

中药单体调控 NF - κ B 信号通路治疗脊髓损伤的研究进展^{*}

纪晓锋¹, 李振兴², 赵丝丝¹, 姚鑫宇¹, 张结¹, 陈定聪¹, 邹起平¹, 周宾宾¹

1. 广西中医药大学研究生院, 广西 南宁 530200; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530200

摘要:核转录因子 - κ B (nuclear transcription factor - κ B, NF - κ B) 信号通路与脊髓损伤密切相关, 多种中药单体及其有效成分能够靶向 NF - κ B 信号通路治疗脊髓损伤, 如黄酮类、酚类、萜类、苷类及皂苷类化合物等, 其主要作用机制为抑制脊髓损伤后的炎症反应、氧化应激及细胞凋亡, 加快脊髓组织及少突、轴突及髓鞘的再生, 促进运动功能的恢复。NF - κ B 信号通路或可成为脊髓损伤治疗的潜在靶点。但目前 NF - κ B 信号通路机制复杂, 与多条通路协同作用, 而现有研究多针对单一通路, 今后需进一步探讨多条通路协同治疗脊髓损伤的机制, 同时加强体内外实验验证, 明确中药作用靶点, 研制安全靶向药物, 为脊髓损伤的临床治疗和新药研发提供参考。

关键词:脊髓损伤; NF - κ B 信号通路; 中药单体; 炎症反应; 氧化应激; 细胞凋亡

DOI:10. 16368/j. issn. 1674 - 8999. 2024. 09. 319

中图分类号:R285 **文献标志码:**A **文章编号:**1674 - 8999(2024)09 - 1932 - 09

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Monomer Intervention NF - κ B Pathway in Treating Spinal Cord Injury

Ji Xiaofeng¹, Li Zhenxing², Zhao Sisi¹, Yao Xinyu¹, Zhang Jie¹, Chen Dingcong¹,
Zou Qiping¹, Zhou Binbin¹

1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Nanning China 530220; 2. The First Affiliated Hospital to Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Nanning China 530200

Abstract:The nuclear transcription factor - κ B (NF - κ B) signaling pathway is closely related to spinal cord injury, and a variety of traditional Chinese medicine monomers and their active ingredients can target the NF - κ B signaling pathway to treat spinal cord injury, such as flavonoids, phenols, terpenoids, glycosides and saponins, etc. , and its main mechanism of action is to inhibit inflammation, oxidative stress and apoptosis after spinal cord injury, and accelerate the regeneration of spinal cord tissues and oligodendrocytes, axons and myelin sheaths. Promotes recovery of motor function. The NF - κ B signaling pathway may be a potential target for the treatment of spinal cord injury. In the future, it is necessary to further explore the mechanism of multiple pathways in the synergistic treatment of spinal cord injury, strengthen the in vivo and in vivo experimental verification, clarify the targets of traditional Chinese medicine, and develop safe targeted drugs, to provide a reference for the clinical treatment of spinal cord injury and the research and development of new drugs.

Key words:spinal cord injury; NF - κ B signaling pathway; traditional Chinese medicine monomer; inflammatory response; oxidative stress; apoptosis

据报道, 全球脊髓损伤的患病率为平均每年 18.9 ~ 23.6 人次/100 万^[1]。我国脊髓损伤流行病学研究显示, 该病年患病率为 (6.6 ~ 34.0)/100

万^[2]。脊髓损伤后出现的四肢截瘫、神经源性膀胱及肠道、性功能障碍等都会给患者带来巨大的心理伤害^[3], 给社会及患者家庭带来沉重负担。

中医药治疗脊髓损伤具有价格低廉、操作简便、安全性高、不良反应小等独特优势^[4]。中草药多种活性成分可靶向调节脊髓组织细胞的内环境, 在减

^{*} **基金项目:**广西壮族自治区教育厅项目 (2021KY0302); 广西中医药管理局项目 (GZZZC2020041)

少神经细胞死亡、血管破裂、氧化应激、炎症反应、残留的神经纤维脱髓鞘、纤维胶质瘢痕形成及囊肿形成等方面发挥重要作用^[5]。研究发现,核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B,NF- κ B)信号通路 with 脊髓损伤有着密切联系,在脊髓损伤中能够特异性影响炎症反应、氧化应激,减少细胞凋亡,从而促进脊髓损伤的恢复^[6]。

近年来,中医药调控 NF- κ B 信号通路靶向治疗脊髓损伤已取得许多新的进展,优势显著。然而,作为一个新的研究热点和治疗方向,中药单体通过 NF- κ B 信号通路干预脊髓损伤尚缺乏系统的文献整理,下面将具体阐述中药单体基于该通路干预脊髓损伤的作用及机制。

1 NF- κ B 信号通路概述

NF- κ B 是一种蛋白质复合物,可控制 DNA 转录、细胞因子产生和细胞存活。NF- κ B 几乎存在于所有动物细胞类型中,并参与细胞对各种刺激的反应,如应激、细胞因子、自由基、重金属、氧化低密度脂蛋白、细菌或病毒抗原等^[7]。NF- κ B 家族有 NF- κ B1(p50)、NF- κ B2(p52)、RelA(p65)、RelB 和 c-Rel 共 5 个成员,通常而言,NF- κ B 蛋白指 p65/p50 亚单位形成的 NF- κ B1 二聚体蛋白和 RelB/p52 亚单位形成的 NF- κ B2 二聚体蛋白,5 个成员有一个共同的氨基末端 Rel 同源结构,可形成不同形式的同源二聚体或异二聚体,而只有 RelA、RelB 和 c-Rel 具有驱动转录的能力^[8]。细胞处于静息状态时,NF- κ B 二聚体通过与 I κ B 家族成员结合,以复合物的形式保持无活性状态,存在于细胞质中^[9]。受到刺激后,NF- κ B 信号被激活,分为经典和非经典 NF- κ B 信号通路,其中,经典 NF- κ B 信号通路在细胞因子、氧化应激、毒性分子等的作用下激活,活化的 NF- κ B 通过降解 I κ B α 的方式完成,I κ B α 首先在 IKK(由 IKK- γ 、IKK- α 、IKK- β 组成)的催化下使 I κ B α 蛋白两个保守的丝氨酸残基磷酸化,接着,I κ B α 在 SCF-E3 泛素化酶复合体的催化作用下被蛋白酶降解,促进活化的 NF- κ B 由细胞质转位到核内,与相关 DNA 基序结合,以诱导靶基因的转录^[10]。非经典 NF- κ B 信号通路是由 NF- κ B 诱导激酶(NF- κ B-inducing kinase,NIK)加工处理 P100 产生 P52-RelB 二聚体,在肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)超家族 B 细胞活化因子(BAFF)、CD40 配体、淋巴细胞毒素和 NF- κ B 受体活化因子配体的刺激下,NIK 与 IKK α 被磷酸化,磷酸化 p100 泛素化并降解为 p52,游离的 P52-

