

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.02.0099

论著

# 基于网络药理学探讨紫柳素治疗骨质疏松症的分子机制

刁寒<sup>1,2</sup>, 李申奥<sup>1,2</sup>, 郭杰<sup>2,3</sup>, 李辉南<sup>2</sup>, 张颖<sup>2,4,5</sup>, 孙天威<sup>2</sup>

(1.天津中医药大学研究生院, 天津 301617; 2.天津市人民医院脊柱外科, 天津 300121; 3.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 4.天津中西医结合重点专科, 天津 300121; 5.天津市康复医学研究所, 天津 300121)

**摘要** 目的: 利用网络药理学探索紫柳素治疗骨质疏松症(OP)的分子机制。方法: 通过 Swiss Target Prediction 数据库预测紫柳素的潜在靶点, 并在 GeneCards 数据库中筛选与 OP 相关的靶点, 最终获得 60 个交集靶点。构建蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络, 分析靶点间的相互关系。进行基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析, 揭示靶点的生物过程、细胞组分和分子功能。采用分子对接的方法验证紫柳素与核心靶点的结合情况。结果: 筛选得到紫柳素与 OP 共有 60 个交集靶点, 通过 PPI 网络得到丝氨酸/苏氨酸激酶 1(Akt1)、糖原合酶激酶 3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )、基质金属蛋白酶 9(MMP9)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )、类固醇受体辅激活因子(SRC)、雌激素受体 1(ESR1)、B 细胞淋巴瘤 2(BCL2)、低氧诱导因子 1A(HIF1A)蛋白是紫柳素治疗骨质疏松的核心靶点。这些靶点蛋白在蛋白质自磷酸化、蛋白质磷酸化、肽基酪氨酸磷酸化及内分泌抵抗、磷脂酰肌醇 3 激酶-丝氨酸/苏氨酸激酶(PI3K-Akt)信号通路、表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂耐药性、雌激素信号通路途径中发挥关键作用。分子对接结果进一步确认紫柳素与 Akt1 之间存在稳定结合。结论: 紫柳素通过多靶点和多通路机制治疗 OP。

**关键词** 紫柳素; 骨质疏松症; 网络药理学; 分子对接

中图分类号 R681.1

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2025)02-0099-07

## Exploring the molecular mechanism of butin in the treatment of osteoporosis based on network pharmacology

DIAO Han<sup>1,2</sup>, LI Shen'ao<sup>1,2</sup>, GUO Jie<sup>2,3</sup>, LI Huinan<sup>2</sup>, ZHANG Ying<sup>2,4,5</sup>, SUN Tianwei<sup>2</sup>

(1.Tianjin University of Traditional Chinese Medicine Graduate School, Tianjin 301617, China; 2.Department of Spine Surgery, Tianjin Municipal People's Hospital, Tianjin 300121, China; 3.Tianjin Medical University Graduate School, Tianjin 300070, China; 4.Tianjin Key Specialty of Integrated, Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin 300070, China; 5.Tianjin Institute of Rehabilitation, Tianjin 300070, China)

**Abstract Objective:** To explore the molecular mechanism of butin in the treatment of osteoporosis using network pharmacology. **Methods:** Potential targets of butin were predicted using the Swiss Target Prediction database, and osteoporosis-related targets were screened from the GeneCards database, resulting in 60 intersection targets. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed to analyze the relationships among the targets. Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis was performed to reveal the biological processes, cellular components, and molecular functions of the targets. Molecular docking was employed to verify the binding affinity between butin and the core targets. **Results:** A total of 60 intersection targets of butin and osteoporosis were screened. Through the PPI network, proteins such as serine/threonine kinase 1 (Akt1), glycogen synthase kinase 3  $\beta$  (GSK3  $\beta$ ), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ), steroid receptor coactivator (SRC), estrogen receptor 1 (ESR1), B-cell lymphoma 2 (BCL2), and hypoxia inducible factor 1A (HIF1A) were obtained as the core targets of butin in the treatment of osteoporosis. These target proteins played key roles in pathways such as protein autophosphorylation, protein phosphorylation, peptidyl tyrosine phosphorylation, endocrine resistance, the PI3K-Akt signaling pathway, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, and estrogen signaling pathways. Molecular docking results further confirmed a stable binding between butin and Akt1. **Conclusion:** Butin exerts its therapeutic effects on osteoporosis through multiple targets and pathways.

