

基于生物信息学与网络药理学发现金天格胶囊 治疗骨质疏松症的分子机制

宋超, 李丰江, 周洋, 江锋 (通讯作者)

骨科, 西南医科大学附属中医医院, 四川泸州646000

DOI:10.62836/medicine.v3i4.1352

摘要: 背景: 骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 是以骨量丢失和微结构破坏为特征的代谢性骨病, 临床诊断与治疗严重不足, 其发病与衰老、绝经、吸烟饮酒等因素相关, 但具体分子机制尚未阐明。金天格胶囊 (Jintiange Capsules, JTGC) 由人工虎骨粉制成, 临床治疗OP有效。本研究拟采用生物信息学和网络药理学, 系统探索JTGC干预OP的潜在分子机制。方法: 从GEO数据库中筛选OP表达谱, 从中药数据库中获取JTGC的活性成分及作用靶点。构建蛋白质-蛋白质相互作用网络, 并利用Gene Ontology (GO) 和Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 数据库进行功能富集分析。结果: 药材分析确定了JTGC的主要成分为磷酸钙、脂肪、骨胶原和磷酸三镁。富集分析确定了JTGC治疗OP的核心基因为HAMP、MT1E、FOXO3、RPE65、XCL1、CLEC2D、RAB33B、COG2、SLC1A3、GCK。KEGG分析显示JTGC治疗OP主要调控趋化因子信号通路、线粒体自噬信号通路、催乳素信号通路等。结论: JTGC通过多组分、多靶点、多信号通路的调控, 在OP的发生发展和治疗中发挥重要作用。

关键词: 骨质疏松症; 生物标志物; 金天格胶囊; 生物信息学分析; 网络药理学

Molecular Mechanism of Jintiange Capsule in Treating Osteoporosis Discovered based on Bioinformatics and Network Pharmacology

Chao Song, Fengjiang Li, Yang Zhou, Feng Jiang (Corresponding authors)

Department of Orthopedics and Traumatology (Trauma and Bone-setting), The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan

Abstract: Background: Osteoporosis (OP) is a metabolic bone disease characterized by bone loss and microstructural damage. Clinical diagnosis and treatment are severely inadequate, and its onset is related to factors such as aging, menopause, smoking, and alcohol consumption. However, the specific molecular mechanism has not been elucidated. Jintiange Capsules (JTGC) are made from artificial tiger bone powder and are clinically effective in treating osteoporosis. This study intends to use bioinformatics and network pharmacology to systematically explore the potential molecular mechanisms of JTGC intervention in OP. Method: Screen the OP expression profile from

*基金项目: 金天格中青年项目--基于EIF2a/ER应激/自噬轴探究金天格对骨质疏松和骨髓免疫的影响 (项目编号: 2022-横向-11)。

第一作者简介: 宋超, 硕士研究生, 主要研究方向为中医药治疗骨科疾病分子机制研究。

通讯作者简介: 江锋, 博士, 主要研究方向为中医药治疗骨科疾病分子机制研究。

the GEO database and obtain the active ingredients and targets of JTGC from the traditional Chinese medicine database. Construct protein-protein interaction networks and perform functional enrichment analysis using Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) databases. Result: The analysis of medicinal herbs identified the key active ingredients of JTGC as calcium phosphate, fat, collagen, and magnesium phosphate. Enrichment analysis identified the core genes for JTGC treatment of OP as HAMP, MT1E, FOXO3, RPE65, XCL1, CLEC2D, RAB33B, COG2, SLC1A3, and GCK. KEGG analysis showed that JTGC treatment for OP mainly regulates the chemokine signaling pathway, mitochondrial autophagy signaling pathway, prolactin signaling pathway, etc. Conclusion: JTGC plays an important role in the occurrence, development, and treatment of OP through the regulation of multiple components, targets, and signaling pathways.

Keywords: osteoporosis; biomarkers; Jintiang capsules; bioinformatics analysis; network pharmacology.

1 引言

骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 是中老年人常见多发病, 其特征为骨量减少、骨微结构破坏极易发生骨折。由于该病具有高发病率、高致残率、高死亡率以及高昂的治疗费用, 给患者家庭和社会带来了沉重的经济负担[1]。OP的骨形成活性受多种因素调控, 如炎症、氧化应激、雌激素缺乏、高血糖及药物滥用等, 但其发病机制仍未完全明确[2,3]。因此, 阐明OP的发病机制并寻找有效的治疗药物和作用靶点变得极为重要。

虎骨在中医药中应用历史悠久, 具有祛风止痛、强筋健骨之效, 临床上常用于治疗骨痹及骨痿。金天格胶囊 (Jintiang Capsules, JTGC) 是一种人工虎骨粉制剂, 其化学成分和药理特性与天然虎骨相似, 具有抗炎、镇痛、促进骨折愈合及改善骨代谢等作用[4,5]。JTGC已获国家药品监督管理局 (NMPA) 批准, 依据中医理论用于缓解腰背酸痛、腰膝酸软无力、行走困难等骨质疏松症状[6]。JTGC在临床上已广泛用于治疗OP、骨关节炎和类风湿关节炎[7,8]。前期众多研究初步揭示了JTGC的药理活性: 在细胞层面, JTGC可促进成骨细胞分化与矿化结节形成, 同时抑制RANKL诱导的破骨细胞分化及其骨吸收功能; 在动物模型中, JTGC能增加去卵巢大鼠及糖皮质激素诱导骨

质疏松大鼠的骨密度, 改善骨微结构参数, 并上调骨形成标志物PINP、下调骨吸收标志物CTX-1; 在分子层面, 已有报道提示其可能通过调控OPG/RANKL/RANK信号轴及Wnt/ β -catenin通路发挥骨保护效应[9-11]。然而, 现有研究存在明显不足: 其一, 对JTGC作用机制的认识仍较为零散, 多局限于单一信号通路的观察, 缺乏对“成分-靶点-通路”网络的系统解析; 其二, 目前尚无研究将JTGC的药理学靶点与OP患者临床组织样本的转录组数据进行整合分析, 致使基于真实疾病微环境下的靶点筛选与机制推断缺乏直接证据, 难以全面揭示其多靶点干预的整体调控图景。然而, 其抗骨质疏松的化学物质基础及潜在作用机制仍需进一步阐明。

近年来, 随着生物信息学技术的飞速发展, 研究者可实现对转录组和基因组的深入分析, 极大地推动了生命科学的发展与进步。此外, 中药网络药理学是生物信息学的一个分支, 仍是研究药物、化合物、疾病与靶点之间关系的有效手段。网络药理学以分析中药的多成分、多靶点和多通路为特点, 已被广泛用于阐明中药的作用机制, 为研究者提供了新的方向和策略。随着OP相关基因表达谱公共数据库的建立, 可通过生物信息学在更深层次上研究OP, 从而加深对OP分子机制的理解[12]。

