

大黄牡丹汤治疗脓毒症胃肠功能障碍作用机制的网络药理学研究*

杨梦霞^{1,2} 武浩文³ 赵春铭^{1,2} 陈腾飞¹ 徐霄龙^{1,4△} 刘清泉^{1,4△}

(1.首都医科大学附属北京中医医院,北京 100010;2.北京中医药大学,北京 100029;3.河北工程大学,河北 邯郸 056038;4.首都医科大学中医脓毒症临床诊疗与研究中心,北京 100010)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2024)04-0582-06

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2024.04.004

【摘要】 目的 通过网络药理学方法探寻大黄牡丹汤治疗脓毒症胃肠功能障碍的潜在分子作用机制。**方法** 从TCMSP、TCMID和TCM Database@Taiwan中药数据库获取并筛选大黄牡丹汤化学成分,并利用Swiss Target Prediction数据库检索药物作用靶点;使用GeneCards筛选脓毒症和胃肠功能障碍的疾病相关作用位点;利用Venny2.1.0在线工具获取药物作用靶点和疾病相关作用位点的交集基因,并结合STRING12.0数据库和Cytoscape3.9.1软件绘制多层次相互作用的“中药-化合物-潜在治疗靶点”网络图;运用DAVID数据库完成对潜在治疗靶点的GO和KEGG通路富集分析。**结果** 共得到大黄牡丹汤的53个化学成分及其479个作用靶点,与2 121个脓毒症相关作用位点、6 785个胃肠功能障碍相关作用位点取交集后得到124个潜在治疗靶点。大黄牡丹汤治疗脓毒症胃肠功能障碍的关键靶点为白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)及Akt1等。通过富集分析发现,大黄牡丹汤治疗脓毒症胃肠功能障碍是通过调控HIF-1信号通路、PI3K-Akt信号通路及白细胞介素-17(IL-17)信号通路等发挥抗炎、调节免疫系统的作用。**结论** 通过网络药理学方法发现大黄牡丹汤治疗脓毒症胃肠功能障碍的作用机制复杂,涉及多成分、多靶点和多通路,可能与抗炎、免疫系统等相关。

【关键词】 脓毒症 胃肠功能障碍 大黄牡丹汤 网络药理学 分子机制

Mechanism of Dahuang Mudan Decoction in Treating Gastrointestinal Dysfunction in Sepsis Yang Mengxia, Wu Haowen, Zhao Chunming, Chen Tengfei, Xu Xiaolong, Liu Qingquan. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine of Capital Medical University, Beijing 100010, China.

【Abstract】 Objective: To explore the potential molecular mechanism of *Dahuang Mudan Decoction* in treating gastrointestinal dysfunction in sepsis through network pharmacology. **Methods:** The chemical components of *Dahuang Mudan Decoction* were obtained and screened from TCMSP, TCMID and TCM Database@Taiwan database, and the drug targets were retrieved using Swiss Target Prediction database; Genecards was used to screen the disease-related action sites of sepsis and gastrointestinal dysfunction; the intersection genes of drug action targets and disease-related action sites were obtained by Venny 2.1.0 online tool, and the network diagram of “traditional Chinese medicine-compounds-potential therapeutic targets” with multi-level interaction was drawn by combining string 12.0 database and Cytoscape 3.9.1 software; David database was used to complete the GO and KEGG pathway enrichment analysis of potential therapeutic targets. **Results:** A total of 53 chemical components and 479 action targets of *Dahuang Mudan Decoction* were obtained, and 124 potential therapeutic targets were obtained after intersection with 2 121 sepsis-related action sites and 6 785 gastrointestinal dysfunction-related action sites. The key targets of *Dahuang Mudan Decoction* in treating gastrointestinal dysfunction in sepsis were IL-6, IL-1 β , Akt1, etc. Through enrichment analysis, it was found that *Dahuang Mudan Decoction* in treating gastrointestinal dysfunction in sepsis played an anti-inflammatory and immune system regulating role by regulating HIF-1 signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, IL-17 signaling pathway, etc. **Conclusions:** Through the network pharmacology method, we found that the mechanism of *Dahuang Mudan Decoction* in treating gastrointestinal dysfunction in sepsis is complex, involving multiple components, multiple targets and multiple pathways, which may be related to anti-inflammatory, immune system, etc.

