

基于网络药理学探讨 Win55,212-2 对 GP120 诱导大鼠艾滋性认知功能障碍的影响及其机制*

余佳佳¹, 梁美¹, 夏思雨¹, 项锡勇¹, 李珊³, 周怡俊⁴, 张丹妮¹, 周燕^{1,2Δ}

(广西医科大学 1. 药学院; 2. 生物活性分子研究与评价重点实验室; 3. 护理学院, 南宁 530021; 4. 广西医科大学第二附属医院, 南宁 530007)

摘要 目的: 基于网络药理学探讨 Win55,212-2 对艾滋病病毒-1 (HIV-1) 包膜蛋白 GP120 诱导大鼠艾滋性认知功能障碍 (HAND) 的影响及其机制。**方法:** 通过 GeneCards、OMIM、DisGeNET 和 NDCI 数据库获取 HAND 相关靶点, GeneCards、Pharm Mapper、SwissTargetPrediction 数据库获取 Win55,212-2 相关靶点, 再通过 Venny 2.1.0 在线工具映射获得 HAND 与 Win55,212-2 的交集靶点。采用 String 11.5 数据库和 Cytoscape 3.7.2 软件构建交集靶点的蛋白相互作用 (PPI) 网络并筛选出核心靶点; 通过 David 6.8 数据库对交集靶点进行 GO 和 KEGG 通路富集分析, 并通过微生物信息学在线工具对富集结果进行可视化。最后采用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“药物—靶点—疾病—通路”网络。通过脑部立体定位注射技术建立 GP120 诱导的 HAND 大鼠模型, 术后第 3 天进行新物体识别测试, 检测各组大鼠的认知功能。实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测各组大鼠海马组织中 P38 MAPK 通路和下游炎症因子 *TNF-α*、*CXCL-12* mRNA 表达水平。**结果:** Win55,212-2 与 HAND 的共同作用靶点 81 个, GO 和 KEGG 分析结果显示 Win55,212-2 治疗 HAND 的核心靶点包括 AKT1、TNF、ALB、MAPK3 等; 主要通路涉及 cAMP 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路等。新物体识别测试结果显示, Win55,212-2 提高了 GP120 诱导 HAND 大鼠的辨别指数, RT-qPCR 结果显示 Win55,212-2 降低了 *P38*、*TNF-α*、*CXCL-12* 的 mRNA 表达水平 (均 $P < 0.01$)。**结论:** Win55,212-2 通过下调 P38 MAPK 通路并抑制下游炎症因子 *TNF-α*、*CXCL-12* 的表达而起到神经保护作用, 这可能是其改善 GP120 诱导大鼠 HAND 的机制。

关键词 艾滋性认知功能障碍; GP120; 网络药理学; P38 MAPK; 炎症

中图分类号: R96 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-930X(2023)06-0945-08

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.06.008

Study on the effect and mechanism of Win55,212-2 on GP120-induced HAND in rats based on network pharmacology

Yu Jiajia¹, Liang Mei¹, Xia Siyu¹, Xiang Xiyong¹, Li Shan³, Zhou Yijun⁴, Zhang Danni¹, Zhou Yan^{1,2}. (1. Pharmaceutical College; 2. Key Laboratory of Bioactive Molecular Research and Evaluation; 3. College of Nursing, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 4. The Second Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530007, China)

Abstract Objective: To explore the effect and mechanism of Win55,212-2 on human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) envelope protein GP120-induced HIV-1-associated neurocognitive disorders (HAND) in rats based on network pharmacology. **Methods:** First, HAND related targets were obtained from GeneCards, OMIM, DisGeNET and NDCI databases, and Win55,212-2 related targets were obtained from GeneCards, Pharm Mapper and SwissTargetPrediction. Then, the intersection targets of HAND and Win55,212-2 were obtained by using Venny 2.1.0 online tool. The protein interaction (PPI) network of intersection targets was constructed by String 11.5 database and Cytoscape 3.7.2 software, and the core targets were screened out. GO and KEGG pathway enrichment analysis was performed for intersection targets using David 6.8 database, and the enrichment results

were visualized using bioinformatics softwares. Finally, a network model diagram of "drug-target-disease-pathway" was constructed by using Cytoscape 3.7.2 software. The rat model of GP120-induced HAND was established by stereotactic injection in-

*基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81660213; No. 81360192); 广西自然科学基金资助项目 (No. 2023GXNSFAA026160; No. 2017GXNSFAA198187; No. 2018GXNSFAA281325)

