

基于转录组学探讨黄芪甲苷对脂多糖诱导小胶质细胞炎症反应的调控作用及机制

高洁, 蒋志滨, 杨欣, 李倩, 秦忠, 陈云志

(贵州中医药大学, 贵阳 550025)

摘要: 目的: 利用RNA-Seq转录组学测序技术初步探讨黄芪甲苷治疗阿尔茨海默病(AD)的分子机制。方法: 通过RNA-Seq转录组学测序, 将差异表达基因进行富集分析及相互作用分析; 通过R语言对差异表达基因进行LASSO回归分析, 筛选AD的特征基因; 使用R语言绘制特征基因与免疫细胞的可视化图。结果: RNA-Seq转录组分析发现, 黄芪甲苷治疗AD的靶点58个, 其中上调30个差异基因, 下调28个差异基因; 58个差异基因参与多条信号通路, 主要通过参与NF- κ B、TNF信号通路治疗AD。相互作用分析发现, NFKB1、NFKBIA、PTGS2为核心靶点。与对照组比较, 模型组NFKB1、NFKBIA、PTGS2基因表达显著增高($P<0.01$), 且ROC曲线下面积(AUC) >0.80 , 表明NFKB1、NFKBIA、PTGS2可能为AD发生、发展的关键靶点, 黄芪甲苷可能通过抑制NFKB1、NFKBIA、PTGS2基因表达发挥治疗AD的作用。同时, 免疫细胞浸润分析发现, NFKB1、NFKBIA、PTGS2与多种免疫细胞呈相关性, 其中, NFKB1、NFKBIA、PTGS2与1型辅助性T细胞、中性粒细胞、肥大细胞等均呈正相关($P<0.01$, $P<0.001$), 与树突状细胞、CD8⁺T细胞、自然杀伤细胞、记忆性B细胞等呈负相关($P<0.05$, $P<0.01$)。结论: 黄芪甲苷具有治疗AD的作用, 作用机制可能与调节NFKB1、NFKBIA、PTGS2等基因的表达相关。

关键词: 阿尔茨海默病; 黄芪甲苷; RNA-Seq; 分子机制; 差异基因; 信号通路; 免疫细胞

Exploring on the regulatory effects and mechanism of astragaloside IV on LPS-induced microglial inflammatory response based on transcriptomics

GAO Jie, JIANG Zhibin, YANG Xin, LI Qian, QIN Zhong, CHEN Yunzhi

(Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

Abstract: Objective: To investigate the molecular mechanism underlying the therapeutic effects of astragaloside IV (AS-IV) in Alzheimer's disease (AD) using RNA-Seq transcriptomics. Methods: RNA-Seq transcriptomic sequencing was performed to analyze differentially expressed genes (DEGs), followed by enrichment and functional interaction analyses. LASSO regression analysis was conducted using R language to screen AD characteristic genes, and visualization plots were generated to explore correlations between characteristic genes and immune cell infiltration. Results: RNA-Seq analysis identified 58 therapeutic targets of AS-IV in AD, including 30 upregulated and 28 downregulated DEGs. Fifty-eight DEGs were enriched in multiple signaling pathways, notably the NF- κ B and TNF pathways. Protein-protein interaction (PPI) analysis revealed NFKB1, NFKBIA, PTGS2 as core targets. Compared with the control group, the expression levels of NFKB1, NFKBIA, PTGS2 were significantly elevated in the AD model group ($P<0.01$), with areas under the ROC curve (AUC) >0.80 , suggesting their critical roles in AD pathogenesis. AS-IV may exert therapeutic effects by suppressing the expression of these genes. Immune infiltration analysis demonstrated that NFKB1, NFKBIA, PTGS2 were positively correlated with type 1 T-helper (Th1) cells, neutrophils, mast cells ($P<0.01$, $P<0.001$), but negatively correlated with dendritic cells, CD8⁺T cells, natural killer (NK) cells, memory B cells, etc. ($P<0.05$, $P<0.01$). Conclusion: AS-IV exhibits therapeutic potential for AD, likely mediated by regulating the expression of NFKB1, NFKBIA, PTGS2, which are associated with immune cell infiltration and inflammatory signaling pathways.

