

基于网络药理学和分子对接技术探讨虎杖治疗骨质疏松症的作用机制

田志明¹, 杨福彪^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第三医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年8月17日; 录用日期: 2025年9月11日; 发布日期: 2025年9月22日

摘要

目的: 利用网络药理学和分子对接技术, 探究虎杖治疗骨质疏松症的潜在靶点及分子机制。方法: 通过TCMSP获取虎杖的有效成分和潜在靶点, 并利用GeneCards以及OMIM数据库检索骨质疏松症的疾病靶点。使用Venny 2.1绘制韦恩图, 获得交集靶点。利用Cytoscape 3.10软件, 构建“虎杖-成分-靶点-疾病”网络图。将靶点信息导入STRING数据库, 构建蛋白质相互作用(PPI)网络。在DAVID数据库中进行GO和KEGG分析。使用AutoDock软件, 进行分子对接。结果: 筛选出虎杖活性成分10种及潜在靶点204个, 骨质疏松症对应的疾病靶点7792个, 虎杖和骨质疏松症的交集靶点190个。虎杖治疗骨质疏松症的核心成分是槲皮素、木犀草素、 β -谷甾醇等, IL-6、AKT1、IL-1 β 等为主要核心靶点。KEGG富集主要包括癌症通路、IL-17信号通路、TNF信号通路等。分子对接表明, 虎杖主要活性组分与其核心靶标存在良好的结合力。结论: 虎杖中有效成分可能通过IL-6、AKT1、IL-1 β 等重要靶点和信号通路, 达到治疗骨质疏松症的作用。

关键词

骨质疏松症, 虎杖, 网络药理学, 分子对接

Exploring the Efficacy of *Polygonum cuspidatum* in the Treatment of Osteoporosis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

Zhiming Tian¹, Fubiao Yang^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 田志明, 杨福彪. 基于网络药理学和分子对接技术探讨虎杖治疗骨质疏松症的作用机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1339-1349. DOI: 10.12677/acm.2025.1592629

Abstract

Objective: To study the potent targets and molecules of *Polygonum cuspidatum* in preventing osteoporosis, we used network pharmacology and molecular docking. **Methods:** The active compound and potential target data of *Polygonum cuspidatum* were collected from the TCMSP database. Concurrently, disease targets associated with osteoporosis were retrieved from the GeneCards and OMIM databases. Venny 2.1 Software was utilized to create a Venn diagram to identify the common targets between drugs and disease targets. Then, Cytoscape 3.10 was employed to construct a “drug-active ingredient-target-disease” network, and the STRING database was used to build a protein-protein interaction (PPI) network. Functional enrichment analysis, which included GO and KEGG analysis, was carried out using the DAVID database. Finally, molecular docking was used with AutoDock software to verify the binding affinities between key ingredients and targets. **Results:** Ten active compounds and 204 potential drug targets were selected from *Polygonum cuspidatum*, while 7792 disease targets related to osteoporosis were also identified, with 190 intersection targets identified. The core active components of *Polygonum cuspidatum* for treating osteoporosis include quercetin, rutin, and β -sitosterol, with primary target proteins including interleukin-6 (IL-6), protein kinase B α (AKT1), and interleukin-1 β (IL-1 β), as the primary core targets. KEGG enrichment analyses primarily included cancer pathways, IL-17 signaling pathways, and TNF signaling pathways. Molecular docking results indicate that the active components of *Polygonum cuspidatum* have good binding affinity with its core targets. **Conclusion:** The active components in *Polygonum cuspidatum* may exert their therapeutic effects on osteoporosis through key targets and signaling pathways such as IL-6, AKT1, and IL-1 β .

Keywords

Osteoporosis, *Polygonum cuspidatum*, Network Pharmacology, Molecular Docking

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨脆性增加和骨结构破坏为特征的疾病,导致骨强度受损和骨折风险增加,是一种慢性全身性代谢性骨病[1]-[3]。随着老龄化人口的增长,骨质疏松症已成为全球关注的主要健康问题,既影响生活质量,又给患者和社会带来沉重的经济负担[4] [5]。据报告[3],全球女性骨质疏松症的患病率为 23.1%,全球男性骨质疏松症的患病率为 11.7%。骨质疏松症的发生与雌激素缺乏、炎症、氧化应激、细胞衰老等因素相关,促进破骨细胞的生成而引起骨吸收,进而引发骨质疏松症[6]。近年来,对 OP 的预防和治疗已经取得了一定的进展,但仍然存在许多问题需要解决。

目前临床上用于治疗骨质疏松的药物主要是双膦酸盐、地舒单抗等[2] [7]。双膦酸盐是稳定的焦磷酸盐类似物,通过限制破骨细胞活性,抑制骨重吸收来改善骨矿物质密度,用于骨质疏松症以调节骨

