



红景天苷改善高原认知功能的靶点及分子机制研究*

孙月梅^{1,2}, 秦宁宁¹, 季前¹, 王延玲¹, 仇芳芳^{1,2}, 孙杰龙¹, 王荣^{1△}

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院药剂科(兰州 730050); 2. 兰州大学药学院(兰州 730000)

【摘要】目的 基于网络药理学、分子对接及实验验证,探究红景天苷改善高原认知功能的靶点及分子机制研究。**方法** 通过SwissTargetPrediction平台筛选红景天苷相关靶点,利用Genecards数据库检索高原认知功能靶点,利用VENNY 2.1平台对红景天苷和高原认知作用靶点取交集制作韦恩图,使用STRING11.5数据库构建蛋白互作网络图筛选关键靶点。利用DAVID数据库进行GO分析和KEGG通路富集分析,并通过Cytoscape3.7.2软件进行成分-靶点-通路网络构建。最后通过分子对接及实验研究进行初步验证。将C57BL/6J小鼠随机分成3组(每组16只):平原对照组(Con组,无菌水灌胃)、高原缺氧组(Hyp组,无菌水灌胃)、红景天苷组(Sal组,10 mg/kg 红景天苷灌胃)。Hyp和Sal组小鼠预防性给药3 d(每天1次)后急进海拔4 010 m高原,缺氧暴露1 d并给药1次。收集3组小鼠海马组织,蛋白质印迹法检测相关蛋白。**结果** 筛选出红景天苷靶点100个,高原认知相关基因靶点2 212个,共同作用靶点52个。红景天苷改善高原认知功能可能与VEGFA、GAPDH、MMP-9、HRAS、FGF-2、HSP90AA1、MAPK1等核心靶点密切相关,主要涉及PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路、VEGF信号通路。分子对接结果显示与红景天苷结合能力最好的是GAPDH、MMP9和VEGFA。实验研究结果表明红景天苷通过调控Bcl-2/Bax、SRC-1、NF-κB、Beclin-1和LC3B II / I的水平改善高原认知功能。**结论** 红景天苷通过调控细胞凋亡、细胞增殖、细胞自噬等相关蛋白表达水平,抑制炎症与应激反应,减轻海马神经元的凋亡与过度自噬,从而发挥改善高原认知功能的治疗作用。

【关键词】 红景天苷 网络药理学 分子对接 高原认知 核心靶点 信号通路

Targets and Molecular Mechanisms of Salidroside in Improving High-Altitude Cognitive Function SUN Yuemei^{1,2}, QIN Ningning¹, JI Qian¹, WANG Yanling¹, QIU Fangfang^{1,2}, SUN Jielong¹, WANG Rong^{1△}. 1. Department of Pharmacy, No 940 Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Lanzhou 730050, China; 2. School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

△ Corresponding author, E-mail: wangrong-69@163.com

[Abstract] Objective To explore the targets and molecular mechanisms of salidroside in improving cognitive function at high altitudes using network pharmacology, molecular docking, and experimental validation. **Methods** The SwissTargetPrediction platform was used to screen for salidroside-related targets, and the GeneCards database was used to search for targets associated with high-altitude cognitive function. The VENNY 2.1 platform was used to create a Venn diagram showing the intersection of salidroside and the targets of high-altitude cognitive function. The STRING11.5 database was used to construct a protein-protein interaction network diagram to screen for the key targets. The DAVID database was used to perform the Gene Ontology (GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis, and a component-target-pathway network was constructed using the Cytoscape 3.7.2 software platform. Furthermore, molecular docking and experimental studies were conducted for preliminary validation. Male C57BL/6J mice were randomly assigned to three groups, a low-altitude control group (Con group) receiving sterile water via intragastric gavage, a high-altitude hypoxia group (Hyp group) receiving sterile water via intragastric gavage, and a salidroside group administered with 10 mg/kg salidroside via intragastric gavage. The Hyp group and the salidroside group were pre-treated for 3 days (once daily) before rapid ascension to an altitude of 4010 m. Then, the 2 groups were exposed to a hypoxic environment for 1 day and received an additional treatment. Hippocampal tissues were collected from all three groups, and the relevant proteins were measured by Western blot. **Results** A total of 100 salidroside targets, 2212 high-altitude cognition-related gene targets, and 52 common targets were identified. The improvement in high-altitude cognitive function by salidroside could be closely associated with core targets such as VEGFA, GAPDH, MMP-9, HRAS, FGF-2, HSP90AA1, and MAPK1, involving mainly the PI3K-Akt, MAPK, and VEGF signaling pathways. According to the molecular docking results, GAPDH, MMP-9, and VEGFA showed the best binding ability with salidroside. Experimental findings showed that salidroside improved high-altitude cognitive function by regulating the levels of Bcl-2/Bax, SRC-1, NF-κB, Beclin-1, and LC3B II / I. **Conclusion** Salidroside exerts its therapeutic effects in improving high-altitude cognitive function by regulating the expression levels of proteins associated with cell apoptosis, cell proliferation, and cell autophagy, inhibiting inflammation and stress response, and reducing apoptosis and excessive

* 甘肃省科学技术厅科技重大专项(No. 23ZDFA013-5)资助

△ 通信作者, E-mail: wangrong-69@163.com

出版日期: 2025-01-20

autophagy in hippocampal neurons.

