

·专题·

基于网络药理学方法探讨桃红四物汤防治 股骨头坏死的潜在分子机制

倪 杰¹, 徐 晶¹, 蒋 涛²

(1.南京中医药大学,江苏 南京 210023;

2.南京中医药大学附属常州市中医医院,江苏 常州 213003)

摘要:目的 运用网络药理学的方法,探索桃红四物汤防治股骨头坏死的可能分子机制,为基础实验研究提供新方向。方法 通过 TCMSF 平台获取桃红四物汤的相关活性成分及作用靶点;从 GeneCards 以及 OMIM 数据库获取与股骨头坏死相关的靶点基因,两者的交集即为桃红四物汤-股骨头坏死疾病交集基因。采用 STRING 平台构建靶标基因蛋白互作网络 (PPI);利用 Cytoscape3.7.1 软件构建桃红四物汤-靶标-疾病调控网络,筛选核心靶点基因;最后对交集靶点进行 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析,统计桃红四物汤-股骨头坏死共同靶标的可能作用机制及相关信号通路。**结果** 通过筛选得到桃红四物汤的 69 个有效成分和 160 个作用靶点,从 GeneCards 以及 OMIM 数据库筛选得到股骨头坏死相关靶点基因 245 个,取其交集得到桃红四物汤-股骨头坏死疾病交集基因 39 个。筛选后得到核心靶点基因 21 个,并推断其作用机制可能与糖尿病并发症的晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体信号通路、白介素-17 信号通路、低氧诱导因子-1 信号通路、松弛肽信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路等有关,且白介素-6 基因、血管内皮生长因子 A 基因、表皮生长因子受体基因、基质金属蛋白酶基因可能起到关键性作用。**结论** 多通路、多靶点共同作用是桃红四物汤防治股骨头坏死的一大特点。

关键词:桃红四物汤;股骨头坏死;网络药理学;靶点基因;信号通路

中图分类号:R683

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.03.001

文章编号:1006-1959(2022)03-0001-08

The Mechanism of Taohong Siwu Decoction in the Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head Based on Network Pharmacology

NI Jie¹, XU Jing¹, JIANG Tao²

(1.Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210023,Jiangsu,China;

2.Changzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine,
Changzhou 213003,Jiangsu,China)

Abstract: Objective To explore the possible molecular mechanism of Taohong Siwu decoction in preventing and treating femoral head necrosis by network pharmacology, and to provide a new direction for basic experimental research.**Methods** The related active ingredients and targets of Taohong Siwu decoction were obtained by TCMSF platform. The target genes related to femoral head necrosis were obtained from GeneCards and OMIM databases, and the intersection of the two was the intersection gene of Taohong Siwu decoction and femoral head necrosis disease. Target gene protein interaction network (PPI) was constructed by STRING platform. Cytoscape 3.7.1 software was used to construct Taohong Siwu decoction-target-disease regulatory network and screen the core target genes. Finally, GO function enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis of intersection targets were carried out, and the possible mechanism and related signaling pathways of Taohong Siwu decoction-femoral head necrosis common target were counted.**Results** A total of 69 effective components and 160 action targets of Taohong Siwu decoction were obtained by screening, and 245 target genes related to femoral head necrosis were obtained from GeneCards and OMIM database, and 39 intersection genes of Taohong Siwu decoction and femoral head necrosis disease were obtained by intersection. Twenty-one core target genes were obtained after screening, and it was speculated that the mechanism of action might be related to the receptor signaling pathway of late glycosylation product-late glycosylation end product, interleukin 17 signaling pathway, hypoxia-inducible factor-1 signaling pathway, relaxation peptide signaling pathway, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway and diabetic complications, and interleukin-6 gene, vascular endothelial growth factor A gene, epidermal growth factor receptor gene, and matrix metalloproteinases gene might play a key role.**Conclusion** The combined action of multiple pathways and multiple targets is a major feature of Taohong Siwu decoction in the prevention and treatment of femoral head necrosis.

Key words: Taohong Siwu decoction; Osteonecrosis of the femoral head; Network pharmacology; Target genes; Signal pathway

股骨头坏死 (osteonecrosis of the femoral head) 是一种骨科常见慢性病,是指股骨头血供受损或中断,导致骨髓成分及骨细胞死亡,随后发生修复,继而导致股骨头结构改变,甚至塌陷的一系列病理改变和临床表现^[1]。该疾病致残率高,给患者带来极大

的经济和心理负担,严重影响患者的生活质量。随着现代手术技术的发展,股骨头置换术以及全髋关节置换术日益成熟,为大部分老年股骨头坏死患者带来了福音,但由于人工关节使用寿命有限,青壮年患者往往需要慎重考虑。目前临床提倡根据股骨头坏死的程度分别施治,早期股骨头坏死可采取药物治疗的方式,西药主要是发挥抗凝、促纤溶、扩血管、调整破骨和成骨速率等作用,代表药物有磷酸盐类、低分子肝素等,但长时间使用存在的副作用不容忽