基金资助: 贵州省科技厅基础研究计划(No.黔科合基础-ZK[2022]一般462), 国家自然科学基金项目(No.81460694), 贵州中医药大学研究生教育创新计划项目(No.YCXKYB2023002)

通信作者: 陈云志, 贵州省贵阳市花溪区栋青路4号贵州中医药大学, 邮编: 550025, E-mail: chenyunzhi270@gzy.edu.cn

Keywords: Alzheimer's disease (AD); Astragaloside IV; RNA-Seq; Molecular mechanisms; Differentially expressed genes; Signaling pathways; Immune cells

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是发生在老年及其前期的一种与衰老有关的中枢神经系统退行性疾病, 病理特征为神经细胞内过度磷酸化的Tau蛋白异常聚集形成神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 和 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 在细胞外积累成老年斑^[1]。它是最常见的痴呆类型, 隐匿性起病, 病程进展相对缓慢, 对患者身心健康构成显著、严重的威胁^[2]。临床上以记忆与认知功能呈进行性下降并伴有空间定位、计算、语言表达、情感障碍等特征^[3]。数据报道显示, 在过去的20年内AD的死亡率增加145%以上^[4]。然而, 截止到目前, AD的发病机制尚未完全阐明。研究发现, AD的发生发展与衰老、生存环境、基因突变以及神经炎症等因素密切相关^[5-6]。临床上使用的治疗药物, 如乙酰胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 拮抗剂、A β 靶向药物 (aducanumab) 虽改善AD的认知功能障碍, 但不能逆转疾病的发展进程, 远期疗效差, 且药物的不良反应严重, 如食欲减退、消化不良、睡眠障碍等^[7]。

黄芪首载于《神农本草经》, 具有补气升阳、固表止汗、生津养血、利水消肿、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌、益卫固表、补肾益气等功效^[8], 临床治疗各种虚证及慢性疾病。越来越多的研究表明, 黄芪通过激活免疫机制、缓解氧化应激和抑制炎症, 对各种疾病发挥调节作用^[9]。黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分, 其含量作为黄芪质量控制的标准^[10]。研究发现, 东莨菪碱诱导的学习障碍小鼠, 通过黄芪甲苷干预后可明显改善学习记忆能力^[11]。黄芪甲苷通过抑制小胶质细胞的过度极化, 减少脑部海马区白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等炎症因子的水平^[12]。然而, 黄芪甲苷对AD的作用机制尚不明确。RNA-Seq (RNA-sequencing) 被称为转录组测序技术, 它是利用高通量测序技术对样本中所有RNA转录本的cDNA文库进行测序, 在疾病精确化诊断、治疗靶点以及药物作用机制等方面展现出巨大的发展潜力和科研价值^[13]。因此, 本实验基于RNA-Seq技术检测黄芪甲苷对BV2小胶质细胞相关基因mRNA表达的影响, 探索黄芪甲苷的核心靶点及与疾病之间的相互关系, 为进一步验证黄芪甲苷在AD防治中的作用与机制提供思路。

材料与方法

1. 细胞 小鼠BV2小胶质细胞购自CLS。

2. 药物与试剂 黄芪甲苷标准品 (中检所, 批号: 110781-201717)。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) (美国Sigma公司, 批号: 3230908003)。

3. 仪器 Multiskan FC型超微量全波长酶标仪 (美国Thermo公司); WCI-180型CO₂恒温培养箱 (北京桑翌实验仪器研究所); MF52-N型倒置显微镜 (广州市明美光电技术有限公司)。

4. 细胞培养、分组与药物干预 在37℃、5%CO₂且保持饱和湿度的恒温培养箱中, 采用添加了10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素混合溶液的DMEM高糖培养基, 对小鼠BV2小胶质细胞进行培养。随后, 将处于良好生长状态的BV2小胶质细胞悬液以 3×10^7 /L的密度接种到6孔培养板上, 待BV2小胶质细胞增殖至大约80%的融合阶段, 利用1 μ g/mL LPS刺激BV2小胶质细胞, 以此建立BV2小胶质细胞的炎症反应模型^[14]。本实验包括对照组、模型组、模型+黄芪甲苷组 (100 μ mol/L) 3组, 其中, 对照组仅加入DMEM高糖培养基, 而模型组和模型+黄芪甲苷组则额外添加1 μ g/mL LPS, 共同孵育24 h。完成各自的处理后, 收集各组细胞的上清液及细胞本身, 作为后续实验分析所用的样本。

