

基于 GEO 数据库的多发性硬化症进展相关潜在药物靶点系统分析及靶向中药成分预测

黄佳丽¹, 岳利峰², 孙 乐¹, 马 培^{1*}, 刘海波^{1*}, 许利嘉¹, 肖培根¹

1. 北京协和医学院, 中国医学科学院药用植物研究所, 道地药材品质保障与资源持续利用全国重点实验室, 北京 100193

2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

摘要: 目的 基于 GEO 数据库挖掘多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 疾病进展的潜在药物靶点, 并通过反向筛选预测具有干预作用的中药活性成分, 为 MS 的中医药治疗提供理论依据。方法 整合 GSE224377 和 GSE149326 数据集, 筛选 MS 患者白质病变区与正常外观白质的差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs), 结合加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA) 鉴定疾病进展相关核心模块。利用基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析关键基因的生物学功能及通路。通过 ETCM、TCMIP 和 NPASS 数据库反向筛选靶向中药成分, 结合 Swiss Target Prediction 评估成药性, 使用 Autodock vina 进行分子对接验证核心靶点髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 和少突胶质细胞转录因子 2 (oligodendrocyte transcription factor 2, OLIG2) 与中药成分的结合潜力。结果 共鉴定 172 个 DEGs (59 个上调、113 个下调), 加权基因共表达网络分析 (weighted correlation network analysis, WGCNA) 揭示 11 个与 MS 表型显著相关的基因模块, 其中蓝色模块 (107 个枢纽基因) 与疾病进展相关性最高 (相关系数=0.74)。GO 和 KEGG 分析显示, 关键基因富集于髓鞘形成、轴突导向及血脑屏障破坏相关通路。根据 8 个疾病核心靶点匹配到 45 个中药成分, 来源于 62 个中药。45 个成分与 MBP、OLIG2 分子对接结果表明, 凉薯素 (与 OLIG2 结合能: -8.2 kcal/mol, 与 MBP 结合能: 7 kcal/mol)、白屈菜红碱 (与 MBP 结合能: -7.5 kcal/mol) 等成分与靶点的结合能力显著。结论 系统鉴定了 MS 进展的核心基因及通路, 并预测了多种潜在中药活性成分, 为 MS 的分子机制解析及中药干预策略开发提供新思路。

关键词: 多发性硬化症; GEO 数据库; 中药成分; 凉薯素; 白屈菜红碱; 髓鞘碱性蛋白; 少突胶质细胞转录因子 2

中图分类号: Q811.4; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)20-7472-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.20.018

Systematic analysis of druggable targets associated with multiple sclerosis progression based on GEO database and prediction of targeted traditional Chinese medicine components

HUANG Jiali¹, YUE Lifeng², SUN Le¹, MA Pei¹, LIU Haibo¹, XU Lijia¹, XIAO Peigen¹

1. State Key Laboratory for Quality Ensurance and Sustainable Use of Dao-di Herbs, National Administration of Traditional Chinese Medicine, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To identify potential drug targets for multiple sclerosis (MS) progression by mining the GEO database and predict bioactive components from traditional Chinese medicine (TCM) with intervention effects through reverse screening, providing a theoretical basis for TCM-based MS treatment. **Methods** Datasets GSE224377 and GSE149326 were integrated to identify differentially expressed genes (DEGs) between white matter lesions (WML) and normal-appearing white matter (NAWM) in MS

收稿日期: 2025-06-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174046); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021 I2M-1-031); 名贵中药资源可持续利用能力建设项目 (2060302)

作者简介: 黄佳丽, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: jialihappe@126.com

***通信作者:** 马 培, 副研究员, 硕士生导师, 从事中药药理学研究。E-mail: pma@implad.ac.cn
刘海波, 研究员, 硕士生导师, 从事中药信息学研究。E-mail: hbliu@implad.ac.cn

patients. Weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) was employed to identify key modules associated with disease progression. Gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were conducted to elucidate the biological functions and pathways of critical genes. Potential TCM components targeting these genes were screened using the ETCM, TCMIP, and NPASS databases, followed by druggability assessment via Swiss Target Prediction. Molecular docking (AutoDock vina) was performed to validate interactions between core targets myelin basic protein (MBP) and oligodendrocyte transcription factor 2 (OLIG2) and predicted TCM compounds. **Results** A total of 172 DEGs (59 upregulated, 113 downregulated) were identified. WGCNA revealed 11 gene modules significantly associated with MS phenotypes, with the blue module (107 hub genes) showing the highest correlation with disease progression (correlation coefficient = 0.74). GO and KEGG analyses indicated enrichment in pathways related to myelination, axon guidance, and blood-brain barrier disruption. Reverse screening identified 45 TCM bioactive components (derived from 62 herbs) targeting eight core disease-related genes. Molecular docking demonstrated strong binding affinities between key targets and TCM compounds, including pachyrhizin (binding energy with OLIG2: -8.2 kcal/mol, binding energy with MBP: -7 kcal/mol) and chelerythrine (binding energy with MBP: -7.5 kcal/mol). **Conclusion** This study systematically identified core genes and pathways involved in early MS progression and predicted multiple potential TCM-derived bioactive compounds, offering novel insights into the molecular mechanisms of MS and the development of TCM-based intervention strategies.

Key words: multiple sclerosis; GEO database; traditional Chinese medicine components; pachyrhizin; chelerythrine; MBP; OLIG2

多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 是一种以中枢神经系统炎性脱髓鞘和神经退行性病变为特征的自身免疫性疾病, 其病理机制涉及免疫系统异常激活、髓鞘脱失及轴突损伤的级联反应^[1]。根据世界卫生组织 (WHO) 2023 年全球疾病负担报告, MS 患者已逾 180 万, 女性患病风险为男性的 2~3 倍。值得注意的是, MS 是 20~40 岁青壮年非创伤性致残的首要诱因之一, 约 85% 的患者表现为复发-缓解型临床病程, 具有空间多发 (病灶分布广泛) 和时间多发 (反复发作) 的特征, 其慢性进行性病程导致生活质量随病程延长呈阶梯式下降^[2]。尽管《中国多发性硬化症临床诊疗指南 (2023)》提出以延缓残疾进展、改善症状为核心的治疗原则, 但目前尚无根治性药物, 现有疗法对疾病修饰作用有限^[3]。

MS 的临床表现具有高度异质性, 运动系统障碍可表现为肢体无力至瘫痪; 视觉障碍常以视神经炎起病, 最终导致视神经萎缩; 感觉障碍多呈现肢体痉挛伴神经病理性疼痛。此外, 疲劳综合征及抑郁/焦虑等精神症状发生率超过 60%^[4]。疾病进展模式研究表明, MS 在确诊后 20 年内残疾程度呈非线性加速趋势, 而疾病早期以慢性脱髓鞘过程中的炎症活动为特征, 被认为是干预的“黄金窗口期”^[5]。然而, 现有治疗体系面临 3 重困境: 其一, 一线免疫调节剂 (如干扰素- β) 应答率存在 30%~40% 的个体差异^[6]; 其二, 症状控制药物 (如巴氯芬、金刚烷胺) 长期使用可导致药物耐受及神经精神不良反应^[7]; 其三, 30% 以上 MS 患者对现有疾病缓解疗法

(disease-modifying therapy, DMT) 的药物无应答^[8]。这些临床困境凸显了开发兼具高效疾病修饰效应与长期安全性的新型治疗策略的迫切性。

在中医理论体系中 MS 并无完全对应的病名。根据其临床表现的差异性, 可进行如下辨证分型: 以肢体痿软无力为主要症状者归属于“痿证”范畴; 以肢体关节筋骨疼痛为主要表现者归属于“痹证”; 以视力模糊、视力障碍为主者, 称为“视瞻昏渺”“青盲”。其病因病机可概括为本虚标实、外感内伤交互作用所致的肝肾功能失调。治疗原则以扶正祛邪为主, 临床常用复方多配伍淫羊藿、熟地黄、当归、黄芪、西洋参等具有补益肝肾、调养气血功效的中药^[9]。其中, 益肾达络饮 (由熟地黄、制附子、当归、羌活等组成) 经十余年临床应用验证, 能够降低早期 MS 的年复发率 (由 2.33% 下降至 0.1%)、残疾发生率以及抑郁发生率^[10]。

近年研究揭示, MS 在疾病早期即呈现异质性病理进展轨迹, 提示早期分子事件可能主导疾病转归^[11]。本研究通过整合多中心 MS 患者临床队列的组学数据, 系统解析疾病初期炎症进展的关键调控基因及信号网络, 不仅可为靶向药物研发提供理论依据, 更有助于基于靶点筛选具有潜在治疗作用的中药活性成分。有望突破当前 MS 早期临床干预的局限性, 为疾病管理提供新的治疗思路。

