

# 基于网络药理学探讨李氏接骨散对骨折的作用机制

王悦, 董平\*, 姚广源, 胡凯, 冯硕, 董浩宇

内蒙古医科大学中医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年7月25日; 录用日期: 2024年8月30日; 发布日期: 2024年9月9日

## 摘要

目的: 基于网络药理学方法预测李氏接骨散治疗骨折的作用机制, 并通过动物实验进行验证。方法: 通过中药系统药理学数据库分析平台(TCMSP)、文献报道以及Swiss Target Prediction筛选李氏接骨散主要活性成分及靶点, 利用GeneCards数据库收集骨折靶点, 再使用String数据库和Cytoscape 3.7.2软件构建蛋白相互作用(PPI)网络, 同时筛选核心靶点, 建立“李氏接骨散-活性成分-骨折-靶点”网络, 并对潜在核心靶点进行基因本体(geneontology, GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。最后通过动物实验对李氏接骨散治疗骨折进行疗效分析, 对部分靶点进行验证。结果: 共筛选获得李氏接骨散活性成分20个及其相应靶点514个, 骨折靶点5264个, 两者交集靶点306个。李氏接骨散治疗骨折潜在核心靶点包括肿瘤蛋白p53 (TP53)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶AKT (AKT1)、激活蛋白1 (JUN)、白介素6 (IL6)、表皮生长因子受体(EGFR)、肿瘤坏死因子(TNF)等。通路富集分析中与李氏接骨散治疗骨折密切相关的通路主要涉及癌症中的通路(Pathways in cancer)、血脂与动脉粥样硬化(Lipid and atherosclerosis)、化学致癌作用-受体活化(Chemical carcinogenesis-receptor activation)、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、MAPK信号通路(MAPK signaling pathway)、小细胞肺癌(Small cell lung cancer)。结论: 该研究以网络药理学分析李氏接骨散治疗骨折的作用机制, 为李氏接骨散在临床治疗骨折研究提供了初步依据。

## 关键词

李氏接骨散, 骨折, 网络药理学

## Exploring the Mechanism of Li's Jiegu San on Fracture Healing Based on Network Pharmacology

Yue Wang, Ping Dong\*, Guangyuan Yao, Kai Hu, Shuo Feng, Haoyu Dong

\*通讯作者。

文章引用: 王悦, 董平, 姚广源, 胡凯, 冯硕, 董浩宇. 基于网络药理学探讨李氏接骨散对骨折的作用机制[J]. 中医学, 2024, 13(9): 2170-2178. DOI: 10.12677/tcm.2024.139323

## Abstract

**Objective:** This study explores the mechanism of Li's Jiegu San in treating fractures using network pharmacology validated by animal experiments. **Methods:** The research identified the main active components and targets of Li's Jiegu San through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), literature reports, and Swiss Target Prediction. Fracture-related targets were collected from the GeneCards database. Using the String database and Cytoscape 3.7.2 software, we constructed a protein-protein interaction (PPI) network and identified core targets. The study then established a "Li's Jiegu San-Active Components-Fracture-Targets" network, performing Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis on the potential core targets. Animal experiments further assessed the therapeutic effects of Li's Jiegu San on fractures with validation of specific targets. **Results:** The study identified 20 active components of Li's Jiegu San and 514 corresponding targets. Additionally, 5264 fracture-related targets were collected, with 306 overlapping targets. The core targets for Li's Jiegu San in treating fractures include tumor protein p53 (TP53), serine/threonine protein kinase AKT (AKT1), activator protein 1 (JUN), interleukin 6 (IL6), epidermal growth factor receptor (EGFR), and tumor necrosis factor (TNF). Pathway enrichment analysis highlighted pathways in cancer, lipid and atherosclerosis, chemical carcinogenesis-receptor activation, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, MAPK signaling pathway, and small cell lung cancer as closely related to the therapeutic effects of Li's Jiegu San on fractures. **Conclusion:** This study provides a preliminary basis for understanding the mechanism of Li's Jiegu San in treating fractures through network pharmacology analysis offering valuable insights for its clinical application.

