

· 基础研究 ·

基于网络药理学方法分析当归 - 川芎药对 治疗骨关节炎的潜在靶点和机制

葛海雅¹, 鄢来军¹, 张燕², 耿秋东¹, 黄泽灵¹, 李楠¹

(1. 福建中医药大学中医学院, 福建 福州 350122;

2. 中医骨伤及运动康复教育部重点实验室, 福建 福州 350122)

摘要 目的:探讨当归 - 川芎药对治疗骨关节炎(osteoarthritis, OA)的作用靶点和机制。方法:通过中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)检索、筛选当归和川芎的活性成分及作用靶点。在 GeneCards 数据库检索 OA 的相关基因,通过 R 软件与当归、川芎的作用靶点相交叠,筛选当归 - 川芎药对治疗 OA 的关键靶点。分别利用 Cytoscape 软件和 STRING 数据库构建药物 - 成分 - 靶点 - 疾病网络和关键靶点蛋白相互作用网络。最后利用 R 软件进行关键靶点基因 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析。结果:共筛选出当归 - 川芎药对的 9 个活性成分及对应的 29 个关键靶点。建立的药物 - 成分 - 靶点 - 疾病网络共包含 36 个节点、71 条边,当归的 2 个活性成分对应 15 个靶点,川芎的 7 个活性成分对应 14 个靶点。建立的靶点蛋白相互作用网络包含 25 个节点、102 条边,其中的关键靶点蛋白包括半胱氨酸蛋白酶 3(caspase 3, CASP3)、JUN、雌激素受体 1(estrogen receptor alpha, ESR1)、前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin - endoperoxide synthase 2, PTGS2)、丝裂原活化蛋白激酶 14(mitogen - activated protein kinase 14, MAPK14)。GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析显示,当归 - 川芎药对治疗 OA 关键靶点基因的生物学过程和功能主要集中在核受体功能、转录因子活性、类固醇激素受体活性、固醇类激素结合、细胞凋亡等,相关的信号通路主要包括 Apoptosis - multiple species 信号通路、白细胞介素 17 信号通路、血管内皮生长因子信号通路、p53 信号通路等。结论:当归 - 川芎药对治疗 OA 具有多成分 - 多靶点 - 多途径的特点,可能通过 CASP3、JUN、ESR1、PTGS2、MAPK14 等靶点及 Apoptosis - multiple species、白细胞介素 17、血管内皮生长因子、p53 等信号通路发挥治疗作用。

关键词 骨关节炎;当归;川芎;药对;网络药理学

Analysis of potential targets and mechanism of Danggui - Chuanxiong herb pair for treatment of osteoarthritis using network pharmacology approach

GE Haiya¹, YAN Laijun¹, ZHANG Yan², GENG Qiudong¹, HUANG Zeling¹, LI Nan¹

1. College of Traditional Chinese Medicine of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian, China

2. Key Laboratory of Orthopedics & Traumatology and Rehabilitation of Traditional Chinese Medicine of Ministry of Education, Fuzhou 350122, Fujian, China

ABSTRACT **Objective:** To explore the action targets and mechanism of Danggui - Chuanxiong (DG - CX) herb pair for treatment of osteoarthritis (OA). **Methods:** The active ingredients and action targets of Danggui and Chuanxiong were screened by retrieving Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). The OA - related genes were searched out from GeneCards databases, and the key targets of DG - CX herb pair for treatment of OA were selected out through overlapping OA - related genes with action targets of Danggui and Chuanxiong respectively using R software. The drug - ingredient - target - disease network was built by using Cytoscape software, and the network of interaction between key target proteins was built by using STRING database. GO function and KEGG pathway enrichment analysis were performed on key target proteins respectively by using R software. **Results:** Nine active ingredients and 29 corresponding key targets of DG - CX herb pair were selected out. The drug - ingredient - target - disease network diagram consists of 36 nodes and 71 edges in total, in which the 2 active ingredients of Danggui corresponded to 15 targets and the 7 active ingredients of Chuanxiong corresponded to 14 targets. The network of interaction between target proteins consists of 25 nodes and 102 edges in total, in

基金项目:福建省自然科学基金资助项目(2019J01349)

通讯作者:李楠 E-mail:mr.linan@126.com

which the key target proteins included caspase 3 (CASP3), JUN, estrogen receptor alpha (ESR1), prostaglandin - endoperoxide synthase 2 (PTGS2) and mitogen - activated protein kinase 14 (MAPK14). The results of GO function and KEGG pathway enrichment analysis demonstrated that the biological processes and functions of key target genes of DG - CX herb pair for treatment of OA were mainly concentrated in nuclear receptor function, transcription factor activity, steroid hormone receptor activity, steroid hormone bind and cell apoptosis; and the related signal pathways consisted of apoptosis - multiple species signal pathway, interleukin - 17 (IL - 17) signal pathway, vascular endothelial growth factor (VEGF) signal pathway and p53 signal pathway. **Conclusion:** The DG - CX herb pair has the characteristics of multiple ingredients, multiple targets and multiple pathways in treatment of OA, and it may produce the therapeutic effects through the targets including CASP3, JUN, ESR1, PTGS2 and MAPK14 and the signal pathways including Apoptosis - multiple species, IL - 17, VEGF and p53 signal pathway.

