doi:10.11751/ISSN.1002 - 1280.2023.04.04

基于网络药理学探讨黄芩素治疗猪链球菌脑膜炎的分子机制

李学敏,薛运达,刘 宇,陆启荣,邱银生*,郭 璞*

(武汉轻工大学动物科学与营养工程学院,动物营养与饲料科学湖北重点实验室,武汉 430023)

[收稿日期] 2022 - 11 - 19　[文献标识码] A　[文章编号] 1002 - 1280 (2023) 04 - 0025 - 09　[中图分类号] S853.74

[摘　要]　为探讨黄芩素治疗猪链球菌脑膜炎的分子机制,应用网络药理学的方法,在 Pubchem 和 SwissTarget Prediction 数据库获取黄芩素 490 个潜在作用靶点,并在 NCBI 等平台中检索猪链球菌脑膜炎的靶点。运用 STRING 数据库构建"中药 - 疾病"共同靶点的 PPI 网络图;利用 DAVID 数据库进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析,并使用 Cytoscape3.8.2 软件构建"中药 - 靶点"通路图。结果显示黄芩素和猪链球菌脑膜炎有 9 个共同靶点(MMP2、SYK、FN1、MAPK14、HSPCB、CASP3、CCL2、APOD、EGFR),其中 MMP2、SYK 和 FN1 是脑损伤的核心靶点。GO 富集分析发现,黄芩素可能通过影响细胞凋亡的调控过程、细胞外间隙、细胞氧化应激的过程缓解猪链球菌脑膜炎的症状;KEGG 通路主要富集在 IL - 17 信号通路、MAPK 信号通路等 41 条相关通路。基于网络药理学的结果,本研究探讨了黄芩素潜在治疗链球菌引起的脑膜炎的作用,推测该中药成分可以作为开发抗猪链球菌疾病的先导化合物,为开发治疗猪链球菌病的药物奠定研究基础。

[关键词]　黄芩素;猪链球菌脑膜炎;网络药理学

Molecular Mechanism of Baicalein in Treating *Streptococcus suis* Meningitis Based on Network Pharmacology

LI Xue - min, XUE Yun - da, LIU Yu, LU Qi - rong, QIU Yin - sheng*, GUO Pu*

(*School of Animal Science and Nutritional Engineering*, *Hubei Key Laboratory of Animal Nutrition and Feed Science*, *Wuhan Polytechnic University*, *Wuhan* 430023, *China*)

Corresponding author: *GUO Pu*, *E - mail*: *guopu@ whpu. edu. cn*; *QIU Yin - sheng*, *E - mail*: *qiuyinsheng 6405@ whpu. edu. cn*

Abstract: To analyze the molecular mechanism of baicalein in the treatment of *Streptococcus suis* meningitis, network pharmacology was used to analysis the mechanism. 490 targets for the therapeutic actions of baicalein were obtained from PubChem and Swiss Target Prediction, and the potential disease targets of *Streptococcus suis* meningitis were obtained from NCBI. The common target PPI network map of "Drug - Disease" was using the

作者简介: 李学敏,硕士研究生,从事兽医药理学与毒理学研究。

通讯作者: 郭 璞,E - mail: guopu@ whpu. edu. cn;邱银生,E - mail: qiuyinsheng6405@ whpu. edu. cn

STRING database. GO and KEGG pathway enrichment analysis was performed using the DAVID database, and "Drug – Target" pathway network map was constructed by using Cytoscape 3.8.2 software. Results showed that 9 common targets were obtained of *Streptococcus suis* and baicalein, including MMP2、SYK、FN1、MAPK14、HSPCB、CASP3、CCL2、APOD、EGFR, and of which MMP2、SYK、FN1 were the key targets of brain injury. GO enrichment analysis revealed that baicalein may alleviate symptoms of *Streptococcus suis* meningitis by affecting the regulatory processes of apoptosis, extracellular space, and cellular response to reactive oxygen species. KEGG pathway enrichment screening yielded 41 related pathways including IL – 17 signaling pathway and MAPK signaling pathway. Based on network pharmacology, the potential effect of baicalein in the treatment of streptococcal meningitis was studied in this paper, which supposed that baicalein could be used as a lead compound for the development of anti – streptococcal disease and lay the research foundation for the development of drugs for the treatment of streptococcal disease in pigs.

