

◆网络药理学◆

基于网络药理学、分子对接和分子动力学分析 活血化癥方治疗膝骨关节炎作用机制

石婷¹, 石宇雄², 练文兴², 余翔^{3,4}, 周本根^{3,5}

1. 广州中医药大学, 广东 广州 510006
2. 广州市番禺区中医院, 广东 广州 511400
3. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405
4. 广东省中医临床研究院, 广东 广州 510405
5. 广州中医药大学第一附属医院中山医院, 广东 中山 528463

【摘要】目的：通过网络药理学、分子对接技术和分子动力学模拟技术分析活血化癥方治疗膝骨关节炎（KOA）的作用机制。**方法：**通过中药系统药理学数据库及分析平台（TCMSP）、通用蛋白质数据库（Uniprot）和中医药分子机制生物信息学分析工具（Batman）筛选收集活血化癥方的活性成分及作用靶点；从基因卡片数据库（GeneCards）、在线孟德尔遗传数据库（OMIM）、治疗靶点数据库（TTD）、疾病基因网络数据库（Disgenet）获取KOA相关靶点，使用R 4.4.2软件绘制韦恩图，运用Cytoscape 3.8.2软件构建“药物-活性成分-靶点-疾病”网络图，于STRING数据库构建蛋白质互作（PPI）网络；应用R4.4.2软件进行基因本体（GO）功能和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析；运用AutoDock Vina软件将重要靶点和有效成分进行分子对接，并使用Gromacs2022.3软件进行分子动力学模拟。**结果：**筛选出活血化癥方的活性成分786个，活性成分与疾病相关的交集靶点674个。筛选出槲皮素、木犀草素、黄芩素等主要活性成分及丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）3、MAPK8、白细胞介素（IL）-6、肿瘤坏死因子（TNF）等主要核心靶点。GO富集分析显示活血化癥方治疗KOA的关键基因功能为脂多糖应答、凋亡信号通路调控和白细胞迁移等。KEGG通路富集分析显示关键信号通路为TNF、磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B（PI3K-Akt）、IL-17及缺氧诱导因子-1（HIF-1）信号通路。分子对接结果显示核心靶点与有效成分的良好构效关系，分子动力学模拟进一步验证了木犀草素与TNF能稳定结合。**结论：**活血化癥方可能通过槲皮素、木犀草素和黄芩素等活性成分，作用于MAPK3、MAPK8、IL-6、TNF等作用靶点，调控TNF、PI3K-Akt、IL-17及HIF-1等信号通路，发挥抑制炎症反应、抗氧化等作用，延缓KOA疾病进展。

【关键词】膝骨关节炎；活血化癥方；网络药理学；分子对接；分子动力学模拟；作用机制

【中图分类号】 R274.9；R285 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415（2026）01-0159-09
DOI： 10.13457/j.cnki.jncm.2026.01.028

Analysis of Action Mechanism of Huoxue Huayu Prescription in Treating Knee Osteoarthritis Based on Network Pharmacology, Molecular Docking, and Molecular Dynamics

SHI Ting¹, SHI Yuxiong², LIAN Wenxing², YU Xiang^{3,4}, ZHOU Bengen^{3,5}

1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510006, China; 2. Panyu Hospital of Traditional Chinese Medicine,

【收稿日期】 2025-05-30
【修回日期】 2025-12-24
【基金项目】 广州中医药大学第一附属医院中青年骨干人才培养项目（2023QY13）
【作者简介】 石婷（1997-），女，硕士研究生。
【通信作者】 余翔（1990-），男，主治医师；周本根（1976-），男，主任医师。

Guangzhou Guangdong 511400, China; 3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China; 4. Guangdong Provincial Institute of Chinese Medicine Clinical Research, Guangzhou Guangdong 510405, China; 5. Zhongshan Hospital of the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Zhongshan Guangdong 528463, China

Abstract: **Objective:** To analyze the action mechanism of Huoxue Huayu Prescription in treating knee osteoarthritis (KOA) based on network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation. **Methods:** Active components and targets of Huoxue Huayu Prescription were collected from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), Universal Protein Database (UniProt), and Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechANism of Traditional Chinese Medicine (BATMAN-TCM). KOA-related targets were obtained from GeneCards, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Therapeutic Target Database (TTD), and DisGeNET. R 4.4.2 software was used to draw Venn diagrams, and Cytoscape 3.8.2 software was used to construct a "medicine-active component-target-disease" network. Protein-protein interaction (PPI) networks were built using the STRING database. Gene Ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed using R 4.4.2 software. Molecular docking of key targets and active components was conducted using AutoDock Vina software, and molecular dynamics simulations were performed using Gromacs 2022.3 software. **Results:** A total of 786 active components of Huoxue Huayu Prescription were screened, with 674 intersection targets related to the disease. Major active components such as quercetin, luteolin, and baicalin, as well as core targets including mitogen-activated protein kinase (MAPK) 3, MAPK8, interleukin (IL)-6, and tumor necrosis factor (TNF), were identified. GO enrichment analysis revealed that the key gene functions of Huoxue Huayu Prescription in treating KOA included response to lipopolysaccharide, regulation of apoptotic signaling pathways, and leukocyte migration. KEGG pathway enrichment analysis indicated that the key signaling pathways were TNF, phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B (PI3K-Akt), IL-17, and hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) signaling pathways. Molecular docking results demonstrated good structure-activity relationships between core targets and active components, and molecular dynamics simulations further confirmed the stable binding of luteolin to TNF. **Conclusion:** Huoxue Huayu Prescription can act through active components such as quercetin, luteolin, and baicalin, targeting MAPK3, MAPK8, IL-6, and TNF, and regulating the TNF, PI3K-Akt, IL-17, and HIF-1 signaling pathways to inhibit inflammatory responses, exert antioxidant effects, and delay the progression of KOA.