本研究旨在填补以下空白: (1) 将JTGC的化学成分靶点与OP患者来源的转录组差异基因进行系

统性整合，从“疾病基因-药物靶点”互作网络角度揭示JTGC的作用基础；（2）弥补既往JTGC机制研究缺乏临床转录组证据支撑的不足，使靶点筛选具备疾病相关性与数据可验证性；（3）为JTGC的临床精准应用和进一步的实验验证提供明确的理论依据和候选靶点。通过上述生物信息学和网络药理学的整合策略，本研究有望深化对OP发病分子机制的理解，同时为阐释JTGC抗骨质疏松的药效物质基础与作用机理提供新的数据支撑，推动中药复方现代化研究的深入发展。

2 材料与方法

2.1 药物成分及作用靶点的获取

利中药高通量实验和参考数据库HERB（中文名“本草组鉴”）（<http://herb.ac.cn/>）获取虎骨的主要成分及作用靶点。HERB整合了多个草药数据库，因此包含迄今最全面的草药和成分列表。收集所有可用的高通量实验（即微阵列和RNA-seq实验）的公共数据，这些实验测试了草药或其活性成分，并进行统一再分析。通过此方式，生成了一个包含来自1037项评估草药或成分实验的6164个基因表达谱的文库，并在CMap的药物转录组学数据集中建立了草药、活性成分与2837种现代药物之间的数据驱动联系，并与现代药物数据库进行交叉比对。

2.2 微阵列数据来源及差异基因分析

从GeneExpressionOmnibus（<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>）数据库下载GSE56815和GSE7158数据集。GSE56815包含40个骨质疏松样本（OP）和40个对照样本，基于GPL96测序平台；GSE7158包含12个OP样本和14个对照样本，基于GPL570平台，均为人类外周血样本。利用Sangerbox3.0在线分析平台的“limma”工具进行差异基因分析，鉴定OP与对照样本之间的差异基因，以研究OP患者相关基因表达水平差异的影响。差异基因阈值设为差异倍数1.5倍且 $P.value < 0.05$ ，logFC为正值表示差异表达基因（DEGs）上调，logFC为负值表示DEGs下调。采用火山图和热图展示差异表达基因

结果[13,14]。

2.3 OP相关疾病数据集的获取

为进一步探究OP疾病的靶点和作用，以“Osteoporosis”为关键词搜索GeneCards（<https://www.genecards.org/>）疾病数据库，获取疾病靶点蛋白。合并去重后得到OP疾病基因集。

2.4 加权基因共表达网络分析

我们采用系统生物学技术加权基因共表达网络分析（Weighted Correlation Network Analysis）研究基因间的关系。首先，计算每个基因的中位数绝对偏差（Median absolute deviation, MAD），剔除MAD最低的50%基因[15,16]。其次，利用良好表征的样本基因函数过滤DEG表达矩阵，去除不合格基因和样本，以构建尺度树共表达网络。第三，使用共表达相似性的“软”阈值幂（ β ）计算邻接关系。接着，将邻接关系转化为拓扑重叠矩阵以提取基因比例和差异。第四，采用动态树切割函数和层次聚类识别模块。使用平均连锁层次聚类方法将表达谱相同的基因划分为多个基因模块。最后，选择模块树的切割线，计算模块描述的基因相异性，合并部分模块以供进一步研究。基于表达模式，将数百万基因归类到不同模块，每个模块包含表达模式相似的基因。

2.5 蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络分析

利用检索相互作用基因的搜索工具STRING（<https://cn.string-db.org/>），将WGCNA核心模块基因与DEGs及GeneCards疾病数据库的相交基因放入STRING数据库，选择实验验证的相互作用综合评分 >0.4 的基因作为初步筛选基因。随后，通过Cytoscape软件（版本3.10.0）可视化PPI网络，进一步使用Cytoscape的Network-Analyzer工具计算每个节点的度（Degree），按照排序筛选核心基因。

2.6 探究JTGC治疗OP的分子机制

通过取JTGC有效靶点与OP疾病基因数据集

GeneCards、WGCNA模块基因集及GEO整合数据集差异基因集的交集，获得JTGC治疗OP的关键效应靶点。随后将这些靶点导入Sangerbox3.0工具中心进行富集分析，物种限定为“H.sapiens”。输入JTGC-OP交集基因ID并提交通用参数，最终获得JTGC治疗OP交集基因的GO富集分析和KEGG通路分析，并以多种图形展示结果。利用Cytoscape程序导入JTGC的药物数据、关键成分、交集基因和核心基因，经计算构建“药物-活性化合物-交集基因-OP”作用网络图。

