·创新思维与技术前沿·

基于生物信息学和机器学习分析创伤性脑损伤中脑膜淋巴管调控神经炎症的关键基因及靶向治疗中药预测*

陈俊龙[1]，李中浩[1]，郑天乐[1]，朱书奇[1]，张帆[1]，王苏妹[1]，郑香春[1]，李淑芳[1]，刘佳霖[1,2]✉

1. 北京中医药大学东方医院，北京 100078；2. 北京中医药大学孙思邈医院，陕西 铜川 727000

摘要：目的：探析创伤性脑损伤（traumatic brain injury，TBI）中脑膜淋巴管（meningeal lymphatic vessels，mLVs）调控神经炎症的关键靶点及潜在治疗中药。方法：通过 GeneCards、GEO 数据库筛选 mLVs 调控 TBI 炎症相关靶点，并进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能、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。运用支持向量机递归特征消除、极端梯度提升、布尔塔等 3 种机器学习算法进一步筛选核心靶点并进行诊断效能评估；同时，基于 RNA 转录本相对亚群估算的细胞类型识别算法进行免疫细胞浸润及相关性分析；最后，通过 Coremine Medical 数据库预测潜在治疗中药并统计其性味归经及功效特征。结果：共筛选出 32 个相关靶点，并鉴定出 CPLX1、CXCL6、ERG、HTRA1、RPGRIP1、KRT7 等 6 个核心靶点；GO/KEGG 分析显示，相关靶点主要富集于白细胞介导的免疫反应、T 细胞活化、磷脂酰肌醇 3－激酶/蛋白激酶 B 通路等功能和通路；免疫细胞浸润分析显示，TBI 组与正常组在多种免疫细胞浸润水平上存在显著差异（$P<0.05$），核心靶点与调节性 T 细胞、活化自然杀伤细胞等具有显著相关性；共预测出水蛭、白术等 14 味潜在靶向治疗中药，药性以温、寒为主，药味多偏苦、甘、辛，归经多属肝、脾、胃经，功效集中于清热、补虚、活血等方面。结论：本研究揭示了 mLVs 调控 TBI 神经炎症的关键靶点及多维调控机制，预测的潜在治疗中药与 TBI“虚滞互损”的核心病机高度契合，为中医药靶向 mLVs 干预 TBI 炎症提供了新视角和科学依据。

关键词：创伤性脑损伤；脑膜淋巴管；神经炎症；中药预测；生物信息学；机器学习
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.09.281
中图分类号：R274.742　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)09－1874－08

Analysis of Key Genes in Meningeal Lymphatic Regulation of Neuroinflammation in Traumatic Brain Injury and Prediction of Targeted Chinese Herbal Medicines Based on Bioinformatics and Machine Learning

CHEN Junlong[1]，LI Zhonghao[1]，ZHENG Tianle[1]，ZHU Shuqi[1]，ZHANG Fan[1]，
WANG Sumei[1]，ZHENG Xiangchun[1]，LI Shufang[1]，LIU Jialin[1,2]

1. Dongfang Hospital，Beijing University of Chinese Medicine，Beijing China 100078；2. Sun Simiao Hospital，
Beijing University of Chinese Medicine，Tongchuan Shanxi China 727000

Abstract：Objective：To explore the key targets of meningeal lymphatic vessels（mLVs）in regulating neuroinflammation in traumatic brain injury（TBI）and potential Chinese herbal treatments. Methods：Using GeneCards and integrated gene expression databases，mLVs－related TBI inflammation targets were screened，followed by Gene Ontology（GO）and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

*基金项目：中央高水平中医医院临床科研业务费资助项目（GSPQN2025－38）；国家自然科学基金项目（82574813）；全国第七批老中医学术继承工作项目｛国中医药办人教发〔2021〕272 号｝

作者简介：陈俊龙（1999－），男，广西玉林人，博士研究生，研究方向：中西医结合防治脑病。
✉通信作者：刘佳霖，医学博士，主任医师，博士研究生导师，研究方向：中西医结合防治脑病。E－mail：jordan181@163.com

(KEGG) pathway enrichment analyses. Three machine learning algorithms, namely, support vector machine recursive feature elimination, extreme gradient boosting and Boruta, were used to further identify core targets and assess their diagnostic performance; meanwhile, immune cell infiltration and correlation analyses were performed based on cell type identification algorithms estimated from RNA transcript relative fractions. Finally, potential therapeutic Chinese herbal medicines were predicted via the Coremine Medical database, and their properties, meridian tropism, and efficacy characteristics were summarized. Results: A total of 32 relevant targets were screened, and six core targets including CPLX1, CXCL6, ERG, HTRA1, RPGRIP1, and KRT7 were identified. GO/KEGG analysis showed that the related targets were mainly enriched in functions and pathways such as leukocyte - mediated immune response, T cell activation, and the PI3K/AKT signaling pathway. Immune cell infiltration analysis revealed significant differences ($P<0.05$) in various immune cell infiltration levels between the TBI group and the normal group, and the core targets were significantly correlated with regulatory T cells, activated natural killer cells, and others. A total of 14 potential traditional Chinese medicines targeting TBI, including Shuizhi (Leech) and Baizhu (Atractylodes), were predicted. These medicines are mostly warm or cold in nature, with bitter, sweet, or pungent in flavor, mainly affecting the Liver, Spleen, and Stomach meridians, with functions focused on clearing Heat, tonifying deficiency, and promoting blood circulation. Conclusion: This study revealed the key targets and multi - dimensional regulatory mechanisms of mLVs in modulating neuroinflammation in TBI. The predicted potential TCM treatments align well with the core pathogenesis of "mutual damage between deficiency and stagnation" in TBI, providing new perspectives and scientific evidence for TCM - targeted mLVs intervention in TBI inflammation.

