

·中医药信息学·

# 基于网络药理学、分子对接研究肉苁蓉-淫羊藿-骨碎补 治疗骨质疏松的作用机制

吴 鹏<sup>1</sup>, 杨 喜<sup>1</sup>, 高 尚<sup>1</sup>, 戴丽娜<sup>1</sup>, 王 星<sup>1</sup>, 马志敏<sup>2</sup>, 耿世佳<sup>1</sup>

(1. 内蒙古医科大学基础医学院, 内蒙古 呼和浩特 010000;

2. 内蒙古医科大学第二附属医院影像科, 内蒙古 呼和浩特 010000)

**摘要:**目的 采用网络药理学方法研究肉苁蓉-淫羊藿-骨碎补对骨质疏松的作用机制。方法 采用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 查找肉苁蓉-淫羊藿-骨碎补主要成分及靶点, 采用 Geen Cards 数据库查找骨质疏松的靶基因。应用 Venny2.1.0 取基因交集, 采用 String 数据库进行蛋白互作网络分析, Cytoscape 构建活性-成分-靶点网络图, David 数据库进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析, 并进行分子对接。结果 肉苁蓉-淫羊藿-骨碎补有效成分 46 种, 与骨质疏松共同的靶点有 225 个, 有效成分中 suchilactone、quercetin、luteolin、kaempferol、eriodictyol、eriodictiol、naringenin 为核心成分, AKT1、ERS2、MMP-9、AR、mTOR 为核心靶点; GO 富集显示得到 489 个生物学过程 (BP)、53 个细胞组成 (CC)、100 个分子功能 (MF)。KEGG 结果显示得到癌症通路、PI3K-Akt 信号通路、雌激素信号通路等 149 条。分子对接结果显示 MMP-9 与 suchilactone、quercetin、luteolin、kaempferol 能较好地结合。结论 肉苁蓉-淫羊藿-骨碎补作用于骨质疏松是多靶点的, 药物有效成分能从多途径调控骨质疏松相关靶标, 治疗骨质疏松。

**关键词:** 肉苁蓉; 淫羊藿; 骨碎补; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

中图分类号: R683

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.13.001

文章编号: 1006-1959(2024)13-0001-06

## Mechanism of Herba Cistanches-Epimedium Herb-Fortune's Drynaria Rhizome in the Treatment of Osteoporosis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

WU Peng<sup>1</sup>, YANG Xi<sup>1</sup>, GAO Shang<sup>1</sup>, DAI Li-na<sup>1</sup>, WANG Xing<sup>1</sup>, MA Zhi-min<sup>2</sup>, GENG Shi-jia<sup>1</sup>

(1. School of Basic Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China;

2. Department of Imaging, the Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China)

**Abstract: Objective** To study the mechanism of herba cistanches-epimedium herb-fortune's drynaria rhizome on osteoporosis by network pharmacology. **Methods** Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) was used to find the main components and targets of herba cistanches-epimedium herb-fortune's drynaria rhizome, and Geen Cards database was used to find the target genes of osteoporosis. Venny2.1.0 was used to take gene intersection, String database was used for protein interaction network analysis, Cytoscape was used to construct activity-component-target network diagram, David database was used for GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis, and molecular docking was carried out. **Results** There were 46 effective components in herba cistanches-epimedium herb-fortune's drynaria rhizome, and 225 common targets with osteoporosis. suchilactone, quercetin, luteolin, kaempferol, eriodictyol, eriodictiol and naringenin were the core components, AKT1, ERS2, MMP-9, AR and mTOR were the core targets. GO enrichment showed 489 biological processes (BP), 53 cellular components (CC) and 100 molecular functions (MF). The results of KEGG showed that 149 cancer pathways, PI3K-Akt signaling pathways, estrogen signaling pathways and so on were obtained. The results of molecular docking showed that MMP-9 could bind to suchilactone, quercetin, luteolin and kaempferol well. **Conclusion** Herba cistanches-epimedium herb-fortune's drynaria rhizome has a multi-target effect on osteoporosis. The effective components of the drug can regulate osteoporosis-related targets from multiple pathways to treat osteoporosis.

