

· 基础研究 ·

应用计算机模拟技术探讨人参与当归配伍 延缓关节软骨退变的协同作用机制

王圣杰¹, 郑春松², 朱晓勤³, 付长龙², 叶蕪芝²

(1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122;

2. 福建中医药大学中西医结合研究院, 福建 福州 350122;

3. 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室, 福建 福州 350122)

摘要 目的:探讨人参与当归配伍延缓关节软骨退变的协同作用机制。方法:①从北京大学天然产物库和中药系统药理学数据库及分析平台等数据库,检索出 190 个人参的化学成分和 125 个当归的化学成分,构建各自的化学成分数据集;从化学结构角度进行聚类分析,并计算二者的全局指纹相似度。②依托定量构效关系及主成分分析平台,分析人参与当归化学成分数据集的化学空间。③以基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) - 1、MMP - 3、MMP - 13、聚蛋白多糖酶 1(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs - 4, ADAMTS - 4)和聚蛋白多糖酶 2(ADAMTS - 5)为延缓关节软骨退变的靶点,利用分子对接和生物网络等平台,研究其与人参、当归中化学成分的相互作用,并构建人参与当归延缓关节软骨退变的化合物-靶点网络,分析人参与当归配伍延缓关节软骨退变的协同作用机制。结果:①对人参与当归化学成分数据集进行聚类,发现人参与当归化学成分数据集在第 1、2、3、4、5、7、8、9、10 类存在交集,但在第 6 类仅出现当归的化学成分;对 2 个数据集的全局指纹进行比较,发现其相似度分值为 0.621 8。②人参与当归化学成分数据集存在部分相同或相近的化学空间分布。③人参化合物-靶点网络显示人参具有 40 个延缓关节软骨退变的潜在化合物,其药效物质基础主要为挥发油类、生物碱类、黄酮类、脂类、脂肪酸类,核心作用靶点为 MMP - 1、ADAMTS - 5、MMP - 3、ADAMTS - 4 和 MMP - 13;当归化合物-靶点网络显示当归具有 10 个延缓关节软骨退变的潜在化合物,其药效物质基础主要为挥发油类、生物碱类、磷脂类、脂类、脂肪酸类,核心作用靶点为 ADAMTS - 5、MMP - 1 和 MMP - 3。结论:人参与当归在化学结构特征及化学空间分布上具有很大程度的相似性,配伍后具有更广的化学空间分布、更多的潜在活性物质种类和数量,可通过作用于相同及不同靶点,在延缓关节软骨退变方面起到协同作用。

关键词 人参;当归;药对;中药配伍;骨关节炎;软骨,关节;计算机模拟

A study of mechanisms of the synergistic effects of combination of ginseng and angelica sinensis in delaying articular cartilage degeneration by using computer simulation technology

WANG Shengjie¹, ZHENG Chunsong², ZHU Xiaolin³, FU Changlong², YE Hongzhi²

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

2. Academy of Integrated Medicine affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian, China

3. Fujian Key Laboratory of Integrated Medicine on Geriatrics, Fuzhou 350122, Fujian, China

ABSTRACT **Objective:** To explore the mechanisms of the synergistic effects of combination of ginseng and angelica sinensis in delaying articular cartilage degeneration. **Methods:** One hundred and ninety chemical components of ginseng and 125 chemical components of angelica sinensis were searched out from Peking University Natural Product Library and Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) respectively to build corresponding chemical components datasets. The cluster analysis of the two Chinese drugs was performed according to their chemical structures, and the global fingerprint - based similarity between them were calculated. The chemical spaces of chemical components datasets of ginseng and angelica sinensis were analyzed relying on the quantitative structure - activity relationship and principal component analysis platform. Matrix metalloproteinase (MMP) - 1, MMP - 3, MMP - 13, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs - 4 (ADAMTS - 4) and ADAMTS - 5 were taken as the targets for delaying articular

基金项目:福建省自然科学基金项目(2019J01354)