Key words: traumatic brain injury; meningeal lymphatic vessels; neuroinflammation; TCM prediction; bioinformatics; machine learning

创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)作为全球致死、致残的主要外伤性疾病之一,其发病率逐年上升[1]。研究表明,神经炎症反应是 TBI 继发性损伤和长期神经功能障碍的关键驱动因素,如何有效抑制脑内炎症、改善 TBI 预后一直是神经领域研究的热点与难点[2]。随着对中枢神经系统研究的深入,脑膜淋巴管(meningeal lymphatic vessels, mLVs)的发现颠覆了既往"中枢豁免"的传统认知,为 TBI 炎症调控提供了新的思路。研究证实,mLVs 在促进脑内废物清除、改善神经炎症等方面具有重要作用,可调控 mLVs 的生成,或成为 TBI 防治的新策略[3]。

近年来,中医药以其多成分、多靶点、整体调节等优势在改善 TBI 炎症方面表现出一定潜力,但现有研究多聚焦于传统通路或靶点,针对 mLVs 靶向调控神经炎症的研究尚少,相关靶点发掘不足,相应的潜在治疗中药更是缺乏系统筛选和梳理[4]。鉴于此,本研究拟通过整合生物信息学与机器学习算法,系统筛选 mLVs 调控 TBI 神经炎症的核心靶点,并通过逆向网络药理学对相关潜在治疗中药进行预测分析,以期为中医药防治 TBI 提供新的视角和科学依据。

1　资料与方法

1.1　mLVs 调控 TBI 神经炎症相关靶点收集　通过 GeneCards(https://www.genecards.org)数据库收集"神经炎症"与"mLVs 生成"相关靶点,检索词分别为"Neuroinflammation""Neuroinflammatory Disorder""Neuroinflammations""Neuroinflammatory Disease""Neuroinflammatory Disorders"和"Meningeal Lymphatic Vessels""Lymphangiogenesis""Lymphatic Neovascularization""Lymphvasculogenesis""Lymphatic Vessel Remodeling",以 Relevance score ≥ 中位数作为靶点筛选标准[5]。同时,在基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo)中以"Traumatic Brain Injury"为检索词筛选人类基因芯片,纳入标准为:(1)含正常对照;(2)阵列或高通量测序,最终选用 GSE223245 芯片(包含 12 个 TBI 患者和 4 个正常人)。使用 R 4.3.0 软件的"limma"包进行差异分析,以 $P<0.05$ 且 $|\log_2 FC|>1$ 为筛选标准[6]。对上述收集的靶点进行去重取交集,最终确定 mLVs 调控相关靶点。检索日期为建库至 2025 年 5 月 1 日。

1.2　相关靶点富集分析　利用 R 中 clusterProfiler、org.Hs.eg.db 等包对 mLVs 调控相关靶点进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能、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,并通过查阅文献对排名前 5 位的 GO 条目和排名前 3 位的 KEGG 通路进行可视化展示。

1.3　机器学习筛选核心靶点　机器学习凭借其强大的模式识别能力,能够有效揭示复杂数据间的潜在关联与结构特征。为进一步发掘 mLVs 调控相关核心靶点,使用 caret 等 R 包构建支持向量机递归特征消除、极端梯度提升及布尔塔 3 种机器学习算法对上述相关靶点进一步筛选,并将各算法得到的特征靶点取交集作为 mLVs 调控相关核心靶点。

同时,利用 pROC 包绘制受试者工作特征(re-

ceiver operating characteristic，ROC）曲线，通过曲线下面积（area under curve，AUC）对核心靶点的诊断效能进行量化评估，若 AUC 值 >0.9 表明该靶点具有较高诊断效能[7]。

1.4　免疫细胞浸润分析　采用基于 RNA 转录本相对亚群估算的细胞类型识别算法对 GSE223245 芯片数据进行免疫细胞比例估算，并通过 Hmisc 包分析核心靶点与免疫细胞的相关性，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5　潜在治疗中药预测分析　通过 Coremine Medical 数据库（https://www.coremine.com）检索 mLVs 调控相关核心靶点对应中药，筛选 $P<0.05$ 的中药作为潜在治疗中药[8]。随后，通过 Cytoscape v3.9.0 软件构建“疾病－靶点－中药”网络。

1.6　潜在治疗中药性味归经及功效分析　将筛选后的潜在治疗中药与 2020 版《中华人民共和国药典》《中药大辞典》及中国医药信息查询平台（https://www.dayi.org.cn）等权威典籍或数据库进行匹配比对，对异名或非规范的中药名称进行标准化处理，如“菊花叶”统一为“菊花”，“马蹄大黄”统一为“大黄”。在此基础上，提取并统计各药材的性味归经及功效类别信息，并进行可视化展示。

