山西大学学报(自然科学版)49(4):592—606,2026
Journal of Shanxi University(Nat. Sci. Ed.)

DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026006

川芎嗪缓解顺铂神经毒性的作用及机制研究

冯春琪[1,2],刘玉强[1],康杰[2],赵永泽[2],秦智超[3],王皎[1],陈维红[2*],李杏花[1,4*]

(1.长治市人民医院 药学部,山西,长治 046000;
2.山西医科大学 药学院,山西 太原 030600;
3.长治医学院 第一临床学院,山西 长治 046000;
4.山西医科大学 上消化道肿瘤防治研究所,山西 长治 046000)

摘 要:顺铂临床应用常伴剂量依赖性周围神经毒性,缺乏理想防护药物,而川芎嗪具备显著神经保护活性,本研究探讨川芎嗪预防顺铂诱导神经毒性的潜在作用机制。采用网络药理学方法,通过SwissTarget Prediction和比较毒理基因组学数据库(Comparative Toxicogenomics Database,CTD)获取川芎嗪靶点,经GeneCards、CTD和人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man,OMIM)筛选顺铂及神经毒性相关靶点;利用蛋白质互作检索工具数据库(Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins,STRING)进行蛋白质相互作用(Protein-protein interaction, PPI)分析并筛选关键靶点;通过Hiplot系统进行基因本体(Gene Ontology,GO)与京都基因与基因组百科全书(Kyoto Enycyclopedia of Genes and Genomes,KEGG)富集分析;采用分子对接及体外实验,包括细胞计数试剂盒8检测法(Cell Counting Kit-8,CCK-8)、实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction,RT-qPCR)和酶联免疫吸附试验(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay,ELISA)进行验证。结果显示,共获得川芎嗪靶点93个,顺铂靶点11 123个,神经毒性靶点23 673个,交集靶点84个。富集分析显示,这些靶点参与3 698个生物过程、361个分子功能、236个细胞组分及234条信号通路。分子对接表明川芎嗪与白细胞介素6(Interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor,TNF)、缺氧诱导因子1A(Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha,HIF1A)的结合能均低于—4 kcal/mol。体外实验证实,川芎嗪可显著提高顺铂损伤的神经细胞存活率($P < 0.05$),并下调TNF、IL-6、HIF1A的mRNA和蛋白表达水平($P < 0.05$)。川芎嗪可能通过抑制IL-6、TNF、HIF1A等核心靶点,调控IL-17、HIF1A及TNF信号通路,减轻炎症与氧化应激反应,发挥改善顺铂诱导神经毒性的作用。

关键词:网络药理学;分子对接;实验验证;川芎嗪;顺铂;神经毒性
中图分类号:R9 **文献标志码**:A **文章编号**:0253-2395(2026)04-0592-15

The Effect and Underlying Mechanism of Ligustrazine on Relieving Cisplatin-induced Neurotoxicity

Feng Chunqi[1,2], Liu Yuqiang[1], Kang Jie[2], Zhao Yongze[2], Qin Zhichao[3], Wang Jiao[1], Chen Weihong[2*], Li Xinghua[1,4*]

(1. *Pharmacy Department, Changzhi People's Hospital, Changzhi* 046000*, China;*
2. *School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan* 030600*, China;*
3. *First Clinical Medical School, Changzhi Medical College, Changzhi* 046000*, China;*

收稿日期:2025-09-23;**修回日期**:2026-03-09
基金项目:长治市基础研究计划(自由探索类)项目(JC202431);国家卫生健康委医院管理研究所医院药学高质量发展研究项目(NIHAYS2443)
作者简介:冯春琪(2000—),女,黑龙江齐齐哈尔人,硕士研究生,研究方向为临床药学。E-mail:17836214641@163.com
* **通信作者**:李杏花(Li Xinghua),E-mail:xinghualiabc@163.com;陈维红(CHEN Weihong),E-mail:whhchen@126.com
引文格式:冯春琪,刘玉强,康杰,等.川芎嗪缓解顺铂神经毒性的作用及机制研究[J].山西大学学报(自然科学版),2026,49(4):592-606. DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026006.

4. *Institute of Upper Gastrointestinal Tumour Prevention and Treatment, Shanxi Medical University, Changzhi* 046000, *China*)

Abstract: Cisplatin is frequently accompanied by dose-dependent peripheral neurotoxicity in clinical practice, and there is a lack of ideal protective agents. Ligustrazine possesses prominent neuroprotective activity. In this paper, network pharmacology was employed to investigate the potential mechanism by which ligustrazine prevents cisplatin-induced neurotoxicity. Ligustrazine targets were obtained from the SwissTarget Prediction and Comparative Toxicogenomics Database (CTD). Targets associated with cisplatin and neurotoxicity were screened using the GeneCards, CTD, and Online Mendelian Inheritance in Man Databases (OMIM). Protein-protein interaction (PPI) analysis was conducted via the STRING database to identify key targets. Gene Ontology (GO) and Kyoto Enycyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed using the Hiplot platform. Validation was carried out through molecular docking and *in vitro* experiments, including Cell Counting Kit-8 assay (CCK-8), Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction (RT-qPCR), and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The results show that a total of 93 ligustrazine targets, 11 123 cisplatin-related targets, and 23 673 neurotoxicity-related targets were retrieved, with 84 overlapping targets. Enrichment analysis revealed that these targets were involved in 3 698 biological processes, 361 molecular functions, 236 cellular components, and 234 signaling pathways. Molecular docking demonstrated that ligustrazine exhibited binding energies below −4 kcal/mol with Interleukin-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor (TNF), and Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha (HIF1A). *In vitro* experiments confirmed that ligustrazine significantly increased the viability of cisplatin-damaged neuronal cells ($P < 0.05$) and down-regulated both mRNA and protein expression levels of TNF, IL-6, and HIF1A ($P < 0.05$). Ligustrazine likely exerts therapeutic effects against cisplatin-induced neurotoxicity by inhibiting core targets such as IL-6, TNF, and HIF1A, modulating IL-17, HIF1A, and TNF signaling pathways, and thereby alleviating inflammatory and oxidative stress responses.

Key words: network pharmacology; molecular docking; experimental verification; ligustrazine; cisplatin; neurotoxicity

0 引言

顺铂(Cisplatin,DDP)是一种以铂为基础的化疗药物,被广泛用于各种恶性肿瘤治疗[1]。顺铂可作用于正在进行DNA复制的细胞,与DNA结合,产生毒性引起细胞损伤,进而诱发细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用[2],但同时顺铂也具有明显的剂量限制性毒性,临床治疗中发现顺铂具有显著的神经毒性,会引起记忆障碍和认知功能障碍[3]。据统计,在高剂量、多周期化疗的患者中,神经毒性的发生率和严重程度更呈显著上升趋势[4-5],且部分症状可能在停药后仍进展。对于需长期接受含顺铂治疗方案的患者,神经毒性的预防已成为临床亟待解决的问题。因此,探寻能够有效缓解神经毒性且不影响顺铂抗癌疗效的神经保护剂,对保障化疗顺利完成和改善患者远期生活质量具有重要意义。

顺铂诱导神经毒性的分子机制复杂,涉及线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症、DNA损伤反应及细胞凋亡等多因素[6-10]。在使用铂类药物的患者中,神经病变的严重程度与背根神经节(Dorsal Root Ganglion,DRG)中铂的含量之间存在相关性[11],背根神经节作为感觉传导的中枢枢纽,其神经元超敏化与卫星胶质细胞(Satellite Glial Cells,SGCs)的异常激活,是顺铂诱导神经性疼痛的核心环节[12]。顺铂累积在背根神经节中会导致线粒体功能障碍和氧化应激,是神经性疼痛进展的主要原因[13]。顺铂可通过激活NADPH氧化酶(Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase,NOX)使细胞产生过量活性氧[14],导致脂质过氧化、蛋白质和DNA的氧化损伤[15],这种氧化失衡会进一步激活NOD样受体热蛋白结构域蛋白3(NOD-Like Receptor Pyrin Domain-Containing Protein 3,NLRP3)炎症小体等关键信号,使得促炎因子过度产生,如TNFα、白介素-6(Interleukin-6,IL-6)和IL-8等[16]。这些因子通过直接作用于神经元受体,诱导神经炎症,并改变疼痛相关离子通道的功能或受体的表达水平,使外周痛觉感受器兴奋阈值降低,外周神经敏感化[17-18]。顺铂诱导的神经毒性虽然是多种机制相互交织的结果,但最终形成了一个持续的"氧化-炎症"恶性循环,因此,靶向这一机制,协同抑制氧化应激与神经炎症可成为预防顺铂诱导神经毒性的有效措施。

川芎嗪(Ligustrazine,TMP)是中药川芎中主要活性成分生物碱,具有抗炎抗氧化、改善

微循环和保护神经的作用[19-22],已被广泛用于心脑血管疾病的辅助治疗。研究表明,川芎嗪可有效保护缺血性脑损伤后的神经元并抑制炎症[23],抑制糖尿病大鼠的氧化应激减轻认知障碍[24]。在神经系统方面,川芎嗪可以恢复Drp1和Mfn2表达的改变和靶向线粒体转录因子A(TFAM)和Drp1以及内质网应激水平产生神经保护作用[25-26],激活Nrf2信号通路、抑制铁死亡保护神经功能[27],增加紧密连接蛋白以改善血脑屏障的完整性[28]。此外,亦有研究提示辅以川芎嗪注射液可改善糖尿病周围神经病变患者的临床症状[29]。然而,川芎嗪虽在多种脑损伤中展现出多靶点保护潜力,但其是否能够预防顺铂诱导的神经毒性及其详细分子机制尚未系统阐明。