Keywords: Knee osteoarthritis; Huoxue Huayu Prescription; Network pharmacology; Molecular docking; Molecular dynamics simulation; Mechanism of action

膝骨关节炎(KOA)是一种以膝关节疼痛、肿胀甚至畸形为主要临床表现的慢性进行性疾病。它也是最常见的骨关节炎(OA)形式,其特点是发病率和残疾率高^[1]。本研究中药活血化瘀方为广州市番禺区中医院的院内制剂(编号: *34406),其主要药物有北刘寄奴、赤芍、当归、茯苓、甘草、骨碎补、红花、牡丹皮、三七等,临床疗效显著。然而,目前尚无关于活血化瘀方治疗KOA作用机制的相关研究。因此,本研究通过网络药理学、分子对接和分子动力

学分析活血化瘀方治疗KOA的作用机制,为临床使用和后续基础研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 药物活性成分及其潜在靶点筛选 利用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP),将筛选标准设定为口服生物利用度 $\geq 30\%$,类药性 ≥ 0.18 ,得到活血化瘀方中药物北刘寄奴、赤芍、当归、茯苓、甘草、骨碎补、红花、牡丹皮、三七、山药、桃仁、王不留行、泽兰、栀子的主要化学成分,经筛选后

的活性成分的相应靶点通过UniProt数据库进行标准化处理。通过中药分子机制生物信息学分析工具(Batman-TCM),仅显示置信度分数 ≥ 0.84 (LR=80.88)和可药物化分数 ≥ 0.1 ,且已被证明的候选靶蛋白。

1.2 KOA靶点与交集靶点获取 以“Osteoarthritis, Knee”为检索词,在基因卡片数据库(GeneCards)、在线孟德尔遗传数据库(OMIM)、治疗靶点数据库(TTD)、疾病基因网络数据库(Disgenet)获取KOA靶点。合并以上数据库的靶点信息,去重后即为KOA的潜在靶点。利用R4.4.2软件获取KOA相关靶点与中药有效物质靶点的交集靶点,并绘制韦恩图。

1.3 蛋白质相互作用(PPI)网络构建 将获得的交集靶点利用STRING平台将物种限定为人类,相互作用阈值设置为高置信度 > 0.7 ,构建疾病靶点PPI网络图。将STRING输出的PPI文件导入Cytoscape3.8.2软件,并利用cytoNCA插件进行分析。通过对疾病靶点的连接度值(DC)进行计算,以 $\geq$ 其中位数值值的靶点作为疾病的核心靶点。

1.4 “活性成分-疾病靶点”网络构建 借助CytoScape3.8.2平台构建“活性成分-疾病靶点”关联网络,运用CytoNCA模块进行网络拓扑分析,以识别关键活性成分。

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 GO分析涵盖生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)3个维度。设定 P 值阈值为0.05,基因集规模介于10~500之间,筛选出显著性水平达到0.05的条目。对于KEGG富集分析,选取 P 值最显著的20个通路进行可视化呈现。

1.6 分子对接验证 通过PubChem数据库获取药物活性成分的二维结构信息。核心靶蛋白受体的晶体结构则从PDB数据库获取。利用Pymol2.2.0和AutoDockTools-1.5.7软件对蛋白结构进行预处理,运行AutoDock Vina执行分子对接模拟。基于R语言软件,运用ggplot2等程序包绘制构建配体与受体结合能的热图。最后用pymol软件将分子对接结果进行可视化分析。

1.7 分子动力学模拟 采用Gromacs2022.3进行分子动力学模拟。使用AmberTools22、Gaussian16W对小分子进行预处理。模拟条件在静态温度300 K和常

压1 Bar下进行,力场采用Amber99sb-ildn,溶剂为水分子并通过添加适当数量的 Na^+ 离子来中和模拟系统的总电荷。分子动力学模拟体系先采用最陡下降法进行能量最小化,此后分别进行100 000步的等温等容系综(NVT)平衡和等温等压系综(NPT)平衡,耦合常数为0.1 ps、持续时间为100 ps。最后运行自由分子动力学模拟,该过程共5 000 000步,步长为2 fs,共计时长100 ns。在完成模拟后,采用该软件的自带工具分析轨迹,计算各氨基酸运动轨迹的均方根方差(RMSD)、均方根涨落值(RMSF)和蛋白质回转半径,结合自由能MMGBSA,自由能形貌图等数据。

