

## 靶向阻断 EphB 信号缓解炎症痛的机制\*

王招娣 赵佳佳 杨荷雨 谢敏 刘玲

(湖北科技学院医学部药学院, 湖北 咸宁 437100)

**【摘要】** 目的 探究 EphB1-Fc 靶向阻断 EphB 受体介导的信号在抑制慢性炎症痛中的作用, 并探讨其病理机制。  
方法 18 只 SPF 级雄性 SD 大鼠随机分为对照组(Control 组)、CFA 模型组(CFA 组)及 CFA 和 EphB1-Fc 联合处理组(CFA+EphB1-Fc 组), 每组 6 只。在模型组和联合处理组大鼠左侧足底皮下注射 50  $\mu$ L 完全弗氏佐剂(CFA), 使注射区域产生红、肿、热和痛等炎症反应。在对照组大鼠同侧足底皮下注射等剂量的生理盐水。模型构建 7 d 后, 联合处理组鞘内注射 5  $\mu$ g EphB1-Fc(10  $\mu$ L), 其余两组大鼠鞘内注射等量的生理盐水。记录 3 组大鼠痛觉行为变化; 免疫荧光和免疫印迹分析 3 组大鼠脊髓组织中 EphB 信号变化及脊髓炎症相关蛋白水平变化。**结果** EphB1-Fc 可显著缓解 CFA 诱导的大鼠机械痛敏, 降低脊髓组织中炎症相关因子 IL-1 $\beta$  表达; EphB1-Fc 给药可阻断 EphB1/Src/NF- $\kappa$ B 信号。**结论** 靶向阻断 EphB1 介导的 Src/NF- $\kappa$ B 信号降低脊髓炎症缓解病理性疼痛。

**【关键词】** 病理性疼痛; 脊髓炎症; EphB1-Fc; Src

**【中图分类号】** R741.02 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.04.005

## Mechanism of blocking of EphB signal to alleviate inflammatory pain

WANG Zhaodi, ZHAO Jiajia, YANG Heyu, XIE Min, LIU Ling

(School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the inhibitory effect and mechanism of EphB1-Fc targeted blocking EphB receptor-mediated signal on chronic inflammatory pain. **Methods** A rat model of inflammatory pain was established by intraplantar injection with 50  $\mu$ l CFA in the left hind paw. The rats were randomly divided into Control group, CFA group and CFA + EphB1-Fc group. Spontaneous pain (flinches) and mechanical pain threshold (PWT) were used to detect the changes of pain behavior of rats. Immunofluorescence and Western blotting were used to detect the changes in the level of EphB signal and inflammatory factors in spinal cord. **Results** Intrathecal injection of EphB1-Fc significantly alleviated CFA induced hyperalgesia in rats. EphB1-Fc injection obviously inhibited the activation spinal inflammatory factor IL-1 $\beta$ . EphB1-Fc blocked EphB1/SRC/NF- $\kappa$ B signal pathway. **Conclusion** Blocking EphB1 mediates SRC/NF- $\kappa$ B signal decreases spinal inflammation and alleviates pathological pain.

**【Key words】** Pathological pain; Spinal inflammation; EphB-Fc; Src

慢性疼痛的特点是持续的伤害性超敏反应, 患者的感受是诱发疼痛所需的阈值显著降低, 从而导致无害刺激引起疼痛(异常性疼痛), 以及在损伤部位(原发性痛觉过敏)和周围组织(继发性痛觉过敏)对有害刺激的反应放大<sup>[1]</sup>。慢性疼痛通常是由外周组织损伤和持续炎症(炎症性疼痛)或外周/中枢神经系统的

病理适应(神经性疼痛)所致<sup>[2]</sup>。慢性疼痛的发展和维持涉及中枢神经系统多个区域的长期变化, 其特征是细胞和分子水平的适应<sup>[3]</sup>。局部炎症组织、外周神经和脊髓中的炎症介质(促炎细胞因子)对慢性疼痛的发生和维持具有重要作用。