作者简介:倪杰(1996.1-),男,江苏淮安人,硕士研究生,主要从事脊柱与关节损伤的研究

通讯作者:蒋涛(1980.1-),男,江苏常州人,博士,主任中医师,主要从事脊柱与关节重建、微创的研究

视。中医药疗法副作用小,因而有着极好的应用前景。股骨头坏死属中医学“骨蚀”“骨痹”“骨萎”的范畴。现代中医对股骨头坏死的辨证分型中,气滞血瘀证居于首位,因血为气之母,气为血之帅,气滞则血行不畅,久则瘀阻血脉,气血凝滞不通,不能濡养筋骨,则发此病,故行气活血为治本病第一大法。桃红四物汤首见于《医宗金鉴·妇科心法要诀》,是活血化瘀的代表方剂,因其是在四物汤的基础上加入桃仁、红花,故名桃红四物汤。该方既补血养血,又活血行血,是防治气滞血瘀型股骨头坏死的首选方^[2]。多项研究表明^[3-6],桃红四物汤防治股骨头坏死的疗效确切,但具体作用机制尚不明确。网络药理学是依托网络平台,使用最新的研究数据和成果,从细胞分子层面对药物作用于疾病的机制、过程以及相关通路进行研究的新型学科。基于此,本研究利用网络药理学的方法对桃红四物汤防治早期股骨头坏死的可能作用机制进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源 研究中使用的数据库及软件:中药系统药理学数据库和分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform,TCMSP)、人类基因数据库(The Human Gene Database, GeneCards)、在线人类孟德尔遗传数据系统(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)、STRING平台、Cytoscape软件、R语言软件、Perl软件。

1.2 桃红四物汤有效成分库及靶基因库构建 登录TCMSP数据库,分别以“桃仁”“红花”“熟地黄”“当归”“芍药”“川芎”检索药物所含的有效成分,并进行初步筛选,条件为:口服生物利用度(OB)>30%,生物类药性(DL)>0.18,构建桃红四物汤的有效成分库。同时,通过TCMSP数据库查询桃红四物汤有效成分的作用靶点,并通过Perl软件构建靶基因库。

1.3 股骨头坏死靶基因库构建 以“Osteonecrosis of the Femoral Head”为关键词,分别检索GeneCards及OMIM数据库,合并所查得的有关股骨头坏死的靶基因,筛选并构建股骨头坏死有关靶基因库。

1.4 交集基因库构建 使用R语言软件及Perl软件,获得桃红四物汤靶基因与股骨头坏死靶基因的交集基因,并绘制Venn图,筛选桃红四物汤-股骨头坏死共同靶点基因。

1.5 蛋白互作网络(PPI)构建及核心靶点基因筛选 将通过上述步骤得到的桃红四物汤-股骨头坏死疾病交集基因输入“STRING”数据库,选择“Multiple Proteins Search”,限定物种为“Homo sapiens”,保存下载TSV格式的分析结果,绘制PPI图,并通过R语言计算每个靶点基因的度值(即靶点基因之间的

相互连接数目),取大于平均度值的靶基因为核心靶基因。

1.6 药物成分-靶基因-疾病调控网络的构建 利用Cytoscape软件对STRING网站得到的结果与桃红四物汤有效成分以及共同靶点基因进行分析,构建药物成分-靶基因-疾病调控网络,并对网络图中节点大小及颜色进行调整。

1.7 GO功能富集分析与KEGG通路富集分析 将所得到的桃红四物汤-股骨头坏死共同靶标基因输入提前编写好的R语言程序中,进行分析计算,得出GO功能富集分析与KEGG通路富集分析的结果。

2 结果

2.1 桃红四物汤有效成分库及靶基因库 检索TCMSP数据库后共得到69个有效成分,160个对应靶点。

2.2 股骨头坏死相关基因库 检索GeneCards数据库以及OMIM数据库后共得到245个股骨头坏死相关靶点基因。

2.3 桃红四物汤-股骨头坏死交集基因库 将上述检索得到的160个中药靶点基因与股骨头坏死相关靶点基因取交集,得到39个桃红四物汤-股骨头坏死疾病交集基因,见图1。

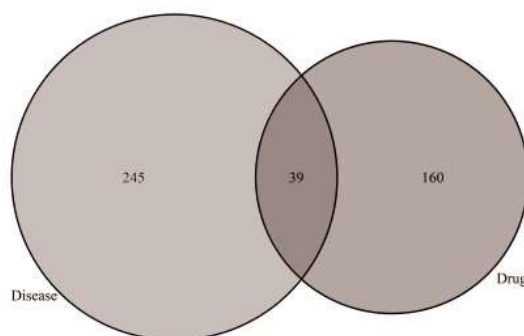


图1 桃红四物汤靶点基因与股骨头坏死靶点基因交集 Venn 图

2.4 PPI网络构建及核心靶点基因筛选 将上述得到的39个桃红四物汤-股骨头坏死疾病交集基因输入STRING数据库,设置相关条件后运行得到靶基因PPI图(图2),同时以大于平均度值为条件,筛选得到21个核心靶点基因,见图3。

2.5 药物成分-靶基因-疾病调控网络 通过Cytoscape软件整合分析中药桃红四物汤的核心有效成分以及对应的药物作用靶标基因与股骨头坏死疾病共同基因之间的关系,构成桃红四物汤-靶基因-股骨头坏死疾病调控网络,见图4。

