

梅尼埃病与前庭性偏头痛共表达基因特征及天麻素的分子对接预测

王博深¹, 冷辉², 孙海波²

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

2. 辽宁中医药大学附属医院 耳鼻咽喉科, 辽宁 沈阳 110032

摘要: **目的** 探讨运用生物信息学分析方法对梅尼埃病 (meniere's disease, MD) 和前庭性偏头痛 (vestibular migraine, VM) 的共表达基因特征进行初步探索, 筛选核心共表达基因。利用分子对接技术预测天麻素对核心共表达基因的治疗潜力。**方法** 从 GEO 数据库得到 MD 和 VM 的微阵列数据并进行加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA) 和差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 分析。通过 CTD 和 GeneCards 公共数据库筛选 MD 和 VM 共表达基因进行补充。运用 DAVID 数据库进行基因本体 (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。通过 STRING 在线数据库构建的蛋白质互作网络 (protein-protein interaction networks, PPI) 筛选核心共表达基因。将天麻素与核心共表达基因进行分子对接预测。**结果** 共获得 92 个 MD 和 VM 共表达基因。富集分析显示两种疾病都表现出显著的免疫和炎症反应病理特征。MD 和 VM 共同病理机制可能与 TNF、IL-17 和 NF- κ B 信号通路有关。6 个核心共表达基因有 TNF、IL-1B、IL6、ITGAM、CXCL10 和 MMP9, 它们同样具有免疫炎症特征。天麻素与它们的结合亲和力分别为 -6.59、-6.50、-4.80、-6.00、-5.59 和 -8.47 kcal/mol。**结论** 免疫和炎症反应是 MD 和 VM 的共同病理基础, 支持这两个疾病之间的相关性。TNF 和 NF- κ B 信号通路可能在共同病理机制中发挥重要作用。TNF、IL-1B、IL6、CXCL10 和 MMP9 可能是 MD 和 VM 潜在的共同诊断和治疗靶点。天麻素与它们结合力较强, 具有一定治疗潜力。

关键词: 梅尼埃病; 前庭偏头痛; 共表达基因特征; 天麻素; 分子对接

中图分类号: R764.4; R747.2

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2025)01-0029-12

引用格式: 王博深, 冷辉, 孙海波. 梅尼埃病与前庭性偏头痛共表达基因特征及天麻素的分子对接预测 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(1): 29-40. WANG Boshen, LENG Hui, SUN Haibo. Co-expressing genes in Meniere's disease and vestibular migraine and molecular docking prediction of gastrodin [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(1): 29-40.

Co-expressing genes in Meniere's disease and vestibular migraine and molecular docking prediction of gastrodin

WANG Boshen¹, LENG Hui², SUN Haibo²

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China

2. Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China

Abstract: Objective To explore the co-expression gene characteristics of meniere's disease (MD) and vestibular migraine (VM) by bioinformatics analysis, and screen the core co-expression genes. Molecular docking technique was used to predict the therapeutic potential of gastrodin on core coexpressed genes. **Methods** The microarray data of MD and VM were obtained from the GEO database for the weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) and differentially expressed genes (DEGs) analysis. The co-expressed genes of MD and VM were supplemented by screening the CTD and GeneCards public databases. The DAVID database was used for Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis. The core co-expressed genes were screened through the protein-protein interaction networks (PPIs) constructed from the STRING online database.

收稿日期: 2024-06-24

基金课题: 辽宁省科技厅应用基础研究计划项目 (2023JH2/101300055)

通信作者: 冷辉。E-mail: lengh1976@163.com

moLecular docking prediction was performed between gastrodin and the core co-expressed genes. **Results** A total of 92 MD and VM co-expressing genes were obtained. Enrichment analysis showed that both diseases share significant pathological features of immune and inflammatory responses. The common pathological mechanism of MD and VM may be related to TNF, IL-17 and NF- κ B signaling pathways. The six core co-expressed genes are TNF, IL-1B, IL6, ITGAM, CXCL10 and MMP9, which also have immunoinflammatory properties. The binding affinities of gastrodin to these genes were -6.59 , -6.50 , -4.80 , -6.00 , -5.59 and -8.47 kcal/mol respectively. **Conclusion** Immune and inflammatory responses are the common pathological basis of MD and VM, supporting the association between the two diseases. TNF and NF- κ B signalling pathways may play important roles in common pathological mechanisms. TNF, IL-1B, IL6, CXCL10, and MMP9 may be potential common diagnostic and therapeutic targets for MD and VM. Gastrodin binds strongly to these and has some therapeutic potential.

Key words: Meniere's disease; Vestibular migraine; Shared gene signatures; Molecular docking; Gastrodin

梅尼埃病 (meniere's disease, MD) 是一种典型的耳源性眩晕疾病,病理特征是内淋巴积水 (endolymphatic hydrops, EH), 主要症状包括反复发作的自发性旋转性眩晕、波动性感音神经性听力损失、耳鸣和耳闷^[1], 每 10 万人中有 3~513 人患有此病。该病诱因、病理因素和合并症多种多样,尤其是偏头痛和免疫学相关疾病^[2]。前庭偏头痛 (vestibular migraine, VM) 是一种以前庭症状和偏头痛为特征的中枢前庭功能障碍,国际上已将其定义为一种独立的疾病^[3], 终生患病率约为 (1.0~2.7)%, 有 (10~20)% 的头痛患者可能会发展为 VM^[4]。除了头晕伴恶心、搏动性偏头痛外, 还可能存在畏光和恐声^[5]。VM 的病因和发病机制假说包括遗传易感性、皮层扩散抑制理论、颅内血管无菌炎症和内耳离子通道功能障碍^[6]。MD 患者的偏头痛发病率为 56%, 高达 45% 的患者在 MD 发作期间可能会出现偏头痛或其他先兆症状^[7]。约 (20~40)% 的 VM 患者会出现顽固性耳鸣、典型的听力损失或耳闷等听觉症状^[8]。目前, 这两种疾病的病因病机尚不明确, 诊断依据主要根据临床表现。然而 MD 和 VM 共病现象却十分常见, 有发作性前庭综合征和许多症状的重叠, 没有一项检测或可用的生物标记物能准确区分它们^[9]。Murofushi 等^[10] 提出, 同时出现 MD 和 VM 症状的患者可能存在共同的病理机制, 并将其描述为“VM/MD 重叠综合征”, 一个新的临床诊断。此外, 两病都具有一定的家族遗传特征。天麻素 (gastrodin, GAS) 是中药天麻的主要活性成分。现代研究表明其具有保护神经、抗炎、镇痛、改善动脉供血等药理作用^[11]。天麻素制剂早已广泛应用于中枢神经系统 (central nervous system, CNS)、心脑血管系统及免疫系统疾病的临床治疗^[12]。天麻素对 MD 和 VM 临床疗效确切, 不良反应少, 具有

很高的研究价值^[13-14]。因为两病临床症状和诱因十分相似, 共病现象常见, 且病理机制尚不明确。所以本次通过生物信息学方法对两病共表达基因进行初步探索, 分析共同病理特征和潜在机制并使用天麻素进行分子对接预测。

