

## ·论著·

## 脊髓损伤与修复专题

【编者按】 脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是指各种原因引起的椎管内神经结构及其功能的损害,出现损伤平面或以下的脊髓功能障碍,其病因分为创伤性和非创伤性。脊髓损伤、修复的病理生理机制及治疗方法是临床研究的难点。本期“脊髓损伤与修复专题”纳入《槲皮素通过抑制细胞凋亡减轻脊髓损伤》《脊髓室管膜区内源性神经干细胞在脊髓损伤修复中的潜在作用机制研究》及《小胶质细胞在脊髓损伤中的作用机制研究进展》,研究在脊髓损伤过程中,小胶质细胞和内源性神经干细胞的作用机制,探讨脊髓损伤的药物疗效及机制,为临床脊髓损伤的治疗手段的更新提供理论依据。

## 槲皮素通过抑制细胞凋亡减轻脊髓损伤

胡春雷<sup>1,2</sup>, 廖博<sup>2</sup>, 王琪<sup>2</sup>, 赵海恩<sup>2</sup>, 乔欢<sup>2</sup>, 李小军<sup>3</sup>

## 作者单位

1. 西安医学院  
西安 710000  
2. 空军军医大学附属第二医院  
西安 710038  
3. 陕西省人民医院  
西安 710068  
收稿日期  
2022-12-07  
通讯作者  
李小军  
1050576547@qq.com

**摘要** 目的:研究并验证槲皮素治疗脊髓损伤(SCI)的疗效及可能的作用机制。**方法**:通过网络药理学方法,检索中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)数据库、GeneCards、DisGeNET数据库及OMIM数据库,筛选槲皮素治疗SCI的相关靶点,构建Venn图,得到槲皮素-SCI关键靶点,进一步将关键靶点基因输入STRING数据库,构建蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI)。将关键靶点基因输入Metascape数据库进行GO及KEGG富集分析。使用AutodockTools软件进行分子对接。最后通过体外细胞试验进行验证。**结果**:通过筛选,共得到259个槲皮素-SCI关键靶点;通过度值、中介中心度及接近中心度值筛选,最终纳入了槲皮素作用于SCI的关键靶点基因10个,分别为AKT1、VEGFA及TP53等基因。槲皮素可以与靶点蛋白AKT1、VEGFA和TP53自发结合。GO生物学过程分析结果表明,槲皮素可能通过凋亡信号通路参与治疗SCI。体外细胞试验结果表明,槲皮素通过抑制细胞凋亡增加双氧水(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)处理的PCP12细胞的细胞活力。**结论**:槲皮素可能通过抑制细胞凋亡治疗SCI,提示槲皮素对治疗SCI可能有一定的应用前景。

**关键词** 槲皮素;网络药理学;分子对接;脊髓损伤

**中图分类号** R741;R741.02;R744 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssngcj.20220422

**本文引用格式**:胡春雷,廖博,王琪,赵海恩,乔欢,李小军.槲皮素通过抑制细胞凋亡减轻脊髓损伤[J].神经损伤与功能重建,2023,18(10):584-588.

**Quercetin Alleviates Spinal Cord Injury by Inhibiting Apoptosis** HU Chunlei<sup>1,2</sup>, LIAO Bo<sup>2</sup>, WANG Qi<sup>2</sup>, ZHAO Haien<sup>2</sup>, QIAO Huan<sup>2</sup>, LI Xiaojun<sup>3</sup>. 1. Xi'an Medical College, Xi'an 710000, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China; 3. Shaanxi Province People's Hospital, Xi'an 710068, China

