

基于网络药理与分子对接探索延胡索治疗腱鞘炎的作用机制

邱珍珍¹, 周瑞^{1*}, 白洁^{1*}, 刘经纬²

¹北京中医药大学中药学院, 北京 102488; ²首都经济贸易大学管理与工程学院, 北京 100071

摘要:延胡索在治疗腱鞘炎的复方中常作为辅助药物, 但由于延胡索治疗腱鞘炎的作用机理仍不明确, 本次运用网络药理与分子对接探究延胡索治疗腱鞘炎的作用机制。首先在各类数据库获得药物有效成分和疾病靶标, 后进行核心基因筛选、富集分析以及分子对接, 筛选得到延胡索治疗腱鞘炎有 16 个有效成分, IL6、TNF 是度值高且参与信号通路最多的核心基因, 涉及的通路主要有糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、类风湿关节炎等, 分子对接结果显示槲皮素与 IL6、TNF 有很好的结合。本研究预测了延胡索通过多成分、多通路治疗腱鞘炎, 为发掘延胡索更多的临床应用提供了思绪。

关键词:延胡索; 腱鞘炎; 网络药理学; 分子对接; 核心基因

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021) Suppl-0109-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.S.013

Mechanism of Rhizoma Corydalis in the treatment of tenosynovitis based on network pharmacology and molecular docking

QIU Zhen-zhen¹, ZHOU Rui^{1*}, BAI Jie^{1*}, LIU Jing-wei²

¹School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

²School of Management and Engineering, Capital University of Economics and Business, Beijing 100071, China

Abstract: Rhizoma Corydalis is often used as an auxiliary drug in the compound treatment of tenosynovitis. However, the mechanism of Rhizoma Corydalis in tenosynovitis is still unclear. This study focused the network pharmacology and molecular docking to explore the mechanism of Rhizoma Corydalis in the treatment of tenosynovitis. First of all, we obtained targets of active ingredients of Rhizoma Corydalis and disease from various databases. Moreover we conducted core gene screening, enrichment analysis, and molecular docking. The screening showed that Rhizoma Corydalis had 16 active ingredients for the treatment of tenosynovitis. IL6 and TNF were the core genes with high degrees and the most involved in pathways, mainly including AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, IL-17 signaling pathway, rheumatoid arthritis, etc. The molecular docking results showed that quercetin had a better combination with IL6 and TNF. This study predicted that Rhizoma Corydalis can treat tenosynovitis through multiple components and multiple pathways, which provided ideas for exploring more pharmacological effects of Rhizoma Corydalis.

Key words: Rhizoma Corydalis; tenosynovitis; network pharmacology; molecular docking; core target

腱鞘炎 (tenosynovitis) 是临床骨科的常见疾病, 发病原因^[1,2] 主要为人体某些部位频繁活动造成的肌腱与腱鞘间过度磨损, 引发的一种慢性无菌损伤性炎症。此类炎症会导致肌腱逐渐肿胀变厚且炎症积液会刺激腱鞘, 使患者感到疼痛或不适^[3]。此类疾病主要包含桡骨茎突狭窄性腱鞘炎、指屈肌腱狭

窄性腱鞘炎和尺侧腕伸肌腱鞘炎等, 其中指屈肌腱狭窄性腱鞘炎又称为“扳机指”^[4], 它最为常见。该病发病人群广, 其中女性腱鞘炎患者超过男性, 且中老年人发病较多, 但也有小儿先天性患病^[5], 还有一些因频繁使用手指关节的职业人群, 如打字员、IT 行业人员、器乐演奏者、货物搬运工人等^[6]。该病早期主要表现为指关节部位出现疼痛、僵硬和不灵活; 后期会出现大拇指肿胀, 活动受到限制等, 故不利于生活和工作。目前, 腱鞘炎的治疗^[7-11] 主要包括中医治疗 (中药喷雾、推拿以及针灸疗法等) 和西

收稿日期: 2020-11-24 接受日期: 2020-12-10

基金项目: 北京中医药大学重点攻关项目 (2018-JYBZZ-JS020, 2020-JYB-ZDGG-50)

* 通信作者 Tel: 86-013693308686; E-mail: r.zhou-bucm@qq.com, baijie22811@163.com

医治疗(手术、注射糖皮质激素等)。Yan 等^[12]认为根据患者症状体质可选用中药外治联合其他疗法,不仅可以减短治疗疗程、扩大适用范围,而且对于反复发作以及病情难愈者更加有效、安全可靠。因此,寻找高效、安全、价廉的中药治疗腱鞘炎十分重要。