* 基金项目:国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyyzdxk-2023001)

△通信作者

【Key words】 Sepsis; Gastrointestinal dysfunction; *Dahuang Mudan Decoction*; Network pharmacology; Molecular mechanism

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,涉及多个器官和系统损伤^[1],其中胃肠道是最脆弱的器官之一^[2]。研究发现,脓毒症患者胃肠功能障碍发生率高达78.8%,病死率高达61.7%^[3]。目前西医主要针对其病因及症状进行治疗,如早期液体复苏、抗感染、营养支持、促进胃肠蠕动等,然而这些治疗方法尚未取得令人满意的效果^[4]。近年来,中医药在辅助治疗脓毒症胃肠功能障碍方面取得了较好的疗效,且具有安全性高、毒副作用小等优点^[5]。

历代中医典籍中虽没有脓毒症胃肠功能障碍的明确记载,但根据其腹胀、恶心、呕吐等临床表现,多将其归于“胃痛”“腹痛”“痞满”等范畴^[5]。中医认为其多由毒热内蕴肠中,气血凝滞,瘀热壅郁,血败肉腐而成,故治宜泻下通腑为主,辅以清热解毒、活血散结。据此,临床上多选用大黄牡丹汤治疗,且取得了较好的临床疗效^[6]。但目前尚未有关于其作用机制的报道,因此本研究拟通过网络药理学方法初步探寻大黄牡丹汤治疗脓毒症胃肠功能障碍的分子机制,以期为后续临床治疗和基础研究提供理论依据。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 大黄牡丹汤化学成分筛选 从TCMSP中药数据库获取并筛选大黄牡丹汤化学成分,设置OB≥30%且DL≥0.18为有效化学成分;当某些药物化学成分在TCMSP中未能获取到时,通过检索TCMID及TCM Database@Taiwan数据库进行补充。

1.2 大黄牡丹汤药物作用靶点预测 在高通量小分子信息数据库PubChem中查找大黄牡丹汤有效化学成分所对应的Canonical SMILES结构,然后将该结构输入至Swiss Target Prediction中查询药物作用靶点;将药物作用靶点基因上传至STRING12.0数据库中:物种选择“Homo Sapiens”,最低交互分数设置为中等置信度0.4,将分析得到的蛋白互作表格下载并导入Cytoscape3.9.1软件中,使用MCODE插件分析药物靶点所在重要模块。

1.3 脓毒症胃肠功能障碍疾病相关作用位点筛选 使用GeneCards数据库查询脓毒症及胃肠功能障碍疾病相关作用位点,保留“Score>1”的疾病相关作用位点。

1.4 大黄牡丹汤潜在治疗靶点预测 使用Venny2.1.0在线工具将大黄牡丹汤药物作用靶点、脓毒症及胃肠功能障碍疾病相关作用位点取交集以筛选出潜在治疗靶点;将潜在治疗靶点基因上传至STRING12.0数据库中对其进行蛋白质互做分析并可视化。

1.5 “中药-有效化学成分-潜在治疗靶点”可视图构

建 使用Excel表格制作“中药-有效化学成分-潜在治疗靶点”关系表和节点属性表,并将上述两表分别导入Cytoscape3.9.1软件中构建“中药-有效化学成分-潜在治疗靶点”可视图谱。

1.6 潜在治疗靶点功能富集分析 将潜在治疗靶点的OFFICIAL_GENE_SYMBOL列表上传至DAVID数据库中,物种选择“Homo Sapiens”,分别进行GO富集分析及KEGG通路富集分析,并保留FDR<0.05的条目;并使用在线绘图平台ImageGP(<https://www.ehbio.com>)进行可视化。

2 结果

2.1 大黄牡丹汤有效化学成分 使用TCMSP数据库检索到大黄牡丹汤有效化学成分共53个:其中桃仁23个、大黄16个、牡丹皮11个、冬瓜子2个;使用TCMID及TCM Database@Taiwan数据库补充检索到芒硝有效化学成分1个。根据OB值,选取桃仁、大黄、牡丹皮排名前5的成分展示,具体见表1。