代谢[2][8]。地舒单抗可以阻断 RANKL 与 RANK 的结合, 从而减少破骨细胞的形成、功能和存活, 导致骨吸收减少和骨密度增加[7]。然而, 长期单一使用双膦酸盐或地舒单抗可导致机体耐药性增高, 以及胃肠道等不良反应, 如酸反流和食管刺激[2][9]。另外, 地舒单抗与感染和皮疹或湿疹风险增加相关, 双膦酸盐与非典型股骨骨折和颌骨骨坏死相关[2][8]。一些报告表明[10], 在长期口服双膦酸盐的骨质疏松患者中, 颌骨坏死约为 4%, 骨坏死的患病率在接受高剂量静脉注射双膦酸盐的患者中甚至更高。总之, 目前抗吸收和合成代谢药物治疗骨质疏松症的疗效有限, 其副作用可能对患者的生活产生严重的负面影响, 并给家庭和社会带来沉重的负担[11]。因此, 为了解决这些问题, 医学界开始寻找新的抗骨质疏松药物。

虎杖(*Polygonum cuspidatum*)作为一种传统的中药材, 来源于蓼科草本植物虎杖的干燥根和根茎[12]。中药虎杖最早出自《名医备录》云其: “主通利月水, 破留血癥结。”《本草纲目》记载虎杖可以“补肝肾, 助阳气, 强筋骨”。现代药理研究表明, 虎杖中含有丰富的钙、磷等微量元素, 对于骨骼健康也有较好的保健作用, 虎杖有效成分可促进成骨细胞分化并诱导骨重塑, 对骨质疏松症有较好的治疗效果[13]-[15]。然而, 虎杖治疗 OP 的作用机制仍未明确。

本研究以虎杖为研究对象, 利用网络药理学、分子对接技术, 围绕骨质疏松症的疾病靶点, 构建“虎杖-活性成分-靶点-骨质疏松”网络。同时, 运用分子对接技术, 对虎杖活性成分和核心靶点进行验证, 为虎杖其临床合理用药和深入研究奠定基础。

2. 材料与方法

2.1. 虎杖成分及靶点获取

借助传统中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com/>), 系统检索虎杖的化学成分, 筛选标准为生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、药物相似性指数(DL) ≥ 0.18 , 筛选出符合药效特性的活性成分。随后利用 TCMSP 获取各成分相关的作用靶点, 并结合人类蛋白质数据库(Uniprot Database, <https://www.uniprot.org/>)完成靶点的标准化处理, 去除未匹配的蛋白条目, 将有效靶点转化为对应的基因符号, 最终建立虎杖活性成分与作用靶点之间的关联数据集。

2.2. 疾病靶点的获取

以疾病关键词“osteoporosis”分别在 GeneCards (<https://www.genecards.org>) 以及 OMIM (<https://www.omim.org>) 数据库中进行查询, 剔除重复靶点后归纳整理得到骨质疏松症的潜在靶点。将获得的虎杖和骨质疏松的靶点分别上传到 Venny 2.1 平台(<https://bioinfo.cnbc.csic.es/tools/venny>), 获得虎杖成分靶点和骨质疏松症交集靶点, 并绘制韦恩图。

2.3. “药物-成分-疾病-靶点”网络图的构建

利用 Cytoscape 3.10.0 软件, 将虎杖的活性成分、靶点以及与骨质疏松症相关的靶点信息整合, 构建相互作用网络。再通过 Centiscape 2.2 插件, 筛选出虎杖中具有治疗骨质疏松作用的活性成分。

2.4. 构建 PPI 网络

在 STRING 数据库(<https://string-db.org>)中导入虎杖与骨质疏松症交集靶点, 同时将物种筛选条件设置为“Homo sapiens”, 构建 PPI 网络。在此基础上, 以“highest confidence”(置信度 ≥ 0.7)为阈值, 获得蛋白互作网络关系。运用 Cytoscape 3.10.0 软件中的 Centiscape 2.2 插件, 计算出度值、中介中心度与紧密中心度, 将三组数据作为阈值, 筛选出满足阈值的靶点作为核心靶点。

2.5. GO 功能富集与 KEGG 通路分析

通过 DAVID 数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov>), 对核心靶点进行 GO 及 KEGG 富集分析, 并利用微生信(<https://bioinformatics.com.cn>)数据库进行图形化展示。

2.6. 分子对接验证

从 TCMSP 数据库下载虎杖关键成分的二维结构, 使用 Chem3D 转换为 3D 结构。在 PDB 数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)下载骨质疏松症的核心靶点的三维结构图并保存为 pdb 格式, 导入 Auto-dock 软件进行分子对接, 计算其结合能。使用 PyMol2.6.2 软件生成虎杖关键成分与骨质疏松症核心靶点蛋白的对接模式图, 进行可视化分析。