1 资料与方法

1.1 数据收集和方法

运用基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), 根据关键词“Meniere's disease”和“Vestibular migraine”检索相关基因表达谱, 包括可用于重新分析的处理数据或原始数据。每个数据集都应满足以下标准: ①数据集必须准确完整; ②人体测试标本包括病例和对照组; ③为了确保加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA) 的客观性和科学性, 每组的样本量要求至少为 5 个。基于这些标准, 只有 GEO 数据集 GSE109558 符合条件。剔除试剂处理过的样品。使用背景校正技术、归一化方法和相关的表达算法对剩余样本原始数据进行处理。通过 Log₂ 转化以进行基因表达谱分析, 并根据工作平台的注释策略将探针与其基因符号进行匹配。最后, 获得遗传矩阵, 其中的行和列被定义为样本名称和基因符号, 以备后续分析。此外, 通过两个公共数据库: 比较毒理基因组学数据库 (comparative toxicogenomics database, CTD) (<http://ctdbase.org/>) 和 GeneCards 数据库 (<https://www.GeneCards.org/>), 筛选 MD 和 VM 的共同基因靶点。本研究将使用 R 语言软件 v4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) 及其程序包工具。研究流程如图 1 所示。

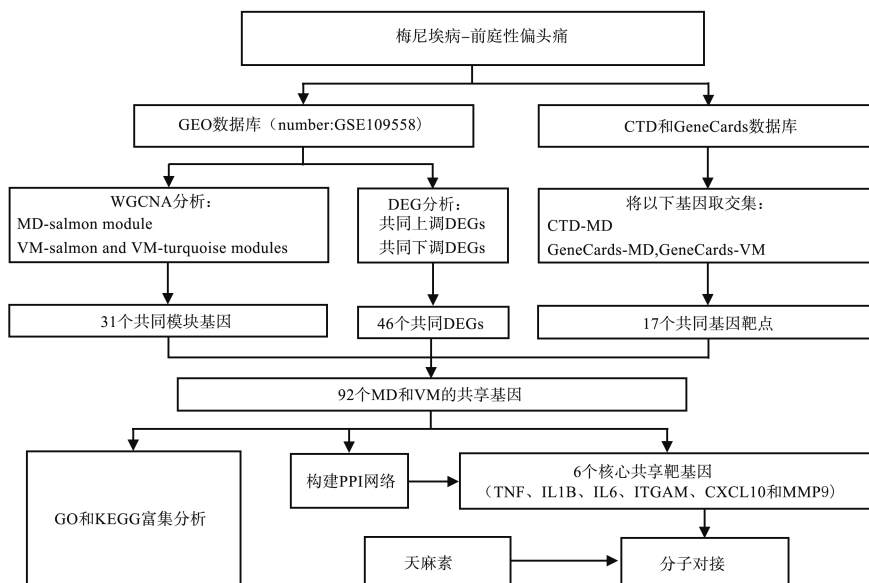


图 1 研究流程图
Figure 1 Study flow diagram

1.2 WGCNA 和获取共同模块基因

使用 WGCNA 分析数据集获得与 MD 和 VM 相关的模块。加载基因表达矩阵将标准差阈值设置为 0.25,使用 R 软件中的 HCLUST 函数启动分层聚类分析,检查缺失值,排除异常样本,进行聚类。基于 $R^2 > 0.75$ 标准,拓扑计算范围设置为数值 1 到 20 的软阈值。MD 和对照样品之间最佳软阈值被确定为 12, VM 和对照样品间的最佳软阈被确定为 9。将 TOMtype 等参数设置为无符号,30 是模块基因的最小数量,相关性 > 0.25 的模块被合并两次。通过层次聚类来识别共表达模块,得到层次聚类树。鉴定模块特征基因获得表达谱。获得 MD 或 VM 样品与对照样品之间的相关性。选择与 MD 和 VM 高度相关的模块,将与它们正相关模块中的基因取交集,获取共同模块基因,应用在线工具绘制韦恩图 (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)。

1.3 获得共同 DEGs

我们使用 GSE109558 数据集进行 DEGs 分析。limma R 语言工具包用于识别 MD 或 VM 与对照样品之间的 DEGs。临界值 $|\log_2(\text{倍数变化})| > 1$,校正的 P 值 < 0.05 。分别对上调和下调的 DEGs 取交集,用 Jvenn 在线工具 (<https://jvenn.toulouse.inrae.fr/app/example.html>) 进行可视化展示。将共同上调和下调基因合并,获得共同差异表达基因。

1.4 获取公共数据库中共同基因靶点

从 CTD 和 GeneCards 公共数据库获取与 MD 和 VM 相关的基因。根据相关性得分筛选出排名

靠前的基因。取交集后获得 MD 和 VM 之间的共同基因靶点。运用在线韦恩图工具 (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) 进行可视化展示。

1.5 共表达基因整理和富集分析

将获得的共同模块基因、共同差异表达基因和公共数据库共同基因靶点数据合并,剔除重复项,得到 MD 和 VM 的共表达基因。运用 DAVID 在线数据库进行基因本体 (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。

1.6 筛选核心共表达基因

将这些共表达基因导入 STRING 在线数据库 (<https://cn.string-db.org/>),调整参数并隐藏无连接的节点,导出结果。应用 Cytoscape 软件分析 MD 和 VM 的核心共表达基因。

1.7 GAS 与核心共表达基因分子对接预测

将 GAS 与核心共表达基因进行分子对接。GAS 的化学信息从 PubChem 数据库中获得 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>),包括化学名称、PubChem CID、结构、分子式、同义词和分子量。将下载的三维结构 SDF 文件经 Open Babel 2.4.1 软件 (<https://openbabel.org/>) 软件转换为 mol2 文件。从在线蛋白质数据库 (PDB) 中下载核心共表达基因的 3D 结构 (<http://www.rcsb.org/>)。利用 Pymol 2.6.0 软件 (<https://pymol.org/>) 去除水分子和配体。每个靶基因蛋白质受体氢化并计算电荷。输入 GAS 配体的 mol2 格式文件,展开 root 并

输出为 PDBQT 格式文件。经 Grid Option 工具调整对接盒参数,以完全展示核心靶基因蛋白受体和 GAS 配体。使用 AutoDock 计算所有潜在关键靶标对 GAS 的亲合力(kcal/moL)。GAS 配体与每个核心靶基因蛋白质受体对接。计算亲合力以评估配体与受体分子的结合效力和状态,获得具有最高结合能的位点。使用 Pymol 软件将对接结果可视化。

2 结果

2.1 GEO 信息

收集到符合条件的数据集为 GSE109558(检测平台:GPL10558),并包含患者的完整临床信息。所有数据均取自人外周血单个核细胞。剔除用曲霉菌或青霉刺激样本。剩余 7 个 MD 样本、6 个 VM 样本和 5 个健康对照样本。我们将 MD 和 VM 样本数据与健康对照数据分别配对用于 WGCNA 和 DEG 分析。

2.2 MD 和 VM 共同模块基因

使用 WGCNA 在 MD 和健康对照样品之间识别出 26 个模块,每种颜色代表不同的模块。根据 Spearman 相关系数评估每个模块与疾病之间的相关性。自动生成的热点图显示出模块-性状的关系,见图 2A、B。

“magenta module”和“salmon module”是 MD 相关模块(magenta module: $r = -0.75, P = 0.005$; salmon module: $r = 0.62, P = 0.03$)。其中,salmon module 与 MD 呈正相关,包含 114 个基因。在 VM 和健康对照样品之间确定了 23 个模块。“light cyan module”、“brown module”、“purple module”、“green module”、“salmon module”和“turquoise module”这 6 个模块是 VM 相关模块(light cyan module: $r = -0.87, P = 4e-04$; brown module: $r = -0.64, P = 0.04$; purple module: $r = -0.73, P = 0.01$; green module: $r = -0.64, P = 0.03$; salmon module: $r = 0.9, P = 2e-04$; turquoise module: $r = 0.79, P = 0.004$)见图 2C、D。

