

基于网络药理学探究黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性的作用机制

夏亚飞^{1,2}, 潘博宇², 阎 姝^{2*}

1. 天津市南开医院 药剂科, 天津 300100

2. 天津大学中西医结合医院, 天津 300100

摘要: **目的** 基于网络药理学方法探究黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性的作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库分析平台(TCMSP)在线平台获取黄芪与桂枝的潜在活性成分及其作用靶点, 利用 GeneCards 数据库检索与化疗引起的神经毒性相关靶点, 将上述二者共有的靶点输入 STRING 数据库, 获取蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction network, PPI)网络; 通过 Cytoscape 3.2.1 软件中 CytoNCA 插件筛选潜在核心靶点, 并构建“活性成分-核心靶点-疾病”网络; 通过 DAVID 在线软件进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。**结果** 黄芪-桂枝药对经筛选得到 38 个潜在活性成分和 442 个潜在作用靶点, 其中与化疗引起的神经毒性共同作用的靶点有 242 个, 通过拓扑学层面挖掘得到核心靶点 46 个。GO 功能富集分析发现黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性主要与基因的转录表达、细胞凋亡及对药物的反应等相关。KEGG 通路富集分析发现黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性主要与癌症相关信号通路、乙型肝炎通路及磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)-蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路等相关。**结论** 黄芪-桂枝药对能够通过多成分、多靶点、多途径的作用方式, 从基因的转录表达、细胞凋亡等方面发挥防治化疗引起的神经毒性的作用。

关键词: 黄芪; 桂枝; 化疗; 神经毒性; 网络药理学; PI3K-Akt

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)12-3611-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.12.018

Mechanism of *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus* on preventing and treating neurotoxicity caused by chemotherapy based on network pharmacology

XIA Ya-fei^{1,2}, PAN Bo-yu², YAN Shu²

1. Department of Pharmacology, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

2. Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Tianjin University, Tianjin 300100, China

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus* on preventing and treating neurotoxicity caused by chemotherapy based on network pharmacology. **Methods** Active ingredients and targets of *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus* were obtained through TCMSP, neurotoxicity caused by chemotherapy-related targets were searched by Gene Cards database, common targets from both screenings were input into STRING database to construct protein-protein interaction (PPI) network. Potential core targets were screened through CytoNCA plug-in in Cytoscape 3.2.1 software, and “active ingredients-core targets-diseases” network was constructed; DAVID online software was used to perform gene ontology (GO) function enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. **Results** A total of 38 potential active ingredients and 442 potential targets were obtained from *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus*, of which 242 targets co-acted with neurotoxicity caused by chemotherapy, and 46 core targets were obtained through topological mining. GO function enrichment analysis revealed that effect of *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus* on preventing and treating neurotoxicity caused by chemotherapy was mainly related to gene transcription, cell apoptosis, and drug response. Enrichment analysis of the KEGG pathway found that effect of *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus* on preventing and treating neurotoxicity caused by chemotherapy was mainly related to cancer-related signaling pathways, hepatitis B pathways, and

收稿日期: 2021-01-03

基金项目: 天津市科技计划项目(18ZXXYSY00130)

作者简介: 夏亚飞, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为中药药理学。Tel: 15002212899 E-mail: yafei_33@163.com

*通信作者: 阎 姝, 女, 主任药师, 博士生导师, 研究方向为临床药理学、药物分析及中药学。Tel: 13389989966 E-mail: 13389989966@163.com

phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K)-protein kinase B (Akt) signaling pathway. **Conclusion** *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus* can prevent and treat neurotoxicity caused by chemotherapy in terms of gene transcription and cell apoptosis through a multi-component, multi-target and multi-channel action mode.