RelB 二聚体易位到核中,诱导靶基因激活^[11]。

2 NF- κ B 信号通路在脊髓损伤中的影响

2.1 脊髓损伤与炎症反应

2.1.1 炎症因子与炎症小体 NF- κ B 信号通路为经典的促炎信号通路,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子及 NLRP3 炎症小体均可活化 NF- κ B。脊髓损伤后,脊髓组织局部的创伤、缺血、缺氧等因素可诱导 I κ B 磷酸化,从而激活 NF- κ B。NF- κ B 的表达可介导损伤后神经中枢系统的炎症^[12]。NF- κ B 信号通路受炎症因子等因素的刺激,在脊髓损伤微环境下释放促炎因子,加快脊髓损伤后的继发性损害。作为 NF- κ B 信号通路的下游靶点,NLRP3 炎症小体可激活 NF- κ B,促进 NLRP3 基因的转录,释放促炎因子,加重机体炎症反应^[13]。炎症相关信号分子 Toll 样受体(Toll-like receptors,TLRs)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)等亦可激活 NF- κ B 信号通路,前者通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 途径活化 NF- κ B,促进 TNF- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)、IL-6 等炎症因子的大量释放^[14],后者通过 p38 MAPK/NF- κ B 途径依次磷酸化 NF- κ B p65,调节 NF- κ B 的活化,从而减少炎症反应^[15]。

2.1.2 免疫细胞的调节 小胶质细胞、星形胶质细胞和巨噬细胞作为神经系统中固有的免疫细胞,调节着神经系统内环境的平衡。脊髓损伤后,NF- κ B 的激活可通过调节小胶质细胞、星形胶质细胞和巨噬细胞引起继发性损伤。作为促炎细胞,M1 小胶质细胞可分泌 TNF- α 、IL-1、IL-6 等大量炎性因子、细胞毒性剂和自由基,导致严重的炎性反应,而 M2 型小胶质细胞能吞噬溃变坏死的髓鞘,诱导新髓鞘的生成^[16],通过调节 M1/M2 小胶质细胞的关系,减少炎性因子的分泌,保护神经系统。星形胶质细胞增生有利于脊髓损伤的修复,其快速迁移限制了炎症细胞,促进脊髓损伤后功能恢复。神经胶质瘢痕的形成则减缓了脊髓损伤后的功能恢复过程,主要由具有肥大细胞和神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)表达增加的反应性星形胶质细胞组成。神经胶质瘢痕的形成是阻碍轴突再生的机械屏障^[17-18],而胶质瘢痕分泌的抑制剂硫酸软骨素蛋白多糖也可阻碍轴突再生,形成化学屏障^[19]。抑炎型巨噬细胞在脊髓损伤初期大量聚集吞噬炎症因子,炎症的吸收与髓鞘残留的清除可促进炎症消退后脊髓内少突、轴突的再生重建,从而加速脊髓损伤的恢复,因此可通过调节脊髓内环境的

稳定,使促炎型巨噬细胞转化为抑炎型巨噬细胞,以利于神经系统的再生修复^[20]。

2.2 脊髓损伤与氧化应激 脊髓损伤后,损伤区处于缺血缺氧状态,出现氧化应激反应,体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)处于失衡状态,导致大量自由基的产生,如促氧化标记物丙二醛(malondialdehyde, MDA)及过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH)等,抗氧化剂活性降低,严重影响蛋白质与DNA的合成,最终导致损伤部位神经纤维化、脱髓鞘,甚至神经细胞的凋亡。研究表明,脊髓损伤后,机体内NF- κ B信号通路与ROS存在双向调节关系,在生理条件下,一定水平的ROS对于维持正常的细胞功能和充分平衡很重要。脊髓组织细胞内环境富含氧气,脊髓损伤后,组织内大量缺氧,促进ROS的产生,氧化应激诱导线粒体蛋白氧化,降低线粒体活性和生物能量,同时活化NF- κ B途径,产生TNF- α 、IL-1、IL-6等炎症因子,进一步加重脊髓损伤^[21]。此外,调节Nrf2/NF- κ B信号通路可发挥抗氧化作用。Nrf2是一组抗氧化和解毒酶表达的关键调节因子^[22],可促进血红素加氧酶-1(hemeoxygenase-1, HO-1)、NADPH氧化酶、醌脱氢酶1(quinone oxidoreductase 1, NQO1)、GSH等抗氧化蛋白的表达,增强机体抗氧化能力。

2.3 脊髓损伤与细胞凋亡 细胞凋亡是一个复杂的病理生理过程,主要由半胱天冬酶家族成员介导的蛋白酶级联完成,其中,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cysteinyI aspartate specific proteinase-3, Caspase-3)发挥着关键作用^[23]。NF- κ B被认为是一种主要的抗凋亡因子,参与细胞凋亡的许多靶基因点位,可通过调节抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-xl的表达,调节凋亡蛋白与环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、TNFR1、TNFR2、Bax、Bak等基因的表达,降低Caspase-3的活性,起到抑制脊髓组织细胞凋亡的作用^[24]。此外,NF- κ B信号通路还可通过抑制或刺激基因表达,从而刺激细胞参与脊髓损伤的修复过程,如通过调节miRNA-372、miRNA-142、miRNA-223、miRNA-96、miRNA-182等导致NF- κ B失活,从而抑制脊髓损伤的进展^[25-29]。贾璐等^[30]发现,NF- κ B信号通路的激活使Bcl-2与Bax蛋白表达比值显著降低,介导细胞凋亡发生。Yang等^[31]亦证实了细胞凋亡过程中NF- κ B信号通路的作用,