[Key words] Salidroside Network pharmacology Molecular docking High-altitude cognition
Core targets Signaling pathway

随着海拔高度的上升, 空气中的氧含量不断降低, 从而影响大脑的供氧与正常的生理功能, 通常表现为暴露于高海拔地区人群的认知功能受损^[1]。大脑对氧气高度敏感, 缺氧时极易受损, 而其正常的生理功能是产生认知的基础。许多研究表明急性或慢性暴露于高海拔低氧环境会导致认知功能障碍, 但高原环境下发生认知功能障碍的机制十分复杂^[2], 目前暂无较好的预防和治疗方法。中药在此领域具有独特优势, 其可以通过多成分、多靶点、多通路发挥疗效^[3-4]。

红景天苷(salidroside)为红景天中的主要活性成分, 广泛存在于红景天属的所有物种中, 是一种酚类天然产物^[5]。我们课题组前期研究发现, 高原低氧环境会对小鼠脑组织中的神经元造成损伤, 使氧化应激指标丙二醛和过氧化氢含量显著升高, 谷胱甘肽含量显著降低, 神经递质乙酰胆碱酯酶活力、谷氨酸含量及谷氨酸受体显著升高, 而红景天苷可以缓解高原低氧对小鼠脑组织神经元的损伤^[6], 增加海马组织尼氏小体的数量, 减轻脑组织氧化应激损伤, 并通过调节神经递质水平改善小鼠的认知功能, 但红景天苷改善高原认知能力的机制需进一步探究。网络药理学可以与中医的整体哲学理念结合起来, 辨证论治, 强调从系统深入网络, 构建“成分-靶点-通路”网络图, 为中药治疗疾病的机制提供科学研究方法^[7-8]。分子对接则用于预测蛋白与药物的结合能力, 并通过实验对机制作进一步验证^[9]。本研究旨在揭示红景天苷改善高原认知功能的作用机制, 为今后深入的实验研究及药物开发提供思路。

1 材料与方法

1.1 动物

健康的SPF级雄性C57BL/6J小鼠, 18只, 6~8周龄, 体重(20±2) g, 从斯贝福(北京)生物技术有限公司购买, 许可证号为: SCXK(京)2019-0010。动物实验经联勤保障部队第九四〇医院伦理委员会审查通过, 批准号: 2022 KYLL181。

1.2 药品与试剂

红景天苷(批号: HS181211S1), 宝鸡市辰光生物科技有限公司; 灭菌注射用水(批号: M21051607A), 四川科伦药业股份有限公司; Anti-SRC-1, Anti-Beclin-1、Anti-LC3B购自美国Cell Signaling Technolog公司; Anti-NF-κB

购自英国Abcam公司; Anti-β-actin, 山羊抗鼠IgG-HRP二抗, 山羊抗兔IgG-HRP二抗, 均购自Proteintech公司。

1.3 仪器

全自动样品快速研磨仪由上海净信有限公司提供; Western blot印迹转移电泳仪系统和ChemiDoc™ MP成像系统均来源于美国Bio-Rad公司。

1.4 网络药理学方法

1.4.1 红景天苷相关靶点的筛选

本研究以红景天苷为关键词, 在PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)检索“Salidroside”, 下载红景天苷的SDF文件格式, 并在SwissTargetPrediction平台(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)导入后进行靶点预测。

1.4.2 高原认知靶点检索及筛选

以“hypoxia Cognitive”和“plateau Cognitive”为关键词在Genecards(<https://www.genecards.org/>)数据库检索去重获取高原认知相关靶点。

1.4.3 红景天苷与高原认知共同靶点

将红景天苷的作用靶点与高原认知相关的靶点输入到VENNY 2.1平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>), 绘制韦恩图以获得交集靶点, 这些交集靶点即被认为是红景天苷在高原环境下发挥认知保护作用的潜在靶点。

1.4.4 蛋白相互作用网络图(PPI)的构建与分析

获取红景天苷与高原认知的交集靶点上传至STRING11.5数据库(<https://cn.string-db.org/>), 物种为智人(Homo sapiens), 置信区间为0.4, 下载蛋白互作TSV格式信息, 并导入Cytoscape3.7.2软件进行拓扑分析, 筛选关键靶点。

1.4.5 富集分析

红景天苷与高原认知的交集靶点上传至DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>), 限定物种为智人(Homo sapiens), *P*值小于0.05, 进行GO分析和KEGG通路富集分析, 并利用微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)制作柱状图和气泡图。

1.4.6 “成分-靶点-途径”的网络构建

根据以上筛选的红景天苷与高原认知的交集靶点、富集通路, 利用Cytoscape3.7.2软件进行网络图构建, 表达网络图中的相互作用关系。

1.4.7 分子对接

在TCMSP数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)下载红景天苷的mol2结构,通过检索Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>)及PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载所需蛋白的PDB格式并导入AutoDockTools-1.5.6将蛋白质去水加氢,导出为PDBQT格式文件,红景天苷小分子加氢后设置为配体进行分子对接,并借助Pymol软件对分子对接结果进行可视化并制图。

