

基于网络药理学和分子对接技术研究黄芪-川芎治疗脊髓损伤的作用机制[△]

漆国栋^{1,2*}, 漆伟^{1#}, 刘才英¹, 李姝君², 江琼^{2#1} (1. 重庆市中医骨科医院骨科, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学中医药防治代谢性疾病重庆市重点实验室, 重庆 400016)

中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0805-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.010

摘要 目的:运用网络药理学和分子对接技术,探讨黄芪-川芎治疗脊髓损伤(SCI)的作用机制。方法:利用中药系统药理学数据库与分析平台获取黄芪-川芎的成分和靶点,通过 GeneCard 数据库筛选 SCI 疾病靶点,绘制韦恩图得到共同靶点;利用 STRING 数据平台构建蛋白质-蛋白质相互作用网络;利用 R 3.6.0 软件进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析;利用 Cytoscape 3.8.2 软件绘制成分-靶点网络,通过网络拓扑分析筛选出关键靶点及成分,用 PyMol 2.5.0 软件和 AotoDock 软件绘制相应分子对接图谱。结果:获得黄芪-川芎活性成分 26 个及对应靶点 97 个,SCI 疾病靶点 690 个,韦恩图显示共同靶点 38 个。GO 功能富集分析结果显示 619 个生物学过程,35 个分子功能和 13 个细胞成分(校正 $P < 0.01$),KEGG 通路富集分析结果显示 88 条通路(校正 $P < 0.01$)。分子对接结果显示,PTGS1 蛋白与活性成分槲皮素、山柰酚、7-*O*-甲基异木糖醇、亚油酸乙酯和杨梅酮均结合稳定。结论:黄芪-川芎治疗 SCI 的作用机制可能与抗炎、抗氧化应激、抗神经元凋亡及调控磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B 信号通路等多途径多通路相关。

关键词 黄芪;川芎;脊髓损伤;网络药理学;分子对接;机制

Mechanism of Astragalus Membranaceus-Ligusticum Chuanxiong in the Treatment of Spinal Cord Injury Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[△]

QI Guodong^{1,2}, QI Wei¹, LIU Caiying¹, LI Shujun², JIANG Qiong² (1. Dept. of Orthopedics, Chongqing Orthopedic Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400010, China; 2. Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Cure of Metabolic Diseases, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the mechanism of astragalus membranaceus-ligusticum Chuanxiong in the treatment of spinal cord injury (SCI) by network pharmacology and molecular docking technology. **METHODS:** The main active ingredients and corresponding targets of astragalus membranaceus-ligusticum Chuanxiong were searched on Traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, the main targets of SCI were screened in GeneCard database, and the common targets were obtained by drawing Venn diagram. Protein-protein interaction network was constructed by using STRING data platform. R 3.6.0 software was used for gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. Cytoscape 3.8.2 software was used to construct the active ingredient-target network, and the network topology analysis was carried out to screen out the key targets and ingredients, and then PyMol 2.5.0 and AotoDock software was used for molecular. **RESULTS:** There were 26 active ingredients of astragalus membranaceus-ligusticum Chuanxiong, 97 corresponding targets, 690 SCI disease targets and 38 common targets showed by Venn diagram were obtained. GO analysis showed 619 biological processes, 35 molecular functions and 13 cellular ingredients (adjust $P < 0.01$), and KEGG pathway enrichment showed 88 entries (adjust $P < 0.01$). Molecular docking showed that PTGS1 protein was stably bound to quercetin, kaempferol, 7-*O*-methylisoxylitol, mandenol and myricetone. **CONCLUSIONS:** The mechanism of astragalus membranaceus-ligusticum Chuanxiong in the treatment of SCI may be related to anti-inflammatory, anti oxidative stress, anti neuronal apoptosis and regulation of phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B signaling pathway.

△ 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(No. cstc2021jcyj-msxmX0516);中医药防治代谢性疾病重庆市重点实验室开放课题(No. 2021-1-7)