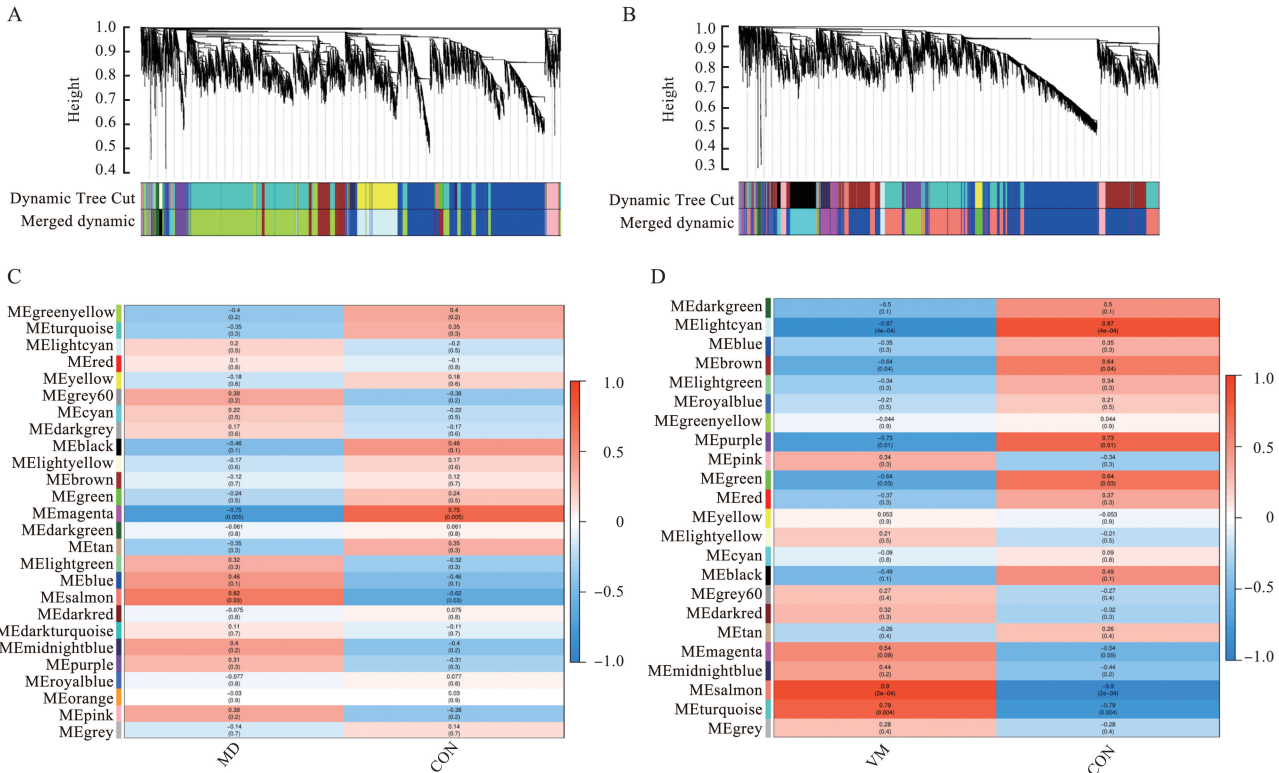


图 2 加权基因共表达网络分析
A:MD 表达基因的聚类树状图; B:MD 模块-性状关系热图; C:VM 表达基因的聚类树形图; D:VM 模块-性状关系热图

Figure 2 weighted gene co-expression network analysis

A: The cluster dendrogram of expression genes in MD; B: Heatmap of the module-trait relationships in MD; C: The cluster dendrogram of expression genes in VM; D: Heatmap of the module-trait relationships in VM

其中,与 VM 呈正相关的 salmon 和 turquoise 模块分别包括 146 个和 1 344 个基因。将 MD 正相关模块(salmon module)和 VM 正相关模块(salmon

and turquoise modules)基因取交集,获得 31 个共同模块基因,见图 3。

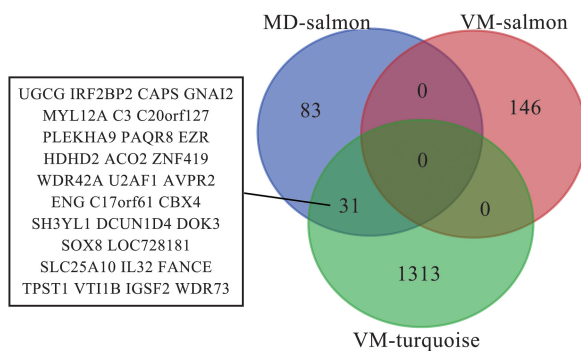


图 3 共同模块基因
 Figure 3 Shared module genes

2.3 共同 DEGs

对 GSE109558 数据集进行 DEGs 分析。在 MD 和对照样品间鉴定了 166 个 DEGs, 包括 59 个上调基因和 107 个下调基因。在 VM 和对照样品间鉴定

了 301 个 DEGs, 包括 109 个上调基因和 192 个下调基因。上调和下调基因分别取交集, 得到 MD 和 VM 共同上调基因 14 个, 共同下调基因 32 个, 见图 4A、B。获得共同 DEGs 46 个。

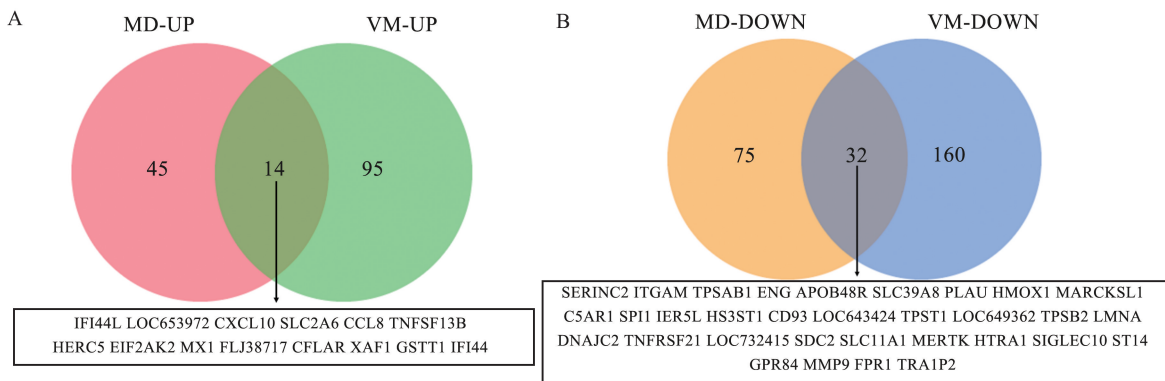


图 4 共同差异表达基因
 A: 共同上调基因; B: 共同下调基因
 Figure 4 Common differentially expressed genes
 A: Shared upregulates genes; B: Shared downregulates genes

2.4 公共数据库的共同基因靶点

从 CTD 数据库中检索得到 MD 相关基因 7 786 个, 从 GeneCards 数据库中检索到 MD 相关基因 140 个和 VM 相关基因 1 053 个。将每组基因按照

