

本文引用:黄翔,李晓宏,汤达承,陈盼. 氧化苦参碱通过抑制 HMGB1 缓解坐骨神经慢性压迫性损伤神经性疼痛[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(7): 1201-1205.

氧化苦参碱通过抑制 HMGB1 缓解坐骨神经慢性压迫性损伤神经性疼痛

黄翔,李晓宏*,汤达承,陈盼

佛山市第一人民医院疼痛科,广东 佛山 528000

[摘要] **目的** 建立大鼠坐骨神经慢性压迫性损伤(chronic constriction injury, CCI)模型,探索氧化苦参碱(oxymatrine, OMT)对 CCI 大鼠神经疼痛的缓解作用。**方法** 30 只大鼠随机分为 Sham 组、CCI 组、OMT 组,每组 10 只。OMT 组大鼠于术后 7 d 内每 2 天鞘内注射 OMT(1.2 mg/kg),CCI 组和 Sham 组同一时间注射等体积的生理盐水。各组大鼠于术后第 1、3、7、14、21 天检测后足机械缩足反射阈值(mechanical withdrawal threshold, MWT)和热缩足反射潜伏期(paw withdrawal thermal latency, PWTL)。采用 Western blot 法检测大鼠脊髓组织中高迁移率族蛋白 1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)和 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)表达情况,使用 ELISA 法检测大鼠脊髓组织中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的表达情况。**结果** CCI 组大鼠表现出甩腿、舔足等明显的疼痛表现,提示造模成功。与 Sham 组比较,CCI 组大鼠术后第 7、14、21 天的 MWT 显著降低($P<0.05$),PWTL 显著缩短($P<0.05$)。与 CCI 组相比,OMT 组大鼠术后第 7、14、21 天的 MWT 明显增加($P<0.05$),PWTL 显著升高($P<0.05$)。与 Sham 组比较,CCI 组大鼠脊髓组织中 HMGB1、TLR4 的蛋白表达水平及 TNF- α 、IL-1 β 的含量显著上升($P<0.05$);与 CCI 组比较,OMT 组大鼠脊髓组织中 HMGB1、TLR4 的蛋白表达水平及 TNF- α 、IL-1 β 的含量明显下降($P<0.05$)。**结论** OMT 可能通过下调 CCI 大鼠脊髓组织中的 HMGB1、TLR4、TNF- α 及 IL-1 β ,缓解 CCI 大鼠的神经性疼痛。

[关键词] 神经性疼痛;氧化苦参碱;高迁移率族蛋白 1;Toll 样受体 4;神经炎症;坐骨神经压迫

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.07.008

Oxymatrine relieves neuropathic pain in rats with chronic constriction injury of sciatic nerve by inhibiting HMGB1

HUANG Xiang, LI Xiaohong*, TANG Dacheng, CHEN Pan

Department of Pain Management, the First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China

[Abstract] **Objective** To establish a rat model of chronic constriction injury (CCI) of the sciatic nerve, so as to explore the analgesic effects of oxymatrine (OMT) on neuropathic pain in CCI rats. **Methods** A total of 30 rats were randomly divided into Sham group, CCI group, and OMT group, with 10 rats in each group. The rats in OMT group were intrathecally injected with OMT (1.2 mg/kg) every 2 days within 7 d after surgery, while the rats in CCI group and Sham group were injected with the same volume of normal saline at the same time. The mechanical withdrawal threshold (MWT) and paw withdrawal thermal latency (PWTL) of rats in each group were measured on the 3rd, 7th, 14th, and 21st days after surgery. In addition, the expression levels of high mobility group box-1 protein (HMGB1) and Toll-like receptor 4 (TLR4) in the spinal cord tissue were determined by Western blot, and the expression levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) in the spinal cord tissue were examined by ELISA. **Results** The rats in CCI group showed obvious pain manifesting as swinging legs and licking feet, suggesting successful modeling. Compared with Sham group, the rats in CCI group showed significantly lower MWT on the 7th, 14th, and 21st days after surgery

