

· 方药研究 ·

基于网络药理-分子对接探讨活血疏肝汤促进膝关节置换术后加速康复的机制[※]

杨澜波 米豫飞 邹春雨 王战朝[▲]

摘要 目的:通过网络药理学及分子对接技术预测活血疏肝汤促进膝关节置换术后加速康复的机制。方法:基于中医药数据库筛选活血疏肝汤有效成分及有效靶点,构建药物-成分-靶点网络。从数据库获得术后血栓及疼痛的疾病靶点集合,取疾病与药物靶点的交集获得共有靶点。进一步分析共有靶点之间的相互作用关系并获得关键靶点,在此基础上进行基因本体功能富集及京都基因与基因组百科全书通路富集分析。将高频靶点与活血疏肝汤的核心成分进行分子对接,了解药物与靶点的亲和力。结果:活血疏肝汤的药物-成分-靶点网络显示共有132个有效成分,693个有效靶点。取疾病靶点与药物靶点交集得到79个共有靶点,进一步通过蛋白相互作用分析获得关键靶点35个,以此预测活血疏肝汤干预术后血栓及疼痛的信号通路及涉及的主要生物学过程。分子对接显示活血疏肝汤的核心成分与术后血栓与疼痛的高频靶点有较好的结合作用。结论:活血疏肝汤通过多个生物学途径、多个信号通路实现了对膝关节置换术后血栓及疼痛的有效治疗,加速了康复。

关键词 活血疏肝汤;加速康复;网络药理学;分子对接技术;膝关节置换

20世纪90年代,Kehlet率先提出术后加速康复(Enhanced Recovery After Surgery, ERAS)的概念^[1]。加速康复是在循证医学的基础上,通过一系列优化围手术期治疗的措施来加快康复过程。它最早用于胃肠道手术,取得了令人满意的效果,近年来逐渐推广至其他学科^[2]。膝关节置换术(Total Knee Arthroplasty, TKA)是终末期膝骨关节炎最有效的治疗方法之一^[3]。据报道,美国每年进行TKA手术70万例,预计2030年将增加到348万例^[4]。在TKA中,ERAS的核心是减少手术应激反应,减轻围手术期疼痛,降低深静脉血栓等并发症的发生率,加速功能恢复^[5-6]。目前,TKA术后抗血栓及镇痛治疗以药物为主,但存在出血、抗血栓作用不足、心血管意外、肝肾功能损害、嗜睡、恶心呕吐及长期成瘾等潜在风险^[7]。因此,开发安全有效的抗血栓镇痛药物是目前TKA术后加速康复研究中亟待解决的问题。

活血疏肝汤是国家级非物质文化遗产平乐郭氏正骨法的经典名方,根据骨伤科疾病三期用药理论辨证论治组方而成,具有行气疏肝、活血止痛的作用。杜志谦^[8]等通过动物实验证实,活血疏肝汤具有良好的抗炎镇痛作用。乔清奎^[9]报道,临床应用活血疏肝汤可显著降低TKA术后疼痛,无明显不良反应。张晓辉^[10]报道,活血疏肝汤具有减少腰椎术后下肢深静脉血栓发生的作用。同时,本研究相关的临床试验显示,活血疏肝汤对TKA术后血栓及疼痛的有效率分别为85.94%及93.19%,但其抗血栓镇痛的具体机制尚不清楚。

本研究利用网络药理学及分子对接技术,获取了活血疏肝汤的有效成分,并预测了这些成分的有效靶点,在分子水平上挖掘活血疏肝汤在TKA术后抗血栓及镇痛作用方面的潜在机制,为活血疏肝汤在TKA术后快速康复中的广泛应用与新药物的开发提供理论支持。