通讯作者:叶蕪芝 E-mail: yelin0930@163.com

cartilage degeneration. The interactions between chemical components of ginseng and angelica sinensis and these targets were researched and the compound – target network of the two drugs for delaying articular cartilage degeneration was built by using molecular docking and bio – network technology for analyzing the synergistic effects of combination of ginseng and angelica sinensis in delaying articular cartilage degeneration. **Results:** The cluster analysis on chemical components datasets of ginseng and angelica sinensis was performed, and the results showed that there were intersections in the 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th, 7th, 8th, 9th and 10th category, while only the chemical compound of angelica sinensis was found in the 6th category. The global fingerprint was compared between the two datasets, and the results showed that the similarity score was 0.621 8. The chemical spatial distribution of the chemical components datasets of ginseng were partially identical or similar to that of angelica sinensis. The compound – target networks of ginseng and angelica sinensis showed that there were 40 and 10 potential compounds in ginseng and angelica sinensis respectively for delaying articular cartilage degeneration, and the main pharmacodynamic material basis were volatile oils, alkaloids, flavonoids and fatty acids in ginseng and volatile oils, alkaloids, phospholipids and fatty acids in angelica sinensis, and the core therapeutic targets were MMP – 1, ADAMTS – 5, MMP – 3, ADAMTS – 4 and MMP – 13 for ginseng and ADAMTS – 5, MMP – 1 and MMP – 3 for angelica sinensis. **Conclusion:** The ginseng has great similarities to the angelica sinensis in chemical structure characteristics and chemical spatial distributions. The combination of the two drugs has wider distribution in chemical space and more types and quantities of potential active substances, and the two drugs have synergistic effects in delaying articular cartilage degeneration through acting on the same and different targets.

Keywords ginseng; angelica sinensis; paired drugs; compatibility (TCD); osteoarthritis; cartilage, articular; computer simulation

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是以关节软骨退变为主要病理特点的常见慢性退行性骨关节疾病^[1], 属于中医“骨痹”范畴。国内学者从气血理论分析了 OA 的病因病机与防治思路, 提出了气血功能失常是 OA 发病的基础, 并指出治疗 OA 须在补肾的基础上重视气血的作用, 气与血相辅相成, 治病之宗必先调和气血^[2]。因此, 调和气血中药与关节软骨退变之间关系的研究已成为 OA 研究的热点之一。

人参和当归为临床常用补气、补血中药, 两者配伍补益气血, 可见于独活寄生汤、当归拈痛汤等治疗 OA 的方剂中^[3]。实验研究证实了人参皂苷 Rg1 可以抑制白细胞介素 1 β 诱导的软骨降解, 发挥保护软骨的作用^[4]; OA 大鼠关节腔注射当归、阿魏酸钠注射液可促进退变软骨修复^[5]。这表明人参和当归在治疗 OA 方面具有重要的价值。但目前针对两者的配伍研究多集中在化学成分上^[6-7], 对其延缓关节软骨退变的协同作用机制未见报道。为此, 本研究拟以化学成分为切入点, 应用计算机模拟技术^[8-10], 从分子水平揭示人参和当归配伍延缓关节软骨退变的协同作用机制, 为其在 OA 治疗中的临床应用和新药开发提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验设备 本研究是在基于 Windows 系统的计算模拟与数据建模平台 Discovery Studio2.0 中完成的, 计算过程中除非特别说明, 所选用的参数均为缺

省值。所有计算工作均在北京大学化学与分子工程学院计算机模拟实验室完成。

1.2 人参和当归化学成分数据集建立 从北京大学天然产物库^[11]和中药系统药理学数据库及分析平台^[12]中检索到人参的化学成分 190 个、当归的化学成分 125 个, 以 mol 格式保存。在 Discovery Studio2.0 中搭建这些化学成分的三维分子结构, 用 MMFF 力场优化^[13], 建立人参和当归各自的化学成分数据集, 以 sd 格式保存。

1.3 人参和当归化学成分数据集全局相似度计算及聚类分析 在 Discovery Studio2.0 的 Library Analysis 模块^[8], 运用 Compare Libraries 功能进行人参和当归化学成分数据集的全局指纹 (global fingerprint) 比较, 计算两者的相似度分值 (similarity score), 并运用 Cluster Ligands 功能进行人参和当归化学成分数据集的聚类分析。