且该凋亡过程可被I κ B α 所抑制。

3 中药单体及有效成分调控NF- κ B信号通路治疗脊髓损伤

3.1 黄酮类化合物 山柰酚是从山柰中提取出来的天然黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化作用。研究证明,经山柰酚预处理的脊髓损伤小鼠的BV2细胞可通过抑制NADPH氧化酶4减少ROS的产生,抑制p38 MAPK、JNK的磷酸化,抑制NF- κ B p65的核易位,同时减少NLRP3炎性小体,表明山柰酚可通过下调ROS依赖性MAPK/NF- κ B、NF- κ B/NLRP3信号通路从而减轻氧化应激及炎症反应^[32]。槲皮素是多种中草药的重要黄酮类成分,具有抗炎、抗凋亡等功效。Fan等^[33]研究证实,槲皮素可抑制体内外的STAT1/NF- κ B途径,抑制M1型巨噬细胞/小胶质细胞的极化,减少少突胶质细胞的坏死性凋亡,同时降低TNF- α 、IL-1和IL-1 β 的mRNA水平,说明槲皮素可通过抑制STAT1/NF- κ B通路达到抗炎、抗凋亡的作用。漆黄素是一种植物类黄酮,广泛存在于草莓、苹果、洋葱、黄瓜等果蔬中,具有抗炎、抗凋亡作用。研究发现,漆黄素能够减弱脊髓损伤诱导的脊髓NF- κ B和I κ B α 蛋白表达,下调脊髓TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎细胞因子,iNOS、COX-II等炎症介质,及Bax、半胱天冬酶-3 mRNA等凋亡介质表达,显著上调脊髓内BDNF、Bcl-2 mRNA表达,提示漆黄素可通过抑制NF- κ B通路促进脊髓损伤的康复^[34]。黄芩苷、黄芩茎叶黄酮是从黄芩中提取的黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化及抗凋亡特性。研究表明,以黄芩苷处理脊髓损伤大鼠后,NF- κ B信号通路中的NF- κ B p65、NF- κ B p50、p-I κ B α 和IKK α 蛋白表达被显著抑制,抗氧化剂CAT、SOD和GSH增加,TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等炎症细胞因子、促氧化物MDA显著减少,表明黄芩苷可通过阻断NF- κ B信号通路显著抑制脊髓损伤^[35]。研究表明,经黄芩茎叶黄酮处理后,脊髓组织中HMGB1、TLR4、NF- κ B表达水平显著降低,促炎因子及脊髓细胞凋亡减少,可能是通过抑制HMGB1/TLR4/NF- κ B信号通路、减轻炎症损伤、抑制神经细胞凋亡从而发挥神经保护功能的^[36]。芒果苷是知母根茎中的活性成分,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等功效。Xu等^[37]研究发现,芒果苷可降低NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-9水平,减少Bax蛋白表达,升高Bcl-2蛋白表达,显著减少MDA,提高CAT、SOD、GSH水平,或与芒果苷促进NF- κ B/

Bcl-2、抑制 NF- κ B/Caspase-3 信号通路的机制相关。红花黄素是从红花中提取的黄酮类化合物,具有抗炎、抗凋亡作用。研究表明,红花黄素可抑制 Bax、caspase-3、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达,提高抗凋亡蛋白 Bcl-2 mRNA 水平,通过抑制 HMGB1 由核内转移至胞质与受体 TLR4 结合,从而抑制 NF- κ B 信号通路,表明红花黄素可抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B、NF- κ B/Bcl-2 信号轴从而抑制脊髓损伤的进展^[38]。杨梅素广泛存在于多种植物、水果和茶中,是一种天然多酚类化合物,具有抗炎作用。李驰等^[39]研究发现,经高剂量杨梅素处理后,大鼠脊髓组织中 p-p38、p-ERK、p-JNK、p-I κ B α 、p-p65 蛋白表达水平显著下调,IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子含量也显著下降,提示杨梅素治疗脊髓损伤可能是通过降低 MAPK/NF- κ B 信号通路的活性实现的。山楂叶总黄酮存在于山楂中,是一种酚类化合物,具有抗炎作用。研究表明,山楂叶总黄酮可通过抑制 TLR4 的表达,降低 LPS 诱导的 NF- κ B p65、I κ B α 蛋白水平,从而抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达,可能与抑制 TLR4/NF- κ B 相关^[40]。野漆树苷是一种黄酮糖苷,从野洋漆中分离而出,具有抗炎、抗凋亡作用,研究表明野漆树苷可显著下调 NF- κ B p65、p-I κ B α 水平,降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子水平,降低 iNOS 的 mRNA 表达,抑制 I κ B α 、IKK β 磷酸化,表明野漆树苷可通过抑制 NF- κ B 信号通路减少脊髓损伤炎症^[41]。

3.2 酚类化合物 白藜芦醇是一种天然的多酚类物质,主要源于花生、葡萄、虎杖、桑椹等植物,具有抗炎作用。研究表明,白藜芦醇可上调 SIRT-1 表达,下调 NF- κ B 信号通路表达,显著抑制血清 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 β 等的水平,提示白藜芦醇可通过抑制 SIRT-1/NF- κ B 抑制炎症反应。丹皮醇是由牡丹皮提取的一种苷类化合物,具有抗炎、抗凋亡作用^[42]。研究证实,丹皮醇可降低 TLR4、MyD88 及 p-p65/p65 表达水平,下调损伤后 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平,降低脊髓组织中的半胱天冬酶 1 mRNA、NLRP3 mRNA 水平,说明丹皮醇可通过灭活 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路抑制脊髓损伤的进展^[43]。姜黄素是一种从姜科植物姜黄等的根茎中提取的酸性多酚类物质,具有抗炎、抗凋亡作用。Ni 等^[44]研究发现,姜黄素可下调 TLR4 的 mRNA 表达及 NF- κ B 水平,显著降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平,降低脊髓组织中 Caspase-3 水平,说明姜黄素或可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号