Key words: baicalein; *Streptococcus suis* meningitis; network pharmacology

猪链球菌病是由猪链球菌(*Streptococcus suis*, *S. suis*)引起的一种急性、热性传染病，是二类动物疫病[1]。2 型猪链球菌(*S. suis* serotype 2, SS2)可引起猪和人的脑膜炎，目前在超过 30 个国家和地区流行。SS2 感染的猪出现严重的脑膜炎、关节炎、心内膜炎、败血症甚至引起死亡,给养猪业带来了严重的经济损失[2]。近年来猪链球菌病的脑膜炎症状比例呈现明显上升趋势[3-4],1999 – 2019 年,广西有多个区县报告了猪链球菌病的感染疫情[5]。尽管猪链球菌对大多数抗生素敏感,但抗生素的不规范使用,导致猪链球菌的耐药情况也日趋严重,对养猪业及公共卫生造成了重大威胁[6]。随着"减抗、限抗、禁抗"政策的推行,链球菌的感染给我国养殖业带来了更加严重的危害,其所致的脑膜炎受到越来越广泛的关注。猪链球菌脑膜炎的致病机制及治病靶标尚未阐明,给该病的治疗带来了巨大困难,同时限制了抑制链球菌性脑膜炎药物的开发。因此,寻找疗效好且副作用小的活性中药分子刻不容缓。

黄芩素是中药黄芩中含量最高的成分[7-8]。研究显示,黄芩素对临床分离的人畜共患细菌,包括金黄色葡萄球菌、猪链球菌、铜绿假单胞菌等具有抗菌活性[9],黄芩素对猪链球菌的 MIC 值低于 1 mg/mL[10]。研究发现,猪链球菌脑膜炎病畜表现为不同程度的神经炎症[11-13]。黄芩素通过减少 6 – 羟多巴胺诱导的多巴胺能神经元和 β 淀粉样肽诱导的皮层神经元损伤,而发挥神经保护作用[14],也能够明显改善许多慢性炎症性神经系统疾病的病症[15],但其治疗作用机制尚未见报道。近期的研究显示,黄芩苷(与黄芩素都是黄芩的主要成分)是猪链球菌的新型抑制剂,通过抑制 Sortase A (SrtA)基因而发挥抗链球菌的作用[16]。因此,本研究基于网络药理学在"疾病 – 靶点 – 药物"多层次网络,从整体上构建网络靶标,在黄芩素与猪链球菌脑膜炎之间建立源于疾病特异性网络的分子联系,预测其治疗猪链球菌脑膜炎的靶点,探索其对猪链球菌脑膜炎的作用机制,以期为开发新型治疗猪链球菌脑膜炎的药物提供新的研究思路。

1 材料和方法

1.1 *黄芩素与猪链球菌脑膜炎靶点的获取* 通过 PubMed、NCBI 等平台检索,查找与猪链球菌脑膜炎相关的基因。查找相关文献进行补充后,合并数据,去除重复值,获得潜在疾病靶点数据集。

从 PubChem 下载黄芩素的结构,导入到 Swiss Target Prediction (http://swisstargetprediction.ch/)进行靶点预测。再应用 NCBI 数据库查阅文献进行补充,合并去重后得到相关靶点。

1.2 *韦恩图的建立* 将黄芩素与猪链球菌靶点进行交互分析,得到韦恩图。

1.3 *PPI 的构建与分析* 将所得两者的交集靶点

在 STRING 平台(https://string-db.org/)进行处理,选择分析物种为"*Sus scrofa*",置信度设置为"medium confidence (0.400)",其他参数设置为默认,绘制蛋白互作网络(PPI),并利用 Cytoscape3.8.0软件中做进一步的分析。

1.4　GO 分析及 KEGG 通路分析　将潜在靶点传到 David 在线数据库(https://david.ncifcrf.gov/),选择物种为"*Sus scrofa*",进行 Gene ontology (GO)富集分析和 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)通路富集分析,以 P Value <0.05 为选择条件,并对得到的富集结果做相应的处理,利用 bioinformatics (http://www.bioinformatics.com.cn/)绘制可视化柱状图和气泡图。

2　结果与分析

2.1　靶点的获取　将黄芩素结构导入 Swiss Target Prediction 数据库进行靶点预测,再应用 NCBI 数据库查阅文献进行补充,合并去重后得到相关靶点,得到 174 个黄芩素发挥药效作用的靶点。

在 PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)网站查阅相关文献,去重后得到猪链球菌脑膜炎的相关靶点共 490 个(图 1)。