相关性得分从大到小进行排序, 选取各组排名前 120 位的基因, 取交集后得到公共数据库中 MD 和 VM 的共同基因靶点 17 个, 见图 5。

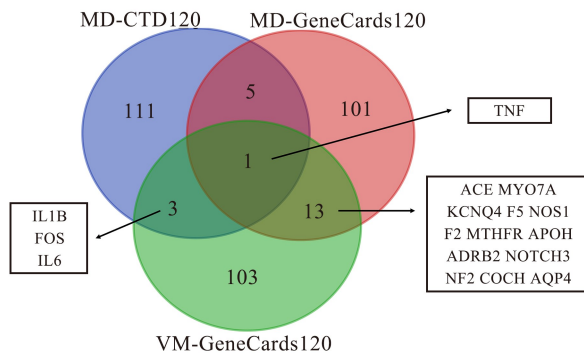


图 5 公共数据库 MD 和 VM 共同基因靶点
 Figure 5 Shared gene targets of MD and VM in public databases

2.5 共表达基因富集分析

WGCNA 获得共同模块基因 31 个, DEGs 分析

得到共同 DEGs 46 个, 公共数据库筛选得到共同基因靶点 17 个, 剔除重复项后, 得到 MD 和 VM 的共

表达基因 92 个。运用 DAVID 在线数据库进行 GO 和 KEGG 富集分析,进行可视化展示,见图 6A、B。GO 富集分析包括生物过程 (Biological process, BP)、细胞组成 (cellular component, CC) 和分子功能 (Molecular function, MF) 三个部分。BP 结果主要有免疫反应、炎症反应、补体受体介导的信号通路、基因表达的正调控、趋化因子的产生正调节、对

缺氧的反应等。CC 结果主要包括细胞外空间、质膜的外侧和质膜、细胞表面和特异性颗粒膜等。MF 结果有细胞因子活性、丝氨酸型内肽酶活性和丝氨酸型肽酶活性、蛋白质结合等。KEGG 富集通路有补体和凝血级联反应、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、NF- κ B 信号通路、冠状病毒疾病-新冠肺炎、甲型流感、类风湿性关节炎等。

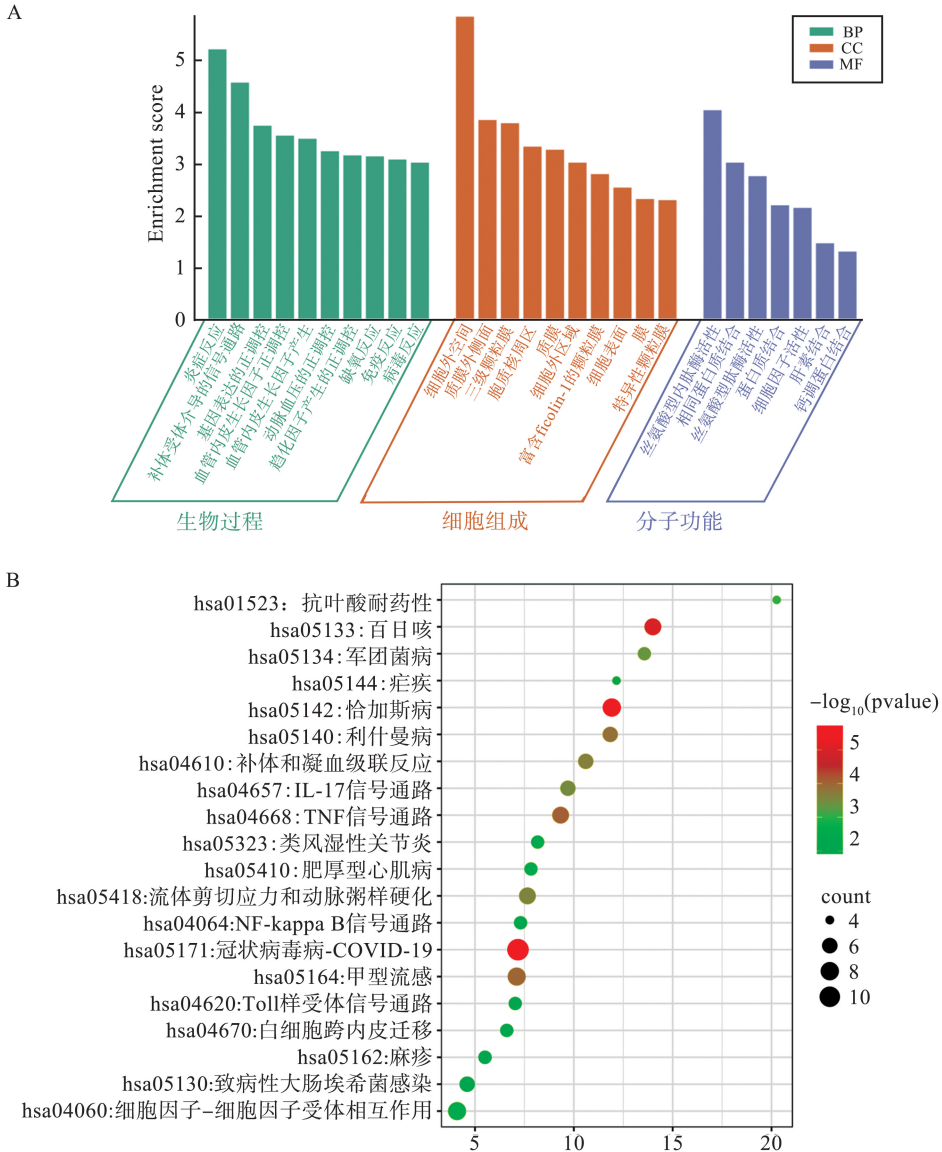


图 6 富集分析
A: GO 富集分析; B: KEGG 富集分析

Figure 6 Enrichment analysis
A: GO enrichment analysis; B: KEGG enrichment analysis

2.6 核心共表达基因

将 92 个共表达基因导入 STRING 在线数据库,设置最小互作分数为 0.700,隐藏无连接的节点,将 PPI 网络数据导入 Cytoscape 软件,应用 cytoHubba 插件,按照 Closeness 值从大到小排序,我们最终得到 MD 和 VM 核心共表达基因 6 个,分别是 TNF、

IL-1B、IL6、ITGAM、CXCL10 和 MMP9,见表 1。

2.7 GAS 与核心共表达基因分子对接

运用分子对接技术,将 GAS 与核心共表达基因对接,确定其结合效能。Pymol 软件用于可视化结合活性成分和靶位点的对接结果,见表 2 和图 7。GAS 通过与 GLU-23、GLN-25 和 ILE-136

形成氢键与 TNF 相互作用,并通过形成其他键与周围的残基相互作用,见图 7A,对接得分为-6.59 (kcal/moL)。GAS 通过与 PRO-78、VAL-132、LEU-26、GLU-25 形成氢键与 IL-1B 相互作用,并通过形成其他键与周围的残基相互作用,见图 7B,对接得分为-6.50 (kcal/moL)。GAS 通过与 LYS-66、ASN-144 形成氢键与 IL6 相互作用,并通过形成其他键与周围的残基相互作用,见图 7C,对接得分为-4.80(kcal/moL)。GAS 通过与 GLU-188、ILE-182、ARG-181 和 PHE-180 形成氢键与 ITGAM 相互作用,并通过形成其他键与周围的残基相互作用,见图 7D,对接得分为-6.00(kcal/moL)。GAS 通过与 LEU-65 和 LYS-62 形成氢键与 CXCL10

相互作用,并通过形成其他键与周围的残基相互作用,见图 7E,对接得分为-5.59(kcal/moL)。GAS 通过与 GLN-227、VAL-223 和 GLY-186 形成氢键与 MMP-9 相互作用,并通过形成其他键与周围的残基相互作用,见图 7F,对接得分为-8.47(kcal/moL)。

