

◆网络药理学◆

基于网络药理学和分子对接探讨膝痛康治疗膝骨关节炎作用机制

陈璐佳¹, 乔隆², 刘宏飞¹, 姜清允³, 邓艳华¹, 乔野², 于冬冬²

1. 浙江中医药大学附属宁波市中医院, 浙江 宁波 315010

2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110000

3. 浙江省中医药大学滨江学院, 浙江 杭州 310000

[摘要] 目的: 基于网络药理学和分子对接探讨膝痛康治疗膝骨关节炎(KOA)的作用机制。方法: 利用中药系统药理学数据库(TCMSP)、中药分子生物机制信息分析系统(BATMAN-TCM)、UniProt、Genecards数据库确定膝痛康有效成分及相关靶点; 检索Genecards、NCBI、OMIM、Drugbank数据库收集KOA疾病靶点; 筛选药物-疾病交集靶点, 并进行数据可视化及蛋白质互作(PPI)网络构建; 使用基因本体(GO)功能与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析可能的作用机制, 并进行分子对接验证。结果: “膝痛康-主要成分-靶点-KOA”调控网络可视化分析筛选后发现26个成分参与了KOA的治疗。PPI网络及核心靶点分析得出前10个核心靶点分别是丝氨酸/苏氨酸激酶1(AKT1)、血管内皮生长因子A(VEGFA)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤蛋白p53(TP53)、表皮生长因子(EGF)、基质金属蛋白酶9(MMP9)、胱天蛋白酶3(CASP3)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、髓细胞增生原癌基因(MYC)。GO富集分析主要涉及脂多糖反应、细菌来源分子、氧化应激、辐射反应和营养水平反应等生物学过程; KEGG通路富集涉及白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子(TNF)、晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(AGE-RAGE)、p53等信号通路可能与KOA密切相关。分子对接结果显示核心成分和核心靶点之间结合能均<-5 kcal/mol。结论: 膝痛康可能通过槲皮素、木犀草素、山奈酚、柚皮苷、刺槐黄等成分作用于AKT1、VEGFA、IL-1 β 等靶点, 调控IL-17、TNF、AGE-RAGE、p53等信号通路影响KOA。

[关键词] 膝骨关节炎; 膝痛康; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2025)15-0210-10

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.15.037

Exploration on Action Mechanism of Xitongkang in Treating Knee Osteoarthritis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

CHEN Lujia¹, QIAO Long², LIU Hongfei¹, JIANG Qingyun³,
DENG Yanhua¹, QIAO Ye², YU Dongdong²

1. Ningbo Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Ningbo Zhejiang 315010, China;
2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Liaoning 110000, China; 3. ZheJiang Chinese Medicine University BinJiang College, HangzhouZhejiang 310000

Abstract: Objective: To explore the action mechanism of Xitongkang in treating knee osteoarthritis (KOA)

[收稿日期] 2025-01-11

[修回日期] 2025-07-02

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82374480); 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药办人教函[2021]270号); 辽宁省科技计划项目(2022-BS-202); 宁波市公益性研究项目(2023S134); 宁波市卫生健康青年技术骨干人才培养专项项目(甬卫发[2022]97号); 宁波市医学重点学科项目(2022-Z07); 宁波市中医治未病体系建设项目(zzy23007)

[作者简介] 陈璐佳(1988-), 女, 副主任中医师, E-mail: chenlujia88@sina.com。

[通信作者] 乔隆(1988-), 男, 主治中医师, E-mail: 167034029@qq.com。

based on network pharmacology and molecular docking. **Methods:** The active components and related targets of Xitongkang were identified by the TCMSP platform, BATMAN-TCM platform, UniProt, and GeneCards databases. KOA disease targets were collected from the GeneCards, NCBI, OMIM, and DrugBank databases. Medicine-disease intersecting targets were screened, and data visualization and PPI network construction were performed. GO and KEGG pathway enrichment analyses were conducted to explore possible mechanisms, and molecular docking was used for validation. **Results:** Visualization analysis of the "Xitongkang-main components-targets-KOA" regulatory network identified 26 components involved in the treatment of KOA. PPI network interaction construction and core target analysis identified the top 10 core targets with the strongest interactions: serine/threonine kinase 1 (AKT1), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor protein p53 (TP53), epidermal growth factor (EGF), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), caspase-3 (CASP3), hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2), and myelocytomatosis proto-oncogene (MYC). GO enrichment analysis mainly involved biological processes such as response to lipopolysaccharide, bacterial molecules, oxidative stress, radiation response, and nutrient levels. KEGG pathway enrichment indicated that interleukin-17 (IL-17), tumor necrosis factor (TNF), advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products (AGE-RAGE), and p53 protein (p53) signaling pathways might be closely related to KOA. Molecular docking results showed that the binding energies between core components and core targets were all less than -5 kcal/mol. **Conclusion:** Xitongkang may exert its therapeutic effects on KOA through active components such as quercetin, luteolin, kaempferol, naringin, and acacetin, acting on targets like AKT1, VEGFA, and IL-1 β , and regulating signaling pathways such as IL-17, TNF, AGE-RAGE, and p53.