3. 结果

3.1. 虎杖化学成分及作用靶点

借助 TCMSP 数据库, 筛选出 10 种虎杖活性成分, 见表 1。同时, 通过 TCMSP 数据库以及 Uniprot 数据库, 获得 194 个潜在的作用靶点。

Table 1. Active ingredient information
表 1. 有效成分信息

MOL ID	有效成分	口服生物利用度(OB)/%	类药性(DL)
MOL000006	木犀草素	36.16	0.25
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75
MOL000492	(+)-儿茶素	54.83	0.24
MOL002259	大黄素甲醚葡萄糖苷	41.65	0.63
MOL002268	大黄酸	47.07	0.28
MOL002280	大黄酸-8-O- β -D-(6'-氧杂酰基)葡萄糖苷	43.02	0.74
MOL013281	6,8-二羟基-7-甲氧基蒽酮	35.83	0.21
MOL013287	毒扁豆次碱	106.21	0.19
MOL013288	苦味醛	58.01	0.75

3.2. OP 靶点筛选

在 GeneCards、OMIM 数据库检索, 关键词设置“osteoporosis”, 去重后收集到与 OP 相关的靶点共 7792 个。将虎杖主要活性成分靶点与 OP 疾病靶点导入 Venny 2.1 软件, 最终确定两者共有的交集基因共计 164 个。

3.3. 构建“中药-成分-靶点-疾病”网络图

将虎杖的有效成分及交集靶点导入 Cytoscape 3.10.0 软件, 构建“虎杖-活性成分-靶点-骨质疏松症”网络图, 见图 1。

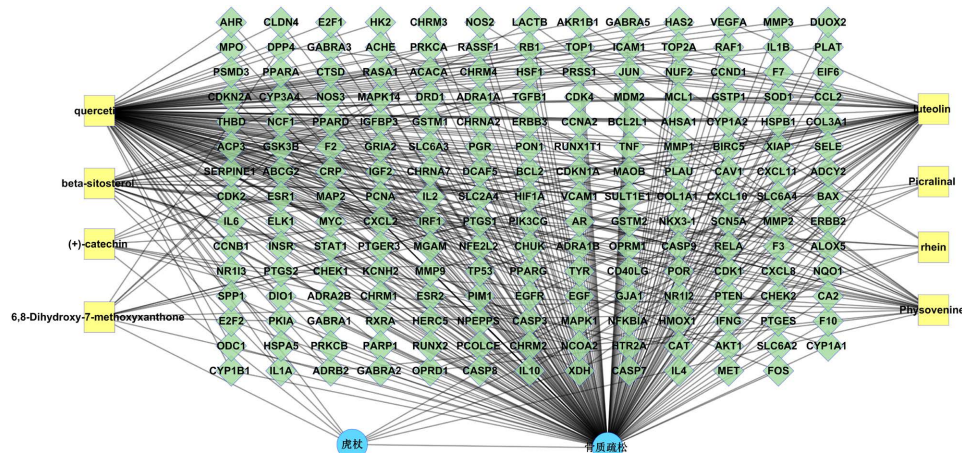


Figure 1. “Traditional Chinese medicine-component-target-disease” network diagram
图 1. “中药 - 成分 - 靶点 - 疾病” 网络图

3.4. PPI 网络构建

利用 STRING 数据库, 将虎杖与骨质疏松症的交集基因输入获得 PPI 网络, 该网络共有 164 个节点, 1383 条边。将 PPI 网络导入 Cytoscape 3.10.0 软件, 通过 Centiscape 2.2 插件确定阈值(中介中心度 225.09803921568565, 紧密中心度 0.002747342193410298, 度值 18.07843137254902), 将参数大于该阈值的靶点作为核心靶点, 得到具有 27 个结点、255 个边的网络, 见图 2。在 27 个核心靶点中, 选择前 5 个作为核心, 分别为 IL6、AKT1、IL1B、JUN、TNF。

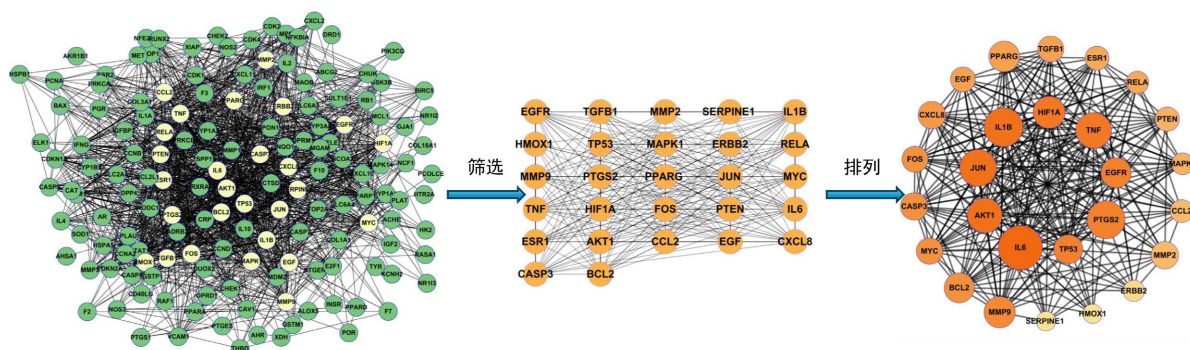


Figure 2. Core targets selected based on Cytoscape 3.10
图 2. 基于 Cytoscape 3.10 筛选出的核心靶点