1.5 动物模型的建立及分组

将C57BL/6J小鼠随机分成3组(每组16只):平原对照组(Con组,等体积灭菌注射用水)、高原缺氧组(Hyp组,等体积灭菌注射用水)、红景天苷组(Sal组,10 mg/kg)。适应性喂养3 d后,各组小鼠预防灌胃给药3 d,Hyp组和Sal组急进青海玉树巴塘全军高原医学实验室(海拔4 010 m)。抵达高原后,缺氧暴露时间为1 d,其间给药1次,于给药30 min后开始实验。3组小鼠同时开始实验,收集小鼠海马组织,冷冻保存。

1.6 蛋白质印迹法

从冷冻的海马组织中取出50 mg左右,置于1.5 mL EP管内,并加入预先配置好的450 ~ 550 μ L组织裂解液(高效RIPA裂解液:PMSF体积比100:1),随后在匀浆机中进行匀浆处理。匀浆完成后,在冰上裂解30 min,其间每隔10 min涡旋一次。接下来,将样本在4 $^{\circ}$ C条件下以12 000 r/min离心10 min,收集上清液。使用BCA法测定蛋白质浓度后确定适当的稀释比例,按上清液与4 \times loading buffer体积比3:1混合均匀,并将蛋白质样品煮沸变性后分装存放在-80 $^{\circ}$ C冰箱中待用。对于样品电泳,采用SDS-PAGE凝胶分离蛋白质,随后将其转移到0.22 μ m PVDF膜上。膜在含有5%新鲜脱脂奶粉的缓冲液中于室温下封闭2 h,接着在4 $^{\circ}$ C下与下列一抗孵育过夜:Bcl-2(1:1 000)、Bax(1:1 000)、SRC-1(1:1 000)、NF- κ B(1:1 000)、Beclin-1(1:1 000)、LC3B(1:1 000)和 β -actin(1:3 000)。通过1 \times TBST洗涤3次后,再与辣根过氧化物酶标记的二抗在室温下孵育2 h。最后,使用BIO-RAD分析仪对蛋白质水平进行量化分析。

1.7 统计学方法

使用SPSS 21.0软件进行统计学分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 红景天苷和高原认知靶点

SwissTargetPrediction数据库检索到目标研究单体成

分红景天苷的100个靶点。以“Hypoxia Cognitive”和“Plateau Cognitive”为关键词,在Genecards数据库检索高原认知,去重后得到靶点2 212个。

2.2 红景天苷和高原认知交集靶点

利用VENNY 2.1在线平台,选红景天苷的靶点和高原认知的靶点取交集,得到红景天苷改善高原认知功能的靶点52个,通过韦恩图可视化处理见图1。

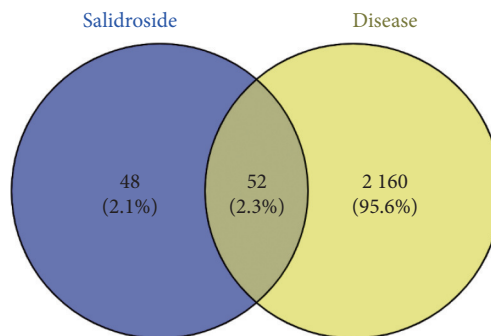


图 1 红景天苷与高原认知的共同靶点韦恩图

Fig 1 Venn diagram of the common targets of salidroside and plateau cognition

2.3 红景天苷与高原认知交集靶点PPI网络构建

在String11.5数据库导入交集靶点分析,Cytoscape3.7.2进行PPI互作图美化,如图2所示。PPI网络中无游离蛋白,52个节点相互作用产生了214个蛋白互作边,平均度值为8.23,其中,大于平均度值的靶点有16个,在PPI网络图中节点越大、颜色越深,对应的度值越大;连线越粗、颜色越深,两者之间联系越紧密。主要包括:VEGFA、GAPDH、MMP-9、HRAS、FGF-2、HSP90AA1、MAPK1、

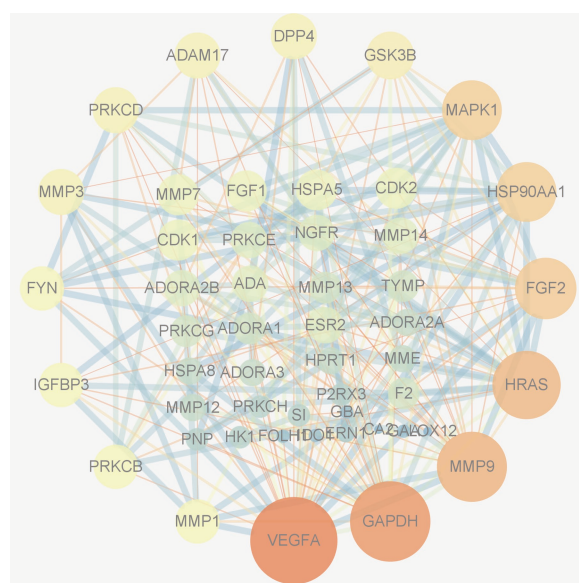


图 2 红景天苷与高原认知交集靶点PPI网络图

Fig 2 PPI network diagram of the intersectional targets of salidroside and plateau cognition