表 1 共表达基因列表
 Tabel 1 Shared target gene list

排序	靶基因名称	Closeness score
1	TNF	27.5
2	IL-1B	22.583 33
3	IL-6	22.583 33
4	ITGAM	21.583 33
5	CXCL10	21.416 67
6	MMP9	20.25

表 2 天麻素与核心共表达基因的分子对接位点和能量
 Table 2 Molecular docking sites and energies between GAS and core shared target genes

Target protein (PDB ID)	Drug	Amino acid residues of the binding site	Binding affinity (kcal/Mol)
TNF (5UUI)	GAS	GLU-23, GLN-25, ILE-136	-6.59
IL-1B (5R7W)		PRO-78, VAL-132, LEU-26, GLU-25	-6.50
IL-6 (1ALU)		LYS-66, ASN-144	-4.80
ITGAM (1MF7)		GLU-188, ILE-182, ARG-181, PHE-180	-6.00
CXCL10 (1O7Z)		LEU-65, LYS-62	-5.59
MMP-9 (6ESM)		GLN-227, VAL-223, GLY-186	-8.47

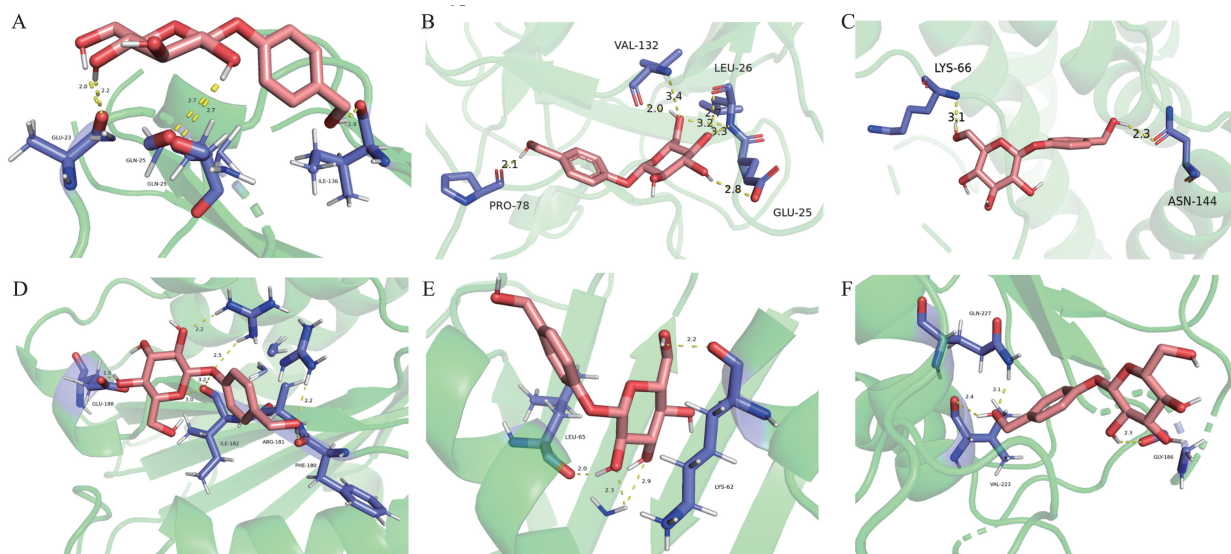


图 7 分子对接结果

A~F: TNF、IL-1B、IL-6、ITGAM、CXCL10 和 MMP9

Figure 7 Molecular docking results

A-F: TNF、IL-1B、IL-6、ITGAM、CXCL10 和 MMP9

3 讨论

目前尚无明确的客观方法可以区分 MD 和 VM,虽然 MD 和 VM 是两个独立疾病,但共病很常见。两病可能源于共同病理机制,从而以共病形式出现,并非巧合。本次我们整合 GEO 数据库与

CTD 和 GeneCards 公共数据库的疾病基因,最终发现两种疾病都表现出显著的免疫和炎症反应特征,这很可能是 MD 和 VM 的共同病理基础。其中,与 MD 和 VM 密切相关的免疫炎症通路分别是:TNF、IL-17 和 NF- κ B 信号通路。筛选出 6 个核心共表达基因,他们分别是 TNF、IL-1B、IL-6、ITGAM、

CXCL10和MMP9。

自身免疫和炎症反应是 MD 病因和发病机制的重要因素^[15]。内淋巴囊(endolymphatic sac, ES)作为内耳免疫反应的起始部分,不仅能接受抗原刺激产生免疫应答,还对内淋巴液调节具有重要作用^[16]。所以免疫细胞在 ES 产生免疫反应如抗原刺激肥大细胞脱颗粒,循环免疫复合物在 ES 微血管中的长期沉积以及病毒-抗原-过敏相互作用导致 T 细胞迁移^[17]。这些都能引发慢性炎症反应,并在许多促炎细胞因子参与作用下造成内耳损伤,影响内耳功能。由于内耳毛细血管扩张、通透性增加以及内淋巴吸收障碍,最终造成内耳膜迷路积水的病理状态。神经-血管-炎症是 VM 发生机制假说,涉及皮层扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)电生理现象和三叉神经血管反射引发的神经源性炎症反应。CSD 激活三叉神经血管系统(trigeminovascular system, TVS)感受器,使血管末梢释放活性神经肽,引起脑血管舒张和血浆蛋白外渗,随着细胞因子和其他炎症介质释放会导致三叉神经节(trigeminal ganglion, TG)兴奋性增强即出现外周和中枢敏化状态,出现异常剧烈的搏动性头痛^[18]。而 TG 兴奋还能传至内耳,影响内耳功能,如产生神经炎症反应、内耳动脉痉挛以及离子通道紊乱等,这也是中枢与外周前庭和耳蜗联系机制^[19]。所以免疫炎症反应是 MD 和 VM 病理机制的重要参与者,是它们共同病理基础,并对疾病的发生发展产生很大作用。

TNF、IL-17、NF- κ B 信号通路是人体细胞信号传导过程中极为重要的通路,在调节人体免疫和炎症反应以及许多基因表达方面发挥关键作用,全面参与调控细胞的存活、分化和凋亡。首先,ES 管腔液 TNF- α 和白细胞介素 6(IL-6)表达水平上调为 MD 患者 ES 微环境免疫活性增加提供直接证据,证明局部炎症反应是该病发病机制^[20]。虽然 IL-17 信号通路在 MD 机制研究较少,但炎症因子 IL-17 在 MD 患者外周血中是高表达的^[21]。NF- κ B 和钠通道蛋白(epithelial sodium channel, ENaC) α 在豚鼠内耳中广泛表达^[22]。ENaC 是一种高选择性 Na⁺通道,参与对钠的调节和转运,对维持内淋巴系统高钾低钠稳态至关重要。耳蜗中 ENaC α 蛋白增加与 NF- κ B 信号通路激活有关^[23]。而 MD 患者 ES 中存在由 NF- κ B 介导的炎症反应,能导致 ENaC 转运功能障碍,进一步导致离子失衡并加剧 EH^[22]。内耳还有 NF- κ B 细胞特异性和应激特异性激活现象。NF- κ B 可保护螺旋韧带中的 II 型纤维细胞免受全