2.6 GO功能富集分析与KEGG通路富集分析 GO功能富集分析显示,桃红四物汤防治股骨头坏死的核心靶基因的GO功能主要涉及细胞因子活性、DNA结合转录因子结合、核激素受体结合、雌激素

受体结合、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合、细胞因子受体结合、激素受体结合、核受体结合、生长因子受体结合等,见图 5、图 6。KEGG 通路富集分析显示,桃红四物汤防治股骨头坏死的核心靶基因潜在通路共筛选得到 94 条富集通路,主要涉及糖尿病并发症的晚期糖基化终末产物(ad-

vanced glycation end products,AGE)-晚期糖基化终末产物受体(receptor for AGE,RAGE)信号通路、白介素(interleukin,IL)-17 信号通路、低氧诱导因子(HIF)-1 信号通路、松弛肽信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B,PI3K/Akt)信号通路等,见图 7、图 8。

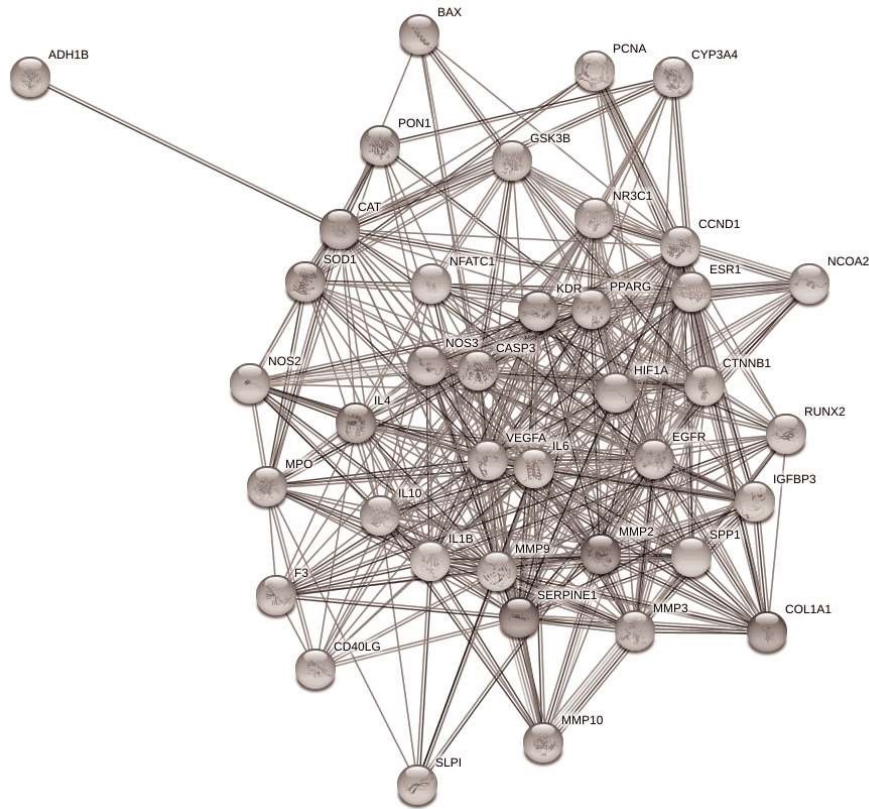


图 2 桃红四物汤防治股骨头坏死靶基因 PPI 图