GSK3B、DPP4、ADAM17、PRKCD、MMP3、FYN、IGFBP3、PRKCB、MMP1。

2.4 GO功能和KEGG通路富集分析

使用DAVID数据库对红景天苷在高原环境下起到认知保护作用的52个靶点进行了GO富集分析($P < 0.05$)。获得生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)分别为 127、35、36 条,利用微生信工具对Count 值前10位作图,见图3。由图可得BP主要富集在胶原蛋白分解代谢

过程、细胞外基质分解、蛋白质水解、蛋白质磷酸化、肽基丝氨酸磷酸化、细胞迁移的正调控等;CC主要富集在质膜、细胞质、细胞外分泌体、细胞外区;MF主要富集在内肽酶活性、金属内肽酶活性、蛋白激酶C活性、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性等。利用DAVID数据库对交集靶点进行KEGG富集分析($P < 0.05$),得到72条信号通路,利用微生信工具对前30位进行作图,结果见图4。可知主要与Rap1信号通路、PI3K-Akt信号通路、IL-17信号通

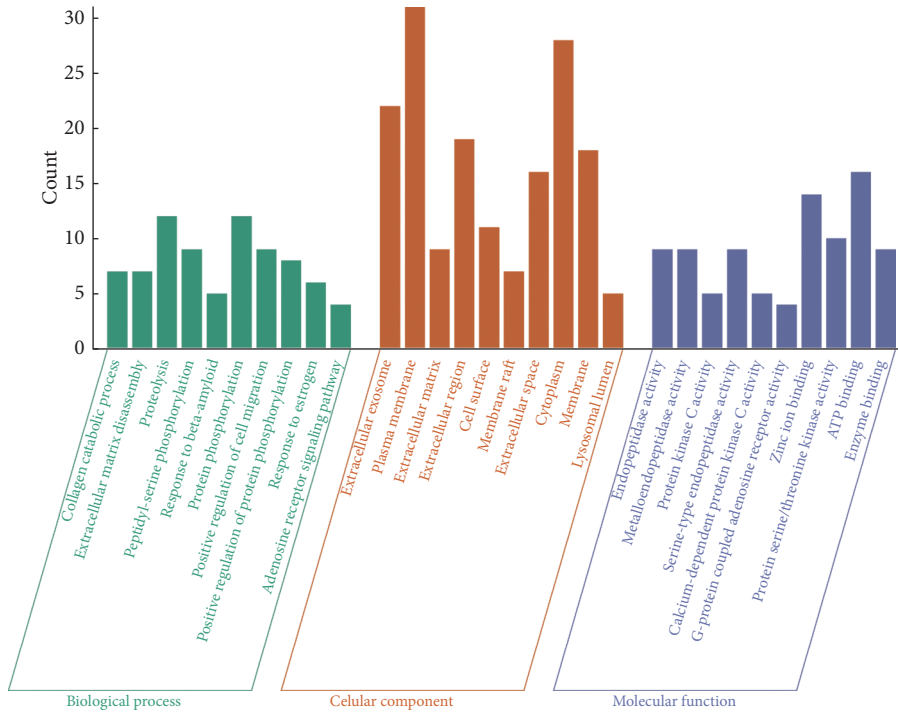


图 3 Go 功能富集分析

Fig 3 GO function enrichment analysis

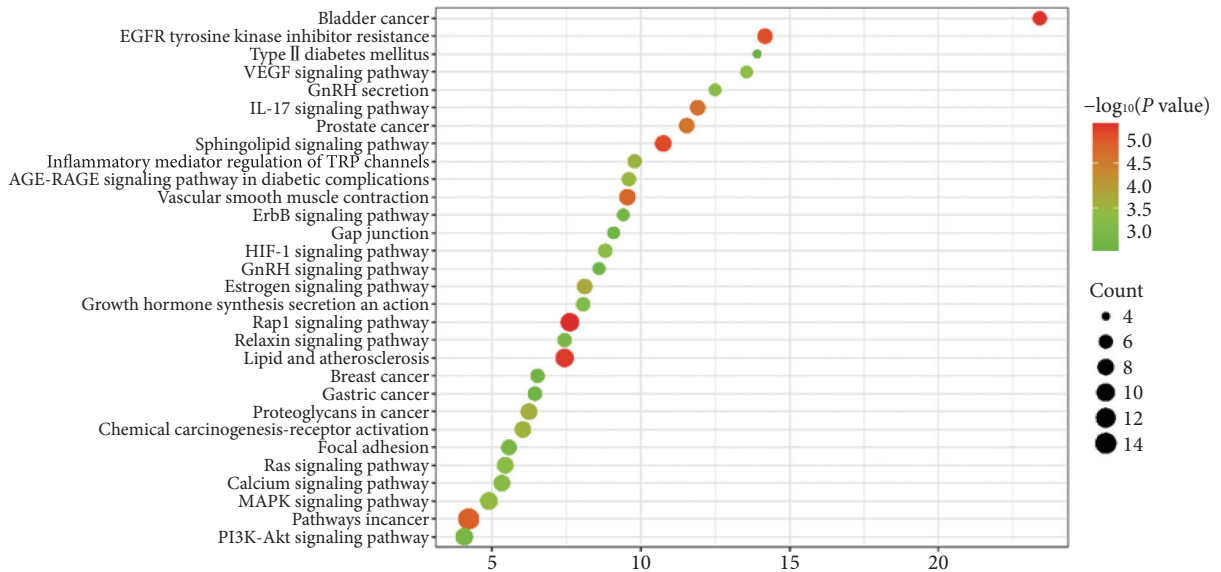


图 4 KEGG信号通路富集分析 (前30位)