Key words: *Astragali Radix*; *Cinnamomi Ramulus*; chemotherapy, neurotoxicity; network pharmacology; PI3K-Akt

外周神经毒性是抗肿瘤药物导致外周神经功能紊乱表现的症状与化疗所致的体征,患者常表现出对称性、从肢体远端开始的感觉异常、麻木、腱反射消失、肌肉痉挛甚至疼痛等临床症状^[1]。铂类、紫杉醇类和长春碱类等化疗药物能够导致恶性肿瘤患者出现外周神经毒性^[2-3]。目前临床常用维生素类、鼠神经生长因子、核苷酸类、钙剂、镁剂、还原型谷胱甘肽等营养神经类药物治疗化疗引起的外周神经毒性^[4-7]。多数抗肿瘤药物均可以引起外周神经毒性,使患者生存质量下降,化疗引起的神经毒性已成为抗肿瘤药物剂量限制或停止使用的直接原因。因此,有效降低化疗引起的神经毒性是目前恶性肿瘤治疗的重要问题。

传统医学并没有“化疗后外周神经毒性”的相关记载,根据外周神经毒性临床表现出的四肢感觉异常、麻木疼痛、腱反射消失、肌肉痉挛等症状,可以将外周神经毒性归属到中医学的“血痹”“痹症”“麻木”等范畴。《丹溪心法》认为,手足麻木为气虚所致,手足木则为痰湿血瘀所致;《素问·五脏生成》认为,血凝于肤即为痹。由此可见,对神经病变的治疗应以补气活血、逐瘀通络为主。黄芪与桂枝相配有通经络、利血脉、止痹痛之效,为临床常用的药对。黄芪可补营卫之气、益营卫之源,意为治血先治气,气行则血行,黄芪入脾肺,温分肉,实营卫,益气固卫、振奋阳气;桂枝辛温,具有辛能发散、温阳助卫、行营通痹之功效,协黄芪达表而运行气血。现代药理学研究表明,黄芪具有抗癌、增强造血功能的作用^[8];桂枝具有抗炎、抗凝血作用^[9];黄芪、桂枝可以扩张血管、改善末梢循环血供,从而促进肢体血液循环。

基于网络大数据分析的网络药理学,能以系统的方式揭示中药及复方的潜在作用机制,从而为加快中药现代化研发提供强有力的工具。本研究采用网络药理学方法,对黄芪-桂枝药对的潜在活性成分、作用靶点及相关信号通路进行分析,预测黄芪-桂枝药对治疗化疗引起的神经毒性的作用机制,以期黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性的临床应用提供依据,并为复方制剂的开发提供指导。

1 材料与方法

1.1 黄芪与桂枝潜在活性成分的筛选及其作用靶点信息

通过传统中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)^[10]检索黄芪与桂枝的主要活性成分,根据吸收、分布、代谢和排泄(absorption, metabolism, distribution and excretion, ADME)相关参数进行筛选,设置口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%且类药性(drug-likeness, DL)≥0.18。通过文献挖掘黄芪与桂枝中同时满足以上条件的成分,汇总后得到黄芪与桂枝的主要活性成分。利用 TCMSP 数据库查询主要活性成分对应的靶点,并采用 Uniprot 在线数据库查询靶点对应的基因名,选择物种为“Homo sapiens”,建立数据集。将活性成分与对应的靶点导入 Cytoscape 3.2.1 软件进行网络关系可视化。

1.2 黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性潜在作用靶点的预测

检索 GeneCards 在线数据库,以“neurotoxicity of chemotherapy”为关键词,获得与化疗引起的神经毒性相关靶点的数据集。使用 TBtools 软件“Wonderful Venn”功能,提取药物与疾病交集靶点作为黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性潜在作用靶点。

1.3 黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性网络的构建

将黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性潜在作用靶点与其对应的潜在活性成分导入 Cytoscape 3.2.1 软件,构建黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性的关系网络图。

1.4 黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性潜在作用靶点的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction network, PPI)网络的构建

将黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性潜在作用靶点输入 STRING 数据库,选择物种为“Homo sapiens”,置信度设为 0.700,下载 PPI 结果;导入 Cytoscape 3.2.1 软件进行 PPI 网络可视化。采用 CytoNCA 插件筛选 PPI 网络中的核心靶点,

并利用 Network Analyzer 计算核心靶点的度值。

1.5 基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集分析及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析

使用 DAVID 在线分析平台对核心靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 设置 $P < 0.05$, 采用 OmicShare 云平台进行可视化作图。

2 结果

2.1 黄芪-桂枝药对潜在活性成分的筛选及其作用靶点的收集

如表 1 所示, 共筛选得到黄芪-桂枝药对潜在活性成分 38 个, 其中黄芪 24 个、桂枝 14 个。黄芪-桂枝药对潜在活性成分与靶点网络见图 1, 黄芪对应 377 个靶点, 桂枝对应 142 个靶点, 合并去掉重复后, 黄芪-桂枝药对共含 442 个靶点。