身炎症应激反应影响^[24]。运动可显著降低 MD 患者的促炎细胞因子或细胞毒性因子,调节氧化还原状态,并改善症状^[25]。目前关于 IL-17 信号通路在 VM 中作用的研究仍然较少。IL-17A 及其受体的表达与多种 CNS 炎症性疾病有关,抑制 IL-17 细胞因子可能对 CNS 致病状态提供有益影响^[26]。有研究发现 VM 与 IL-17 信号通路有关,这与我们的结果一致^[27]。TNF- α 及其下游 MAPK 信号通路在 CNS 的神经源性疼痛的发生和持续起重要作用, TNF- α 刺激 MAPK 磷酸化进而使促炎细胞因子及其他介质增加,引发疼痛持续^[28]。虽然 CNS 活性小胶质细胞分泌营养因子对神经起保护作用,但长期过度激活会释放各种促炎介质,对神经产生不利影响^[29-30]。NF- κ B 信号通路在神经炎症诱发偏头痛机制中发挥重要作用^[31]。CSD 刺激活化小胶质细胞经 NF- κ B 信号通路促进炎症介质释放,导致神经源性炎症从而诱发前庭性偏头痛^[32]。由硝酸甘油诱发 NF- κ B 信号通路激活会引起偏头痛发作提示 NF- κ B 通路可能是偏头痛的治疗靶点^[33]。VM 患者炎症因子水平较高,与 MD 类似, TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 作为激活和敏化脑内痛觉感受器的关键神经血管炎症介质,可诱导痛觉过敏和诱发偏头痛^[34-35]。研究认为抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子,减少小胶质细胞活化可能有助于减轻急性偏头痛发作的发作和强度^[36]。长期进行阻力运动可降低炎症水平,缓解症状^[37]。MD 和偏头痛的发生都与炎症反应相关^[38]。还有学者认为细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 可能作为区分 MD 和 VM 的潜在生物标志物,与我们的研究结果一致^[23]。所以 NF- κ B 及 TNF 信号通路及相关炎症因子在 MD 和 VM 病理机制中具有重要作用。

CXC 趋化因子配体 10[chemokine (C-X-C motif) ligand 10, CXCL10]是一种炎症性趋化因子,作为 T 细胞趋化剂,在许多自身免疫性疾病中高表达^[39]。CXCL10 可能是 MD 患者的候选基因^[40]。CNS 小胶质细胞能活化并增加 CXCL10 的表达,并介导炎症细胞浸润,启动并促进 CNS 的炎症反应^[41]。CXCL10 的表达还受到 NF- κ B 通路正相关调控。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases 9, MMP-9)主要功能是维持细胞外基质动态平衡,通过管理物理屏障和调节炎症介质参与人体免疫炎症反应^[42]。MMP-9 广泛存在于成年螺旋神经节神经元、内毛细胞和支持细胞中^[43]。MMP-9 在 MD 患者的内淋巴囊和成年小鼠的内耳中表达说明 MMP-9 可能作为 MD 潜在的生物标志物,这与我们的研究

结果一致^[44]。MMP-9 还受 TNF- α 和 IL-1 β 的调控参与炎症反应,还参与调节内耳血迷路屏障通透性和完整性^[45-46]。CSD 参与神经血管调节,强烈的神经元和神经胶质去极化启动级联,增加大脑中 MMP-9 的水平,促进炎症发生,并在偏头痛的血管舒张过程中通过降解血脑屏障胶原蛋白和连接蛋白等成分破坏其完整性发挥作用^[47-48]。因此,偏头痛患者的血浆 MMP-9 水平持续升高,发病后明显升高,表明 MMP-9 可能在偏头痛中起致病作用^[49]。降低 MMP-9 的表达水平,可以减轻脑缺血再灌注引起的血脑屏障损伤^[50]。所以核心靶基因 TNF- α 、IL-1 β 、IL6、CXCL10 和 MMP9 具有免疫炎症反应特征,与 MD 和 VM 病理机制和发病相关。

GAS 不仅能提高脑血流量,还改善小脑前下和后下动脉、迷路动脉及内耳供血,调节脑内和内耳的缺血缺氧状态^[51]。例如抑制兴奋性氨基酸毒性、改善线粒体功能、抑制细胞凋亡等发挥调节作用^[52]。还能显著降低 MMP9 表达水平,调节血脑屏障通透性^[53];上调 VEGF 的表达,促进血管新生^[54]。GAS 还抑制脑内星形胶质细胞和小胶质细胞激活,降低促炎介质和细胞因子表达水平,减轻炎症状态缓解疼痛,发挥神经保护作用^[55-56]。例如,GAS 能明显抑制 NF- κ B、TNF 信号通路及相关炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17 等表达水平发挥作用^[57-58]。GAS 还对水通道蛋白具有抑制作用,改善缺血水肿状态^[59]。有研究发现 MMP9 作为偏头痛重要靶点,天麻素对其具有较好的结合能力^[60]。本次分子对接结果证实 GAS 与 TNF、IL-1 β 、IL-6、ITGAM、CXCL10 和 MMP9 均有一定结合效力。这说明 GAS 对共表达基因具有靶向治疗作用,可能对 MD 和 VM 免疫炎症病理机制起调节作用。

研究的局限性在于 DEO 数据库符合条件的数据集及样本量较少。未能通过收集实际患者标本对共表达基因结果进行实验验证。所以本次对 MD 和 VM 的共表达基因进行的初步研究,我们发现两病均表现出显著的免疫炎症反应特征,可能是它们共同的病理基础。其中,TNF、IL-17 和 NF- κ B 信号通路可能在共同病理机制中发挥重要作用。MD 和 VM 核心共表达基因有 TNF、IL-1 β 、IL-6、ITGAM、CXCL10 和 MMP9。天麻素和核心共表达基因结合能力较强,可能对 MD 和 VM 甚至共病具有治疗潜力,值得深入研究。

参考文献:

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会

耳鼻咽喉头颈外科学分会. 梅尼埃病诊断和治疗指南 (2017) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52 (3): 167-172. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.03.002

[2] Frejo L, Lopez-Escamez JA. Recent advances in understanding molecular bases of Ménière's disease [J]. *Fac Rev*, 2023, 12: 11. doi:10.12703/r/12-11

[3] Li V, McArdle H, Trip SA. Vestibular migraine [J]. *BMJ*, 2019, 366: 14213. doi:10.1136/bmj.14213

[4] Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA, et al. The epidemiology of vestibular migraine: a population-based survey study [J]. *Otol Neurotol*, 2018, 39(8): 1037-1044. doi:10.1097/MAO.0000000000001900

[5] Lempert T, von Brevern M. Vestibular migraine [J]. *Neurol Clin*, 2019, 37(4): 695-706. doi:10.1016/j.ncl.2019.06.003

[6] 海日罕,武霞,潘竞,等. 前庭性偏头痛的研究进展 [J]. *中国临床实用医学*, 2024, 15(1): 61-64. doi:10.3760/cma.j.cn115570-20231222-00236

[7] Radtke A, Lempert T, Gresty MA, et al. Migraine and ménière's disease: is there a link? [J]. *Neurology*, 2002, 59(11): 1700-1704. doi:10.1212/01.wnl.0000036903.22461.39

[8] Radtke A, von Brevern M, Neuhauser H, et al. Vestibular migraine: long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulo-cochlear findings [J]. *Neurology*, 2012, 79(15): 1607-1614. doi:10.1212/WNL.0b013e31826e264f

[9] 李晓璐. 前庭性偏头痛与几种常见周围性眩晕的鉴别诊断 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(3): 23-26. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2019.003

LI Xiaolu. Differential diagnosis of vestibular migraines and several common types of peripheral vertigo [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2019, 33(3): 23-26. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2019.003