延胡索(*Rhizoma Corydalis*)为罂粟科植物延胡索(*Corydalis yanhusuo* W. T. Wang)的干燥块茎,查找书籍可知其具有行气活血、止痛的功效,既是血中气药,也是气中血药^[13]。因腱鞘炎临床表现为僵硬、疼痛,从西医角度分析属于炎症范畴,治疗方法主要考虑消炎、镇痛。这与延胡索功效相类似,且通过查找文献^[14-17]可知,临床上有使用含延胡索的方剂治疗相似的骨关节炎,并取得了良好的临床疗效。故通过研究延胡索中有效成分治疗腱鞘炎的调控网

络、信号通路等,为中药在临床上治疗腱鞘炎提供重要的参考价值。

英国药理学家 Hopkins^[18]在 07 年初次提到“网络药理学”,认为其为一门运用网络手段来分析药物、疾病以及靶点之间“多成分、多靶点、多途径”相互作用关系的药理学分支学科。然而,中药成分的复杂性让我们无法确定具体的活性成分以及作用机理,因此与网络药理学相结合才能使中药治疗疾病更具有说服力^[19,20]。构建调控网络可以观察到中药中多种成分通过作用多个靶点而调节不同通路发挥作用,从而揭示中药治病的机理^[21]。这与中医药的整体观念不谋而合。

1 材料

数据库与相关软件见表 1。

表 1 相关数据库及软件汇总

Table 1 Summary of related databases and software

名称 Name	网址 Website
中药系统药理学分析平台(TCMSP)	https://tcmospw.com/tcmosp.php
UniProt 知识库	https://www.uniprot.org/
GeneCards 数据库	https://www.genecards.org/
STRING 在线软件	https://string-db.org/
Cytoscape 软件	https://cytoscape.org/
R 软件	https://www.r-project.org/
Perl 软件	https://www.perl.org/get.html
RCSB PDB 数据库	https://www.rcsb.org
Discovery Studio 软件	4.0

2 方法

2.1 延胡索中活性成分的初筛和靶标的收集

通过检索中药系统药理学分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology and Database Platform, TCMSP),对延胡索的所有成分进行初步筛选,筛选条件^[22]为“口服生物利用度(oral bio-availability, OB) $\geq 30\%$,类药性(drug-like, DL) ≥ 0.18 ”,获得符合条件的活性成分。使用 perl 软件对活性成分进行潜在靶标预测并利用 UniProt 知识库为潜在靶标添加基因名,去除重复以及没有基因名的靶标。

2.2 腱鞘炎的相关靶标获取

使用“tenosynovitis”作为关键词,在 GeneCards 数据库检索、导出腱鞘炎靶标的 Excel 表,获得疾病靶标。

2.3 中药-疾病靶标的构建

利用 R 语言的“Venny. R”包对延胡索的有效

成分靶标和腱鞘炎潜在靶标取交集,获得中药-疾病的韦恩图,从而获得共有靶标。

2.4 中药-成分-疾病-靶标调控网络的构建

利用 Perl 软件对共有靶标进行一一映射,然后使用 Cytoscape 获得中药-有效成分-疾病-靶标网络图。

2.5 中药-疾病靶标蛋白相互作用网络的构建与核心靶标的筛选

将“2.3”韦恩图获得共有靶标输入到 String,选择物种为“Homo sapiens”,得到蛋白相互作用关系,导出需要用到的文件和图片。利用 R,得到延胡索-腱鞘炎核心靶标的条形图。

2.6 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

将核心基因转化成 ID 名,使用 R 的“clusterProfiler”包得到生物过程的 GO 图和直观的 KEGG 富集分析气泡图。

2.7 延胡索活性成分与核心靶标的分子对接验证

将“2.1”所得的延胡索活性成分在 TCMSP 数据库下载 mol2 格式的分子结构;靶点基因选择以 PPI 网络图中 degree 值靠前且参与前 10 信号通路多者为指标,在 RCSB PDB 数据库下载相应靶点的蛋白-配体晶体复合物的 pdb 格式,随后在 Discovery Studio 软件中打开,去水处理,在“Macromolecules”进行“clear protein”和“prepare protein”,随后定义活性口袋并与原配体对接验证活性。构建好受体模型与活性成分进行分子对接,明确靶点蛋白与对应成

分之间的结合活性,选出打分函数高的成分。

3 结果

3.1 延胡索中有效成分的筛选结果

通过对 TCMSP 数据库中延胡索已记载的有效成分及其相关靶标筛选,共搜索到成分 77 个,经“ $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ ”的筛选原则后,得到 49 个有效成分,对应潜在靶标 204 个。再根据 GeneCards 数据库中腱鞘炎潜在的靶点和延胡索相关靶点的映射后,反推可能存在治疗作用的有效成分共 16 个,结果见表 2。