2　结果

2.1　mLVs 调控 TBI 神经炎症相关靶点收集结果　通过 GeneCards 数据库筛选分别获得 4 369 个 mLVs 生成相关靶点和 6 798 个神经炎症调控相关靶点，GSE223245 芯片分析则鉴定出 252 个 TBI 相关靶点，三者去重取交集后最终确定 32 个与 mLVs 调控 TBI 神经炎症相关靶点，见图 1。

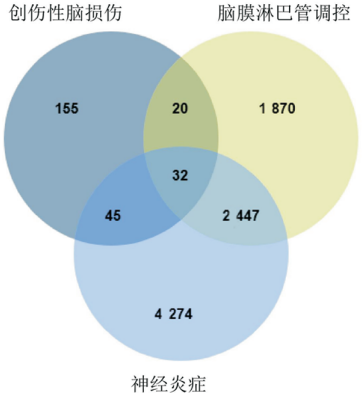
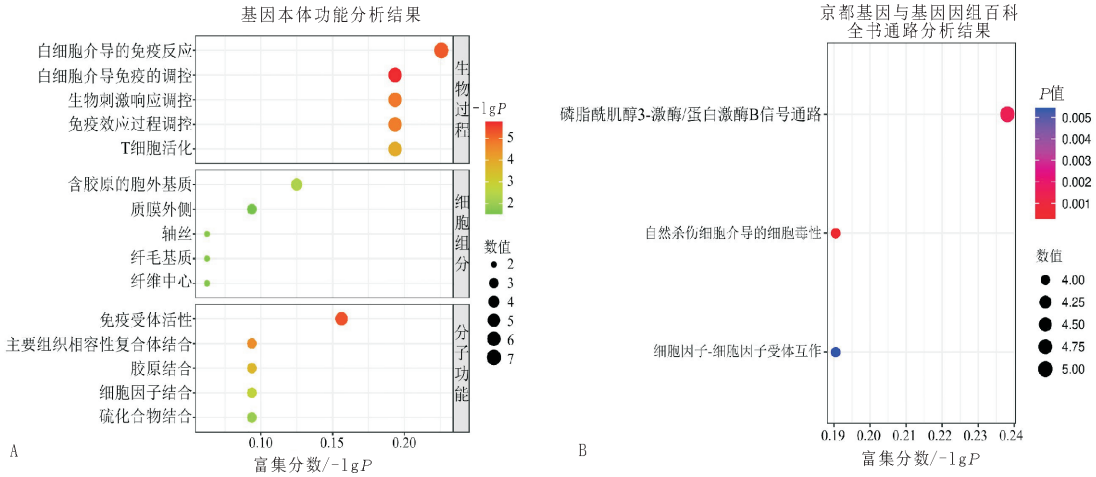


图 1　mLVs 调控 TBI 神经炎症相关靶点的韦恩图

2.2　相关靶点 GO 功能和 KEGG 通路富集分析结果　GO 功能分析表明，mLVs 调控相关靶点主要参与白细胞介导的免疫反应、生物刺激响应、免疫效应调控及 T 细胞活化等生物过程，其细胞组分主要涉及含胶原的细胞外基质、质膜外侧、纤毛轴丝及基质等，并具有免疫受体活性、主要组织相容性复合体结合及胶原结合等功能。KEGG 通路分析显示，其在磷脂酰肌醇 3－激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol 3－kinase/protein kinase B，PI3K/AKT）信号通路中高度富集，并与自然杀伤细胞介导的细胞毒性及细胞因子－细胞因子受体互作等通路相关，见图 2。



注：A：mLVs 调控 TBI 神经炎症相关靶点的 GO 功能分析图；B：mLVs 调控 TBI 神经炎症相关靶点的 KEGG 通路分析图。

图 2　相关靶点 GO 和 KEGG 富集分析图

2.3　mLVs 调控 TBI 神经炎症核心靶点筛选结果　支持向量机递归特征消除、极端梯度提升及布尔塔筛选后分别获得 14、8 和 12 个特征靶点，经去重取交后共获得 CPLX1、CXCL6、ERG、HTRA1、RPGRIP1 和 KRT7 等 6 个核心靶点，其中 CPLX1、CXCL6、RPGRIP1 呈下调状态，ERG、HTRA1、KRT7 呈上调趋势，见图 3、图 4A。进一步绘制 ROC 曲线对核心靶点的诊断效能进行评估，结果显示，所有靶点

的 AUC 值均 >0.9，表明上述靶点均具有较好的诊断效能，见图 4B。

2.4　免疫细胞浸润分析结果

2.4.1　组间免疫细胞浸润分析结果　TBI 组与正常组在多种免疫细胞浸润水平上存在显著差异。与正常组比较，TBI 组的静息树突状细胞、嗜酸性粒细胞、活化自然杀伤细胞、静息自然杀伤细胞、辅助性滤泡 T 细胞和调节性 T 细胞的浸润水平显著降低；相反，M0 型巨噬细胞、M2 型巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞、静息记忆 $CD4^+$ T 细胞及 $CD8^+$ T 细胞在 TBI 组中的浸润水平则呈升高趋势；两组间记忆 B 细胞、M1 型巨噬细胞、活化肥大细胞、静息肥大细胞、浆细胞、初始 $CD4^+$ T 细胞比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见图 5。