3 结果

3.1 JTGC活性化合物及靶点预测

通过HERB数据库筛选，获得JTGC的4种主要成分，即：磷酸钙、脂肪、骨胶原和磷酸三镁。经筛选和去重后，最终获得JTGC的267个活性靶点（补充表S1）。

3.2 差异表达基因的鉴定

本研究首先从GEO数据集中选取GSE56815和GSE7158。为确保结果准确性，对数据集进行批次

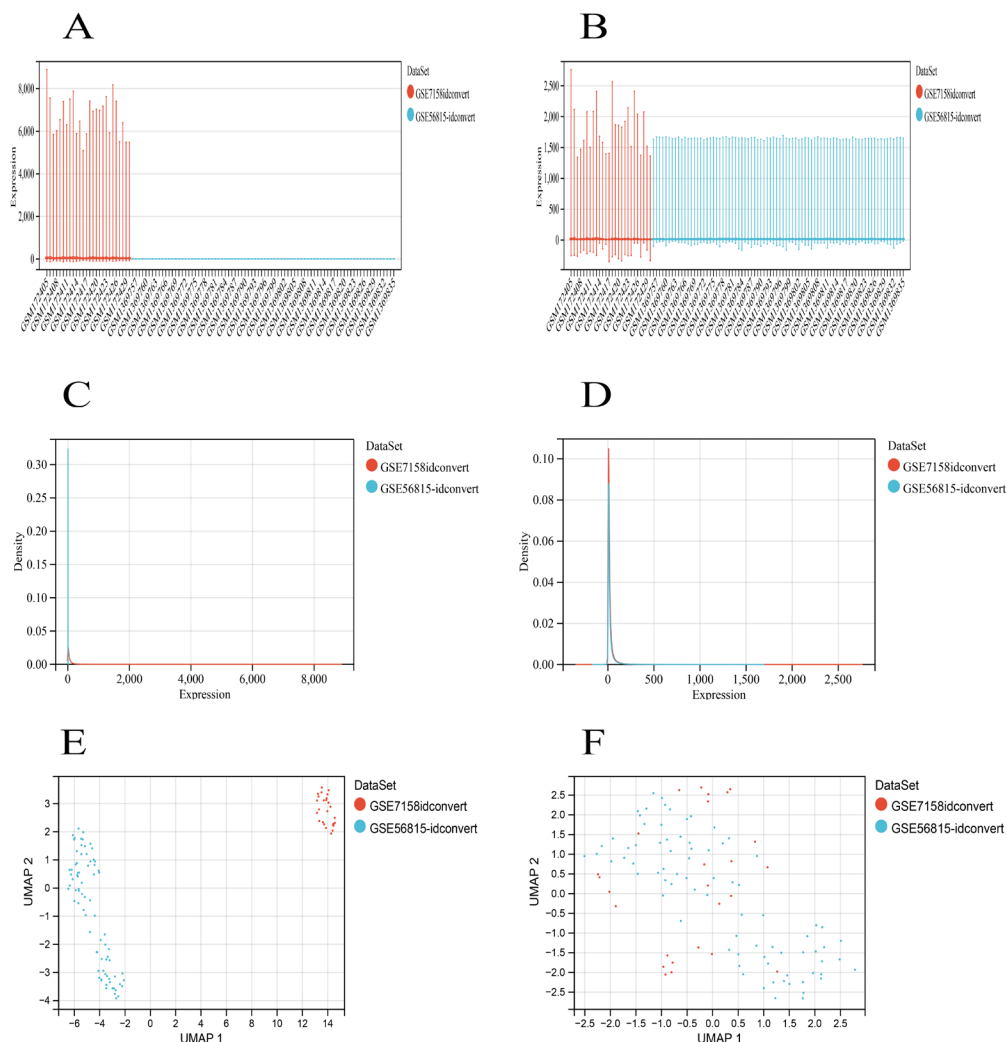


图1. GEO数据去批次效应。(A) 密度图显示去批次前各数据集样本分布差异较大，提示存在批次效应。(B) 去批次后，各数据集间数据分布趋于一致，均值和方差相近。(C) 去批次前数据集间主成分分析(PCA)。(D) 去批次后数据集间PCA。(E) 去批次前数据集中基因表达水平的统计数据。(F) 去批次后整合数据集中基因表达水平的统计数据。

效应处理（图1）。

从数据集收集到最终确定差异表达基因。我们应用Limma快速差异分析方法整合数据集，共发现1611个DEGs，其中856个基因表达下调，755个基因表达上调（补充表S2）。为便于观察和研究差异表达基因模式，我们使用火山图和热图（图2）。

3.3 加权基因共表达网络分析及关键模块鉴定

本研究采用WGCNA方法确定与OP最相关的模块。基于平均连接度和尺度独立性，确定软阈值为 $\beta=7$ （尺度自由 $R^2=0.86$ ，平均联通性是11.23）（图3A,B）。图3C显示正常组和OP组的基因聚类

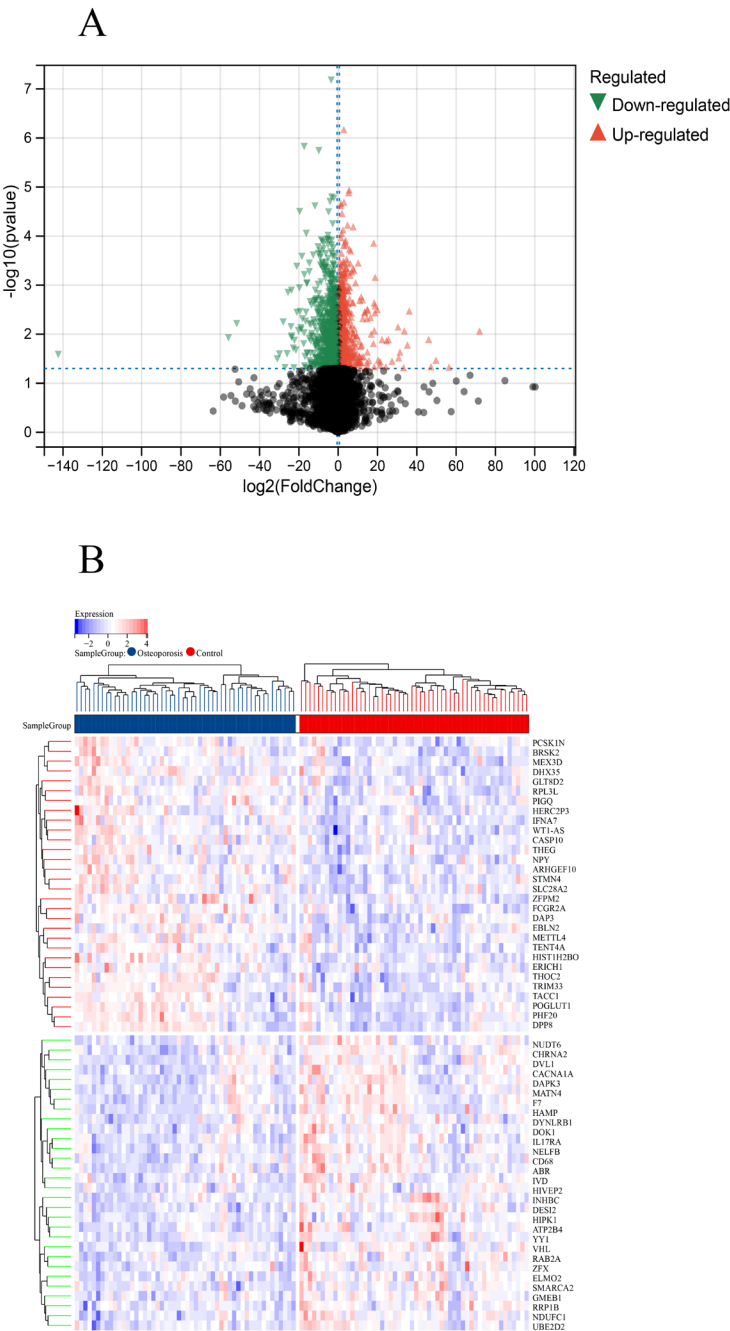


图2. 整合骨质疏松数据集中DEGs的热图和火山图。（A）红色和绿色三角形分别表示上调和下调的DEGs。（B）每行代表DEGs，每列代表一个OP或对照样本，红色和蓝色分别表示上调和下调的DEGs。

树状图。基于此聚类树状图，我们创建了11个基因共表达模块（图3D），每个模块以不同颜色表示。未归入任何模块的基因归入灰色模块，不纳入后续研究。为识别与OP相关性最高的模块，我们计算了OP与各基因共表达模块的关联（图3E）。结果显

示，青色模块（Cyan）与OP的相关性最高。因此，我们选择该模块作为后续分析的关键模块。接着，我们计算了青色模块内基因的模块成员与OP的相关性，结果表明该模块内基因的模块成员与基因显著性呈显著正相关（图3F）。