## Keywords

Li's Jiegu San, Fractures, Network Pharmacology

Copyright © 2024 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

骨折是指由于多种原因导致骨的完整性或连续性遭到破坏的一种疾病，临床上主要表现为局部疼痛、肿胀、发热、出血等症状，特有体征包括畸形、活动障碍等。目前临床上治疗骨折主要采取手术治疗或保守治疗，但骨折的愈合时间比较长，尤其是特定部位的骨折还会导致患者长时间卧床，容易出现压疮和血栓等并发症，给患者造成更大的痛苦[1]。因此探究有效地促进骨折愈合，减少骨折并发症的手段具有重要意义。中医药治疗骨折有着悠久的历史，并且发挥着巨大的作用。李氏接骨散是呼和浩特市名老中医李波教授祖传经验方，由乳香、没药、自然铜、续断、骨碎补、鹿茸、红花等中药组成。经过近百年临床应用，对骨折及损伤类疾病疗效确切，很受当地老百姓信任，但其从现代医学的角度促进骨折愈合的机制尚未明确。因此，本研究首先基于网络药理学，对李氏接骨散治疗骨折进行初步的网络验证，为下一步实验提供参考。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 李氏接骨散化学成分及靶点收集

李氏接骨散由乳香、没药、续断、骨碎补、鹿茸、红花、自然铜等药物组成。采用 TCMSP (<https://tcmsp-e.com/tcmspsearch.php>) 数据库[2]检索以上中药的活性组成成分, 因鹿茸和自然铜等动物和矿物类中药未被 TCMSP 数据库收录, 因此通过 BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>) 数据库[3]进行检索, 并通过文献查漏补缺后, 将鹿茸和自然铜的中药活性成分输入 TCMSP 数据库中进行再次检索, 最后以口服生物利用度(Oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$  以及类药性(Drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$  为限定条件对所有活性成分进行筛选[4] [5], 并将获得的成分靶点分别导入 Uniport 数据库[6] (<https://www.uniprot.org/>), 对靶点名称进行标准化处理。

### 2.2. 骨折靶点的获取

疾病靶点: 骨折疾病靶点的预测来自 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库[7]、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>) 数据库[8]、OMIM (<https://www.omim.org/>) 数据库[9] 和 NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库[10]等。以“fracture”为关键词进行检索, 检索日截至 2022.12.25。以 GeneCards 数据库的疾病靶点为主, 其余数据库进行相关靶点的补充, 并使用将结果取交集获得与骨折疾病相关的最终靶点。

### 2.3. 李氏接骨散 - 骨折交集靶点

将所获得的李氏接骨散的药物靶点和骨折的疾病靶点导入 Venny 2.1.0 网站(<https://bioinformatics.csic.es/tools/venny/Index.html>)进行匹配获得交集, 并绘成韦恩(Venn)图, 此交集部分为李氏接骨散治疗骨折的相关靶点。

### 2.4. 蛋白相互作用网络(PPI)的构建

将李氏接骨散治疗骨折的靶点基因导入 String (<http://string-db.org/>) 数据库[11], 在 String 的选项设置中分别选择“Homo sapiens”和“high confidence (>0.700)”, 并将游离节点隐藏后得到初步 PPI 网络; 将靶点间互作的网络关系信息导出为“TSV”文件, 然后导入 Cytoscape 3.9.1 (<http://www.cytoscape.org>) 计算网络拓扑参数, 根据 degree、betweenness、closeness 和平均最短路径筛选核心靶点。将核心靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件中, 根据 Degree 值对靶点图形大小以及颜色深浅进行美化调节, 图形越大颜色越深代表该靶点重要程度越大。

### 2.5. 李氏接骨散 - 活性成分 - 靶点 - 疾病网络的构建

将上述步骤获得的中药有效成分以及关联靶点整理成“Network”和“Type”两个 EXCEL 文件, 并将数据导入 Cytoscape 3.9.1, 建立“李氏接骨散 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”可视化网络[12] [13]。

### 2.6. GO 功能富集和 KEGG 通路富集分析

将李氏接骨散治疗骨折的相关靶点输入 Metascape (<https://metascape.org>) 数据库[14]进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能富集和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路分析。设定物种为“Homo sapiens”, 以  $P < 0.05$  为筛选条件, 得到李氏接骨散治疗骨折的 GO 功能注释以及 KEGG 通路分析的结果, 并将其结果进行可视化处理。

### 3. 结果

#### 3.1. 李氏接骨散药物相关靶点的筛选

将乳香、没药、续断、骨碎补、红花、鹿茸、自然铜分别引入 TCMSp 数据库，筛选后乳香共有 8 个活性成分，没药共有 45 个活性成分，续断共有 8 个活性成分，骨碎补共有 18 个活性成分，红花共有 22 个活性成分。鹿茸、自然铜运用 BATMAN-TCM 结合文献检索后，鹿茸共有 20 个活性成分，自然铜有 1 个活性成分。通过 Uniprot 数据库将靶点蛋白进行基因标准化处理后，去掉重复值共得到 514 个李氏接骨散作用靶点。