Fig 4 KEGG signaling pathway enrichment analysis (top 30)

路、钙信号通路、RAS信号通路、HIF-1信号通路、TRP通道的炎症介质调节、MAPK信号通路、GnRH分泌、VEGF信号通路、血管平滑肌收缩、鞘脂信号通路、脂质和动脉粥样硬化、雌激素信号通路等有关。

2.5 红景天苷-靶点-通路网络

将红景天苷与高原认知的交集靶点和KEGG富集的通路构建红景天苷-靶点-通路网络见网络资源附件附图1。左侧部分表示红景天苷与高原认知交集靶点,右侧部分表示富集通路,由图可推测,红景天苷的活性成分可能通过作用于VEGFA、GAPDH、MMP-9、HRAS、FGF-2、HSP90AA1、MAPK1等靶点作用于PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路、VEGF信号通路等影响细胞代谢和凋亡。

2.6 分子对接

将筛选出度值排名靠前的靶点受体蛋白与红景天苷配体进行分子对接。结果显示,配体与受体蛋白对接的结合自由能均为负值,说明受体分子与配体分子的结合活性较好。数值越小,两者之间的亲和力越大,结合力最强的是GAPDH、MMP-9和VEGFA,其结合能力分别为-5.94、-5.03、-4.71 kcal/mol。利用PyMOL软件对其进行可视化处理,分析表明红景天苷与GAPDH共形成3个氢键,红景天苷与MMP-9共形成4个氢键,红景天苷与VEGFA共形成3个氢键。核心靶点蛋白结合较稳定分子对接3D模型见图5。

2.7 红景天苷对小鼠海马体凋亡相关蛋白的影响

神经元受损甚至凋亡会对学习及记忆产生严重影响。如图6所示,与Con组比较,Hyp组小鼠海马中Bcl-2/Bax的表达下调了38.29%($P < 0.05$),与Hyp组比较,Sal组小鼠海马中Bcl-2/Bax的表达上调了60.51%($P < 0.05$)。结果表明高原低氧环境会促进小鼠脑组织神经元的凋亡,而红景

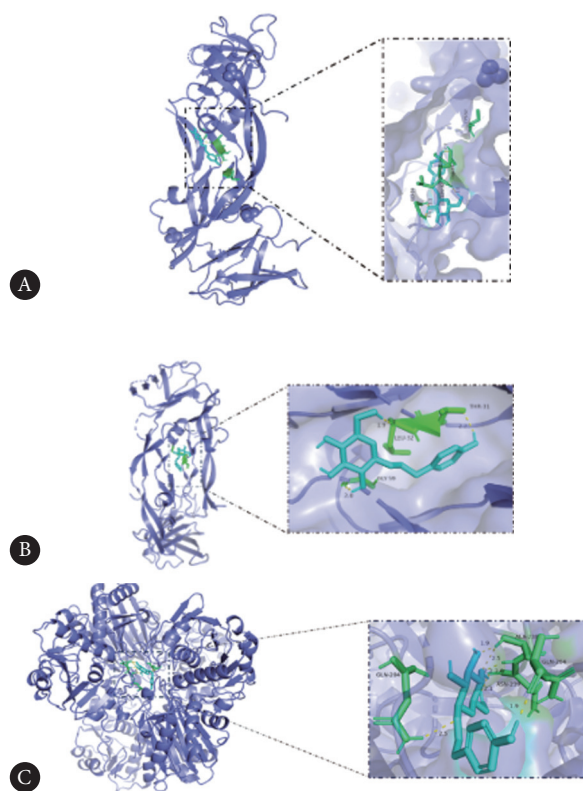


图 5 红景天苷与核心靶点的分子对接

Fig 5 Molecular docking of salidroside with the core targets

A, Salidroside binds to GAPDH; B, salidroside binds to MMP-9; C, salidroside binds to VEGFA.

天苷可以抑制神经元的凋亡。

2.8 红景天苷对小鼠海马体SRC-1和NF-κB表达的影响

结果如图6所示,与对照组(Con组)相比,高原低氧组(Hyp组)小鼠的海马组织中SRC-1的表达水平上调了2.0倍($P < 0.01$)。NF-κB的表达上调了42.55%($P < 0.05$);与Hyp组比较,Sal组小鼠海马中SRC-1的表达下调了

