

· 方药研究 ·

## 基于网络毒理学探讨苍耳子的毒性机制<sup>※</sup>

陈珂<sup>1</sup> 樊黎丽<sup>2</sup> 侯超峰<sup>1</sup> 杜一杰<sup>1</sup> 孟义人<sup>1</sup> 孟泳<sup>2▲</sup>

**摘要** 目的:使用网络毒理学的方法预测苍耳子主要毒性成分的毒性作用机制。方法:使用中国系统药理数据库与分析平台(TCMSP),比较毒物基因组学数据库(CTD),得到7种苍耳子的有毒活性成分;使用Swiss Target Prediction数据库查询苍耳子有毒活性成分的作用靶点;使用cytoscape软件对苍耳子的7种毒性成分、作用靶点蛋白进行互作网络构建;使用生物学信息注释数据库(DAVID)进行基因本体生物过程功能富集分析与京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,得到苍耳子的有毒活性成分对机体产生危害作用的通路。结果:苍耳子的有毒活性成分联系度最高的蛋白PTPN 1、BCHE、CHRM 2等以及苍耳子的有毒活性成分可能通过氮素代谢通路、雌激素信号通路、钙离子信号通路、TNF信号通路、cAMP信号通路等产生肝、肾毒性,对神经系统、呼吸系统以及循环系统的功能产生危害作用。结论:苍耳子对机体的毒性作用是多种组分经多条途径、多种靶点而产生的。

**关键词** 苍耳子;网络毒理学;毒性机制;京都基因和基因组百科全书;通路富集分析

苍耳子(xanthii Fructus),始载于《神农本草经》,是菊科植物的成熟带总苞果实,其味苦、辛,性温,归肺经,有毒,具有通鼻窍、除湿止痛、祛风散寒之功效,主要用于治疗鼻渊、风寒头痛以及湿痹等病证<sup>[1-4]</sup>。其成分复杂,主要包括酚酸类、木脂素类、黄酮类以及氨基酸类等<sup>[5-9]</sup>。现代药理学研究<sup>[10-12]</sup>表明,其成分具有抗过敏、抗炎、抑菌以及抗肿瘤等作用,但其毒性也不容忽视。《本草品汇精要》《本草新编》等中医古籍也记载,苍耳子有毒。现代临床与毒理学研究<sup>[13-15]</sup>表明,苍耳子的毒性成分主要是苍术苷、羟基苍术苷、毒蛋白、倍半萜内酯类、氢醌以及羧基苍术酸钾等,其产生毒性的主要机制是脂质过氧化反应、胆汁淤积、线粒体损伤,此外还会抑制ADP/ATP对蛋白质在体内的转运,影响机体代谢并具有肝肾毒性等<sup>[14-18]</sup>。苍耳子对机体的毒性作用并非单一途径,而是多条途径、多靶点共同作用的结果。苍耳子的主要毒性表现在应用中患者出现恶心、呕吐、心悸、呼吸困难,甚者出现实质性脏器损伤,其中尤以肝肾损伤较为严重<sup>[19-22]</sup>,可导致死亡。苍耳子作为中药,具有多成分、多靶点的特

征,难以用单一角度去解释其毒理作用。其使用要注意炮制、服用剂量以及服用周期等<sup>[23]</sup>。

本研究采用网络毒理学<sup>[24]</sup>的方法,通过构建网络模型,从多角度对其毒理作用机制进行了研究,以期更好地指导临床合理应用苍耳子。

### 1 资料与方法

**1.1 数据库及软件工具** 中国系统药理数据库与分析平台<sup>[25]</sup>(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP, [www.tcmspw.com/tcmsp.php](http://www.tcmspw.com/tcmsp.php))、Uniprot数据库<sup>[26]</sup>([www.uniprot.org](http://www.uniprot.org))、比较毒物基因组学数据库<sup>[27]</sup>(Comparative Toxicogenomics Database, CTD, <http://ctdbase.org/>)、Pub Chem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Swiss Target Prediction数据库<sup>[28]</sup>(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、STRING数据库<sup>[29]</sup>(<https://string-db.org/>)、生物学信息注释数据库<sup>[30-31]</sup>(The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, DAVID 6.8, <https://david.ncifcrf.gov/>)以及cytoscape软件(version 3.7.2)。

