

基于数据挖掘和网络药理学分析中医药治疗骨折延迟愈合的用药规律和作用机制

伍家亨¹, 梁乐然², 路慧君¹, 谢圆磊¹, 刘铭礼¹, 盛朝辉¹

1. 广州中医药大学第七临床医学院, 广东 深圳 518000

2. 广州中医药大学医学信息工程学院, 广东 广州 510006

[摘要] **目的:** 运用数据挖掘、网络药理学和分子对接技术分析中医药治疗骨折延迟愈合的用药规律和作用机制。**方法:** 通过搜集万方数据库、中国知网、维普网、中国生物医学文献数据库自建库至2025年6月30日发表的有关中医药治疗骨折延迟愈合的文献, 构建数据库。采用 Microsoft Excel 软件对药物频次、性味归经属性进行数据录入、整理与频数统计, 利用 IBM SPSS Modeler 18.0 平台中的 Apriori 算法进行关联规则分析, 获取中医药治疗骨折延迟愈合的核心药物。检索 TCMSP 数据库并将 PharmMapper 数据库、中国知网文献作为数据补充来源获取核心药物活性成分及对应靶点, 从 GeneCards、OMIM 数据库筛选骨折延迟愈合的潜在相关靶点; 随后利用 STRING 数据库、Cytoscape3.8.0 软件等进行蛋白互作 (PPI) 网络分析、基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析; 并进行分子对接验证。**结果:** 筛选纳入方剂 161 首, 共有中药 199 味, 总频次为 2 008 次。中药药性集中于温、寒、平性, 药味以甘、苦、辛味出现频率最高, 归经主要归属肝、肾、脾经, 功效以补虚药、活血化瘀药为主。得到核心药物组合为当归-续断-骨碎补-自然铜。核心药物组合治疗骨折延迟愈合的主要活性成分为柚皮素、豆甾-4, 22-二烯-3-酮、环劳登醇酯、环阿屯酮、豆甾-4-烯-3-酮等; 核心靶点为磷脂酰肌醇 3-激酶 α 催化亚基 (PIK3CA)、雌激素受体 1 (ESR1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11 (PTPN11)、信号转导与转录激活因子 1 (STAT1) 等。KEGG 分析主要涉及信号转导子和转录激活子 (JAK-STAT)、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B (PI3K-AKT)、缺氧诱导因子-1 (HIF-1)、叉头框蛋白 O (FoxO) 等信号通路。主要活性成分与核心靶点的分子对接结合能均 < -5 kcal/mol, 结合稳定。**结论:** 中医药治疗骨折延迟愈合以滋补肝肾、补血活血为法, 核心药物组合“当归-续断-骨碎补-自然铜”通过柚皮素、豆甾-4, 22-二烯-3-酮、环劳登醇酯、环阿屯酮、豆甾-4-烯-3-酮等成分, 作用于 PIK3CA、ESR1、EGFR、PTPN11、STAT1 等潜在靶点, 调控 JAK-STAT、PI3K-AKT、HIF-1、FoxO 等信号通路, 促进成骨细胞分化、抑制炎症反应等过程加速骨折愈合。

[关键词] 骨折延迟愈合; 中医药; 数据挖掘; 用药规律; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

[中图分类号] R285; R274 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2026) 13-0193-13

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.13.024

Analysis of Medication Rules and Mechanisms of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Delayed Union Based on Data Mining and Network Pharmacology

WU Jiaheng¹, LIANG Leran², LU Huijun¹, XIE Yuanlei¹, LIU Mingli¹, SHENG Zhaohui¹

1. The Seventh Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong 518000, China; 2. School of Medical Information Engineering of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510006, China

Abstract: **Objective:** To analyze the medication rules and mechanisms of action of traditional Chinese

[收稿日期] 2025-10-20
[修回日期] 2026-06-20
[作者简介] 伍家亨 (1999-), 男, 在读硕士研究生。
[通信作者] 盛朝辉 (1971-), 男, 主任医师。

medicine (TCM) in the treatment of delayed union using data mining, network pharmacology, and molecular docking techniques. **Methods:** Literature on TCM treatment for delayed union published from the database inception to June 30, 2025, was collected from the Wanfang Data Knowledge Service Platform (Wanfang), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Science and Technology Journal Database (VIP), and China Biology Medicine disc (CBM) to construct a database. Microsoft Excel was used for data entry, organization, and frequency statistics of medicinal frequencies, properties, flavors, and meridian tropisms. The Apriori algorithm in the IBM SPSS Modeler 18.0 platform was employed for association rule analysis to identify core herbal combinations for treating delayed union. Active compounds and corresponding targets of the core herbs were retrieved from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), supplemented with data from PharmMapper and CNKI literature. Potential therapeutic targets related to delayed union were screened from the Human Gene Database (GeneCards) and Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) databases. Protein-protein interaction (PPI) network analysis, Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed using the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) and Cytoscape 3.8.0 software. Molecular docking visualization was subsequently conducted. **Results:** A total of 161 prescriptions were included, involving 199 Chinese herbal medicines with a total frequency of 2 008. The herb properties were mainly warm, cold, and neutral. The most frequent flavors were sweet, bitter, and pungent. The primary meridian tropisms were the liver, kidney, and spleen meridians. The main therapeutic effects were tonifying deficiency and invigorating blood circulation and removing stasis. The core herbal combination was identified as *Angelicae Sinensis Radix*-*Dipsaci Radix*-*Drynariae Rhizoma*-*Pyritum*. The main active components of this core combination for treating delayed union were naringenin, stigmasta-4, 22-dien-3-one, cyclolaudenol ester, cycloartenone, and stigmasta-4-en-3-one. The core targets included phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA), estrogen receptor 1 (ESR1), epidermal growth factor receptor (EGFR), protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11 (PTPN11), and signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1). KEGG analysis primarily involved the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT), phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K-AKT), hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), and forkhead box O (FoxO) signaling pathways. The binding energies of molecular docking between the main active components and core targets were all less than -5 kcal/mol, indicating stable binding affinity. **Conclusion:** TCM treatment for delayed union follows the principles of nourishing the liver and kidney, enriching blood, and activating blood circulation. The core herbal combination "*Angelicae Sinensis Radix*-*Dipsaci Radix*-*Drynariae Rhizoma*-*Pyritum*" acts on potential targets such as PIK3CA, ESR1, EGFR, PTPN11, and STAT1 through components including naringenin, stigmasta-4, 22-dien-3-one, cyclolaudenol ester, cycloartenone, and stigmasta-4-en-3-one, thereby regulating signaling pathways such as JAK-STAT, PI3K-AKT, HIF-1, and FoxO to promote osteoblast differentiation and inhibit inflammatory responses, thus accelerating fracture healing.