* 主治医师,硕士。研究方向:中医药治疗脊髓损伤的实验药理研究。E-mail:dr.77@foxmail.com

通信作者 1:教授,硕士。研究方向:中医药治疗脊髓损伤的实验药理研究。E-mail:101755@cqmu.edu.cn

通信作者 2:主任医师,硕士。研究方向:脊柱疾患的中西医结合临床研究。E-mail:qiwei200@126.com

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种具有较高致残率的中枢神经系统疾病,严重影响患者身心健康,在全球范围内皆具有流行性^[1-2]。我国SCI的年患病率高于世界平均水平,达每百万人中37人次,且治疗经济负担重,单次治疗费用可高达30余万元^[3]。现代医学主要采用多学科协同治疗方案治疗SCI,包括急性期的神经减压外科治疗和亚急性及后期的综合康复治疗,但总体效果有限^[4-5]。传统中医理论中虽无SCI的病名,但是历代典籍对该病的认识颇多,其中《灵枢·寒热病》中最早记载了相类似的“体惰”。现代中医多认为其病位在督脉,督脉阻滞,累及任冲及肝肾、脾胃等,多以活血祛瘀、通督为治疗原则^[6-7]。黄芪功以益气固表,川芎为行气活血要药,两药配伍可共奏益气行气、活血化瘀之功效^[8]。有研究通过中医传承辅助系统进行分析,结果表明,黄芪、川芎为SCI内治处方中选择频次居前列的药物^[9-10]。补阳还五汤^[11]、脊髓康^[12]为治疗SCI的经典复方,其中黄芪、川芎皆为方中重要组成部分。课题组在前期实验研究中已初步明确了黄芪、川芎的主要成分在治疗SCI种的作用效果^[13-15]。但两药配伍的整体作用靶点和机制尚不明确,鉴于此,本研究运用网络药理学和分子对接技术,探讨黄芪-川芎治疗SCI的作用机制。

1 资料与方法

1.1 黄芪-川芎的成分及靶点筛选

检索中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com/tcmsp2/>),以口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18为标准,筛选黄芪-川芎的成分及对应靶点,并通过UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)以物种为人的原则规范靶点名称。

1.2 SCI靶点纳入及共同靶点

利用GeneCard数据库(<https://www.genecards.org/>)检索SCI相关靶点,检索词为“spinal cord injury”,纳入标准为相关度≥10。在VENNY 2.1软件中分别导入药物靶点和疾病靶点的名称,绘制韦恩图,获得共同靶点。

1.3 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建分析

利用STRING 11.0数据库(<https://string-db.org/>),研究物种设定为“Homo sapiens”,设定高等置信度为0.700,隐藏无关联的靶点,从而构建出PPI网络图。通过Network Analyzer功能进行网络拓扑分析,以节点度值大小进行PPI核心靶点统计。节点度值代表与该节点连线的条数,数值越大则表明其在网络中起到的枢纽作用越重要^[16]。

1.4 基因本体(GO)功能富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

运用R 3.6.0软件和Bioconductor平台(<https://www.bioconductor.org/>)对共同靶点以校正 $P < 0.01$ 为设定条件进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析,其中GO功能富集分析包括生物学过程(BP)、分子功能(MF)和细胞成分(CC)。最终以条形图和气泡图形式呈现富集分析结果。

1.5 成分-靶点网络构建分析

将黄芪-川芎成分、成分靶点和共同靶点导入Cytoscape软件构建网络,并行网络拓扑分析,评价方法与PPI网络分析相同。

1.6 关键靶点分子对接

通过成分-靶点网络筛选出关键靶点及相应的活性成分,登录PDB数据库(<http://www.rcsb.org/>)筛选关键靶点的蛋白结构,在TCMSP数据库(<https://tcmsp-e.com/tcmsp2/>)中下载对应活性成分的分子结构。先利用PyMOL 2.5.0及AutoDock软件处理蛋白和配体分子,然后通过Vina预测分子对接的结合能,最后进行分子对接可视化展示。

2 结果

2.1 黄芪-川芎成分及靶点

通过TCMSP数据库根据筛选标准共得到26个活性成分,其中黄芪的活性成分20个,川芎的活性成分7个,叶酸为两者的重复成分,见表1。通过Uniprot数据库规范靶点名称,得到药物活性成分对应的靶点97个。