炎症性疼痛由损伤的组织释放的炎症因子引起的慢性炎症以及由此诱导的伤害性信号引起的继发性炎症导致。炎症性疼痛的特点是痛觉过敏、诱发性疼痛和持续性疼痛, 被认为是最常见和最难治疗的慢性疼痛<sup>[4]</sup>。炎症性疼痛模型使用皮下注射炎症试剂, 如福尔马林、辣椒素或完全弗氏佐剂(Complete Freund's adjuvant, CFA), 这些模型表现出可靠的痛觉敏

基金项目: 国家自然科学基金项目(32100823)

通讯作者: 刘玲, E-mail: liuling0306@163.com

引用本文: 王招娣, 赵佳佳, 杨荷雨, 等. 靶向阻断 EphB 信号缓解炎症痛的机制[J]. 西部医学, 2023, 35(4): 490-494. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.04.005

化,模拟了人类慢性疼痛体验的关键成分;除此之外,慢性炎症痛导致动物对触觉和热刺激的行为反应发生变化,这些行为学改变易于在上述动物模型中检测到<sup>[5-6]</sup>。炎症模型对于慢性疼痛分子机制的探究具有重要意义。研究表明,CFA 处理可诱导促炎细胞因子的产生,包括白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),同时伴随机械性疼痛和热痛敏感性增加<sup>[7]</sup>。

促红细胞生成素产生肝细胞受体(Eph receptor)及其配体 ephrin 可调节神经元存活、生长和分化,维持突触强度以及重构神经元-胶质细胞信息交流,在中枢神经系统可塑性中起关键作用<sup>[8]</sup>。EphrinB-EphB 信号与各种类型疼痛诱发和维持相关,包括神经痛、炎性痛、癌痛以及鸦片耐受性疼痛等<sup>[9]</sup>。配体 ephrinB1/B2 和受体 EphB1/B2 在病理性疼痛模型动物背根神经节和脊髓背角中均表达上调<sup>[10]</sup>。EphrinB-EphB 信号激活与动物痛觉敏感性呈正相关,抑制该途径活性可起到镇痛作用<sup>[11]</sup>。鞘内注射 EphB1/B2-Fc 或者 EphB2 siRNA 阻断 EphB 信号,疼痛模型动物的热痛敏和机械痛敏得到明显缓解。EphB1 基因敲除动物表现为痛觉过敏缓解、疼痛诱导的背角神经元过度兴奋性降低和胶质细胞活化减少<sup>[12-13]</sup>。相反,注射 ephrinB2-Fc 激活 EphB 信号可诱发正常动物热痛敏和机械痛敏。为研究 EphB 信号在病理性疼痛中的作用,本研究中通过鞘内给药 EphB1-Fc 靶向阻断 EphB 信号研究其对病理性疼痛的缓解作用,并探讨其病理机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物及分组 18 只 SPF 级雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠(180 g~200 g,6~8 周龄),购自湖北省实验动物中心。动物的饲养环境为 12/12 h 昼/夜节律转换,环境温度为(22.00 $\pm$ 2.00)℃。适应一周后,进行后续实验。将动物随机分为对照组(Control 组)、CFA 模型组(CFA 组)、CFA 和 EphB1-Fc 联合处理组(CFA+EphB1-Fc 组),每组 6 只。本研究经医院动物伦理委员会审核通过。

1.1.2 主要试剂 完全弗氏佐剂(CFA)购自 Sigma-Aldrich,EphB1-Fc 购自北京义翘神州科技股份有限公司。蛋白酶抑制剂、加强型 RIPA buffer、SDS-PAGE 试剂盒、BCA 蛋白浓度测定试剂盒均购自上海碧云天生物技术有限公司。本实验所用一抗:anti-EphB1(A8415)、anti-Iba1(A1527)、anti-IL-1 $\beta$ (A11370)、anti-Src(A11707)和 anti-TNF- $\alpha$ (AF7014),anti-EphB1(phospho Y594)(ab61791)、anti-Src

(phospho Y418)(ab40660),anti-NF- $\kappa$ B p65(AF5006)。所用二抗:HRP 标记的山羊抗兔 IgG 购自武汉爱博泰克生物科技有限公司。荧光二抗 Alexa Fluor 488 购自于上海碧云天生物技术有限公司。