Keywords: Delayed union; Traditional Chinese medicine; Data mining; Medication rules; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

骨折延迟愈合一般指骨折在规范化治疗后,超出同类骨折正常愈合所需的最长时限,且临床复查结果提示骨折端仍未连接愈合,目

前暂无明确定义^[1]。数据显示,大约5%~10%骨折患者最终会发展为骨折不愈合或延迟愈合。骨折延迟愈合是骨折晚期并发症之一,它

会给患者及家属带来经济及心理上的严重影响^[2-3]。目前临床上治疗骨折延迟愈合的核心手段是手术,包括骨移植等方式,但是,单纯手术治疗会导致并发症频发和病程延长风险的增加^[4-5],后期甚至面临多次手术及昂贵的医疗费用等问题。中药汤剂在骨科多种疾病的治疗中展现出较高的成本效益,其操作便捷且具有良好的安全性,因而被广泛应用于临床实践。针对骨折延迟愈合患者实施个体化汤剂干预,已取得较为显著的临床效果。中药汤剂不仅有助于缓解患者焦虑、紧张等负面情绪,而且可通过调节骨代谢等机制,缩短骨折愈合时间^[6]。本研究通过数据挖掘技术对治疗骨折延迟愈合的中药方剂进行系统梳理与分析,筛选核心药物,再引入网络药理学研究方法深入解析核心药物通过多成分、多靶点、多途径协同干预的生物学基础,揭示中医药干预骨折延迟愈合的内在作用机制。

1 数据与方法

1.1 资料来源 筛选万方数据库、中国知网、维普网、中国生物医学文献数据库自建库至2025年6月30日治疗骨折延迟愈合的处方,建立处方数据库。

1.2 检索方式 检索词为“延迟愈合”“骨折延迟愈合”“中医”“中西医结合”“中药”,检索项均为“主题词”,勾选同义词拓展,其余选项不变。

1.3 纳入标准 采用中医药治疗或中西医结合治疗骨折延迟愈合的名医经验、随机对照研究、临床疗效观察等文献;中西医结合或单纯中药内服治疗已被证实有效;文献中有明确的中药处方内容,且药味数量 ≥ 2 。

1.4 排除标准 单纯理论、实验类、综述类文献;排除治疗兼证的文献。

1.5 规范中药名称 利用Excel录入中药相关

信息,参照《中华人民共和国药典》^[7],规范中药的名称、性味归经及所属经络,如“炒当归、酒当归、当归尾”规范为“当归”,“生黄芪、制黄芪”规范为“黄芪”,“盐杜仲、炒杜仲”规范为“杜仲”等。2人独立完成录入工作,存在分歧时通过讨论或由第三方专家裁定。

1.6 数据分析方法 使用Excel中的COUNTIF函数,对中药使用频数、性味、归经和功效进行频数与构成比统计,并制作分布表;借助SPSS Modeler 18.0工具,针对出现频次 ≥ 20 次的中药进行关联规则分析,设置最小置信度为80%、最低支持度为10%、最大前项数为5,得到核心中药药对;借助OriginPro2021软件,对出现频次 ≥ 20 次的高频中药作为变量,以处方为样本,建立0、1矩阵(处方中出现该药物记为1,未出现记为0),使用最小方差法(Ward法)进行系统聚类分析。

1.7 网络药理学分析

1.7.1 核心药物的有效活性成分及相关靶点筛选 利用TCMSP(<https://tcmsp-e.com>)数据库,并将PharmMapper数据库(<https://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper>)和中国知网相关文献作为数据补充来源^[8],以生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 为筛选标准^[9],获得核心药物有效活性成分与相应作用靶点。

1.7.2 骨折延迟愈合相关靶点筛选及交集靶点获取 通过OMIM、GeneCards基因数据库,以“Delayed Union”为关键词检索,删除重复值后合并,获得疾病靶点。利用韦恩图在线绘制工具,得到药物疾病交集靶点。

1.7.3 蛋白质互作(PPI)网络构建 将交集基因导入STRING在线数据库(<https://string-db.org>),将最低要求的交互参数设置为0.700进行PPI分析,保存为tsv文件后利用Cytoscape3.8.0软件内置Network Analysis分析

网络拓扑参数,根据度值调整节点大小、颜色,筛选出核心靶点,构建PPI网络图。

1.7.4 “核心药物-成分-靶点”网络构建 利用Cytoscape3.8.0软件构建“核心药物-成分-靶点”网络,根据度值获得核心药物的主要活性成分。各节点大小与紧密中心性相关,节点越大则紧密中心性数值越高,表明该节点在网络中的整体信息传导效率越强。除紧密中心性外,度值也是筛选主要活性成分的重要评价指标,度值越大则该节点与周围节点相互作用关系越强,在整个网络中的作用也越大^[10]。因此本研究进一步以度值为筛选依据,选取度值排名前5的活性成分开展进一步网络药理学分析。

1.7.5 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 借助DAVID在线数据库平台(<https://david.ncicrf.gov>)进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。通过在线生信注释数据库平台(<http://www.bioinformatics.com.cn>)将P值排名前10的生物学过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)及P值排名前20的信号通路分别进行可视化展示。

1.7.6 分子对接验证 将度值排名前5位的主

要活性成分与度值排名前5的核心靶点进行分子对接验证。从TCMSP数据库下载对应的mol2文件。从PDB数据库(<https://www.rcsb.org>)、UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)得到蛋白受体的3D结构,使用PyMOL软件优化蛋白结构,包括去除水分子、原始配体和加氢处理等。将整理后的蛋白信息和配体利用AutoDockTools-1.5.7软件进行分子对接,计算并统计分子对接后各组的结合能,一般情况下,结合能 ≤ 0 kcal/mol代表受体、配体之间能自由结合,结合能 ≤ -5 kcal/mol则说明配体与受体之间能稳定结合^[11]。最终,通过PyMOL软件将分子对接结果进行可视化展示。

2 结果

2.1 用药频次统计 见表1。本研究共纳入处方161首,包含中药199味,累计用药频次达2 008次。通过对用药频次的统计,使用频次 ≥ 20 次的中药视为高频中药,共30味,其中使用频率最高的是当归,其次为熟地黄、骨碎补、续断、杜仲、黄芪、丹参、自然铜等。

2.2 性味归经、功效统计 见图1。中药药性集中于温、寒和平性,药味以甘、苦和辛味出现频率最高,归经主要归肝、肾和脾经。功效排名前2位为补虚药和活血化瘀药,见图2。

表1 中医药治疗骨折延迟愈合的用药频次统计(频次 ≥ 20 次)