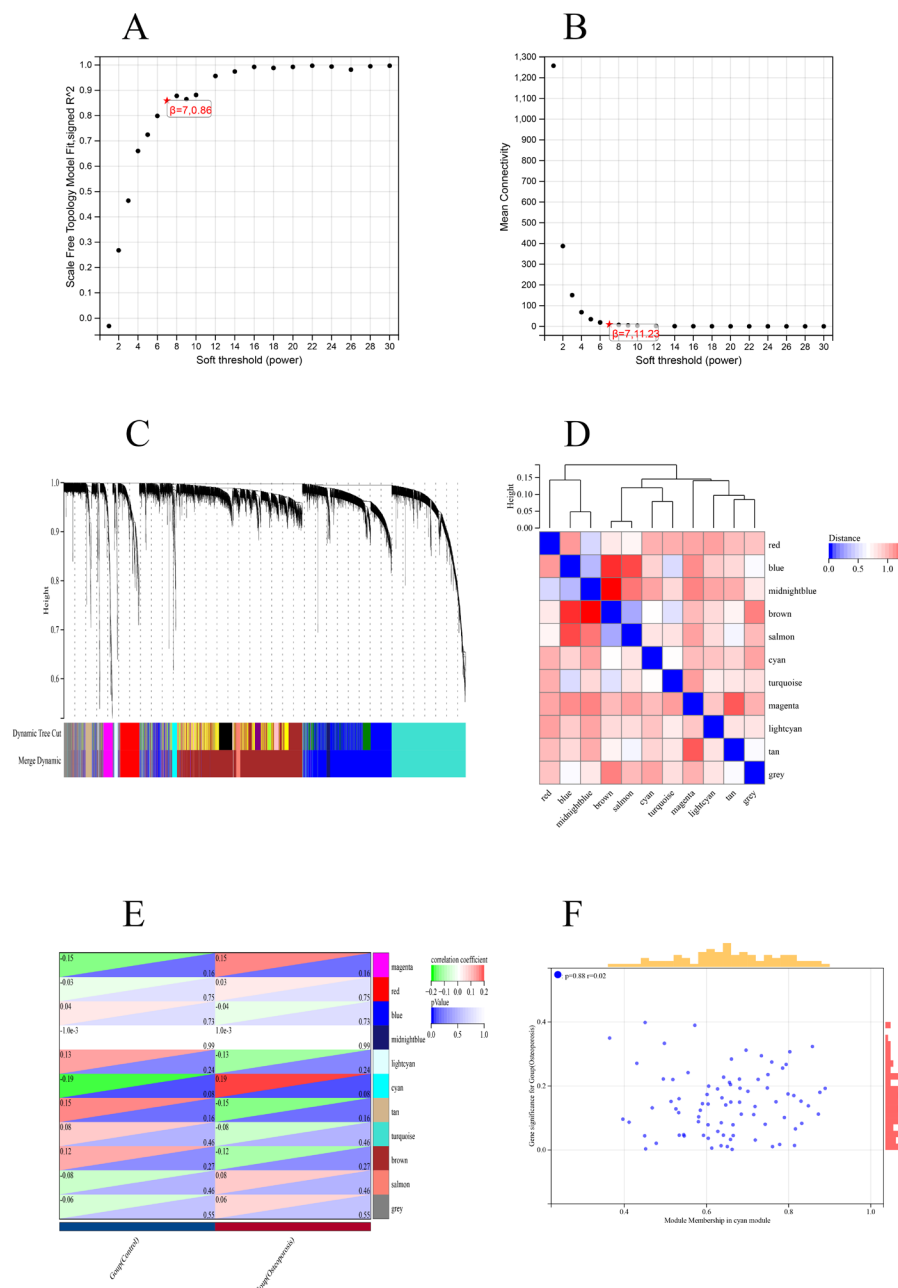


图3. 加权基因共表达网络（WGCNA）分析。（A,B）基于尺度独立性和平均连通性筛选软阈值。（C）OP和对照样本的聚类树状图。（D）基因邻接热图。（E）模块与OP关联的热图，青色模块与OP显著相关，上下括号内数字为相关系数和p值。（F）青色模块内基因的模块成员与基因显著性的相关性图。

3.4 OP核心基因筛选

为构建PPI网络并筛选核心基因，我们将WGCNA分析获得的关键模块基因与DEGs及GeneCards疾病数据库基因取交集，得到32个共同基因（CGs）（图4A），然后基于这32个CGs构建PPI网络（图4B），并导入Cytoscape进行可视

