·论著·

川陈皮素通过AMPK/SIRT1/PGC1α信号通路改善孤独症谱系障碍大鼠行为缺陷和神经损伤

黄卫娜，陶畅，王晓亚，曹茹，王霞
（河北省儿童医院儿童保健科（心理行为科），石家庄 050000）

摘要 目的 探讨川陈皮素（NOB）改善孤独症谱系障碍（ASD）大鼠行为缺陷和神经损伤的机制。**方法** 于健康雌性Wistar大鼠妊娠第12.5天注射丙戊酸钠诱导ASD模型。将子代雄鼠随机分为ASD组、L-NOB组、H-NOB组、H-NOB+Compound C组及Ctrl组。通过三箱社交实验、埋珠实验和旷场实验评估各组大鼠的行为，用尼氏染色观察神经损伤，用ELISA检测海马组织炎性细胞因子和氧化应激指标，并用Western blotting分析AMP活化蛋白激酶（AMPK）/沉默信息调节因子1（SIRT1）/过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α（PGC1α）信号通路相关蛋白表达。**结果** 与Ctrl组相比，ASD组大鼠的社交能力、白细胞介素（IL）-10水平、过氧化氢酶（CAT）水平，p-AMPK/AMPK、SIRT1和PGC1α蛋白表达水平显著降低（$P < 0.05$）；埋珠数量及IL-6、IL-1β、丙二醛（MDA）、超氧化物歧化酶（SOD）水平显著增加（$P < 0.05$）。与ASD组相比，L-NOB组和H-NOB组大鼠的社交能力、IL-10水平、CAT水平及p-AMPK/AMPK、SIRT1和PGC1α蛋白表达水平显著增加（$P < 0.05$），埋珠数量及IL-6、IL-1β、MDA和SOD水平显著降低，呈剂量依赖性（$P < 0.05$）。与H-NOB组相比，H-NOB+Compound C组大鼠的社交能力、IL-10、CAT水平，p-AMPK/AMPK、SIRT1和PGC1α蛋白表达水平显著降低（$P < 0.05$）；埋珠数量及IL-6、IL-1β、MDA和SOD水平显著增加（$P < 0.05$）。**结论** NOB可能通过激活AMPK/SIRT1/PGC1α信号通路抑制炎性细胞因子释放，减少氧化应激，从而改善ASD大鼠的行为缺陷和神经损伤。

关键词 川陈皮素；孤独症谱系障碍；行为；炎症；氧化应激；AMPK/SIRT1/PGC1α信号通路
中图分类号 R749 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）07-0644-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260709.1806.016
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.07.013

Nobiletin ameliorates behavioral deficit and neural injury in ASD model rats through the AMPK/SIRT1/PGC1α signaling pathway

HUANG Weina，TAO Chang，WANG Xiaoya，CAO Ru，WANG Xia
（Children's Health Care Department（Psychological and Behavioral Department），Hebei Provincial Children's Hospital，Shijiazhuang 050000，China）

Abstract Objective To investigate how nobiletin（NOB）ameliorates behavioral deficit and neural injury in a rat model of autism spectrum disorder（ASD）. **Methods** An ASD model was established by intraperitoneal injection of sodium valproate into healthy female Wistar rats on gestational day 12.5. The male offspring were randomly divided into five groups：ASD，L-NOB，H-NOB，H-NOB+Compound C，and Ctrl groups. Behavioral performance was evaluated using the three-chamber social test，marble-burying test，and open-field test. Neural injury was assessed using Nissl staining. The levels of inflammatory cytokines and oxidative stress markers in hippocampal tissue were measured. Western blotting was performed to analyze the expression of proteins associated with the AMPK/SIRT1/PGC1α signaling pathway. **Results** Compared with the Ctrl group，the ASD group showed significantly decreased social ability，interleukin（IL）-10 levels，catalase（CAT）activity，and protein expression of p-AMPK/AMPK，SIRT1，and PGC1α（$P < 0.05$），whereas the number of buried marbles and the levels of IL-6，IL-1β，malondialdehyde（MDA），and superoxide dismutase（SOD）were significantly increased（$P < 0.05$）. Compared with the ASD group，both the L-NOB and H-NOB groups showed significantly improved social ability，increased IL-10 and CAT levels，and enhanced expression of p-AMPK/AMPK，SIRT1，and PGC1α（$P < 0.05$），along with a significant reduction in the number of buried marbles and the levels of IL-6，IL-1β，MDA，and SOD，in a dose-dependent manner（$P < 0.05$）. Compared with the H-NOB group，the H-NOB+Compound C group showed significantly lower social ability，IL-10 and CAT levels，and expression of p-AMPK/AMPK，SIRT1，and PGC1α（$P < 0.05$），while the number of buried marbles and the levels of IL-6，IL-1β，MDA，and SOD were significantly increased（$P < 0.05$）. **Conclusion** NOB may improve behavioral deficit and neural injury in the ASD rat model by activating the AMPK/SIRT1/PGC1α signaling pathway，thereby suppressing inflammatory cytokine release and attenuating

