

基于网络药理学及分子对接和基因芯片验证右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤的作用机制

伍海军, 钱朝智, 陈先忠, 王盛, 杨华*

贵州中医药大学第一附属医院, 神经外科, 贵州 贵阳 550001

摘要: **目的** 基于生物信息学分析右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤的作用机制, 结合分子对接和基因表达综合库 (GEO) 芯片验证明确核心基因。 **方法** 采用 PubChem 和 GeneCards 筛选右美托咪定和脑缺血再灌注损伤交集靶点, 建立蛋白相互作用 (PPI) 网络确定 Hub 基因, 进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 最终采用分子对接和 GEO 芯片数据验证 Hub 基因。 **结果** 右美托咪定和脑缺血再灌注损伤有 43 个交集靶点, PPI 筛选得到 41 个节点和 103 条边的拓扑网络, Hub 基因为 5-羟色胺受体 2A (*HTR2A*)、阿片受体 mu 1 (*OPRM1*)、多巴胺受体 D2 (*DRD2*)、溶质载体家族 6 成员 4 (*SLC6A4*)、谷氨酸代谢型受体 5 (*GRM5*)、细胞色素 P450 家族 2 亚家族 C 成员 19 (*CYP2C19*)、溶质载体家族 6 成员 3 (*SLC6A3*)、核受体亚家族 3C 组成员 1 (*NR3C1*)、糖原合成酶激酶 3 β (*GSK3 β*)。GO 和 KEGG 分析显示右美托咪定干预脑缺血再灌注损伤涉及 254 种生物学功能和 58 条信号通路。分子对接验证 Hub 基因均具有良好的亲和力, GSE23160 芯片验证预测 *DRD2*、*GSK3 β* 和 *NR3C1* 具有差异性 ($P < 0.05$)。 **结论** 基于网络药理学及分子对接和基因芯片验证了右美托咪定通过多靶点、多生物学功能、多通路干预脑缺血再灌注损伤, 并验证 *DRD2*、*GSK3 β* 、*NR3C1* 可能是核心基因, 预测关键诊断基因和潜在治疗基因, 为进一步研究奠定坚实基础。

关键词: 右美托咪定; 脑缺血再灌注损伤; 核心基因; 多巴胺受体 D2; 糖原合成酶激酶 3 β ; 核受体亚家族 3C 组成员 1

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)08-1961-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.08.004

Verification of the mechanism of action of dexmedetomidine in treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury based on network pharmacology, molecular docking, and gene chip analysis

WU Haijun, QIAN Chaozhi, CHEN Xianzhong, WANG Sheng, YANG Hua

Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

Abstract: Objective To analyze the mechanism of dexmedetomidine in treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury based on bioinformatics, and to identify the hub genes by molecular docking and gene expression omnibus (GEO) chip verification. **Methods** PubChem and GeneCards were used to screen the intersection targets of dexmedetomidine and cerebral ischemia-reperfusion injury, establish a PPI network to determine hub genes, and perform GO and KEGG enrichment analysis. Finally, the Hub genes were verified by molecular docking and GEO chip data. **Results** There were 43 intersection targets between dexmedetomidine and cerebral ischemia-reperfusion injury. PPI screening obtained a topological network with 41 nodes and 103 edges, and the Hub genes were *HTR2A*, *OPRM1*, *DRD2*, *SLC6A4*, *GRM5*, *CYP2C19*, *SLC6A3*, *NR3C1*, and *GSK3 β* . GO and KEGG analysis showed that dexmedetomidine intervention of cerebral ischemia-reperfusion injury involved 254 biological functions and 58 signaling pathways. Molecular docking verified that the hub genes had good affinity, and GSE23160 chip verified that *DRD2*, *GSK3 β* , and *NR3C1* were different ($P < 0.05$). **Conclusions** Based on network pharmacology, molecular docking, and gene chip, this study found that dexmedetomidine intervention of cerebral ischemia-reperfusion injury through multi-targets, multi-biological functions and multi-pathways, verified that *DRD2*, *GSK3 β* , and *NR3C1* may be the hub genes, predicted key diagnostic genes and potential therapeutic genes, and laid a solid foundation for further research.

Key words: dexmedetomidine; cerebral ischemia-reperfusion injury; Hub gene; *DRD2*; *GSK3 β* ; *NR3C1*

收稿日期: 2024-04-03

基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金资助项目 (gzwjkj2020-1-110)

作者简介: 伍海军, 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向为脑血管疾病基础与临床研究。E-mail: 18885010751@139.com

*通信作者: 杨华, 男, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为脑卒中早期康复治疗。E-mail: 490732192@qq.com

脑缺血是各种中枢神经系统疾病的主要诱因,其临床发病率和死亡率逐年升高,缺血发生后需要及时再进行灌注治疗^[1]。目前,药物溶栓、机械取栓等是临床行之有效的办法,然而血流快速恢复引起的再灌注往往会引发脑缺血再灌注损伤^[2]。脑缺血再灌注损伤受到氧化应激、细胞凋亡和炎症反应等一系列病理生理损伤,加重缺血性损伤,对患者大脑及其他重要器官造成不可逆伤害^[3]。因此,寻找脑缺血再灌注损伤积极有效的治疗办法是临床医生面临的巨大挑战。