网络药理学为中药活性成分的作用机制研究提供了一种新范式,揭示和可视化中药治疗各种疾病的潜在相互作用网络[30],结合分子对接进一步评估关键靶点和活性成分之间的相互作用,并预测它们的亲和力和结合方式[31]。本研究通过网络药理学分析和分子对接方法,预测川芎嗪作用的关键靶点与信号通路,并建立体外顺铂诱导神经毒性细胞模型对网络药理学预测结果进行验证,旨在揭示川芎嗪发挥缓解顺铂导致的神经毒性的作用机制,为开发新型治疗顺铂诱导神经毒性的药物提供参考。

1 材料与方法

1.1 药物与试剂

质量分数99%川芎嗪(北京索莱宝科技有限公司,批号:2501160001),顺铂(上海源叶生物科技有限公司,批号:JS255177),阿司匹林(美国MedChemexpress生物科技公司,批号:50-78-2),CCK8试剂盒(信天翁生物科技(广州)有限公司,批号:ESD240604)。人源TNFα、HIF1A和IL-17 ELISA试剂盒(批号:202501)购自上海优选生物科技有限公司。总RNA提取试剂盒(批号:24ET0030)、两步法RT和qPCR试剂盒(批号:24ER0050)均购自赛文创新(北京)生物科技有限公司。DMEM/高葡萄糖培养基(批号:GA24090410418)、青霉素-链霉素溶液(批号:GA2408008)、0.25%胰蛋白酶-EDTA(批号:GA2408021)均购自赛维尔生物。胎牛血清(长沙赛尔博克斯生物科技有限公司,批号:2024052601),RIPA裂解液(信励致和科技有限公司,批号:20240808),蛋白酶抑制剂(批号:61622220803)、磷酸酶抑制剂混合物(批号:122121220727)均购自上海碧云天生物技术有限公司)。引物TNF、IL-6、IL-17和GAPDH(生工生物工程(上海)股份有限公司)。

1.2 网络药理学

1.2.1 川芎嗪治疗顺铂诱导的神经毒性潜在作用靶点的获取

通过PubChem网站[32](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)下载川芎嗪的2D化学结构文件。将其上传至SwissTargetPrediction数据库[33](http://www.swisstargetprediction.ch/),以获得川芎嗪相关靶点。在毒理学数据库[34](http://ctdbase.org/)中输入“Ligustrazine”作为关键字,找到与川芎嗪相关的靶点。在GeneCards数据库[35](https://www.gene cards.org/)和毒理学数据库(http://ctdbase.org/)中输入“Cisplatin”作为关键字,检索顺铂相关靶点的信息。在GeneCards数据库和OMIM数据库[36](https://www.omim.org/)中搜索关键词“Neuropathic Pain”收集与神经毒性相关的靶点信息。最后,利用Hiplot生物医学可视平台[37](https://hiplot.com.cn/)确定川芎嗪、顺铂和神经毒性之间的交集靶点,并制作韦恩图。

1.2.2 构建蛋白质相互作用网络图和预测核心靶点

在String数据库[38](https://cn.string-db.org/)中,输入共有靶点基因,选择物种为“Homo sapiens”并将置信水平设置为0.7,得到蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction,PPI)网络。下载蛋白互作网络数据,将其导入Cytoscape 3.9.1进行可视化处理,根据网络拓扑参数Degree值筛选出核心靶点,这些靶点可能代表蛋白互作关系密切、功能相关性较高,可用于进一步分析川芎嗪缓解顺铂导致的神经毒性的作用机制。

1.2.3 GO富集分析和KEGG富集分析

将共有靶点上传至Hiplot生物医学可视平

台,对其进行基因本体(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析,对$P < 0.05$的前20个GO和KEGG富集结果进行可视化。

1.2.4 分子对接

在PubChem数据库(http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)中获取小分子川芎嗪的3D结构。为了鉴定适合分子对接的蛋白质靶点,使用结构生物信息学研究合作组织蛋白质数据库(Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank, RCSB PDB)[39](http://www.rcsb.org/)来定位高分辨率的核心靶点的蛋白晶体结构,并将这些结构保存为PDB文件格式。所用的特定结构是TNF(PDB ID:4Y6O)、IL-6(PDB ID:4J4L)和HIF1A(PDB ID:1LM8)。采用Auto Dock Tools 1.5.7软件准备用于分子对接的蛋白质结构,添加氢原子来中和分子,并去除水分子以消除潜在干扰,同时,对小分子也进行添加氢原子和优化它们的扭转角来制备,检查蛋白质和小分子之间的相互作用,将其分别设置为受体和配体并保存为PDBQT格式文件。对接盒子的坐标是根据蛋白质受体的结合位点精确确定的,在这个对接盒子中进行分子对接,通过比较不同构象的对接分数来筛选最优结合构象,使用PyMol2进行可视化。最后,使用Discovery Studio 2025将配体和关键残基之间的相互作用可视化为2D图。

1.3 **实验验证**

1.3.1 细胞培养

人正常星形胶质细胞系(HA1800)由山西医科大学赠予。细胞用添加体积分数10%胎牛血清和体积分数1%抗生素(包含100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素)的DMEM/高葡萄糖培养基,于37 ℃、体积分数5% CO_2培养箱中进行培养。

1.3.2 CCK-8检测

取对数生长期的HA1800细胞,稀释至密度为5×10^3个/mL接种于96孔板,100 μL/孔,培养24 h待细胞贴壁后,吸弃培养基,加入不同浓度的顺铂(0~20 μg/mL)孵育48 h后,每孔加入100 μL含有体积分数10% CCK-8试剂的DMEM溶液,混匀,置培养箱中孵育2 h。使用酶标仪在450 nm波长处测量吸光度,并计算结果。阿司匹林具有抗炎和潜在的神经保护作用[40-42]。本研究中,为验证川芎嗪可通过抗炎抗氧化作用对神经细胞发挥保护作用,我们采用阿司匹林作为阳性对照来评估实验干预的疗效。将不同浓度的川芎嗪(0~1 000 μmol/L)或阿司匹林(20 μg/mL)加入用IC_{50}浓度的顺铂处理48 h的HA1800细胞中,使用相同的方法测量每个孔的吸光度值。所有实验最少重复3次,并计算平均值。

1.3.3 逆转录定量聚合酶链式反应(Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction, RT-qPCR)

在6孔板中培养HA1800细胞。根据试剂盒的说明,从每组中提取总RNA,并测定其浓度。用寡聚胸腺嘧啶引物在50 ℃进行逆转录8 min,然后在85 ℃温育5 s。对于使用SYBR Green染料的qPCR,热循环条件设定为初始变性,在95 ℃下30 s,随后是40个循环,在95 ℃下15 s,在60 ℃下30 s。为了确保PCR产物的特异性,绘制了解熔解曲线,记录基因的循环阈值(Cycle Threshold, Ct)值,并使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法计算相对mRNA表达水平。引物序列详见表1。

表1 RT-qPCR引物序列

Table 1 Sequences of primers used RT-qPCR

Gene	Forward primer (5′ to 3′)	Reverse primer (5′ to 3′)
TNF	TCAACCTCCTCTCTGCCATCAAG	CGCTGAGTCGGTCACCCTTC
IL-6	TTCGGTCCAGTTGCCTTCTCC	TCTGAAGAGGTGAGTGGCTGTC
IL-17	GGATGCCCAAATTCTGAGGACAAG	AAGGTGAGGTGGATCGGTTGTAG
GAPDH	CAGGAGGCATTGCTGATGAT	GAAGGCTGGGGCTCATTT

1.3.4 酶联免疫吸附试验(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay,ELISA)

按照说明书操作,使用人ELISA试剂盒测量各组培养上清液中炎症相关因子TNFα、HIF1A和IL-17的水平。

1.3.5 统计分析

数据用均数±标准差表示,使用GraphPad Prism 8.0软件对实验结果进行统计分析,显著性水平$P=0.05$用作统计学显著性的阈值,$P<0.05$表示有统计学意义。

2 实验结果

2.1 川芎嗪治疗顺铂诱导的神经毒性潜在作用靶点

利用SwissTarget Prediction和CTD数据库筛选与TMP相关的基因,共得到93个潜在基因,随后,从GeneCards和CTD数据库中鉴定出11 123个与DDP相关的基因,从GeneCards和OMIM数据库中鉴定出23 673个与神经毒性相关的基因。使用Venn工具在川芎嗪、顺铂与神经毒性之间取交集,得到84个共有基因,结果如图1所示。