表1 大黄牡丹汤有效化学成分

中药	Mol ID	Molecule Name
桃仁	MOL001371	Populoside_qt
	MOL001351	Gibberellin A44
	MOL001348	gibberellin 17
	MOL001353	GA60
	MOL001349	4a-formyl-7alpha-hydroxy-1-methyl-8-methylidene-4aal-pha,4bbeta-gibbane-1alpha,10beta-dicarboxylic acid
大黄	MOL000471	aloe-emodin
	MOL002293	Sennoside D_qt
	MOL002235	EUPATIN
	MOL002276	Sennoside E_qt
	MOL000096	(-)-catechin
牡丹皮	MOL001925	paeoniflorin_qt
	MOL007369	4-O-methylpaeoniflorin_qt
	MOL007384	paeonidanin_qt
	MOL000211	Mairin
	MOL000492	(+)-catechin
冬瓜子	MOL000449	Stigmasterol
	MOL000359	sitosterol
芒硝	-	Tromethamine

2.2 大黄牡丹汤药物作用靶点 检索到大黄牡丹汤药物作用靶点有479个,使用Cytoscape3.9.1软件中MCODE插件分析后发现这些作用靶点主要分布在4个模块:模块1得分39.36分(49个节点、984条边);模块2得分8分(42个节点、172条边)、模块3得分7.13分

(29个节点、107条边)、模块4得分5.42分(30个节点、84条边),见图1。

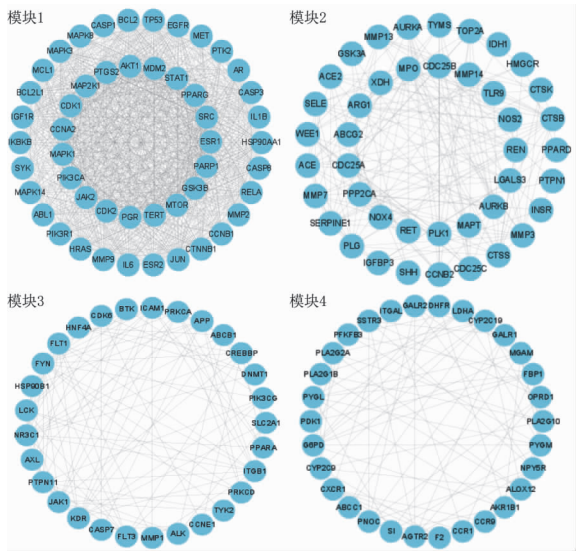


图1 大黄牡丹汤重要模块

2.3 大黄牡丹汤潜在治疗靶点 检索到脓毒症和胃肠功能障碍疾病相关作用位点分别有2 121个、6 785个,与药物作用靶点取交集得到潜在治疗靶点124个,见图2。在STRING12.0数据库中构建潜在治疗靶点蛋白互作网络图,见图3;使用Cytoscape3.9.1构建“中药-有效化学成分-潜在治疗靶点”可视图,见图4;并根据拓扑结构分析指标 Degree值,取排名前8的关键靶点绘制条形图,见图5。

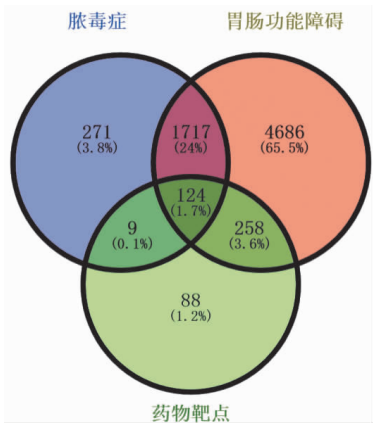


图2 药物靶点、疾病作用位点交集

2.4 大黄牡丹汤潜在治疗靶点的GO富集分析 筛选得到116个条目,其中BP 73个、CC 9个、MF 34个,主要涉及蛋白质磷酸化、蛋白酶解及受体复合物等,取9个CC条目及BP、MF排名前10的条目绘图,见图6。

2.5 大黄牡丹汤潜在治疗靶点的通路富集分析 筛选得到121个条目,主要涉及脂质与动脉粥样硬化、HIF-1信号通路、TNF信号通路等,取排名前30的条目绘图,见图7。