#### 3.2. 李氏接骨散 - 骨折共同靶基因网络分析

应用 GeneCard 等数据库，共获得骨折疾病的相关基因靶点 5264 个 (Score GDA  $\geq 0.95$ )。将李氏接骨散作用靶点 514 个和骨折疾病相关靶点 5264 个导入 Venny 2.1.0 中，取两者交集共得到李氏接骨散治疗骨折的关键靶点 306 个，见图 1。

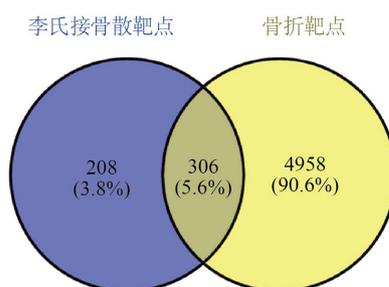


Figure 1. Diagram of Li's Jiegu San drug targets and fracture targets

图 1. 李氏接骨散药物靶点与骨折靶点 Venny 图

#### 3.3. PPI 网络分析

于 String 数据库中输入 306 个李氏接骨散 - 骨折共同靶基因，构建 PPI 网络，设置筛选条件并且删除孤立节点后获得 279 个节点，线 2173 条，代表 122 个活性成分治疗疾病的靶点和 306 个蛋白互作关系。将结果导入 Cytoscape 3.9.1 软件中，利用 Cyto NCA 插件计算各节点的度值和介数的中位数，以  $\geq$  度值中位数对靶点进行多次筛选，共获得关键靶基因 44 个：肿瘤蛋白 p53 (TP53)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 AKT (AKT1)、激活蛋白 1 (JUN)、白介素 6 (IL6)、表皮生长因子受体 (EGFR)、肿瘤坏死因子 (TNF) 等。将核心靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件中，根据 Degree 值对靶点图形大小以及颜色深浅进行美化调节，图形越大颜色越深代表该靶点重要程度越大，见图 2。