1 材料与方法

1.1 数据来源

在高通量基因表达数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 中检索 “multiple sclerosis”, 物种

来源限定“homo sapiens”。数据集纳入标准：1) 组织来源为疾病早期慢性脱髓鞘阶段的 MS 患者，伴随持续性炎症；2) 组织类型为白质，包含白质病灶区 (white matter lesions, WML) 和正常外观白质 (normal-appearing white matter, NAWM) 2 种白质，且每组样本量 >6 ；3) 排除药物改善病情的数据集，GSE208747、GSE179427 等信息不完整或 GSE231585、GSE281006 等信息不可用的数据集。筛选得到 GSE224377、GSE149326 和 GSE138614 数据集，分别含有 18、13 和 12 个样本。将 GSE224377 和 GSE149326 设为训练集，GSE138614 设为测试集。使用 R 4.4.2 读取 illumina 测序原始基因表达量矩阵，根据注释文件进行样本信息和表达量的匹配，合并数据集，对表达量数值 >50 的数据集取对数 ($\log_2$) 标准化，并通过 normalize between array 函数进行去批次效应。

1.2 差异基因筛选及可视化

使用 R 软件中 limma 包对合并后的数据集进行差异分析，设置筛选条件为 $|\log_2FC| > 1$ ，矫正后的 P 值 < 0.05 ，筛选后获得上调及下调的差异基因，并绘制火山图和热图，进行可视化展示。

1.3 加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)

运用 WGCNA 鉴定与 MS 疾病表型显著相关的关键模块。构建权重基因网络，过滤低表达量基因及离散样本，设置最佳软阈值 (softpower) 和样本范围 (height)，共表达模块内最少包含 50 个基因。共表达模块是具有高拓扑重叠相似性的基因集合。同一模块中的基因通常具有更高层次的共表达。本研究使用 2 种方法确定与临床特征相关的重要模块。模块特征基因 (module eigengene, ME) 代表模块的第 1 个主成分，用于描述模块在每个样本中的表达模式。模块隶属度 (module membership, MM) 是指基因与模块特征基因之间的相关系数，用于描述属于模块的基因的可靠性。根据模块与临床数据之间的相关性确定重要的临床模块。

1.4 关键基因的基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因和基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析

筛选 WGCNA 重要临床模块的基因集中，在 WML 和 NAWM 两组间表达具有差异性的基因，作为 MS 白质病情进展的关键基因。利用 DAVID 平台对关键基因进行 GO 生物功能富集分析及 KEGG

信号通路富集分析，采用在线平台 (<http://sangerbox.com/>) 对富集显著的生物功能或通路进行可视化。以 P 值大小进行排序，在 GO 分析中分别对生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 条目绘制柱状图；在 KEGG 分析中则将信号通路绘制气泡图。

1.5 核心靶点筛选

将“1.2”和“1.3”项所得关键基因导入 STRING 数据库，建立蛋白互作网络，其中物种设置为 Homo sapiens，将结果转入 Cytoscape 3.8.2 软件，使用 Cytoscape 中 CytoNCA 插件计算靶点的各项拓扑值介数中心性 (betweenness centralities, BC)、接近中心性 (closeness centralities, CC)、度中心性 (degree centralities, DC)、特征向量中心性 (eigenvector centralities, EC)、局部平均连接性 (local average connectivity, LAC) 和网络中心性 (network centralities, NC)，以大于上述 6 项指标中位数标准筛选核心靶点。

1.6 核心靶点的外部验证

使用 limma 包读取数据集 GSE138614 中 MS 患者的 NAWM 和 WML 组的表达数据，以验证核心靶点在 NAWM 和 WML 组之间的表现差异。将这些结果与训练集的分析结果进行比较，验证及分析结果的可靠性。

1.7 核心靶点潜在的靶向中药化合物

利用 ETCM (<http://www.tcmip.cn/ETCM/>)、TCMIP (<http://www.tcmip.cn/TCMIP/>)、NPASS (<https://bidd.group/NPASS/>) 平台，搜集对核心靶点具有潜在干预作用的中药化合物或中药 (similar score > 0.85 、 $P < 0.05$)。结合 SwissADME 数据库 (<http://www.swissadme.ch/>) 表征化合物的生物利用度和成药性，筛选条件为同时满足“Pharmacokinetics、BBB permeant = yes 或 GI absorption = high”“类药性预测 (lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge) 中 yes > 3 个”。通过 Cytoscape 3.8.2 构建“基因-活性成分-中药”网络图。使用 Cytoscape 中 CytoNCA 插件计算中药作用靶点的各项拓扑值，选取靶点进一步进行分子对接。

1.8 分子对接

从 PubChem 中下载核心靶点对应的中药活性成分的 smiles 格式文件，用 MOE 2022 软件把 smiles

格式转换为 pdb 格式并进行能量最小化。靶点名称在 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 或 AlphaFold 数据库 (<https://alphafold.com/>) 获取对应 ID 和晶体结构, 然后在 MOE 2022 软件中去除有机物和溶剂水、加氢、计算电荷以及寻找可旋转化学键等处理。使用 Autodock Tools 1.5.6 软件对受体进行处理后转

换为 pdbqt 格式备用。导入 Discovery studio 2018 中获取活性口袋坐标, 在 Autodock vina 中进行对接操作, 取对接结合能最低的构象作为最终对接结果并保存为 pdbqt 格式, 筛选条件为结合能 < -5 kcal/mol (1 kcal = 4.2 kJ) [12], 使用 PyMOL2.3.3 进行可视化。研究流程见图 1。

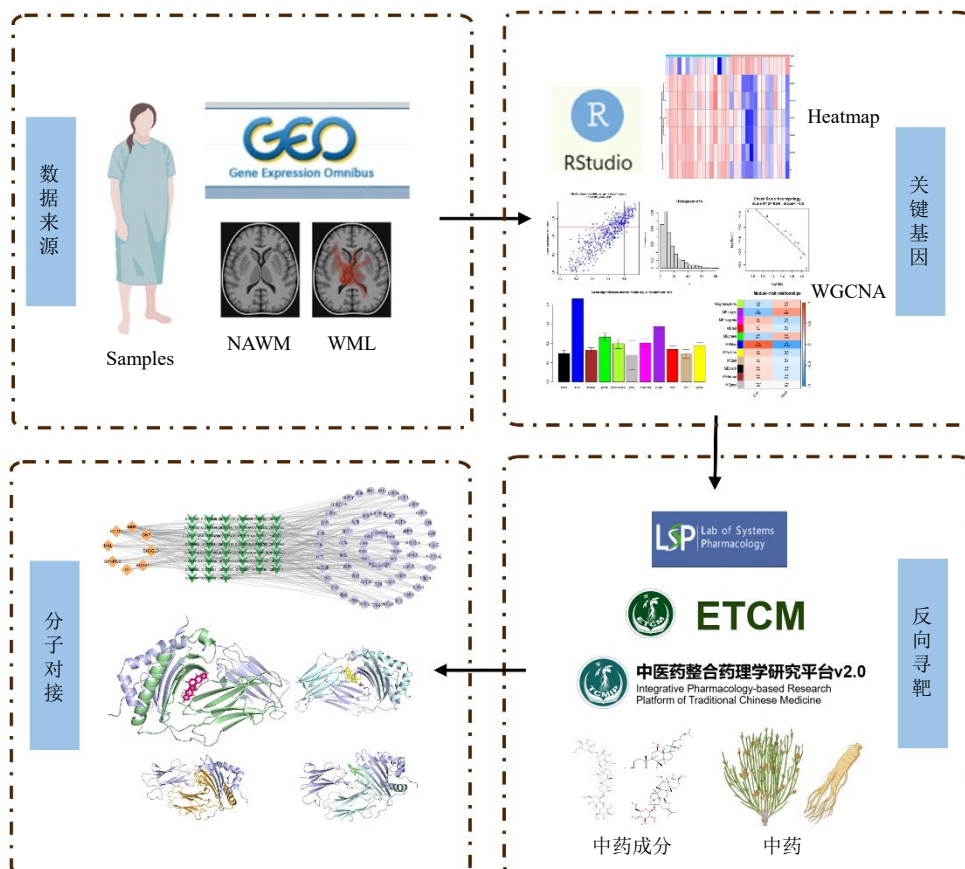


图 1 整体研究流程

Fig. 1 Overall research process

2 结果

2.1 DEGs 鉴定

将 GSE224377 和 GSE149326 2 个数据集合并后获得 4 523 个基因的表达矩阵, 对合并后的数据集中 NAWM 和 WML 的表达数据进行分析, 共获得 172 个 DEGs, 其中 59 个基因表达上调, 113 个基因表达下调, 见图 2。

