

柚皮苷治疗股骨头坏死作用机制的网络药理学研究

金红珊¹, 刘诗滦^{2*}

¹福建省武警总队医院药剂科, 福建 福州

²福建中医药大学附属第二人民医院运动医学科, 福建 福州

收稿日期: 2025年5月8日; 录用日期: 2025年6月4日; 发布日期: 2025年6月16日

摘要

该研究以网络药理学为研究对象, 探讨在股骨头坏死(ONFH)治疗中柚皮苷(NR)的潜在作用机理。方法: NR的简化分子式及其靶点预测信息是通过TCMSP和Switzerl and Target Prediction数据库获得的, 然后将靶点信息通过Uniprot数据库转换成人类基因名。随后利用GeneCards、OMIM及PharmGkb数据库提取与ONFH有关的靶点, 并借助R软件筛选药物与疾病之间的交集靶点(版本: 4.3.1)。然后将目标靶点导入STRING数据库, 获取蛋白-蛋白相互作用(PPI)信息, 用Cytoscape软件(版本: 3.8.0)选出核心目标超过所有条件平均值, 最终通过R软件(版本: 4.3.1)进行富集分析。结果: 识别109个作用靶点的柚子苷、1632个与ONFH有关的基因、18个与NR-ONFH有关的靶点和7个核心靶点。GO功能富集分析得到了1107个结果($P < 0.05$), KEGG通路富集分析得到38个通路($P < 0.05$), 这些信号通路涉及p53、IL-17、细胞凋亡、TNF及坏死性凋亡等。结论: 柚皮苷可能为ONFH的治疗提供了潜在的新策略。

关键词

柚皮苷, 股骨头坏死, 网络药理学, 机制

Study on the Mechanism of Naringin in the Treatment of Femoral Head Necrosis by Network Pharmacology

Hongshan Jin¹, Shiluan Liu^{2*}

¹Pharmacy Department of The Armed Police Hospital of Fujian Province, Fuzhou Fujian

²Department of Sport's Medicine, The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

*通讯作者。

文章引用: 金红珊, 刘诗滦. 柚皮苷治疗股骨头坏死作用机制的网络药理学研究[J]. 生物过程, 2025, 15(2): 184-193.
DOI: 10.12677/bp.2025.152025

Received: May 8th, 2025; accepted: Jun. 4th, 2025; published: Jun. 16th, 2025

Abstract

Objective: This study aims to explore the potential mechanism of naringin (NR) in the treatment of femoral head necrosis (ONFH) through online pharmacology. **Methods:** The simplified molecular formula and target prediction information of NR were obtained through TCMSP and Swiss Target Prediction databases, and the target information was converted into human gene names using UniProt database. Next, targets related to ONFH were extracted using GeneCards, OMIM and PharmGkb databases, and the intersection targets of drugs and diseases were identified with the help of R software (version: 4.3.1). The intersection targets were input into the STRING database to obtain protein-protein interaction (PPI) information, and the core targets greater than the average of all conditions were screened using Cytoscape software (version: 3.8.0). Finally, enrichment analysis was conducted using R software (version: 4.3.1). **Results:** 109 targets of naringin, 1632 genes related to ONFH, 18 NR-ONFH-related targets and 7 core targets were selected. GO functional enrichment analysis obtained 1107 results ($P < 0.05$), and KEGG pathway enrichment analysis obtained 38 signaling pathways ($P < 0.05$), which involved p53, IL-17, cell apoptosis, TNF and necrotic apoptosis. **Conclusion:** Naringin may provide a potential new strategy for the treatment of ONFH.

Keywords

Naringin, Osteonecrosis of Femoral Head, Network Pharmacology, Mechanism

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

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是影响髋关节退行性病变,主要表现为骨软骨下骨的微细骨折和随之而来的股骨头塌陷[1],使髋关节功能显著障碍。此病症在中青年男性群体中尤为普遍,且具有较高的致残率,对患者的健康及生活质量造成了严重影响。根据统计数据,美国的 ONFH 发病率持续上升,每年新增病例在 15,000 至 20,000 例之间。在中国, ONFH 患者已突破 800 万,每年新增患者超过 10 万~20 万例,给患者和社会带来了沉重的负担,成为全世界骨科领域的重大挑战[2][3]。