2 结果

2.1 活血化瘀方有效活性成分及靶点 获得活血化瘀方活性成分,北刘寄奴5个、赤芍78个、当归66个、茯苓50个、甘草156个、骨碎补49个、红花72个、牡丹皮33个、三七69个、山药61个、桃仁38个、王不留行18个、泽兰21个、栀子70个。对靶点合并后去重,共获得药物活性成分靶点1 718个。

2.2 KOA靶点与交集靶点 获取KOA相关靶点3 084个,利用R语言软件对活血化瘀方有效活性成分的靶点与KOA靶点取交集,得到靶点674个,绘制韦恩图如图1。

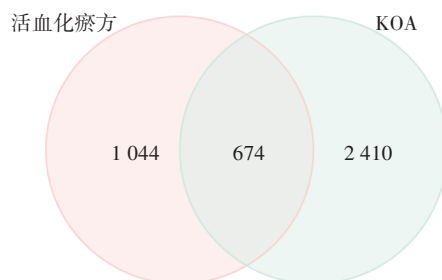


图1 活血化瘀方与KOA交集靶点韦恩图

2.3 PPI网络 见图2。将STRING输出的PPI文件导入Cytoscape3.8.2软件,利用cytoNCA插件分析获得572个节点和3 140条边,基于BC、CC、DC的中位数值进行筛选,获得核心靶点为丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)3、MAPK8、白细胞介素(IL)-6、JUN、肉瘤基因(SRC)、信号转导和转录激活因子(STAT1)、RELA、连环蛋白 $\beta 1$ (CTNNB1)、核因子- κB 亚基1(NF- $\kappa B1$)、肿瘤坏死因子(TNF)、雌激素受体1(ESR1)、肿瘤蛋白P53(TP53)、信号转导与转录激活因子3(STAT3)等。

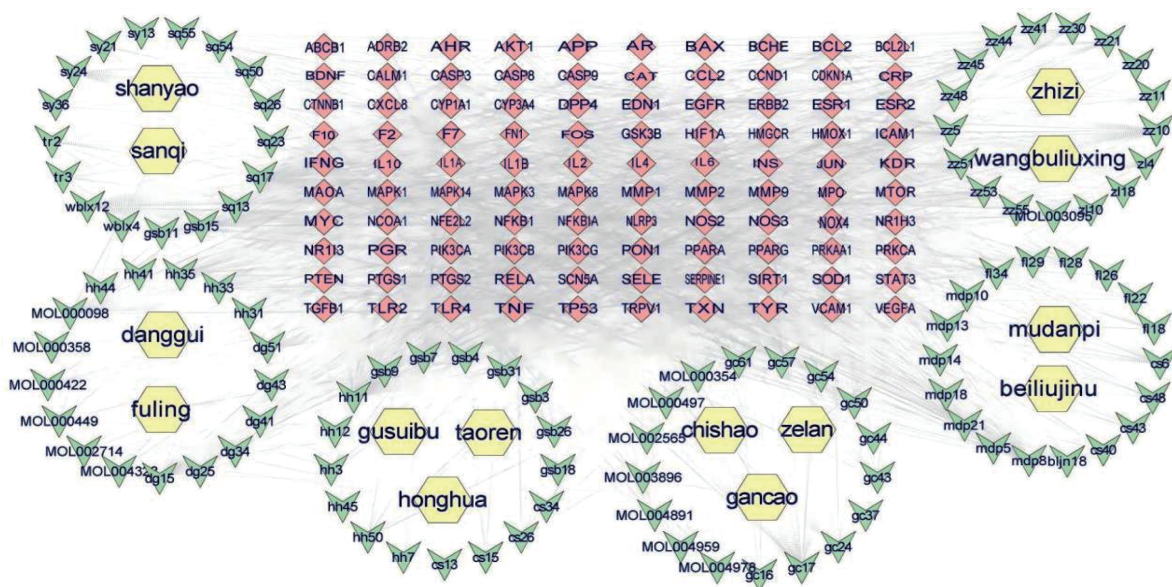
2.3 “活性成分-疾病靶点”网络 见图3。获得活血化瘀方的关键活性成分为槲皮素、辣椒素、染料木黄酮、熊果酸、木犀草素、槲皮万寿菊素、黄芩苷、黄芩素等。

酶B(P13K-Akt)、IL-17及缺氧诱导因子1(HIF-1)等信号通路。

2.5 分子对接结果 见图5。活血化癥方关键活性成分槲皮素、辣椒素、染料木黄酮、熊果酸、木犀草素、槲皮万寿菊素、黄芩苷、黄芩素与核心靶点JUN、ESR1、STAT3、IL-6、TNF分子对接结合能均 < -5 kcal/mol, 显示出良好对接效果。可视化图见图6。