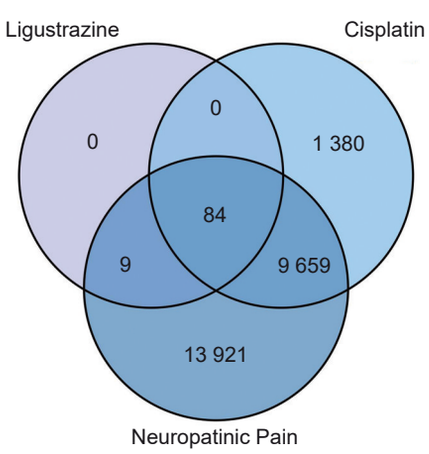


图1 川芎嗪-顺铂-神经毒性相关的交集靶点

Fig. 1 Venn diagram of the common targets of Ligustrazine-Cisplatin-Neuropathic pain

2.2 蛋白互作网络图及核心靶点预测

使用String平台构建这84个交集基因的PPI网络,如图2所示,共有83个节点,444条边,其中节点代表蛋白质,边代表蛋白质之间的相互作用,节点的重要性由更高的介数中心性、更高的连接度以及更低的平均最短路径值共同体现。根据网络拓扑参数Degree值,排名前10的靶点依次为蛋白激酶B(v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1,AKT1)、IL-6、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor,TNF)、原癌基因(Jun proto-oncogene,JUN)、半胱天冬蛋白酶-3(Caspase-3,CASP3)、B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2,BCL2)、表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor,EGFR)、基质金属蛋白酶9(Matrix metalloproteinase-9,MMP9)、β-连环蛋白(Beta-catenin,CTNNB1)、缺氧诱导因子1A(Hypoxia inducible factor 1 alpha,HIF-1A),如表2所示。核心靶点可视化结果如图3。

表2 核心靶点及Degree值

Table 2 Core targets and Degree values

序号	靶点名称	中文名称	Degree值
1	AKT1	蛋白激酶B	38
2	IL-6	白介素-6	37
3	TNF	肿瘤坏死因子	34
4	JUN	原癌基因	33
5	CASP3	半胱天冬蛋白酶-3	29
6	BCL2	B细胞淋巴瘤-2	28
7	EGFR	表皮生长因子受体	28
8	MMP9	基质金属蛋白酶9	27
9	CTNNB1	β-连环蛋白	26
10	HIF1A	缺氧诱导因子1A	24

2.3 GO和KEGG富集分析

利用Hiplot平台,对与顺铂诱导神经毒性相关的川芎嗪潜在靶点进行了GO和KEGG富集分析。GO功能富集分析将基因与蛋白在细胞中的功能划分为三大类别:生物过程(Biological Process,BP)、细胞组分(Cellular Component,CC)和分子功能(Molecular Function,MF)。在本研究中,得到与BP相关的有3 698条,MF 361条,CC 236条,根据P值大小,分别选取BP、MF、CC排名前20的GO条目作图,结果见图4(a)—图4(c)。其中,BP主要富集在细胞对氧化应激的反应、对化学刺激的反应及对活性氧的反应等;MF主要富集在DNA结合转录因子结合、血红素结合、RNA聚合酶Ⅱ特异性DNA结合转录因子结合、蛋白酶结合、作用于供体对的氧化还原酶活性(伴随分子氧的掺入或还原)及泛素蛋白

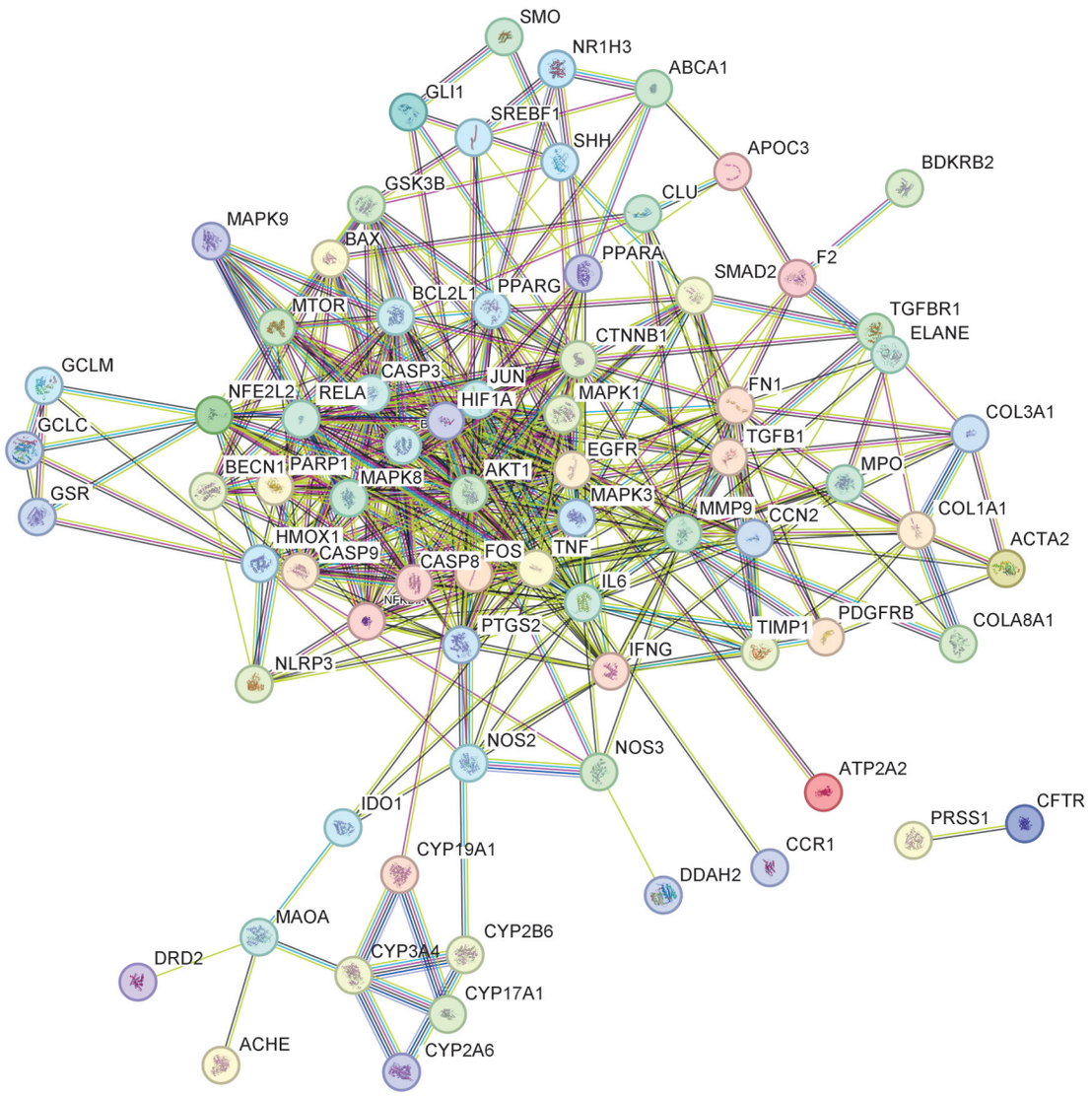


图2 川芎嗪-顺铂-神经毒性交集靶点的PPI图

Fig. 2 PPI diagram of the common targets of Ligustrazine-Cisplatin-Neuropathic pain

连接酶结合等;CC主要富集在膜筏、膜微区、含胶原的细胞外基质、内质网腔及囊泡内腔等。KEGG通路富集分析共得到了234条通路,选取排名前20的通路作图,如图4(d)所示,其中包括脂质与动脉粥样硬化、IL-17信号通路、HIF1A信号通路及TNF信号通路。IL-17和TNF信号通路与免疫及炎症反应相关,而HIF1A信号通路则与细胞内活性氧水平相关。GO功能富集与KEGG通路富集分析结果提示,川芎嗪缓解顺铂诱导的神经毒性的作用,与氧化和抗氧化过程及炎症免疫反应密切相关。

