

## 基于网络毒理学和分子对接技术探究乌头碱神经毒性作用机制

谢璇<sup>1,2</sup>, 刘慧<sup>1,2</sup>, 吴湘湘<sup>3</sup>, 刘怀月<sup>3</sup>, 段辛威<sup>1</sup>, 李强<sup>1</sup>, 郑春松<sup>1,4\*</sup>

1. 福建中医药大学 中西医结合研究院, 福建 福州 350122

2. 福建中医药大学 中西医结合学院, 福建 福州 350122

3. 福建中医药大学 药学院, 福建 福州 350122

4. 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室, 福建 福州 350122

**摘要:** **目的** 运用网络毒理学与分子对接技术探究乌头碱引发神经毒性的作用机制。 **方法** 通过 Swiss Target Prediction、PharmMapper 以及 CTD 数据库系统收集乌头碱的潜在作用靶点。利用 CTD、PharmGKB、OMIM 数据库检索神经毒性相关基因靶点, 将乌头碱对应靶点与神经毒性相关靶点取交集, 确定候选靶点。基于 STRING 数据库平台构建候选靶点的蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 并通过 CytoScape 3.9.1 软件进行网络拓扑学分析, 构建核心靶点网络图。通过 Metascape 在线分析平台, 对候选靶点进行基因本体 (GO)、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。采用 PyMOL 分子可视化软件实施分子对接模拟, 对网络毒理学预测结果进行验证。 **结果** 得到乌头碱对应靶点 848 个, 神经毒性相关靶点 1 713 个, 交集靶点为 144 个, 其中核心靶点 20 个, 包括蛋白激酶 B1 (Akt1)、白蛋白 (ALB)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF) 等; GO 富集分析显示乌头碱致神经毒性主要涉及外源物质刺激反应和外源物代谢过程等生物过程, 线粒体膜和突触后部等细胞组分, 以及氧化还原酶活性和转录因子结合等分子功能; KEGG 分析主要富集于糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE)、神经营养因子、催乳素等信号通路。分子对接结果显示乌头碱与排名前 10 位的核心靶点结合能均小于-5.0 kcal/mol, 具有良好的结合能力。 **结论** 乌头碱产生神经毒性具有多靶点、多途径的作用规律, 通过调控 TNF、CASP3、Akt1 等靶点影响 AGE-RAGE、神经营养因子、催乳素等信号通路从而引发神经毒性。 **关键词:** 乌头碱; 神经毒性; 网络毒理学; 分子对接; 作用机制; 蛋白激酶 B1; 白蛋白; 胱天蛋白酶 3; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子

中图分类号: R965; R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)01-0044-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.01.006

## Neurotoxic mechanism of aconitine based on network toxicology and molecular docking technology

XIE Xuan<sup>1,2</sup>, LIU Hui<sup>1,2</sup>, WU Xiangxiang<sup>3</sup>, LIU Huaiyue<sup>3</sup>, DUAN Xinwei<sup>1</sup>, LI Qiang<sup>1</sup>, ZHENG Chunsong<sup>1,4</sup>

1. Academy of Integrative Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

2. College of Integrative Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

3. College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

4. Fujian Key Laboratory of Integrative Medicine on Geriatrics, Fuzhou 350122, China

**Abstract: Objective** To investigate the neurotoxic mechanism induced by aconitine using network toxicology and molecular docking techniques. **Methods** The potential targets of aconitine were systematically collected through the Swiss Target Prediction, PharmMapper, and CTD databases. Neurotoxicity-related gene targets were retrieved using databases such as CTD, PharmGKB, OMIM. The targets of aconitine and neurotoxicity-related targets were intersected to identify candidate targets. A PPI network of candidate targets was constructed based on the STRING database platform, and network topological analysis was performed using CytoScape 3.9.1 software to build a core target network diagram. GO and KEGG enrichment analyses of candidate targets were conducted via the Metascape online analysis platform. Molecular docking simulations were implemented using PyMOL molecular

收稿日期: 2025-11-09

基金项目: 陈可冀中西医结合发展基金项目 (CKJ2023002)