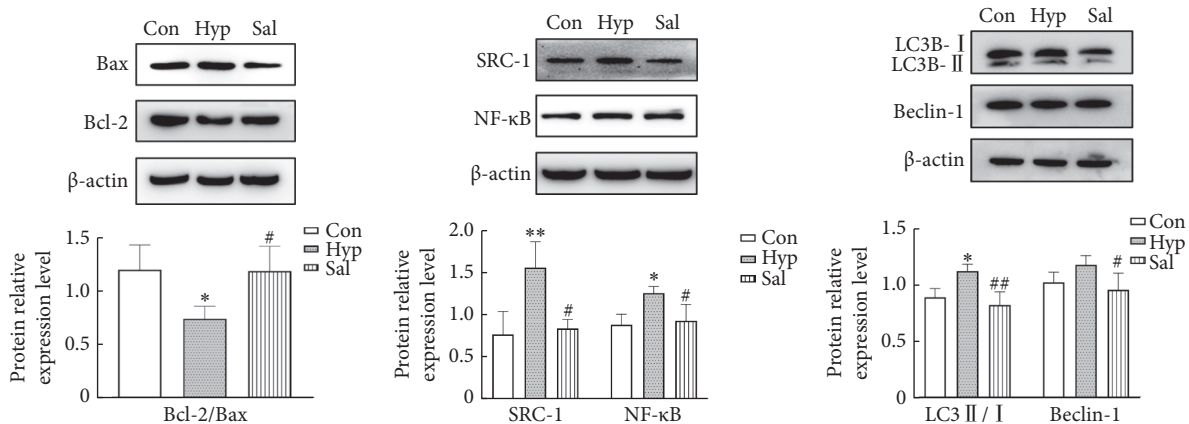


图 6 红景天苷对Bcl-2/Bax表达的影响

Fig 6 Effects of salidroside on Bcl-2/Bax expression

n=3. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs. Con group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, vs. Hyp group.

46.10% ($P < 0.05$), NF- κ B的表达下调了26.10% ($P < 0.05$)。结果表明高原低氧环境会促进小鼠海马组织中SRC-1和NF- κ B的表达,而红景天苷可以逆转这些变化。

2.9 红景天苷对小鼠海马体自噬相关蛋白表达的影响

结果如图6所示,与Con组比较,Hyp组小鼠海马中LC3B II / I的表达上调了26.19% ($P < 0.05$), Beclin-1的表达上调,但差异无统计学意义;与Hyp组比较,Sal组小鼠海马中LC3B II / I的表达下调了26.74% ($P < 0.01$), Beclin-1的表达下调了18.82% ($P < 0.05$)。结果表明高原低氧环境下小鼠脑组织神经元过度自噬,而红景天苷可以抑制过度自噬。

3 讨论

人体脑组织是机体主要的耗氧器官,缺氧时极易受损。因此高原低氧环境会对记忆、睡眠等与脑相关的功能造成影响。海马体是大脑中学习和记忆储存的重要区域,因此海马神经元的结构和功能备受关注^[10]。有研究表明,急性高原缺氧下大鼠海马体严重受损,锥体细胞数量减少,色氨酸凝结和神经变性,记忆能力受到严重影响^[11]。虽然现在已经充分证明不同海拔高度和持续时间对记忆功能有不同程度的损伤^[12],但现有的药物还不能满足预防和ari的需求。红景天苷是从红景天根茎中分离出的主要活性成分之一,其对神经保护的研究已较为广泛,因其具有副作用小的优点,可以作为治疗神经系统疾病的潜在候选药物。课题组发现红景天苷具有改善高原低氧环境下小鼠认知功能的作用^[6]。

本研究采用网络药理学方法筛选得到红景天苷与高原认知共同作用靶点52个,并挖掘出VEGFA、GAPDH、MMP-9、HRAS、FGF-2、HSP90AA1、MAPK1等核心靶点,这些核心靶点与血管生成、细胞凋亡、细胞信号转导和应激反应等密切相关^[13-17]。分子对接的结果显示红景天苷与GAPDH、MMP-9和VEGFA的结合能力最好。GO功能和KEGG通路富集分析发现红景天苷可能参与细胞外基质分解、蛋白质水解、蛋白质磷酸化、细胞迁移的正调控等生物过程调控PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路、VEGF信号通路。这些信号通路调节细胞增殖、代谢、自噬和凋亡等过程^[18-20]。Bcl-2和Bax是调节细胞凋亡的关键蛋白。N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体是谷氨酸神经传递的中枢介质,已有证据表明SRC家族可通过磷酸化NMDA通道复合物中的某些蛋白质上调NMDA受体的功能^[21]。NMDA亚型受体的刺激会导致I κ B- α 的选择性降解,进而增加NF- κ B的释放和核转位^[22]。同时SRC的S-亚硝基化可以调节神经

元中关键激酶的活性,而这些激酶又是已知的NF- κ B调节剂^[23]。在CNS疾病中的NF- κ B升高可能会直接激活凋亡过程^[24],同时研究显示在神经退行性疾病中往往伴随着自噬相关蛋白的改变。本文将根据网络药理学与分子对接筛选的结果采用Western blot实验测定相关蛋白的表达进行验证来探究红景天苷改善高原认知功能的作用机制。在本研究中,Hyp组中Bcl-2/Bax的表达显著下调,而给予红景天苷后Bcl-2/Bax的表达显著增多,可见红景天苷可以显著减少神经元的凋亡,保护海马神经元免受急性高原缺氧损伤。Hyp组中SRC-1、NF- κ B的表达显著上调,而给予红景天苷则可以显著逆转这种变化,表明红景天苷通过减轻兴奋性毒性来保护海马神经元免受急性高原低氧损伤。