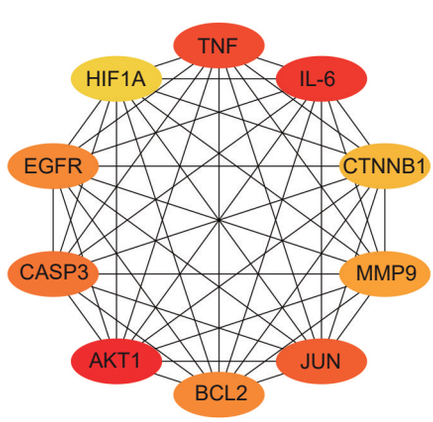


图3 Degree值前10的核心靶点

Fig. 3 Core targets with top 10 Degree values

2.4 分子对接结果

分子对接结果显示,川芎嗪与核心靶点IL-6、TNF和HIF1A的结合能均小于−4 kcal/mol,表明其与三者具有良好的结合亲和力。结合能小

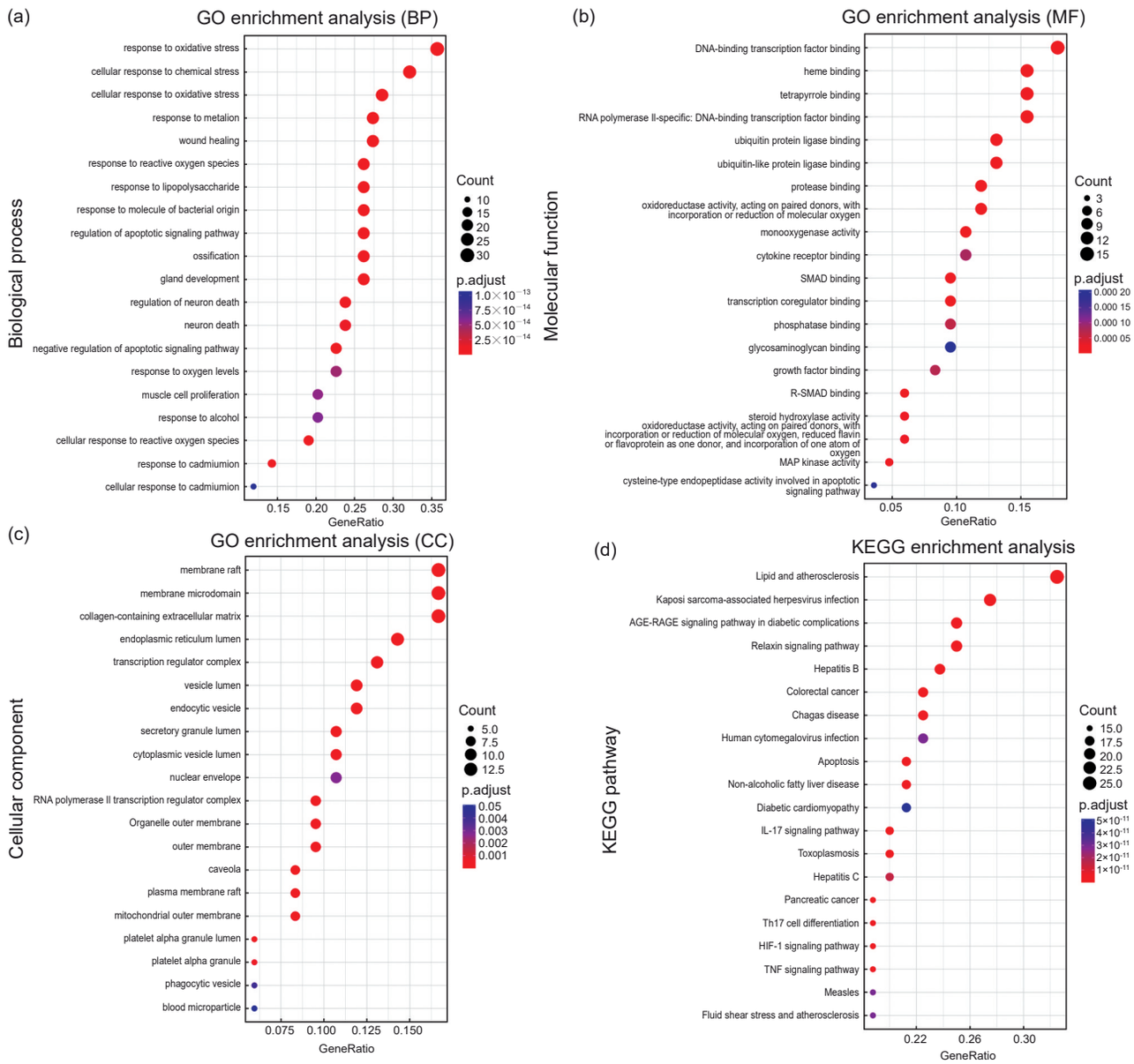


图4 GO和KEGG功能富集分析

(a) GO功能富集分析(生物过程); (b) GO功能富集分析(分子功能); (c) GO功能富集分析(细胞组分); (d) KEGG通路富集分析

Fig. 4 GO and KEGG functional enrichment analysis

(a) GO functional enrichment analysis (biological process); (b) GO functional enrichment analysis (molecular function); (c) GO functional enrichment analysis (cellular component); (d) KEGG pathway enrichment analysis

于0通常表示配体与受体可自发结合,而更低的结合能往往对应更强的结合稳定性。上述靶点在炎症与氧化应激通路中均处于关键地位,也是介导顺铂神经毒性的核心分子[43-44],因此,选择IL-6、TNF和HIF1A与川芎嗪进行分子对接,可直接从结构层面反映川芎嗪通过干预炎症与氧化应激通路发挥神经保护作用的潜力。具体来说,对于IL-6受体,川芎嗪与残基Glu-172、Asn-99和Asp-79形成范德华相互作用力,与残基Ser-176、Lys-66之间形成氢键,与残基Phe-173、Met-67、Arg-101和Phe-74形成π-烷基相互作用(图5(a))。对于TNF受体,川芎嗪与残基Pro-100、Gln-102、Ser-99、Trp-114、Glu-116和Ser-99形成范德华相互作用力,与残基Arg-98形成氢键,与残基Glu-116形成π-阴离子相互作用(图5(b))。对于

HIF1A 受体,川芎嗪与残基 Thr-202、Gly-93、Gln-195 和 Glu-199 形成范德华相互作用力,与残基 Arg-60 形成π-阳离子相互作用,与残基 Leu-168 和 Leu-198 形成π-烷基相互作用(图 5(c))。

2.5 CCK-8 实验结果

首先,我们评估了顺铂对 HA1800 细胞活力的影响。结果表明,顺铂以剂量依赖的方式降低 HA1800 细胞的活力。处理 48 h 后,10 μg/mL 的顺铂杀死大约 50% 的 HA1800 细胞,IC_{50} 为

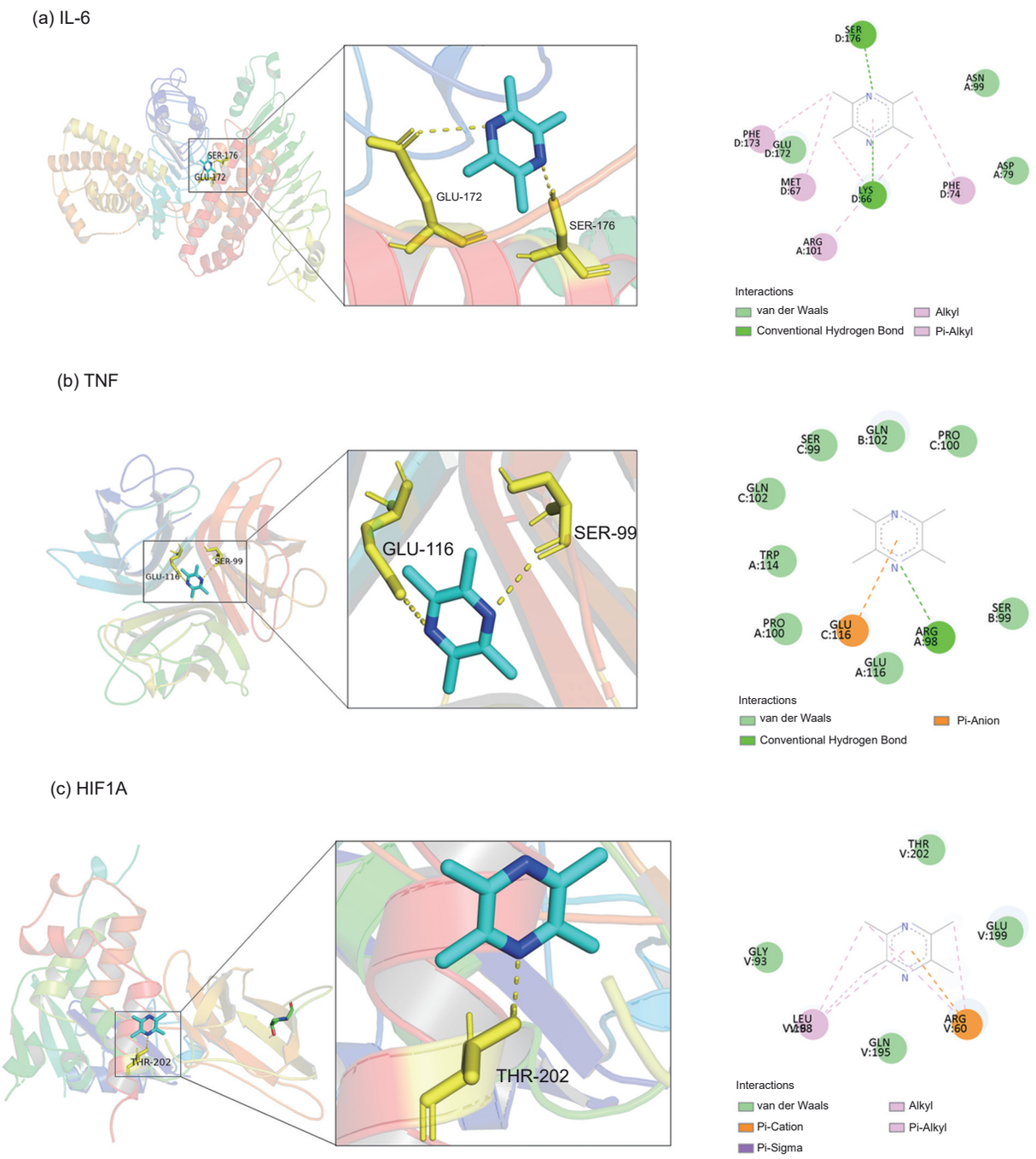


图 5 川芎嗪与核心靶点的对接模式和相互作用

注:浅绿色代表范德华相互作用力;绿色代表氢键;粉色代表π-烷基相互作用;橙色代表π-阴离子相互作用。

Fig. 5 Docking mode and interaction between ligustrazine and core targets

Note: Pale green represents van der Waals; Green represents conventional hydrogen bond; Pink represents pi-alkyl; Orange represents pi-anion.