[10] Murofushi T, Tsubota M, Kitao K, et al. Simultaneous presentation of definite vestibular migraine and definite ménière's disease: overlapping syndrome of two diseases [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 749. doi:10.3389/fneur.2018.00749

[11] 卢闯,饶佳丽,郭瑜婕,等. 天麻素药理活性及新制剂的研究进展 [J]. *药品评价*, 2023, 20(8): 916-920. doi:10.19939/j.cnki.1672-2809.2023.08.02

LU Min, RAO Jiali, GUO Yujie, et al. Research progress on pharmacological activity and new preparation of gastrodin [J]. *Drug Evaluation*, 2023, 20(8): 916-920. doi:10.19939/j.cnki.1672-2809.2023.08.02

[12] 刘潇聪,张玉苗,潘亚磊. 天麻素药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中南药学*, 2024, 22(6): 1615-1620. doi:10.7539/j.issn.1672-2981.2024.06.033

- LIU Xiacong, ZHANG Yumiao, PAN Yalei. Advances in pharmacological action and clinical application of gastrodin[J]. *Central South Pharmacy*, 2024, 22(6): 1615-1620. doi:10.7539/j.issn.1672-2981.2024.06.033
- [13] 李兰芳, 伍映芳. 天麻素注射液结合半夏白术天麻汤加味治疗梅尼埃病临床研究[J]. *新中医*, 2019, 51(3): 198-200. doi:10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.060
- LI Lanfang, WU Yingfang. Clinical study on gastrodin injection combined with modified Banxia Baizhu Tianma Tang for Meniere's disease[J]. *China Industrial Economics*, 2019, 51(3): 198-200. doi:10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.060
- [14] 徐丽丽. 天麻素联合氟桂利嗪治疗偏头痛的临床效果分析[J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17(2): 139-142. doi:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2023.02.041
- XU Lili. Analysis of clinical effect of gastrodin combined with flunarizine in the treatment of migraine[J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2023, 17(2): 139-142. doi:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2023.02.041
- [15] 贾红岩, 王宇. 梅尼埃病免疫研究的新进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2024, 47(3): 343-346. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2024.03.020
- JIA Hongyan, WANG Yu. Update on immunological study of Meniere disease[J]. *International Journal of Immunology*, 2024, 47(3): 343-346. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2024.03.020
- [16] 王蕊, 刘博. 梅尼埃病免疫学的病因研究[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 39(3): 136-140. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2015.03.004
- WANG Rui, LIU Bo. Study on immunological etiology of Meniere's disease[J]. *International Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2015, 39(3): 136-140. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2015.03.004
- [17] 戴硕, 何晓, 唐旭霞. 梅尼埃病发病机制及中西医结合诊治研究进展[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2023, 31(1): 75-80. doi:10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2023.01.018
- DAI Shuo, HE Xiao, TANG Xuxia. Advances in the research on the pathogenesis and integrative medicine diagnosis-management for Ménière's disease[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine*, 2023, 31(1): 75-80. doi:10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2023.01.018
- [18] Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. New insights into pathophysiology of vestibular migraine[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 12. doi:10.3389/fneur.2015.00012
- [19] Huang TC, Wang SJ, Kheradmand A. Vestibular migraine: an update on current understanding and future directions[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(1): 107-121. doi:10.1177/0333102419869317
- [20] Huang C, Wang Q, Pan XY, et al. Up-regulated expression of interferon-gamma, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in the endolymphatic sac of Meniere's disease suggesting the local inflammatory response underlies the mechanism of this disease[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 781031. doi:10.3389/fneur.2022.781031
- [21] 王汝嫵, 韩晓丽, 屈永涛, 等. 梅尼埃病患者外周血 IL-10、IL-4、IFN- γ 、IL-17 水平的研究[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2022, 30(5): 473-475. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2022.05.004
- WANG Ruyan, HAN Xiaoli, QU Yongtao, et al. Study on the levels of IL-10, IL-4, IFN- γ and IL-17 in peripheral blood of Meniere's disease patients[J]. *Journal of Audiology and Speech Pathology*, 2022, 30(5): 473-475. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2022.05.004
- [22] 贾玉其, 屈永涛, 许夏, 等. TLR4/NF- κ B 信号通路在睡眠障碍诱发梅尼埃病中的作用研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 37(10): 790-795. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.10.005
- Jia YQ, Qu YT, Xu X, et al. The role of TLR4/NF- κ B signaling pathway in sleep deprivation induced Meniere's disease[J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2023, 37(10): 790-795. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.10.005
- [23] Frejo L, Lopez-Escamez JA. Cytokines and inflammation in meniere disease[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2022, 15(1): 49-59. doi:10.21053/ceo.2021.00920
- [24] Adams JC, Seed B, Lu N, et al. Selective activation of nuclear factor kappa B in the cochlea by sensory and inflammatory stress[J]. *Neuroscience*, 2009, 160(2): 530-539. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.02.073
- [25] Lee YY, Yang YP, Huang PN, et al. Exercise suppresses COX-2 pro-inflammatory pathway in vestibular migraine[J]. *Brain Res Bull*, 2015, 116: 98-105. doi:10.1016/j.brainresbull.2015.06.005
- [26] Waisman A, Hauptmann J, Regen T. The role of IL-17 in CNS diseases[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(5): 625-637. doi:10.1007/s00401-015-1402-7
- [27] Liu ML, Fan GH, Zhang DP, et al. Study on mechanism of Jiawei Chaiqin Wendan Decoction in treatment of vestibular migraine based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5528403. doi:10.1155/2021/5528403
- [28] 翟庆龄, 董晓梦, 谢丹娜, 等. 偏头痛发病机制中信号传导通路相关研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(12): 1135-1137. doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbz.2021.0307
- ZHAI Qingling, DONG Xiaomeng, XIE Danna, et al. Research progress on signal transduction pathway in the