**Key words** butin; osteoporosis; network pharmacology; molecular docking

基金项目 天津市卫生健康委员会科技项目重点学科专项(TJWJ2022XK016); 天津市应用基础研究重点项目(22JCZDJC00250)

作者简介 刁寒(1999-), 女, 硕士在读, 研究方向: 中医药防治骨质疏松; 通信作者: 孙天威, E-mail: billsuntw@163.com。

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量和骨密度降低、骨脆性增加的代谢性骨病,在老年人群中更为常见<sup>[1]</sup>。现有药物如双膦酸盐和激素类药物虽有效,但存在不良反应和治疗成本高的问题<sup>[2]</sup>。因此,迫切需要新型的抗 OP 药物。

OP 的发生与骨代谢失衡、激素、炎症与氧化应激等因素相关,慢性炎症导致促炎细胞因子的释放,促进骨吸收并抑制成骨细胞活性,从而引发 OP<sup>[3]</sup>。类黄酮化合物在 OP 的治疗中展现出一定效果,具有抗氧化和抗炎特性<sup>[4]</sup>。目前研究发现类黄酮化合物可促进成骨细胞功能,增加骨形成标志物表达,并且能抑制破骨细胞活性<sup>[5]</sup>。

紫柳素是一种从黄檀植物中提取的天然类黄酮化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤和神经保护等多种药理活性<sup>[6]</sup>。目前研究表明,紫柳素可降低氧化应激水平,保护骨细胞免受氧化损伤,并抑制促炎细胞因子的分泌,从而缓解慢性炎症对骨代谢的负面影响<sup>[7]</sup>;紫柳素可通过调控 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)/糖原合酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )/核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)信号通路对糖尿病小鼠缺血/再灌注诱导心肌损伤发挥保护作用<sup>[8]</sup>;二至丸通过调节破骨细胞的分化,从而影响骨吸收,发挥抗 OP 的作用,利用网络药理学分析二至丸的有效活性成分,确定紫柳素是其中的关键有效成分之一,其口服利用度(OR)和类药性(DL)均符合标准,这说明紫柳素在二至丸的抗 OP 机制中具有重要意义<sup>[9]</sup>。然而,关于紫柳素在 OP 病变中的分子机制尚不明确。

本研究通过 Swiss Target Prediction 数据库预测紫柳素的潜在靶点,并在 GeneCards 数据库中筛选与 OP 相关靶点,取两者交集靶点。通过构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,并进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析以及分子对接方法,揭示紫柳素的抗 OP 机制,为今后应用于预防和治疗 OP 提供理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 紫柳素及 OP 靶点的预测** 本研究通过 Swiss Target Prediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>)预测紫柳素的相关靶点,删去可信度为 0 的目标靶点。在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)中以“osteoporosis”为关键词检索与 OP 相关的作用靶点。将紫柳素的预测靶点与 OP 作用靶点,利用 Venny2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)在线平台进行取交集处理后,得到紫柳素治疗 OP 的共同靶点。

**1.2 紫柳素治疗 OP 靶点的 PPI 网络构建及核心靶点分析** 利用 String 数据库(<https://cn.string-db.org/>),输入紫柳素治疗 OP 相关的交集靶点,物种选择“Homo Sapiens”,并将靶点之间的最低联系数值按系统默认值 0.400 设定,构建紫柳素与 OP 交集靶点的互作网络,并保存为(\*TSV)格式。将上述保存的文件导入 Cytoscape 3.9.1 软件中,利用拓扑学分析插件 NetworkAnalyzer 对靶点进行重要性检测,通过度中心性值(Degree Centrality, DC)对相关节点的重要性进行评价,DC 值代表有多少边与节点相连,节点对应的值越大,则代表该节点在整个网络中起到的作用越大,将 DC 值前 20 进行可视化展示,通过 DC 值筛选出核心靶点并对结果进行可视化展示<sup>[10]</sup>。