表 2 延胡索中筛出的有效成分

Table 2 Active ingredients sifted from Rhizoma Corydalis

ID	分子名称 Molecule name	口服生物利用度 OB (%)	类药性 DL
MOL001454	Berberine	36.86	0.78
MOL001458	Coptisine	30.67	0.86
MOL001461	Dihydrochelerythrine	32.73	0.81
MOL001463	Dihydrosanguinarine	59.31	0.86
MOL000359	Sitosterol	36.91	0.75
MOL004196	Corydalmine	52.5	0.59
MOL004204	Dehydrocorydaline	41.98	0.68
MOL004203	Dehydrocorybulbine	46.97	0.63
MOL004205	Dehydrocorydalmine	43.9	0.59
MOL004209	13-Methyldehydrocorydalmine	35.94	0.63
MOL004214	Isocorybulbine	40.18	0.66
MOL004216	13-Methylpalmatrubine	40.97	0.63
MOL004225	Pseudocoptisine	38.97	0.86
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
MOL000785	Palmatine	64.6	0.65
MOL000098	Quercetin	46.43	0.28

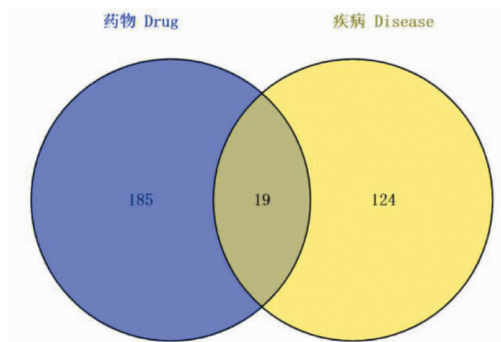


图 1 中药-疾病靶标

Fig. 1 TCM-disease target

3.2 中药-疾病靶标构建结果

运用 R 包取交集获得直观明了的韦恩图,由图 1 可知延胡索-腱鞘炎靶标 19 个。其中药物靶标 204 个,疾病靶标 143 个。

3.3 中药-成分-疾病-靶标调控网络构建结果

图中淡紫色六边形代表延胡索,蓝色菱形代表

延胡索的有效成分,橙色椭圆是腱鞘炎,绿色 V 字形代表骨碎补-腱鞘炎共同靶标。由图 2 可知,延胡索主要通过 16 种有效成分作用于 19 个靶标上,而这 19 个靶标可能会导致腱鞘炎的发生。

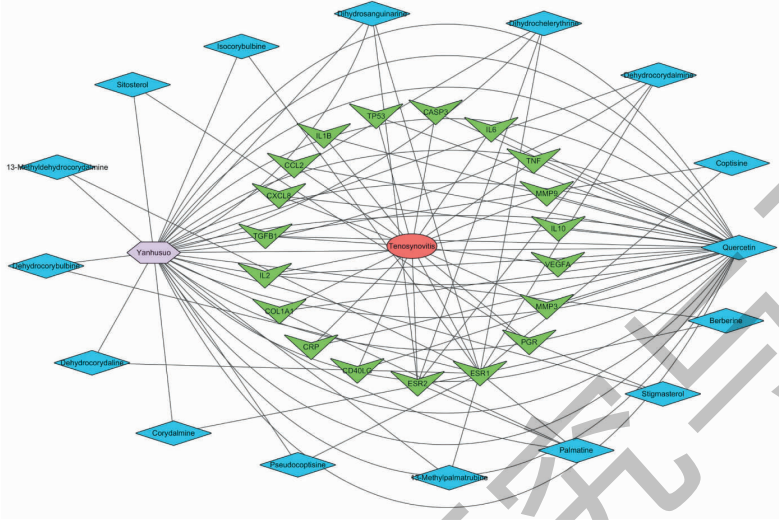


图 2 中药-成分-疾病-靶标调控网络

Fig. 2 The regulatory network of TCM-ingredient-disease-target

3.4 中药-疾病靶标蛋白相互作用网络构建与核心靶标筛选的结果

使用 STRING 数据库建立 19 个靶标的 PPI 网络图,共 19 个网络节点,138 条边(图 3)。其中网络节点代表蛋白质,边缘代表蛋白质与蛋白质的结合。延胡索-腱鞘炎核心基因按邻接节点数目从多

到少如下:IL6、TP53、VEGFA、CASP3、IL1B、MMP9、CCL2、ESR1、TNF、CRP、CXCL8、IL10、MMP3、TGFB1、IL2、CD40LG、COL1A1、PGR、ESR2(图 4)。邻接节点越多的基因,其成为影响疾病发生的核心基因的几率更高。