作者简介: 谢璇, 女, 在读硕士, 从事中西医结合骨伤方向研究。E-mail: 1056783464@qq.com

\*通信作者: 郑春松, 男, 博士, 副研究员。E-mail: zhengcs@foxmail.com

visualization software to conduct preliminary verification of the network toxicology prediction results. **Results** A total of 848 potential targets of aconitine and 1 713 targets associated with neurotoxicity were identified, yielding 144 intersecting targets. Among these, 20 core targets were determined, including Akt1, ALB, CASP3, IL-6, TNF, and others. GO enrichment analysis revealed that the neurotoxicity induced by aconitine is primarily involved in biological processes such as the response to xenobiotic stimulus and xenobiotic metabolic process, cellular components including the mitochondrial membrane and postsynapse, and molecular functions like oxidoreductase activity and transcription factor binding. KEGG pathway analysis indicated significant enrichment in signaling pathways related to the AGE-RAGE axis, neurotrophin, and prolactin signaling. Molecular docking results demonstrated that the binding energies between aconitine and the top 10 core targets were all lower than -5.0 kcal/mol, indicating favorable binding affinity. **Conclusion** Aconitine induces neurotoxicity through multi-target and multi-pathway mechanisms, potentially by regulating targets such as TNF, CASP3, and Akt1, thereby affecting signaling pathways including AGE-RAGE, neurotrophin, and prolactin, ultimately leading to neurotoxic effects.

**Key words:** aconitine; neurotoxicity; network toxicology; molecular docking; mechanism of action; Akt1; ALB; CASP3; IL-6; TNF

《金匱要略》中记载,草乌具有祛风散寒、除湿通络、温经止痛的功效,在临床治疗中,常被应用于风湿性关节炎等疾病<sup>[1]</sup>。现代药理学研究发现,乌头碱具有强心、镇痛、抗炎、抗肿瘤以及抗氧化等多种生物活性,在冠心病、心力衰竭、癌症、神经性疼痛及类风湿性关节炎等疾病的治疗领域,具有十分广阔的应用前景<sup>[2-5]</sup>。然而,乌头碱的治疗剂量和毒性剂量相近,如果使用不当,可能会导致严重中毒,出现头晕耳鸣、四肢麻木、呼吸困难、阵发性抽搐等神经毒性症状<sup>[6]</sup>。现代研究表明,乌头碱可增加多巴胺的含量,抑制 HT22 海马神经元细胞的增殖,并通过线粒体介导的凋亡信号通路和死亡受体信号通路诱导 HT22 细胞凋亡<sup>[7]</sup>。另外,乌头碱可诱导 HT22 细胞外氨基酸类神经递质显著增加,导致兴奋性毒性,进而诱导  $\text{Ca}^{2+}$  内流、氧化应激等一系列级联反应,最终通过 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)/B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (Bcl-2) 通路的调控使细胞发生凋亡<sup>[8]</sup>。同时也有研究发现,乌头碱可通过抑制 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)信号通路的传导,诱导 SH-SY5Y 人神经母细胞瘤细胞线粒体能量代谢紊乱<sup>[9]</sup>。

网络毒理学通过构建多层次调控网络,可系统解析潜在致毒分子机制,为揭示疾病发生发展的分子基础提供多维度研究视角,为提升中药使用的安全性及实现合理用药提供了新的技术支持<sup>[10-11]</sup>。分子对接是一种计算机模拟技术,它通过构建小分子配体与靶蛋白的三维结构模型,预测两者间的相互作用模式、特异性结合位点及结合自由能,可为后续实验验证提供理论指导。基于此,本研究运用网络毒理学与分子对接技术,深入探究乌头碱导致神经毒性的作用机制,旨在为后续开发针对乌头碱神

经毒性的拮抗剂提供一定理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 乌头碱靶点的获取

通过 Swiss Target Prediction、PharmMapper、CTD 数据库,分别对乌头碱的作用蛋白靶点展开检索,随后利用 UniProt 数据库对检索到的靶点进行信息校准与整合,去重后得到乌头碱的作用靶点。

### 1.2 神经毒性靶点的获取

以“neurotoxicity”“nerve toxicity”作为检索词,分别在 CTD、PharmGKB、OMIM 数据库进行检索,利用 UniProt 数据库对检索到的靶点进行信息校准与整合,去重后获取神经毒性的相关靶点。

### 1.3 乌头碱与神经毒性共同靶点的获取

采用 Venny 2.1.0 在线分析工具,将乌头碱的作用靶点与神经毒性相关基因靶点进行比对分析,两者取交集,得到乌头碱产生神经毒性的候选靶点,并绘制韦恩图。

### 1.4 乌头碱所致神经毒性靶点 PPI 网络的构建及核心靶点的筛选

将 1.3 项下的交集靶点导入 STRING 11.5 数据库,在“multiple proteins”模式下选择人类(homo sapiens)作为生物种类,设定最小相互作用置信度为“medium confidence (0.400)”,构建乌头碱神经毒性相关的蛋白质相互作用(PPI)网络。将构建的 PPI 网络数据导入 CytoScape 3.9.1 软件,通过 CytoNCA 插件计算各节点的拓扑特征参数,包括介数中心性、接近中心性、度(degree)值、特征向量中心性、局部边连通性、网络中心性。以各参数值均超过对应中位数为筛选标准,确定核心作用靶点,按照 degree 值排名前 10 位的靶点进行可视化。