[收稿日期] 2023-02-21

[基金项目] 广东省医学科研基金项目(B2022354)。

[第一作者] 黄翔,男,硕士,副主任医师,研究方向:肌肉关节软组织疼痛、神经病理性疼痛。

[通信作者] * 李晓宏,男,博士,主任医师, E-mail: awango@126.com。

($P<0.05$), with significantly shorter PWTL ($P<0.05$). Compared with CCI group, MWT of the rats in OMT group was significantly higher on the 7th, 14th, and 21st days after surgery ($P<0.05$), with significantly longer PWTL ($P<0.05$). Compared with Sham group, the protein expression levels of HMGB1 and TLR4 as well as the content of TNF- α and IL-1 β in the spinal cord tissue of rats in CCI group significantly increased ($P<0.05$). Compared with CCI group, the protein expression levels of HMGB1 and TLR4 as well as the content of TNF- α and IL-1 β in the spinal cord tissue of rats in OMT group significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** OMT may relieve neuropathic pain in CCI rats by down-regulating HMGB1, TLR4, TNF- α , and IL-1 β in the spinal cord tissue.

[**Keywords**] neuropathic pain; oxymatrine; high mobility group box-1 protein; Toll-like receptor 4; neuroinflammation; constriction of the sciatic nerve

疼痛是机体组织受损或存在潜在性损伤造成,但是越来越多的研究表明疼痛是神经功能紊乱的表现^[1]。神经炎症在神经性疼痛的发生和维持中起着至关重要的作用,趋化因子和趋化因子受体在外周和中枢神经系统中通过增强神经炎症介导慢性疼痛作用^[2]。高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)是一种高度保守的核蛋白,广泛分布于哺乳动物细胞中,其晚期具有促炎作用,是近年来危重医学研究的热点之一^[3]。在多种神经疾病中都出现高表达的 HMGB1,其会与晚期糖基化终末产物(receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)以及 Toll 样受体(Toll-likereceptors, TLR)结合,促进核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)核转录,激活 CXC 趋化因子受体-4(CXC chemokine receptor-4, CXCR4),从而促进多种炎症因子的释放^[4]。激活的 HMGB1 与小胶质细胞的激活有关^[5],抑制 HMGB1/RAGE 轴可减少小胶质细胞介导的神经炎症活动,抑制 NF- κ B 信号通路的激活和炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的表达^[6]。氧化苦参碱(oxymatrine, OMT)是一种天然喹啉生物碱,具有抗炎作用。OMT 可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路缓解大鼠脑神经炎症^[7]。但尚未见将 OMT 应用于神经性疼痛模型治疗的报道。大鼠坐骨神经慢性压迫性损伤(chronic constriction injury, CCI)模型是研究外周神经不完全损伤的病理性疼痛的动物模型^[8]。因此,本研究建立大鼠 CCI 模型,并将 OMT 鞘内注射应用于大鼠 CCI 模型,旨在明确 OMT 缓解慢性神经病理性疼痛的分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

30 只 SD 雄性大鼠(200~250 g)由佛山市第一人民医院动物中心提供,获得佛山市第一人民医院动物管理伦理委员会批准(编号:C202212-3)。每

笼 5 只,每天提供 12 h/12 h 的昼夜光照循环、充足的食物和水,保持环境湿度(50%~70%)及温度(20~23 $^{\circ}$ C)恒定,动物适应性饲养 1 周。30 只大鼠随机分为 Sham 组、CCI 组(CCI+鞘内注射生理盐水)、OMT 组(CCI+鞘内注射 OMT),每组 10 只。Sham 组大鼠仅暴露坐骨神经但不进行结扎。CCI 组和 OMT 组大鼠进行 CCI 手术,术前禁食 12 h,术后分别给予等体积的生理盐水或 OMT。

1.2 主要试剂与仪器

OMT(上海西格玛奥德里奇贸易有限公司,批号:29436122);兔源性 HMGB1 抗体、兔源性 TLR4 抗体和兔源性 GAPDH 抗体(上海艾博抗贸易有限公司,批号分别为:AB18256、AB22048、AB192043);抗兔 IgG-HRP(上海圣克鲁斯生物技术有限公司,批号:sc-2354);化学增强发光试剂盒(中国赛默飞世尔科技有限公司,批号:02551010);组织裂解液(上海碧云天生物技术有限公司,批号:P0013B)。

PE-10 导管(美国健康医疗仪器国际公司,型号:188700);VonFrey 纤维丝(美国 Stoelting 公司,型号:Aesthesio);热辐射测试仪器(美国 IITC 公司,型号:37370);电泳仪、电泳槽、TRANS-BLOT SD 半干电转移系统(上海伯乐生命医学产品有限公司,型号分别为:7007010、1656001、1703940)。

