·创新思维与技术前沿·

从氧化应激探讨肌萎缩侧索硬化症的发病机制及相关天然药物的筛选*

陶紫晶，李傅尧，李婷，倪敬年，魏明清，时晶，田金洲

北京中医药大学东直门医院，北京 100700

摘要：目的：通过生物信息学从氧化应激探讨肌萎缩侧索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis，ALS）的发病机制，并筛选可能干预 ALS 的天然药物，为 ALS 的治疗提供新思路。方法：在 GEO 数据库中检索与 ALS 相关并符合筛选条件的数据集，进行 DESeq2 差异分析，获得 ALS 的差异基因。在 GeneCards 数据库收集与氧化应激相关的基因。构建氧化应激与 ALS 差异基因的共同蛋白质－蛋白质相互作用（protein－protein interaction，PPI）网络。通过 R 软件对与氧化应激相关的 ALS 基因分别进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能富集分析和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析。利用 CMap 平台筛选干预 ALS 的天然活性成分，并通过 TCMSP 分析天然活性成分所来源的中药。结果：在 GEO 数据库筛选出 GSE124439 数据集，得到差异表达基因 1 224 个。将收集得到的 13 632 个氧化应激相关靶点与 ALS 差异表达基因取交集，导入 STRING 数据库，得到与氧化应激相关的 ALS 靶点间的 PPI 网络，筛选出 10 个核心靶点。富集分析显示，ALS 与氧化应激的共同靶点与炎症、细胞增殖、趋化作用相关。磷脂酰肌醇 3－激酶/蛋白激酶 B 信号通路、细胞因子与其特异性受体之间的相互作用在 KEGG 分析中排名靠前。CMap 平台筛选结果显示，白屈菜红碱、去甲猪毛菜碱、槲皮万寿菊素、和厚朴酚、伞形酮、金丝桃素、罂粟碱为最有可能治疗与氧化应激有关 ALS 的天然活性成分，且这些活性成分广泛来源于多种中药。分子对接结果显示，天然活性成分与其对应的靶点结合能均小于 $-5.0\ kcal \cdot mol^{-1}$。结论：氧化应激与神经炎症、ALS 发病密不可分，本文所筛选的 7 种天然活性成分可能对伴有氧化损伤的 ALS 具有潜在治疗作用。

关键词：肌萎缩侧索硬化症；氧化应激；天然药物筛选
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.08.260
中图分类号：R277.746　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)08－1622－07

Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis from Oxidative Stress and Screening of Related Natural Medicines

TAO Zijing，LI Fuyao，LI Ting，NI Jingnian，WEI Mingqing，SHI Jing，TIAN Jinzhou

Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine，Beijing China 100700

Abstract：Objective：To investigate the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) from the perspective of oxidative stress through bioinformatics，and to screen natural drugs that may intervene in ALS，to provide new ideas for the treatment of ALS. Methods：The datasets related to ALS and meeting the screening conditions were retrieved in the GEO database，and DESeq2 differential analysis was performed to obtain the differential genes of ALS. Genes associated with oxidative stress were collected in the GeneCards database. A protein－protein interaction(PPI) network was constructed to common genes for differential expression of ALS and oxidative stress. Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis of ALS targets related to oxidative stress were performed by R software. The CMap platform was used to screen the natural active ingredients that intervened in ALS，and

*基金项目：国家重点研发计划项目（2023YFC3504304）；北京中医药大学“解码中医”协同攻关项目（BZY－JMZY－2022－002）；北京中医药大学 2024 年度基本科研业务费项目（2024－JYB－KYPT－07）

TCMSP was used to find the source of the natural active ingredients. Results: A total of 1 224 differential genes were obtained from the GSE124439 dataset in the GEO database. A total of 13 632 oxidative stress - related targets were collected and intersected with ALS differential genes, and imported into the STRING database to obtain the PPI network between ALS targets related to oxidative stress, and 10 core targets were screened. Enrichment analysis showed that the common targets of ALS and oxidative stress were related to inflammation, cell proliferation and chemotaxis. The phospholipinositide 3 - kinase/protein kinase B signaling pathway and the interaction between cytokines and their specific receptors ranked high in KEGG analysis. The screening results of CMap platform showed that celanderythrine, norporine hairline, quercetin marigold, honokiol, umbelliferol, hypericin and papaverine were the most likely natural active ingredients for the treatment of ALS related to oxidative stress, and these active ingredients were widely derived from a variety of traditional Chinese medicines, and the molecular docking results showed that the binding energy of natural active ingredients and their corresponding targets was less than -5.0 kcal/mol. Conclusion: Oxidative stress and neuroinflammation are inseparable from the pathogenesis of ALS, and the seven natural active ingredients screened in this article may have potential therapeutic effects on ALS with oxidative damage.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis; bioinformatics; oxidative stress; screening of related natural medicines

肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis,ALS)是一种进行性神经退行性疾病,可导致累及皮质、脑干和脊髓的上、下运动神经元变性和死亡。本病以进行性发展的骨骼肌无力、萎缩、肌束颤动、延髓麻痹和锥体束征为主要临床表现[1]。据统计,90% ~95% 的 ALS 患者属于原因不明的散发性 ALS[2-3](sporadic amyotrophic lateral sclerosis,SALS)。而 5% ~10% 患者是与已知基因突变相关的家族性 ALS[4](familial amyotrophic lateral sclerosis,FALS),其中超氧化物歧化酶 1(superoxide dismutase 1,SOD1)基因突变在我国占比最大,约占我国男性 ALS 患者的 25.3%[5]。ALS 起病隐匿,但进展迅速,患者生存期为 3 ~5 年,是一种无法治愈的疾病,利鲁唑和依达拉奉效果有限,只能在一定程度上延长患者生命[1]。

许多分子机制如谷氨酸兴奋毒性、线粒体功能障碍、轴突运输改变、氧化应激、错误折叠蛋白堆积和神经炎症参与了 ALS 的病理过程[6-7]。其中氧化应激在 ALS 的发病中起关键作用。ALS 患者和 SOD1 - G93A 转基因小鼠的氧化应激标志物水平较高,如脂质过氧化产物、蛋白质氧化、DNA 氧化、应激蛋白、氧化修饰蛋白和活性氧(reactive oxygen species,ROS)[8]。由于 ALS 患者细胞内谷胱甘肽稳态失衡,造成 ROS 清除减少,进而引起氧化损伤,导致 ALS 进展。此外,氧化应激状态还可能触发 ALS 的其他病理过程。ROS 水平的升高导致更多的谷氨酸在突触中积累,刺激谷氨酸受体,进一步导致钙离子内流到 MNS 和线粒体,引起线粒体功能障碍[9]。

本研究旨在通过生物信息学确定 ALS 与氧化应激的交集靶点并筛选可能具有干预 ALS 作用的天然药物,以期为 ALS 的临床治疗提供依据。

1　资料与方法

1.1　ALS 数据集收集及疾病靶点差异分析　检索 GEO 数据库(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds)中与 ALS 相关的数据集,筛选人类组织样本,以健康样本作为对照组。将筛选得到的测序数据集规范化整理为可供后续分析的数据矩阵,利用 R 软件中 DESeq2 程序包对数据矩阵进行差异分析,设置错误发现率(false discovery rate,FDR) <0.05,表达差异倍数(fold change,FC) >1.5,获得差异表达基因。

1.2　氧化应激相关靶点收集　通过 GeneCards 数据库(https://www.genecards.org)收集与氧化应激相关的全部靶点,包括编码蛋白质、RNA、功能元件、非功能元件、遗传位点等。

1.3　氧化应激与 ALS 共同靶点的蛋白质 - 蛋白质相互作用(protein protein interaction,PPI)网络　将收集得到的氧化应激相关靶点与 ALS 差异表达基因取交集,得到氧化应激与 ALS 的共同靶点。将共同靶点导入 STRING 12.0 数据库(https://string-db.org/),设置物种为“homo sapiens”,得到共同靶点的 PPI 网络。将网络图以 tsv 的格式导入 Cytoscape 3.10.2 进行展示,并对其进行拓扑学特征分析,通过 CytoNCA 插件计算每个靶点的度值、中介中心性和接近中心性,用以评价网络节点的重要性,值越大说明节点越接近网络中心位置。筛选排名前 10 位的靶点作为核心靶点。

1.4　氧化应激与 ALS 的基因本体(Gene Ontology,GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,KEGG)通路富集分析　运用 R 软件的 Cluster Pro-