## 1.5 基因本体 (GO) 与京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 功能富集分析

将筛选得到的乌头碱神经毒性相关靶点导入 Metascape 在线分析平台, 通过提交靶点基因列表并设定物种参数为 homo sapiens, 进行 GO 和 KEGG 富集分析, 设置条件为  $P < 0.05$ 、最小富集值为 1.5, 并对其生物学过程和代谢通路进行可视化作图, 分析乌头碱所致神经毒性参与的信号通路。

## 1.6 乌头碱与神经毒性关键靶点蛋白的分子对接验证

选取 1.4 项下的核心靶点与乌头碱进行分子对接。首先从 PubChem 数据库获取乌头碱的 3D 结构文件, 并以 SDF 格式保存。同时从 PDB 数据库下载对应神经毒性靶点蛋白 3D 结构的 PDB 文件。利用 PyMOL 软件对靶点蛋白进行预处理, 去除结晶水分子及共结晶配体, 随后通过 AutoDock Tools 软件完成蛋白结构的氢原子添加及电荷分配。采用 AutoDock Vina 软件实施分子对接计算, 获取蛋白-配体复合物的结合自由能数据, 通过 PyMOL 软件和 LigPlot 软件对分子对接结果进行可视化分析。

## 2 结果

### 2.1 乌头碱所致神经毒性的靶点预测

共获得乌头碱的靶点 848 个, 神经毒性相关的靶点 1 713 个。为明确乌头碱可能诱导的神经毒性作用靶点, 对上述两组靶点进行了交集分析。采用 Venny 2.1.0 在线分析工具进行数据交叉比对, 最终筛选获得 144 个乌头碱神经毒性相关靶点, 见图 1。

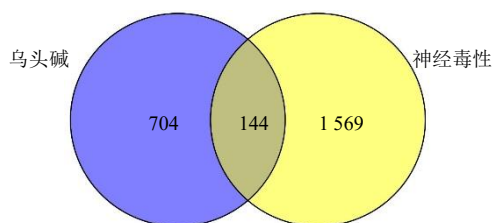


图 1 乌头碱与神经毒性的交集靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram intersecting targets of aconitine and neurotoxicity

### 2.2 乌头碱-神经毒性 PPI 网络的构建

将乌头碱产生神经毒性的 144 个预测靶点导入 STRING 11.5 数据库, 得到的 PPI 网络含有 139 个节点、1 449 条边, 见图 2。进一步进行核心靶点分析, 结果显示乌头碱产生神经毒性作用的核心靶点有蛋白激酶 B1 (Akt1)、白蛋白 (ALB)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因

子 (TNF)、p53 抑癌基因 (TP53)、IL-1 $\beta$ 、促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 3、表皮生长因子受体 (EGFR)、非受体酪氨酸激酶 (SRC)、信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、雌激素受体 1 (ESR1)、原癌基因 MYC (MYC)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、热休克蛋白 90 $\alpha$  (HSP90AA1)、淀粉样前体蛋白 (APP)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPARG)、MAPK8、MAPK14、脑源性神经生长因子 (BDNF), 见图 3。

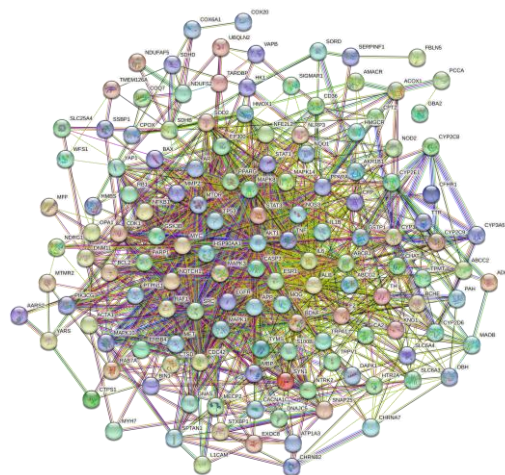


图 2 交集靶点的 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network diagram of the intersection target

