

# 柚皮苷抗骨质疏松作用机制解析：网络药理学与孟德尔随机化研究

齐新<sup>1</sup>, 李小冬<sup>2</sup>, 徐西林<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学附属第二临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第三医院骨科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年2月15日; 录用日期: 2026年3月13日; 发布日期: 2026年3月20日

## 摘要

目的: 本研究旨在通过网络药理学、孟德尔随机化及分子对接技术, 验证柚皮苷的抗骨质疏松作用。方法: 利用Cytoscape软件与R语言, 构建“柚皮苷-靶基因-GO及KEGG-骨质疏松症”分析框架。整合公共数据库资源, 开展蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)、基因本体(GO)及京都基因与基因组百科全书(KEGG)等分析。结果: 筛选出柚皮苷相关靶基因272个、骨质疏松症相关靶基因5785个, 获得交集靶基因197个。核心靶基因包括TP53、TNF、JUN、STAT3、AKT1、ESR1、BCL2及IL6。另外GAL、TNFSF11及SPP1被鉴定为影响骨质疏松症的可成药蛋白, 同时也是柚皮苷的潜在作用靶点。功能富集分析显示, 柚皮苷可能通过调控细胞凋亡、细胞增殖及炎症反应, 以及TNF、FoxO、PI3K-Akt等信号通路发挥抗骨质疏松作用。分子对接结果表明, 柚皮苷与上述靶点具有较高的结合亲和力。结论: 柚皮苷的抗骨质疏松治疗机制可能涉及调控基因表达及介导信号通路, 进而影响成骨细胞增殖、凋亡、血管生成及炎症反应。

## 关键词

骨质疏松症, 柚皮苷, 网络药理学, 孟德尔随机化, 分子对接

# Naringin's Anti-Osteoporosis Mechanisms Unveiled: A Network Pharmacology and Mendelian Randomization

Xin Qi<sup>1</sup>, Xiaodong Li<sup>2</sup>, Xilin Xu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Second Affiliated Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Department of Orthopedic, The Third Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

\*通讯作者。

文章引用: 齐新, 李小冬, 徐西林. 柚皮苷抗骨质疏松作用机制解析: 网络药理学与孟德尔随机化研究[J]. 药物资讯, 2026, 15(2): 123-138. DOI: 10.12677/pi.2026.152015

## Abstract

**Objective:** This study aimed to validate its effects using network pharmacology, Mendelian randomization, and molecular docking. **Methods:** We constructed a “Naringin-Targets-GO and KEGG-Osteoporosis” analysis framework with Cytoscape and R, integrating public databases and analyses including PPI, GO, and KEGG. **Results:** We identified 272 naringin-related and 5,785 osteoporosis-related target genes, with 197 overlaps. Core targets include TP53, TNF, JUN, STAT3, AKT1, ESR1, BCL2, and IL6. Additionally, GAL, TNFSF11, and SPP1 were identified as druggable proteins affecting osteoporosis and potential targets for naringin. Functional enrichment analyses indicated naringin might regulate osteoporosis by influencing apoptosis, cell proliferation, and inflammation, as well as TNF, FoxO, and PI3K-Akt pathways. Molecular docking showed high binding affinity of naringin to these targets. **Conclusion:** Naringin’s therapeutic mechanism may involve gene regulation and mediation of signaling pathways, affecting osteoblast proliferation, apoptosis, angiogenesis, and inflammation.

## Keywords

Osteoporosis, Naringin, Network Pharmacology, Mendelian Randomization, Molecular Docking

Copyright © 2026 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(OP, Osteoporosis)是最常见的全身骨骼疾病, 是一种以破骨细胞和成骨细胞介导的骨稳态平衡被破坏而引起的骨量减少和骨组织微结构恶化的全身性骨病, 导致脆性增加, 从而增加了骨折发生的风险[1]。随着全球人口老龄化的加剧, OP 患病率迅速上升, 使之进而成为公共卫生的重要问题[2]。OP 的主要治疗手段为药物治疗, 如抑制骨吸收的西药会产生诸多不良反应, 使患者不能长期使用[3], 所以开发新型治疗 OP 的药物迫在眉睫。

柚皮苷(NG, Naringin)作为天然黄酮类有机化合物, 广泛存在于补骨脂、枳实等中药成分之中, NG 具有多种药理作用, 主要应用于抗氧化、抗炎、抗肿瘤等领域[4]。近年来多项关于 NG 的动物实验表明 NG 可以通过 NF- $\kappa$ B, PI3K/Akt 和 Wnt 等通路从而影响 OP 进展[5]-[8], 这揭示了 NG 针对 OP 患者或许有成为新型药物的潜能。中医学将骨质疏松症归为“骨痿”范畴, 中医药对于 OP 治疗效果显著, 但其分子机制尚待阐明[9]。

由于近年来计算机分析和虚拟筛选技术高速发展, 本文借助网络药理学、孟德尔随机化结合分子对接技术对柚皮苷抗骨质疏松的机制进行初步分析, 通过公共数据库和分析平台进而构建“天然化合物-基因-靶点-疾病”网络系统, 预测出柚皮苷抗 OP 的潜在核心靶点和通路, 并采用“天然化合物-核心靶点”模式对核心靶点进行分析, 以查看其对接结果的具体表现、紧密度和结合能[10]。基于此本研究从多角度、深层次分析 NG 抗 OP 的机制, 旨在为中医药治疗骨质疏松症的研究提供理论基础。

## 2. 分析材料与方法

### 2.1. 本文中实验数据

通过如下数据库进行收集和分析(表 1)。

**Table 1.** Public databases and websites

**表 1.** 公共数据库名称及网址

数据库名称	网址
TCMSP Database	<a href="https://tcm-sp-e.com/tcm-sp-search.php">https://tcm-sp-e.com/tcm-sp-search.php</a>
TCD Database	<a href="https://ctdbase.org/">https://ctdbase.org/</a>
PubChem Database	<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>
Swiss Database	<a href="https://www.swisstargetprediction.ch/">https://www.swisstargetprediction.ch/</a>
GeneCard Database	<a href="https://www.genecards.org/">https://www.genecards.org/</a>
DisGeNet Database	<a href="https://www.disgenet.org/">https://www.disgenet.org/</a>
String Database	<a href="https://cn.string-db.org">https://cn.string-db.org</a>
David Database	<a href="https://davidbioinformatics.nih.gov/">https://davidbioinformatics.nih.gov/</a>
Kegg Database	<a href="https://www.genome.jp/kegg/">https://www.genome.jp/kegg/</a>
Venny 2.1 在线作图工具	<a href="https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html">https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html</a>
PDB Database	<a href="https://www.rcsb.org/">https://www.rcsb.org/</a>

### 2.2. 构建柚皮苷靶点数据库

利用 TCMSP 及 TCD 检索 NG 的潜在靶点并下载 NG 的靶点的具体作用, 另用 PubChem 获取 simile 方程式将其导入 Swiss 中检索潜在 NG 的靶点。通过 String 将上述靶点对应的蛋白转化成种属为人的基因, 构建 NG 单体化合物及其作用靶点基因的关系网。

### 2.3. 建立骨质疏松相关疾病靶点数据库及柚皮苷抗骨质疏松的交集靶点

通过 GeneCard 及 DisGeNet 中输入关键词“Osteoporosis”, 将获得的 OP 作用疾病靶点合并后剔除重复项, 获得 OP 作用的最终靶点。最后将其靶点录入 Venny 用以制作对 NG 的作用靶点与 OP 靶点基因的韦恩图, 筛选出共同靶点作为柚皮苷 - 骨质疏松的交集靶点。

### 2.4. 两样本孟德尔随机化和基于汇总数据的孟德尔随机化

先前的研究已鉴定出 4463 个可药用基因。这些基因编码具有药物结合位点的蛋白质, 提高了药物靶点发现的成功率[11]。为了探索与 OP 相关的可药用基因, 进行了全蛋白质组孟德尔随机化(MR)。我们使用来自 13 项涉及欧洲人群的大型蛋白质组学研究的 pQTL 数据作为暴露因素, 提取可药用基因的工具变量。选择的工具变量需要与蛋白质强相关( $P < 5 \times 10^{-8}$ )且独立(聚类阈值:  $LD r^2 < 0.01$ )。仅选择位于蛋白质转录起始位点 500 kb 内的顺式作用 SNPs (cis-pQTLs)。此外, 为了避免潜在的多效性影响, 排除了与五种或更多蛋白质相关的 SNPs 以及位于主要组织相容性复合体(MHC)区域的 SNPs。OP 的 GWAS 汇总数据来自 Dönertaş H. M. 等人的研究, 该研究代表了迄今为止最大的 OP GWAS, 包括 7751 例病例和