Keywords osteoarthritis; angelica sinensis; ligusticum chuanxiong; paired drugs; network pharmacology

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 属于中医学“痹证”范畴^[1]。南少林骨伤流派认为, 老年 OA 患者素体肝肾亏虚, 易感风寒湿邪; 寒湿侵络, 留滞于关节, 阻遏气机, 导致患者体内气机升降失调, 阳气不布, 肌肤麻木; 气血运行不畅, 致骨节酸痛。故在临床治疗早中期关节疼痛肿胀的 OA 时, 常以活血化瘀、补益气血、祛风除湿等方法治其标, 当归 - 川芎是其中的常用药对。

当归 - 川芎药对源于晚唐蔺道人的《仙授理伤续断秘方》治疗外伤瘀血作痛之主方四物汤, 具有补血和血之功。此外, 该药对还出现在独活寄生汤、补阳还五汤等广泛运用于骨伤科疾病的经方中^[2]。当归 - 川芎药对具有良好的活血化瘀作用^[3]。当归味辛、甘, 性温, 归肝、心、脾经, 功能补血活血、调经、润肠通便; 川芎味辛、性温, 归肝、胆经, 功能行气活血。当归侧重于养血活血, 而川芎侧重于行血散血, 两药同用, 则养血和血、活血祛瘀之功更甚。此外, 当归、川芎润燥相宜, 川芎之辛燥可解当归之腻, 当归之润可防川芎之燥, 两者相配祛瘀而不伤气, 养血而不滞血^[4]。为进一步探讨南少林骨伤流派治疗 OA 的遣方用药规律, 本研究通过网络药理学方法研究了当归 - 川芎药对治疗 OA 的作用靶点和机制, 现总结报告如下。

1 材料与方法

1.1 当归 - 川芎药对活性成分及作用靶点筛选 在中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) 中, 分别以“当归”“川芎”为检索词进行检索。点击“Ingredients”检索 2 味药物的活性成分, 并按照口服生物利用度 > 30% 和类药性 > 0.18 进行筛选; 点击“Related Targets”检索 2 味药物的作用靶点。将检索到的所有作用靶点信息导入 Perl 软件, 经筛选、转换后获得其中具有 gene symbol 名称的靶点并记录。

1.2 当归 - 川芎药对治疗 OA 关键靶点筛选 以“osteoarthritis”为检索词, 在 GeneCard 数据库检索 OA 相关基因。利用 R 软件 (v3.6.1) 上加载的“VennDiagram”程序包, 将筛选出的当归和川芎作用靶点与全部 OA 相关基因进行交叠, 获得当归 - 川芎药对治疗 OA 的关键靶点。

1.3 药物 - 成分 - 靶点 - 疾病网络构建及分析 利用 Perl 软件将筛选出的关键靶点和药物活性成分信息编辑成“药物 - 成分”“成分 - 靶点”“疾病 - 靶点”关系文件和属性文件, 导入 Cytoscape 软件 (v3.6.1), 构建“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络。节点为当归、川芎、药物活性成分、关键靶点及 OA, 边为当归、川芎与对应活性成分、活性成分与靶点、OA 与靶点的相互作用关系。

1.4 关键靶点蛋白相互作用网络构建及分析 将筛选出的关键靶点基因名称输入 STRING 数据库, 将蛋白种类设置为“Homo Sapiens”、蛋白相互作用阈值设为“medium confidence”, 选择中等置信度 0.4, 其余参数保持默认设置, 导出蛋白与蛋白相互作用网络图。将导出的 TSV 格式数据导入 R 软件, 绘制关键靶点基因条形图。

1.5 关键靶点基因功能和通路富集分析 应用 R 软件上加载的“org. Hs. eg. db”程序包, 将当归 - 川芎药对治疗 OA 的关键靶点基因名称 (symbol) 转换成对应的 Entrez ID。再利用加载的“DOSE”和“clusterProfiler”程序包进行关键靶点基因 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析, 设置条件 $P < 0.05$ 、 $Q < 0.05$ 。

2 结果

2.1 当归 - 川芎药对活性成分及作用靶点筛选结果 在 TCMSP 数据库检索、筛选后共得到当归 - 川芎药对的 9 个活性成分, 其中当归 2 个、川芎 7 个 (表 1); 共获得当归 - 川芎药对的 61 个作用靶点, 其中当归 40 个、川芎 21 个。

表 1 当归和川芎的活性成分

中药	分子编号	分子名称		口服生物利用度	类药性
		英文名称	中文名称		
当归	MOL000358	beta - sitosterol	β - 谷甾醇	36.91%	0.75
	MOL000449	stigmasterol	豆甾醇	43.83%	0.76
川芎	MOL001494	mandenol		42.00%	0.19
	MOL002135	myricanone		40.60%	0.51
	MOL002140	perlolyrine	黑麦碱	65.95%	0.27
	MOL002151	senkyunone	洋川芎醌	47.66%	0.24
	MOL002157	wallichilide	川芎萜呋内酯	42.31%	0.71
	MOL000359	sitosterol	谷甾醇	36.91%	0.75
	MOL000433	FA	富马酸	68.96%	0.71