基金项目：河北省医学科学研究课题计划（20241728）
作者简介：黄卫娜（1992-），女，主治医师，硕士.
通信作者：王霞，E-mail：byhwxblf@163.com
收稿日期：2025-06-18
网络出版时间：2026-07-10 10:49:33

oxidative stress.

Keywords　nobiletin; autism spectrum disorder; behavior; inflammation; oxidative stress; AMPK/SIRT1/PGC1α signaling pathway

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder,ASD)是一种神经发育障碍,表现为社交互动和沟通障碍、重复性行为及兴趣受限,常伴焦虑、抑郁、注意力缺陷等多重合并症[1]。ASD病因复杂,与遗传及环境等多种因素有关[2]。目前,ASD临床治疗药物多以缓解共患精神疾病为主,但常伴随肥胖、血脂异常等不良反应,因此,寻求新的治疗方法迫在眉睫[3]。川陈皮素(nobiletin,NOB)作为柑橘皮的天然提取物,在神经系统疾病研究[4]中应用广泛,但其对ASD的影响尚不明确。AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)/沉默信息调节因子1(silent information regulator 1,SIRT1)/过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha,PGC1α)信号通路在调节细胞程序性死亡、氧化应激及炎症反应中起关键作用[5]。研究[6]显示,该通路与ASD的发生密切相关,可能是治疗ASD的重要靶点。既往研究[7]表明,NOB可通过影响AMPK/SIRT1/PGC1α信号通路相关蛋白的表达,诱导褐色脂肪细胞样表型,并改善3T3-L1脂肪细胞的应激。基于此,本研究通过构建ASD大鼠模型,初步探讨NOB能否通过激活AMPK/SIRT1/PGC1α信号通路改善ASD大鼠的行为缺陷及神经损伤。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　实验动物:选取SPF级健康成年Wistar大鼠24只,其中雌性16只,平均体重(230±10)g,雄性8只,平均体重(280±10)g。所有大鼠购自河北省药品医疗器械检验研究院,实验动物生产许可证号:SYXK(冀)2023-010。饲养环境条件:温度(22±2)℃,相对湿度(50±10)%,光照模式依照自然昼夜节律进行调节,可自由摄食饮水。本研究获得河北省儿童医院动物伦理审查委员会批准(医研伦审第202407-05号)。

1.1.2　主要试剂:丙戊酸钠(sodium valproate,VPA)购自美国Sigma公司;NOB和AMPK抑制剂(Compound C)购自美国MedChemExpress公司;甲苯胺蓝染液及白细胞介素(interleukin,IL)-6、IL-1β、丙二醛(malondialdehyde,MDA)、过氧化氢酶(catalase,CAT)检测试剂盒购自南京建成科技有限公司;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)试剂盒购自上海恒斐生物科技有限公司;AMPK抗体、p-AMPK抗体、SIRT1抗体、PGC1α抗体、GAPDH抗体购自美国abcam公司。

1.2　方法

1.2.1　ASD大鼠模型建立及分组:大鼠经1周适应性饲养后,按雌∶雄比例2∶1于夜间合笼,次日上午采集阴道涂片确认受精。将受精母鼠随机分为对照组(n=4)和实验组(n=12)。实验组孕鼠在妊娠第12.5天接受VPA溶液腹腔注射,以建立ASD模型[8]。对照组注射等量生理盐水。对雄性子代大鼠于生后7~21 d进行发育测试,在第21天时通过观察其社交能力或社交新颖性是否出现障碍,作为判断建模是否成功的关键指标[9]。最终确定符合ASD诊断标准的雄性子代大鼠作为实验模型,并随机选取48只分为ASD组、L-NOB组、H-NOB组、H-NOB+Compound C组,每组12只。另设Ctrl组(12只,源自对照组正常雌鼠后代)作为健康对照。采用GPower 3.1软件计算行为学实验样本量,确定为每组12只(效应量f=0.6,α=0.05,统计检验力1-β=0.85,最小需求10只,考虑损耗增至12只)。生物化学与分子实验(如ELISA、Western blotting)每组样本量为6只,符合领域规范,可有效检测组间差异。L-NOB组和H-NOB组分别每日灌胃25 mg/kg和55 mg/kg的NOB,H-NOB+Compound C组每日灌胃55 mg/kg的NOB并腹腔注射20 mg/kg的Compound C,连续给药2周。给药剂量参考文献[10-11]。给药结束后,再次开展行为学检测。