**Key words:** Herba cistanches; Epimedium herb; Fortune's drynaria rhizome; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

骨质疏松 (osteoporosis, OP) 是一种全身的骨量减少, 成骨细胞和破骨细胞失平衡的代谢性骨病。临床表现为骨密度减少, 骨质脆性变大, 且容易骨折。OP 随着年龄的增长其发病率也显著增加。有研究显示, 50 岁以下的人群 OP 发病率为 15%~50%, 而超过 60 岁, 发病率则增加至 56% 以上。OP 所致

的各种临床症状已经严重影响老年人的健康生活。现代医药对于治疗 OP 仍具有一定局限性, 合成药物还存在着一定肾毒性。中医药在治疗 OP 等疾病中起到越来越重要的作用, 包括淫羊藿、肉苁蓉等中草药, 其中熟地黄具有特异性的大麻素 2 型受体 (CB2R) 激动活性, 并可通过 CB2R 调控成骨细胞和

基金项目: 1. 国家自然科学基金 (编号: 82260097); 2. 内蒙古医科大学科研重点项目 (编号: YKD2021ZD011)

作者简介: 吴鹏 (1992.3-), 男, 内蒙古呼和浩特人, 硕士, 助理实验师, 主要从事骨代谢相关疾病研究

通讯作者: 耿世佳 (1982.4-), 女, 内蒙古呼和浩特人, 硕士, 讲师, 主要从事骨代谢相关疾病研究

破骨细胞的功能<sup>[1]</sup>。淫羊藿、肉苁蓉具有补肾填精的作用,常与其它草药配伍使用治疗 OP。本研究运用网络药理学方法,挖掘肉苁蓉-淫羊藿-骨碎补对 OP 治疗的潜在靶点,阐明其作用于 OP 的途径、通路、分子等,旨在为临床上进一步开发 OP 的治疗药物提供新思路。

## 1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究涉及的网络药理学数据库及软件有 TCMSP 数据库 (<https://old.tcmsp-e.com/>)、Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Swiss Target Prediction 数据库 (<http://swisstarget-prediction.ch/>)、Venny2 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)、Metascape (<https://metascape.org/>)、Cytoscape v3.9.0 软件 (<https://cytoscape.org/>)。

### 1.2 方法

1.2.1 药物有效成分及靶点筛选 通过中药系统药理学数据库与分析平台 TCMSP 数据库分别以骨碎补、淫羊藿、肉苁蓉为关键词搜索药物成分,口服生物利用度(OB)≥30%且化合物类药性(DL)值≥0.18 为条件筛选药物主要成分。基于 Pubchem 数据库和 Swiss Target Prediction 数据库找出各成分对应的靶点。以骨质疏松为主题词基于 Geen Cards 数据库检

索疾病靶点。

1.2.2 PPI 网络构建及核心靶点筛选 使用 Venny 2.1.0 取疾病靶点和药物靶点交集基因,使用 String 软件构建 PPI 网络图,将 PPI 网络图导入 Cytoscape v3.9.0 筛选核心靶点,构建药物成分-靶点-疾病网络。

1.2.3 GO 富集、KEGG 通路分析 为了探究肉苁蓉-淫羊藿-骨碎补对于 OP 治疗的作用,将核心靶点输入 David 数据库,限定物种为“Homo sapiens”进行基因 GO 富集和 KEGG 通路分析,筛选细胞组成(CC)、生物学过程(BP)、分子功能(MF)、KEGG 等富集最显著条目导入微生信进行可视化分析。

1.2.4 分子对接 使用基于 PDB 数据库下载核心靶点化学结构并保存为 PDB 格式,使用 Pubchem 数据库下载核心成分的 3D 结构,使用 Pymol 软件去水、去小分子配体。使用 Autodock 软件进行分子对接并计算结合能。

## 2 结果

2.1 药物有效成分-靶点及疾病靶点 通过 TCMSP 数据库共得到有效成分 46 种,其中淫羊藿主要成分 22 种,骨碎补有效成分 18 种,肉苁蓉有效成分 6 种,见表 1。

