

基于网络药理学、孟德尔随机化探讨芍药汤治疗膝关节骨性关节炎的作用机制



宋 阳, 徐 飞, 刘韩森, 张厚建

湖州市中医院骨伤科 (浙江湖州 313000)

【摘要】目的 本研究结合网络药理学和孟德尔随机化方法, 系统解析芍药汤治疗膝关节骨性关节炎 (KOA) 的潜在作用机制。**方法** 基于 TCMSP 数据库收集芍药汤的活性成分及其作用靶点, 并与 KOA 相关靶点取交集, 获得药物-疾病共同作用靶点。随后导入 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建蛋白质-蛋白质互作 (PPI) 网络, 应用拓扑学算法筛选关键调控靶点, 并开展 GO 功能与 KEGG 富集分析。进一步利用全基因组关联研究数据库, 以单核苷酸多态性 (SNP) 为工具变量, 采用全组合交叉对核心靶点进行孟德尔随机化分析。**结果** 共获得 103 种芍药汤的有效活性成分及 233 个潜在靶点, 其中与 KOA 交集的靶点为 133 个。槲皮素被鉴定为主要活性成分, 凝血因子 VII (F7)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、雌激素受体 1 (ESR1)、热休克蛋白 90 α A1 (HSP90AA1)、钠通道蛋白 5 α 亚基 (SCN5A) 为核心作用靶点。PPI 网络分析进一步筛选出白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子 (TNF)、蛋白激酶 B1 (AKT1)、IL-1 β 和基质金属蛋白酶 (MMP)-9 等潜在关键靶点。GO 富集分析共得到 2 632 个条目, 包括 2 417 个生物过程、147 个分子功能以及 68 个细胞成分。KEGG 富集结果显示涉及 183 条信号通路, 包括动脉粥样硬化、TNF 信号通路、缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 信号通路、IL-17 信号通路等。孟德尔随机化结果显示, 在全基因组关联数据中检测到 26 个与 KOA 显著相关的 SNP ($P < 5 \times 10^{-5}$), 其中在稳健且多暴露显著的结局 (ebi-a-GCST005811) 中 SCN5A、F7 和 HSP90AA1 与 KOA 风险呈阳性因果关联。**结论** 本研究从网络药理学与孟德尔随机化的整合分析进一步揭示了 HSP90AA1、F7 和 SCN5A 等核心靶点与 KOA 风险存在遗传因果关联, 为芍药汤的作用机制提供了理论参考。

【关键词】 芍药汤; 膝关节骨性关节炎; 网络药理学; 孟德尔随机化; 蛋白质-蛋白质互作; 全基因组关联研究; 单核苷酸多态性; 信号通路

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

The action mechanism of Shaoyao decoction in the treatment of knee osteoarthritis based on network pharmacology and Mendelian randomization

SONG Yang, XU Fei, LIU Hansen, ZHANG Houjian

Department of Orthopedics, Huzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: SONG Yang, Email: 13615725538@163.com

【Abstract】Objective Combining network pharmacology and Mendelian randomization (MR) approaches to systematically elucidate the potential mechanisms of Shaoyao decoction (SYD) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). **Methods** Active compounds of SYD and their

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202506059

基金项目: 湖州市科学技术局项目 (2023GYB51)

通信作者: 宋阳, 硕士, 主治医师, Email: 13615725538@163.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

putative targets were retrieved from the TCMSP database and intersected with KOA-related targets to identify shared drug–disease targets. These targets were imported into the STRING database and Cytoscape to construct a protein-protein interaction (PPI) network, and key regulatory targets were identified using topological analysis. GO enrichment and KEGG pathway analyses were subsequently performed. Furthermore, MR analysis was conducted using genome-wide association study data, with single nucleotide polymorphisms (SNPs) as instrumental variables, to evaluate the causal relationship between core targets and KOA. **Results** A total of 103 active compounds and 233 potential targets of SYD were identified, of which 133 overlapped with KOA-related targets. Quercetin was identified as the primary active compound, while F7, PTGS2, ESR1, HSP90AA1, and SCN5A were recognized as core targets. PPI network analysis further highlighted IL-6, TNF, AKT1, IL-1 β , and MMP-9 as potential key targets. GO enrichment yielded 2,632 entries, including 2,417 biological processes, 147 molecular functions, and 68 cellular components. The KEGG enrichment results showed that 183 signaling pathways were involved, including atherosclerosis, TNF signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, IL-17 signaling pathway, etc. MR analysis identified 26 SNPs significantly associated with KOA (all $P < 5 \times 10^{-5}$), among which SCN5A, F7, and HSP90AA1 showed positive causal associations with KOA risk. **Conclusion** This study, through an integrated analysis of network pharmacology and MR, further reveals that key targets such as HSP90AA1, F7, and SCN5A exhibited genetic causal associations with the risk of KOA, providing a theoretical reference for the pharmacological mechanisms of Shaoyao Decoction.