**1.2 苍耳子成分筛选** TCMSP是基于系统药理学的研究方法,对药物化学、药物代谢动力学以及药物-成分-靶标网络-疾病网络进行整合的分析数据库。CTD数据库提供了影响人类化合物的数据信息,首先

※基金项目 河南省中医药科学研究专项课题(No.2019JDZX057)

▲通讯作者 孟泳,女,主任医师。研究方向:中西医结合治疗呼吸系统疾病。E-mail:1945970718@qq.com.

•作者单位 1.河南中医药大学(河南 郑州 450046);2.河南省中医院(河南 郑州 450002)

为全球研究人员提供了不同类型分子和生物体的毒理学数据。从TCMSP中获取苍耳子目前已知的成分,进一步根据生物利用度( $OB \geq 30\%$ )、类药性( $DL \geq 0.18$ )获得符合要求的化合物。通过CTD数据库将TCMSP数据库筛选出的苍耳子的成分进行查询,获得苍耳子的有毒化合物。

**1.3 毒性化合物的候选靶点选取** Swiss Target Prediction数据库是一个根据化合物的2D和3D结构精准预测化合物作用靶点信息的数据库。使用PubChem数据库查询从CTD数据库中获得的有毒化合物,将化合物的Canonical SMILES输入Swiss Target Prediction数据库中,限定物种为人,得到靶点蛋白与Uniprot ID。使用uniprot数据库的Uniprot KB功能,得到靶点基因,将其作为TCMSP数据库已获得靶点的补充。

**1.4 毒性成分-靶点网络构建** 获得苍耳子的毒性成分及其相关靶点后,构建毒性成分-靶点网络。并使用Cytoscape 3.7.2软件使其可视化。

**1.5 靶点蛋白网络 (protein-protein interaction, PPI) 构建** 使用STRING数据库,将苍耳子的有毒成分与成分相对应的靶点导入其中。选择人作为其物种,获得靶点蛋白网络关系互作图,保存其TSV格式,保存其格式中的node 1、node 2与Combined score。导入cytoscape 3.7.2,并进一步调整节点和相连线段的大小与颜色以反映度值(degree)的大小,以获取PPI。

**1.6 代谢通路与生物过程分析** 使用DAVID 6.8数据库将苍耳子毒性成分对应靶点的基因进行基因本体(Gene Ontology, GO)生物过程(biological process, BP)功能富集分析与京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析,并选择人作为物种,得到苍耳子影响的代谢通路。

## 2 结果

**2.1 苍耳子成分筛选** 从TCMSP数据库中获得苍耳子目前已知的活性成分111种,筛选出具有良好的口服生物利用度( $OB \geq 30\%$ )与类药性( $DL \geq 0.18$ )的化合物11个,见表1。从CTD数据库中共获取7种苍耳子目前已知的有毒成分,见表2。

**2.2 毒性成分靶点查询结果** 苍耳子的7种有毒成分从TCMSP数据库和SwissTargetPrediction数据库中,共得到367个靶点蛋白,去除重复蛋白后获得215个

表1 苍耳子成分筛选

编号	OB(%)	DL	Pub Chem CID
MOL011676	39.97	0.47	20055804
MOL011678	36.91	0.75	6916037
MOL000359	36.91	0.75	12303645
MOL000471	83.38	0.24	10207
MOL007326	31.76	0.68	5281769
MOL000011	68.83	0.66	442510
MOL000358	36.91	0.75	222284
MOL000449	43.83	0.76	5280794
MOL001755	36.08	0.76	5484202
MOL008647	86.71	0.26	5280537
MOL011169	44.39	0.82	5351516

表2 苍耳子中的毒性化合物

编号	化合物名称	CAS	Pub Chem CID
MOL011676	carboxyatractyloside	77228-71-8	20055804
MOL000359	sitosterol	83-46-5	12303645
MOL000471	aloe-emodin	481-72-1	10207
MOL000358	beta-sitosterol	83-46-5	222284
MOL000449	Stigmasterol	83-48-7	5280794
MOL001755	24-Ethylcholest-4-en-3-one	67392-96-5	5484202
MOL008647	Moupinamide	66648-43-9	5280537