表 1 骨碎补、肉苁蓉、淫羊藿活性成分

药物	ID	名称	OB(%)	DL
肉苁蓉	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL005320	arachidonate	45.57	0.2
	MOL005384	suchilactone	57.52	0.56
	MOL007563	Yangambin	57.53	0.81
	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
	MOL008871	Marckine	37.05	0.69
淫羊藿	MOL001510	24-epicampesterol	37.58	4.5
	MOL001645	Linoleyl acetate	42.1	7.48
	MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	5.07
	MOL003044	Chryseriol	35.85	16.31
	MOL003542	8-Isopentenyl-kaempferol	38.04	15.37
	MOL000359	sitosterol	36.91	5.37
	MOL000422	kaempferol	41.88	14.74
	MOL004367	olivil	62.23	2.27
	MOL004373	Anhydroicaritin	45.41	15.01
	MOL004380	C-Homoerythrinan	39.14	6.581
	MOL004382	Yinyanghuo A	56.96	4.44
	MOL004384	Yinyanghuo C	45.67	15.74
	MOL004386	Yinyanghuo E	51.63	15.47
	MOL004388	6-hydroxy-11,12-dimethoxy-2,2-dimethyl-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-1H-isochromeno[3,4-h]isoquinolin-2-ium	60.64	1.22
	MOL004391	8-(3-methylbut-2-enyl)-2-phenyl-chromone	48.54	18.73

表 1(续)

药物	ID	名称	OB(%)	DL
淫羊藿	MOL004394	Anhydroicaritin-3-O-alpha-L-rhamnoside	41.58	16.23
	MOL004396	1,2-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propan-1,3-diol	52.31	2.18
	MOL004425	Icariin	41.58	19.93
	MOL004427	Icariside A7	31.91	2.84
	MOL000006	luteolin	36.16	15.94
	MOL000622	Magnograndiolide	63.71	3.17
	MOL000098	quercetin	46.43	14.4
骨碎补	MOL001040	(2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	42.36	0.21
	MOL001978	Aureusidin	53.42	0.24
	MOL002914	Eriodictiol (flavanone)	41.35	0.24
	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
	MOL004328	naringenin	59.29	0.21
	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24
	MOL005190	eriodictyol	71.79	0.24
	MOL000569	digallate	61.85	0.26
	MOL000006	luteolin	36.16	0.25
	MOL009061	22-Stigmasten-3-one	39.25	0.76
	MOL009063	Cyclolaudenol acetate	41.66	0.79
	MOL009075	cycloartenone	40.57	0.79
	MOL009076	cyclolaudenol	39.05	0.79
	MOL009078	davallioside A_qt	62.65	0.51
	MOL009087	marioside_qt	70.79	0.19
	MOL009091	xanthogalenol	41.08	0.32

2.2 药物靶点、疾病靶点交集 使用 Venny 软件获得交集基因共有 225 个,见图 1。其中药物靶点有 274 个,疾病靶点有 3093 个。

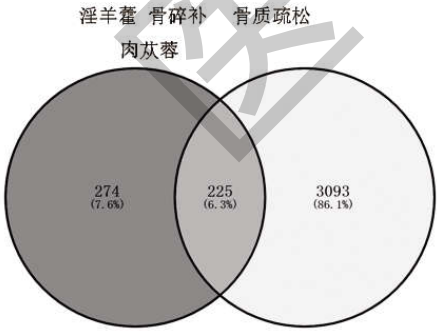


图 1 靶点交集基因

2.3 PPI 网络构建及分析 通过 String 数据库建立蛋白网络,并进行核心靶点筛选得到核心靶点网络见图 2,得到节点 51 个,互作关系 704 条,按度值排名前 5 位的靶点为 MAPK3、AKT1、TNF、EGFR、SRC。

2.4 药物-成分-靶点-疾病网络构建 将药物-成分-

靶点-疾病靶点导入 Cytoscape 软件,分析数据构建网络图见图 3,其中 MOL005384 (suchilactone)、MOL000098 (quercetin)、MOL000006 (luteolin)、MOL000422 (kaempferol)、MOL005190 (eriodictyol)、MOL002914 (Eriodictiol)、MOL004328 (naringenin)等主要成分节点数显著高于其他成分。其中的主要的靶点为 AKT1、ERS2、MMP-9、AR、mTOR 等。

2.5 GO 富集分析、KEGG 通路分析 将 51 个核心靶点进行 GO 富集分析,分析结果得到 489 个 BP、53 个 CC、100 个 MF。各类比条目取前 15 个制作 GO 富集图,共涉及 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正向调控生物学过程、凋亡过程的负调控、大分子复合物细胞成分、线粒体细胞成分、蛋白激酶结合分子功能、RNA 聚合酶 II 核心启动子近端区序列特异性 DNA 结合分子功能等见图 4。

KEGG 结果显示得到癌症通路、PI3K-Akt 信号通路、雌激素信号通路、HIF-1 信号通路等 149 条信号通路,取前 20 个通路制作 KEGG 分析见图 5。