【Keywords】 Shaoyao decoction; Knee osteoarthritis; Network pharmacology; Mendelian randomization; Protein-protein interaction; Genome-wide association studies; Single nucleotide polymorphisms; Signaling pathway

膝关节骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是最常见的退行性关节疾病之一,尤其在老年人群中高发,是全球范围内导致肌肉骨骼疼痛和功能障碍的主要原因之一^[1-3]。其主要病理特征包括关节软骨退变、滑膜炎、骨质增生以及软骨下骨结构重塑等,这些病理变化通常伴随慢性疼痛、关节僵硬及活动受限,对患者的生活质量造成显著影响^[4-6]。随着人口老龄化趋势的加剧和肥胖率的上升, KOA 的发病率逐年升高,传统西医治疗虽可缓解症状,但长期使用非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 和糖皮质激素可能导致严重不良反应,如胃肠道出血、肾功能损害等^[7-10]。传统中医药作为一种多组分、多靶点、多路径的综合治疗体系,针灸、中药熏洗、中药外敷、太极、气功等对减轻关节疼痛、改善功能障碍具有一定的积极作用,且不良反应较少^[11-12]。例如,针灸在缓解 KOA 患者疼痛与提升活动能力方面效果显著;中药熏洗和外用治疗在术后康复与慢性病程管理中展现出良好前景^[13-15]。

芍药汤为湖州市中医院骨科治疗 KOA 的经典方,由甘草、白芍、赤芍、威灵仙 4 味药组成,其组方原则基于中医辨证论治理论,对“风寒湿痹夹淤、肝肾亏虚兼血瘀”型 KOA 有良好效果。经过

长期临床实践观察,该方剂展现出起效迅速、安全性佳的优势,且可依据中医证型灵活加减配伍^[16]。目前作为院内辅助治疗方剂,已在临床获得广泛应用。本研究借助网络药理学与孟德尔随机化方法,通过构建“成分-靶点-通路”多维作用网络,全面揭示芍药汤多组分、多靶点、多通路的协同调控特征;并进一步运用孟德尔随机化方法筛选核心遗传因果靶点,强化疾病关键基因与中药作用靶点之间的因果关联。网络药理学能够从整体视角解析中药复方复杂的作用模式,反映中药复方的系统调控优势;而孟德尔随机化则利用遗传变异作为工具变量,有效减少混杂因素和反向因果的干扰,从遗传因果层面验证靶点与疾病之间的关系。两者结合,不仅有助于从系统生物学和遗传流行病学角度深入揭示芍药汤干预 KOA 的科学内涵与靶向机制,也为中药复方的机制研究与精准用药提供了更具可靠性和创新性的理论依据。

1 材料与方法

1.1 芍药汤有效活性成分的筛选

以类药性指数不低于 0.18、口服生物利用度不低于 30% 作为筛选标准,在中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine

Systems Pharmacology, TCMSP) 数据库 (<https://www.tcmsp-e.com/>) 中获取芍药汤的中药活性成分及其对应的作用靶点, 并将靶点导入 UniProt (universal protein) 数据库 (<https://www.uniprot.org>) 检索对应的 ID。

1.2 获得 KOA 相关疾病靶点

以 KOA “knee osteoarthritis” 为关键词, 在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>) 中挖掘 KOA 的潜在靶点, 即得到 KOA 靶点。随后取芍药汤与 KOA 的交集靶点。

1.3 蛋白质-蛋白质互作网络

将交集靶点数据上传至 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org>) 得到初步的蛋白质-蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络模型, 然后再导入 Cytoscape 3.10.0, 利用 NetworkAnalyzer 筛选出度 (degree) 值排名前 10 的枢纽节点, 挖掘潜在的核心作用靶点。

1.4 GO富集分析和KEGG信号通路富集分析

在 R4.4.2 中采用 clusterProfiler、org.Hs.eg.db、enrichplot、ggplot2 等 R 包, 对药物-疾病交集靶点进行 GO 功能分析与 KEGG 通路富集分析, 显著性阈值设置为 $P < 0.05$ 。筛选出与 KOA 治疗密切相关的信号通路, 全面分析芍药汤的潜在作用机制。

1.5 成分-靶点-通路的网络构建

将交集基因靶点导入 Cytoscape 3.10.0, 根据 degree、介数中心性及接近中心性值筛选出核心靶点和发挥药效的主要活性成分, 并进行可视化处理。构建药物-疾病-靶点网络图。

1.6 核心靶点孟德尔随机化分析

基于 KOA 的全基因组关联研究汇总数据, 提取在 “1.5” 项中根据 degree 值筛选出的中药活性成分相关核心靶点相关的独立单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 并进行等效等位基因协调。在工具变量的筛选过程中, 首先以 $P < 5 \times 10^{-5}$ 作为显著性阈值, 并通过连锁不平衡聚类 ($r^2 < 0.001$, 窗口 10 000 kb) 去除连锁不平衡 SNP; 同时排除了与潜在混杂因素显著相关的 SNP。为避免反向因果关系, 进一步剔除了在结局中显著相关 ($P < 5 \times 10^{-5}$) 的 SNP。为评估弱工具变量偏倚, 计算了每个工具变量的 F 统计量 ($F > 10$ 表示不存在弱工具变量效应)。主要因果推断采用反向方差加权法 (inverse variance weighted, IVW), 并辅以孟德尔随机化 Egger 回

归和加权中位数法 (weighted median, WM) 进行敏感性分析。异质性通过 Cochran's Q 检验 ($P > 0.05$ 表示无异质性) 评估, 水平多效性通过 MR-Egger 截距项检验 ($P > 0.05$ 表示无水平多效性)。对量数 ≥ 3 的 SNP 采用逐一剔除分析 (leave-one-out) 评估单个 SNP 对整体结果的影响。最终计算比值比 (odds ratio, OR) 及 95% CI 评估因果效应的大小。

2 结果

2.1 芍药汤有效活性成分及作用靶点筛选

经过初步筛选和规范化处理后, 最终获得甘草 88 种、白芍 7 种、赤芍 14 种、威灵仙 3 种, 共计 103 种有效活性成分 (去除重复成分)。同时, 挖掘各成分对应的作用靶点, 其中甘草 1 769 个、白芍 123 个、赤芍 158 个、威灵仙 71 个, 经去重处理后, 累计获得 233 个芍药汤潜在作用靶点。