1 方法

1.1 活血疏肝汤有效成分筛选 活血疏肝汤由当归、红花、桃仁、柴胡、大黄、黄芩、甘草以及枳壳共8味中药组成。在中医药系统药理学数据库

※基金项目 河南省中医药科学研究专项课题(No. 2019ZY2080)
 ▲通讯作者 王战朝,男,主任医师,教授,硕士研究生导师。主要从事中西医结合膝关节外科的基础与临床研究。E-mail: wzhch519@126.com
 •作者单位 河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院膝关节外科中心(河南 洛阳 471000)

(Traditional Chinese Medicines Systems Pharmacology, TCMSp, <http://tcmspw.com/tcmsp.php>)中检索各味中药所含的有效成分,根据口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB)≥30%和类药性指数(Drug Like Index, DL)≥0.18等参数对活血疏肝汤的有效成分进行筛选。

1.2 药物-成分-靶点网络的构建 将筛选获得的有效成分转换为 PubChem_CID, 导入中医药分子机制生物信息分析数据库(Bioinformatics Analysis Tool for Molecular Mechanism for Traditional Chinese Medicine, BATMAN, <http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/index.php>), 将参数设定为 Score cutoff>20, P<0.05, 获得活血疏肝汤的有效靶点。根据筛选获得的有效成分及靶点, 构建药物-成分-靶点网络。

1.3 药物与疾病共有靶点的获得 从毒性与基因比较数据库(Comparative Toxicogenomics Database, CTD, <http://ctdbase.org/>)中获得有关术后血栓(Venous Thrombosis)及疼痛(Postoperative Pain)的所有靶点, 根据相关分数(Inference Score)>50 选取有效疾病靶点。从 DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/home/>)中获得有关血栓(Thrombosis)及疼痛(Pain)的靶点, 根据基因-疾病关联分数(Score-gda)>0.1 选取有效疾病靶点。将两个数据库获得的疾病靶点合并, 获得TKA术后血栓及疼痛相关的疾病有效靶点。取疾病靶点与药物靶点的交集, 获得共有靶点。

1.4 共有靶点的分析与筛选 将获得的共有靶点输入 STRING 11.0 数据库(<https://string-db.org/>), 种属参数设置为人(Homo sapiens), 得出共有靶点的蛋白质间相互作用(Protein Protein Interaction, PPI), 以

Combined Score>0.4 为筛选标准, 将筛选后的信息导入 Cytoscape 3.6.0 软件绘制 PPI 网络并进行网络拓扑分析, 根据度值(Degree)>平均值筛选出关键共有靶点。

1.5 基因本体(gene ontology, GO)功能与京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)信号通路富集分析 Metascape 数据库(<http://metascape.org/>)可用于 GO 功能和 KEGG 信号通路富集分析, 并且具有时效性和准确性的优点。将关键共有靶点上传至 Metascape, 种属参数设置为人(Homo species), 即可获得富集分析结果。

1.6 核心成分与高频靶点蛋白的分子对接 在蛋白数据库(The Protein Data Bank, PDB, <http://www.rcsb.org/>)中获得度值最高的前5个靶点的 PDB 结构文件。从 TCMSp 数据库中获得靶点最多的8个有效成分的 Mol 2 格式文件(3D 结构)。将获得的文件导入在线分子对接网站 SwissDock (<http://www.swissdock.ch/docking>), 依次分别进行高频靶点与核心成分的分子对接, 分析活血疏肝汤中的有效成分与靶蛋白的亲合力。

2 结果

2.1 活血疏肝汤有效成分筛选 通过 TCMSp 数据库获取活血疏肝汤中8味中药的有效成分, 剔除重复项后共获得有效成分 196 个, 其中 132 个具有化学结构。

2.2 药物-成分-靶点网络的构建 将获得的有效成分导入 BATMAN 数据库, 获得 693 个有效靶点。依据活血疏肝汤的有效成分及靶点, 构建药物-成分-靶点网络。见图 1。