2.6 分子动力学模拟

见图 7。根据文献调研显示 TNF 可能是木犀草素治疗 KOA 的关键靶点, 对木犀草素和 TNF 组合进行分子动力学模拟。TNF-木犀草素复合物的 RMSD 曲线在 60 ns 后显示出平衡, 平均 RMSD 值为 0.15 nm。通过相对于初始结构的 RMSD 计算进行稳定性评估表明, TNF-木犀草素结合时位置偏差最小。两个复合物的 R_g 值保持平衡, 平均值分别为 1.85 nm。相应的 SASA 值在 128 nm² 左右保持稳定。在 100 ns 的模拟过程中, TNF-木犀草素复合物的氢键数量范围分别为 1~4。RMSF 分析确定了 TNF-木犀草素蛋白中的关键柔性区域, 特别是 TNF-木犀草素复合物的氨基酸残基 790~800 附近。复合物的吉布斯自由能剖面显示出明显的最小能量井, 表明 TNF-木犀草素复合物具有较高的稳定性和平衡性。



注：黄色六边形代表中药组成成分，绿色箭头代表不同中药的活性成分，红色四边形代表疾病作用靶点，仅展示 degree 值在 20 以上的药物成分和疾病靶点。

图3 活血化瘀方治疗KOA中药-活性成分-靶点网络图

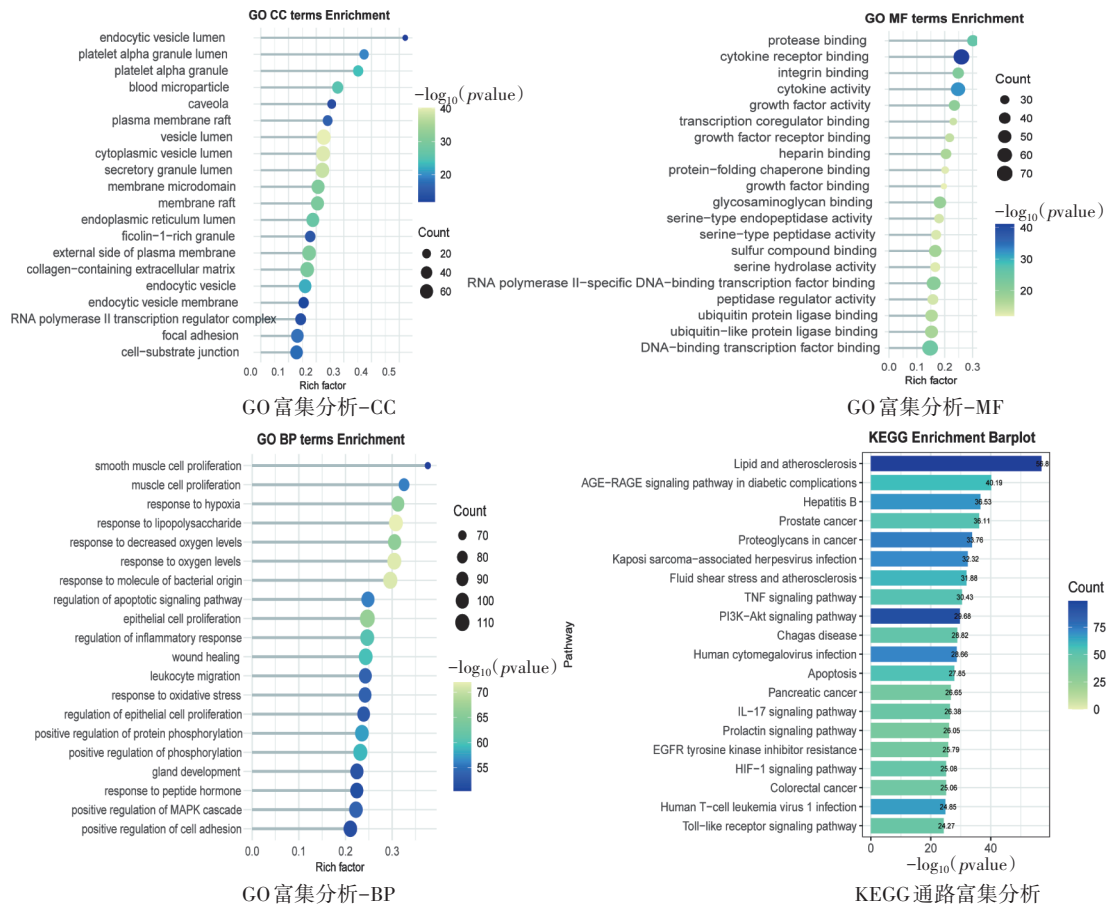


图4 活血化癥方治疗KOA靶点GO功能和KEGG通路富集分析



图5 分子对接结合能热图

3 讨论

KOA可归属于中医学中痹病范畴，是一种筋骨同病、痹痿共存的疾病。《古今医鉴》云：“痹因无精内虚，肾阳不足，感受外邪，不能祛散，搏于经

脉，留于关节或内注筋骨所致。”活血化癥方可补肝肾，强筋骨，行气活血止血，有效改善KOA症状。

本研究显示，活血化癥方的有效活性成分可能为槲皮素、辣椒素、染料木黄酮、熊果酸、木犀草素、槲皮万寿菊素、黄芩苷、黄芩素等。槲皮素作为一种天然黄酮类化合物，被证明可以抑制炎症因子IL-1 β 对软骨细胞的损伤，从而保护软骨基质^[4]。体内研究表明槲皮万寿菊素能缓解胶原抗体诱导性关节炎小鼠的关节破坏，减轻骨侵蚀和炎症反应^[5]。木犀草素是一种天然黄酮类化合物，可通过抑制炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和基质金属蛋白酶(MMPs)、含血小板反应蛋白基序的解整合素和金属蛋白酶(ADAMTS)的表达，减轻软骨细胞炎症反应和细胞外基质降解，其抗氧化活性可减少活性氧对软骨的损伤，延缓骨关节炎进展^[6]。辣椒素被报道通过激活瞬时受体电位香草素亚型1-钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II/活化T细胞核因子1(TRPV1-CaMKII/