分子编号为活性成分分子在中药系统药理学数据库与分析平台中的编号

2.2 当归 - 川芎药对治疗 OA 关键靶点筛选结果

在 GeneCards 数据库共检索到 2854 个 OA 相关基因。通过 Perl 软件最终筛选出 29 个关键靶点,其中当归和 OA 共同靶点 15 个,川芎和 OA 共同靶点 14 个(图 1)。

2.3 药物 - 成分 - 靶点 - 疾病网络分析结果

建立的药物 - 成分 - 靶点 - 疾病网络共包含 36 个节点、71 条边。当归的 2 个活性成分 β - 谷甾醇和豆甾醇对应的靶点有 15 个,川芎的 7 个活性成分 mandenol、myricanone、黑麦碱、洋川芎醌、川芎萜呋内酯、谷甾醇、富马酸对应的靶点有 14 个(图 2)。

2.4 关键靶点蛋白相互作用网络分析结果

建立的靶点蛋白相互作用网络包含 25 个节点、102 条边(图 3)。根据蛋白的 Degree 绘制的 25 个蛋白节点的条形图显示,排在前 5 位的靶点蛋白分别是半胱氨酸蛋白酶 3(caspase 3, CASP3)、JUN、雌激素受体 1(estrogen receptor alpha, ESR1)、前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin - endoperoxide synthase 2, PTGS2)、

丝裂原活化蛋白激酶 14(mitogen - activated protein kinase 14, MAPK14)(图 4)。

2.5 关键靶点基因功能和通路富集分析结果

GO 功能富集分析共确定 20 个与生物过程和功能相关的条目,涉及核受体功能、转录因子活性、类固醇激素受体活性、固醇类激素结合、细胞凋亡、RNA 聚合酶 II 转录因子结合、BH 结构域结合、死亡结构域结合、三磷酸腺苷酶结合、β - catenin 蛋白结合、死亡受体结合、内肽酶结合、转录激活子活性和 RNA 聚合酶 II 转录调控区序列特异性结合、RNA 聚合酶 II 基础转录因子结合、半胱氨酸类肽链内切酶活性、热休克蛋白结合、泛素蛋白连接酶结合、蛋白酶结合、泛素样蛋白连接酶结合、蛋白磷酸酶结合等(图 5)。KEGG 通路富集分析筛选出 OA 相关的信号通路,前 20 条包括 Apoptosis - multiple species 信号通路、白细胞介素(interleukin, IL) 17 信号通路、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号通路、p53 信号通路等(图 6)。