表1 黄芪-川芎主要活性成分基本信息

Tab 1 Main ingredients of astragalus membranaceus-ligusticum Chuanxiong

来源	活性成分	OB/%	DL
黄芪	丁香香薷	55.38	0.78
	熊竹素	50.38	0.29
	常春藤皂苷元	36.91	0.75
	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17	36.23	0.78
	异鼠李素	49.60	0.31
	3,9-di-O-methylnisosolin	53.74	0.48
	5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside	41.72	0.69
	7-O-methylisomuronulatol	74.69	0.30
	9,10-dimethoxypteroctarpan-3-O-β-D-glucoside	36.74	0.92
	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]	64.26	0.42
	联苯双酯	31.10	0.67
	刺芒柄花素	69.67	0.21
	异黄酮酮	109.99	0.30
	毛蕊异黄酮	47.75	0.24
	山柰酚	41.88	0.24
	叶酸	68.96	0.71
	川芎	(3R)3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol	67.67
isomuronulatol-7,2'-di-O-glucosiole		49.28	0.62
1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene		39.05	0.48
槲皮素		46.43	0.28
亚油酸乙酯		42.00	0.19
杨梅酮		40.60	0.51
川芎嗪		65.95	0.27
洋川芎醌		47.66	0.24
川芎茶呔内酯		42.31	0.71
谷固醇		36.91	0.75
	叶酸	68.96	0.71

2.2 SCI靶点及共同靶点

在GeneCards数据库中获得符合筛选条件的疾病靶点690个。韦恩图中间交集为药物与疾病的共同靶点,共38个,见图1。

2.3 PPI网络的构建与分析

PPI网络见图2,该网络共36个节点,166条边,平均节点

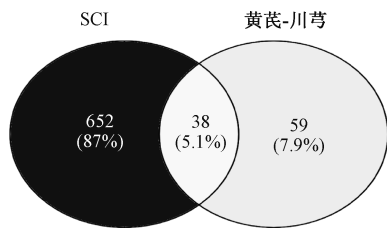


图1 药物与疾病靶点交集韦恩图

Fig 1 Venn diagram of intersection of drugs and disease targets

度值为 8.74。根据度值筛选出排序居前 10 位的关键蛋白靶点,见图 3;其中,丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)8、白细胞介素(IL)6、表皮生长因子受体(EGFR)、MYC 和雌激素受体 1(ESR1)等 5 个靶点的度值均>2 倍平均值。

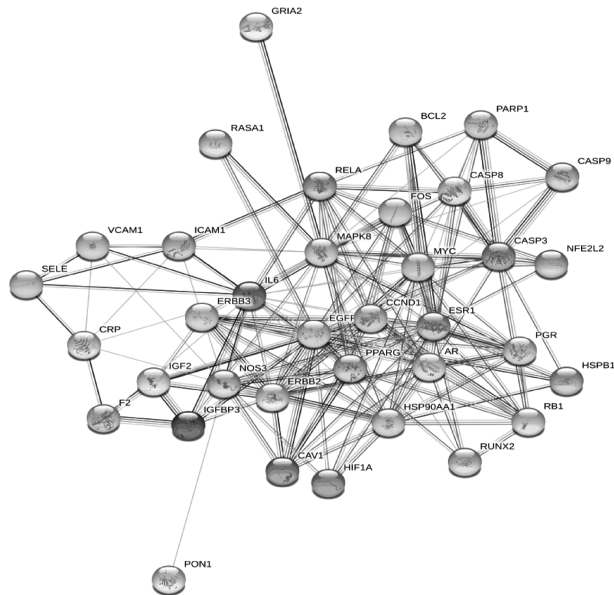


图2 PPI 网络图

Fig 2 PPI network diagram

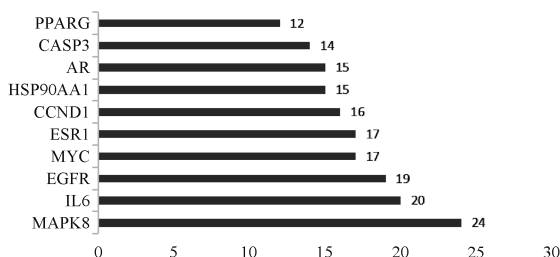


图3 度值排序居前 10 位的核心靶点柱状图

Fig 3 Histogram of the top ten core targets with degree value

2.4 GO 功能富集分析

利用 R 语言对共同靶点从 BP、MF 和 CC 3 个水平进行富集分析,共得到 1 076 个 GO 条目(校正 $P < 0.01$),将显著性排序居前 10 位的条目以条形图形式展示,见图 4。BP 共 619 个条目,涉及对类固醇激素的响应、对金属离子的响应、凋亡信号通路的调控、对氧化应激的响应、神经死亡的调控和活性氧代谢过程的调控等;MF 共 35 个条目,主要涉及 DNA 结合

转录激活因子活性、组蛋白去乙酰化酶结合、泛素蛋白连接酶结合、RNA 聚合酶 II 转录因子结合、核受体活性和半胱氨酸型内肽酶活性参与细胞凋亡过程等;CC 共 13 个条目,主要涉及膜筏、膜区、转录因子复合物、核染色质、髓鞘和细胞基部等。