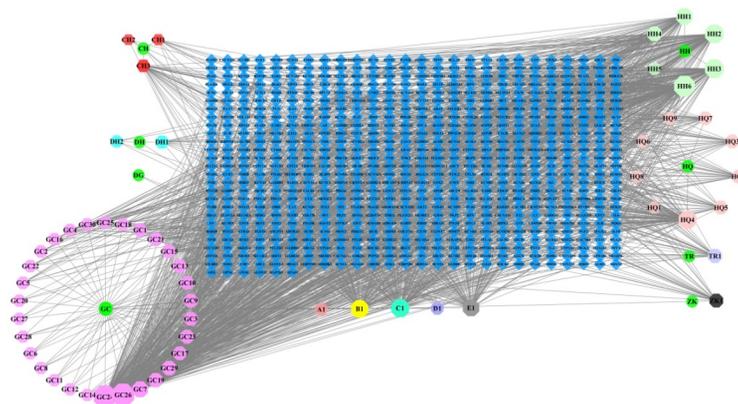


图1 活血疏肝汤的药物-成分-靶点网络

2.3 药物与疾病共有靶点的获得 自CTD数据库中获得175个血栓靶点及38个疼痛靶点。自DisGeNET数据库获得36个血栓靶点及209个疼痛靶点。将靶点合并,获得TKA术后血栓及疼痛靶点共计389个。取药物靶点与疾病靶点的交集,获得79个活血疏肝汤与TKA术后血栓及疼痛的共有靶点。

2.4 共有靶点的分析与筛选 通过STRING数据库对79个共有靶点进行PPI分析,将结果导入Cytoscape软件绘制PPI网络图,见图2。结果显示,79个靶点之间存在644种相互作用,靶点的最高度值为50,平均度值为16.51。根据大于平均度值筛选出35个关键靶点,为IL6、AKT1、TNF、PTGS2、IL1B、EDN1、CRP、IL10、F2、FGF2、IL4、SERPINE1、ESR1、PPARG、TGFB1、CNR1、CAT、NR3C1、CTNNA1、VCAM1、OXT、IFNG、OPRK1、DRD2、AVP、ENSG00000196689、CYP3A4、HTR1A、SLC6A4、C3、BDKRB2、FASLG、NFKB1、HTR3A以及ABCB1。

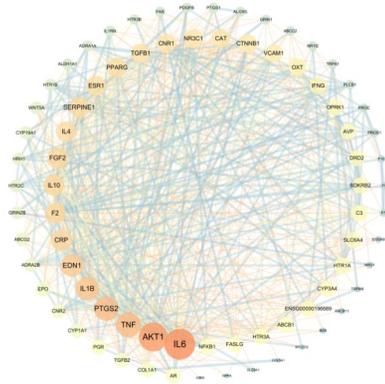


图2 靶点蛋白互作分析

2.5 GO功能及KEGG通路富集分析 GO功能富集分析结果主要分为生物过程(Biological Progress)、分子功能(Molecular Function)、细胞组成(Cellular Component)三个方面,主要涉及定位的维持(maintenance of location)、受体配体活性对细菌的反应(Receptor ligand activity response to bacterium)、细胞因子产生的调控(Regulation of cytokine production)、细胞对有机循环化合物的反应(Cellular response to organic cyclic compound)以及血液循环(Blood circulation)等,见图3。KEGG通路富集分析显示,涉及的主要通路依次为“hsa 05142:Chagas disease(American trypanosomiasis)”“hsa 05200: Pathways in cancer”“hsa

05140: Leishmaniasis”“hsa 04080: Neuroactive ligand-receptor interaction”“hsa 05205:Proteoglycans in cancer”以及“hsa 04066:HIF-1 signaling pathway”等,见图4。

