

·中医药信息学·

基于网络药理学和分子对接研究四君子汤 改善骨质疏松的潜在分子机制

车祥晴,王宝娟,辛昊洋,姜楠

(天津中医药大学第二附属医院肾病风湿科,天津 300150)

摘要:目的 通过网络药理学结合分子对接技术研究四君子汤改善骨质疏松(OP)的潜在有效成分及分子作用机制。方法 利用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)查找四君子汤活性成分和药物潜在靶点。基于 GeneCards、OMIM、DrugBank、PharmGkb、TTD 数据库获取 OP 疾病靶点。然后将药物靶点和疾病相关基因取交集,构建“中药-活性成分-靶点”网络,并对交集靶点进行蛋白互作网络分析。使用 R 软件进行 GO 和 KEGG 分析。利用 AutoDockVina 对关键活性成分与作用靶点进行分子对接验证。结果 四君子汤中共发现 115 个有效成分和 225 个药物靶点。四君子汤发挥治疗 OP 作用的重要活性成分有槲皮素(Quercetin)、山奈酚(Kaempferol)、柚皮素(Naringenin)、甘草查尔酮 a(Licofalcone a)、芒柄花黄素(Formononetin)、7-甲氧基-2-甲基异黄酮(7-methoxy-2-methyl isoflavone)等,重要靶点基因有雌激素受体 1(ESR1)、糖皮质激素受体(NR3C1)、Jun 激酶(JUN)、信号传导与转录激活因子 3(STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)。通过 GO 富集分析得到 1827 个生物过程(BP),47 个细胞组成(CC)和 119 个分子功能(MF)条目。KEGG 富集分析得到 160 条 KEGG 信号通路,其中包括 AGE-RAGE、IL-17、HIF-1、TNF、MAPK、雌激素信号通路等。分子对接显示四君子汤有效成分与 OP 核心靶点结合较好。结论 四君子汤可能通过 Quercetin、Kaempferol、Naringenin 等,调节 ESR1、NR3C1、JUN、STAT3、MAPK3 等靶点基因表达,进而作用于 AGE-RAGE、MAPK、NF- κ B、IL-17、PI3K-Akt、Wnt 等通路,发挥治疗 OP 的作用。

关键词:四君子汤;骨质疏松;网络药理学;分子对接

中图分类号:R285

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.07.001

文章编号:1006-1959(2024)07-0001-07

The Potential Molecular Mechanism of Sijunzi Decoction in Improving Osteoporosis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

CHE Xiang-qing, WANG Bao-juan, XIN Hao-yang, JIANG Nan

(Department of Nephrology and Rheumatology, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China)

Abstract: **Objective** To study the potential effective components and molecular mechanism of Sijunzidecoction in improving osteoporosis (OP) by network pharmacology combined with molecular docking technology. **Methods** The Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) was used to find the active components and potential drug targets of Sijunzi decoction. Based on GeneCards, OMIM, DrugBank, PharmGkb, and TTD databases, OP disease targets were obtained. Then, the drug targets and disease-related genes were intersected to construct the “Chinese medicine-active ingredient-target” network, and the protein interaction network analysis was performed on the intersection targets. GO and KEGG analysis were performed using R software. AutoDockVina was used to verify the molecular docking of key active ingredients and targets. **Results** A total of 115 active ingredients and 225 drug targets were found in Sijunzi decoction. Quercetin, kaempferol, naringenin, licofalcone a, formononetin and 7-Methoxy-2-methyl isoflavone were the important active components of Sijunzidecoction in the treatment of OP. Important target genes included estrogen receptor 1 (ESR1), glucocorticoid receptor (NR3C1), Jun kinase (JUN), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and mitogen-activated protein kinase 3 (MAPK3). Through GO enrichment analysis, 1827 biological processes (BP), 47 cell composition (CC) and 119 molecular function (MF) items were obtained. KEGG enrichment analysis obtained 160 KEGG signaling pathways, including AGE-RAGE, IL-17, HIF-1, TNF, MAPK, and estrogen signaling pathways. Molecular docking showed that the effective components of Sijunzi decoction combined well with the core target of OP. **Conclusion** Sijunzi decoction may regulate the expression of ESR1, NR3C1, JUN, STAT3, MAPK3 and other target genes through quercetin, kaempferol and naringenin, and then act on AGE-RAGE, MAPK, NF- κ B, IL-17, PI3K-Akt, Wnt and other pathways to play a role in the treatment of OP.