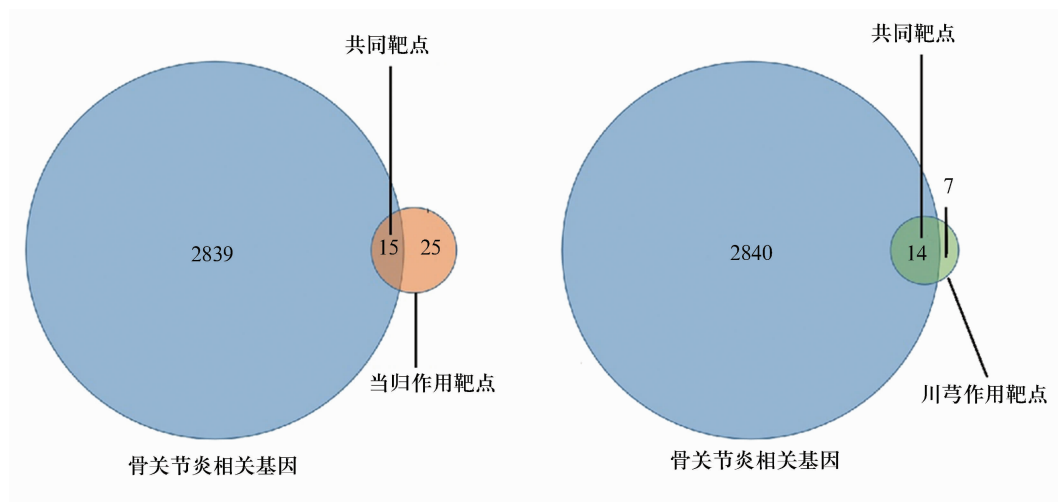
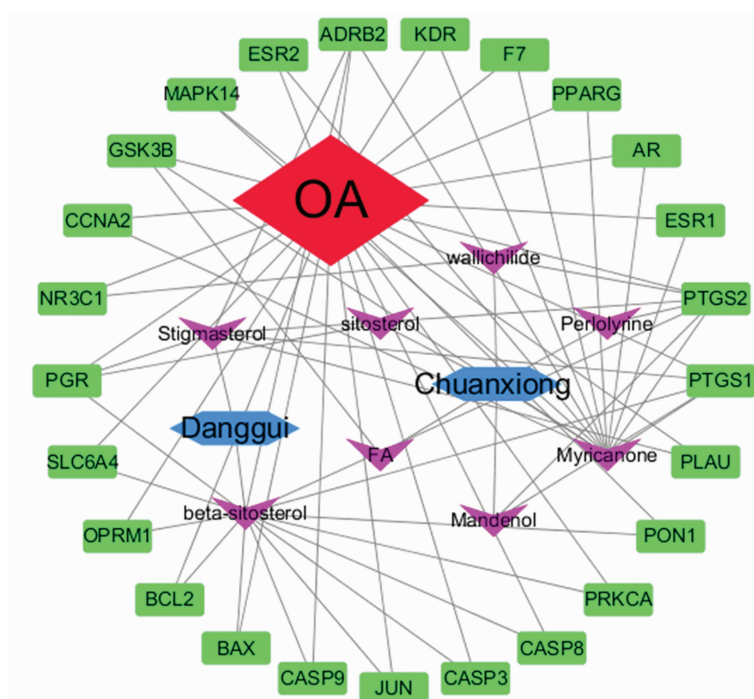
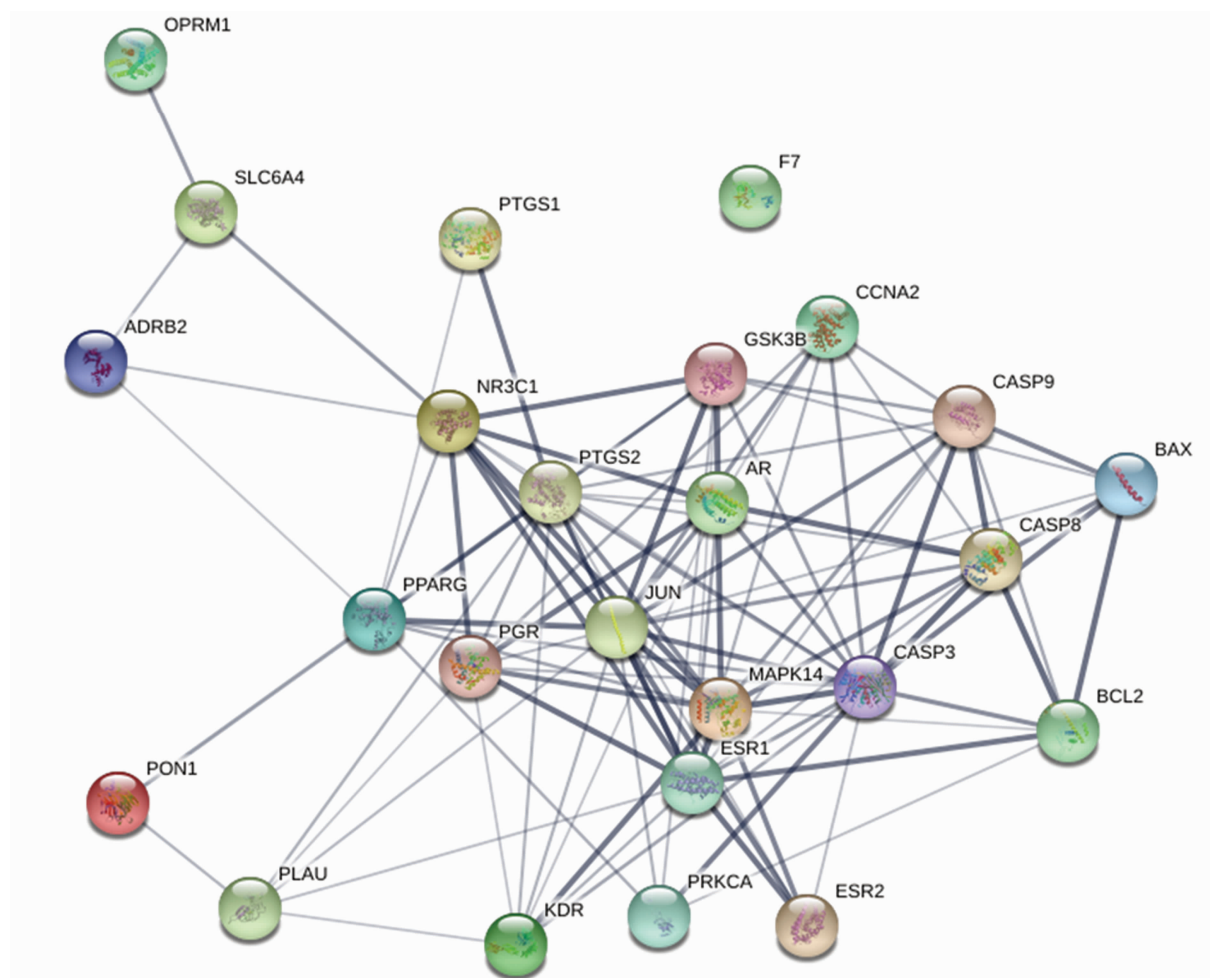