通路发挥抗炎、抗凋亡功效。迷迭香酸是从迷迭香中提取出的水溶性多酚植物化学物质,具有抗氧化、抗炎和抗凋亡特性。研究发现,经迷迭香酸预处理可增加 Nrf2、HO-1 表达,降低 TLR4、MyD88 表达水平、I κ B 的磷酸化及 NF- κ B p65 的核易位,降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症细胞因子活性,抑制小胶质细胞的活化及 MDA 释放^[45],说明迷迭香酸可通过抑制 Nrf2/NF- κ B、TLR4/NF- κ B 减少脊髓损伤氧化应激及炎症反应。在 Shang 等^[46]研究发现,迷迭香酸可提高 Nrf2 在脊髓组织的水平,减少 NF- κ B 表达,同时显著降低脂质过氧化物、ROS 和蛋白质羰基含量及巯基含量,显著降低氧化应激水平。芝麻酚又称为 3,4-亚甲二氧基苯酚,由芝麻油提取所得,具有抗炎作用。有研究发现,小鼠脊髓损伤导致 SIRT1 蛋白表达和 p-AMPK/AMPK 比值显著降低,经芝麻酚处理可逆转上述过程,降低 NF- κ B 的水平,降低受损脊髓中 IL-6、TNF- α 蛋白水平,提示芝麻酚可通过抑制 AMPK/SIRT1/NF- κ B 减轻脊髓损伤脊髓组织的炎症反应及氧化应激^[47]。丹酚酸 B 是从丹参中提取出的一种酚类化合物,具有抗炎作用,研究发现,经丹酚酸 B 处理后,NF- κ B p65、I κ B α 表达明显减弱,组织中中性粒细胞浸润减少,组织损伤减少,说明丹酚酸 B 可通过抑制 NF- κ B 促进脊髓损伤大鼠的功能恢复^[48]。丁香酚是一种生物活性酚类化合物,广泛存在于丁香、肉桂、图尔西、胡椒等多种草药,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡作用^[49]。研究表明,丁香酚可降低 TNF- α 、IL-6 β 、IL-65、NF- κ B p65、MDA、NF- κ B p38、p3MAPK、iNOS、半胱天冬酶-3 水平,提高 SOD、CAT、GSH-Px 水平,表明丁香酚可抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路从而降低损伤组织炎症和氧化反应^[50]。没食子酸作为一种有机酸,见于五倍子、漆树、茶等植物中,具有抗炎、抗氧化作用,研究表明没食子酸可下调 NF- κ B、COX-2 表达,抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 表达,显著增加血清总抗氧化能力、总氧化状态、GSH、CAT、SOD、GSH-Px 活性水平和 GST,表明该成分可通过调节 COX-2/NF- κ B 通路,抑制脊髓损伤细胞的氧化应激和炎症反应^[51]。

3.3 萜类化合物 小白菊内酯是一种分离自艾菊、观光木等药用植物的倍半萜烯内酯,具有抗炎作用,研究表明其可通过减少 NF- κ B p65 蛋白水平从而降低 TNF- α 、IL-6 β 、IL-2 水平,亦可促进 TGF- β 、IL-10、IL-13 等抗炎细胞因子的分泌,抑制 M1 神经毒性反应性星形胶质细胞的活化,提示小白菊内

酯可通过抑制 NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用^[52]。白术内酯Ⅲ是一种从大头苍术根茎中分离出的倍半萜化合物,具有抗炎、抗凋亡功效^[53]。研究表明,白术内酯Ⅲ可减少小胶质细胞的 IkB α 、p65 磷酸化,促进 M1 小胶质细胞/巨噬细胞转化为 M2 小胶质细胞/巨噬细胞,提示白术内酯Ⅲ可通过抑制 NF- κ B 信号通路抑制脊髓损伤炎症、细胞凋亡带来的继发性损伤^[54]。香叶醇是一种从芳香植物的空灵油中提取出来的非环单萜醇类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡作用^[55]。研究表明,香叶醇可抑制 NF- κ B 蛋白表达,降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 活性,显著抑制大鼠半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-9 活性及 p-p38 MAPK 蛋白表达,显著降低脊髓损伤大鼠血清 MDA 活性,显著增加血清 SOD、GSH、GSH-Px 活性,提示香叶醇可通过调节 MAPK/NF- κ B 发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡功效^[56]。芍药苷源于芍药根、牡丹根、紫牡丹根,是一种单萜类糖苷,具有抗炎、抗凋亡作用^[57]。研究指出,经芍药苷处理后,细胞质 NF- κ B、IkB α 显著增加,细胞质蛋白 p65 水平上调,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达上调,凋亡蛋白 Bax、c-caspase-3 表达下调,TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的上调受到抑制,表明芍药苷促进脊髓损伤大鼠的恢复与抑制 NF- κ B/Bcl-2 信号通路有关^[58]。穿心莲内酯是从穿心莲中提取到的一种二萜内酯,具有抗炎、抗氧化作用。研究表明,穿心莲内酯可抑制 IkB α /NF- κ B 表达,提高 Nrf-2 和 HO-1 在脊髓组织中的水平,促进 M2 型巨噬细胞的表达^[59],表明穿心莲内酯可抑制 Nrf-2/NF- κ B 信号轴,减轻大鼠炎症反应及氧化应激。雷公藤内酯是从雷公藤中提取出的一种二萜类化合物,具有抗炎功效,研究指出雷公藤内酯可上调 miR-96 表达,降低小胶质细胞活化标志物 IBa-1、IKK β /NF- κ B 相关蛋白,抑制脊髓组织和脂多糖诱导的小胶质细胞蛋白 TNF- α 、IL-1 β 水平^[60],说明雷公藤内酯可通过抑制 miR-96/IKK β /NF- κ B 途径促进脊髓损伤的恢复。研究表明,银杏内酯可降低脊髓损伤大鼠脊髓内 NF- κ B、COX-2 水平,抑制脊髓损伤区 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 炎症因子的浸润,提示银杏内酯可通过抑制 NF- κ B/COX-2 信号通路改善脊髓损伤炎症损伤^[61]。齐墩果酸是一种普遍存在于植物界的五环三萜类化合物,具有抗炎、抗凋亡作用^[62],研究表明其可下调 p38、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)、IKK α 、IkB α 、NF- κ B 等的磷酸化,降低裂解 caspase-3 表达,同时显著阻断 MAPKs、NF- κ B 信号通路的活

