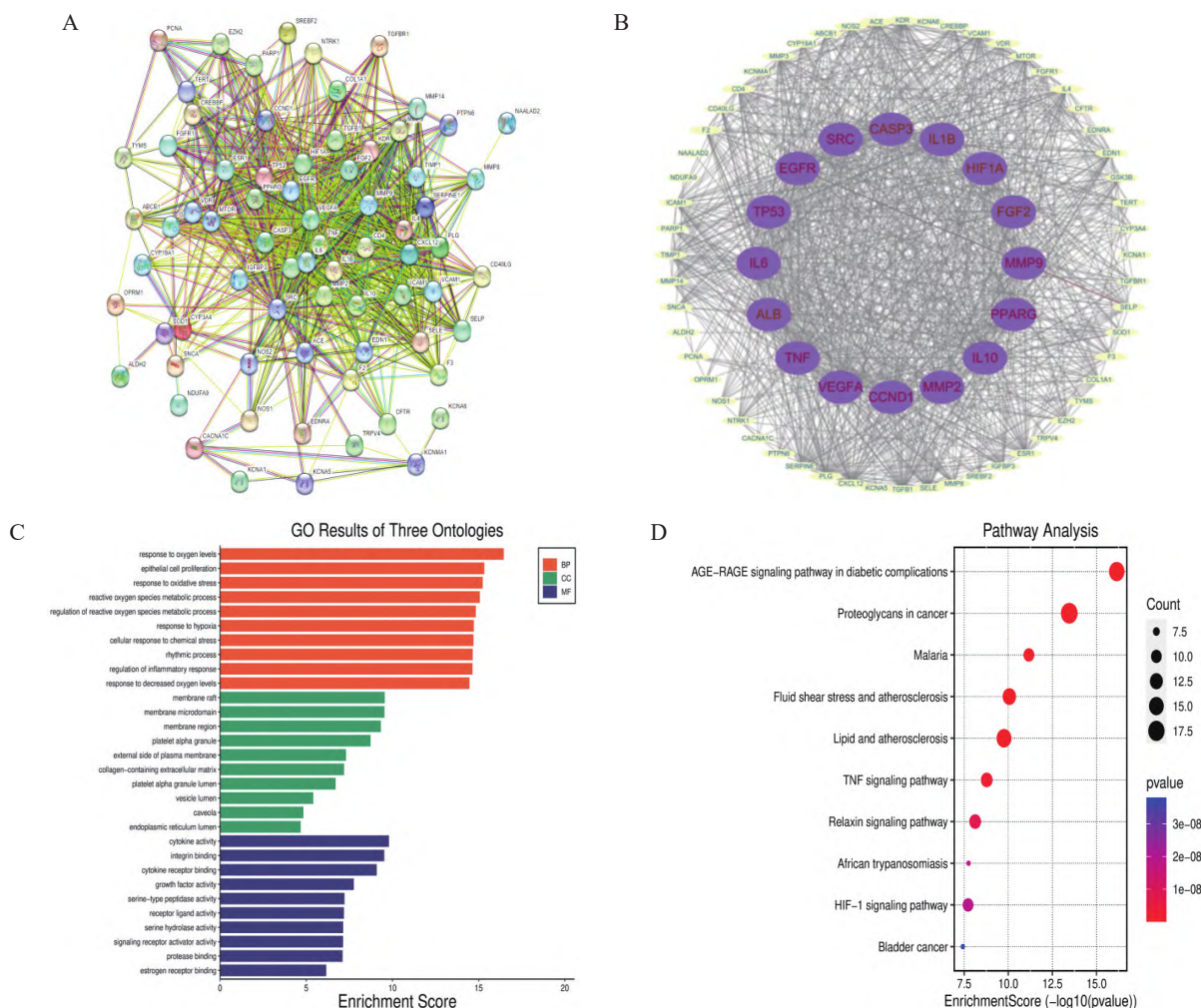
路,见图3。

2.6 疾病-药物-有效成分-靶点相互作用网络

将疾病-药物-有效成分-靶点关系导入Cytoscape中,通过“Network Analyzer”对网络进行分析,选择以“degree”值进行排序,其中正中央黄色倒三角表示药物丹参,橙色圆形代表degree值最高的前15位靶点,绿色菱形代表筛选出的最有可能的活性成分,黄色圆形为其余相关靶点,见图4。