3.5. GO 和 KEGG 富集分析结果

在 DAVID 数据库输入 27 个核心靶点, 进行 GO 与 KEGG 富集分析。在 GO 分析中, 生物过程(BP) 包括 325 个、细胞组分(CC) 28 个以及 65 个分子功能(MF), 从中选取三者中 P 值最小的前 10 位, 借助微生信平台绘制三合一柱状图, 见图 3。BP 囊括了 miRNA 转录的正向调节、基因表达的正向调节、对外源性刺激的反应等; CC 囊括了含蛋白质的复合物、细胞外间隙、细胞外区域等; MF 包括相同的蛋白质结合、酶结合、DNA 结合转录激活剂活性等。KEGG 富集分析中, 信号通路共计 134 个, 主要包括癌症通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、脂质及动脉粥样硬化等。将前 20 条信号通路导入微生信平台, 绘制成气泡图, 见图 4。



Figure 3. GO functional enrichment analysis results
图 3. GO 功能富集分析结果

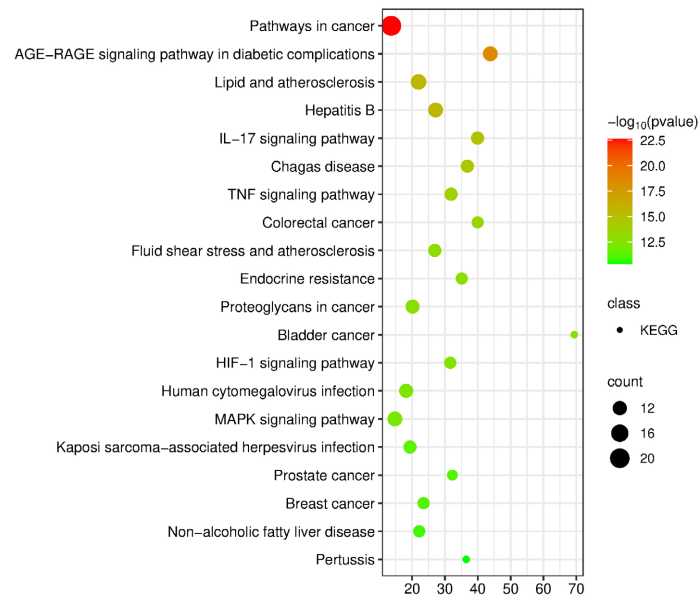


Figure 4. KEGG pathway enrichment analysis results
图 4. KEGG 通路富集分析结果

3.6. 分子对接结果

选取“中药-成分-靶点-疾病”网络中度值前5的活性成分与PPI网络中度值居前的5个关键靶点开展分子对接(图5)。

一般认为配体和受体有一定的结合活性时结合能 < -4.25 kcal/mol, 当有较好的结合活性时结合能 < -5.0 kcal/mol, 有强烈的结合活性时结合能 < -7.0 kcal/mol [16]。AutoDock 对接结果显示所有组合结合能均 < -5.0 kcal/mol, 提示结合稳定性良好。采用 PyMol 对结合能最优的3组复合物进行可视化展示(图6)。