Δ通信作者, E-mail: zhouyan@gxmu.edu.cn

收稿日期: 2023-03-27

to the brain, and the new object recognition test (NORT) was performed on the third day after surgery to detect the cognitive function of each group of rats. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to detect the mRNA expression levels of P38 MAPK pathway and downstream inflammatory factors *TNF- α* and *CXCL-12* in the hippocampus of rats in each group. **Results:** There were 81 common targets of Win55,212-2-HAND, and the results of GO and KEGG analysis showed that the core targets of Win55,212-2 for HAND treatment included AKT1, TNF, ALB and MAPK3, etc. The main pathways involved cAMP signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway, TNF signaling pathway and MAPK signaling pathway, etc. The new object recognition test (NORT) results showed that Win55,212-2 increased the discrimination index of GP120-induced HAND rats, and RT-qPCR results showed that Win55,212-2 decreased the mRNA expression levels of *P38*, *TNF- α* and *CXCL-12* (all $P < 0.01$). **Conclusion:** Win55,212-2 plays a neuroprotective role by down-regulating P38 MAPK pathway and inhibiting the expression of downstream inflammatory factors *TNF- α* and *CXCL-12*, which may be the mechanism of improving GP120-induced HAND in rats.

Keywords HIV-1-associated neurocognitive disorders; GP120; network pharmacology; P38 MAPK; inflammation

艾滋病病毒-1(HIV-1)感染的进展期往往会发生认知障碍、行为改变和神经损伤,这些表现统称为艾滋性认知功能障碍(HIV-1-associated neurocognitive disorders, HAND)。受HAND影响的患者人数占HIV感染者的30%~50%^[1]。GP120是HIV-1病毒的包膜蛋白,能介导HIV-1病毒进入宿主细胞^[2]。GP120具有极强的神经毒性,已有学者在HAND患者的脑脊液中检测到高水平的GP120表达^[3],提示GP120在HAND发生和发展过程中发挥关键作用。

有临床研究显示,大麻类药物可用于抑制艾滋病患者的恶心和消瘦状态^[4]。内源性大麻素系统参与神经系统的递质传递、胶质细胞激活、氧化应激或蛋白质稳态等重要功能的调节作用,而这些功能发生异常是癫痫、帕金森病、多发性硬化症等神经系统疾病的常见病理学特征^[5]。因此,大麻素类药物在某些神经疾病模型中表现出一定的神经功能调节和保护作用^[6-7]。Win55,212-2是一种合成大麻素受体激动剂,有研究显示,Win55,212-2在小胶质细胞培养中可以抑制HIV-1病毒的复制^[8],保护海马神经元免受GP120诱导的神经突触损失^[9]。此外,Win55,212-2可能通过下调炎症因子表达、减弱氧化反应、调节神经兴奋性等不同途径发挥神经保护和巩固记忆的作用^[10-13]。提示Win55,212-2可能对GP120诱导的HAND具有潜在的治疗价值,但其作用机制仍有待进一步阐明。本研究采用网络药理学分析结合HAND动物模型实验对Win55,212-2改善GP120诱导大鼠HAND症状的作用及机制进行预测和验证。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

50只SPF级雄性SD大鼠(购于广西医科大学实验动物中心)。GP120(ImmunoDX公司,批号:1021L),NMDAR受体拮抗剂Memantine(Sigma公司,M9292),大麻素受体激动剂Win55,212-2(Sigma公司,0000026263),P38 MAPK、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、CXCL-12、GAPDH引物(上海捷瑞生物工程有限公司),AxyPrep总RNA制备试剂盒(康宁生命科学有限公司),SYBR荧光染料扩增试剂盒、逆转录试剂盒(TaKaRa公司)。

1.2 药物、疾病靶点及交集靶点的筛选

以“HIV-associated neurocognitive disorder”为关键词检索GeneCards、OMIM、DisGeNET和NCBI数据库,其中GeneCards数据库将检索结果按Score值大于平均值的原则进行筛选。将3个数据库得到的靶点合并后删除重复值,得到HAND疾病靶点,并利用Uniprot数据库进行进一步校正。通过GeneCards数据库、Pharm Mapper、SwissTargetPrediction网站获取Win55,212-2相关靶点,并通过Uniprot数据库进行Gene ID转化。最后通过Venny 2.1.0在线工具得到Win55,212-2与HAND疾病的交集靶点,即为Win55,212-2治疗HAND疾病的潜在共同作用靶点。

1.3 交集靶点蛋白相互作用(PPI)网络的构建及核心靶点的筛选

将交集靶点导入 String 11.5 数据库, 物种选择“Homo sapiens”获取 PPI 网络。利用 Cytoscape 3.7.2 软件对 PPI 网络进行拓扑学分析, 根据各节点的中心度值(Degree)的大小将 PPI 网络可视化。并利用 Cytohubba 插件以 Degree 值进行排序, 筛选出前 10 位核心靶点。