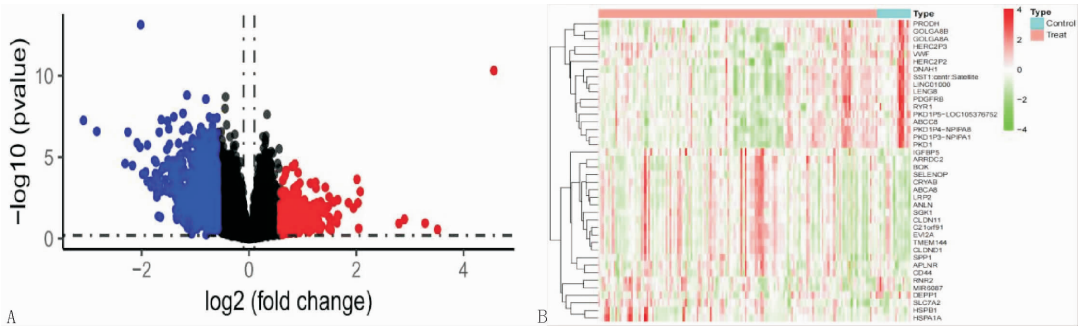
filer 程序包分别对氧化应激与 ALS 的共同靶点进行 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析，设定阈值 $P<0.05$。GO 功能富集分析可从生物过程（biological process，BP）、分子功能（molecular function，MF）和细胞组分（cellular component，CC）3 种不同的层面注释基因的生物学功能。

1.5　筛选通过氧化应激治疗 ALS 的天然活性成分　CMap（https://clue.io/）平台可用于建立药物－基因－疾病之间的联系。通过比较数据库内药物分子与疾病基因的表达谱，可得到相关天然活性成分，给予连接性评分并排序。选择其中原始连接评分（raw connective score，raw cs）为负数的药物分子为疾病潜在治疗靶点[10]。将氧化应激与 ALS 的共同靶点导入 CMap 平台进行分析，以 raw cs<0，$FDR\leqslant 0.05$ 筛选，并按照 score 大小排序。将所有符合条件的活性成分在 TCMSP（https://old.tcmspe.com/index.php）中进一步检索，并获得其对应中药。

1.6　核心靶点与活性成分的分子对接验证　分子对接技术通过分子之间的空间识别和能量识别，利用计算机模拟分子间的相互作用关系。通过 UniProt 数据库（https://www.uniprot.org/）与 PDB 数据库（https://www.rcsb.org/）筛选并下载核心靶点的 3D 蛋白质晶体结构。后经 PyMOL 2.5 软件去水、去配体，加氢、模拟缺失环区域，计算蛋白质电荷，对蛋白质结构进行质子化的预处理。活性对接箱由原配体和结合位点球确定。利用 Vina 开源程序（http://vina.scripps.edu/）进行对接，并根据结合亲和力值评价靶点与活性化合物的结合强度与活性。

2　结果

2.1　ALS 疾病靶点与氧化应激靶点收集　通过 GEO 数据库检索与 ALS 相关的数据集，选择 GSE124439 测序数据集用作后续分析。GSE124439 数据集标题为“Postmortem Cortex Samples Identify Distinct Molecular Subtypes of ALS：Retrotransposon Activation，Oxidative Stress，and Activated Glia”，测序平台为 GPL16791Illumina HiSeq 2500（Homo sapiens），包括总样本量 176 例，其中 ALS 样本量 145 例，正常对照组样本量 17 例，其他神经系统疾病 14 例。保留 ALS 样本 145 例与对照组样本 17 例用作后续分析。该数据集公布于 2019 年 10 月 4 日，最后更新于 2022 年 3 月 17 日。将数据集下载导出并进行数据的规范处理后运用 R 软件 DESeq2 程序包进行差异分析，得到差异表达基因 1 224 个，并绘制火山图（图 1A）。将差异表达基因依据上下调分类并依据基因均一化表达量排序，分别从上下调基因中筛选出表达量前 20 个基因绘制热图（图 1B）。通过 GeneCards 数据库共收集得到氧化应激相关基因 13 632 个。



注：A：火山图；B：热图。

图 1　ALS 差异表达基因火山图与热图

2.2　ALS 差异表达与氧化应激共同靶点 PPI 构建　将得到的氧化应激相关靶点与 ALS 差异表达基因取交集，得到交集基因 417 个，其中上调基因 65 个，下调基因 352 个，绘制韦恩图（图 2），并按照基因的 $\log_2$FC 值进行排序。将上调基因与表达差异倍数前 150 个下调基因导入 STRING 12.0 数据库，设置互作评分为 0.7，得到与氧化应激相关的 ALS 差异表达靶点间的 PPI，包含 195 个靶标蛋白及 227 条蛋白相互作用。运用 CytoNCA 插件对 PPI 网络进行拓扑学特征分析，中心属性参数选用度值、中介中心性和接近中心性评价网络节点的重要性。将靶点依据度中心性排序，靶点度中心性越高，颜色越深，节点直径越大。筛选排名前 10 位的靶点作为核心靶点，其余靶点环绕核心靶点按圆周排列（图 3）。核心靶点为肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）、白细胞介素－1β（interleukin－1β，IL－1β）、趋化因子白细胞介素－8（C－X－C motif chemokine 8，