9.57 μg/mL(图6(a))。基于这一结果,我们选择10 μg/mL顺铂作为后续实验中构建神经毒性模型的浓度。接下来我们评估了川芎嗪对顺铂处理的HA1800细胞存活率的影响,如图6(b)所示,川芎嗪在100 μmol/L~1 000 μmol/L的浓度范围内极大地增加了顺铂处理后HA1800细胞的存活力($P<0.001$),其中,400 μmol/L和800 μmol/L川芎嗪的效果更明显,最终选择400 μmol/L浓度的川芎嗪进行后续实验,以验证川芎嗪保护顺铂诱导的HA1800细胞损伤的机制。

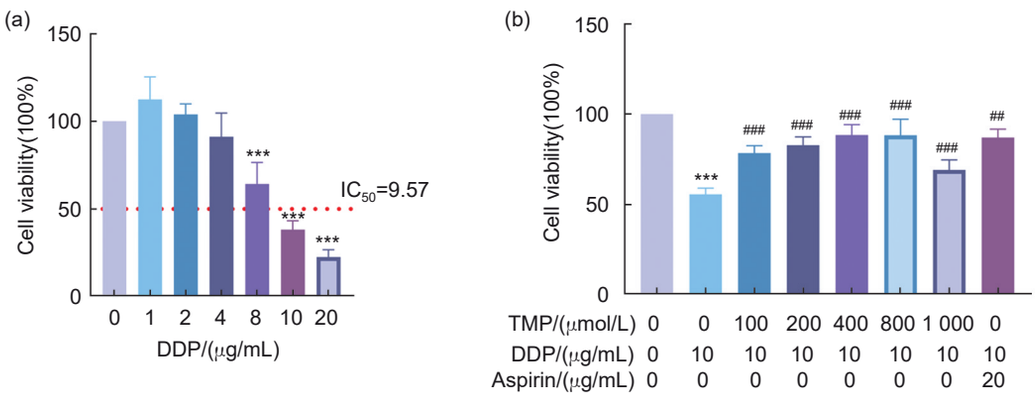


图6 CCK-8检测TMP对顺铂诱导的HA1800细胞毒性的保护作用

(a)DDP对HA1800细胞的剂量依赖性细胞毒性;(b)TMP对顺铂处理的HA1800细胞的保护作用。结果以均数±标准差($n=6$)表示。(与对照组相比,$^{***}P<0.001$;与DDP组相比,$^{\#\#}P<0.01$,$^{\#\#\#}P<0.001$)。

Fig. 6 Protective Effect of TMP on DDP-Treated HA1800 Cells

(a) Dose-dependent cytotoxicity of DDP on HA1800 cells; (b) Protective effect of TMP on cisplatin-treated HA1800 cells. Results were presented as Mean ± SD ($n=6$). ($^{***}P<0.001$ vs. control group; $^{\#\#}P<0.01$,$^{\#\#\#}P<0.001$ vs. DDP group).

2.6 逆转录定量聚合酶链式反应结果

与对照组相比,用顺铂处理的HA1800细胞中TNFα、IL-6和IL-17的mRNA表达水平显著升高($P<0.001$),川芎嗪显著下调顺铂诱导的HA1800细胞中炎症相关基因的表达($P<0.001$)(图7(a)—图7(c))。结果表明川芎嗪有效地抑制了顺铂诱导的炎症因子的表达,从而减轻了神经毒性中的炎症反应。

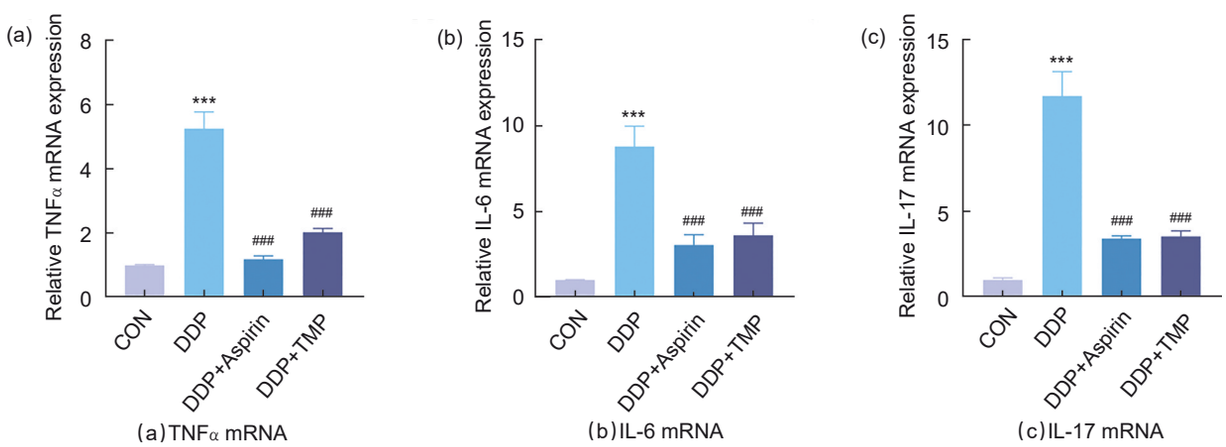


图7 TMP对顺铂诱导的HA1800细胞mRNA表达的影响

注:与对照组相比,$^{***}P<0.001$;与DDP组相比,$^{\#\#\#}P<0.001$。

Fig. 7 Effects of TMP administration on mRNA expression levels in HA1800 cells induced by cisplatin

Note: $^{***}P<0.001$ vs. control group; $^{\#\#\#}P<0.001$ vs. DDP group.

2.7 酶联免疫吸附试验结果

ELISA试验结果表明,与对照组相比,用顺铂处理的HA1800细胞中TNFα、IL-17和HIF1A的含量显著增加($P<0.001$),川芎嗪显著抑制了顺铂诱导的HA1800细胞中炎症和氧化应激相关因子的分泌($P<0.01$,

$P<0.001$)(图8(a)—图8(c))。结果表明川芎嗪能够有效地减少顺铂诱导的炎症和氧化因子的产生,从而发挥抗炎抗氧化的作用。

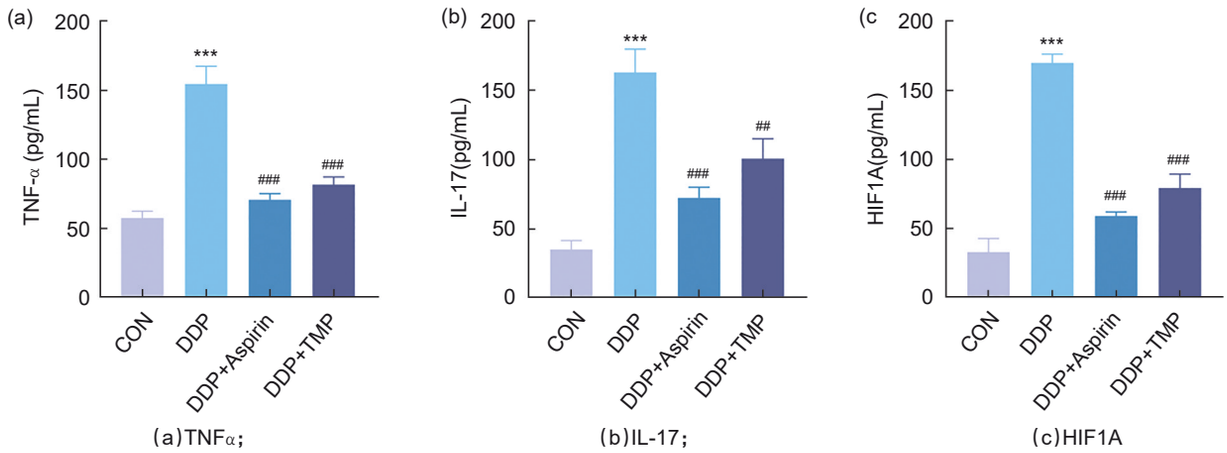


图8 TMP对顺铂诱导的HA1800细胞中炎症因子水平的影响

注:与对照组相比,$^{***}P<0.001$;与DDP组相比,$^{\#\#}P<0.01$,$^{\#\#\#}P<0.001$。

Fig. 8 Effects of TMP on the levels of inflammatory factor in HA1800 cells induced by cisplatin

Note: $^{***}P<0.001$ vs. control group; $^{\#\#}P<0.01$, $^{\#\#\#}P<0.001$ vs. DDP group.