2.5 KEGG 通路富集分析

KEGG 通路富集分析共得到 88 条信号通路(校正 $P < 0.01$),将显著性排序居前 20 位的通路以气泡图形式展示,见图 5。主要涉及肿瘤坏死因子(TNF)、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B(PI3K-Akt)、MAPK、IL-17 和核因子 κ B(NF- κ B)等信号通路。

2.6 成分-靶点网络构建分析

成分-靶点网络见图 6,该网络中共有 118 个节点,288 条边,平均节点度值为 4.80。图 6 中,圆形代表黄芪-川芎作用于 SCI,矩形代表黄芪的活性成分,三角形代表川芎的活性成分,长方形代表基因靶点。网络拓扑分析结果显示,度值排序居前 5 位的活性成分为槲皮素、山柰酚、7-O-甲基异木糖醇、异鼠李碱和刺芒柄花素。黄芪-川芎作用于 SCI 的靶基因共 38 个,其中 PTGS1、F2、HSP90AA1、PPARG 和 AR 的度值均>2 倍平均值。度值越大,说明关联数量越多,因此,可以推测上述成分和靶点在黄芪-川芎治疗 SCI 中具有重要意义。

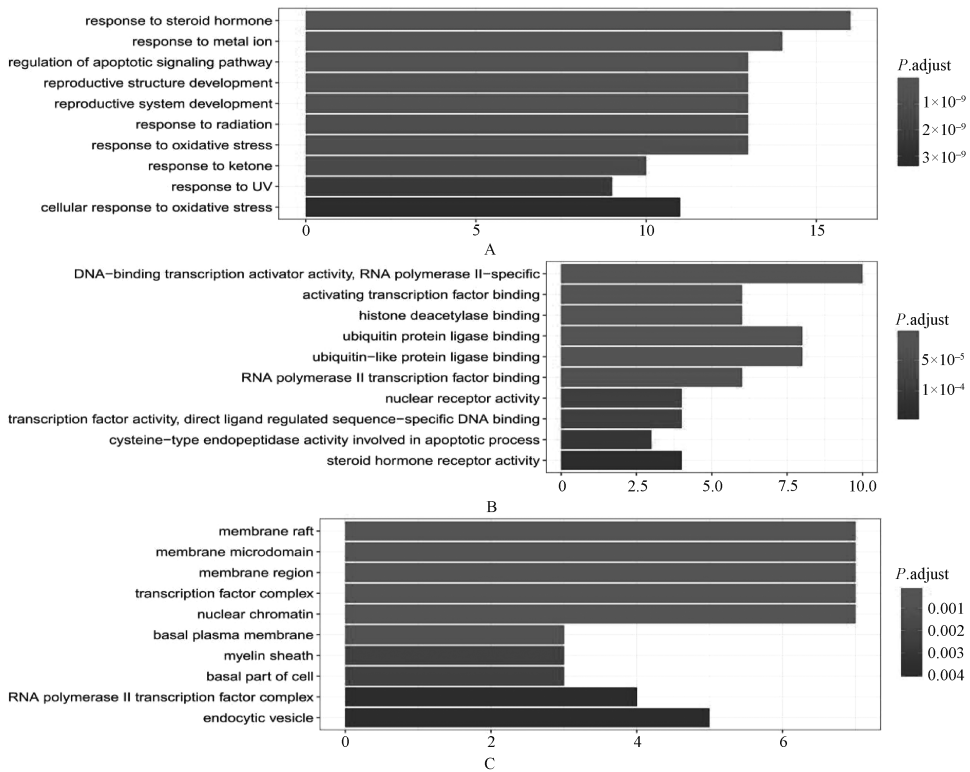
2.7 关键靶点分子对接

根据上述成分-靶点网络,选取活性成分关联最多的共同靶点。PTGS1 关联数量最多,且可同时连接黄芪活性成分槲皮素、山柰酚和 7-O-甲基异木糖醇等,以及川芎有效成分亚油酸乙酯、杨梅酮。PTGS1 与黄芪-川芎活性成分分子对接结果显示,槲皮素可以与 PTGS1 中 ARG-120、TYR-385、TYR-355 和 VAL-523 位点形成氢键,结合能为 -28.42 kJ/mol;山柰酚在 TYR-385、SER-530 位点形成氢键,结合能为 -27.59 kJ/mol;7-O-甲基异木糖醇在 ARG-120、ILE-523 和 SER-530 位点形成氢键,结合能为 -26.75 kJ/mol;亚油酸乙酯在 ARG-120、TYR-355 位点形成氢键,结合能为 -31.35 kJ/mol;杨梅酮在 TYR-355、TYR-385、ALA-527 和 SER-530 位点形成氢键,结合能为 -13.79 kJ/mol。上述结果表明,各活性成分与 PTGS1 有良好的结合,PyMol 软件制作的可视化图谱详细展示了分子对接情况,见图 7。