- pathogenesis of migraine [J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2021, 38 (12): 1135-1137. doi:10.19845/j.cnki.zfysjbjz.2021.0307
- [29] Yamamoto H, Omelchenko I, Shi XR, et al. The influence of NF-kappaB signal-transduction pathways on the murine inner ear by acoustic overstimulation [J]. J Neurosci Res, 2009, 87 (8): 1832-1840. doi:10.1002/jnr.22018
- [30] Graeber MB, Li W, Rodriguez ML. Role of microglia in CNS inflammation [J]. FEBS Lett, 2011, 585 (23): 3798-3805. doi:10.1016/j.febslet.2011.08.033
- [31] Jie ZL, Ko CJ, Wang H, et al. Microglia promote auto-immune inflammation via the noncanonical NF-kB pathway [J]. Sci Adv, 2021, 7 (36): eabh0609. doi:10.1126/sciadv.abh0609
- [32] Sun ST, Fan ZZ, Liu XJ, et al. Microglia TREM1-mediated neuroinflammation contributes to central sensitization via the NF-kB pathway in a chronic migraine model [J]. J Headache Pain, 2024, 25 (1): 3. doi:10.1186/s10194-023-01707-w
- [33] 张芹, 齐丹丹. 核转录因子-kB 信号通路在偏头痛发病机制中的相关研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43 (1): 87-90
- [34] Sekulic M, Puche R, Bodmer D, et al. Human blood-labyrinth barrier model to study the effects of cytokines and inflammation [J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16: 1243370. doi:10.3389/fnmol.2023.1243370
- [35] Zhang XC, Burstein R, Levy D. Local action of the proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6 on intracranial meningeal nociceptors [J]. Cephalalgia, 2012, 32 (1): 66-72. doi:10.1177/0333102411430848
- [36] Magni P, Ruscica M, Dozio E, et al. Parthenolide inhibits the LPS-induced secretion of IL-6 and TNF- α and NF-kB nuclear translocation in BV-2 microglia [J]. Phytother Res, 2012, 26 (9): 1405-1409. doi:10.1002/ptr.3732
- [37] Sun L, Li G, Liu F, et al. Resistance exercise relieves symptoms of vestibular migraine patients with MRI diagnosis; a randomized parallel-controlled single-blind clinical trial [J]. Rev Neurol, 2022, 178 (4): 370-376. doi:10.1016/j.neurol.2021.06.008
- [38] 刁桐湘, 王军, 赵一馨, 等. 伴及不伴偏头痛的梅尼埃病患者外周血炎症指标的相关研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57 (12): 1426-1432. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20220406-00170
- DIAO Tongxiang, WANG Jun, ZHAO Yixin, et al. The peripheral blood inflammatory markers in Ménière's disease patients with and without migraine [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2022, 57 (12): 1426-1432. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20220406-00170
- [39] 李守杰. 趋化因子 CXCL10 临床研究现状 [J]. 医学综述, 2010, 16 (12): 1770-1772. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2010.12.004
- LI Shoujie. Current research of CXC chemokine ligand-10 [J]. Medical Recapitulate, 2010, 16 (12): 1770-1772. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2010.12.004
- [40] Oh EH, Shin JH, Kim HS, et al. Rare variants of putative candidate genes associated with sporadic Ménière's disease in East Asian population [J]. Front Neurol, 2020, 10: 1424. doi:10.3389/fneur.2019.01424
- [41] Roberts WK, Blachère NE, Frank MO, et al. A destructive feedback loop mediated by CXCL10 in central nervous system inflammatory disease [J]. Ann Neurol, 2015, 78 (4): 619-629. doi:10.1002/ana.24494
- [42] 孙鑫波, 刘朝东. MIP-1 α 与 MMP-9 在免疫炎症反应中作用及其关系研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28 (5): 474-477. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2012.05.023
- [43] Setz C, Brand Y, Radojevic V, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 in the cochlea: expression and activity after aminoglycoside exposition [J]. Neuroscience, 2011, 181: 28-39. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.02.043
- [44] Lin ZY, He BH, Chen C, et al. Potential biomarkers in peripheral blood mononuclear cells of patients with sporadic Ménière's disease based on proteomics [J]. Acta Otolaryngol, 2023, 143 (8): 636-646. doi:10.1080/00016489.2023.2241517
- [45] Chakrabarti S, Zee JM, Patel KD. Regulation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in TNF-stimulated neutrophils: novel pathways for tertiary granule release [J]. J Leukoc Biol, 2006, 79 (1): 214-222. doi:10.1189/jlb.0605353
- [46] Wu J, Han WJ, Chen XR, et al. Matrix metalloproteinase-2 and-9 contribute to functional integrity and noise-induced damage to the blood-labyrinth-barrier [J]. Mol Med Rep, 2017, 16 (2): 1731-1738. doi:10.3892/mmr.2017.6784
- [47] Gursoy-Ozdemir Y, Qiu JH, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9 [J]. J Clin Invest, 2004, 113 (10): 1447-1455. doi:10.1172/JCI21227
- [48] Gupta VK. CSD, BBB and MMP-9 elevations: animal experiments versus clinical phenomena in migraine [J]. Expert Rev Neurother, 2009, 9 (11): 1595-1614. doi:10.1586/ern.09.103
- [49] Imamura K, Takeshima T, Fusayasu E, et al. Increased plasma matrix metalloproteinase-9 levels in migraineurs [J]. Headache, 2008, 48 (1): 135-139. doi:10.1111/j.

- 1526-4610.2007.00958.x
- [50] Guo PP, Liu L, Yang X, et al. Irisin improves BBB dysfunction in SAP rats by inhibiting MMP-9 via the ERK/NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Signal*, 2022, 93: 110300. doi:10.1016/j.cellsig.2022.110300
- [51] 秦晶晶, 钱慧琴, 秦影影. 天麻素药理作用研究进展[J]. *科教导刊-电子版(上旬)*, 2017(11): 296. doi:10.3969/j.issn.1674-6813(s).2017.11.235
- [52] 程阳阳, 孔维佳. 天麻素防治缺血性脑损伤的机制研究进展[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(6): 48-52
 CHENG Yangyang, KONG Weijia. Research progress on mechanism of gastrodin in the prevention and treatment of ischemic brain injury[J]. *China Medical Herald*, 2020, 17(6): 48-52
- [53] Li SP, Bian LG, Fu XY, et al. Gastrodin pretreatment alleviates rat brain injury caused by cerebral ischemic-reperfusion[J]. *Brain Res*, 2019, 1712: 207-216. doi:10.1016/j.brainres.2019.02.006
- [54] Wang SQ, Nan YN, Zhu WH, et al. Gastrodin improves the neurological score in MCAO rats by inhibiting inflammation and apoptosis, promoting revascularization[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(11): 5343-5350
- [55] 舒慧敏, 刘沁, 张光伟, 等. 天麻素对偏头痛大鼠痛阈和脑干 NF- κ B 信号通路的影响[J]. *毒理学杂志*, 2021, 35(6): 479-484
 SHU Huimin, LIU Qin, ZHANG Guangwei, et al. Effects of gastrodin on pain threshold and NF- κ B signal pathway in brain stem of migraine rats[J]. *Journal of Toxicology*, 2021, 35(6): 479-484
- [56] Wang XL, Chen LH, Xu YJ, et al. Gastrodin alleviates perioperative neurocognitive dysfunction of aged mice by suppressing neuroinflammation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 892: 173734. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173734
- [57] 李阳, 邵宇. 天麻素经 TLR4-NF- κ B 信号通路对帕金森大鼠的干预作用[J]. *河北医药*, 2022, 44(17): 2591-2594. doi:10.3969/j.issn.1002-7386.2022.17.007
 LI Yang, SHAO Yu. Intervention effects of gastrodin based on TLR4-NF- κ B signaling pathway on rats with Parkinson's disease[J]. *Hebei Medical Journal*, 2022, 44(17): 2591-2594. doi:10.3969/j.issn.1002-7386.2022.17.007
- [58] 刘海艳. 天麻素对慢性应激诱导的小鼠焦虑和抑郁样行为的作用及其机制研究[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2018
- [59] 谢明, 朱俊德, 邱家媛, 等. 天麻素对脑缺血再灌注损伤大鼠神经修复及水通道蛋白 4 的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2022, 38(1): 65-73. doi:10.16557/j.cnki.1000-7547.2022.01.011
 XIE Ming, ZHU Junde, QIU Jiayuan, et al. Effect of gastrodin on nerve repair and AQP4 after ischemic re-injection of brains in rats[J]. *Chinese Journal of Neuroanatomy*, 2022, 38(1): 65-73. doi:10.16557/j.cnki.1000-7547.2022.01.011
- [60] 杨杰, 郭步伐, 龙盼, 等. 天麻素抗偏头痛作用机制的网络药理学与分子对接研究[J]. *中国药业*, 2023, 32(9): 42-46. doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.09.010
 YANG Jie, GUO Bufa, LONG Pan, et al. Network pharmacology and molecular docking study on the mechanism of gastrodin against migraine[J]. *China Pharmaceuticals*, 2023, 32(9): 42-46. doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.09.010

(编辑:李纬)