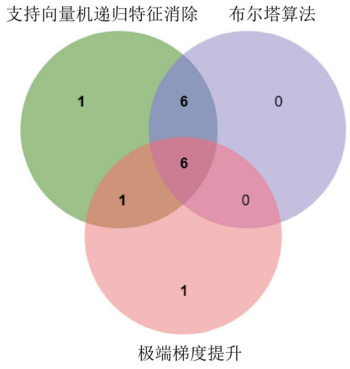
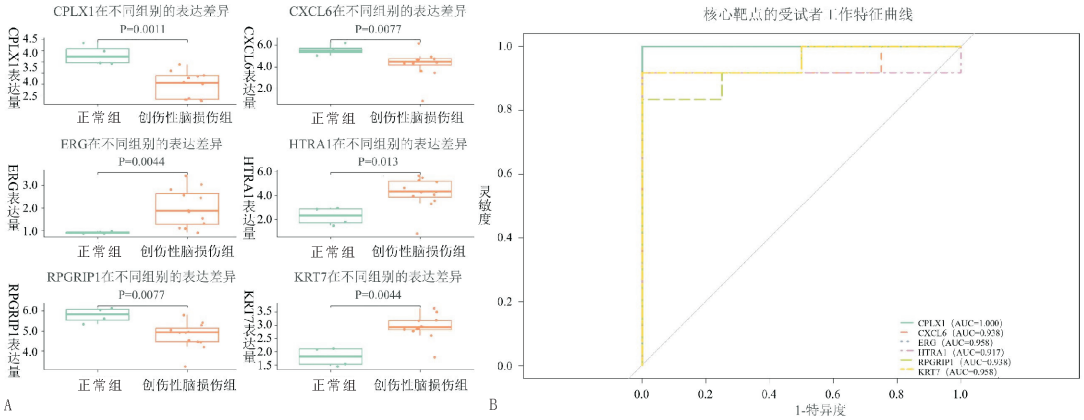


图 3　mLVs 调控 TBI 神经炎症核心靶点的韦恩图



注：A：mLVs 调控 TBI 神经炎症核心靶点的组间表达差异箱型图；B：mLVs 调控 TBI 神经炎症核心靶点的 ROC 曲线。

图 4　mLVs 调控 TBI 神经炎症核心靶点组间差异及诊断效能评估

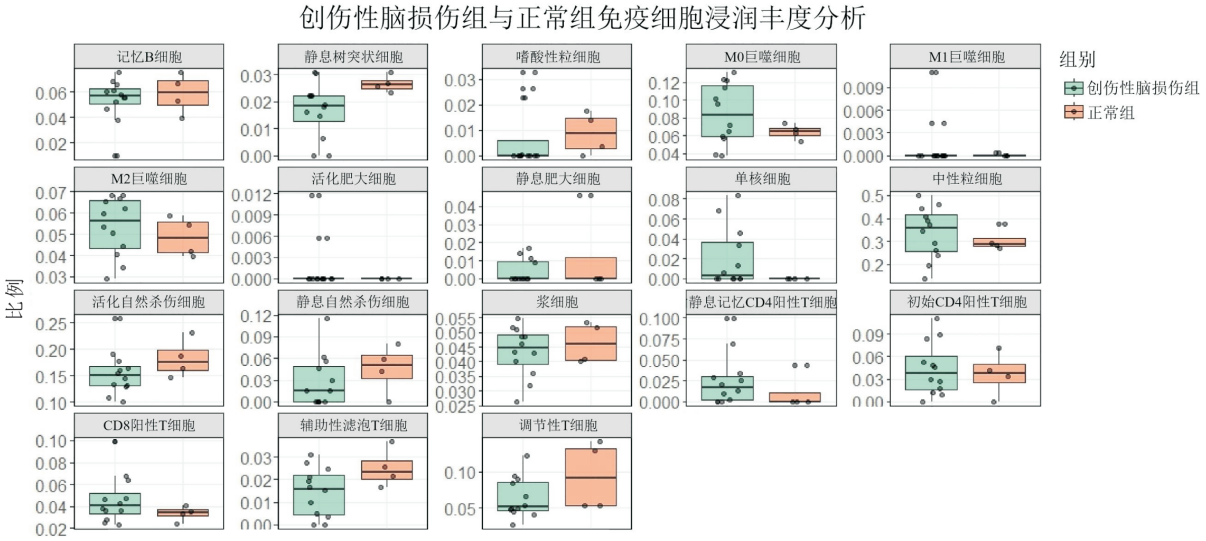


图 5　TBI 组与正常组免疫细胞浸润丰度分析

2.4.2　核心靶点与免疫细胞相关性分析结果　进一步分析核心靶点与免疫细胞的相关性，结果见图 6。研究发现，CPLX1 与调节性 T 细胞和活化自然杀伤细胞有正相关关系，而与 M0 型巨噬细胞有负相关关系；CXCL6 与辅助性滤泡 T 细胞有正相关关系，而与单核细胞有负相关关系；ERG 与 M0 型巨噬细胞有正相关关系；HTRA1 与活化自然杀伤细胞、静息树突状细胞及嗜酸性粒细胞有负相关关系，而与中性粒细胞有正相关关系；RPGRIP1 则与活化自然杀伤细胞和静息树突状细胞有正相关关系。