右美托咪定作为一种选择性 α_2 -肾上腺素受体激动剂,有抗焦虑、抗交感神经麻痹和镇痛作用^[4]。有研究表明,右美托咪定能够降低炎症反应,降低心脏复跳时间及房颤发生率,改善脑缺血再灌注损伤损伤,但是具体机制不明^[5]。基于右美托咪定具有抗炎、抗凋亡作用,本研究推测脑缺血再灌注损伤时右美托咪定可能提供脑保护作用,改善患者神经功能。网络药理学是利用广泛的生物体和实验条件的数据,进行数据检索、分析和可视化的一系列技术手段。在精准医疗的大环境下,生物信息学技术飞速发展^[6],本研究利用网络药理学技术,对“右美托咪定-脑缺血再灌注损伤-靶点-通路”之间互作进行网络分析,探索其潜在的分子机制和相关通路,并对关键(Hub)基因进行分子对接和 GEO 芯片数据验证,为临床脑缺血再灌注损伤治疗提供理论基础。

1 方法

1.1 药物及疾病靶点的预测及交集靶点的获取

从 PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库中检索右美托咪定(CAS: 113775-47-6)的 SDF 二维结构式,再通过 SwissTargetPrediction(<https://www.swisstargetprediction.ch/>)数据库预测右美托咪定的相关靶点。通过 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)数据库,以关键词为“cerebral ischemia reperfusion”进行检索,在删除重复靶基因后,建立脑缺血再灌注损伤疾病的靶点数据库。将右美托咪定与脑缺血再灌注损伤的作用靶点进行比对取交集,交集基因被确定为右美托咪定抗脑缺血再灌注损伤的靶点。

1.2 右美托咪定对脑缺血再灌注损伤作用靶点预测及蛋白互作网络的构建

STRING 数据库(<https://string-db.org/>)是 1 个搜索已知蛋白质之间和预测蛋白质之间的相互作用

的数据库,本研究使用 STRING 创建右美托咪定与脑缺血再灌注损伤相互交集的蛋白相互作用(PPI)网络。

1.3 右美托咪定抗脑缺血再灌注损伤的 Hub 基因筛选

基于右美托咪定和脑缺血再灌注损伤的 PPI 网络,采用 Cytoscape 3.8.2 软件构建可视化网络图,挖掘相互作用关系。以插件 CytoHubba 的 10 种算法(MCC、DMNC、MNC、Degree、EPC、BottleNeck、Closeness、Radiality、Betweenness、Stress)评估该网络,将在这 10 项计算方法中排名均在前 10 位且出现次数>5 次的基因认定为 Hub 基因。

1.4 右美托咪定抗脑缺血再灌注损伤富集分析

基因本体(GO)包括生物过程(BP)分子功能(MF)和细胞成分(CC)等,可用于分析潜在的生物分子机制。京都基因与基因组百科全书(KEGG)可用于确定生物功能和候选靶标。通过微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)对药物和疾病交集靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路注释及结果可视化,分析交集靶点的生物学功能以及参与的生物学通路。

1.5 分子对接验证

使用 ChemBio 3D Ultra v.14.0 软件将右美托咪定的 SDF 二维结构进行最小自由能结构优化。右美托咪定抗脑缺血再灌注损伤的 Hub 蛋白质靶标(受体)以 PDB 格式从 RCSB 网站(<http://www.rcsb.org/>)下载,并使用 PyMOL v.2.6.0 将原共晶配体和水分子从受体上去除。对接前,根据 MGLTools v.1.5.6 的制备模块制备受体和配体,在 AutoDock Tool v.1.5.7 软件中打开并设置对接活动口袋,创建脚本文件,并使用 AutoDock Vina 进行分子对接。若亲和力 ≤ 0 kcal/mol(1 cal=4.2 J)表示配体和受体能自发结合,而亲和力较低则表示配体和受体能更有力地结合。PyMOL v.2.6.0 和 Ligplot⁺分析了结合模式、结合亲和力和关键相互作用^[7]。

1.6 GEO 芯片对 Hub 基因的验证

在 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)搜索“ischemic reperfusion”,在数据库下载矩阵与平台数据文件。根据平台文件信息,确定探针名称与基因名称的对应关系,将探针矩阵转化为基因矩阵再进行矫正。采用 R 语言中“limma”安装包,在矫正后的基因矩阵中,验证右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤的 Hub 基因。

2 结果

2.1 右美托咪定与脑缺血再灌注损伤交集靶点

通过 SwissTargetPrediction 数据库 (probability>0) 获得右美托咪定 96 个靶点, 通过 Gene Cards 数据库 (relevance score>1) 收集到脑缺血再灌注损伤相关靶点 1 687 个, 交集基因 43 个, 见图 1。