序号	中药	频次(次)	频率(%)	序号	中药	频次(次)	频率(%)	序号	中药	频次(次)	频率(%)
1	当归	103	63.98	11	红花	47	29.19	21	党参	28	17.39
2	熟地黄	98	60.87	12	川牛膝	44	27.33	22	怀牛膝	27	16.77
3	骨碎补	90	55.90	13	川芎	43	26.71	23	山药	26	16.15
4	续断	77	47.83	14	茯苓	41	25.47	24	没药	25	15.53
5	杜仲	71	44.10	15	土鳖虫	38	23.60	25	淫羊藿	24	14.91
6	黄芪	67	41.61	16	甘草	37	22.98	26	山茱萸	24	14.91
7	丹参	55	34.16	17	白术	34	21.12	27	三七	24	14.91
8	自然铜	53	32.92	18	鹿角胶	32	19.88	28	肉苁蓉	23	14.29
9	枸杞子	48	29.81	19	白芍	31	19.25	29	菟丝子	22	13.66
10	补骨脂	48	29.81	20	乳香	28	17.39	30	血竭	20	12.42

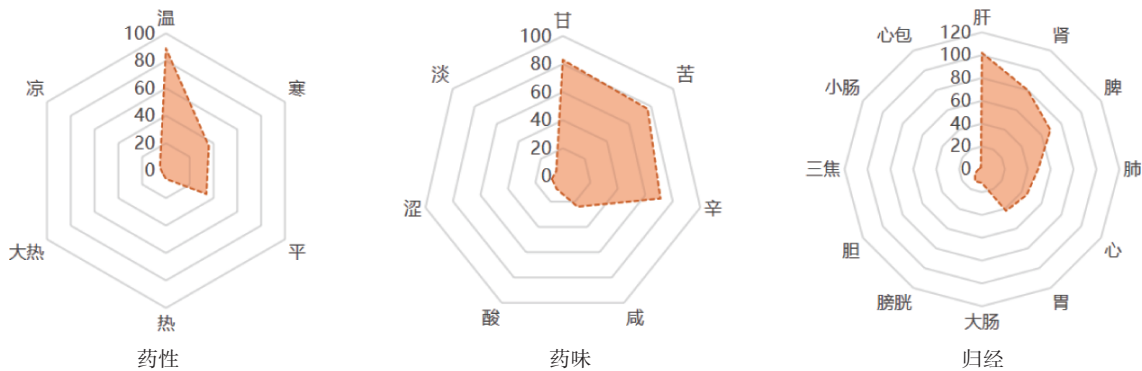


图1 中医药治疗骨折延迟愈合的中药性味归经分布统计雷达图

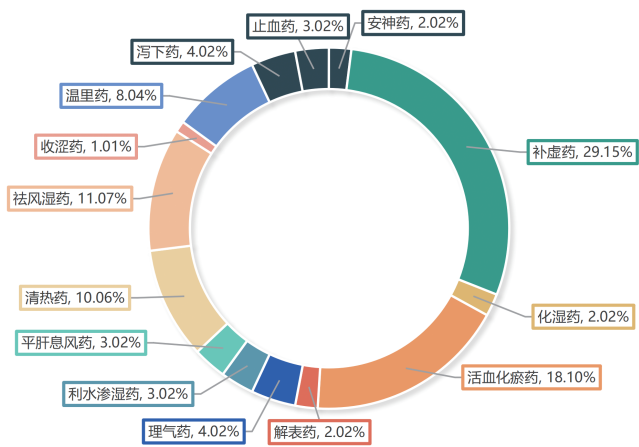


图2 中医药治疗骨折延迟愈合的中药功效统计圆环图

2.3 关联规则分析 共获得496个核心药物组合,根据支持度高低排序,分别统计2、3、4味药物组合支持度排名前5的关联药对,见表2、表3、表4。2味药组合支持度排名前4位的关联药对为当归→骨碎补、当归→续断、骨碎补→自然铜、当归→自然铜;3味药组合支持度排名前4位的关联药对为骨碎补→续断+当归、当归→续断+骨碎补、当归→自然铜+骨碎补、骨碎补→自然铜+当归;4味药

组合支持度排名前4位的关联药对为自然铜→土鳖虫+骨碎补+当归、骨碎补→土鳖虫+自然铜+当归、当归→自然铜+续断+骨碎补、骨碎补→自然铜+续断+当归。当归-骨碎补支持度最高,当归-骨碎补-续断(自然铜)的置信度最高,当归-骨碎补-续断-自然铜支持度/置信度均较高。

表2 中医药治疗骨折延迟愈合的2味高频中药关联规则分析					
序号	后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	提升度
1	当归	骨碎补	56.25	88.89	1.270
2	当归	续断	48.75	87.18	1.245
3	骨碎补	自然铜	45.63	82.19	1.461
4	当归	自然铜	45.63	82.19	1.174
5	当归	黄芪	35.63	85.96	1.228

表3 中医药治疗骨折延迟愈合的3味高频中药关联规则分析					
序号	后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	提升度
1	骨碎补	续断+当归	42.50	80.88	1.438
2	当归	续断+骨碎补	38.13	90.16	1.288
3	当归	自然铜+骨碎补	37.50	86.67	1.238
4	骨碎补	自然铜+当归	37.50	86.67	1.541
5	骨碎补	土鳖虫+当归	30.00	83.33	1.481

表4 中医药治疗骨折延迟愈合的4味高频中药关联规则分析					
序号	后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	提升度
1	自然铜	土鳖虫+骨碎补+当归	25.00	80.00	1.753
2	骨碎补	土鳖虫+自然铜+当归	23.75	84.21	1.497
3	当归	自然铜+续断+骨碎补	23.75	84.21	1.203
4	骨碎补	自然铜+续断+当归	22.50	88.89	1.580
5	当归	土鳖虫+自然铜+骨碎补	21.25	94.12	1.345

2.4 复杂网络分析 见图3。每个节点为中药, 2个节点之间的连线越粗、颜色越深, 表明2种中药在同一处方中同时出现的频率越高; 节点连线越多, 表明该中药在处方中拥有核心地位。其中链接数越大, 中药的核心地位

越凸显^[12]。当链接数>60时, 当归、续断、骨碎补、自然铜之间有较强的关联, 最后结合支持度、置信度排名、药物出现的频次、复杂网络分析结果等因素综合考虑, 确定“当归-续断-骨碎补-自然铜”为核心药物。