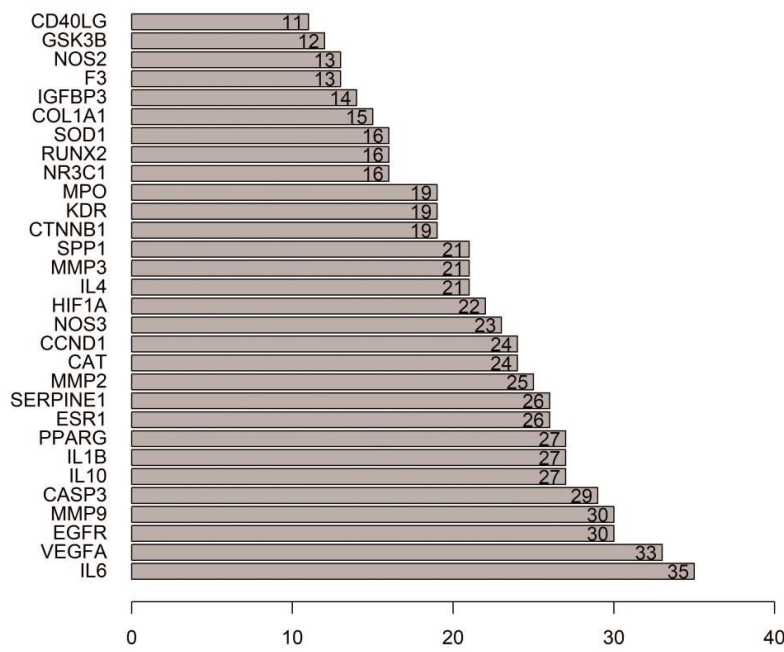


图 3 蛋白互作核心靶点条图

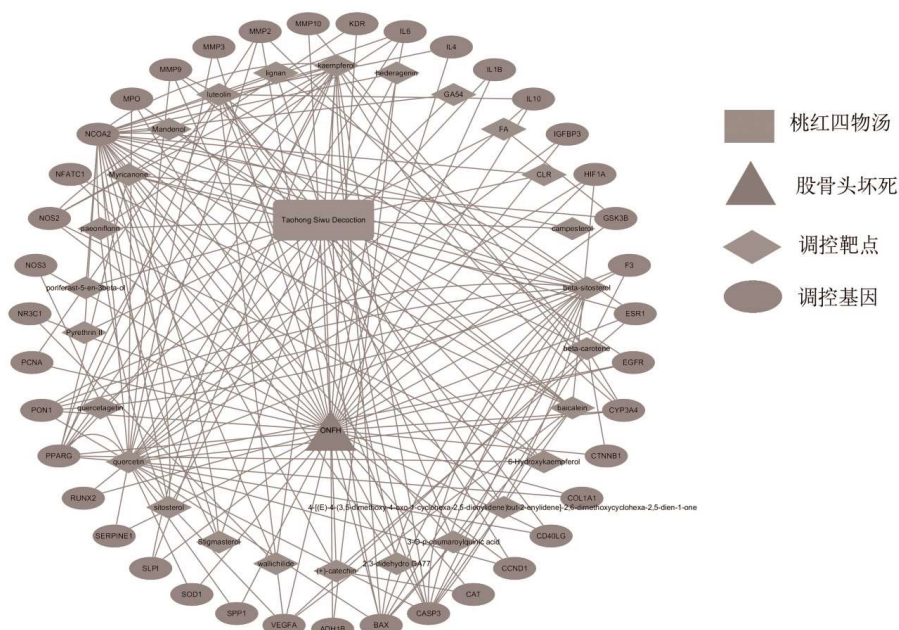


图 4 桃红四物汤-靶基因-股骨头坏死疾病调控网络

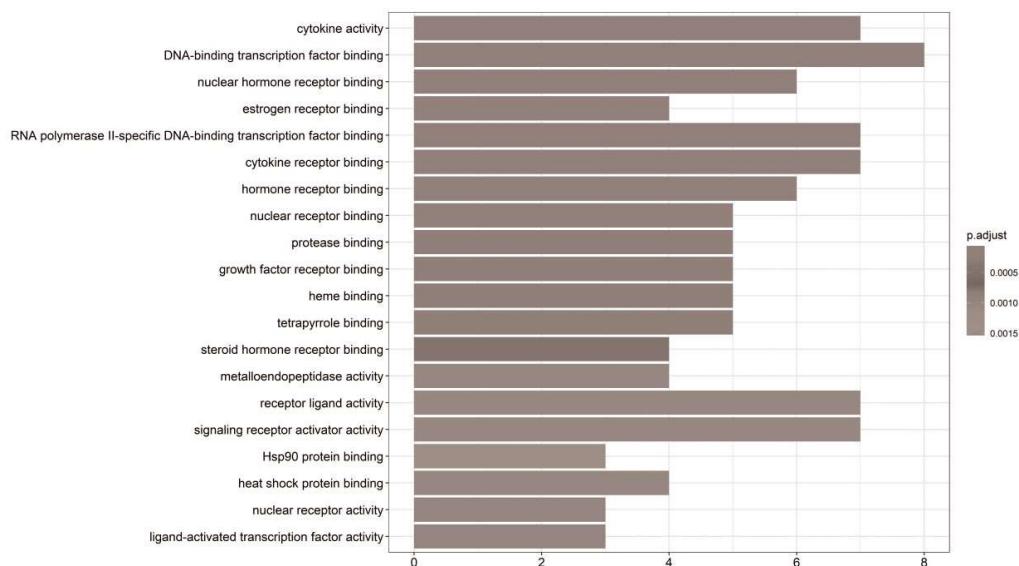


图 5 GO 基因本体论分析柱状图

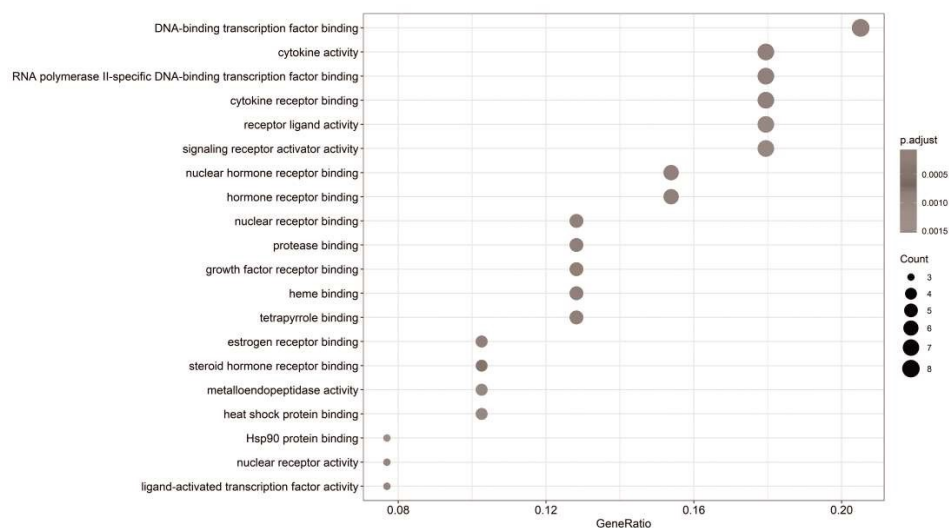


图 6 GO 基因本体论分析气泡图

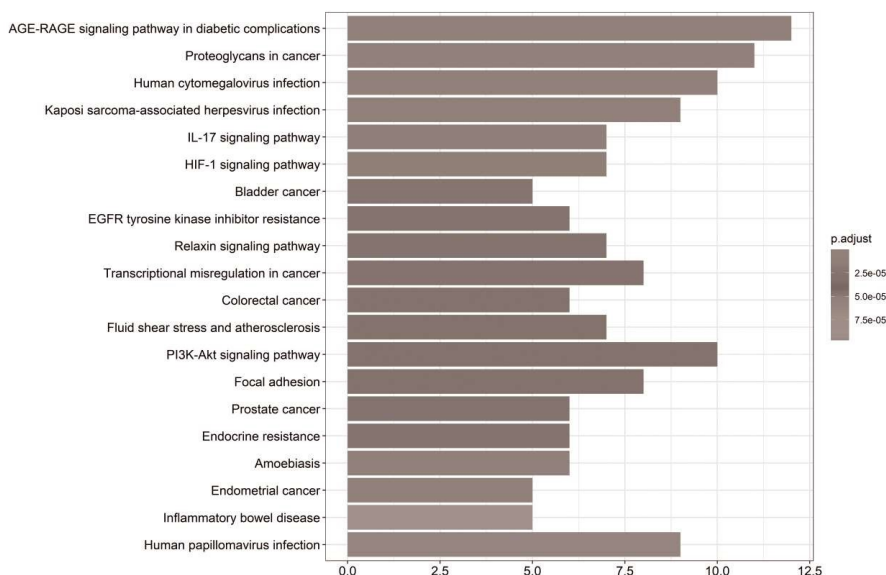


图 7 KEGG 功能富集分析柱状图

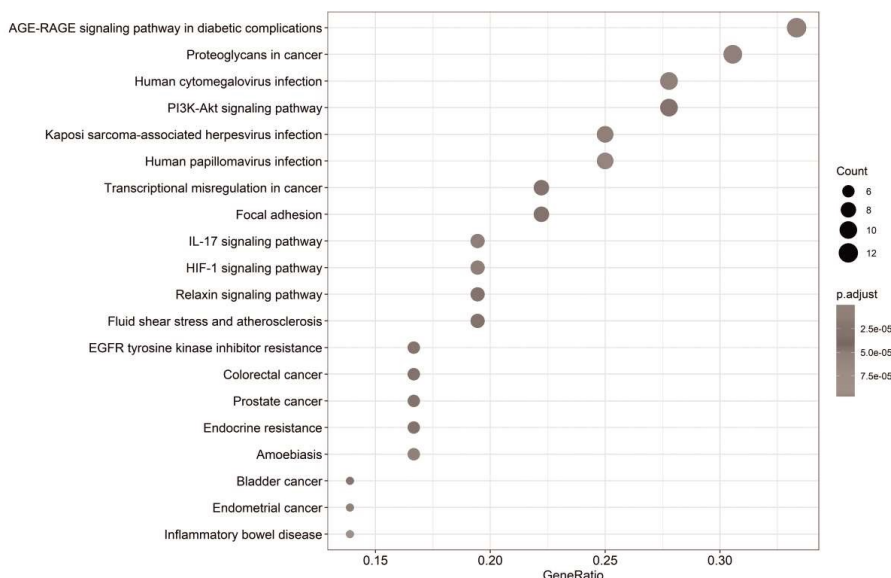


图 8 KEGG 功能富集分析气泡图

3 讨论

桃红四物汤中含桃仁、红花、熟地黄、当归、芍药、川芎六味中药,其中桃仁、红花活血化瘀,熟地、当归、芍药养血补血,川芎活血行气,六药合用,共奏补血活血,化瘀通络之功效,能够促进肢体气血循环,使“瘀去而新生”。