### 1.2 方法

1.2.1 建立 CFA 炎症痛动物模型 将 CFA 溶于等比例生理盐水中混合均匀待用。在模型组和联合处理组大鼠左侧足底皮下注射 50  $\mu$ L CFA,使注射区域产生红、肿、热和痛等炎症反应。在对照组大鼠同侧足底皮下注射等剂量的生理盐水。模型构建 7 d 后,联合处理组鞘内注射 5  $\mu$ g EphB1-Fc(10  $\mu$ L),其余两组大鼠鞘内注射等量的生理盐水。鞘内注射方法:大鼠背部剃毛并消毒,25  $\mu$ L 微量注射器于 L5~L6 脊髓棘突间垂直进针,调整角度(45°)后缓慢将药物或溶剂(10  $\mu$ L)注入,注射完毕后缓慢将注射器拔出,按压注射位点 1 min。

1.2.2 记录大鼠自发性缩足次数 实验前,将 3 组大鼠置于正方形透明有机玻璃盒内,在安静环境下适应 30 min,记录 5 min 内大鼠的自发性缩足次数,记录 3 次,表征自发痛。

1.2.3 检测 50% 机械缩足阈值(PWT) 实验开始前使动物在安静环境下适应 30 min,然后用不同量程的 Von Frey 纤维(0.4~26 g)垂直刺激大鼠后足底正中,观察并记录动物行为反应。阳性反应的表征为动物出现舔足或者抬足,此时需用弱一级纤维继续测试。当动物未对刺激做出舔足或抬足反应则视为阴性反应,需用强一级纤维继续进行刺激。共记录 6 次数据。根据以下公式:50% PWT(g) = (10<sup>[Xf+K $\delta$ ]</sup>)/10000,计算动物的缩足次数(Xf 为最后一个纤维阶数,K 为痛觉校正系数, $\delta$  为相邻纤维刺激之间的差异)<sup>[9]</sup>。

1.2.4 免疫印迹分析 行为学检测后,使用过量麻醉剂处死动物并分离腰段脊髓。加入预冷的 RIPA 组织裂解液(其中含有 cocktail 蛋白酶抑制剂),进行组织匀浆,然后在 12000 r/min 条件下 4℃ 离心 15 min,收集上清。变性后,BCA 法检测样品的蛋白质浓度,将等量的蛋白质样品用 SDS-PAGE 进行分离,转膜后用 5% 脱脂奶粉封闭 60 min,洗膜,一抗 4℃ 孵育过夜,二抗孵育 1 h 后 ECL 显色液可视化并用 LAS500 凝胶成像系统扫描观察。ImageJ 分析条带灰度值。

1.2.5 免疫荧光分析 大鼠深度麻醉后心脏灌注(生理盐水+4%多聚甲醛),固定后分离脊髓并进行脱水及石蜡包埋,将组织切成 4  $\mu$ m 的组织切片。脊髓组织切片经脱蜡、抗原修复和过氧化氢处理,待封闭后进行一抗 4℃ 过夜孵育,然后用荧光二抗孵育 1 h。最后荧光抗淬灭剂封片后在荧光显微镜下观察。Im-

ageJ 软件分析组织荧光强度。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,3 组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 EphB1-Fc 鞘内给药缓解炎症痛 与 Control 组相比,CFA 诱导同侧大鼠后爪自动缩足次数增加( $P < 0.05$ );EphB1-Fc( $5 \mu\text{g}/10 \mu\text{L}$ )鞘内给药后可显著减少 CFA 诱导的自动缩足次数,与 CFA 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时 CFA 诱导可以降低大鼠机械痛阈值,与 Control 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );给药后升高 CFA 诱导的机械痛阈值,与 CFA 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 1。