注：$***P<0.001$，$**P<0.01$，$*P<0.05$。

图 6　mLVs 调控 TBI 神经炎症核心靶点与免疫细胞的相关性分析

2.5　潜在治疗中药预测分析结果　经 Coremine Medical 数据库检索及名称标准化处理后，最终确定水蛭、白术等 14 味潜在靶向 mLVs 改善 TBI 炎症的治疗中药，见图 7。

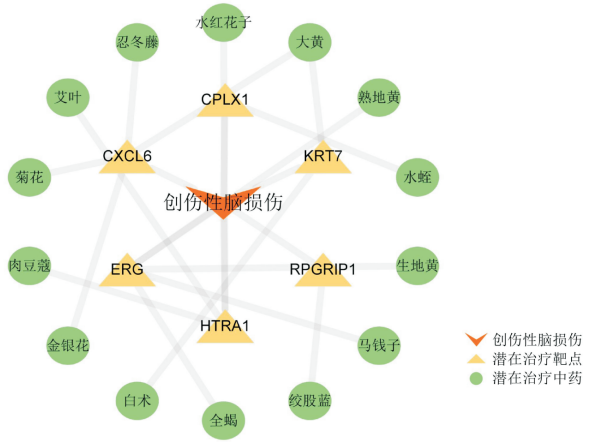
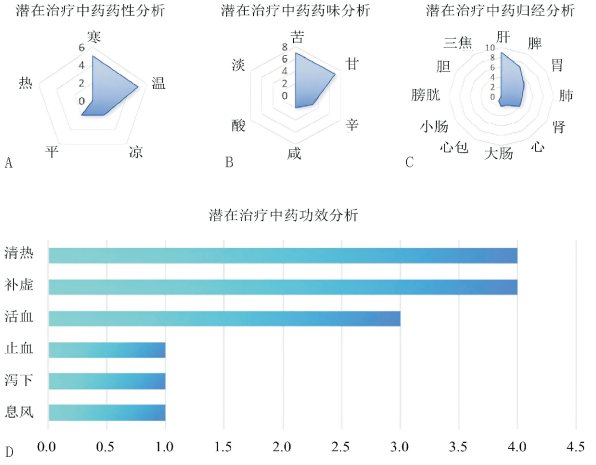


图 7　“TBI－靶点－潜在治疗中药”网络图

2.6　潜在治疗中药性味归经及功效分析结果　14 味潜在治疗中药药性以寒、温为主，药味多偏苦、甘、辛，归经多属肝、脾、胃经，功效多集中于清热、补虚、活血等方面，见图 8。



注：A：药性分析；B：药味分析；C：归经分析；D：功效分析。

图 8　潜在治疗中药性味归经及功效分析图

3　讨论

TBI 病机复杂，神经炎症反应被认为是其主要的病理学特征。尽管 mLVs 的发现为 TBI 炎症干预提供了新的思路，但相关调控靶点仍有待发掘，如何靶向调控 mLVs 生成仍是现阶段研究的难点。此外，中医药虽在改善 TBI 神经炎症方面表现出一定的疗效与优势，但具体作用机制亦有待进一步研究。本研究通过整合生物信息学及机器学习，鉴定出 32 个与 mLVs 调控 TBI 神经炎症相关靶点及 6 个核心靶点，揭示了 TBI 分子机制及免疫炎症调控特征，并筛选出 14 味潜在治疗中药，为中医药靶向 mLVs 改善 TBI 神经炎症提供了关键证据。

GO 功能富集分析显示，相关靶点主要富集于白细胞介导的免疫反应、T 细胞活化等免疫相关生物学过程，提示 mLVs 可能通过调节免疫微环境影响 TBI 神经炎症进程。同时，这些靶点还显著富集于胞外基质及质膜外侧，涉及纤毛轴丝及基质等结构，提示 mLVs 功能或与免疫细胞迁移、细胞间黏附及微环境交互等相关。研究证实，这些基础结构的改变可影响免疫细胞的活化和浸润，进而加剧 TBI 的炎症损伤[9]。此外，免疫受体活性及主要组织相容性复合体结合等分子功能的显著富集，进一步揭示免疫细胞，尤其是 T 细胞及其亚群，在 mLVs 生成及神经炎症调控中的关键作用，与“淋巴管－免疫轴”假说相呼应[10]。mLVs 调控的相关靶点还显著富集于 PI3K/AKT 通路，而 PI3K/AKT 通路不仅是调控免疫应答、调节炎症反应的核心信轴，更是介导淋巴管形成的关键通路[11]。该通路的显著富集提示 PI3K/AKT 介导的调控机制可能发生异常，靶向调控该通路或成为防治 TBI 的重要策略。此外，上述靶点还与自然杀伤细胞介导的细胞毒性及细胞因子－细胞因子受体互作通路相关，进一步印证 mLVs 在神经免疫炎症网络中多层次、多维度的调控作用。

机器学习结果表明，CPLX1、CXCL6、ERG、HTRA1、RPGRIP1 和 KRT7 为 mLVs 改善 TBI 神经炎症的核心靶点。CPLX1 作为突触间信号传递的关键调控因子，其表达下调或可削弱神经元对 mLVs 及其周围免疫微环境的调控，进而加剧神经损伤[12]。CXCL6 是一种趋化因子，能够募集和迁移免疫细胞，其表达下调可能导致 mLVs 对保护性免疫细胞的募集减少，从而影响炎症介质的清除[13]。ERG 属于 ETS 转录因子家族成员，参与淋巴管的生