ONFH 的成因复杂多样,涉及遗传因素、外伤、酗酒、长期或高剂量使用糖皮质激素、潜水、镰状细胞病及其他环境因素等[4]。不过,目前还没有明确 ONFH 的确切发病机制。目前,广泛认可的潜在机制包括血液供应不足、脂质代谢失调、成骨能力降低、细胞凋亡及基因多态性等因素[5]。在临床实践中,早期 ONFH 的治疗方案主要包括物理疗法、药物治疗、髓芯减压、钽棒植入、截骨术及血管化骨移植等[2]。尽管如此,这些保护髋关节的治疗方法效果并未达到预期。全髋关节置换仍是 ONFH 终末期病人缓解疼痛、恢复关节功能的唯一有效手段[6],但严重的并发症如感染和松动,以及假体的生存率仍是当务之急[7]。因此,迫切需要研发新的治疗方案,以延缓或逆转 ONFH 的进展。

近年来,随着中医药的不断进步,越来越多的中医药疗法[8][9]被应用于 ONFH 的治疗中。中药在减轻病人外科创伤、明显减轻社会及病人经济负担、促进病人生活质量的同时,表现出创伤小、疗效显著、副作用低、费用合理等诸多优势,对患者手术康复有很好的促进作用。其中,骨碎补是中医治疗 ONFH

的常用草药, 而其主要活性成分柚皮苷(naringin, NR)则具备温肾阳、补肾强骨等多重功效[10], 临床应用前景广阔。已有研究指出柚皮苷可以有效地减少股骨头坏死的发生[11]。由于涉及多个信号通路及生物靶点, ONFH 的治疗机制复杂, 因此, 传统药理学难以对其进行系统分析。由此, 本文就柚皮苷在治疗 ONFH 过程中的潜在作用机理进行了网络药理学的探讨, 为其提供了科学的理论基础。

2. 材料和方法

2.1. NR 结构及靶点信息的获取

从 TCMSP 数据库(<https://www.tcmsp-e.com/tcmsp.php>, TCMSP)获得 NR 的靶点信息。同时, 从 Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获得 NR 的简化分子式。随后, 分子式被上传至 Swiss Target Prediction 数据库(<http://new.swissTargetPrediction.ch/>), 以预测 NR 的靶标。最后整合分析 TCMSP 和 Swiss Target Prediction 数据库的靶点信息, 进行去重, 从而确定了 NR 的最终靶点。最终从 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)获得人类基因注释文件, 将 NR 的靶标信息转换成人类基因名称(见表 1)。

2.2. 获取 OFHN 靶集, 预测潜在的 OFHN 靶点 NR 治疗方法

检索 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>)和 PharmGkb 数据库(<https://www.pharmgkb.org/>)与 OFHN 相关的靶点。整合这三个数据库的靶点后, 使用 R 软件(版本: 4.3.1)将 OFHN 靶点与上述 1.1 节中的药物靶点进行映射, 识别 Drug-Disease 的交集靶点。

2.3. NR 治疗构建 OFHN 靶点蛋白互作网络

在 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>)输入 Drug-Disease 的交集靶点, 隐藏孤立蛋白, 获取蛋白互作(PPI)信息。随后, 利用 Cytoscape 软件(版本: 3.8.0)构建 PPI 网络, 进行网络拓扑分析, 筛选出核心靶点蛋白(所有条件下均高于平均值的蛋白)。

2.4. GO 功能富集分析

采用 R 软件(版本: 4.3.1), 相关包对交集靶点进行 GO 功能富集分析, P 值和 Q 值均设置为 0.05, 并以气泡图的形式将每类显著性结果中的前 20 个项目展示出来。

2.5. KEGG 通路富集分析

同样, 利用 R 软件(版本: 4.3.1)和相关包对交叉靶点进行 KEGG 通路富集分析, 将 P 值和 Q 值设为 0.05, 并按显著性排序, 以气泡图显示显著($P < 0.05$)的信号通路。

3. 结果

3.1. NR 结构及其靶点信息

通过检索 TCMSP 资料库及 Swiss Target Prediction 资料库, 对 109 个靶点进行识别。具体的靶点信息如表 1 所示。

Table 1. Targets of Naringin
表 1. 柚皮苷靶点

序号	靶点基因	序号	靶点基因	序号	靶点基因	序号	靶点基因
1	ABCB1	29	CASP7	57	IGFBP3	85	PTPN1
2	ABCC1	30	CASP8	58	IMPDH1	86	PTPN2