Key words: Sijunzi decoction; Osteoporosis; Network pharmacology; Molecular docking

基金项目:天津中医药大学第二附属医院“青苗计划”(编号:QMJD202101)

作者简介:车祥晴(1992.8-),女,山东淄博人,硕士,主治医师,主要从事中医药防治风湿免疫病研究

通讯作者:姜楠(1985.4-),女,天津人,博士,副主任医师,主要从事中医药防治风湿免疫病研究

骨质疏松症(osteoporosis, OP)属于风湿性疾病分类中的骨与软骨病变,具有发生骨折的高风险,因此预防和延缓骨质疏松进展十分重要。目前临床上用于改善骨质疏松的西药主要有钙剂、活性维生素 D 及其类似物、双磷酸盐类、RANKL 单克隆抗体(地舒单抗)等。西药治疗虽可获一定疗效,但病情易复发,且多伴有胃肠道刺激等不良反应^[1]。中药具有多成分、多靶点、多途径的作用特点,在骨质疏松疾病的治疗中有着疗效好、副作用小的优势,深入研究中医药治疗骨质疏松的作用机理及诊治规律有着重要的意义。补肾是治疗骨质疏松的重要方法,但如果不辨证,仅单单补肾则不全面,最终会影响疗效。目前诸多医家认为骨质疏松的发生不能忽视脾胃,在临床治疗该病时要注意顾护脾胃^[2-4]。四君子汤是重在补益脾胃之虚的经典方剂,由人参、白术、茯苓、甘草组成。本方以人参为君,健补脾胃;臣以白术,助脾运化;佐以茯苓,配白术健运脾气;伍以甘草,四药合力,共成健补脾胃之功。古代孟河名医们皆重视脾胃,常运用经典补脾名方“四君子汤”加减来治疗疾病。治疗骨质疏松当前已对补肾法进行大量深入研究,但从脾胃论治骨质疏松的分子生物学基础尚未完全阐明。本研究采用网络药理学方法结合分子对接研究其潜在有效成分及分子作用机制,为后续基础和临床研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 查找中药成分及靶点 通过 <http://tcmispw.com/tcmisp.php>, 分别检索四君子汤中“人参 Renshen”“白术 Baizhu”“茯苓 Fuling”“甘草 Gancan”, 以生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 为筛选条件, 分别得到四味中药有效成分和靶点, 对中药复方药物靶点进行整理, 并利用 UniProt 数据库校正。

1.2 查找疾病相关基因 分别通过 GeneCards (<https://www.genecards.org/>), OMIM (<https://omim.org/>), PharmGkb (<https://www.pharmgkb.org/>), TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>), DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>) 数据库, 查找疾病相关基因, 并对不同数据库查找疾病相关基因进行合并。

1.3 将药物靶点和疾病相关基因取交集 将整理后得到的四君子汤中 4 味中药药物靶点和骨质疏松疾病相关基因进行交集, 绘制 veen 图, 得到二者共同靶点。

1.4 以交集基因为桥梁构建中药调控网络 使用 Cytoscape 软件对中药复方调控网络进行可视化, 构建“中药-活性成分-靶点”网络。根据 Degree 值筛选

出排名前 6 位有效成分。

1.5 构建蛋白互作网络 通过 String 数据库导入交集基因构建蛋白质相互作用(PPI)网络图(PPI score > 0.9), 并将分析结果导入 Cytoscape 中, 使用插件 CytoNCA 得到网络中的核心基因。

1.6 进行 GO 和 KEGG 分析 使用 R 语言程序和 Bioconductor 数据库, 对交集靶点进行基因本体(GO)和基因组百科全书(KEGG)功能富集分析。其中, GO 分析包括分析生物学过程通路(BP)、细胞组分表达过程(CC)、分子功能相关过程(MF)。

1.7 分子对接 利用 PubChem、PDB 数据库、Chem3D 软件、PyMol 软件准备关键活性成分小分子配体 3D 结构及相应蛋白受体的三维结构。通过 AutoDock-Tools 准备相应的 PDBQT 文件和确定活性口袋。用 AutoDockVina 软件进行分子对接以验证中药有效成分和靶点结合关系, 找到小分子配体和蛋白受体的结合位置。