2.7 分子对接结果

通过对疾病-药物-有效成分-靶点相互作用网络的分析,判断出MOL000006(木犀草素)、MOL007154(丹参酮IIA)等成分可能在丹参发挥抗股骨头坏死中起到重要作用;EGFR可能是发挥药效的重要靶点。基于此,本课题组通过科研者之家平台的Autodock Vina v.1.2.2,分别对MOL000006(木犀草素)和EGFR、MOL000006(木犀草素)和EGFR、



A. 基于SRING平台的PPI网络; B. 丹参防治股骨头坏死的PPI网络优化后; C. 丹参治疗ONFH的GO富集分析; D. 丹参治疗ONFH的KEGG富集分析前10条通路

图2 丹参-股骨头坏死PPI网络以及交集靶点的富集分析

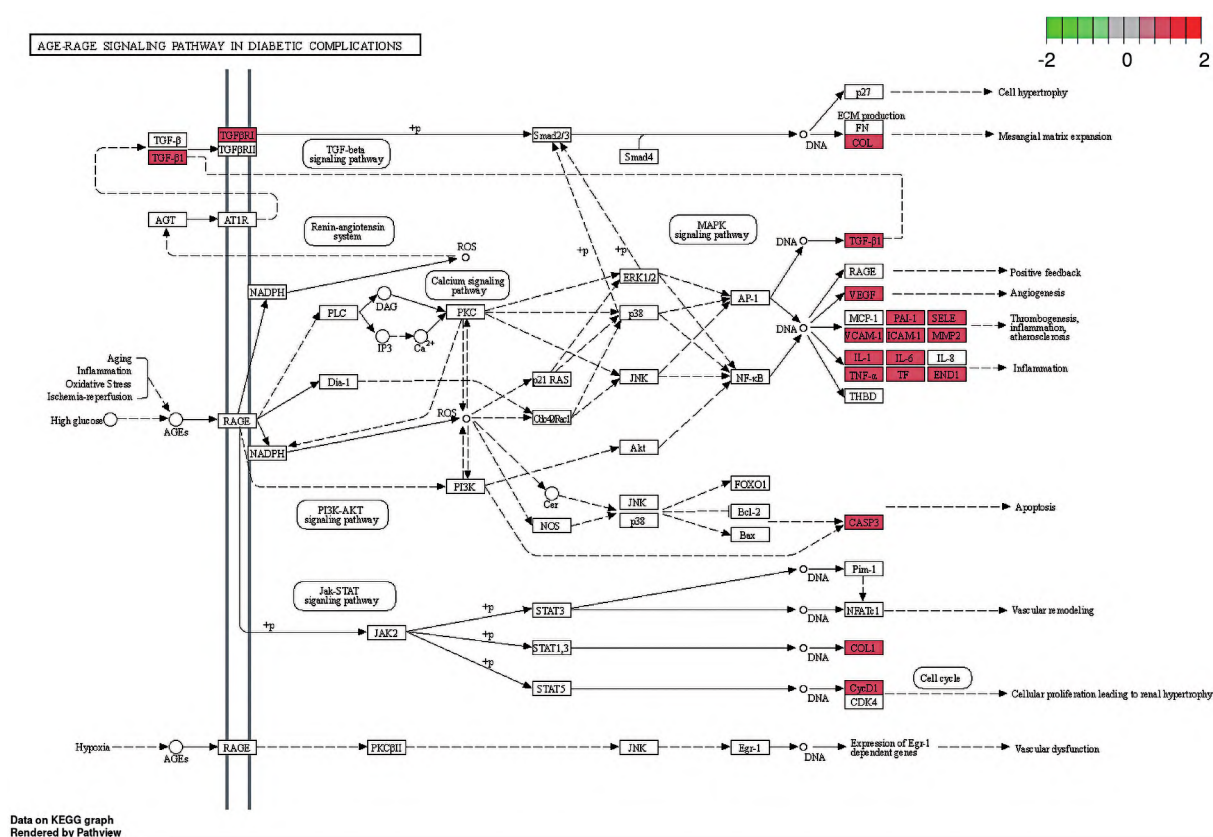


图3 丹参有效成分影响的AGE-RAGE信号

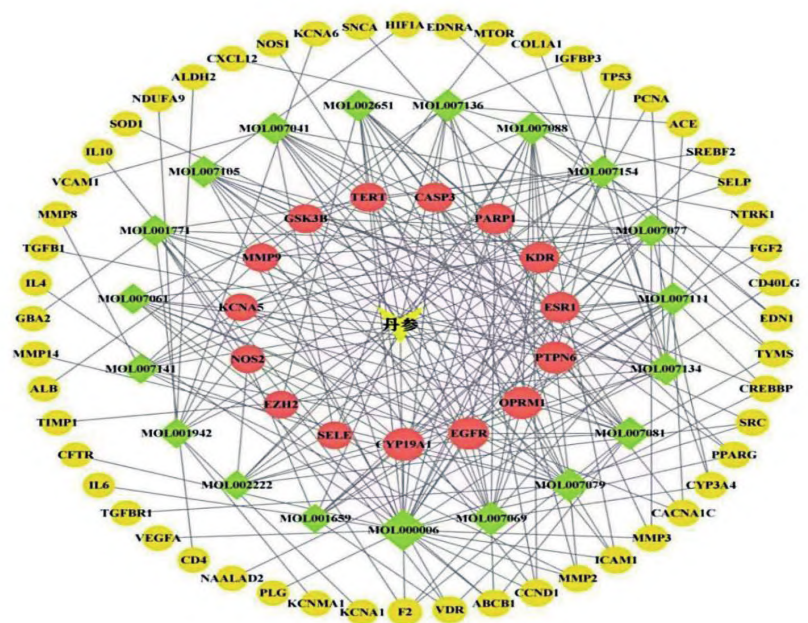
MOL007154 (丹参酮 IIA) 和 EZH2, MOL007154 (丹参酮 IIA) 和 EGFR 这 4 组进行模拟对接并通过结合能来评估对接结果。对接结果显示: 丹参酮 IIA 与 EZH2 的结合能为 -4.713 , 丹参酮 IIA 和 EGFR 的结合能为 -8.7 , 木犀草素和 EZH2 的结合能为 -4.572 , 木犀草素和 EGFR 的结合能为 -7.21 。这表明丹参酮 IIA、木犀草素与 EZH2 有结合活性, 丹参酮 IIA、木犀草素与 EGFR 有强烈的结合活性, 见图 4。