表 1 黄芪-桂枝药对潜在活性成分

Table 1 Potential active ingredients of *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus*

编号	化合物名称	OB/%	DL	来源
MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78	黄芪
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	黄芪
MOL000211	mairin	55.38	0.78	黄芪
MOL000239	jaranol	50.83	0.29	黄芪
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75	黄芪
MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31	黄芪
MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	53.74	0.48	黄芪
MOL000374	5'-hydroxyiso-uronulatol-2',5'-di-O-glucoside	41.72	0.69	黄芪
MOL000378	7-O-methylisomu-cronulatol	74.69	0.30	黄芪
MOL000379	9,10-dimethoxy-pterocarpan-3-O-β-D-glucoside	36.74	0.92	黄芪
MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]	64.26	0.42	黄芪
MOL000387	bifendate	31.10	0.67	黄芪
MOL000392	formononetin	69.67	0.21	黄芪
MOL000398	isoflavanone	109.99	0.30	黄芪
MOL000401	astragaloside I	46.79	0.11	黄芪
MOL000403	astragaloside II	46.06	0.13	黄芪
MOL000405	astragaloside III	31.83	0.10	黄芪
MOL000409	astragaloside IV	17.74	0.15	黄芪
MOL000417	calycosin	47.75	0.24	黄芪
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	黄芪
MOL000433	FA	68.96	0.71	黄芪
MOL000438	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl) hroman-7-ol	67.67	0.26	黄芪
MOL000439	isomucronulatol-7,2'-di-O-glucosiole	49.28	0.62	黄芪
MOL000442	1,7-dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	39.05	0.48	黄芪
MOL000019	D-camphene	34.98	0.04	桂枝
MOL000073	ent-epicatechin	48.96	0.24	桂枝
MOL000358	β-sitosterol	36.91	0.75	桂枝
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	桂枝
MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	桂枝
MOL000608	(-)-terpinen-4-ol	81.41	0.03	桂枝
MOL000708	WLN: VHR	32.63	0.01	桂枝
MOL000991	cinnamaldehyde	31.99	0.02	桂枝
MOL001736	(-)-taxifolin	60.51	0.27	桂枝
MOL002225	styrone	38.35	0.02	桂枝
MOL002295	cinnamic acid	19.68	0.03	桂枝
MOL003530	O-methoxy-cinnamaldehyde	26.52	0.04	桂枝
MOL004576	taxifolin	57.84	0.27	桂枝
MOL011169	peroxyergosterol	44.39	0.82	桂枝