2.2 KOA的疾病靶点和Venn分析

以 GeneCards 数据库为数据来源, 围绕 KOA 展开潜在靶点挖掘, 经筛选后确定 2 882 个 KOA 相关疾病基因。在 R4.4.2 上运用 Venn 包对芍药汤活性成分靶点与 KOA 疾病靶点取交集, 最终获得 133 个药物-疾病靶点 (图 1)。

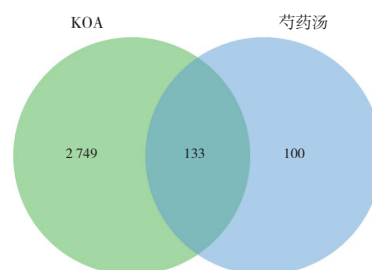


图1 芍药汤治疗KOA药物-疾病交集Venn图

Figure 1. Venn diagram of the intersection targets of drugs-diseases in the treatment of KOA with Shaoyao decoction

2.3 PPI网络构建与分析

基于药物-疾病交集靶点, 构建芍药汤活性成分抗 KOA 作用的 PPI 网络图。图 2A 展示了芍药汤中甘草、威灵仙、赤芍、白芍的活性成分与 KOA 疾病靶点的关联网路; 图 2B 为依据 degree 值筛选的前 30 个核心靶点网络。其中连接度最高的前 10 位核心蛋白依次为: 白细胞介素 (interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, AKT1)、IL-1 β 、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、前列腺

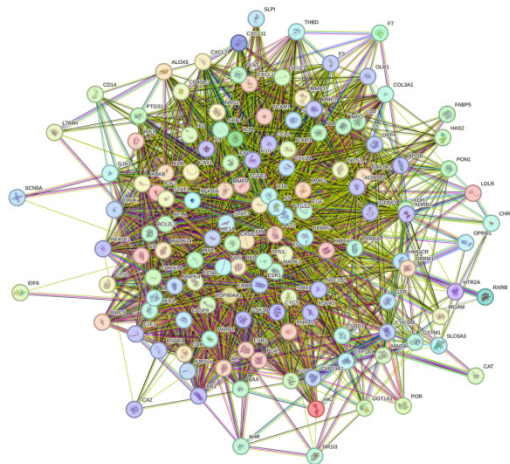
素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3, CASP3)、原癌基因 c-Jun (Jun proto-oncogene, JUN)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), 提示这些靶点在芍药汤治疗 KOA 的作用机制中可能发挥关键调控作用。

2.4 GO功能富集及KEGG信号通路分析

对交集靶点进行 GO 功能富集分析, 共获得 2 632 个条目, 包括 2 417 个生物过程、68 个细胞组分及 148 个分子功能条目。进一步筛选与 KOA

治疗密切相关的前 10 个富集条目 (图 3A)。结果显示, 生物过程主要富集于脂多糖应答、细菌来源分子应答等免疫炎症相关过程; 细胞组分主要富集于膜筏、囊泡腔等亚细胞结构; 分子功能主要富集于核受体活性、转录因子活性等调控功能。对交集靶点涉及的信号通路作用进行研究, 得到 183 条信号通路。对前 30 条通路 ($P < 0.05$) 分析绘制气泡图 (图 3B), 结果显示芍药汤治疗 KOA 的潜在作用机制主要涉及动脉粥样硬化、TNF 信号通路、缺氧诱导因子 1 (hypoxia-Inducible factor 1, HIF-1) 信号通路、IL-17 信号通路等多条炎症与代谢相关通路。

A



B

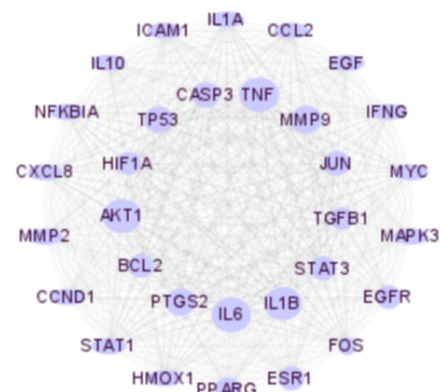
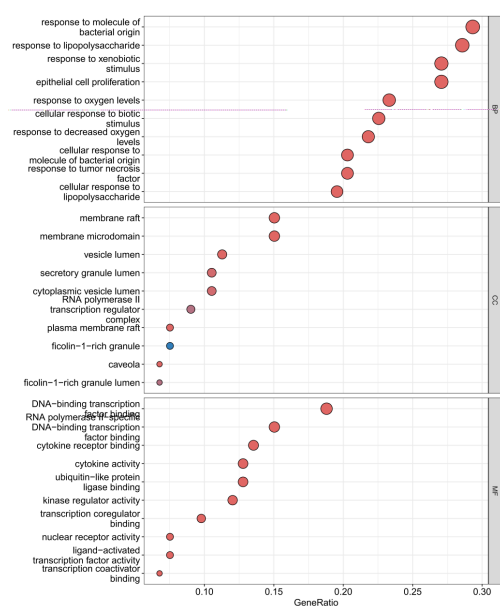


图2. PPI网络图

Figure 2. PPI network diagram

注: A. 芍药汤活性成分与KOA靶点关系网络图; B. 核心靶点PPI。

A



B



图3 GO和KEGG富集分析

Figure 3. GO and KEGG enrichment analysis

注: A. GO功能富集分析; B. KEGG通路富集分析。

2.5 药物-靶点-通路网络分析

构建药物-靶点-通路关系网络图（图 4），通过 NetworkAnalyzer 计算各节点拓扑参数，识别核心活性成分与关键靶点（表 1）。网络模型包含 236 个节点与 1 648 条边，其中圆形节点代表活性成分，矩形节点代表靶点，倒三角节点代表药物，节点面积与 degree 值正相关。结果显示，槲皮素（quercetin）为网络中连接度最高的活性