3 分析与讨论

顺铂是多种实体瘤的主要治疗方法,包括肺癌、膀胱癌、睾丸癌和卵巢癌以及乳腺癌等[45]。然而,由于其不良反应明显,治疗常被提前终止,其中一个常见且棘手的剂量限制性副作用就是神经毒性[46]。顺铂的使用会显著影响机体的周围神经系统,导致神经细胞的应激和炎症损伤[47],因此,开发一种新的能够早期介入、预防疼痛发生的治疗方法,具有迫切的临床需求与重要意义。近年来,中医药的优势被逐渐挖掘并用于各个领域的治疗,尤其是其他治疗副作用较大时,中药活性成分因其多靶点的作用特点,可以独立呈现与特定疾病相关的"成分-靶点"的治疗方式,同时因其系统性和整体性还可对机体整体进行调节,实现协同治疗。

研究已经证实,作为中药川芎的活性单体,川芎嗪在心脑血管领域具有良好的抗血小板聚集、改善微循环以及抗炎抗氧化的作用。川芎嗪可减弱DRG中TRPA1的活性,通过抑制炎症来减轻慢性静脉疾病引起的疼痛与痛觉敏感[48],还可抑制Txnip/Trx/NF-κB通路显著缓解环磷酰胺诱导的肝毒性,改善肝脏结构和功能[49]。多项研究已证明川芎嗪对顺铂诱导的耳肾毒性具有抑制作用,同时可保护神经系统:Michel等[50]报道了川芎嗪能通过抑制HMGB1/TLR4/NF-κB、激活Nrf2和PPAR-γ信号通路和抗炎抗氧化作用来预防顺铂诱导的肾毒性;Guan等[51]分析听觉细胞基因表达谱说明川芎嗪的耳保护作用可能通过激活Wnt和IGF1信号传导以及抑制FoxO信号传导来实现;Du等[52]建立了视网膜I/R损伤模型,利用TUNEL染色、蛋白免疫印迹等方法,证明川芎嗪通过激活PI3K/Akt/mTOR通路对视网膜缺血再灌注损伤的视网膜神经节细胞具有显著的保护作用;Zhao等[53]在大鼠模型中亦证实了川芎嗪对Bax/Bcl-2和caspase-3通路具有抑制作用,从而减轻神经元细胞凋亡。Liu等[54]研究表明川芎嗪在改善神经退行性疾病的临床症状方面也取得了有前景的效果。一项关于接受心肺旁路手术(CPB)患者的研究显示,治疗中加入盐酸川芎嗪对血管内皮有保护作用,并降低患者炎症反应的过度激活[55]。川芎嗪外用也能够起到保护细胞的作用,在临床护理中涂抹于皮肤有助于治疗压疮[56]。因此,川芎嗪具有多种药理特性和生理功能,是一种极具潜力的有研究价值的药物,进一步探索其在顺铂诱导神经毒性中的保护作用具有重要意义。

本研究运用网络药理学和分子对接技术探究川芎嗪在顺铂诱导的神经毒性中的潜在靶点和作用机制,预测性筛选出川芎嗪93个靶点,将川芎嗪靶点与11 123个顺铂靶点和23 673个神经毒性相关靶点取交集,得出84个共有关键靶点,其中位于蛋白质-蛋白质相互作用网络中心的核心靶点有TNF、IL-6和HIF1A等。GO和KEGG富集分析显示,川芎嗪对神经毒性的影响主要集中在IL-17、TNF和HIF1A信号通路。TNF是炎症反应中的核心细胞因子[57]。TNF可参与发热反应、免疫反应、炎症介质产生、细胞凋亡及组织重塑等生理和病理过程,表明TNF在免疫应答和炎症调节中的核心作用[58-59]。在炎症反应初级阶段,TNF是最早分泌的炎症因子,主要由单核细胞和巨噬细胞产生[60],可以通过降低TNF水平,发挥抗炎作用,从而减少脑出血后的神经炎症反应[61],还可以通过抑制促炎细胞因子的释放和调节TNF信号通路的激活,减轻周围神经病变[62]。IL-6是先天和适应性免疫中的一种多效性细胞因子,是与炎症疾病相关因子中最突出的[63],在哮喘小鼠模型中,通过降低IL-6的水平来调节炎症通路,从而缓解小鼠气道炎症来表现肺部保护作用[64]。IL-17作为一种常见且具有多种生物学功能的促炎细胞因子,能在感染和自身免疫性疾病期间驱动炎症级联反应,以及增强对各种病原体的保护,常见于宿主免疫防御、组织修复、炎症性疾病发病机制和癌症进展等重要过程[65]。IL-17在慢性神经性疼痛的发展中具有特殊的意义,下调IL-17的分泌能有效改善慢性神经性疼痛[66]。HIF1A作为细胞应对缺氧环境的核心转录因子,同样在多种疾病中扮演着重要角色。Liu等[67]研究提到成熟神经元组成的类器官中HIF1A显著富集,从而诱导神经元损伤,在神经损伤相关疾病中可能成为有前景的治疗靶点。此外,HIF1A作为激活NF-κB的重要调节因子,还可促进下游炎症因子释放,包括IL-6、TNF和IL-4等[68]。综合来看,三者不仅可以分别调节“炎症-氧化应激”网络,还可发挥紧密协同作用:一方面,TNF作为炎症反应的上游启动因子,能够促进下游IL-6的分泌;另一方面,顺铂诱导细胞损伤会伴随缺氧发生,激活HIF1A,进一步放大IL-6和TNF介导的炎症反应。因此,我们将Degree值较高的IL-6和TNF以及与氧化应激相关性高的HIF1A进行分子对接3D和2D可视化,结果显示,川芎嗪以范德瓦尔斯力、氢键、π-烷基、π-阴离子和π-阳离子相互作用与关键靶点良好地结合。

为验证网络药理学预测的结果,我们建立了顺铂诱导神经毒性的体外模型,川芎嗪作干预药物,选择已知的抗炎抗氧化的药物阿司匹林作为阳性对照。通过ELISA和RT-qPCR实验验证,川芎嗪显著下调了顺铂诱导的HA1800细胞中炎症相关基因(TNFα、IL-6)的表达,并抑制了IL-17和HIF1A信号通路,从而减少了顺铂诱导的神经毒性中这些炎症细胞因子的产生。这些结果支持了以往相关研究的结论,表明生物碱类化合物具有保护神经的作用[69-71]。

综上所述,川芎嗪具有多靶点预防神经毒性的潜力,能够显著抑制顺铂诱导的神经细胞氧化应激和炎症反应,作用机制涉及调控TNFα、IL-6等炎症因子和HIF1A的表达,从而影响“炎症-氧化”相关通路。尽管本研究初步预测和证实了川芎嗪的神经保护作用,但仍存在一定的局限性。首先,目前仅利用体外实验进行验证,缺乏体内实验的进一步验证,后续应通过动物模型全面评价其神经保护效应。其次,研究探讨了部分炎症和氧化指标,对于川芎嗪的抗炎抗氧化作用仍需更系统全面的深入解析,未来可以聚焦于多角度、多层次探索川芎嗪改善顺铂诱导神经毒性的完整机制。

4 结论

本研究综合运用网络药理学、分子对接和体外实验,系统阐释了川芎嗪通过多靶点、多通路缓解顺铂神经毒性的机制。川芎嗪可通过抑制TNFα、IL-6和HIF1A等炎症和氧化应激靶点的表达,调控IL-17和HIF1A等信号通路,发挥改善顺铂诱导的神经毒性的作用,后续可深入探究川芎嗪对体内病理生理微环境下神经细胞的影响,以期将川芎嗪开发为有效的缓解顺铂神经毒性的候选药物。

参考文献:

[1] Ye Y X, Shi X N, Yu Z H, *et al*. Advances in Activatable Small-molecule Fluorescent Probes for Recognizing Cisplatin and Related Biomolecules During Cisplatin Treatment[J]. *Trac Trends Anal Chem*, 2025, **185**: 118189. DOI:10.1016/j.trac.2025.118189.

[2] Li X, Wang Z, Oakley G G, *et al*. Targeting Aurora a to Overcome Cisplatin Resistance in Head and Neck Cancer [J]. *J Dent Res*, 2025, **104**(5): 531−540. DOI: 10.1177/00220345241309624.

[3] Mostafa F, Mantawy E M, Said R S, *et al*. Captopril Attenuates Oxidative Stress and Neuroinflammation Implicated in Cisplatin-induced Cognitive Deficits in Rats[J]. *Psychopharmacology*, 2025, **242**(3): 563−578. DOI: 10.1007/s00213-024-06706-6.

[4] Hamdan D I, Salah S, Hassan W H B, *et al*. Anticancer and Neuroprotective Activities of Ethyl Acetate Fractions from *Morus* Macroura Miq. Plant Organs with Ultraperformance Liquid Chromatography-electrospray Ionization-tandem Mass Spectrometry Profiling[J]. *ACS Omega*, 2022, **7**(18): 16013−16027. DOI: 10.1021/acsomega.2c01148.

[5] De Maar J S, Zandvliet M M J M, Veraa S, *et al*. Ultrasound and Microbubbles Mediated Bleomycin Delivery in Feline Oral Squamous Cell Carcinoma-an in Vivo Veterinary Study[J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(4): 1166. DOI: 10.3390/pharmaceutics15041166.

[6] Gupta P, Makkar T K, Goel L, *et al*. Role of Inflammation and Oxidative Stress in Chemotherapy-induced Neurotoxicity[J]. *Immunol Res*, 2022, **70**(6): 725−741. DOI: 10.1007/s12026-022-09307-7.

[7] Leo M, Schmitt L I, Küsterarent P, *et al*. Platinum-based Drugs Cause Mitochondrial Dysfunction in Cultured Dorsal Root Ganglion Neurons[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21** (22): 8636. DOI:10.3390/ijms21228636.

[8] Caillaud M, Rakholia Y, Soleo L, *et al*. Paclitaxel-induced Neuroinflammation After Systemic Administration in Male and Female Mice[J]. *J Pain*, 2025, **35**: 105510. DOI:10.1016/j.jpain.2025.105510.