**Abstract Objective:** To investigate and validate the efficacy and possible mechanisms of quercetin in treating spinal cord injury (SCI). **Methods:** Using network pharmacology methods, we screened relevant targets of quercetin treatment for SCI from TCMSP databases, GeneCards, DisGeNET databases and OMIM databases, constructed Venn diagrams, obtained key targets of quercetin-SCI, further inputted the key target genes into STRING database to construct protein-protein interaction networks (PPI). We inputted the key target genes into Metascape database for GO and KEGG enrichment analysis. We conducted molecular docking using AutodockTools software. Finally, we validated the results through *in vitro* cell experiments. **Results:** After screening, a total of 259 quercetin-SCI key targets were obtained. Through degree value, medium centrality and closeness centrality value screening, we finally selected 10 key target genes of quercetin acting on SCI, including AKT1, VEGFA and TP53 genes. Quercetin can spontaneously bind with target proteins AKT1, VEGFA and TP53. GO biological process analysis showed that quercetin may participate in treating SCI through apoptosis signaling pathways. Cell experiment results showed that quercetin increased the cell viability of PCP12 cells treated with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> by inhibiting apoptosis. **Conclusion:** Quercetin may treat SCI by inhibiting apoptosis, suggesting that it may have potential application prospects for treating SCI.

**Keywords** Quercetin; network pharmacology; molecular docking; spinal cord injury

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是指各种原因引起的椎管内神经结构及其功能的损害,出现损伤平面或以下的脊髓功能

紊乱。SCI的病因分为创伤性和非创伤性2种<sup>[1]</sup>。损伤往往会导致神经细胞的死亡,并且在损伤的脊髓内可以观察到大量的凋亡

细胞<sup>[2]</sup>。细胞凋亡诱导的广泛神经元死亡是SCI恢复的最大障碍之一<sup>[3]</sup>。因此,抑制SCI后细胞凋亡可能是减轻SCI的有效措施。

槲皮素呈黄色针头状或粉末状,在95.0℃~97.2℃转化为无水状态<sup>[4]</sup>。同大多数的黄酮类化合物一样,槲皮素也拥有一个共同的三环结构(图1A),具有抗氧化<sup>[5]</sup>、抗炎活性<sup>[6]</sup>和神经保护作用<sup>[7,8]</sup>。研究表明,槲皮素可明显促进SCI后轴突出芽,减少回缩,促进运动功能恢复<sup>[9]</sup>。郭磊等<sup>[10]</sup>通过建立大鼠SCI模型,发现槲皮素对大鼠急性SCI具有保护作用,其机制可能是通过抑制炎症因子从而调节炎症反应及自由基而实现的。

网络药理学通过检索在线数据库,借助高通量组学数据分析,探究中药作用的药理机制,其方法是系统的,与中医整体观念和辩证施治原则相一致<sup>[11]</sup>。分子对接是一种已建立的基于计算机结构的方法,能够识别具有治疗意义的新型化合物,在分子水平预测配体-靶标相互作用,广泛应用于药物发现<sup>[12]</sup>。本研究借助网络药理学及分子对接技术探究槲皮素治疗SCI的潜在分子机制,并进一步通过体外实验明确相关机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 槲皮素靶点及SCI靶点预测

通过中药系统药理学数据库和分析平台<sup>[13]</sup>(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP, <http://tcmspw.com/tcmsp.php>)检索槲皮素的有效靶点。从PubChem数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>)<sup>[14]</sup>下载槲皮素的pdb结构式。获取的靶蛋白在UniProt数据库进行匹配相对应的靶基因(<https://www.uniprot.org/>)<sup>[15]</sup>。通过在GeneCards(<https://www.genecards.org/>)<sup>[16]</sup>、OMIM(<https://omim.org/>)<sup>[17]</sup>和DisGeNET(<https://www.disgenet.org/>)<sup>[18]</sup>数据库检索关键词“SCI”及“Spinal Cord Injury”获得SCI的靶基因。槲皮素与SCI靶基因合并取重后获得关键基因。

### 1.2 蛋白质-蛋白质相互作用网络(protein-protein interactions, PPI)

将交集靶基因输入STRING在线数据库(<https://string-db.org/>)的Multiple proteins选项,将“Homo sapiens”定义为当前设置,最小满分设置为中等置信度(0.400),获得PPI网络信息,然后导入Cytoscape3.7.1软件,可视化PPI网络。

### 1.3 GO和KEGG通路富集分析

将关键靶基因输入Metascape在线数据库(<http://metascape.org/gp/index>),并将物种设定为“H.sapiens”,设置最小重叠:3,P值截断值:0.01,最小富集:1.5。进行基因本体(Gene Ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路分析。GO富集分析包括生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)。选择前20位GO分析结果连同其显著P值绘制直方图;同时获得前20位的KEGG通路结果绘制气泡图。认为P<0.05具有显著性。