1.3 神经病理性疼痛模型的建立与给药方法

大鼠禁食 12 h 后,进行 CCI 手术。大鼠腹腔注射 10%水合氯醛麻醉,侧卧位放置于手术台上。于左侧股骨下方切开皮肤,暴露坐骨神经,在坐骨神经三分支以上的位置用 4-0 含铬羊肠线结扎坐骨神经,然后依次缝合肌肉及皮肤,再次进行消毒,并将大鼠放置于原饲养位置^[8]。Sham 组大鼠仅暴露坐骨神经但不进行结扎。将 OMT 样品使用无菌生理盐水配制成浓度为 1 mg/50 μ L 的溶液,OMT 组大鼠于术后 7 d 内每 2 天鞘内注射 1.2 mg/kg 的 OMT^[9],CCI 组和 Sham 组大鼠于术后 7 d 内每 2 天鞘内注射等体积的生理盐水。

1.4 鞘内置管

鞘内置管用于给药。腹腔注射水合氯醛麻醉大鼠,掀开大鼠L6的硬脊膜,沿蛛网膜下腔向头端置入PE-10导管。注射利多卡因后,双侧后肢麻痹,进行鞘内置管。固定导管,随后封皮进行CCI手术。3组大鼠均进行鞘内置管。OMT组硬膜外注射OMT,相同给药时间CCI组与Sham组注射相同体积的生理盐水。

1.5 机械缩足反射阈值 (mechanical withdrawal threshold, MWT)测定

分别于建模后的第1、3、7、14、21天检测大鼠的疼痛行为学指标, VonFrey法测定MWT,将大鼠放置于安静舒适的环境中,等待大鼠适应30 min之后,用VonFrey纤维丝刺激大鼠左侧后足足底,将VonFrey纤维丝弯曲并持续3~5 s,记录大鼠出现缩足、抬足、舔足行为时对应的VonFrey标号,反复测量3次,取平均值^[10]。

1.6 热缩足反射潜伏期 (paw withdrawal thermal latency, PWTL)测定

分别于建模后的第1、3、7、14、21天检测大鼠的疼痛行为学指标,使用热辐射测试仪测定PWTL。将大鼠放置于有机玻璃箱内,并将3 mm厚的玻璃板置于箱底。待大鼠适应30 min,用热痛仪照射大鼠术侧后足足底,记录大鼠出现缩足、抬足、舔足行为时照射的持续时间,重复测定3次,取平均值^[10]。

1.7 Western blot法检测HMGB1、TLR4的蛋白表达水平

建模后的第7天,将大鼠麻醉之后,迅速断头处死,取出脊髓,迅速切除CCI损伤侧腰段脊髓背角(L4-6),立即放置于-80℃保存。将脊髓组织用液氮研磨,然后用组织裂解液冰上裂解15 min,4℃低温离心5 min(12 000 r/min,离心半径10 cm)。用BCA试剂盒测量提取的蛋白含量。将样品与5×上样缓冲液混合煮沸灭活。电泳实验:每孔50 μg蛋白上样,90 min后,使用半干转仪将凝胶中的蛋白转移至PVDF膜,5%脱脂奶粉封闭。封闭结束后,对应的PVDF膜分别于4℃过夜孵育HMGB1(1:300)、TLR4(1:500)、GADPH(1:300)一抗。接着与HRP偶联的特异性二抗工作液室温孵育1 h,二抗孵育结束后,TBST漂洗3次,每次10 min。将漂洗后的PVDF膜用ECL溶液浸润。将被滤纸吸尽液体的PVDF膜浸润于曝光液中,通过Bio-rad凝胶成像系统检测蛋白质。

1.8 ELISA法检测TNF-α、IL-β的含量

建模后的第7天,麻醉大鼠,迅速断头处死,取出脊髓,切除CCI损伤侧腰段脊髓背角(L4-6),将各组的脊髓组织加PBS研磨,4℃低温离心20 min,(800 r/min,离心半径10 cm),取上清液作为样品,按照试剂盒说明书进行ELISA分析,检测TNF-α和IL-β的含量。

1.9 统计学分析

采用SPSS 21.0和Graphpad 8对数据进行统计分析,数据以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,采用 χ^2 检验。组间两两比较采用方差分析及t检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠MWT比较

术后第7、14、21天,与Sham组比较,CCI组MWT降低($P < 0.05$);与CCI组比较,OMT组MWT升高($P < 0.05$)。详见表1。

表1 各组大鼠MWT的变化

组别	第1天	第3天	第7天	第14天	第21天
Sham组	18.60±0.45	18.20±1.25	18.82±1.23	18.28±1.72	18.73±1.53
CCI组	18.68±0.42	14.36±2.13	9.47±1.46*	8.21±1.47*	7.38±1.68*
OMT组	18.36±0.39	16.91±1.78	12.51±1.33 [#]	10.28±1.83 [#]	9.86±1.56 [#]

注:与Sham组比较,* $P < 0.05$;与CCI组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 各组大鼠PWTL比较

术后第7、14、21天,与Sham组比较,CCI组PWTL明显下降($P < 0.05$);与CCI组比较,OMT组PWTL均明显上升($P < 0.05$)。详见表2。

表2 各组大鼠PWTL的变化

组别	第1天	第3天	第7天	第14天	第21天
Sham组	16.10±0.87	15.73±1.25	15.98±1.23	15.90±1.72	16.04±1.32
CCI组	16.72±0.51	11.62±0.59	8.47±1.11*	7.74±1.60*	7.05±1.41*
OMT组	16.52±0.96	13.91±0.89	10.20±1.54 [#]	9.40±1.52 [#]	9.02±1.64 [#]

注:与Sham组比较,* $P < 0.05$;与CCI组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 各组大鼠脊髓组织HMGB1和TLR4蛋白表达水平比较

与Sham组比较,CCI组HMGB1及TLR4蛋白表达水平显著上升($P < 0.05$);与CCI组比较,OMT组HMGB1及TLR4蛋白表达水平显著下降($P < 0.05$)。详见图1。

2.4 各组大鼠脊髓组织TNF-α、IL-β表达水平比较

与Sham组比较,CCI组TNF-α、IL-β表达水平显著上升($P < 0.05$);与CCI组比较,OMT组TNF-α、IL-β表达水平明显下降($P < 0.05$)。详见图2。

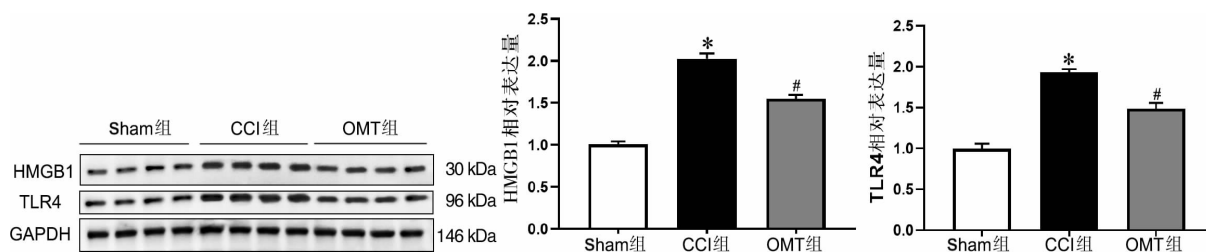


图 1 各组大鼠脊髓组织 HMGB1 和 TLR4 蛋白表达水平比较

注:与 Sham 组比较,* $P < 0.05$;与 CCI 组比较,# $P < 0.05$ 。

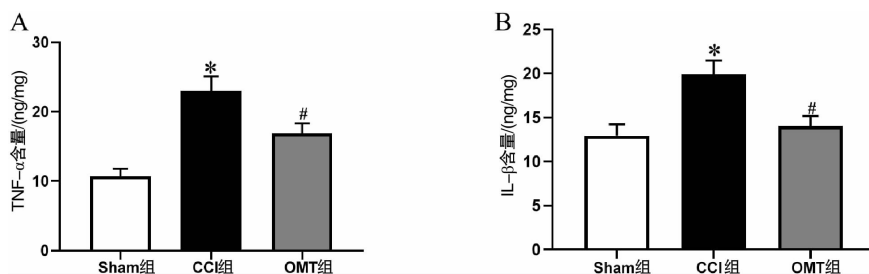


图 2 各组大鼠脊髓组织 TNF- α 和 IL- β 表达水平比较

注:与 Sham 组比较,* $P < 0.05$;与 CCI 组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨论