[9] Unver E, Tosun M, Olmez H, *et al*. The Effect of Taxifolin on Cisplatin-induced Pulmonary Damage in Rats: A Biochemical and Histopathological Evaluation[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, **2019**: 3740867. DOI: 10.1155/2019/3740867.

[10] Hou X Y, Shi J X, Zhang J, *et al*. Treatment of Acute Kidney Injury Using a Dual Enzyme Embedded Zeolitic Imidazolate Frameworks Cascade that Catalyzes in Vivo Reactive Oxygen Species Scavenging[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, **9**: 800428. DOI: 10.3389/fbioe.2021.800428.

[11] Calls A, Torres-espin A, Navarro X, *et al*. Cisplatin-induced Peripheral Neuropathy Is Associated with Neuronal Senescence-like Response[J]. *Neuro Oncol*, 2021, **23**(1): 88−99. DOI:10.1093/neuonc/noaa151.

[12] Leo M, Schmitt L I, Kutritz A, *et al*. Cisplatin-induced Activation and Functional Modulation of Satellite Glial Cells Lead to Cytokine-mediated Modulation of Sensory Neuron Excitability[J]. *Exp Neurol*, 2021, **341**: 113695. DOI:10.1016/j.expneurol.2021.113695.

[13] Maj M A, Ma J C, Krukowski K N, *et al*. Inhibition of Mitochondrial P53 Accumulation by PFT- M Prevents Cisplatin-induced Peripheral Neuropathy[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, **10**: 108. DOI:10.3389/fnmol.2017.00108.

[14] Jiang Y F, Liu Y C, Wang M, *et al*. SiRNA-based Carrier-free System for Synergistic Chemo/Chemodynamic/RNAi Therapy of Drug-resistant Tumors[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(1): 361−372. DOI: 10.1021/acsami.1c20898.

[15] Mahmod I I, Ismail I S, Alitheen N B, *et al*. NMR and LCMS Analytical Platforms Exhibited the Nephroprotective Effect of *Clinacanthus* Nutans in Cisplatin-induced Nephrotoxicity in the in Vitro Condition[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, **20**(1): 320. DOI: 10.1186/s12906-020-03067-3.

[16] Martínez-martel I, Pol O. A Novel Therapy for Cisplatin-induced Allodynia and Dysfunctional and Emotional Impairments in Male and Female Mice[J]. *Antioxidants*, 2023, **12**(12): 2063. DOI: 10.3390/antiox12122063.

[17] Aw N M, Yeo S J, Wylde V, *et al*. Impact of Pain Sensitisation on the Quality of Life of Patients with Knee Osteoarthritis[J]. *RMD Open*, 2022, **8**(1): e001938. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001938.

[18] Du J Y, Yi M, Xi D N, *et al*. Satellite Glial Cells Drive the Transition from Acute to Chronic Pain in a Rat Model of Hyperalgesic Priming[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, **16**: 1089162. DOI:10.3389/fnmol.2023.1089162.

[19] Chen S M, Liao Z J, Zheng T T, *et al*. Protective Effect of Ligustrazine on Oxidative Stress and Apoptosis Following Testicular Torsion in Rats[J]. *Sci Rep*, 2023, **13** (1): 20395. DOI:10.1038/s41598-023-47210-9.

[20] Jiang G S, Xin R, Yuan W D, *et al*. Ligustrazine Ameliorates Acute Kidney Injury Through Downregulation of NOD2-Mediated Inflammation[J]. *Int J Mol Med*, 2020, **45** (3): 731−742. DOI:10.3892/ijmm.2020.4464.

[21] Chen Y, Xing Z W, Chen J R, *et al*. SIRT1 Activation by

Ligustrazine Ameliorates Migraine *via* the Paracrine Interaction of Microglia and Neurons[J]. *Phytomedicine*, 2024, **135**: 156069. DOI:10.1016/j.phymed.2024.156069.

[22] Bukhari S N A, Yogesh R. An Overview of Tetramethylpyrazine (Ligustrazine) and Its Derivatives as Potent Anti-alzheimer's Disease Agents[J]. *Lett Drug Des Discov*, 2022, **19**(7): 565−578. DOI: 10.2174/1570180819666220405232333.

[23] Mu Q C, Yao K, Syeda M Z, *et al*. Ligustrazine Nanoparticle Hitchhiking on Neutrophils for Enhanced Therapy of Cerebral Ischemia-reperfusion Injury[J]. *Adv Sci*, 2023, **10**(19): 2301348. DOI:10.1002/advs.202301348.

[24] Dhaliwal J, Dhaliwal N, Akhtar A, *et al*. Tetramethylpyrazine Attenuates Cognitive Impairment *via* Suppressing Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Apoptosis in Type 2 Diabetic Rats[J]. *Neurochem Res*, 2022, **47**(8): 2431−2444. DOI:10.1007/s11064-022-03640-x.

[25] Chang C Y, Wu C C, Pan P H, *et al*. Tetramethylpyrazine Alleviates Mitochondrial Abnormality in Models of Cerebral Ischemia and Oxygen/Glucose Deprivation Reoxygenation[J]. *Exp Neurol*, 2023, **367**: 114468. DOI:10.1016/j.expneurol.2023.114468.

[26] Gong X Z, Duan Y R, Zheng J L, *et al*. Tetramethylpyrazine Prevents Contrast-induced Nephropathy *via* Modulating Tubular Cell Mitophagy and Suppressing Mitochondrial Fragmentation, CCL2/CCR2-mediated Inflammation, and Intestinal Injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, **2019**(1): 7096912. DOI: 10.1155/2019/7096912.

[27] Han Y, Li W T, Duan H, *et al*. Ligustrazine Hydrochloride Prevents Ferroptosis by Activating the NRF2 Signaling Pathway in a High-altitude Cerebral Edema Rat Model[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(3): 1110. DOI: 10.3390/ijms26031110.

[28] Guan S Y, Jiang R C, Wang X D, *et al*. Ligustrazine Alleviates Blood-Brain Barrier Damage by Downregulating Expression of miR-297c-5p[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, **31**(5): e70367. DOI:10.1111/cns.70367.

[29] Deng Z Y, Wang M J, Fan Y H, *et al*. Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection Combined with Mecobalamin for Treating Diabetic Peripheral Neuropathy: A Protocol for Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Medicine*, 2021, **100**(3): e24103. DOI: 10.1097/MD.0000000000024103.

[30] Li X, Liu Z Q, Liao J, *et al*. Network Pharmacology Approaches for Research of Traditional Chinese Medicines [J]. *Chin J Nat Med*, 2023, **21**(5): 323−332. DOI: 10.1016/S1875-5364(23)60429-7.

[31] Wang Y, Xu T F, Chen X Y, *et al*. Network Pharmacology and Molecular Docking Approach to Investigate the Mechanism of a Chinese Herbal Formulation Yougui Pills Against Steroid-related Osteonecrosis of the Femoral Head[J]. *Arab J Chem*, 2024, **17**(3): 105609. DOI:10.1016/j.arabjc.2024.105609.

[32] Kim S, Chen J, Cheng T J, *et al*. PubChem 2025 Update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, **53**(D1): D1516−D1525. DOI:10.1093/nar/gkae1059.

[33] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: Updated Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, **47**(W1): W357−W364. DOI: 10.1093/nar/gkz382.

[34] Davis A P, Wiegers T C, Sciaky D, *et al*. Comparative Toxicogenomics Database's 20th Anniversary: Update 2025[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, **53**(D1): D1328−D1334. DOI:10.1093/nar/gkae883.

[35] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, *et al*. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses[J]. *Curr Protoc Bioinform*, 2016, **54**(1): 1.30.1−1.30.33. DOI:10.1002/cpbi.5.

[36] Amberger J S, Hamosh A. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): A Knowledgebase of Human Genes and Genetic Phenotypes[J]. *Curr Protoc Bioinform*, 2017, **58**(1): 1.2.1−1.2.12. DOI:10.1002/cpbi.27.

[37] Li J F, Miao B B, Wang S X, *et al*. Hiplot: A Comprehensive and Easy-to-use Web Service for Boosting Publication-ready Biomedical Data Visualization[J]. *Brief Bioinform*, 2022, **23**(4): bbac261. DOI: 10.1093/bib/bbac261.

[38] Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, *et al*. The STRING Database in 2023: Protein-protein Association Networks and Functional Enrichment Analyses for any Sequenced Genome of Interest[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, **51**(D1): D638−D646. DOI:10.1093/nar/gkac1000.

[39] Berman H M. The Protein Data Bank[J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, **28**(1): 235−242. DOI:10.1093/nar/28.1.235.

[40] You M M, Wang K L, Pan Y M, *et al*. Combined Royal Jelly 10-hydroxydecanoic Acid and Aspirin Has a Synergistic Effect Against Memory Deficit and Neuroinflammation[J]. *Food Funct*, 2022, **13**(4): 2336−2353. DOI: 10.1039/d1fo02397g.

[41] Wei X X, Tang X Q. Platelets: A New Therapeutic Target for Neurological Diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2025, **112**: 102874. DOI:10.1016/j.arr.2025.102874.