2 结果

2.1 中药成分及靶点 通过检索数据库及筛选整理后分别得到“人参 Renshen”“白术 Baizhu”“茯苓 Fuling”“甘草 Gancan”有效成分共 115 个, 其中“人参 Renshen”17 个, “白术 Baizhu”4 个, “茯苓 Fuling”6 个, “甘草 Gancan”88 个, 有效成分包括美迪紫檀素(Medicarpin)、异鼠李素(Isorhamnetin)、7-甲氧基-2-甲基异黄酮(7-methoxy-2-methyl isoflavone)、芒柄花黄素(Formononetin)、毛蕊异黄酮(Calycosin)、山奈酚(Kaempferol)、柚皮素(Naringenin)、刺果甘草查耳酮(Glypallichalcone)、光甘草定(Glabridin)、槲皮素(Quercetin)、豆甾醇(Stigmasterol)、 β -谷甾醇(Beta-sitosterol)、人参皂苷 rh2(Ginsenoside rh2)等。剔除重复项后得到 225 个药物靶点。

2.2 疾病相关基因 通过检索数据库得到疾病相关基因共 1391 个。将药物靶点和疾病相关基因取交集, 得到交集基因 91 个, 见图 1。

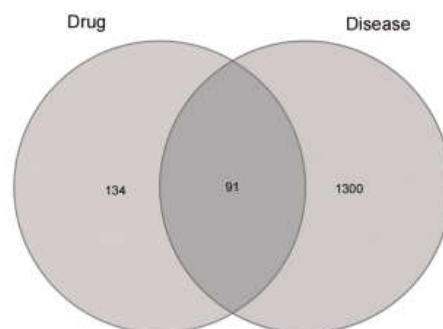


图 1 药物与疾病共同作用靶点韦恩图

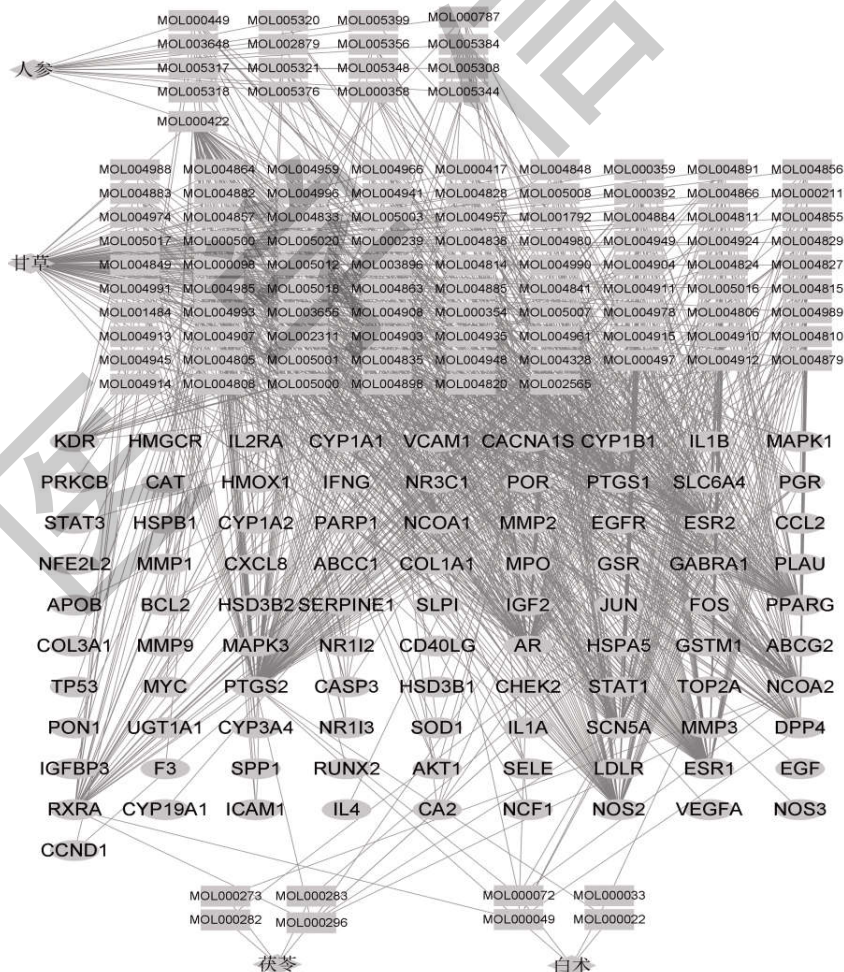
2.3 中药-活性成分-疾病靶点网络构建和核心化合物分析 构建“中药-活性成分-靶点”网络见图 2。网络总共包括 207 个节点(其中有 112 个活性成分节点和 91 个靶点节点),共 837 条边连接活性成分与靶点,表示两者的相互作用关系。根据度值筛选出排名前 6 位有效成分,按照 Degree 值由大到小排序分别是槲皮素(Quercetin,度值 67 分)、山奈酚(Kaempferol,度值 27 分)、柚皮素(Naringenin,度值 18 分)、甘草查尔酮 a(Licochalcone a,度值 14 分)、芒柄花黄素(Formononetin,度值 14 分)、7-甲氧基-2-甲基异黄酮(7-methoxy-2-methyl isoflavone,度值 14 分)。