靶点蛋白。

**2.3 毒性成分-靶点网络构建** 将苍耳子的毒性成分和其相关作用靶点导入Cytoscape 3.7.2中,构建毒性成分-靶点网络。共有222个节点(215个靶点蛋白和7个有毒成分)与367条边。紫色三角形表示有毒活性成分,绿色方形表示不同成分的同靶点,蓝色八边形表示同一成分的不同靶点,见图1。节点的重要性用degree值与介数中心性(Betweenness Centrality)来反映,见表3。

**2.4 靶点PPI构建** 将得到的苍耳子的215个靶点导入STRING数据库里,共有169个靶点蛋白发生相互作用,共有2802条代表靶点蛋白相互作用的边。节点越大与之相对应的degree值就越大,节点颜色由蓝变橙对应的degree值也越大。见图2。

**2.5 生物过程与通路分析** 使用DAVID 6.8数据库对苍耳子的215个靶点基因进行GO生物学过程富集分析和KEGG信号通路富集分析。筛选得到GO\_BP条目392个( $P < 0.05$ )和KEGG信号通路91条( $P < 0.05$ ),按照P值从小到大排列,前10条主要生物过程和前15条的信号通路富集分析分别见表4和表5。

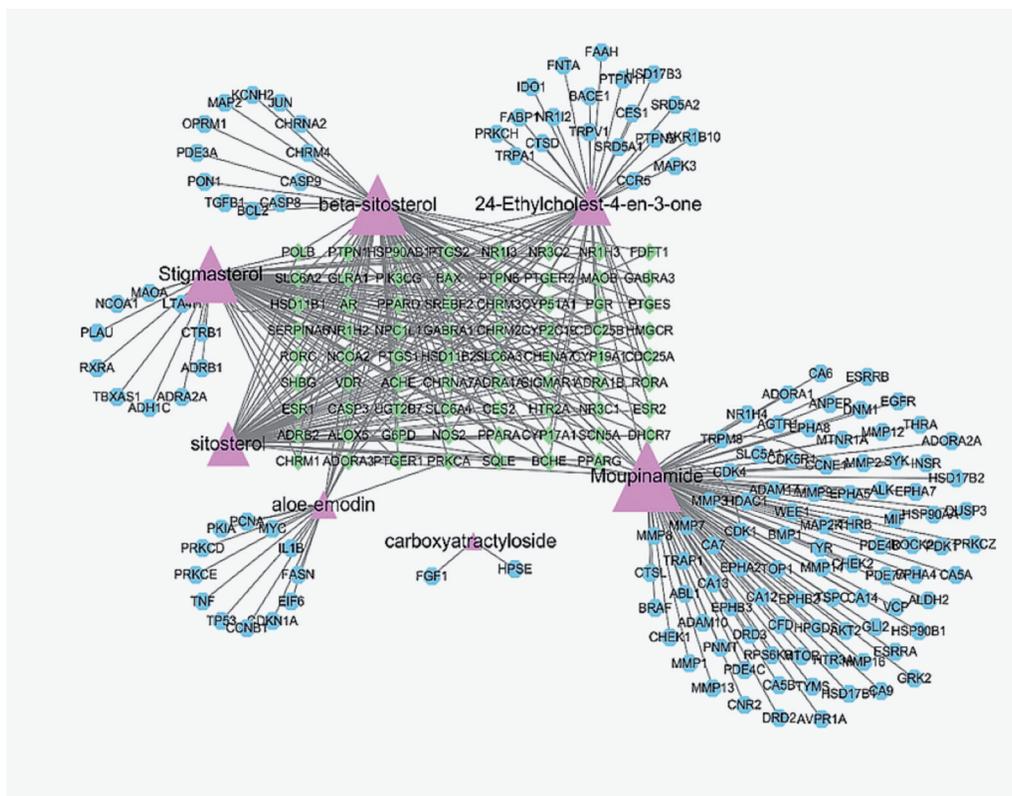


图1 苍耳子毒性化合物-靶点网络

表3 苍耳子主要毒性成分的网络拓扑学参数

化合物名称	连接度	介数中心性
carboxyatractyloside	2	1.0
sitosterol	49	0.06517148
aloe-emodin	20	0.11360166
beta-sitosterol	79	0.28757607
Stigmasterol	73	0.23242233
24-Ethylcholest-4-en-3-one	45	0.20036094
Moupinamide	99	0.65432797