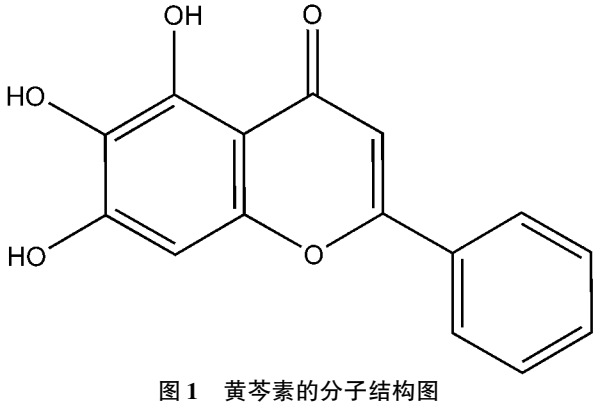

图 1　黄芩素的分子结构图

Fig 1　The molecular structure of baicalein

2.2　中药靶点与疾病的共同靶点筛选　运用 Venny平台(http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/)将黄芩素的药效靶点与猪链球菌脑膜炎靶点进行交互,绘制韦恩图(图 2)。得到黄芩素与猪链球菌脑膜炎的 9 个共同靶点,分别是 MAPK14 (MAP kinase-activated protein kinase 14, MAP 激酶活化蛋白激酶)、HSP90AB1 (heat shock protein HSP 90-beta, 热休克蛋白 hsp90β,热休克蛋白 hsp90AB1)、CASP3 (caspase-3, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3)、CCL2 (chemokine (C-C motif) ligand2,趋化因子配体 2)、APOD (apolipoprotein D, 载脂蛋白 D)、SYK (spleen tyrosine kinase, 脾酪氨酸激酶)、FN1 (fibronectin 1, 纤连蛋白 1)、MMP2 (matrix metalloproteinase, 基质金属蛋白酶-2)、EGFR (epidermal growth factor receptor, 表皮生长因子受体)。

2.3　蛋白互作网络分析及核心靶点筛选　将所得共同靶点导入 STRING 平台,构建药物-疾病共同靶点蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction,PPI) 网络,得到关键靶点 MMP2、SYK 和 FN1 (图 3)。

2.4　GO 分析与 KEGG 分析　将黄芩素作用于猪链球菌脑膜炎的潜在治疗靶点,通过 David 在线数据库进行 GO 富集分析,共获得条目 29 条,其中含有生物学过程(biological process, BP) 19 个条目,细胞成分(cellular component, CC) 5 个条目,分子功能(molecular function, MF) 5 个条目(图 4)。在生物学过程中,黄芩素主要影响细胞凋亡过程的负调控、脂多糖介导的信号通路、氧化应激反应、ERK1 和 ERK2 级联调节等过程;在细胞成分中,黄芩素对细胞外区、细胞外间隙、细胞质核周区等有影响;在分子功能上,黄芩素主要影响 ATP 结合、蛋白磷酸酶结合、整合素结合等。

通过 KEGG 通路富集分析发现与黄芩素治疗猪链球菌脑膜炎相关的靶点主要富集在 IL-17 信号通路,NOD 样受体信号通路,MAPK 信号通路等 41 条相关的通路(图 5),进一步对共同靶点进行分析发现其主要富集在 IL-17 信号通路 (图 6)。

3　讨　论

本研究通过网络药理学筛选,发现了 9 个黄芩素治疗猪链球菌脑膜炎的潜在靶点,分别是 MMP2、SYK、FN1、MAPK14、HSP90AB1、CASP3、CCL2、APOD、EGFR。MMP2 是金属蛋白酶家族成员之一,MMP2 与炎症的发生和血脑屏障的功能有密切联系。炎症早期释放的TNF-α和IL-6等