2.4 PPI 网络的构建及核心靶点的筛选 通过 String 数据库构建 PPI 网络图见图 3。通过 Cytoscape 构建图 4,可见处于核心位置的靶点有雌激素受体 1(ESR1)、糖皮质激素受体(NR3C1)、Jun 激酶

(JUN)、信号传导与转录激活因子 3(STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3),这可能是四君子汤治疗 OP 的关键靶点。

2.5 GO 功能富集分析 通过 GO 富集分析得到 1827 个生物过程,47 个细胞组成和 119 个分子功能条目。在生物过程中靶点主要涉及对氧化应激的反应、细胞对化学应激的反应等;在细胞组成中靶点主要膜筏、膜微区等;在分子功能中靶点主要涉及 DNA 结合转录因子结合、血红素结合等,见图 5。

2.6 KEGG 信号通路 KEGG 富集分析得到 160 条 KEGG 信号通路,其中包括 AGE-RAGE、IL-17 信号通路、癌蛋白多糖、HIF-1 信号通路、TNF 信号通路、雌激素信号通路、前列腺癌通路、MAPK、乙型肝炎通路、类风湿性关节炎、甲状腺激素信号通路、Th17 细胞、PI3K-Akt、NF- κ B、Wnt 等信号通路,见图 6。