1.2.2　三箱社交实验:实验在背景噪声<50 dB的隔音室内开展,测试箱(70 cm×60 cm×50 cm)采用均匀漫射光源,照度20~25 lx,模拟自然光照。使用顶部开口的亚克力箱,内部分隔为三独立空间,两侧放置陌生大鼠,顶部安装摄像头记录行为。实验前进行适应性训练,第8天测试社交能力与偏好,并记录数据。

1.2.3　埋珠实验：测试前1 h将大鼠置于测试箱内适应环境。用75%乙醇和清水依次擦拭清洁并擦干测试箱，底部铺5 cm厚垫料，按4×5布局放置20颗直径1 cm大理石珠。放入大鼠后关闭箱盖，30 min后取出大鼠，记录被埋珠数。每只大鼠测试后消毒箱体和垫料，待乙醇蒸发后测试下一只大鼠。

1.2.4　旷场实验：测试在照度为20~25 lx、环境噪声<50 dB的隔音室内进行。首先将子代大鼠安置于旷场箱的中心处，使其能够不受限制地探索10 min。然后，借助摄像头持续记录子代大鼠在旷场箱内15 min的活动状况。

1.2.5　尼氏染色：行为学检测完成后，处死子代大鼠，取出脑组织并置于冰上。分离海马组织，取部分冻存于-80℃，用于后续Western blotting及ELISA；其余部分用4%多聚甲醛溶液固定，制石蜡切片，经脱蜡、复水、甲苯胺蓝二次染色、分化、透明后封片，观察大鼠海马形态变化。

1.2.6　ELISA：取1.2.5中的海马组织，按照试剂盒说明书操作，测定IL-6、IL-1β、IL-10、MDA、SOD、CAT水平。

1.2.7　Western blotting：各组海马组织加RIPA裂解液匀浆离心，取上清液，测蛋白浓度。取40 μg蛋白变性，经10%SDS-PAGE后转至NC膜。脱脂奶粉封闭2 h，加一抗，4 ℃孵育过夜。TBST清洗后，加二抗孵育2 h。化学发光拍照，采用ImageJ软件分析蛋白条带灰度值。

1.3　统计学分析

采用SPSS 21.0 软件进行统计学分析，计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，多组间数据比较采用单因素方差分析，组间有统计学差异者进一步两两比较采用SNK-q检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　NOB对ASD大鼠行为学的影响

与Ctrl组大鼠相比，ASD组大鼠社交能力、偏好指数及中央区域运动距离、探索次数、停留时间均显著降低，埋珠数显著增加（$P<0.05$）；L-NOB组和H-NOB组大鼠较ASD组大鼠上述指标显著改善，且呈剂量依赖性（$P<0.05$）；而H-NOB+Compound C组大鼠较H-NOB组大鼠社交能力、偏好指数及中央区域运动距离、探索次数、停留时间显著下降，埋珠数显著增加（$P<0.05$）。见表1。