3 讨论

ONFH 的中医病机是人体正气不足、外邪侵袭, 致使髓部气滞血瘀、经脉痹阻, 而久病伤肾, 肾亏累及肝脏, 肝肾不足, 新骨生化无源, 最终导致股骨头塌陷。西医则认为, ONFH 的发病机制有血管外压增高学说、血管栓塞学说、二次碰撞学说(二种因素共同作用)、脂肪代谢紊乱学说等。大多数患者在起病初期表现为活动时疼痛, 随着病情发展, 逐渐出现关节活动障碍、跛行和剧烈关节疼痛。股骨头坏死如不能早期及时诊断和介入治疗, 易发展为股骨头塌陷或严重的骨性关节炎, 最终需要行髋关节置换术, 因此有效及时的早期治疗是挽救股骨头坏死的重要渠道^[14]。治疗早中期 ONFH 的重点是活血化瘀、改善微循环, 丹参就是

在活血化瘀药组方中最常使用的药物。虽然丹参治疗 ONFH 的临床应用已有较长的时间, 但是由于其化学成分多, 作用靶点多, 且 ONFH 疾病本身的发病机制复杂, 存在多种学说, 因此丹参抗 ONFH 的作用机制仍未完全阐明。中药网络药理学强调从系统层次和分子水平揭示中药方剂的作用机制, 是一种很好的促进中药研究模式转向“网络靶标、多成分药物”的新方法^[15]。因此, 本研究通过网络药理学结合分子对接的方法, 探讨丹参有效成分治疗 ONFH 的分子机制。