### 3 讨论

**3.1 苍耳子毒性成分-靶点网络构建结果分析** 本研究在获得苍耳子的有毒成分与靶点后,构建毒性成分-靶点网络,获得 PTPN 1、BCHE、CHRM 2 等节点 degree 值较高的靶点蛋白。

Degree 值为 5 的 PTPN 1 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 1), 又称 PTP1B, 是一种以调节络氨酸磷酸蛋白的磷酸化来发挥其功能的蛋白络氨酸磷酸酶, 可以调节细胞的增殖、生长、分化以及凋亡等过程的多个信号通路。PTPN 1 的异常会导致阿尔兹海默症、肿瘤、肝损伤<sup>[32-34]</sup>等多种疾病的发生和发

展, 苍耳子引起的肝损伤可能与此有关。

Degree 值为 5 的丁酰胆碱酯酶 (butyrylcholinesterase, BCHE), 是由肝脏合成的, 广泛存在于血浆、神经胶质细胞的胆碱酯酶, 与糖尿病以及精神系统疾病等有关。据文献<sup>[35-36]</sup>报道, 激活胆碱能通路能缓解炎症反应导致的脏器损伤, 苍耳子导致的肝肾功能损伤可能与此有关。

Degree 值为 5 的 CHRM 2, 可调节钙离子或钾离子通路, 从而影响神经元的兴奋性, 可能会引起抑郁症等病<sup>[37-38]</sup>。

**3.2 苍耳子有毒成分对应靶点 PPI 构建结果分析** 由苍耳子有毒活性成分对应靶点互作网络可得到其中 degree 值较高的靶点蛋白, 如 MAPK 3、TP 53 以及 EGFR 等, 苍耳子可能通过这些靶点蛋白而产生毒性作用。

Degree 值为 77 的是丝裂原活化蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinase 3, MAPK 3)。丝裂原活化蛋白激酶是细胞的重要传递者, 对细胞生长、分化具有调节作用, 还能调节细胞的应激反应、炎症反应等多种细胞过程。其异常表达会导致多种疾病的发生、发展 (如肿瘤、胆汁淤积等)。从 CTD 数据库中得知,