表1　NOB对各组大鼠行为学的影响

Tab.1　Effect of nobiletin on the behavior of rats in each group

Group	Social ability index	Social preference index	Number of buried beads	Motion distance of central region (cm)	Number of central region explorations	Central area residence time (s)
Ctrl	4.31 ± 0.26	2.36 ± 0.22	3.94 ± 0.81	88.01 ± 16.45	12.16 ± 1.02	27.58 ± 5.19
ASD	0.87 ± 0.09[1)]	0.08 ± 0.03[1)]	17.05 ± 2.27[1)]	5.37 ± 1.04[1)]	0.76 ± 0.24[1)]	1.63 ± 0.47[1)]
L-NOB	2.05 ± 0.19[2)]	1.03 ± 0.10[2)]	14.28 ± 2.30[2)]	31.48 ± 4.97[2)]	3.63 ± 0.70[2)]	7.91 ± 0.84[2)]
H-NOB	3.83 ± 0.30[2),3)]	2.14 ± 0.19[2),3)]	7.66 ± 1.05[2),3)]	67.89 ± 8.13[2),3)]	9.49 ± 1.19[2),3)]	19.48 ± 4.43[2),3)]
H-NOB+Compound C	2.23 ± 0.24[4)]	1.19 ± 0.16[4)]	12.97 ± 1.39[4)]	38.93 ± 4.72[4)]	4.05 ± 0.83[4)]	10.32 ± 2.69[4)]

1) $P<0.05$ vs. Ctrl group; 2) $P<0.05$ vs. ASD group; 3) $P<0.05$ vs. L-NOB group; 4) $P<0.05$ vs. H-NOB group.

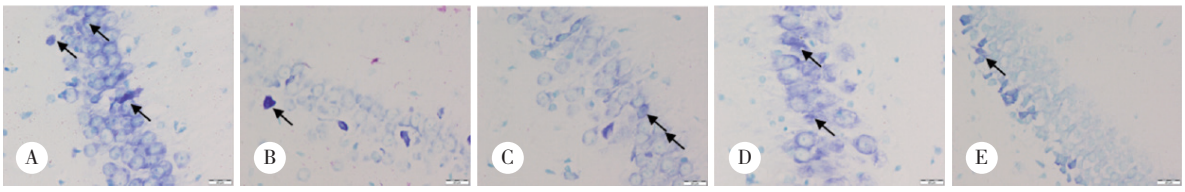
2.2　NOB对ASD大鼠神经损伤的影响

与Ctrl组大鼠比较，ASD组大鼠海马神经元密度降低，可见退行性变，尼氏体减少，且轴突缠结。与ASD组大鼠比较，L-NOB和H-NOB组大鼠海马组织结构改善，神经元增多，变性减少，尼氏小体增加。H-NOB+Compound C组大鼠较H-NOB组大鼠神经元变性加剧，尼氏小体减少。见图1。

2.3　NOB对ASD大鼠炎性细胞因子的影响

与Ctrl组大鼠相比，ASD组大鼠IL-6和IL-1β水平显著升高，IL-10水平显著降低（$P<0.05$）；L-NOB组和H-NOB组大鼠IL-6和IL-1β水平降低，IL-10水平升高，且呈剂量依赖性（$P<0.05$）；与H-NOB组大鼠相比，H-NOB+Compound C组大鼠IL-6和IL-1β水平显著上升，IL-10水平显著下降（$P<0.05$）。见表2。

2.4　NOB对ASD大鼠氧化应激的影响



A, Ctrl group; B, ASD group; C, L-NOB group; D, H-NOB group; E, H-NOB+Compound C group. The arrows show the cytoplasmic Nissl bodies.

图1　尼氏染色观察NOB对各组大鼠神经损伤的影响 ×200

Fig.1　Effect of nobiletin on neural injury in rats of each group observed by Nissl staining ×200

表2　NOB对各组大鼠炎性细胞因子的影响 (ng/L)

Tab.2　Effect of nobiletin on the inflammatory cytokines of rats in each group (ng/L)

Group	IL-6	IL-1β	IL-10
Ctrl	12.82 ± 2.64	16.08 ± 3.51	45.94 ± 5.42
ASD	50.35 ± 7.14[1)]	46.91 ± 3.89[1)]	15.33 ± 1.74[1)]
L-NOB	37.18 ± 3.27[2)]	35.89 ± 2.88[2)]	26.76 ± 2.06[2)]
H-NOB	16.69 ± 2.08[2),3)]	20.03 ± 2.36[2),3)]	37.48 ± 4.28[2),3)]
H-NOB+Compound C	30.54 ± 3.50[4)]	33.67 ± 3.23[4)]	27.23 ± 3.64[4)]

1) $P < 0.05$ vs. Ctrl group; 2) $P < 0.05$ vs. ASD group; 3) $P < 0.05$ vs. L-NOB group; 4) $P < 0.05$ vs. H-NOB group.