5. CCK8检测BV2小胶质细胞的增殖 选取处于对数生长期的BV2小胶质细胞, 并以 3×10^3 /mL的密度接种到96孔培养板中, 经过24 h培养后, 根据分组和预定的干预措施进行处理, 每组设置6个重复孔以确保实验结果的可靠性。在处理结束后, 10 μ L CCK8溶液加入每个孔, 37℃孵育2 h后使用酶标仪在450 nm波长下测量每个孔的吸光度 (A) 值。计算公式: 细胞增殖率 (%) = (A药物组 - A空白孔) / (A模型组 - A空白孔) $\times 100\%$ 。

6. RNA-Seq测序 使用Trizol从BV2小胶质细胞中提取总RNA, 经质检后, 用Oligo (dT) 磁珠富集mRNA。mRNA经片段化试剂打断, 以之为模板用随机引物合成一链cDNA, 再加入成分合成二链。纯化后, 修复DNA末端, PCR扩增, 得到测序文库并检测合格后上机测序。整个过程由杭州联川生物技术公司完成。

7. 通路分析及相互作用分析 基于R语言软件中clusterProfiler包进行富集分析以及使用pathview包进行代谢途径整合和可视化; 基于STRING构建蛋白

相互作用。R软件对富集的通路绘出清晰的气泡图,即横轴为富集程度,通常用负对数转换的 P 值或富集分数来表示,数值越大则富集程度越高;纵轴为各通路名称,气泡的大小与通路中差异基因的数量呈正相关,气泡颜色深浅与 P 值呈负相关,即颜色越浅则 P 值越小,表示该通路富集越显著。

8. 特征基因筛选及ROC分析 利用“glmnet”包进行LASSO回归分析,从差异表达基因中筛选出AD的特征基因。然后,绘制ROC曲线,并通过算出ROC曲线下的面积(area under curve, AUC),评估上述特征基因在AD诊断中的潜在价值。运用标准正态分布分析出AUC的95%置信区间(confidence interval, CI),以 $AUC > 0.80$ 且 $P < 0.05$ 为筛选标准。

9. 特征基因与免疫细胞的相关性分析 由TISIDB网站(<http://cis.hku.hk/TISIDB/download>)完成下载含有28类免疫细胞信息的数据集合。这些免疫细胞分为适应性和先天性两大类。然后,利用R语言对免疫特征基因与TISIDB数据库中免疫细胞的可视化绘图,在可视化图表中,横轴代表各种免疫特征基因,而纵轴则代表不同的免疫细胞类型。

结果

1. 黄芪甲苷对BV2小胶质细胞增殖的影响 见图1。与对照组比较,模型组BV2小胶质细胞细胞增殖率显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,模型+黄芪甲苷组BV2小胶质细胞细胞增殖率显著下降($P < 0.05$)。

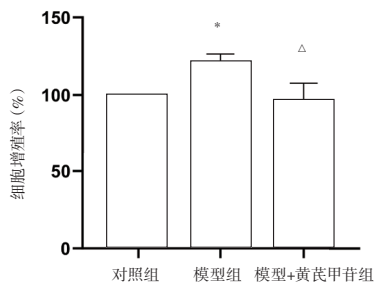


图1 黄芪甲苷对BV2小胶质细胞增殖的影响($\bar{x} \pm s$, $n=6$)
注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2. 转录组学分析 见图2。与对照组比较,模型组共鉴定出123个差异基因;与模型组比较,模型+黄芪甲苷组鉴定出143个差异基因。通过取交集发现,有58个差异基因为治疗AD的靶点,其中30个差异基因为上调,28个差异基因为下调。

3. 通路分析 58个差异基因通过R软件进行通路分析,结果输出气泡图,筛选出多条通路,见图3。

黄芪甲苷主要通过参与NF- κ B信号通路(NF-kappa B signaling pathway)、TNF信号通路(TNF signaling pathway)治疗AD($P < 0.05$)。