1.4 基因功能和通路富集分析

通过 David 6.8 数据库对交集靶点进行 GO 及 KEGG 分析, 结果以条形图或富集气泡图来表示。

1.5 构建“药物—靶点—疾病—通路”网络

将 Win55,212-2-HAND 作用前 10 位核心靶点以及前 20 位潜在作用信号通路导入 Cytoscape 3.7.2 软件中, 构建“药物—靶点—疾病—通路”网络。

1.6 Win55,212-2 对 GP120 诱导 HAND 大鼠认知能力的影响

1.6.1 动物分组及给药 50 只大鼠随机分为 5 组: 空白对照组、假手术组、GP120 组、GP120+Mementine 组、GP120+Win55,212-2 组, 每组 10 只。Mementine (10 mg/kg)、Win55,212-2 (3 mg/kg) 在手术前每天 1 次预防性给药, 持续 3 d。除空白对照组和假手术组外, 其余各组大鼠双侧海马脑部立体定位注射 GP120 (40 ng/ μ L), 每侧进样量为 2.5 μ L。假手术组大鼠双侧海马定位注射等体积的无菌生理盐水。称量大鼠体重, 用 1% 戊巴比妥钠 (5 mL/kg) 对大鼠进行腹腔注射麻醉。将大鼠固定于脑部立体定位仪上, 用碘伏进行大鼠头部消毒, 剪开大鼠头部皮肤, 使其颅骨暴露, 参照大鼠脑立体定位图谱,

以前囟为原点, 按前囟后侧 (AP) = -3.7 mm、中线—两侧 (ML) = \pm 3.0 mm、颅骨硬脑膜平面向下 (DV) = -3.0 mm 的坐标位置进行注射, 注射速度控制在 0.3 μ L/min, 留针 5 min 以防止注射液体外漏。注射结束后缝合大鼠头部伤口, 碘伏消毒。手术后均腹腔注射青霉素防止感染。

1.6.2 新物体识别测试 实验共持续 2 d。第 1 天为适应期, 第 2 天为熟悉期和测试期。在适应期, 不放置任何物体, 将大鼠面朝箱壁放入行为箱 (60 cm \times 40 cm \times 80 cm), 让其在安静的环境下自由探索 5 min 以适应环境。熟悉期, 将两个完全相同的无味物体 A 放入箱子相邻的两个角落, 将大鼠面朝远离物体 A 的箱壁放入箱中, 每只大鼠可以自由探索物体 10 min。完成熟悉期实验 60 min 后, 进入测试期。其中, 将旧物体换成大小相似的新物体, 每只大鼠有 5 min 的时间探索新物体。在每次实验测试后, 用 75% 的酒精来清洁箱子和物体以消除气味对大鼠行为的影响。以辨别指数和探索新物体的时间百分比来评估大鼠的认知功能。辨别指数 = 新物体探索时间 / 总探索时间。

1.6.3 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测 P38、TNF- α 、CXCL-12 mRNA 表达水平 新物体识别测试结束后, 取各组大鼠海马组织, 提取总 RNA。按逆转录试剂盒的说明书将 RNA 逆转录成 cDNA, 对目的基因进行扩增, 以 GAPDH 为内参基因, 记录各基因的 Ct 值。结果用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行计算。引物序列见表 1。

表 1 PCR 引物序列

基因	正向引物序列	反向引物序列
P38	5'-TGACGAAATGACCGGCTA-3'	5'-CCACGGACCAAATATCCAC-3'
TNF- α	5'-CCACCACGCTCTTCTGTC-3'	5'-GCTACGGGCTTGTCACCTC-3'
CXCL-12	5'-CCTCTGTCACCAGCCTTT-3'	5'-CTGCACTTCCTTCCCACT-3'
GAPDH	5'-GACATGCCGCTGGAGAAAC-3'	5'-AGCCCAGGATGCCCTTTAGT-3'

1.7 统计学方法

实验数据使用 SPSS 23.0 软件处理分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Win55,212-2 治疗 HAND 作用机制网络药理学预测分析

2.1.1 Win55,212-2 与 HAND 的共同作用靶点 从

数据库筛选获得 299 个 Win55,212-2 药物作用靶点和 503 个 HAND 疾病靶点,通过映射获得 81 个 Win55,212-2 与 HAND 的交集靶点作为 Win55,212-2 治疗 HAND 的潜在共同作用靶点(图 1)。