细胞自噬是指细胞内部的一种降解过程,在此过程中,部分细胞质成分被包裹进自噬体中,并在自噬体与溶酶体融合后降解蛋白质及细胞结构。自噬功能障碍会导致神经元细胞内环境失衡,并增加个体罹患神经退行性疾病或神经精神疾病的易感性。学习与记忆的缺陷与自噬活动及其调控机制的异常紧密相关;而过度激活的自噬则可能导致啮齿类动物出现认知功能损害。在自噬体成熟的过程中,LC3家族成员经由ATG4蛋白酶进行切割、脂修饰并嵌入至成熟的自噬体膜上,其中LC3B是最主要的形式。Beclin-1被认为是自噬体形成的关键调节因子^[25]。自噬与神经元细胞的凋亡密切相关,两者之间可能存在一个共同的调节因子,抗凋亡蛋白Bcl-2与Beclin1结合以阻止自噬。异常的自噬促进了凋亡级联反应的启动,最终引发了神经元的死亡。本研究的结果显示,与平原对照组相比,高原组小鼠脑组织海马神经元LC3B II / I的表达显著增多,Beclin-1的表达上调,表明过度自噬所引起的海马区神经元损伤可能是高原低氧环境下小鼠记忆损伤的一个因素。而红景天苷抑制了Beclin-1和LC3B的过度表达,可见红景天苷可以通过抑制过度自噬来改善高原低氧环境造成的小鼠记忆损伤。

综上所述,本研究采用网络药理学方法探究了红景天苷改善高原认知功能的核心靶点与潜在的信号通路,并利用分子对接技术验证红景天苷与核心靶点的结合能力。实验从细胞凋亡、细胞增殖、细胞自噬三方面验证红景天苷改善高原认知功能的相关蛋白表达水平,可能通过PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路、VEGF信号通路等参与了炎症与应激反应,抑制了海马体神经元的凋亡与过度自噬。这为红景天苷开发为高原低氧认知能力的潜在治疗药物提供了新的理论支撑。

* * *

作者贡献声明 孙月梅负责论文构思、数据审编、正式分析、研究方法和初稿写作,秦宁宁负责验证,季前和王延玲负责调查研究和可视化,仇芳芳和孙杰龙负责研究方法,王荣负责经费获取、提供资源、监督指导和审读与编辑写作。所有作者均同意将本文提交至本刊,并对即将发表的版本进行了最终确认,同时同意对研究的所有方面承担责任。

Author Contribution SUN Yuemei is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, methodology, and writing--original draft. QIN Ningning is responsible for validation. JI Qian and WANG Yanling are responsible for investigation and validation. QIU Fangfang and SUN Jielong are responsible for methodology. WANG Rong is responsible for funding acquisition, resources, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] CHEN X, ZHANG J, LIN Y, *et al.* Mechanism, prevention and treatment of cognitive impairment caused by high altitude exposure. *Front Physiol*, 2023, 14: 1191058. doi: 10.3389/fphys.2023.1191058.
- [2] FAN H, MENG Y, ZHU L, *et al.* A review of methods for assessment of cognitive function in high-altitude hypoxic environments. *Brain Behav*, 2024, 14(2): e3418. doi: 10.1002/brb3.3418.
- [3] 陈义汝, 郝顺发, 钱仁义, 等. NF- κ B 信号通路在卒中后认知障碍中的作用及中药干预的研究进展. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(7): 197-203. doi: 10.13194/j.issn.1673-842x.2024.07.036.
- CHEN Y R, HAO S F, QIAN R Y, *et al.* Research progress on the role of NF- κ B signaling pathway in cognitive impairment after stroke and its intervention with traditional Chinese medicine. *Liaoning J Tradit Chin Med Univ*, 2024, 26(7): 197-203. doi: 10.13194/j.issn.1673-842x.2024.07.036.
- [4] 刘菲菲, 钟艳, 陈丽萍, 等. 中药调控 PI3K/Akt 信号通路改善认知障碍的研究进展. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(7): 281-289. doi: 10.13422/j.cnki.syfx.20232141.
- LIU F F, ZHONG Y, CHEN L P, *et al.* Research progress on improving cognitive impairment by regulating PI3K/Akt signaling pathway with traditional Chinese medicine. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(7): 281-289. doi: 10.13422/j.cnki.syfx.20232141.
- [5] 任卫合, 罗龙龙, 蔡林海, 等. 红景天抗缺氧损伤作用的研究进展. *中成药*, 2022, 44(9): 2911-2916. doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.029.
- REN W H, LUO L L, CAI L H, *et al.* Research progress on the anti-hypoxic injury effect of *Rhodiola rosea*. *Chin Tradit Pat Med*, 2022, 44(9): 2911-2916. doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.029.
- [6] 秦宁宁, 申亦可, 程俊飞, 等. 高原低氧条件下红景天苷对小鼠记忆损伤的保护作用. *中国药理学通报*, 2023, 39(1): 65-70. doi: 10.12360/CPB202202020.
- QIN N N, SHEN Y K, CHENG J F, *et al.* Protective effect of salidroside on memory impairment in mice under high altitude hypoxia. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(1): 65-70. doi: 10.12360/CPB202202020.
- [7] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战. *中草药*, 2024, 55(12): 4204-4213. doi: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.027.
- LIAO Y N, ZHAO K L, GUO H W. Research applications and challenges of network pharmacology of traditional Chinese medicine. *Chin Herb Med*, 2024, 55(12): 4204-4213. doi: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.027.
- [8] 孙月梅, 韩星宇, 马江红, 等. 檳榔多酚对大鼠高原运动性疲劳的保护作用和网络药理学研究. *中国药理学通报*, 2023, 39(10): 1966-1972. doi: 10.12360/CPB202208047.
- SUN Y M, HAN X Y, MA J H, *et al.* Protective effect of areca nut polyphenols on high altitude exercise-induced fatigue in rats and network pharmacology study. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(10): 1966-1972. doi: 10.12360/CPB202208047.
- [9] 杜海涛, 王琳, 丁洁, 等. 分子对接在中药开发的应用现状与挑战. *中国中药杂志*, 2024, 49(3): 671-680. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20231013.703.
- DU H T, WANG L, DING J, *et al.* Application status and challenges of molecular docking in traditional Chinese medicine development. *Chin J Chin Mater Med*, 2024, 49(3): 671-680. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20231013.703.
- [10] SHIN J D, TANG W, JADHAV S P. Dynamics of awake hippocampal-prefrontal replay for spatial learning and memory-guided decision making. *Neuron*, 2019, 104(6): 1110-1125.e1117. doi: 10.1016/j.neuron.2019.09.012.
- [11] SHARMA D, BARHWAL K K, BISWAL S N, *et al.* Hypoxia-mediated alteration in cholesterol oxidation and raft dynamics regulates BDNF signalling and neurodegeneration in hippocampus. *J Neurochem*, 2019, 148(2): 238-251. doi: 10.1111/jnc.14609.
- [12] SU R, JIA S, ZHANG N, *et al.* The effects of long-term high-altitude exposure on cognition: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2024, 161: 105682. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105682.
- [13] LAN G, WANG P, CHAN R B, *et al.* Astrocytic VEGFA: an essential mediator in blood-brain-barrier disruption in Parkinson's disease. *Glia*, 2022, 70(2): 337-353. doi: 10.1002/glia.24109.
- [14] RAMOS A, ISHIZUKA K, HAYASHIDA A, *et al.* Nuclear GAPDH in cortical microglia mediates cellular stress-induced cognitive inflexibility. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(10): 2967-2978. doi: 10.1038/s41380-024-02553-1.
- [15] JI Y, HUANG W, CHEN Y, *et al.* Inhibition of MMP-2 and MMP-9 attenuates surgery-induced cognitive impairment in aged mice. *Brain Res Bull*, 2023, 204: 110810. doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.110810.
- [16] LUCKETT E S, ZIELONKA M, KORDJANI A, *et al.* Longitudinal APOE4- and amyloid-dependent changes in the blood transcriptome in cognitively intact older adults. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 121. doi: 10.1186/s13195-023-01242-5.
- [17] RAFFAELE I, SILVESTRO S, MAZZON E. MicroRNAs and MAPKs: evidence of these molecular interactions in Alzheimer's disease. *Int J Mol*