3 讨论

SCI 属于中医“体惰”“痿证”和“痹证”范畴,针对其病机特点,多采用三期辨证法,早期宜活血化瘀,中期多攻补兼施,晚期偏滋补肾脾^[17]。黄芪为补气名药,川芎为“血中之气药”,两药配伍作为主要组成的最经典方莫过于三期辨证中皆可加减应用的补阳还五汤。一项纳入 26 个随机对照试验的循证研究结果表明,中药治疗 SCI 有效且安全,其中补阳还五汤是最常用的复方,黄芪是最常用的单味药^[18]。

本研究首先构建了 PPI 网络,分析结果表明,MAPK8、IL-6、EGFR、MYC 和 ESR1 等 5 个靶点度值>2 倍平均值,说明其可能为黄芪-川芎作用于 SCI 的核心靶点。检索相关文献发现,MAPK8 是 MAP 激酶家族的成员,为多个生化信号的整合点,调节多条信号通路,在治疗 SCI 中可参与改善神经炎症、减轻细胞凋亡等过程^[19]。IL-6 是一种分泌蛋白,能刺激 B 细



A. BP; B. MF; C. CC

A. BP; B. MF; C. CC

图4 GO功能富集分析条形图

Fig 4 Go enrichment analysis bar chart

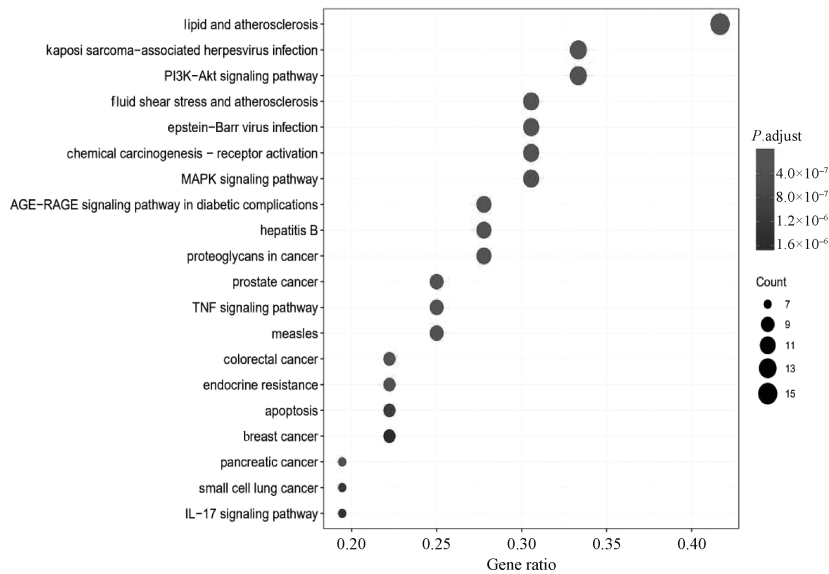


图5 KEGG富集气泡图

Fig 5 KEGG enrichment bubble diagram

胞产生抗体从多种途径刺激细胞,诱导炎症反应蛋白的合成,在脊髓损伤后引发的炎症反应中起到重要作用^[20-21]。EGFR是上皮生长因子细胞增殖和信号传导的受体,有证据表明其可促进SCI损伤区域神经元的生成^[22]。MYC和ESR1都属于作用广泛的转录因子,可通过多种机制调节细胞的分化和增殖。研究结果表明,发生中枢神经系统损伤时,MYC可能通过促进

轴突再生和生长,帮助修复损伤的神经细胞^[23]。ESR1作为药物调控靶点在恶性肿瘤领域中研究广泛,有研究结果认为其突变表达了一种有利于肿瘤进展的独特转录谱^[24]。值得注意的是,目前ESR1在神经疾病领域中的研究仍未见报道。