Keywords: Knee osteoarthritis; Xitongkang; Network pharmacology; Molecular docking; Action mechanism

膝骨关节炎(KOA)是一种临床常见的退行性疾病,主要症状有关节疼痛、膝关节肿胀及疼痛、活动受限,多发于中老年,若患者治疗不及时,则易加重病情,继而出现关节畸形、关节内骨折、滑膜炎等并发症,严重降低患者的生活质量^[1]。西医多以口服药物、关节腔注射药物、手术等方式延缓疾病进程,疗效不确切且不良反应明显^[2]。KOA归属于中医学痹证、鹤膝风、历节等范畴。总属本虚标实,主要有气滞血瘀证、湿热痹阻证、寒湿痹阻证、肝肾亏虚证和气血虚弱证等证型^[3]。膝痛康是辽宁中医药大学附属医院专家根据多年临床诊治经验总结出的经验用方,前期研究已证实对于肾虚血瘀所致的KOA有确切的临床疗效^[4-5]。由于膝痛康组方成分多样,对于其治疗KOA的作用机制尚未明确。本研究运用网络药理学方法建立“药物-成分-靶点-疾病”关系网络,探讨膝痛康治疗KOA的关键靶点和作用机制。

1 资料与方法

1.1 药物有效成分收集及潜在靶点筛选 通过中药系统药理学数据库(TCMSP)和中药分子生物机制信

息分析系统(BATMAN-TCM)对膝痛康中鹿角、牛膝、青风藤、穿山龙、白芍的化学成分进行收集。设置口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 作为筛选条件,将同时符合两个标准条件的高活性化合物选中,并将其在TCMSP中的“Related Targets”界面下进行检索,获取潜在靶点,制作化学成分-靶点数据集。使用UniProt数据库和Genecards数据库查找各个靶蛋白的基因名,然后保存“Organism”中的“Homo sapiens”基因标签,将未查询到的基因在Genecards数据库补充,最后将靶基因进行规范化操作,即汇总两个数据库靶基因的官方名称,去除重复即可。

1.2 KOA疾病相关基因筛选 以“knee osteoarthritis”“KOA”为关键词,在Genecards、NCBI、OMIM以及Drugbank数据库中搜索并下载KOA的靶点,去除相同选项,进行整理和汇总得到KOA的靶标基因。

1.3 药物-疾病交集靶点筛选 将1.1中的药物靶点基因和1.2中疾病相关靶基因文件标签信息分离出来备用,使用R语言VennDiagram程序包对数据进行处

理并作出韦恩图，得到膝痛康与KOA的共同作用靶点数据。

1.4 数据可视化及蛋白质互作（PPI）网络构建

使用Perl计算机程序语言编写的脚本在膝痛康-KOA对应的数据基础上生成药物、疾病的连线和有效化学成分，使用在线Cytoscape软件作图，显示出药物-化学成分-靶标的互作网络，并进行分析。在String PPI网络分析数据库中导入KOA-药物的互作蛋白，选择人类数据库，通过调整，设置评分值(置信度)>0.9后，隐藏游离节点，得到共同靶点的关系网络tsv文件，将其输入到Cytoscape软件中，运用Network Analyzer和CytoNCA工具进行拓扑分析，生成PPI网络节点图，随后使用R语言对连线结果进行富集并作出核心靶点可视柱状图。

1.5 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 使用R语言BiocManager数据包对KOA及膝痛康靶点进行数据转化，展示基因ID，收集信息；在R语言中安装相应数据包，设置相应参数 $P<0.05$ ，进行GO功能和KEGG通路富集分析，作出柱状图和散点图。使用Perl计算机程序语言对GO富集结果进行筛选，可以得到膝痛康治疗KOA的生物学过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功

能(MF)和通路。通过R语言和Perl语言作图，比对有效基因及蛋白，并作出信号通路图。

1.6 分子对接验证 采用Pubchem数据库获取核心活性成分结构，保存为SDF格式，将其导入Chem3D 19.0软件中，利用MM2模块进行能量最小化，获得能量最低的优势构象并保存为mol2格式，经AutodockTools1.5.7软件保存为pdbqt文件。采用Uniprot数据库获取核心靶点蛋白的三维结构，保存为PDB结构文件，采用AutodockTools 1.5.7软件添加氢原子，将其定义为受体保存成pdbqt文件，通过grid功能找到蛋白活性口袋。采用vina插件将配体与受体进行对接，对接完成后经PyMOL3.2软件进行可视化分析。

2 结果

2.1 膝痛康药物成分靶点 见表1。膝痛康组方中5味中药共获得44个主要化学成分，其中鹿角2个、牛膝20个、青风藤6个、穿山龙3个、白芍13个。将44个有效成分在TCMSP数据库中的“Related Targets”界面下进行检索，共得到药物相关靶点723个，其中鹿角40个，牛膝444个，清风藤115个，穿山龙1个，白芍123个，经Uniprot数据库标准化处理去重后得到193个唯一靶点。

表1 膝痛康有效成分信息表

药物	MOL ID	有效成分	OB(%)	DL
鹿角	MOL010921	estrone	53.56	0.32
鹿角	MOL000953	CLR	37.87	0.68
穿山龙	MOL000133	7-Epitaxol	45.18	0.24
穿山龙	MOL000138	Diosgenin palmitate	33.58	0.27
穿山龙	MOL000139	Smitilbin	37.60	0.74
青风藤	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
青风藤	MOL000621	16-epi-Isositsirikine	49.52	0.59
青风藤	MOL000622	Magnograndiolide	63.71	0.19
青风藤	MOL000623	Michelenolide	47.54	0.25
青风藤	MOL000625	Sinomenine	46.09	0.53
青风藤	MOL000627	Stepholidine	33.11	0.54
牛膝	MOL002714	baicalein	33.52	0.21
牛膝	MOL000173	wogonin	30.68	0.23
牛膝	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
牛膝	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
牛膝	MOL012537	Spinoside A	41.75	0.40
牛膝	MOL012505	bidentatoside, ii_qt	31.76	0.59
牛膝	MOL000785	palmatine	64.60	0.65