注:椭圆形节点代表潜在靶点,长方形节点代表中药有效成分,菱形节点代表中药。

图 2 “中药-活性成分-靶点”网络

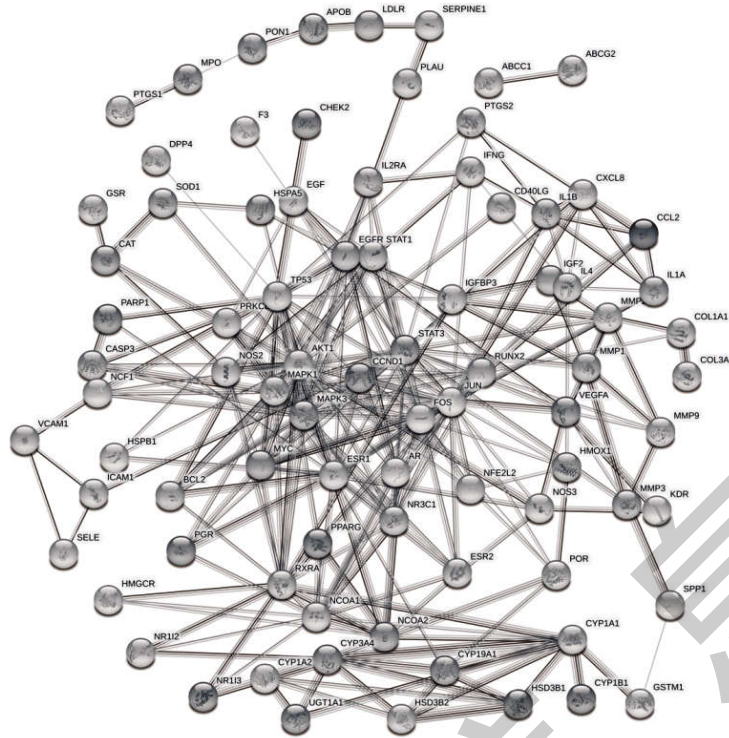


图 3 PPI 网络模型图

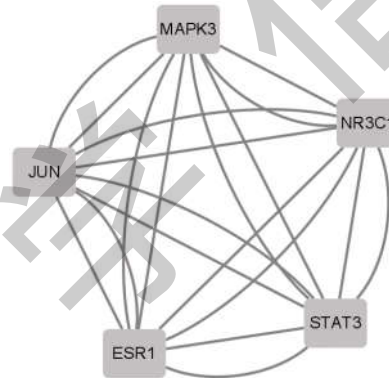


图 4 子网络

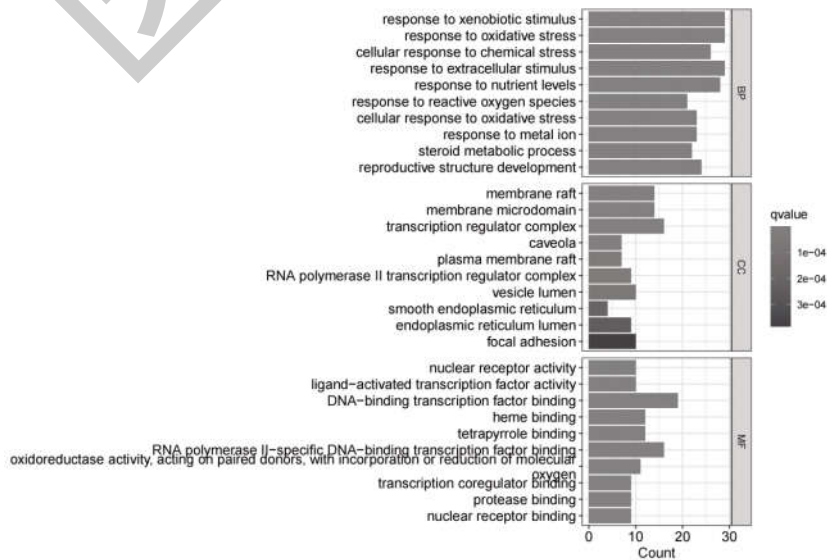


图 5 GO 富集分析

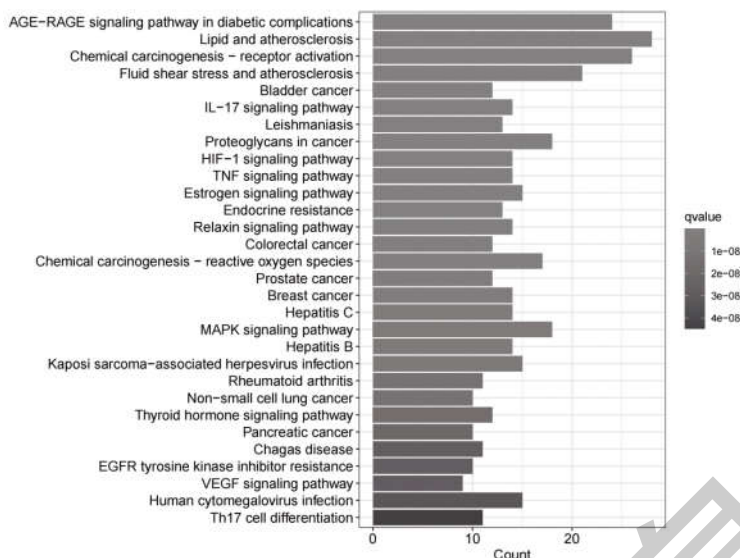


图 6 KEGG 富集分析

2.7 分子对接验证 选取关键靶点蛋白(JUN,NR3C1, STAT3,ESR1,MAPK3)与主要活性成分做分子对接, 靶点蛋白与活性成分的最低结合能均 ≤ -6 Kcal/mol,

可能具有良好的结合力,其中槲皮素与 JUN 结合性最好,应用 pymol 软件得到图 7。

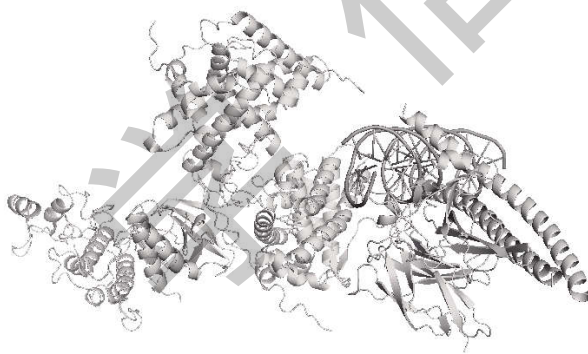


图 7 分子对接验证

3 讨论

中医认为脾虚则化生气血乏源,筋骨失养导致骨痿,即骨质疏松。现代研究发现益气健脾法可通过调节内分泌、神经、运动、消化、循环等系统改善骨质疏松。从内分泌系统看,脾可能通过调节体内激素水平稳态以“资四肢形骸、丰肌肉筋骨”^[5]。目前西医疗法中雌激素替代是治疗绝经后骨质疏松的主要方案之一,应用选择性雌激素受体调节剂可改善骨密度,减少骨质流失^[6]。肠道激素如葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)和胰高血糖素样肽-2(GLP-2)可直接通过成骨或破骨细胞上的相应受体,调控骨重建;胰高血糖素样肽-1(GLP-1)能够促进骨形成,对骨代谢具有正性作用。因肠道激素在将吸收营养物