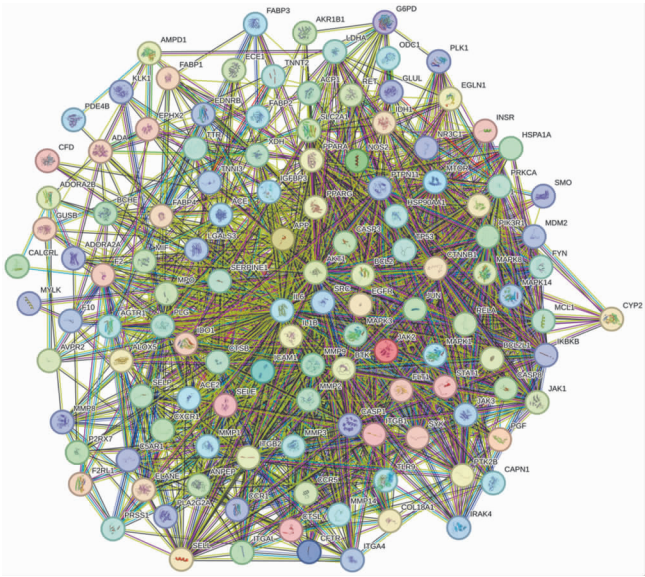


图3 大黄牡丹汤潜在治疗靶点蛋白互作网络图

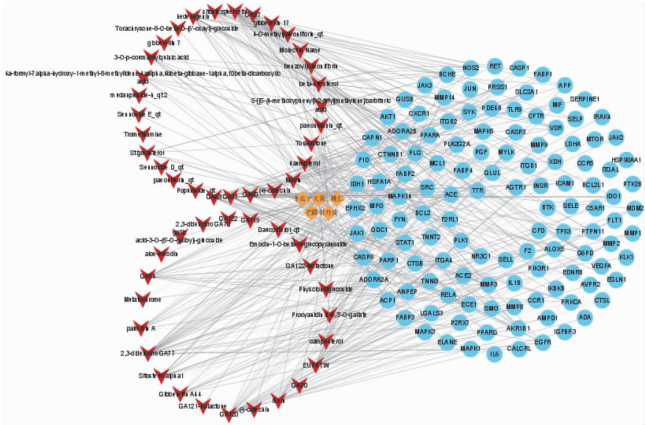


图4 “中药-有效化学成分-潜在治疗靶点”可视图

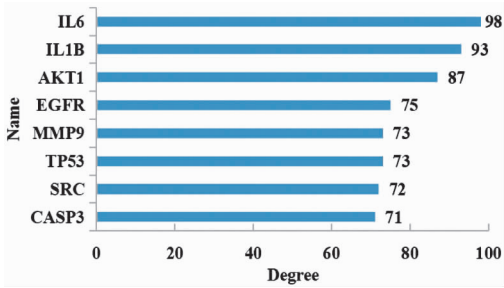


图5 关键靶点

3 讨论

现代医学发现胃肠道功能与脓毒症患者的预后显著相关,二者相互影响,当治疗胃肠功能障碍时可有效降低脓毒症患者的病死率^[7]。中医认为脓毒症是瘀毒内阻、毒热内盛所致,而胃肠功能障碍则是由于气滞血瘀、毒瘀互结所致^[6],故治宜选用大黄牡丹汤。方中大黄苦寒降泄,通腑行滞,泻火解毒,荡涤瘀热;桃仁苦平入血,破血散瘀,与大黄相配,泻热逐瘀、散结消肿,又能通降下行,使瘀热之邪从下而解,共为君药。芒硝清热泻下,软坚散结,协助大黄荡涤实热而速下;牡丹皮