CXCL8）、白细胞分化抗原 44（cluster of differentiation 44，CD44）、血管性血友病因子（von willebrand factor，VWF）、细胞间黏附分子－1（intercellular cell adhesion molecule－1，ICAM1）、粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony－stimulating factor，G－CSF/CSF3）、E－选择素（E－selectin，SELE）、趋化因子配体 20（C－C motif chemokine 20，CCL20），核心靶点的拓扑学特征见表 1。

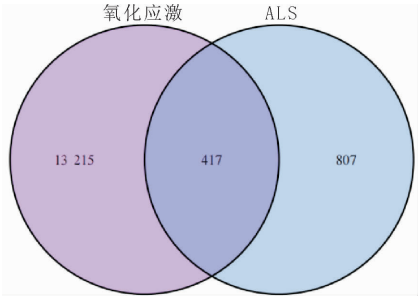


图 2　ALS 差异表达基因与氧化应激交集靶点韦恩图

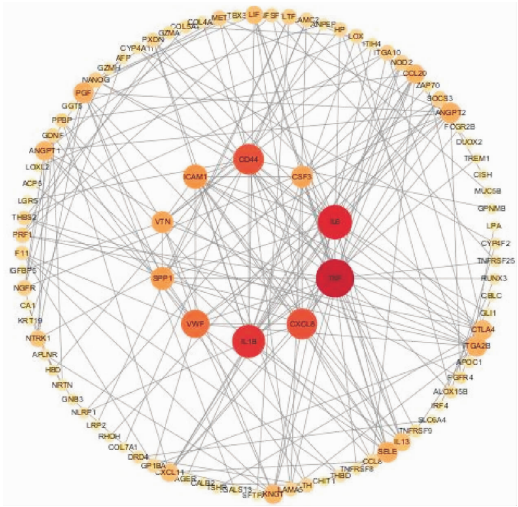


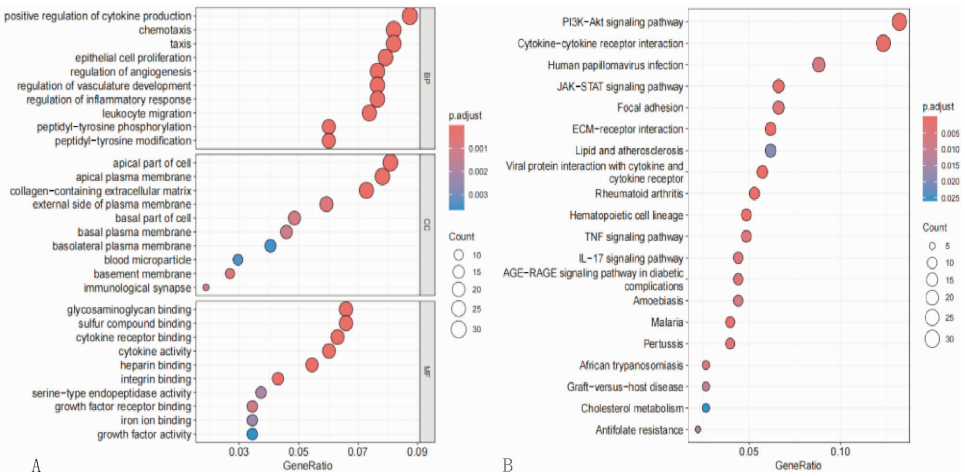
图 3　ALS 差异表达与氧化应激核心靶点展示

2.3　氧化应激与 ALS 共同靶点的 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析　将通过筛选得到的氧化应激与 ALS 差异表达的共同靶点进行 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析，并根据标准化 *P* 值从小到大分别绘制 BP、CC、MF 排名前 10 位的 GO 功能富集分析图（图 4）。ALS 在 BP 中与细胞因子正向调节、趋化作用、上皮细胞增殖、血管生成、炎症调节、酪氨酸磷酸化相关性较高；在 CC 中细胞顶端、细胞顶端质膜与细胞外基质聚类较为显著；在 MF 中物质结合占比较大，包括糖结合、硫化物结合、蛋白结合、肝素结合、整合素结合。