476,847 例对照[12]。在本研究中,使用两样本孟德尔随机化(TSMR)和基于汇总数据的孟德尔随机化(SMR)。TSMR 包含五种特定方法:MR Egger、加权中位数、逆方差加权(IVW)、简单模式和加权模式,以及异质性和多效性测试。SMR 方法包括 HEIDI 测试。通过 TSMR 及其敏感性分析或通过 SMR 和 HEIDI 测试鉴定的蛋白质被视为候选蛋白质。

## 2.5. 共同靶点的蛋白质 - 蛋白质相互作用网络构建和拓扑分析

将共同靶点导入 STRING,生成置信度得分为 0.4 的蛋白质 - 蛋白质相互作用网络。使用 Cytoscape 软件进行可视化,其中节点代表共同靶点,边表示相互连接。根据度值区分节点大小和颜色,度值越高对应节点越大、颜色越深。使用 R 软件生成显示相关靶点的条形图。对于拓扑分析,使用 CytoNCA 插件基于度值筛选核心靶点,从而为每个靶点创建图表。

## 2.6. 基于基因本体论(GO)功能分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析并作图

将获得的共同靶点输入 David 数据库进行在线分析,将数据利用 R 软件进行富集信息的可视化。保留校正后 P 值小于 0.05 的条目,并按照校正后 P 值从小到大进行排序。选取排名靠前的条目导入 RStudio 软件中进行 GO 注释和 KEGG 通路富集分析。

## 2.7. 核心靶点的分子对接

访问 TCMSp 数据库保存 NG 的 2D 结构图像(图 1(A))、下载 NG 的 3D 分子构象并保存为 mol2 格式,将 3D 结构使用 AutoDockTools-1.5.7 打开并加氢、计算电荷,选取为配体校准扭转中心及扭转键后将其输出为 pdbqt 格式。根据 2.4 中筛选的核心靶蛋白利用 String、PDB 选取大分子 3D 结构的标准为:1) 来源于 Homo sapiens 的受体蛋白结构。2) 分辨率一般应在 3 Å 以下。3) 保证受体蛋白的完整性,其复合物中应具有小分子配体[13]。将核心靶点的大分子导入薛定谔软件,去除水分子、溶液杂质和分离蛋白质,进行残基修复、加氢等初步处理,对受体进行电荷计算并保存为 pdbqt 格式。将 NG 处理后的配体及大蛋白受体导入 AutoDockTools 设置 Grid Box 参数进行分子对接,使其包裹受体蛋白,将对接参数保存为 txt 格式,并利用以上操作将受体蛋白与原配体对接,对比对接分数。运行 AutoDock Vina 后将 txt 文件作为工作目录,开始进行虚拟对接,最后使用 PyMOL 软件对上述各靶点对接结果进行可视化分析。

# 3. 结果

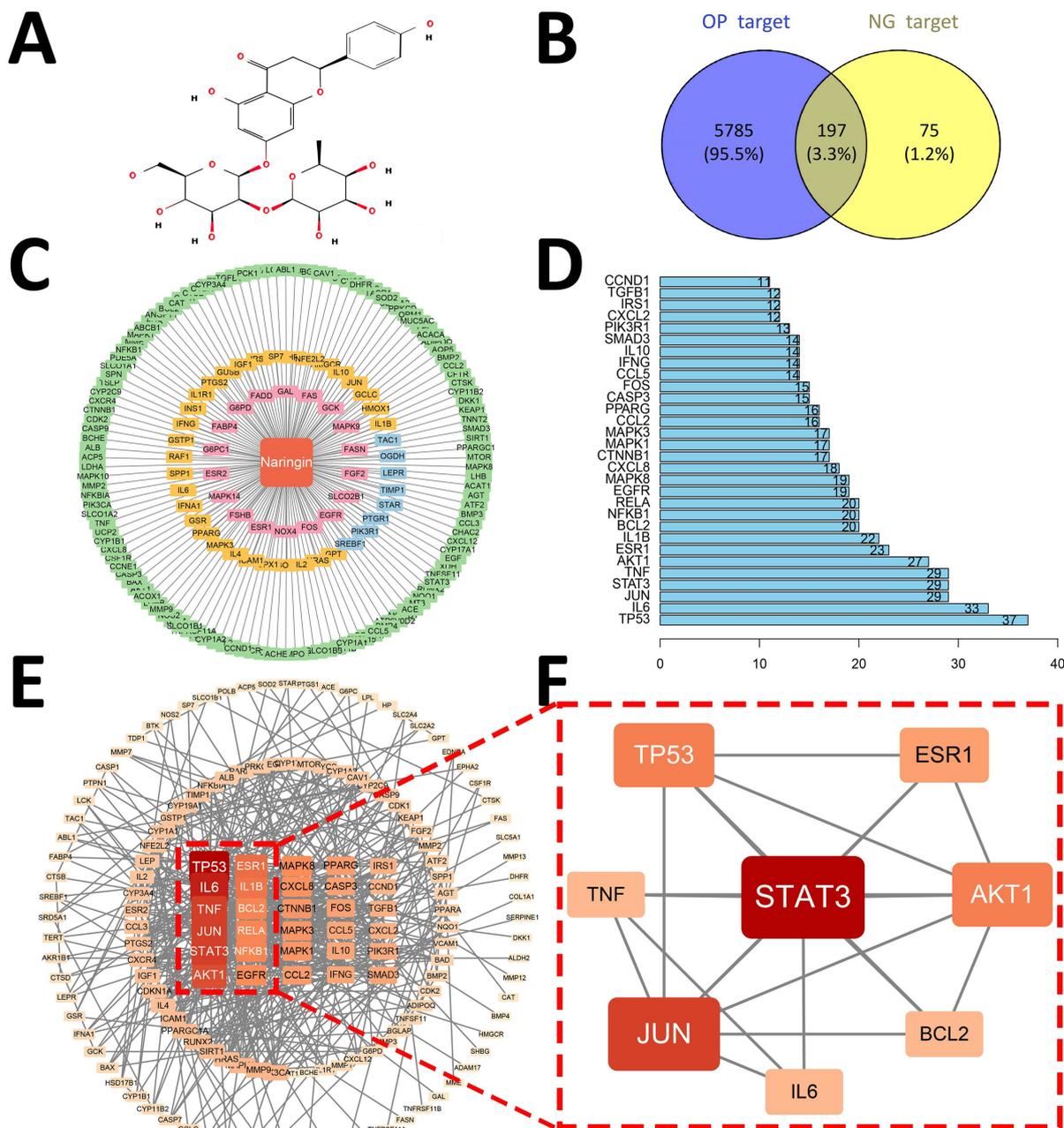
## 3.1. 柚皮苷与骨质疏松潜在靶点的筛选

NG 的潜在靶点的筛选收集到 5179、270 个预测靶点,去掉重复值后为 272 个靶点。OP 的相关靶点的筛选利用 DisGeNet、GeneCard Database 得到相关基因靶点 1098、5741 个,合并后去除重复项后获得 5785 个相关基因,最后利用 Venny2.1 绘制 NG 与 OP 的靶点交集,识别出 197 个共同靶基因(图 1(B))。

## 3.2. “柚皮苷 - 作用靶点”网络及蛋白互作网络

将 197 个 NG 抗 OP 的潜在靶点导入 Cytoscape 软件,用以生成“柚皮苷 - 靶点 - 作用”网络。网络图展现了一个 NG 节点(红色标记),其余节点代表不同的靶点。绿色节点显示 NG 对相应基因相关蛋白具有抑制效果,粉色节点表示 NG 起到促进作用,黄色节点则代表 NG 对这些蛋白有双向作用,而蓝色节点指出 NG 与相应基因相关蛋白之间存在相互作用,但具体作用方式未知。将 3.1 所获得的靶点导入 String 进行 ppi 分析,原始蛋白互作网络中共包含节点 160 个,边 569 条,平均度值 7.7。原始网络分析显示所有节点之间均存在联系,且连接性较强,这表明 NG 可能通过多个作用靶点的相互作用来共同实现其对 OP 的治疗效果(图 1(C))。将上述共有靶点基因的 PPI 网络通过 CytoNCA 插件进行筛选网络节点的度值