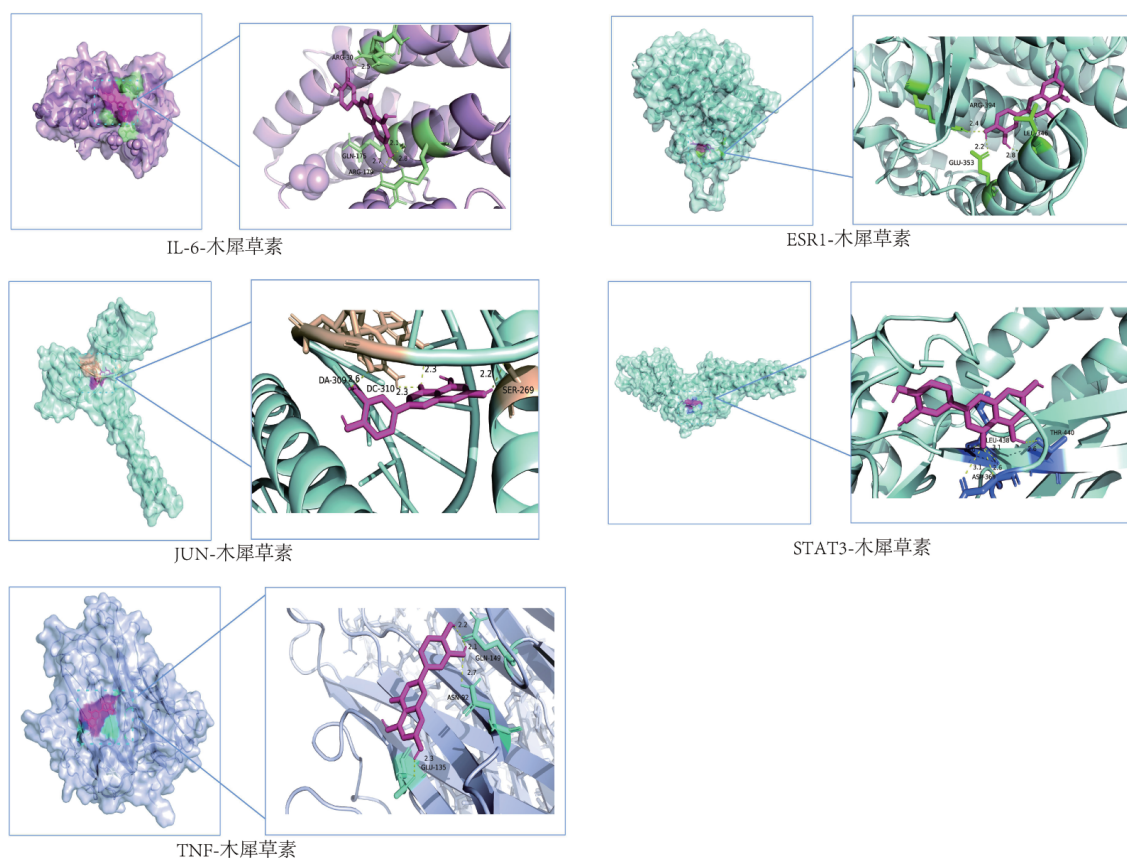


图6 分子对接模式图

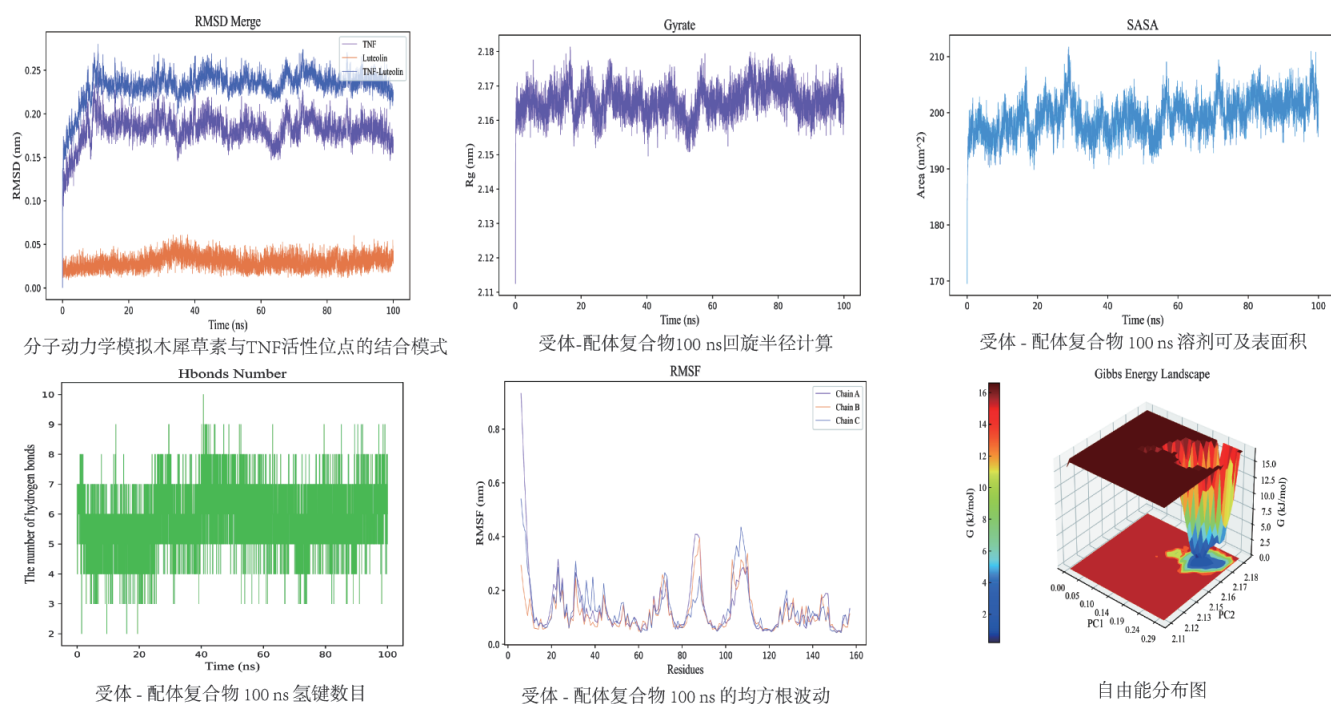


图7 木犀草素与TNF分子动力学模拟

NFATc1)通路抑制炎症因子释放,同时延缓软骨细胞铁死亡^[7]。黄芩素能保护关节软骨细胞免受炎症因子(如IL-1 β)的损伤,减少软骨细胞死亡和线粒体功能障碍,从而维持软骨基质的稳态^[8]。染料木黄酮作为植物雌激素,可部分替代内源性雌激素的功能,通过ESR途径抑制软骨降解和骨重塑异常,尤其在前十字韧带切除术(ACLT)大鼠模型中可延缓OA进展^[7]。熊果酸具有显著的抗氧化活性,可上调超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶的表达,降低活性氧水平,从而保护软骨细胞免受氧化损伤^[8]。黄芩苷通过抑制核因子(NF)- κ B通路减少IL-1 β 诱导的炎症因子释放,同时激活FOXO1依赖性自噬以维持软骨稳态^[9]。可见,活血化瘀方的有效成分协同作用于KOA的治疗过程中。

PPI网络分析结果发现,MAPK3、MAPK8、IL-6、JUN、SRC、STAT1、RELA、CTNNB1、NFKB1、TNF、ESR1、TP53、STAT3可能是活血化瘀方治疗KOA的核心靶点。