根据标准化 *P* 值从小到大排序绘制 KEGG 富集前 20 的气泡图（图 4）。在信号通路方面，富集程度排名前 5 位分别是磷脂酰肌醇 3－激酶（phosphoinositide－3 kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB，又称 AKT）（PI3K/AKT）、细胞因子与其特异性受体之间的相互作用（cytokine－cytokine receptor interaction）、人乳头状瘤病毒（human papillomavirus infection）、JAK/STAT 信号通路（JAK/STAT signaling pathway）、焦点黏附（focal adhesion）。

表 1　关键靶点拓扑学性质

排名	靶点	度值	中介中心性	接近中心性
1	TNF	23.0	624.711 10	0.666 666 70
2	IL－6	20.0	298.568 33	0.638 888 90
3	IL－1β	19.0	445.892 82	0.630 136 97
4	CXCL8	17.0	199.800 32	0.613 333 34
5	CD44	17.0	592.100 16	0.597 402 60
6	VWF	13.0	131.778 05	0.511 111 14
7	ICAM1	12.0	78.869 50	0.575 000 00
8	CSF3	10.0	12.092 95	0.522 727 25
9	SELE	9.0	56.983 55	0.547 619 04
10	CCL20	8.0	36.689 92	0.484 210 52



注：A：GO 功能富集分析；B：KEGG 通路富集分析。

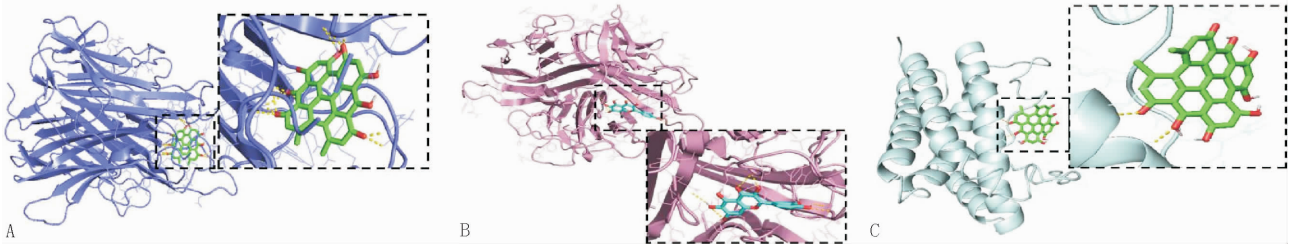
图 4　氧化应激与 ALS 共同靶点富集分析

2.4　天然药物成分筛选　将氧化应激与 ALS 的共同靶点按照基因的 log_2FC 值进行排序。将全部上调基因与 log_2FC 值前 150 个下调基因导入 CMap 数据库平台，以 raw cs <0，*FDR*≤0.05 为阈值，筛选出 7 个可能具有治疗作用的小分子化合物，分别是白屈菜红碱、去甲猪毛菜碱、槲皮万寿菊素、和厚朴酚、伞形酮、金丝桃素、罂粟碱；其中白屈菜红碱的负性连接评分最高。通过 TCMSP 数据库探寻天然活性成分所来源的中药，发现有多种天然药物含有这些核心成分。白屈菜和两面针中含有白屈菜红碱；附子中含有去甲猪毛菜碱；谷精草、红花、金沸草中含有槲皮万寿菊素；八角茴香、厚朴中含有和厚朴酚；艾叶、白芷、独活、蚕砂、常山、杜仲、高良姜等药材中含有伞形酮；垂盆草、地耳草、贯叶金丝桃、连翘中含有金丝桃素；白药子、西洋参、罂粟壳中含有罂粟碱（表 2）。

表 2　潜在的通过干预氧化应激治疗 ALS 的天然活性成分

MOL ID	活性成分	raw cs/分	*P* 值	来源中药	与 TNF 结合能/ kcal · mol^{-1}	与 IL－6 结合能/ kcal · mol^{-1}
MOL001478	白屈菜红碱	－0.444 8	<0.01	白屈菜、两面针	－7.2	－7.5
MOL002430	去甲猪毛菜碱	－0.434 4	<0.01	附子	－7.0	－5.9
MOL002721	槲皮万寿菊素	－0.404 0	<0.05	红花、谷精草、金沸草	－9.4	－5.9
MOL005955	和厚朴酚	－0.399 3	<0.05	厚朴、八角茴香	－7.4	－7.1
MOL002558	伞形酮	－0.389 3	<0.05	杜仲、艾叶、独活、高良姜、贯叶金丝桃、白芷、北刘寄奴、蚕砂、常山、地锦草	－6.6	－6.1
MOL002067	金丝桃素	－0.385 7	<0.05	贯叶金丝桃、连翘、垂盆草、地耳草	－11.9	－8.4
MOL006980	罂粟碱	－0.383 8	<0.05	西洋参、罂粟壳、白药子	－7.6	－6.4