本研究通过 TCMS 数据库筛选,共得到桃红四物汤有效成分 69 个,靶点基因 160 个;通过 GeneCards 数据库以及 OMIM 数据库检索,共得到 245 个股骨头坏死相关靶点基因,取交集后最终得到 39 个桃红四物汤-股骨头坏死疾病交集基因,说明网络药理学方法在研究中药作用于疾病机制过程中是科学而必要的,其能够筛选出中药作用于疾病的可能靶点基因,从而缩小中药实验研究的目标范围,提高研究效率,同时也能节约科研经费和资源。

此外,本研究根据大于平均度值这一条件,筛选出了 21 个核心靶点,主要有白介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子 A、表皮生长因子受体、基质金属蛋白酶等。IL-6 既是一种炎症细胞因子,也是破骨细胞调节因子。既往研究表明^[7],IL-6 作为炎症细胞因子,其可在人体发生感染与损伤时升高,介导炎症反应,而作为破骨细胞调节因子,其可通过 OPG/RANKL/RANK 经典通路与 HIF-1 通路调节破骨细胞活性,促进骨吸收。多项研究表明^[8,9],IL-6 在股骨头坏死患者发病机制及病情变化中可能起到最重要的作用。而抗 IL-6 治疗可以减少髋关节滑膜炎和骨吸收,刺激血管重建及新骨生成,增加股骨头缺血性坏死后的骨形成^[10,11]。血管内皮生长因子是一种具有重要促血管生成活性的生长因子,同时也是炎症细胞因子和成骨细胞因子。血管内皮生长因子 A 是