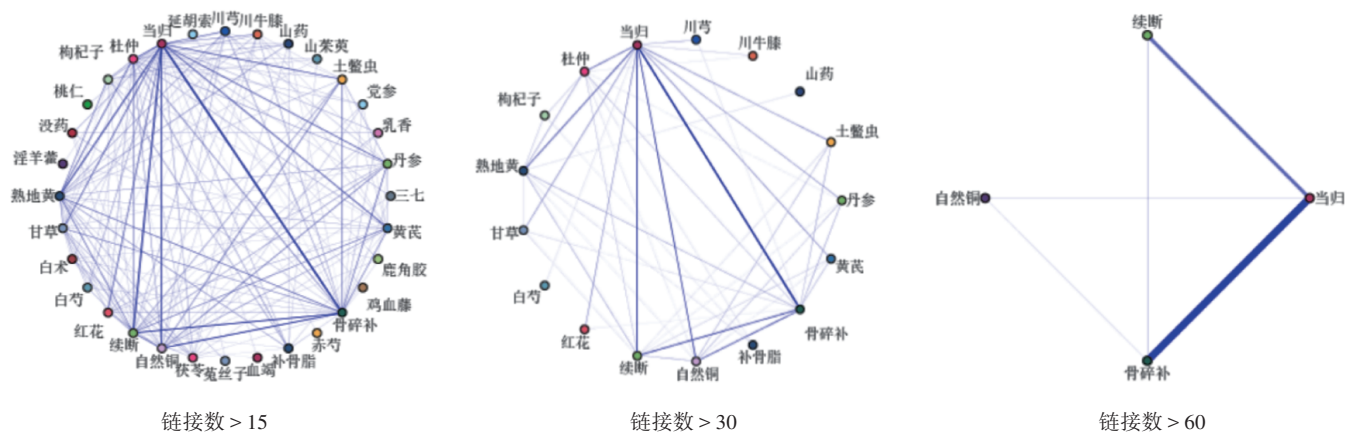


图3 中医药治疗骨折延迟愈合的中药关联规则网络图

2.5 系统聚类分析 见图4。根据树状图分支结构、专业知识且结合实际临床, 高频中药可分为5类。第1类: 当归、红花、川芎、甘草、白芍、骨碎补、自然铜、土鳖虫、丹参、三七、续断。第2类: 黄芪、淫羊藿。第3类: 怀牛膝、乳香、没药、血竭。第4类: 熟地黄、枸杞子、山药、补骨脂、山茱萸、茯苓、

党参、白术、杜仲、川牛膝、菟丝子。第5类: 鹿角胶、肉苁蓉。

2.6 网络药理学分析结果

2.6.1 核心药物的活性成分、靶点及骨折延迟愈合靶点 获得核心药物当归、续断、骨碎补、自然铜的活性成分29种, 合并去重后保留26种有效成分, 对应2457个靶点, 删除重复值后得到502个潜在靶点。合并去重后获得650个骨折延迟愈合相关靶点。绘制韦恩图得到71个交集靶点, 见图5。

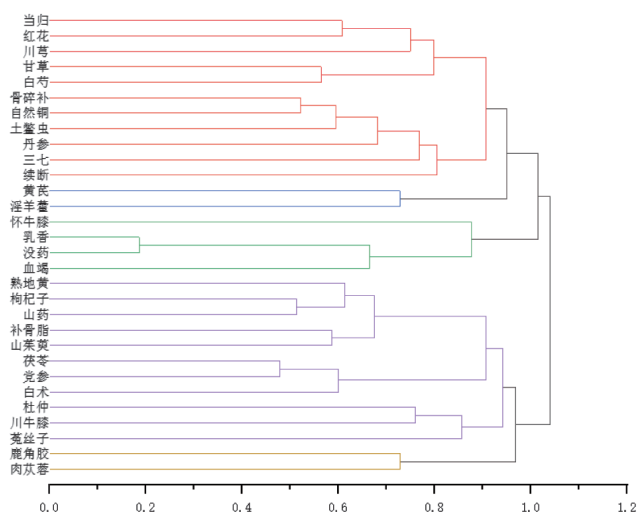


图4 中医药治疗骨折延迟愈合的中药系统聚类分析树状图

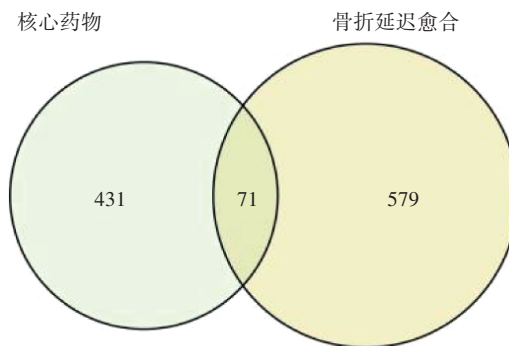
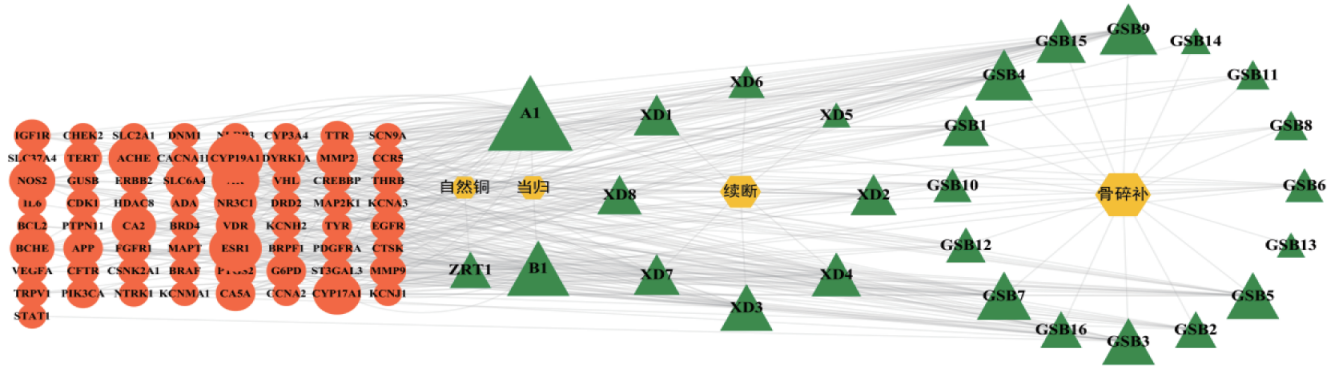


图5 核心药物治疗骨折延迟愈合的交集靶点韦恩图

2.6.2 “核心药物-成分-靶点”网络图 见图6。共包含101个节点(4味中药, 26个化合物, 71个靶基因)和323条边。根据度值筛选出主要活性成分为柚皮素、豆甾-4, 22-二烯-3-酮、环劳登醇酯、环阿屯酮、豆甾-4-烯-3-酮, 见表5。

2.6.3 PPI网络及核心靶点 见表6、图7。PPI网络中节点越大、颜色越深则度值越大,

筛选出核心靶点为蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型11(PTPN11)、信号转导与转录激活因子1(STAT1)、CREB结合蛋白(CREBBP)、成红细胞白血病病毒癌基因同源物2(ERBB2)、胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)、白细胞介素-6(IL-6)、磷脂酰肌醇3-激酶(PIK3CA)、表皮生长因子受体(EGFR)、雌激素受体1(ESR1)。



注: XD1~XD8代表续断活性成分; GSB1~GSB16代表骨碎补活性成分; ZRT1代表自然铜活性成分; A1、B1代表多中药共有活性成分; 左边多个圆形部分代表交集靶点。