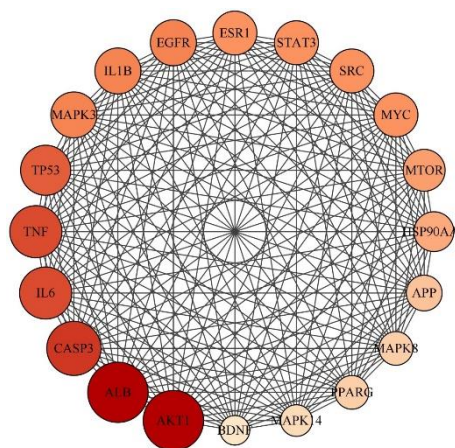


图 3 乌头碱神经毒性核心靶点网络图

Fig. 3 Hub target network in aconitine induced neurotoxicity

### 2.3 GO 分析和 KEGG 富集分析

GO 富集分析共获得 2 027 条显著富集条目, 其中 BP 包含 1 703 条, 主要涉及外源物刺激响应、细胞对外源物刺激的响应、羧酸代谢过程等; CC 包含 107 条, 主要富集于线粒体膜、突触后部、轴突

等; MF 包含 217 条, 主要涉及氧化还原酶活性、单加氧酶活性、转录因子结合等。根据  $P$  值从小到大排序, 各选取富集显著的前 10 条结果进行可视化, 见图 4。

KEGG 通路富集分析共识别出 200 条富集结

果, 根据  $P$  值排序筛选出前 30 条关键信号通路, 其中较为关键的通路有糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE)、神经退行性病变共同信号通路、神经营养因子信号通路、催乳素信号通路等, 见图 5。