丹参含有多种化学成分, 主要分为脂溶性成分和水溶性成分两大类, 此外还有含氮类化合物、内酯类化合物, 以及多糖、黄酮、甾体、三萜等成分。丹参脂溶性成分主要为丹参酮类化合物, 属于对光不稳定的二萜类, 主要包括丹参酮 IIA、隐丹参酮、二氢丹参酮、丹参酮 I 等^[16-17]。有研究认为, 水溶性主要成分为酚酸类物质, 主要有原儿茶醛、丹酚酸 A~J、丹参素、迷迭香酸、紫草酸、咖啡酸、四甲基丹酚酸 F、异丹酚酸 C 等。丹参脂溶性成分至少分离出 60 多种化合物, 丹参酮型萜类化合物至少 70 种, 而水溶性成分已经分离出约 50 种化合物, 包括至少 20 种酚酸类化合物^[7]。有研究证明复方丹参体内入血成分达 43 个^[18]。本研究经网络药理学方法筛选出丹参有效入血活性成分 55 个, 与



正中央黄色倒三角表示药物丹参,橙色圆形代表degree值最高的前15位靶点,绿色菱形代表筛选出的最有可能的活性成分,黄色圆形为其余相关靶点

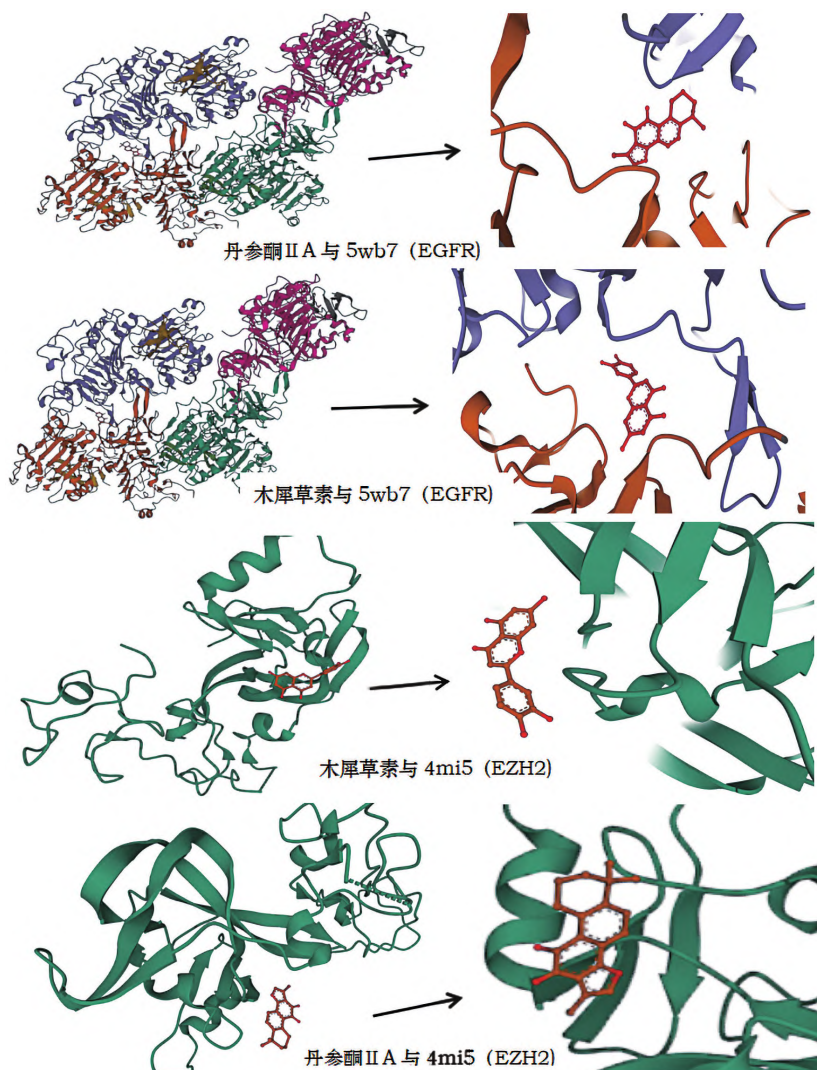


图4 丹参治疗ONFH的疾病-药物-有效成分-靶点相互作用网络及核心成分与核心靶点的分子对接图

ONFH的交集靶点 74 个,与阎博昭等^[19]的结果(丹参有效入血活性成分为 65 个,与 ONFH 的交集靶点 75 个)非常接近,其最终的“活性成分-靶点”网络分析显示丹酚酸、鼠尾酮、次丹参酮、毛地黄黄酮、黄芩苷等有效成分作用于基质金属蛋白酶(MMP2)、核受体辅激活因子 2(NCOA2,也称 SRC2)、白细胞介素(IL-2)等靶点,通过 Wnt 信号、低氧诱导因子(HIF1)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、核因子 κ B(NF- κ B)、Notch 信号、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K-Akt)等通道发挥治疗 ONFH 的作用。MMP2、IL-2 被认为与新生血管形成有一定的关系,NCOA2 与 Wnt/ β -catenin 和 NF- κ B 的活化状态相关。Wnt 信号、MAPK 通路主要是对成骨细胞增殖、分化的影响,而 Notch 信号、NF- κ B、PI3K-Akt 通路对破骨细胞分化、生成及功能有密切关系,HIF1 调控骨形成及血管生成。总之,丹参有效成分不但影响成骨细胞与破骨细胞的细胞生理过程,而且通过调节免疫和炎症反应干扰和影响骨微环境,以控制 ONFH 发展。