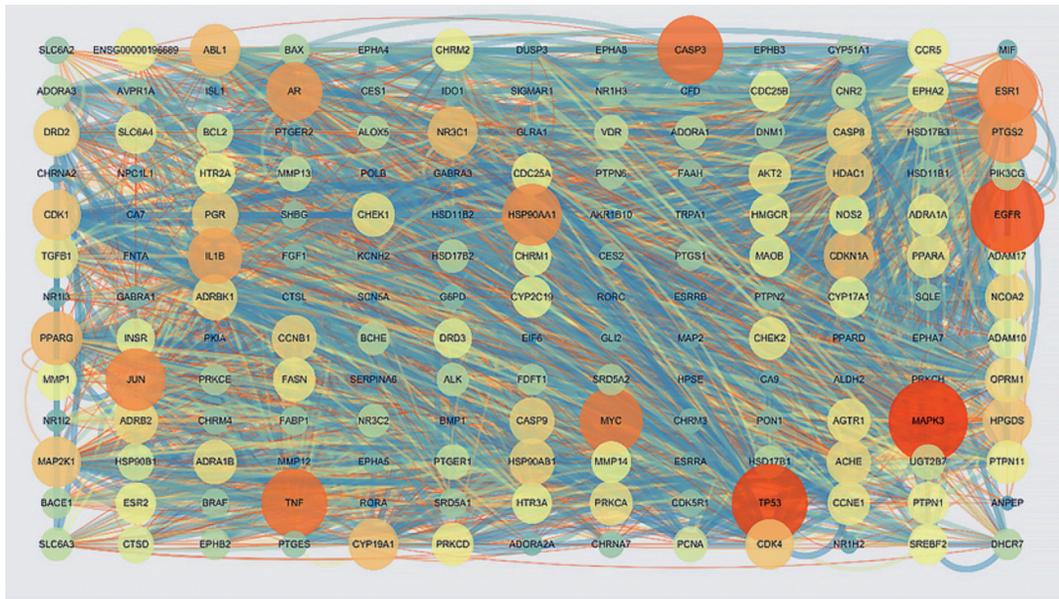


图2 靶点蛋白相互作用网络图

表4 生物过程富集分析结果

GOterm_BP	关联基因(%)	P
response to drug	16.82	1.05×10 <sup>-23</sup>
steroid hormone mediated signaling pathway	8.88	6.28×10 <sup>-21</sup>
transcription initiation from RNA polymerase II promoter	10.28	3.26×10 <sup>-16</sup>
intracellular receptor signaling pathway	6.54	5.74×10 <sup>-14</sup>
extracellular matrix disassembly	6.54	1.09×10 <sup>-11</sup>
cell proliferation	11.68	4.23×10 <sup>-11</sup>
ephrin receptor signaling pathway	6.54	5.54×10 <sup>-11</sup>
positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade	8.41	8.16×10 <sup>-11</sup>
peptidyl-tyrosine phosphorylation	7.94	9.86×10 <sup>-11</sup>
positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	5.14	1.11×10 <sup>-10</sup>

表5 KEGG 信号通路富集分析结果

信号通路	关联基因(%)	P
Pathways in cancer	0.13	9.99×10 <sup>-12</sup>
Prostate cancer	0.06	1.09×10 <sup>-9</sup>
Neuroactive ligand-receptor interaction	0.10	3.40×10 <sup>-9</sup>
Hepatitis B	0.07	4.53×10 <sup>-9</sup>
Colorectal cancer	0.05	1.22×10 <sup>-8</sup>
Nitrogen metabolism	0.03	4.95×10 <sup>-8</sup>
Chronic myeloid leukemia	0.05	7.11×10 <sup>-8</sup>
p53 signaling pathway	0.04	2.99×10 <sup>-7</sup>
Non-small cell lung cancer	0.04	4.68×10 <sup>-7</sup>
Cell cycle	0.06	8.46×10 <sup>-7</sup>
Estrogen signaling pathway	0.05	2.50×10 <sup>-6</sup>
Proteoglycans in cancer	0.07	3.12×10 <sup>-6</sup>
Bladder cancer	0.03	3.41×10 <sup>-6</sup>
Progesterone-mediated oocyte maturation	0.04	4.38×10 <sup>-6</sup>
Steroid hormone biosynthesis	0.04	6.06×10 <sup>-6</sup>

某些药物还会通过此靶点造成肝肾损伤<sup>[39-40]</sup>。

Degree 值为 72 的是细胞肿瘤抗原 53(Tumor Protein 53, TP 53), 位于 17 号染色体上。其主要功能是调节细胞分裂与增殖、维护基因的完整性与促进细胞凋亡。TP 53 的异常会诱导多种肿瘤的发生和发展, 此外, 苍耳子造成的肝肾损伤与 TP 53 也有一定关系<sup>[41-42]</sup>。

Degree 值为 69 的是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)。EGFR 作为信号传

导的受体, 其功能是调节细胞的生理、生化过程, 与肿瘤密切相关。此外, EGFR 的异常会影响呼吸系统、泌尿系统以及消化系统的正常功能<sup>[43-44]</sup>。

**3.3 苍耳子毒理作用机制及原理分析** 在临床应用中, 苍耳子的不良反应主要有: 以恶心、呕吐为主要表现的消化系统功能损害; 以呼吸困难、咳嗽为主要表现的呼吸系统功能损害; 以少尿、血尿、蛋白尿为主要表现的泌尿功能损害; 以头晕、昏迷为主要表现的神经系统功能损害; 以血压升高和心悸为主要表现的循