成与调控，其表达上调可提高淋巴内皮细胞结构的完整性与修复能力，促进淋巴引流[14]。HTRA1 作为丝氨酸蛋白酶，可能通过降解细胞外基质重塑 mLVs 周围微环境，促进其再生和引流，同时还可通过调节炎症相关信号通路直接抑制神经炎症反应[15]。而 RPGRIP1 作为纤毛相关蛋白，其表达下调可能导致纤毛功能障碍，进而干扰 mLVs 相关细胞对炎症信号的感知和应答能力[16]。此外，KRT7 主要参与细胞骨架的维持和应激保护，其表达上调也可能为处于应激状态的 mLVs 相关细胞提供了必要的结构支持与保护[17]。

本研究进一步揭示了 TBI 炎症中的免疫稳态失衡现象及核心靶点与免疫细胞亚群之间的复杂关联，而 mLVs 作为转输免疫细胞和抗原提呈的重要通道，其功能受损或进一步加剧这一病理进程。本研究显示，CXCL6 表达与辅助性滤泡 T 细胞有正相关关系，其下调或导致辅助性滤泡 T 细胞介导的体液免疫受抑制，继而影响 TBI 炎症环境中的抗体清除效能。同时，CXCL6 还与单核细胞有负相关关系，其下调促进单核细胞的活化与招募，导致局部炎症反应加剧，甚至造成二次损伤。CPLX1 与调节性 T 细胞和活化自然杀伤细胞有正相关关系，表明 CPLX1 可能在维持免疫抑制和先天免疫平衡中发挥重要作用。研究表明，调节性 T 细胞可通过分泌白细胞介素 -10 等抗炎性细胞因子限制过度炎症反应，其功能或数量的下降可能削弱对促炎免疫细胞的抑制，导致炎症失控[18]。而活化自然杀伤细胞作为先天免疫的重要组成部分，既可通过直接细胞毒性作用清除受损细胞，也可通过分泌干扰素 -γ 等因子调节炎症微环境。CPLX1 的下调可能间接影响自然杀伤细胞的活化状态，进而干扰炎症的动态平衡[19]。此外，CPLX1 的下调及 ERG 上调并伴随 M0 型巨噬细胞比例的增加，提示巨噬细胞可能向促炎表型极化，从而进一步加剧 TBI 炎症。HTRA1 的表达上调与活化自然杀伤细胞及静息树突状细胞有负相关关系，并与中性粒细胞有正相关关系，提示其在免疫调控中可能扮演双重角色。一方面，HTRA1 上调可能抑制自然杀伤细胞和树突状细胞的免疫监视功能，削弱其对炎症的早期控制；另一方面，其还可促进中性粒细胞的活化与浸润，加剧炎症损伤，与 Braun 等[20]研究发现相似。HTRA1 还与嗜酸性粒细胞有负相关关系，提示其可通过抑制嗜酸性粒细胞的抗炎和组织修复功能，进一步加剧炎症失衡。与 HTRA1 相似，RPGRIP1 的下调亦表现出对活化自然杀伤细胞及静息树突状细胞的抑制效应，这表明两者之间可能存在协同作用。研究还发现，TBI 组中 M2 型巨噬细胞、静息记忆 $CD4^+$ T 细胞及 $CD8^+$ T 细胞浸润水平上升，而静息自然杀伤细胞浸润水平下降，这一现象进一步凸显了 TBI 后免疫重塑的复杂性，表明免疫系统在炎症清除与组织修复之间寻求平衡的同时，也表现出先天性与获得性免疫的协同失调，而这种失调可能是 mLVs 功能受损后免疫清除障碍导致的直接后果[21]。

TBI 属于中医“脑络伤”“急性虚证”等范畴，核心病机以虚为本，以滞为标，具有虚滞互损的病理特点。其中，虚以脑气骤虚为本，日久可累及元阳，而滞则以痰热瘀毒多见。本研究预测结果显示，mLVs 调控相关中药药性以温、寒为主，进一步佐证其病机是寒热交互、虚实并见，或在不同阶段、不同个体间呈现不同的偏性状态，提示治疗时须综合分析、辨证施治，兼顾清热与温补、扶正与祛实间的平衡。药味以苦、甘、辛并重。中医认为，苦味药多具有清热泻火、凉血解毒之功。现代药理亦证实，苦味药具有抗炎、免疫调节等作用，与 TBI 炎症激活、免疫紊乱的病理特点相契合[22]。同时，甘能补、能和、能缓，具有补益和中、缓急止痛之功，尤适用于 TBI 后“脑气筋失用”所致肢体不利、头晕头痛等症的治疗，亦与《医林改错》中“脑气虚”的辨治用药理念相合[23]。而甘能助阳，与辛药搭配，更有辛甘化阳之效，与 TBI 以虚为本，久及元阳的核心病机相切合。此外，辛能行、能散、能通，又与 TBI 气血逆乱、痰瘀毒聚的病理特点相符。归经多集中于肝、脾、胃三经。TBI 后蓄血积于脑，当责之于肝，即李东垣所言“败血必归于肝”。肝气通于脑，主藏血而生精，畅气机而行滞。若肝木失于条达则气血失和，浊邪内积，神机不运，故治疗宜从肝辨治。而脾胃既为滋养元气之源，又为精气升降之枢，对脑髓的充养具有重要作用。TBI 后脑气耗散，元气骤虚，故治疗又当固护脾胃、补虚培元。预测中药功效主要聚焦于清热、补虚、活血三大方面，恰恰是对 TBI“因虚致瘀”“因瘀化热”“热毒伤正”复杂病机的应证体现。现代药理学证实，金银花等清热类中药能够有效调节炎症递质水平、减轻神经炎症级联反应，此效应可通过改善 mLVs 的炎症负荷，进而促进其引流功能恢复而实现[24-25]。而白术等补虚药能够提高 TBI 炎症耐受性及应激功能，可促进 mLVs 的修复与再生，间接改