本研究中,GO功能富集分析结果提示,共同靶点主要参与了凋亡信号通路的调控、对氧化应激的响应、神经元死亡的

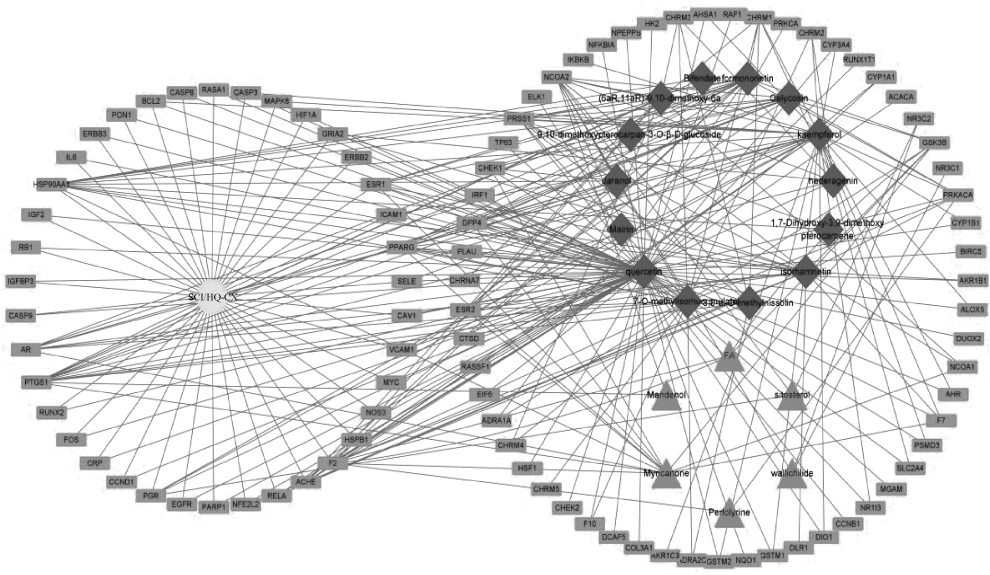
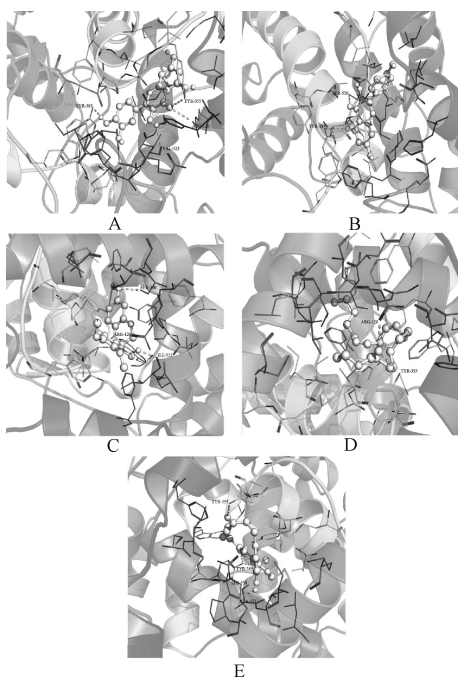


图 6 成分-靶点网络图
Fig 6 Composition-target network



A. PTGS1 与槲皮素; B. PTGS1 与山柰酚; C. PTGS1 与 7-O-甲基异木糖醇; D. PTGS1 与亚油酸乙酯; E. PTGS1 与杨梅酮
A. PTGS1 and quercetin; B. PTGS1 and kaempferol; C. PTGS1 and 7-O-methylisoxylitol; D. PTGS1 and mandenol; E. PTGS1 and myricetone

图 7 分子对接可视化三维图

Fig 7 3D visualization of molecular docking

调控和活性氧代谢过程的调控等 BP, 与上文所述核心靶点的生物学功能一致。KEGG 通路富集分析中, PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路和 NF- κ B 信号通路被显著富集, 结合核心靶点及 GO 功能富集分析结果, 上述 3 条通路极有可能为黄芪-川芎治疗 SCI 所调控的关键通路。有研究结果显示, 黄芪糖蛋白对急性脊髓损伤具有一定的神经保护功能, 可降低脊髓组织氧化应激及炎症反应, 可能与抑制 NF- κ B 蛋白表达有

关^[25]。槲皮素通过抑制 MAPK 信号通路的激活, 从而调节继发性氧化应激反应, 对 SCI 具有保护作用^[26]。川芎嗪可通过抑制 MAPK 通路的激活, 抑制活性氧的过量产生, 防止线粒体功能障碍^[27]。此外, 川芎嗪还在脊髓损伤后具有神经保护作用, 其机制可能与抑制损伤后 Akt 磷酸化的降低有关^[28]。