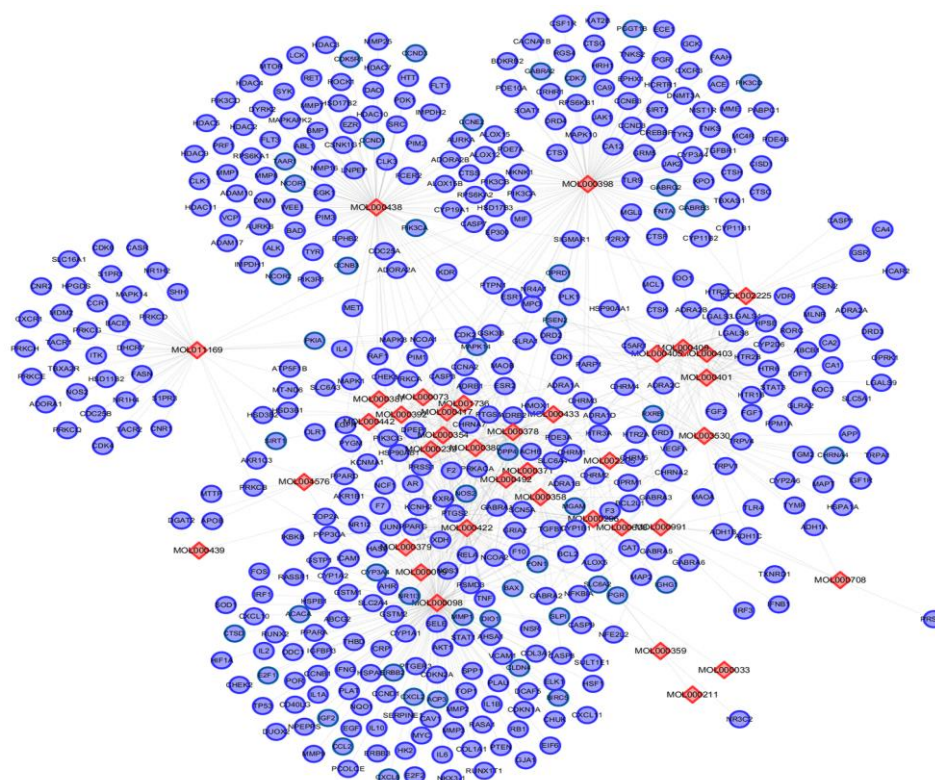


图 1 黄芪-桂枝药对潜在活性成分与靶点网络

Fig. 1 Network of potential active compounds and targets of *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus*

2.2 黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性作用靶点

如图 2 所示, 共检索得到化疗引起的神经毒性相关靶点 1543 个, 黄芪-桂枝药对防治化疗引起神经毒性的潜在作用靶点 242 个。

2.3 黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性潜在作用靶点的 PPI 网络的构建

将 242 个黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性的潜在作用靶点输入 STRING 数据库, 由于有 13 个潜在作用靶点与其他靶点之间不存在相互作用关系, 最终得到 229 个潜在作用靶点参与的 PPI

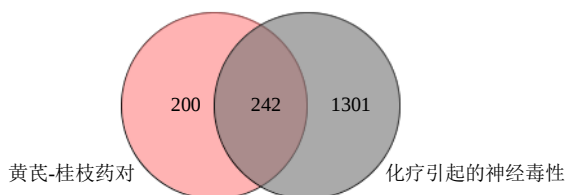


图 2 黄芪-桂枝药对活性成分作用靶点与化疗引起的神经毒性靶点韦恩图

Fig. 2 Venn diagram of targets of active ingredients of *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus* and neurotoxic targets caused by chemotherapy

网络, 含 229 个节点、2207 条边。采用 Cytoscape 3.2.1 软件中 CytoNCA 插件筛选出度值 >30 的潜在核心靶点 46 个, 核心子网络见图 3, 含 46 个节点、599 条边。节点分别代表潜在作用靶点, 节点大小与颜色代表靶点的度值, 节点越大、颜色越深, 表明靶点在网络体系中的度值越大; 节点间连线表示靶点间存在潜在的相互作用关系。

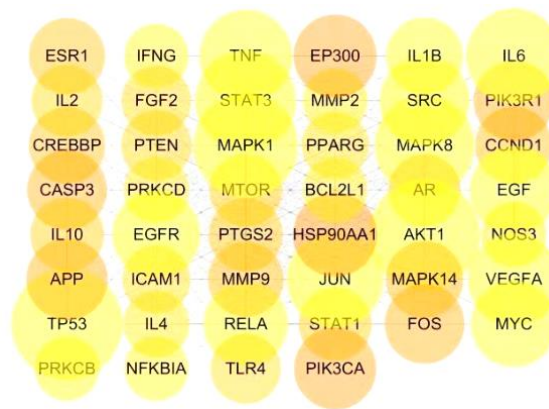


图 3 黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性潜在作用靶点的 PPI 网络

Fig. 3 PPI network of potential targets of *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus* for preventing and treating neurotoxicity caused by chemotherapy

2.4 黄芪-桂枝药对活性成分-靶点-疾病网络构建

将 46 个潜在核心靶点及其对应的 29 个活性成分输入 Cytoscape 3.2.1 软件, 构建黄芪-桂枝药对“活性成分-靶点-疾病”网络见图 4, 菱形代表黄芪-桂枝药对潜在活性成分, 圆形代表潜在核心靶点, 节点间的连线代表二者间的对应关系, 连线越多的活性成分或靶点代表其在网络中的作用越关键。