善神经元损伤[26-27]。此外，活血药如水蛭等则具有抗炎、抗免疫等多种药理活性，能够促进局部微循环及淋巴引流，进而有效缓解神经炎症反应[28]。

然而，本研究尚存在以下局限性：(1) 所选的 GEO 样本量较少，可能无法完全反映 TBI 特征，存在混杂偏倚风险；(2) 数据库依赖性强，部分药理数据尚不完善，可能遗漏潜在的治疗靶点及中药；(3) 研究缺乏实验验证，结论推广须谨慎。

综上，本研究通过整合生物信息学及机器学习，揭示了 mLVs 在 TBI 炎症调控网络中的分子特征及潜在机制，特别是免疫稳态失衡在驱动 TBI 炎症中的关键作用，为理解免疫炎症调控网络提供了新的视角。同时，基于逆向网络药理学方法，预测出 14 味靶向干预中药，突显了中医药在平调寒热虚实、改善炎症损伤等方面的独特优势。研究表明，TBI 炎症反应并非单一的线性因果关系，而是多维度、多层次的网络失调，治疗不应局限于单一靶点或通路，而应遵循中医整体观念，动态把握“虚滞互损”的病理本质，以炎症调控为核心，探索多靶点协同干预的综合策略。

参考文献：

[1] Maas A I R, Menon D K, Manley G T, et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research [J]. Lancet Neurol, 2022, 21 (11): 1004 – 1060.

[2] Doganyigit Z, Erbakan K, Akyuz E, et al. The role of neuroinflammatory mediators in the pathogenesis of traumatic brain injury: a narrative review [J]. ACS Chem Neurosci, 2022, 13 (13): 1835 – 1848.

[3] Mokbel A Y, Burns M P, Main B S. The contribution of the meningeal immune interface to neuroinflammation in traumatic brain injury [J]. J Neuroinflammation, 2024, 21 (1): 135.

[4] Wei C Z, Wang J B, Yu J T, et al. Therapy of traumatic brain injury by modern agents and traditional Chinese medicine [J]. Chin Med, 2023, 18 (1): 25.

[5] 龙秀鹏，陶顺，阳绅，等. 槲皮素通过抑制 MAPK 信号通路改善心力衰竭 [J]. 南方医科大学学报，2025，45 (1)：187 – 196.

[6] 董梦雅，尤红俊，苟琪玲，等. 基于数据挖掘技术探索心房颤动免疫相关关键基因 [J]. 实用心脑肺血管病杂志，2025，33 (3)：80 – 85.

[7] 袁姗，杨和运，朱忆萍，等. cTCD、cTEE 对中老年卵圆孔未闭右向左分流的诊断价值及与偏头痛的相关性 [J]. 中国老年学杂志，2025，45 (10)：2315 – 2318.

[8] 卜尔凡，张钏海，于臻祎，等. 基于生物信息学方法探讨肠道菌群干预类风湿关节炎的机制及药物预测 [J]. 中国免疫学杂志，2025，41 (3)：522 – 528.

[9] Das M, Mohapatra S, Mohapatra S S. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury [J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 236.

[10] Hsu M, Laaker C, Madrid A, et al. Neuroinflammation creates an immune regulatory niche at the meningeal lymphatic vasculature near the cribriform plate [J]. Nat Immunol, 2022, 23 (4): 581 – 593.

[11] Suzuki J, Shimizu Y, Hayashi T, et al. Hydrogen sulfide attenuates lymphedema via the induction of lymphangiogenesis through a PI3K/Akt – dependent mechanism [J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11 (21): e026889.

[12] Hao T R, Feng N, Gong F, et al. Complexin – 1 regulated assembly of single neuronal SNARE complex revealed by single – molecule optical tweezers [J]. Commun Biol, 2023, 6 (1): 155.

[13] Karpus W J. Chemokine regulation of inflammatory – mediated nervous system diseases [J]. J Neurovirol, 1999, 5 (1): 1 – 2.

[14] Yang M J, Kang S, Hong S P, et al. Cooperative ETS transcription factors are required for lymphatic endothelial cell integrity and resilience [J]. J Clin Invest, 2026, 136 (5): e196119.

[15] Haffner C. The emerging role of the HTRA1 protease in brain microvascular disease [J]. Front Dement, 2023, 2: 1146055.

[16] Loi T H, Cheng A, Kim H J, et al. Connecting cilium, stress response, and proteostasis abnormalities inform variant and therapy assessment in RPGRIP1 retinal organoids [J]. Stem Cell Rep, 2025, 20 (12): 102717.

[17] Kirfel J, Magin T M, Reichelt J. Keratins: a structural scaffold with emerging functions [J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60 (1): 56 – 71.