本研究中, 成分-靶点网络主要分析了活性成分与对应靶点的关联性。活性成分方面, 推测槲皮素、山柰酚、7-O-甲基异木糖醇、异鼠李碱和刺芒柄花素为治疗 SCI 的重要活性成分。研究表明, 槲皮素可显著减少脊髓损伤后的髓鞘丢失和轴突丢失, 还可促进电生理恢复, 减少空洞形成, 促进星形胶质细胞活化和轴突再生^[29-30]。Liu 等^[31]认为, 山柰酚可以降低 SCI 后的氧化应激和炎症反应, 该机制与下调 MAPKs-NF- κ B 和信号通路相关。Chen 等^[32]研究结果表明, 异鼠李碱可通过减轻氧化应激和调节 M1/M2 巨噬细胞极化来促进 SCI 大鼠的功能恢复。7-O-甲基异木糖醇、芒柄花素对 SCI 治疗作用的研究甚少, 这可能是未来研究的方向。成分对应靶点方面, PTGS1 关联数量最多, 且可同时连接黄芪活性成分和川芎有效成分。PTGS1 编码的蛋白质调节内皮细胞的血管生成, 且可能在肿瘤进展过程中促进细胞增殖。研究结果表明, PTGS1 与出血、血小板功能障碍以及调控脂肪干细胞在损伤部位的定向分化有关^[33-34]。分子对接技术可以通过计算结合能量值评估小分子与靶蛋白的结合亲和力, 负值时提示两者可有效结合^[35]。本研究的分子对接结果显示, PTGS1 与活性成分槲皮素、山柰酚、7-O-甲基异木糖醇、亚油酸乙酯和杨梅酮均具有良好的亲和力。上述结果提示 PTGS1 可能是一个潜在的关键靶点。

综上所述, 本研究对黄芪-川芎治疗 SCI 的作用机制进行了预测, 其可能与抗炎、抗氧化应激、抗神经元凋亡及调控 PI3K-Akt 信号通路等多途径多通路相关。未来, 课题组将通过实验研究进一步验证网络药理学结果的可靠性, 并且深入揭示其作用机制。