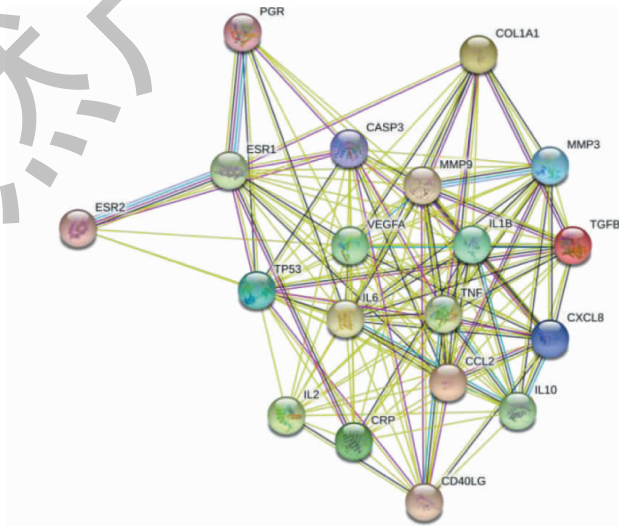


图 3 中药-疾病靶标蛋白相互作用网络图

Fig. 3 TCM-disease target-protein protein interaction (PPI) network

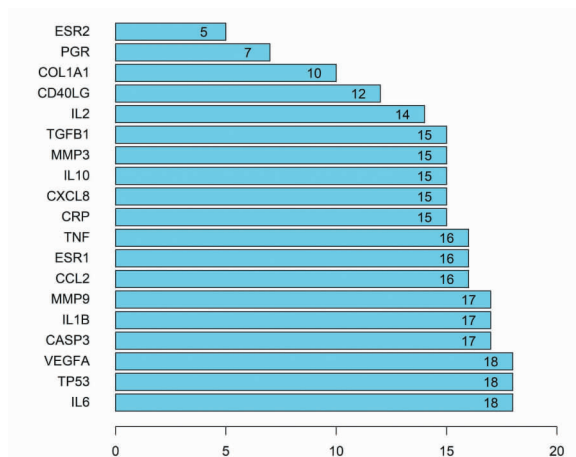


图4 中药-疾病核心靶标条形图

Fig. 4 TCM-disease core target bar graph

3.5 GO 功能富集分析结果

延胡索治疗腱鞘炎的核心靶标的 GO 功能富集

分析共得到 48 条结果,筛选前 20 得到图 5 和图 6。

延胡索治疗腱鞘炎的核心基因主要参与生物功能的

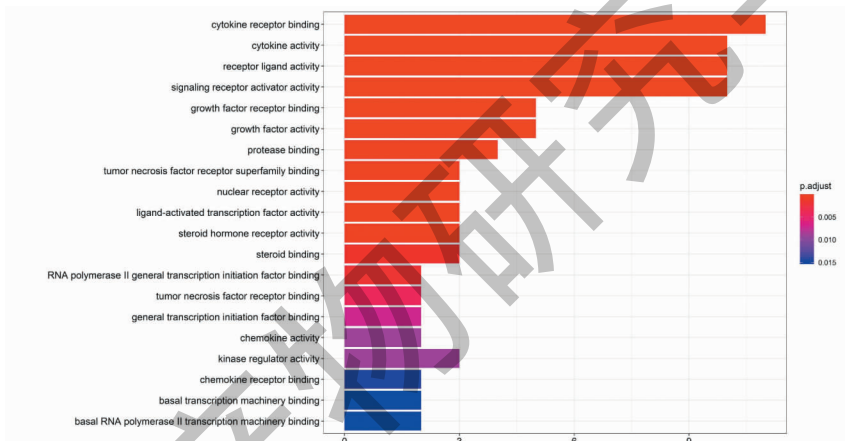


图5 核心基因的 GO 富集分析直方图

Fig. 5 Histogram of GO enrichment analysis of core genes

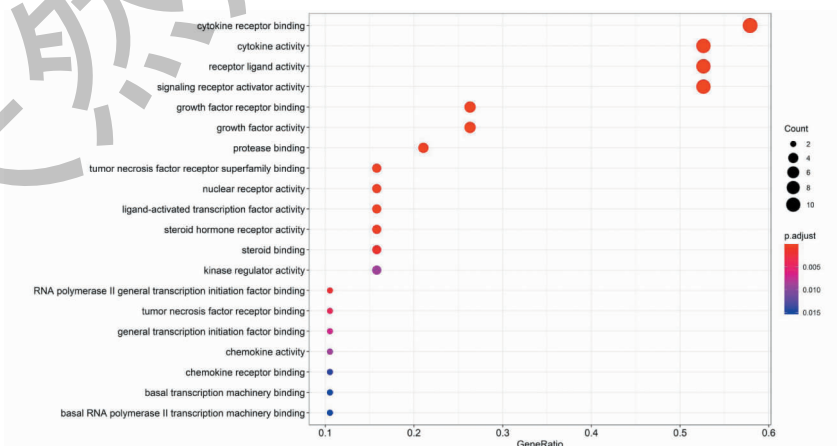


图6 核心基因的 GO 富集分析气泡图

Fig. 6 Bubble diagram of GO enrichment analysis of core genes

细胞因子受体结合,细胞因子活性,受体配体活性等过程。

3.6 代谢通路分析结果

运用 R 语言计算核心基因的 KEGG 通路共有 86 条,筛选前 20 制作气泡图(图 7)。主要涉及的通路分别是糖尿病并发症的 AGE-RAGE 信号通路、

细胞因子与细胞因子受体的相互作用、疟疾、类风湿性关节炎、IL-17 信号通路。其中糖尿病并发症的 AGE-RAGE 信号通路和 IL-17 信号通路中所参与前 6 名的核心基因最多,故糖尿病并发症的 AGE-RAGE 信号通路和 IL-17 信号通路可能为治疗腱鞘炎的有效通路。