**1.3 紫柳素治疗 OP 靶点的 GO 富集分析** 为进一步研究潜在靶点在紫柳素治疗 OP 过程中发挥的生物学功能,在 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp>)中输入交集靶点,设置物种为“Homo Sapiens”,进行 GO 富集分析,以 *P* 为标准从高至低排序,使用在线分析工具微生信对前 10 位进行可视化展示<sup>[11]</sup>。GO 富集分析涵盖了生物学过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)。

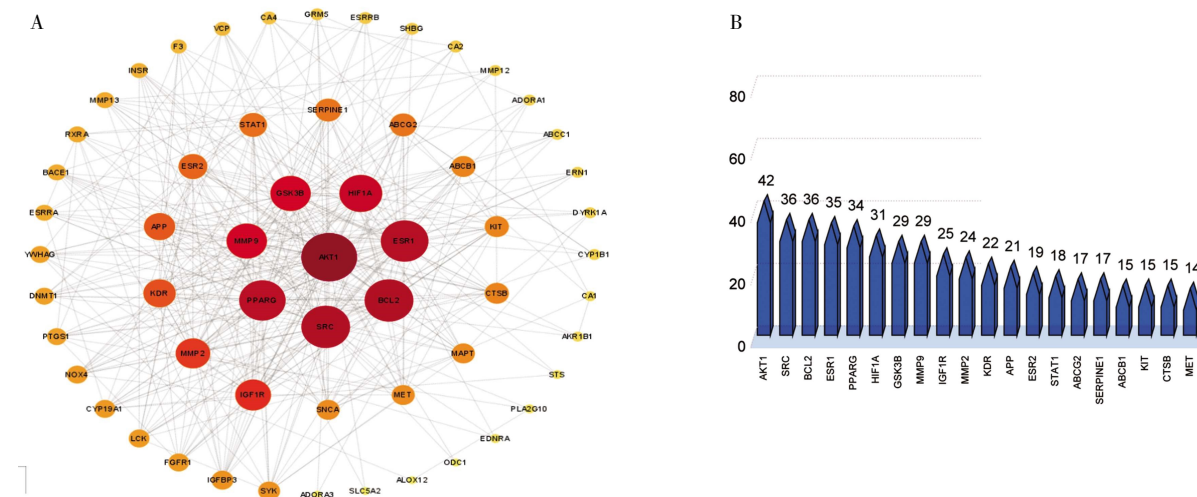
**1.4 紫柳素治疗 OP 靶点的 KEGG 通路分析** 为进一步研究潜在靶点参与生物学过程的重要信号通路,通过在 DAVID 数据库中输入紫柳素与 OP 相关的交集靶点,物种选择“Homo Sapiens”,进行 KEGG 通路分析,进一步探讨差异靶点在相关信号通路中的生物学功能。KEGG 通路的富集分析结果也通过微生信平台进行可视化<sup>[11]</sup>。

**1.5 分子对接** 核心靶点的化学结构可以通过 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载,并以(\*PDB)保存。在 AutoDockTools-1.5.6 软件中,对核心靶点蛋白进行去水和加氢处理,将其指定为受体,并将结构保存为(\*PDBQT)格式。利用 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)下载紫柳素的药物分子结构,同样在 AutoDockTools-1.5.6 软件中进行去水和加氢处理,将其设置为配体,并保存为(\*PDBQT)格式。将受体与配体导入 AutoDockTools-1.5.6 软件中,定义分子对接的范围,以目标蛋白作为网格中心,并调整中心坐标和盒子大小参数,以确保对接盒子完全覆盖蛋白质<sup>[12]</sup>。通过检测蛋白质大分子和插入的小分子药物,以及配置操作方法和对接参数,完成分子对接。PDBQT 格式用于计算最小结合能。最后,利用 OpenBabel 软件将(\*PDBQT)



节点的连接边越多,表明其在 BP 中越重要。使用 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化,剔除了未连接的节点,构建了一个包含 58 个节点和 390 条边的核心靶点网络图<sup>[10]</sup>(图 3A)。进一步根据度中心性值筛选,其中丝氨酸/苏氨酸激酶 1(Akt1)、GSK3 $\beta$ 、基质