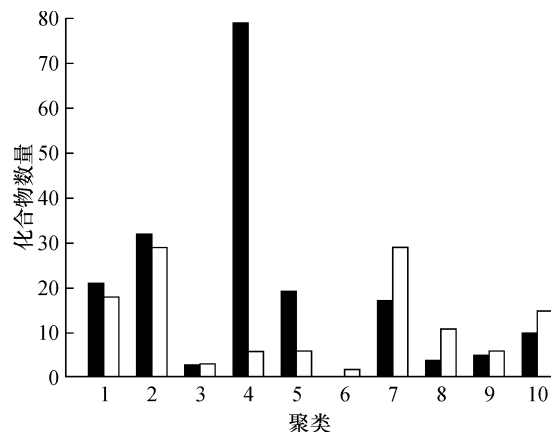
1.4 人参和当归化学成分数据集的化学空间分布分析 在 Discovery Studio2.0 的 QSAR 模块下, 选择碳原子数、氧原子数、氮原子数、分子量、氢键受体数目、氢键给体数目、脂水分配系数、可旋转键数目和环数目等 75 个描述符, 运用 Calculate Molecular Properties 功能, 计算人参和当归化学成分数据集的多维描述符值, 此多维空间分别定义为人参和当归化学成分的化学空间^[14]。利用主成分分析^[15], 将上述数据集的描述符多维数据降维到三维化学空间上, 分析人参和当归化学成分的化学空间分布异同。

1.5 人参和当归延缓关节软骨退变的活性成分筛选及其化合物-靶点网络分析 根据治疗靶数据库^[16]和延缓关节软骨退变的相关文献^[17-19], 确定基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-1、MMP-3、MMP-13、聚蛋白多糖酶 1(adisintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-4, ADAMTS-4)和聚蛋白多糖酶 2(ADAMTS-5)为研究靶点。从 RCSB Protein Data Bank^[20] 下载研究靶点的三维结构, 代码分别为 966C、4G9L、5BOY、4WK7 及 2RJQ。在 Discovery Studio2.0 中, 进行蛋白结构去溶剂、去配体、加氢处理后, 以各自所含的活性原配体来确定活性位点, 使用 LigandFit 模块进行受体和配体的相互作用研究; 对接完成后, 以各自原配体的 DOCK-SCORE 为阈值, 筛选人参和当归延缓关节软骨退变的潜在活性化合物^[21]。将活性化合物及其作用靶点视为节点, 两者的相互作用用边表示。采用 Cytoscape 软件^[22] 分别构建人参和当归的化合物-靶点网络。

2 结果

2.1 人参和当归化学成分数据集全局相似度计算及聚类分析结果 生成人参和当归化学成分各自数据集的全局指纹后, 计算 Tanimoto 相似系数, 结果显示两者的相似度分值为 0.621 8。在此基础上, 采用基于最大不相似度划分的重定位方法进行人参和当归化学成分数据合集的聚类, 结果显示, 以(3E)-3-亚丁烯基-7-羟基-2-苯并呋喃-1-酮[(3E)-3-butylidene-7-hydroxy-2-benzofuran-1-one]、十五烷酸(pentadecylic acid)、磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol)、人参皂苷 Rg3(Ginsenoside-Rg3)、十五烷酸甲酯(pentadecanoic acid methyl ester)、腺嘌呤(adenine)、(+)-柠檬烯[(4R)-4-isopropenyl-1-methyl-cyclohexene]、2,4-二甲苯甲醛(2,4-Xylylaldehyde)、新川芎内酯(neocnidilide)和顺式-异丁香油酚(cis-Isoeugenol)为聚类中心, 将人参和当归化学成分数据合集的化学成分分为

10 类, 第 1、2、3、4、5、7、8、9、10 类中均存在人参、当归的化学成分, 第 6 类中仅有当归的化学成分(图 1)。



黑色代表人参化学成分数据集, 白色代表当归化学成分数据集

图 1 人参和当归化学成分数据集聚类分析结果

2.2 人参和当归化学成分数据集的化学空间分布情况 人参和当归化学成分数据集在分子量、氢键受体数目、氢键给体数目和脂水分配系数等描述符值的分布上存在交集(表 1)。人参和当归化学成分数据集的化学空间分布图显示, 相对于当归化学成分数据集, 人参化学成分数据集在化学空间上具有更好的分散性, 且存在与当归化学成分数据集相同或相近的化学空间(图 2)。