图 1 当归 - 川芎药对治疗骨关节炎关键靶点筛选 Venn 图



OA:骨关节炎;Danggui:当归;Chuanxiong:川芎;紫色箭头为当归、川芎的活性成分;绿色长方形为关键靶点;连线代表各节点间的相互关系

图2 当归-川芎药对治疗骨关节炎“药物-成分-靶点-疾病”网络图



各节点之间的连线颜色越深、线条越粗,提示靶点的度值(Degree)越大,靶点在网络中的作用越重要

图3 当归-川芎药对治疗骨关节炎关键靶点蛋白相互作用网络图

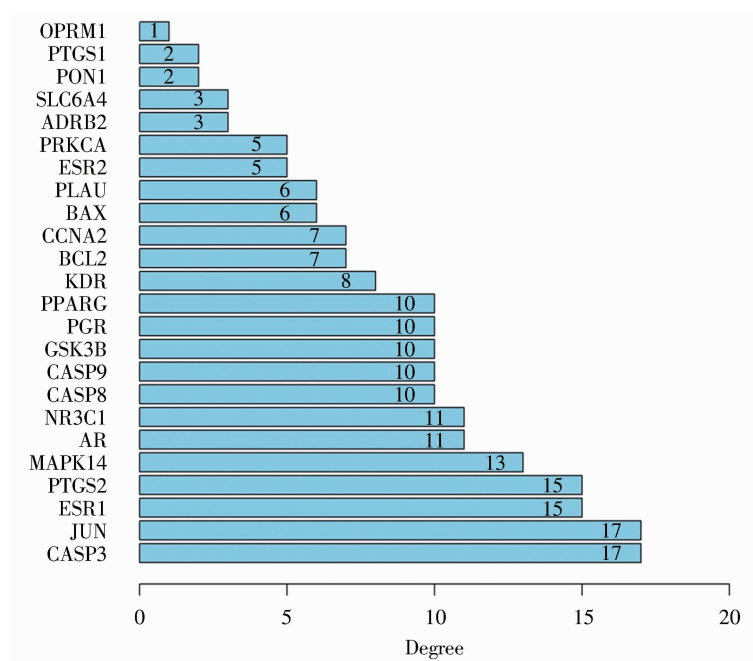


图 4 当归 - 川芎药对治疗骨关节炎关键靶点蛋白相互作用网络节点条形图

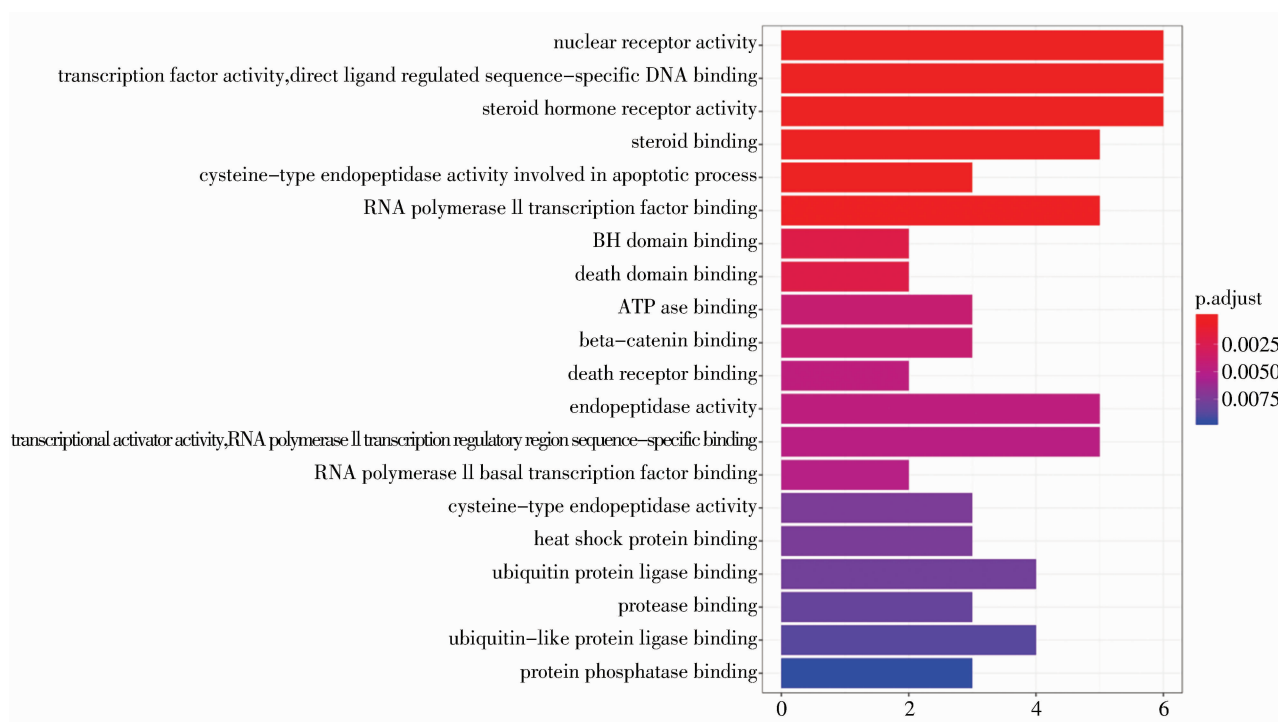


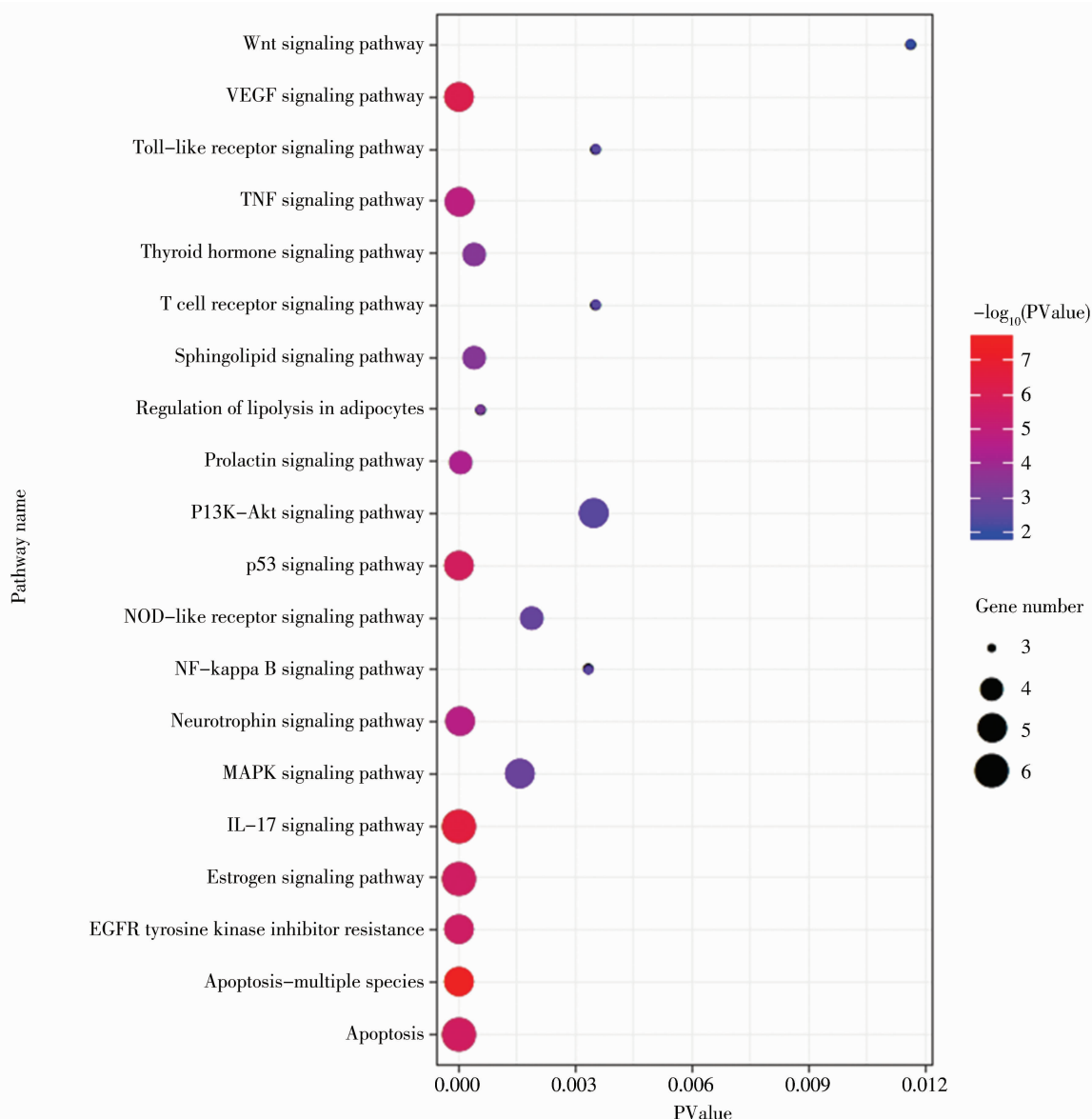
图 5 当归 - 川芎药对治疗骨关节炎的关键靶点基因 GO 功能富集分析结果

3 讨论

OA 是一种以关节软骨退化和关节周围骨质增生为主要病理表现的慢性退行性疾病,是危害老年人健康的疾病之一^[5]。中医学理论认为,老年 OA 患者素体肝肾亏虚,在此基础上,若“风寒湿三气杂至”,则外邪侵络,留滞于关节,阻遏气机,导致气血运行不畅,关节酸痛,肌肤麻木^[6]。

当归、川芎相配,既能补血以濡养肌肤,缓解肌肤

麻木,又能行气活血以减轻骨节酸痛。现代医学研究表明,当归多糖能抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator - activated receptor gamma, PPARG),减轻 H_2O_2 诱导的 OA 软骨细胞氧化应激作用^[7]。此外,当归多糖组分 -3C 还能抑制软骨细胞中 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达,减轻关节炎症反应^[8]。川芎嗪可抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa - B, NF - κ B) P65 因子磷酸化,减轻脂多糖诱导



图中圆点越大、颜色越红,提示对应的信号通路越重要

图6 当归-川芎药对治疗骨关节炎的关键靶点基因 KEGG 通路富集分析结果

的 OA 软骨细胞凋亡和炎症反应^[9];上调早期膝骨关节炎大鼠骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein 2, BMP-2) mRNA、Smad1 mRNA 水平,促进 BMP-2 及 Smad1 蛋白的表达,促进关节软骨修复^[10];调节 Sry 相关组蛋白/NF- κ B 信号通路,抑制 IL-1 β 诱导的 OA 软骨细胞炎症反应^[11]。

在本研究中,当归-川芎药对的主要活性成分有 β -谷甾醇、豆甾醇、黑麦碱、洋川芎酮、川芎萜呋内酯、富马酸等。当归和川芎中所含的谷甾醇可靶向作用于 OA 的 NF- κ B 信号通路,抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) 和环氧化合酶的产生,降低肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β 、IL-6、趋化因子 5 的表达^[12-13]。豆甾醇是当归中的活性成分,不仅能