MAPK3和MAPK8是MAPK信号通路的核心成员,研究发现MAPK通路激活会诱导软骨降解酶的过度表达,导致关节基质破坏^[10]。IL-6作为关键促炎细胞因子,通过激活IL-6受体介导信号通路,直接参与关节软骨退变及亚临床骨改变,同时其水平的升高与KOA患者的疼痛强度、失眠及全身性炎症反应显著相关,可能通过增强痛觉敏化和中枢敏化形成恶性循环^[11]。JUN是转录因子AP-1复合物的核心成员,可能通过调控下游MMPs或炎性细胞因子表达,介导软骨退变或滑膜炎^[12]。在KOA患者软骨组织中,SRC及其磷酸化形式以及黏着斑激酶的磷酸化水平(p-FAK)显著升高,提示SRC信号通路在软骨分解代谢中起关键作用^[13]。STAT3为JAK/STAT信号通路的核心成员,实验证明,抑制STAT3可减少MMP-3、TNF- α 的表达,从而延缓OA进展^[14]。CTNNB1是Wnt/ β -catenin信号通路的核心分子,该通路在KOA中异常激活会促进软骨细胞凋亡和炎症因子释放^[15]。TNF- α 是一种关键的促炎细胞因子,通过激活炎症信号通路加剧KOA的病理过程。研究表明,TNF- α 通过促进MMPs和炎症因子的表达,加速软骨降解和关节结构破坏^[16]。此外,TNF- α 与IL-1 β 共同构成炎症循环,导致OA从早期进展到终末期^[17]。ESR1是雌激素受体 α 的基因,编码雌激素受体 α 蛋