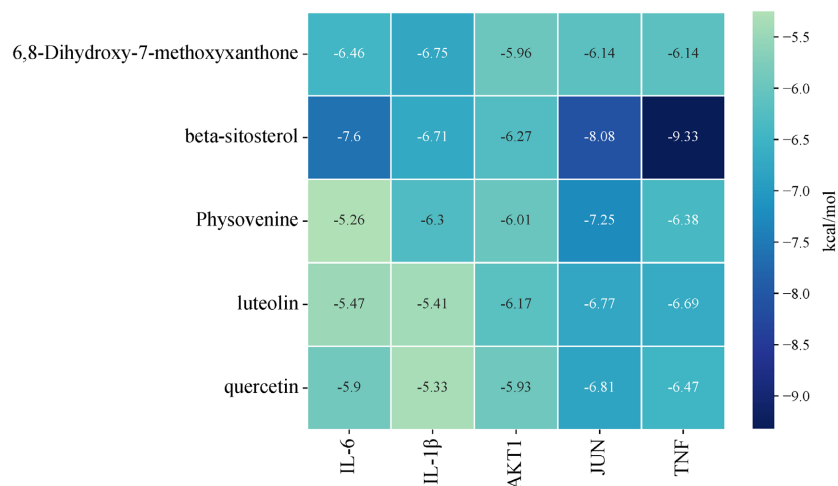
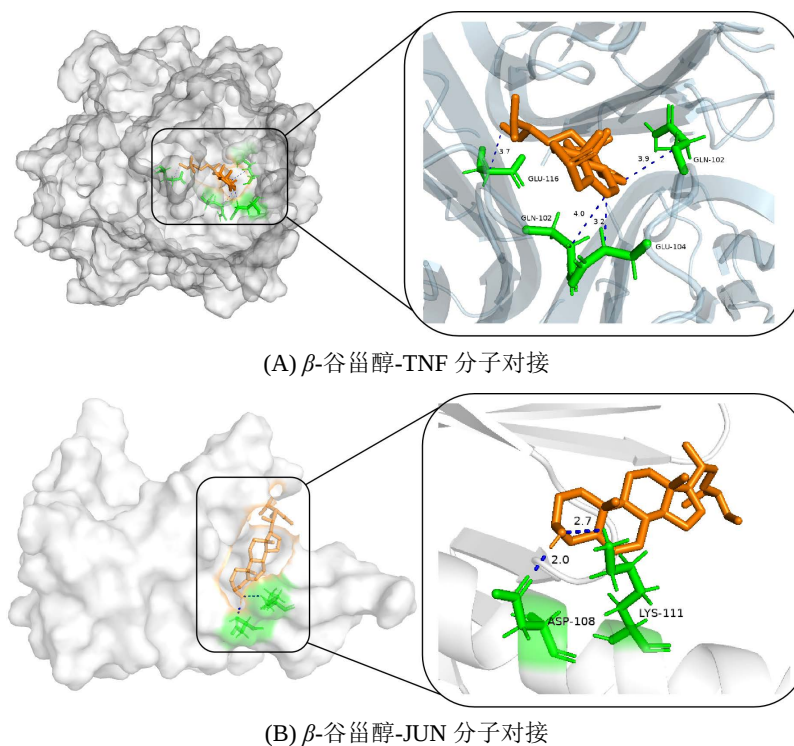
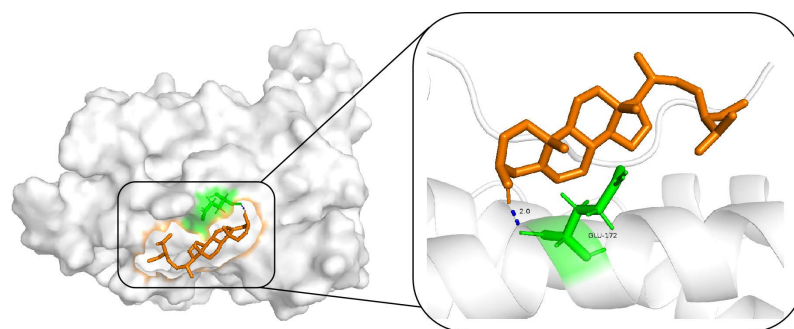


Figure 5. Main active ingredient-core target binding energy

图 5. 主要活性成分-核心靶点结合能



(C) β -谷甾醇-IL6 分子对接**Figure 6.** Diagram of the docking mode between the main active ingredients and key targets**图 6.** 主要活性成分与核心靶点对接模式图

4. 讨论

本研究利用网络药理学和分子对接技术,对虎杖治疗骨质疏松症的分子机制进行了深入探讨。首先筛选出虎杖中的活性成分,包括 β -谷甾醇、槲皮素、木犀草素等,并预测其作用靶点。随后,通过疾病数据库确定了骨质疏松症的潜在靶点并获得两者交集靶点。接着,构建“中药-成分-靶点-疾病”网络,并筛选出核心靶点,如 IL-6、IL-1 β 、TNF 等。通过 GO 和 KEGG 分析,揭示了所涉及的生物学过程以及信号通路,包括癌症通路、白细胞介素-17 信号通路、缺氧诱导因子-1 信号通路等。最后,利用 Autodock 软件进行分子对接。