成分，提示其为芍药汤治疗 KOA 的核心药效物质；F7、PTGS2、雌激素受体 1（estrogen receptor 1，ESR1）、热休克蛋白 90αA1（heat shock protein 90 alpha family class a member 1，HSP90AA1）、钠通道蛋白 5α 亚基（sodium voltage-gated channel alpha subunit 5，SCN5A）等 5 个靶点在网络中具有较高的拓扑中心性，被确定为芍药汤治疗 KOA 的关键调控靶点。

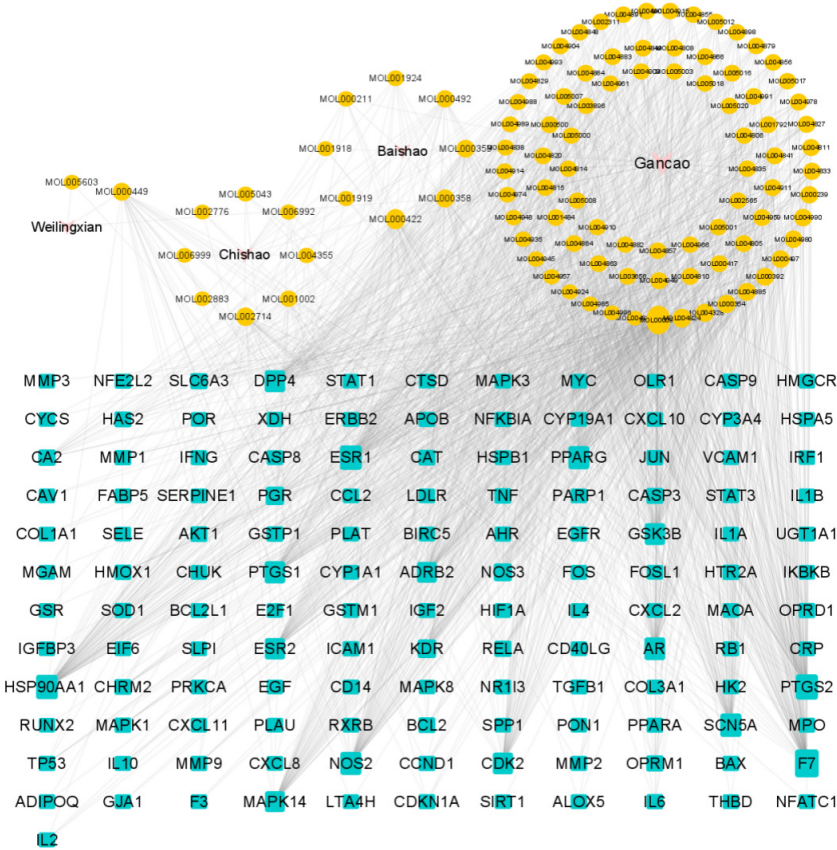


图4 药物-靶点-通路网络
Figure 4. Drug-target-pathway network

表1 芍药汤治疗KOA的重要有效成分、核心靶点及其拓扑学分析参数

Table 1. Important active ingredients, core targets and topological analysis parameters of Shaoyao decoction for the treatment of KOA

分类	名称	介数中心性	接近中心性	degree
核心靶点	槲皮素（quercetin）	0.3826 49	0.5979 64	111
	山柰酚（kaempferol）	0.0634 76	0.4476 19	45
	异黄腐酚 [(2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuro [3,2-g]chromen-7-one]	0.0238 60	0.4311 93	35
	黄芩素（baicalein）	0.0377 28	0.4296 16	33
重要活性成分	柚皮素（naringenin）	0.0405 81	0.4249 55	29
	凝血因子VII（F7）	0.0418 06	0.5353 08	106
	前列腺素内过氧化物合酶2（PTGS2）	0.0643 33	0.5889 72	85
	雌激素受体1（ESR1）	0.0493 35	0.5690 07	78
	热休克蛋白90αA1（HSP90AA1）	0.0540 81	0.5690 07	78
	钠通道蛋白5α亚基（SCN5A）	0.0392 71	0.5503 51	71

2.6 核心靶点孟德尔分析

IVW 方法显示 F7、HSP90AA1、SCN5A 对 KOA 具有显著的统计学因果效应（表2）。孟德尔随机化 Egger 与加权中位数分析结果方向一致，支持结果的稳健性。异质性检验无显著性，孟德尔随机化

Egger 截距未检测到显著的水平多效性。Leave-one-out 分析无单一 SNP 主导整体因果估计。单个 SNP 的 Wald 比值分析结果也与整体方向一致，森林图与漏斗图未见系统性偏倚（图5）。以上结果提示，核心靶点与 KOA 之间可能存在稳健的因果关系。

表2 核心靶点孟德尔随机化分析
Table 2. Mendelian randomization analysis of core targets

id.exposure	id.outcome	method	nsnp	pval
SCN5A	ebi-a-GCST005812	Inverse variance weighted	2	0.050
SCN5A	ebi-a-GCST005814	Inverse variance weighted	2	0.016
F7	ebi-a-GCST005811	Inverse variance weighted	3	0.015
ESR1	ebi-a-GCST007090	Inverse variance weighted	4	0.014
HSP90AA1	ebi-a-GCST005811	Inverse variance weighted	17	0.006
SCN5A	ebi-a-GCST005811	Inverse variance weighted	2	0.003
HSP90AA1	ebi-a-GCST005813	Inverse variance weighted	17	0.002
HSP90AA1	ebi-a-GCST005814	Inverse variance weighted	17	0.001
HSP90AA1	ebi-a-GCST005812	Inverse variance weighted	17	<0.001
SCN5A	ebi-a-GCST005812	Inverse variance weighted	2	0.050
SCN5A	ebi-a-GCST005814	Inverse variance weighted	2	0.016