化,说明齐墩果酸可通过抑制 JNK MAPKs/NF- κ B 信号通路抑制细胞凋亡,减少炎症反应^[63]。番茄红素从西红柿、木瓜和西瓜等植物中提取而来四萜类化合物,具有抗炎作用。有研究表明,番茄红素可降低 NF- κ B 表达,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达,表明其可通过抑制 NF- κ B 信号通路减少炎症反应^[64]。 β -胡萝卜素广泛存在于植物中,是一种四萜类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡作用,研究表明其可下调 NF- κ B 表达,上调 Nrf2、HO-1、ROS、MDA、CAT、SOD、GSH 水平,同时可通过抑制 NF- κ B p65 的表达减少 PNF- α 、IL-1 β 、IL-18 等促炎细胞因子、COX-2 的产生,发挥抗炎、抗氧化作用^[65],可能是通过抑制 Nrf2/NF- κ B 途径实现的。

3.4 苷类化合物 连翘酯苷 B 是由植物连翘、独一味等叶子中分离的苯乙醇苷,具有抗炎、抗凋亡作用^[66],研究表明其能够抑制脊髓损伤细胞中 NF- κ B 活化、p65 磷酸化和 p65 核易位,激活 Nrf38,抑制 p2-MAPK/NF- κ B 信号通路,显著降低细胞凋亡相关的蛋白质、氧化因子(iNOS、COX-2)、炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)水平^[67],提示连翘酯苷 B 可作用于 p2-MAPK/NF- κ B 通路从而改善脊髓损伤后的炎症反应及氧化应激,减少脊髓细胞凋亡。红景天苷即酪醇的葡萄糖苷,多存在于红景天属植物的根部,具有抗炎、抗氧化作用^[68]。研究表明,经红景天苷可抑制 NF- κ B、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)信号通路和炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达,发挥抗氧化、抗炎作用,保护神经^[69],说明红景天苷可通过抑制 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路保护受损的神经元。松果菊苷是由管花肉苁蓉中提取的一种苯乙糖苷化合物,具有抗炎、抗凋亡作用。有研究表明,松果菊苷可抑制 LPS/ATP 诱导 BV-2 细胞对 p-p65 and p-IkB α 的表达,显著减少 NEK7、NLRP3、caspase-1、IL-18 和 IL-1 β 等 NLRP3 炎性小体相关蛋白的表达,提示松果菊苷可通过调节 NF- κ B/NLRP3 提高脊髓损伤大鼠的抗炎及抗氧化能力^[70]。栀子苷具有抗炎作用,有研究表明,经栀子苷治疗后,NF- κ B p65 和 NF- κ B 磷酸化抑制剂 p-IkB 蛋白水平显著降低,中性粒细胞浸润、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量显著降低,提示栀子苷可通过抑制 NF- κ B 信号通路发挥抗炎功效^[71]。

3.5 皂苷类化合物 柴胡皂苷 A 来源于伞形科植物北柴胡,是一种皂苷化合物,具有抗炎作用。有研究表明,经柴胡皂苷 A 处理后,NF- κ B P65、NF- κ B

p-p65、AQP4 蛋白的表达减少,TNF- α 、IL-6 浓度显著降低,其机制与抑制 NF- κ B 信号通路有关^[72]。人参皂苷 Rb1 是一种人参生物活性成分,属于三萜皂苷类化合物,具有抗炎作用^[73]。研究表明,人参皂苷 Rb1 可通过增加活化小胶质细胞中的 miR-4b-130p 抑制 TLR4/NF- κ B 活化,促进 M1 型小胶质细胞极化为 M2 型,减少炎症因子的表达^[74],提示人参皂苷 Rb1 可通过 miR-130b-5p/TLR4/NF- κ B 改善脊髓损伤的炎症反应。

3.6 其他化合物 瑞香素是从长白瑞香中提取出的一种香豆素类化合物,具有抗炎、抗凋亡、抗氧化作用,研究表明瑞香素可抑制 TLR4、NF- κ B 表达,显著降低脊髓组织中促炎因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10)、促氧化标记物 MDA、凋亡相关蛋白(Caspase-3、Bcl-2)表达,显著提高抗氧化剂(SOD、CAT、GSH-Px 活性)和抗凋亡相关蛋白 Bax 表达,表明西洋参皂苷促进脊髓损伤大鼠恢复的机制是通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路表达实现的^[75]。大黄素是主要存在于大黄、虎杖、何首乌等药材内的一种醌类化合物。研究表明,大黄素可升高 Nrf2 表达,抑制 NF- κ B 的表达,增加抗氧化蛋白酶 HO-1、NQO1 表达,抑制促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达,提示大黄素可通过抑制 Nrf2/NF- κ B 信号通路发挥抗炎、抗氧化作用^[76]。紫草素是一种醌类化合物,主要存在于紫草中,研究发现紫草素可降低脊髓损伤后 HMGB1、TLR4、NF- κ B 的表达水平,从而减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子的表达,降低 Caspase-3 活性,提示紫草抗炎、抗凋亡的机制与抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路相关^[77]。松茸多糖是从松茸中提取的一种多糖类化合物,具有抗炎的作用。研究表明,松茸多糖可通过降低 NF- κ B p65 表达,减少 TNF- α 和 IL-6 的表达,从而减轻脊髓损伤小鼠脊髓组织的炎症反应,与抑制 NF- κ B 信号通路相关^[78]。当归多糖是一种多糖类化合物,提取自当归,具有抗炎、抗凋亡作用。研究表明,当归多糖可下调 miR-223 的水平,减少细胞中 I κ B α 的降解,降低 NF- κ B p65 表达,使 NF- κ B 失活,明显降低 Caspase-3、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 蛋白表达水平^[79],与抑制 miR-223/NF- κ B 信号通路的表达相关。苦参碱是从苦参中提取的生物碱,可下调 miR-9 表达,抑制 I κ B α 、NF- κ B p65 表达,从而减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达,降低 Caspase-3 活性,发挥抗炎、抗凋亡作用,或与苦参碱抑制 miR-9/NF- κ B 信号通路相关^[80]。