金属蛋白酶 9(MMP9)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )、类固醇受体辅激活因子(SRC)、雌激素受体 1(ESR1)、B 细胞淋巴瘤 2(BCL2)、低氧诱导因子 1A(HIF1A)等是核心靶点基因,并记录了它们的度中心性值(图3B)。



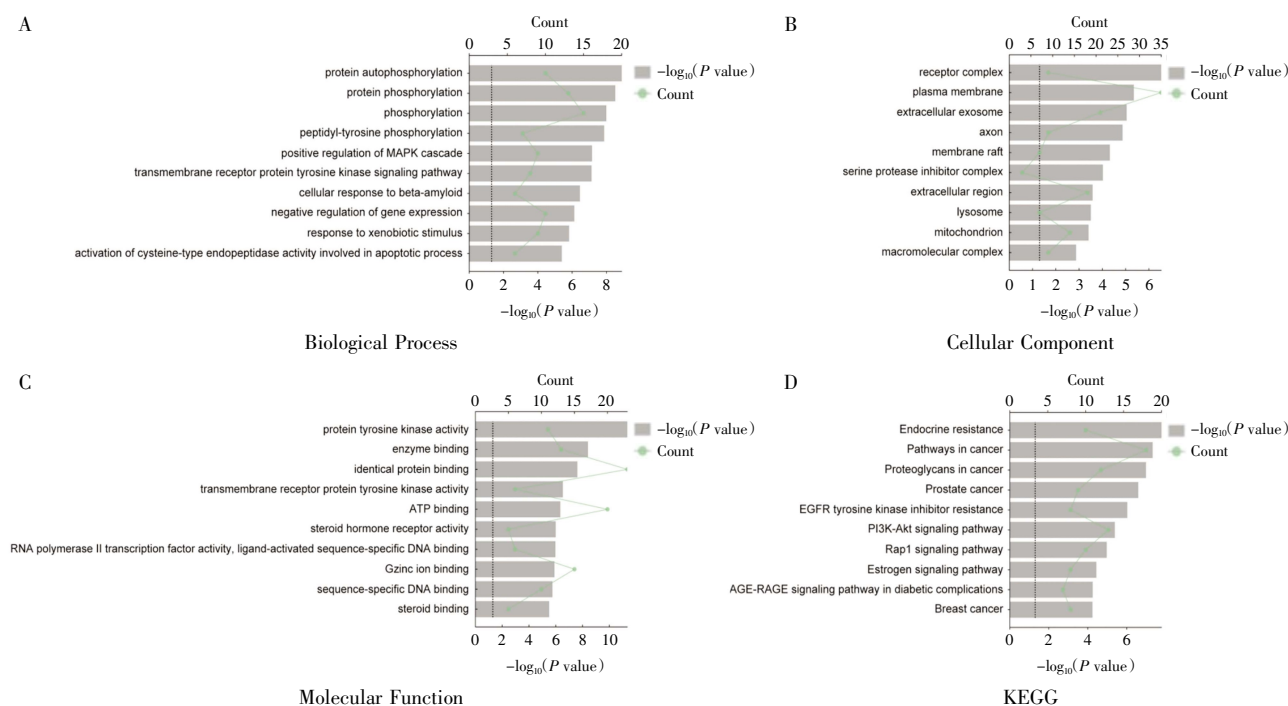
注:A:交集蛋白互作图;B:核心靶点度中心性值;PPI:蛋白-蛋白相互作用

图 3 PPI 网络构建及核心靶点筛选

Fig.3 PPI network construction and core target screening

2.3 紫柳素治疗 OP 交集靶点的 GO 功能富集分析在 DAVID 数据库中输入交集靶点进行 GO 富集分析,结果显示在  $P < 0.05$  的条件下,BP 得到 188 个条目,CC 得到 36 个条目,MF 获得 70 个条目。在此基础上,选取前 10 个条目进行可视化,利用微信生信平台制作条形图<sup>[11]</sup>(图 4A~C)。结果表明,紫柳素治疗 OP

相关靶点参与的 BP 主要包括蛋白质自磷酸化、蛋白质磷酸化、肽基酪氨酸磷酸化、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联反应的正调控等。CC 相关条目主要包含受体复合物、质膜、细胞外泌体等,而 MF 则主要涉及蛋白酪氨酸激酶活性、酶结合、类固醇激素受体活性等。