(DC)、介度中心性(BC)、接近中心性(CC)相关拓扑学参数,得到上述各值的中位数,小于中位数的靶点则去除,经过两次分析得到核心基因网络相关性由强至弱依次为 TP53、IL6、TNF、JUN、STAT3、AKT1、ESR1、BCL2 共 8 个核心靶基因(表 2),并绘制核心靶点之间的相互联系网络图,该图包含 8 个节点和 20 条边,提示这些靶点可能与柚皮苷抗骨质疏松的机制密切相关,(图 1(E),图 1(F))。为进一步了解关键基因的自由度,运用 R 软件计算相关数值,得到排名前三十靶点的自由度柱状图(图 1(D))。



**Figure 1.** Network construction. (A) Chemical structure of Naringin; (B) Venn diagram showing the overlap of target genes between NG and OP; (C) Naringin-target-action network; (D) Bar graph depicting the degree values of the top 30 genes in the PPI network; (E) PPI network diagram with target genes; (F) Zoomed view of the PPI network focusing on key genes

**图 1.** 网络构建。(A) 柚皮苷化学结构; (B) NG 与 OP 靶点基因重叠的韦恩图; (C) 柚皮苷 - 靶点 - 作用网络; (D) PPI 网络前 30 基因度值柱状图; (E) 靶点 PPI 网络图; (F) 核心靶点 PPI 网络放大图

**Table 2.** Analysis results of osteoporosis-naringin  
**表 2.** 骨质疏松症与柚皮苷的分析结果

靶基因	靶基因蛋白质全称	度值	介度中心性	接近中心性
TP53	Cellular tumor antigen p53	37	5018.9683	0.43801653
IL6	Interleukin-6	33	3782.3745	0.4151436
TNF	Tumor necrosis factor	31	1607.9734	0.3955224
JUN	Transcription factor Jun	29	3261.53	0.44044322
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	29	2281.9084	0.42741936
AKT1	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	27	1415.2236	0.4151436
ESR1	Estrogen receptor	23	2405.9062	0.40561223
BCL2	Apoptosis regulator Bcl-2	20	2296.4863	0.39650872

### 3.3. SMR 和 TSMR 分析

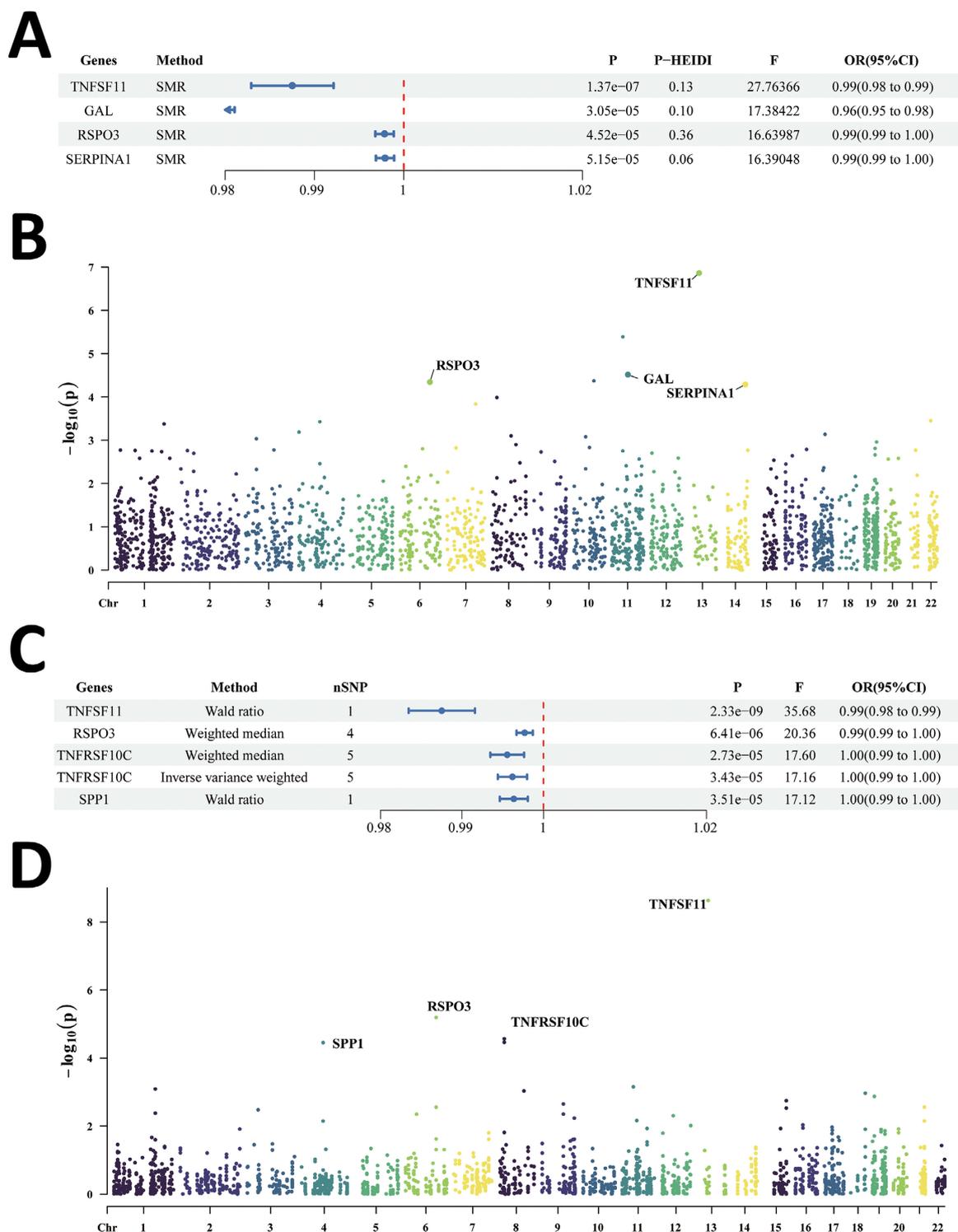
在本研究中,从 13 项大规模 pQTL 研究中选择了与 753 个可药用蛋白质相关的 8861 个 SNPs。SMR 和 TSMR 分析分别鉴定出 66 和 68 个蛋白质-OP 配对,具有边缘显著性。经过 MR 质量控制和多重测试校正后,发现四种蛋白质在 SMR 和 TSMR 分析中均具有最稳健的 OP 风险 MR 证据( $P < 0.05/753$ )。图 2 通过交叉验证 SMR、TSMR 分析中鉴定的靶点以及与 NG 和 OP 相关的靶点,鉴定出 SPP1、GAL、TNFSF11 作为 NG 治疗 OP 的潜在治疗靶点。这些蛋白质在不同分析方法中始终作为 OP 的保护因素,证明了其稳健性(图 3)。

### 3.4. “柚皮苷-骨质疏松”的 GO 功能富集分析

为了进一步探索 NG 治疗 OP 的潜在机制,将 David 在线分析网站所收集到的 GO 富集分析中得到的 1355 个富集项目,以校正后的 P 值筛选  $P < 0.05$  得出显著富集生物学进程(BP): RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、凋亡过程的负向调控、药物反应、基因表达的正向调控、信号传导等 730 个富集项(图 4(C))。细胞组分(CC): 细胞质、细胞液、细胞膜、细胞核、细胞外空间等 29 个(图 4(A))。分子功能(MF): 蛋白质结合、同类蛋白结合、酶结合、锌离子结合、蛋白质同二聚活性等 61 个(图 4(B))。根据 FDR 值从小到大进行筛选 BP、CC 和 MF 排名前二十项并绘制相应的显著性气泡图。通过综合考虑生物学相关性、数据集特征,我们特别关注了十个在当前研究背景下显示出独特表达趋势的 GO 类别。对 BP 和 MF,选择与之相关的 GO 类别,并绘制弦形图(图 4(D), 图 4(E))。