化（图4C）。结果显示，这32个CGs在OP发生发展过程中发挥关键作用。

3.5 JTGC治疗OP的分子机制

通过Vine在线工具分析，我们最终获得10个JTGC-OP交集基因（图5A），分别为HAMP、MT1E、FOXO3、RPE65、XCL1、

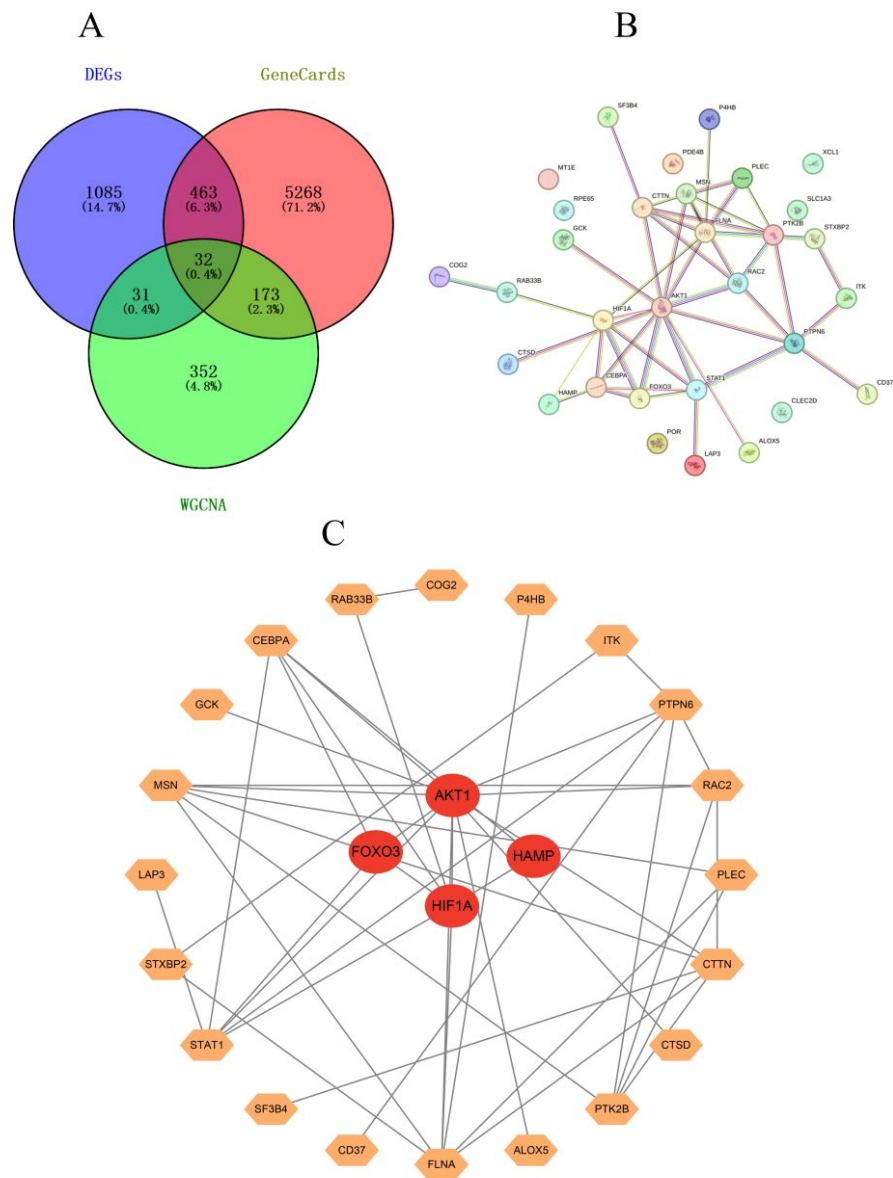


图4. OP关键基因。（A）DEGs、GeneCards数据库基因和WGCNA关键模块基因交集的韦恩图。（B）关键基因的PPI网络分析。（C）Cytoscape展示关键基因关系图。

CLEC2D、RAB33B、COG2、SLC1A3、GCK，作为JTGC治疗OP的核心基因。通过与原始差异表达数据比对，我们分析了这10个核心基因的表达情况，差异基因箱线图显示了核心基因的差异表达统计，其中HAMP、MT1E、FOXO3、RPE65、SLC1A3、GCK具有统计学意义。将JTGC治疗OP的药物、关键成分、交集基因和核心基因数据导入Cytoscape软件，经计算最终构建了“JTGC-活性化合物-交集基因-OP”作用网络

图（图6）。

3.6 富集分析

对10个核心基因进行KEGG和GO富集分析，以探索JTGC治疗OP的潜在分子机制。KEGG通路分析显示，核心基因显著富集于趋化因子信号通路、线粒体自噬信号通路及催乳素信号通路等（图7A-B，补充表S3）。趋化因子信号通路通过调控成骨细胞分化和破骨细胞前体募集，在骨稳态