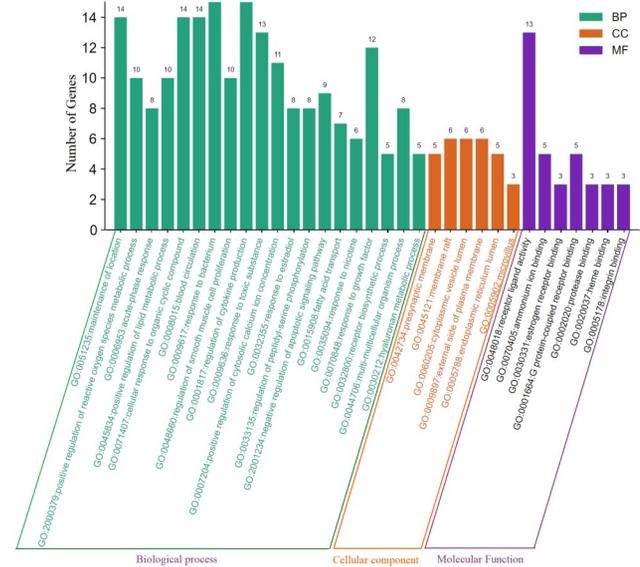


图3 GO功能富集分析

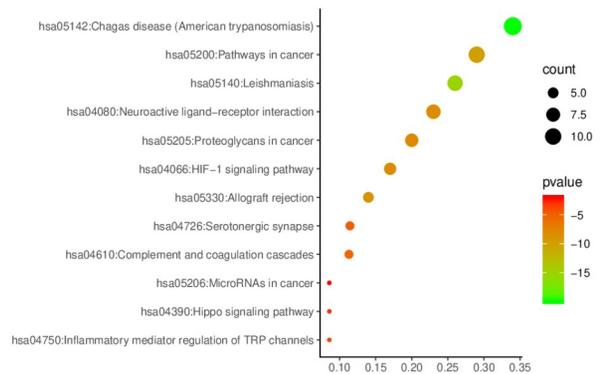


图4 KEGG通路富集分析

2.6 核心成分与高频靶点的分子对接 将PDB数据库中获得度值最高的前5个靶点(IL6、AKT1、TNF、PTGS2、IL1B)与TCMSP数据库中获得靶点最多的8个有效成分(beta-sitosterol、CLR、Supraene、beta-carotene、Phytoene、icos-5-enoic acid、gadelaidic acid、7, 8-dimethyl-1H-pyrimido[5, 6-g]quinoxaline-2, 4-dione),依次分别通过SwissDock获取其结合能,见图5。其中Phytoene、beta-carotene与PTGS2的结合能最小(<-10 kJ/mol),其分子对接结果显示,有效成分与靶蛋白充分嵌合,具有较好的结合作用,见图6。

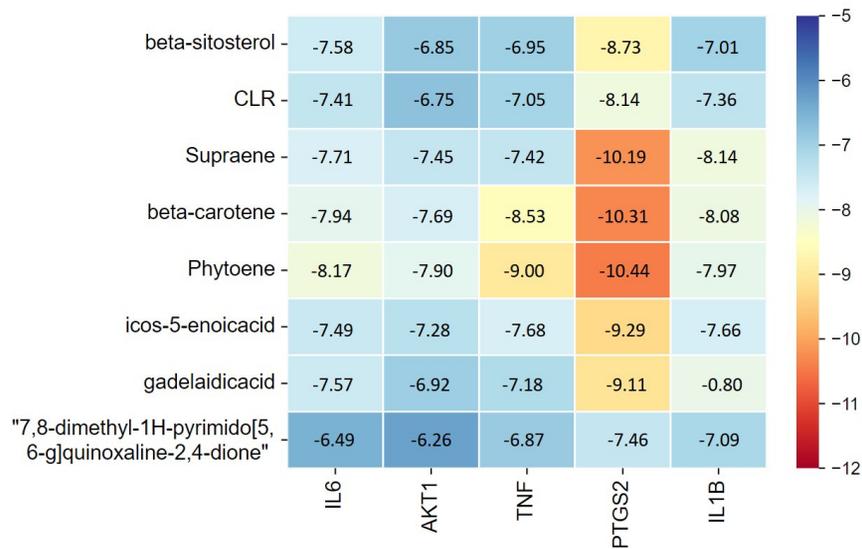


图5 高频靶点与核心成分对接结合能(kJ/mol)