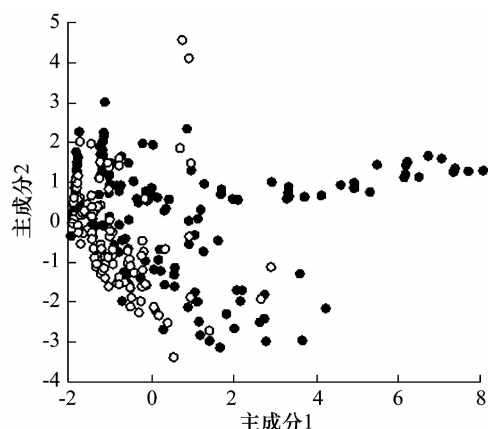
2.3 人参和当归延缓关节软骨退变的化合物-靶点网络分析结果 人参化合物-靶点网络显示, 人参中 40 个化合物与 MMP-1、MMP-3、MMP-13、ADAMTS-4 和 ADAMTS-5 有较好的作用, 其主要药效物质基础为黄酮类、挥发油、生物碱等(图 3); 当归化合物-靶点网络显示, 当归中 10 个化合物与 MMP-1、MMP-3、MMP-13、ADAMTS-4 和 ADAMTS-5 有较好的作用, 其主要药效物质基础为磷脂类、挥发油、生物碱等(图 4)。

人参化合物-靶点网络中含有 45 个节点和 82 条边, 当归化合物-靶点网络中含有 15 个节点和 21 条边, 2 个网络都显示了“一对多, 多对一”的特点(表 2)。

表 1 人参和当归化学成分数据集的重要描述符值

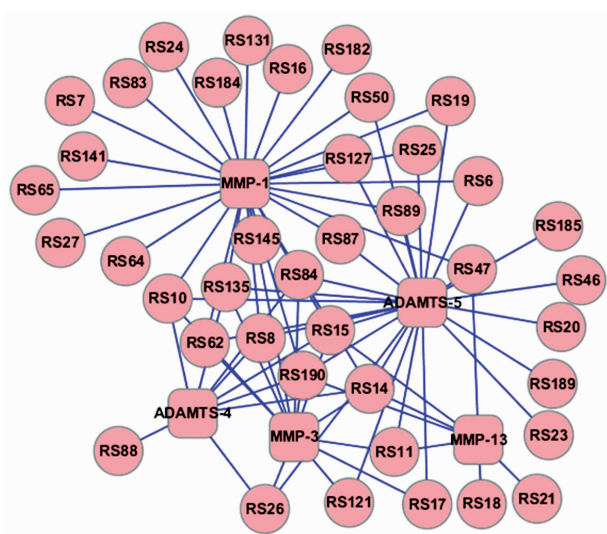
性质	人参化学成分数据集				当归化学成分数据集			
	平均值	标准差	最小值	最大值	平均值	标准差	最小值	最大值
分子量	423.52	275.66	86.18	1 271.44	203.18	115.38	72.11	762.28
氢键受体数目	5.85	6.70	0.00	28.00	1.99	2.33	0.00	13.00
氢键给体数目	3.47	4.29	0.00	18.00	0.76	1.11	0.00	6.00
脂水分配系数	3.55	3.15	-7.58	9.88	3.03	2.22	-3.55	10.81

以节点度值 \geq 所有点中位数值 2 倍,并满足接近中心度以及介数中心度 $>$ 所有点中位数值为阈值^[23],筛选化合物-靶点网络的核心节点,结果显示人参中延缓关节软骨退变的核心活性物质为苏齐内酯(Suchilactone/RS190)、泽兰黄酮(Nepetin/RS15)、7 α -L-鼠李糖-6-甲氧基木犀草素(7 α -L-Rhamnosyl-6-methoxylutcolin/RS14)、三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate/RS84)、山柰酚-3-呋喃阿拉伯糖苷(Kaempferol-3-arabofuranoside/RS8)、三叶豆紫檀苷(Trifolirhizin/RS135)和伪金丝桃素(Pseudohypericin/RS10),核心靶点为 MMP-1、ADAMTS-5、MMP-3、ADAMTS-4 和 MMP-13(表 3);当归中延缓关节软骨退变的核心活性物质为磷脂酰肌醇(Phosphatidylinositol/DG48)和阿魏酸松柏酯(Coniferyl ferulate/DG120),核心靶点为 ADAMTS-5、MMP-1 和 MMP-3(表 4)。