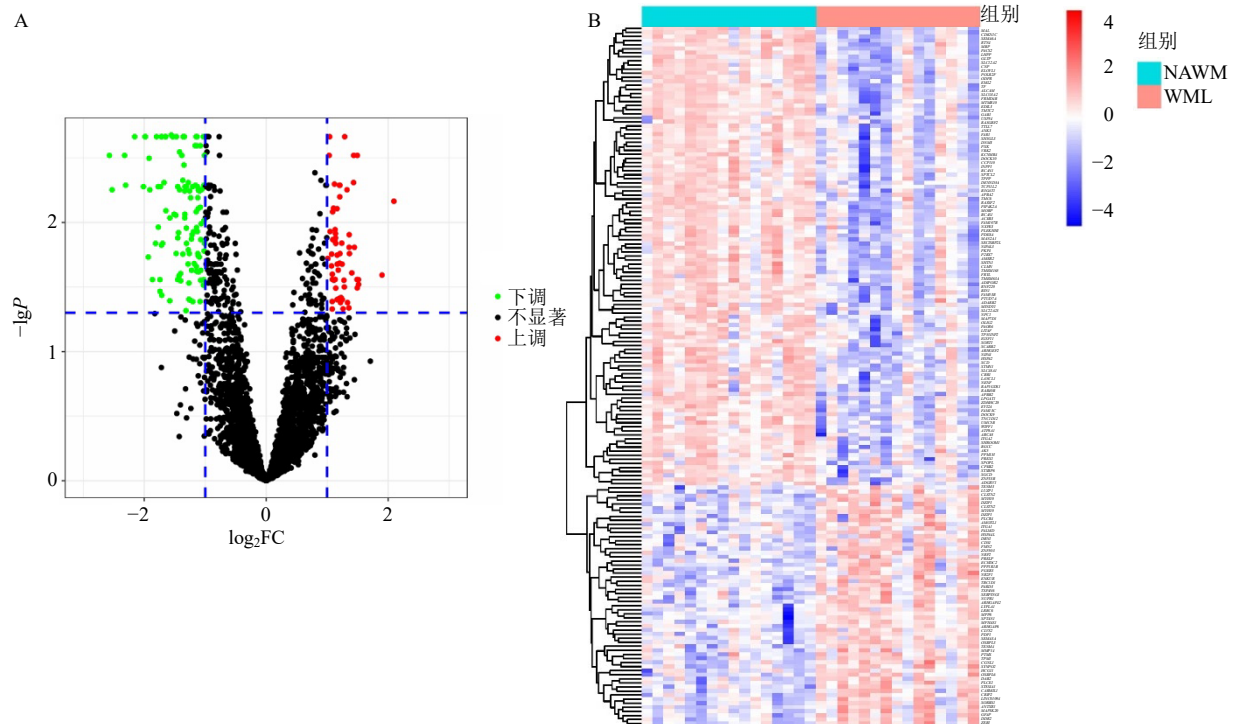
2.2 WGCNA 分析结果

基因与基因之间具有复杂的相关性, WGCNA 使用幂函数对基因间的相关系数加权, 弱化弱相关, 强化强相关。对 31 个样本的 4 523 个基因进行层次聚类, 把这些基因分成多个基因模块并且提取出模块中的 ME, 代表该模块的整体表达模式。根

据特征基因与实验分组, 即疾病表型的相关性, 来区分模块的重要程度。高度模块核心且与表型强相关 (WML/NAWM 中的差异表达) 的基因可能是重要调控因子或生物标志物。对 4 523 个基因聚类, 不同 MS 表型的最佳软阈值是 6, 在此条件下基因表达网络均符合无尺度网络的分布, 见图 3-A、B, 共有 11 个模块与 MS 疾病进展密切相关, 见图 3-C, 其中蓝色模块的相关性最强 (相关系数 = 0.74, $q < 0.01$), 共有 107 个枢纽 (hub) 基因, 见图 3-D。利用 VENN 2.1.0 对 DEGs 与 hub 基因取交集共 67 个基因, 作为 MS 白质进展的关键基因。

2.3 GO 功能及 KEGG 通路富集分析结果

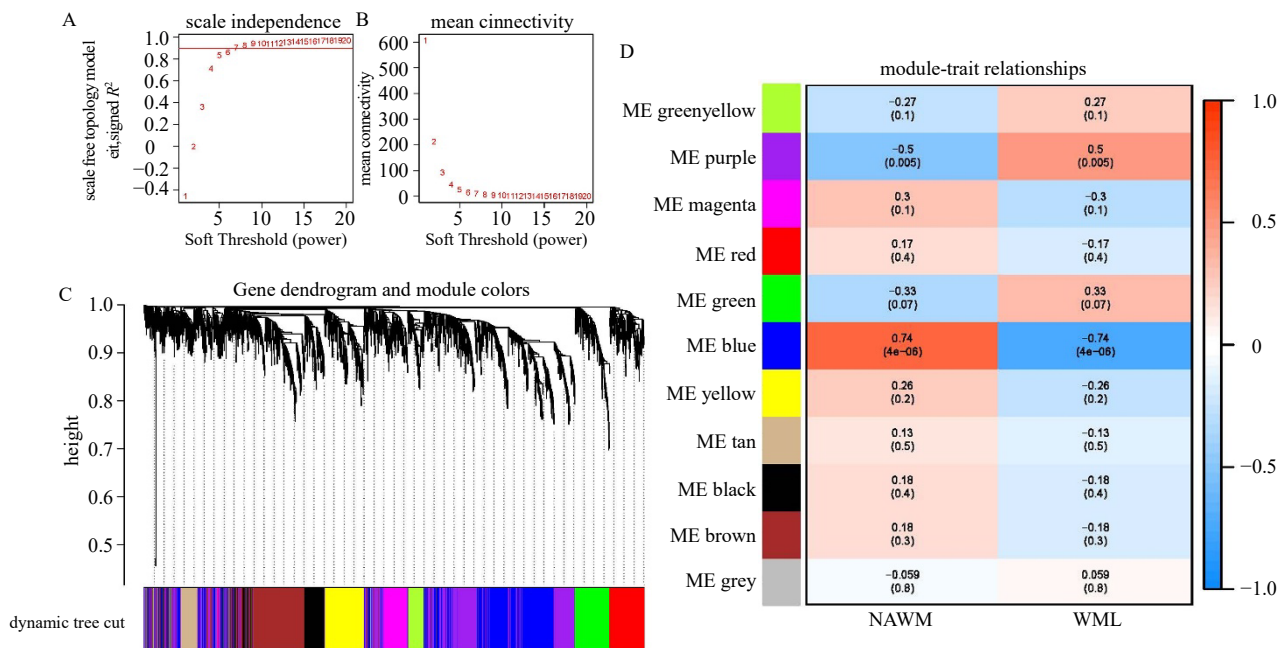
为进一步探索 67 个关键基因的生物学功能和途



A-MS 患者 NAWM 和 WML 差异基因火山图，红色的点表示基因表达量上调，绿色的点表示基因表达量下调（WML 样本相对于 NAWM 样本）；B-NAWM 和 WML 组间差异基因的热图（每行表示 1 个基因，红色为高表达，蓝色为低表达）。
A-volcano plot of differentially expressed genes between NAWM and WML in MS patients, red dots indicate upregulated genes, green dots indicate downregulated genes (WML vs NAWM); B-heatmap of differentially expressed genes between NAWM and WML groups (each row represents a single gene, with red and blue colors denoting high and low expression levels, respectively).

图 2 MS 患者 NAWM 和 WML 差异基因热图和火山图

Fig. 2 Heat map and volcano plot of differential genes between NAWM and WML in MS patients



A-各种软阈值幂的无标度指数分析；B-各种软阈值功率的平均连通性分析；C-所有差异表达基因聚类的树状图，色带显示从自动单块（single-block analysis）分析中获得的结果；D-MS 模块特征基因与临床特征相关性的热图。

A-scale-free topology analysis of different soft-thresholding powers; B- average connectivity analysis for different soft-thresholding powers; C-consensus clustering of differentially expressed genes, ribbon annotation reflects automated single-block partitioning consistency; D-clinical correlation profiling of co-expressed modules.