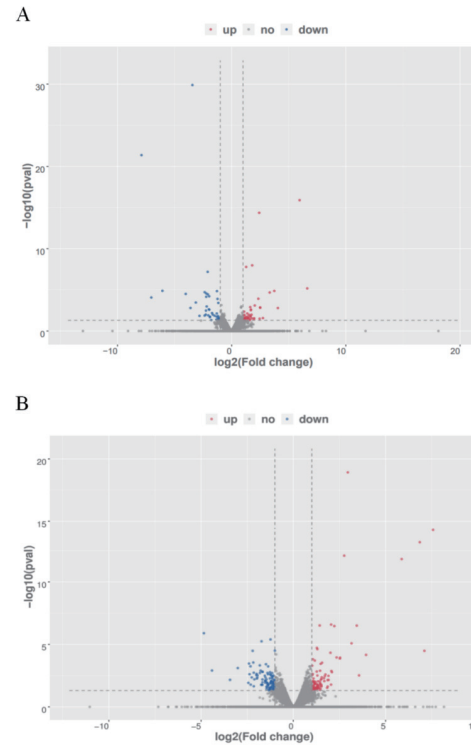


图2 差异基因火山图

注: A. 对照组 vs 模型组; B. 模型组 vs 模型+黄芪甲苷组。
up. 上调; no. 无变化; down. 下调。

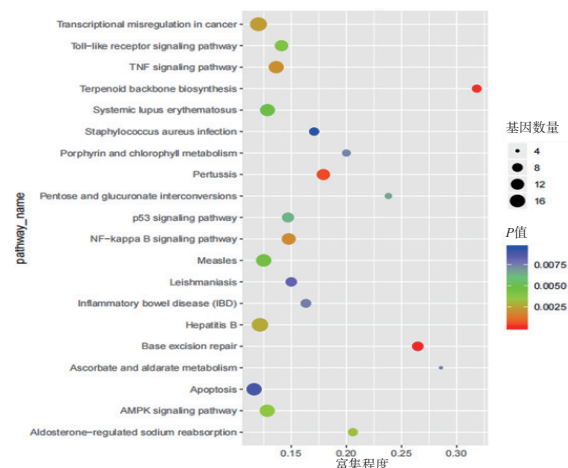


图3 通路分析的气泡图

4. 蛋白相互作用分析 对差异靶点进行蛋白相互作用分析发现,核因子 κ B亚基1(NFKB1)、核转录因子- κ B抑制因子 α (NFKBIA)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)为核心靶点,见图4。

5. 特征基因的表达情况 见图5。与对照组比较,模型组NFKB1、NFKBIA、PTGS2基因表达显著升高($P < 0.01$)。

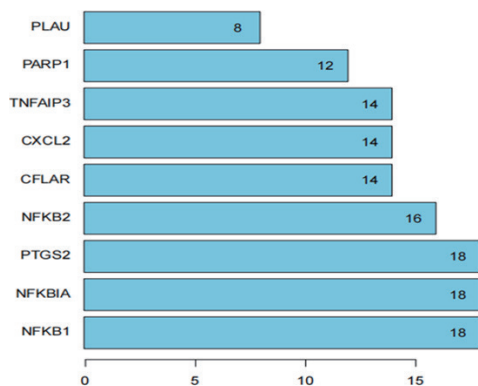
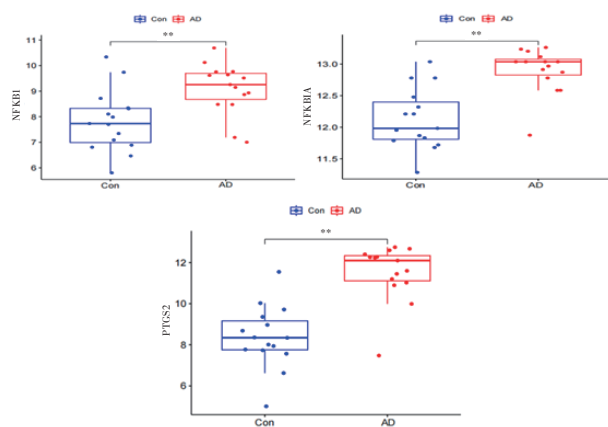