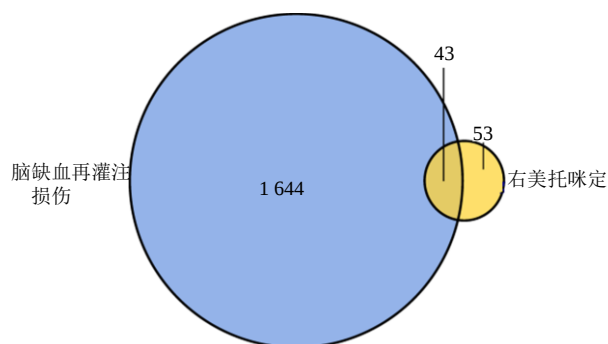


图 1 右美托咪定抗脑缺血再灌注损伤作用的交集靶点
Fig. 1 Intersection targets of dexmedetomidine against cerebral ischemic reperfusion injury

2.2 右美托咪定与脑缺血再灌注损伤交集靶点的 PPI 网络

利用 STRING 得到交集靶点的 PPI 网络见图 2A, 通过 Cytoscape v.3.8.2 进行可视化 (图 2B), 得到包含 41 个节点和 103 条边的拓扑网络。

2.3 右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤的 Hub 基因

Cytohubba 对交集靶点的评分见表 1, 评分大于 5 的 Hub 基因有 5-羟色胺受体 2A (HTR2A)、阿片受体 mu 1 (OPRM1)、多巴胺受体 D2 (DRD2)、溶质载体家族 6 成员 4 (SLC6A4)、谷氨酸代谢型受体 5 (GRM5)、细胞色素 P450 家族 2 亚家族 C 成员 19 (CYP2C19)、溶质载体家族 6 成员 3 (SLC6A3)、核受体亚家族 3C 组成员 1 (NR3C1)、糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)。

2.4 右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤的机制分析

通过 DAVID 工具对右美托咪定和脑缺血再灌

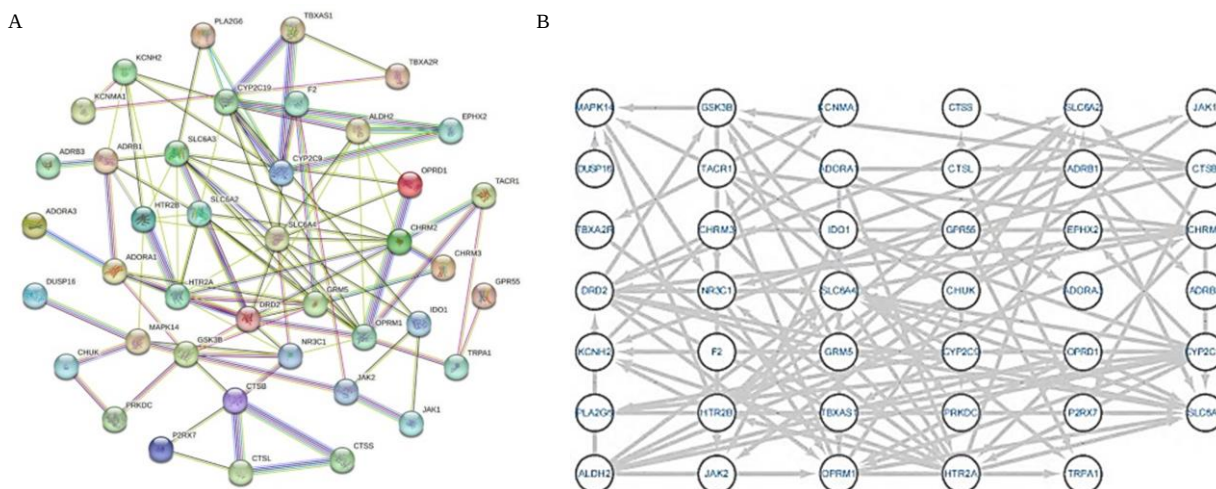


图 2 右美托咪定与脑缺血再灌注损伤交集靶点的 PPI 网络图 (A)、PPI 网络 Cytoscape 可视化图 (B)
Fig. 2 PPI network diagram of intersection target of dexmedetomidine and cerebral ischemic reperfusion injury (A), Cytoscape visualization of the PPI network (B)

注损伤交集蛋白靶基因进行 GO 分析和 KEGG 通路发分析, 见图 3、4。结果表明右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤主要通过的 BP 有 164 种, MF 有 53 种, CC 有 37 种。右美托咪定在治疗脑缺血再灌注损伤的主要生物学功能中, 涉及 BP 有偶联环核苷酸第二信使 (g-protein coupled receptor signaling pathway, coupled to cyclic nucleotide second messenger)、外界刺激性反应 (response to xenobiotic stimulus)、疼痛反应 (sensory perception of pain) 等;