续表

3	ABCG2	31	CBR1	59	IRAK4	87	PYGL
4	ABL1	32	CDK1	60	KLK1	88	RAF1
5	ACE	33	CDKN1A	61	KLK2	89	RASGRF2
6	ADORA1	34	CES1	62	LARS	90	RXRA
7	ADORA2A	35	CES2	63	LCK	91	SERPINE1
8	ADORA2B	36	CHEK1	64	LGALS1	92	SHBG
9	ADORA3	37	CHIA	65	LGALS4	93	SLC10A2
10	AKR1B1	38	CYP19A1	66	LGALS7	94	SLC28A2
11	ALDH2	39	CYP1B1	67	MAOB	95	SLC28A3
12	AMY2A	40	DHFR	68	MAP3K9	96	SLC29A1
13	BTB	41	ECE1	69	MME	97	SLC5A1
14	CA1	42	EDNRA	70	MMP1	98	SLC5A2
15	CA12	43	EIF4A1	71	MMP12	99	SLC5A4
16	CA13	44	EPHA2	72	MMP13	100	SRD5A1
17	CA14	45	EPHX2	73	MMP2	101	TACR2
18	CA2	46	ESR1	74	MMP7	102	TAS2R31
19	CA3	47	ESR2	75	MMP8	103	TDP1
20	CA4	48	F7	76	NEU4	104	TNF
21	CA5A	49	FHIT	77	PARP1	105	TNFAIP6
22	CASB	50	FOLH1	78	PCP4	106	TOP2A
23	CA6	51	GAA	79	PDE5A	107	TYMS
24	CA7	52	GRM2	80	PLA2G1B	108	TYR
25	CASP1	53	GRM5	81	POLB	109	VAR5
26	CASP2	54	HCAR2	82	PPARG		
27	CASP3	55	HRAS	83	PTGS1		
28	CASP6	56	HSD17B1	84	PTGS2		

3.2. NR 疗法在 OFHN 中的潜在作用靶点预测

我们共识别了 1632 个与 OFHN 相关的疾病基因，并将其与表 1 中 109 个 NR 靶点进行比对，得出了 18 个交叉靶点，具体见图 1。NR 在 OFHN 治疗中的潜在作用靶点列于表 2。

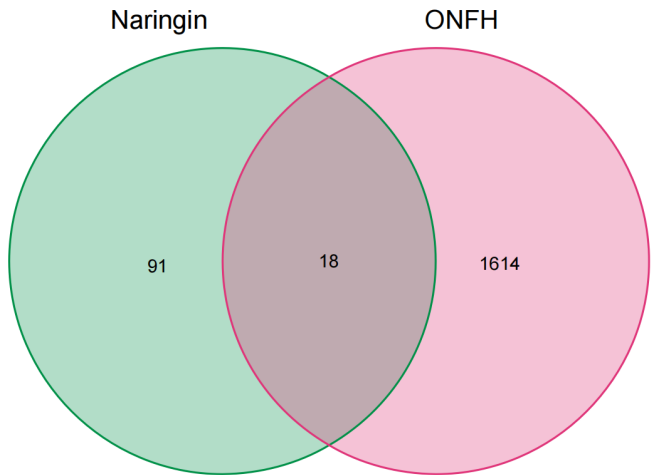


Figure 1. Venn diagram of the intersection target of Naringin-ONFH
图 1. 柚皮苷 - 股骨头坏死交集靶点韦恩图

Table 2. Potential target genes of naringin in the treatment of ONFH
表 2. 柚皮苷治疗股骨头坏死潜在作用靶点基因

序号	基因	序号	基因
1	TNFAIP6	10	CASP3
2	TNF	11	ACE
3	CYP19A1	12	EDNRA
4	MMP8	13	PPARG
5	MMP13	14	IGFBP3
6	ABCB1	15	CASP8
7	ESR1	16	SERPINE1
8	PARP1	17	MMP2
9	ALDH2	18	TYMS

3.3. 蛋白 - 蛋白互动(PPI)网络

网络总共有 17 个节点和 57 条边, 具体情况请参见图 2。在该网络中, 有 7 个靶点蛋白的 Betweenness (1.05)、Closeness (0.615)、Degree (6)、Eigenvector (0.2228)、LAC (4.333)及 Network (5.4)等指标均高于条件的平均值, 因而被视为核心靶点。这表明, 在 NR 治疗 OFHN 的过程中, 这些靶点基因可能起到关键作用。核心靶点信息详见表 3。