2.5　核心靶点与药物小分子的分子对接　选择度中心性最高的两个靶点 TNF 与 IL－6，与天然药物分子进行分子对接验证。通过 UniProt 网站（https://www.uniprot.org/）筛选出适合的靶点蛋白 TNF（Entry：P01375）、IL－6（Entry：P05231），将 Entry 序列输入 PDB 数据库（https://www.rcsb.org/），下载靶点 TNF（PDB ID：2E7A）、IL－6（PDB ID：1IL－6）的 3D 蛋白结构，并保存为 pdb 格式。通过 PubChem 数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）下载白屈菜红碱、去甲猪毛菜碱、槲皮万寿菊素、和厚朴酚、伞形酮、金丝桃素、罂粟碱的 2D 化学结构，保存为 sdf 格式，通过 Chem3D 14.0.0.117 将其优化为 3D 结构，并保存为 mol2 格式，再利用 AutodockTools 1.5.7 转换为 pdbqt 格式文件。利用 Pymol 软件将靶点蛋白结构去除水分子、小分子配体、确定活性对接箱大小和去除杂质，再利用 AutodockTools 1.5.7 加氢、加电荷并保存为 pdbqt 格式文件。运用 Autodock vina 进行分子对接。一般认为，结合能 < －5.0 kcal · mol^{-1}（1 kcal = 4.2 kJ）时，说明化合物与靶点之间具有较强结合活性；当结合能 < －7.0 kcal · mol^{-1}时则表示两者之间有强烈结合活性[11]。分子对接结果显示，得到的天然活性成分与 TNF、IL－6 结合能均 < －5.0 kcal · mol^{-1}，提示两者之间具有较强活性（表 2）。结合活性最强的 3 个天然化合物与靶点蛋白结构对接见图 5。



注：A：金丝桃素与 TNF 分子对接示意图；B：槲皮万寿菊素与 TNF 分子对接示意图；C：金丝桃素与 IL－6 分子对接示意图。

图 5　天然化合物与靶点蛋白分子对接图

3　讨论

ALS 已被我国纳入《第一批罕见病目录》，其病因不明、缺乏早期确诊指标，故临床诊断时间相对漫长。患者患该病后逐渐失去生活自理能力，在身体及精神上都承受了极大的痛苦。现代医学治疗 ALS

主要以延缓疾病进展、延长患者生存为主。目前，临床治疗该病的药物有限，中医药治疗此病的报道中病例数较少，无公认的临床治疗规范，难以总结用药规律。故临床需要发现更多有潜力的天然药物为治疗提供思路。因 SOD1 突变在我国占比相对较高，本研究从氧化应激分析，利用生物信息学筛选治疗 ALS 的潜在天然药物分子。

本研究通过生物信息学分析，筛选出与 ALS 和氧化应激同时相关的靶点有 TNF、IL－6、IL－1β 等。同时 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析的结果显示，ALS 与氧化应激交集的靶点与炎症因子正向调节、趋化作用、细胞增殖相关。在 KEGG 通路富集结果中亦存在与神经炎症相关的信号通路（TNF 与 IL－17）。以上结果均说明，在 ALS 中氧化应激与神经炎症调节密不可分。在正常状态下，细胞的氧化还原水平与免疫微环境处于平衡状态。随着疾病进展，M2/Treg/Th2 介导的神经保护性途径下调，而 M1/Th1/Th17 介导的细胞毒性途径上调[12－16]，活化的免疫细胞释放 ROS 和促炎细胞因子（如 IL－6、TNF－α、IL－1β、IL－18 等），导致细胞内氧化应激。内源性 ROS 积累亦可激活下游的炎症通路。有研究在 ALS 模型小鼠中发现，病理蛋白进入线粒体后造成线粒体 ROS 积累与线粒体 DNA 释放，释放的线粒体 DNA 激活 cGAS/STING 通路，并导致下游的核因子－κB 与Ⅰ型干扰素通路激活，释放 TNF、IL－6 等炎症因子，引起疾病进展[17－18]。故抗氧化可能是治疗 ALS 的关键。