图 3 基因共表达网络的构建和模块划分的可视化

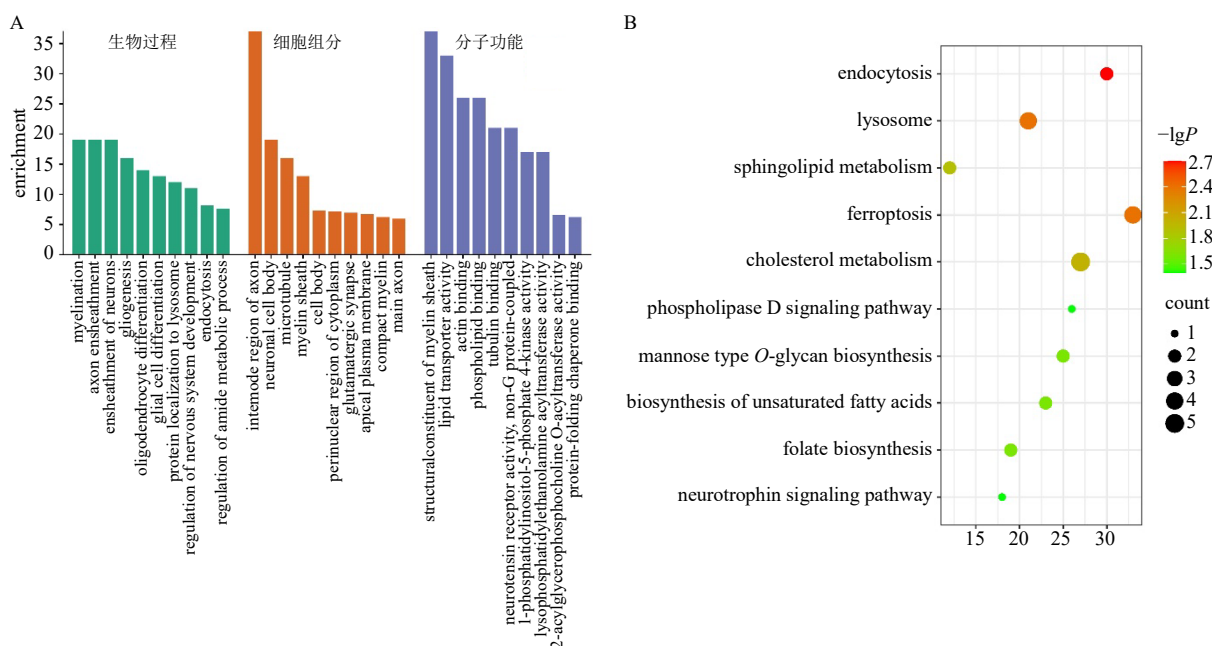
Fig. 3 Visualization of gene co-expression network construction and module division

径,进行了 GO 和 KEGG 富集分析。GO 功能富集分析共获得 2 009 条结果。GO-BP 条目包括髓鞘形成、轴突护套、少突胶质细胞分化等。在 MS 中,自身免疫攻击主要针对中枢神经系统的髓鞘,导致脱髓鞘,髓鞘形成功能在慢性脱髓鞘中逐渐丢失^[6],轴突护套(主要由髓鞘构成)在 MS 中被破坏,导致神经信号传导障碍,引发运动、感觉和认知障碍^[13]。少突胶质细胞分化障碍通过抑制髓鞘再生过程,加剧 MS 病灶中的脱髓鞘损伤和轴突变性,阻碍神经功能修复^[14]。GO-CC 条目包括髓鞘、主轴突、谷氨酸能突触等,在 MS 中,自身免疫介导的髓鞘破坏激活 T 细胞依赖的自身免疫反应(如 Th1/Th17 细胞浸润),通过主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex class II, MHCII) 类分子呈递髓鞘抗原,包括髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)、髓鞘和淋巴细胞蛋白(myelin and lymphocyte protein, MAL)和蛋白脂质蛋白(proteolipid protein, PLP)等,触发持续的炎症性脱髓鞘过程^[15]。MS 脱髓鞘后,暴露的轴突因钠离子通道(Nav1.6)重新分布导致钙超载进而会引起神经元信号转导异常^[16]。致密髓鞘的破坏(如 PLP、MAL 蛋白异常)影响髓鞘稳定性,激活小胶质细胞并促进核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体信号,加重 MS 的神经退行性病变^[16]。谷氨酸能突触与 MS 的关联主要体现在兴奋性毒性导致的神经元损伤和轴突退化上,与星型胶质细胞和小胶质细胞关系密切^[17]。GO-MF 条目包括髓鞘的结构成分、肌动蛋白结合、1-磷脂酰肌醇-5-磷酸 4-激酶活性等,髓鞘的结构性成分包括 MBP、髓鞘相关少突胶质细胞碱性蛋白(myelin-associated oligodendrocytic basic protein, MOBP)、MAL 等,在 MS 患者中这些蛋白可以作为病理上判断髓鞘完整性的标志物^[18]。肌动蛋白细胞结合与血脑屏障的功能密切相关,MS 患者的血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)炎症因子渗漏是关键的病理过程之一,BBB 的完整性依赖于内皮细胞的紧密连接和黏附连接,而肌动蛋白结合是维持这些连接结构稳定的核心^[19]。Wnt 信号传导与再生髓鞘形成有关,有文献报道 Wnt 通路受到磷脂酰肌醇-4-磷酸 5-激酶(phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase, PIP5K)与其他蛋白的相互作用

的负调控,在脱髓鞘疾病中 PIP5K 会显著下调^[20]。KEGG 富集分析共获得 69 条结果包括溶酶体、铁死亡、胆固醇代谢等。正常情况下,小胶质细胞通过自噬-溶酶体途径清除 MS 患者受损的髓鞘碎片,因此溶酶体的秩序性会影响 MS 患者脑部髓鞘碎片的清除效率^[21]。铁代谢异常和脂质过氧化导致的神经元和少突胶质细胞死亡可能加剧 MS 的神经炎症和脱髓鞘病理过程,这可能会促进神经毒性^[22]。胆固醇是髓鞘重要的组成成分,胆固醇的稳态失衡直接影响髓鞘结构的形成和稳定,有研究表明作用于胆固醇合成限速酶的药物如他汀类药物可以通过甲羟戊酸途径依赖性和非依赖性机制调节免疫反应从而改善 MS 这类自身免疫性疾病^[23],见图 4。

2.4 疾病核心靶点

根据富集分析结果进一步聚焦疾病核心靶点,利用 String 数据库对 67 个关键基因进行互作网络分析,借助 CytoNCA 插件计算的 6 项拓扑值的中位数,保留了 22 个疾病核心靶点,包括 MAL、MOBP、MBP、少突胶质细胞转录因子 2(oligodendrocyte transcription factor 2, OLIG2)、2',3'-环核苷酸-3'-磷酸二酯酶(2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase, CNP)、微管蛋白聚合促进蛋白(tubulin polymerization promoting protein, TPPP)、发动蛋白 3(dynamin 3, DNAM3)、SH3 结构域 GRB2 样蛋白 3(SH3 domain containing GRB2 like 3, SH3GL3)、Par-3 家族细胞极性调控子(Par-3 family cell polarity regulator, PARD3)、清道夫受体 B2(scavenger receptor class B member 2, SCARB2)、桥接整合子 1(bridging integrator 1, BIN1)、分拣蛋白 1(sortilin 1, SORT1)、转铁蛋白(transferrin, TF)、突触素 2(synaptopodin 2, SYNPO2)、含山梨醇和 SH3 结构域 1(sorbin and SH3 domain containing 1, SORBS1)、网状蛋白 4(reticulon 4, RTN4)、A-胞衬蛋白(spectrin alpha non-erythrocytic 1, SPTAN1)、溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1A2(solute carrier organic anion transporter family member 1A2, SLCO1A2)、磷脂酰肌醇-5-磷酸 4-激酶 2 型 α (phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase type 2 alpha, PIP4K2A)、脑富集髓鞘相关蛋白 1(brain enriched myelin associated protein 1, BCAS1)、磷酸氨酰组氨酸磷酸溶酶磷酸酯酶(phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase, LHPP)、丝氨酸棕榈酰转移酶长链碱基亚基 2(serine



A-GO 功能富集分析结果；B-KEGG 通路富集分析结果。

A-results of GO functional enrichment analysis; B-results of KEGG pathway enrichment analysis.