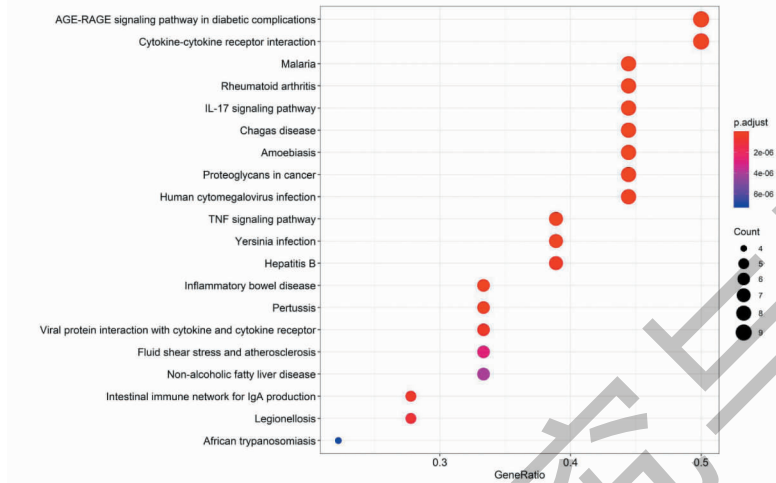


图 7 KEGG 富集分析的气泡图

Fig. 7 Bubble diagram of KEGG pathway enrichment analysis

3.8 分子对接结果

本次研究将延胡索中槲皮素、黄连素、小檗碱等 16 种活性成分作为配体,选择 IL6 (PDB ID:1alu) 和 TNF (PDB ID:2az5) 作为受体,进行分子对接验证。

选取原配体作为阳性对照,结果见表 3。与原配体打分值进行比较,发现槲皮素与两个受体的结合能力最好,打分值均高于阳性对照物。

表 3 延胡索中活性成分的分子对接结果

Table 3 Molecular docking results of active ingredients in Rhizoma Corydalis

靶点名称 Target name	PDB ID	ID	化学成分 Chemical composition	对接打分值 Docking score
IL6	1alu	-	阳性对照	18.387 2
		MOL000098	槲皮素	22.526 9
		MOL000359	谷甾醇	-55.577 3
		MOL000449	豆甾醇	-56.242 4
		MOL000785	巴马汀	-13.673 5
		MOL001454	小檗碱	-26.620 4
		MOL001458	黄连素	-36.229 2
		MOL001461	二氢白屈菜红碱	-25.172 6
		MOL001463	二氢血根碱	-37.565 6
		MOL004196	紫堇单酚碱	6.801 27
		MOL004203	去氢紫堇鳞茎碱	-17.867 1
		MOL004204	去氢延胡索甲素	-20.381 9
		MOL004205	去氢紫堇单酚碱	-1.919 74

续表 3 (Continued Tab. 3)