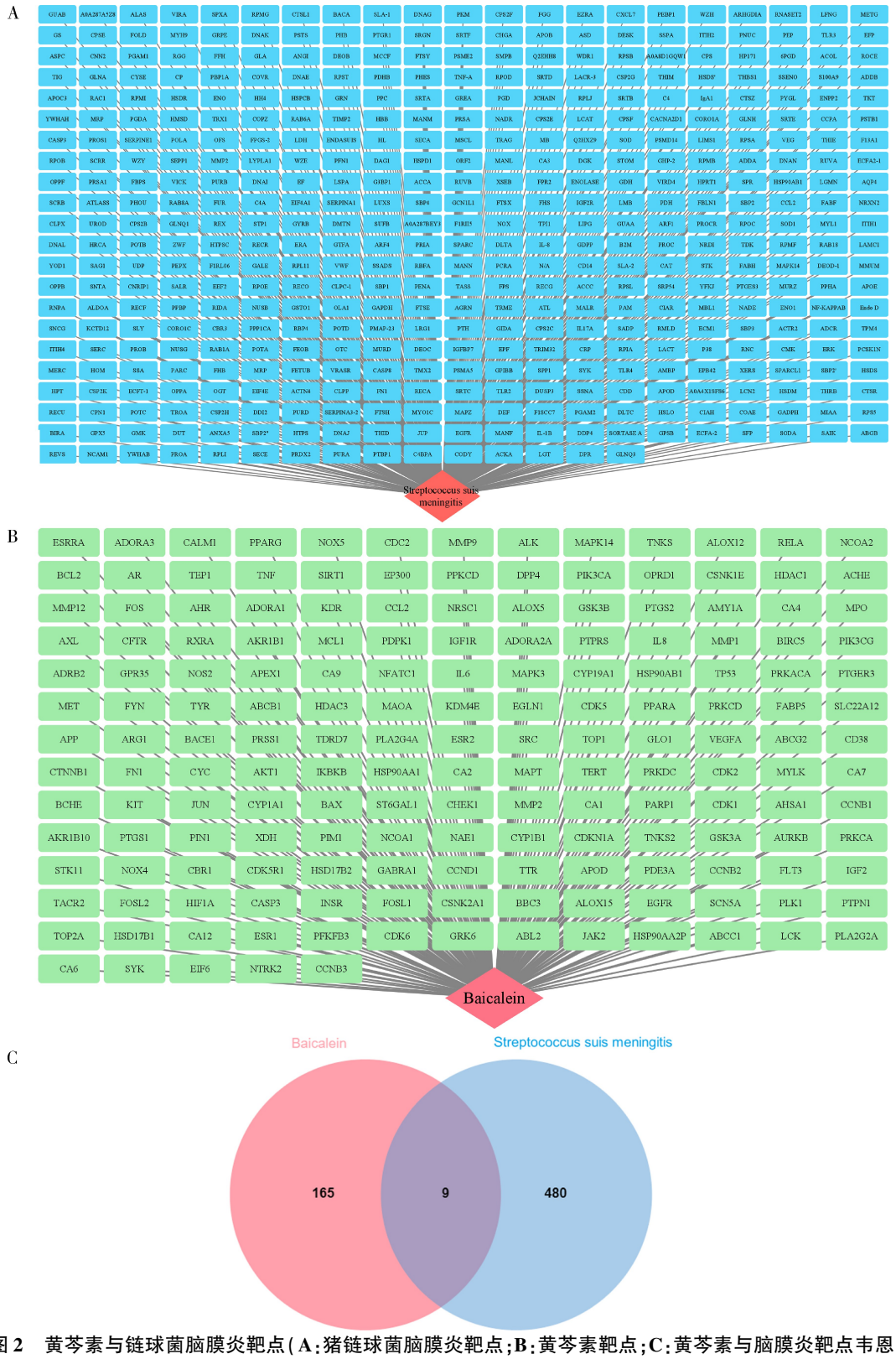

图 2　黄芩素与链球菌脑膜炎靶点(A:猪链球菌脑膜炎靶点;B:黄芩素靶点;C:黄芩素与脑膜炎靶点韦恩)(交集靶点有 MMP2、SYK、FN1、MAPK14、HSPCB、CASP3、CCL2、APOD、EGFR)

Fig. 2　The targets of baicalein and *Streptococcus suis* meningitis(A: The target of *Streptococcus suis* meningitis; B: The targets of baicalein; C: The Venn map of the targets of baicalein and *Streptococcus suis* meningitis)(The intersection targets are MMP2、SYK、FN1、MAPK14、HSPCB、CASP3、CCL2、APOD、EGFR)

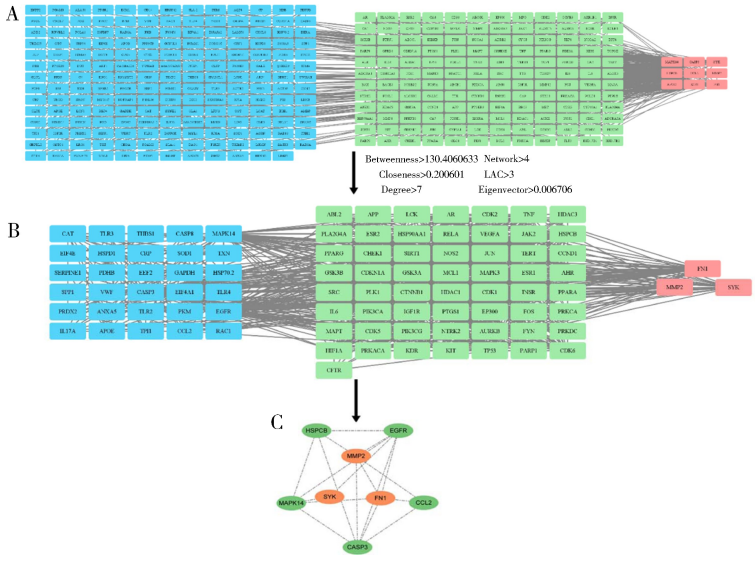

图 3　关键靶点 PPI 网络图(A:Cytoscope 分析黄芩苷和脑损伤靶点的联系,其中蓝色代表链球菌、绿色代表黄芩苷靶点、粉红色代表共同靶点;B:应用 cytoscope,设置 Betweenness >130.4060633,Network >4,Closeness >0.200601,LAC >3,Degree >7,Eigenvector >0.006706 进行核心靶点的进一步筛选,其中蓝色代表链球菌、绿色代表黄芩苷靶点、粉红色代表共同靶点;C:关键靶点 PPI 网络图)

Fig. 3　PPI network of key targets(A: Cytoscope was used to analyze the association between baicalin and brain injury targets, with blue representing streptococcus, green representing baicalin targets and pink representing common targets; B: Apply cytoscope, set Betweenness >130.4060633, Network >4, Closeness >0.200601, LAC >3, Degree >7, Eigenvector >0.006706 for further screening of core targets, with blue representing streptococcus, green representing baicalin targets and pink representing common targets. C: PPI network of key targets)