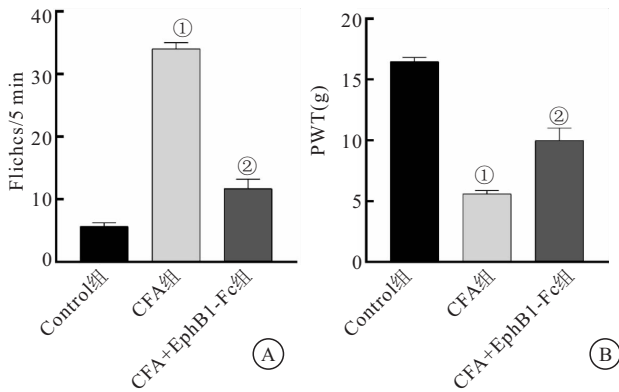


图 1 鞘内注射 EphB1-Fc 对 CFA 大鼠痛觉行为的影响

Figure 1 Effect of EphB1-Fc on nociceptive behaviors of CFA rats

注:A. 自发缩足次数;B. 机械缩足阈值。与 Control 组比较,①  $P < 0.05$ ;与 CFA 组比较,②  $P < 0.05$ 。

2.2 EphB1-Fc 抑制脊髓炎症 免疫印迹显示,与 Control 组大鼠相比,CFA 诱导大鼠脊髓中 IL-1 $\beta$  的表达水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 CFA 组相比,鞘内给药 EphB1-Fc 处理后 IL-1 $\beta$  的表达水平明显降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 2。

2.3 EphB1-Fc 降低脊髓小胶质细胞活化 免疫荧光检测发现,CFA 组大鼠脊髓背角中小胶质细胞特异性标记物 Iba1 荧光显著增强,与 Control 组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时,免疫印迹数据也显示 CFA 诱导大鼠脊髓中 Iba1 的表达水平升高,与 Control 组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 CFA 组比较,鞘内给药 EphB1-Fc 处理后 Iba1 的表达水平显著下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 3。

2.4 EphB1-Fc 鞘内给药阻断 EphB 信号 免疫印迹分析 EphB1 的表达及磷酸化水平的变化。结果表明,CFA 诱导后脊髓组织中 EphB1-Y594 位点磷酸化水平显著增加,经 EphB1-Fc 处理后 EphB1 磷酸化水平