续表1 膝痛康有效成分信息表

药物	MOL ID	有效成分	OB(%)	DL
牛膝	MOL002643	delta 7-stigmastenol	37.42	0.75
牛膝	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
牛膝	MOL002776	Baicalin	40.12	0.75
牛膝	MOL000085	beta-daucosterol_qt	36.91	0.75
牛膝	MOL004355	Spinasterol	42.98	0.76
牛膝	MOL001006	poriferasta-7,22E-dien-3beta-ol	42.98	0.76
牛膝	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
牛膝	MOL002897	epiberberine	43.09	0.78
牛膝	MOL001454	berberine	36.86	0.78
牛膝	MOL012461	28-norolean-17-en-3-ol	35.93	0.78
牛膝	MOL012542	β -ecdysterone	44.23	0.82
牛膝	MOL003847	Inophyllum E	38.81	0.85
牛膝	MOL001458	coptisine	30.67	0.86
白芍	MOL001910	11alpha,12alpha-epoxy-3beta-23-dihydroxy-30-norolean-20-en-28,12beta-olide	64.77	0.38
白芍	MOL001918	paeoniflorgenone	87.59	0.37
白芍	MOL001919	(3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-15,16-dione	43.56	0.53
白芍	MOL001921	Lactiflorin	49.12	0.80
白芍	MOL001924	paeoniflorin	53.87	0.79
白芍	MOL001925	paeoniflorin_qt	68.18	0.40
白芍	MOL001928	albiflorin_qt	66.64	0.33
白芍	MOL001930	benzoyl paeoniflorin	31.27	0.75
白芍	MOL000211	Mairin	55.38	0.78
白芍	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
白芍	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
白芍	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
白芍	MOL000492	(+)-Catechin	54.83	0.24

2.2 药物靶点-疾病潜在靶基因筛选结果 见图1。共获得疾病靶基因2 459个,使用R语言VennDiagram程序包,将膝痛康的193个有效活性成分作用靶点和KOA的2 459个疾病相关靶基因取交集,并制作韦恩图,获得膝痛康治疗KOA的潜在作用靶点108个。

2.3 药物-疾病-靶点调控网络 见图2。将3.5中108个共同作用靶点与膝痛康的主要成分作用靶点进行匹配,导入Cytoscape软件,对各项参数进行调测,进行膝痛康-主要成分-靶点-KOA调控网络可视化分析,膝痛康的44个有效成分经筛选后有26个成分参与了KOA的治疗。中间节点代表膝痛康有效成分作用的靶点,外圈节点代表膝痛康-KOA共同作用靶