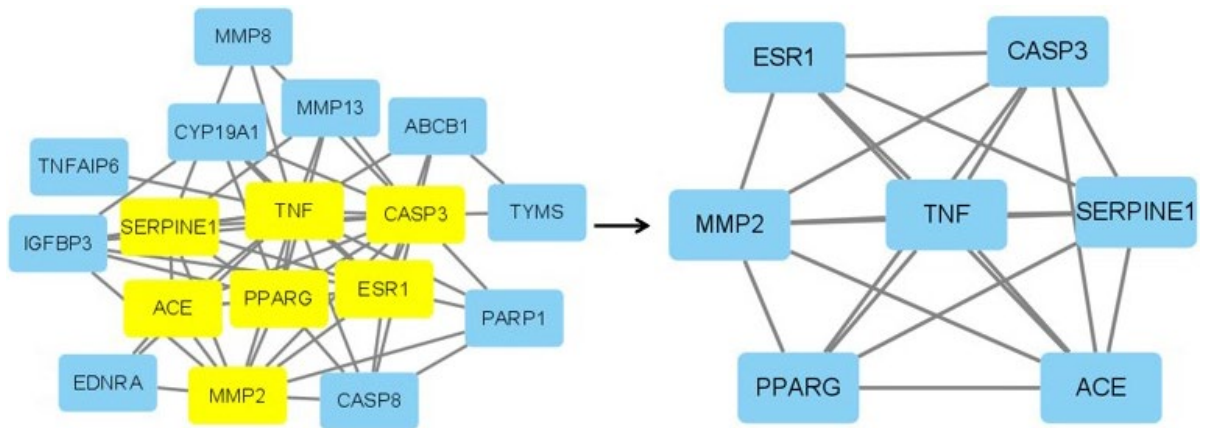


Figure 2. PPI network diagram of potential targets
图 2. 潜在作用靶点的 PPI 网络图

Table 3. Core targets of naringin in the treatment of ONFH
表 3. 柚皮苷治疗股骨头坏死核心靶点

序号	基因	度值
1	TNF	15
2	CASP3	14
3	ESR1	10
4	MMP2	10
5	SERPINE1	9
6	PPARG	9
7	ACE	7

3.4. GO 功能富集分析

利用 R 软件(版本: 4.3.1)及其相关包进行 GO 生物过程(GOBP)富集分析, 得到 1107 个结果, 主要涉及节律过程、炎症反应调节、性别分化、缺氧反应、生殖结构发育、上皮细胞凋亡、排卵期及 β 淀粉样蛋白反应等多个方面; GO 细胞组成(GOCC)富集分析得到 8 个结果, 涉及膜筏、膜微区、细胞外基质等, 其中含有胶原; 通过对 GO 分子功能(GOMF)的富集分析得到 92 个结果, 主要涉及内肽酶的活性, 金属内肽酶的活性, 丝氨酸型肽酶的活性等。结果如图 3 所示。