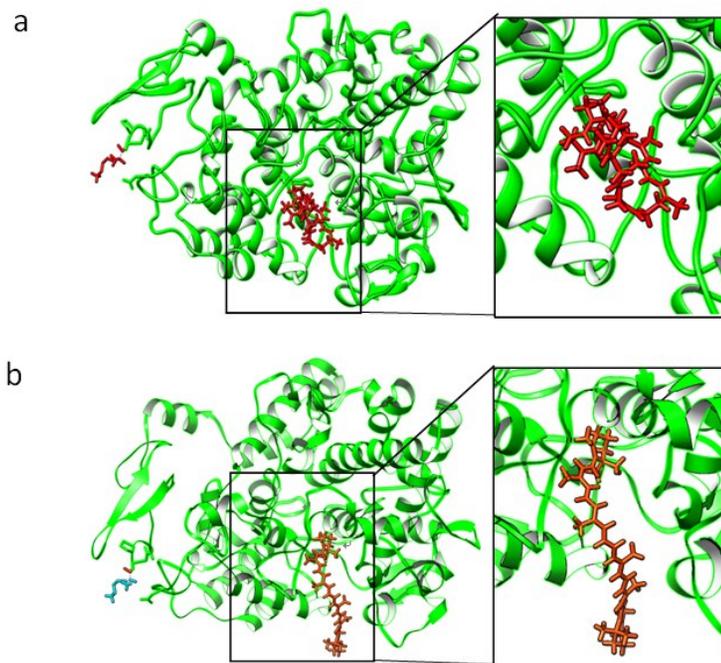


图6 PTGS2分别与Phytoene(图a)和beta-carotene(图b)的分子对接结果

3 讨论

网络药理学是研究药物作用机制的有效途径,通过网络公共数据库或早期研究获得的数据来解释功能药物的作用机制。网络药理学研究策略符合中医对疾病完整性的认识^[11-12]。分子对接是通过受体的特征以及受体和药物分子之间的相互作用方式来进行药物设计的方法,主要研究分子间(如配体和受体)相互作用,并预测其结合模式和亲和力的一种理论模拟方法。活血疏肝汤作为中药复方,含有多种具有复杂

化学结构的有效成分,通过不同作用靶点与多种作用途径,共同发挥其独特的临床功效。而正是由于活血疏肝汤作用机制的多面性,传统的药理学评价方法难以确定其具体作用。本研究通过网络药理学及分子对接技术揭示了活血疏肝汤对TKA术后血栓及疼痛的治疗作用及可能的分子机制,为活血疏肝汤在TKA加速康复中的应用和有关机制的进一步研究提供参考依据。

3.1 活血疏肝汤有效成分抗血栓及镇痛的药理作用

分析 活血疏肝汤中含有的多种中药与抗血栓及镇痛作用密切相关。黄芩是一味被广泛应用的中药,具有抗炎镇痛等诸多生物学作用,对多种疼痛有治疗效果^[13-14]。当归不仅具有抗炎镇痛作用,还具有抗血栓形成、抗血小板聚集、改善血黏度以及抗凝等生物学活性^[15-16]。红花不但能抑制血小板聚集和预防血栓,甚至能溶解已形成的血栓,同时具有强烈持久的镇痛作用^[17]。桃仁能通过抑制血小板聚集、改善血流动力学和抗炎症来实现抗血栓作用^[18]。柴胡具有抗炎镇痛解热作用,以此实现术后镇痛^[19]。在网络药理学分析中获得靶点最多的5个有效成分分别为 beta-sitosterol、CLR、Supraene、beta-carotene、Phytoene。Beta-sitosterol 是黄芩的主要有效成分,其通过干扰前列腺素代谢来拮抗炎症实现镇痛作用,并在动物实验中表现出明确的抗血栓活性^[20-21]。CLR 在红花中含量较高,作为四种肽类激素的同源受体,通过受体-配体相互作用影响血管内皮屏障完整性和血管生成,同时也与疼痛发生有关^[22]。Supraene 是黄芩的主要成分,也是一种天然的生物相容性脂质体,本身并不具有镇痛或抗凝作用,但可与镇痛及抗凝相关药物结合后实现药物的缓释,从而增强药理作用^[23]。Beta-carotene 与 Phytoene 同属于类胡萝卜素,是红花的主要有效成分,可以降低罹患许多疾病的风险,如心血管疾病、白内障形成、年龄依赖性黄斑变性及癌症^[24-26]。