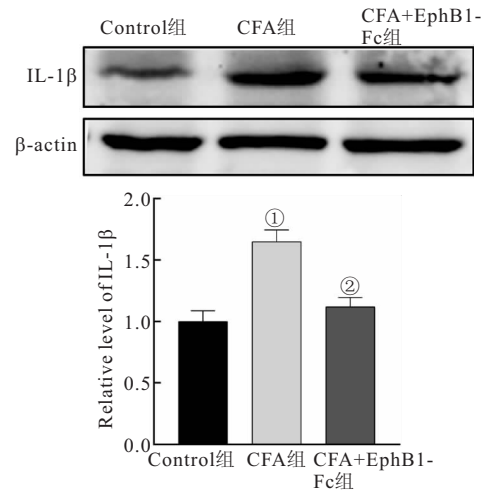


图 2 EphB1-Fc 对 CFA 大鼠脊髓炎症的影响

Figure 2 Effect of EphB1-Fc on spinal inflammation of CFA rats

注:与 Control 组比较,①  $P < 0.05$ ;与 CFA 组比较,②  $P < 0.05$ 。

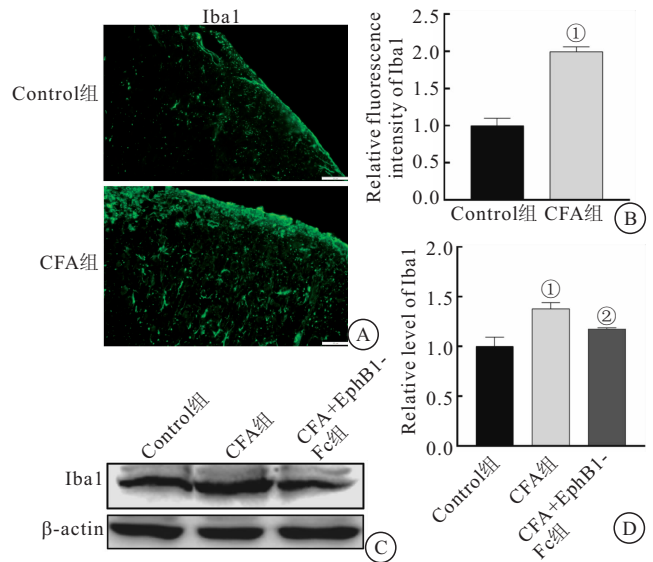


图 3 EphB1-Fc 对 CFA 大鼠脊髓小胶质细胞标记蛋白 Iba1 的影响

Figure 3 Effect of EphB1-Fc on spinal cord microglia marker Iba1 in CFA rats

注:A. 免疫荧光;B. 各组中 Iba1 荧光强度;C. 蛋白条带;D. 3 组 Iba1 的蛋白表达水平。与 Control 组比较,①  $P < 0.05$ ;与 CFA 组比较,②  $P < 0.05$ 。

降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 4。

2.5 EphB1-Fc 下调 Src/NF- $\kappa$ B 信号 免疫印迹分析 Src/NF- $\kappa$ B 信号表达变化结果显示,与 Control 组相比,CFA 处理可诱导脊髓中 Src 磷酸化水平上调( $P < 0.05$ ),NF- $\kappa$ B 蛋白表达水平上升( $P < 0.05$ );经 EphB1-Fc 鞘内给药后 Src 磷酸化水平显著降低( $P < 0.05$ ),NF- $\kappa$ B 蛋白表达水平显著下调( $P < 0.05$ )。见图 5。

## 3 讨论

炎症痛是由组织损伤、化学刺激或自身免疫过程

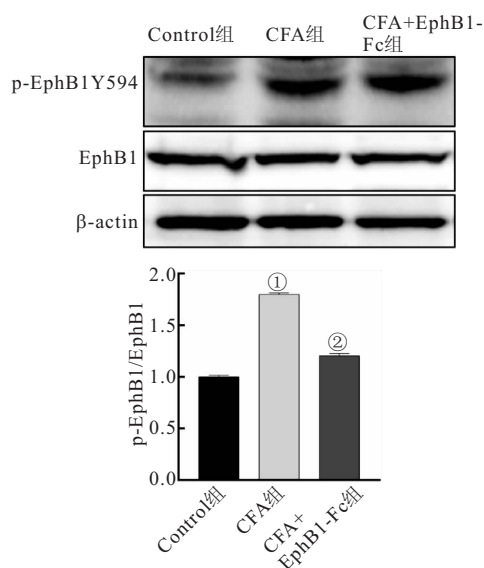


图 4 EphB1-Fc 对 EphB1 磷酸化水的影响

Figure 4 Effect of EphB1-Fc on the phosphorylation of EphB1

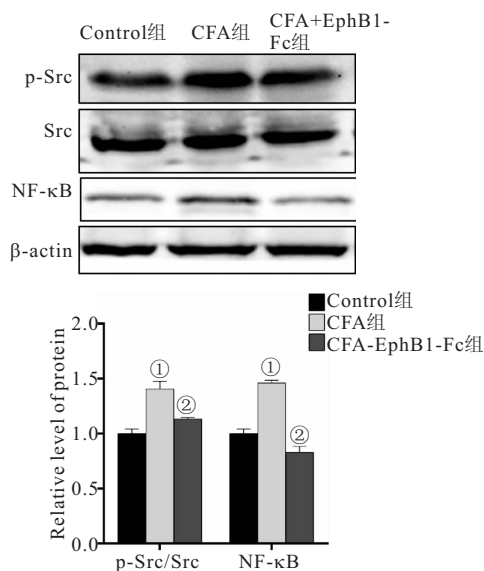
注:与 Control 组比较,① $P < 0.05$ ;与 CFA 组比较,② $P < 0.05$ 。