白,ESR1多态性可能影响成骨细胞和破骨细胞的平衡,促进亚临床骨硬化或骨赘形成,从而加重关节结构损伤^[18]。P53与KOA的关联主要体现在其调控软骨细胞生物学行为的作用上,它能通过促进软骨细胞的衰老和凋亡,同时影响自噬过程,直接参与KOA的病理进展^[19]。

GO和KEEG通路富集分析显示,活血化瘀方是通过多种生物学功能和多条生物学通路共同发挥作用的。其中可能涉及到的通路主要包括TNF、PI3K-Akt、IL-17及HIF-1等。TNF信号通路在KOA的炎症进展中发挥核心作用。研究显示,TNF- α 可通过表观遗传调控抑制TGF- β 信号通路的拮抗作用,从而放大炎症反应^[20]。临床数据进一步证实,KOA患者滑膜组织中TNF信号通路相关基因表达显著上调,且与NF- κ B信号形成正向调控环路^[21]。这些机制共同表明,TNF信号通路通过多维度调控炎症微环境,在KOA的病理进程中占据枢纽地位。PI3K-Akt信号通路通过调节软骨细胞自噬、炎症反应及凋亡等机制参与KOA的发展。例如,PI3K/Akt/mTOR信号作为重要的自噬调控节点,其激活会抑制软骨细胞自噬水平,导致异常蛋白积累和细胞功能紊乱,加剧关节软骨退变^[22]。在炎症调控方面,PI3K/Akt通路可被TNF- α 等炎性因子激活,促进滑膜成纤维细胞迁移及炎性介质释放,形成促炎微环境^[23]。IL-17通过激活下游信号通路诱导软骨细胞和滑膜成纤维细胞释放促炎因子及MMPs,从而加剧关节软骨降解和滑膜炎^[24]。在KOA患者中,血清和滑液内IL-17A水平显著升高,且与软骨缺损程度及疾病严重程度呈正相关^[25]。这些发现提示IL-17信号通路是KOA炎症调控的核心环节,可能成为未来靶向治疗的重要方向。HIF-1 α 作为缺氧微环境的核心调控因子,可通过PI3K-Akt信号通路与下游炎症相关通路形成交叉对话,抑制软骨细胞凋亡并减少促炎因子合成,从而缓解关节炎症反应^[26]。值得注意的是,HIF-1 α 与HIF-2 α 在炎症调控中呈现功能分化:HIF-1 α 通过维持软骨细胞糖酵解活性和线粒体功能稳定细胞表型,而HIF-2 α 则促进软骨细胞凋亡和炎症相关基因表达^[27]。这些发现为基于HIF-1信号通路的抗炎治疗策略提供了理论依据。由此推测,活血化瘀方可能通过调控TNF、PI3K-Akt、IL-17及HIF-1信号通路发挥

治疗KOA的作用。分子对接显示,核心靶点与活性成分具有较强的结合活性,分子动力学模拟进一步提示木犀草素与TNF靶点结合的稳定性,可能在活血化癥方治疗KOA中起重要作用。

综上,活血化癥方治疗KOA具有多靶点、多组分、多成分的特点,它可通过槲皮素、木犀草素、黄芩素等成分,作用于MAPK3、MAPK8、IL-6、JUN、SRC、STAT1、RELA、CTNNB1、NFKB1、TNF等关键靶点,并介导TNF、PI3K-Akt、IL-17、HIF-1等信号通路来发挥作用,从而延缓KOA的进展。但由于网络药理学结果均由各数据库、各系统算法预测得到,故后续仍需要细胞或动物试验加以验证。

[参考文献]