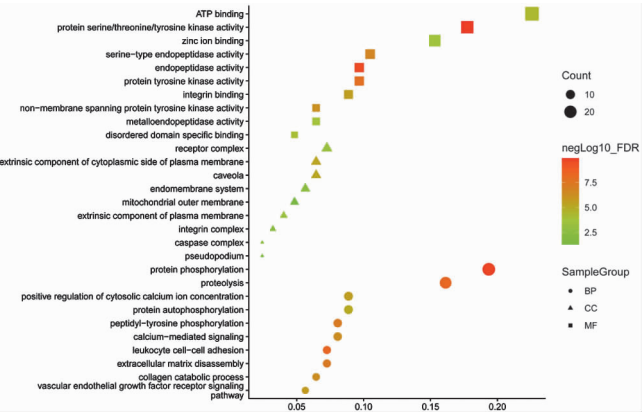


图6 大黄牡丹汤潜在治疗靶点的GO功能富集分析

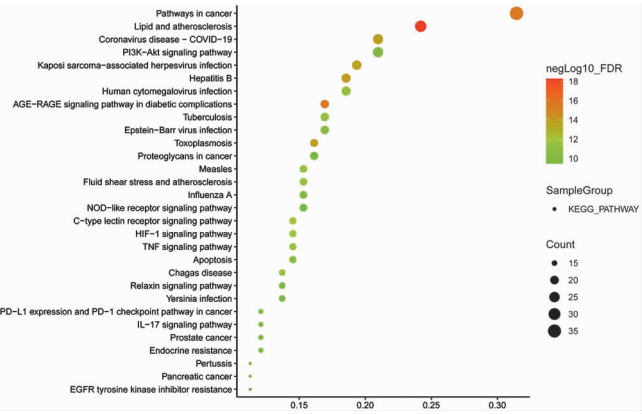


图7 大黄牡丹汤潜在治疗靶点的KEGG通路富集分析

凉血散瘀,助君药逐瘀通滞,此二味同为臣药。冬瓜仁清肠利湿,排脓散结,为佐药。诸药合用,共奏泻热破瘀、散结消痈之效。

本研究通过构建“中药-有效化学成分-潜在治疗靶点”发现槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、儿茶酚等可能为大黄牡丹汤发挥作用的重要成分。其中槲皮素具有与氧化应激和炎症反应调节相关的广泛生物学功能,可显著逆转脂多糖诱导的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)表达,同时抑制RAW264.7巨噬细胞中核转录因子- κ B (NF- κ B)、蛋白激酶B (Akt)、氧化应激蛋白酶(JNK)的激活;且槲皮素的短期预处理可抑制TNF- α 和IL-1 β 的表达,从而降低小鼠因内毒素血症所致的死亡率^[8]。此外,有研究发现槲皮素可通过抑制ROS、激活酶抗氧化系统和降低HMGB1表达,对脓毒症大鼠模型有保护作用^[9]。也有研究发现通过给小鼠补充槲皮素一方面可通过抑制白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-6(IL-6)、TNF- α 等促炎细胞因子的产生、增强结肠组织中IL-10的水平,进而改善啮齿类柠檬酸杆菌感染引起的结肠炎病情;另一方面它还可以通过降低血清二胺氧化酶活性和血清D-乳酸含量来改善肠道屏障功能^[10]。山柰酚可降低肠道通透性,抑制肠腔内的抗原、毒素、病原体浸润

至黏膜组织,进而缓解肠道炎症的发生^[11]。 β -谷甾醇可增加脓症患者肝脏谷胱甘肽含量,进而降低器官衰竭风险^[12]。此外,亦有研究发现山柰酚和 β -谷甾醇能够靶向作用于分布在自然杀伤细胞、T细胞、B细胞系中的B细胞淋巴瘤/白血病-2基因(BCL-2),进而发挥抗菌作用,提高脓症患者生存率。其中山柰酚还可靶向作用于巨噬细胞系中的花生四烯酸-5-脂加氧酶(ALOX5)产生抗菌作用^[13]。