图6 核心药物治疗骨折延迟愈合的“核心药物-成分-靶点”网络图

表5 核心药物的主要活性成分

序号	MOLID	活性成分	度值	来源中药
1	MOL001040	柚皮素	36	骨碎补
2	MOL009061	豆甾-4, 22-二烯-3-酮	4	骨碎补
3	MOL009063	环劳登醇酯	3	骨碎补、当归、续断
4	MOL009075	环阿屯酮	3	骨碎补、当归
5	MOL009076	豆甾-4-烯-3-酮	3	续断

表6 核心药物治疗骨折延迟愈合的核心靶点信息

序号	靶点名称	基因名称	度值
1	磷脂酰肌醇3-激酶	PIK3CA	10
2	雌激素受体1	ESR1	8
3	表皮生长因子受体	EGFR	8
4	蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型11	PTPN11	7
5	信号转导与转录激活因子1	STAT1	6
6	CREB结合蛋白	CREBBP	5
7	成红细胞白血病病毒癌基因同源物2	ERBB2	5
8	胰岛素样生长因子1受体	IGF1R	5
9	白细胞介素-6	IL-6	4

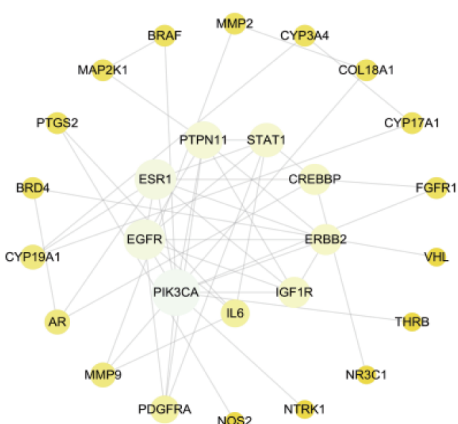


图7 核心药物治疗骨折延迟愈合的蛋白互作网络图

2.6.4 GO功能和KEGG通路富集分析结果

GO富集分析得到117个条目($P < 0.05$), 包括BP 68条, CC 12条, MF 37条, 选取 $-\log_{10}(P)$ 排名前10的条目作图, 见图8。BP主要涉及对平滑肌细胞增殖的积极调节、表皮生长因子受体信号通路及血管内皮生长因子信号通路等; MF主要体现在转录激活子结合、肝细胞生长因子受体活性、巨噬细胞集落刺激因子受体活性、干细胞因子受体活性等; CC主要分布于蛋白质复合物、细胞质核周区、受体复合物、细胞质、基底质膜。KEGG富集分析得到64条通路($P < 0.05$), 对 $-\log_{10}(P)$ 排名前20条通路进行可视化, 见图9。主要涉及信号转导子和转录激活子(JAK-STAT)、磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B(PI3K-AKT)、缺氧诱导因子-1(HIF-1)、叉头框蛋白O(FoxO)等信号通路。

2.6.5 分子对接结果 见表7。度值排名前5位核心靶点PIK3CA、ESR1、EGFR、PTPN11、STAT1与度值排名前5位主要活性成分的分子对接结合能均 < -5 kcal/mol, 结合稳定。部分分子对接构象见图10。

3 讨论

3.1 用药规律 骨折延迟愈合可归属于中医学中骨痿、骨虚、骨痹、骨折等范畴^[13]。骨折延迟愈合的病机可以总结为以下3个方面。①气滞血瘀。骨折筋伤后会导致局部气血不和, 气机不畅则无法推动血液运行, 瘀血阻于经络, 不通则痛。《辨证录》中指出, 内治之法, 必须以活血化瘀为先, 血不活则瘀不能去, 瘀不去则骨不能接。骨折的愈合是瘀去、新生、骨合的过程^[14]。②气血虚弱。《素问·痿论篇》曰: “阳明者, 五脏六腑之海, 主润宗筋, 宗筋主束骨而利机关也。”《正体类要》