图 4 GO 和 KEGG 富集分析结果

Fig. 4 Enrichment analysis results of GO and KEGG

palmitoyltransferase long chain base subunit 2, SPTLC2)。这些靶点参与髓鞘损伤的各个环节，富集分析结果显示与少突胶质细胞前体细胞 (oligodendrocyte precursor cells, OPCs) 的成熟^[24]，脂质代谢、包裹轴突形成致密髓鞘^[25]、轴突发育和胆固醇代谢等生物功能相关，见图 5-A。

2.5 外部验证结果

通过独立数据集对筛选的 22 个核心差异基因进行验证，发现 8 个核心靶点在验证集中均呈现显著下调 ($P < 0.05$)，与训练集结果高度吻合，包括 *MBP*、*CNP*、*OLIG2*、*BCAS1*、*MAL*、*SH3GL3*、*SYNPO2*、*TF* (其中 *CNP* 下调最为显著， $P < 0.01$)。其余 14 个靶点表达趋势与训练集一致，但组间差异并无显著性。整体验证结果充分证实了差异基因筛选的可靠性，见图 5-B。*MBP*、*MAL* 是髓鞘的结构性蛋白，可以作为髓鞘完整性的标志物^[18]，*OLIG2*、*CNP* 是少突胶质细胞不同成熟阶段的标志蛋白，*BCAS1* 与髓鞘的脂质代谢密切相关^[26]。*SH3GL3*、*SYNPO2*、*TF* 与髓鞘修复、免疫反应有关^[27]。

2.6 潜在靶向中药成分的预测

在 TCMIP、ETCM、NPASS 数据库中，识别出与 8 个疾病核心靶点有相互作用且生物活性和成药性均较好的中药成分 45 个，包括细辛脑、白屈菜红

碱、异香豆素等成分。这些成分来源于 62 种中药，包括桃仁、黄芪、苦参、西洋参等。使用 Cytoscape 软件构建“靶点-有效成分-中药”网络，如图 6-A 所示。对 62 种中药进行统计分析，结果显示预测的中药四气以温为主，微温、平次之；五味以甘为主，苦、辛次之，如图 6-B~D 所示；功效以补虚药为主，清热、活血化痰药次之，见表 1。

2.7 疾病核心靶点的蛋白表达分析

使用 Cytoscape 中 CytoNCA 插件计算 8 个疾病核心靶点的 6 项拓扑值的中位数，保留了 3 个疾病核心靶点，基于 HPA 数据库检测其在正常人脑组织 4 种细胞群 (血管内皮细胞、胶质细胞、神经元细胞及神经毡) 中的表达特征。结果表明 *MBP* 在神经毡中表达最强 ($> 75\%$)，各细胞群表达比例均较高，*OLIG2* 在细胞群中对胶质细胞特异性高，*BCAS1* 等在胶质细胞和神经毡中表达均较低，见图 7。值得注意的是，*MBP* 和 *OLIG2* 作为 MS 脱髓鞘病理过程的关键指示性蛋白，具有重要研究价值。*OLIG2* 作为少突胶质细胞的标志性蛋白，其表达水平的动态变化可能直接影响 MS 病程中的髓鞘修复效率^[28]；而 *MBP* 作为髓鞘的主要结构蛋白 (约占髓鞘总蛋白的 30%)，其通过介导髓鞘层间的黏附作用维持髓鞘结构的稳定性。在 MS 发病过程中，

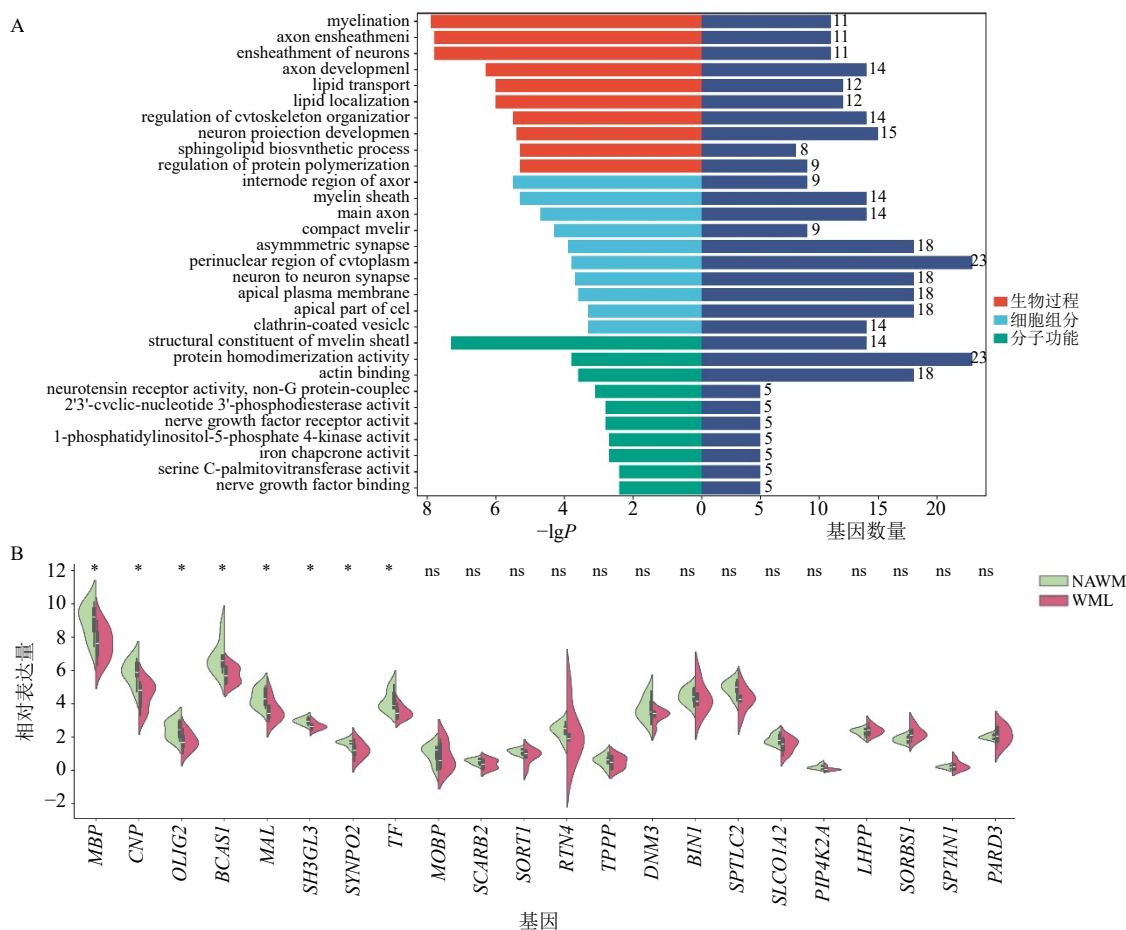


图 5 疾病核心靶点的富集分析结果 (A) 和外部验证小提琴图 (B)

Fig. 5 Enrichment analysis results of disease core targets (A) and violin plots of external validation (B)

自身免疫反应特异性靶向 MBP, 导致其发生异常降解或结构改变, 进而破坏轴突的绝缘性能并最终引发神经传导功能障碍^[29]。

2.8 核心中药成分与关键靶点的分子对接结果

将识别的 45 个核心中药成分与 MBP、OLIG2 进行分子对接, MBP 的蛋白 ID 是 IFV1, OLIG2 的 ID 是 Q9EQW6, 根据配体分子与受体的结合能, 分别整理了与 2 个受体结合能力最强的 8 个配体 (中药成分), 其中有 4 个配体与这 2 个受体均具有较强的结合潜力, 分别是白屈菜红碱 (chelerythrine)、异香豆素 (isochamanetin)、5,4'-二羟基黄酮 (5,4'-dihydroxyflavone), 凉薯素 (erosnin), 见图 8, 表明这 8 种受体-配体的结合方式可能为中药成分改善 MS 提供新的机制假说。

受体-配体构象结合能力最强的是凉薯素-OLIG2, 与 OLIG2 的结合能是 -8.2 kcal/mol, 与 MBP 的结合能是 -7 kcal/mol, 见表 2。凉薯素是淫羊藿的关键代谢产物, 能够改善免疫应答和肠道健康^[30],

在神经系统上的作用还有待进一步探究。异香豆素与 MBP 的结合能是 -7.1 kcal/mol, 与 OLIG2 的结合能是 -6.6 kcal/mol。有研究表明异香豆素是吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1) 的潜在抑制剂^[31]。IDO1 是代谢色氨酸转化为犬尿氨酸的限速酶。而色氨酸是合成 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 的重要前体物质, 抑制犬尿氨酸途径则增加 5-HT 的合成。MS 患者脑内 5-HT 表达下降是导致抑郁、焦虑、疲劳症状的关键病理机制之一^[32]。根据分子对接结果, 异香豆素在调节 5-HT 代谢的同时可能对髓鞘 MBP 的表达具有调节作用, 因此该化合物值得进一步研究。白屈菜红碱是一种天然生物碱, 与 MBP 的结合能是 -7.5 kcal/mol, 与 OLIG2 的结合能是 -6.9 kcal/mol。已有研究证明白屈菜红碱能够调节腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) /UNC-51