涉及 MF 有 G 蛋白偶联血清素受体活性 (G-protein coupled serotonin receptor activity)、阿片受体活性 (opioid receptor activity) 和 G 蛋白偶联受体活性 (G-protein coupled receptor activity) 等; 涉及 CC 有突触后膜组成部分 (integral component of postsynaptic membrane)、质膜组成部分 (integral component of plasma membrane)、突触前膜组成部分 (integral component of presynaptic membrane) 等。右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤信号通路有 58 条, 主要

表 1 CytoHubba 各项算法 Hub 基因

Table 1 Hub genes of CytoHubba algorithms

基因	MCC	DMNC	MNC	degree	EPC	BottleNeck	接近度	径向中心性	介数中心度	最短路径	评分
HTR2A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
OPRM1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
DRD2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	9
SLC6A4	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
GRM5	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	9
CYP2C19	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9
SLC6A3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	8
NR3C1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	7
GSK3β	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	6
CHRM2	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	5
ALDH2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	5
SLC6A2	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	4
HTR2B	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	3
CTSB	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	3
ADORA1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2
CYP2C9	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
MAPK14	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
OPRD1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
JAK2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
KCNH2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

MCC: 最大节点度中心性, DMNC: 最大邻域分量密度, MNC: 最大邻域分量, EPC: 边缘渗透分量。

MCC: maximal clique centrality, DMNC: density of maximum neighborhood component, MNC: maximum neighborhood component, EPC: edge percolated component.

G-protein coupled receptor signaling pathway, coupled to cyclic nucleotide second

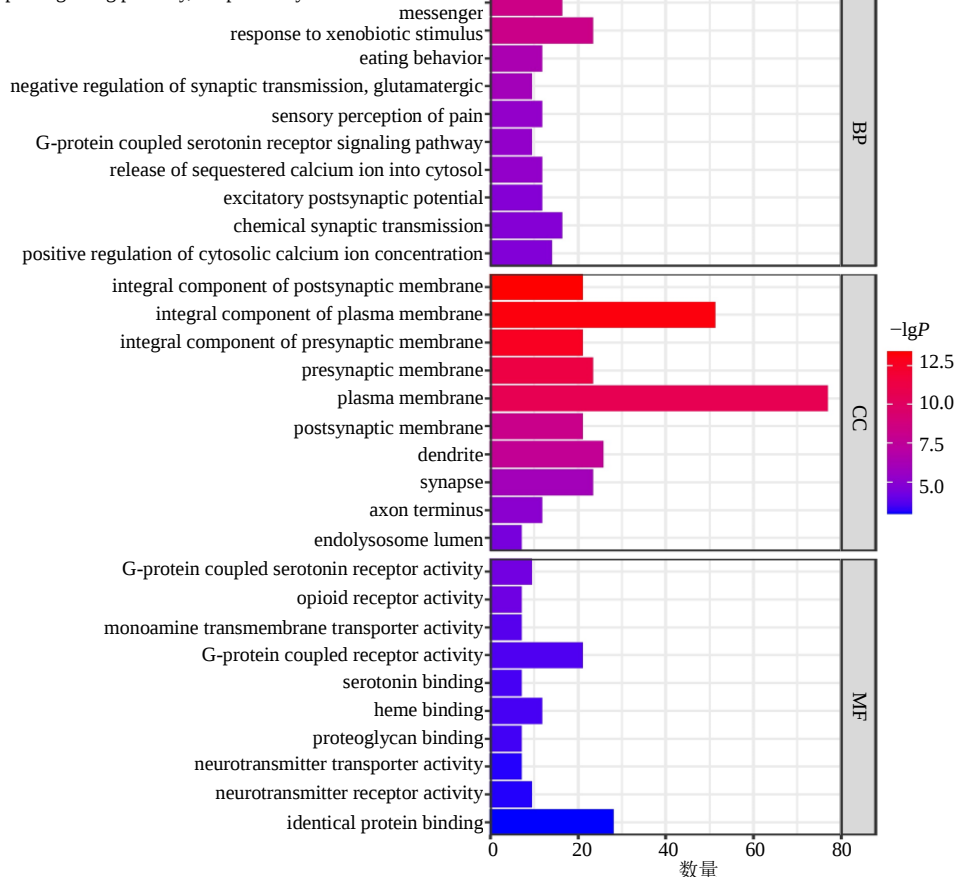


图 3 右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤的 GO 功能富集分析

Fig. 3 GO function analysis of dexmedetomidine in treatment of cerebral ischemic reperfusion injury