参考文献

[1] 漆国栋, 江京, 伍亚民, 等. 种子细胞与生物支架在脊髓组织工

- 程中的实验研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2021, 27(6): 677-686.
- [2] KUMAR R, LIM J, MEKARY R A, et al. Traumatic spinal injury: global epidemiology and worldwide volume[J]. World Neurosurg, 2018, 113: e345-e363.
- [3] 陈星月, 陈栋, 陈春慧, 等. 中国创伤性脊髓损伤流行病学和疾病经济负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 143-150.
- [4] 杨明亮, 李建军, 李强, 等. 脊柱脊髓损伤临床及康复治疗路径实施方案[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(8): 791-796.
- [5] ZHENG Y, MAO Y R, YUAN T F, et al. Multimodal treatment for spinal cord injury: a sword of neuroregeneration upon neuromodulation[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(8): 1437-1450.
- [6] 齐英娜, 吴鑫杰, 王延雷, 等. 从督论治脊髓损伤的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(6): 1425-1427.
- [7] 闫兆东, 朱华亮, 黄健. 督脉论治脊柱病的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(11): 81-84.
- [8] 于漫亚, 刘更生. 黄芪川芎配伍的"药-方链"探析[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(9): 123-124.
- [9] 吴承杰, 郭杨, 马勇, 等. 基于中医传承辅助系统的脊髓损伤内治处方分析[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(5): 29-31.
- [10] 池伟东, 庄娟娜, 吴俊哲. 基于中医传承辅助系统的脊髓损伤中药处方规律研究[J]. 西部中医药, 2019, 32(4): 61-64.
- [11] 张维平, 常雯茜, 朱换平, 等. 加味补阳还五汤联合电针治疗创伤性脊柱脊髓损伤气虚血瘀证的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 88-93.
- [12] 吴承杰, 马勇, 郭杨, 等. 脊髓康对脊髓损伤模型大鼠血清外泌体中 miRNA 表达的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(7): 615-621.
- [13] 郑利强, 伍亚民, 石永江, 等. 黄芪多糖对大鼠脊髓损伤后运动功能和脊髓病理的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(11): 1269-1275.
- [14] 漆国栋, 伍亚民, 漆伟, 等. 黄芪总皂甙对 Wnt/ β -catenin 信号通路及神经干细胞分化的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(11): 1264-1270.
- [15] 杨琴, 漆国栋, 伍亚民, 等. 川芎嗪对过氧化氢诱导星形胶质细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(3): 226-233.
- [16] LE D H, PHAM V H. HGPEC: a Cytoscape app for prediction of novel disease-gene and disease-disease associations and evidence collection based on a random walk on heterogeneous network[J]. BMC Syst Biol, 2017, 11(1): 61.
- [17] 张刘波, 周峻, 王佩佩, 等. 脊髓损伤中医药辨证论治研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(16): 1813-1817.
- [18] ZHENG Y, QI S F, WU F Q, et al. Chinese herbal medicine in treatment of spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Chin Med, 2020, 48(7): 1593-1616.
- [19] QIAN Z Y, CHANG J, JIANG F, et al. Excess administration of miR-340-5p ameliorates spinal cord injury-induced neuroinflammation and apoptosis by modulating the P38-MAPK signaling pathway[J]. Brain Behav Immun, 2020, 87: 531-542.
- [20] KANG S J, NARAZAKI M, METWALLY H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine[J]. J Exp Med, 2020, 217(5): e20190347.
- [21] ZIRAK A, SOLEIMANI M, JAMEIE S B, et al. Related fluoxetine and methylprednisolone changes of TNF- α and IL-6 expression in the hypothyroidism rat model of spinal cord injury[J]. Cell J, 2021, 23(7): 763-771.
- [22] XUE W W, ZHAO Y N, XIAO Z F, et al. Epidermal growth factor receptor-extracellular-regulated kinase blockade upregulates TRIM32 signaling cascade and promotes neurogenesis after spinal cord injury[J]. Stem Cells, 2020, 38(1): 118-133.
- [23] MARINKOVIC T, MARINKOVIC D. Obscure involvement of MYC in neurodegenerative diseases and neuronal repair[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(8): 4169-4177.
- [24] DUSTIN D, GU G W, FUQUA S A W. ESR1 mutations in breast cancer[J]. Cancer, 2019, 125(21): 3714-3728.
- [25] 王广益, 宋明辉, 李世杰, 等. 黄芪糖蛋白对急性脊髓损伤大鼠模型的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(22): 3790-3793.
- [26] SONG Y X, LIU J, ZHANG F, et al. Antioxidant effect of quercetin against acute spinal cord injury in rats and its correlation with the p38MAPK/iNOS signaling pathway[J]. Life Sci, 2013, 92(24-26): 1215-1221.
- [27] RAO S Y, LIN Y P, DU Y X, et al. Designing multifunctionalized selenium nanoparticles to reverse oxidative stress-induced spinal cord injury by attenuating ROS overproduction and mitochondria dysfunction[J]. J Mater Chem B, 2019, 7(16): 2648-2656.
- [28] WANG C, WANG P, ZENG W, et al. Tetramethylpyrazine improves the recovery of spinal cord injury via Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26(4): 1287-1291.
- [29] FAN H, TANG H B, SHAN L Q, et al. Quercetin prevents necroptosis of oligodendrocytes by inhibiting macrophages/microglia polarization to M1 phenotype after spinal cord injury in rats[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 206.
- [30] WANG Y Y, LI W J, WANG M S, et al. Quercetin reduces neural tissue damage and promotes astrocyte activation after spinal cord injury in rats[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(2): 2298-2306.
- [31] LIU Z Y, YAO X Q, SUN B H, et al. Pretreatment with kaempferol attenuates microglia-mediate neuroinflammation by inhibiting MAPKs-NF- κ B signaling pathway and pyroptosis after secondary spinal cord injury[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 168: 142-154.
- [32] CHEN F, HU M W, SHEN Y, et al. Isorhamnetin promotes functional recovery in rats with spinal cord injury by abating oxidative stress and modulating M2 macrophages/microglia polarization[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 895: 173878.
- [33] PALMA-BARQUEROS V, BOHDAN N, REVILLA N, et al. PTGS1 gene variations associated with bleeding and platelet dysfunction[J]. Platelets, 2021, 32(5): 710-716.
- [34] WANG Y J, LIU Y S, ZHANG M, et al. Inhibition of PTGS1 promotes osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells by suppressing NF- κ B signaling[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 57.
- [35] HSIN K Y, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83922.

(收稿日期:2021-08-03 修回日期:2022-02-22)