4.1. 虎杖治疗骨质疏松症的活性成分分析

从虎杖中筛选出的活性成分具有多种潜在的治疗作用。 β -谷甾醇是虎杖的主要活性成分之一,是一种天然植物甾醇,其结构与胆固醇相似,具有抗氧化、抗炎、降脂及诱导成骨等作用,这为其在骨代谢相关疾病中的应用提供了重要的物质基础[17][18]。 β -谷甾醇对骨的调控作用主要体现在对骨形成与骨吸收平衡的精准调节。在骨形成方面, β -谷甾醇可通过调控骨髓间充质干细胞的分化方向,促进成骨分化并抑制成脂分化,进而发挥抗骨质疏松和促进骨愈合作用[17]。这一发现与骨代谢中“成骨-成脂平衡失调是骨质疏松发病的重要环节”的理论相契合,提示 β -谷甾醇可能通过纠正这一失衡状态发挥骨保护作用。在骨吸收抑制方面, β -谷甾醇的作用机制更为明确。研究表明, β -谷甾醇能够通过下调环磷酸腺苷(cAMP)信号通路以及核因子 κ B (NF- κ B)信号通路中的关键蛋白或信号分子,进而抑制破骨细胞的迁移、形成及功能[19]。此外, β -谷甾醇具备与雌激素受体特异性结合的能力,进而能够展现出类雌激素或抗雌激素活性,并在此基础上协同促进成骨、抑制破骨,从而维持骨代谢的动态平衡[20]。槲皮素作为一种广泛存在于蔬果中的类黄酮及植物雌激素,具有抗氧化、抗癌、抗炎及抑制血管生成等作用,可协同维持成骨与破骨细胞动态平衡,发挥抗骨质疏松功效[21][22]。研究表明[22],槲皮素可通过 Wnt/ β -catenin 通路、BMP/SMAD/RUNX2 通路增强成骨细胞活性与分化,调控 OPG/RANKL/RANK 系统减少破骨细胞分化活化,抑制骨吸收。此外,槲皮素的骨保护作用还可能与肠道微生态调节相关[21]。研究提示其可通过调节肠道微生物群的组成与功能,间接参与骨质疏松症的预防和治疗。木犀草素也是虎杖的活性成分,木犀草素能够通过降低细胞内活性氧(ROS)水平,有效减轻细胞氧化应激损伤,为成骨细胞的增殖创造一个稳定且适宜的微环境[23]。与此同时,木犀草素还可调节骨髓间充质干细胞的蛋白表达,促进成骨分化,发挥抗骨质疏松作用[6]。

4.2. 虎杖治疗骨质疏松症的关键靶点分析

从研究结果中筛选出的关键靶点为深入剖析骨质疏松症的发病机制提供了重要的切入点。IL-1 β 作为

一种强效的骨吸收刺激因子,在体外和体内实验中均被证实可显著促进破骨细胞介导的骨吸收过程。IL-1 β 对骨吸收的促进作用主要通过调控 RANKL 和 OPG 的表达来实现[24]。它能够上调 RANKL 的产生并增强其活性,同时抑制 OPG 的表达,通过竞争性结合 RANKL 阻断破骨细胞前体的分化成熟。这种“上调 RANKL + 下调 OPG”的双重效应,显著增强了破骨细胞的生成信号,为破骨细胞的形成和活化创造了有利条件。此外,IL-1 β 可刺激骨组织中前列腺素的合成,而前列腺素作为已知的强效骨吸收促进剂,在 IL-1 β 的作用下进一步加速骨吸收进程[25]。IL-6 是破骨细胞活性的核心介质之一,通过激活骨吸收相关途径,在骨质疏松症的发生中起关键作用[26][27]。Scheidt 等研究发现[28],在骨质疏松症女性中,循环 IL-6 水平与绝经后前 10 年的骨丢失程度呈正相关,且这种相关性在髋关节部位表现尤为显著。TNF- α 在骨质疏松症中起着“促”与“抑”并存的双重作用[29]。一方面,TNF- α 可通过促进破骨细胞形成来增强骨吸收过程。它能够上调 IL-1 和 RANKL 的表达,增强骨吸收过程;同时,也可作用于破骨细胞前体,促进其分化为功能成熟的破骨细胞。另一方面,TNF- α 也存在限制破骨细胞过度形成的负向调控机制[10]。研究发现,TNF- α 可通过诱导 NF- κ B p100 的表达,抑制破骨细胞分化相关信号通路,从而在一定程度上制衡破骨细胞的过度生成[30]。

4.3. 虎杖治疗骨质疏松症的关键通路分析

由 KEGG 通路富集分析结果可知,虎杖治疗骨质疏松症主要涉及癌症通路、白细胞介素-17 信号通路、缺氧诱导因子-1 信号通路等多个信号通路。癌症信号通路通过多种途径影响骨代谢过程,在骨代谢异常中起关键作用。研究表明[31],癌细胞可以通过分泌多种细胞因子,破坏破骨细胞和成骨细胞活性之间的平衡,使破骨细胞过度活化而导致骨组织被破坏,癌细胞还可以诱导骨髓间充质干细胞向脂肪细胞等非成骨方向分化,进一步削弱骨形成能力。IL-17 信号通路涉及 RANKL、TGF- β 等因子的表达,通过调控破骨细胞的生成与活化,进而影响骨吸收过程[32]。HIF-1 信号通路在氧稳态的调节中起关键作用[20]。HIF-1 作为细胞应对低氧环境的关键转录调节因子,由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 组成在骨代谢领域,HIF-1 α 的作用尤为突出,其通过多种机制参与血管生成、破骨细胞及成骨细胞分化的调控,是连接骨微环境氧分压与骨重塑平衡的关键信号枢纽[33]。