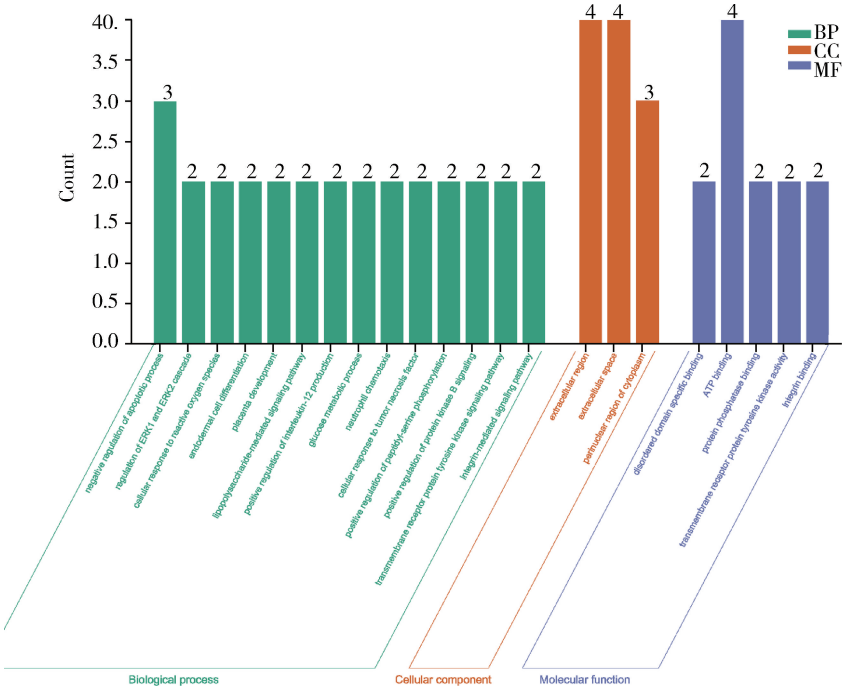

图 4　GO 分析可视化图

Fig. 4　GO analysis visualization

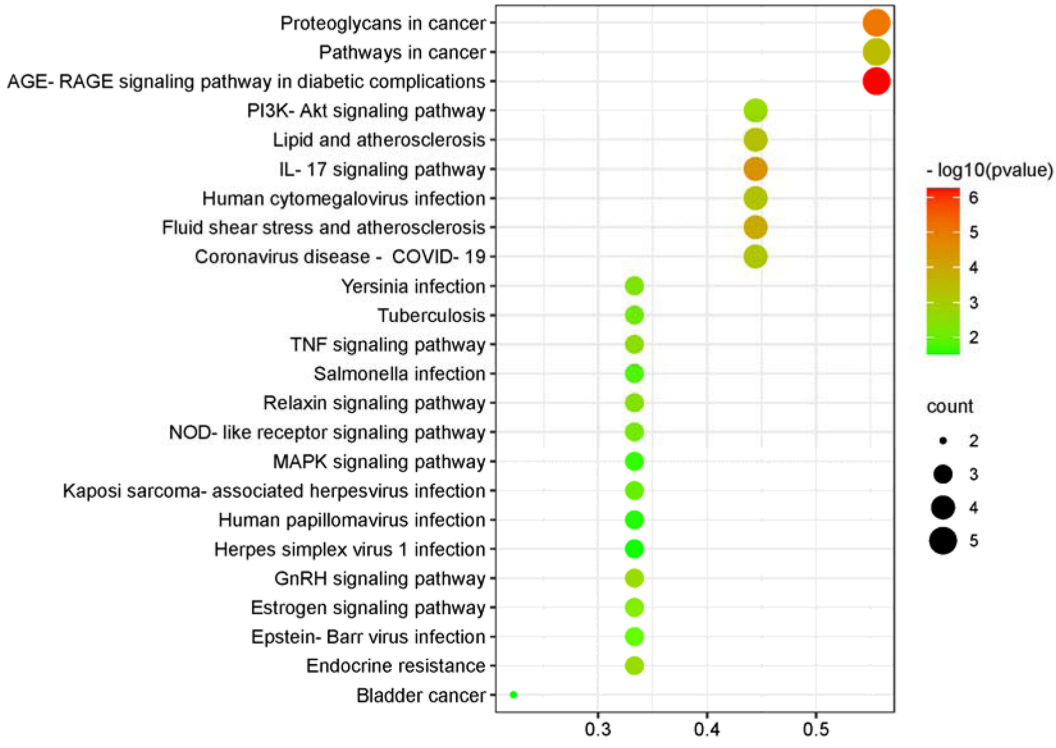

图 5　KEGG 分析可视化图

Fig. 5　KEGG analysis visualization

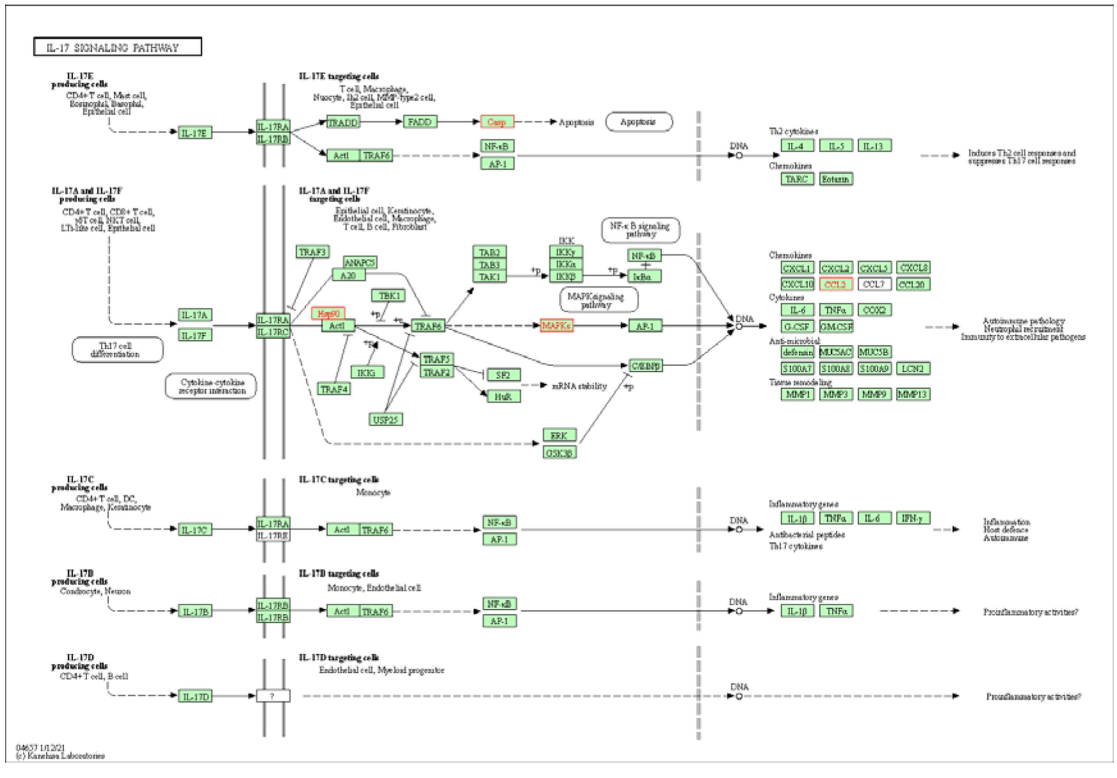

图 6　IL－17 信号通路(红色为共同靶点)(HSPCB 又称为 HSP90AB1)

Fig. 6　IL－17 signal pathway (red is the common target)(HSPPCB is also known as HSP90AB1)

炎性介质能够促进 MMP－2 的表达[17]，MMP2 可能降解紧密连接蛋白和 ECM 蛋白，引起血脑屏障渗漏，导致神经炎症、神经毒性等疾病的发生和发展。SYK 在机体炎症细胞的免疫受体信号传导中发挥关键作用[15]。研究显示，抑制 SYK 可以阻止缺血性中风后的脑组织损伤[18－19]。体外研究显示，SYK 抑制可显著降低阿尔茨海默病小鼠的 Iba－1、iNOS 和促炎细胞因子（IL－1β，TNFα）水平，降低细胞凋亡水平[20－21]。FN1 是细胞外基质的普遍组成部分，广泛表达于多种类型的细胞中，参与细胞粘附和迁移[22]，在大脑中具有神经营养、抗炎和细胞黏附等作用[23]。