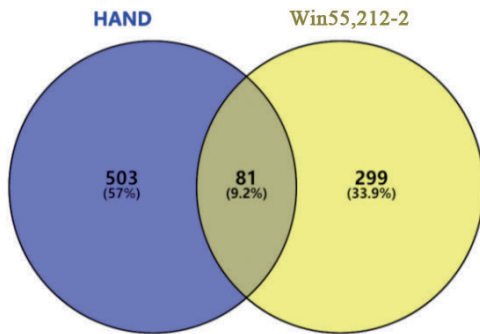
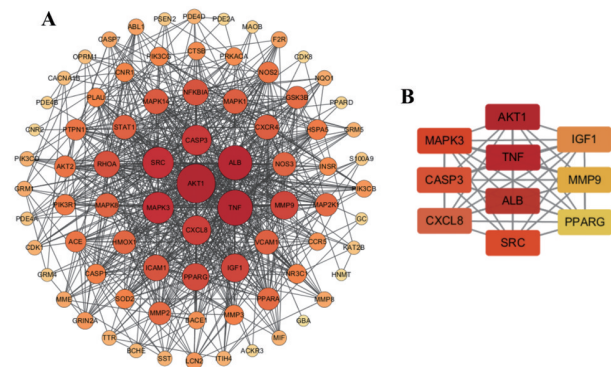


图1 Win55,212-2与HAND共同作用靶点韦恩图

2.1.2 PPI网络及核心靶点 将共同作用靶点上传至String网站后,获得PPI网络图(图2A);在0.4的中等置信度条件下,该PPI网络图共包含79个节点和780条边。经网络拓扑学分析,各节点的平均自由度为18.8,PPI富集P值<1.0×10⁻¹⁶。运行Cytoscape插件,获取核心靶点网络图(图2B);按Degree值排序前10位的蛋白是AKT1、TNF、ALB、MAPK3、SRC、CASP3、CXCL8、MMP9、IGF1、PPARG。提示这些蛋白可能是Win55,212-2治疗HAND的关键靶点。



A: PPI网络图;B: 核心靶点网络图(前10位)。

图2 Win55,212-2与HAND共同作用靶点PPI网络图及核心靶点网络图

2.1.3 GO和KEGG富集分析 GO分析结果提示,Win55,212-2通过调控多种生物学过程发挥抗HAND作用,将81个交集靶点进行GO富集分析,得到GO条目(P<0.05)共656个,包括生物过程(BP)504个,细胞成分(CC)57个和分子功能(MF)95个。以P值作为参考进行排序,排前10位的富集条目条形图如图3A所示。其中BP分析结果显示其与调控炎症反应、基因表达的正调控、活化MAPK活性等有关;CC分析结果主要涉及质膜、大分子复合物以及神经元细胞体等;MF主要包括蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、肽酶活性、MAP激酶活性等。KEGG信号通路富集分析共涉及158条信号通路,排前20位通路的富集气泡图如图3B所示。结果显示,关键靶点基因主要参与了cAMP信号通路、癌症途径、HIV-1感染、TNF信号通路、脂质与动脉粥样硬化、MAPK信号通路、阿尔茨海默病等。

2.1.4 “药物-靶点-疾病-通路”网络 如图4所示,10个左侧节点代表Win55,212-2治疗HAND作用的核心靶点,20个右侧节点表示Win55,212-2治疗HAND作用的关键通路。