不同类型血管内皮生长因子中促血管生成能力最强的一种,其在血管生成和新生血管生成中发挥重要作用,可引起细胞增殖、抑制凋亡、血管通透性增加、血管扩张、炎症细胞聚集到损伤部位等^[12]。多项研究发现^[13-15],使用血管内皮生长因子治疗股骨头坏死可促进骨组织重塑和骨坏死部位新骨形成。表皮生长因子是一种多功能生长因子,因其在体内具有增加骨吸收、刺激骨形成的特点^[16],故在调控骨代谢方面具有重要作用。有研究指出^[17],表皮生长因子与其表皮生长因子受体结合后能通过增加破骨细胞前体的增殖来刺激骨吸收,导致破骨细胞数量的增加,而抑制表皮生长因子受体则可诱导破骨细胞凋亡^[18]。Basal O 等^[19]对股骨头髓芯减压术联合骨内注射人重组表皮生长因子治疗早期股骨头坏死进行研究,结果表明表皮生长因子能够促进骨形成和微血管化。基质金属蛋白酶是一类结构相近、功能复杂的锌、钙依赖性蛋白水解酶家族,参与形态发生、伤口愈合、组织修复和重建等过程^[20]。基质金属蛋白酶-9 是一种细胞外基质代谢酶,在骨重塑中起重要作用,成骨细胞及破骨细胞均可分泌。研究指出^[21-23],基质金属蛋白酶-9 与股骨头坏死具有密切联系,其作为明胶酶,可能通过直接参与破骨细胞的骨吸收过程,并诱导破骨细胞分化而调节骨代谢。本研究通过分析以上核心靶点,预测桃红四物汤是通过促进血管内皮生长因子及表皮生长因子的表达,而促进局部血管生成,增加骨生成,并通过抑制 IL-6 及基质金属蛋白酶的表达降低破骨细胞活性,减少骨吸收,提升骨质量及骨密度,减少软骨下骨塌陷。

本研究中 KEGG 通路富集分析显示,桃红四物汤防治股骨头坏死的核心靶基因潜在通路共筛选得到 94 条富集通路,主要涉及糖尿病并发症的 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路、松弛肽信号通路、PI3K-Akt 信号通路等。IL-17 及其家族在宿主抵御微生物和炎症性疾病的发展中起到重要作用,经典 IL-17 信号通路通过 Act-1、TRAF6 与 IL-17RA/IL-17RC 异质二聚体结合,激活多种下游通路,如 TAK1、NF- κ B、丝裂原激活的蛋白激酶等^[24]。研究表明^[25-27],IL-17 能够刺激小鼠成骨细胞分化、矿化和增殖,还能促进破骨细胞形成,使骨质单向沉积,促进骨形成,并且对脂肪形成有抑制作用,能诱导间充质干细胞成骨分化,从而促进骨再生和骨重塑。HIF-1 是细胞低氧状态下调节细胞功能及稳态的核心转录因子,在 HIF-1 家族中,HIF-1 α 和 HIF-1 β 在人体内的表达最为广泛,二者组成异二聚体。研究表明^[28],血管内皮生长因子是 HIF-1 通路下游的主要目标基因之一,HIF-1 α 能通过刺激血管内皮生长因子的表达促进血管生

成,进而影响骨形成。Wu J 等^[29]通过给新西兰兔注射马血清和甲基强的松龙的基础上行桃红四物汤灌胃,8 周后发现兔股骨头组织中 HIF-1 α 和血管内皮生长因子明显提升。除此之外,HIF-1 α 还可影响骨髓间充质干细胞的增殖和迁移。Zou D 等^[30]通过慢病毒使 HIF-1 α 过表达,观察其对骨髓间充质干细胞的成骨影响,结果表明 HIF-1 α 可以使骨髓间充质干细胞过表达成血管基因及成骨基因。Cheng MS 等^[31]通过对 HIF-1 α 过表达的骨髓间充质干细胞联合蛋白支架修复骨软骨缺损的作用进行研究,结果发现相较于对照组,观察组治疗 13 周后缺损区的软骨质量更好,软骨下骨硬化程度更小,骨髓间充质干细胞存活率更高。松弛肽是胰岛素超家族中的一种多肽激素,在抗纤维化、血管舒张、血管生成、抗炎、抗细胞凋亡等生理病理过程中发挥重要作用^[32],其可通过与 G 蛋白耦联受体松弛肽家族受体 1 结合激活多种下游信号转导途径^[33]。G 蛋白耦联受体松弛肽家族受体 1 不仅存在于生殖组织中,也存在于骨组织中,包括成骨细胞、破骨细胞和骨细胞^[34]。Moon JS 等^[35]研究发现,松弛肽可通过 G 蛋白耦联受体松弛肽家族受体 1,增强和维持骨形成蛋白-2 诱导的 Smad 和 p38 的磷酸化,协同骨形成蛋白-2 增强成骨细胞分化和骨形成。PI3K/Akt 信号通路在多种细胞活动中发挥关键作用,调控细胞增殖、分化、凋亡和迁移^[36]。研究表明^[37],PI3K/Akt 信号通路参与破骨细胞及成骨细胞的分化、增殖等过程,是调节骨代谢的重要通路。Ma J 等^[38]研究表明,Trpv6 通过降低 IGF-PI3K-Akt 信号通路中磷蛋白/总蛋白的比值来抑制破骨细胞形成,阻断 IGF-PI3K-Akt 信号通路可明显减轻 Trpv6 对破骨细胞形成的抑制作用。Zhai Y 等^[39]研究发现,通过 PI3K/Akt 信号通路激活下游相关目标,如 GSK3 β /环蛋白及 Nrf-2/HO-1 等,补骨脂素能抑制骨髓间充质干细胞脂肪分化,有效增强成骨分化。AGE-RAGE 信号通路参与糖尿病并发症的发生和发展,包括糖尿病性骨病。随着血糖水平升高,AGE 在包括骨在内的人体组织中积累,可与其受体 RAGE 结合,并通过上调 NF- κ B 受体活化因子配体 mRNA 的表达来诱导破骨细胞形成,还可通过抑制细胞生长、促进细胞凋亡、下调分化来影响成骨细胞,从而影响骨矿化^[40]。Ding KH 等^[41]研究发现,RAGE 基因敲除小鼠的血清 IL-6 及骨吸收降低,破骨细胞数减少,骨量及骨密度明显升高。Lee EJ 等^[42]研究表明,香豆素能通过抑制 AGE-RAGE 的相互作用,改善糖尿病患者的骨转换和骨重建。总之,桃红四物汤防治股骨头坏死有着广泛的作用对象和途径,主要是通过激活 HIF-1 信号通路,促进 HIF-1 α 以及 VEGF 的表达,促进骨髓间