研究表明，受创伤性脑损伤的 FN 缺陷小鼠有更高水平的凋亡和更严重的损伤[24]，海马神经元的 FN1 表达增加可以使细胞能够抵抗氧化应激诱导的细胞凋亡[25]。此外，FN1 的表达增加有助于改善迟发性放射性脑损伤引起的血脑屏障渗漏[26]。上述研究提示，MMP2、SYK 的表达促进神经炎症的发生和发展，而 FN1 在神经炎症中起关键保护作用，都可以作为神经炎症治疗的关键靶点，为开发治疗神经炎症药物提供新的研究思路。

IL－17A 通过紧密连接（tight junction，TJ）分子的下调和重组，是许多慢性炎症性神经系统疾病中的重要病理触发因素[27]。IL－17A 作用于多个中枢神经系统驻留细胞，通过破坏血脑屏障浸润到脑实质中，增强炎症[28－30]。有报道显示，IL－17A 在诱导的细胞因子网络中起调节作用[31]。诱导趋化因子的表达，如趋化因子 CCL2、CXCL1、CXCL2 和 CXCL8，是 IL－17A 的一个重要功能[32]。CCL2 对单核细胞、小胶质细胞等具有很强的趋化作用，在神经炎症的发展中发挥重要作用[33]。CCL2 的作用机制与炎症、氧化应激和神经元凋亡有关，此外，CCL2 可以诱导海马神经元凋亡[34－35]，使 CASP3 表达增加。因此，网络药理学分析结果表明，黄芩素可能通过影响 IL－17 信号通路的转导，调节免疫过程和炎症反应，而缓解链球菌引起的脑膜炎症状。