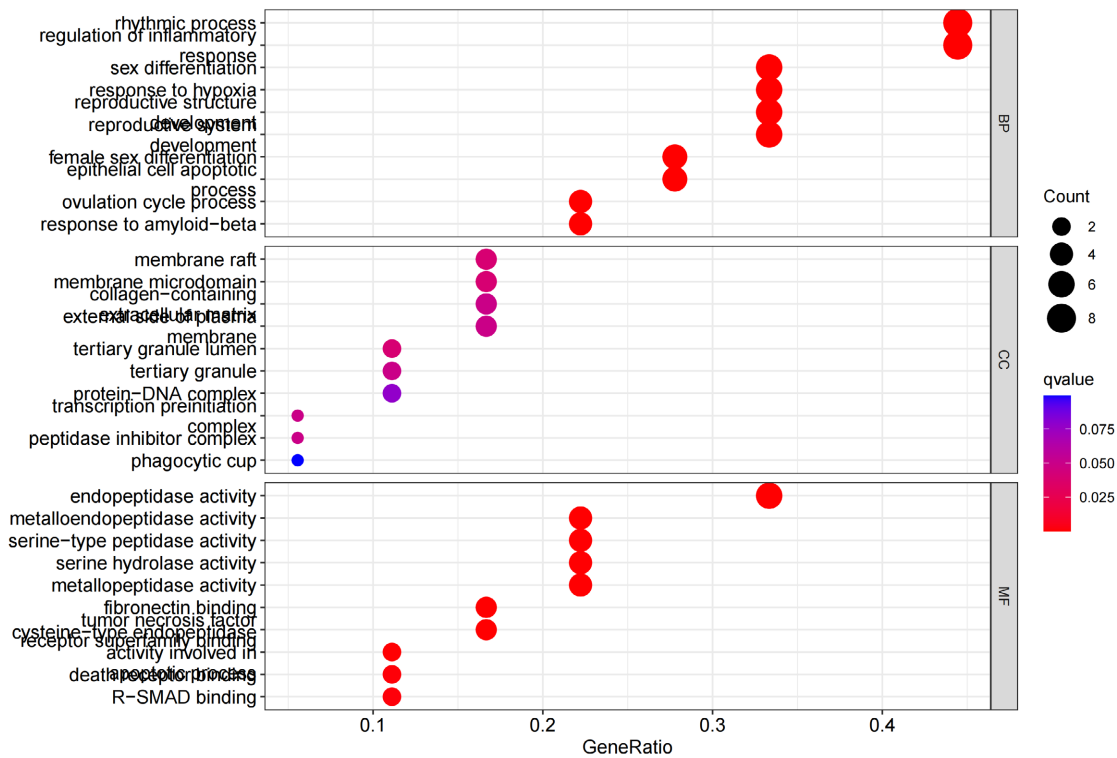


Figure 3. GO enrichment analysis results
图 3. GO 富集分析结果

3.5. KEGG 富集分析

使用 R 软件(版本: 4.3.1)对 18 个靶点进行 KEGG 富集分析, 获得 38 条相关信号通路, 详见表 4 和图 4。

Table 4. KEGG pathway enrichment results
表 4. KEGG 通路富集结果

序号	信号通路	Description	P 值	序号	信号通路	Description	P 值
1	hsa04657	IL-17 signaling pathway	0.0000234	20	hsa05161	Hepatitis B	0.0032057
2	hsa04115	p53 signaling pathway	0.0000090	21	hsa04217	Necroptosis	0.0030404
3	hsa05417	Lipid and atherosclerosis	0.0005686	22	hsa05160	Hepatitis C	0.0029864
4	hsa05205	Proteoglycans in cancer	0.0004832	23	hsa04668	TNF signaling pathway	0.0011715

续表

5	hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease	0.0001656	24	hsa05145	Toxoplasmosis	0.0010844
6	hsa04936	Alcoholic liver disease	0.0001180	25	hsa01522	Endocrine resistance	0.0143182
7	hsa04210	Apoptosis	0.0000998	26	hsa05410	Hypertrophic cardiomyopathy	0.0121714
8	hsa05142	Chagas disease AGE-RAGE	0.0000323	27	hsa05133	Pertussis	0.0087955
9	hsa04933	signaling pathway in diabetic complications	0.0000299	28	hsa04623	Cytosolic DNA-sensing pathway	0.0085735
10	hsa05134	Legionellosis	0.0001444	29	hsa01524	Platinum drug resistance	0.0081372
11	hsa05016	Huntington disease	0.0184528	30	hsa04622	RIG-I-like receptor signaling pathway	0.0077113
12	hsa05132	Salmonella infection	0.0105960	31	hsa04924	Renin secretion	0.0072960
13	hsa05163	Human cytomegalovirus infection	0.0080275	32	hsa05416	Viral myocarditis	0.0055594
14	hsa05170	Human immunodeficiency virus 1 infection	0.0068110	33	hsa04215	Apoptosis-multiple species	0.0016067
15	hsa05415	Diabetic cardiomyopathy	0.0060386	34	hsa01523	Antifolate resistance	0.0014122
16	hsa05169	Epstein-Barr virus infection	0.0059562	35	hsa04064	NF-kappa B signaling pathway	0.0160289
17	hsa05130	Pathogenic Escherichia coli infection	0.0056336	36	hsa04620	Toll-like receptor signaling pathway	0.0160289
18	hsa05152	Tuberculosis	0.0043150	37	hsa04625	C-type lectin receptor signaling pathway	0.0160289
19	hsa05164	Influenza A	0.0037349	38	hsa05146	Amoebiasis	0.0154492