点,边代表每个靶点之间的作用关系,共有189个节点,261条边。

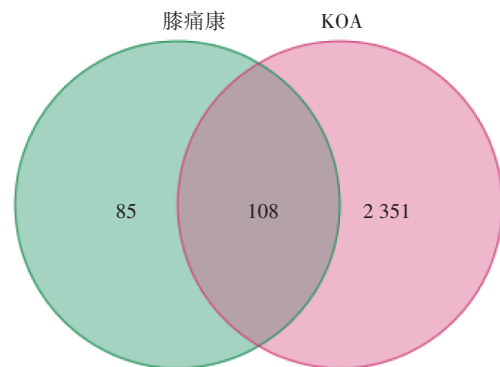


图1 膝痛康-KOA共同靶点韦恩图

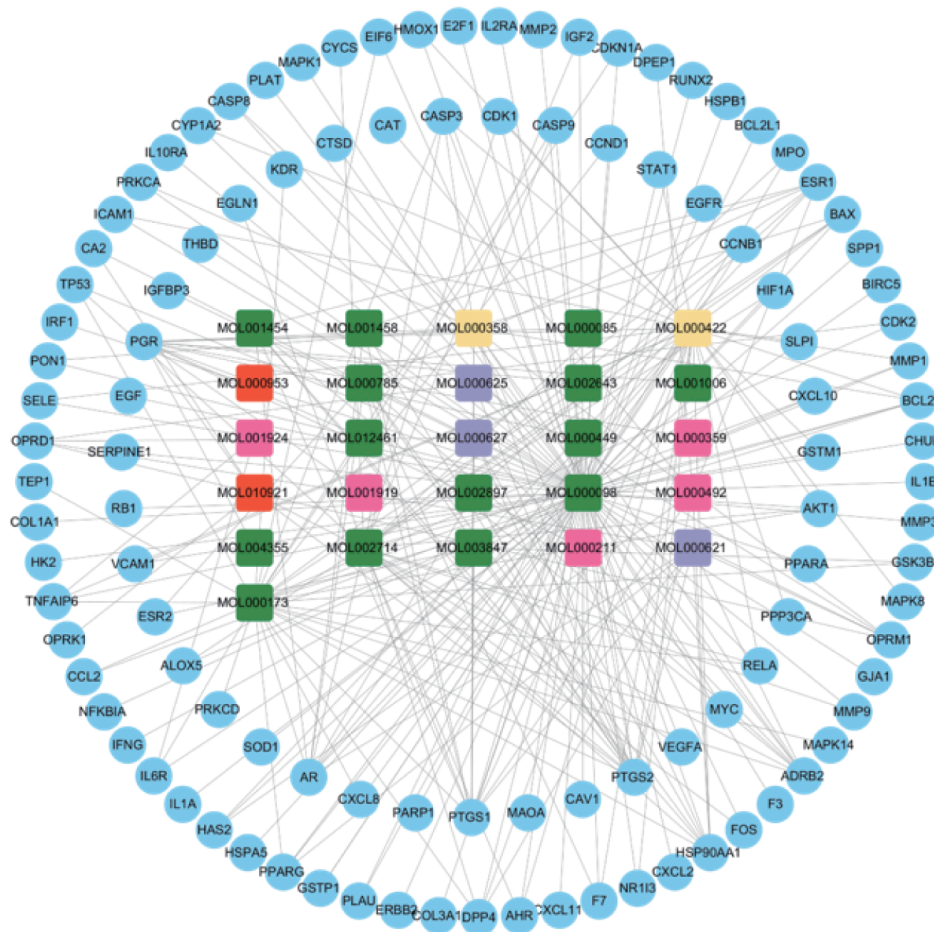


图2 膝痛康-主要成分-靶点-KOA调控网络图

2.4 PPI网络及核心靶点分析 见图3~4。PPI网络图由108个节点,2165条边构成。使用R语言对连线结果进行富集并作出可视柱状图,其中作用力最强的前10个核心靶点分别是丝氨酸/苏氨酸激酶1(AKT1)、血管内皮生长因子A(VEGFA)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤蛋白p53(TP53)、表皮生长因子(EGF)、基质金属蛋白酶9(MMP9)、胱天蛋白酶3(CASP3)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、髓细胞增生原癌基因(MYC)。

2.5 GO功能和KEGG通路富集分析 见图5~6。GO功能富集分析得到2169条。BP项主要为脂多糖反应、细菌来源分子的反应、氧化应激反应、辐射反应和营养水平反应细胞;CC项主要包括膜筏、膜微区、囊泡腔、分泌颗粒腔等;MF项主要包括DNA-结合转录因子结合、泛素样蛋白连接酶结合、

RNA聚合酶II-特异性DNA结合转录因子结合、细胞因子受体结合等。通过KEGG通路富集筛选得到157条信号通路,主要涉及白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子(TNF)、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(AGE-RAGE)、p53等信号通路。

2.6 分子对接 见表2。作用力最强前3个核心靶点AKT1、VEGFA、IL-1 β 与自由度较高的5个药物活性成分槲皮素、木犀草素、山奈酚、柚皮苷、刺槐黄素进行分子对接,结合能均<-5 kcal/mol。利用PyMol软件可视化最佳对接组合AKT1-槲皮素、AKT1-木犀草素,如图7。