图 5 EphB1-Fc 对 Src/NF-κB 信号通路的影响

Figure 5 Effect of EphB1-Fc on Src/NF-κB signaling pathway

注:与 Control 组比较,① $P < 0.05$ ;与 CFA 组比较,② $P < 0.05$ 。

引起的一种慢性病理性疼痛。外周组织损伤引起的炎症信号激活脊髓小胶质细胞,释放细胞因子,对疼痛刺激的敏感性增加<sup>[14]</sup>。作为中枢神经系统常驻巨噬细胞和唯一的免疫细胞,小胶质细胞在病理刺激下可从高度分化的静息监视状态逐步转变为吞噬巨噬细胞<sup>[15]</sup>。由激活的小胶质细胞释放的促炎因子(IL-1 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ )、一氧化氮合酶 iNOS 和活性氧簇 ROS 等炎性成分,加剧炎症反应,进而导致神经元变性及脑损伤<sup>[16]</sup>。研究表明,通过药理学方法激活小胶质细胞可触发动物疼痛超敏反应<sup>[17]</sup>,而小胶质细胞抑制 4 制剂(GI-DREARD)处理后可减轻动物慢性疼痛<sup>[18]</sup>。小

胶质细胞信号分子的基因敲除或缺失可部分逆转神经病理性疼痛<sup>[19]</sup>。鞘内注射二甲胺四环素或己酮可可碱等神经胶质抑制剂可预防和逆转疼痛模型中的机械性超敏反应<sup>[20]</sup>。本研究发现,EphB1-Fc 给药阻断 CFA 诱导的大鼠痛觉过敏,及小胶质激活介导的炎症反应。

EphrinB-EphB 信号激活上调痛觉敏感性的机制涉及多种信号途径和调节因子<sup>[21]</sup>。Eph 受体单体无生物活性,当 Eph 胞外段结合配体 ephrin 胞外段后可诱导 Eph 受体聚集并激活胞内酪氨酸激酶活性,发生自磷酸化,招募并激活下游信号级联,在细胞迁移、组织边界形成、血管生成及神经系统发生中起重要作用<sup>[22]</sup>。活化的 EphB 受体可激活促有丝分裂原激活的蛋白酶途径和 Src 家族激酶<sup>[23]</sup>,N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体亚单位 NR2B 在 Y1336 和 Y1472 位点的磷酸化,增加突触活性,调控长时程增强和长时程抑制,参与伤害性信息传递<sup>[24]</sup>。在肾炎模型中,可通过抑制 Src 介导的 NF- $\kappa$ B 信号减轻 LPS 诱导的炎症反应及凋亡<sup>[25]</sup>。NF- $\kappa$ B 可进行核转位及磷酸化从而影响重要炎症反应调节因子(TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ )的转录和表达。本研究发现,CFA 处理诱导大鼠脊髓组织中 Eph 磷酸化激活其下游 Src/NF- $\kappa$ B 炎症信号,EphB1-Fc 给药后可明显下调该信号。

#### 4 结论

EphrinB1-EphB1 信号参与脊髓痛觉信号的调节,EphB1-Fc 阻断 EphB1 信号下调 Src/NF- $\kappa$ B 炎症信号抑制脊髓炎症反应并缓解病理性疼痛。该研究为病理性疼痛病理机制提供理论依据,并为相关镇痛药物开发提供靶点。

#### 【参考文献】

- [1] BANIASADI M, MANAHEJI H, MAGHSOUDI N, *et al.* Microglial-induced apoptosis is potentially responsible for hyperalgesia variations during CFA-induced inflammation[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(2):475-485.
- [2] 赵佳佳,杨荷雨,王招娣,等. ANA-12 通过靶向阻断 BDNF/TrkB 信号通路降低大鼠的脊髓炎症和缓解病理性疼痛[J/OL]. *南方医科大学学报*: 2022, 3(29):1-6.
- [3] DESCALZI G, IKEGAMI D, USHIJIMA T, *et al.* Epigenetic mechanisms of chronic pain[J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(4): 237-246.
- [4] MULEY M M, KRUSTEV E, MCDUGALL J J. Preclinical assessment of inflammatory pain[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(2):88-101.
- [5] LARSON C M, WILCOX G L, FAIRBANKS C A. The study of pain in rats and mice[J]. *Comp Med*, 2019, 69(6):555-570.
- [6] BURMA N E, LEDUC-PESSAH H, FAN C Y, *et al.* Animal models of chronic pain: advances and challenges for clinical