神经性疼痛是由于神经系统受损引发的慢性疼痛,表现为痛觉异常、自发性疼痛、痛觉过敏。前期研究使用哌替啶为阳性对照药,OMT 剂量为 1.2 mg/kg,实验表明 OMT 具有镇痛作用^[11]。本文使用大鼠 CCI 模拟神经性疼痛,造模后大鼠出现包括舔足、抬足的明显缩足反应,大鼠第 7、14、21 天的 MWT 和 PWTL 均明显下降,该结果表明成功建立了神经性疼痛模型。术后 7 d 内每 2 天鞘内注射 OMT 给药,大鼠第 7、14、21 天的 MWT 和 PWTL 均明显上升。本文还检测了 HMGB1 和 TLR4 的蛋白表达变化以及炎症因子的水平,结果表明 OMT 抑制了 HMGB1 和 TLR4 的表达以及炎症因子水平。以上数据显示,OMT 缓解了大鼠 CCI 引发的神经性疼痛。

内源性 HMGB1 来源于神经元、周围神经细胞或积聚于背根神经节或感觉神经的免疫细胞,参与神经性炎症成分造成的躯体和内脏疼痛。HMGB1 在炎症疾病模型中被激活,与多种跨膜受体包括 TLR2、TLR4 和 TLR9 结合,从而提高 NF- κ B、p53 等转录因子的 DNA 结合能力,最终引发强烈的炎症反应^[12]。最近研究证明,HMGB1 与慢性神经病理性疼痛也密切相关,抗 HMGB1 单克隆抗体在动物模型中已显示出可有效治疗多种中枢神经系统疾病,包括中风、脑外伤、帕金森病、癫痫和阿尔茨海默病的潜力^[13]。拮抗 HMGB1 靶向受体有助于减少各种形

式的顽固性疼痛,许多参与神经性疼痛发展的微小 RNA 通过下调 CCI 大鼠中的 HMGB1 和促炎因子来减轻神经性疼痛^[14]。研究表明,HMGB1 天然抑制剂甘草甜素可以抑制糖尿病性神经病大鼠中 TLR4、NLRP3 和 CXCR4 表达的增加,改善糖尿病性神经病大鼠机械和热痛阈值,阻止小胶质细胞中的组蛋白 3 乙酰化^[15]。本研究发现 CCI 神经病理性疼痛中, HMGB1 和 TLR4 高表达。鞘内注射 OMT 下调了 HMGB1 和 TLR4 的表达,同时抑制了炎症因子 TNF- α 和 IL- β 的分泌水平。结合 HMGB1 在神经性疼痛中的重要作用,猜测 OMT 可能是通过抑制 HMGB1 减轻大鼠慢性 CCI 的神经性疼痛。

苦参来源于豆科槐属植物苦参 (*Sophora flavescens* Ait.) 的干燥根,《本草纲目》对其的评价为“苦以味名,参以功名,槐以叶形名也”。苦参性寒,味苦,归心、肝、胃、大肠、膀胱经,具有清热燥湿、杀虫、利尿的功效^[16]。OMT 是中药苦参根部中提取的天然喹啉生物碱,具有一定的药理特性,包括免疫调节、抗炎、抗氧化和抗病毒作用^[17]。对其神经保护作用方面的研究表明,OMT 以浓度依赖方式降低 TLR-4 和 NF- κ B 的水平,抑制有丝分裂原激活的蛋白激酶通路^[18]。此外,OMT 抑制 1-甲基-4-苯基-1、2、3、6-四氢吡啶/1-甲基-4-苯基吡啶诱导的小胶质细胞活化和促炎细胞因子的释放,OMT 下调组织蛋白酶 D (cathepsin D, CathD) 的表达,并抑制了 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路的激活^[19],提示 OMT

的神经保护作用具有 CathD 依赖性^[20]。虽然 OMT 在帕金森病动物模型中的神经保护作用已经被证实,但关于神经性疼痛的研究较少。本文将 OMT 运用于大鼠 CCI 的神经性疼痛模型,发现 OMT 通过抑制 HMGB1 发挥了神经保护作用,从而缓解了大鼠神经性疼痛,为更好开发 OMT 在临床神经镇痛方面的应用提供了有力证据。

综上所述,OMT 可下调 CCI 大鼠脊髓组织中 HMGB1、TLR4、TNF- α 、IL- β 的蛋白表达,减轻神经病理性疼痛。本研究为神经病理性疼痛的治疗提供了新的治疗方案。