质引导到骨骼上的重要性,由此提出“肠-骨轴”的概念^[7],即肠促胰素对骨代谢有一定的调节作用。现代研究发现中药成方四君子汤能抑制去卵巢大鼠 90 d 血清骨钙素变化,能显著增加糖尿病前期大鼠 GLP-1 的分泌,且能改变对糖尿病大鼠胰岛 B 细胞、胰岛 A 细胞在胰腺内的表达以及 GLP-1 在小肠的表达^[8-10]。基于网络药理学分析发现四君子汤中有治疗 OP 的多种有效成分,其中芒柄花黄素(Formononetin)被认为是一种“植物雌激素”,可抑制骨转换率,通过 p38MAPK 激酶激活诱导骨祖细胞分化为成熟的成骨细胞^[11]。植物雌激素山奈酚可促进骨髓间充质干细胞(BMSC)成骨分化以改善骨质疏松症^[12]。柚皮素(Naringenin)通过抗氧化、抗炎和植

物雌激素活性改善骨质量、骨吸收^[13]。植物雌激素槲皮素(Quercetin)预防骨质疏松可能是通过调节自噬和凋亡^[14]。

通过筛选四君子汤治疗 OP 所调控的靶点,发现关键靶点有雌激素受体 1(ESR1)、糖皮质激素受体(NR3C1)、Jun 激酶(JUN)、信号传导与转录激活因子 3 (STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)等。研究表明,体内成骨细胞中 STAT3 的特异性灭活可减少骨形成,此外 STAT3 通过与其启动子结合调节破骨细胞中 NFATc1 信号传导的转录,在体内破骨细胞分化和骨稳态中也发挥重要作用^[15]。雌激素受体 1(ESR1)、糖皮质激素受体(NR3C1)与骨质疏松关系密切^[16,17]。通过研究绝经后骨质疏松患者 B 淋巴细胞,发现 MAPK3 及其基因(MAP-3K10 和 MAP3K9)可能分别通过朊病毒疾病途径和 MAPK 信号通路参与骨质疏松的发生^[18]。JUN 作为 AP-1 转录因子家族成员,可诱导骨祖细胞骨形成^[19]。本研究通过分子对接发现其中槲皮素与 JUN 具有最稳定的结合能力,提示四君子汤通过槲皮素调节 JUN 基因的表达可能是其发挥改善骨质疏松的作用过程的重要环节。

KEGG 结果表明四君子汤改善骨质疏松的相关通路有 AGE-RAGE、MAPK、NF- κ B、IL-17、PI3K-Akt、Wnt 等信号通路。有学者通过研究 2 型糖尿病和骨质疏松症,发现 AGE-RAGE 信号通路在其中发挥重要作用,高血糖状态可导致 AGEs 过度积累,诱导骨结构改变并损害骨强度^[20]。骨髓基质细胞和 RAW264.7 细胞上存在 GLP-1 受体(GLP-1R),GLP-1 通过结合 GLP-1R 以发挥其生物学作用,近年来发现 GLP-1 受体激动剂可通过多种信号通路对骨骼起保护作用^[21],其中就有研究发现 GLP-1 受体激动剂可能通过 AGEs-RAGE-ROS 通路,促进肥胖 2 型糖尿病大鼠的成骨细胞生成并抑制骨吸收^[22]。MAPK 通路是一条在体内十分重要的可调节多种细胞生理及病理过程的信号传导通路,AGEs 可提高 MAPK 的蛋白表达,加速骨髓来源的内皮祖细胞(EPCs)向成骨细胞分化^[23]。有学者研究发现利拉鲁肽作为一种 GLP-1 受体激动剂通过 GLP-1R 抑制 NF- κ B 和 MAPK 通路抑制破骨细胞生成^[24]。另外有研究发现植物雌激素脱氢二碳烯醇可能通过激活 AMPK 来抑制 NF- κ B 和 p38MAPK 信号通路,从而抑制破骨细胞形成以改善骨质疏松^[25]。IL-17 细胞