图4 差异靶点蛋白相互作用分析

图5 对照组与模型组特征基因表达结果比较
注: Con. 对照组; AD. 模型组。* $P<0.01$ 。

6. 特征基因的ROC曲线分析 从标准化表达矩阵中得到NFKB1、NFKBIA、PTGS2基因的表达趋势,见图6。表明3个特征基因的AUC全部 >0.80 ,且NFKBIA、PTGS2 >0.90 。明确NFKB1、NFKBIA、PTGS2可能为AD发生、发展的关键靶点,黄芪甲苷通过调节NFKB1、NFKBIA、PTGS2治疗AD。

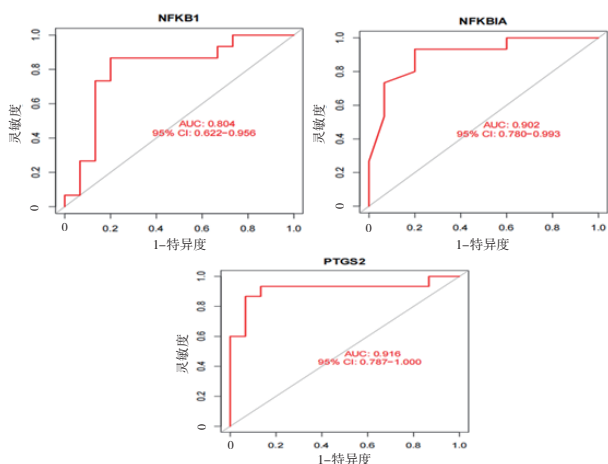
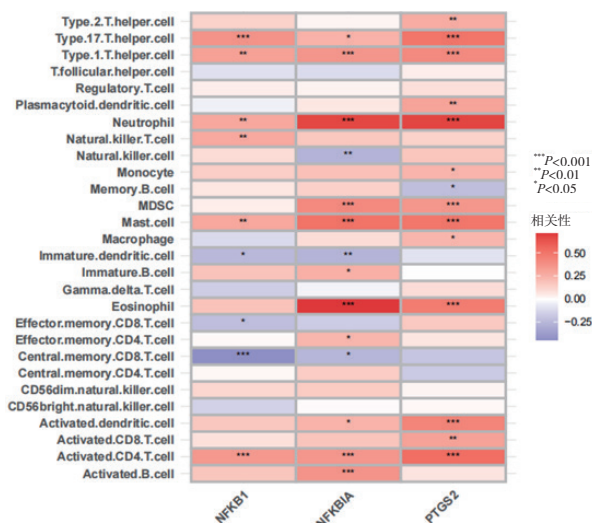


图6 特征基因的ROC曲线

7. 特征基因与免疫细胞浸润之间的关系 利用R语言得到3个特征基因与免疫细胞的关联性热图,

见图7。NFKB1、NFKBIA、PTGS2与多种免疫细胞呈相关性,其中NFKB1、NFKBIA、PTGS2与1型辅助性T细胞、中性粒细胞、肥大细胞等均呈正相关($P<0.01$, $P<0.001$);与树突状细胞、CD8⁺T细胞、自然杀伤细胞、记忆性B细胞等呈负相关性($P<0.05$, $P<0.01$)。

图7 特征基因与免疫细胞的相关性热图
注: 不同颜色代表3个特征基因与免疫细胞间的关联性。

讨论

AD是一种逐渐、进行性恶化的神经系统疾病^[15]。随着全球人口老龄化趋势日益严峻,预计到2050年全球患AD的人数将超过1.3亿^[16]。越来越多的证据显示,神经炎症在AD的发展中起着重要的作用^[17]。小胶质细胞是中枢神经系统的常驻髓系巨噬细胞先天免疫细胞,它在神经系统性疾病的发生、发展和终止过程中起着重要调节作用^[18]。小胶质细胞清理吞噬损伤及衰老的神经细胞,清除有害物质,维持脑内神经系统的稳态^[19]。神经炎症是AD发病的病理特征,炎症反应加重AD的发展进程,神经炎症受到小胶质细胞的高度调节,被激活的小胶质细胞释放炎症因子和毒素,从而导致神经元损伤甚至死亡^[20]。因此,抑制炎症反应以降低AD的发病风险^[21]。