3 讨论

历代医家对KOA的认识均以肾虚血瘀为纲,如《素问》曰:“是人者,素肾气胜,……肾脂枯不长,一水不能胜两火,肾者水也,而生于骨,肾不

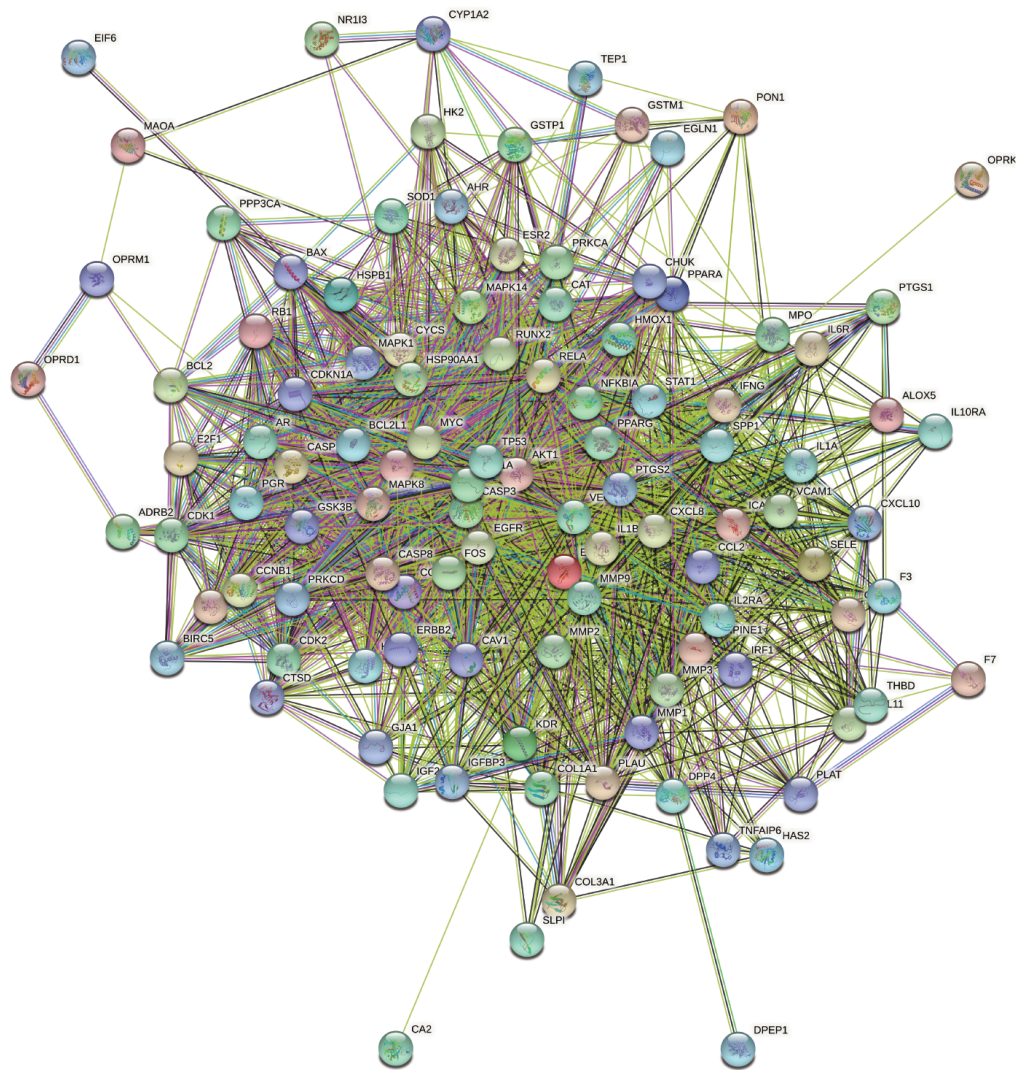


图3 膝痛康-KOA共同靶点PPI网络图

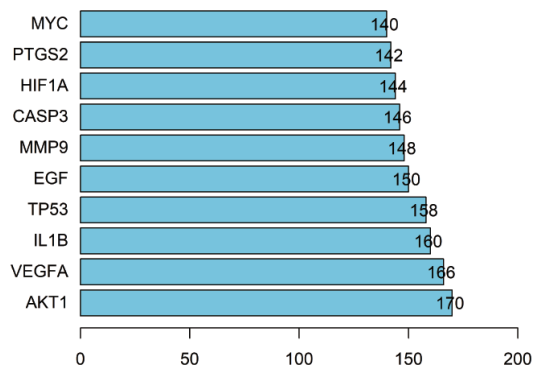


图4 核心靶点柱状图

生则髓不能满，故寒甚至骨也……是人当挛节也。”肾主一身之骨髓，肾精化髓，精血旺盛，肾精充盈，则筋骨强劲，化生有源。反之，肾不盛则髓不能满，

则骨软弱无力。《类证治裁》曰：“诸痹，风寒湿三气杂合，而犯其经络之阴也……因而留滞，气血凝涩，久而成痹。”邪气侵袭人体，阻遏了正气在体内的正常运行，正气失宣，气滞血瘀，络虚脉损，瘀于关节，日久发为痹病。故本病病性为本虚标实，肾虚是发病基础，血瘀是发病关键，补肾活血法在KOA的治疗中有重要作用。膝痛康由鹿角、怀牛膝、青风藤、穿山龙和白芍5种中药组成，具有补肾活血、通络止痛之功。既往研究也表明，膝痛康可以通过调节TNF-MAPK-Fas信号通路和热休克蛋白HSP70/HSP90的表达来缓解KOA炎症，降低软骨细胞损伤^[6-7]。现代基础药理学研究显示，牛膝中有效成分如牛膝总皂苷可减轻膝骨关节与滑膜的炎症^[8]。