充质干细胞增殖分化,表达成骨及成血管基因,达到增加局部血管生成,改善股骨头局部血运,影响骨生成,还可通过 PI3K/Akt 通路,抑制骨髓间充质干细胞成脂分化,协同增强成骨分化,同时激活松弛肽信号通路,抑制 IL-17 及 AGE-RAGE 信号通路,促进骨细胞分化和骨形成。

综上所述,多通路、多靶点共同作用是桃红四物汤防治股骨头坏死的一大特点。但本研究仅基于大数据预测了桃红四物汤防治股骨头坏死的主要分子机制,未来仍需要通过大量严密设计的实验证明其作用靶点及机制。

参考文献:

- [1]中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会,中华医学会骨科分会骨显微修复学组,国际骨循环学会中国区.中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020)[J].中华骨科杂志,2020,40(20):1365-1376.
- [2]邓攀,王星,纪海,等.桃红四物汤加味对股骨头坏死临床疗效及部分机制探讨[J].世界中医药,2019,14(9):2339-2343.
- [3]赵会晓.桃红四物汤联合针灸治疗早期非创伤性股骨头坏死 47 例临床观察[J].中国民族民间医药,2020,29(14):99-101.
- [4]徐辉辉,李索味,范梦强,等.富血小板血浆联合桃红四物汤对激素性股骨头坏死大鼠股骨头组织 VEGF、CD31、ALP、 β -catenin 蛋白表达的影响[J].中华中医药杂志,2020,35(3):1501-1504.
- [5]龙强.桃红四物汤加味治疗气滞血瘀型早期股骨头坏死临床观察[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2019.
- [6]姚金龙,冯海波,孙绍裘.桃红四物汤治疗创伤性股骨头坏死临床疗效的观察[J].中国医药科学,2019,9(21):9-12,59.
- [7]韩学明,孙忠良,徐建华,等.老年人血清炎症因子与骨密度变化及骨吸收相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(2):221-226.
- [8]Gao YH,Dong N,Yang C,et al.Elevated synovial fluid IL-33 and IL-6 levels and cartilage degeneration in stage III osteonecrosis of the femoral head[J].Technol Health Care,2020,28(2):203-212.
- [9]Yamaguchi R,Kamiya N,Adapala NS,et al.HIF-1-Dependent IL-6 Activation in Articular Chondrocytes Initiating Synovitis in Femoral Head Ischemic Osteonecrosis [J].J Bone Joint Surg Am,2016,98(13):1122-1131.
- [10]Ren Y,Deng Z,Gokani V,et al.Anti-Interleukin-6 Therapy Decreases Hip Synovitis and Bone Resorption and Increases Bone Formation Following Ischemic Osteonecrosis of the Femoral Head[J].J Bone Miner Res,2021,36(2):357-368.
- [11]Kuroyanagi G,Adapala NS,Yamaguchi R,et al.Interleukin-6 deletion stimulates revascularization and new bone formation following ischemic osteonecrosis in a murine model[J].Bone,2018(116):221-231.
- [12]Melincovici CS,Bosca AB,Susman S,et al.Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis [J].Rom J Morphol Embryol,2018,59(2):455-467.
- [13]Dailiana ZH,Stefanou N,Khalidi L,et al.Vascular endothelial growth factor for the treatment of femoral head osteonecrosis: An experimental study in canines [J].World J Orthop,2018,9(9):120-129.
- [14]Luo Y,Li D,Xie X,et al.Porous, lithium-doped calcium polyphosphate composite scaffolds containing vascular endothelial growth factor (VEGF)-loaded gelatin microspheres for treating glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head[J].Biomed Mater,2019,14(3):035013.
- [15]Ma XW,Cui DP,Zhao DW.Vascular endothelial growth factor/bone morphogenetic protein-2 bone marrow combined modification of the mesenchymal stem cells to repair the avascular necrosis of the femoral head[J].Int J Clin Exp Med,2015,8(9):15528-15534.
- [16]Marie PJ,Hott M,Perheentupa J.Effects of epidermal growth factor on bone formation and resorption in vivo[J].Am J Physiol,1990,258(2 Pt 1):E275-E281.
- [17]Xian CJ.Roles of epidermal growth factor family in the regulation of postnatal somatic growth [J].Endocr Rev,2007,28(3):284-296.
- [18]Yi T,Lee HL,Cha JH,et al.Epidermal growth factor receptor regulates osteoclast differentiation and survival through cross-talking with RANK signaling[J].J Cell Physiol,2008,217(2):409-422.
- [19]Basal O,Atay T,Ciris IM,et al.Epidermal growth factor (EGF) promotes bone healing in surgically induced osteonecrosis of the femoral head (ONFH) [J].Bosn J Basic Med Sci,2018,18(4):352-360.
- [20]Wang J,Shi X,Yang H,et al.Association between alcohol-induced osteonecrosis of femoral head and risk variants of MMPs in Han population based on a case-control study[J].Oncotarget,2017,8(38):64490-64498.
- [21]Grassel S,Beckmann J,Rath B,et al.Expression profile of matrix metalloproteinase-2 and -9 and their endogenous tissue inhibitors in osteonecrotic femoral heads [J].Int J Mol Med,2010,26(1):127-133.
- [22]Du J,Liu W,Jin T,et al.A single-nucleotide polymorphism in MMP9 is associated with decreased risk of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J].Oncotarget,2016,7(42):68434-68441.
- [23]Chen K,Eddens T,Trejejo-Nunez G,et al.IL-17 Receptor Signaling in the Lung Epithelium Is Required for Mucosal Chemokine Gradients and Pulmonary Host Defense against K. pneumoniae[J].Cell Host Microbe,2016,20(5):596-605.
- [24]Amatya N,Garg AV,Gaffen SL.IL-17 Signaling: The Yin and the Yang[J].Trends Immunol,2017,38(5):310-322.
- [25]Kim HJ,Seo SJ,Kim JY,et al.IL-17 promotes osteoblast differentiation, bone regeneration, and remodeling in mice [J].Biochem Biophys Res Commun,2020,524(4):1044-1050.
- [26]Lee Y.The role of interleukin-17 in bone metabolism and inflammatory skeletal diseases [J].BMB Rep,2013,46(10):479-483.