本研究通过RNA-Seq测序、通路分析表明,治疗AD的靶点有58个差异基因,其中30个差异基因上调,28个差异基因下调。这58个差异基因通过R软件进行通路分析发现,黄芪甲苷主要通过参与NF- κ B信号通路、TNF信号通路治疗AD。

NF- κ B是由p65 (RelA)、c-Rel、RelB、NFKB1 (p50/p105)、NFKB2 (p52/p100)组成。它的主要功能是免疫调节、炎症、细胞凋亡、细胞增殖等^[22],在调节免疫反应、维持细胞稳态以及细胞衰老的生物学调控中发挥关键作用,为细胞响应与炎症相关的

各种刺激提供机制^[23]。NFKBIA基因作为NF- κ B信号通路的重要节点,受到刺激后由NFKBIA编码的NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)发生泛素化,将NF- κ B转移到细胞核内,从而启动促炎反应^[24]。NF- κ B的活化,已被证实与哮喘、动脉粥样硬化、艾滋病、AD、帕金森病、类风湿性关节炎、癌症、糖尿病和骨质疏松症等多种人类慢性自身免疫性或者炎症性疾病具有紧密联系^[25]。

NF- κ B转录因子在脑内表达丰富,可促进小胶质细胞、星形胶质细胞释放炎症因子,小胶质细胞、星形胶质细胞一旦被激活,可促使NF- κ B表达增高,进而产生神经毒性,导致神经元损伤、凋亡^[26]。黄芪甲苷通过增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ,减少脑中磷酸化核因子- κ B含量水平,进而改善A β ₁₋₄₂脑室注射与AlCl₃诱导的AD大鼠脑中A β 和学习记忆^[27]。

TNF- α 信号通路参与调控细胞凋亡、炎症和免疫等^[28]。前列腺素过氧化物合酶又称之为环加氧酶(cyclooxygenase, COX),是花生四烯酸转化为前列腺素的限速酶^[29],主要存在PTGS1(COX-1)和PTGS2(COX-2)两种亚型。PTGS2基因是一种诱导性即刻反应基因,在正常生理情况下,大多数组织、细胞PTGS2不表达,但在炎症或者肿瘤等病理反应过程中,受到某些细胞因子、生长因子、炎症介质、促癌因子、缺氧、激素等因素刺激下,其表达迅速上调^[30]。研究表明,前列腺素的合成与小胶质细胞活动密切相关^[31]。前列腺素E₂可通过PTGS2依赖性途径合成参与神经退行性疾病的病理过程^[32]。黄芪甲苷降低LPS诱导的人胃黏膜上皮细胞GES-1细胞中诱导型一氧化氮合酶、COX-2 mRNA的表达^[33]。

高通量RNA-Seq从整体水平上研究细胞的基因转录表达水平,用于研究疾病基因表达量水平、基因功能富集及药物干预后差异表达基因的筛选,明确药物主要作用的信号通路和靶标。本研究筛选的58个差异基因通过R软件进行通路分析,结果输出气泡图发现,黄芪甲苷主要通过参与NF- κ B信号通路、TNF信号通路治疗AD。NF- κ B参与细胞生长、神经传递、免疫炎症等生物学效应^[34],并且在大脑学习、记忆以及突触可塑性中起着重要作用^[35]。LPS常被用于小鼠BV2小胶质细胞和小鼠原代小胶质细胞神经炎症模型的研究^[36]。LPS作用于细胞后,激活NF- κ B和TNF信号通路激活炎症级联反应,释放炎症因子COX-2、TNF- α 、IL-1 β 等使血脑屏障通透性增加,引发一系列脑部疾病的发生^[37]。TNF- α 信号通

路介导进一步的免疫级联反应,非经典的NF- κ B信号通路也被激活,以引发缓慢、温和的免疫反应^[38]。从特征基因与免疫细胞间的关联性可见,NFKB1、NFKBIA、PTGS2与多种免疫细胞之间呈相关性,其中,NFKB1、NFKBIA、PTGS2与1型辅助性T细胞、中性粒细胞、肥大细胞等呈正相关性;与树突状细胞、CD8⁺T细胞、自然杀伤细胞、记忆性B细胞等呈负相关性。本研究通过LPS诱导BV2小胶质细胞的神经炎症,揭示黄芪甲苷抗炎作用机制的信号通路,主要通过参与NF- κ B信号通路、TNF信号通路治疗AD,为探索AD的发病机制提供新的思路,为临床防治AD和药物开发提供支撑。