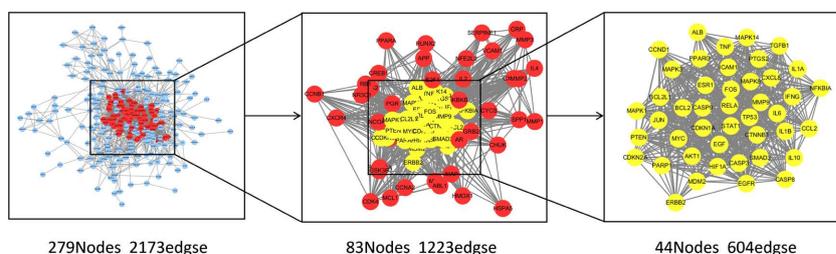


Figure 2. Li's Jiegu San-fracture common targets PPI network diagram

图 2. 李氏接骨散 - 骨折共靶点 PPI 图

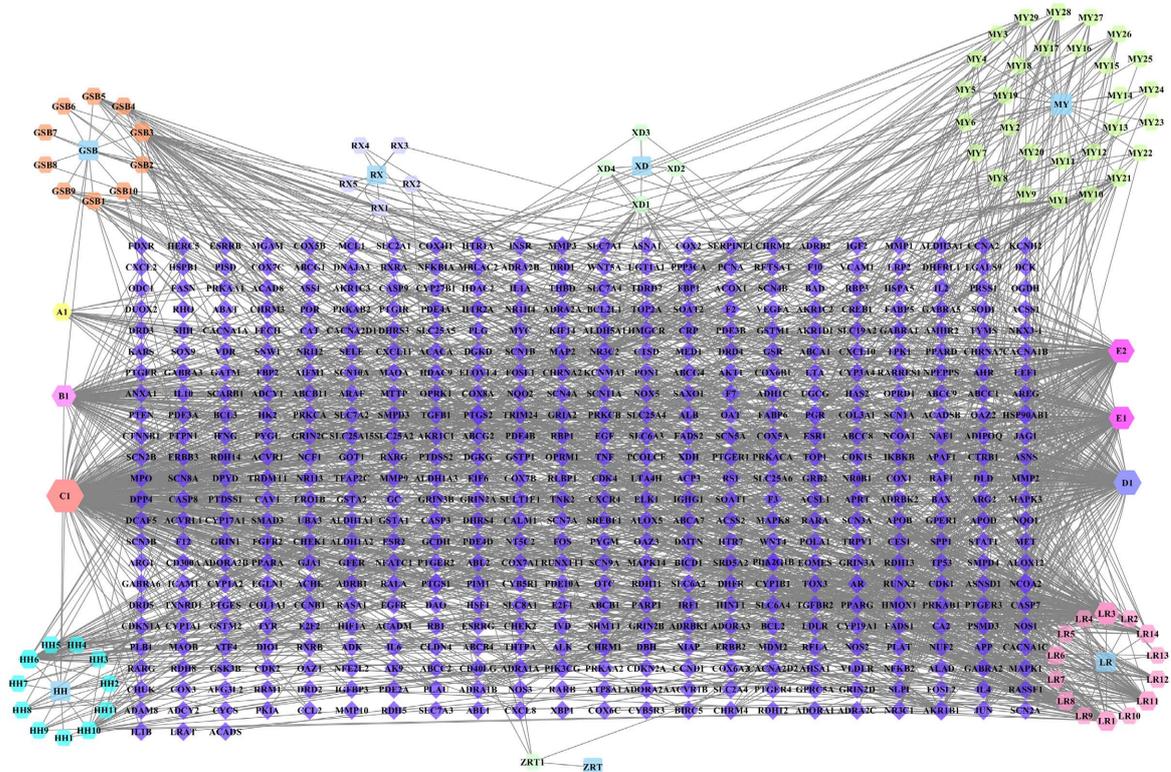
### 3.4. 李氏接骨散 - 活性成分 - 靶点 - 疾病网络分析

通过 Excel 对照李氏接骨散各味中药的有效活性成分, 发现“没药和骨碎补”共有成分 3 个, “没药和红花”共有成分 3 个, “没药和续断”共有成分 1 个, “骨碎补和红花”共有成分 4 个, “骨碎补和续断”共有成分 1 个, “没药、骨碎补、红花”共有成分 2 个, 没药、红花、续断、骨碎补共有成分 1 个, 按权重排序前五依次为槲皮素(Quercetin)、木犀草素(Luteolin)、 $\beta$ -谷甾醇( $\beta$ -sitosterol)、山柰酚(Kaempferol)、豆甾醇(Stigmasterol), 见表 1。依据所收集的李氏接骨散对应的靶点, 绘制“李氏接骨散 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”网络分析, 并用不同颜色区分不同中药的活性成分, 见图 3。

Table 1. Top 5 effective active ingredients in Li's Jiegu San (Ranked by weight)

表 1. 李氏接骨散中药共有有效活性成分前 5 (按权重排)

编号	药物	编码	活性成分	OB (%)	DL
C1	没药、红花	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
E1	骨碎补、红花	MOL000006	luteolin	36.16	0.25
D1	没药、红花、续断、骨碎补	MOL000358	$\beta$ -sitosterol	36.91	0.75
E2	骨碎补、红花	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
B1	没药、骨碎补、红花	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76



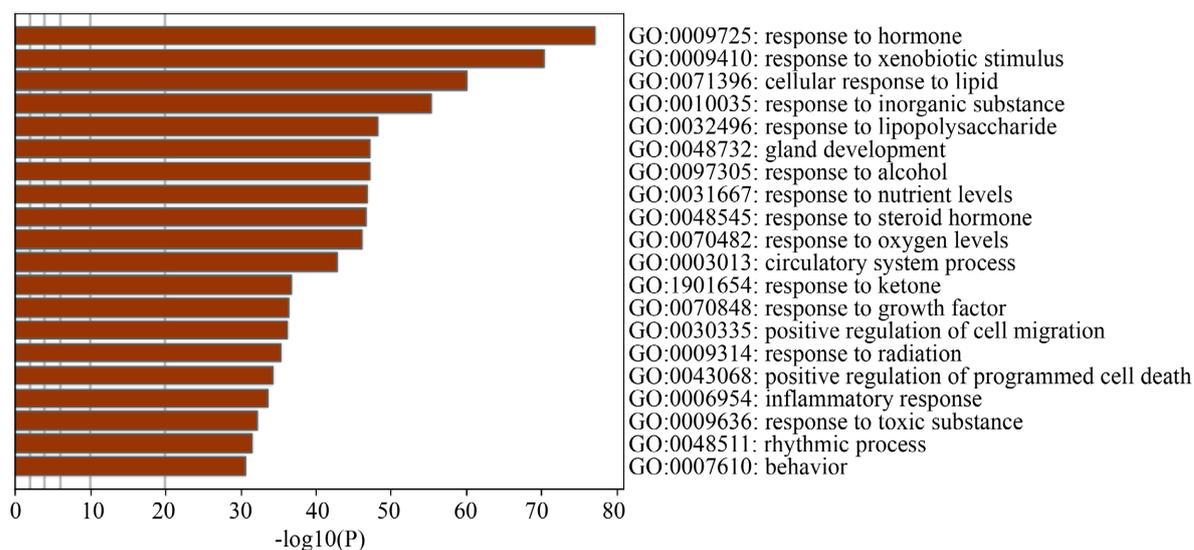
注: 图中菱形代表靶点, 正六边形代表活性成分, 圆形代表单味中药; 图标的大小与颜色的深浅代表该成分的重要程度。图标越大颜色越深表示该成分权重越重, 反之越小。B1 代表活性成分豆甾醇, C1 代表活性成分槲皮素, D1 代表活性成分  $\beta$ -谷甾醇, E1 代表活性成分木犀草素, E2 代表活性成分山柰酚。