注:A:生物学过程;B:细胞成分;C:分子功能;D:KEGG图;GO:基因本体;KEGG:京都基因与基因组百科全书

图 4 GO 富集分析条形图和 KEGG 富集分析条形图

Fig.4 GO enrichment analysis bar chart and KEGG enrichment analysis bar chart



**2.4 紫柳素导致 OP 交集靶点的 KEGG 通路富集分析** 根据 KEGG 通路富集分析结果,将显著性进行排序,并选取基因数排名前 10 位的条目进行可视化,横坐标代表富集显著性,纵坐标则代表具体的通路。结果显示,紫柳素治疗 OP 主要与内分泌抵抗、癌症相关通路、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)信号通路、表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂耐药性、雌激素信号通路等多条通路相关(图 4D)。

**2.5 分子对接** 结果显示,紫柳素与 Akt1 核心靶点之间存在良好的结合能力,紫柳素与氨基酸残基 ARG-367 和 GLU-365 处分别形成氢键相互作用,对应的结合能为-2.1 kcal/mol 和-3.1 kcal/mol(图5)。

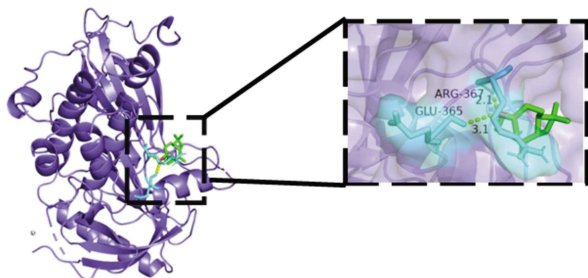


图5 分子对接图

Fig.5 Molecular docking

### 3 讨论

OP 是一种以骨密度降低和骨组织微结构破坏为特征的全身性骨骼疾病,其发生机制主要是由于骨稳态失调,表现为成骨细胞介导的骨形成显著减少和骨质合成下降以及由破骨细胞引起的骨吸收显著增加,这种不平衡的骨代谢过程使得骨骼的强度和韧性降低,增加了骨折的风险,尤其在老年人群中<sup>[1]</sup>。目前,临床上主要以西医药物为主进行治疗,常用的药物包括双磷酸盐、选择性雌激素受体调节剂(SERMs)、降钙素等<sup>[2]</sup>。这些药物虽然在一定程度上能够改善骨密度和降低骨折风险,但长期服用可能会存在不良反应,并给患者及其家庭带来巨大的经济负担。因此,寻找有效且经济实惠的治疗方案显得尤为重要,尤其是在天然活性成分日益受到重视的背景下。

近年来,天然活性成分在 OP 的预防和治疗中受到越来越多的关注。这些成分通常来源于植物、矿物和动物,具有多种生物活性,能够通过多种机制对骨代谢产生积极影响。研究表明,类黄酮化合物具有抗氧化、抗炎、促进成骨和抑制破骨等多重作用,有助于提高骨密度和改善骨强度;多酚类物质则通过抗氧化和抗炎机制,减缓骨吸收,促进骨

形成,从而改善骨质量<sup>[4,16]</sup>。此外,许多中药成分已被证明具有促进骨生成和减少骨吸收的效果<sup>[17]</sup>。由于天然活性成分相对安全且具备多重靶点特性,它们有望成为 OP 治疗的重要手段。随着更多临床研究的开展,这些成分在 OP 领域的应用逐渐扩大,为患者提供新的治疗选择。总体而言,天然活性成分在提高骨密度和预防 OP 方面展现出良好的潜力,值得进一步的研究与开发。