参 考 文 献

- [1] WASÉN C, BEAUCHAMP L C, VINCENTINI J, et al. Bacteroidota inhibit microglia clearance of amyloid-beta and promote plaque deposition in Alzheimer's disease mouse models. *Nat Commun*, 2024, 15(1):3872
- [2] 周源, 王郁金, 屈杰, 等. 洗心汤对胰岛素抵抗的阿尔茨海默病小鼠PI3K/AKT/GSK-3 β 通路的影响. *中华中医药杂志*, 2024, 39(3):1488-1492
- [3] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, 397(10284):1577-1590
- [4] ASSOCIATION A S. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(4):1598-1695
- [5] 张杰, 王旭, 宋晓雨, 等. 基于肠道菌群与代谢组学探讨补肾通腑方对AD小鼠神经炎症的影响. *中国药理学通报*, 2024, 40(7):1258-1266
- [6] SI Z Z, ZOU C J, MEI X, et al. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease: From mechanisms to clinical applications. *Neural Regen Res*, 2023, 18(4):708-715
- [7] 刘瑞莹, 刘路路, 任晓红, 等. 霜后连翘叶醇提物减轻阿尔茨海默病模型线虫A β 毒性的作用及机制研究. *中华中医药杂志*, 2024, 39(1):393-397
- [8] 柴艺汇, 管连城, 高洁, 等. 基于“肾藏精, 主骨”理论探讨黄芪补肾治疗骨质疏松症的机理. *时珍国医国药*, 2018, 29(3):671-673
- [9] QIN Q, NIU J, WANG Z, et al. Astragalus membranaceus inhibits inflammation via phospho-P38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) and nuclear factor (NF)- κ B pathways in advanced glycation end product-stimulated macrophages. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7):8379-8387
- [10] 黄国顺, 雍晨, 祝一叶, 等. 黄芪及其主要活性成分抗阿霉素肾脏毒性药理作用研究进展. *中药材*, 2024, 47(5):1315-1319
- [11] 吴月鹏, 邱爽, 康妍, 等. 黄芪甲苷对东莨菪碱致小鼠记忆障碍的保护作用及机制. *山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报*, 2021, 42(10):734-738