- [1] LONG H, LIU Q, YIN H, et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.), 2022, 74(7): 1172-1183.
- [2] RUAN H, ZHU T, WANG T, et al. Quercetin Modulates Ferroptosis via the SIRT1/Nrf-2/HO-1 Pathway and Attenuates Cartilage Destruction in an Osteoarthritis Rat Model[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(13): 7461.
- [3] LOPRESTI A L, SMITH S J, JACKSON-MICHEL S, et al. An Investigation into the Effects of a Curcumin Extract (Curcugen®) on Osteoarthritis Pain of the Knee: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study[J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 41.
- [4] WANG P, YE Y, YUAN W, et al. Curcumin exerts a protective effect on murine knee chondrocytes treated with IL-1 β through blocking the NF- κ B/HIF-2 α signaling pathway[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(11): 940.
- [5] ZHOU Z Q, ZHANG L L, LIU Y, et al. Luteolin Protects Chondrocytes from H₂O₂-Induced Oxidative Injury and Attenuates Osteoarthritis Progression by Activating AMPK-Nrf2 Signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5635797.
- [6] LV Z Y, XU X Q, SUN Z Y, et al. TRPV1 alleviates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via Ca²⁺/CaMKII/Nrf2 signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 504.
- [7] JIANG S, ZHANG C, LU Y, et al. Mechanical stress-caused chondrocyte dysfunction and cartilage injury can be attenuated by dioscin via activating sirtuin1/forkhead box O1[J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2022, 36(12): e23212.
- [8] MITOMA T, MAKI J, Ooba H, et al. Protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded clinical trial on the effect of oestrogen replacement on physical performance to muscle resistance exercise for older women with osteoarthritis of knee joint: the EPOK trial[J]. *BMC geriatrics*, 2023, 23(1): 104.
- [9] ROUDI H S, SAFAEI R, DABBAGHI M M, et al. Mechanistic Insights on Cardioprotective Properties of Ursolic Acid: Regulation of Mitochondrial and Non-mitochondrial Pathways[J]. *Curr Pharm Des*, 2025, 31(13): 1037-1056.
- [10] WEI Q, YU Z, YANG P, et al. Baicalin Maintains Articular Cartilage Homeostasis and Alleviates Osteoarthritis by Activating FOXO1[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2024, 27(4): 301-311.
- [11] RONG G, ZHANG Z, ZHAN W, et al. VEGFA, MYC, and JUN are abnormally elevated in the synovial tissue of patients with advanced osteoarthritis[J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 2066.
- [12] PACIFICI M. Osteoarthritis and chronic pain: Interleukin-6 as a common denominator and therapeutic target[J]. *Science Signaling*, 2022, 15(744): eadd3702.
- [13] XU L, MA J, ZHOU C, et al. Identification of key hub genes in knee osteoarthritis through integrated bioinformatics analysis[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 22437.
- [14] ZHANG H, ZHENG C, CHEN W, et al. PP2 alleviates the progression of osteoarthritis by inhibiting Wnt/ β -catenin and activating TGF- β /Smad signaling[J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 124(Pt B): 110948.
- [15] AHMED A S, GEDIN P, HUGO A, et al. Activation of NF- κ B in Synovium versus Cartilage from Patients with Advanced Knee Osteoarthritis: A Potential Contributor to Inflammatory Aspects of Disease Progression[J]. *J Immunol*, 2018, 201(7): 1918-1927.
- [16] LI H, XIE S, QI Y, et al. TNF- α increases the expression of inflammatory factors in synovial fibroblasts by inhibiting the PI3K/AKT pathway in a rat model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 16(6): 4737-4744.
- [17] DE LUNA-PREITSCHOPF A, ZWICKL H, NEHRER S, et al. Rapamycin Maintains the Chondrocytic Phenotype and Interferes with Inflammatory Cytokine Induced Processes[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1494.
- [18] BIN ABD RAZAK H R, CHEW D, KAZEZIAN Z, et al. Autologous protein solution: a promising solution for osteoarthritis?[J]. *EFORT Open Rev*, 2021, 6(9): 716-726.
- [19] CHEN L, ZHANG Z, LIU X. Role and Mechanism of Mechanical Load in the Homeostasis of the Subchondral Bone in Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Review[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 9359-9378.
- [20] FU W, HETTINGHOUSE A, CHEN Y, et al. 14-3-3 epsilon is an intracellular component of TNFR2 receptor complex and its

- activation protects against osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(12): 1615-1627.
- [21] YU F Y, XIE C Q, JIANG C L, et al. TNF- α increases inflammatory factor expression in synovial fibroblasts through the toll-like receptor-3-mediated ERK/AKT signaling pathway in a mouse model of rheumatoid arthritis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 8475-8483.
- [22] LI Z, ZHONG L, DU Z, et al. Network Analyses of Differentially Expressed Genes in Osteoarthritis to Identify Hub Genes[J]. *Biomed Res Int*, 2019: 8340573.
- [23] LIU S Y, CAO C X, ZHANG Y J, et al. PI3K/Akt inhibitor partly decreases TNF- α -induced activation of fibroblast-like synoviocytes in osteoarthritis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 425.
- [24] XIAO J, ZHANG P, CAI F L, et al. IL-17 in osteoarthritis: A narrative review[J]. *Open Life Sciences*, 2023, 18(1): 20220747.
- [25] KAMEL S, KHALAF R, MONESS H, et al. Serum and Synovial Fluid Levels of Interleukin-17A in Primary Knee Osteoarthritis Patients: Correlations With Functional Status, Pain, and Disease Severity[J]. *Archives of Rheumatology*, 2022, 37(2): 187-194.
- [26] ZHENG B Y, SHI Y W, XIAO L, et al. Simultaneously Modulating HIF-1 α and HIF-2 α and Optimizing Macrophage Polarization through the Biomimetic Gene Vector toward the Treatment of Osteoarthritis[J]. *Biomater Res*, 2024, 28: 0059.
- [27] ZHANG L, ZHANG L, HUANG Z Q, et al. Increased HIF-1 α in Knee Osteoarthritis Aggravate Synovial Fibrosis via Fibroblast-Like Synoviocyte Pyroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6326517.
- [责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]