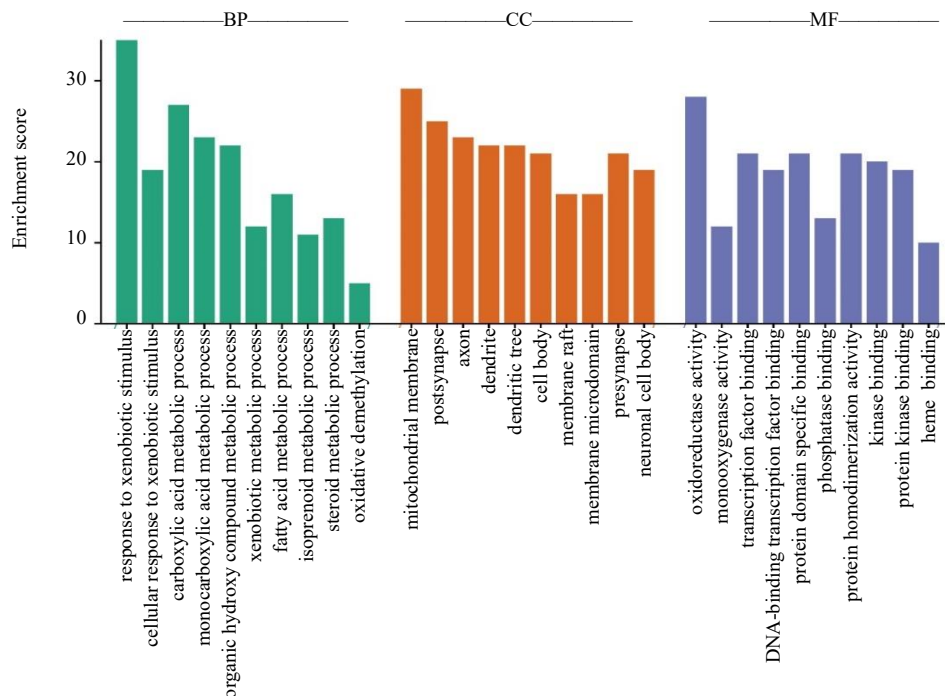


图 4 GO 功能富集分析

Fig. 4 GO functional enrichment analysis

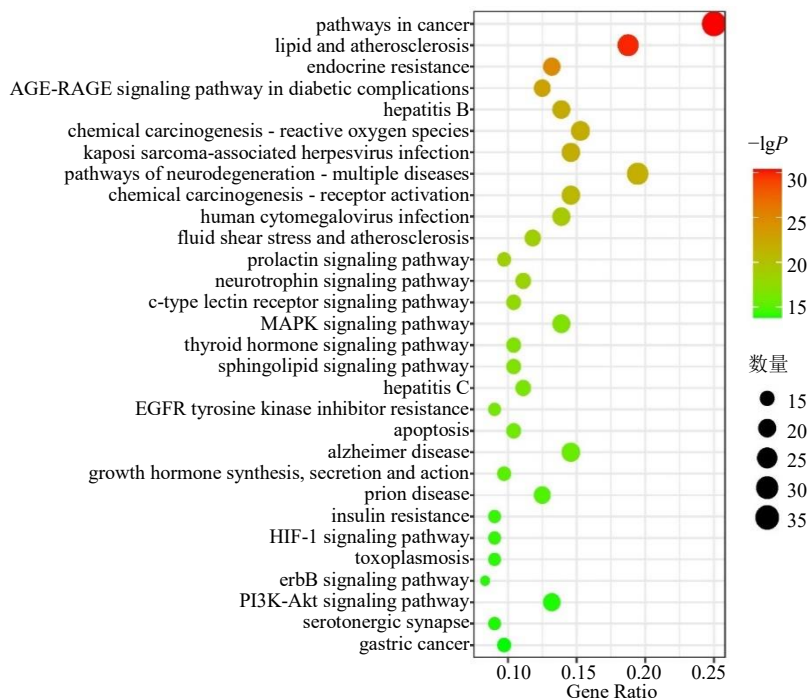


图 5 KEGG 通路富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis

## 2.4 乌头碱与神经毒性靶点蛋白的分子对接

乌头碱与核心靶点的对接结合能见表 1。分子对接结果得到乌头碱与 10 个核心靶点的结合能均 < -5.0 kcal/mol (1 cal=4.2 J)，其中 Akt1、ALB、CASP3、TNF、TP53、MAPK3 结合能 < -7.0 kcal/mol，表明乌头碱与上述靶点具有很好的结合活性。运用 PyMOL、LigPlot 对结果进行可视化作图，见图 6。结果显示，乌头碱通过与 Leu120 的氢键以及与 Gly-121、Tyr-151 和 Tyr-59 等的疏水相互作用稳定结合。

表 1 乌头碱与核心靶点分子对接结合能

Table 1 Binding energy of aconitine to the core target

| molecule |                                   |       |                                   |
|----------|-----------------------------------|-------|-----------------------------------|
| 靶点名称     | 结合能/<br>(kcal·mol <sup>-1</sup> ) | 靶点名称  | 结合能/<br>(kcal·mol <sup>-1</sup> ) |
| Akt1     | -7.9                              | TP53  | -7.9                              |
| ALB      | -7.0                              | MAPK3 | -7.8                              |
| CASP3    | -8.2                              | IL-1β | -6.8                              |
| IL-6     | -6.9                              | EGFR  | -6.9                              |
| TNF      | -8.3                              | SRC   | -5.9                              |