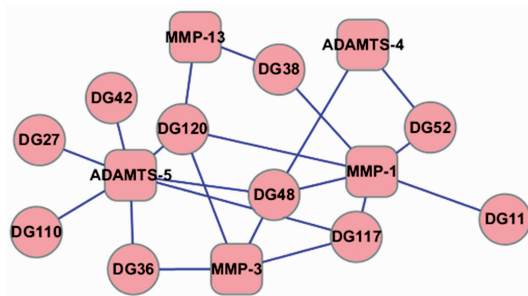
黑色和白色分别表示人参和当归的化学成分数据集

图 2 人参和当归化学成分数据集的化学空间分布图



圆圈和方形分别代表化合物和靶点

图 3 人参延缓关节软骨退变化合物-靶点网络图



圆圈和方形分别代表化合物和靶点

图 4 当归延缓关节软骨退变化合物-靶点网络图

表 2 人参和当归延缓关节软骨退变化合物-靶点网络的重要参数值

参数	人参化合物-靶点网络	当归化合物-靶点网络
节点数目	45	15
边数目	82	21
网络密度	0.083	0.2
网络异质性	1.5	0.642
网络集中度	0.579	0.346
特征路径长度	2.438	2.324
平均相邻节点数目	3.644	2.8

3 讨论

OA 属于中医学痹证的范畴。气血虚弱作为痹证发生的一个重要前提^[24],在历代医家的著作中均有记载,如“痹属风寒湿三气侵入而成,然外邪非气血虚则不入”(《医学入门·痹风》)、“痹虚,谓气虚之人病诸痹也”(《医宗金鉴·痹证总括》)、“大率痹由气血虚弱,荣卫不能和通,致令三气乘于腠理之间。”(《医林绳墨·痹》)等。施杞教授在认识 KOA 时,宗“整体调和气血,贯以少阳和解”这一主线,传承并强调石氏伤科以气为主、以血为先的理念^[25],用药以调和气血为主,收效颇甚,证实了调补气血在治疗 OA 方面的重要性。而且,补气药人参和补血药当归已经被国内外学者作为 OA 药物治疗研究发展的对象^[26-27]。因此,本文以人参和当归为对象,研究其分子特征,以期补气和补血药配伍在 OA 治疗中的应用提供新依据。

中药是众多结构各异的化合物的组合^[28]。本文建立了人参和当归化学成分数据集,通过分子指纹表示化合物的结构,对比 2 个数据集中化合物之间的结构相似度,结果显示 2 个数据集的全局相似度为 0.621 8。根据结构相似的化合物具有潜在的相似或相同生物及药效活性的相似性原理^[29-30],我们可以认为人参和当归在很大程度上具有潜在的相似或相

表 3 人参延缓关节软骨退变化合物-靶点网络的核心节点信息

节点	化合物名称	度值	介数中心度	中心度
MMP-1		28	0.54263367	0.61111111
ADAMTS-5		25	0.39352486	0.56410256
MMP-3		13	0.06846871	0.43137255
ADAMTS-4		9	0.05925825	0.40000000
MMP-13		7	0.09573393	0.38596491
RS190	Suchilactone	5	0.04978769	0.53012048
RS15	Nepetin	5	0.04978769	0.53012048
RS14	7alpha-L-Rhamnosyl-6-methoxylutcolin	5	0.04978769	0.53012048
RS84	Adenosine triphosphate	4	0.02102186	0.49438202
RS8	Kaempferol-3-arabofuranoside	4	0.02102186	0.49438202
RS135	Trifolirhizin	4	0.02102186	0.49438202
RS10	Pseudohypericin	4	0.02102186	0.49438202

MMP-1 为基质金属蛋白酶 1, ADAMTS-5 为聚蛋白多糖酶 2, MMP-3 为基质金属蛋白酶 3, ADAMTS-4 为聚蛋白多糖酶 1, MMP-13 为基质金属蛋白酶 13, RS190/Suchilactone 为苏齐内酯, RS15/Nepetin 为泽兰黄酮, RS14/7alpha-L-Rhamnosyl-6-methoxylutcolin 为 7α-L-鼠李糖-6-甲氧基木犀草素, RS84/Adenosine triphosphate 为三磷酸腺苷, RS8/Kaempferol-3-arabofuranoside 为山柰酚-3-呋喃阿拉伯糖苷, RS135/Trifolirhizin 为三叶豆紫檀苷, RS10/Pseudohypericin 为伪金丝桃素