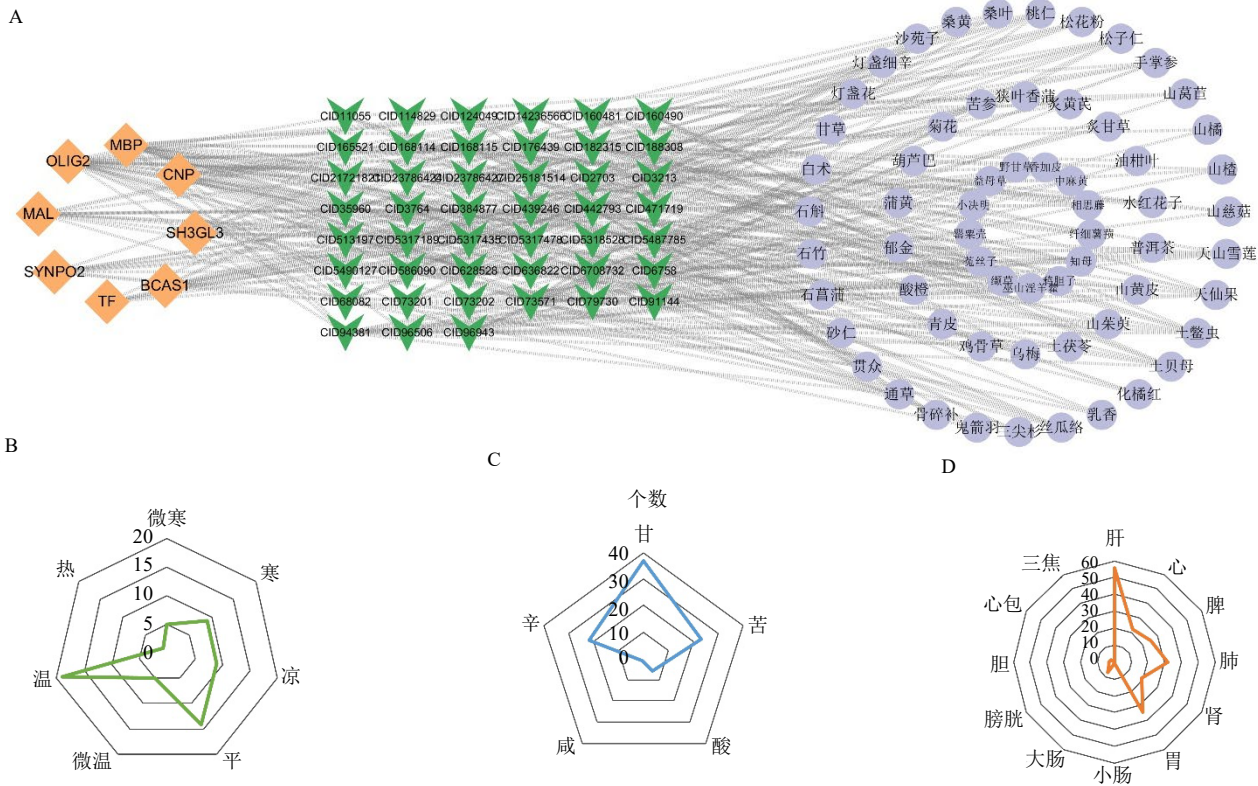


图 6 靶点-化合物-中药网络 (A) 和中药四气 (B)、五味 (C)、归经 (D) 统计分析
Fig. 6 Network of targets-compounds-traditional Chinese medicines (A) and statistical analysis of four properties (B), five flavors (C), and meridian tropisms (D) of traditional Chinese medicines

表 1 中药功效分类统计
Fig. 1 Classification statistics of traditional Chinese medicine efficacy

功效分类	中药味数	中药名称
解表药	3	菊花、桑叶、中麻黄
清热药	10	苦参、贯众、山慈菇、山莴苣、土贝母、相思藤、小决明、鸦胆子、野甘草、知母
祛风湿药	4	丝瓜络、天山雪莲、香加皮、油柑叶
利尿渗湿药	5	鸡骨草、土茯苓、通草、纤细薯蓣、石竹
温里药	1	葫芦巴
理气药	5	酸橙、山黄皮、青皮、化橘红、山楂
止血药	3	狭叶香蒲、蒲黄、桑黄
活血化瘀药	10	郁金、水红花子、骨碎补、鬼箭羽、灯盏细辛、灯盏花、乳香、桃仁、土鳖虫、益母草
安神药	1	缬草
开窍药	1	石菖蒲
补虚药	14	炙黄芪、炙甘草、甘草、白术、巫山淫羊藿、山茱萸、沙苑子、手掌参、松花粉、天仙果、菟丝子、石斛、砂仁、松子仁
收涩药	3	乌梅、罂粟壳
消食药	1	山楂
其他	1	普洱茶、三尖杉

样激酶 1 (Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK-1) 信号通路, 有显著的抗炎活性^[33]。值得注意的是, 包括 MS 在内的许多中枢神经系统疾病会产生过量的兴奋性毒性谷氨酸, 有研究表明白屈