2.5 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

对 46 个潜在核心靶点分别进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 选取 $P < 0.05$ 且排名前 10 的条目, 生物过程 (biological process, BP) 富集结果见图 5, 黄芪-桂枝药对防治神经毒性可能与影响基因转录与表达、针对细胞凋亡的负面调控 (即抑制凋亡)、针对药物反应、信号转导、促进细胞增殖、调节一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生物合成过程等过程密切相关。分子功能 (molecular function, MF)

富集结果见图 6, 黄芪-桂枝药对防治神经毒性可能与影响蛋白质结合、酶结合、转录因子结合、DNA 结合、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 结合、染色体结合、转录因子的活性及 DNA 序列的特异性结合、丝裂素活化的蛋白激酶活性等功能密切相关。KEGG 通路富集结果见图 7, 黄芪-桂枝药对防治神经毒性可能与影响肿瘤相关通路、乙型肝炎相关通路、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (phosphoinositide-3 kinase-protein kinase B, PI3K-Akt) 信号通路、甲型流感病相关信号通路、缺氧诱导因子信号通路、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 通路、人嗜 T-淋巴病毒 1 型 (human T-cell lymphoma-leukemia virus-1, HTLV-1) 感染疾病相关通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路、Toll 样受体信号通路等密切相关。

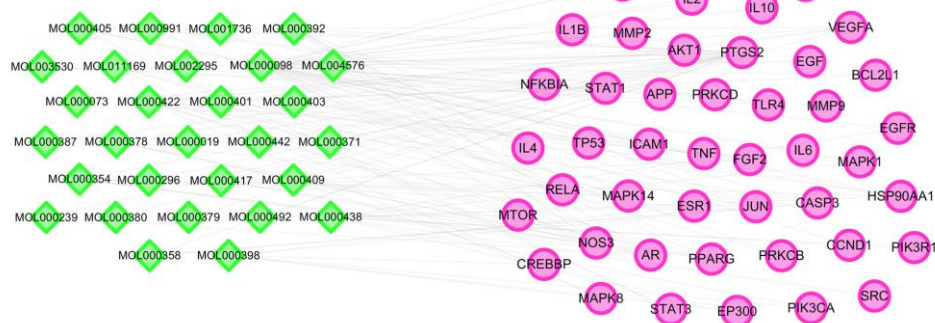


图 4 “活性成分-靶点-疾病”网络

Fig. 4 “Active ingredient-target-disease” network

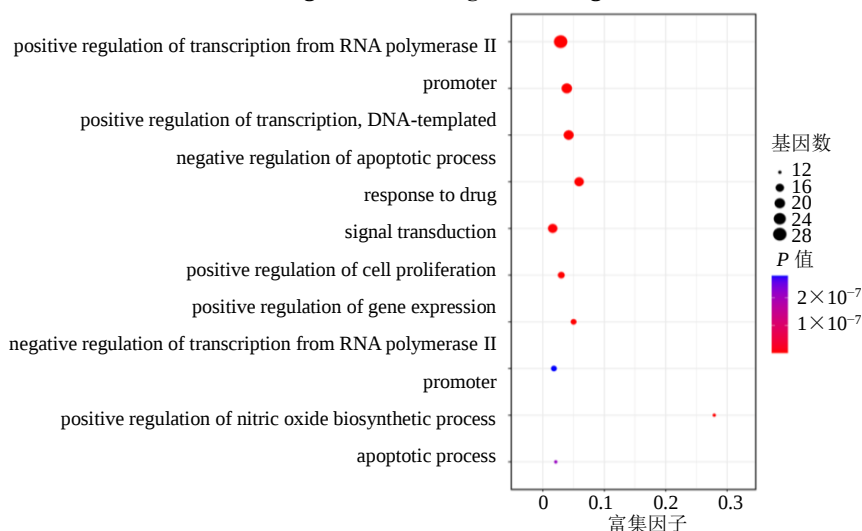


图 5 黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性潜在核心靶点的 GO-BP 富集分析 (前 10)

Fig. 5 GO-BP enrichment analysis of potential core targets of *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus* on preventing and treating neurotoxicity caused by chemotherapy (top 10)