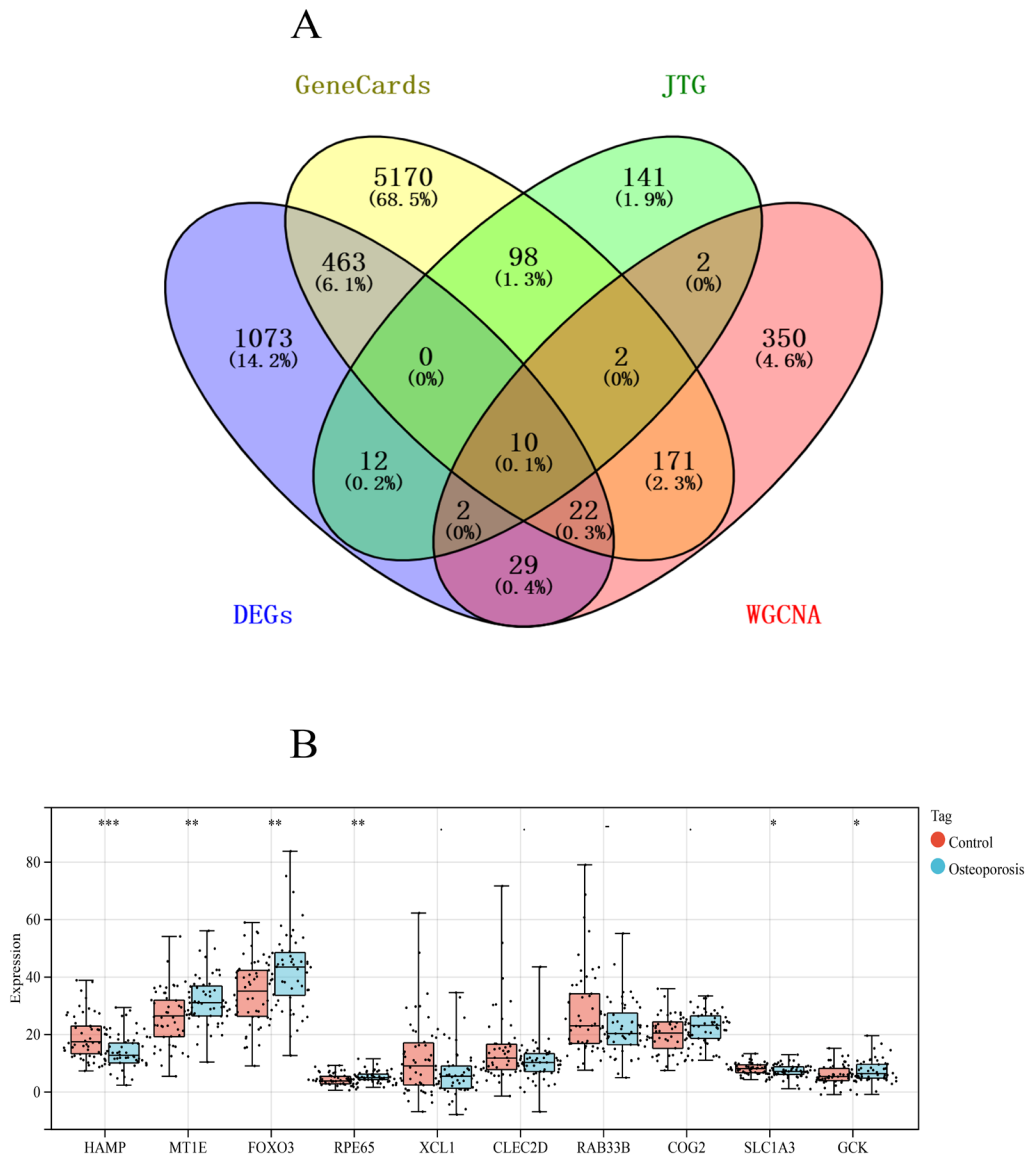


图5. JTGC治疗OP的核心基因。（A）JTGC与OP疾病数据交集的韦恩图。（B）核心基因箱线图。

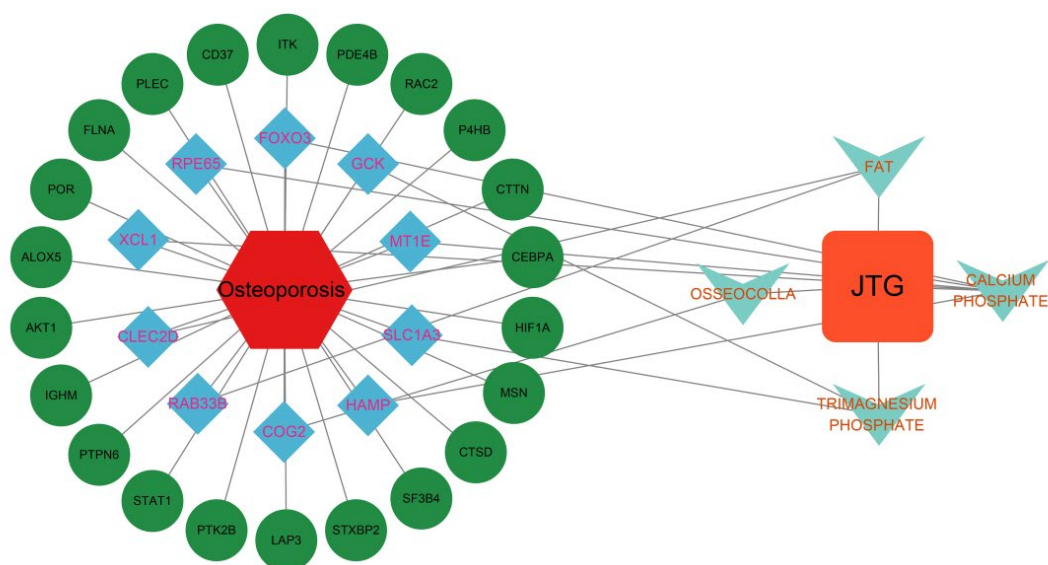


图6. “JTG-药物-活性化合物-交集基因-OP”作用网络图。

维持中发挥关键作用；线粒体自噬通过清除受损线粒体调控成骨细胞分化与破骨细胞活化，其功能紊乱与OP发病密切相关；催乳素信号通路则通过直接作用于成骨细胞及间接影响雌激素水平参与骨代谢调控。GO富集分析显示核心基因富集于223个GO条目（补充表S4），主要涉及炎症反应负调控、免疫应答、自噬正调控及细胞内钠离子稳态等生物学过程（图7C-D）。其中，自噬通过调控BMSCs、成骨细胞和破骨细胞的分化与存活参与骨代谢，炎症与免疫调控则通过影响骨免疫微环境干预成骨-破骨平衡。图8展示了核心基因在催乳素信号通路和趋化因子信号通路中的作用。综上，JTG治疗OP可能通过多通路协同调控炎症、免疫与自噬等生物学过程，恢复成骨-破骨平衡，从而发挥抗骨质疏松作用。

4 讨论

本研究基于网络药理学与生物信息学，初步揭示了金天格胶囊（JTG）治疗骨质疏松症（OP）的“多成分-多靶点-多通路”协同网络。通过整合药物靶点、差异基因及模块化基因，筛选出32个核心交叉靶点，并锁定HAMP、MT1E、FOXO3、XCL1、CLEC2D、SLC1A3、GSK3B等关键基因。这

些靶点并非孤立作用，而是形成了以代谢重编程、免疫炎症调控与细胞稳态维护为核心的交互调控体系，为阐释JTG的分子机制提供了新视角[17]。

核心靶点中，FOXO3是调控氧化应激、自噬和细胞周期的重要转录因子。研究证实FOXO3过表达可抑制骨髓间充质干细胞向脂肪分化并促进成骨分化，增加老年小鼠骨量[18,19]。JTG可能通过激活FOXO3，在氧化应激环境下保护成骨前体细胞，维持骨形成与脂肪生成的平衡，这恰好对应增龄性OP的干细胞命运失衡机制。

代谢相关靶点提示JTG可能从系统层面重塑骨稳态。HAMP编码的铁调素调控铁代谢，铁过载可通过氧化损伤抑制成骨并刺激破骨分化，JTG可能通过调节HAMP维持适宜铁水平，进而影响RANKL/OPG轴[20]。GSK3B作为葡萄糖激酶，参与血糖感应，而糖尿病与OP常合并存在，高血糖致AGEs积累损害骨质量，JTG对GSK3B的调控可能改善骨微环境糖毒性。SLC1A3参与氨基酸转运，为骨基质合成提供原料，暗示JTG兼具合成代谢潜力[21]。