表 4 当归延缓关节软骨退变化合物-靶点网络的核心节点信息

节点	化合物名称	度值	介数中心度	中心度
ADAMTS-5		7	0.46886447	0.58333333
MMP-1		6	0.36996337	0.53846154
DG48	Phosphatidylinositol	4	0.21062271	0.56000000
DG120	Coniferyl ferulate	4	0.21062271	0.56000000
MMP-3		4	0.07326007	0.46666667

ADAMTS-5 为聚蛋白多糖酶 2, MMP-1 为基质金属蛋白酶 1, DG48/Phosphatidylinositol 为磷脂酰肌醇, DG120/Coniferyl ferulate 为阿魏酸松柏酯, MMP-3 为基质金属蛋白酶 3

同生物及药效活性。在此基础上,聚类结果(图 1)显示人参和当归化学成分数据集存在很大程度的交集,但人参化学成分数据集以第 4 类为主,当归化学成分数据集是以第 2 类和第 7 类为主,提示人参和当归存在相同的化学成分类别,但在数量上有差别;构效关系分析结果(图 2)显示人参化学成分数据集与当归化学成分数据集在特定的区域存在相同或相近的化学空间分布,进一步说明了人参和当归中包含一部分生物及药效活性相同或相似的化合物^[31]。因此,从化学结构的角度解析,人参和当归配伍后,其组分在化合物数量上会产生变化,可能起到相同或相似的作用。

为进一步研究二者众多有效成分的结构和功能的相关性,本研究构建了人参和当归活性成分群与 OA 关节软骨退变多个靶蛋白相互作用的网络(图 3、图 4)。2 个网络的特征路径长度值相近,表示 2 个网络具有相似的全局特征^[32],提示人参和当归在延缓软骨退变的作用方式上存在相似性。从网络上化合物的节点分析,人参中有 7 个化合物与 ≥4 个靶点存

在相互作用(图 3、表 3),当归中有 2 个化合物与 ≥4 个靶点存在相互作用(图 4、表 4),如节点 RS15(Nepetin)能与 ADAMTS-4、ADAMTS-5、MMP-1、MMP-3、MMP-13 有较好的作用,节点 DG120(Coniferyl ferulate)能与 ADAMTS-5、MMP-1、MMP-3、MMP-13 有较好的作用,二者配伍后能通过不同的化合物共同作用相同的靶点;另外,RS182(Fumarine)与 MMP-1 有较好的作用(图 3),DG110(Ferulic acid)与 ADAMTS-5 有较好的作用(图 4),人参、当归配伍后能通过不同的化合物共同作用于不同的靶点。因此,人参和当归延缓关节软骨退变,主要是通过相同及不同靶点的共同作用来实现的。

另外,从靶点的功能看,聚蛋白多糖酶和 MMP 是与细胞外基质中软骨聚蛋白多糖和胶原的降解密切相关的 2 组关键酶,被认为是与软骨退变关系密切的 2 个家族^[33-34]。其中,在软骨聚蛋白多糖的蛋白分解中起着重要作用主要是 ADAMTS-4 和 ADAMTS-5;MMP-1 和 MMP-13 的过表达,导致软骨 II 型胶

原降解,是软骨退变的重要原因^[34];同时,MMP-3 可通过对间质胶原酶的激活来实现对软骨 II 型胶原的降解,可激活 MMP-13,进而诱导 ADAMTS-4、ADAMTS-5 的生成,进一步加快关节软骨的破坏^[35-38]。表 3 显示人参作用的核心靶点为 MMP-1、ADAMTS-5、MMP-3、ADAMTS-4、MMP-13,表 4 显示当归作用的核心靶点为 ADAMTS-5、MMP-1、MMP-3,提示人参和当归配伍一方面可通过对 ADAMTS-5、MMP-1、MMP-3 的共同作用起到协同延缓软骨退变的作用,另一方面可通过靶点之间的相互作用(如抑制 MMP-3 的表达,从而抑制 MMP-13、ADAMTS-4、ADAMTS-5 的生成)起到协同作用。因此,人参和当归配伍可通过增强对 ADAMTS-4、ADAMTS-5、MMP-1、MMP-3 和 MMP-13 表达的抑制作用,减少软骨聚蛋白多糖和 II 型胶原的降解,多靶点协同减轻关节软骨的损伤,延缓 OA 的发展进程。