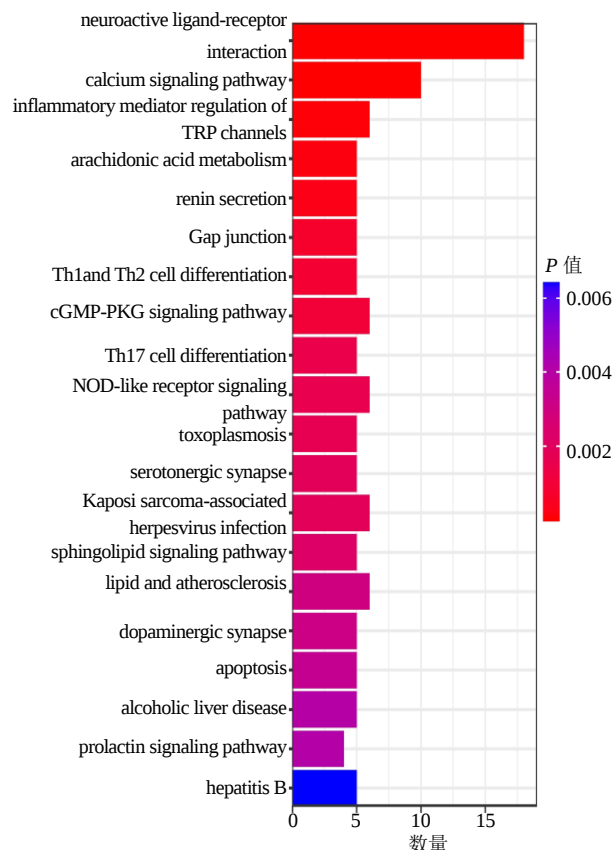


图 4 右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤的 KEGG 通路富集分析

Fig. 4 KEGG pathway analysis of dexmedetomidine in treatment of cerebral ischemic reperfusion injury

在神经活性配体 - 受体相互作用 (neuroactive ligand-receptor interaction)、钙信号通路 (calcium signaling pathway) 和炎症介质对 TRP 通道的调节 (inflammatory mediator regulation of TRP channels)。

2.5 分子对接验证结果

因为在 RCSB (<http://www.rcsb.org/>) 数据库中未见 SLC6A3 的晶体结构, 故未对该蛋白进行分子对接。其余受体配体结合模式、结合亲和力和关键相互作用如图 5 所示。对接结果表明, 右美托咪定与脑缺血再灌注损伤的 Hub 基因受体对接能为 $-7.7 \sim -6.0$ kcal/mol, 而它们亲和力归因于氢键、疏水作用力和氨基酸残基的范德华力, 见表 2。如 HTR2A 通过 1 个氢键与 Tyr370 相互作用, 并与氨基酸残基 Asp155、Ile152、Trp151、Val366、Ser159、Trp336、Phe339、Val156、Phe340 通过疏水作用力接触。但因为不同软件包之间分析的差异, 也出现了分子间作用力的细微差异。总体而言, 右美托咪定与脑缺血再灌注损伤的 Hub 基因对接具有良好的

亲和力。

2.6 GEO 芯片的验证

大脑中动脉阻塞模型是研究脑缺血再灌注损伤的常用动物模型, 可精确控制缺血再灌注时长。本研究选择 GEO 数据库中研究脑缺血再灌注损伤小鼠表达谱变化的芯片集 GSE23160^[8]。该研究对 C57BL/6J 小鼠进行通过腔内大脑中动脉阻塞模型诱导的局灶性缺血 2 h, 然后在再灌注 2、8、24 h 后收集皮质组织进行分析, 分组信息见表 3。对芯片数据矫正后, 将 9 个 Hub 基因在再灌注前后进行差异比较, 绘制热图和小提琴图, 见图 6、7。

结果表明, 与对照组相比, *DRD2*、*GSK3 β* 在缺血再灌注后 24 h 的表达具有显著差异 ($P < 0.05$); 且与缺血再灌注后 2 h 相比, 缺血再灌注后 8 h *GSK3 β* 表达也具有显著差异 ($P < 0.05$)。

3 讨论

脑缺血再灌注损伤是指缺血性脑组织的血液供应恢复时可能发生的继发性脑损伤, 目前临床医学对脑缺血再灌注损伤的诊治有一定的效果, 但是仍然存在较多的问题如再灌注后出血、不良反应等, 且因其发病机制不明, 药物干预机制并不明确^[3]。右美托咪定具有多种生理功能和不断扩大的广谱生物活性, 可能为治疗脑缺血再灌注损伤相关疾病提供一种新的治疗手段^[4]。大量研究表明, 右美托咪定能够通过抑制内质网应激^[9]、阻止细胞焦亡^[10]、抗氧化应激^[11]等功能, 提高细胞活力, 抑制细胞凋亡, 进行脑保护作用。但是目前关于右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤的临床研究较少, 其作用的具体机制需要进一步探索。

本研究通过纳入 GeneCards 中脑缺血再灌注损伤的基因信息, 与右美托咪定进行交集靶点筛选, 进而 PPI 网络分析, 明确 Hub 基因为 *HTR2A*、*OPRM1*、*DRD2*、*SLC6A4*、*GRM5*、*CYP2C19*、*SLC6A3*、*NR3C1*、*GSK3 β* 。GO 富集分析 Hub 基因后发现右美托咪定从多个 BP、CC 以及 MF 共同作用抑制脑缺血再灌注损伤, 核心特点如偶联环核苷酸第二信使、外界刺激性反应、G 蛋白偶联血清素受体活性、阿片受体活性、突触后膜组成部分功能和质膜组成部分功能等。KEGG 富集分析 Hub 基因主要映射在神经活性配体 - 受体相互作用通路、钙信号通路等。有研究表明, 药物能够调节神经活性配体 - 受体相互作用, 改善神经细胞受损情况^[12], 证实了右美托咪定干预脑缺血再灌注损伤机制包含