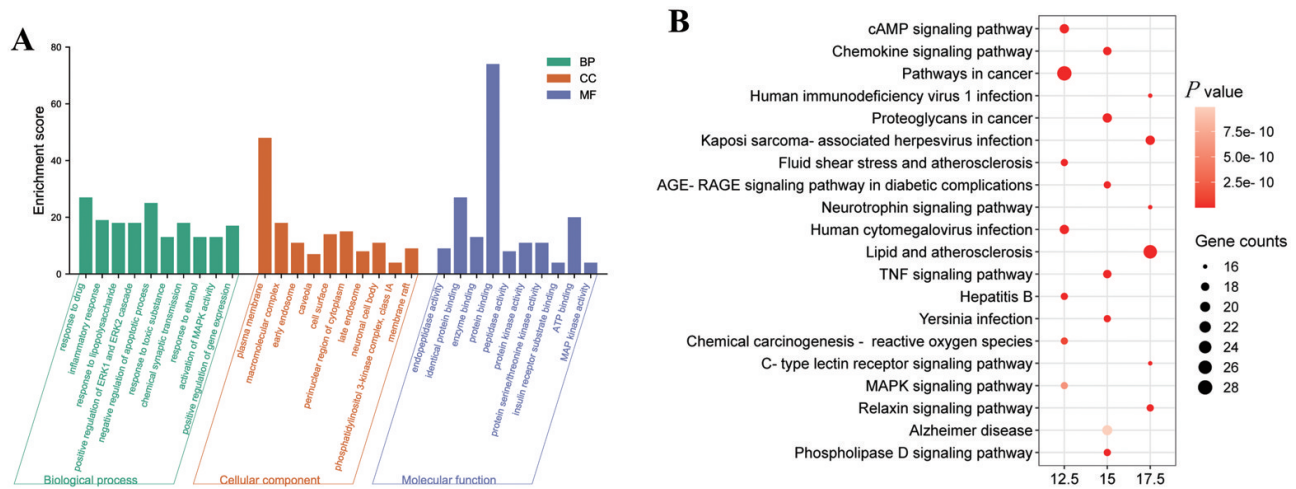
2.2 动物验证实验

2.2.1 新物体识别测试结果 与假手术组相比,GP120组大鼠辨别指数降低(P<0.01),对新物体的探索时间百分比下降,表明GP120组大鼠已发生认知功能障碍;与GP120组相比,GP120+Memantine组和GP120+Win55,212-2组辨别指数均增高(P<0.01),对新物体的探索时间百分比升高,见图5。

2.2.2 Win55,212-2对P38 MAPK通路的影响

GP120组海马区P38 mRNA的表达量显著上升(P<0.01);Memantine和Win55,212-2干预可以显著降低GP120诱导HAND大鼠海马区P38 mRNA的表达水平(均P<0.01),见图6。

2.2.3 Win55,212-2对GP120处理大鼠海马组织中炎症因子mRNA表达的影响 与假手术组相比,GP120组大鼠TNF-α和CXCL-12的mRNA表达量均显著增高(均P<0.01);与GP120组相比,GP120+Memantine和GP120+Win55,212-2组的TNF-α和CXCL-12的mRNA表达量均降低(均P<0.01),见图7。



A:GO 分析结果;B:KEGG 通路分析结果(前 20 位)。

图 3 GO 和 KEGG 通路富集结果

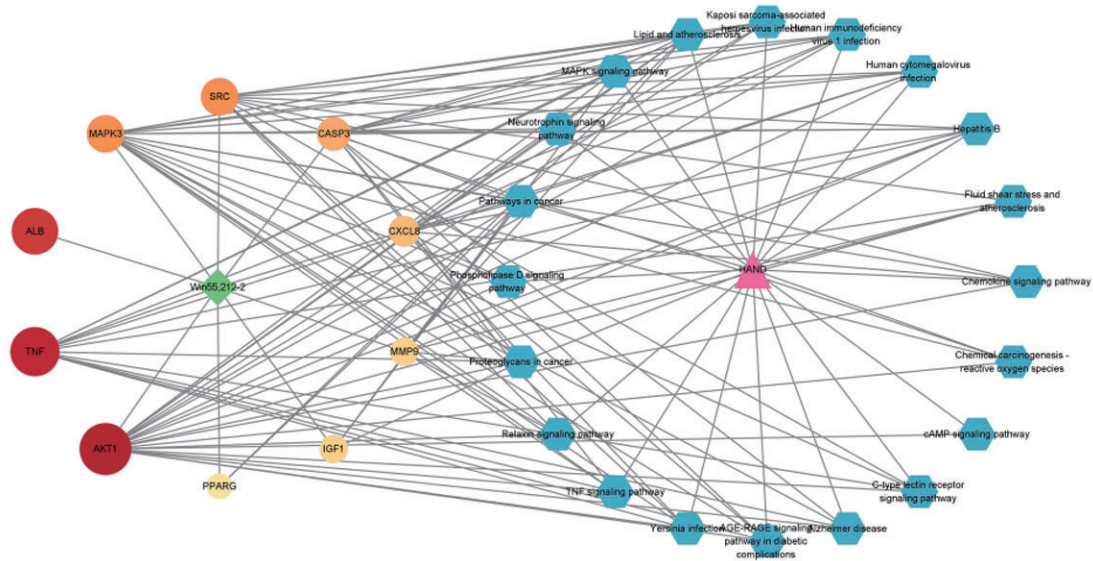
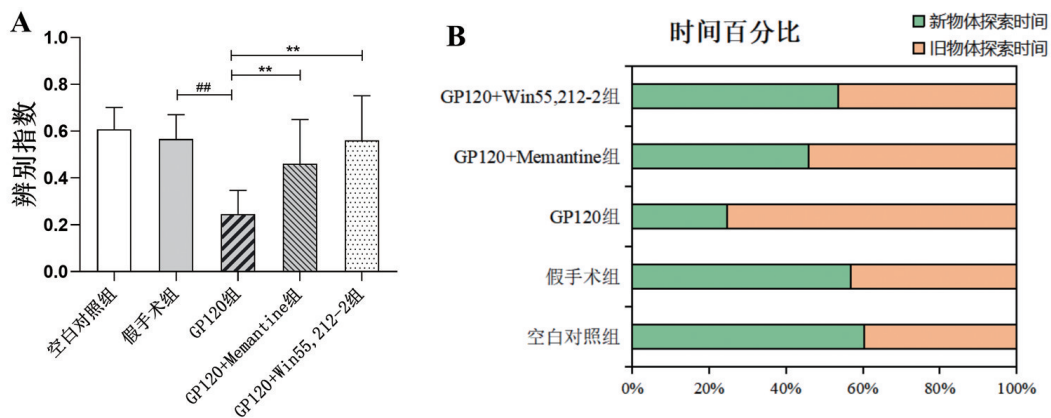
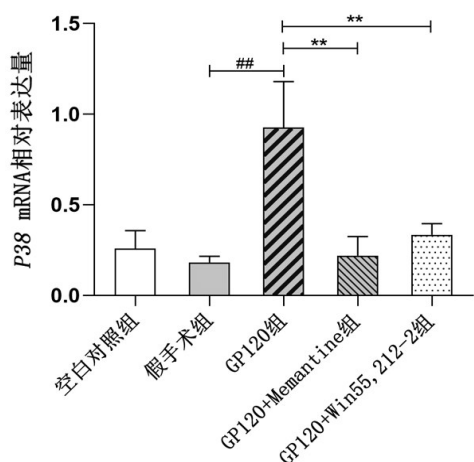


