·论著·

香青兰总黄酮通过NRF2/NF-κB信号通路改善阿尔茨海默病小鼠的认知功能

王丽影[1],杨燕梅[2],岳永生[1],贾建新[1],杨占君[3]
(1. 内蒙古科技大学包头医学院基础医学与法医学院人体解剖学教研室,内蒙古 包头 014040; 2. 简阳市人民医院病理科,四川 简阳 641499; 3. 赤峰大学基础医学院人体解剖学教研室,内蒙古 赤峰 024500)

摘要 目的 探讨香青兰总黄酮(TFDM)对阿尔茨海默病小鼠认知功能的影响及其机制。**方法** 将50只SAMP8小鼠随机分为模型组、多奈哌齐阳性对照组、低剂量TFDM组、中剂量TFDM组、高剂量TFDM组,每组10只,另取10只SAMR1小鼠作为正常对照组。TFDM灌胃给药30 d后进行老化度评分,采用Morris水迷宫实验评估小鼠学习记忆功能;采用尼氏染色观察海马CA1区神经元形态变化;采用酶联免疫吸附试验检测血清中肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-1β和IL-6的水平;采用Western blotting和实时定量PCR检测海马组织中SYN、PSD95、NRF2、HO-1、NF-κB蛋白和基因表达水平。**结果** 与模型组比较,低剂量TFDM组、中剂量TFDM组、高剂量TFDM组以及多奈哌齐阳性对照组小鼠老化度明显改善,目标象限停留时间明显延长,中剂量TFDM组、高剂量TFDM 组以及多奈哌齐阳性对照组小鼠逃避潜伏期明显缩短($P < 0.05$),平台穿越次数明显增加($P < 0.05$)。与模型组比较,中剂量TFDM组、高剂量TFDM 组以及多奈哌齐阳性对照组小鼠海马CA1区完整锥体细胞数量明显增加($P < 0.05$);血清中TNF-α、IL-1β和IL-6水平明显降低($P < 0.05$);SYN、PSD95、NRF2、HO-1蛋白和mRNA表达水平明显升高($P < 0.05$),NF-κB蛋白和mRNA表达水平明显降低($P < 0.05$)。**结论** TFDM可以延缓阿尔茨海默病小鼠老化进程,改善空间学习记忆功能,减轻海马神经元损伤,降低炎症因子水平,从而改善认知功能障碍,其机制可能与NRF2/NF-κB信号通路激活有关。

关键词 香青兰总黄酮; SAMP8小鼠; NRF2/NF-κB信号通路; 认知功能; 炎症因子
中图分类号 R749.1 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)09-0777-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260921.1353.004
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.09.002

Total flavonoids of *Dracocephalum moldavica L.* improve cognitive function in mice with Alzheimer disease via the NRF2/NF-κB signaling pathway

WANG Liying[1], YANG Yanmei[2], YUE Yongsheng[1], JIA Jianxin[1], YANG Zhanjun[3]
(1. Department of Human Anatomy, School of Basic Medicine and Forensic Medicine, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, China; 2. Department of Pathology, The People's Hospital of Jianyang City, Jianyang 641499, China; 3. Department of Human Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Chifeng University, Chifeng 024500, China)

Abstract Objective To investigate the cognition-improving effects of total flavonoids of *Dracocephalum moldavica L.* (TFDM) in mice with Alzheimer disease (AD) and elucidate the underlying mechanisms. **Methods** Fifty SAMP8 mice were randomly divided into model, donepezil positive control, low-dose TFDM, intermediate-dose TFDM, and high-dose TFDM groups (n = 10/group), and 10 SAMR1 mice were selected as the normal control group. After 30 consecutive days of intragastric administration of TFDM or corresponding agents, aging scores were assessed and the Morris water maze test was performed to evaluate spatial learning and memory abilities. Hippocampal CA1 neuronal morphology was observed using Nissl staining. The serum levels of TNF-α, IL-1β, and IL-6 were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay. The expressions of SYN, PSD95, NRF2, HO-1, and NF-κB protein and mRNA in the hippocampus were detected using Western blotting and real-time quantitative PCR, respectively. **Results** Compared with the model group, low-, intermediate-, and high-dose TFDM groups and donepezil positive control group exhibited significantly improved aging scores and prolonged time spent in the target quadrant ($P < 0.05$). Compared with the model group, intermediate- and high-dose TFDM groups and donepezil positive control group showed significantly reduced escape latency, increased platform crossing times, intact hippocampal CA1 pyramidal neurons, lower serum levels of inflammatory cytokines, upregulated expressions of SYN, PSD95, NRF2, and HO-1 protein and mRNA, and downregulated expressions of NF-κB protein and mRNA (all $P < 0.05$). **Conclusion** TFDM delays the progression of aging, ameliorates spatial

基金项目: 国家自然科学基金(82360264)
作者简介: 王丽影(2000-),女,硕士研究生.
通信作者: 杨占君,E-mail:yzj8330@163.com
收稿日期: 2026-03-10
网络出版时间: 2026-09-21 17:59:52

cognitive dysfunction, alleviates hippocampal neuronal injury, and suppresses neuroinflammation in AD mice. The underlying mechanism may involve modulation of the NRF2/NF-κB signaling pathway.