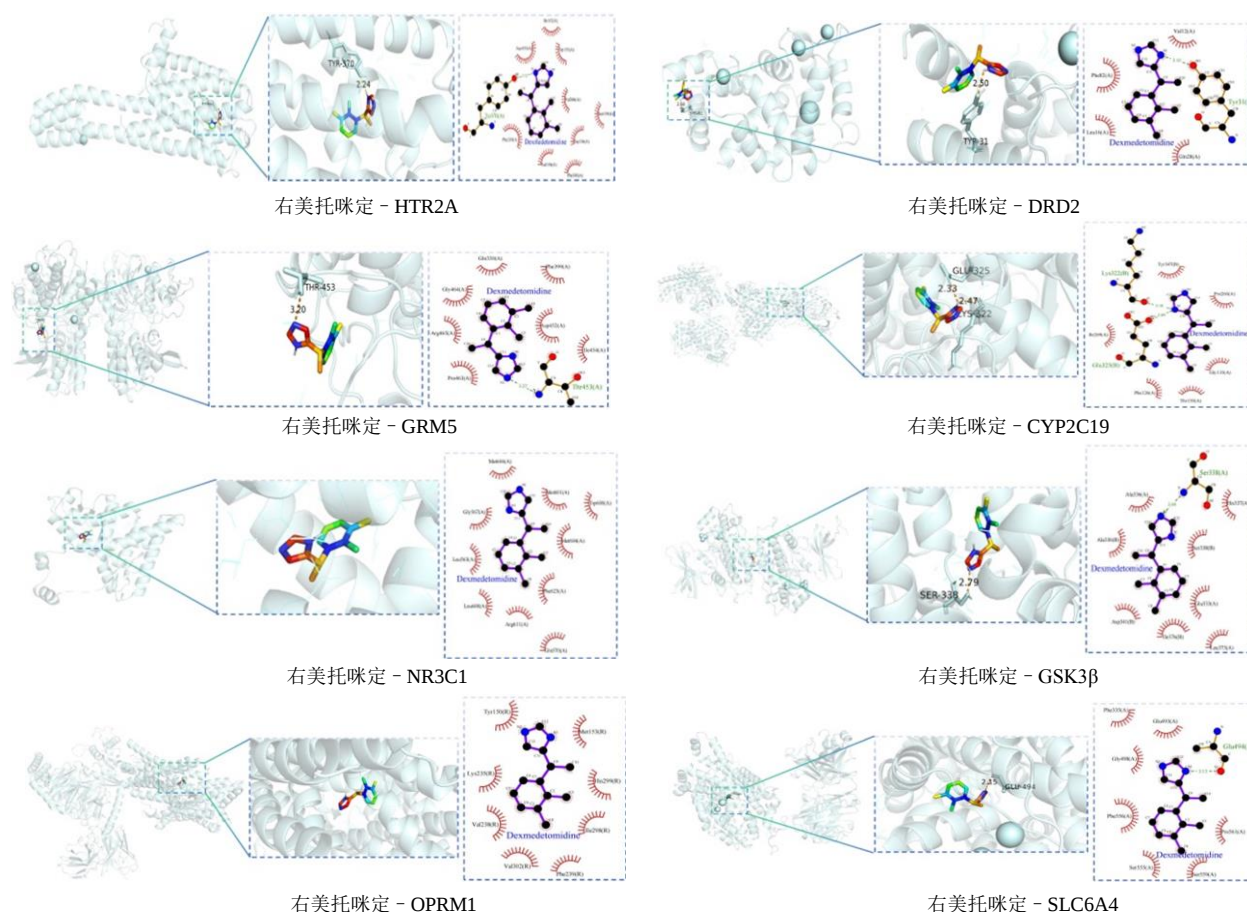


图 5 右美托咪定和脑缺血性再灌注损伤的 Hub 基因的分子结合图
Fig. 5 Molecular binding of dexmedetomidine and Hub gene in ischemic reperfusion injury

表 2 分子对接参数和结果

Table 2 Molecular docking parameters and results

靶点	PDB ID	结合能/(kcal mol ⁻¹)	PyMOL 37	Ligplot
HTR2A	7WC6	-7.2	Tyr370-2.24	Tyr370-3.12
OPRM1	8EF5	-6.9	—	—
DRD2	5AER	-6.7	Tyr31-2.50	Tyr31-3.10
SLC6A4	5I6X	-6.8	Glu494-2.15	Glu494-3.13
GRM5	3LMK	-6.0	Thr453-3.20	Thr453-3.27
CYP2C19	4GQS	-7.7	Glu325-2.33; Lys322-2.47	Glu325-2.89; Lys322-3.18
NR3C1	1NHZ	-6.4	—	—
GSK3β	1GNG	-6.9	Ser338-2.79	Ser338-3.04