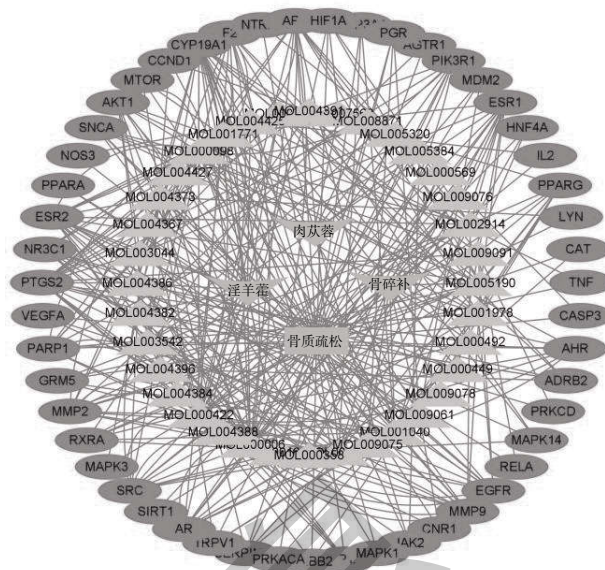
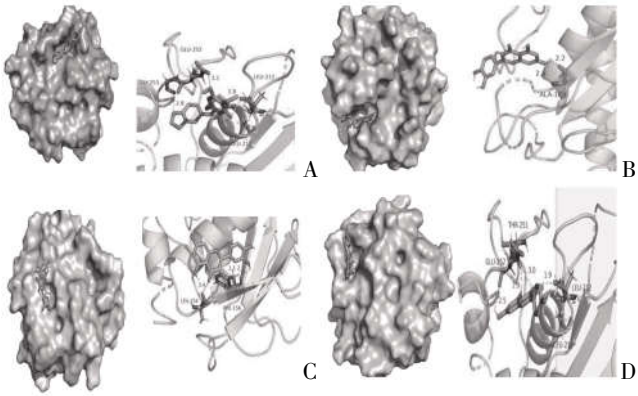


图3 药物-成分-靶点-脑卒中靶点网络



4





注:A:MMP-9-Suchilactone;B:MMP-9-quercetin;C:MMP-9-luteolin;D:MMP-9-kaempferol

图 6 分子对接

表 2 配体受体结合能

核心靶点	最低结合能(kcal/mol)			
	suchilactone	quercetin	luteolin	kaempferol
AKT	-3.46	-2.19	-3.53	-2.72
ERS	-2.23	-1.12	-1.34	-1.18
MMP-9	-4.98	-3.42	-4.31	-4.19

3 讨论

OP 是一严重的骨代谢紊乱疾病,特别是年龄在 60 岁以上的女性,由于激素水平的影响,OP 发病率显著提高.OP 的特征性变化为成骨细胞合成骨质的速度小于破骨细胞的作用。此外,钙吸收减少、维生素 D 代谢障碍、肾功能下降等因素亦可导致 OP<sup>[2]</sup>。同时,OP 可以导致骨的脆性增加,容易骨折。

治疗 OP 首要目的是预防骨折,临床上常常采用双膦酸盐、Denosumab、特立帕肽和阿鲍帕拉肽等几种药物。通过刺激成骨细胞的合成,或是抑制破骨细胞的作用来治疗 OP,其治疗效果不是非常明显,并且还具有一定的副作用。传统中药治疗 OP 尤为重要。骨碎补、淫羊藿、肉苁蓉等中草药在治疗 OP 上被很多中医视为优质药材。骨碎补主要成分有黄酮类、萜类、酚酸类等,其对 OP 有很好的治疗作用<sup>[3,4]</sup>。淫羊藿作为一种小檗科草本植物,中医常常用于补肾、壮阳、强筋骨、祛风湿与其他药物进行配比。近年来,越来越多的研究发现淫羊藿乙醇苷还具有调节免疫力,抗炎作用<sup>[5,6]</sup>。同时基于代谢组学研究表明淫羊藿对于 OP 具有治疗作用<sup>[7]</sup>,中药复方淫羊藿苷、知母皂苷和阿魏酸能通过 BMP 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来促进骨基质的表达进而调节