3.2 高频靶点与抗血栓及镇痛机制关联分析 在 PPI 网络中,度值最高的前5个靶点被认为是活血疏肝汤治疗 TKA 术后血栓及疼痛的枢纽基因,可能在 TKA 术后加速康复中发挥重要作用。其中最值得注意的是,IL6 是 TKA 术后炎症反应的重要指标及影响术后疼痛的重要炎症介质^[27-29]。AKT1 被认为是治疗下肢深静脉血栓的关键基因,同时作为 PI3K/Akt 通路的关键分子与疼痛密切相关^[30-32]。TNF 具有免疫调节、促炎作用,与术后疼痛密切相关且在下肢深静脉血栓形成中起关键作用^[33]。PTGS2 又名 COX-2,已证实可引起大鼠下肢深静脉血栓形成,同时也是 TKA 术后疼痛的主要靶点^[34-35]。IL1B 是一种抗炎细胞因子,不但能缓解膝关节炎所致疼痛,也影响了下肢深静脉血栓的形成^[29,36-38]。

3.3 活血疏肝汤抗血栓及镇痛机制分析 Go 功能富集分析挖掘了活血疏肝汤在 TKA 术后抗血栓及镇痛等生物学过程中的作用机制,预测了活血疏肝汤作用于血栓形成及疼痛的靶点,提示其作用集中于细

胞膜内外及细胞膜本身的脂筏,同时作用于内质网导致一系列的蛋白合成,并在此基础上通过受体与配体的相互作用,调控细胞因子的产生,影响血液循环,从而干预血栓与疼痛的病理学过程。KEGG 通路富集分析则提示,活血疏肝汤主要通过调控肿瘤信号传导通路、神经活性受体-配体作用、肿瘤蛋白聚糖、缺氧诱导因子1信号传导通路来实现 TKA 术后抗血栓及镇痛的作用。

3.4 活血疏肝汤核心成分与 TKA 术后血栓及疼痛高频靶点的结合 分子对接可以评估配体和蛋白质在热力学上是否具有结合的能力,还能进一步预测活血疏肝汤的作用靶点。若结合能 <-5.0 kJ/mol,说明结合性好。结合能越小,结合的效果越好。活血疏肝汤的核心成分与 TKA 术后血栓及疼痛高频靶点的分子对接结果显示各成分与靶点的结合能均 <-5.0 kJ/mol,说明所有核心成分与高频靶点均能获得良好结合。另外,PTGS2 作为活血疏肝汤作用于 TKA 术后血栓及疼痛的典型受体,与 Phytoene、Beta-carotene 及 Supraene 等核心成分的结合能均小于 -10 kJ/mol,且分子结构嵌合紧密,说明活血疏肝汤的核心成分与疾病高频靶点具有良好的结合活性,以此实现 TKA 术后抗血栓及镇痛作用。