多重 BP, 富集在多条与神经活性、钙信号等相关的信号通路, 为下一步的研究指引了具体方向。

为进一步研究右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤的 Hub 基因准确性, 本研究对右美托咪定与脑缺血再灌注损伤的 Hub 基因进行对接验证。验证结果显示, 整体对接显示良好亲和力, 本研究有深入探索价值。GEO 数据库是基因表达数据的公共库, 我们利用 GEO 的微阵列和芯片分析, 引入脑缺血再

灌注损伤小鼠表达谱变化的芯片集 GSE23160 芯片分析数据, 纳入本研究生物信息学技术验证中。结果显示, *DRD2*、*GSK3β*、*NR3C1* 为 Hub 基因中高表达的差异基因。*DRD2* 是人类多巴胺受体, 参与神经相关疾病, 具有预防和治疗这些疾病的靶向药物基因组学潜力, 有研究显示 *DRD2* 激动剂能够减少脑缺血再灌注损伤小鼠脑梗体积, 下调炎症因子, 上调热休克蛋白, 抑制神经炎症进而治疗脑卒中,

表 3 GSE23160 的分组信息

GEO ID	组别
GSM570201	纹状体-对照组 (假手术组) 1
GSM570202	纹状体-对照组 (假手术组) 2
GSM570203	纹状体-对照组 (假手术组) 3
GSM570204	纹状体-对照组 (假手术组) 4
GSM570205	纹状体-再灌注 2 h-1
GSM570206	纹状体-再灌注 2 h-2
GSM570207	纹状体-再灌注 2 h-3
GSM570208	纹状体-再灌注 2 h-4
GSM570209	纹状体-再灌注 8 h-1
GSM570210	纹状体-再灌注 8 h-2
GSM570211	纹状体-再灌注 8 h-3
GSM570212	纹状体-再灌注 8 h-4
GSM570213	纹状体-再灌注 24 h-1
GSM570214	纹状体-再灌注 24 h-2
GSM570215	纹状体-再灌注 24 h-3
GSM570216	纹状体-再灌注 24 h-4

缓解脑缺血再灌注损伤^[13-14]。GSK3 是一种普遍表达的活性丝氨酸 - 苏氨酸激酶, 作用于众多信号蛋白结构蛋白和转录因子, 其中编码 GSK3 β 调节细胞的分化、增殖、存活和凋亡, 与神经类疾病等多种重大疾病相关^[15], Yang 等^[16]认为药物能够通过体内和体外调节炎症和凋亡因子, 调控 GSK3 β 磷酸化, 改善 CIRI 大鼠炎症和脑损伤。NR3C1 在人体内编码糖皮质激素受体, 是糖皮质激素反应元件结合的转录因子, 具有多种调节作用, 参与炎症反应、细胞增殖和靶组织的分化, 有网络拓扑分析研究显示药物能够作用 NR3C1 靶点调节突出传递和细胞代谢, 参与氧化应激和炎症表达, 干预脑损伤^[17]。与本研究一致, DRD2、GSK3 β 、NR3C1 可能为右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤的有效靶点。

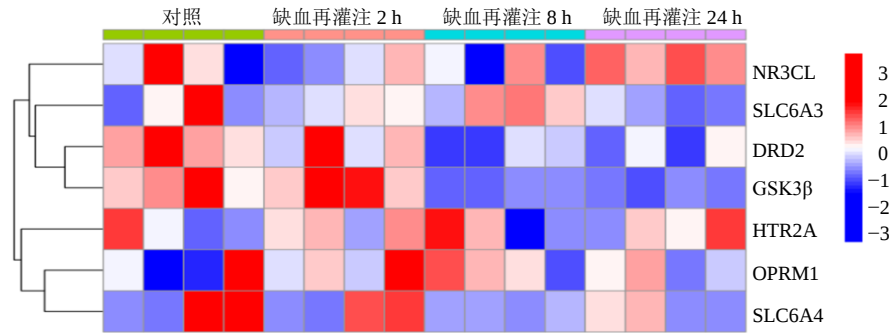
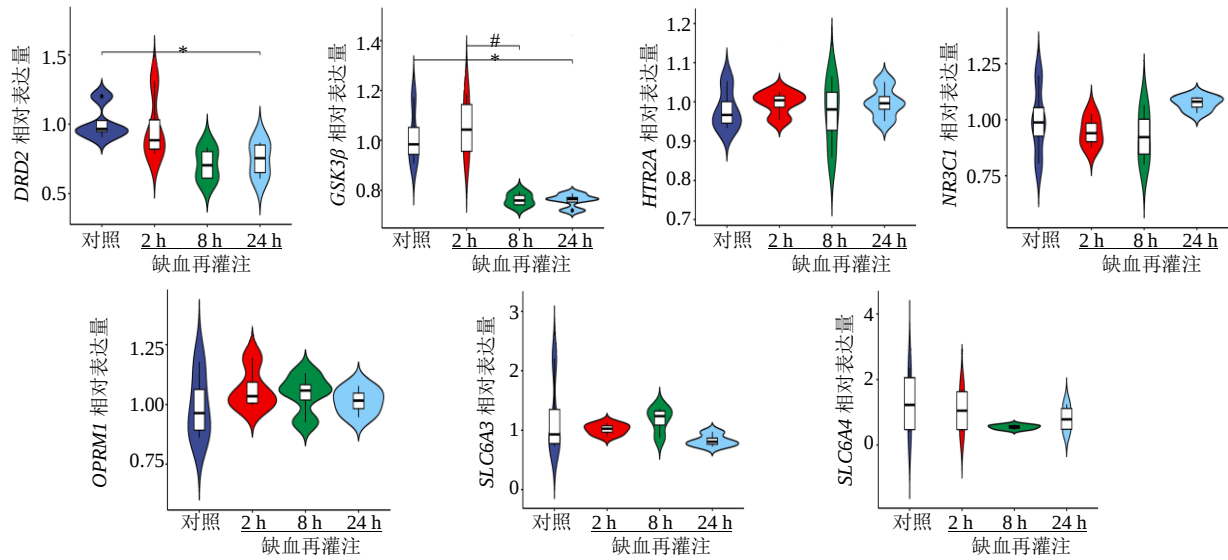