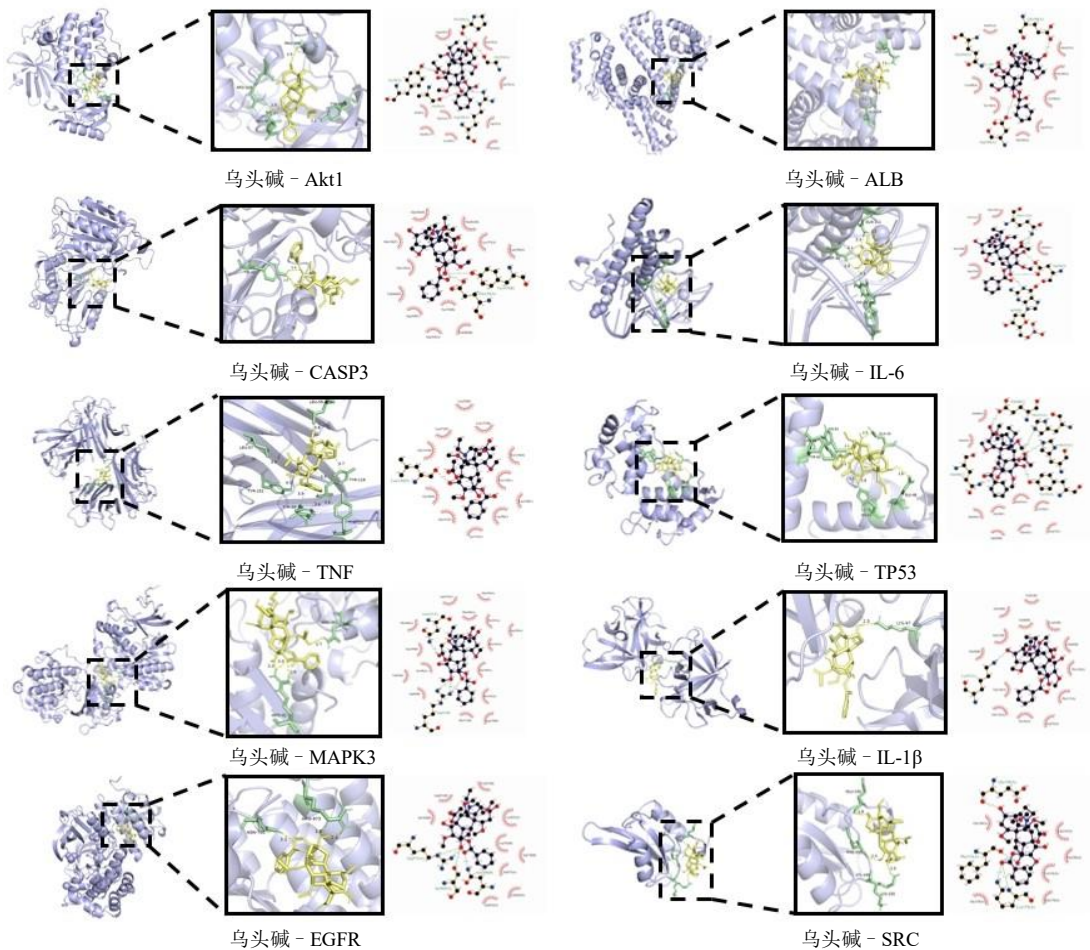


图 6 分子对接模式图

Fig. 6 Molecular docking mode diagram

## 3 讨论

乌头碱的神经毒性是其临床最为常见的毒性作用之一[8, 12]。本研究利用网络毒理学探析乌头碱致神经毒性的作用靶点以及相关生物信息学通路，发现乌头碱共作用于 848 个靶点，其中 144 个靶点与神经毒性相关，取二者交集靶点进行 KEGG 富集分析，得到 200 条信号通路参与乌头碱致神经毒性

的病理过程。

从核心靶点看，乌头碱诱导神经毒性的核心靶点有 Akt1、ALB、CASP3、IL-6、TNF、TP53、MAPK3、IL-1β、EGFR、SRC 等。其中 Akt1、CASP3 和 TP53 是凋亡相关核心靶点。Akt1 在神经系统中发挥重要的神经保护功能，其失活可上调内质网应激，从而诱导神经退行性疾病的神经元细胞凋亡[13]。CASP3

基因在细胞凋亡调控中发挥核心调控作用,是神经元程序性细胞死亡过程中的核心介质,抑制 CASP3 的活化可显著减少谷氨酸诱导的神经元凋亡<sup>[14]</sup>。TP53 作为转录因子,能够调控许多直接参与神经退行性疾病发病机制的基因转录,其功能障碍可能加剧神经元 DNA 修复缺陷,并在氧化应激条件下诱导细胞凋亡<sup>[15]</sup>。TNF、IL-6、IL-1 $\beta$ 、ALB 是炎症相关核心靶点;TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  是神经炎症标志物。有研究证实, TNF 基因的突变与脑型疟疾、感染性休克及阿尔茨海默病的发病风险密切相关<sup>[16]</sup>。IL-6 作为中枢神经系统炎症反应的核心促炎因子,在阿尔茨海默病、帕金森病患者脑组织中表达水平显著上调,其通过激活小胶质细胞引发级联炎症反应,最终导致神经元损伤<sup>[17]</sup>。IL-1 $\beta$  是炎症反应的早期关键驱动因子,有研究表明,降低 IL-1 $\beta$ 、IL6 和 TNF- $\alpha$  水平,可减轻阿尔茨海默病大鼠海马体中的炎症<sup>[18]</sup>。ALB 是一种蛋白质编码基因,具有清除自由基的特性,是一种重要的抗氧化剂<sup>[19]</sup>,有研究报道,其合成化合物 Alb-Trx 可通过缓解 ROS 介导的细胞内信号通路干扰,减少神经元细胞死亡和神经炎症反应<sup>[20]</sup>。MAPK3、EGFR、SRC 是氧化应激与细胞信号通路调控相关靶点。MAPK3 是细胞应激反应,分化和凋亡的关键调节剂,在细胞信号传导中起关键作用<sup>[21]</sup>。有研究显示, MAPK3 磷酸化水平升高可增强神经元中的应激反应,促进细胞凋亡并加速神经损伤<sup>[22]</sup>。EGFR 是调控细胞增殖、存活、迁移的重要蛋白,增强海马体和皮层区域的 EGFR 激酶激活,可能引起神经炎症、神经退行性病变和记忆功能障碍<sup>[23]</sup>。SRC 是一种在中枢神经系统中广泛表达的非受体酪氨酸激酶,可磷酸化 NMDA 和 AMPA 谷氨酸受体亚单位以控制它们的运输和活性<sup>[24]</sup>。此外 SRC 激酶家族介导的 GluA2 亚基磷酸化 (Tyr876) 可控制 AMPA 受体插入或内化,从而调节突触效能的长时程抑制 (LTD) 与增强作用<sup>[25]</sup>。因此,乌头碱作用的神经毒性靶点主要参与细胞凋亡、炎症、神经元存活、突触功能异常等关键过程,从而介导了神经毒性作用。