UMR-106 成骨细胞成骨作用<sup>[8]</sup>。肉苁蓉作为我国北方地区生长的肉质植物,生长习性为沙漠、干旱地区,本草纲目最早记载为治疗肾阳虚、腰膝酸软等,并且被誉为“沙漠人参”。肉苁蓉主要成分有肉苁蓉甙、洋丁香酚甙、 $\beta$ -谷甾醇、胡萝卜甙及氨基酸和多糖等。研究显示<sup>[9]</sup>,肉苁蓉总苷能通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,激活 GSK-3 $\beta$  降解  $\beta$ -catenin 因子进而影响细胞周期,促进细胞凋亡的发生,限制细胞迁移产生抑制肝癌的作用。Wang F 等<sup>[10]</sup>研究显示,肉苁蓉总苷和多糖可通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进 SAMP6 小鼠成骨性骨形成,改善骨微结构损伤,治疗 OP。在本研究中找到了 stigmasterol、beta-sitosterol、kaempferol、luteolin、Icariin、quercetin、chryseriol 等共 46 种主要成分。主要涉及的靶点有 AKT1、ERS2、MMP-9、AR、mTOR 等,研究显示骨碎补、淫羊藿、肉苁蓉复方能通过 AKT、mTOR 等因子来治疗 OP。

为了更深一步确定骨碎补、肉苁蓉、淫羊藿对于 OP 代谢机制。本研究采用 GO 富集、KEGG 分析,结果表明了 3 种药物所涉及的分子是多靶点的。GO 条目中有典型的炎症因子 IL-2、丝裂原活化蛋白激酶 MAPK、细胞凋亡因子 CASPASE 等,在代谢性骨病 Wnt/ $\beta$  通路中,IL-2 的表达具有重要的作用<sup>[11]</sup>。同时,有研究表明葛根素通过抑制 TRAF6/ROS 依赖的 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制破骨细胞生成,从而减轻卵巢切除小鼠的骨质疏松症<sup>[12]</sup>。以上结果都显示中药骨碎补、淫羊藿、肉苁蓉可以从调控炎症、抑制骨细胞凋亡及调控代谢等方式治疗 OP。KEGG 结果显示骨碎补、淫羊藿、肉苁蓉涉及的通路主要有癌症通路、雌激素信号通路、PI3K-Akt 信号通路等多条通路。在骨代谢相关疾病中,PI3K-Akt 通路作为代谢枢纽,具有重要的作用。研究显示<sup>[13]</sup>,增加机械负荷和红细胞的生成能通过调节 PI3K-Akt 信号通路进而增加绝经后导致 OP 的骨生成和血管生成。中药复方杜仲、菟丝子和骨碎补提取物通过 PI3K/Akt 途径抑制破骨细胞生成来改善糖皮质激素诱导的骨质疏松症<sup>[14]</sup>。淫羊藿也能通过 PI3K/Akt 调节多种疾病<sup>[15]</sup>。分子对接结果显示,MMP-9 与 suchilactone、quercetin、luteolin、kaempferol 等小分子具有较好的结合能。最新的研究显示 MMP-9 作为一种重要的蛋白参与 OP 等骨代谢性疾病<sup>[16]</sup>,探究表明鹿茸多糖和多肽提取物通过刺激 MAPK 和 MMP-9 信号通路抑制高转换型骨质疏松症中的骨吸收<sup>[17]</sup>。配体

用 quercetin 和 VitE 能在较小程度上调节骨细胞的总数,通过调节 LC3, beclin1 和 caspase 3 等自噬和凋亡蛋白的表达来预防骨质疏松症<sup>[18]</sup>。luteolin 在治疗骨质疏松症中具有多靶点和多通道的作用,可以减少 OVX 大鼠的骨丢失,并能够通过调节 PI3K-Akt 信号通路的活性来促进 BMSCs 的成骨分化<sup>[19]</sup>。基于分子对接初步显示中药复方成分含有的小分子化合物能够通过多靶点、多通路治疗和预防 OP。

综上所述, suchilactone、quercetin、luteolin、kaempferol 等成分为骨碎补、淫羊藿、肉苁蓉的关键成分, AKT1、ERS2、MMP-9、AR、mTOR 等因子为重要小分子作用的关键靶点,可能通过其通路治疗和预防 OP。通过网络药理学实验的分析为进一步挖掘中药复方骨碎补、淫羊藿、肉苁蓉治疗 OP 提供了理论基础,但要进一步阐明具体的代谢机制仍有待实验验证。