本研究的结果提示,人参与当归在化学结构特征及化学空间分布上具有很大程度的相似性,配伍后具有更广的化学空间分布、更多的潜在活性物质种类和数量,可通过作用于相同及不同靶点,在延缓关节软骨退变方面起到协同作用。未来课题组将结合 OA 的体内外实验模型,验证筛选出人参、当归延缓关节软骨退变的关键化合物;并定期更新人参和当归化学成分、作用靶点,完善虚拟药理学模型,不断地为人参和当归配伍在 OA 治疗中的应用提供新依据。

参考文献

- [1] 施杞. 中医骨伤科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:490-493.
- [2] 董超,唐勇,姜维龙,等. 从气血探讨骨性关节炎的病因病机与防治思路[J]. 新中医,2009,41(12):1-2.
- [3] 乔铁,马进,梁可,等.《方剂学》中人参当归配伍规律浅析[J]. 现代中医药,2015,35(5):125-126.
- [4] 谷远洋,严培军. 人参皂苷 Rg1 对 IL-1 β 诱导的人膝软骨细胞降解保护作用机制研究[J]. 南京中医药大学学报,2018,34(4):357-360.
- [5] 刘保新,陈廖斌,汪晖,等. 当归、阿魏酸钠对骨关节炎软骨退变与自由基的影响[J]. 武汉大学学报(医学版),2006,27(5):626-628.
- [6] 贝圆,冯俭,李跃辉,等. 人参-当归药对脂溶性成分的气相色谱-质谱联用研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(1):81-83.
- [7] 贝圆,冯俭,罗方利,等. 人参当归配伍对人参中人参皂苷 Rg1、Re、Rb1 溶出率的影响[J]. 华西药学杂志,2013,28(6):619-621.
- [8] 郑春松,徐筱杰,刘献祥,等. 精制透骨消痛颗粒防治骨性关节炎的计算机药理学[J]. 物理化学学报,2010,26(3):775-783.
- [9] 郑春松,叶蕪芝,叶锦霞,等. 应用计算机模拟研究牛膝在骨关节炎中的痿痹同治作用[J]. 康复学报,2020,30(2):124-130.
- [10] 郑春松,徐筱杰,叶蕪芝,等. 川芎活血化瘀和行气止痛作用的计算机模拟研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(5):1432-1436.
- [11] GU J, GUI Y, CHEN L, et al. Use of natural products as chemical library for drug discovery and network pharmacology[J]. PLoS One,2013,8(4):e62839.
- [12] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform,2014,6:13.
- [13] 徐筱杰. 计算机辅助药物分子设计[M]. 北京:化学工业出版社,2004:119-121.
- [14] 郑春松,范展彪,叶蕪芝,等. 从化学空间探讨荣筋祛痛方补肝肾强筋骨和祛风湿止痹痛的作用[J]. 风湿病与关节炎,2018,7(2):33-36.
- [15] 赵桂儒. 较大规模数据应用 PCA 降维的一种方法[J]. 电脑知识与技术,2014,10(8):1835-1837.
- [16] WANG Y, ZHANG S, LI F, et al. Therapeutic target database 2020: enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics [J]. Nucleic Acids Res,2020,48(D1):D1031-D1041.
- [17] CHEN C, ZHU Z, HU N, et al. Leonurine hydrochloride suppresses inflammatory responses and ameliorates cartilage degradation in osteoarthritis via NF- κ B signaling pathway[J]. Inflammation,2020,43(1):146-154.
- [18] XIE P, DAN F, YU G, et al. Laquinimod mitigated IL-1 β -Induced impairment of the cartilage extracellular matrix in human ATDC5 chondrocytes[J]. Chem Res Toxicol,2020,33(4):933-939.
- [19] 李超,曹永平,关振鹏,等. 蛋白聚糖酶和骨关节炎[J]. 北京大学学报(医学版),2009,41(5):611-612.
- [20] BERMAN H M, WESTBROOK J, FENG Z, et al. The protein data bank[J]. Nucleic Acids Res,2000,28(1):235-242.
- [21] MONTES M, MITEVA M, VILLOUTREIX B O. Structure-based virtual ligand screening with ligandfit: pose prediction and enrichment of compound collections [J]. Proteins,