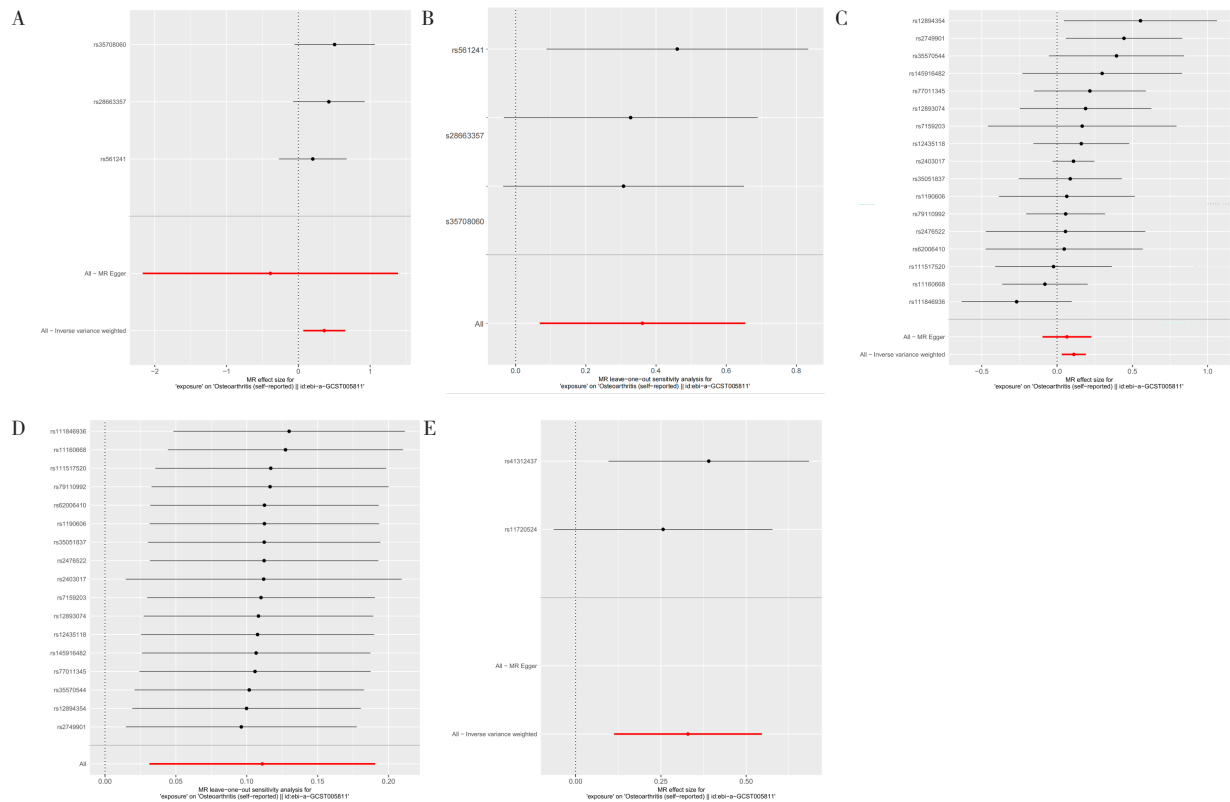


图5 SNPs与KOA因果关联图

Figure 5. Causal Association plot between SNPs and KOA

注：A. F7相关SNPs与KOA关联森林图；B. F7相关SNPs与KOA关联leave-one-out图；C. HSP90AA1相关SNPs与KOA关联森林图；D. HSP90AA1相关SNPs与KOA关联leave-one-out图；E. SCN5A相关SNPs与KOA关联森林图。

3 讨论

中医认为“脾主肌肉，湿邪困脾易致关节

重着疼痛”，膝关节病变与脾虚湿盛相关（如慢性滑膜炎、关节积液等）^[17-18]。因此中药治疗 KOA 一般采取辨证论治，主要使用祛风散寒除

湿、活血行气通络、补肝肾强筋骨等治疗方法及药物^[19-20]。本研究通过构建成分-靶点-通路三维网络,发现芍药汤多成分、多靶点共同作用治疗 KOA 的特点,显示其在抑制炎症、延缓软骨退变及改善滑膜微环境等方面具有潜在作用,其中靶点最多的前 2 种活性成分分别为槲皮素和山柰酚。

槲皮素是一种典型的多酚类黄酮,具有抗氧化和抗炎特性,在多个动物性骨关节炎模型中表现出治疗潜力。系统评价显示,槲皮素在类风湿性关节炎动物模型中能显著降低关节肿胀和炎症指标,如 IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 等前炎性细胞因子,同时提高 IL-10 等抗炎因子水平^[21]。这些机制在 KOA 中同样适用,因为 KOA 的发病机制同样涉及滑膜炎、软骨基质降解和氧化应激等过程^[22]。槲皮素通过抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路、降低活性氧和丙二醛含量、提高超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、血红素氧合酶 1 等抗氧化酶活性,从而缓解 KOA 相关的慢性炎症和氧化损伤。此外,槲皮素还能抑制软骨细胞凋亡并促进软骨基质合成,对维持关节软骨结构具有保护作用^[23]。而山柰酚作为另一种重要的黄酮类化合物,在结构上具有与槲皮素相似的生物活性骨架。在 KOA 治疗研究中,山柰酚同样展现出广泛的抗炎、抗氧化和软骨保护作用^[24]。研究表明,山柰酚能显著抑制 IL-1 β 诱导的炎症级联反应,减少一氧化氮、前列腺素 E2、MMPs 的表达,进而减缓软骨基质降解和关节破坏^[25]。