Keywords　total flavonoids of *Dracocephalum moldavica L.*; SAMP8 mice; NRF2/NF-κB signaling pathway; cognitive function; inflammatory cytokine

阿尔茨海默病（Alzheimer disease，AD）是一类以认知功能下降和执行功能受损为主要特征的中枢神经退行性疾病。研究[1]显示，2030年AD患病人数将增至7 800万，2050年将增至目前的3倍。AD的发病机制复杂多样，包括β淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）斑块过度沉积、神经原纤维缠结、神经炎症反应、氧化应激损伤和线粒体功能紊乱等，这些病理性改变导致中枢神经网络系统内环境紊乱，进一步加重神经细胞损伤和突触功能障碍[2]。

核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，NRF2）在AD的防治中发挥抗氧化应激、抑制神经炎症、改善线粒体功能障碍等作用[3]。核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）是介导炎症和细胞增殖、分化等复杂生物过程的转录因子。研究[4]表明，氧化应激损伤和神经炎症反应可能是AD等中枢神经退行性疾病的核心病理特征。NRF2/NF-κB信号通路在调控机体氧化应激和炎症反应中发挥关键作用。研究[5]发现，在AD的病理进程中，NRF2活性持续降低且NF-κB被过度激活，导致脑内氧化损伤和神经炎症反应持续加剧，进而诱发神经元损伤和突触功能衰退。深入探究NRF2/NF-κB信号通路在AD中的调控作用，能够为AD的早期干预和临床防治提供实验依据。

香青兰属唇形科青兰属植物，具有抗炎、镇静、保护心脑血管等作用[6]。香青兰总黄酮（total flavonoids of *Dracocephalum moldavica L.*，TFDM）是香青兰的核心活性成分，包括藿香苷、山柰酚等56种黄酮类化合物[7]。本课题组前期研究[8]发现，在Aβ诱导的AD体外模型中，TFDM可激活NRF2并抑制NF-κB表达，减少促炎性细胞因子的产生。但TFDM在动物体内的作用及其机制尚不清楚。因此，本研究探讨了TFDM对AD小鼠认知功能的影响及其作用机制。

1　材料与方法

1.1　试剂

TFDM，由南京普怡生物科技有限公司提纯（纯度≥78.53%，货号PY241213XQL）；多奈哌齐片，购自重庆锐恩医药有限公司；抗体，购自美国Signalway Antibody公司；实时定量PCR试剂盒，购自天根生化科技（北京）有限公司；Western blotting试剂，购自北京索莱宝科技有限公司。

1.2　实验动物和分组

SPF级雄性7月龄SAMP8小鼠50只，雄性7月龄SAMR1小鼠10只，体重（25 ± 5）g，购自北京大学医学部实验动物科学部，许可证号为SCXK［京］2022-0009。所有动物实验操作均严格遵循3R原则，本研究获得包头医学院动物伦理委员会审核批准，批号为包医动伦审［202510］46号。

将10只SAMR1小鼠作为对照组。将50只SAMP8小鼠随机分为模型组、多奈哌齐阳性对照组、低剂量TFDM组、中剂量TFDM组、高剂量TFDM组，每组10只。对照组小鼠不做任何处理，模型组小鼠给予6.67 mL·kg^{-1}·d^{-1}生理盐水灌胃，多奈哌齐阳性对照组小鼠给予0.75 mg·kg^{-1}·d^{-1}多奈哌齐灌胃，低、中、高剂量TFDM 组小鼠分别给予25、50、75 mg·kg^{-1}·d^{-1} TFDM灌胃，给药时间均为30 d。

1.3　方法

1.3.1　老化度评分：选取11项指标（反应性、被动性、被毛光泽度、被毛粗糙程度、脱毛、溃疡、眼周病变、白内障、角膜溃疡、角膜混浊和脊柱后凸）构建小鼠老化表型评分体系。依据病理生理改变的严重程度，将各项指标分为5 个等级（0~4级），0 级为无明显异常改变，4 级为病变程度最严重[9]。

1.3.2　Morris水迷宫实验：实验开始前1 d，小鼠自由游泳60 s适应环境，水温为（23 ± 1）℃。实验第1~5天进行定位航行实验，小鼠分别从4个象限入水，记录逃避潜伏期，未找到平台则引导至平台停留10 s，每个象限检测结束后小鼠休息时间≥1 h。实验第6天撤去平台，进行空间探索实验，统计小鼠穿越平台次数和目标象限停留时间，评估小鼠的认知功能。