通过Cytoscape3.9.1软件构建大黄牡丹汤治疗脓毒症胃肠功能障碍的“中药-有效化学成分-潜在治疗靶点”可视图,发现IL-6、IL-1 β 、Akt1、EGFR、TP53、MMP9、SRC、CASP3等为其关键靶点。其中IL-6和IL-1 β 主要由活化的单核巨噬细胞分泌,部分由其他有核细胞分泌。有研究通过尾静脉注射脂多糖建立的严重脓毒症大鼠模型发现,模型组大鼠血清及回肠中IL-6、IL-1 β 水平均显著升高^[14]。此外,亦有研究发现在失血性休克模型中,IL-6基因敲除可保护大鼠免受肠屏障功能障碍的影响^[15]。因此,IL-6被认为是肠屏障功能障碍的常见炎症指标。Akt是细胞增殖和细胞存活的有效调节因子,可在多种情况下防止细胞死亡。研究报道Akt过表达可减少脓毒症诱导的淋巴细胞凋亡、增加Th1细胞因子IFN- γ 的产生、增加磷酸叉头的胞质定位、提高脓毒症患者的生存率,并可通过激活Nrf2介导的保护性防御功能,以对抗葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎^[16]。EGFR是一种跨膜受体酪氨酸激酶,其抑制剂厄洛替尼可有效阻止脂多糖诱导脓毒症模型小鼠体内细胞因子的表达,并保护小鼠免受死亡^[17]。此外,当肠上皮细胞受到细胞因子攻击时,可表达尿激酶及其受体,并表现出紧密连接被破坏、细胞死亡增加以及屏障完整性降低;而抑制uPA-uPAR相互作用可通过增强EGFR信号传导、减少紧密连接损伤和细胞死亡,进而整体改善屏障完整性^[18]。TP53突变是炎症性结肠上皮发展至结直肠癌的初始步骤,且其密码子72 Arg/Arg多态性与炎症性肠病的高风险发生率相关,可作为炎症性肠病患者癌症和发育不良筛查的潜在生物标志物^[19]。

通过富集分析发现,大黄牡丹汤治疗脓毒症胃肠功能障碍的作用机制主要与抗炎、免疫有关。HIF-1是一种异二聚体转录因子,由两个亚基组成:HIF-1 α 和芳烃受体核转位子(Arnt,也称为HIF-1 β)。研究认为炎症性肠病可通过引起肠道炎症和血管损伤而导致炎症性缺氧,而HIF-1 α 在低氧水平下的稳定会触发基因表达,从而增强肠上皮细胞有效发挥屏障作用的能力^[20]。此外,实验发现HIF-1 α 的条件性缺失将会导致大肠杆菌和类杆菌的丰度增加,产生丁酸盐的微生物丰度降低,以及对诱导性结肠炎的易感性增加;而补充外源性丁酸盐可以通过HIF-1 α 调节自噬以减轻葡聚

糖硫酸钠诱导的结肠炎^[21]。PI3K/Akt-mTOR 信号通路是重要的细胞信号转导通路,在介导细胞增殖、凋亡、坏死、炎症等众多过程中发挥着重要作用。PI3K/Akt-mTOR 细胞信号通路异常被认为参与溃疡性结肠炎的发病,对溃疡性结肠炎诱导的细胞凋亡和炎症以及长期溃疡性结肠炎诱发的结肠癌影响很大^[22]。此外,通过上调 PI3K/Akt-mTOR 信号通路,可以触发溃疡性结肠炎大鼠的细胞凋亡和炎症^[23]。IL-17 是一种重要的炎症因子,主要通过诱导靶细胞表达多种其他炎症因子和趋化因子来促进炎症。IL-17A 是 IL-17 家族中发现最早、最具代表性的细胞因子,其与靶细胞的相应受体结合后,作用于巨噬细胞、T 细胞、上皮细胞、内皮细胞等细胞,诱导 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等多种促炎因子发挥促炎作用,参与机体炎症和免疫反应。此外,IL-17A 还可激活 NF- κ B、MAPK 和 C/EBP 级联,并上调多种促炎趋化因子和细胞因子的表达。据报道,溃疡性结肠炎模型结肠组织中 IL-17A 表达显著升高,提示抑制肠上皮细胞中 IL-17A 可能是治疗溃疡性结肠炎的潜在策略^[24]。

综上,从网络药理学角度发现大黄牡丹汤治疗脓毒症胃肠功能障碍的有效成分为槲皮素、山柰酚、儿茶酚等,通过 HIF-1、PI3K-Akt、IL-17 等信号通路对 IL-6、IL-1 β 及 Akt1 等靶点进行调控,具有抗炎、调节免疫系统的作用,对今后脓毒症胃肠功能障碍的中医治疗具有一定参考价值,但仍需后续进一步实验验证。