通过阻断 NF- κ B 通路抑制损伤软骨的 MMP 类物质及炎症因子的释放,还可以缓解急慢性疼痛模型小鼠的疼痛^[14-15]。辣椒素受体 1(transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV1)受体对膝骨关节炎大鼠的机械性痛敏具有改善作用^[16],而川芎中所含的黑麦草碱可诱导人类 TRPV1 活化^[17]。Myricanone 对 OA 的治疗作用目前鲜有研究,但在药物-成分-靶点-疾病网络中,myricanone 与 ESR、PPARG 等靶点基因相关联。研究发现,晚期糖基化终末产物可通过激活蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白信号通路下调 PPARG,诱导软骨细胞自噬,减少软骨细胞凋亡^[18]。雌激素对关节软骨具有保护作用,降低 ESR 的表达会导致软骨下骨丢失,加速软骨

退变^[19]。

关键靶点蛋白相互作用网络和条形图显示, CASP3、JUN、ESR1、PTGS2、MAPK14 为网络的核心蛋白。CASP3 是与细胞凋亡相关的蛋白,在 OA 患者的软骨细胞与滑膜细胞中其表达会明显增加^[20-21]。JUN 蛋白在 OA 患者体内的表达会显著升高,抑制 B 细胞活化转录因子/JUN 的转录活性,减少 MMP 的表达,减轻 OA 小鼠的软骨细胞损伤^[22]。当 ESR1 与雌二醇靶向结合后,会抑制细胞外调节蛋白激酶信号通路活化,促进自噬,抑制软骨细胞凋亡,促进软骨细胞增殖^[23]。PTGS2、MAPK14 在软骨细胞中的高表达也被证实与 OA 的发生密切相关^[16,24]。

关键靶点基因 GO 功能富集分析结果显示,相关的生物过程和功能主要集中在核受体功能、转录因子活性、类固醇激素受体活性、固醇类激素结合、细胞凋亡、RNA 聚合酶 II 转录因子结合等方面。这些生物学过程和功能都体现在药物的活性成分调节其对应的靶点基因和信号通路的过程中。KEGG 通路富集分析筛选出的 OA 相关信号通路主要包括 Apoptosis - multiple species 信号通路、IL - 17 信号通路、VEGF 信号通路、p53 信号通路等。当软骨细胞受到损伤时, Apoptosis - multiple species 信号通路被激活,下游 CASP3 等蛋白表达增加,软骨细胞凋亡^[25]。IL - 17 是常见的炎症因子,在许多炎症性疾病中均有表达,其在 OA 患者滑膜组织中的高表达与疼痛关系密切,可能是通过与膜特异性受体 IL - 17RA 和 IL - 17RC 结合,并通过细胞内信号传导,最终作用于滑膜细胞^[26-27]。VEGF 在 OA 患者的软骨组织中的表达量会明显增加,可通过 HIF - α - VEGF 通路增加软骨细胞中 MMP - 13 和 Runt 相关转录因子 2 表达,加速软骨损伤^[28];还可通过 HIF - α - VEGF - Notch 信号通路促进 OA 软骨血管生成,加速 OA 进展^[29]。p53 虽然是一种肿瘤抑制蛋白,但其在 OA 软骨细胞损伤过程中也发挥着重要作用。研究发现,miR 363 3p 可通过 p53 信号通路靶向抑制核呼吸因子 1 表达,促进软骨细胞凋亡^[30]。

由于网络药理学是基于已有中药活性成分的数据进行分析,因此药物的很多活性成分可能未能被纳入研究。当归多糖,川芎嗪等均已被证实具有治疗 OA 的作用,但经过口服生物利用度、类药性的筛选后,均被筛除。这说明网络药理学分析的结果仍有不

足之处。此外,一些活性成分与靶点基因的相互关系是由计算机模拟得出,还有待进一步验证。

本研究的结果提示,当归 - 川芎药对治疗 OA 具有多成分 - 多靶点 - 多途径的特点,可能通过 CASP3、JUN、ESR1、PTGS2、MAPK14 等靶点及 Apoptosis - multiple species、IL - 17、VEGF、p53 等信号通路发挥治疗作用。这为今后进一步验证当归 - 川芎药对治疗 OA 的作用机制提供了新思路。