### 1.4 分子对接

通过分子对接技术探究槲皮素(配体)如何与靶蛋白(受体)发生相互作用。槲皮素的2D晶体结构获自PubChem后通过Chem3D(版本:18.1.2.18)转化为mol2格式。受体蛋白的3D结构选自蛋白质数据库(PDB)(<http://www.rcsb.org/pdb/>)。通过Autodock软件(版本:1.5.6; Molecular Graphics Laboratory, the Scripps Research Institute)制备配体和蛋白文件,设计好对接盒子后进行对接。显示对接分数的结合能,以评估可靠性并描述配体定位的准确性。结合能负值越大,受体配体结合越好<sup>[19]</sup>。槲皮素和受体蛋白的结合能见表1。选择结合最好的配体与受体在Pymol(版本:2.3.4)中进行3D可视化。

### 1.5 细胞培养

PC12细胞系(购自上海细胞研究中心)在含10%胎牛血清(Gibco,美国)和1%青霉素-链霉素(100×,苏州新赛美生物科技公司,中国)的RPMI 1640培养液中,于37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养。

### 1.6 细胞活力测定

采用细胞活力检测试剂盒(Cell Counting Kit-8, CCK-8)(上海笛医生物科技有限公司,中国)评价槲皮素(MedChemExpress公司)处理后的细胞活力。PC12细胞铺板于96孔板后孵育24h,然后用不同浓度的槲皮素处理,孵育24h后,向各孔中加入CCK-8溶液(10μL),进一步孵育25min。在酶标仪上测定450nm波长下各孔的吸光度。同方法检测H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理的PC12细胞以及槲皮素治疗H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理的PC12细胞的细胞活力。

### 1.7 蛋白免疫印迹分析(Western blot analysis)

PC12细胞分别给与空白对照、200μmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、200μmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>和50μg/mL槲皮素处理,并检测凋亡相关蛋白的表达量。首先通过BCA蛋白浓度测定试剂盒测定总蛋白浓度。12%SDS-PAGE用于分离等量的提取蛋白(30μg),然后转到PVDF膜上。用含0.1%

吐温-20的 Tris 缓冲盐水中的 5%BSA 封闭膜 2 h。分别用指定的一抗孵育,抗 Bax(1:6000, Proteintech, 美国)、抗 Bcl-2(1:500, Proteintech, 美国)、抗 $\beta$ -actin(1:4000, Signalway Antibody, 美国)和抗 Cleaved Caspase-3(1:4000, Cell Signaling Technology, 美国), 4 $^{\circ}$ C 过夜。然后室温下孵育二抗(1:4000, Cell Signaling Technology, 美国)。采用伯乐 CHEMIDOCXRS 化学发光成像系统和 QuantityOne 软件进行显影。

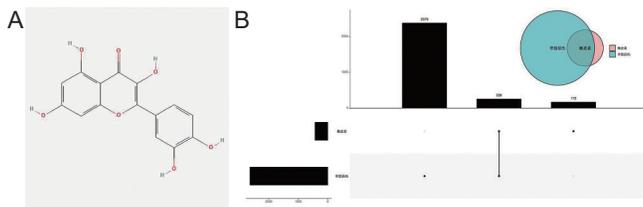
### 1.8 统计学处理

使用 GraphPad Prism(版本 6.0c)分析数据及绘图。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 槲皮素及 SCI 相关靶基因

槲皮素的 MOL ID 为 MOL000098, 分子式为 C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>(图 1A), 其口服生物利用度(oral bioavailability, OB)为 46.43%, 类药性(drug-likeness, DL)为 0.28。从 TCMSP 数据库中共收集到 431 个意义的靶基因。从 GeneCards、OMIM 和 DisGeNET 数据库中,收集了 2656 个 SCI 有效靶基因。槲皮素和 SCI 的关键靶基因为 259 个(图 1B)。