5. 结论

综上所述,虎杖可能通过 IL-6、AKT1、IL-1 β 、JUN、TNF 等重要靶点,调节癌症通路、白细胞介素-17 信号通路、缺氧诱导因子信号通路等多条信号通路,从而改善炎症反应、减轻氧化应激等以治疗骨质疏松症。分子对接进一步支持了虎杖对骨质疏松症的潜在治疗作用,这些结果为进一步研究和开发虎杖作为骨质疏松症的潜在治疗药物提供了理论基础。然而,本研究仅限于从理论上探讨虎杖在 OP 治疗中的作用,为了评估其实际效果,还需借助实验探究与临床观察加以印证。

参考文献

- [1] Wang, Y., Chang, Y., Zhang, X., Gao, M., Zhang, Q., Li, X., et al. (2022) Salidroside Protects against Osteoporosis in Ovariectomized Rats by Inhibiting Oxidative Stress and Promoting Osteogenesis via Nrf2 Activation. *Phytomedicine*, **99**, Article ID: 154020. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154020>
- [2] Forciea, M.A., McLean, R.M. and Qaseem, A. (2017) Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, **167**, Article No. 904. <https://doi.org/10.7326/117-0490>
- [3] Salari, N., Ghasemi, H., Mohammadi, L., Behzadi, M.h., Rabieenia, E., Shohaimi, S., et al. (2021) The Global Prevalence of Osteoporosis in the World: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **16**, Article No. 609. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02772-0>
- [4] Zeng, Q., Li, N., Wang, Q., Feng, J., Sun, D., Zhang, Q., et al. (2019) The Prevalence of Osteoporosis in China, a

- Nationwide, Multicenter DXA Survey. *Journal of Bone and Mineral Research*, **34**, 1789-1797. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3757>
- [5] Si, L., Winzenberg, T.M., Jiang, Q., Chen, M. and Palmer, A.J. (2015) Projection of Osteoporosis-Related Fractures and Costs in China: 2010-2050. *Osteoporosis International*, **26**, 1929-1937. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3093-2>
 - [6] Zhivodernikov, I.V., Kirichenko, T.V., Markina, Y.V., Postnov, A.Y. and Markin, A.M. (2023) Molecular and Cellular Mechanisms of Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 15772. <https://doi.org/10.3390/ijms242115772>
 - [7] Deeks, E.D. (2018) Author Correction To: Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs & Aging*, **35**, Article No. 261. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0535-5>
 - [8] Ilyas, Z. and Camacho, P.M. (2019) Rare Adverse Effects of Bisphosphonate Therapy. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **26**, 335-338. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000501>
 - [9] Deardorff, W.J., Cenzer, I., Nguyen, B. and Lee, S.J. (2022) Time to Benefit of Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Fractures among Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Internal Medicine*, **182**, 33-41. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6745>
 - [10] Yao, Z., Getting, S.J. and Locke, I.C. (2021) Regulation of TNF-Induced Osteoclast Differentiation. *Cells*, **11**, Article No. 132. <https://doi.org/10.3390/cells11010132>
 - [11] Deng, T., Ding, W., Lu, X., Zhang, Q., Du, J., Wang, L., et al. (2024) Pharmacological and Mechanistic Aspects of Quercetin in Osteoporosis. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1338951. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1338951>
 - [12] 尹春春. 早期神经毒性体外评价方法的建立及槟榔和虎杖的神经毒性评价[D]: [硕士学位论文]. 镇江: 江苏大学, 2017.
 - [13] Lin, Z., Xiong, Y., Hu, Y., Chen, L., Panayi, A.C., Xue, H., et al. (2021) Polydatin Ameliorates Osteoporosis via Suppression of the Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 730362. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.730362>
 - [14] Chen, X., Shen, Y., He, M., Yang, F., Yang, P., Pang, F., et al. (2019) Polydatin Promotes the Osteogenic Differentiation of Human Bone Mesenchymal Stem Cells by Activating the Bmp2-Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **112**, Article ID: 108746. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108746>
 - [15] 樊慧婷, 丁世兰, 林洪生. 中药虎杖的药理研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(15): 2545-2548.
 - [16] Hsin, K., Ghosh, S. and Kitano, H. (2013) Combining Machine Learning Systems and Multiple Docking Simulation Packages to Improve Docking Prediction Reliability for Network Pharmacology. *PLOS ONE*, **8**, e83922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083922>
 - [17] Li, H., Gong, Y., Wang, Y., Sang, W., Wang, C., Zhang, Y., et al. (2025) β -Sitosterol Modulates Osteogenic and Adipogenic Balance in BMSCs to Suppress Osteoporosis via Regulating mTOR-IMP1-Adipoq Axis. *Phytomedicine*, **138**, Article ID: 156400. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156400>
 - [18] Babu, S. and Jayaraman, S. (2020) An Update on β -Sitosterol: A Potential Herbal Nutraceutical for Diabetic Management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **131**, Article ID: 110702. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110702>
 - [19] Guo, H., Chen, X., Li, J., Mo, G., Li, Y., Tang, Y., et al. (2025) β -Sitosterol Inhibits Osteoclast Activity and Reduces Ovariectomy-Induced Bone Loss by Regulating the cAMP and NF- κ B Signaling Pathways. *Cellular Signalling*, **130**, Article ID: 111672. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2025.111672>
 - [20] 王昊翔, 江树连, 袁杰, 等. 基于网络药理学和分子对接技术研究当归-川芎治疗骨折的作用机制[J]. 中医临床研究, 2025, 17(1): 15-22.
 - [21] Feng, R., Wang, Q., Yu, T., Hu, H., Wu, G., Duan, X., et al. (2024) Quercetin Ameliorates Bone Loss in OVX Rats by Modulating the Intestinal Flora-Scfas-Inflammatory Signaling Axis. *International Immunopharmacology*, **136**, Article ID: 112341. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112341>
 - [22] Vakili, S., Zal, F., Mostafavi-pour, Z., Savardashtaki, A. and Koohpeyma, F. (2020) Quercetin and Vitamin E Alleviate Ovariectomy-Induced Osteoporosis by Modulating Autophagy and Apoptosis in Rat Bone Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 3495-3509. <https://doi.org/10.1002/jcp.30087>
 - [23] Jing, Z., Wang, C., Yang, Q., Wei, X., Jin, Y., Meng, Q., et al. (2018) Luteolin Attenuates Glucocorticoid-Induced Osteoporosis by Regulating ERK/Lrp-5/GSK-3 β Signaling Pathway in Vivo and in Vitro. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 4472-4490. <https://doi.org/10.1002/jcp.27252>
 - [24] Garlanda, C., Dinarello, C.A. and Mantovani, A. (2013) The Interleukin-1 Family: Back to the Future. *Immunity*, **39**, 1003-1018. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.11.010>
 - [25] Ruscitti, P., Cipriani, P., Carubbi, F., Liakouli, V., Zazzeroni, F., Di Benedetto, P., et al. (2015) The Role of IL-1 β in the