1.3.3　取材：行为学实验结束后，采用10%戊巴比妥

钠腹腔注射麻醉小鼠，进行眼眶后静脉丛采血，离心后取血清，于–80 ℃保存。颈椎脱臼法处死小鼠。每组取6只小鼠的海马组织，于–80 ℃保存。每组其余4只小鼠，经心脏灌注后取全脑组织，用4%多聚甲醛固定，用于后续实验。

1.3.4　尼氏染色：取小鼠全脑组织，固定、脱水、包埋、切片、脱蜡后，甲苯胺蓝染液染色1 min，蒸馏水冲洗1 min，常规脱水，中性树胶封片。光学显微镜下观察小鼠海马CA1区神经元的形态、数量和排列情况。

1.3.5　酶联免疫吸附试验：取小鼠血清，根据试剂盒说明书进行操作，采用酶标仪检测450 nm处吸光度值，根据标准曲线计算目标蛋白浓度。

1.3.6　实时定量PCR：取小鼠海马组织，加入TRIzol抽提液进行研磨匀浆、氯仿替代物分相后，取上清液，加入异丙醇，获得RNA沉淀。乙醇洗涤后，溶于无酶水，60 ℃金属浴加热。采用FastKing一步法合成cDNA，建立20 μL实时定量PCR体系。采用三步法程序进行扩增，检测目标RNA相对表达量。采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算突触素（synaptophysin，*Syn*）、突触后致密蛋白95（postsynaptic density protein 95，*Psd95*）、*Nrf2*、*NF-κB*、血红素加氧酶1（heme oxygenase-1，*Ho-1*）mRNA相对表达量。引物序列：*Syn*，正向5'-TGCCGCCAGACAGGAAACAC-3'，反向5'-CCAGAGCACCAGGTTCAGGAAG-3'；*Psd95*，正向5'-AGAGGTAGCAGAGCAGGGGAAG-3'，反向5'-GGACGGATGAAGATGGCGATAGG-3'；*Nrf2*，正向5'-GCCACCGCCAGGACTACAG-3'，反向5'-AACTTGTACCGCCTCGTCTGG-3'；*NF-κB*，正向5'-GGCTACACAGCACCAGGAACAG-3'，反向5'-AGGAACTATGGATACTGCGGTCTG-3'；*Ho-1*，正向5'-AGACCGCCTTCCTGCTCAAC-3'，反向5'-GACGAAGTGACGCCATCTGTG-3'。

1.3.7　Western blotting：取小鼠海马组织，加入RIPA裂解液研磨，离心后取上清，采用BCA法测定蛋白浓度。电泳、电转和封闭后，一抗孵育4 ℃过夜，TBST清洗3次后二抗孵育。显影，采集图像，使用ImageJ软件分析条带灰度值，计算目标蛋白相对表达量。

1.4　统计学分析

采用GraphPad Prism 10.0软件进行数据分析。计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，2组间比较采用t检验，多组间比较采用单因素方差分析。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　TFDM对小鼠海马CA1区神经元的影响

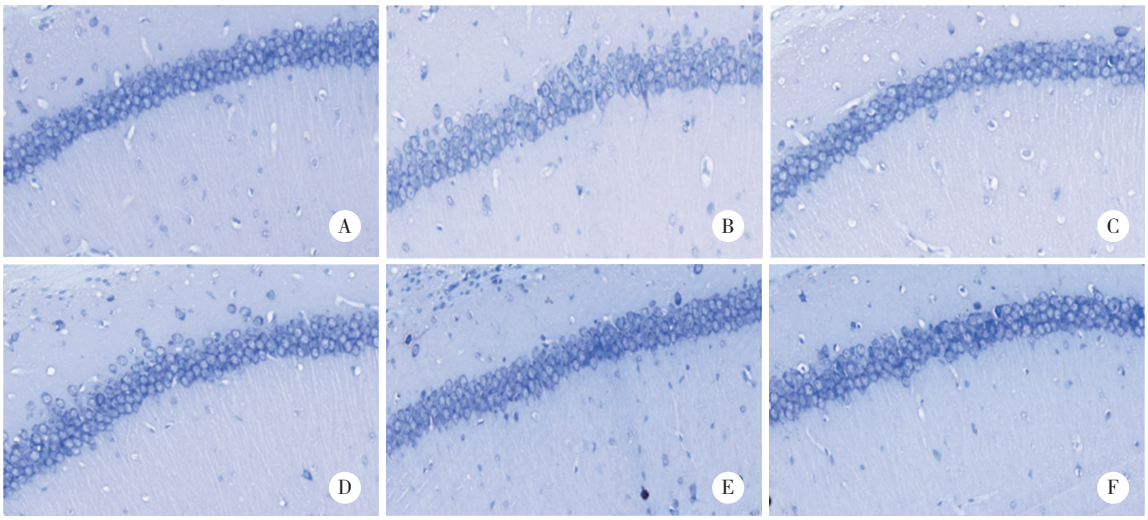
与对照组比较，模型组小鼠海马锥体细胞排列松散紊乱，神经元形态异常，部分细胞核皱缩，尼氏体着色不均，完整神经元数量明显减少。与模型组比较，多奈哌齐阳性对照组、低剂量TFDM组、中剂量TFDM组和高剂量TFDM组小鼠海马锥体细胞排列较为紧凑有序，尼氏体着色均匀，完整神经元数量明显增加。见图1。对照组、模型组、多奈哌齐阳性对照组、低剂量TFDM组、中剂量TFDM组，高剂量TFDM组小鼠海马CA1区完整锥体细胞数量分别为128.67 ± 7.85、88.67 ± 6.81、120.33 ± 7.57、99.67 ± 7.02、114.67 ± 5.69、110.33 ± 8.50。与对照组比较，模型组完整锥体细胞数量明显减少（$P < 0.05$）。与模型组比较，多奈哌齐阳性对照组、中剂量TFDM组和高剂量TFDM组完整锥体细胞数量明显增加（$P < 0.05$）。