从共同靶点的 PPI 网络图表明黄芩素可能通过这些靶点多途径的协调，对猪链球菌脑膜炎产生治疗作用。在 GO 功能和通路富集分析中，我们发现黄芩素主要参与细胞凋亡过程的负调控、ERK1 和 ERK2 级联调节、白细胞介素－12 产生，并参与 IL－17、MAPK 等信号通路的调控。本研究通过网络药理学的手段探讨了黄芩素可能通过调控 IL－17 信号通路，靶向 MMP2、SYK 和 FN1 等，调控 CCL2 和 CASPS 而影响细胞凋亡与炎症，进而缓解猪链球菌引起的神经炎症和血脑屏障渗漏。

综上所述，本研究探讨了黄芩素潜在治疗链球菌引起的脑膜炎中的作用，推测该中药成分可以作为开发抗猪链球菌疾病的先导化合物，为开发治疗猪链球菌病的药物奠定了研究基础。

参考文献：

[1] 南九洲，李军明，曾巧英. 猪链球菌 2 型对 Balb/c 小鼠的致病性［J］. 中国畜牧兽医文摘，2014，30(10)：68－70.
Jiuzhou Nan，Junming Li，Qiaoying Zeng. Pathogenicity of *Streptococcus suis* type 2 to Balb/c mice［J］. Chinese Animal Husbandry and Veterinary Abstracts，2014，30(10)：68－70.

[2] Samkar V，Brouwer，M. C，*et al*. *Streptococcus* gallolyticus meningitis in adults：report of five cases and review of the literature［J］. Clinical microbiology and infection：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases，2015，21(12)：1077－1083.

[3] 张 峻. 猪链球菌病流行状况调查［J］. 上海畜牧兽医通讯，2014，06)：97.
Jun Zhang. Investigation on epidemic situation of swine streptococcosis［J］. Shanghai Animal Husbandry and Veterinary News，2014，(06)：97.

[4] 王 建. 上海地区猪链球菌病流行情况调查及风险控制分析与实践［D］；南京农业大学，2011.
Jian Wang. Epidemic survey and risk control of *Streptococcosis suis* in Shanghai［D］；Nanjing Agricultural University，2011.

[5] 林 桢，黄林光，黄亚铭. 广西人感染猪链球菌病流行病学概况［J］. 职业与健康，2020，36(09)：1282－1285.
Zhen Lin，Linguang Huang，Yaming Huang. Epidemiological survey of human infection with swine *streptococcosis* in Guangxi［J］. Occupation and health，2020，36(09)：1282－1285.

[6] Segura M. *Streptococcus suis* research：Progress and challenges［J］. Pathogens，2020，9(9)：8.

[7] Yu S, Yan H, Zhang L, *et al*. A Review on the Phytochemistry, Pharmacology, and pharmacokinetics of amentoflavone, a naturally - occurring biflavonoid [J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2017, 22(2): 299.

[8] Qiao X, Li R, Song W, *et al*. A targeted strategy to analyze untargeted mass spectral data: Rapid chemical profiling of Scutellaria baicalensis using ultra - high performance liquid chromatography coupled with hybrid quadrupole orbitrap mass spectrometry and key ion filtering [J]. Journal of chromatography A, 2016, 1441: 83 - 95.

[9] Wang W, Zhou P H, Xu C G, *et al*. Baicalein attenuates renal fibrosis by inhibiting inflammation via down - regulating NF - κB and MAPK signal pathways [J]. Journal of molecular histology, 2015, 46(3): 283 - 290.

[10] Sithisarn P, Rojsanga P, Sithisarn P. Flavone - rich fractions and extracts from oroxylum indicum and their antibacterial activities against clinically isolated zoonotic bacteria and free radical scavenging effects [J]. Molecules, 2021, 26(6): 1773.

[11] Liao H F, Ye J, Gao L L, *et al*. The main bioactive compounds of Scutellaria baicalensis Georgi. for alleviation of inflammatory cytokines: A comprehensive review [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 110917.

[12] Hlebowicz M, Jakubowski P, Smiatacz T. *Streptococcus suis* Meningitis: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment [J]. Vector - Borne and Zoonotic Diseases, 2019, 19(8): 557 - 562.

[13] Haas B, Grenier D. Understanding the virulence of *Streptococcus suis*: A veterinary, medical, and economic challenge [J]. Medecine Et Maladies Infectieuses, 2018, 48(3): 159 - 166.

[14] Lai H C, Lu C H, Wong C S, *et al*. Baicalein attenuates neuropathic pain and improves sciatic nerve function recovery in rats with partial sciatic nerve transection [J]. Frontiers in Immunology, 2018, 81(11): 955 - 963.

[15] Clark H L, Abbondante S, Minns M S, *et al*. Protein deiminase 4 and CR3 regulate aspergillus fumigatus and beta - glucan - induced neutrophil extracellular trap formation, but hyphal killing is dependent only on CR3 [J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 1182.