4 总结与展望

脊髓损伤致残率极高,给患者家庭和社会带来了沉重的负担。该病发病机制复杂,涉及多种信号通路,明确脊髓损伤的发生机制对指导临床治疗意义重大。NF- κ B 信号通路与脊髓损伤的发生进展关系密切。NF- κ B 是一种负责转录与细胞生物功能相关基因的转录调节因子,在脊髓损伤中能够特异性调控炎症反应、氧化应激及细胞凋亡,因此探讨调控该通路的药物对于脊髓损伤的治疗具有较大的价值。

本研究系统阐述了 NF- κ B 信号通路与脊髓损伤的关系,并对中药单体调控 NF- κ B 信号通路治疗脊髓损伤的研究进行全面总结,发现 NF- κ B 信号通路通常与 TLR4/MyD88/NF- κ B、HMGB1/TLR4/NF- κ B、MAPK/NF- κ B、Nrf2/NF- κ B、NLRP3/NF- κ B、AMPK/NF- κ B/NLRP3 等通路交互作用。中药单体能够调控 NF- κ B 及上述通路,调控下游与细胞过程相关的因子,从而抑制炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡,加快脊髓组织及少突、轴突、髓鞘的再生,促进运动功能的恢复。NF- κ B 信号通路或可成为脊髓损伤治疗的潜在靶点。

在脊髓损伤中,NF- κ B 信号通路机制复杂,与多条信号通路协同作用。中药具有多成分、多靶点的特点,可同时调控多条信号通路,但现有研究多针对单一通路,亟需进一步研究多种通路协同治疗脊髓损伤的机制。同时,加强体内外实验验证,以明确中药作用靶点,研制出安全有效的靶向药物,为脊髓损伤的临床治疗和新药研发提供参考。

参考文献:

[1] DING W, HU S, WANG P, et al. Spinal Cord Injury: The Global Incidence, Prevalence, and Disability From the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2022, 47(21): 1532-1540.

[2] CHEN C D, QIAO X, LIU W, et al. Epidemiology of spinal cord injury in China: a systematic review of the Chinese and English literature [J]. Spinal Cord, 2022, 60(12): 1050-1061.

[3] QUADRI S A, FAROOQUI M, IKRAM A, et al. Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury [J]. Neurosurg Rev, 2020, 43(2): 425-441.

[4] LU Y B, YANG J J, WANG X X, et al. Research progress in use of traditional Chinese medicine for treatment of spinal cord injury [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110136.

[5] ANJUM A, YAZID M D, FAUZI DAUD M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and un-

derlying recovery mechanisms [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (20) : 7533.

[6] JORGE A, TAYLOR T, AGARWAL N, et al. Current agents and related therapeutic targets for inflammation after acute traumatic spinal cord injury [J]. World Neurosurg, 2019, 132: 138 – 147.

[7] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF – κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2020, 6 (1) : 749 – 771.

[8] HAYDEN M S, GHOSH S. NF – κ B in immunobiology [J]. Cell Res, 2011, 21 (2) : 223 – 244.

[9] YUAN Y, TONG L, WU S. MicroRNA and NF – κ B [J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 887: 157 – 170.

[10] WILLIAMS L M, GILMORE T D. Looking down on NF – κ B [J]. Mol Cell Biol, 2020, 40 (15) : e00104 – e00120.

[11] WIBISANA J N, OKADA M. Encoding and decoding NF – κ B nuclear dynamics [J]. Curr Opin Cell Biol, 2022, 77: 102103.

[12] 李亚军, 李良勇, 吴云虎, 等. 基于 TLR4/NF – κ B 信号通路探讨脑络通颗粒对急性脑梗死模型大鼠的影响 [J]. 中医学报, 2023, 38 (2) : 360 – 366.

[13] AFONINA I S, ZHONG Z Y, KARIN M, et al. Limiting inflammation – the negative regulation of NF – κ B and the NLRP3 inflammasome [J]. Nat Immunol, 2017, 18 (8) : 861 – 869.

[14] HU N H, WANG C, DAI X Y, et al. Phillygenin inhibits LPS – induced activation and inflammation of LX2 cells by TLR4/MyD88/NF – κ B signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 248: 112361.

[15] HUANG X, ZENG Y, JIANG Y J, et al. Lipopolysaccharide – binding protein downregulates fractalkine through activation of p38 MAPK and NF – κ B [J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 9734837.

[16] LIANG W S, HAN B, HAI Y, et al. The role of microglia/macrophages activation and TLR4/NF – κ B/MAPK pathway in distraction spinal cord injury – induced inflammation [J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 926453.

[17] KUNNUMAKKARA A B, SHABNAM B, GIRISA S, et al. Inflammation, NF – κ B, and chronic diseases: how are they linked? [J]. Crit Rev Immunol, 2020, 40 (1) : 1 – 39.

[18] ANDERSON M A, BURDA J E, REN Y L, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration [J]. Nature, 2016, 532 (7598) : 195 – 200.

[19] WU D, KLAU M C, CONNORS T, et al. Expressing constitutively active rhb in adult neurons after a complete spinal cord injury enhances axonal regeneration beyond a chondroitinase – treated glial scar [J]. J Neurosci, 2015, 35 (31) : 11068 – 11080.

[20] 黄腾立, 沈君劼, 林俊卿, 等. M2 型巨噬细胞/小胶质细胞来源线粒体移植治疗小鼠脊髓损伤的实验研究 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2022, 36 (6) : 751 – 759.

[21] KORBECKI J, BOBISKI R, DUTKA M. Self – regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator – activated receptors [J]. Inflamm Res, 2019, 68 (6) : 443 – 458.

[22] ZHAO C L, ZHOU X, QIU J, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells inhibit complement activation in rats with spinal cord injury [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 3693 – 3704.

[23] CHOUDHARY G S, AL – HARBI S, ALMASAN A. Caspase – 3 activation is a critical determinant of genotoxic stress – induced apoptosis [J]. Methods Mol Biol, 2015, 1219: 1 – 9.

[24] AL MAMUN A, WU Y Q, MONALISA I, et al. Role of pyroptosis in spinal cord injury and its therapeutic implications [J]. J Adv Res, 2020, 28: 97 – 109.