本研究还发现 F7、PTGS2、ESR1、HSP90AA1、SCN5A 为芍药汤治疗 KOA 的核心作用靶点,相关信号通路主要富集于 TNF 信号通路、HIF-1 信号通路、IL-17 信号通路及动脉粥样硬化通路等^[26-28]。其中,SCN5A、F7 和 HSP90AA1 被提示与 KOA 存在因果关联,这也为 KOA 的分子机制研究提供了新的视角。虽然传统上认为 SCN5A 主要分布于心肌细胞,但近年来研究表明其在软骨细胞及滑膜细胞中也具有表达,可能参与关节细胞电活动、离子稳态及炎症信号转导^[29]。SCN5A 的表达异常与滑膜纤维化、细胞电生理紊乱及组织损伤修复不良密切相关。芍药汤可能通过调控 SCN5A 活性,改善关节局部细胞代谢环境与微循环,促进关节稳态恢复。F7 作为外源性凝血通路的重要起始因子,主要由肝细胞合成,在机体急性或慢性炎症状态中,其表达水平可显

著升高。研究显示,F7 可通过促进局部血管内皮损伤、细胞因子释放及纤维化过程,参与关节滑膜组织的病理变化^[30]。HSP90AA1 编码热休克蛋白 90,是一种重要的分子伴侣,参与多种信号通路中转录因子、激酶等关键蛋白质的稳定性维持。HSP90 在关节滑膜炎症中表达升高,参与 NF- κ B、AKT 等通路活化,促进滑膜细胞增殖和促炎因子表达,导致滑膜增生及慢性炎症^[31]。芍药汤在调控 SCN5A、F7、HSP90AA1 等靶点时,可能通过其黄酮类成分(如槲皮素、山柰酚)实现离子通道与分子伴侣的双重作用,并通过甘草酸等成分调控凝血炎症交叉通路,形成协同调节效应。这一作用模式与独活寄生汤、二仙汤等经典复方的治疗机制存在差异。例如,独活寄生汤主要通过作用于 IL-6、TNF、血管内皮生长因子 A 等炎症因子,突出其抗炎与镇痛机制;二仙汤则通过调节 IL-6、IL-1 β 、TNF 等核心靶点,发挥改善炎症和神经递质调控的作用^[32-33]。相比之下,芍药汤除常见的炎症因子靶点外,还涉及离子通道(SCN5A)和凝血因子(F7)的调控,提示其在炎症-凝血-代谢的交叉网络中具有独特优势。这一特点可能使芍药汤在改善关节局部炎症的同时兼顾血管保护与代谢调控,体现出较为全面的治疗潜力。

TNF 信号通路在炎症级联反应中处于上游位置,TNF- α 是滑膜细胞、巨噬细胞主要分泌的促炎因子,能够诱导 IL-1 β 、IL-6 等表达并激活 NF- κ B 信号,形成炎症放大效应^[34]。芍药汤中成分可能通过抑制 TNF- α 表达或阻断其受体结合,减轻滑膜炎症。HIF-1 信号通路调节细胞对缺氧环境的适应,在低氧状态下维持软骨细胞存活与基质合成。HIF-1 α 可通过上调 SRY 相关高迁移率族蛋白 9 促进软骨形成,并参与调控自噬、凋亡过程。KOA 关节软骨长期处于低氧状态,HIF-1 通路功能障碍将导致细胞损伤与退变加重。芍药汤可能通过调控 HIF-1 α 表达,维持低氧适应性,延缓软骨退化^[35]。IL-17 信号通路主要参与辅助性 T 细胞 17 细胞介导的免疫炎症反应,其过度活化可诱导 MMPs、IL-6、TNF- α 等表达,破坏软骨基质并促进炎症。研究表明 IL-17 在 OA 患者滑膜液中浓度显著升高,与病程严重程度密切相关^[36]。芍药汤可通过干预 IL-17 介导的炎症轴,缓解局部免疫过度活化。此外,动脉粥

样硬化信号通路的富集提示芍药汤可能通过改善血管内皮功能、降低剪切应力对滑膜组织的损伤,以及调控脂质代谢等方面,发挥对 KOA 的系统性调节作用。有研究发现, KOA 与代谢综合征高度相关,脂代谢紊乱、血流动力学异常均可加速软骨退化过程。芍药汤可通过改善微循环、调节脂肪因子表达,在抗炎基础上发挥血管保护与代谢调节的综合效应。

需要指出的是,本研究仍存在一定局限性。首先,网络药理学依赖数据库信息,可能导致部分化合物或靶点遗漏,并存在假阳性结果。其次,孟德尔随机化分析所使用的表达数量性状位点数据主要来源于血液等非关节组织,与 KOA 主要受累的软骨或滑膜存在差异,可能影响因果推断的准确性。此外,中药复方在体内代谢复杂,成分间的相互作用及活性暴露水平难以完全模拟。本研究尚缺乏细胞及动物实验的直接验证,因此推论仍需谨慎。未来研究方向包括:首先,利用分子对接和分子动力学模拟验证槲皮素、山柰酚等活性成分与 SCN5A、F7、HSP90AA1 的结合模式;其次,通过动物实验检测芍药汤干预后靶点表达及病理改变,进一步明确作用机制;最后,结合临床样本开展血液或滑膜液生物标志物检测,评估关键靶点和通路在患者治疗过程中的动态变化,以推动网络药理学预测结果向临床应用转化。