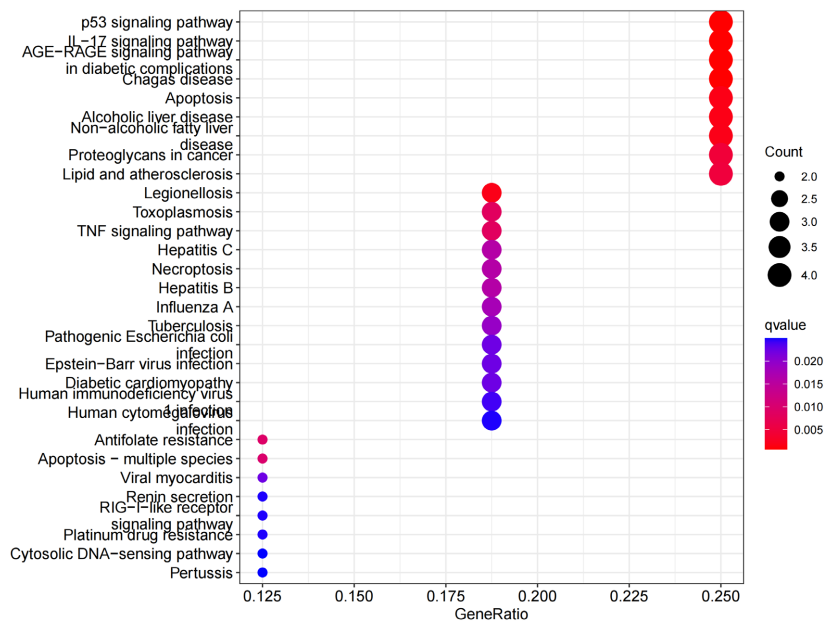


Figure 4. KEGG enrichment results
图 4. KEGG 富集结果

4. 讨论

柚皮苷作为传统中药骨碎补的主要活性成分, 已被证实通过多种机制有效预防股骨头坏死(ONFH)。研究表明, 柚皮苷不但可促进成骨细胞的增殖, 而且能促进成骨分化的蛋白质-2 (BMP-2) 的表达[12], 通过诱导骨形态发生。另外, 柚皮苷还显示出抑制破骨细胞对骨组织吸收[13]、修复软骨损伤[14]、修复骨缺损[15]以及加速骨折愈合的潜力。进一步研究显示, 柚皮苷对兔血清中因类固醇作用而降低的骨钙蛋白水平有明显的预防作用; 它通过提高 PPAR γ 2, 激活 NOTCH 信号通路[11], 有效地减少了骨坏死的发生。同时, 通过阻断内质网应激及线粒体介导, 柚皮苷抑制血管内皮细胞的凋亡[16], 使骨微血管的密度和数量明显增加, 促进了骨代谢和骨矿密度的增长[17]。此外, 柚皮苷还通过抑制血管内的炎症反应和抗氧化应激作用[18], 降低了 IL- β 、同型半胱氨酸、TNF- α 和超敏 CRP 等炎症因子的水平。

研究中共得到 18 个柚皮苷在股骨头坏死中的预测作用靶点, 经过 PPI 网络筛选出 TNF、CASP3、ESR1、MMP2 等 7 个核心靶点。PPI 网络拓扑学特征显示, 该核心靶标与炎症反应、细胞周期调节、细胞凋亡及动脉粥样硬化相关蛋白关系密切, 也验证了 GO 富集分析的结果。其中 TNF 的度值最高, TNF 作为重要的炎症应答因子, 可以通过激活 NF- κ B 促进破骨细胞生成、加速骨吸收等作用, 诱发巨细胞集落刺激因子的表达, 促进破骨细胞的生成[19]。CASP3 是度值第二高的靶点蛋白, 它的提高可以激活 P53 信号途径, 抑制成熟的成骨细胞和软骨细胞的分化[20]。CASP3 还参与了 ONFH 相关的细胞凋亡[21]。度值排名第三的靶点蛋白是 ESR1 (雌激素受体), 其与骨形成代谢密切相关, 对于维持软骨厚度及骨生长平衡具有促进作用[22]。排在第四位的是在组织降解和修复过程中扮演重要角色的 MMP2, 相关研究指出, MMP2 可能通过在骨基质内降解特定底物来激活破裂的骨细胞, 从而导致股骨头内骨吸收异常增加[23]。

GO 富集分析的结果与 PPI 网络趋势一致, 显示其与炎症反应密切相关, 与细胞周期调控密切相关, 与荷尔蒙代谢也有很大的关系。同时, KEGG 路径富集分析表明, 相关靶向基因主要集中在可能构成 NR 治疗股骨头坏死核心机制的 P53、IL-17、细胞凋亡、TNF 和坏死性凋亡等路径上。已有研究指出, P53 信号通路的激活会对成骨细胞的成熟产生不利影响[20]。促进由 RANKL 诱导的破骨细胞生成[24]。Akt/Bad/Bcl-2 与细胞凋亡有关的通路活化可以抑制由糖皮质激素在 ONFH 大鼠中诱发的内质网应激作用所导致的细胞凋亡[25]。Ichiseki 等人[26]的研究表明, 坏死性凋亡在骨坏死的发展阶段起着关键作用。同时, 众多证据表明 TNF 在坏死性凋亡过程中起着关键调节作用, 并突显了它在哺乳动物炎症反应和细胞稳定性中的重要性[27]。