图 4 “药物—靶点—疾病—通路”网络模型

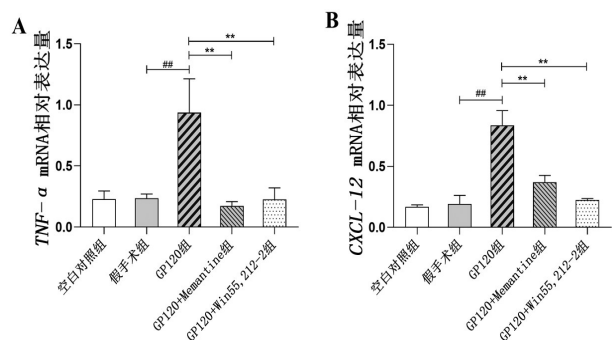


A: 各组大鼠的辨别指数; B: 各组大鼠探索新物体和旧物体的时间百分比。与假手术组相比, $^{##}P < 0.01$; 与 GP120 组相比, $^{**}P < 0.01$ 。

图 5 Win55,212-2 对 GP120 诱导的大鼠 HAND 的影响



与假手术组相比, $^{##}P < 0.01$; 与 GP120 组相比, $^{**}P < 0.01$ 。
图6 Win55,212-2 对 GP120 处理大鼠海马区 P38 mRNA 表达的影响



A: 各组大鼠海马区 TNF-α mRNA 的相对表达量; B: 各组大鼠海马区 CXCL-12 mRNA 的相对表达量。与假手术组相比, $^{##}P < 0.01$; 与 GP120 组相比, $^{**}P < 0.01$ 。
图7 Win55,212-2 对 GP120 处理大鼠海马区炎症因子 mRNA 表达的影响

3 讨论

HAND 是 HIV-1 病毒感染并进入脑组织引起的神经退行性疾病,目前人们对 HAND 发生机制的研究仍较少,尚无有效治疗药物。HAND 引起的神经认知功能下降主要是由于神经突触损伤有关,而大麻素受体的激活可抑制炎症反应的发生从而可防止突触丢失^[9,14]。针对这一理论,本实验通过网络药理学方法和生物信息学分析对大麻素受体激动剂 Win55,212-2 和 HAND 的共同靶点进行了基因分析和通路分析。结果显示,Win55,212-2 治疗 HAND 的核心靶点包括 AKT1、TNF、ALB、MAPK3、SRC 等,主要通路包括 cAMP 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路等。研究

表明,MAPK 信号通路不仅介导 GP120 神经毒性作用,还与大麻素系统之间存在密切联系^[15-16]。提示 MAPK 通路可能是大麻素受体激动剂 Win55,212-2 影响 GP120 诱导大鼠 HAND 症状的主要作用途径。而 CXCLR 和 TNF 均与炎症反应有关,与之对应,在 GO 分子功能分析中,两者也与蛋白激酶活性与炎症反应有关,说明 Win55,212-2 和 HAND 的共同靶点与神经炎症反应有密切关联。因此,上述分析初步显示 Win55,212-2 可能通过调节 MAPK 通路介导的神经炎症反应而改善 HAND。