参考文献

- [1] 蒲晓东,杨艳梅. 膝关节炎中医病名再辨识[J]. 时珍国医国药,2017,28(12):2972-2973.
- [2] 周江涛,赵依娜,王庆来. 独活寄生汤口服联合玻璃酸钠关节腔注射治疗早中期膝关节炎[J]. 中医正骨,2019,31(2):17-21.
- [3] 周鸿,黄含含,张静泽,等. 川芎 - 当归药对研究进展[J]. 中成药,2015,37(1):184-188.
- [4] 李伟霞,唐于平,王欢,等. 药对研究(Ⅶ)——当归 - 川芎药对[J]. 中国中药杂志,2013,38(24):4220-4226.
- [5] 吕苏梅,张瑞丽. 中老年膝骨关节炎的流行病学研究进展[J]. 中国老年学杂志,2016,36(16):4133-4135.
- [6] 卢敏,蒋梁,段航,等. 基于瘀祛新生理论治疗膝骨关节炎的理论研究[J]. 中医正骨,2019,31(1):23-25.
- [7] ZHUANG C, WANG Y, ZHANG Y, et al. Oxidative stress in osteoarthritis and antioxidant effect of polysaccharide from angelica sinensis [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 115: 281-286.
- [8] 文印宪,秦俊,谭扬,等. 当归多糖组分 APS - 3c 软骨保护作用的体外研究[J]. 武汉大学学报(医学版),2019,40(1):1-5.
- [9] 朱海泉,刘子敏,孟祥圣,等. 川芎嗪抑制 NF - κ B P65 磷酸化对 LPS 诱导的骨关节炎软骨细胞凋亡和炎症反应的调节作用[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(2):181-185.
- [10] 谢平金,史桐雨,梁桂洪,等. 川芎嗪对膝骨性关节炎大鼠软骨 BMP - 2、Smad1 及 BMP - 2mRNA、Smad1mRNA 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2018,24(6):727-731.
- [11] YU T, QU J, WANG Y, et al. Ligustrazine protects chondrocyte against IL - 1 β induced injury by regulation of SOX9/NF - κ B signaling pathway [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(9):7419-7430.
- [12] YIN Y, LIU X, LIU J, et al. Beta - sitosterol and its derivatives repress lipopolysaccharide/d - galactosamine - induced acute hepatic injury by inhibiting the oxidation and

- inflammation in mice [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(9):1525–1533.
- [13] KURANO M, HASEGAWA K, KUNIMI M, et al. Sitosterol prevents obesity – related chronic inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(2):191–198.
- [14] WALKER C I B, OLIVEIRA S M, TONELLO R, et al. Anti-nociceptive effect of stigmasterol in mouse models of acute and chronic pain [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2017, 390(11):1163–1172.
- [15] GABAY O, SANCHEZ C, SALVAT C, et al. Stigmasterol: a phytosterol with potential anti-osteoarthritic properties [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(1):106–116.
- [16] MLOST J, KOSTRZEWA M, MALEK N, et al. Molecular understanding of the activation of CB1 and blockade of TRPV1 receptors: implications for novel treatment strategies in osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2):342.
- [17] OSHIDA M, MATSUURA Y, HOTTA S, et al. Isolation and identification of a human TRPV1 activating compound from soy sauce [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2017, 81(5):987–994.
- [18] WANG Z J, ZHANG H B, CHEN C, et al. Effect of PPAR γ on AGEs – induced AKT/MTOR signaling – associated human chondrocytes autophagy [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(7):841–848.
- [19] XU X, LI X, LIANG Y, et al. Estrogen modulates cartilage and subchondral bone remodeling in an ovariectomized rat model of postmenopausal osteoarthritis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:3146–3153.
- [20] XU C, JIANG T, NI S, et al. FSTL1 promotes nitric oxide – induced chondrocyte apoptosis via activating the SAPK/JNK/caspase3 signaling pathway [J]. *Gene*, 2020, 732:144339.
- [21] ZHAROVA T A, KOGAN E A, MAKAROV V I, et al. Correlation of synovial caspase – 3 concentration and the photodynamic effectiveness in osteoarthritis treatment [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 30:101669.
- [22] RHEE J, PARK S H, KIM S K, et al. Inhibition of BATF/JUN transcriptional activity protects against osteoarthritic cartilage destruction [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(2):427–434.
- [23] 刘敏, 谢巍伟, 郑维, 等. 雌二醇与 ESR1 靶向结合通过 ERK 信号通路调控软骨细胞的增殖 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(2):134–143.
- [24] OLEKSANDR H K, ANDRII A V, DRANITSINA A S, et al. The influence of probiotic diet and chondroitin sulfate administration on Ptg2, Tgfb1 and Col2a1 expression in rat knee cartilage during monoiodoacetate – induced osteoarthritis [J]. *Minerva Med*, 2019, 110(5):419–424.
- [25] HOSSEINZADEH A, KAMRAVA S K, JOGHATAEI M T, et al. Apoptosis signaling pathways in osteoarthritis and possible protective role of melatonin [J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(4):411–425.
- [26] LIU Y, PENG H, MENG Z, et al. Correlation of IL – 17 level in synovia and severity of knee osteoarthritis [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:1732–1736.
- [27] WANG E A, SUZUKI E, MAVERAKIS E, et al. Targeting IL – 17 in psoriatic arthritis [J]. *Eur J Rheumatol*, 2017, 4(4):272–277.
- [28] MA Z M, JIN X, ZHUANG Q, et al. Deletion of clock gene Bmal1 impaired the chondrocyte function due to disruption of the HIF1 α – VEGF signaling pathway [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(13):1473–1489.
- [29] CHEN Y, ZHAO B, ZHU Y, et al. HIF – 1 – VEGF – Notch mediates angiogenesis in temporomandibular joint osteoarthritis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(5):2969–2982.
- [30] ZHANG M, WANG Z, LI B, et al. Identification of microRNA – 363 – 3p as an essential regulator of chondrocyte apoptosis in osteoarthritis by targeting NRF1 through the p53 – signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3):1077–1088.

(收稿日期:2020-04-28 本文编辑:李晓乐)