[25] ZHOU W, YUAN T Z, GAO Y S, et al. IL – 1 β – induces NF – κ B and upregulates microRNA – 372 to inhibit spinal cord injury recovery [J]. J Neurophysiol, 2017, 117 (6) : 2282 – 2291.

[26] XIA H G, WANG D D, GUO X H, et al. Catalpol protects against spinal cord injury in mice through regulating microRNA – 142 – mediated HMGB1/TLR4/NF – κ B signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 11: 630222.

[27] GUAN Y Z, SUN C, WANG H L, et al. MiR – 223 – 5p inhibitor suppresses microglia inflammation and promotes Nrg – 1 in rats of spinal cord injury [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (22) : 9746 – 9753.

[28] ALMURSHIDI B, CARVER W, SCOTT G, et al. Roles of miRNAs in spinal cord injury and potential therapeutic interventions [J]. Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019, 6: 11.

[29] FEI M, LI Z, CAO Y W, et al. MicroRNA – 182 improves spinal cord injury in mice by modulating apoptosis and the inflammatory response via IKK β /NF – κ B [J]. Lab Invest, 2021, 101: 1238 – 1253.

[30] 贾璐, 杭薇, 徐幸杰, 等. 五味子乙素通过抑制 TLR4/NF – κ B 信号通路减轻 PD 小鼠炎症反应及 DA 能神经元凋亡 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38 (4) : 427 – 431.

[31] YANG W Q, SHAO F, WANG J X, et al. Ethyl acetate extract from Artemisia argyi prevents liver damage in ConA – induced immunological liver injury mice via bax/bcl – 2 and TLR4/MyD88/NF – κ B signaling pathways [J]. Molecules, 2022, 27 (22) : 7883.

[32] LIU Z, YAO X, SUN B, 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.

[33] FAN H, TANG H B, SHAN L Q, et al. Quercetin prevents necroptosis of oligodendrocytes by inhibiting macrophages/

• 1938 •

microglia polarization to M1 phenotype after spinal cord injury in rats[J]. J Neuroinflammation,2019,16(1):206.

[34] CUI J, FAN J S, LI H X, et al. Neuroprotective potential of fisetin in an experimental model of spinal cord injury: via modulation of NF- κ B/I κ B α pathway [J]. Neuroreport, 2021, 32(4):296-305.

[35] KANG S F, LIU S Z, LI H Z, et al. Baicalin effects on rats with spinal cord injury by anti-inflammatory and regulating the serum metabolic disorder [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(9):7767-7779.

[36] 梅盛前,肖捷,李放,等. 黄芩茎叶黄酮对大鼠急性脊髓损伤后的神经保护作用及对 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国中医急症,2018,27(5):802-805,816.

[37] XU L, LIANG J, JIN T, et al. Neuroprotective effects of mangiferin on acute spinal cord injury in rats and its mechanism[J]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2016, 30(8):1019-1025.

[38] 王大伟,胡培,吴迎爽,等. 红花黄素对脊髓损伤大鼠的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2020,40(6):1313-1319.

[39] 李驰,郭中华,杨锐,等. 杨梅素调控 NF- κ B 和 MAPK 信号通路对大鼠脊髓损伤的保护作用研究[J]. 广西医科大学学报,2020,37(11):1980-1986.

[40] 付雯雯. 山楂叶总黄酮通过下调 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻脊髓损伤大鼠急性炎症反应[D]. 南宁:广西医科大学,2019.

[41] FANG J Q, CAO Z L, SONG X X, et al. Rhoifolin alleviates inflammation of acute inflammation animal models and LPS-induced RAW264.7 cells via IKK β /NF- κ B signaling pathway [J]. Inflammation, 2020, 43(6):2191-2201.

[42] ZHAO H S, MEI X F, YANG D F, et al. Resveratrol inhibits inflammation after spinal cord injury via SIRT-1/NF- κ B signaling pathway [J]. Neurosci Lett, 2021, 762:136151.

[43] ZHAO H L, WANG X, LIU S H, et al. Paeonol regulates NLRP3 inflammasomes and pyroptosis to alleviate spinal cord injury of rat[J]. BMC Neurosci,2022,23(1):16.

[44] NI H B, JIN W, ZHU T S, et al. Curcumin modulates TLR4/NF- κ B inflammatory signaling pathway following traumatic spinal cord injury in rats[J]. J Spinal Cord Med, 2015, 38(2):199-206.

[45] MA Z J, LU Y B, YANG F G, et al. Rosmarinic acid exerts a neuroprotective effect on spinal cord injury by suppressing oxidative stress and inflammation via modulating the Nrf2/HO-1 and TLR4/NF- κ B pathways [J]. Toxicol Appl Pharmacol,2020,397:115014.

[46] SHANG A J, YANG Y, WANG H Y, et al. Spinal cord injury effectively ameliorated by neuroprotective effects of rosmarinic acid[J]. Nutr Neurosci,2017,20(3):172-179.

[47] FENG X, CHEN X, ZAEEM M, et al. Sesamol attenuates neuroinflammation by regulating the AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway after spinal cord injury in mice[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:8010670.

[48] Biomed Research International. study of effect of salvianolic acid B on motor function recovery in rats with spinal cord injury[J]. Biomed Res Int,2017,2017:8234878.

[49] TALEUZZAMAN M, JAIN P, VERMA R, et al. Eugenol as a potential drug candidate: a review [J]. Curr Top Med Chem,2021,21(20):1804-1815.

[50] MA L L, MU Y, ZHANG Z B, et al. Eugenol promotes functional recovery and alleviates inflammation, oxidative stress, and neural apoptosis in a rat model of spinal cord injury[J]. Restor Neurol Neurosci,2018,36(5):659-668.

[51] YANG Y H, WANG Z, ZHENG J, et al. Protective effects of Gallic acid against spinal cord injury-induced oxidative stress[J]. Mol Med Rep,2015,12(2):3017-3024.

[52] TAO G J, QIAN D F, LI L W, et al. Parthenolide promotes the repair of spinal cord injury by modulating M1/M2 polarization via the NF- κ B and STAT 1/3 signaling pathway [J]. Cell Death Discov,2020,6(1):97.