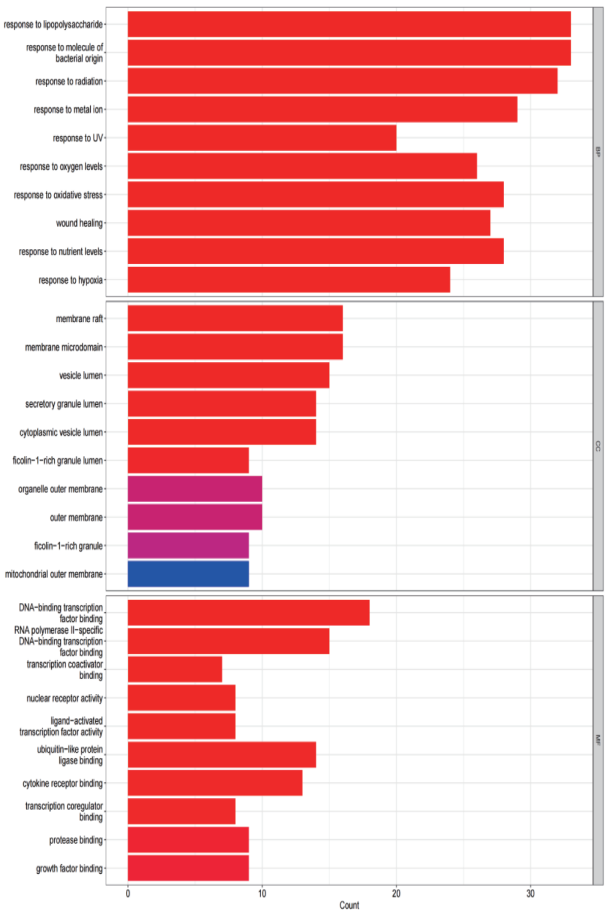


图5 GO富集分析柱状图

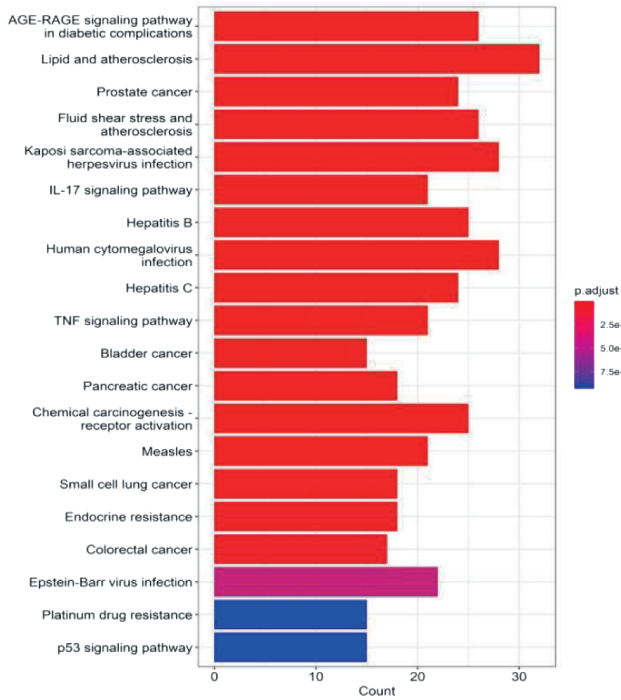
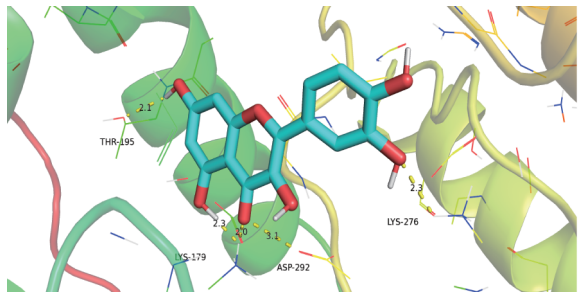
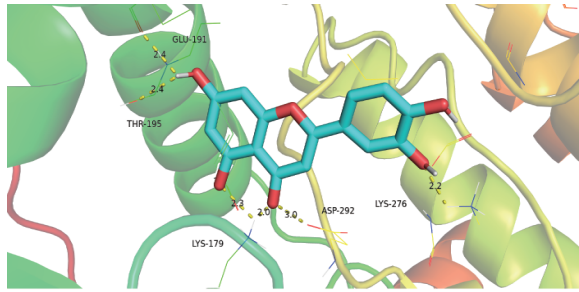


图6 KEGG通路富集分析柱状图

表2 主要活性成分与核心靶点分子对接结果 kcal/mol		
核心靶点	活性成分	结合能
AKT1	槲皮素	-8.2
	木犀草素	-8.2
	山奈酚	-7.9
	柚皮苷	-7.2
	刺槐黄素	-7.1
VEGFA	槲皮素	-6.3
	木犀草素	-6.1
	山奈酚	-5.8
	柚皮苷	-5.8
	刺槐黄素	-5.3
IL-1 β	槲皮素	-7.0
	木犀草素	-7.8
	山奈酚	-6.7
	柚皮苷	-6.5
	刺槐黄素	-6.6



AKT1-槲皮素



AKT1-木犀草素

图7 分子对接可视化图

鹿角具有抗炎、镇痛、抗骨质疏松等药理活性^[9]。青风藤具有免疫抑制，抗炎镇痛、抗凋亡、调节组胺释放等诸多药理活性^[10]。穿山龙具有抗氧化、镇痛、降糖、抗炎、降血尿酸等药理活性^[11]。白芍的多种有效成分如萜类化合物、挥发油、鞣质类等可以起到抗炎镇痛、免疫调节、抗肿瘤的药理活性^[12]，上述5种药物都具有较佳的免疫调节及抗炎镇痛的药理

活性。

经TCMSP数据库共检索到膝痛康方中44个有效成分,基于网络药理学分析结果构成的“中药-成分-靶点-信号通路”网络互作图,获得了膝痛康包含槲皮素(Quercetin)、木犀草素(Luteolin)、山奈酚(Kaempferol)、柚皮苷(Naringin)、刺槐黄素(Acacetin)等有效成分在互作网络中自由度较高,可认为是其组方的重要活性成分。槲皮素是一种黄酮类化合物,可减少多种脂多糖诱导的炎症蛋白表达^[13],脂多糖可使滑膜细胞诱导生成IL-1 β 、白细胞介素-6(IL-6)、TNF- α ,造成滑膜炎症、破坏软骨细胞^[14],也可以靶向Toll样受体4/核转录因子- κ B(TLR4/NF- κ B)通路抑制炎症的发生^[15]。体外实验证实其可激活细胞自噬,进而抑制炎症反应治疗KOA^[16]。NF- κ B也是槲皮素的作用靶点之一^[17],可通过抑制下游巨噬细胞及肥大细胞的生物学活性,减少细胞内TNF- α 的产生介导免疫和炎症反应^[16]。木犀草素也是黄酮类化合物,其存在也较为广泛,研究显示木犀草素能通过降低TNF- α 、IL-17、白细胞介素-18(IL-18)、单核趋化蛋白-1(MCP-1)及HIF-1等细胞因子的分泌发挥抗炎作用^[18-19]。动物实验亦表明木犀草素可通过干预NACHT、LRR和PYD结构域包含蛋白3(NLRP3)炎性小体,减轻滑膜增生和炎症反应^[20],起到对骨关节的保护作用。山萘酚有多种良好的生物学活性,如抗癌、抗氧化、抗炎镇痛、降血糖等作用^[21],可通过下调微小核糖核酸-21(miR-21)、上调性别决定区Y框蛋白9(SOX9)的表达,促进软骨细胞增殖、抑制细胞凋亡^[22],也可通过抑制MAPK信号通路降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶-2(COX-2)蛋白表达的表达,从而起到抗炎的治疗作用^[23]。柚皮苷是二氢黄酮类化合物,也具有抗炎、抗氧化的药理活性,可通过抑制肥大细胞的转化以及巨噬细胞的功能来减少组胺、前列腺素、白细胞介素等炎症因子的释放,从细胞层面缓解炎症反应^[24];同时还可提高软骨细胞II型胶原、SOX9的表达,降低基质金属蛋白酶-13(MMP-13),从而逆转IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症性退变和炎症微环境^[25]。刺槐素抗炎作用也很好,可通过下调NF- κ B、COX-2的表达,促进凋亡或者干预炎症小体来抑制炎症和癌细胞的增殖^[26]。可见,网络药理学分析膝痛康的主要活性成分,均和KOA的治疗相关。