Figure 3. Li's Jiegu San-active ingredients-targets-diseases network diagram

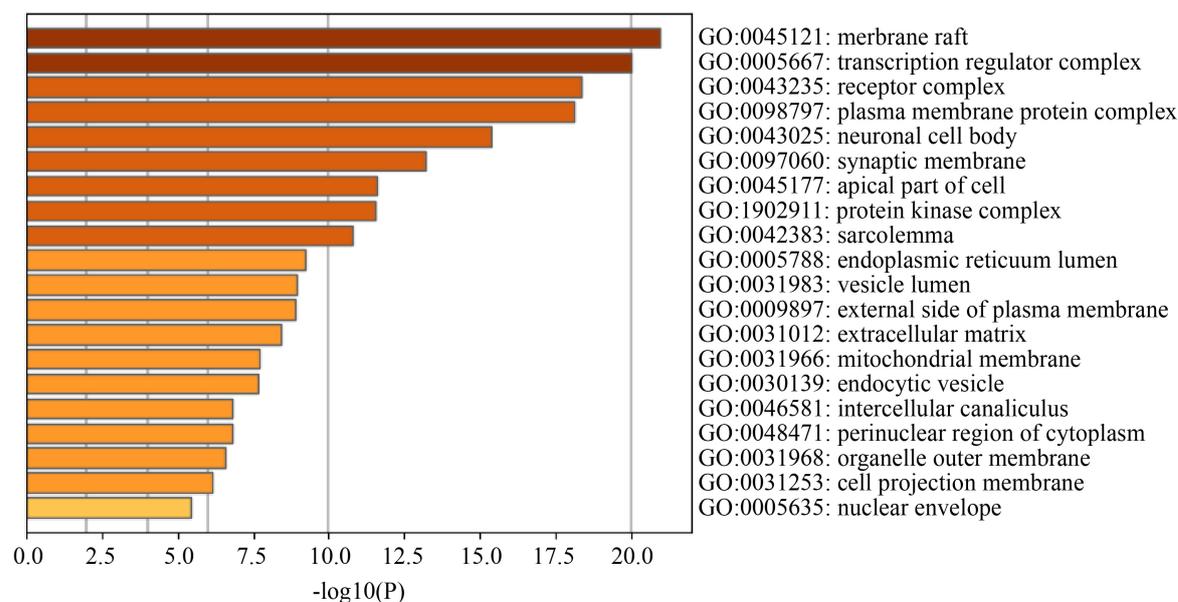
图 3. 李氏接骨散 - 活性成分 - 靶点 - 疾病网络图

### 3.5. GO 富集分析

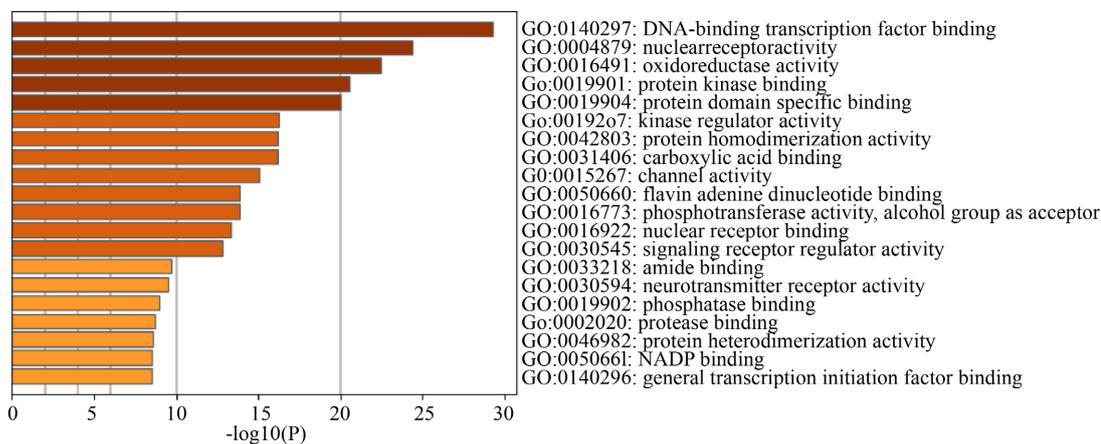
应用 Metascape 数据库将 306 个交集靶基因进行 GO 功能富集, 共得到生物过程(biological process, BP) 1126 个、分子功能(molecular function, MF) 227 个及细胞组分(cellular component, CC) 134 个, 其中 BP 主要涉及应激反应(response to hormone)、应外源刺激反应(response to xenobiotic stimulus)、细胞对脂质反应(cellular response to lipid)等, 见图 4(a); MF 主要涉及 DNA 结合转录因子结合(DNA-binding transcription factor binding)、信核受体活性(nuclear receptor activity)、氧化还原酶活性(oxidoreductase activity)等, 见图 4(b); CC 主要涉及细胞膜上的膜筏(membrane raft)、转录调节复合体(transcription regulator complex)、受体复合物(receptor complex)等, 见图 4(c)。