本研究以网络药理学及分子对接技术为基础,系统分析了活血疏肝汤治疗 TKA 术后血栓及疼痛的可能机制。结果提示,活血疏肝汤中的主要有效成分在分子水平上通过多路径发挥药理作用,主要涉及肿瘤信号调控、抗缺氧、抗炎症等多种机制。本研究中,活血疏肝汤表现出良好的抗血栓及镇痛功能,提示活血疏肝汤具有成为治疗 TKA 术后血栓与疼痛候选药物的潜力,也为其药物作用机制的进一步研究提供了理论基础。

参考文献

- [1] KEHLET H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation[J]. Br J Anaesth, 1997, 78(5):606-617.
- [2] ZHU S, QIAN W, JIANG C, et al. Enhanced recovery after surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and Meta-analysis[J]. Postgrad Med J, 2017, 93(1106):736-742.
- [3] BOURNE RB, CHESWORTH BM, DAVIS AM, et al. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not?[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(1): 57-63.
- [4] KURTZ S, ONG K, LAU E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030[J]. J Bone Joint Surg Am, 2007, 89(4): 780-785.
- [5] NEVILLE A, LEE L, ANTONESCU I, et al. Systematic review of out-

- comes used to evaluate enhanced recovery after surgery[J]. Br J Surg, 2014, 101(3): 159-170.
- [6] FEARON KC, LJUNGQVIST O, MEYENFELDT MVON, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection[J]. Clin Nutr, 2005, 24(3): 466-477.
- [7] CLARKE H, SONEJI N, KO DT, et al. Rates and risk factors for prolonged opioid use after major surgery: population based cohort study[J]. BMJ, 2014, 348:g1251.
- [8] 杜志谦, 赵新杰, 夏华玲, 等. 活血疏肝汤抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 中医正骨, 2002, 14(5):5-6.
- [9] 乔清奎. 活血疏肝汤治疗TKA术后(气滞血瘀证)下肢肿痛和瘀斑的临床研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2019.
- [10] 张晓辉, 李洁, 孙永强. 加味平乐疏肝活血方干预腰椎术后下肢深静脉血栓285例[J]. 国医论坛, 2020, 35(2):34-35.
- [11] XU J, WANG F, GUO J, et al. Pharmacological mechanisms underlying the neuroprotective effects of *alpinia oxyphylla miq* on alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6):2071.
- [12] DING ZH, ZHONG RX, YANG YN, et al. Systems pharmacology reveals the mechanism of activity of Ge-Gen-Qin-Lian decoction against LPS-induced acute lung injury: a novel strategy for exploring active components and effective mechanism of TCM formulae[J]. Pharmacol Res, 2020, 156:104759.
- [13] YOON SB, LEE YJ, PARK SK, et al. Anti-inflammatory effects of *Scutellaria baicalensis* water extract on LPS-activated RAW 264.7 macrophages[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 125(2):286-290.
- [14] 夏光萍, 刘坤, 王关达明, 等. 不同来源黄芩提取物抗炎、镇痛作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(4):441-444.
- [15] 张来宾, 吕洁丽, 陈红丽, 等. 当归中苯酞类成分及其药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(2):167-176.
- [16] 宋书辉, 徐旭, 于冰, 等. 当归总苯酞活血化痰作用的实验研究[J]. 中草药, 2012, 43(5):952-956.
- [17] DELSHAD E, YOUSEFI M, SASANNEZHAD P, et al. Medical uses of *Carthamus tinctorius* L. (Safflower): a comprehensive review from Traditional Medicine to Modern Medicine[J]. Electron Physician, 2018, 10(4): 6672-6681.
- [18] YANG NY, LIU L, TAO WW, et al. Antithrombotic lipids from *Semen Persicae*[J]. Nat Prod Res, 2011, 25(17):1650-1656.
- [19] YANG F, DONG X, YIN X, et al. *Radix bupleuri*: A review of traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, and toxicology[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:7597596.
- [20] WILT TJ, MACDONALD R, ISHANI A. Beta-sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review[J]. BJU Int, 1999, 83(9):976-983.
- [21] GOGOI D, PAL A, CHATTOPADHYAY P, et al. First report of plant-derived β -sitosterol with antithrombotic, in vivo anticoagulant, and thrombus-preventing activities in a mouse model [J]. J Nat Prod, 2018, 81(11): 2521-2530.