本研究通过 CMap 数据库筛选可能通过调节氧化应激治疗 ALS 的潜在天然药物。结果表明，白屈菜红碱（chelerythrine）、去甲猪毛菜碱（salsolinol）、槲皮万寿菊素（quercetagetin）、和厚朴酚（honokiol）、伞形酮（umbelliferone）、金丝桃素（hypericin）、罂粟碱（papaverine）可作为备选分子药物。白屈菜红碱具有良好的抗氧化、抗炎作用[19]。研究发现，白屈菜红碱可能参与 TDP－43 蛋白半胱氨酸的氧化调节，从而抑制 TDP－43 的自身作用，但是并不会降低内源性 TDP－43 的表达[20]。和厚朴酚通过 NRF2－ARE 途径增强谷胱甘肽合成、减轻细胞氧化应激、改善线粒体功能，延长 SOD1－G93A 转基因小鼠的寿命，并改善小鼠运动功能[21]。

去甲猪毛菜碱可抑制 H_2O_2 和多柔比星诱导的心肌细胞凋亡[22]。亦有研究发现，在部分帕金森病患者脑多巴胺能区，多巴胺能神经调节剂去甲猪毛菜碱含量不平衡，进而影响多巴胺能神经元[23]。槲皮万寿菊素可通过抑制 ROS 生成、缓解氧化应激损伤从而修复心肌细胞[24]。研究表明，除调节血糖和脂质代谢外，伞形酮还可抑制氧化应激、炎症和细胞凋亡，改善胰岛素抵抗、心肌肥大和组织纤维化[25]。金丝桃素是一种萘骈二蒽酮类化合物，有抗氧化作用[26]。研究表明，金丝桃素能够与胰岛淀粉样多肽（islet amyloid polypeptide，IAPP）和 Aβ42 结合并阻止其蓄积，有望成为治疗阿尔茨海默病和 2 型糖尿病共病的候选药物[27]。罂粟碱为罂粟中一种异喹啉型生物碱，可通过改变大鼠神经元功能、降低炎症和氧化应激水平等减轻孤独症谱系障碍模型大鼠相关症状[28]。

本研究通过生物信息学方法从氧化应激角度探讨 ALS 的发病机制，筛选可能干预 ALS 的天然药物，并通过分子对接验证关键靶点与天然药物分子的结合能力，最终综合药物负性连接评分与分子结合能结果，槲皮万寿菊素与金丝桃素可能潜力较大，但目前还未有相关研究验证其治疗 ALS 的作用。另外，此次筛选出的天然活性药物成分基本来源于补肾、温肾、清热、活血、祛湿、益气、疏肝类中药。目前，中医大多将 ALS 归为“痿证”范畴进行辨证论治。中医内科将“痿证”分为 5 种证型，分别是肺热津伤证、湿热浸淫证、脾胃虚弱证、肝肾虚损证、络脉瘀阻证。本研究结果基本对应痿证中医证候类型，也侧面说明氧化应激损伤可能存在于多种 ALS 中医证型中，未来将开展更多相关实验验证。

参考文献：

[1] 中华医学会神经病学分会肌萎缩侧索硬化协作组. 肌萎缩侧索硬化诊断和治疗中国专家共识 2022[J]. 中华神经科杂志，2022，55(6)：581－588.

[2] LONGINETTI E，FANG F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis：an update of recent literature[J]. Curr Opin Neurol，2019，32(5)：771－776.

[3] FELDMAN E L，GOUTMAN S A，PETRI S，et al. Amyotrophic lateral sclerosis[J]. Lancet，2022，400(10360)：1363－1380.

[4] GOUTMAN S A，SAVELIEFF M G，JANG D G，et al. The amyotrophic lateral sclerosis exposome：recent advances and future directions[J]. Nat Rev Neurol，2023，19(10)：617－634.

[5] CHEN L X，XU H F，WANG P S，et al. SOD1 mutation spectrum and natural history of ALS patients in a 15－year cohort in southeastern China[J]. Front Genet，2021，12：746060.

[6]LE GALL L, ANAKOR E, CONNOLLY O, et al. Molecular and cellular mechanisms affected in ALS[J]. J PersMed, 2020,10(1):101.

[7]OBRADOR E, SALWADOR - PALMER R, LO′PEZ - BLANCH R, et al. The link between oxidative stress, redox status, bioenergetics and mitochondria in the pathophysiology of ALS[J]. Int JMol Sci,2021,22:6352.

[8]BONO S, FELIGIONI M, CORBO M. Impaired antioxidant KEAP1eNRF2 system in amyotrophic lateral sclerosis:NRF2 activation as a potential therapeutic strategy[J]. Mol Neurodegener,2021,16(1):71.