2.2　TFDM对小鼠老化度的影响

对照组、模型组、多奈哌齐阳性对照组、低剂量TFDM组、中剂量TFDM组，高剂量TFDM组小鼠老化度评分分别为3.88 ± 0.83、14.88 ± 1.25、6.75 ± 1.28、11.63 ± 2.26、8.25 ± 1.16、7.75 ± 0.71。与对照组比较，模型组小鼠老化度评分明显升高（$P < 0.05$）。与模型组比较，多奈哌齐阳性对照组、低剂量TFDM组、中剂量TFDM组和高剂量TFDM组小鼠老化度评分明显降低（$P < 0.05$）。

2.3　TFDM对小鼠逃避潜伏期、目标象限停留时间和平台穿越次数的影响

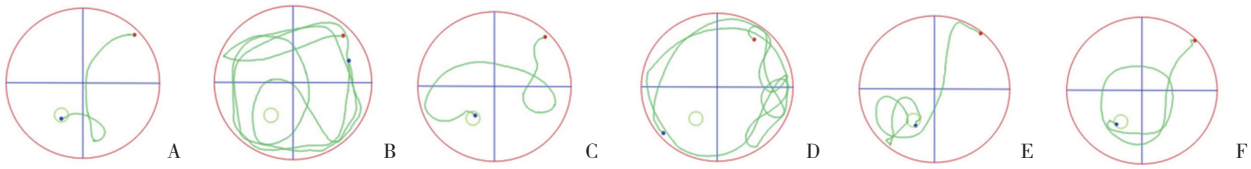
定位航行实验结果显示，与对照组比较，模型组第3、4、5天逃避潜伏期明显延长（$P < 0.05$）；与模型组比较，多奈哌齐阳性对照组、中剂量TFDM组和高剂量TFDM组小鼠自第3天起逃避潜伏期明显缩短。空间探索实验结果显示，与对照组比较，模型组小鼠穿越平台次数明显减少，目标象限停留时间明显缩短（$P < 0.05$）；与模型组比较，多奈哌齐阳性对照组、低剂量TFDM组、中剂量TFDM组和高剂量TFDM组小鼠目标象限停留时间明显延长（$P < 0.05$），多奈哌齐阳性对照组、中剂量TFDM组和高剂量TFDM组小鼠穿越平台次数明显增加（$P < 0.05$）。见图2、表1。



A, control group; B, model group; C, donepezil positive control group; D, low-dose TFDM group; E, intermediate-dose TFDM group; F, high-dose TFDM group.

图1　小鼠海马CA1区尼氏染色　×40

Fig.1　Nissl staining of the CA1 region of the hippocampus of mice　×40



A, control group; B, model group; C, donepezil positive control group; D, low-dose TFDM group; E, intermediate-dose TFDM group; F, high-dose TFDM group.

图2　小鼠Morris水迷宫实验轨迹路线图

Fig.2　Trajectory maps for mice in the Morris water maze test

表1　各组小鼠逃避潜伏期、目标象限停留时间和平台穿越次数的比较

Tab.1　Comparison of escape latency, time spent in the target quadrant, and number of platform crossings among the mice groups

Group	*n*	Escape latency (s)			Time spent in the target quadrant (s)	Number of platform crossing
		Day 3	Day 4	Day 5		
Control	10	38.67 ± 2.32	28.46 ± 2.72	26.32 ± 1.95	25.10 ± 1.56	6.33 ± 1.03
Model	10	49.15 ± 1.74[1)]	45.89 ± 1.40[1)]	46.07 ± 2.91[1)]	11.29 ± 1.66[1)]	2.00 ± 1.26[1)]
Donepezil positive control	10	41.92 ± 2.16[2)]	32.23 ± 2.21[2)]	28.94 ± 1.54[2)]	23.45 ± 0.85[2)]	5.00 ± 0.89[2)]
Low-dose TFDM	10	44.91 ± 2.25[2)]	40.68 ± 1.85	38.02 ± 2.38[2)]	14.27 ± 1.47[2)]	3.33 ± 0.82
Intermediate-dose TFDM	10	42.03 ± 2.48[2)]	35.06 ± 1.16[2)]	32.93 ± 2.09[2)]	20.61 ± 1.52[2)]	4.33 ± 0.82[2)]
High-dose TFDM	10	42.71 ± 2.36[2)]	35.43 ± 3.37[2)]	30.89 ± 2.64[2)]	21.17 ± 1.70[2)]	4.67 ± 0.52[2)]

1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group.