本次研究结果显示:木犀草素、丹参酮 IIA、异丹参酮 II、紫丹参素 C 等为抗 ONFH 核心有效成分,关键靶点是 Zeste 增强子同源物 2(EZH2)、细胞色素 P450 芳香化酶(CYP19A1)、表皮生长因子受体(EGFR)、非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 6(PTPN6)、黏液型阿片样受体(OPRM1)、MMP 等,除了 HIF1、MAPK 及 PI3K-Akt 通路,还发现富集程度更高的流体剪切应力与动脉粥样硬化、肿瘤坏死因子、晚期糖基化产物/晚期糖基化终末产物受体(AGE/RAGE)等通路也参与丹参抗 ONFH 的机制。木犀草素最初是从木犀草科木犀草属草本植物木犀草中提取到的天然黄酮类化合物,在多种天然药材中都可分离得到,有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗过敏、降尿酸等药理作用。木犀草素作为丹参的有效成分之一,其作用越来越受到关注。有多项研究认为木犀草素可能是干预微循环障碍、癌细胞增殖及缺血性脑卒中的核心成分^[20-21]。还有研究认为,木犀草素可能通过激活 PI3K/AKT 通路改善绝经后骨质疏松现象,从而可能在骨质疏松导致的 ONFH 中发挥作用。进一步研究表明,木犀草素能够潜在降低 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎性小体活化^[22],增强 OPG 蛋白的表达^[23],从而在激素性 ONFH 中发挥骨关节保护的作用。丹参主要脂溶性活性成分丹参酮及水溶性成分丹参素、丹酚酸类在抗缺血-再灌注引起的心肌损伤、抗心肌梗死、抗动脉粥样硬化、抗高血脂、抗高血压、扩张血管、保护血管内皮细胞

等方面的作用,是丹参最早用于心血管病治疗的物质基础^[24]。之后丹参酮及丹酚酸的其他作用被广泛研究,已经有学者报道了丹参酮 IIA 对 ONFH 的干预作用^[9]。丹参酮 IIA 能够促进成骨细胞的增殖,减少成骨细胞的凋亡^[25]同时具有减少 NF- κ B,抑制炎症反应的作用,从而有效减轻股骨头坏死损害。本课题组前期也已证实丹酚酸 B 通过促骨髓干细胞成骨分化,减少糖皮质激素诱发的骨量丢失^[26-27]。