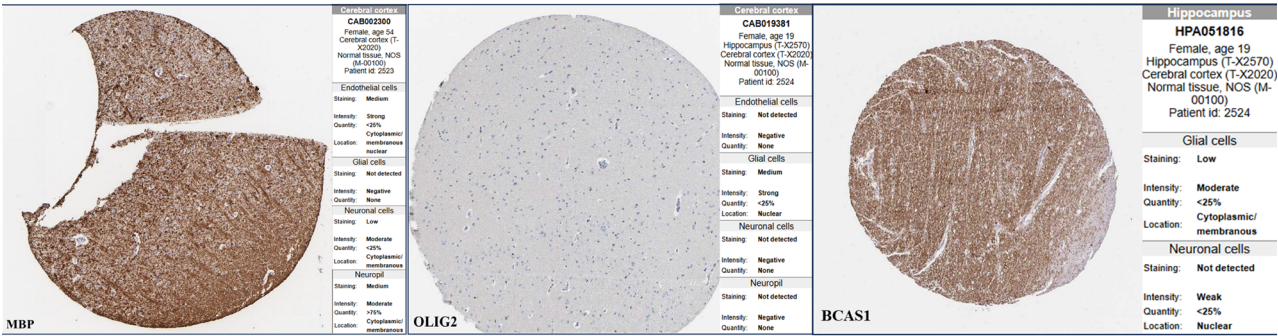


图 7 在 HPA 数据库中验证关键基因的蛋白表达情况

Fig. 7 Validation of protein expression of key genes in HPA database

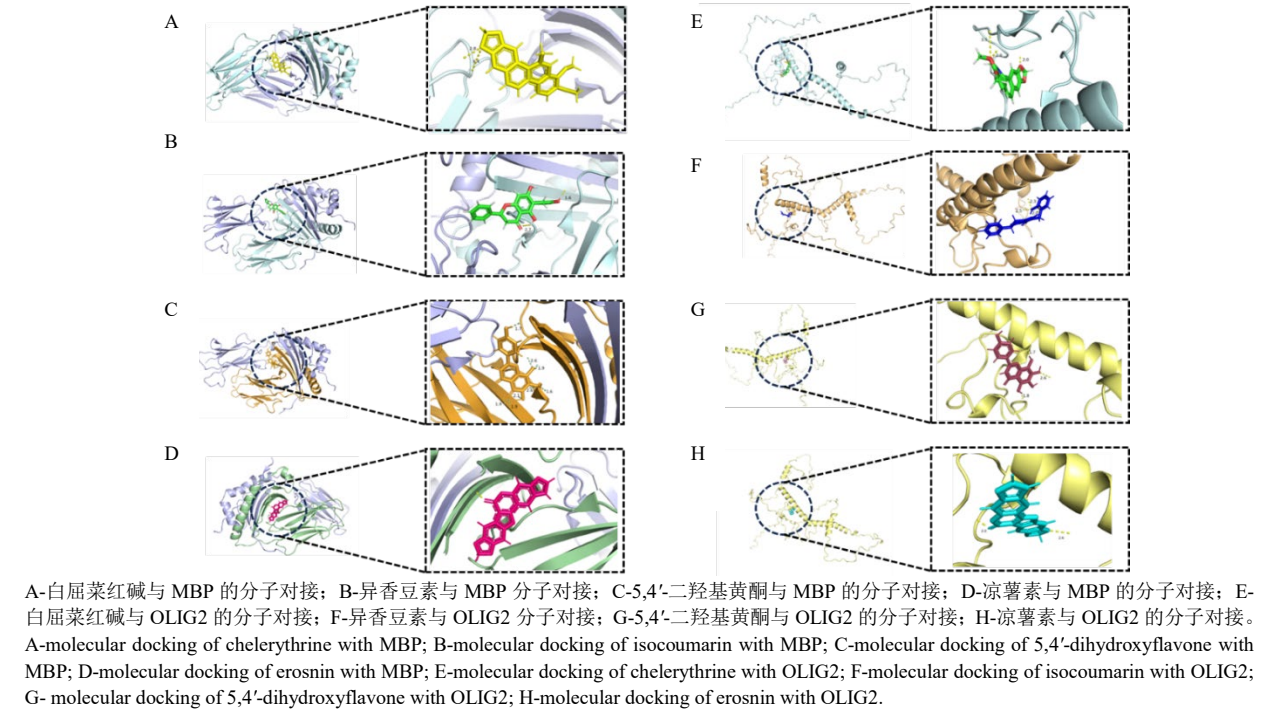


图 8 分子对接结果可视化

Fig. 8 Visualization of molecular docking results

表 2 与 MBP 和 OLIG 受体结合能力排名前 10 的化合物及结合能

Table 2 Top 10 compounds in terms of binding ability to MBP and OLIG receptors and their binding energies

化合物	CIDs	靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)	化合物	CIDs	靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
白屈菜红碱	2703	MBP	-7.5	凉薯素	5317189	OLIG2	-8.2
查马尼丁	21721821	MBP	-7.3	白屈菜红碱	2703	OLIG2	-6.9
异香豆素	5318528	MBP	-7.1	香豆素 7	94381	OLIG2	-6.9
5,6,7,8,4'-五羟基黄酮	96506	MBP	-7.1	杜鹃素	91144	OLIG2	-6.8
红花素	188308	MBP	-7.0	牛蒡苷元甲醚	384877	OLIG2	-6.8
凉薯素	5317189	MBP	-7.0	补骨脂二氢黄酮	14236566	OLIG2	-6.7
异黄腐酚	513197	MBP	-7.0	5,6,7,8,4'-五羟基黄酮	96506	OLIG2	-6.6
镰刀菌素	5317435	MBP	-6.9	紫花杜鹃甲素	160490	OLIG2	-6.6
5,4'-二羟基黄酮	165521	MBP	-6.9	异香豆素	5318528	OLIG2	-6.6
异巴伐欣	193679	MBP	-6.9	光甘草宁	124049	OLIG2	-6.5

菜红碱对谷氨酰胺酶有抑制作用，且抑制效率高出已有谷氨酰胺酶抑制剂原型双-2-(5-苯基乙酰氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基硫醚和 6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸 10 倍以上^[34]，ADME [药物在体内的 4 个关键过程，吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism)、排泄 (excretion)] 预测其能够透过 BBB 且类药性强，对于 MS 这类自身免疫相关的神经退行性疾病有重要研究潜力。5,4'-二羟基黄酮是从甘草中分离的类黄酮，与 MBP 的结合能是 -6.9 kcal/mol，与 OLIG2 的结合能是 -6.2 kcal/mol。其同分异构体 7,4'-二羟基黄酮具有抗炎、抗氧化的生物活性^[35]，预测的肠道吸收高且类药性强，因此 5,4'-二羟基黄酮具有较好的开发潜力，见表 3。

表 3 化合物 ADME 及植物来源
Table 3 ADME properties and botanical sources of compounds

化合物	GI absorption	BBB permeant	类药性	植物来源
白屈菜红碱	high	yes	yes=5	白屈菜、罂粟壳
异香豆素	high	No	yes=5	补骨脂、菊花
5,4'-二羟基黄酮	high	No	yes=5	灯盏花、桑叶、大戟
凉薯素	high	No	yes=5	淫羊藿、薯蓣

3 讨论

MS 是一种以中枢神经系统脱髓鞘为核心的慢性进展性疾病，其临床表型复杂且异质性显著，涵盖运动功能障碍、感觉异常、认知衰退及情绪障碍等多系统损害。目前尚无根治性疗法，临床干预以延缓残疾进展为核心目标，但现有药物（如干扰素 β、那他珠单抗）仍存在疗效局限性与高昂治疗成本。值得注意的是，MS 高发于 20~40 岁青壮年群体（男女比例约 1:2），这一人群正处于职业发展与家庭建设的黄金阶段。疾病导致的不可逆性神经功能缺损（如视力丧失、运动能力下降）不仅造成患者劳动能力骤减（约 60% 患者在发病 10 年内丧失独立生活能力），还引发失业风险与社会角色退化，进一步加剧家庭经济负担（年均医疗支出增加 30%~50%）及心理压力（抑郁发生率高达 50%）^[36]。此外，全球医疗资源分配不均导致发展中国家患者难以获取靶向生物制剂，凸显了开发低成本、多靶点疗法的迫切需求。如果能在中药中挖掘潜力化合物开发新药来替代或者辅助现有疗法，将给 MS 患者带来希

望的曙光，为中药现代化提供科学支撑。

本研究重点放在 MS 疾病初期进展的干预上。有影像学研究表明，白质病灶数是评估 MS 严重程度的一个临床诊断指标。MS 早期白质病灶数少，但随 MS 疾病的恶化，患者脑部正常外观白质也会逐渐变成病灶区。近年有研究表明，控制 MS 患者白质病灶数量是疾病早期 1 项重要的治疗策略^[8]。通过整合 MS 患者白质病灶区 (WML) 与正常外观白质 (NAWM) 的转录组数据，系统揭示了疾病早期基因动态变化的复杂性。DEGs 与 WGCNA 模块分析表明，MS 进展不仅涉及少突胶质细胞功能失调，还与免疫微环境失衡、BBB 完整性破坏及能量代谢异常密切相关。综合富集分析结果和蛋白互作网络获得 22 个 MS 疾病进展核心基因。OLIG2 作为少突胶质细胞分化的核心转录因子，其表达下调可能导致 OPCs 分化停滞，而 MBP 的自身免疫攻击直接引发髓鞘结构崩解。近期研究发现，在 MS 患者持续的免疫炎症反应中，活化的 BCAS1 阳性少突胶质细胞存在于实验性脱髓鞘的早期时间点。显微镜下观察慢性 MS 患者正常外观的非脱髓鞘皮层，发现 BCAS1 阳性少突胶质细胞的补充在长期的疾病状态下是十分有限的，研究证明成人大脑皮层中的 BCAS1 阳性细胞代表了一组预先分化的少突胶质细胞，这些细胞在脱髓鞘损伤后迅速反应，从而能够立即响应髓鞘再生，抵御早期的髓鞘损伤。这与预测结果一致。此外，预测的疾病核心靶点与临床研究具有较高的匹配性，整合素 α (integrin alpha, ITGA)、基质金属蛋白酶 14 (matrix metalloproteinase 14, MMP14)、嘌呤能离子通道型受体 7 (purinergic P2X receptor 7, P2RX7) 以及成纤维细胞生长因子受体 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3) 等靶点的靶向药物已进入药物开发阶段。ITGA2 与已获批 MS 治疗药物那他珠单抗 (Natalizumab) 的靶点 ITGA4 同属整合素家族，提示 ITGA2 可能具有类似的免疫调节作用^[37]。MMP14 是 MMPs 家族的蛋白，参与血脑屏障破坏和炎症浸润^[38]，广谱 MMP 抑制剂（如多西环素）在实验性 MS 中展现治疗潜力^[39]。P2RX7 是促炎性嘌呤受体，与神经炎症、疼痛相关。实验表明 P2RX7 在 MS 女性患者中被显著诱导，与 MS 的性别特异性机制有关，有望成为 MS 诊断的生物标志物^[40]。Erdafitinib 是已经获批的药物^[41]，作为 FGFR1~4 的抑制剂用于膀胱癌 (NCT03390504)，但其在 MS 髓鞘修复中的作用