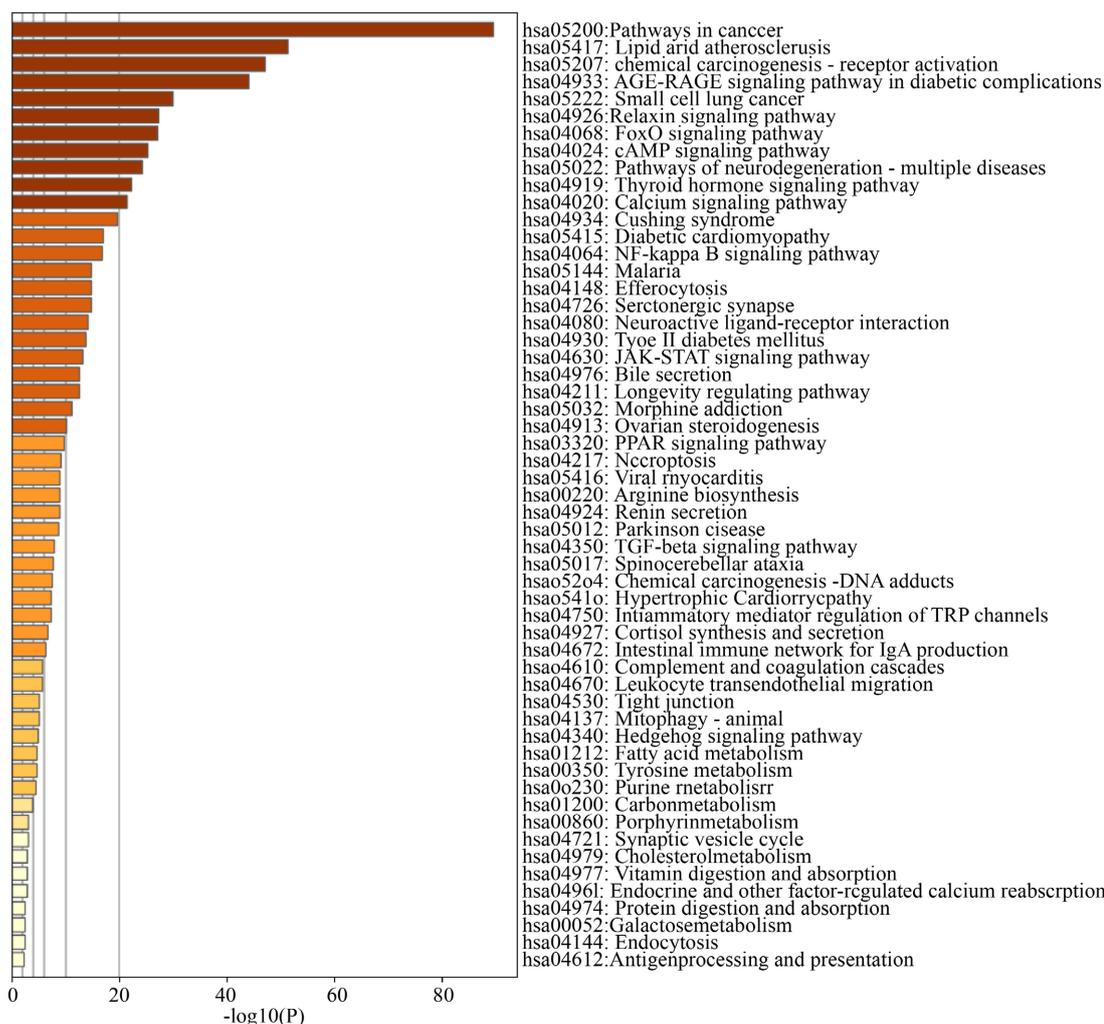
(a)