综上, 研究结果表明, 柚皮苷治疗股骨头坏死, 可能通过多靶点、多途径, 对股骨头坏死的炎症反应和细胞周期进行调节。对后续葡萄糖苷的药理机理分析、实验设计等方面的研究提供了重要的科学理论支撑。

参考文献

- [1] Liu, B., Yang, F., Wei, X., Zhang, X., Zhang, Y., Wang, B., *et al.* (2019) An Exploratory Study of Articular Cartilage and Subchondral Bone Reconstruction with Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Combined with Porous Tantalum/Bio-Gide Collagen Membrane in Osteonecrosis of the Femoral Head. *Materials Science and Engineering: C*, **99**, 1123-1132. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.072>
- [2] Zhao, D., Zhang, F., Wang, B., Liu, B., Li, L., Kim, S., *et al.* (2020) Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head in Adults (2019 Version). *Journal of Orthopaedic Translation*, **21**, 100-110. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2019.12.004>
- [3] Seamon, J., Keller, T., Saleh, J. and Cui, Q. (2012) The Pathogenesis of Nontraumatic Osteonecrosis. *Arthritis*, **2012**, Article ID: 601763. <https://doi.org/10.1155/2012/601763>
- [4] Wei, Q., Hong, G., Yuan, Y., Chen, Z., Zhang, Q. and He, W. (2019) Huo Xue Tong Luo Capsule, a Vasoactive Herbal