PPI分析中发现AKT1、VEGFA、IL-1 β 、TP53、EGF等靶点的作用力较强,提示可能是膝痛康治疗KOA的重要有效靶点。AKT1是蛋白激酶(AKT)家族中的一员,是磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)信号通路上的下游蛋白,研究发现其可以有效抑制炎症因子的激活进而减缓对软骨细胞的破坏^[27]。血管内皮生长因子A(VEGFA)可以增加血管通透性和形成。动物实验证明中药可通过下调VEGFA来治疗膝关节的炎症^[28]。白细胞介素是关节病变的重要因子之一,IL-1 β 可拮抗细胞凋亡来保护软骨细胞骨架和正常形态,对炎症因子的表达也有抑制作用^[15]。目前对于TP53蛋白多在肿瘤相关方向进行研究,可通过TNF- α 和VEGF的表达影响肿瘤的浸润和转移^[29],但其对KOA的治疗有待进一步挖掘。EGF可以通过抑制EGF,减少滑膜细胞过度增殖,缓解膝关节滑膜病变^[30]。其他蛋白如MMP9、CASP3、HIF-1 α 、PTGS2、MYC也可能是治疗KOA的靶点,也都参与相关信号通路的表达。因此膝痛康主要是通过抑制炎症、抗氧化,调节骨代谢等方式缓解膝骨关节的病变。

GO功能富集分析发现膝痛康治疗KOA主要是通过减轻脂多糖反应、细菌来源分子的反应、氧化应激反应等,作用在细胞膜筏、膜微区、囊泡腔、膜外基质上,均与细胞炎症和免疫反应有关。KEGG富集分析结果显示主要涉及IL-17、TNF等信号通路与KOA相关。研究表明,KOA患者血液和关节液中的IL-17水平升高,与疾病的严重程度密切相关,而抑制IL-17炎症因子的水平,可明显缓解软骨的破坏^[31]。IL-17A是IL-17家族中最主要的促炎因子,可结合细胞表面受体IL-17RA,进一步与IL-17RC组成异源二聚体传递信号,胞内衔接蛋白ACT1可与二聚体上的SEFIR结构区域匹配,使肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)蛋白泛素化^[32],一方面可激活I κ B激酶(IKK)复合物,进而通过NF- κ B信号通路,启动下游炎症因子的转录^[33];另一方面TRAF6还能引发丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的激活^[34],而本研究也证实膝痛康治疗KOA的重要作用靶点在TP53,该蛋白为MAPK信号通路下游蛋白。另有研究表明IL-17可通过诱导基质金属蛋白酶(MMPs)、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子的表达参与关节软骨的破坏和滑膜炎症的病变^[35],或可能通过NF- κ B/MMP9信号通路参与疾病的治疗^[36]。分子对接结果显示槲皮

素、木犀草素、山奈酚、柚皮苷、刺槐黄素与 AKT1、VEGFA、IL-1 β 核心靶点的结合能均 < -5 kcal/mol, 均具有良好的对接活性, 结合稳定。

综上, 膝痛康可通过多成分、多靶点、多通路的相互作用调控膝关节的炎症状态和免疫反应, 延缓 KOA 疾病进程。根据网络药理学结果推测其治疗 KOA 的有关通路和作用靶点, 可能与 IL-17、TNF- α 、NF- κ B、MAPK 等因子有关, 预测 IL-17 信号通路可能是膝痛康干预 KOA 的重要通路之一, 其可通过调控 IL-17R, 诱发下游 NF- κ B 及 MAPK 信号通路上 TP53、MMPs、TP53 等相关蛋白, 影响 TNF 炎症因子表达, 从而调控 KOA 炎症。

[参考文献]