- Bone Loss during Rheumatic Diseases. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article ID: 782382. <https://doi.org/10.1155/2015/782382>
- [26] Ji, Y., Jiang, X., Li, W. and Ge, X. (2019) Impact of Interleukin-6 Gene Polymorphisms and Its Interaction with Obesity on Osteoporosis Risk in Chinese Postmenopausal Women. *Environmental Health and Preventive Medicine*, **24**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1186/s12199-019-0803-y>
- [27] Edwards, C.J. and Williams, E. (2010) The Role of Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis-Associated Osteoporosis. *Osteoporosis International*, **21**, 1287-1293. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1192-7>
- [28] Shi, X., Jiang, J., Hong, R., Xu, F. and Dai, S. (2023) Circulating IGFBP-3 and Interleukin 6 as Predictors of Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. *Mediators of Inflammation*, **2023**, Article ID: 2613766. <https://doi.org/10.1155/2023/2613766>
- [29] Li, C., Ma, Z., Jian, L., Wang, X., Sun, L., Liu, X., *et al.* (2021) Igaratimod Inhibits Osteoclastogenesis by Modulating the RANKL and TNF- α Signaling Pathways. *International Immunopharmacology*, **90**, Article ID: 107219. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107219>
- [30] Zhao, Z., Hou, X., Yin, X., Li, Y., Duan, R., Boyce, B.F., *et al.* (2015) TNF Induction of NF- κ B RelB Enhances RANKL-Induced Osteoclastogenesis by Promoting Inflammatory Macrophage Differentiation but Also Limits It through Suppression of NFATc1 Expression. *PLOS ONE*, **10**, e0135728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135728>
- [31] Ghasemian, M., Rajabibazl, M., Sahebi, U., Sadeghi, S., Maleki, R., Hashemnia, V., *et al.* (2022) Long Non-Coding RNA MIR4435-2HG: A Key Molecule in Progression of Cancer and Non-Cancerous Disorders. *Cancer Cell International*, **22**, Article No. 215. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02633-8>
- [32] Yang, Y., Lu, L., Wang, J., Ma, S., Xu, B., Lin, R., *et al.* (2023) Tubson-2 Decoction Ameliorates Rheumatoid Arthritis Complicated with Osteoporosis in CIA Rats Involving Isochlorogenic Acid a Regulating IL-17/MAPK Pathway. *Phyto-medicine*, **116**, Article ID: 154875. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154875>
- [33] Chen, W., Wu, P., Yu, F., Luo, G., Qing, L. and Tang, J. (2022) HIF-1 α Regulates Bone Homeostasis and Angiogenesis, Participating in the Occurrence of Bone Metabolic Diseases. *Cells*, **11**, Article No. 3552. <https://doi.org/10.3390/cells11223552>