- 2007, 68(3): 712-725.
- [22] SMOOT M E, ONO K, RUSCHEINSKI J, et al. Cytoscape 2.8; new features for data integration and network visualization[J]. Bioinformatics, 2011, 27(3): 431-432.
- [23] 宋福江, 范斌, 孙健. 基于网络药理学的醒脑静注射液治疗脑梗死配伍机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1366-1372.
- [24] 方杭. 骨关节炎中医病因浅析[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(10): 142-144.
- [25] 沈锦涛, 张英杰, 郑福增, 等. 施杞教授以少阳主骨为立论辨治膝骨关节炎经验[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(4): 38-40.
- [26] MAGDALOU J, CHEN L B, WANG H, et al. Angelica sinensis and osteoarthritis: a natural therapeutic Link? [J]. Biomed Mater Eng, 2015, 25(Suppl 1): 179-186.
- [27] 张汉庆, 肖嫚, 刘勇. 单味中药治疗骨性关节炎研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(1): 65-67.
- [28] 张卫东. 系统生物学与中药方剂现代研究[M]. 北京: 科学出版社, 2017: 5-6.
- [29] YC M, KOFRON J L, TRAPHAGEN L M. Do structurally similar molecules have similar biological activity? [J]. J Med Chem, 2002, 45(19): 4350-4358.
- [30] CAI C, GONG J, LIU X, et al. Molecular similarity: methods and performance[J]. Chin J Chem, 2013, 31(9): 1123-1132.
- [31] DOBSON C M. Chemical space and biology[J]. Nature, 2004, 432(719): 824-828.
- [32] 马杰良, 安莉莉, 邢雪. 城市公交网络的拓扑特性分析[J]. 山西师范大学学报(自然科学版), 2009, 23(1): 51-55.
- [33] HENDREN L, BEESON P. A review of the differences between normal and osteoarthritis articular cartilage in human knee and ankle joints[J]. Foot (Edinb), 2009, 19(3): 171-176.
- [34] TORTORELLA M D, MALFAIT A M, DECCICO C, et al. The role of ADAM-TS4 (aggrecanase-1) and ADAM-TS5 (aggrecanase-2) in a model of cartilage degradation[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2001, 9(6): 539-552.
- [35] 张超, 王旭, 姜建元, 等. MMP-1, 13 mRNA 和 DDR2 表达与关节软骨退变的关系[J]. 复旦学报(医学版), 2007, 34(1): 126-128.
- [36] 孟祥奇, 黄桂成, 惠初华, 等. 黄芪甲苷对人膝骨关节炎退变软骨细胞 MMP-1 和 MMP-3 mRNA 表达的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(7): 88-90.
- [37] LIN P M, CHEN C T, TORZILLI P A. Increased stromelysin-1 (MMP-3), proteoglycan degradation (3B3- and 7D4) and collagen damage in cyclically load-injured articular cartilage[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2004, 12(6): 485-496.
- [38] 李慧, 马玉环, 王圣杰, 等. 独活寄生汤抑制炎症介导软骨细胞基质降解的机制研究[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(12): 5-8.

(收稿日期: 2020-06-29 本文编辑: 李晓乐)

· 简 讯 ·

《中医正骨》2021 年广告业务范围及收费标准

■ 医疗、科研、教学单位及药械生产营销企业介绍

■ 用于骨伤科医疗、科研、教学的器械设备介绍

■ 用于骨伤科医疗、科研、教学的中西药物及中间体介绍

■ 各种形式的骨伤科讯息, 如书刊征订、招生启事、会议通知等

刊登位置	印刷规格	版面	每期收费标准(元)	半年收费标准(元)	全年收费标准(元)
封二	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	12 600	75 000	150 000
封三	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	11 000	67 000	134 000
封底	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	14 000	84 000	168 000
前插页	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	9 800	58 500	117 000
后插页	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	8 400	50 000	100 000
内文插页	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	8 400	50 000	100 000
内文图文	大 16 开黑白铜版纸印刷	全版	4 200	25 000	50 000
	大 16 开黑白铜版纸印刷	1/2 版	2 500	15 000	30 000
内文文字	大 16 开黑白铜版纸印刷	全版	4 200	25 000	50 000
	大 16 开黑白铜版纸印刷	1/2 版	2 500	15 000	30 000