乌头碱的 GO 分析结果主要涉及外源物刺激响应、线粒体膜、氧化还原酶活性等。线粒体膜的功能障碍是整个神经毒性级联反应中的核心环节,线粒体膜在氧化应激的诱导下产生功能障碍,进而诱导神经元的死亡<sup>[26]</sup>。面对神经毒性引发的氧化应激,细胞内的氧化还原酶系统会启动防御程序,

SOD、GPx、CAT、GR 等氧化还原酶原本可清除 ROS,维持细胞内平衡,但过量 ROS 可使氧化还原酶失活,氧化还原酶系统崩溃,从而引发神经毒性<sup>[27]</sup>。KEGG 通路富集分析结果主要涉及 AGE-RAGE、神经营养因子信号通路、催乳素等通路。乌头碱进入神经元后,与电压门控钠通道结合,使其持续开放,导致 Na<sup>+</sup>内流和神经元过度兴奋。同时,乌头碱可以显著增加中枢神经系统中谷氨酸和天冬氨酸的含量,造成钙超载,进一步导致 ROS 的产生并引发氧化应激<sup>[8]</sup>。AGE/RAGE 通路被认为是各种应激源神经毒性作用的主要介质,可通过促进  $\beta$ -淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 生成并诱发神经炎症反应,加速阿尔茨海默病的病理进程<sup>[28]</sup>。神经生长因子 (如 BDNF、NGF) 通过结合并激活其特异性受体 (主要是 Trk 受体家族) 来发挥作用,如 BDNF/TrkB 信号通路可通过激活 PI3K/Akt 和 MAPK 等下游信号促进神经元生存<sup>[29]</sup>。乌头碱可能通过阻断 BDNF/TrkB 信号通路,从而抑制其下游通路,导致神经元生存信号被抑制。催乳素信号通路可通过减轻氧化应激,并通过抑制 NF- $\kappa$ B 的活性,减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等关键促炎因子的释放,从而发挥有效的抗氧化损伤和神经保护作用<sup>[30]</sup>。

综上所述,本研究综合运用网络毒理学分析与分子对接技术,预测了乌头碱可通过作用 TNF、CASP3、Akt1 等核心靶点,调控 AGE-RAGE、神经退行性病变、神经营养因子等信号通路诱导神经毒性,揭示了乌头碱诱导神经毒性具有多靶点、多通路的作用机制,为后续研究开发其相应拮抗剂,促进临床安全用药提供了理论依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 吴挺超,岳仁宋,何茗菟,等. 基于医案数据挖掘探讨《金匱要略》乌头汤的应用规律 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(4): 614-618.
- [2] Li C Y, Zhou Z, Xu T, *et al.* Aconitum pendulum and Aconitum flavum: A narrative review on traditional uses, phytochemistry, bioactivities and processing methods [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 292: 115216.
- [3] Singhuber J, Zhu M, Prinz S, *et al.* Aconitum in traditional Chinese medicine: A valuable drug or an unpredictable risk? [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 126(1): 18-30.
- [4] 孙英浩,臧双耀,于文慧,等. 乌头属二萜生物碱的药理学与毒理学作用及挑战 [J]. 中国药物警戒, 2025, 22(6): 601-607.
- [5] 欧彦希,李梅,梁文成,等. 圆锥乌头中二萜生物碱类