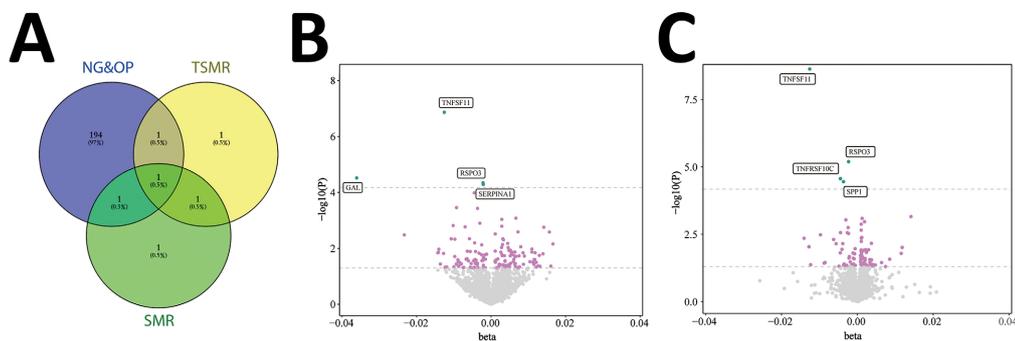
### 3.5. “柚皮苷-骨质疏松”的 KEGG 通路富集分析

使用 FDR 阈值小于 0.05 对 NG 和 OP 之间的共同靶点进行 KEGG 通路富集分析,鉴定出 164 个显著的信号通路,包括代谢通路、PI3K-AKT 信号通路、化学致癌-活性氧、凋亡和破骨细胞分化等。通过对 KEGG 数据库的分类分析,研究确定了以下通路: 6 个代谢通路、23 个信号通路、12 个细胞过程、45 个机体系统和 45 个人类疾病(图 5(A))。为了有效理解体内复杂的信号通路,我们选择了 45 个通路进行 KEGG 通路分类的可视化分析。相关研究发现,信号通路紊乱可促进细胞自噬、破骨细胞异常分化和细胞间相互作用异常,导致氧化应激和炎症反应等,从而促进骨质疏松的形成和进展。针对上述生物过程中的异常,并选择了 FDR 值排名前 31 和前 5 的通路进行进一步的深入可视化和分析(图 5(B), 图 5(C))。



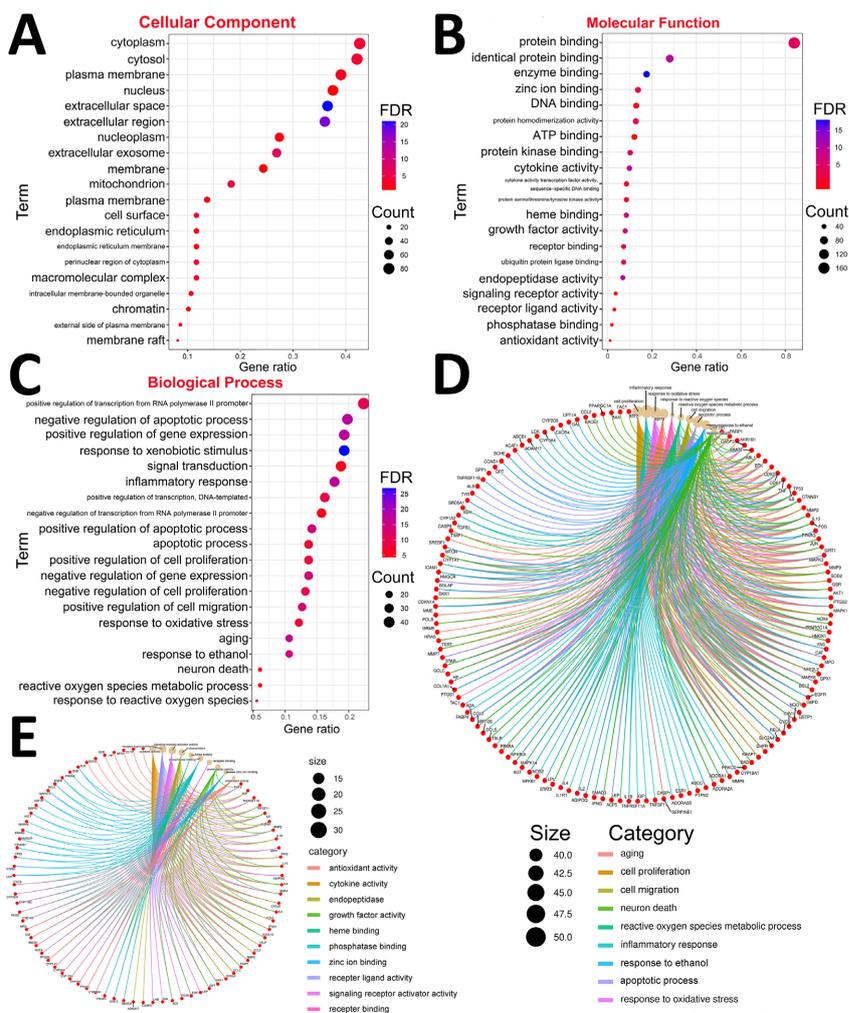
**Figure 2.** Results of proteome-wide MR analysis. (A) The forest plot displays the results of 4 candidate druggable genes through SMR; (B) Manhattan plot of SMR analysis on 783 druggable genes; (C) The forest plot displays the results of 4 candidate druggable genes through TSMR; (D) Manhattan plot of TSMR analysis on 783 druggable genes

**图 2.** 全蛋白质组孟德尔随机化分析结果。(A) 通过基于 SMR 筛选的 4 个候选可药用基因的分析结果森林图; (B) 783 个可药用基因的 SMR 分析曼哈顿图; (C) TSMR 筛选出的 4 个候选可药用基因的分析结果森林图; (D) 783 个可药用基因的 TSMR 分析曼哈顿图



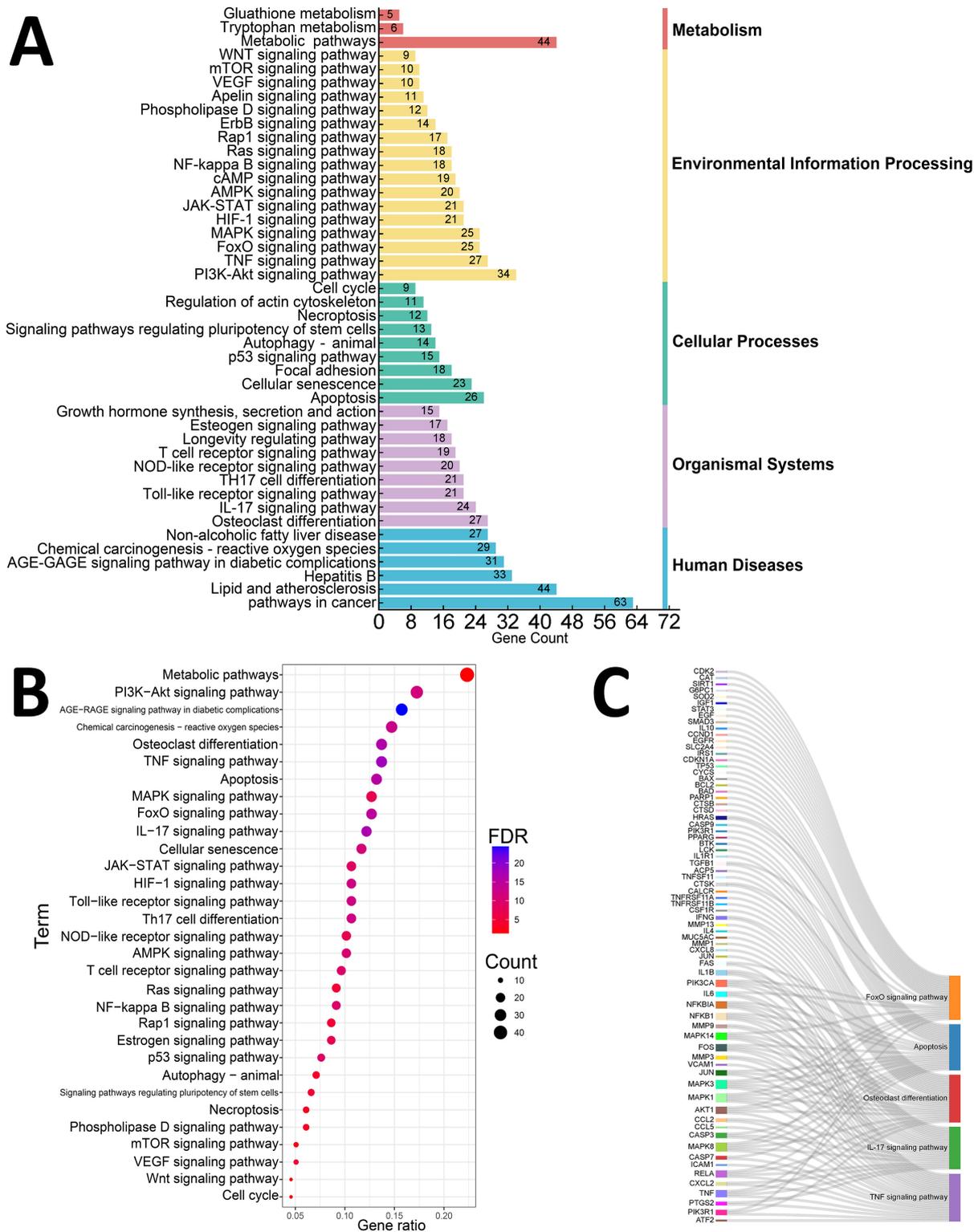
**Figure 3.** Target genes for NG treatment of OP. (A) Venn diagram of NG&OP intersected genes and candidate druggable genes screened through SMR and TSMR; (B) Volcano plot showing the results of proteome-wide SMR; (C) Volcano plot showing the results of proteome-wide TSMR