参考文献

- Zhu S, Qu W, He C. Evaluation and management of knee osteoarthritis[J]. *J Evid Based Med*, 2024, 17(3): 675–687. DOI: [10.1111/jebm.12627](https://doi.org/10.1111/jebm.12627).
- Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 425. DOI: [10.1186/s12891-016-1286-2](https://doi.org/10.1186/s12891-016-1286-2).
- Giorgino R, Albano D, Fusco S, et al. Knee osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: what else is new? an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6405. DOI: [10.3390/ijms24076405](https://doi.org/10.3390/ijms24076405).
- Clark GP. Treatment options for symptomatic knee osteoarthritis in adults[J]. *JAAPA*, 2023, 36(11): 1–6. DOI: [10.1097/01.JAA.0000979536.73946.98](https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000979536.73946.98).
- Curry ZA, Beling A, Borg-Stein J. Knee osteoarthritis in midlife women: unique considerations and comprehensive management[J]. *Menopause*, 2022, 29(6): 748–755. DOI: [10.1097/GME.0000000000001966](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001966).
- Thomas DT, Shruthi R, Prabhakar AJ, et al. Hip abductor strengthening in patients diagnosed with knee osteoarthritis – a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1): 622. DOI: [10.1186/s12891-022-05557-6](https://doi.org/10.1186/s12891-022-05557-6).
- 何花, 孙绍裘, 董大立. 孙绍裘基于“清湿袭虚, 病起于下”论治膝关节骨性关节炎经验 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2025, 45(3): 558–562. [He H, Sun SQ, Dong DL. Sun Shaoqiu's experience in treating knee osteoarthritis based on the theory of "When dampness invades a weakened body, disease arises from the lower body portion"[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine University of Hunan*, 2025, 45(3): 558–562.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-070X.2025.03.027](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-070X.2025.03.027).
- 李鹏, 苏海波, 曲高伟. 基于经筋理论的经皮穴位电刺激治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2025, 47(2): 150–152. [Li P, Su HB, Qu GW. Efficacy observation of percutaneous acupoint electrical stimulation for osteoarthritis of the knee based on tendon theory[J]. *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2025, 47(2): 150–152.] DOI: [10.3760/cma.j.cn421666-20241024-00859](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn421666-20241024-00859).
- 张禹, 杨洁银. 中药熏洗配合曲安奈德关节腔内注射治疗膝关节骨性关节炎临床研究 [J]. *河北中医*, 2025, 47(4): 563–566. [Zhang Yu, Yang Jieyin. Clinical study on traditional Chinese medicine fumigation combined with intra-articular triamcinolone acetate injection for knee osteoarthritis[J]. *Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2025, 47(4): 563–566.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-2619.2025.04.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-2619.2025.04.008).
- 张茜玥, 彭鹏. 独活寄生汤治疗肝肾亏虚型膝关节骨性关节炎疗效研究 [J]. *陕西中医*, 2025, 46(3): 354–358, 363. [Zhang QY, Peng P. Curative effect of Duhuo Jisheng decoction in treating knee joint osteoarthritis with deficiency of liver and kidney[J]. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2025, 46(3): 354–358, 363.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-7369.2025.03.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-7369.2025.03.014).
- 王强, 黄彬洋, 向宁. 中药伤科肌内效贴对老年膝关节骨性关节炎的临床疗效观察 [J]. *成都体育学院学报*, 2023, 49(5): 86–91. [Wang Q, Huang BY, Xiang N. Clinical efficacy of traditional Chinese medicine traumatology intramuscular patch on elderly knee osteoarthritis[J]. *Journal of Chengdu Sport University*, 2023, 49(5): 86–91.] DOI: [10.15942/j.jcsu.2023.05.011](https://doi.org/10.15942/j.jcsu.2023.05.011).
- 杨荣荣, 郭萍, 张惠环. 基于膝关节功能、疼痛程度及生活质量评价温针灸辅助治疗膝关节骨性关节炎的疗效 [J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(7): 152–155. [Yang RR, Guo P, Zhang HH. Efficacy of warm acupuncture and moxibustion in adjuvant treatment of KOA patients based on knee function, pain degree and quality of life[J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 51(7): 152–155.] DOI: [10.13192/j.issn.1000-1719.2024.07.041](https://doi.org/10.13192/j.issn.1000-1719.2024.07.041).
- 韩升龙, 孔令俊, 李万潭, 等. 中药单体及复方干预膝关节骨性关节炎疼痛相关信号通路研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(10): 1490–1495. [Han SL, Kong LJ, Li WT, et al. Research progress of Chinese medicine monomer and compound intervention in pain related signaling pathways in knee osteoarthritis[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2023, 29(10): 1490–1495.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2023.10.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2023.10.016).