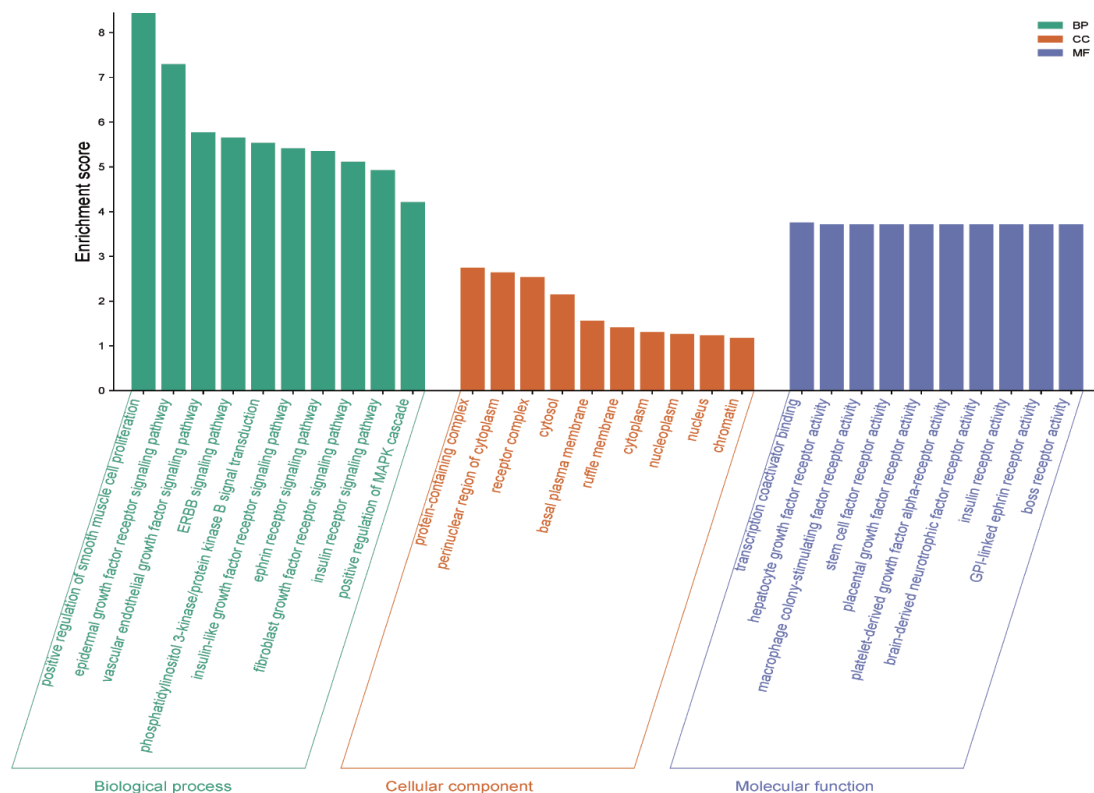


图8 核心药物治疗骨折延迟愈合的GO功能富集分析

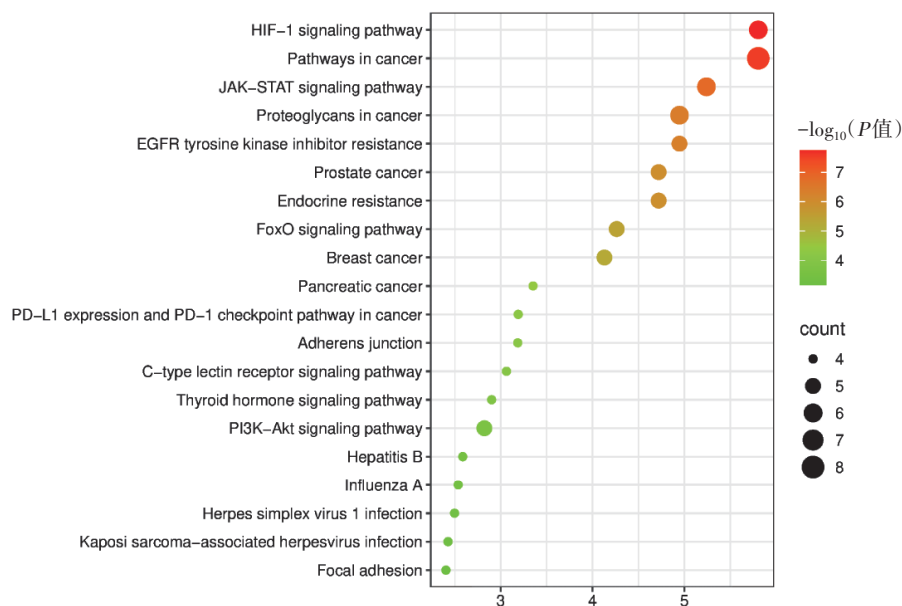


图9 核心药物治疗骨折延迟愈合的KEGG通路富集分析

表7 核心药物治疗骨折延迟愈合的主要活性成分与核心靶点对接结合能

活性成分	EGFR	ESR1	PIK3CA	PTPN11	STAT1	kcal/mol
柚皮素	-6.6	-7.7	-9.3	-7.1	-7.4	
豆甾-4,22-二烯-3-酮	-8.0	-7.3	-9.7	-7.9	-7.1	
环劳登醇酯	-8.0	-7.3	-9.9	-7.2	-6.7	
环阿屯酮	-8.5	-8.2	-10.2	-7.9	-7.5	
豆甾-4-烯-3-酮	-7.6	-8.7	-10.1	-7.7	-6.9	

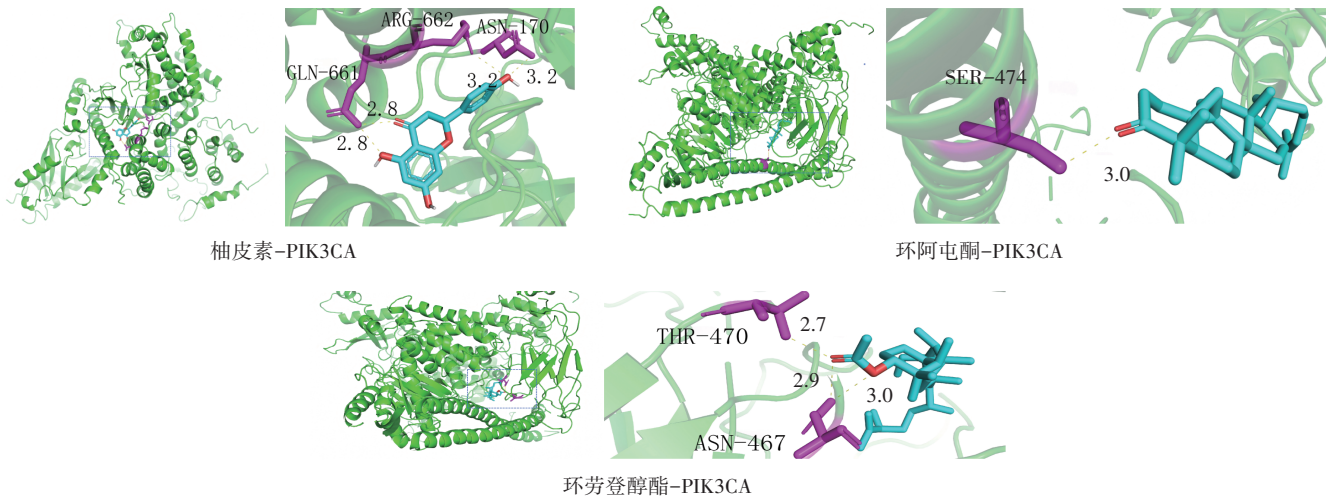


图10 核心药物治疗骨折延迟愈合主要活性成分与核心靶点的部分分子对接构象

中记载“肢体损于外，则气血伤于内”。提出骨折从气血脏腑辨证论治的思想，并强调了气血对于骨折愈合的重要性^[15]。③肝肾不

足。《素问》言：“骨伤必内动于肾，筋伤必内动于肝，肾不生髓则不能养骨，血不濡筋，则筋松而不能束骨。”“肝主筋，肾藏精，精生

髓，髓养骨。”骨折延迟愈合，标在筋骨，本在肝肾。刘金文教授认为，骨折延迟愈合病机当为本虚标实，外伤骨折瘀血闭阻于内，此为标实；肝肾亏虚、气血不足，而致筋脉失养、骨髓无以充填，此为本虚，总结概括骨折延迟愈合的中医病机为瘀血存内、气血虚弱、肝肾不足，治则为滋补肝肾、补血活血^[16]。本研究纳入统计的199味中药中高频中药有当归、骨碎补、熟地黄、杜仲、续断、黄芪、丹参、自然铜等，199味中药药性多温、寒和平性，药味以甘、苦和辛味出现频率最高，归经主要归肝、肾和脾经，功效以补虚药、活血化瘀药为主。可见总体用药以滋补肝肾，活血补血为主。核心药物“当归-骨碎补-续断-自然铜”中，当归可调经止痛、补血活血，骨碎补可补肾强骨、疗伤止痛，续断可补肝肾、续折伤、强筋骨，自然铜可续筋接骨、散瘀止痛。体现滋补肝肾、补血活血的基本治疗原则。在实际工作中可把上述4味药作为治疗骨折延迟愈合的特定药组加以使用。

3.2 网络药理学结果分析 根据网络药理学和分子对接的结果，核心药物的主要活性成分包括柚皮素、豆甾-4,22-二烯-3-酮、环劳登醇酯、环阿屯酮、豆甾-4-烯-3-酮。柚皮素是一种黄酮类化合物，具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤等药理作用。骨碎补的主要有效成分为柚皮苷，且柚皮苷的口服代谢产物是柚皮素，实验表明柚皮苷不仅能抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶的活性，而且能够显著增加成骨细胞的活性和上调BMP-Ⅱ基因的表达。研究表明，柚皮苷对去卵巢大鼠的骨质疏松性骨折具有促进愈合的作用。无论是体内还是体外实验，柚皮苷均已被证实具有促进骨形成的显著功效^[17]。豆甾-4,22-二烯-3-酮和豆甾-4-烯-3-酮均属植物源性甾体，可多通路调控骨