- [1] MIRZAII-DIZGAH M R, MIRZAII-DIZGAH M H, MIRZAII-DIZGAH I, et al. Osteoprotegerin changes in saliva and serum of patients with knee osteoarthritis[J]. Rev Esp Cir Ortop Traumatol, 2021, 66(1): 47-51.
- [2] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSBROT E E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(11): 1578-1589.
- [3] 陈卫衡. 膝关节炎中医诊疗指南(2020年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10): 1-14.
- [4] 张师尧, 杨永菊, 闵冬雨, 等. 基于肾虚血瘀病机探析膝痛康治疗膝关节炎机理[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3): 741-743.
- [5] 范春博. 膝痛康临床治疗膝关节炎人血样的抗体蛋白芯片研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [6] 张江, 杨永菊, 董贺龙, 等. “膝痛康”调控 KOA 大鼠 HSP70/90 表达对膝关节软骨保护作用及抗应激机制研究[C]//第二十四届中国中西医结合骨伤科学术年会论文汇编. 2017: 820-821.
- [7] 金思安. 膝痛康干预 TNF-MAPK-Fas 信号通路抑制 KOA 模型大鼠膝关节软骨细胞凋亡的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [8] 陈浩雄, 徐启良, 黄竞杰, 等. 牛膝总皂苷体外干预膝关节炎软骨细胞增殖与凋亡的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(22): 2400-2404.
- [9] 李娜, 胡亚楠, 王晓雪, 等. 鹿角胶化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 中药材, 2021, 44(7): 1777-1783.
- [10] 罗艳群, 沈小兰, 蔡三金, 等. 青风藤化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(3): 898-911.
- [11] 张宁, 于栋华, 周琦, 等. 穿山龙药理作用的研究进展[J]. 中国药房, 2015, 26(4): 547-550.
- [12] 叶先文, 夏澜婷, 任洪民, 等. 白芍炮制的历史沿革及化学成分、药理作用研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(7): 1951-1969.
- [13] 翟芷淇, 付悦, 张馨月, 等. 槲皮素脂质体抑制小鼠肺组织炎症作用的研究[J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 50-55.
- [14] 梁子聪, 莫欣宇, 易艾晶. 水药鹿角壮骨胶囊对膝关节炎兔血清及软骨 IL-1 β 、TNF- α 的影响[J]. 黔南民族医学学报, 2022, 35(4): 235-237.
- [15] 张琪, 阿曼古丽·莫明, 艾山江·肉孜, 等. NF- κ B 信号通路对脂多糖诱导的肠道屏障功能障碍小鼠小肠组织 ANXA2 表达的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 37(1): 17-21.
- [16] 徐斌, 李盛华, 周明旺, 等. 槲皮素通过激活自噬对 LPS 诱导的软骨细胞基质代谢及炎症的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 92-98.
- [17] 李伟, 黄耀凯, 王洪林, 等. 槲皮素通过下调 MALAT1 抑制膝关节炎小鼠软骨损伤及软骨细胞凋亡的相关机制[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2023, 16(1): 33-40.
- [18] 张步春, 张甜甜, 项楚涵, 等. 木犀草素通过 HIF-1 α 抑制糖酵解调控 M1 型巨噬细胞极化[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(2): 244-251.
- [19] 蒋光阳. 木犀草素通过 IL-17/NF- κ B 通路缓解鸡毒支原体感染肉鸡导致的免疫损伤[D]. 武汉: 华中农业大学, 2022.
- [20] 刘杨, 吕冰清, 吴玉梅, 等. 木犀草素抑制类风湿关节炎大鼠 NLRP3 炎性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.
- [21] 雷晓青, 陈鳌, 刘毅, 等. 山奈酚药理作用的研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2017, 34(2): 61-62.
- [22] 丘志河, 谢卫勇, 黄刚, 等. 山奈酚通过调控 miR-21/SOX9 对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中国药师, 2022, 25(12): 2073-2078.
- [23] 杨妮娟. 山奈酚通过抑制 MAPK 及 NF- κ B 信号通路保护碘酸钠诱导的视网膜色素上皮细胞及视网膜损伤[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2020.
- [24] 耿蒙利, 东淳, 孙丹, 等. 柚皮苷抑制致敏肥大细胞脱颗粒及相关炎症因子表达的效应机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(9): 229-232, 260.
- [25] 胡静, 刘想忠, 石正师, 等. 柚皮苷对白介素-1 β 诱导的兔关节软骨细胞炎性反应的调节作用[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 38-41, 279-281.
- [26] 周玉芝, 洛若愚, 邢辉. 刺槐素通过下调 NF- κ B/COX-2 表达抑制卵巢癌细胞 SKOV3 增殖[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(7): 50-53.
- [27] 陶雪莹, 王超, 黄凤玉, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨祛风骨痛巴布膏对寒湿痹阻型骨关节炎模型大鼠的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 156-165.
- [28] 于冬冬, 李鑫, 乔隆. 补中益气汤对膝关节炎大鼠膝关节及 IL-6、VEGFA 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7369-7373.

- [29] 周超, 张晓菊. 表皮生长因子受体合并TP53基因突变非小细胞肺癌治疗研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(7): 747-749.
- [30] 王汝珊, 王洪玲, 罗婕, 等. 五味甘露药浴颗粒对佐剂性关节炎大鼠药效及血清FGF、EGF、PDGF含量的影响[J]. 中药与临床, 2021, 12(5): 17-21.
- [31] 陈君洁, 尚双双, 李明, 等. 重骨颗粒对膝关节炎IL-17、IL-35细胞因子及软骨基质代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(3): 397-402.
- [32] YANG P, QIAN F Y, ZHANG M F, et al. Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(6): 1233-1240.
- [33] EZGI D Y, PINAR S S, MERYEM T, et al. NLRX1 ligand, docosahexaenoic acid, ameliorates LPS-induced inflammatory hyperalgesia by decreasing TRAF6/IKK/I κ B- α /NF- κ B signaling pathway activity[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(9): 15-23.
- [34] ZOU Z L, SUN M H, YIN W F, et al. Avicularin suppresses cartilage extracellular matrix degradation and inflammation via TRAF6/MAPK activation[J]. Phytomedicine, 2021; 153657.
- [35] MIMPEN J Y, CARR A J, DAKIN S G, et al. Inhibition of interleukin-17-induced effects in osteoarthritis – an in vitro study[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2018; 26.
- [36] 李国青, 张育, 刘丹, 等. 南蛇藤素干预NF- κ B/MMP-9通路抑制IL-17A诱导类风湿关节炎滑膜细胞侵袭的研究[C]//全国中药药理学会联合会学术交流大会论文摘要汇编. 2012: 19-20.

(责任编辑: 钟志敏)