(b)



(c)



(d)

注：使用按照  $P$  值排序将排名前 20 的富集分析结果绘制出柱状图，颜色对应  $P$  值大小。(a)为 GO BP 富集图，(b)为 GO MF 富集图，(c)为 GO CC 富集图，(d)为 KEGG 信号通路富集图。

Figure 4. Enriched pathway diagram  
图 4. 富集通路图

### 3.6. KEGG 信号通路富集分析

将 306 个交集靶基因通过 Metascape 数据库进行 KEGG 富集分析, 共获 200 条信号通路。富集结果显示排名较前的通路包括癌症中的通路(Pathways in cancer)、血脂与动脉粥样硬化(Lipid and atherosclerosis)、化学致癌作用 - 受体活化(Chemical carcinogenesis-receptor activation)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、MAPK 信号通路(MAPK signaling pathway)、小细胞肺癌(Small cell lung cancer)等, 见图 4(d)。

## 4. 讨论

李氏接骨散是呼和浩特市名老中医李波教授祖传经验方, 由乳香、没药、自然铜、续断、骨碎补、鹿茸、红花等中药组成。经过近百年临床应用, 对骨折及损伤类疾病疗效确切, 很受当地老百姓信任。方中红花、乳香、没药重在活血化瘀, 行气止痛, 对骨折早期愈合具有很好的疗效; 自然铜、续断、骨碎补具有接骨续筋作用, 促进骨折中期愈合; 骨折后期肝肾亏损, 方中鹿茸具有补肾作用, 肾主骨生髓, 补益先天。方中诸药合用共凑活血化瘀、接骨续筋, 补益肝肾之功, 从骨折愈合的三个不同时期共同促进骨折愈合[15]。

在药物活性成分方面, 在组成李氏接骨散的组成中药中, 各自交集的活性成分槲皮素、木犀草素、 $\beta$ -谷甾醇、山柰酚、豆甾醇等在李氏接骨散众多有效成分中占据重要地位, 并可能是在治疗骨折疾病中的主要成分, 将作为日后关注的重点。

研究表明, 槲皮素能调控骨髓间充质干细胞和抑制破骨细胞数量, 促进与骨形成、抑制骨吸收相关的信号通路, 以及雌激素信号途径来改善骨质疏松[16]。 $\beta$ -谷甾醇具有抗炎、抗氧化、调节胆固醇和类雌激素效应等多种功效[17][18], 能够上调  $\beta$ -catenin 信号通路, 增强成骨分化, 促进机体骨形成[19]。木犀草素的药理活性较多, 能够抗炎、抗氧化和抗癌等功效, 可调控骨保护素, 通过激活 PI3K/Akt 信号通路来增强骨折断端的血管新生和骨修复功能[20][21]。山柰酚的药理作用包括抗炎、抗氧化、抗菌、抗癌、保护心脏、神经保护、抗糖尿病雌激素/抗雌激素、抗焦虑、镇痛和抗过敏等, 能通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路增加小鼠原成骨细胞的活力、增殖, 起到促进成骨作用[16]。豆甾醇具有抗炎、抗氧化、抗癌等多种药理作用, 是通过多途径、多靶点作用于人体。但由于相关研究还处于起步阶段, 其具体作用机制尚未明确[22]。

通过网络药理学我们对李氏接骨散的作用机理有了初步的认识, KEGG 富集结果中与癌症相关的富集结果占据了主要部分, AGE-RAGE、MAPK 等多数信号通路与炎症的发生发展以及治疗密切相关, 进一步验证了骨折愈合是一个非常复杂的过程, 涉及多分子、多通路。TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路虽然排名稍后但其和骨痂的形成、骨骼的修复与发育等过程密不可分, 是骨折愈合中的经典信号通路, 在骨折愈合中起到非常重要的作用。因此, 我们选择了和骨折愈合相关性较强的经典信号通路 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路, 并进行后续的研究。

## 参考文献

- [1] 曹立梅. 风险护理在女性脊柱骨折患者围手术期护理中的应用[J]. 妇儿健康导刊, 2024, 3(14): 113-116.
- [2] Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., et al. (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, 6, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [3] Kong, X., Liu, C., Zhang, Z., Cheng, M., Mei, Z., Li, X., et al. (2023) BATMAN-TCM 2.0: An Enhanced Integrative Database for Known and Predicted Interactions between Traditional Chinese Medicine Ingredients and Target Proteins. *Nucleic Acids Research*, 52, D1110-D1120. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad926>