与Ctrl组大鼠比较，ASD组大鼠MDA、SOD水平显著升高，CAT活性显著降低（$P < 0.05$）；与ASD组大鼠比较，L-NOB和H-NOB组大鼠MDA、SOD水平显著降低，CAT活性升高，且H-NOB组效果更为显著（$P < 0.05$）；与H-NOB组大鼠相比，H-NOB+Compound C组大鼠MDA、SOD水平显著上升，CAT活性显著下降（$P < 0.05$）。见表3。

2.5　NOB对ASD大鼠AMPK/SIRT1/PGC1α信号通路相关蛋白表达的影响

表3　NOB对各组大鼠氧化应激的影响

Tab.3　Effect of nobiletin on the oxidative stress of rats in each group

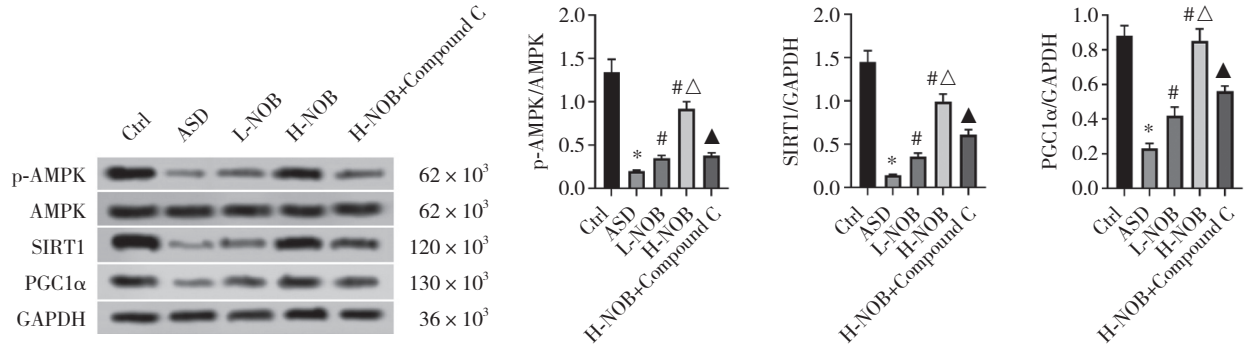
Group	MDA (nmol/mg)	SOD (U/mg)	CAT (U/mg)
Ctrl	0.66 ± 0.19	12.36 ± 1.04	12.13 ± 1.26
ASD	2.86 ± 0.31[1)]	29.74 ± 2.37[1)]	3.49 ± 0.47[1)]
L-NOB	1.92 ± 0.26[2)]	20.19 ± 2.29[2)]	7.92 ± 0.66[2)]
H-NOB	0.84 ± 0.15[2),3)]	14.85 ± 2.16[2),3)]	11.45 ± 1.25[2),3)]
H-NOB+Compound C	1.75 ± 0.23[4)]	19.96 ± 1.88[4)]	8.12 ± 0.95[4)]

1) $P < 0.05$ vs. Ctrl group; 2) $P < 0.05$ vs. ASD group; 3) $P < 0.05$ vs. L-NOB group; 4) $P < 0.05$ vs. H-NOB group. MDA, malondialdehyde; SOD, superoxide dismutase; CAT, catalase.

与Ctrl组大鼠相比，ASD组大鼠p-AMPK/AMPK、SIRT1和PGC1α蛋白表达水平显著降低（$P < 0.05$）；L-NOB组和H-NOB组大鼠较ASD组上述指标显著增加，且呈剂量依赖性（$P < 0.05$）；与H-NOB组相比，H-NOB+Compound C组的上述指标显著降低（$P < 0.05$）。见图2。

3　讨论

VPA作为一种强效致畸因子，可显著增加胎儿神经管缺陷及ASD风险，其诱导的动物模型是研究ASD机制的重要工具[12]。本研究通过孕鼠腹腔注射VPA成功构建ASD模型，子代大鼠表现出社交减少、刻板动作增多等典型ASD表现，社交能力出现障碍，提示造模成功。



* $P < 0.05$ vs. Ctrl group; # $P < 0.05$ vs. ASD group; △ $P < 0.05$ vs. L-NOB group; ▲ $P < 0.05$ vs. H-NOB group.