- 14 Yang M, Jiang L, Wang Q, et al. Traditional Chinese medicine for knee osteoarthritis: an overview of systematic review[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189884. DOI: [10.1371/journal.pone.0189884](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189884).
- 15 张珑耀, 王霄, 徐健康, 等. 基于“筋骨并重”探讨鸢尾素治疗膝关节骨性关节炎的作用机制[J]. 天津中医药, 2024, 41(9): 1129–1134. [Zhang LY, Wang X, Xu JK, et al. Exploring the mechanism of action of irisin in knee osteoarthritis based on the "muscle–bone balance" concept[J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 41(9): 1129–1134.] DOI: [10.11656/j.issn.1672-1519.2024.09.10](https://doi.org/10.11656/j.issn.1672-1519.2024.09.10).
- 16 纪金凤, 姜庆丹. 经典名方芍药汤处方来源与关键信息考证[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(3): 187–194. [Ji JF, Jiang QD. Identification of the origin and key information of the prescription of the classic formula Shaoyao decoction[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2025, 27(3): 187–194.] DOI: [10.13194/j.issn.1673-842X.2025.03.032](https://doi.org/10.13194/j.issn.1673-842X.2025.03.032).
- 17 Liao JA, Yeh YC, Chang ZY. The efficacy and safety of traditional Chinese medicine Guilu Erxian Jiao in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Complement Ther Clin Pract, 2022, 46: 101515. DOI: [10.1016/j.ctcp.2021.101515](https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101515).
- 18 Zhou G, Zhang X, Gu Z, et al. Research progress in single-herb Chinese medicine and compound medicine for knee osteoarthritis[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2024, 27(15): 2180–2186. DOI: [10.2174/0113862073264850231116055745](https://doi.org/10.2174/0113862073264850231116055745).
- 19 Liang Y, Xu Y, Zhu Y, et al. Efficacy and safety of chinese herbal medicine for knee osteoarthritis: systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Phytomedicine, 2022, 100: 154029. DOI: [10.1016/j.phymed.2022.154029](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154029).
- 20 贺丰, 付玲玲, 曾杰, 等. 基于网络药理学探讨伸膝汤治疗膝关节骨性关节炎的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(7): 1067–1073. [He F, Fu LL, Zeng J, et al. Mechanism of Shenxi decoction in the treatment of knee osteoarthritis based on network pharmacology[J]. World Chinese Medicine, 2021, 16(7): 1067–1073.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-7202.2021.07.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7202.2021.07.009).
- 21 Tang M, Zeng Y, Peng W, et al. Pharmacological aspects of natural quercetin in rheumatoid arthritis[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 2043–2053. DOI: [10.2147/DDDT.S364759](https://doi.org/10.2147/DDDT.S364759).
- 22 Goyal A, Agrawal N. Quercetin: A potential candidate for the treatment of arthritis[J]. Curr Mol Med, 2022, 22(4): 325–335. DOI: [10.2174/1566524021666210315125330](https://doi.org/10.2174/1566524021666210315125330).
- 23 Bhoi A, Dwivedi SD, Singh D, et al. Mechanistic prospective and pharmacological attributes of quercetin in attenuation of different types of arthritis[J]. 3 Biotech, 2023, 13(11): 362. DOI: [10.1007/s13205-023-03787-6](https://doi.org/10.1007/s13205-023-03787-6).
- 24 Alam W, Khan H, Shah MA, et al. Kaempferol as a dietary anti-inflammatory agent: current therapeutic standing[J]. Molecules, 2020, 25(18): 4073. DOI: [10.3390/molecules25184073](https://doi.org/10.3390/molecules25184073).
- 25 Herrera TES, Tello IPS, Mustafa MA, et al. Kaempferol: unveiling its anti-inflammatory properties for therapeutic innovation[J]. Cytokine, 2025, 186: 156846. DOI: [10.1016/j.cyto.2024.156846](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156846).
- 26 Cao Y, Yang Y, Hu Q, et al. Identification of potential drug targets for rheumatoid arthritis from genetic insights: a Mendelian randomization study[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 616. DOI: [10.1186/s12967-023-04474-z](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04474-z).
- 27 Zou M, Shao Z. Proteome-wide mendelian randomization and colocalization analysis identify therapeutic targets for knee and hip osteoarthritis[J]. Biomolecules, 2024, 14(3): 355. DOI: [10.3390/biom14030355](https://doi.org/10.3390/biom14030355).
- 28 Zhao JH, Stacey D, Eriksson N, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets[J]. Nat Immunol, 2023, 24(9): 1540–1551. DOI: [10.1038/s41590-023-01588-w](https://doi.org/10.1038/s41590-023-01588-w).
- 29 Remme CA. SCN5A channelopathy: arrhythmia, cardiomyopathy, epilepsy and beyond[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2023, 378(1879): 20220164. DOI: [10.1098/rstb.2022.0164](https://doi.org/10.1098/rstb.2022.0164).
- 30 Friso S, Lotto V, Choi SW, et al. Promoter methylation in coagulation F7 gene influences plasma FVII concentrations and relates to coronary artery disease[J]. J Med Genet, 2012, 49(3): 192–199. DOI: [10.1136/jmedgenet-2011-100195](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100195).
- 31 Yang S, Nie T, She H, et al. Regulation of TFEB nuclear localization by HSP90AA1 promotes autophagy and longevity[J]. Autophagy, 2023, 19(3): 822–838. DOI: [10.1080/15548627.2022.2105561](https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2105561).
- 32 薛英, 田永祥, 刘峰瑞, 等. 独活寄生汤对老年膝骨关节炎血清 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(4): 201–205. [Xue Y, Tian YX, Liu FR, et al. Effect of Duhuo Jisheng decoction on serum TLR4/NF- κ B signaling pathway in elderly patients with knee osteoarthritis[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2025, 43(4): 201–205.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2025.04.033](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2025.04.033).
- 33 汪青, 黄昊强, 陈勇, 等. 基于生物信息学分析二仙汤治疗膝关节骨性关节炎合并骨质疏松症的机制[J]. 医学信息, 2024, 37(6): 1–6. [Wang Q, Huang HQ, Chen Y, et al. Mechanism of Erxian decoction in the treatment of knee osteoarthritis with osteoporosis based on bioinformatics analysis[J]. Medical Information, 2024, 37(6): 1–6.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-1959.2024.06.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1959.2024.06.001).
- 34 Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: the link between obesity and osteoarthritis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2018, 44: 38–50. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.10.002).
- 35 Li H, Wu QY, Teng XH, et al. The pathogenesis and regulatory role of HIF-1 in rheumatoid arthritis[J]. Cent Eur J Immunol, 2023, 48(4): 338–345. DOI: [10.5114/ceji.2023.134217](https://doi.org/10.5114/ceji.2023.134217).
- 36 Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Nat Rev Rheumatol, 2023, 19(7): 417–428. DOI: [10.1038/s41584-023-00969-7](https://doi.org/10.1038/s41584-023-00969-7).

收稿日期: 2025 年 06 月 18 日 修回日期: 2025 年 09 月 17 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