- Formula Prevents Progression of Asymptomatic Osteonecrosis of Femoral Head: A Prospective Study. *Journal of Orthopaedic Translation*, **18**, 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2018.11.002>
- [5] Wang, A., Ren, M. and Wang, J. (2018) The Pathogenesis of Steroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head: A Systematic Review of the Literature. *Gene*, **671**, 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.091>
 - [6] Migliorini, F., Maffulli, N., Baroncini, A., Eschweiler, J., Tingart, M. and Betsch, M. (2021) Failure and Progression to Total Hip Arthroplasty among the Treatments for Femoral Head Osteonecrosis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *British Medical Bulletin*, **138**, 112-125. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldab006>
 - [7] Swarup, I., Lee, Y., Chiu, Y., Sutherland, R., Shields, M. and Figgie, M.P. (2018) Implant Survival and Patient-Reported Outcomes after Total Hip Arthroplasty in Young Patients. *The Journal of Arthroplasty*, **33**, 2893-2898. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.04.016>
 - [8] 邓攀, 王星, 纪海, 杨乐. 桃红四物汤加减对股骨头坏死临床疗效及部分机制探讨[J]. 世界中医药, 2019, 14(9): 2339-2343.
 - [9] 李凯杰, 李慧英, 孟东方. 健步虎潜丸加减对气滞血瘀型股骨头坏死患者的临床疗效[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(10): 2419-2422.
 - [10] Wang, H., Li, C., Li, J., Zhu, Y., Jia, Y., Zhang, Y., Zhang, X., Li, W., Cui, L., Li, W., *et al.* (2017) Naringin Enhances Osteogenic Differentiation through the Activation of ERK Signaling in Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **20**, 408-414.
 - [11] Huang, D., Li, Z., Chen, B., Fang, G., Sun, X., Li, F., *et al.* (2017) Naringin Protects against Steroid-Induced Avascular Necrosis of the Femoral Head through Upregulation of PPAR γ and Activation of the Notch Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 3328-3335. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8247>
 - [12] Xu, Z., Li, N., Wooley, P.H., Yang, S. and Jiang, Y. (2013) Naringin Promotes Osteoblast Differentiation and Effectively Reverses Ovariectomy-Associated Osteoporosis. *Journal of Orthopaedic Science*, **18**, 478-485. <https://doi.org/10.1007/s00776-013-0362-9>
 - [13] Xu, T., Wang, L., Tao, Y., Ji, Y., Deng, F. and Wu, X. (2016) The Function of Naringin in Inducing Secretion of Osteoprotegerin and Inhibiting Formation of Osteoclasts. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2016**, Article ID: 8981650. <https://doi.org/10.1155/2016/8981650>
 - [14] 黄俊波, 王世勇, 张晓敏, 李根, 姬善忠, 赵红斌. 载柚皮苷复合支架对兔骨软骨缺损修复的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2017, 31(4): 489-496.
 - [15] Chen, K., Lin, K., Chen, Y. and Yao, C. (2013) A Novel Porous Gelatin Composite Containing Naringin for Bone Repair. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2013**, Article ID: 283941. <https://doi.org/10.1155/2013/283941>
 - [16] Song, N., Zhao, Z., Ma, X., Sun, X., Ma, J., Li, F., *et al.* (2017) Naringin Promotes Fracture Healing through Stimulation of Angiogenesis by Regulating the VEGF/VEGFR-2 Signaling Pathway in Osteoporotic Rats. *Chemico-Biological Interactions*, **261**, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.10.020>
 - [17] Shangguan, W., Zhang, Y., Li, Z., Tang, L., Shao, J. and Li, H. (2017) Naringin Inhibits Vascular Endothelial Cell Apoptosis via Endoplasmic Reticulum Stress- and Mitochondrial-Mediated Pathways and Promotes Intraosseous Angiogenesis in Ovariectomized Rats. *International Journal of Molecular Medicine*, **40**, 1741-1749. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3160>
 - [18] Li, L., Zeng, Z. and Cai, G. (2011) Comparison of Neoeriocitrin and Naringin on Proliferation and Osteogenic Differentiation in MC3T3-E1. *Phytomedicine*, **18**, 985-989. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.03.002>
 - [19] Schulman, R.C., Weiss, A.J. and Mechanick, J.I. (2011) Nutrition, Bone, and Aging: An Integrative Physiology Approach. *Current Osteoporosis Reports*, **9**, 184-195. <https://doi.org/10.1007/s11914-011-0079-7>
 - [20] Wu, J., Yang, Y., He, Y., Li, Q., Wang, X., Sun, C., *et al.* (2019) EFTUD2 Gene Deficiency Disrupts Osteoblast Maturation and Inhibits Chondrocyte Differentiation via Activation of the P53 Signaling Pathway. *Human Genomics*, **13**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0238-y>
 - [21] Abdi, A., Sadraie, H., Dargahi, L., Khalaj, L. and Ahmadiani, A. (2010) Apoptosis Inhibition Can Be Threatening in A β -Induced Neuroinflammation, through Promoting Cell Proliferation. *Neurochemical Research*, **36**, 39-48. <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0259-3>
 - [22] 刘海, 李林福, 施伟梅, 杨建琼, 吴火龙. 雌激素受体在骨形成代谢中的研究进展[J]. 基因组学与应用生物学 2016, 35(7): 1656-1661.
 - [23] 纪志华, 贾丙申, 于鹏, 付昆, 孟志斌, 云大科. 激素性股骨头坏死中 MMP2 作用的研究[J]. 海南医学, 2017, 28(14): 2245-2246.
 - [24] 张国权, 范挽亭, 陈倩仪, 吕卫东, 赵琦, 黄盛兴. IL-17 抗体对大鼠破骨细胞功能影响的体外研究[J]. 全科口腔

医学电子杂志, 2018, 5(12): 7-10.

- [25] Tao, S., Yuan, T., Rui, B., Zhu, Z., Guo, S. and Zhang, C. (2017) Exosomes Derived from Human Platelet-Rich Plasma Prevent Apoptosis Induced by Glucocorticoid-Associated Endoplasmic Reticulum Stress in Rat Osteonecrosis of the Femoral Head via the Akt/Bad/Bcl-2 Signal Pathway. *Theranostics*, **7**, 733-750. <https://doi.org/10.7150/thno.17450>
- [26] Ichiseki, T., Ueda, S., Ueda, Y., Tuchiya, M., Kaneuji, A. and Kawahara, N. (2017) Involvement of Necroptosis, a Newly Recognized Cell Death Type, in Steroid-Induced Osteonecrosis in a Rabbit Model. *International Journal of Medical Sciences*, **14**, 110-114. <https://doi.org/10.7150/ijms.17134>
- [27] Dai, Q., Zhang, Y., Liao, X., Jiang, Y., Lv, X., Yuan, X., *et al.* (2020) Fluorofenidone Alleviates Renal Fibrosis by Inhibiting Necroptosis through RIPK3/MLKL Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 534775. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.534775>