环系统功能损伤。此外,苍耳子外用还会出现局部瘙痒和红肿等毒性作用<sup>[15]</sup>。GO 生物过程富集分析结果表明,苍耳子可能通过调节多种生物过程而产生毒性作用。通过 KEGG 通路富集分析得出,苍耳子可能通过氮素代谢、雌激素信号、钙离子信号、TNF 信号以及 cAMP 信号等通路而产生毒性。

氮素代谢(nitrogen metabolism)是机体内一种重要的合成与代谢生理途径,对维持细胞内外的稳态起着重要的作用<sup>[45]</sup>。从 CTD 数据库得知,多种疾病的发生、发展与此有关。

雌激素信号通路不仅与维持雌性机体的第二性征有关,还与骨质疏松、乳腺癌以及心血管疾病的发生和发展有很大关系。此外,还可通过调控多个基因(如 ADCY 5、ITPR 1、EGFR),造成肝肾功能损伤及对循环系统产生影响<sup>[46-47]</sup>。

细胞内外钙离子的浓度与细胞生理活动和维持细胞的存活密切相关。某些药物可破坏细胞膜的通透性以及细胞膜上相关的酶,导致细胞内外钙离子的浓度改变,从而引起血压升高、肝肾损伤等一系列生理病理改变。苍耳子亦可能通过调控钙离子信号通路导致毒性的发生发展。

肿瘤坏死因子(TNF)信号通路不仅参与杀伤肿瘤细胞,还与全身炎症反应有关。肝肾功能损伤和胆汁淤积等多种生理损伤可能与 TNF 信号通路有关<sup>[48-49]</sup>。此外,有研究<sup>[50]</sup>证实,TNF 会导致肝损伤小鼠的肾小球滤过率降低。

综上,苍耳子对机体的毒性作用是多种组分经多条途径、多种靶点而产生的。本研究使用网络毒理学的方法报告了苍耳子对人体可能产生的毒性机制和途径,对今后苍耳子的研究与临床应用具有一定的意义。

## 参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:169.  
 [2] 唐德才,吴庆光. 中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:49.  
 [3] YEOM M, KIM J H, MIN J H, et al. Xanthii fructus inhibits inflammatory responses in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages through suppressing NF- $\kappa$ B and JNK/p38 MAPK[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, 176:394-401.  
 [4] 王涂路,冯 娟. 苍耳子散加减内服及熏鼻对慢性鼻窦炎内窥镜术后的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志,2012, 18(12):291-292.  
 [5] JIANG H, YANG L, MA G X, et al. New phenylpropanoid derivatives from the fruits of Xanthium sibiricum and their anti-inflammatory activity[J].