注:(A)槲皮素 2D 分子结构;(B)槲皮素及 SCI 靶基因交集关系的维恩图。

图 1 槲皮素分子结构及其与 SCI 靶基因交集关系

### 2.2 PPI 网络

String 数据库用于获得这 259 个关键基因的蛋白质和蛋白质互作网络。然后通过 Cytoscape 3.6.0 软件分析结果,并构建 PPI 网络,使用 Cytoscape 插件 CytoNCA 根据度值对网络中的节点进行排序,度较高的靶基因往往是关键的靶基因,每个节点根据自身的程度显示不同的颜色深度,颜色越深,度数越高(红色代表最高)。根据度值前 50%筛选了 130 个关键基因,进一步通过设置度值 $>117$ ,中介中心度 $>1200$ 以及接近中心度 $>0.645$ ,最终筛选了槲皮素作用于 SCI 的关键靶基因 10 个,分别为 AKT1、VEGFA、TP53、JUN、TNF、IL6、CASP3、IL1B、EGFR 和 MMP9,见图 2。

### 2.3 GO 生物过程网络图

通过 GO 生物过程分析,槲皮素可通过凋亡信号通路参与治疗脊髓损伤,其富集的基因为 PARP1、AKT1、AR、Bax、BCL2、Caspase3 等,见图 3。

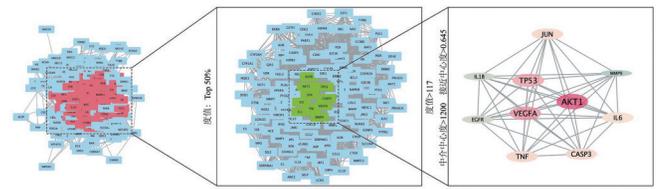


图 2 槲皮素作用于 SCI 的关键基因的蛋白质和蛋白质互作网络

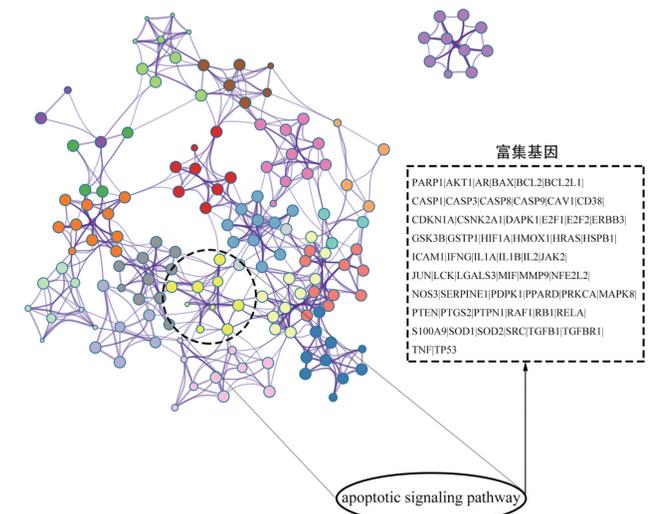


表1 受体配体结合化合能(前3位)

配体分子	受体蛋白	对接分数/(kcal/mol)
槲皮素	AKT1	-6.80
槲皮素	VEGFA	-6.55
槲皮素	TP53	-7.13

### 2.5 槲皮素增加H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理的PCP12细胞的细胞活力

为了明确槲皮素对PC12细胞的影响,使用CCK8试剂盒检测细胞活力,结果表明50 μg/mL的槲皮素可以增加细胞活力( $P=0.0114$ ),而200 μg/mL的槲皮素可降低细胞活力( $P<0.0001$ ),见图5A。200 μmol/L的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>可使PC12细胞活力降低约50%,见图5B。槲皮素显著增加H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理的PCP12细胞的细胞活力(25 μg/mL,  $P=0.0099$ ; 50 μg/mL,  $P<0.0001$ ),见图5C。