代谢。其通过激活骨形态发生蛋白(BMP)、Wnt/ β -连环蛋白信号(Wnt/ β -catenin)通路，促进成骨细胞分化矿化；调节核因子(NF- κ B)受体活化因子配体/骨保护素(RANKL-OPG)稳态，抑制破骨细胞介导的骨吸收。同时，二者可抑制NF- κ B通路活化，减轻局部炎症与氧化应激，改善骨折断端血运^[18]。其中豆甾-4,22-二烯-3-酮凭借特有双键结构，药理活性更强。环劳登醇酯为中药可提取的脂溶性活性成分，属于植物甾醇类化合物。现有研究提示其具有抗炎、抗氧化及一定的骨保护活性，可通过减轻局部氧化应激与炎症反应、改善组织修复微环境间接利于骨修复^[19]。环阿屯酮为中药来源的三萜类活性成分，现有研究证实其可抑制破骨细胞生成与骨吸收、促进成骨细胞分化与矿化、改善骨微结构并发挥抗氧化抗炎作用^[20]，上述效应均与骨折愈合过程密切相关。本研究分子对接结果显示，环阿屯酮与PIK3CA等骨折延迟愈合关键靶点结合稳定，提示其可能通过调控成骨分化、炎症微环境等途径潜在改善骨折延迟愈合，但相关作用仍需进一步实验验证。

PPI网络分析筛选出核心药物治疗骨折延迟愈合的核心靶点为PIK3CA、ESR1、EGFR、PTPN11、STAT1。PIK3CA是骨折愈合过程中的关键保护性靶点，作为PI3K-AKT通路的起始节点与核心调控分子，其作用通过2条互补通路实现。一是在成骨细胞层面，维持PIK3CA表达可激活PI3K-AKT信号，促进成骨细胞增殖分化，同时抑制其凋亡，直接加快骨形成^[21]；二是在炎症代谢层面，适度下调其活性，可减轻局部炎症因子释放与氧化应激，为后期骨重建营造良好微环境^[22]。临床与动物实验均证实，骨折部位PIK3CA的表达量与愈合速度呈正相关；若其表达受到miRNA抑制

或蛋白磷酸化水平异常升高,均会导致愈合延迟^[21,23]。因此,维持PIK3CA的正常表达、动态调控其活性被视为一种潜在的促愈合策略。ESR1在骨骼的生长与发育过程中发挥着重要作用,ESR1/EGFR处于上游受体层。研究表明,雌激素可通过与其特异性受体ESR1结合,靶向作用于软骨细胞,介导一系列生物学效应,进而促进软骨生长。此外,在体外培养的大鼠软骨细胞模型中,ESR1的激活可显著上调与早期胚胎发育相关基因的转录水平,从而增强软骨细胞的增殖活性,促进软骨生长^[24]。EGFR是一种广泛分布于人体多种组织细胞膜表面的跨膜受体,它不仅参与调控软骨细胞的增殖与分化的过程,而且通过影响破骨细胞的前体分化及骨吸收活性,促进骨骼重塑。所以EGFR介导的信号通路在骨折修复的多个阶段中具有重要的生物学意义。现有研究证据显示,在骨折愈合过程中,无论是通过膜内成骨途径直接形成骨组织,还是经由软骨内成骨经历软骨痂阶段,EGFR的表达均显著上调,调控成骨细胞和软骨细胞的增殖能力、分化潜能以及细胞外基质的合成与矿化,从而促进骨痂成熟与力学重建^[25]。成骨谱系足量PTPN11是细胞外信号调节蛋白激酶-Runt相关转录因子2(ERK-Runx2)轴激活、骨基质沉积的前提,它参与多通路交叉的枢纽调控。在软骨生成早期,适度抑制PTPN11可放大软骨与骨骼发育(Ihh)信号,从而加速软骨痂形成;在骨重建阶段,则需恢复PTPN11表达以保证成骨细胞成熟。PTPN11突变/过度激活则会导致趋化因子配体3-白细胞介素-1 β (CCL3-IL-1 β)炎症轴失控,造成骨重塑受抑,最终影响骨折愈合。STAT1为信号转导子和转录激活子(JAK-STAT)信号通路下游重要转录因子,在骨折愈合过程中发挥重要调控作用,因为其参与血管

与软骨形成等关键生物学过程^[26]。

KEGG分析结果显示,治疗骨折延迟愈合所作用的关键靶点主要包括JAK-STAT和PI3K-AKT等通路。其中,JAK-STAT信号通路作为细胞外因子(如细胞因子与生长因子)介导的重要传导机制,在多种细胞的增殖、分化及功能调控中发挥核心作用。该通路通过激活下游效应分子,可显著影响成骨细胞的成骨活性以及破骨细胞的分化进程,从而参与骨组织重塑的动态平衡。研究表明,JAK-STAT通路的体外激活能够显著增强成骨细胞中碱性磷酸酶(ALP)的活性,并上调骨钙素等晚期成骨标志物的表达水平,提示其具有促进成骨细胞成熟与功能分化的潜力^[27]。实验证据显示,骨髓间充质干细胞在特定诱导条件下可通过JAK-STAT信号通路的激活,向成骨细胞谱系定向分化,并在动物模型中有效促进胫骨骨折的修复进程^[28]。PI3K-AKT信号通路是一种细胞内信号的传导途径,通过活化PI3K-AKT通路可以促进细胞周期进展、抑制细胞凋亡,从而改善细胞增殖,促进成骨细胞分化和矿化,并参与血管形成过程^[29]。同时,骨缺损区域的低氧环境激活PI3K-AKT信号通路中的核因子(NF)- κ B,其亚基与HIF-1 α 启动子结合,使HIF-1 α 和VEGF高表达,从而促进血管生成。在血管生成过程中VEGF扩大了血管内皮生长因子受体-2(VEGFR2)的表达,产生了骨形态发生蛋白-2(BMP-2),增加了成骨细胞的数量,促进了骨髓中大量骨小梁的形成,从而促进新骨形成。HIF-1信号通路与EGFR靶点以“双向调控、时序协同”为核心,共同驱动骨折愈合进程。EGFR与配体结合后,通过下游细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶(ERK/MAPK)或PI3K-AKT通路磷酸化HIF-1 α ,增强其稳定性,进而激活血管内皮

生长因子(VEGF)相关基因转录。这一激活效应在骨折早期协同启动炎症反应、招募修复细胞,中期促进成骨细胞增殖分化与血管重建,为骨痂形成提供支撑。同时,HIF-1 α 可通过调控表皮生长因子受体(EGFR)下游转录因子(如Egr1、Fos)表达,避免成骨前体细胞过度增殖,保障成骨分化有序推进,且其介导的缺氧代谢适应能提升EGFR信号效率。二者在愈合全周期动态平衡,前期强化修复,后期同步减弱以助力骨痂重塑,共同提升骨愈合效率^[30]。