**图 3.** 柚皮苷治疗骨质疏松的靶点基因。(A) 柚皮苷与骨质疏松交集基因和通过 SMR 及 TSMR 筛选的候选可药用基因维恩图；(B) 全蛋白质组 SMR 分析结果火山图；(C) 全蛋白质组 TSMR 分析结果火山图



**Figure 4.** GO functional enrichment analysis. (A) Bubble chart of cellular components; (B) Bubble chart of molecular function enrichment analysis; (C) Bubble chart of biological process enrichment analysis; (D) Chord diagram of BP; (E) Chord diagram of MF

**图 4.** GO 功能富集分析。(A) 细胞组分富集分析的气泡图；(B) 分子功能富集分析的气泡图；(C) 生物过程富集分析的气泡图；(D) 生物过程类别的弦图；(E) 分子功能类别的弦图



**Figure 5.** KEGG pathway enrichment analysis. (A) Bar chart classification of KEGG pathways; (B) Bubble chart of KEGG pathway enrichment analysis; (C) Sankey diagram illustrating the flow from specific genes to their corresponding enriched KEGG pathways.

**图 5.** KEGG 通路富集分析。(A) 由交集基因得出的 KEGG 通路条形图分类; (B) KEGG 通路富集分析的气泡图; (C) 交集基因到其对应富集的 KEGG 通路的桑基图

### 3.6. 核心靶蛋白的分子对接结果分析

本研究通过运用 AutoDock Vina 程序对核心靶点进行虚拟筛选。分子对接揭示了 NG 与关键靶蛋白之间具有显著的结合亲和力和高度的匹配性, 结合能均小于 7.2 kcal/mol、氢键数量均大于 5 个、氢键距离均小于 3.6 Å, 柚皮苷单体化合物与核心靶蛋白具有良好的结合作用(表 3)。结合能是评价配体与受体相互作用紧密程度的关键参数。核心靶蛋白结合能均低于-7.2 kcal/mol, 表明 NG 与靶蛋白的结合稳定。特别是 AKT1 和 TNF 的结合能较低, 这意味着这两者与 NG 的结合最为紧密。其中 AKT1、TNF、SPP1、GAL、BCL2、TNFSF11、TP53 和 IL6 的对接分数优于原始配体, 表明 NG 对这些靶点具有显著影响。这证实了通过网络药理学和孟德尔随机化预测的 NG 治疗 OP 靶点的可信度。随后, 使用 PyMOL 软件进行可视化, 用黄色虚线表示氢键, 红色虚线表示盐桥, 黑色虚线表示疏水相互作用, 绿色虚线表示  $\pi$ - $\pi$  相互作用(图 6)。

**Table 3.** AutoDock vina results of core target protein

**表 3.** 核心靶蛋白的 AutoDock Vina 分析结果

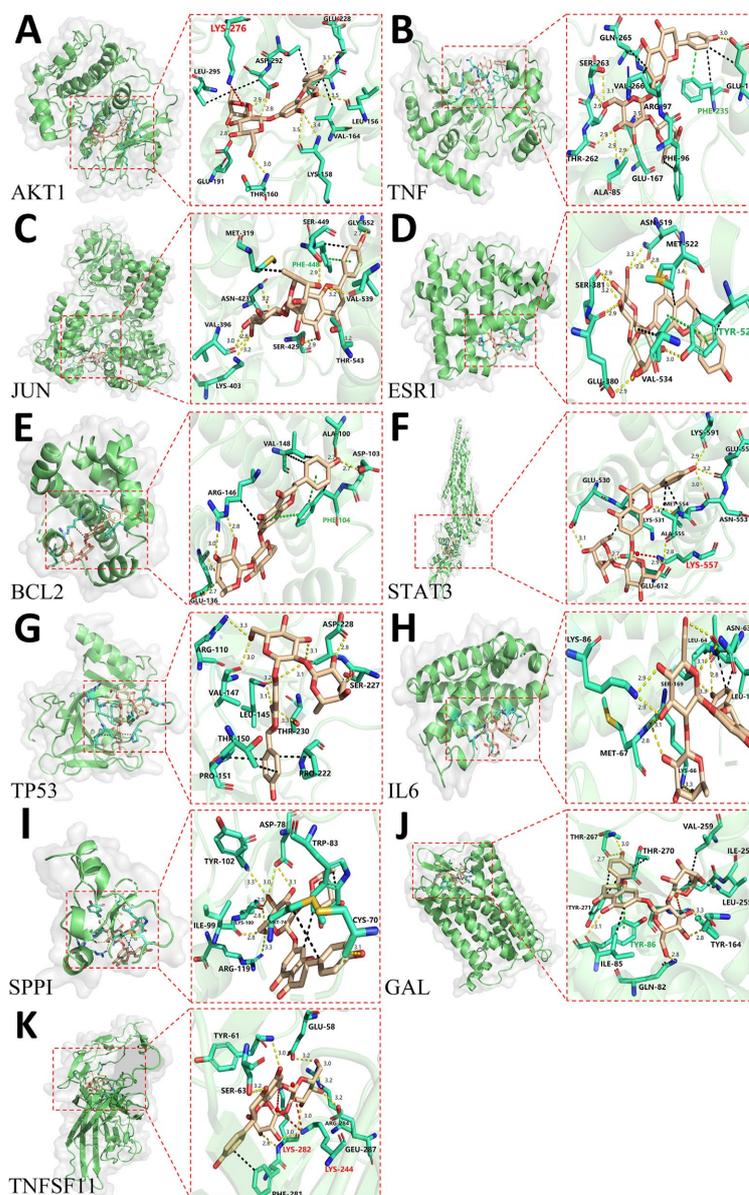
靶点	PDB ID	结合能(kcal/mol)	原配体对接分数	RMSD(Å)	氢键数量
AKT1	4gv1	-9.8	-9.4	1.178	8
TNF	4y6o	-9.7	-7.4	0.841	6
JUN	6ysv	-9.5	-	1.109	9
ESR1	8du8	-9.1	-11.8	2.076	9
SPP1	9c0o	-8.9	-7.2	2.101	8
GAL	7wq4	-8.6	-7.2	2.587	6
BCL2	8c3u	-8.5	-7.1	1.925	6
TNFSF11	3urf	-8.3	-5.5	1.868	9
STAT3	6njs	-8.2	-9.1	2.174	8
TP53	6si0	-8.0	-6.2	1.817	9
IL6	1alu	-7.3	-5.1	1.805	9

## 4. 讨论

OP 的治疗策略通常为药物治疗, 如甲状旁腺激素、降钙素等, 但在治疗过程中会出现不同程度肾损伤、组织癌变等副作用[3]。传统中医在治疗 OP 方面提供了一种独特的视角和方法, 中医药治疗 OP 的副作用小。柚皮苷主要来源于补骨脂和其他柑橘类水果的果皮, 是一类具有广泛药理活性的天然黄酮类化合物。现代研究表明, NG 不仅具有抗氧化、抗炎等作用, 还显示出对抗 OP 的潜力[14]。其抗 OP 的作用机制可能通过多种途径影响骨代谢, 包括促进成骨细胞的增殖和分化、抑制破骨细胞的活性、调节骨代谢相关因子的表达等[15]-[17]。近年, 结合中药活性成分和骨组织工程, 柚皮苷(NG)/明胶微球(GMs)/纳米羟基磷灰石(nHA)/丝素蛋白(SF)支架材料有望成为一种促进骨再生和修复骨缺损的有效手段[18]。虽然 NG 在抗 OP 方面具有广泛的活性, 但其治疗作用机制尚未完全明确。

在网络药理学的帮助下, 本研究采用“天然化合物-基因-靶点-疾病”模式共取得了 197 个共同靶基因, 并且利用“天然化合物-核心靶点”的模式获得了 11 个核心的靶点(TP53、IL6、TNF、JUN、

STAT3、AKT1、ESR1、BCL2、GAL、TNFSF11 和 SPP1)。之后进行可视化分析,通过虚拟对接验证核心靶蛋白,以确定 NG 是否与它们结合。结果显示,NG 与 8 个核心靶基因表现出高结合亲和力,表明其具有抗 OP 的潜能。