[9]HEMERKOVA P, VALIS M. Role of oxidative stress in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: antioxidant metalloenzymes and therapeutic strategies[J]. Biomolecules,2021,11(3):437.

[10]SUBRAMANIAN A, NARAYAN R, CORSELLO S M, et al. A next generation connectivity map:L1000 platform and the first 1,000,000 profiles[J]. Cell,2017,171(6):1437 - 1452.

[11]龚卓之,曹增,姚梦茜,等. 从铁死亡探讨溃疡性结肠炎不同时期的发病机制及相关天然药物筛选[J]. 中草药,2023,54(7):2187 - 2196.

[12]CALMA A D, PAVEY N, MENON P, et al. Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: pathogenic insights and therapeutic implications[J]. Curr Opin Neurol,2024,37(5):585 - 592.

[13]CALAFATTI M, COCOZZA G, LIMATOLA C, et al. Microglial crosstalk with astrocytes and immune cells in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Front Immunol, 2023, 14:1223096.

[14]MIMIC S, ARU B, PEHLIVANOLU C, et al. Immunology of amyotrophic lateral sclerosis - role of the innate and adaptive immunity[J]. Front Neurosci,2023,17:1277399.

[15]ITOU T, FUJITA K, OKUZONO Y, et al. Th17 and effector CD8 T cells relate to disease progression in amyotrophic lateral sclerosis:a case control study[J]. J Neuroinflammation,2024,21(1):331.

[16]YANG T M, WEI Q Q, LI C Y, et al. Peripheral immunity involvement in the cognitive impairment of sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. Front Neurol, 2024, 15:1405275.

[17]YU C H, DAVIDSON S, HARAPAS C R, et al. TDP - 43 triggers mitochondrial DNA release via mPTP to activate cGAS/STING in ALS[J]. Cell,2020,183(3):636 - 649.

[18]DHAPOLA R, PAIDLEWAR M, KUMARI S, et al. cGAS - STING and neurodegenerative diseases: a molecular crosstalk and therapeutic perspective[J]. Int Immunopharmacol,2025,159:114902.

[19]周佳,邱智东,王雨辰,等. 白屈菜红碱的研究进展[J]. 人参研究,2022,34(6):46 - 49.

[20]OBERSTADT M, STIELER J, SIMPONG D L, et al. TDP - 43 self - interaction is modulated by redox - active compounds Auranofin, Chelerythrine and Riluzole[J]. Sci Rep,2018,8(1):2248.

[21]ZHOU Y J, TANG J S, LAN J Q, et al. Honokiol alleviated neurodegeneration by reducing oxidative stress and improving mitochondrial function in mutant SOD1 cellular and mouse models of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Acta Pharm Sin B,2023,13(2):577 - 597.

[22]胡枝敏. 去甲猪毛菜碱对心肌细胞凋亡的保护作用及机制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2020.

[23]TAUBERT D, GRIMBERG G, STENZEL W, et al. Identification of the endogenous key substrates of the human organic cation transporter OCT2 and their implication in function of dopaminergic neurons[J]. PLoS One, 2007, 2(4):e385.

[24]MUSTAFA T, KHAN I, IQBAL H, et al. Rutin and quercetagetin enhance the regeneration potential of young and aging bone marrow - derived mesenchymal stem cells in the rat infarcted myocardium[J]. Mol Cell Biochem,2023,478(8):1759 - 1770.

[25]LIN Z, CHENG X, ZHENG H. Umbelliferon:a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics[J]. Inflammopharmacology,2023,31(4):1731 - 1750.

[26]亢孟思. 金丝桃素对丙戊酸诱导的小鼠孤独症样行为的改善作用及其分子机制[D]. 西安:陕西师范大学,2021.

[27]YUAN X, YAN F, GAO L H, et al. Hypericin as a potential drug for treating Alzheimer′s disease and type 2 diabetes with a view to drug repositioning[J]. CNS Neurosci Ther, 2023,29(11):3307 - 3321.

[28]LUHACH K, KULKARNI G T, SINGH V P, et al. Effect of papaverine on developmental hyperserotonemia induced autism spectrum disorder related behavioural phenotypes by altering markers of neuronal function, inflammation, and oxidative stress in rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2021,48(4):614 - 625.

收稿日期:2025 - 04 - 17

作者简介:陶紫晶(1997 -),女,宁夏银川人,博士研究生,研究方向:中西医结合治疗神经退行性疾病。

通信作者:田金洲,中国工程院院士,博士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗神经退行性疾病。E - mail:jztian@hotmail.com

编辑:秦小川