紫柳素作为一种类黄酮化合物,具有显著的抗炎和抗氧化活性<sup>[6]</sup>。研究表明,紫柳素可通过减轻氧化应激对骨细胞的损伤,从而有效保护骨组织的健康<sup>[7]</sup>。在本研究中,通过 PPI 分析,筛选出了一些关键靶点,包括 Akt1、GSK3 $\beta$ 、MMP9、PPAR $\gamma$ 、SRC 和 ESR1 等。这些靶点在骨代谢中扮演着至关重要的角色,相互之间形成复杂的信号网络,共同影响骨密度及骨质量。Akt1 是多个信号通路的重要靶点,广泛参与细胞的增殖、存活、代谢和生长等过程<sup>[18]</sup>。在骨稳态中,Akt1 调节成骨细胞和破骨细胞的平衡,对维持骨的结构与功能具有重要意义<sup>[19]</sup>。有研究表明,某些中药如杜仲通过活化 Akt1 信号通路,抑制破骨细胞的分化和活性,进而减少骨吸收,提高骨密度,从而发挥良好的治疗效果<sup>[20]</sup>。MMP9 与破骨细胞的发生密切相关,其表达上调可促进破骨细胞的形成<sup>[21]</sup>。MMP9 不仅在正常骨重建中起重要作用,也在 OP 的病理过程中表现出过度活化,因此 MMP9 成为了治疗 OP 的重要靶点。PPAR $\gamma$  在骨代谢中起着关键作用,尤其是其对骨硬化素的生成至关重要。骨硬化素是一种在骨形成中发挥重要作用的蛋白质,能够调节成骨细胞的活性,并抑制破骨细胞的形成<sup>[22]</sup>。因此,调节 PPAR $\gamma$  的活性有望成为 OP 的有效治疗策略。SRC 蛋白是一种非受体酪氨酸激酶,广泛存在于多种细胞类型中,参与细胞的生长与分化<sup>[23]</sup>。研究表明,c-Src 蛋白的高度活化或过量表达可能促进 OP 的发展,调节破骨细胞的分化及功能,使其成为 OP 治疗的潜在靶点<sup>[24]</sup>。ESR1 基因编码的雌激素受体(ER),通过结合雌激素促进骨保护素(OPG)的表达,并抑制核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANKL)的作用,从而减少破骨细胞的形成<sup>[25]</sup>。ER 信号通路在女性 OP 的机制中尤为重要,因此针对这一靶点的药物开发可能有效提高治疗效果。综上所述,紫柳素可能通过调节多个靶点发挥抗 OP 作用。

GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析显示,MAPK 信号通路、PI3K/Akt 信号通路以及 EGFR 相

关通路协同作用于抗 OP 的机制。具体而言,MAPK 信号通路通过三级激酶级联的形式,有效转导细胞外信号,其调节间充质干细胞(MSC)的生长、分化及凋亡等多种生理过程,在 OP 的治疗中具有重要应用价值<sup>[26]</sup>。PI3K/Akt 信号通路在成骨细胞的增殖与分化中发挥重要作用<sup>[27]</sup>。已有研究表明,某些天然单体如木犀草素,可通过激活 PI3K/Akt 信号通路发挥其抗炎、抗氧化及抗 OP 的效果<sup>[28]</sup>。EGFR 则是表皮生长因子(EGF)相关的细胞增殖及信号转导受体,其高表达或异常表达与血管生成及细胞凋亡密切相关,而且在年龄相关的 OP 中发挥着重要作用<sup>[29]</sup>。这使得针对 EGFR 的干预策略成为一个具有潜力的研究方向。此外,分子对接分析显示,紫柳素能够与核心靶点中 Akt1 紧密结合,这一发现进一步支持了紫柳素可能通过调节 Akt1 的活性来发挥其抗 OP 作用。这意味着紫柳素可通过增强 Akt1 的功能,促进成骨细胞的增殖和分化,从而改善骨密度,减缓 OP 的进展。然而,目前关于紫柳素与其他潜在靶点之间的相互作用尚缺乏充分的研究。因此,未来的研究仍需对此进行深入探索。这包括进一步的生物化学实验以及体内外验证,以确认紫柳素在不同靶点上的作用机制和生物学效应。这种深入的研究将有助于全面了解紫柳素的作用,并为其在 OP 治疗中的应用提供理论支持和实践依据。

综上所述,紫柳素为治疗 OP 提供了一种新的思路。未来的研究可以更深入地探索紫柳素在临床应用中的有效性及安全性,特别是对其作用机制的深入解析,将有助于阐明天然产物在现代医学中的应用潜力,为开发新型抗 OP 药物奠定基础,帮助患者改善生活质量,减轻经济负担。本次研究基于线上数据库进行挖掘,具有一定的参考价值,但后期尚需通过实验验证结论的可靠性。