GP120 可单独作为病原物质引起机体免疫应答,也可用作 HIV-1 病毒感染的诊断标志物,是最常用于制作 HAND 模型的致病因子之一^[17]。有研究表明,大鼠脑内注射 GP120 后可造成行为学改变^[18]。因此,本研究通过注射 GP120 至大鼠双侧海马区建立 HAND 大鼠模型^[19]。NMDAR 拮抗剂 Memantine 在临床上广泛用于治疗阿尔茨海默病,本研究采用 Memantine 作为阳性对照药,研究 Win55,212-2 对 GP120 诱导大鼠 HAND 的影响。新物体识别测试结果显示:GP120 的干预导致大鼠发生认知功能障碍,而 Memantine 和 Win55,212-2 均可显著改善 GP120 诱发的大鼠认知损伤。

MAPK 信号通路可以调节细胞的生理活动,其参与细胞增殖、炎症与氧化应激等过程^[20]。MAPK 家族包括 P38 丝裂原活化蛋白激酶、细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun NH2 末端激酶(JNK)、细胞外信号调节蛋白激酶 5(ERK5) 4 个亚家族^[21]。GP120 产生神经毒性反应的前提是在单核细胞和神经元细胞中激活 P38 MAPK^[22]。在神经元原代培养和其他神经元细胞的体外研究表明,应激激活的 P38 MAPK 促进神经细胞损伤和死亡^[23-24]。为了验证 Win55,212-2 是否通过 P38 MAPK 通路发挥作用,本研究检测此通路中 P38 的 mRNA 表达量。结果显示,Memantine 和 Win55,212-2 干预可显著逆转 GP120 诱导的 P38 mRNA 上调,表明 P38 MARK 信号通路是 Win55,212-2 主要作用途径。神经炎症被认为是 HAND 的主要发病机制之一^[25]。本研究检测了大鼠海马组织炎症因子 TNF-α 和 CXCL-12 的表达水平,结果显示,GP120 使大鼠海马产生炎症反应;而 Memantine 和 Win55,212-2 均抑制了 GP120 诱导的神经炎症反应,对 GP120 诱导的 HAND 大鼠产

生一定的神经保护作用。

综上所述, Win55,212-2 对 GP120 诱导的认知障碍有改善作用, 与阳性对照药 Memantine 产生的神经保护效应类似; Win55,212-2 通过介导 P38 MAPK 通路抑制下游炎症因子 *TNF- α* 和 *CXCL-12* 的表达, 改善 GP120 诱导 HAND 大鼠的认知障碍。本研究结果为防治 GP120 诱发的 HAND 提供了一定的理论和实验依据, 也为后续进一步开发防治 HAND 的有效药物提供了新的思路。

参考文献:

- [1] OMERAGIC A, KAYODE O, HOQUE M T, et al. Potential pharmacological approaches for the treatment of HIV-1 associated neurocognitive disorders[J]. *Fluids and barriers of the CNS*, 2020, 17(1):42.
- [2] CARMEN T D, STEPHEN A S. Human immunodeficiency virus type 1 GP120 and tat induce mitochondrial fragmentation and incomplete mitophagy in human neurons [J]. *Journal of virology*, 2018, 92(22):e00993-18.
- [3] TRUJILLO J R, NAVIA B A, WORTH J, et al. High levels of anti-HIV-1 envelope antibodies in cerebrospinal fluid as compared to serum from patients with AIDS dementia complex[J]. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology: official publication of the international retrovirology association*, 1996, 12(1): 19-25.
- [4] PLASSE T F, GORTER R W, KRASNOW S H, et al. Recent clinical experience with dronabinol[J]. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 1991, 40(3):695-700.
- [5] FRIEDMAN D, SIRVEN J I. Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s[J]. *Epilepsy & behavior*, 2017, 70(Pt B):298-301.
- [6] DEVINSKY O, CILIO M R, CROSS H, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(6):791-802.
- [7] DEVINSKY O, MARSH E, FRIEDMAN D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: An open-label interventional trial[J]. *Lancet Neurology*, 2016, 15(3):270-278.
- [8] ROCK R B, GEKKER G, HU S, et al. Win55, 212-2-mediated inhibition of HIV-1 expression in microglial cells: involvement of cannabinoid receptors[J]. *Journal of neuro-immune pharmacology: the official journal of the society on neuroimmune pharmacology*, 2007, 2(2):178-183.
- [9] KIM H J, SHIN A H, THAYER S A. Activation of cannabinoid type 2 receptors inhibits HIV-1 envelope glycoprotein gp120-induced synapse loss[J]. *Molecular pharmacology*, 2011, 80(3):357-366.
- [10] SPYRIDAKOS D, PAPADOGKONAKI S, DIONYSOPOULOU S, et al. Effect of acute and subchronic administration of (R)-Win55, 212-2 induced neuroprotection and anti inflammatory actions in rat retina: CB1 and CB2 receptor involvement[J]. *Neurochemistry international*, 2021, 142:104907.
- [11] WANG D P, LV Q L, LIN Q I, et al. The cannabinoid receptor agonist Win55, 212-2 ameliorates hippocampal neuronal damage after chronic cerebral hypoperfusion possibly through inhibiting oxidative stress and ASK1-p38 signaling[J]. *Neurotoxicity research*, 2020, 37(4):847-856.
- [12] MAYA L M, COLÍN G A L, AGUILERA G, et al. Neuroprotective effect of Win55, 212-2 against 3-nitropropionic acid-induced toxicity in the rat brain: involvement of CB1 and NMDA receptors[J]. *American journal of translational research*, 2017, 9(2):261-274.
- [13] RATANO P, PALMERY M, TREZZA V, et al. Cannabinoid modulation of memory consolidation in rats: Beyond the role of cannabinoid receptor subtype 1[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2017, 8:200.
- [14] ZHANG X, THAYER S A. Monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 prevents HIV-1 gp120-induced synapse loss by altering endocannabinoid signaling[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 128:269-281.
- [15] LEE C, LIU Q H, TOMKOWICZ B, et al. Macrophage activation through CCR5- and CXCR4-mediated gp120-elicited signaling pathways[J]. *Journal of leukocyte biology*, 2003, 74(5):676-82.
- [16] FENG Y J, LI Y Y, LIN X H, et al. Anti-inflammatory effect of cannabinoid agonist WIN55, 212-2 on mouse experimental colitis is related to inhibition of p38MAPK[J]. *World journal of gastroenterology*, 2016, 22(43): 9515-9524.
- [17] MICHAEL T, HENEK A, RÓISÍN M, et al. Inflammation signalling in brain function and neurodegenerative disease[J]. *Nature reviews neuroscience*, 2018, 19(10): 610-621.
- [18] ZENG Y, WANG L, YU J, et al. NMDA receptor antago-