[16] Chen F, Xie F, Yang B, *et al*. *Streptococcus suis* sortase A is Ca^{2+} independent and is inhibited by acteoside, isoquercitrin and baicalin [J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173767.

[17] 王海波, 俞为荣. MMP - 2/MMP - 9 在炎症中的研究进展 [J]. 医学综述, 2014, 20(17): 3120 - 3122.
Haibo Wang, Weirong Yu. Research progress of MMP - 2/MMP - 9 in inflammation [J]. Medical Review, 2014, 20(17): 3120 - 3122.

[18] Kim J Y, Kawabori M, Yenari M A. Innate inflammatory responses in stroke: mechanisms and potential therapeutic targets [J]. Current medicinal chemistry, 2014, 21(18): 2076 - 2097.

[19] Ye X C, Hao Q, Ma W J, *et al*. Dectin - 1/Syk signaling triggers neuroinflammation after ischemic stroke in mice [J]. Journal of neuroinflammation, 2020, 17(1): 17.

[20] Schweig J E, Yao H, Beaulieu - abdelahad D, *et al*. Alzheimer's disease pathological lesions activate the spleen tyrosine kinase [J]. Acta neuropathologica communications, 2017, 5(1): 69.

[21] Schweig J E, Yao H, Coppola K, *et al*. Spleen tyrosine kinase (SYK) blocks autophagic Tau degradation *in vitro* and *in vivo* [J]. The Journal of biological chemistry, 2019, 294(36): 13378 - 13395.

[22] Gao W, Liu Y, Qin R, *et al*. Silence of fibronectin 1 increases cisplatin sensitivity of non - small cell lung cancer cell line [J]. Biochemical and biophysical research communications, 2016, 476(1): 35 - 41.

[23] Lin C Y, Lee Y S, Lin V W, *et al*. Fibronectin inhibits chronic pain development after spinal cord injury [J]. Journal of neurotrauma, 2012, 29(3): 589 - 599.

[24] Tate C C, García A J, Laplaca M C. Plasma fibronectin is neuroprotective following traumatic brain injury [J]. Experimental neurology, 2007, 207(1): 13 - 22.

[25] Xie Q, Feng L, Zhang C, *et al*. MicroRNA - 183 regulates lipopolysaccharide - induced oxidative stress of hippocampal neurons by targeting the fibronectin 1 gene [J]. Neuroscience letters, 2020, 725: 134902.

[26] Andrews R N, Caudell D L, Metheny - Barlow L J, *et al*. Fibronectin produced by cerebral endothelial and vascular smooth muscle cells contributes to perivascular extracellular matrix in late - delayed radiation - induced brain injury [J]. Radiation research, 2018, 190(4): 361 - 373.

[27] Xu L, Lu X, Xiao P, *et al*. Interleukin - 17A Contributed to the damage of blood - cns barriers during *Streptococcus suis* meningitis [J]. Molecular Neurobiology, 2022, 59(4): 2116 - 2128.

[28] Liu Z, Qiu A W, Huang Y, *et al*. IL - 17A exacerbates neuroinflammation and neurodegeneration by activating microglia in rodent models of Parkinson's disease [J]. Brain, behavior, and immunity, 2019, 81: 630 - 645.

[29] Rodgers J M, Robinson A P, Rosler E S, *et al*. IL - 17A activates ERK1/2 and enhances differentiation of oligodendrocyte

progenitor cells [J]. Glia, 2015, 63(5): 768 – 779.

[30] Liu Y, Holdbrooks A T, Meares G P, *et al*. Preferential recruitment of neutrophils into the cerebellum and brainstem contributes to the atypical experimental autoimmune encephalomyelitis phenotype [J]. Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950), 2015, 195(3): 841 – 852.

[31] Zimmermann J, Krauthausen M, Hofer M J, *et al*. CNS – targeted production of IL – 17A induces glial activation, microvascular pathology and enhances the neuroinflammatory response to systemic endotoxemia [J]. PloS one, 2013, 8 (2): e57307.

[32] Chen J, Liu X, Zhong Y. Interleukin – 17A: The Key Cytokine in Neurodegenerative Diseases [J]. Frontiers in aging neuroscience, 2020, 12: 566922.

[33] 曹鑫意, 王玉海. 趋化因子 CCL2 在颅脑损伤后炎症反应中的作用 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27 (03): 224 – 226.

Xinyi Cao, Yuhai Wang. The role of chemokine CCL2 in inflammatory response after brain injury [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2022, 27(03): 224 – 226.

[34] Carvallo L, Lopez L, Che F Y, *et al*. Buprenorphine decreases the CCL2 – mediated chemotactic response of monocytes [J]. Journal of Immunology, 2015, 194(7): 3246 – 3258.

[35] Xu J, Dong H, Qian Q, *et al*. Astrocytederived CCL2 participates in surgery – induced cognitive dysfunction and neuroinflammation via evoking microglia activation[J]. Behavioural brain research: An international journal, 2017, 332: 145 – 153.

(编 辑:侯向辉)