### 2.6 槲皮素抑制H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理的PCP12细胞中凋亡相关蛋白表达

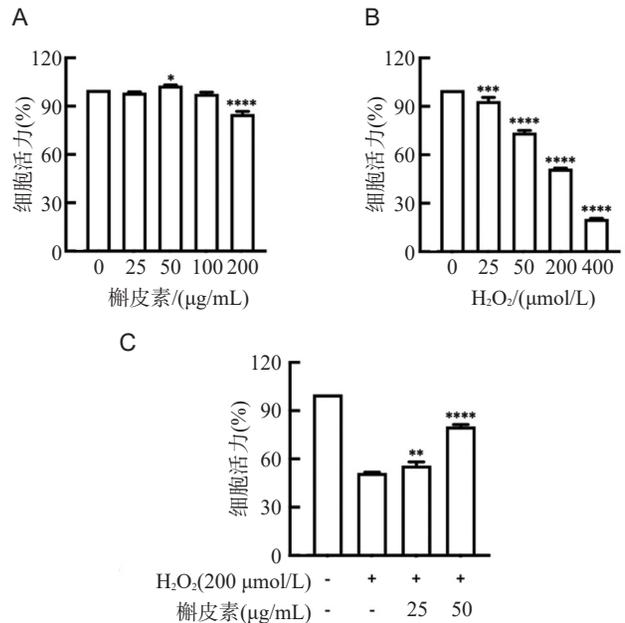
与对照组相比,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理PC12细胞可明显的提高凋亡相关蛋白的表达水平(Bax/Bcl-2蛋白,  $P=0.0015$ ; Cleaved Caspase3蛋白,  $P=0.0369$ )。当同等条件下,给予槲皮素处理后,槲皮素显著抑制了凋亡相关蛋白表达水平,Bax/ Bcl-2蛋白显著降低( $P=0.0043$ ),Cleaved Caspase3蛋白表达水平显著降低( $P=0.0403$ ),见图6。

## 3 讨论

本研究尝试从槲皮素中找到治疗SCI相关的分子机制,并认为它可能可作为有前景的SCI药物之一。通过网络药理学和分子对接,本研究阐明了槲皮素可能通过AKT1、VEGFA及TP53等基因作用于SCI后的修复,并且抑制细胞凋亡可能是潜在的作用机制。

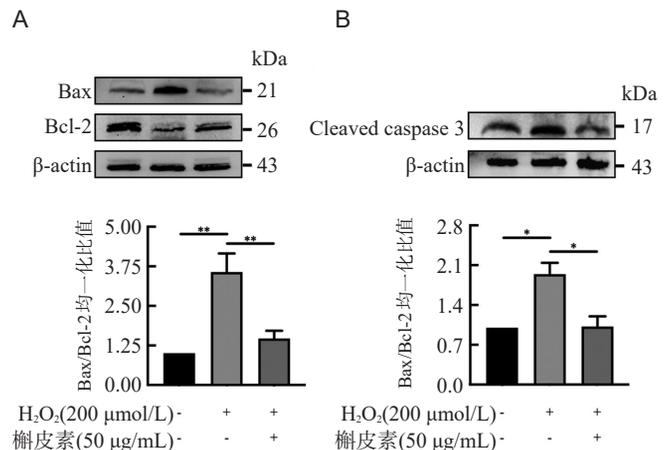
SCI损伤机制包括一系列的生化 and 细胞过程,如电解质异常、自由基形成、血管缺血、水肿、创伤后炎症反应、细胞凋亡或基因程序性细胞死亡等<sup>[21]</sup>。细胞凋亡是细胞程序性死亡的一种形式,在真核细胞中发生于多种疾病状态。与坏死不同,细胞凋亡是一个活跃的过程,表现为细胞皱缩、染色质聚集和核固缩<sup>[22]</sup>。细胞凋亡被认为是胚胎发育过程中发生在子宫内的一种神经元细胞死亡<sup>[23]</sup>。细胞凋亡也被证明发生在脊髓中<sup>[24]</sup>。SCI后Caspase 3凋亡通路相关蛋白被激活<sup>[25]</sup>。

槲皮素(3, 3', 4', 5, 7-五羟基黄酮)可存在于蔬菜和水果中,是人类饮食中主要的类黄酮之一,槲皮素作为神经保护剂在神经系统中具有多种药理作用<sup>[26,27]</sup>。Dong Xu等<sup>[28]</sup>研究表明,槲皮素的抗氧化活性得到了广泛的研究,包括对谷胱甘肽、酶活性、信号转导途径以及环境和毒理学因素引起的活性氧的影响。除了可