- [12] 李娟,常子嵩,姚遥,等.黄芪甲苷对阿尔茨海默病小鼠模型认知功能和脑内神经炎症的影响.南京中医药大学学报,2018,34(6):597-601
- [13] 朱晓东,陈国忠,卢洁,等.基于RNA-Seq探讨清解化攻方干预重症急性胰腺炎大鼠肠屏障损伤的潜在作用机制.海南医学院学报,2024,30(16):1220-1229
- [14] SASIA C,BORGONETTI V,MANCINI C,et al.The neolignan honokiol and its synthetic derivative honokiol hexafluoro reduce neuroinflammation and cellular senescence in microglia cells. *Cells*,2024,13(19):1652
- [15] XIE P L,ZHENG M Y,HAN R,et al.Pharmacological mTOR inhibitors in ameliorating Alzheimer's disease:Current review and perspectives.*Front Pharmacol*,2024,15:1366061
- [16] 雷森林,陈平,谌晓安.运动调控BDNF表达改善阿尔茨海默病的潜在作用机制研究进展.中国细胞生物学学报,2024,46(6):1249-1262
- [17] WU T F,WU S Y,PAN B S,et al.Inhibition of nigral microglial activation reduces age-related loss of dopaminergic neurons and motor deficits.*Cells*,2022,11(3):481
- [18] 徐志伟,周小杰,黄筠皓,等.石菖蒲挥发油抑制NLRP3炎症体介导的小胶质细胞焦亡实验研究.中国中药杂志,2024,49(18):4986-4995
- [19] 戴其军,戴天一,姜培培,等.三虫胶囊通过调控小胶质细胞极化状态治疗大鼠脑梗死的机制.中国老年学杂志,2024,44(11):2752-2756
- [20] HANISCH U K,KETTENMANN H.Microglia:Active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain.*Nat Neurosci*,2007,10(11):1387-1394
- [21] LANE C A,HARDY J,SCHOTT J M.Alzheimer's disease.*Eur J Neurol*,2018,25(1):59-70
- [22] VALLABHAPURAPU S,KARIN M.Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system.*Annu Rev Immunol*,2009,27:693-733
- [23] 孟庆雯,刘华江,易泓汝,等.NLRP3炎症小体在动脉粥样硬化中的机制和靶向炎症治疗的研究进展.中国动脉硬化杂志,2024,32(1):79-86
- [24] 单中超,孙建辉,李建良,等.基于转录组学的化湿败毒方治疗流感病毒性肺炎作用机制.中国实验方剂学杂志,2023,29(18):54-61
- [25] SHIH R H,WANG C Y,YANG C M.NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation:A mini review.*Front Mol Neurosci*,2015,8:77
- [26] 潘芳芳,唐银杉,熊冰,等.基于NF- κ B/NLRP3/Caspase-1通路探究头穴透刺对阿尔茨海默病大鼠的干预效果.中华中医药学刊,2024,42(2):34-37,272
- [27] 高博,张云,屈文英.黄芪甲苷IV通过激活PPAR- γ 抑制NF- κ B介导的炎症反应减少AD大鼠脑中淀粉样蛋白沉淀.脑与神经疾病杂志,2021,29(8):479-483
- [28] 黄丹梅,刘雅清,李丹彤,等.C/EBP β 介导NPHP1敲低的肾小管上皮细胞TNF- α 通路下游炎症因子的表达.南方医科大学学报,2024,44(1):156-165
- [29] 赵娟,朱倩莹,张宇,等.COX-2/PGE2/EP4轴诱导巨噬细胞功能活化在NSCLC发展过程中的作用.中国肺癌杂志,2024,27(4):245-256
- [30] ZHU X,YAO Y,YANG J,et al.COX-2-PGE2 signaling pathway contributes to hippocampal neuronal injury and cognitive impairment in PTZ-kindled epilepsy mice.*Int Immunopharmacol*,2020,87:106801
- [31] MONIF M,REID C A,POWELL K L,et al.Interleukin-1 β has trophic effects in microglia and its release is mediated by P2X7R pore.*J Neuroinflammation*,2016,13(1):173
- [32] KOMATSU N,KAJIYA M,MORIMOTO S,et al.Cox2-mediated PGE2 production via p38/JNK-c-fos signaling inhibits cell apoptosis in 3D floating culture clumps of mesenchymal stem cell/extracellular matrix complexes.*Biochem Biophys Res Commun*,2020,530(2):448-454
- [33] 赵彩萍,刘翠玲,梁爽,等.黄芪甲苷对脂多糖诱导人胃黏膜上皮细胞GES-1的抗炎作用及机制研究.中药新药与临床药理,2020,31(8):918-923
- [34] SNOW W M,ALBENSI B C.Neuronal gene targets of NF- κ B and their dysregulation in Alzheimer's disease.*Front Mol Neurosci*,2016,9:118
- [35] QIAN H,CHEN A,LIN D,et al.Activation of the CD200/CD200R1 axis improves cognitive impairment by enhancing hippocampal neurogenesis via suppression of M1 microglial polarization and neuroinflammation in hypoxic-ischemic neonatal rats.*Int Immunopharmacol*,2024,128:111532
- [36] YAO C,LIU X,ZHOU Z,et al.Melatonin attenuates expression of cyclooxygenase-2(COX-2) in activated microglia induced by lipopolysaccharide(LPS).*J Toxicol Environ Health Part A*,2019,82(7):437-446
- [37] 丁烨,孙宾莲,李卫玲.神经炎症及其体外模型.生物化学与生物物理进展,2024,51(12):3163-3178
- [38] WANG S,CHEN X,LI Q,et al.Comparative study on the mechanism of macrophage activation induced by polysaccharides from fresh and dried longan.*Nutrients*,2024,16(11):1654

(收稿日期:2024年12月18日)