免疫炎症相关靶点同样突出。XCL1（趋化因子）和CLEC2D（免疫调节受体）提示JTG可能主动调节骨免疫微环境。骨免疫学阐明，T细胞、巨

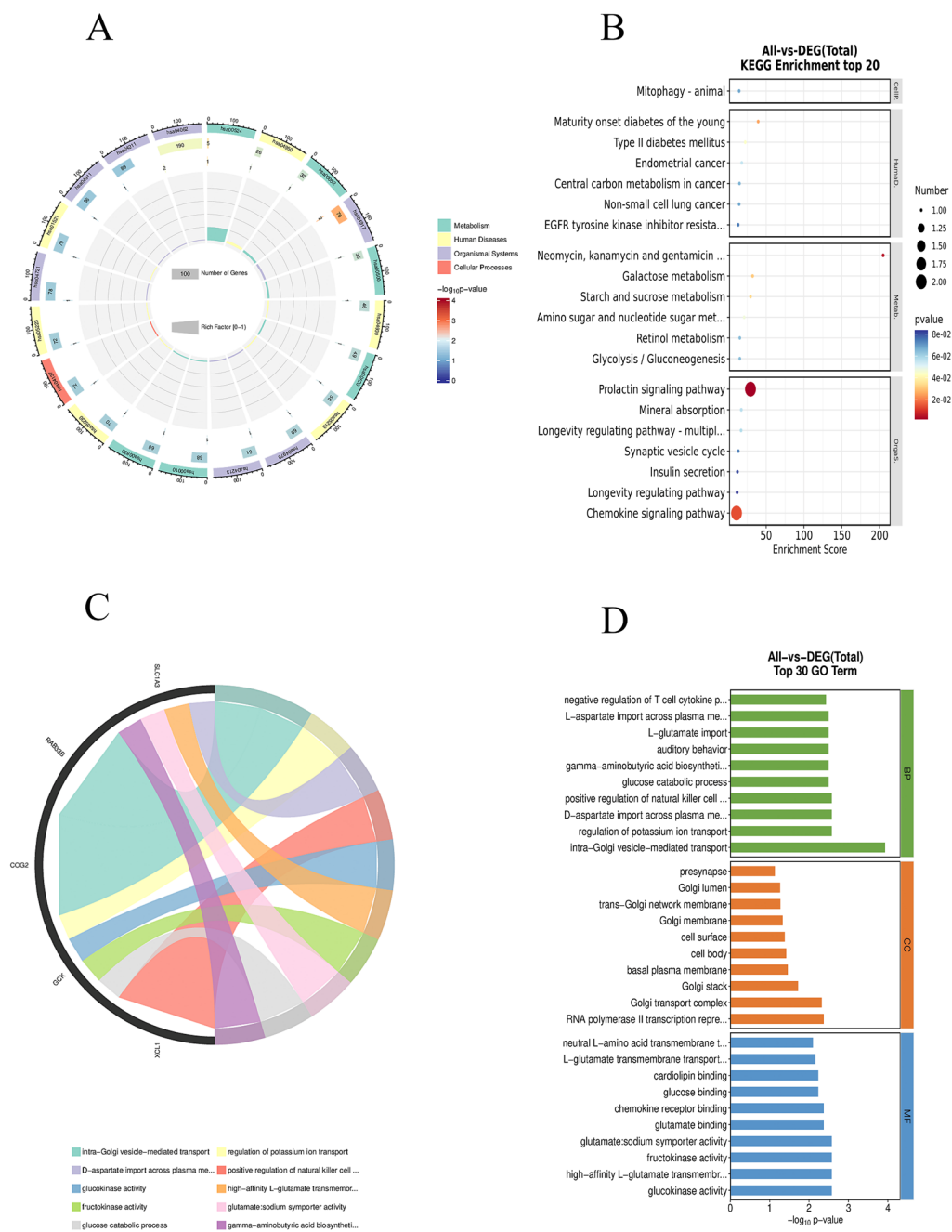


图7. (A) 基于核心基因集的KEGG富集分析弦图。(B) 基于核心基因集的KEGG富集分析条形图。(C) 基于核心基因集的GO富集分析信号分类。(D) 基于核心基因集的GO富集分析前30个生物学过程。

噬细胞来源的TNF- α 、IL-6、RANKL是破骨细胞活化因子。富集的趋化因子信号通路及炎症负调控生物过程，支持JTGC抑制过度免疫炎症、阻遏病理性骨吸收的作用[22,23]。

线粒体自噬通路的富集揭示更深层保护机

制。衰老骨组织中线粒体功能障碍致ROS累积，激活NF- κ B和PI3K/AKT促破骨分化。JTGC若通过FOXO3增强线粒体自噬，可清除氧化损伤线粒体，减少成骨细胞凋亡并抑制炎症小体激活。催乳素信号通路富集则提示其对绝经后OP的潜在内分泌调

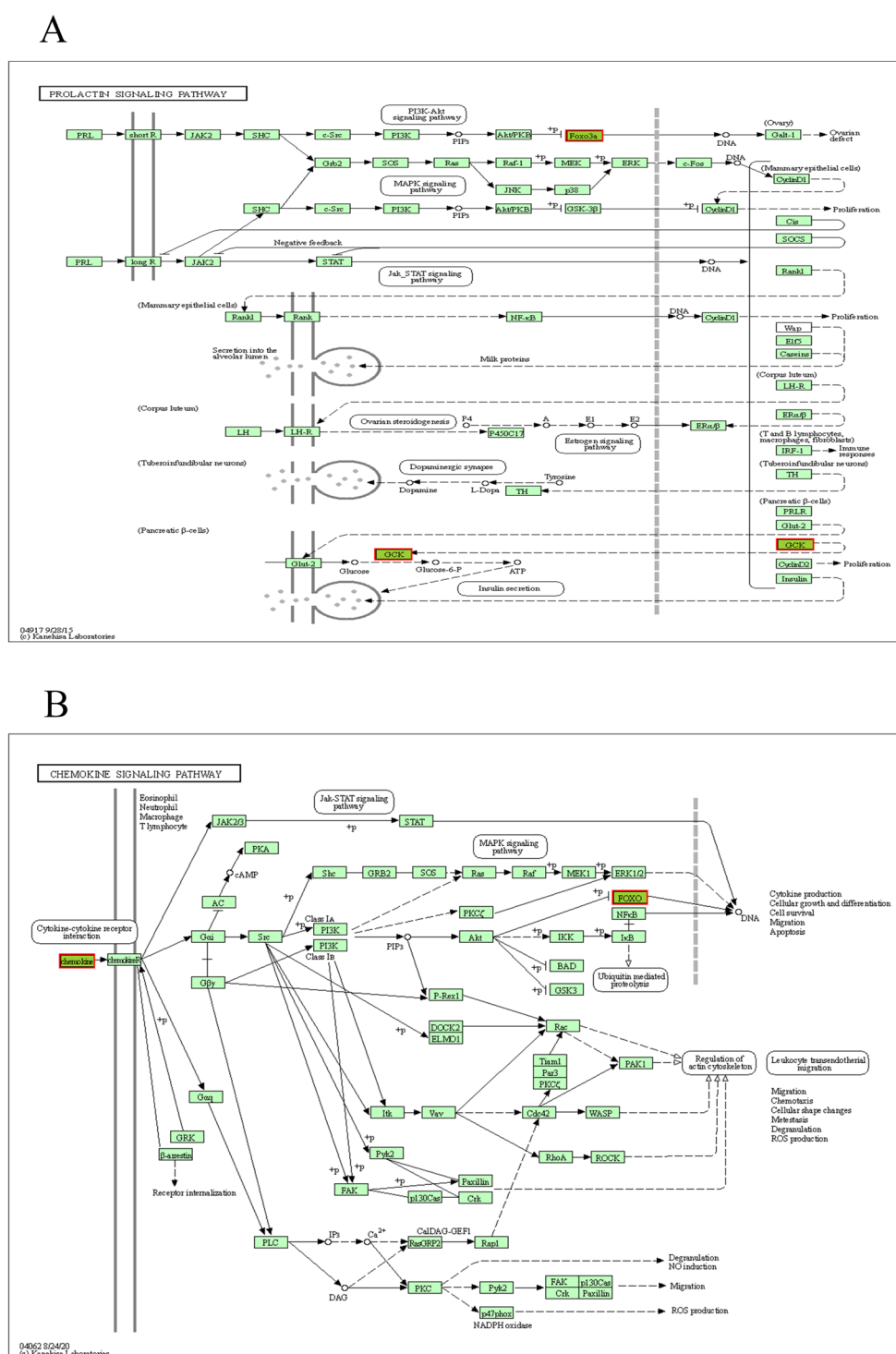


图8. (A) KEGG催乳素信号通路。(B) KEGG趋化因子信号通路。

节维度[24]。综合来看，本研究所富集的线粒体自噬、催乳素及趋化因子等多条信号通路，共同勾勒出JTGC通过多靶点协同调控炎症、免疫、氧化应激与内分泌稳态来恢复成骨-破骨平衡的整体