靶点名称 Target name	PBD ID	ID	化学成分 Chemical composition	对接打分值 Docking score
TNF	2az5	MOL004209	13-甲基去氢紫堇单酚碱	-18.072 1
		MOL004214	异紫堇球碱	4.686 25
		MOL004216	13-甲基巴马亭红碱	-16.331 7
		MOL004225	异黄连碱	-36.725 7
		-	阳性对照	22.635 4
		MOL000098	槲皮素	27.060 9
		MOL000359	谷甾醇	-34.563 1
		MOL000449	豆甾醇	-42.881 5
		MOL000785	巴马汀	-5.864 83
		MOL001454	小檗碱	-17.011 2
		MOL001458	黄连素	-25.825 5
		MOL001461	二氢白屈菜红碱	-22.215 4
		MOL001463	二氢血根碱	-34.596 8
		MOL004196	紫堇单酚碱	13.470 5
		MOL004203	去氢紫堇鳞茎碱	-9.569 44
		MOL004204	去氢延胡索甲素	-13.056
		MOL004205	去氢紫堇单酚碱	-3.438 07
		MOL004209	13-甲基去氢紫堇单酚碱	-10.463 4
		MOL004214	异紫堇球碱	12.356 7
		MOL004216	13-甲基巴马亭红碱	-4.999 93
MOL004225	异黄连碱	-28.831 7		

4 讨论

以“延胡索可治一身诸痛”的基本中医药理论为基础,采用网络药理学研究延胡索治疗腱鞘炎僵硬的相关通路,得知延胡索中有 16 种有效成分作用于 19 靶标来治疗腱鞘炎。其中生物碱类 13 种,均作用于 ESR1(雌激素受体 α),在以往研究中,已证明叔胺碱类生物碱具有镇痛作用^[23];2 个甾醇类作用于靶标 PGR 上;由图 4 可知,IL6、TP53、VEGFA、CASP3、IL1B、MMP9 是排前 6 的核心基因,主要是延胡索中槲皮素通过这些基因来发挥治疗作用。

阅读文献^[24]可知,腱鞘中的炎症积液刺激性强,是导致腱鞘炎临床疼痛的主要原因之一,抑制炎症反应可有效治疗腱鞘炎。槲皮素作用于 VEGFA、MMP9、IL6、CASP3、IL1B 等,其中 IL6 参与到各种炎症的发病过程^[25],通过抑制 VEGF 基因、炎症因子(如 IL1B、IL6)控制血管翳的形成并抑制炎症反应,从而对炎症的疼痛有抑制作用^[26,27];IL1B 主要是促炎症反应,一方面产生 PGE₂ 促使滑膜细胞引起滑

膜炎^[28],另一方面又可通过促进炎症因子和基质金属蛋白酶(MMP)的产生加重炎症反应^[29]。ESR1 基因(雌激素受体 α)主要在骨密度调控和抑制骨质流失等中具有重要作用^[30],又通过其他文献^[31]可知,若缺乏雌激素可能会影响关节周围的滑膜、肌肉等,这可能解释了腱鞘炎多发生于女性和中老年患者之间的原因^[5]。

查找腱鞘炎相关信号通路的文献发现,目前认为腱鞘炎发病机制^[32,33]主要与肌腱、腱鞘过度磨损、类风湿关节炎、先天性肌腱异常等相关;根据男性腱鞘炎患者少,且哺乳期女性腱鞘炎患者又多于其他女性^[34]等现象,多位学者长期研究发现雌激素在腱鞘炎发病过程中起着重要作用^[35,36]。有研究表明,糖尿病患者相较于非糖尿病患者得腱鞘炎的几率更大^[37],AGEs-RAGE 信号通路不仅影响糖尿病并发症发生,而且会使 IL6、TNF- α 、IL-8 的水平升高而引起炎症反应,最终导致机体慢性损伤^[38],进而导致腱鞘炎发生。另外,由 KEGG 富集结果可知

IL-1 β (IL1B)、IL-6 等度值较高的基因均参与到 IL-17 信号通路中,IL-17 与受体结合后,诱导趋化因子和多种炎症因子(IL-6、IL1B 等)加重炎症反应^[39]。由此可验证,网络药理学预测延胡索治疗腱鞘炎的信号通路具有一定的可靠性。

由网络分析和 KEGG 富集分析获得了延胡索治疗腱鞘炎的潜在核心基因有 IL6、TP53、VEGFA、CASP3、IL1B、TNF 等。其中 IL6、TNF 这两个靶点在排名前 10 的信号通路中至少涉及 9 条通路,涉及细胞因子受体结合、细胞因子活性、受体配体活动、信号受体激活活动等生物过程。故以 IL6、TNF 作为受体,与 16 个可能潜在治疗腱鞘炎的有效成分进行分子对接,初步验证网络药理预测靶点基因的准确性。

本次研究阐述了延胡索的多种成分通过作用于多个信号通路而影响腱鞘炎的发生,分析其作用机制为将来从延胡索中获取有效成分治疗腱鞘炎提供了较高的参考价值,并也为扩大延胡索的临床使用提供一定理论基础。另外本研究为腱鞘炎的治疗提供了候选靶标,为后续的药理实验提供一定理论基础。然而,本次研究仅从网络药理学角度预测了延胡索治疗腱鞘炎的作用机理,尽管部分结果与现有文献相一致,但所得结论仍需大量临床试验加以佐证。