- [4] Xu, X., Zhang, W., Huang, C., Li, Y., Yu, H., Wang, Y., *et al.* (2012) A Novel Chemometric Method for the Prediction of Human Oral Bioavailability. *International Journal of Molecular Sciences*, **13**, 6964-6982. <https://doi.org/10.3390/ijms13066964>
- [5] 孔庆雅. 类药性质研究: 药物关键理化性质和结构的统计与分析[D]: [硕士学位论文]. 上海: 华东理工大学, 2015.
- [6] Bateman, A., Martin, M.-J., Orchard, S., *et al.* (2023) UniProt: The Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Research*, **51**, D523-D531.
- [7] Rappaport, N., Fishilevich, S., Nudel, R., Twik, M., Belinky, F., Plaschkes, I., *et al.* (2017) Rational Confederation of Genes and Diseases: NGS Interpretation via Genecards, Malacards and Varelect. *BioMedical Engineering Online*, **16**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s12938-017-0359-2>
- [8] Piñero, J., Ramírez-Angueta, J.M., Saüch-Pitarch, J., Ronzano, F., Centeno, E., Sanz, F., *et al.* (2019) The Disgenet Knowledge Platform for Disease Genomics: 2019 Update. *Nucleic Acids Research*, **48**, D845-D855. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1021>
- [9] Amberger, J.S., Bocchini, C.A., Scott, A.F. and Hamosh, A. (2018) Omim.org: Leveraging Knowledge across Phenotype-Gene Relationships. *Nucleic Acids Research*, **47**, D1038-D1043. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1151>
- [10] Sharma, S., Ciuffo, S., Starchenko, E., Darji, D., Chlumsky, L., Karsch-Mizrachi, I., *et al.* (2019) The NCBI Biocollections Database. *Database*, **2019**, baz057. <https://doi.org/10.1093/database/baz057>
- [11] Szklarczyk, D., Gable, A.L., Nastou, K.C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., *et al.* (2020) The STRING Database in 2021: Customizable Protein-Protein Networks, and Functional Characterization of User-Uploaded Gene/Measurement Sets. *Nucleic Acids Research*, **49**, D605-D612. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1074>
- [12] Lotia, S., Montojo, J., Dong, Y., Bader, G.D. and Pico, A.R. (2013) Cytoscape App Store. *Bioinformatics*, **29**, 1350-1351. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt138>
- [13] Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N.S., Wang, J.T., Ramage, D., *et al.* (2003) Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Research*, **13**, 2498-2504. <https://doi.org/10.1101/gr.1239303>
- [14] Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., Chang, M., Khodabakhshi, A.H., Tanaseichuk, O., *et al.* (2019) Metascape Provides a Biologist-Oriented Resource for the Analysis of Systems-Level Datasets. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1523. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6>
- [15] 张宇. 丝线内固定荷包式缝合治疗髌骨骨折的临床应用[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2009.
- [16] Calderon-Montano, J.M., Burgos-Moron, E., Perez-Guerrero, C. and Lopez-Lazaro, M. (2011) A Review on the Dietary Flavonoid Kaempferol. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **11**, 298-344. <https://doi.org/10.2174/138955711795305335>
- [17] Wang, R., Zeng, M., Zhang, B., Zhang, Q., Jia, J., Cao, B., *et al.* (2022)  $\beta$ -sitosterol Inhibits Ovalbumin-Induced Asthma-Related Inflammation by Regulating Dendritic Cells. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **44**, 1013-1021. <https://doi.org/10.1080/08923973.2022.2102990>
- [18] Hah, Y., Lee, W.K., Lee, S., Kim, E.J., Lee, J.H., Lee, S., *et al.* (2022) B-Sitosterol Attenuates Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy via Regulating Foxo1-Dependent Signaling in C2C12 Cell and Mice Model. *Nutrients*, **14**, Article 2894. <https://doi.org/10.3390/nu14142894>
- [19] 姜耘宙, 汪正明, 王瑞, 等.  $\beta$ -谷甾醇改善绝经后骨质疏松的实验研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2024, 48(2): 131-137+146.
- [20] 汤胜尧, 胡珉华, 周若愚, 等. 木犀草素对骨缺损成骨修复的作用及机制研究[J]. 中国药房, 2023, 34(7): 807-813.
- [21] 王知刚, 胡聪, 张波. 木犀草素调控 OPG 对牙周炎大鼠干预效果及作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(24): 6025-6028.
- [22] 周志远, 卢群, 刘洋, 等. 豆甾醇的研究及开发进展[J]. 中国当代医药, 2015, 22(24): 15-17.