2.4　TFDM对小鼠血清中炎症因子的影响

与对照组比较，模型组小鼠血清中TNF-α、IL-1β和IL-6水平明显升高（$P < 0.05$）。与模型组比较，多奈哌齐阳性对照组、低剂量TFDM组、中剂量TFDM组和高剂量TFDM组小鼠血清中TNF-α和IL-1β水平明显降低（$P < 0.05$），多奈哌齐阳性对照组、中剂量TFDM组和高剂量TFDM组IL-6水平明显降低（$P < 0.05$）。见表2。

2.5　TFDM对小鼠海马中*Syn*、*Psd95*、*Nrf2*、*Ho-1*和*NF-κB* mRNA表达的影响

与对照组比较，模型组小鼠海马中*Syn*、*Psd95*、*Nrf2*和*Ho-1* mRNA表达水平明显降低，*NF-κB* mRNA

表达水平明显升高（$P < 0.05$）。与模型组比较，多奈哌齐阳性对照组、中剂量TFDM组和高剂量TFDM组小鼠海马中*Syn*、*Psd95*、*Nrf2*和*Ho-1* mRNA表达水平明显升高，*NF-κB* mRNA表达水平明显降低（$P < 0.05$）。见表3。

2.6　TFDM对小鼠海马中SYN、PSD95、NRF2、HO-1和NF-κB蛋白表达的影响

与对照组比较，模型组小鼠海马中SYN、PSD95、NRF2和HO-1蛋白表达水平明显降低，NF-κB蛋白表达水平明显升高（$P < 0.05$）。与模型组比较，多奈哌齐阳性对照组、中剂量TFDM组和高剂量TFDM组小鼠海马中SYN、PSD95、NRF2和HO-1蛋白表达水平明显升高，NF-κB蛋白表达水平明显降低（$P < 0.05$）。见表4、图3。

表2　各组小鼠血清中炎症因子水平的比较

Tab.2　Comparison of the serum levels of inflammatory cytokines among the mice groups

Group	*n*	IL-1β (ng/L)	IL-6 (pg/mL)	TNF-α (ng/L)
Control	6	35.03 ± 0.68	93.33 ± 1.96	176.60 ± 2.42
Model	6	88.48 ± 8.93[1)]	171.74 ± 5.80[1)]	755.60 ± 29.26[1)]
Donepezil positive control	6	56.26 ± 0.95[2)]	108.17 ± 3.54[2)]	343.01 ± 13.54[2)]
Low-dose TFDM	6	79.00 ± 2.89[2)]	162.10 ± 18.07	656.89 ± 32.12[2)]
Intermediate-dose TFDM	6	61.65 ± 1.43[2)]	123.80 ± 3.67[2)]	387.20 ± 17.55[2)]
High-dose TFDM	6	60.59 ± 1.59[2)]	120.03 ± 3.87[2)]	369.00 ± 13.94[2)]

1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group.

表3　各组小鼠海马中*Syn*、*Psd95*、*Nrf2*、*Ho-1*和*NF-κB* mRNA表达水平的比较

Tab.3　Comparison of the expression levels of *Syn*, *Psd95*, *Nrf2*, *Ho-1*, and *NF-κB* mRNA in the hippocampus among the mice groups

Group	*n*	*Syn* mRNA	*Psd95* mRNA	*Nrf2* mRNA	*Ho-1* mRNA	*NF-κB* mRNA
Control	3	0.98 ± 0.01	1.00 ± 0.02	0.99 ± 0.05	0.97 ± 0.06	1.02 ± 0.04
Model	3	0.46 ± 0.05[1)]	0.35 ± 0.06[1)]	0.33 ± 0.06[1)]	0.46 ± 0.01[1)]	3.84 ± 0.32[1)]
Donepezil positive control	3	0.89 ± 0.05[2)]	0.86 ± 0.05[2)]	0.86 ± 0.02[2)]	0.88 ± 0.04[2)]	1.24 ± 0.13[2)]
Low-dose TFDM	3	0.57 ± 0.08	0.52 ± 0.03[2)]	0.50 ± 0.09[2)]	0.50 ± 0.01	3.23 ± 0.12[2)]
Intermediate-dose TFDM	3	0.81 ± 0.04[2)]	0.77 ± 0.04[2)]	0.80 ± 0.02[2)]	0.82 ± 0.01[2)]	1.44 ± 0.07[2)]
High-dose TFDM	3	0.79 ± 0.05[2)]	0.78 ± 0.04[2)]	0.79 ± 0.04[2)]	0.82 ± 0.05[2)]	1.39 ± 0.03[2)]

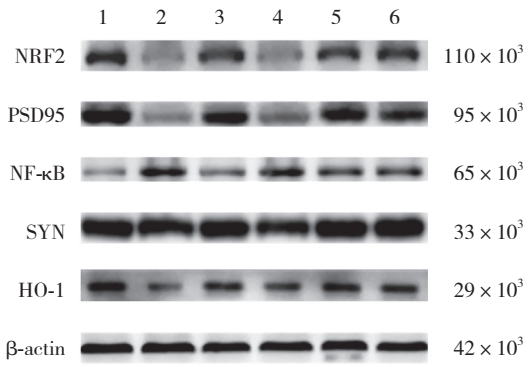
1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group.