参考文献

- 1 Qian XZ, Xu QQ. A review of the study on the treatment of tenosynovitis stenosis of flexor digitorum tendon with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. Henan Tradit Chin Med (河南中医), 2019, 39: 1126-1129.
- 2 Song HC, Matsumoto T, Naito M, et al. Stenosing tenosynovitis of the flexor hallucis longus tendon associated with the plantar capsular accessory ossicle at the interphalangeal joint of the great toe [J]. Case Rep Orthop, 2017, 2017: 2146762.
- 3 Chen RJ, Xiang J. Observation on curative effects of oral and topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and small needle knife in treatment of stenosing tenosynovitis [J]. Chin Med Pharm (中国医药科学), 2020, 10(1): 273-276.
- 4 Nie QZ, Yun J. Clinical efficacy of acupotomy in treatment of thumb stenosing tenosynovitis [J]. J Inner Mongolia Med Univ (内蒙古医科大学学报), 2019, 41(156): 24-26.
- 5 Cai WD, Nie JN, Gao XH. Clinical study on tenosynovitis of flexor digitorum [J]. J Changchun Univ Chin Med (长春中医药大学学报), 2008, 24(1): 84-85.
- 6 Li J. Tenosynovitis is not a big pain and nuisance-visit nan-jing hospital of traditional Chinese medicine bone injury department director Chinese physician, professor hang baiya [J]. Jiangsu Health Care (江苏卫生保健), 2018(10): 8-9.
- 7 Guo H, Li CJ, Wang L. Study on the treatment and nursing of 30 cases of early stenosing tenosynovitis [J]. J Clin Med Liter (临床医药文献杂志), 2019, 6(8): 107.
- 8 Shen XB, Peng XM. Clinical observation on the curative effect of stenosing tendovaginitis radial styloid in early phase in the treatment of Peng's separating muscles massage [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm (中医药导报), 2018, 24(13): 87-89.
- 9 Chopra K, Walker GN, Tadisina KK, et al. Surgical decompression of trigger finger [J]. Eplasty, 2014, 14: ic31.
- 10 Schubert C, Hui-Chou HG, See AP, et al. Corticosteroid injection therapy for trigger finger or thumb: a retrospective review of 577 digits [J]. Hand, 2013, 8: 439-444.
- 11 Hansen RL, Lange J. Surgery versus ultrasound-guided steroid injections for trigger finger disease: protocol of a randomized controlled trial [J]. Dan Med J, 2013, 60(5): A4633.
- 12 Yan LJ, Huang XH, Ke HX, et al. Current situation of external application of Chinese herbs in the treatment of stenosing tenosynovitis of radius styloid process [J]. Popular Sci Tech (大众科技), 2019, 21(238): 100-102.
- 13 Zhou Q. Studies on the chemical constituents of *Corydalis yanhusuo* and the expression of chemical characteristics in the characteristic system of Chinese herbal medicine [D]. Beijing: Peking Union Medical College (北京协和医学院), 2012.
- 14 Wu YJ, Zhao ZY, He YS. Clinical study on the treatment of knee osteoarthritis with traditional Chinese medicine [J]. J Sichuan Tradit Chin Med (四川中医), 2006, 24(6): 80-81.
- 15 Zhou S, Chen LF. Clinical nursing of point application combined with fumigation and washing of traditional Chinese medicine in the treatment of knee osteoarthritis [J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med (云南中医中药杂志), 2017, 38(9): 91-93.
- 16 Yan W, Yin JQ, Li D, et al. Clinical study on 50 cases of knee osteoarthritis treated by acupoint application [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med (江苏中医药), 2010, 42(6): 50-51.
- 17 Tang H, He S, Zhang X, et al. A network pharmacology approach to uncover the pharmacological mechanism of Xuan-HuSuo powder on osteoarthritis [J]. Evid Based Compl Alt, 2016, 2016: 3246946.
- 18 Hopkins AL. Network pharmacology [J]. Nat Biotechnol, 2007, 25: 1110-1111.
- 19 Hong M, Li S, Tan HY, et al. A network-based pharmacology study of the herb-induced liver injury potential of traditional hepatoprotective Chinese herbal medicines [J]. Molecules,