通过对“疾病-药物-有效成分-靶点相互作用网络”图的分析,预测丹参防治股骨头坏死的核心靶点可能为 EZH2、CYP19A1、EGFR、PTPN6、OPRM1 等。有研究证明通过 EZH2 表达的下调促进成骨分化^[28],从而减少骨质疏松的发生,缓解由骨质疏松诱导的股骨头坏死。CYP19A1 基因的多态性可能与骨密度的降低存在关联,可能是影响股骨头坏死的因素之一^[29]。EGFR 通路可以通过诱导 Egr2 的表达,促进骨祖细胞增殖,抑制骨祖细胞凋亡,对抗 ONFH 导致的骨细胞死亡和骨结构改变^[30]。同时 EGFR/血管内皮生长因子(VEGF)通路与血管生成密切相关。PTPN6 与动脉粥样硬化斑块的形成有关,OPRM1 为与疼痛相关的靶点,但目前对于两者与 ONFH 之间的关系尚未有实验证实。本研究还筛选出 3 条新的与丹参治疗 ONFH 相关的通道。血流动力学因素对动脉粥样硬化局灶性起着非常重要的作用,而流动产生的剪切应力是其中的关键因素。Fluid shear stress and atherosclerosis 通路激活将改变血流的动力学状态,诱发缺血性 ONFH。TNF 和其受体激活 NF- κ B 途径及 MAPK 级联反应,影响成骨细胞的分化和凋亡,NF- κ B 途径是影响股骨头坏死的重要因素,MAPK 家族主要包括 ERK、p38 等。研究证明 ERK 的激活可以促进成骨的分化,而 p38 能够促进成骨细胞的功能表达和体内骨矿化^[31],因此 MAPK 级联能够影响成骨细胞的分化和凋亡,对 ONFH 也起到重要作用^[31]。AGE/RAGE 本是在糖尿病并发症发生和发展中的一条重要通道,但它可引起多个细胞内信号通路的激活,包括 NADPH 氧化酶、蛋白激酶 C、NF- κ B 等。NF- κ B 因子的激活不仅能够增加破骨前体细胞的成熟,同时促进破骨细胞的生化,造成骨代谢平衡紊乱,破骨细胞的大量活化最终引起股骨头缺血性坏死。RAGE 可以诱导 PI3K-Akt 依赖的途径,PI3K-Akt 可以促进血管的新生,通过上调 VEGF(血管内皮生长因子)的表达促进血管内皮细胞的增殖与再生,血管的修复可以营养骨细胞,起到治疗缺血性 ONFH 的目的。

综上, 丹参有效成分主要通过调节炎症、改善微循环、促血管生成以及对成骨细胞和破骨细胞分化及功能的影响, 从而发挥抗 ONFH 的作用。虽然筛选核心成分和关键靶点与阎博昭等^[19]的研究有一定差异, 但结论基本相同。且分子对接验证表明丹参酮 IIA、木犀草素与 EZH2 之间有结合活性, 与 EGFR 之间有强烈的结合活性。与阎博昭等^[19]的筛选结果存在差异的原因在于丹参作用的广谱及多样, 且随着现代研究手段的发展, 越来越多的新的丹参化合物、药物靶点和通路被发现。本研究为下一步开展丹参治疗 ONFH 的核心靶点的实验验证提供了理论依据和参考, 也将促进中药丹参治疗 ONFH 机制的进一步研究。

参考文献:

- [1] 黄杰浩, 吴科锋, 曾惠敏. 中药防治激素性骨质疏松致股骨头坏死机制的研究进展[J]. 广东医学院学报, 2013, 31(5): 590-592.
- [2] 惠银银, 刘又斌, 王晶, 等. 非创伤性股骨头坏死病因的研究进展[J]. 中医正骨, 2018, 30(2): 33-36.
- [3] 刘晓琳, 盛加根. 股骨头坏死病因、分类及早期诊断的研究进展[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2011, 10(3): 296-299.
- [4] 农焦, 曾平. TLR4/NF- κ B 信号转导通路在激素性股骨头坏死防治研究中的应用[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1689-1693.
- [5] 孙昭杰, 张宁, 李明阳, 等. 激素性股骨头坏死的中西医治疗进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(6): 105-109.
- [6] 魏勇, 王钢. 减毒增效治疗非创伤性股骨头坏死合并类风湿关节炎经验介绍[J]. 新中医, 2017, 49(7): 157-159.
- [7] 王政春, 张晓峰, 赵军, 等. 丹参治疗股骨头坏死的作用机制概述[J]. 中医药导报, 2021, 27(4): 119-121.
- [8] 吴潇, 谌攀, 吴灏, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨化橘红治疗酒精性肝损伤的潜在作用机制[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(2): 300-307.
- [9] 赵云超, 李晓明, 王恒俊, 等. 丹参酮 2A 治疗股骨头坏死的作用机制研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(7): 1-5.
- [10] 石国君, 郭东辉, 李晓明, 等. 丹参酮 II-a 综合治疗早期及超早期股骨头坏死 30 例临床分析[J]. 承德医学院学报, 2015, 32(4): 301-303.
- [11] XU D H, XU L L, ZHOU C H, et al. Salvianolic acid B promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells through activating ERK signaling pathway[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 51: 1-9.
- [12] LIU Y R, QU S X, MAITZ M F, et al. The effect of the major components of *Salvia Miltiorrhiza* Bunge on bone marrow cells[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 111(3): 573-583.
- [13] 庞婷婷, 崔燎, 刘钰瑜, 等. 丹参素和丹酚酸 B 对骨髓基质干细胞成骨与成脂分化的影响[J]. 广东医学院学报, 2014, 32(1): 4-8.
- [14] 马剑雄, 何伟伟, 赵杰, 等. 股骨头坏死发病机制研究的最新进展[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(27): 4397-4402.
- [15] 李梢, 张博. 中药网络药理学: 理论、方法与应用(英文)[J]. 中国天然药物, 2013, 11(2): 110-120.
- [16] 任越, 霍梦琪, 马婧, 等. 基于系统中药学的丹参组分功效研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(14): 3251-3258.
- [17] 李国, 林小茹, 刘湘, 等. 丹参酮 IIA 和隐丹参酮的药物代谢动力学研究进展[J]. 广东医学院学报, 2014, 32(2): 236-238.
- [18] 吕永海. 复方丹参片血清药物化学及代谢组学研究[D]. 第二军医大学, 2010.
- [19] 阎博昭, 李刚, 许波, 等. 丹参治疗股骨头坏死的分子机制研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(5): 60-66.
- [20] 朱奇. 基于 NF- κ B/NLRP3 信号通路探讨木犀草素对小鼠脊髓损伤的神经保护作用[D]. 中国人民解放军海军军医大学, 2022.
- [21] 赵新然, 王玉娜, 曾倩. 基于 NF- κ B 信号通路探究木犀草素对宫颈癌细胞增殖和凋亡的调控作用[J]. 中医药导报, 2023, 29(6): 22-27.
- [22] 王多贤, 曹林忠, 蒋玮, 等. 激素性股骨头坏死中的炎症小体激活与细胞焦亡[J]. 生命的化学, 2021, 41(8): 1733-1739.
- [23] 刘杨, 吕冰清, 吴玉梅, 等. 木犀草素抑制类风湿关节炎大鼠 NLRP3 炎症小体活化增强关节骨保护作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 513-516.
- [24] 杨艳, 韦炎龙, 方峰. 丹参中活性成分在心血管疾病中的研究进展[J]. 中医临床研究, 2020, 12(21): 37-40.
- [25] 叶茂, 郑勇, 刘艳西, 等. 丹参酮 IIA 对成骨细胞增殖的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2016, 30(6): 461-463.
- [26] LUO S Y, CHEN J F, ZHONG Z G, et al. Salvianolic acid B stimulates osteogenesis in dexamethasone-treated zebrafish larvae[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(10): 1370-1380.
- [27] ZHANG X L, ZOU L Y, LI J, et al. Salvianolic acid B and danshensu induce osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal stem cells by upregulating the nitric oxide pathway[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(4): 2779-2788.
- [28] DUDAKOVIC A, SAMSONRAJ R M, PARADISE C R, et al. Inhibition of the epigenetic suppressor EZH2 primes osteogenic differentiation mediated by BMP2[J]. J Biol Chem, 2020, 295(23): 7877-7893.
- [29] 马华静. CYP19A1 rs700518 的基因多态性对骨密度及骨质疏松症风险影响的 Meta 分析[D]. 大理: 大理大学, 2019.
- [30] 兰生辉. EGFR 信号通路通过 Egr2 促进骨祖细胞增殖并抑制骨祖细胞凋亡的实验性研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- [31] 王志洲, 邹德宝, 石威, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨淫羊藿苷经 MAPK 信号通路防治激素性股骨头坏死的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(10): 1749-1756.

(责任编辑: 林加西)