[53] NOVIANTI E, KATSUURA G, KAWAMURA N, et al. Atractylenolide-III suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation via downregulation of toll-like receptor 4 in mouse microglia[J]. Heliyon,2021,7(10):e08269.

[54] XUE M T, SHENG W J, SONG X, et al. Atractylenolide-III ameliorates spinal cord injury in rats by modulating microglial/macrophage polarization [J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(7):1059-1071.

[55] ZHANG Y F, HUANG Y, NI Y H, et al. Systematic elucidation of the mechanism of geraniol via network pharmacology[J]. Drug Des Devel Ther,2019,13:1069-1075.

[56] WANG J S, SU B S, ZHU H B, et al. Protective effect of geraniol inhibits inflammatory response, oxidative stress and apoptosis in traumatic injury of the spinal cord through modulation of NF- κ B and p38 MAPK [J]. Exp Ther Med,2016,12(6):3607-3613.

[57] XIN Q Q, YUAN R, SHI W L, et al. A review for the anti-inflammatory effects of paeoniflorin in inflammatory disorders[J]. Life Sci,2019,237:116925.

[58] WANG B, DAI W Y, SHI L J, et al. Neuroprotection by paeoniflorin against nuclear factor kappa B-induced neuroinflammation on spinal cord injury[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018:9865403.

[59] LI Z, LI Z H, CHEN Z Y, et al. Andrographolide contributes to spinal cord injury repair via inhibition of apoptosis, oxidative stress and inflammation [J]. Front Pharmacol, 2022, 13:949502.

[60] HUANG Y, ZHU N, CHEN T, et al. Triptolide suppressed

the microglia activation to improve spinal cord injury through miR - 96/IKK β /NF - κ B pathway [J]. *Spine*, 2019, 44 (12) : E707 - E714.

[61] 李继红, 何倩, 石咏梅, 等. 银杏内酯对大鼠急性脊髓损伤保护作用的实验研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14 (26) : 5027 - 5030.

[62] CASTELLANO J M, RAMOS - ROMERO S, PERONA J S. Oleanolic acid: extraction, characterization and biological activity [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (3) : 623.

[63] WANG J L, REN C H, FENG J, et al. Oleanolic acid inhibits mouse spinal cord injury through suppressing inflammation and apoptosis via the blockage of p38 and JNK MAPKs [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123 : 109752.

[64] ZHANG Q, WANG J B, GU Z S, et al. Effect of lycopene on the blood - spinal cord barrier after spinal cord injury in mice [J]. *Biosci Trends*, 2016, 10 (4) : 288 - 293.

[65] ZHOU L H, OUYANG L, LIN S Z, et al. Protective role of β - carotene against oxidative stress and neuroinflammation in a rat model of spinal cord injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 61 : 92 - 99.

[66] 全云云, 袁岸, 龚小红, 等. 连翘抗炎药效物质基础筛选研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29 (3) : 435 - 438, 471.

[67] XIA M J, ZHANG Y N, WU H H, et al. Forsythoside B attenuates neuro - inflammation and neuronal apoptosis by inhibition of NF - κ B and p38 - MAPK signaling pathways through activating Nrf2 post spinal cord injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111 : 109120.

[68] MAGANI S K J, MUPPARTH S D, GOLLAPALLI B P, et al. Salidroside - can it be a multifunctional drug? [J]. *Curr Drug Metab*, 2020, 21 (7) : 512 - 524.

[69] SU Y J, ZONG S H, WEI C M, et al. Salidroside promotes rat spinal cord injury recovery by inhibiting inflammatory cytokine expression and NF - κ B and MAPK signaling pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (8) : 14259 - 14269.

[70] GAO S T, XU T, GUO H L, et al. Ameliorative effects of echinacoside against spinal cord injury via inhibiting NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 237 : 116978.

[71] LI Y Y, QIU H P, YAO S H, et al. Geniposide exerts protective effects on spinal cord injury in rats by inhibiting the IKKs/NF - κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100 : 108158.

[72] ZHU S L, DUAN H Q, LIU Y F, et al. Neuroprotective effects and mechanism of saikosaponin A on acute spinal cord injury in rats [J]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2017, 31 (7) : 825 - 829.

[73] AHMED T, RAZA S H, MARYAM A, et al. Ginsenoside Rb1 as a neuroprotective agent: a review [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 125 : 30 - 43.

[74] WANG D, ZHAO S X, PAN J W, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates microglia activation to improve spinal cord injury via microRNA - 130b - 5p/TLR4/NF - κ B axis [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (3) : 2144 - 2155.

[75] 吴军, 关涛, 田峰, 等. 瑞香素对脊髓损伤大鼠运动功能改善作用的 TLR4/NF - κ B 信号通路机制研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31 (4) : 84 - 90.

[76] ZENG H H, HUANG Y R, LI Z J, et al. Effects of emodin on oxidative stress and inflammatory response in rats with acute spinal cord injury [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2018, 43 (9) : 1886 - 1893.

[77] BI Y H, ZHU Y P, ZHANG M K, et al. Effect of shikonin on spinal cord injury in rats via regulation of HMGB1/TLR4/NF - κ B signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43 (2) : 481 - 491.

[78] LIU J, YANG F, CHENG M F, et al. Spinal cord injury can be relieved by the polysaccharides of *Tricholoma matsutake* by promoting axon regeneration and reducing neuroinflammation [J]. *Neuroreport*, 2020, 31 (14) : 1024 - 1029.

[79] LI R, YIN F, GUO Y Y, et al. RETRACTED: Angelica polysaccharide protects PC - 12 cells from lipopolysaccharide - induced injury via down - regulating microRNA - 223 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108 : 1320 - 1327.

[80] JIANG J S, WANG G J. Matrine protects PC12 cells from lipopolysaccharide - evoked inflammatory injury via upregulation of miR - 9 [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58 (1) : 314 - 320.

收稿日期: 2024 - 04 - 19

作者简介: 纪晓锋 (1998 -), 男, 广东汕头人, 硕士研究生, 研究方向: 中医骨伤科相关疾病的防治。

通信作者: 周宾宾, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医骨伤科相关疾病的防治。E - mail: zbb8321@foxmail.com

编辑: 吴楠