表4　各组小鼠海马中SYN、PSD95、NRF2、HO-1和NF-κB蛋白表达水平的比较

Tab.4　Comparison of the expression levels of SYN, PSD95, NRF2, HO-1, and NF-κB protein in the hippocampus among the mice groups

Group	*n*	SYN	PSD95	NRF2	HO-1	NF-κB
Control	3	1.04 ± 0.04	0.98 ± 0.05	1.05 ± 0.12	1.10 ± 0.11	0.34 ± 0.05
Model	3	0.38 ± 0.08[1)]	0.43 ± 0.01[1)]	0.49 ± 0.05[1)]	0.43 ± 0.09[1)]	0.92 ± 0.08[1)]
Donepezil positive control	3	0.94 ± 0.18[2)]	0.90 ± 0.01[2)]	0.90 ± 0.09[2)]	0.94 ± 0.16[2)]	0.44 ± 0.08[2)]
Low-dose TFDM	3	0.65 ± 0.08[2)]	0.49 ± 0.11	0.66 ± 0.01	0.47 ± 0.12	0.77 ± 0.06
Intermediate-dose TFDM	3	0.85 ± 0.18[2)]	0.86 ± 0.06[2)]	0.83 ± 0.06[2)]	0.75 ± 0.05[2)]	0.56 ± 0.13[2)]
High-dose TFDM	3	0.91 ± 0.13[2)]	0.87 ± 0.12[2)]	0.84 ± 0.08[2)]	0.76 ± 0.07[2)]	0.56 ± 0.20[2)]

1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group.



1,control group;2,model group;3,donepezil positive control group;4,low-dose TFDM group;5,intermediate-dose TFDM group;6,high-dose TFDM group.

图3　小鼠海马中SYN、PSD95、NRF2、HO-1和NF-κB蛋白表达

Fig.3　Expressions of SYN, PSD95, NRF2, HO-1, and NF-κB protein in the hippocampus of the mice

3　讨论

本研究初步探讨了TFDM对SAMP8AD小鼠认知功能的影响及其潜在的分子机制。SAMP8小鼠是自发加速衰老的经典AD模型,6月龄后可在皮层、海马区出现Aβ沉积、神经原纤维缠结、氧化应激损伤和炎症反应等病理特征,高度模拟人类AD表型[10]。研究[11]表明,TFDM在中枢神经退行性疾病的防治中可发挥维护血脑屏障、稳定脑能量代谢和促进新生血管形成等作用,为防治中枢神经退行性疾病的天然药物研发提供新方向。

NRF2是含碱性亮氨酸拉链结构的CNC家族转录因子,可通过调控谷胱甘肽合成和HO-1、超氧化物歧化酶等抗氧化基因表达,发挥抗氧化、抗炎和维持蛋白稳态的作用[12]。HO-1作为NRF2通路的关键效应分子,其表达上调能进一步降解血红素、清除活性氧、抑制促炎性细胞因子的释放,减轻神经炎症反应[13]。本研究结果显示,TFDM可以明显增加NRF2和下游因子HO-1的表达,提示TFDM可激活NRF2,发挥抗炎、抗氧化的作用。NF-κB为Rel家族转录因子,作为介导神经炎症反应的核心因子,可通过调控下游促炎性细胞因子IL-1β、IL-6、TNF-α的表达,加重神经炎症损伤,破坏神经元稳态[14]。本研究结果显示,TFDM可明显下调NF-κB和下游促炎性细胞因子的表达水平,提示NF-κB可能作为TFDM发挥抗炎作用的潜在靶标。但炎症反应的级联效应错综复杂,还需进一步深入研究。研究[15]表明,在AD病理状态下,NRF2活性降低导致抗氧化防御减弱,而NF-κB过度激活则加剧神经炎症,两者共同促成神经元微环境的恶化。NRF2被激活后,既可通过清除活性氧间接抑制NF-κB活化,又能阻碍NF-κB与DNA结合,从而抑制炎症转录。本研究结果提示,TFDM可能通过调控NRF2和NF-κB的表达,发挥神经保护作用。