注:(A)与对照组(0 μg/mL)相比,不同浓度的槲皮素处理PC12细胞( $8 \times 10^4$ /mL) 24 h后的细胞活力;(B)与对照组(0 μmol/L)相比,不同浓度的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理PC12细胞( $8 \times 10^4$ /mL) 24 h后的细胞活力;(C)与对照组(0 μmol/mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、0 μg/mL槲皮素)相比,不同浓度的槲皮素及H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理PC12细胞( $8 \times 10^4$ /mL) 24 h后的细胞活力;\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$ ,\*\*\*\* $P<0.0001$ 。

图5 细胞活力分析结果



注:(A)Western blot检测Bax/Bcl-2蛋白表达及均一化比值;(B)Western blot检测Cleaved caspase 3/β-actin蛋白表达及均一化比值;\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.001$ 。

图6 槲皮素对细胞凋亡的western blot分析结果

能的直接抗氧化作用,槲皮素也可能通过刺激细胞抵抗抗氧化应激。这2种途径包括Nrf2-ARE的诱导和抗氧化/抗炎酶对氧酶2的诱导;此外,槲皮素已被证明作为一种植物雌激素,可能提供神经保护<sup>[29,30]</sup>。活性氧和氧化应激在SCI的病理生理中具有重要作用。减轻氧化应激是SCI治疗的有效策略<sup>[31]</sup>。槲皮素可以减弱氧化应激、内质网应激和相关的细胞凋亡<sup>[32]</sup>。

为进一步验证预测的结果,本研究采用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导

PC12细胞构建神经损伤模型<sup>[33-35]</sup>,模拟SCI后受损的神经细胞,并进一步探讨槲皮素治疗SCI的机制。研究数据表明,槲皮素可以显著增加H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导损伤的PC12细胞的细胞生存率;Western blot结果显示,槲皮素通过显著抑制细胞凋亡增加PC12细胞的细胞生存率。即体外实验验证了本研究预测的结果,即槲皮素通过抑制细胞凋亡治疗SCI。

综上所述,本文初步探讨了槲皮素治疗SCI的关键靶点及其潜在作用机制,发现槲皮素在抑制SCI引起的细胞凋亡中发挥作用,确定了槲皮素通过抑制细胞凋亡治疗SCI。提示槲皮素可能是一种新的有前景的SCI治疗药物。