- 2017,22(4):632.
- 20 Pang XC, Wang Z, Fang JS, et al. Network pharmacology study of effective constituents of traditional Chinese medicine for Alzheimer's disease treatment[J]. Acta Pharm Sin, 2016, 51:725-731.
- 21 Zhou ZC, Chen B, Chen SM, et al. Applications of network pharmacology in traditional Chinese medicine research[J]. Evid-based Compl Alt, 2020;1646905.
- 22 Zhou L, Zhang LY, Tao DS, et al. Investigation on the mechanism of Qubi Formula in treating psoriasis based on network pharmacology[J]. Evid-based Compl Alt, 2020(11):1-13.
- 23 Huang QH, Zhou FJ, Xu X, et al. Virtual screening of material basis of *Corydalis Rhizoma* for treating myocardial ischemia based on molecular docking technology[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2019, 50:2355-2361.
- 24 Chang KV, Hung CY, Ozcakar L. Snapping thumb and superficial radial nerve entrapment in De Quervain disease: ultrasound imaging/guidance revisited[J]. Pain Med, 2015, 16:2214-2215.
- 25 Latourte A, Cherifi C, Mailliet J, et al. Systemic inhibition of IL-6/Stat3 signalling protects against experimental osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76:748-755.
- 26 Tang YZ, Bai Y, Wang YY, et al. Effect of moxibustion on Nik/NF KB /VEGF pathway and mechanism of anti-inflammatory and analgesic effects in RA patients[J]. Lishizhen Med Mater Res(时珍国医国药), 2019, 30:2187-2189.
- 27 Santangelo KS, Nuovo GJ, Bertone AL. *In vivo* reduction or blockade of interleukin-1 β in primary osteoarthritis influences expression of mediators implicated in pathogenesis[J]. Osteoarthr Cartilage, 2012, 20:1610-1618.
- 28 Garcia AI, Guillen MI, Gomar F, et al. High mobility group-box 1 potentiates the pro-inflammatory effects of interleukin-1 beta in osteoarthritic synoviocytes[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(4):R165.
- 29 Wassilew GI, Lehnigk U, Duda GN, et al. The expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in the synovial membranes of patients with osteoarthritis compared with traumatic knee disorders[J]. Arthroscopy, 2010, 26:1096-1104.
- 30 Sengul T, Nurten K, Gamze A, et al. Association between osteoporosis and polymorphisms of the bone Gla protein, estrogen receptor 1, collagen 1-A1 and calcitonin receptor genes in Turkish postmenopausal women[J]. Gene, 2013, 515(1):167-172.
- 31 Roman-Blas JA, Castaneda S, Largo R, et al. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency[J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(5):241.
- 32 Makkouk AH, Oetgen ME, Swigart CR, et al. Trigger finger: etiology, evaluation, and treatment[J]. Curr Rev Musculoskelet Med, 2008, 1(2):92-96.
- 33 Lunsford D, Valdes K, Hengy S. Conservative management of Trigger finger. a systematic review[J]. J Hand Ther, 2019, 32:212-221.
- 34 Huang AJ, Wang ZR, Chen LP, et al. Relationship between estrogen receptor gene polymorphisms and postmenopausal in women tenosynovitis women[J]. J Mod Med Health(现代医药卫生), 2018, 34:1300-1303.
- 35 Zheng XH, Xu Y. Study on the relationship between estrogen receptor and estrogen diseases[J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2016, 28(10):1-5.
- 36 Liu H, Li FL, Shi WM, et al. Progress on the role of estrogen receptor in bone formation and metabolism[J]. Genom Appl Biol(基因组学与应用生物学), 2016, 35:1656-1661.
- 37 Kuczmarski AS, Harris AP, Gil JA, et al. Management of diabetic trigger finger[J]. J Hand Surg, 2019, 44:150-153.
- 38 Yang CM, Yang ZX, Ma XL. The mechanism of AGEs-RAGE signaling pathway in diabetic nephropathy and the progress of Chinese medicine treatment[J]. Acta Chin Med(中医学报), 2019, 34:1864-1868.
- 39 Susiane A, Luciane MM, Eraldo LB. Interleukin 17(IL-17) and interleukin 23(IL-23) levels are modulated by compressive orthodontic forces in humans[J]. J World Fed Orthod, 2019, 8(4):148-152.
- J Mol Struct, 2017, 1136:214-221.
- 48 Numata A, et al. Plant constituents biologically active to insects. VI. Antifeedants for larvae of the yellow butterfly, *Eurema hecabe mandarina*, in *Osmunda japonica*. (2). [J]. Chem Pharm Bull, 1990, 38:2862-2865.
- 49 Kostova I, et al. Structure-activity relationships of synthetic coumarins as HIV-1 inhibitors[J]. Bioinorg Chem Appl, 2006, 2006:68274.

(上接第 150 页)