**Figure 6.** Molecular docking. (A) AKT1-NG; (B) TNF-NG; (C) JUN-NG; (D) ESR1-NG; (E) BCL2-NG; (F) STAT3-NG; (G) TP53-NG; (H) IL6-NG; (I) SPP1-NG; (J) GAL-NG; (K) TNFSF11-NG

**图 6.** 分子对接。(A) AKT1-NG; (B) TNF-NG; (C) JUN-NG; (D) ESR1-NG; (E) BCL2-NG; (F) STAT3-NG; (G) TP53-NG; (H) IL6-NG; (I) SPP1-NG; (J) GAL-NG; (K) TNFSF11-NG

OP 的发生发展与多种炎症细胞因子关系密切。TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-7 等其他炎症细胞因子有协同作用,可诱导 RANKL 表达并促进破骨细胞分化。TNF- $\alpha$  通过上调 RANKL 与破骨细胞前体细胞上的 RANK 结合,促进破骨细胞的形成和活化,导致骨吸收增加[19][20]。另外在慢性炎症状态下, TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的升高可以导致骨代谢失衡[21][22]。IL-6 则可以刺激骨髓基质细胞产生 RANKL,这对于破骨细胞的

分化和活化是必不可少的[23]。并且还能够诱导激活 JAK 家族，为 STAT 蛋白的结合提供位点，还能影响雌激素的产生及其作用[24]。STAT 3 是一个关键的细胞内信号分子；研究表明，当骨髓间充质干细胞或前成骨细胞中的 STAT3 基因被敲除时，小鼠会出现颅面畸形、骨质疏松和骨折风险增加等症状[25]。JUN 是 AP-1 转录因子家族的一部分，其在细胞增殖、分化、凋亡和多种信号传导途径中起着重要作用。JUN 参与调控 RANKL/OPG 通路，它调节破骨细胞的形成和活性，还与炎症反应、氧化应激和激素水平变化等相互作用[26]。AKT1、BCL2 和 TP53 能够通过抑制细胞凋亡来增加成骨细胞的存活率[27]-[29]。在成骨细胞中，ESR1 的激活可以促进骨形成相关基因的表达[30]；在破骨细胞中，ESR1 的激活可以抑制破骨细胞的分化和骨吸收活动[31]。

在遗传流行病学中，TSMR 和 SMR 均有助于阐明因果关系。TSMR 采用遗传工具推断因果效应，旨在验证暴露对结局的影响。相反，SMR 利用 GWAS 汇总统计数据结合 QTL 数据，探索基因表达与复杂性状之间的因果通路，尤其是在缺乏个体水平数据时。本研究发现了三个显著结果：GAL、TNFSF11 和 SPP1。GAL 是一种在中枢和外周神经系统、胃肠道、肾上腺和其他区域表达的神经肽[32]。本研究表明，GAL 可能通过影响成骨细胞和破骨细胞之间的凋亡平衡来调节骨代谢，并且它可能与雌激素信号通路相互作用以影响骨细胞的功能。此外，GAL 可能为抗骨质疏松的保护因素，血清 GAL 水平每增加一个标准差，骨质疏松风险降低 4%，这一发现在当前文献中是前所未有的。TNFSF11，也称为 RANKL，编码 TNF 细胞因子家族的成员[33]。该家族作为骨保护素(OPG)的配体，OPG 是破骨细胞分化和激活的关键因子。TNFSF11 激活 OPG 抑制破骨细胞的分化、成熟和活性，并促进其凋亡[34]。当 OPG 的作用被抑制时，骨吸收占主导地位；相反，当 OPG 的功能增强时，骨形成成为主要过程[35]。SPP1 编码骨桥蛋白(OPN)，一种在各种生理过程中起关键作用的磷糖蛋白，包括组织重塑、血管生成、骨稳态、伤口愈合、细胞黏附和免疫反应[36]。OPN 可能对骨关节炎具有保护作用，可以抑制膝骨关节炎患者软骨细胞中 HIF-2 $\alpha$  mRNA 的表达，通过 CD44 相互作用提供细胞保护并防止缺氧/复氧诱导的凋亡[37][38]。此外，软骨细胞中 OPN 的激活可以抑制 ADAMTS4 的表达，ADAMTS4 参与蛋白聚糖降解。通过抑制 ADAMTS4 表达，OPN 有助于防止蛋白聚糖的分解，从而减少软骨退化[39]。研究表明，SPP1 的高表达作为抗骨质疏松的保护因素，这似乎与临床观察结果相矛盾，即血清和尿中 OPN 水平与骨关节炎的严重程度呈正相关[40]。然而，临床相关性不应等同于因果关系，OPN 的观察增加可能是关节破坏引起的负反馈调节的结果。

GO 富集分析的结果显示在 OP 发展中参与了多个关键生物学过程，包括信号传导、凋亡过程、细胞增殖、炎症应答、肿瘤坏死因子诱导的细胞反应。凋亡是细胞程序性死亡的一种形式，对于维持组织稳态和消除受损细胞至关重要[41]。NG 不仅可以通过介导线粒体凋亡途径及调节 MAPK、ROS 等信号通路促进破骨细胞的凋亡[42]，还通过调节 NF- $\kappa$ B、FOXO、PI3K/Akt、JAK/STAT、Wnt 等信号通路抑制成骨细胞的凋亡[43][44]。因此可以得出 NG 可能通过多信号通路双向调节凋亡从而发挥抗 OP 作用的机制。

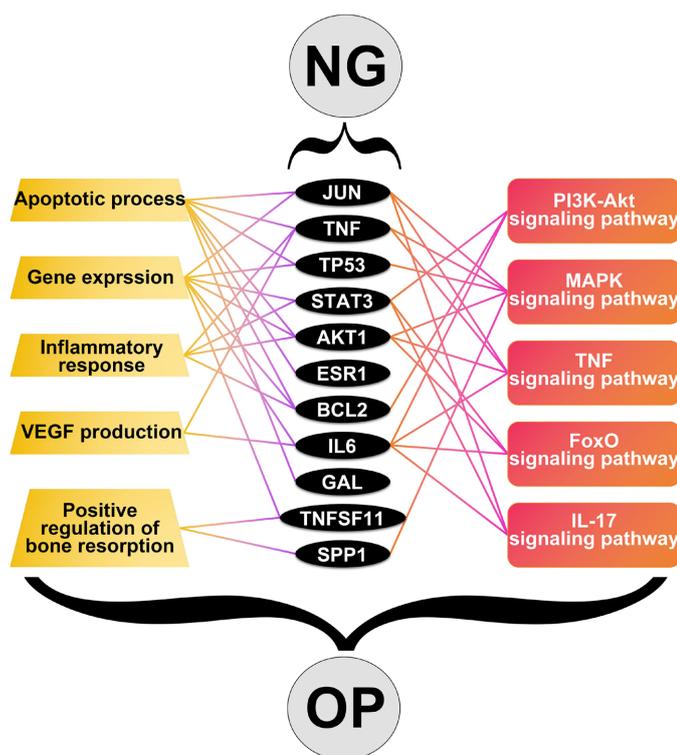
KEGG 分析结果揭示了 OP 的发病机制与多种生物学过程的异常紧密相关，细胞内的信号传导系统出现功能障碍时，会触发包括细胞自噬过程的紊乱、氧化应激水平的升高、炎症反应的加剧、破骨细胞分化的异常，以及骨细胞间正常交流的破坏[45]。这不仅与骨质疏松症的发生和发展紧密相关，而且也是骨质疏松症病理过程中不可或缺的组成部分。TNF 信号通路激活会增加破骨细胞活性，从而促进骨质流失。此外，TNF 还可以抑制成骨细胞的功能，影响骨形成过程，从而加速骨质疏松的发展。因此 TNF 信号通路的长期激活可能会对骨骼健康产生负面影响，增加患骨质疏松症的风险[46]。FoxO 信号通路当受到激活时，能够调节骨细胞的增殖和分化。FoxO 信号通路被抑制时，骨细胞凋亡的抑制作用减弱，从而导致骨质流失加速[47]。PI3K-Akt 信号通路的激活可以促进成骨细胞的增殖和分化，影响细胞周期调控、细胞凋亡以及炎症反应等机制，间接影响骨代谢和骨质疏松症的发展[48]。AMPK 信号通路与能量代谢和骨代谢密切相关，有研究表明，体外实验中激活 AMPK 可以促进成骨细胞的分化和骨基质的矿化[49]。