[18] Feng J, Mu Z X, Hou Z J. Research progress on regulatory T cell differentiation and regulation [J]. Am J Clin Exp Med, 2020, 8 (3): 25 – 34.

[19] Fierabracci A, Delfino D V, Markiewicz M A, et al. Editorial: the role of natural killer cells in autoimmune diseases [J]. Front Immunol, 2021, 12: 786190.

[20] Braun M, Vaibhav K, Saad N, et al. Activation of myeloid TLR4 mediates T lymphocyte polarization after traumatic brain injury [J]. J Immunol, 2017, 198 (9): 3615 – 3626.

（下转第 1885 页）

Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2025, 1870 (5): 159638.
[13] Brunetti N D, Salvemini G, Cuculo A, et al. Coronary artery ectasia is related to coronary slow flow and inflammatory activation[J]. Atherosclerosis, 2014, 233(2): 636 – 640.
[14] Chang X, Liu R, Li R, et al. Molecular mechanisms of mitochondrial quality control in ischemic cardiomyopathy[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(2): 426.
[15] Dumont A, Lee M, Barouillet T, et al. Mitochondria orchestrate macrophage effector functions in atherosclerosis[J]. Mol Aspects Med, 2021, 77: 100922.
[16] Li Y J, Haga J H, Shu C E. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells[J]. J Biomech, 2005, 38(10): 1949 – 1971.
[17] 夏菲菲, 刘震超, 周明爱, 等. 近十年营卫学说研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1474 – 1477.
[18] 秘红英, 李红蓉, 赵齐飞, 等. 脉络学说指导下的吴以岭防治冠心病心绞痛学术观点[J]. 中医杂志, 2020, 61(7): 573 – 577.
[19] 鲁成, 段平, 李光召, 等. 冠心病微循环障碍中西医结合的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2026, 24(13): 2013 – 2017.
[20] Cheng H X, Zhong W, Wang L, et al. Effects of shear stress on vascular endothelial functions in atherosclerosis and potential therapeutic approaches[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 158: 114198.
[21] Yu W, Ilyas I, Hu X R, et al. Therapeutic potential of paeoniflorin in atherosclerosis: a cellular action and mechanism – based perspective[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1072007.
[22] Zhang J J, Kong X Q, Wang Z M, et al. AMP – activated protein kinase regulates glycocalyx impairment and macrophage recruitment in response to low shear stress[J]. FASEB J, 2019, 33(6): 7202 – 7212.
[23] Liu H X, Chang Z Y, Liu S L, et al. MEDAG expression in vitro and paeoniflorin alleviates bone loss by regulating the MEDAG/AMPK/PPARγ signaling pathway in vivo[J]. Heliyon, 2024, 10(1): e24241.
[24] Ke S W, Zhu W, Lan Z H, et al. Cinnamaldehyde regulates mitochondrial quality against hydrogen peroxide induced apoptosis in mouse lung mesenchymal stem cells via the PINK1/Parkin signaling pathway[J]. PeerJ, 2022, 10: e14045.
[25] Chen L C, Yuan J X, Li H, et al. Trans – cinnamaldehyde attenuates renal ischemia/reperfusion injury through suppressing inflammation via JNK/p38 MAPK signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 118: 110088.
[26] Clarke C J, Truong T G, Hannun Y A. Role for Neutral Sphingomyelinase – 2 in Tumor Necrosis Factor α – Stimulated Expression of Vascular Cell Adhesion Molecule – 1 (vcam) and Intercellular Adhesion Molecule – 1 (icam) in Lung Epithelial Cells p38 mapk is an upstream regulator of nSMase2[J]. J Biol Chem, 2007, 282(2): 1384 – 1396.

收稿日期: 2026 – 03 – 23
编辑: 孙铮

(上接第 1880 页)

[21] Bolte A C, Dutta A B, Hurt M E, et al. Meningeal lymphatic dysfunction exacerbates traumatic brain injury pathogenesis[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4524.
[22] 吕佳桦, 朱婵, 唐宗湘. 中药药性中“苦味”形成机制及生物学意义[J]. 广西师范大学学报(自然科学版), 2022, 40(5): 324 – 331.
[23] 王建康. 《医林改错》脑气亏虚证治述要[J]. 浙江中医学院学报, 2004, 28(1): 17.
[24] 吴娇, 王聪, 于海川. 金银花中的化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 225 – 234.
[25] Chen J M, Pan Y R, Liu Q H, et al. The interplay between meningeal lymphatic vessels and neuroinflammation in neurodegenerative diseases[J]. Curr Neuropharmacol, 2024, 22(6): 1016 – 1032.
[26] 王光伟, 丰昀, 邱细敏, 等. 白术多糖对大鼠创伤性脑损伤后脑水肿的影响及其机制探讨[J]. 中草药, 2009, 40(6): 948 – 950.
[27] 崔俊波, 陈慧娲, 陈宝贵. 创伤性脑损伤急性期中医病机探讨[J]. 天津中医药, 2008, 25(1): 40 – 41.
[28] Sig A K, Guney M, Uskudar Guclu A, et al. Medicinal leech therapy – an overall perspective[J]. Integr Med Res, 2017, 6(4): 337 – 343.

收稿日期: 2026 – 04 – 13
编辑: 秦小川