仍需进一步探索。

通过反向虚拟筛选策略,本研究从 ETCM、NPASS 及 TCMIP 数据库中鉴定出凉薯素、白屈菜红碱及异香豆素等具有高结合亲和力的天然化合物(结合能 ≤ -7 kcal/mol)。凉薯素作为淫羊藿的关键代谢产物,其与 OLIG2 的高亲和力(结合能 -8.2 kcal/mol)可能通过激活少突胶质细胞分化相关通路促进髓鞘再生。近期研究还发现,凉薯素可通过调节肠道-脑轴免疫平衡,间接改善中枢神经系统炎症,这为 MS 的全身性干预提供了新视角。白屈菜红碱的抗炎作用不仅限于抑制谷氨酰胺酶,其通过 AMPK/mTOR 通路调控自噬的能力,可能减轻 MS 中异常蛋白聚集导致的少突胶质细胞损伤。异香豆素作为 IDO1 抑制剂,通过抑制犬尿氨酸途径增加 5-HT 合成,可能同时缓解 MS 患者的神经炎症与抑郁症状,针对情绪障碍严重的患者具有重要研究价值。此外,5,4'-二羟基黄酮的抗氧化特性可对抗 MS 病灶区的活性氧累积,保护少突胶质细胞免受氧化应激损伤。这些成分的作用路径涵盖髓鞘修复、免疫调节及神经保护,提示中药复方可能通过多靶点协同实现更全面的治疗效果。

本研究通过整合转录组数据,揭示了 MS 进展的分子网络,并预测了多种具有干预潜力的中药成分。这些发现不仅为 MS 的机制研究提供了新视角,也为中医药的现代化与国际化开辟了路径。然而,从计算预测到临床落地仍需跨越诸多科学技术鸿沟。未来需通过跨学科合作、技术创新与临床验证,逐步实现 MS 治疗从“延缓进展”向“功能修复”的跨越,最终改善全球数百万 MS 患者的生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lublin F D, Häring D A, Ganjgahi H, *et al.* How patients with multiple sclerosis acquire disability [J]. *Brain*, 2022, 145(9): 3147-3161.
- [2] Marcus R. What is multiple sclerosis? [J]. *Jama*, 2022, 328(20): 2078.
- [3] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 多发性硬化诊断与治疗中国指南(2023 版) [J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(1): 10-23.
- [4] Carandini T, Mancini M, Bogdan I, *et al.* Disruption of brainstem monoaminergic fibre tracts in multiple sclerosis as a putative mechanism for cognitive fatigue: A fixel-based analysis [J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 30: 102587.
- [5] Lizak N, Malpas C B, Sharmin S, *et al.* Association of sustained immunotherapy with disability outcomes in patients with active secondary progressive multiple sclerosis [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(11): 1398-1407.
- [6] Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, *et al.* Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(10): 973-980.
- [7] Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, *et al.* Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: A randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1): 38-48.
- [8] McGinley M P, Goldschmidt C H, Rae-Grant A D. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: A review [J]. *JAMA*, 2021, 325(8): 765-779.
- [9] 袁慧. 中医药治疗多发性硬化的 Meta 分析 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [10] 申玉娟. 益肾达络饮加减治疗复发—缓解型多发性硬化缓解期临床疗效观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [11] Filippi M, Preziosa P, Arnold D L, *et al.* Present and future of the diagnostic work-up of multiple sclerosis: The imaging perspective [J]. *J Neurol*, 2023, 270(3): 1286-1299.
- [12] Trott O, 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.
- [13] Correale J, Gaitán M I, Ysraelit M C, *et al.* Progressive multiple sclerosis: From pathogenic mechanisms to treatment [J]. *Brain*, 2017, 140(3): 527-546.
- [14] Surendran K, Simon T C. CNP gene expression is activated by Wnt signaling and correlates with Wnt4 expression during renal injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 284(4): F653-F662.
- [15] Weng W T, Kuo P C, Brown D A, *et al.* 4-Ethylguaiaicol modulates neuroinflammation and Th1/Th17 differentiation to ameliorate disease severity in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 110.
- [16] Lassmann H, Bradl M. Multiple sclerosis: Experimental models and reality [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(2): 223-244.
- [17] Schwarz K, Schmitz F. Synapse dysfunctions in multiple sclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1639.
- [18] Kaushansky N, Eisenstein M, Zilkha-Falb R, *et al.* The myelin-associated oligodendrocytic basic protein (MOBP) as a relevant primary target autoantigen in

- multiple sclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(4): 233-236.
- [19] Hensel N, Claus P. The actin cytoskeleton in SMA and ALS: How does it contribute to motoneuron degeneration? [J]. *Neuroscientist*, 2018, 24(1): 54-72.
- [20] Cui Q Q, Xie P. Correlation between Daam2 expression changes and demyelination in guillain-barre syndrome [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(5): 683-688.
- [21] Li Y, Zhou D M, Ren Y H, *et al.* Mir223 restrains autophagy and promotes CNS inflammation by targeting ATG16L1 [J]. *Autophagy*, 2019, 15(3): 478-492.
- [22] Luoqian J Y, Yang W Y, Ding X L, *et al.* Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(8): 913-924.
- [23] Lorincz B, Jury E C, Vrablik M, *et al.* The role of cholesterol metabolism in multiple sclerosis: From molecular pathophysiology to radiological and clinical disease activity [J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(6): 103088.
- [24] Fang L P, Bai X S. Implications of Olig2 silencing in oligodendrocyte precursor cells [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(12): 2649-2650.
- [25] Rozenblum G T, Kaufman T, Vitullo A D. Myelin basic protein and a multiple sclerosis-related MBP-peptide bind to oligonucleotides [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2014, 3(9): e192.
- [26] Bergner C G, van der Meer F, Franz J, *et al.* BCAS1-positive oligodendrocytes enable efficient cortical remyelination in multiple sclerosis [J]. *Brain*, 2025, 148(3): 908-920.
- [27] Xue L L, Cheng J, Du R L, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells alleviate neurological dysfunction by reducing autophagy damage via downregulation of SYNPO2 in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy rats [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 131.
- [28] Choi J J, Svaren J, Wang D F. CoTF-reg reveals cooperative transcription factors in oligodendrocyte gene regulation using single-cell multi-omics [J]. *Commun Biol*, 2025, 8(1): 181.
- [29] Alassiri M, Al Sufiani F, Aljohi M, *et al.* PEPITEM treatment ameliorates EAE in mice by reducing CNS inflammation, leukocyte infiltration, demyelination, and proinflammatory cytokine production [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17243.
- [30] Zhang J Q, Zhao Q Y, Qin Y C, *et al.* The effect of *Epimedium* isopentenyl flavonoids on the broiler gut health using microbiomic and metabolomic analyses [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7646.
- [31] de Almeida V M, Santos-Filho O A. Identification of potential allosteric site binders of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 from plants: A virtual and molecular dynamics investigation [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(9): 1099.
- [32] Margoni M, Valsasina P, Bacchetti A, *et al.* Resting state functional connectivity modifications in monoaminergic circuits underpin fatigue development in patients with multiple sclerosis [J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(9): 2647-2656.
- [33] Cai J, Zhang L C, Zhao R J, *et al.* Chelerythrine ameliorates rheumatoid arthritis by modulating the AMPK/mTOR/ULK-1 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154140.
- [34] Thomas A G, Rojas C, Tanega C, *et al.* Kinetic characterization of ebselen, chelerythrine and apomorphine as glutaminase inhibitors [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438(2): 243-248.
- [35] Liu C D, Yang N, Chen X K, *et al.* The flavonoid 7,4'-dihydroxyflavone prevents dexamethasone paradoxical adverse effect on eotaxin production by human fibroblasts [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(3): 449-458.
- [36] 马运华, 武继涛, 徐云生. 多发性硬化的中医研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2): 55-57.
- [37] Manouchehri N, Hussain R Z, Cravens P D, *et al.* CD11c⁺ CD88⁺ CD317⁺ myeloid cells are critical mediators of persistent CNS autoimmunity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(14): e2014492118.
- [38] Li L Y, Yang Z Q, Li Q Q, *et al.* Ameliorating vascular endothelial injury for lipopolysaccharide-induced via mitochondrial targeting function of octaarginine-modified essential oil from *Fructus Alpiniae Zerumbet* (EOFAZ) lipid microspheres [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(2): 340-351.
- [39] Víctor-Carvalho P, Thome R, Rapôso C. Can tetracyclines ensure help in multiple sclerosis immunotherapy? [J]. *J Clin Transl Res*, 2021, 7(1): 22-33.
- [40] Rump A, Ratas K, Lepasepp T K, *et al.* Sex-dependent expression levels of VAV1 and P2X7 in PBMC of multiple sclerosis patients [J]. *Scand J Immunol*, 2023, 98(2): e13283.
- [41] Loriot Y, Matsubara N, Park S H, *et al.* Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(21): 1961-1971.

[责任编辑 潘明佳]