然而, 敲除 AMPK $\alpha$  或  $\beta$  亚基因的小鼠模型中观察到骨密度降低, 同时伴随着骨形成和骨吸收的增加, 但整体上骨重建活动呈现出负向平衡的状态, 这表明 AMPK 信号通路的抑制可能影响骨组织的稳定性。IL-17 信号通路的抑制可能为骨质疏松症的治疗提供新的靶点。VEGF 信号通路在血管生成过程中发挥关键作用, VEGF 与 VEGFR 结合后, 会触发下游信号传导事件, 进一步促进血管内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成, 从而增加血管数量和血管面积, 并促进骨修复。

在分子对接验证中, NG 与核心靶蛋白之间的结合除了氢键, 也涉及了盐桥、 $\pi$ - $\pi$  堆积、疏水作用等非共价相互作用。这些相互作用的综合效应解释了柚皮苷与靶蛋白的高结合亲和力。NG 抗 OP 机制需结合其体内药代动力学特征与靶向递送效率, NG 口服生物利用度较低, 其代谢产物柚皮素可通过肠道转运进入循环, 借助与骨基质羟基磷灰石的特异性结合及成骨细胞表面受体介导的摄取实现骨组织富集, 为其作用发挥提供前提; 而 NG/明胶微球/纳米羟基磷灰石/丝素蛋白复合支架, 可通过缓释设计匹配骨修复周期, 提升局部药物浓度, 同时兼具生物相容性与骨传导性, 为临床转化提供了可行的递送方案。未来的实验研究将进一步验证这些预测的相互作用, 更深入地揭示 NG 的分子机制。

## 5. 结论

通过整合网络药理学、孟德尔随机化和分子对接技术, 本研究构建了“柚皮苷-靶点-骨质疏松症”的分析框架, 预测了 NG 抗 OP 的潜力。本研究结果提示潜在分子机制可能通过调控 TP53、IL6、TNF、JUN、STAT3、AKT1、ESR1、BCL2、GAL、TNFSF11 和 SPP1 的表达, 经 TNF、FoxO、IL-17、PI3K-Akt、AMPK 和 VEGF 等信号通路介导进而影响成骨细胞增殖、凋亡过程的双向调节、血管生成、炎症的下调等多个生物学过程从而达到抗 OP 的目的, 也暗示了 NG 在调节骨代谢和治疗 OP 中的多效性, 为 OP 的治疗和骨组织工程提供了新的方向(图 7)。



**Figure 7.** Relationship of naringin-targets-GO and KEGG-osteoporosis  
**图 7.** 柚皮苷 - 靶点 - GO 与 KEGG-骨质疏松的关系

然而,本研究也存在一些局限性。首先,数据库筛选过程中可能忽略一些潜在的 NG 靶点。其次,尽管 GO 分析和 KEGG 通路富集分析预测了 NG 在 OP 中可能影响的多种信号通路,但这些通路的具体作用机制仍需进一步的实验研究加以阐明。尽管本研究为将来 NG 抗 OP 的潜在研究提供了基础,但将这些发现转化为临床应用还需要更多的研究工作。为了进一步明确其作用机制,未来的研究将基于本研究,增加细胞及动物实验进行验证,以期获得更加准确和全面的理解。这将有助于推动 NG 从实验室研究向临床应用的转化,为 OP 的治疗提供新的策略。

## 基金项目

国家自然科学基金面上项目(82374496);黑龙江省中医药管理局科研项目(ZYW-2025-014);哈尔滨市科技局科研计划自筹经费项目(2023ZCZJNS064)。

## 参考文献

- [1] Gregson, C.L., Armstrong, D.J., Bowden, J., Cooper, C., Edwards, J., Gittos, N.J.L., Harvey, N., *et al.* (2022) UK Clinical Guideline for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Archives of Osteoporosis*, **17**, Article 58.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022) [J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691.
- [3] Khosla, S. and Hofbauer, L.C. (2017) Osteoporosis Treatment: Recent Developments and Ongoing Challenges. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **5**, 898-907. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30188-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30188-2)
- [4] Adamczak, A., Ożarowski, M. and Karpiński, T.M. (2019) Antibacterial Activity of Some Flavonoids and Organic Acids Widely Distributed in Plants. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 109. <https://doi.org/10.3390/jcm9010109>
- [5] Zhang, F., Huang, X., Qi, Y., Qian, Z., Ni, S., Zhong, Z., *et al.* (2021) Juglanin Inhibits Osteoclastogenesis in Ovariectomized Mice via the Suppression of NF- $\kappa$ B Signaling Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 596230. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.596230>
- [6] Ge, X. and Zhou, G. (2021) Protective Effects of Naringin on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis through Regulating the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *American Journal of Translational Research*, **13**, 6330-6341.
- [7] Cao, X., Lin, W., Liang, C., Zhang, D., Yang, F., Zhang, Y., *et al.* (2015) Naringin Rescued the TNF- $\alpha$ -Induced Inhibition of Osteogenesis of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells by Depressing the Activation of NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Immunologic Research*, **62**, 357-367. <https://doi.org/10.1007/s12026-015-8665-x>
- [8] Ma, X., Lv, J., Sun, X., Ma, J., Xing, G., Wang, Y., *et al.* (2016) Naringin Ameliorates Bone Loss Induced by Sciatic Neurotomy and Increases Semaphorin 3A Expression in Denervated Bone. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 24562. <https://doi.org/10.1038/srep24562>
- [9] Cao, G., Hu, S., Ning, Y., Dou, X., Ding, C., Wang, L., *et al.* (2024) Traditional Chinese Medicine in Osteoporosis: From Pathogenesis to Potential Activity. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1370900. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1370900>
- [10] Wang, F., Rong, P., Wang, J., Yu, X., Wang, N., Wang, S., *et al.* (2022) Anti-Osteoporosis Effects and Regulatory Mechanism of *Lindera aggregata* Based on Network Pharmacology and Experimental Validation. *Food & Function*, **13**, 6419-6432. <https://doi.org/10.1039/d2fo00952h>
- [11] Finan, C., Gaulton, A., Kruger, F.A., Lumbers, R.T., Shah, T., Engmann, J., *et al.* (2017) The Druggable Genome and Support for Target Identification and Validation in Drug Development. *Science Translational Medicine*, **9**, eaag1166. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1166>
- [12] Dönertaş, H.M., Fabian, D.K., Fuentealba, M., Partridge, L. and Thornton, J.M. (2021) Common Genetic Associations between Age-Related Diseases. *Nature Aging*, **1**, 400-412. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00051-5>
- [13] Paquet, E. and L. Viktor, H. (2013) Macromolecular Structure Comparison and Docking: An Algorithmic Review. *Current Pharmaceutical Design*, **19**, 2183-2193. <https://doi.org/10.2174/1381612811319120006>
- [14] Gan, J., Deng, X., Le, Y., Lai, J. and Liao, X. (2023) The Development of Naringin for Use against Bone and Cartilage Disorders. *Molecules*, **28**, Article 3716. <https://doi.org/10.3390/molecules28093716>
- [15] Lodewyckx, L. and Lories, R.J.U. (2009) WNT Signaling in Osteoarthritis and Osteoporosis: What Is the Biological Significance for the Clinician? *Current Rheumatology Reports*, **11**, 23-30. <https://doi.org/10.1007/s11926-009-0004-6>
- [16] Jiang, Q., Li, W.Q., Aiello, F.B., Mazzucchelli, R., Asefa, B., Khaled, A.R., *et al.* (2005) Cell Biology of IL-7, a Key Lymphotrophin. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **16**, 513-533. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.05.004>