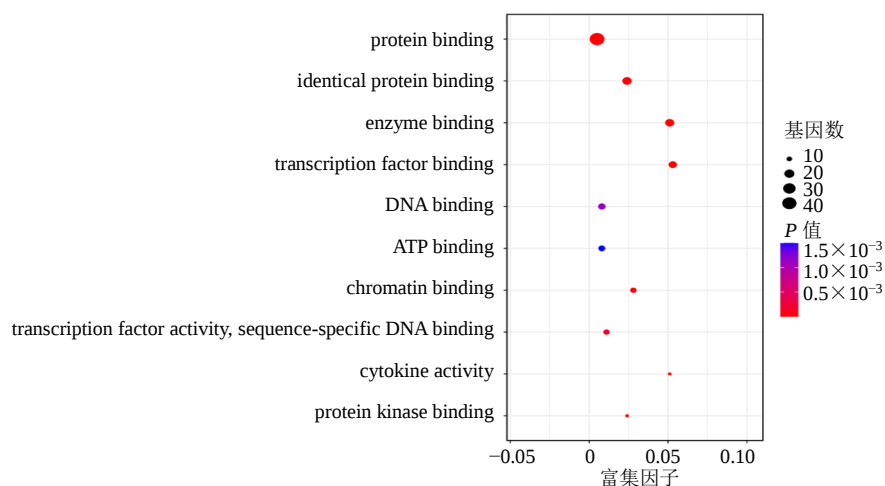


图 6 黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性潜在核心靶点的 GO-BP 富集分析 (前 10)

Fig. 6 GO-BP enrichment analysis of potential core targets of *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus* on preventing and treating neurotoxicity caused by chemotherapy (top 10)

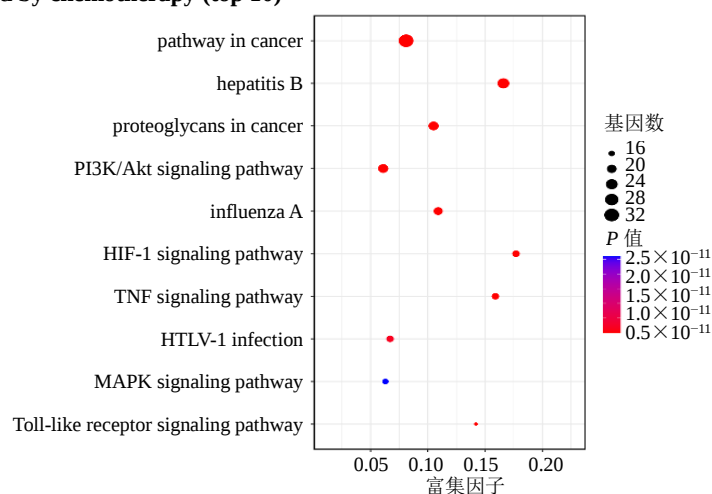


图 7 黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性潜在核心靶点的 KEGG 通路富集分析 (前 10)

Fig. 7 KEGG pathway enrichment analysis of potential core targets of *Astragali Radix* and *Cinnamomi Ramulus* on preventing and treating neurotoxicity caused by chemotherapy (top 10)

3 讨论

恶性肿瘤已成为全球性的多发疾病，化疗、放疗、手术治疗为恶性肿瘤常用的治疗手段^[11-12]。奥沙利铂^[13]是胃肠道恶性肿瘤化疗的一线用药，与其他铂类药物相比，其骨髓抑制、胃肠道反应等不良反应较轻，且对心肾无影响，但神经毒性较明显。奥沙利铂诱导的癌性神经病理性疼痛的发病率高且病程持续时间长，严重影响患者生活质量及化疗的连续性^[14-16]。目前西医多采用维生素、硫辛酸、腺苷钴胺、甲钴胺等治疗化疗后继发性的神经毒性，但疗效一般。外周神经毒性归属于中医学中“血痹”“痹症”“麻木”等范畴，临床治疗以补气活血、化瘀通痹、益气养阴为主要原则^[17-18]。黄芪桂枝五物汤出自《金匮要略》，由黄芪、桂枝、芍药、

生姜、大枣 5 味中药配伍而成，其中黄芪补气固表、托毒排脓，桂枝发汗解表、散寒止痛，芍药镇痉通经，生姜温中止呕、解表散寒，大枣补脾和胃、益气生津，全方具有益气温经、和血通痹的功效。肢体血流量减少、局部血液循环障碍、肌肉失养均可导致肢体麻木，黄芪、桂枝可以扩张血管以改善末梢血供，从而调整和促进肢体血液循环。