因子由 Th17 细胞产生,IL-17 信号通路的激活能够促进破骨细胞的分化^[26]。研究发现绝经后妇女雌激素不足可能导致 Th17 细胞增加和 IL-17 水平升高,促进骨质流失;Th17 细胞和 IL-17 是骨质疏松症发病机制的关键参与者,可以成为骨质疏松症治疗免疫疗法的潜在靶标^[27]。PI3K-Akt 信号通路是调节成骨细胞增殖、分化、凋亡的重要通路,在维持骨组织的动态平衡方面具有重要作用^[28]。研究发现 GLP-1 受体激动剂 Exendin-4 通过上调 IGF-1R 表达和激活 IGF-1/PI3K/Akt 信号通路,促进成骨细胞增殖^[29]。Wnt 信号通路诱导成骨细胞分化和抑制破骨细胞生成,在骨量调节中具有重要作用,具有研究骨质疏松症治疗靶点的潜在价值^[30]。有学者发现 Wnt 通路可能在 GLP-1 促进骨形成的过程中发挥了重要作用^[31]。这可能是从脾胃论治骨质疏松症的内在机制。

综上所述,四君子汤可能是通过槲皮素(Quercetin)、山奈酚(Kaempferol)、柚皮素(Naringenin)等有效成分,调节 ESR1、NR3C1、JUN、STAT3、MAPK3 等关键基因表达,进而作用于 AGE-RAGE、MAPK、NF- κ B、IL-17、PI3K-Akt、Wnt 等信号通路,形成了复杂的网络调控体系,共同发挥治疗 OP 的作用。但网络药理学研究结论与数据库关系密切,宜进行实验验证从而进一步阐述其机制,以探究中医从脾胃论治骨质疏松的重要意义。

参考文献:

- [1]Modi A,Sajjan S,Michael Lewiecki E,et al.Relationship between gastrointestinal events and compliance with osteoporosis therapy: an administrative claims analysis of the US managed care population[J].Clin Ther,2016,38(5):1074-1080.
- [2]刘雨,孙理军,胡勇,等.从“五脏使人痿”探讨糖皮质激素性骨质疏松症的病机及辨治[J].环球中医药,2022,15(5):812-814.
- [3]杨永生,王宇秀,石嘉颖,等.阎小萍教授辨治骨质疏松症临床经验[J].风湿病与关节炎,2022,11(9):32-35.
- [4]王芳,郑福增.朱良春治疗类风湿关节炎继发骨质疏松症学术思想[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(5):742-744.
- [5]华臻,彭竑程,尹玉宝,等.中医药从脾论治骨质疏松症[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(8):1223-1227,1243.
- [6]Cho SK,Kim H,Lee J,et al.Effectiveness of bazedoxifene in preventing glucocorticoid-induced bone loss in rheumatoid arthritis patients[J].Arthritis Res Ther,2021,23(1):176.
- [7]Bollag RJ,Zhong Q,Ding KH,et al.Glucose-dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic

effects[J].Mol Cell Endocrinol,2001,177(1-2):35-41.

[8]尹斯利,金勋杰,吴铁,等.中药成方四君子汤对去卵巢大鼠血清骨钙素水平影响[J].中国骨质疏松杂志,2000,6(3):71-72.

[9]张旭.四君子汤对糖尿病前期大鼠 GLP-1 分泌障碍的改善作用及其机制[D].芜湖:皖南医学院,2019.

[10]毕德众.四君子汤对脾虚型糖尿病大鼠 GLP-1 水平及胰岛功能的影响[D].济南:山东中医药大学,2013.

[11]Kaczmarczyk-Sedlak I,Wojnar W,Zych M,et al.Effect of Formononetin on Mechanical Properties and Chemical Composition of Bones in Rats with Ovariectomy-Induced Osteoporosis [J].Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013,2013:457052.

[12]Liu H,Yi X,Tu S,et al.Kaempferol promotes BMSC osteogenic differentiation and improves osteoporosis by downregulating miR-10a-3p and upregulating [J].Mol Cell Endocrinol, 2021,520:111074.

[13]Orsolic N,Nemrava J,Jelec Z,et al.Antioxidative and Anti-Inflammatory Activities of Chrysin and Naringenin in a Drug-Induced Bone Loss Model in Rats [J].Int J Mol Sci,2022,23(5): 2872.