- nists engender neuroprotection against gp120- induced cognitive dysfunction in rats through modulation of PKR activation, oxidative stress, ER stress and IRE1 α signal pathway[J]. *The European journal of neuroscience*, 2022, 56(2):3806-3824.
- [19] SUNDAR S K, CIERPIAL M A, KAMARAJU L S, et al. Human immunodeficiency virus glycoprotein (gp120) infused into rat brain induces interleukin 1 to elevate pituitary-adrenal activity and decrease peripheral cellular immune responses[J]. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 1991, 88(24): 11246-11250.
- [20] 罗 龙, 殷 俊, 杨晓苏. 硫化氢与 MAPK/Nrf2 信号通路关系的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(6):660-664.
- LUO L, YIN J, YANG X S. Research progress on the relationship between hydrogen sulfide and MAPK/Nrf2 signaling pathway[J]. *Journal of international neurology and neurosurgery*, 2017, 44(6):660-664.
- [21] ARTHUR J S, LEY S C. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity[J]. *Nature reviews. Immunology*, 2013, 13(9):679-692.
- [22] MEDDERS K E, SEJBUK N E, MAUNG R, et al. Activation of p38 MAPK is required in monocytic and neuronal cells for HIV glycoprotein 120- induced neurotoxicity[J]. *The journal of immunology: official journal of the American association of immunologists*, 2010, 185(8):4883-4895.
- [23] 曾克武, 王学美, 富 宏, 等. 加味五子衍宗方含药脑脊液对 β 淀粉样蛋白诱导海马神经元损伤的保护作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(8):851-856.
- ZENG K W, WANG X M, FU H, et al. Protective effect of cerebrospinal fluid containing Jiawei Wuzi Yanzong formula on B-amyloid protein-induced injury of hippocampal neurons[J]. *Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*, 2010, 30(8):851-856.
- [24] PIERUCCI F, GARCIA G M, FRATI A, et al. Vitamin D3 protects against A β peptide cytotoxicity in differentiated human neuroblastoma SH-SY5Y cells: A role for S1P1/p38MAPK/ATF4 axis[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 116: 328-342.
- [25] CHEN M F, GILL A J, KOLSON D L. Neuropathogenesis of HIV-associated neurocognitive disorders: Roles for immune activation, HIV blipping and viral tropism[J]. *Current opinion in HIV and AIDS*, 2014, 9(6):559-564.
- 本文引用格式:
余佳佳, 梁 美, 夏思雨, 等. 基于网络药理学探讨 Win55,212-2 对 GP120 诱导大鼠艾滋性认知功能障碍的影响及其机制[J]. *广西医科大学学报*, 2023, 40(6): 945-952. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.06.008
- YU J J, LIANG M, XIA S Y, et al. Study on the effect and mechanism of Win55,212-2 on GP120-induced HAND in rats based on network pharmacology[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2023, 40(6): 945-952. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.06.008