#### 参考文献:

- [1] JOHNSTON C B, DAGAR M. Osteoporosis in older adults[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(5): 873-884.
- [2] SONG S, GUO Y, YANG Y, et al. Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237(9): 108168.
- [3] ZHIVODERNIKOV I V, KIRICHENKO T V, MARKINA Y V, et al. Molecular and cellular mechanisms of osteoporosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15772.
- [4] DU J, WANG Y, WU C, et al. Targeting bone homeostasis regulation: potential of traditional Chinese medicine flavonoids in the treatment of osteoporosis[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15(1): 1361864.
- [5] SEKARAN S, ROY A, THANGAVELU L. Re-appraising the role of flavonols, flavones and flavonones on osteoblasts and osteoclasts—a review on its molecular mode of action[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 355(5): 109831.
- [6] OMER A B, DALHAT M H, KHAN M K, et al. Butin mitigates memory impairment in streptozotocin-induced diabetic rats by inhibiting oxidative stress and inflammatory responses[J]. *Metabolites*, 2022, 12(11): 1050.
- [7] ALZAREA S I, ALASMARI A F, ALANAZI A S, et al. Butin attenuates arthritis in complete freund's adjuvant-treated arthritic rats: possibly mediated by its antioxidant and anti-inflammatory actions[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(1): 810052.
- [8] DUAN J, GUAN Y, MU F, et al. Protective effect of butin against ischemia/reperfusion-induced myocardial injury in diabetic mice: involvement of the AMPK/GSK-3 $\beta$ /Nrf2 signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 41491.
- [9] QIN X Y, NIU Z C, HAN X L, et al. Anti-perimenopausal osteoporosis effects of erzhi formula via regulation of bone resorption through osteoclast differentiation: a network pharmacology-integrated experimental study[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270(7): 113815.
- [10] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [11] TANG D, CHEN M, HUANG X, et al. SRplot: a free online platform for data visualization and graphing[J]. *PLoS One*, 2023, 18(11): e0294236.
- [12] MORRIS G M, HUEY R, LINDSTROM W, et al. AutoDock4 and autodocktools4: automated docking with selective receptor flexibility[J]. *J Comput Chem*, 2009, 30(16): 2785-2791.
- [13] HUANG D W, SHERMAN B T, TAN Q, et al. DAVID bioinformatics resources: expanded annotation database and novel algorithms to better extract biology from large gene lists[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(suppl2): W169-W175.
- [14] OGATA H, GOTO S, SATO K, et al. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes[J]. *Nucleic Acids Res*, 1999, 27(1): 29-34.
- [15] DELANO W L. Pymol: an open-source molecular graphics tool[J]. *CCP4 Newsl Protein Crystallogr*, 2002, 40(1): 82-92.
- [16] LI Y R, LI S, LIN C C. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity[J]. *Biofactors*, 2018, 44(1): 69-82.
- [17] AN J, YANG H, ZHANG Q, et al. Natural products for treatment of osteoporosis: the effects and mechanisms on promoting osteoblast-mediated bone formation[J]. *Life Sci*, 2016, 147(4): 46-58.
- [18] FRESNO VARA J A, CASADO E, DE CASTRO J, et al. PI3K/Akt signalling pathway and cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(2): 193-204.
- [19] MUKHERJEE A, ROTWEIN P. Selective signaling by Akt1 controls osteoblast differentiation and osteoblast-mediated osteoclast development[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(2): 490-500.
- [20] HAN J, LI L, ZHANG C, et al. Eucommia, cuscutea, and drynaria extracts ameliorate glucocorticoid-induced osteoporosis by inhibiting osteoclastogenesis through PI3K/Akt pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(1): 772944.
- [21] DELAISSÉ J M, ANDERSEN T L, ENGSIG M T, et al. Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin k contribute differently to os-