- [17] 王文驰, 武瑞琪, 黄杰荣, 等. 柚皮苷防治骨质疏松症的分子机制[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(34): 5528-5535.
- [18] Yu, X., Shen, G., Shang, Q., Zhang, Z., Zhao, W., Zhang, P., *et al.* (2021) A Naringin-Loaded Gelatin-Microsphere/Nano-Hydroxyapatite/Silk Fibroin Composite Scaffold Promoted Healing of Critical-Size Vertebral Defects in Ovariectomised Rat. *International Journal of Biological Macromolecules*, **193**, 510-518. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.036>
- [19] McLean, R.R. (2009) Proinflammatory Cytokines and Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*, **7**, 134-139. <https://doi.org/10.1007/s11914-009-0023-2>
- [20] Ang, E.S.M., Yang, X., Chen, H., Liu, Q., Zheng, M.H. and Xu, J. (2011) Naringin Abrogates Osteoclastogenesis and Bone Resorption via the Inhibition of Rankl-Induced NF- $\kappa$ B and ERK Activation. *FEBS Letters*, **585**, 2755-2762. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.07.046>
- [21] Tanaka, Y., Nakayamada, S. and Okada, Y. (2005) Osteoblasts and Osteoclasts in Bone Remodeling and Inflammation. *Current Drug Target-Inflammation & Allergy*, **4**, 325-328. <https://doi.org/10.2174/1568010054022015>
- [22] Han, Y., Gao, H., Gan, X., Liu, J., Bao, C. and He, C. (2024) Roles of IL-11 in the Regulation of Bone Metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1290130. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1290130>
- [23] Fischer, V. and Haffner-Luntzer, M. (2022) Interaction between Bone and Immune Cells: Implications for Postmenopausal Osteoporosis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **123**, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.05.014>
- [24] Jung, Y.Y., Kim, C., Shanmugam, M.K., Deivasigamani, A., Chinnathambi, A., Alharbi, S.A., *et al.* (2024) Leonurine Ameliorates the STAT3 Pathway through the Upregulation of SHP-1 to Retard the Growth of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Cellular Signalling*, **114**, Article 111003. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2023.111003>
- [25] Wang, W., Mao, J., Chen, Y., Zuo, J., Chen, L., Li, Y., *et al.* (2022) Naringin Promotes Osteogenesis and Ameliorates Osteoporosis Development by Targeting JAK2/STAT3 Signalling. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **49**, 113-121. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13591>
- [26] Rhee, J., Park, S., Kim, S., Kim, J., Ha, C., Chun, C., *et al.* (2017) Inhibition of BATF/JUN Transcriptional Activity Protects against Osteoarthritic Cartilage Destruction. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 427-434. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208953>
- [27] Di Cicco, G., Marzano, E., Mastrostefano, A., Pitocco, D., Castilho, R.S., Zambelli, R., *et al.* (2024) The Pathogenetic Role of RANK/RANKL/OPG Signaling in Osteoarthritis and Related Targeted Therapies. *Biomedicines*, **12**, Article 2292. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12102292>
- [28] Pavalko, F.M., Gerard, R.L., Ponik, S.M., Gallagher, P.J., Jin, Y. and Norvell, S.M. (2002) Fluid Shear Stress Inhibits TNF- $\alpha$ -Induced Apoptosis in Osteoblasts: A Role for Fluid Shear Stress-induced Activation of PI3-Kinase and Inhibition of Caspase-3. *Journal of Cellular Physiology*, **194**, 194-205. <https://doi.org/10.1002/jcp.10221>
- [29] Zhang, H., Zhou, C., Zhang, Z., Yao, S., Bian, Y., Fu, F., *et al.* (2022) Integration of Network Pharmacology and Experimental Validation to Explore the Pharmacological Mechanisms of Zhuanggu Busui Formula against Osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 841668. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.841668>
- [30] Chokalingam, K., Roforth, M.M., Nicks, K.M., McGregor, U., Fraser, D., Khosla, S., *et al.* (2012) Examination of ER $\alpha$  Signaling Pathways in Bone of Mutant Mouse Models Reveals the Importance of ERE-Dependent Signaling. *Endocrinology*, **153**, 5325-5333. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1721>
- [31] Nakamura, T., Imai, Y., Matsumoto, T., Sato, S., Takeuchi, K., Igarashi, K., *et al.* (2007) Estrogen Prevents Bone Loss via Estrogen Receptor A and Induction of Fas Ligand in Osteoclasts. *Cell*, **130**, 811-823. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.07.025>
- [32] Scheffler, J.M., Gustafsson, K.L., Barrett, A., Corciulo, C., Drevinge, C., Del Carpio Pons, A.M., *et al.* (2022) ER $\alpha$  Signaling in a Subset of CXCL12 -Abundant Reticular Cells Regulates Trabecular Bone in Mice. *JBMR Plus*, **6**, e10657. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10657>
- [33] Fang, P., Yu, M., Guo, L., Bo, P., Zhang, Z. and Shi, M. (2012) Galanin and Its Receptors: A Novel Strategy for Appetite Control and Obesity Therapy. *Peptides*, **36**, 331-339. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.05.016>
- [34] Wawrzyniak, A., Skrzypczak-Zielinska, M., Krela-Kazmierczak, I., Michalak, M., Marszalek, D., Marcinkowska, M., *et al.* (2020) Analysis of the Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 11 Gene Polymorphism with Bone Mineral Density and Bone Fracture Frequency in Patients with Postmenopausal Osteoporosis. *Advances in Medical Sciences*, **65**, 291-297. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2020.05.001>
- [35] Bae, S., Kim, K., Kang, K., Kim, H., Lee, M., Oh, B., *et al.* (2023) Rankl-Responsive Epigenetic Mechanism Reprograms Macrophages into Bone-Resorbing Osteoclasts. *Cellular & Molecular Immunology*, **20**, 94-109. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00959-x>
- [36] Kulik-Rechberger, B. and Kozłowska, M. (2024) Osteoprotegerin and Receptor Activator of the Nuclear Factor Kappa

- B Ligand (RANKL) in Healthy Pubertal Girls-Relationships with Physical Growth and Classical Bone Turnover Markers. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, **75**, 63-70.
- [37] Bandopadhyay, M., Bulbule, A., Butti, R., Chakraborty, G., Ghorpade, P., Ghosh, P., *et al.* (2014) Osteopontin as a Therapeutic Target for Cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **18**, 883-895. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.925447>
- [38] Cheng, C., Zhang, F., Tian, J., Tu, M., Xiong, Y., Luo, W., *et al.* (2015) Osteopontin Inhibits HIF-2 $\alpha$  mRNA Expression in Osteoarthritic Chondrocytes. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **9**, 2415-2419. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2434>
- [39] Gao, S., Zeng, C., Song, Y., Tian, J., Cheng, C., Yang, T., *et al.* (2015) Effect of Osteopontin on the mRNA Expression of ADAMTS4 and ADAMTS5 in Chondrocytes from Patients with Knee Osteoarthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **9**, 1979-1983. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2310>
- [40] Dong, X., Zheng, Y. and Liu, H.Y. (2013) The Clinical Significance of Serum and Joint Fluid Osteopontin, and Thrombin-Cleaved Osteopontin Levels in Osteoarthritis. *Chinese Journal of Internal Medicine*, **52**, 1023-1027.
- [41] Newton, K., Strasser, A., Kayagaki, N. and Dixit, V.M. (2024) Cell Death. *Cell*, **187**, 235-256. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.044>
- [42] 王涛, 彭吾训, 张飞, 等. NMNAT3 调节 NAD<sup>+</sup>水平对兔 BMSCs 线粒体功能及其抗氧化应激能力影响的研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2020, 34(5): 621-629.
- [43] 汪甜, 杨丽, 张荣华. 柚皮苷在促大鼠骨髓间充质干细胞骨向分化过程中对 MAPK 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(5): 769-776.
- [44] Jiang, Y., Luo, W., Wang, B., Wang, X., Gong, P. and Xiong, Y. (2020) Resveratrol Promotes Osteogenesis via Activating SIRT1/FoxO1 Pathway in Osteoporosis Mice. *Life Sciences*, **246**, Article 117422. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117422>
- [45] Zhao, J., Lin, F., Liang, G., Han, Y., Xu, N., Pan, J., *et al.* (2022) Exploration of the Molecular Mechanism of Polygonati Rhizoma in the Treatment of Osteoporosis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 815891. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.815891>
- [46] Zha, L., He, L., Liang, Y., Qin, H., Yu, B., Chang, L., *et al.* (2018) TNF- $\alpha$  Contributes to Postmenopausal Osteoporosis by Synergistically Promoting Rankl-Induced Osteoclast Formation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **102**, 369-374. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.080>
- [47] Yao, H., Yao, Z., Zhang, S., Zhang, W. and Zhou, W. (2018) Upregulation of SIRT1 Inhibits H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced Osteoblast Apoptosis via Foxo1/ $\beta$ -Catenin Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 6681-6690. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8657>
- [48] 容婵, 廖莉娅, 林道建, 等. 柚皮苷对地塞米松诱导的小鼠 MC3T3-E1 细胞凋亡及线粒体凋亡途径的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(5): 417-420.
- [49] Li, Y., Su, J., Sun, W., Cai, L. and Deng, Z. (2018) Amp-Activated Protein Kinase Stimulates Osteoblast Differentiation and Mineralization through Autophagy Induction. *International Journal of Molecular Medicine*, **41**, 2535-2544. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3498>