### 参考文献

- [1] AHuja CS, Wilson JR, Nori S, et al. Traumatic spinal cord injury[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17018.
- [2] Jiang JL, Guo XD, Zhang SQ, et al. Repetitive magnetic stimulation affects the microenvironment of nerve regeneration and evoked potentials after spinal cord injury[J]. Neural Regen Res, 2016, 11(5): 816-822.
- [3] Zhu S, Chen M, Chen M, et al. Fibroblast Growth Factor 22 Inhibits ER Stress-Induced Apoptosis and Improves Recovery of Spinal Cord Injury[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 11-18.
- [4] Gu Y-Y, Zhang M, Chen H, et al. Quercetin as a potential treatment for COVID-19-induced acute kidney injury: Based on network pharmacology and molecular docking study[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0245209.
- [5] 黄海艳, 邹彦芬. 槲皮素抗氧化作用研究新进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2020, 19(1): 104-106.
- [6] 司丽君, 王雪, 王林林, 等. 槲皮素的抗炎免疫及部分机制研究[J]. 中国医药导报, 2021, 18(27): 26-29, 34.
- [7] 赵雨薇, 戴月英, 甄艳杰, 等. 槲皮素神经保护作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(9): 644-645.
- [8] 赵雨薇, 甄艳杰, 戴月英, 等. 槲皮素对阿尔茨海默症神经保护作用研究[J]. 神经药理学报, 2020, 10(5): 55-64.
- [9] 党圆圆, 张洪钊, 杨艺, 等. 槲皮素促进小鼠脊髓损伤后轴突生长及功能恢复研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(4): 471-474.
- [10] 郭磊, 孙天胜, 江武, 等. 槲皮素对大鼠脊髓损伤的保护作用及机制探讨[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(2): 159-163.
- [11] Yin B, Bi Y-M, Fan G-J, et al. Molecular Mechanism of the Effect of Huanglian Jiedu Decoction on Type 2 Diabetes Mellitus Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 5273914.
- [12] Pinzi L, Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4331.
- [13] 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.
- [14] Kim S. Getting the most out of PubChem for virtual screening[J]. Expert Opin Drug Discov, 2016, 11(9): 843-855.
- [15] Uniprot Consortium T. UniProt: the universal protein knowledgebase[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(5): 2699.
- [16] Rebhan M, Chalifa-Caspi V, Prilusky J, et al. GeneCards: integrating information about genes, proteins and diseases[J]. Trends Genet, 1997, 13(4): 163.
- [17] Amberger JS, Hamosh A. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): A Knowledgebase of Human Genes and Genetic Phenotypes[J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2017, 58: 1.2.1-1.2.12.
- [18] Piñero J, Bravo À, Queralt-Rosinach N, et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1): D833-D839.
- [19] Hopkins AL, Keserü GM, Leeson PD, et al. The role of ligand efficiency metrics in drug discovery[J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(2): 105-121.
- [20] Li J, Fu A, Zhang L. An Overview of Scoring Functions Used for Protein-Ligand Interactions in Molecular Docking[J]. Interdiscip Sci, 2019, 11(2): 320-328.
- [21] Ambroziatis KV, Kontautas E, Spakuaskas B, et al. [Pathophysiology of acute spinal cord injury] [J]. Medicina (Kaunas, Lithuania), 2006, 42(3): 255-261.
- [22] Hockenbery D. Defining apoptosis[J]. The American journal of pathology, 1995, 146(1): 16-19.
- [23] Bure MJ, Oppenheim RW. Programmed cell death in the developing nervous system[J]. Brain pathology (Zurich, Switzerland), 1996, 6(4): 427-446.
- [24] Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury[J]. Spine, 2001, 26(24 Suppl): S2-12.
- [25] Springer JE, Azbill RD, Knapp PE. Activation of the caspase-3 apoptotic cascade in traumatic spinal cord injury[J]. Nature medicine, 1999, 5(8): 943-946.
- [26] Babaei F, Mirzababaei M, Nassir-Asl M. Quercetin in Food: Possible Mechanisms of Its Effect on Memory[J]. J Food Sci, 2018, 83(9): 2280-2287.
- [27] Barreca D, Bellocchio E, D'Onofrio G, et al. Neuroprotective Effects of Quercetin: From Chemistry to Medicine[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2016, 15(8): 964-975.
- [28] Xu D, Hu M-J, Wang Y-Q, et al. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application[J]. Molecules, 2019, 24(6): 1123.
- [29] Costa LG, Garrick JM, Roquè PJ, et al. Mechanisms of Neuroprotection by Quercetin: Counteracting Oxidative Stress and More[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 2986796.
- [30] Suganthy N, Devi KP, Nabavi SF, et al. Bioactive effects of quercetin in the central nervous system: Focusing on the mechanisms of actions[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 892-908.
- [31] Jia Z, Zhu H, Li J, et al. Oxidative stress in spinal cord injury and antioxidant-based intervention[J]. Spinal Cord, 2012, 50(4): 264-274.
- [32] Feng K, Chen Z, Pengcheng L, et al. Quercetin attenuates oxidative stress-induced apoptosis via SIRT1/AMPK-mediated inhibition of ER stress in rat chondrocytes and prevents the progression of osteoarthritis in a rat model[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 18192-18205.
- [33] Mas S, Liu X, Xun Q, et al. Neuroprotective effect of Ginkgolide K against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced PC12 cell cytotoxicity by ameliorating mitochondrial dysfunction and oxidative stress[J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37: 217-225.
- [34] Gao X, Li S, Liu X, et al. Neuroprotective effects of Tiaogeng decoction against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative injury and apoptosis in PC12 cells via Nrf2 and JNK signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 279: 114379.
- [35] Liu J, Zhang L, Liu D, et al. Neuroprotective Effects of Extracts from the Radix Curcuma aromatica on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced Damage in PC12 Cells[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2018, 21: 571-582.

(本文编辑:唐颖馨)