Fitoterapia, 2017, 117:11-15.  
 [6] RONGHUA YIN, XUE BAI, TAO FENG, et al. Two new compounds from Xanthium strumarium[J]. Journal of Asian natural products research, 2016, 18(4):354-359.  
 [7] TAO L, SHENG X, ZHANG L, et al. Xanthatin anti-tumor cytotoxicity is mediated via glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and  $\beta$ -catenin[J]. Biochemical Pharmacology, 2016, 115:18-27.  
 [8] SHI YUSHENG, LI LI, LIU YUNBAO, et al. A new thiophene and two new monoterpenoids from Xanthium sibiricum[J]. J Asian Nat Prod Res, 2015, 17(11):1039-1047.  
 [9] JIANG H, MA G X, YANG L, et al. Rearranged ent-kauranoid glycosides from the fruits of Xanthium strumarium and their antiproliferative activity[J]. Phytochemistry Letters, 2016, 18:192-196.  
 [10] SONG MY, KIM EK, LEE HJ, et al. Fructus Xanthii extract protects against cytokine-induced damage in pancreatic beta-cells through suppression of NF- $\kappa$ B activation[J]. Int J Mol Med, 2009, 23(4):547-553.  
 [11] HUANG MING HSING, WANG BOR SEN, CHUAN SUNGCHIU, et al. Antioxidant, antinociceptive, and anti-inflammatory activities of Xanthii Fructus extract[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 135(2):545-552.  
 [12] PENG WEI, MING QIANLIANG, HAN PING, et al. Anti-allergic rhinitis effect of caffeoylxanthiazonoside isolated from fruits of Xanthium strumarium L. in rodent animals[J]. Phytomedicine, 2014, 21(6):824-829.  
 [13] 刘 鹏,刘玉红,刘云华,等. 离子色谱法测定苍耳子中毒性成分羧基苍术苷和苍术苷含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2016, 22(4):61-64.  
 [14] 陈璐璐. 苍耳子毒性成分的检测及毒代动力学研究[D]. 广州:广州中医药大学,2013.  
 [15] 汪 洋. 中药苍耳子的毒性物质基础及中毒机制研究[D]. 上海:第二军医大学,2010.  
 [16] WANG YANG, HAN TING, XUE LIMING, et al. Hepatotoxicity of kaurene glycosides from Xanthium strumarium L. fruits in mice[J]. Pharmazie, 2011, 66(6):445-449.  
 [17] PEBAY-PEYROULA EVA, CECILEDAHOUT-GONZALEZ, RICH-ARDKAHN, et al. Structure of mitochondrial ADP/ATP carrier in complex with carboxyatractyloside[J]. Nature, 2003, 426(6962):39-44.  
 [18] 曾 瑾,唐绍微,刘云华,等. 苍耳子对正常大鼠重复给药的肝毒性效应及其机制研究[J]. 中药药理与临床,2018, 34(2):79-82.  
 [19] 吴敬芳,辛美云,韩 蕾. 血液净化疗法治疗苍耳子中毒所致急性肝衰竭[J]. 药物不良反应杂志,2020, 22(8):490-491.  
 [20] 聂安政,高梅梅,贾文瑞,等. 苍耳子安全问题探讨与合理用药思考[J]. 中国中药杂志,2019, 44(24):5336-5344.  
 [21] 杨 雪,夏东胜,高建超,等. 193 例苍耳子不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒,2016, 13(11):691-696.  
 [22] FAN W, FAN L, PENG C, et al. Traditional Uses, Botany, Phytochemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics and Toxicology of Xanthium strumarium L.: A Review[J]. Molecules, 2019, 24(2): 359.  
 [23] 刘传梦,陈海鹏,谭柳萍,等. 苍耳子药理作用及毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019, 25(9):207-213.  
 [24] 范晓辉,赵筱萍,金焯成,等. 论建立网络毒理学及中药网络毒理学研究思路[J]. 中国中药杂志,2011, 36(21):21-23.  
 [25] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6:13.  
 [26] CONSORTIUM UNIPROT. UniProt: a worldwide hub of protein knowl-