[14]Vakili S,Zal F,Mostafavi-Pour Z,et al.Quercetin and vitamin E alleviate ovariectomy-induced osteoporosis by modulating autophagy and apoptosis in rat bone cells [J].J Cell Physiol, 2021,236(5):3495-3509.

[15]Yang Y,Chung MR,Zhou S,et al.STAT3 controls osteoclast differentiation and bone homeostasis by regulating NFATc1 transcription[J].J Biol Chem,2019,294(42):15395-15407.

[16]García-Rojas MD,Palma-Cordero G,Martínez-Ramírez CO,et al.Association of polymorphisms in estrogen receptor genes (ESR1 and ESR2) with osteoporosis and fracture-involvement of comorbidities and epistasis [J].DNA Cell Biol, 2022,41(4):437-446.

[17]Jiang Y,Lu Y,Jiang X,et al.Glucocorticoids induce osteoporosis mediated by glucocorticoid receptor-dependent and -independent pathways [J].Biomed Pharmacother,2020,125: 109979.

[18]Yan B,Li J,Zhang L,et al.Identification of B cells participated in the mechanism of postmenopausal women osteoporosis using microarray analysis [J].International Journal of Clinical and Experimental Medicine,2015,8(1):1027-1034.

[19]Lerbs T,Cui L,Lerbs CM,et al.Expansion of bone precursors through Jun as a novel treatment for osteoporosis-associated fractures[J].Stem Cell Reports,2020,14(4):603-613.

[20]Mo L,Wang Z,Huang H,et al.Integrated analysis of crucial

genes and miRNAs associated with osteoporotic fracture of Type 2 diabetes [J].Bio Med Research International,2022,2022: 3921570.

[21]Li Z,Li S,Wang N,et al.Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, suppresses osteoclastogenesis through the inhibition of NF- κ B and MAPK pathways via GLP-1R [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy,2020,130:110523.

[22]Cheng Y,Liu P,Xiang Q,et al.Glucagon-like peptide-1 attenuates diabetes-associated osteoporosis in ZDF rat, possibly through the RAGE pathway [J].BMC Musculoskelet Disord, 2022,17,23(1):465.

[23]王寓平.AGEs/RAGE 通过 MAPK 信号通路促进大鼠内皮祖细胞向成骨细胞分化[D].泸州:西南医科大学,2017.

[24]Li Z,Li S,Wang N,et al.Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, suppresses osteoclastogenesis through the inhibition of NF- κ B and MAPK pathways via GLP-1R [J]. Biomedicine and Pharmacotherapy,2020,130(11):523.

[25]Lee W,Ko KR,Kim HK,et al.Dehydrodiconiferyl Alcohol Inhibits Osteoclast Differentiation and Ovariectomy-Induced Bone Loss through Acting as an Estrogen Receptor Agonist [J]. Journal of Natural Products,2018,81(6):1343-1356.

[26]柴昊.基于 IL-17/Act1/FOSB 通路探讨续苓健骨方治疗肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症的作用机制[D].福州:福建中医药大学,2022.

[27]Bhadricha H,Patel V,Singh AK,et al.Increased frequency of Th17 cells and IL-17 levels are associated with low bone mineral density in postmenopausal women [J].Scientific Reports, 2021,11:16155.

[28]Xi J,Li Q,Luo X,et al.Celastrol inhibits glucocorticoid induced osteoporosis in rat via the PI3K/AKT and Wnt signaling pathways [J].Molecular Medicine Reports,2018,18(5):4753-4759.

[29]Zhang M,Xie Y,Zhou Y,et al.Exendin-4 enhances proliferation of senescent osteoblasts through activation of the IGF-1/IGF-1R signaling pathway [J].Biochem Biophys Res Commun, 2019,516(1):300-306.

[30]Wang CG,Hu YH,Su SL,et al.LncRNA DANCER and miR-320a suppressed osteogenic differentiation in osteoporosis by directly inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Experimental & Molecular Medicine,2020,52(8):1310-1325.

[31]Zhao C,Liang J,Yang Y,et al.The Impact of Glucagon-Like Peptide-1 on Bone Metabolism and Its Possible Mechanisms [J]. Front Endocrinol(Lausanne),2017,8:98.

收稿日期:2023-05-27;修回日期:2023-06-12

编辑/肖婷婷