综上,中医药治疗骨折延迟愈合的核心药物为当归、续断、骨碎补、自然铜,关键活性成分包括柚皮素、豆甾-4,22-二烯-3-酮、环劳登醇酯、环阿屯酮、豆甾-4-烯-3-酮等,关键活性成分通过作用于PIK3CA、ESR1、EGFR、PTPN11、STAT1等核心靶点,调控JAK-STAT、PI3K-AKT、HIF-1、FoxO等信号通路发挥促进成骨细胞分化、抑制炎症反应等作用从而加快骨折愈合过程。分子对接显示治疗骨折延迟愈合的关键活性成分与核心靶点之间结合性较好。这为后续进行动物实验或临床对照实验提供一定方向,并为新药开发提供可靠证据支撑。但本研究仍存在部分局限性,研究仅依托网络药理学对核心药组进行分析、预测,缺乏实验验证,且文献来源仅纳入中文数据库,可能存在发表偏倚,未来工作可对此进行更深入挖掘与探讨。

[参考文献]

- [1] 陈翠莉,张立艳. 创伤性骨折患者骨折愈合延迟的影响因素及干预措施的研究进展[J]. 中外医疗, 2025, 44(8): 144-147.
- [2] MICK P, FISCHER C. Delayed Fracture Healing[J]. Seminars in Musculoskeletal Radiology, 2022, 26(3): 329-337.
- [3] 熊伟,程凌,李华南,等. 邓运明教授治疗骨折延迟愈合病例数据挖掘及学术思想探析[J]. 中国伤残医学, 2024, 32(5): 1-6.
- [4] 王小璐,崔宇,张令强. 促进骨折愈合的治疗策略及机制研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(1): 121-130.
- [5] 刘建恒,张里程,唐佩福. 骨折延迟愈合和不愈合的诊治现状[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(6): 464-467.
- [6] 朱江,张蔚钱,庞祖才,等. 基于数据挖掘、GEO基因芯片及网络药理学探讨中医药治疗骨不连的用药规律及药理分析[J]. 中国医药导报, 2024, 21(33): 162-170, 179.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [8] 乔宇. 基于网络药理学探讨复方接骨片促进ACL断裂重建后腱骨愈合的机制[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [9] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.
- [10] 张景涛,胡珉华,刘世涛,等. 中药复方治疗原发性骨质疏松用药规律及作用机制分析[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(16): 2555-2560.
- [11] WANG Y N, LAO Y F, LI R X, et al. Network pharmacological analysis and experimental study of melatonin in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2024, 397(11): 8691-8706.
- [12] 信立媛,郑亮. 基于数据挖掘和网络药理学研究中药免疫增强剂的作用机制及用药规律[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(2): 66-75.
- [13] 邱宏韬,林青,盛朝辉,等. 黄柏骨伤散治疗骨折延迟愈合的临床疗效及对血清多项指标的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(23): 3567-3570.
- [14] 陈弘林,涂来勇,赵疆,等. 用于骨折延迟愈合和骨折不愈合的中药汤剂的用药规律研究[J]. 中医正骨, 2018, 30(12): 37-39, 46.
- [15] 熊伟,程凌,李文文,等. 基于R软件的某中医院治疗骨折延迟愈合中药方剂数据挖掘[J]. 中国医药导刊, 2024, 26(9): 909-916.
- [16] 罗明辉,杨伟毅,侯森荣,等. 刘金文治疗骨折延迟愈合及骨不连学术经验摘要[J]. 中医药导报, 2020, 26(14): 180-184.
- [17] 李承潇,王飞. 柚皮苷促进骨折愈合的作用机制研究进展[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(5): 1272-1277.
- [18] ZHAO Q, CHEN X, MAI B, et al. Stigmasterol mitigates estrogen-deficiency-induced osteoporosis through inhibition of phosphorylated p65 and MAPK signaling pathways[J]. Frontiers in Pharmacology, 2024, 15: 1527494.
- [19] DU C. Phytosterols and Sterol Esters in Cardiovascular Health: Mechanisms, Benefits, and Clinical Perspectives[C]//BIO Web of Conferences. EDP Sciences, 2025, 182: 02011.
- [20] WANG G, MA C, CHEN K, et al. Cycloastragenol attenuates Osteoclastogenesis and bone loss by targeting RANKL-induced Nrf2/Keap1/ARE, NF- κ B, calcium, and NFATc1 pathways[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 12: 810322.
- [21] CHEN Q, HUANG L, JI W, et al. LINC01271 promotes fracture healing via regulating miR-19a-3p/PIK3CA axis[J]. Journal of

- Orthopaedic Surgery and Research, 2025, 20(1): 33.
- [22] VALER J A, DEBER A, WITS M, et al. PI3K α inhibition blocks osteochondroprogenitor specification and the hyper-inflammatory response to prevent heterotopic ossification[J]. *Elife*, 2025, 12: RP91779.
- [23] 张苏雅, 马兆臣, 高双荣, 等. 异构信息网络驱动的恒古骨伤愈合剂“异病同治”4种骨伤疾病的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(24): 42-53.
- [24] 陈伟, 肖会清, 王雨来, 等. 基于网络药理学方法的七厘散在急性运动性损伤康复中的作用机制探讨[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(4): 832-836.
- [25] 高宇, 文培培, 王晓云, 等. 电针联合NGF对骨折大鼠血钙水平、愈合程度及EGFR相关通路的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(23): 5822-5826.
- [26] 徐鹏慧, 张梦, 周惠琼. JAK/STAT通路在骨骼发育重塑中的免疫作用研究进展[J]. *中国骨与关节杂志*, 2026, 15(1): 81-86.
- [27] ZHANG X, CUI J, CHENG L, et al. Enhancement of osteoporotic bone regeneration by strontium-substituted 45S5 bioglass via time-dependent modulation of autophagy and the Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2021, 9(16): 3489-3501.
- [28] BELLIDO T, BORBA V Z C, ROBERSON P, et al. Activation of the Janus kinase/STAT (signal transducer and activator of transcription) signal transduction pathway by interleukin-6-type cytokines promotes osteoblast differentiation[J]. *Endocrinology*, 1997, 138(9): 3666-3676.
- [29] 林董, 林海, 戴雄雄, 等. PI3K/Akt/mTOR信号转导通路在鼻息肉中的表达[J]. *贵阳医学院学报*, 2012, 37(6): 597-600, 604.
- [30] HU Y, CHEN Y, PENG X, et al. Overactivation of EGFR signaling in skeletal stem/progenitor cells promotes bone formation and repair[J]. *Theranostics*, 2025, 15(16): 8117.
- [责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]