作用图景，为其抗骨质疏松的分子机制提供了系统性线索。

本研究存在局限性。网络药理学依赖数据库完整性和准确性，成分-靶点作用多为计算模拟，未经

验证。RPE65、RAB33B、COG2等靶点在OP中的具体功能需基因敲除或细胞实验进一步证实。未来应结合单细胞测序、空间转录组等多组学技术,在细胞亚群水平验证JTGC的作用,并关注入血活性代谢物的实际结合效力。

综上,本研究构建了JTGC治疗OP的分子网络,提出其机制可能并非单一通路,而是通过协同调控代谢(GCK/HAMP)、免疫微环境(XCL1/CLEC2D/趋化因子通路)、抗氧化自噬(FOXO3/线粒体自噬)来逆转骨吸收-形成失衡,为JTGC的药理内涵阐释和精准转化研究提供了理论依据。

5 总结

在本研究中,我们分析了OP的病理分子机制以及JTGC治疗OP的潜在成分靶点和作用机制。JTGC的主要成分磷酸钙、脂肪、骨胶原、磷酸三镁,通过核心基因HAMP、MT1E、FOXO3、RPE65、XCL1、CLEC2D、RAB33B、COG2、SLC1A3、GCK调控趋化因子信号通路、线粒体自噬信号通路、催乳素信号通路等。上述靶点和信号通路可能在OP的发生和治疗中具有重要影响和作用,值得下一步深入研究。然而,由于网络药理学方法的局限性,数据库筛选可能存在偏倚,下一步将针对预测结果进行深入研究,探索其药效的详细机制,从基因和细胞水平为临床应用提供更多理论依据。

参考文献

[1]李浩.基于《原发性骨质疏松诊疗指南》浅谈骨质疏松症的防治与中医药干预策略;第十届中国中医药信息大会,中国北京,F,2024[C].

[2]那日苏,梁崧艺,衣仕瑜等.氧化应激在骨质疏松症发生发展中的作用机制研究[J].内蒙古医学杂志,2025,57(3):312-316.

[3] Luo J, Li L, Shi W, et al. Oxidative stress and inflammation: roles in osteoporosis [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1611932.

[4]毕莹.金天格胶囊对类风湿关节炎患者疾病活动性和骨质疏松的改善作用[J].中国实用乡村医生杂志,2026,33(4):77-80.

[5]杜振兴,杜江,傅世能等.地舒单抗联合金天格胶囊治疗骨质

疏松性胸腰椎压缩性骨折的临床疗效研究[J].中国合理用药探索,2026,23(1):104-110.

[6]刘苡佳,刘斌,叶淑芬等.金天格胶囊(人工虎骨粉)联合不同药物治疗骨质疏松症的研究进展[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2025,46(2):222-231.

[7]彭利平,辜志昌.仙灵骨葆胶囊联合金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2024,40(12):1723-1727.

[8]夏迪,席俊羽,吕健等.金天格胶囊在骨质疏松性骨折非手术疗法中的有效性和安全性系统评价[J].西部中医药,2025,38(10):55-62.

[9]刘丹,黄思柔,刘璞等.基于Wnt/ β -连环蛋白信号通路探究金天格胶囊对肿瘤坏死因子 α 干预下前成骨细胞生物学功能的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2023,31(6):1-7.

[10] Liu Y, Zhao L, He X, et al. Jintiang proteins promote osteogenesis and inhibit apoptosis of osteoblasts by enhancing autophagy via PI3K/AKT and ER stress pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 311: 116399.

[11]方颖琪,沈隰,张奇等.UP LC-Q-TOF-MS代谢组学探讨金天格胶囊防治骨质疏松症的机制[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(6):848-856.

[12] Song C, Chen R, Cheng K, et al. Exploring the pharmacological mechanism of Duhuo Jisheng Decoction in treating intervertebral disc degeneration based on network pharmacology [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(22): e33917.

[13] FRENETTE B, GUÉNO J, HOUDE N, et al. Loss of Hoxa5 function affects Hox gene expression in different biological contexts [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 30903.

[14] Song C, Wu X, Chen C, et al. Single-Cell Analysis Integrated With Machine Learning Elucidates the Mechanisms of Nucleus Pulposus Cells Apoptosis in Intervertebral Disc Degeneration and Therapeutic Interventions [J]. JOR Spine, 2025, 8(1): e70036.

[15] Song C, Zhou D, Cheng K, et al. Bioinformatics-based discovery of intervertebral disc degeneration biomarkers and immune-inflammatory infiltrates [J]. JOR Spine, 2024, 7(1): e1311.

[16] Li M, Song C, Dai M. The role of HIF signal mediated

- autophagy dysfunction in synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis and the targeted regulation of kaempferol [J]. *Tissue Cell*, 2026, 98: 103172.
- [17] He Y, Liu T, Peng X, et al. Molecular mechanism of mitochondrial autophagy mediating impaired energy metabolism leading to osteoporosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(3): 167685.
- [18] Yu W, Tong MJ, Wu GH, et al. FoxO3 Regulates Mouse Bone Mesenchymal Stem Cell Fate and Bone-Fat Balance During Skeletal Aging [J]. *Stem Cells Dev*, 2024, 33(13-14): 365-75.
- [19] Zhang L, Qi B, Li Y, et al. GLUL mediates FOXO3 O-GlcNAcylation to regulate the osteogenic differentiation of BMSCs and senile osteoporosis [J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(12): 2399-411.
- [20] Ma J, Wang A, Zhang H, et al. Iron overload induced osteocytes apoptosis and led to bone loss in Hepcidin(-/-) mice through increasing sclerostin and RANKL/OPG [J]. *Bone*, 2022, 164: 116511.
- [21] Chen X, Wang J, Zhen C, et al. Hepcidin knockout exacerbates hindlimb unloading-induced bone loss in mice through inhibiting osteoblastic differentiation [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2025, 26(1): 276.
- [22] Liu J, Zhang D, Cao Y, et al. Screening of crosstalk and pyroptosis-related genes linking periodontitis and osteoporosis based on bioinformatics and machine learning [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 955441.
- [23] Korbecki J, Gąssowska-Dobrowolska M, WóJCIK J, et al. The Importance of CXCL1 in Physiology and Noncancerous Diseases of Bone, Bone Marrow, Muscle and the Nervous System [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8).
- [24] Yang Z, Yuan ZZ, Ma XL. Network Pharmacology-Based Strategy and Molecular Docking to Explore the Potential Mechanism of Jintiang Capsule for Treating Osteoporosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5338182.