- Sci, 2023, 24(5): 4736. doi:10.3390/ijms24054736.
- [18] CHEN Y X, YANG H, WANG D S, *et al.* Gastrodin relieves cognitive impairment by regulating autophagy via PI3K/AKT signaling pathway in vascular dementia. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 671: 246-254. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.06.011.
- [19] GUO B, ZUO Z, DI X, *et al.* Salidroside attenuates HALI via IL-17A-mediated ferroptosis of alveolar epithelial cells by regulating Act1-TRAF6-p38 MAPK pathway. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 183. doi: 10.1186/s12964-022-00994-1.
- [20] APTE R S, CHEN D S, FERRARA N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*, 2019, 176(6): 1248-1264. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
- [21] NIE L, MA D, QUINN J P, *et al.* Src family kinases activity is required for transmitting purinergic P2X7 receptor signaling in cortical spreading depression and neuroinflammation. *J Headache Pain*, 2021, 22(1): 146. doi: 10.1186/s10194-021-01359-8.
- [22] NIU X, ZHENG S, LI S, *et al.* Role of different doses of ketamine in postoperative neurocognitive function in aged mice undergoing partial hepatectomy by regulating the Bmal1/NMDA/NF-Kb axis. *Eur Surg Res*, 2022, 63(4): 182-195. doi: 10.1159/000520210.
- [23] LAI S W, BAMODU O A, TSAI W C, *et al.* The therapeutic targeting of the FGFR1/Src/NF- κ B signaling axis inhibits pancreatic ductal adenocarcinoma stemness and oncogenicity. *Clin Exp Metastasis*, 2018, 35(7): 663-677. doi: 10.1007/s10585-018-9919-5.
- [24] LIU H, ZHANG J, XU X, *et al.* SARM1 promotes neuroinflammation and inhibits neural regeneration after spinal cord injury through NF- κ B signaling. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4187-4206. doi: 10.7150/thno.49054.
- [25] SALMINEN A, KAARNIRANTA K, KAUPPINEN A, *et al.* Impaired autophagy and APP processing in Alzheimer's disease: the potential role of Beclin 1 interactome. *Prog Neurobiol*, 2013, 106-107: 33-54. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.06.002.

(2024-08-13收稿, 2024-10-25修回)

编辑 刘华



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0国际许可协议 (CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2025 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*