[42] Talabieke S, Yang X J, Yang J F, *et al*. Arachidonic Acid Synergizes with Aspirin Preventing Myocardial Ischaemia-

Reperfusion Injury and Mitigates Bleeding Risk[J]. *Cardiovasc Res*, 2025, **121**(5): 775−787. DOI: 10.1093/cvr/cvae254.

[43] Mohamed D S, Shehata O, Labib M M, *et al*. Integrated in Vivo and in Silico Evaluation of Sweet Basil Oil as a Protective Agent Against Cisplatin-induced Neurotoxicity in Mice[J]. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*, 2023, **12**(1): 65. DOI:10.1186/s43088-023-00401-9.

[44] Dos Santos N A G, Ferreira R S, Dos Santos A C. Overview of Cisplatin-induced Neurotoxicity and Ototoxicity, and the Protective Agents[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, **136**: 111079. DOI:10.1016/j.fct.2019.111079.

[45] Chang K F, Lai H C, Lee S C, *et al*. The Effects of Patchouli Alcohol and Combination with Cisplatin on Proliferation, Apoptosis and Migration in B16F10 Melanoma Cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, **27**(10): 1423−1435. DOI:10.1111/jcmm.17745.

[46] Winardi D, Chu P Y, Chen G Y, *et al*. Novel Aurora a Kinase Inhibitor Fangchinoline Enhances Cisplatin-DNA Adducts and Cisplatin Therapeutic Efficacy in OVCAR-3 Ovarian Cancer Cells-derived Xenograft Model[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(3): 1868. DOI: 10.3390/ijms23031868.

[47] Shim H S, Bae C, Wang J G, *et al*. Peripheral and Central Oxidative Stress in Chemotherapy-induced Neuropathic Pain[J]. *Mol Pain*, 2019, **15**: 1744806919840098. DOI: 10.1177/1744806919840098.

[48] Yu M, Ye F, Ma C, *et al*. Ligustrazine Mitigates Chronic Venous Disease-induced Pain Hyperalgesia through Desensitization of Inflammation-associated TRPA1 Activity in DRG[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, **298**: 115667. DOI:10.1016/j.jep.2022.115667.

[49] Ma X F, Ruan Q L, Ji X T, *et al*. Ligustrazine Alleviates Cyclophosphamide-induced Hepatotoxicity *via* the Inhibition of Txnip/Trx/NF-κB Pathway[J]. *Life Sci*, 2021, **274**: 119331. DOI:10.1016/j.lfs.2021.119331.

[50] Michel H E, Menze E T. Tetramethylpyrazine Guards Against Cisplatin-induced Nephrotoxicity in Rats through Inhibiting HMGB1/TLR4/NF-κB and Activating Nrf2 and PPAR-γ Signaling Pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, **857**: 172422. DOI:10.1016/j.ejphar.2019.172422.

[51] Guan G F, He X, Chen J J, *et al*. Identifying the Mechanisms Underlying the Protective Effect of Tetramethylpyrazine Against Cisplatin-Induced in Vitro Ototoxicity in HEI-OC1 Auditory Cells Using Gene Expression Profiling[J]. *Mol Med Rep*, 2020, **22**(6): 5053−5068. DOI:10.3892/mmr.2020.11631.

[52] Du H Y, Wang R, Li J L, *et al*. Ligustrazine Induces Viability, Suppresses Apoptosis and Autophagy of Retinal Ganglion Cells with Ischemia/Reperfusion Injury through the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, **12**(1): 507−515. DOI: 10.1080/21655979.2021.1880060.

[53] Zhao T F, Fu Y X, Sun H, *et al*. Ligustrazine Suppresses Neuron Apoptosis *via* the Ba_x/Bcl-2 and Caspase-3 Pathway in PC12 Cells and in Rats with Vascular Dementia[J]. *IUBMB Life*, 2018, **70**(1): 60−70. DOI: 10.1002/iub.1704.

[54] Liu X L, Shang H F, Wei Q Q, *et al*. Tetramethylpyrazine Nitrone in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2025, **8**(2): e2461055. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.61055.

[55] 陈益君, 黄长顺, 王峰, 等. 盐酸川芎嗪对体外循环风湿性心脏病单瓣膜置换术患者凝血、炎性反应的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, **34**(5): 531−535. DOI:10.7661/CJIM.2014.05.0531.
Chen Y J, Huang C S, Wang F, *et al*. Effect of Ligustrazine Hydrochloride on Coagulation Reaction and Inflammation Reaction in Single Valve Replacement Patients with Rheumatic Heart Disease Undergoing Cardiopulmonary Bypass[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2014, **34**(5): 531−535. DOI:10.7661/CJIM.2014.05.0531.

[56] Niu J Z, Han L, Gong F. Therapeutic Effect of External Application of Ligustrazine Combined with Holistic Nursing on Pressure Sores[J]. *Med Sci Monit*, 2016, **22**: 2871−2877. DOI:10.12659/msm.897032.

[57] Van Loo G, Bertrand M J M. Death by TNF: A Road to Inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, **23**(5): 289−303. DOI:10.1038/s41577-022-00792-3.

[58] Al-qubaisi M S, Al-abboodi A S, Alhassan F H, *et al*. Preparation, Characterization, in Vitro Drug Release and Anti-inflammatory of Thymoquinone-loaded Chitosan Nanocomposite[J]. *Saudi Pharm J*, 2022, **30**(4): 347−358. DOI:10.1016/j.jsps.2022.02.002.

[59] Nicolas-espinosa J, Yepes-molina L, Carvajal M. Bioactive Peptides from Broccoli Stems Strongly Enhance Regenerative Keratinocytes by Stimulating Controlled Proliferation[J]. *Pharm Biol*, 2022, **60**(1): 235−246. DOI: 10.1080/13880209.2021.2009522.

[60] Fan Y J, Ding Y, Li Y Q, *et al*. Investigation of the Relationship between Community-acquired Respiratory Distress Syndrome Toxin and the High-mobility Group Box Protein 1-toll-like Receptors-myeloid Differentiation Factor 88 Signaling Pathway in *Mycoplasma* Pneumoniae Pneumonia[J]. *Ital J Pediatr*, 2022, **48**(1): 64. DOI:10.1186/s13052-022-01254-1.

[61] Lei P, Li Z Y, Hua Q W, *et al*. Ursolic Acid Alleviates Neuroinflammation after Intracerebral Hemorrhage by Mediating Microglial Pyroptosis *via* the NF-κB/NLRP3/GSDMD Pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(19): 14771. DOI:10.3390/ijms241914771.

[62] Tian L L, Yang M Q, Tu S J, *et al*. Xiaoke Bitong Capsule Alleviates Inflammatory Impairment *via* Inhibition of the TNF Signaling Pathway to Against Diabetic Peripheral Neuropathy[J]. *Phytomedicine*, 2024, **132**: 155867. DOI:10.1016/j.phymed.2024.155867.

[63] Zhu H T, Liu X Q, Ding Y, *et al*. IL-6 Coaxes Cellular Dedifferentiation as a Pro-regenerative Intermediate that Contributes to Pericardial ADSC-induced Cardiac Repair[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, **13**(1): 44. DOI: 10.1186/s13287-021-02675-1.

[64] Jie X L, Luo Z R, Yu J, *et al*. Pi-pa-run-fei-tang Alleviates Lung Injury by Modulating IL-6/JAK2/STAT3/IL-17 and PI3K/AKT/NF-κB Signaling Pathway and Balancing Th17 and Treg in Murine Model of OVA-induced Asthma[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, **317**: 116719. DOI:10.1016/j.jep.2023.116719.

[65] Huangfu L J, Li R Y, Huang Y M, *et al*. The IL-17 Family in Diseases: From Bench to Bedside[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 402. DOI: 10.1038/s41392-023-01620-3.

[66] Pang J, Xin P F, Kong Y, *et al*. Resolvin D2 Reduces Chronic Neuropathic Pain and Bone Cancer Pain *via* Spinal Inhibition of IL-17 Secretion, CXCL1 Release and Astrocyte Activation in Mice[J]. *Brain Sci*, 2023, **13**(1): 152. DOI:10.3390/brainsci13010152.

[67] Liu X Z, Wang J, Shen K P, *et al*. P53/HIF-1α Regulates Neuronal Aging and Autophagy in Spinal Cord Ischemia/Reperfusion Injury[J]. *Mech Ageing Dev*, 2024, **222**: 112000. DOI:10.1016/j.mad.2024.112000.

[68] Zhou W, Hou Y P, Yu T, *et al*. Submersion and Hypoxia Inhibit Alveolar Epithelial Na^+ Transport Through ERK/NF-κB Signaling Pathway[J]. *Respir Res*, 2023, **24**(1): 117. DOI:10.1186/s12931-023-02428-z.

[69] Anjum A, Yazid M D, Fauzi Daud M, *et al*. Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(20): 7533. DOI:10.3390/ijms21207533.

[70] Zhao T, Zhang X F, Cui X X, *et al*. Oridonin Exerts Anticonvulsant Profile and Neuroprotective Activity in Epileptic Mice by Inhibiting NLRP3-mediated Pyroptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, **134**: 112247. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112247.

[71] Sun J, Zeng Q H, Wu Z M, *et al*. Berberine Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation and Proinflammatory Macrophage M1 Polarization to Accelerate Peripheral Nerve Regeneration[J]. *Neurotherapeutics*, 2024, **21**(4): e00347. DOI:10.1016/j.neurot.2024.e00347.