- translation[J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(6):1242-1256.
- [7] MCCARSON K E. Models of inflammation; Carrageenan- or complete freund's adjuvant (CFA)-induced edema and hypersensitivity in the Rat [J]. *Curr Protoc Pharmacol*, 2015, 70: 541-549.
- [8] BUCKENS O J, EL HASSOUNI B, GIOVANNETTI E, *et al.* The role of Eph receptors in cancer and how to target them; novel approaches in cancer treatment [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(6):567-582.
- [9] MA P, CHEN P, ZHOU Z L, *et al.* Activation of EphB receptors contributes to primary sensory neuron excitability by facilitating  $Ca^{2+}$  influx directly or through Src kinase-mediated N-methyl-D-aspartate receptor phosphorylation [J]. *Pain*, 2020, 161(7):1584-1596.
- [10] SONG X J, ZHENG J H, CAO J L, *et al.* EphrinB-EphB receptor signaling contributes to neuropathic pain by regulating neural excitability and spinal synaptic plasticity in rats [J]. *Pain*, 2008, 139(1):168-180.
- [11] AHMED M S, WANG P, NGUYEN NUN, *et al.* Identification of tetracycline combinations as EphB1 tyrosine kinase inhibitors for treatment of neuropathic pain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(10):e2016265118.
- [12] WANG J, FEI Z Y, LIANG J, *et al.* EphrinB/EphB Signaling Contributes to the Synaptic Plasticity of Chronic Migraine Through NR2B Phosphorylation [J]. *Neuroscience*, 2020, 428: 178-191.
- [13] YU S N, LIU G F, LI L Y, *et al.* Analgesic effects of microRNA-129-5p against bone cancer pain through the EphB1/EphrinB2 signaling pathway in mice [J]. *Cell Biochem*, 2019, 120(3):2876-2885.
- [14] BANIASADI M, MANAHEJI H, MAGHSOUDI N, *et al.* Microglial-induced apoptosis is potentially responsible for hyperalgesia variations during CFA-induced inflammation [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(2):475-485.
- [15] INOUE K, TSUDA M. Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2018, 19(3):138-152.
- [16] 周强, 张坤, 李富强, 等.  $\beta$ -谷甾醇缓解 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠炎症反应和纤维化 [J]. *西部医学*, 2022, 34(6):813-818.
- [17] 杨荷雨, 王招娣, 赵佳佳, 等. SRT1720 靶向激活 SIRT1 抑制 NLRP3 炎症小体活化缓解病理性疼痛 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(11):2038-2043.
- [18] TANG Y, LE W D. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2):1181-1194.
- [19] CHERRY J D, OLSCHOWKA J A, O'BANION M K. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed [J]. *Neuroinflammation*, 2014, 11:98.
- [20] 王嘉争. 鞘内注射 T0901317 减轻 CCI 诱导的神经病理性疼痛的机制研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- [21] HANAMURA K, WASHBURN H R, SHEFFLER-COLLINS S I, *et al.* Extracellular phosphorylation of a receptor tyrosine kinase controls synaptic localization of NMDA receptors and regulates pathological pain [J]. *PLoS Biol*, 2017, 15(7):e2002457.
- [22] MA P C, CHEN P, ZHOU Z L, *et al.* Activation of EphB receptors contributes to primary sensory neuron excitability by facilitating  $Ca^{2+}$  influx directly or through Src kinase-mediated N-methyl-D-aspartate receptor phosphorylation [J]. *Pain*, 2020, 161(7):1584-1596.
- [23] SHEFFLER-COLLINS S I, DALVA M B. EphBs: an integral link between synaptic function and synaptopathies [J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35(5):293-304.
- [24] WANG J, FEI Z Y, LIANG J, *et al.* EphrinB/EphB Signaling Contributes to the Synaptic Plasticity of Chronic Migraine Through NR2B Phosphorylation [J]. *Neuroscience*, 2020, 428: 178-191.
- [25] REN Q, GUO FAN, TAO S B, *et al.* Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF- $\kappa$ B p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122:109772.

(收稿日期:2022-07-14;修回日期:2022-10-13;编辑:黎仕娟)