此外,SYN和PSD95是维持突触结构完整性和功能稳态的核心分子,二者协调表达是神经信号高效传递和学习记忆功能正常的基础[16]。研究[17]表明,在AD病理状态下,神经炎症和氧化应激等病理性反应可直接损伤突触结构,导致SYN降解增加、PSD95合成减少。本研究结果显示,TFDM能明显提高SYN和PSD95的表达水平,提示TFDM可能通过促进突触结构的可塑性,改善认知功能。

综上所述,本研究为传统中药TFDM在AD防治中的应用提供了实验依据。TFDM发挥药理学作用的单一化合物仍需进一步分离、鉴定并验证。TFDM调控NRF2/NF-κB信号通路的具体分子机制,仍需深入探索。

参考文献:

[1] TWAROWSKI B,HERBET M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease:pathomechanism,diagnosis and treatment:a review[J]. Int J Mol Sci,2023,24(7):6518. DOI:10.3390/ijms24076518.

[2] ROSTAGNO AA. Pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci,2022,24(1):107. DOI:10.3390/ijms24010107.

[3] NAKANO-KOBAYASHI A,CANELA A,YOSHIHARA T,et al. Astrocyte-targeting therapy rescues cognitive impairment caused by neuroinflammation via the Nrf2 pathway[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2023,120(33):e2303809120. DOI:10.1073/pnas.2303809120.

[4] MIRZAEI S,SAGHARI S,BASSIRI F,et al. NF-κB as a regulator of cancer metastasis and therapy response:a focus on epithelial-mesenchymal transition[J]. J Cell Physiol,2022,237(7):2770-2795. DOI:10.1002/jcp.30759.

[5] YAN N,XU Z,QU C,et al. Dimethyl fumarate improves cognitive deficits in chronic cerebral hypoperfusion rats by alleviating inflammation,oxidative stress,and ferroptosis via NRF2/ARE/NF-κB signal pathway[J]. Int Immunopharmacol,2021,98:107844. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107844.

[6] 王昕,邱永辉,靳剑. 香青兰药理作用的研究进展[J]. 内蒙古中医药,2012,31(18):36-37. DOI:10.3969/j.issn.1006-0979.2012.18.046.

[7] 蒋新明,赖刚刚,李子玉,等. 伊犁垦区香青兰总黄酮成分及含量测定[J]. 新疆农业科技,2023,45(1):32-34. DOI:10.3969/j.issn.1007-3574.2023.01.013.

[8] REN W,YAN XS,FAN JC,et al. Effect of total flavonoids of *Dracocephalum Moldavica L.* on neuroinflammation in Alzheimer's disease model amyloid-β(Aβ1-42)-peptide-induced astrocyte activation

(下转第788页)

ment of neuropathic pain[J]. Deutsches Ärzteblatt Int,2024,121(5):825-832. DOI:10.3238/arztebl.m2024.0215.
[4] 梅佳华,查学志,张海亮,等. 山乌龟亚属植物生物碱的药理作用及其机制研究进展[J]. 世界中医药,2025,20(12):2196-2208. DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2025.12.025.
[5] MALCANGIO M,SIDERIS-LAMPRETSAS G. How microglia contribute to the induction and maintenance of neuropathic pain[J]. Nat Rev Neurosci,2025,26(5):263-275. DOI:10.1038/s41583-025-00914-5.
[6] JIANG P,WANG C,JIA FJ,et al. P2X7 receptor as a key player in pathological pain:insights into Neuropathic,inflammatory,and cancer pain[J]. Front Pharmacol,2025,16:1585545. DOI:10.3389/fphar.2025.1585545.
[7] HUA T,KONG EL,ZHANG HL,et al. PRMT6 deficiency or inhibition alleviates neuropathic pain by decreasing glycolysis and inflammation in microglia[J]. Brain Behav Immun,2024,118:101-114. DOI:10.1016/j.bbi.2024.02.027.
[8] 王功命,刘世敏,王凤娇,等. 基于SP/NK1R/βARRS通路电针缓解神经性疼痛的实验研究[J]. 上海针灸杂志,2024,43(6):684-690. DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2024.06.0684.
[9] QU SY,WANG HZ,HU QQ,et al. Electroacupuncture may alleviate diabetic neuropathic pain by inhibiting the microglia P2X4R and neuroinflammation[J]. Purinergic Signal,2025,21(4):533-547. DOI:10.1007/s11302-023-09972-9.
[10] YI MQ,ZHANG ZL,LUO ZH,et al. Polyphyllin Ⅵ alleviates the spared nerve injury-induced neuropathic pain based on P2X3 receptor-mediated the release of inflammatory mediators[J]. J Ethnopharmacol,2024,325:117886. DOI:10.1016/j.jep.2024.117886.
[11] BIAN J,LUO M,TIAN YY,et al. BMP10 accelerated spinal astrocytic activation in neuropathic pain via ALK2/smad1/5/8 signaling[J]. Front Pharmacol,2024,15:1426121. DOI:10.3389/fphar.2024.1426121.
[12] XU YL,ZHU XX,CHEN YR,et al. Electroacupuncture alleviates mechanical allodynia and anxiety-like behaviors induced by chronic neuropathic pain via regulating rostral anterior cingulate cortex-dorsal raphe nucleus neural circuit[J]. CNS Neurosci Ther,2023,29(12):4043-4058. DOI:10.1111/cns.14328.
[13] 胡群祺,马益琪,费雪瑜,等. 电针与预电针对糖尿病神经痛大鼠痛觉敏化及脊髓背角P2X7R表达的影响[J]. 中国针灸,2022,42(2):173-178. DOI:10.13703/j.0255-2930.20210208-k0004.
[14] 程艳彬,朱清广,孔令军,等. p38MAPK信号通路与神经病理性疼痛的脊髓中枢敏化关系研究进展[J]. 西部中医药,2022,35(11):149-152. DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2022.11.31.
[15] BEDETTA M,PIZZO P,LIA A. The multifaceted role of P2X7R in microglia and astrocytes[J]. Neurochem Res,2025,50(4):239. DOI:10.1007/s11064-025-04502-y.
[16] FAN X,ZANG CY,LAO KC,et al. Neuroprotective effects of tetramethylpyrazine on spinal cord injury-related neuroinflammation mediated by P2X7R/NLRP3 interaction[J]. Eur J Pharmacol,2024,964:176267. DOI:10.1016/j.ejphar.2023.176267.
[17] SUN W,WANG QP,ZHANG RY,et al. Ketogenic diet attenuates neuroinflammation and induces conversion of M1 microglia to M2 in an EAE model of multiple sclerosis by regulating the NF-κB/NLRP3 pathway and inhibiting HDAC3 and P2X7R activation[J]. Food Funct,2023,14(15):7247-7269. DOI:10.1039/D3FO00122A.
[18] LIN BB,WANG MX,CHEN XC,et al. Involvement of P2X7R-mediated microglia polarization and neuroinflammation in the response to electroacupuncture on post-stroke memory impairment[J]. Brain Res Bull,2024,212:110967. DOI:10.1016/j.brainresbull.2024.110967.
[19] 乐薇,李熳,胡欢,等. 不同频率电针阳陵泉、环跳对神经病理性疼痛大鼠痛行为学及镇痛机制的影响[J]. 时珍国医国药,2026,37(10):1940-1946. DOI:10. 70976/j.1008-0805. SZGYGY-2026-1021.