- 成分及其化学分类学研究 [J]. 中草药, 2024, 55(22): 7591-7600.
- [6] Li L Y, Zhang L M, Liao T T, *et al.* Advances on pharmacology and toxicology of aconitine [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2022, 36(4): 601-611.
- [7] Wang H, Liu Y B, Guo Z Y, *et al.* Aconitine induces cell apoptosis via mitochondria and death receptor signaling pathways in hippocampus cell line [J]. *Res Vet Sci*, 2022, 143: 124-133.
- [8] Zhang Y R, Chen S Y, Fan F F, *et al.* Neurotoxicity mechanism of aconitine in HT22 cells studied by microfluidic chip-mass spectrometry [J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(1): 88-98.
- [9] 杨靛. 乌头碱致 SH-SY5Y 细胞线粒体能量代谢紊乱的作用机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [10] Li X Y, Lin L S, Pang L, *et al.* Application and development trends of network toxicology in the safety assessment of traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 343: 119480.
- [11] 范欣荣, 张乐怡, 罗莎, 等. 基于指纹图谱-网络药理学-多指标定量分析预测树参中的差异活性成分 [J]. 中草药, 2025, 56(6): 2122-2134.
- [12] Li T F, Gong N, Wang Y X. Ester hydrolysis differentially reduces aconitine-induced anti-hypersensitivity and acute neurotoxicity: Involvement of spinal microglial dynorphin expression and implications for aconitum processing [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 367.
- [13] Chung Y P, Yen C C, Tang F C, *et al.* Methylmercury exposure induces ROS/Akt inactivation-triggered endoplasmic reticulum stress-regulated neuronal cell apoptosis [J]. *Toxicology*, 2019, 425: 152245.
- [14] Alavi M S, Fanoudi S, Hosseini A, *et al.* Everolimus attenuates glutamate-induced PC12 cells death [J]. *Int J Neurosci*, 2023, 133(4): 457-466.
- [15] Szybińska A, Leśniak W. P53 dysfunction in neurodegenerative diseases - The cause or effect of pathological changes? [J]. *Aging Dis*, 2017, 8(4): 506-518.
- [16] Almazán J L, Cortes-Flores E, Ramírez-Olvera A, *et al.* TNFR2 contributes to synaptic potentiation failure in hippocampal synapses and memory loss in a familial Alzheimer's disease mouse model [J]. *Brain Behav Immun*, 2025, 129: 521-536.
- [17] Al Ghaliby F A K, Alhasan L. Histopathological study of the neuroprotective effects of *Gum Arabic* and fenchol on neuronal cells in an Alzheimer's disease rat model [J]. *Open Vet J*, 2025, 15(8): 3871-3877.
- [18] Ozpak L. Regulatory role of lncRNA *MEG3* silencing on *PI3K/GSK3β/Tau* pathway in a high-glucose-induced cell model [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(16): 7944.
- [19] Soriani M, Pietraforte D, Minetti M. Antioxidant potential of anaerobic human plasma: Role of serum albumin and thiols as scavengers of carbon radicals [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1994, 312(1): 180-188.
- [20] Sakakibara O, Shimoda M, Yamamoto G, *et al.* Effectiveness of albumin-fused thioredoxin against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity *in vitro* [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9758.
- [21] Sun Z C, Wang Y Q, Pang X Y, *et al.* Mechanisms of polydatin against spinal cord ischemia-reperfusion injury based on network pharmacology, molecular docking and molecular dynamics simulation [J]. *Bioorg Chem*, 2023, 140: 106840.
- [22] Ouyang W H, Zhu C J, Li Y D, *et al.* Assessing the neurotoxic risks of triethyl citrate in daily environmental exposure using network toxicology and molecular docking [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 297: 118225.
- [23] Dhamodharan J, Sekhar G, Muthuraman A. Epidermal growth factor receptor kinase inhibitor ameliorates beta-amyloid oligomer-induced Alzheimer disease in swiss albino mice [J]. *Molecules*, 2022, 27(16): 5182.
- [24] Wang Y, Shi Z C, Zhang Y J, *et al.* Oligomer  $\beta$ -amyloid induces hyperactivation of Ras to impede NMDA receptor-dependent long-term potentiation in hippocampal CA1 of mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 595360.
- [25] Nie L D, Ye W R, Chen S B, *et al.* Src family kinases in the central nervous system: Their emerging role in pathophysiology of migraine and neuropathic pain [J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2021, 19(5): 665-678.
- [26] Kwak A W, Park S, Oh H N, *et al.* Licochalcone D reduces H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced SH-SY5Y cell neurotoxicity by regulating reactive oxygen species [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1573882.
- [27] Sánchez-González D, Blanco-Peña K, Solano-Campos F, *et al.* Exposure to an environmentally relevant concentration of chlorpyrifos induces transcriptional changes and neurotoxicity in *Poecilia gillii* without clear behavioral effects [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 292: 117900.
- [28] Aaseth J, Skalny A V, Roos P M, *et al.* Copper, iron, selenium and lipo-glycemic dysmetabolism in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9461.
- [29] Lu Y T, Guo Z Y, Guo L, *et al.* Mitigation PFHxA-induced neurotoxicity in *Carassius auratus* brain cells by selenium-enriched *Bacillus subtilis* via the BDNF/PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$  pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 290: 117567.
- [30] Macías F, Ulloa M, Clapp C, *et al.* Prolactin protects hippocampal neurons against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced neurotoxicity by suppressing BAX and NOX4 via the NF-kappaB signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2024, 19(11): e313328.