参考文献

- [1] FINNERUP N B, KUNER R, JENSEN T S. Neuropathic pain: From mechanisms to treatment[J]. *Physiological Reviews*, 2021, 101(1): 259-301.
- [2] JIANG B C, LIU T, GAO Y J. Chemokines in chronic pain: Cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 212: 107581.
- [3] QIAN Q Q, ZHANG X, WANG Y W, et al. Pro-inflammatory role of high-mobility group box-1 on brain mast cells via the RAGE/NF- κ B pathway[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2019, 151(5): 595-607.
- [4] ANGELOPOULOU E, PAUDEL Y N, PIPERI C. Exploring the role of high-mobility group box 1 (HMGB1) protein in the pathogenesis of Huntington's disease[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2020, 98(3): 325-334.
- [5] XU B, LANG L M, LIAN S, et al. Neuroinflammation induced by secretion of acetylated HMGB1 from activated microglia in hippocampi of mice following chronic cold exposure[J]. *Brain Research*, 2020, 1726: 146495.
- [6] HUANG M, GUO M Z, WANG K, et al. HMGB1 mediates paraquat-induced neuroinflammatory responses via activating RAGE signaling pathway[J]. *Neurotoxicity Research*, 2020, 37(4): 913-925.
- [7] MAO J H, HU Y E, ZHOU A L, et al. Oxymatrine reduces neuroinflammation in rat brain: A signaling pathway[J]. *Neural Regeneration Research*, 2012, 7(30): 2333-2339.
- [8] 师钰琪, 吴红艳, 朱春燕, 等. 从 BDNF/TrkB 信号通路探讨乌头汤对神经病理性疼痛模型小鼠脑神经元的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(7): 23-30.
- [9] 吕晓强, 邓扬鸣, 杨 丽, 等. 氧化苦参碱镇痛作用的研究[C]//“新成果·新进展·新突破”中华中医药学会 2013 年学术年会, 第三次中华中医药科技成果论坛论文集. 北京: [出版者不详], 2013: 386-390.
- [10] 赵 葛, 吴 军. 趋化因子受体 CXCR3 对神经病理性疼痛的行为学影响[J]. *中外医疗*, 2020, 39(2): 32-34.
- [11] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱的中枢抑制和神经保护作用研究进展[J]. *药物评价研究*, 2018, 41(10): 1916-1923.
- [12] LIU X, HUANG K, ZHANG R J, et al. Isochlorogenic acid A attenuates the progression of liver fibrosis through regulating HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 582.
- [13] NISHIBORI M, MORI S J, TAKAHASHI H K. Anti-HMGB1 monoclonal antibody therapy for a wide range of CNS and PNS diseases[J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2019, 140(1): 94-101.
- [14] TIAN J, SONG T Y, WANG W L, et al. MiR-129-5p alleviates neuropathic pain through regulating HMGB1 expression in CCI rat models[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2020, 70(1): 84-93.
- [15] ZHAN L Y, LEI S Q, ZHANG B H, et al. Overexpression of miR-381 relieves neuropathic pain development via targeting HMGB1 and CXCR4[J]. *Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2018, 107: 818-823.
- [16] 刘君如, 张 彦, 杨黎燕, 等. 苦参本草考证道地性与现代研究[J]. *中医药导报*, 2021, 27(7): 78-81.
- [17] 蔡 权, 范 恒. 液质联用测定复方苦参汤中苦参碱、氧化苦参碱的血药浓度变化[J]. *湖北中医药大学学报*, 2019, 21(4): 42-45.
- [18] LAN X, ZHAO J N, ZHANG Y, et al. Oxymatrine exerts organ- and tissue-protective effects by regulating inflammation, oxidative stress, apoptosis, and fibrosis: From bench to bedside[J]. *Pharmacological Research*, 2020, 151: 104541.
- [19] GUAN B G, CHEN R C, ZHONG M L, et al. Protective effect of Oxymatrine against acute spinal cord injury in rats via modulating oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2020, 35(1): 149-157.
- [20] GAN P, DING L D, HANG G H, et al. Oxymatrine attenuates dopaminergic neuronal damage and microglia-mediated neuroinflammation through cathepsin D-dependent HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway in parkinson's disease[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 776.

(本文编辑 周 旦)