- sponging miR-129-5p and upregulating CCND1 expression[J]. Cell Cycle, 2021, 20(1):39-53.
- [4] 林小龙,温东辉,张梅燕,等. PBX3 高表达促进食管鳞状细胞癌的侵袭和迁移(英文)[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(6):699-707.
- [5] 周敏,张艳霞,郭楠,等. 甲磺酸阿帕替尼对裸鼠食管癌的抗肿瘤作用及机制研究[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(12):1670-1674.
- [6] XIE C, ZHOU X, LIANG C, et al. Apatinib triggers autophagic and apoptotic cell death via VEGFR2/STAT3/PD-L1 and ROS/Nrf2/p62 signaling in lung cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1):266.
- [7] 孔泽. 阿帕替尼对食管鳞癌 ECA-109 细胞及其干性细胞辐射敏感性的影响及机制探讨[D]. 南京医科大学, 2018.
- [8] 刘海忠, 韩玉花, 任灵, 等. miR-129-5p 靶向 KLK7 对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖和侵袭的影响及分子机制[J]. 解剖科学进展, 2024, 30(2):186-189.
- [9] YU J, ZHANG X, MA Y, et al. MiR-129-5p Restrains apatinib resistance in human gastric cancer cells *via* downregulating HOXC10[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2021, 36(1):95-105.
- [10] 杨万霞,潘云燕,管沛文,等. miR-129-5p 调控的 COL1A1 作为胃癌潜在治疗靶点的生物信息学分析[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(5):540-546.
- [11] 杨珍珍,董瑞,王文超,等. circRNA ID 在喉鳞状细胞癌中表达及对 miR-543/PBX3 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(13):3292-3298.
- [12] WANG M, SUN X, XIN H, et al. SPP1 promotes radiation resistance through JAK2/STAT3 pathway in esophageal carcinoma[J]. Cancer Med, 2022, 11(23):4526-4543.
- [13] 杨丽娜,侯亚琼. 光甘草定调节 JAK2/STAT3 信号通路对食管癌细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移的影响[J]. 药物评价研究, 2024, 47(9):2049-2057.
- [14] 封悦. 甲磺酸阿帕替尼调控 JAK2/STAT3 信号通路对食管癌细胞生物学功能的影响及其机制研究[D]. 南京医科大学, 2018.
- [15] 杨晓丹, 刘永叶. SPOCK2 对食管癌 EC109 细胞生物学行为的影响及机制研究[J]. 解剖科学进展, 2023, 29(6):651-654.
- (2024-10-13 收稿)

(上接第 104 页)

- teoclastic activities[J]. Microsc Res Tech, 2003, 61(6):504-513.
- [22] BAROI S, CZERNIK P J, CHOUGULE A, et al. PPARG in osteocytes controls sclerostin expression, bone mass, marrow adiposity and mediates TZD-induced bone loss[J]. Bone, 2021, 147(6):115913.
- [23] SUSVA M, MISSBACH M, GREEN J. Src inhibitors: drugs for the treatment of osteoporosis, cancer or both?[J]. Trends Pharmacol Sci, 2000, 21(12):489-495.
- [24] MIYAZAKI T, SANJAY A, NEFF L, et al. Src kinase activity is essential for osteoclast function[J]. J Biol Chem, 2004, 279(17):17660-17666.
- [25] WANG Y, YANG C, XIE W L, et al. Puerarin concurrently stimulates osteoprotegerin and inhibits receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) and interleukin-6 production in human osteoblastic MG-63 cells[J]. Phytomedicine, 2014, 21(8-9):1032-1036.
- [26] MAJIDINIA M, SADEGHPOUR A, YOUSEFI B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(4):2937-2948.
- [27] LIU X, BRUXVOORT K J, ZYLSTRA C R, et al. Lifelong accumulation of bone in mice lacking pten in osteoblasts[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(7):2259-2264.
- [28] CHAI S, YANG Y, WEI L, et al. Luteolin rescues postmenopausal osteoporosis elicited by ovx through alleviating osteoblast pyroptosis via activating PI3K-Akt signaling[J]. Phytomedicine, 2024, 128(7):155516.
- [29] LIU G, XIE Y, SU J, et al. The role of EGFR signaling in age-related osteoporosis in mouse cortical bone[J]. FASEB J, 2019, 33(10):11137-11147.
- (2024-10-13 收稿)