图 6 Hub 基因在 GSE23160 芯片数据中的表达情况

Fig. 6 Expression of Hub gene in GSE23160 chip data



与对照组比较: * $P < 0.05$; 与缺血再灌注 2 h 组比较: # $P < 0.05$ 。
* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs ischemia-reperfusion 2 h group.

图 7 Hub 基因在 GSE23160 芯片数据中表达的小提琴图

Fig. 7 Violin diagram of Hub gene expression in GSE23160 chip data

本研究通过生物信息学探索右美托咪定干预脑缺血再灌注损伤的生物学功能和关键通路, 预测并验证 *DRD2*、*GSK3 β* 和 *NR3C1* 是其关键干预靶基因, 为今后右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤提供理论研究方向, 也为后续的临床大样本、多中心研究提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lee R H C, Lee M H H, Wu C Y C, *et al.* Cerebral ischemia and neuroregeneration [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(3): 373-385.
- [2] Hurford R, Sekhar A, Hughes T A T, *et al.* Diagnosis and management of acute ischaemic stroke [J]. *Pract Neurol*, 2020, 20(4): 304-316.
- [3] Kalogeris T, Baines C P, Krenz M, *et al.* Cell biology of ischemia/reperfusion injury [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2012, 298: 229-317.
- [4] Li J L, Wang K Y, Liu M N, *et al.* Dexmedetomidine alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting autophagy through PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *J Mol Histol*, 2023, 54(3): 173-181.
- [5] 王丽, 刘畅, 申新, 等. 右美托咪定联合丙泊酚对体外循环下心脏瓣膜置换术患者脑缺血再灌注损伤及炎症反应影响 [J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(8): 903-905.
- [6] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [7] Trott Oleg, Olson A J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. *J Comput Chem*, 2010, 31(2): 455-461.
- [8] Chen M J, Wong C H Y, Peng Z F, *et al.* A global transcriptomic view of the multifaceted role of glutathione peroxidase-1 in cerebral ischemic-reperfusion injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(6): 736-748.
- [9] 龙赤荣, 王万初, 吴胜男, 等. 右美托咪定后处理对大鼠脑缺血再灌注损伤及内质网应激的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(13): 1908-1912.
- [10] 赵海峰, 范鸣玥, 陈亮, 等. 盐酸右美托咪定通过抑制细胞焦亡发挥脑缺血再灌注损伤保护作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(10): 744-752.
- [11] 尹顺花, 金辉, 肖志博, 等. 右美托咪定预处理激活 PI3K/mTOR/ULK1 通路发挥抗氧化应激和保护大鼠脑缺血/再灌注损伤的分子机制研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2022, 30(11): 688-693.
- [12] 魏江平, 赵子瑄, 曾静, 等. 基于神经活性配体受体交互作用探讨党参-茯苓配伍改善痴呆小鼠学习记忆能力的作用机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(11): 1514-1524.
- [13] 窦宝凯. *DRD2* 激动剂 7-乙氧基-4-甲基香豆素改善小鼠脑缺血再灌注损伤的机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [14] Noble E P. The *DRD2* gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes [J]. *Pharmacogenomics*, 2000, 1(3): 309-333.
- [15] Lauretti E, Dincer O, Praticò D. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(5): 118664.
- [16] Yang X M, Chen L, Li Y, *et al.* Protective effect of hydroxysaf or yellow A on cerebral ischemia reperfusion-injury by regulating GSK3 β -mediated pathways [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 736: 135258.
- [17] Barreto G E, Gonzalez J, Ramírez D. Network pharmacology and topological analysis on tibolone metabolites and their molecular mechanisms in traumatic brain injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115089.

[责任编辑 高源]