参 考 文 献

- [1] SALOMÃO R, FERREIRA BL, SALOMÃO MC, et al. Sepsis: evolving concepts and challenges [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(4): e8595.
- [2] FLEISCHMANN-STRUZEK C, MELLHAMMAR L, ROSE N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(8): 1552-1562.
- [3] KLINGENSMITH NJ, COOPERSMITH CM. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness [J]. *Crit Care Clin*, 2016, 32(2): 203-212.
- [4] BELLOMO R, KELLUM JA, RONCO C, et al. Acute kidney injury in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(6): 816-828.
- [5] 于佳琪, 梁群, 刘雨默, 等. 中医药治疗脓毒症胃肠功能障碍的研究进展 [J]. *中国中医急症*, 2023, 32(3): 545-547, 551.
- [6] 张晓云. 加减大黄牡丹汤对脓毒症并胃肠功能障碍的临床应用研究 [C]//南京康美医学会. 第四届全国康复与临床药学学术交流会议论文集. 2023: 1-6.
- [7] 聂莎. 开胃进食汤治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [8] CHANG YC, TSAI MH, SHEU WHH, et al. The therapeutic potential and mechanisms of action of quercetin in relation to lipopolysaccharide-induced sepsis in vitro and in vivo [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80744.
- [9] CUI WJ, HU GX, PENG J, et al. Quercetin exerted protective effects in a rat model of sepsis via inhibition of reactive Oxygen species (ROS) and downregulation of high mobility group box 1 (HMGB1) protein expression [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5795-5800.
- [10] LIN R, PIAO MY, SONG Y. Dietary quercetin increases colonic microbial diversity and attenuates colitis severity in citrobacter rodentium-Infected mice [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1092.
- [11] QU YF, LI XY, XU FY, et al. Kaempferol alleviates murine experimental colitis by restoring gut microbiota and inhibiting the LPS-TLR4-NF- κ B axis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 679897.
- [12] BIOLO G, ANTONIONE R, DE CICCIO M. Glutathione metabolism in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (Suppl 9): S591-S595.
- [13] WANG CL, LI SL, SHEN YZ, et al. Mechanisms of panax ginseng on treating sepsis by RNA-Seq technology [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 7667-7678.
- [14] MAO SH, FENG DD, WANG X, et al. Magnolol protects against acute gastrointestinal injury in sepsis by down-regulating regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(34): 10451-10463.
- [15] YANG RK, HAN XN, UCHIYAMA T, et al. IL-6 is essential for development of gut barrier dysfunction after hemorrhagic shock and resuscitation in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285(3): G621-G629.
- [16] BOMMHARDT U, CHANG KC, SWANSON PE, et al. Akt decreases lymphocyte apoptosis and improves survival in sepsis [J]. *J Immunol*, 2004, 172(12): 7583-7591.
- [17] CHEN WT, ZHONG HH, WANG XF, et al. Mig6 reduces inflammatory mediators production by regulating the activation of EGFR in LPS-induced endotoxemia [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6975-6983.
- [18] CHENG Y, HALL TR, XU X, et al. Targeting uPA-uPAR interaction to improve intestinal epithelial barrier integrity in inflammatory bowel disease [J]. *EBioMedicine*, 2022, 75: 103758.
- [19] DU LJ, KIM JJ, SHEN JH, et al. KRAS and TP53 mutations in inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 22175-22186.
- [20] COLGAN SP, FURUTA GT, TAYLOR CT. Hypoxia and innate immunity: keeping up with the HIFsters [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 341-363.
- [21] ZHOU C, LI LZ, LI TM, et al. SCFAs induce autophagy in intestinal epithelial cells and relieve colitis by stabilizing HIF-1 α [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(8): 1189-1202.