#### 参考文献:

- [1]胡思婧,练晨霞,张奇,等.熟地黄的大麻素 2 型受体激动剂活性及对骨代谢的调控作用研究[J].中草药,2022,53(20):6481-6491.
- [2]Wu D,Cline-Smith A,Shashkova E,et al.T-Cell Mediated Inflammation in Postmenopausal Osteoporosis[J].Front Immunol, 2021,12:687551.
- [3]马江涛,万雷,黄宏兴.基于网络药理学探讨骨碎补治疗骨质疏松症的作用机制[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(4):490-496.
- [4]杨雯静,黄健,王维,等.基于网络药理学和体外细胞实验探究“三七-骨碎补”药对活性成分治疗骨质疏松症的作用机制[J].中国中药杂志,2023,48(4):1087-1097.
- [5]Bi Z,Zhang W,Yan X.Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of icariin and icaritin[J].Biomed Pharmacother, 2022,151:113180.
- [6]Dai Z.Study on the Protective Effect and Mechanism of the Rhizoma Drynariae-Epimedium Formula on Osteoarthritis in Rats[J].Contrast Media Mol Imaging,2022,2022:2869707.
- [7]Zhao JF,Xu JY,Xu YE,et al.High-Throughput Metabolomics Method for Discovering Metabolic Biomarkers and Pathways to Reveal Effects and Molecular Mechanism of Ethanol Extract From Epimedium Against Osteoporosis[J].Front Pharmacol, 2020,11:1318.
- [8]Li M,Zhang ND,Wang Y,et al.Coordinate regulatory osteogenesis effects of icariin, timosaponin B II and ferulic acid from traditional Chinese medicine formulas on UMR-106 osteoblastic cells and osteoblasts in neonatal rat calvaria cultures[J].J Ethnopharmacol,2016,185:120-131.
- [9]冯柒,王靖,蒋勇军,等.肉苁蓉总苷对 HepG2 细胞增殖、凋

亡及 Wnt/ $\beta$ -Catenin 通路相关蛋白表达的影响[J].食品工业科技,2023,44(20):389-397.

- [10]Wang F,Tu P,Zeng K,et al.Total glycosides and polysaccharides of Cistanche deserticola prevent osteoporosis by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in SAMP6 mice[J].J Ethnopharmacol,2021,271:113899.
- [11]Ma X,Zhu X,He X,et al.The Wnt pathway regulator expression levels and their relationship to bone metabolism in thoracolumbar osteoporotic vertebral compression fracture patients[J].Am J Transl Res,2021,13(5):4812-4818.
- [12]Xiao L,Zhong M,Huang Y,et al.Puerarin alleviates osteoporosis in the ovariectomy-induced mice by suppressing osteoclastogenesis via inhibition of TRAF6/ROS-dependent MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways[J].Aging (Albany NY), 2020,12(21):21706-21729.
- [13]Abdurahman A,Li X,Li J,et al.Loading-driven PI3K/Akt signaling and erythropoiesis enhanced angiogenesis and osteogenesis in a postmenopausal osteoporosis mouse model[J].Bone, 2022,157:116346.
- [14]Han J,Li L,Zhang C,et al.Eucommia, Cuscuta, and Drynaria Extracts Ameliorate Glucocorticoid-Induced Osteoporosis by Inhibiting Osteoclastogenesis Through PI3K/Akt Pathway[J].Front Pharmacol,2022,12:772944.
- [15]Verma A,Aggarwal K,Agrawal R,et al.Molecular mechanisms regulating the pharmacological actions of icariin with special focus on PI3K-AKT and Nrf-2 signaling pathways[J].Mol Biol Rep,2022,49(9):9023-9032.
- [16]Sabry M,Mostafa S,Rashed L,et al.Matrix metalloproteinase 9 a potential major player connecting atherosclerosis and osteoporosis in high fat diet fed rats[J].PLoS One,2021,16(2):e0244650.
- [17]Liu YY,Ding YF,Sui HJ,et al.Pilose antler (Cervus elaphus Linnaeus) polysaccharide and polypeptide extract inhibits bone resorption in high turnover type osteoporosis by stimulating the MAPK and MMP-9 signaling pathways[J].J Ethnopharmacol, 2023,304:116052.
- [18]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.
- [19]Liang G,Zhao J,Dou Y,et al.Mechanism and Experimental Verification of Luteolin for the Treatment of Osteoporosis Based on Network Pharmacology[J].Front Endocrinol (Lausanne), 2022,13:866641.

收稿日期:2023-07-24;修回日期:2023-08-29

编辑/肖婷婷