(编辑　王又冬)

(上接第782页)

[J]. J Toxicol Environ Health A,2024,87(10):436-447. DOI:10.1080/15287394.2024.2336570.
[9] HOSOKAWA M,KASAI R,HIGUCHI K,et al. Grading score system:a method for evaluation of the degree of senescence in senescence accelerated mouse(SAM)[J]. Mech Ageing Dev,1984,26(1):91-102. DOI:10.1016/0047-6374(84)90168-4.
[10] LIU B,LIU J,SHI JS. SAMP8 mice as a model of age-related cognition decline with underlying mechanisms in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis,2020,75(2):385-395. DOI:10.3233/JAD-200063.
[11] 赵云丽,袁勇,马晓莉,等. 基于 AMPK/SIRT1/PGC-1α信号通路研究香青兰总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护机制[J]. 中国药房,2021,32(3):278-283. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2021.03.05.
[12] LANE DJR,METSELAAR B,GREENOUGH M,et al. Ferroptosis and NRF2:an emerging battlefield in the neurodegeneration of Alzheimer's disease[J]. Essays Biochem,2021,65(7):925-940. DOI:10.1042/EBC20210017.
[13] SCHIPPER HM,CHERTKOW H,MEHINDATE K,et al. Evaluation of heme oxygenase-1 as a systemic biological marker of sporadic AD[J]. Neurology,2000,54(6):1297-1304. DOI:10.1212/wnl.54.6.1297.
[14] GUO Q,JIN Y,CHEN X,et al. NF-κB in biology and targeted therapy:new insights and translational implications[J]. Signal Transduct Target Ther,2024,9(1):53. DOI:10.1038/s41392-024-01757-9.
[15] FALDU KG,SHAH JS. Ambroxol improves amyloidogenic,NF-κB,and Nrf2 pathways in a scopolamine-induced cognitive impairment rat model of Alzheimer's disease[J]. Drug Dev Res,2024,85(7):e70017. DOI:10.1002/ddr.70017.
[16] XIANG J,TANG J,KANG F,et al. Gut-induced alpha-Synuclein and Tau propagation initiate Parkinson's and Alzheimer's disease co-pathology and behavior impairments[J]. Neuron,2024,112(21):3585-3601.e5. DOI:10.1016/j.neuron.2025.09.015.
[17] FRACASSI A,MARCATTI M,TUMURBAATAR B,et al. TREM2-induced activation of microglia contributes to synaptic integrity in cognitively intact aged individuals with Alzheimer's neuropathology[J]. Brain Pathol,2023,33(1):e13108. DOI:10.1111/bpa.13108.

(编辑　陈　姜)