(下转第 600 页)

- miological studies[J]. *Pain*, 2014, 155(4):654-662.
- [3] FENG LM, CHEN YY, XU DQ, et al. An integrated strategy for discovering effective components of Shaoyao Gancao decoction for treating neuropathic pain by the combination of partial least-squares regression and multi-index comprehensive method[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020(260):113050.
- [4] CHEN Y, LU RH, WANG Y, et al. Shaoyao gancao decoction ameliorates Paclitaxel- Induced peripheral neuropathy via suppressing TRPV1 and TLR4 signaling expression in rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022(16):2067-2081.
- [5] LU JJ, WANG J, YU L, et al. Shaoyao-Gancao decoction promoted microglia M2 polarization via the IL-13-Mediated JAK2/STAT6 pathway to alleviate cerebral Ischemia-Reperfusion injury[J]. *Mediators Inflamm*, 2022(2022):1707122.
- [6] ZHU H, JIAN ZH, ZHONG Y, et al. Janus kinase inhibition ameliorates ischemic stroke injury and neuroinflammation through reducing NLRP3 inflammasome activation via JAK2/STAT3 pathway inhibition[J]. *Front Immunol*, 2021(12):714943.
- [7] HAN J, HUA Z, YANG WJ, et al. Resveratrol suppresses neuroinflammation to alleviate mechanical allodynia by inhibiting Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway in a rat model of spinal cord injury[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023(16):1116679.
- [8] SCHULTE A, LOHNER H, DEGENBECK J, et al. Unbiased analysis of the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury: no neuronal loss, no gliosis, but satellite glial cell plasticity[J]. *Pain*, 2023, 164(4):728-740.
- [9] 杨芳洁, 吴大伟, 何坚. 基于NLRP3炎性小体探讨芍药甘草汤对神经根型颈椎病大鼠的抗炎镇痛机制[J]. *福建中医药*, 2021, 52(5):53-54, 60.
- [10] GUIDA F, DE GREGORIO D, PALAZZO E, et al. Behavioral, biochemical and electrophysiological changes in spared nerve injury model of neuropathic pain[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3396.
- [11] HU XM, DU LX, LIU SB, et al. A TRPV4-dependent neuro-immune axis in the spinal cord promotes neuropathic pain[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(5):e161507.
- [12] 王一丹, 贾莉莉, 魏敏, 等. 微小RNA调控小胶质细胞介导神经炎症的研究进展[J]. *江苏医药*, 2022, 48(9):953-957.
- [13] DANG YL, MU YL, WANG K, et al. Papaverine inhibits lipopolysaccharide-induced microglial activation by suppressing NF- κ B signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016(10):851-859.
- [14] LI X, SHI HM, ZHANG D, et al. Paeonol alleviates neuropathic pain by modulating microglial M1 and M2 polarization via the RhoA/p38MAPK signaling pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(9):2666-2679.
- [15] XIAO SN, ZHANG Y, LIU ZH, et al. Alpinetin inhibits neuroinflammation and neuronal apoptosis via targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway in spinal cord injury[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(4):1094-1108.
- [16] LIU Q, GAO XL, WANG TY, et al. Effect and underlying mechanisms of spirocyclopiperazinium salt compound DXL-A-24 in rats following spinal nerve ligation[J]. *Brain Res*, 2023(1800):148187.
- [17] LI XY, HU R, WANG HZ, et al. SOCS3 silencing promotes activation of vocal fold fibroblasts via JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2023, 46(4):1318-1331.
- [18] JI XC, SHI YJ, ZHANG Y, et al. Reducing suppressors of cytokine signaling-3 (SOCS3) expression promotes M2 macrophage polarization and functional recovery after intracerebral hemorrhage[J]. *Front Neurol*, 2020(11):586905.

(收稿日期 2023-10-29)

(上接第 586 页)

- [22] BAEK SH, KO JH, LEE JH, et al. Ginkgolic acid inhibits invasion and migration and TGF- β -Induced EMT of lung cancer cells through PI3K/Akt/mTOR inactivation[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(2):346-354.
- [23] JIANG W, HAN YP, HU M, et al. A study on regulatory mechanism of miR-223 in ulcerative colitis through PI3K/Akt-mTOR signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11):4865-4872.
- [24] NEURATH MF, WEIGMANN B, FINOTTO S, et al. The transcription factor T-bet regulates mucosal T cell activation in experimental colitis and Crohn's disease[J]. *J Exp Med*, 2002, 195(9):1129-1143.

(收稿日期 2023-11-28)