- edge[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1):D506–D515.
- [27] DAVIS ALLAN PETER, GRONDIN CYNTHIA J, JOHNSON ROBIN J, et al. The Comparative Toxicogenomics Database: update 2019[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1):D948–D954.
- [28] ANTOINE DAINA, OLIVIER MICHELIN, VINCENT ZOETE. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1):W357–W364.
- [29] DAMIAN SZKLARCZYK, GABLE ANNIKA L, DAVID LYON, et al. STRING v11: protein–protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome–wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1):D607–D613.
- [30] HUANG DA WEI, SHERMAN BRAD T, LEMPICKI RICHARD A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(1):44–57.
- [31] HUANG DA WEI, SHERMAN BRAD T, LEMPICKI RICHARD A. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists[J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(1):1–13.
- [32] HUANG QING, HAN LIYUAN, LIU YANFEN, et al. Elevation of PTPN1 promoter methylation is a significant risk factor of type 2 diabetes in the Chinese population[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4):2976–2982.
- [33] HOU TONG YAO, ZHOU YANG, ZHU LING SHUANG, et al. Correcting abnormalities in miR-124/PTPN1 signaling rescues tau pathology in Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2020, 154(4):441–457.
- [34] CHEN YICHUAN, TANG JINGQUN, LU TING, et al. CAPN1 promotes malignant behavior and erlotinib resistance mediated by phosphorylation of c-Met and PIK3R2 via degrading PTPN1 in lung adenocarcinoma[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(7):1848–1860.
- [35] 刘清香, 谢剑锋, 杨毅. 胆碱能抗炎通路对脓毒症调控机制的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(6):781–784.
- [36] RAO ALLAM APPA, GUNDLAPALLY JYOTHSNA, PULIPATISHALINI, et al. Exploring the role of BCHE in the onset of Diabetes, Obesity and Neurological Disorders[J]. *Bioinformation*, 2012, 8(6):276–280.
- [37] BOIKO A S, IVANOVA S A, POZHIDAEV I V, et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia in schizophrenia: The role of CHRM1 and CHRM2 muscarinic receptors[J]. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2020, 21(1):72–77.
- [38] NICOLAS ZINK, WIEBKE BENSMANN, LARISSA ARNING, et al. CHRM2 Genotype Affects Inhibitory Control Mechanisms During Cognitive Flexibility[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(9):6134–6141.
- [39] RAMOS CAETANO BRUNNO FELIPE, BAPTISTA TABLAS MARIANA, RIBEIRO ROMUALDO GUILHERME, et al. Early molecular events associated with liver and colon sub–acute responses to 1, 2–dimethylhydrazine: Potential implications on preneoplastic and neoplastic lesion development[J]. *Toxicol Lett*, 2020, 329:67–79.
- [40] POTOČNJAK IVA, JELENAMARINIĆ, LARABATIČIĆ, et al. Aucubin administered by either oral or parenteral route protects against cisplatin–induced acute kidney injury in mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 142:111472.
- [41] BLAGIH J, BUCK M D, VOUSDEN K H. p53, cancer and the immune response[J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(5):jcs237453.
- [42] ABDELRAHMAN REHAB S, ABDELMAGEED MARWA E. Renoprotective effect of celecoxib against gentamicin–induced nephrotoxicity through suppressing NFκB and caspase–3 signaling pathways in rats[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 315:108863.
- [43] ZOBAERHASAN MD, MIHOKITAMURA, MAMIKAWAI, et al. Transcriptional profiling of lactic acid treated reconstructed human epidermis reveals pathways underlying stinging and itch[J]. *Toxicol In Vitro*, 2019, 57:164–173.
- [44] KELLY FRANCINE L, WEINBERG KAITLYN E, NAGLER ANDREW E, et al. EGFR–Dependent IL8 Production by Airway Epithelial Cells After Exposure to the Food Flavoring Chemical 2, 3–Butanedione[J]. *Toxicol Sci*, 2019, 169(2):534–542.
- [45] DAVIDWEINER I, MITCH WILLIAM E, SANDS JEFF M. Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(8):1444–1458.
- [46] EL–BOSHY MOHAMED, BASSEMREFAAT, ALMAIMANI RIYAD A, et al. Vitamin D 3 and calcium cosupplementation alleviates cadmium hepatotoxicity in the rat: Enhanced antioxidative and anti–inflammatory actions by remodeling cellular calcium pathways[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(3):e22440.
- [47] 杨复活. ITPR1 基因对斑马鱼心脏功能的影响[D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [48] CHEN JING, XUAN YAN HAN, LUO MING XIAO, et al. Kaempferol alleviates acute alcoholic liver injury in mice by regulating intestinal tight junction proteins and butyrate receptors and transporters[J]. *Toxicology*, 2020, 429:152338.
- [49] ALI FARES E M, AZOUZ AMANY A, BAKR ADEL G, et al. Hepatoprotective effects of diosmin and/or sildenafil against cholestatic liver cirrhosis: The role of Keap–1/Nrf–2 and P–MAPK/NF–κB/iNOS signaling pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 120:294–304.
- [50] WANG JING BO, WANG DONG LEI, WANG HAI TAO, et al. Tumor necrosis factor–alpha–induced reduction of glomerular filtration rate in rats with fulminant hepatic failure[J]. *Lab Invest*, 2014, 94:740–751.

(收稿日期: 2021–05–31)

(本文编辑: 蒋艺芬)