本研究通过网络药理学方法合并文献挖掘，共筛选得到黄芪-桂枝药对潜在活性成分 38 个，其中 MOL000098 (槲皮素)、MOL000422 (山柰酚)、MOL000401 (黄芪皂苷 I)、MOL000403 (黄芪皂苷 II)、MOL000398 (二氢异黄酮)、MOL000392 (刺芒柄花素)、MOL004576 (花旗松素) 对应疾病靶点的数目较多。研究发现，槲皮素可以有效缓解

中枢神经系统退行性病变,对脑缺血、阿尔茨海默病、帕金森病等多种中枢神经系统疾病均有一定的防治作用^[19];槲皮素具有抗炎、抗癌、抗氧化、改善内皮功能、防止血小板聚集、提高人体免疫力等作用^[20-22]。山柰酚对多种损伤组织均具有保护作用,山柰酚可以降低慢性低灌注大鼠脑额叶胶质纤维酸性蛋白表达,抑制 β -淀粉样前体蛋白表达及在胼胝体的聚集,从而发挥对慢性脑缺血星形胶质细胞和轴突的保护作用^[23]。黄芪总皂苷能够明显改善脑出血后脑水肿大鼠模型神经功能,下调B淋巴细胞瘤2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2),上调Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)及其下游半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3),从而发挥抗神经元凋亡、保护神经的作用^[24]。芒柄花素具有抗肿瘤、调血脂、抗心律不齐、抗菌、解痉、抗脂质过氧化等作用,能够改善动脉粥样硬化病变^[25-26]。由此可见,黄芪-桂枝对化疗引起的神经毒性具有潜在的防治作用。黄芪主要含皂苷类、黄酮类和多糖类成分,具有增强心肌收缩力、抗心律失常、降血压、降低血小板黏附力、减少血栓形成、调血脂、抗衰老等作用;桂枝主要含有机酸类和挥发油类成分,具有健胃、缓解胃肠道痉挛、利尿强心、镇痛镇静、抑制惊厥等作用。“活性成分-靶点-疾病”网络显示黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性具有多成分、多靶点的特点。

本研究筛选得到与药物治疗疾病密切相关的46个潜在核心靶点,分别为肿瘤抗原p53(tumor antigen p53, TP53)、AKT1、MAPK1、信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、MAPK8、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、TNF、血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)等。上述核心靶点与肿瘤相关信号通路联系密切,其中最典型核心靶点为TP53、AKT1。损伤性因子和谷氨酸盐诱导的神经元死亡与TP53的表达有关^[27-28];TP53在缺血和兴奋性损伤诱导的神经元细胞凋亡过程中发挥关键性作用^[29]。AKT1是P13K/AKT通路的重要组成部分,在3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK-1)的辅助下,P13K磷酸化AKT蛋白的Thr308和Ser473位点,活化的AKT

通过上调细胞周期蛋白1(Cyclin D1)、磷酸化p21和p27等蛋白表达,促进细胞增殖,并抑制细胞凋亡^[30-31]。因此,黄芪-桂枝药对可能通过调控TP53和AKT1来防治化疗引起的神经毒性。

综上所述,本研究通过网络药理学方法结合传统中医理论,发现黄芪-桂枝药对能够通过影响基因转录与表达、促进细胞增殖等过程,作用于肿瘤相关通路、PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路等防治化疗引起的神经毒性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李道明,王蓉,谢菁. 黄芪桂枝五物汤治疗奥沙利铂化疗后周围神经毒性: 24例[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 186-188.
- [2] 汪飞,王跃华. 加味黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂急性周围神经毒性观察[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(4): 319-320.
- [3] 董超. 抗肿瘤药物所致神经毒性防治的研究进展[J]. 重庆医学, 2018, 47(2): 268-272.
- [4] 朱西平,喻永龙,胡舰,等. 甲钴胺和谷胱甘肽预防奥沙利铂所致神经毒性的效果分析[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(13): 116-118.
- [5] 李世东,石建华,李学记. 甲钴胺联合谷胱甘肽防治消化系统肿瘤患者FOLFOX4方案化疗所致的神经毒性反应[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(8): 632-635.
- [6] 杨波,李京. 鼠神经生长因子联合甲钴胺治疗慢性乙醇中毒性周围神经病疗效观察[J]. 山东医药, 2015, 55(38): 38-39.
- [7] 杨德华,孙艳翎,毕海霞. 鼠神经生长因子联合甲钴胺治疗慢性乙醇中毒性周围神经病患者23例临床研究[J]. 中国实用医药, 2016, 11(31): 113-114.
- [8] 于玲,王知斌,王秋红,等. 黄芪中黄酮类化合物药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2018, 35(2): 104-108.
- [9] 袁海建,李卫,金建明,等. 桂枝汤化学成分、药理作用机制与临床应用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4556-4564.
- [10] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6(1): 13.
- [11] 孙强,何曼,张梦,等. 小檗碱抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中草药, 2020, 52(2): 603-612.
- [12] 赫捷,赵平,陈万青. 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 30.
- [13] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 54.
- [14] Dongxing L, Woojin K, Dasom S, et al. Preventive effects