- [22] CHANG CL, HSU SYT. Development of chimeric and bifunctional antagonists for CLR/RAMP receptors[J]. PLoS One, 2019, 14(5):e0216996.
- [23] FENG J, LEPETRE-MOUELHI S, GAUTIER A, et al. A new painkiller nanomedicine to bypass the blood-brain barrier and the use of morphine [J]. Sci Adv, 2019, 5(2):eaau5148.
- [24] KRINSKY NL, JOHNSON EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease[J]. Mol Aspects Med, 2005, 26(6):459-516.
- [25] RODRIGUEZ-CONCEPCION M, AVALOS J, BONET ML, et al. A global perspective on carotenoids: Metabolism, biotechnology, and benefits for nutrition and health [J]. Prog Lipid Res, 2018, 70: 62-93.
- [26] ITO Y, KURATA M, SUZUKI K, et al. Cardiovascular disease mortality and serum carotenoid levels: A Japanese population-based follow-up study [J]. J Epidemiol, 2006, 16(4):154-160.
- [27] LEI Y, XIE J, HUANG Q, et al. Additional benefits of multiple-dose tranexamic acid to anti-fibrinolysis and anti-inflammation in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2020, 140(8):1087-1095.
- [28] WANG Q, TAN G, MOHAMMED A, et al. Adding corticosteroids to periarticular infiltration analgesia improves the short-term analgesic effects after total knee arthroplasty: a prospective, double-blind, randomized controlled trial[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2021, 29(3): 867-875.
- [29] CHEN J, CONG XF, ZHAN XZ, et al. Effects of parecoxib on pain threshold and inflammatory factors IL-1 β , IL-6 and TNF- α in spinal cord of rats with bone cancer pain[J]. Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan, 2019, 29(6):528-531.
- [30] YU Y, SHEN Y, LI J, et al. Viral infection related venous thromboembolism: potential mechanism and therapeutic targets[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(3):1257-1263.
- [31] KEPPLER-NOREUIL KM, LOZIER J, ODEN N, et al. Thrombosis risk factors in PIK3CA-related overgrowth spectrum and Proteus syndrome [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2019, 181(4): 571-581.
- [32] LUTZ BM, NIA S, XIONG M, et al. mTOR, a new potential target for chronic pain and opioid-induced tolerance and hyperalgesia [J]. Mol Pain, 2015, 11: 32.
- [33] ABUDUHALIKE R, SUN J, ZHAO L, et al. Correlation study of venous thromboembolism with SAA, IL-1, and TNF- α levels and gene polymorphisms in Chinese population[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(12): 5527-5534.
- [34] AMADIO P, TARANTINO E, SANDRINI L, et al. Prostaglandin-endoperoxide synthase-2 deletion affects the natural trafficking of Annexin A2 in monocytes and favours venous thrombosis in mice[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(8):1486-1497.
- [35] ZHU YZ, YAO R, ZHANG Z, et al. Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: A double-blind, randomized clinical consort study[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(33):e12065.
- [36] BALAGANUR V, PATHAK NN, LINGARAJU MC, et al. Effect of S-methylisothiourea, an inducible nitric oxide synthase inhibitor, in joint pain and pathology in surgically induced model of osteoarthritis[J]. Connect Tissue Res, 2014, 55(5-6):367-377.
- [37] ABUDUHALIKE R, SUN J, ZHAO L, et al. Correlation study of venous thromboembolism with SAA, IL-1, and TNF- α levels and gene polymorphisms in Chinese population[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(12): 5527-5534.
- [38] GUPTA N, SAHU A, PRABHAKAR A, et al. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(18):4763-4768.

(收稿日期:2021-06-21)

(本文编辑:蒋艺芬)