(上接第7页)

- [27]Huang H,Kim HJ,Chang EJ,et al.IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: implications for bone remodeling [J].Cell Death Differ,2009,16(10):1332-1343.
- [28]Ahluwalia A,Tarnawski AS.Critical role of hypoxia sensor--HIF-1 α in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing[J].Curr Med Chem,2012,19(1):90-97.
- [29]Wu J,Yao L,Wang B,et al.Tao-Hong-Si-Wu Decoction ameliorates steroid-induced avascular necrosis of the femoral head by regulating the HIF-1 α pathway and cell apoptosis[J].Biosci Trends,2016,10(5):410-417.
- [30]Zou D,Han W,You S,et al.In vitro study of enhanced osteogenesis induced by HIF-1 α -transduced bone marrow stem cells [J].Cell Prolif,2011,44(3):234-243.
- [31]Cheng MS,Yi X,Zhou Q.Overexpression of HIF-1 α in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Promote the Repair of Mandibular Condylar Osteochondral Defect in a Rabbit Model [J].J Oral Maxillofac Surg,2021,79(2):345.e1-345.e15.
- [32]Ferlin A,De Toni L,Sandri M,et al.Relaxin and insulin-like peptide 3 in the musculoskeletal system: from bench to bedside [J].Br J Pharmacol,2017,174(10):1015-1024.
- [33]Valkovic AL,Bathgate RA,Samuel CS,et al.Understanding relaxin signalling at the cellular level [J].Mol Cell Endocrinol,2019(487):24-33.
- [34]Ferlin A,Pepe A,Faccioli A,et al.Relaxin stimulates osteoclast differentiation and activation[J].Bone,2010,46(2):504-513.
- [35]Moon JS,Kim SH,Oh SH,et al.Relaxin augments BMP-2-induced osteoblast differentiation and bone formation [J].J Bone Miner Res,2014,29(7):1586-1596.
- [36]Samakova A,Gazova A,Sabova N,et al.The PI3k/Akt pathway is associated with angiogenesis, oxidative stress and survival of mesenchymal stem cells in pathophysiologic condition in ischemia[J].Physiol Res,2019,68(Suppl 2):S131-S138.
- [37]史东梅,董明,陆颖,等.PI3K/Akt 信号通路与骨破坏:问题与机制[J].中国组织工程研究,2020,24(23):3716-3722.
- [38]Ma J,Zhu L,Zhou Z,et al.The calcium channel TRPV6 is a novel regulator of RANKL-induced osteoclastic differentiation and bone absorption activity through the IGF-PI3K-AKT pathway[J].Cell Prolif,2021,54(1):e12955.
- [39]Zhai Y,Wang Q,Li Y,et al.The higher osteoprotective activity of psoralidin in vivo than coumestrol is attributed by its presence of an isopentenyl group and through activated PI3K/Akt axis[J].Biomed Pharmacother,2018(102):1015-1024.
- [40]Asadipooya K,Uy EM.Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone:Review of the Literature[J].J Endocr Soc,2019,3(10):1799-1818.
- [41]Ding KH,Wang ZZ,Hamrick MW,et al.Disordered osteoclast formation in RAGE-deficient mouse establishes an essential role for RAGE in diabetes related bone loss[J].Biochem Biophys Res Commun,2006,340(4):1091-1097.
- [42]Lee EJ,Kang MK,Kim YH,et al.Coumarin Ameliorates Impaired Bone Turnover by Inhibiting the Formation of Advanced Glycation End Products in Diabetic Osteoblasts and Osteoclasts [J].Biomolecules,2020,10(7):1052.

收稿日期:2021-08-22;修回日期:2021-09-13

编辑/杜帆