- of bee venom derived phospholipase A2 on oxaliplatin-induced neuropathic pain in mice [J]. *Toxins*, 2016, 8(1): 27.
- [15] Wilson R H, Lehy T, Thomas R R, *et al.* Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(7): 1767-1774.
- [16] Van H O, Torrance N, Smith B H. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111(1): 13-18.
- [17] 张姣姣. 基于气虚血瘀理论研究加味黄芪桂枝五物汤对化疗后外周神经毒性的影响 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020.
- [18] 张立赞. 黄芪桂枝五物汤联合甲钴胺片治疗糖尿病周围神经病变的临床效果 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(6): 42-43.
- [19] 申龙健, 殷香宇, 化迪, 等. 内质网应激与细胞死亡 [J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 35(3): 230-232.
- [20] Andreia P, Oliveira, Ivone, *et al.* Exploratory studies on the *in vitro* anti-inflammatory potential of two herbal teas (*Annona muricata* L. and *Jasminum grandiflorum* L.), and relation with their phenolic composition [J]. *Chem Biodiver*, 2017, 14(6): e1700002.
- [21] Shah M A, Khan H, Alam W, *et al.* Kaempferol as a dietary anti-inflammatory agent: Current therapeutic standing [J]. *Molecules*, 2020, 25(18): 4073.
- [22] Padmapriya R, Ashwini S, Raveendran R. *In vitro* antioxidant and cytotoxic potential of different parts of *Tephrosia purpurea* [J]. *Res Pharm Sci*, 2017, 12(1): 31-37.
- [23] 余录, 胡光强, 李永杰, 等. 山柰酚对慢性脑缺血大鼠星型胶质细胞和轴突的影响 [J]. 泸州医学院学报, 2014, 37(2): 179-181.
- [24] 郭辉, 钟燕, 杨贤义, 等. 黄芪总皂苷对实验性脑出血大鼠脑水肿与神经功能的影响及作用机制 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(3): 453-456.
- [25] Howes J B, Sullivan D, Lai N, *et al.* The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on the lipoprotein profiles of post menopausal women with mild to moderate hypercholesterolaemia [J]. *Atherosclerosis*, 2000, 152(1): 143-147.
- [26] Fukai T, Marumo A, Kaitou K, *et al.* Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract [J]. *Life Sci*, 2002, 71(12): 1449-1463.
- [27] Fridman J S, Lowe S W. Control of apoptosis by p53 [J]. *Oncogene*, 2003, 22(56): 9030-9040.
- [28] Bargonetti J, Manfredi J J. Multiple roles of the tumor suppressor p53 [J]. *Curr Opin Oncol*, 2002, 14(1): 86-91.
- [29] 秦真侠. Beta-淀粉样肽诱导人成神经瘤母细胞凋亡分子机制的初步探讨 [D]. 上海: 华东师范大学, 2009.
- [30] Qian D, Chen K L, Deng H X, *et al.* MicroRNA-374b suppresses proliferation and promotes apoptosis in T-cell lymphoblastic lymphoma by repressing AKT1 and Wnt-16 [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(21): 4881-4891.
- [31] 张健博, 宋建锋, 武海发. miR-378c 靶向 AKT1 调控骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(17): 3748-3753.

[责任编辑 李亚楠]