图2　NOB对ASD大鼠AMPK/SIRT1/PGC1α信号通路的影响

Fig.2　Effects of nobiletin on AMPK/SIRT1/PGC1α signaling pathway in ASD model rats

近年来，针对黄酮类化合物在ASD中的作用已被证实，融入白犀草素、芹菜素和槲皮素等，可通过增加神经发生和突触可塑性，抑制氧化应激，改善ASD患者社交减少和重复行为[13]。NOB具有多种生物活性，能提高抗炎细胞因子水平、抑制中枢氧化应激等，改善阿尔茨海默病等神经系统疾病引发的记忆及认知障碍，发挥神经保护作用，有助于启动神经再生[14-15]。本研究发现，不同剂量NOB干预后，ASD大鼠社交能力提升，刻板行为及认知障碍改善，海马组织神经元损伤减轻，尼氏小体增多，且呈剂量依赖性，提示NOB可能通过改善神经损伤改善ASD行为表型。中枢神经系统细胞因子异常表达会诱发神经炎症，影响大脑发育，外周免疫细胞及其分泌的细胞因子参与ASD发病[16]。本研究表明，NOB能双向调控免疫炎症反应，抑制ASD动物模型血清促炎性细胞因子分泌，促进抗炎细胞因子产生，改善外周炎症微环境，为缓解ASD症状提供了潜在治疗策略。

炎症与氧化应激相互关联形成的正反馈是ASD等神经发育障碍的发病机制之一。补充抗氧化剂可改善VPA诱导的ASD小鼠模型异常行为，并减轻氧化应激[17]。MDA可反映机体抗氧化能力，SOD和CAT是生物抗氧化关键酶。本研究发现，ASD大鼠MDA与SOD水平升高，CAT活性降低。SOD升高可能是机体对大脑氧化应激损伤的代偿反应[2]。NOB作为一种天然类黄酮物质，具有显著的抗氧化特性。前期研究[18]显示，NOB可恢复帕金森病细胞模型内神经细胞的活性，并调节炎性细胞因子水平，改善小鼠运动功能。本研究结果显示，NOB能显著降低ASD大鼠MDA、SOD水平，增加CAT活性。提示NOB可通过抑制机体氧化反应，改善ASD大鼠的行为缺陷和神经损伤。

AMPK是维持细胞能量平衡、调控细胞生存与代谢的关键因子，与神经退行性疾病及中枢神经系统病理状态密切相关[19]。AMPK能够保护ASD大鼠海马神经元免受代谢性、兴奋性及氧化性损伤[20]。AMPK作为信号通路核心，能提升细胞内NAD^+/NADH比值，激活下游SIRT1。SIRT1激活会诱导PGC1α去乙酰化，并调节其活性，AMPK/SIRT1/PGC1α信号通路是机体氧化代谢的关键调节通路，参与维持大脑能量平衡，保护神经元功能[21]。ASD小鼠模型中，该通路受抑制能导致线粒体功能障碍和氧化应激增加，影响神经系统发育和功能[6]，而激活此通路则能对神经性疾病发挥保护作用[11]。本研究结果显示，ASD大鼠海马组织中p-AMPK、SIRT1、PGC1α蛋白表达水平显著下调，NOB干预使以上蛋白表达显著逆转。AMPK抑制剂Compound C则可显著减弱NOB对ASD大鼠行为缺陷以及神经病理损伤的改善作用，同时促进海马组织的炎症及氧化应激。推测NOB可能通过调节细胞内AMP/ATP比值激活AMPK通路。作为细胞能量感应器，AMPK在能量匮乏时被激活，进而启动代谢反应，以恢复能量平衡；NOB可能通过促进ATP消耗或抑制其合成，间接提高AMP/ATP比值，激活AMPK；亦可能直接变构调节或促进AMPK磷酸化，以增强其活性。以上结果表明，AMPK/SIRT1/PGC1α信号通路参与ASD的发生、发展，而NOB可通过激活该通路发挥神经保护作用。

综上所述，NOB可抑制炎性细胞因子释放，减

少氧化应激，显著改善ASD大鼠的行为缺陷，并减轻神经损伤，其机制可能与激活 AMPK/SIRT1/PGC1α信号通路有关。本研究仅使用了雄性大鼠模型，未能考察性别差异对ASD病理及药物反应的可能影响。后续研究应在扩大样本量的基础上，采用多种ASD动物模型，并纳入雌性动物进行比较分析，进一步系统探讨NOB的作用机制，为ASD的临床治疗提供理论依据。

参考文献：

[1] PARK G，JANG WE，KIM S，et al. Dysregulation of the Wnt/β-catenin signaling pathway via Rnf146 upregulation in a VPA-induced mouse model of autism spectrum disorder [J]. Exp Mol Med，2023，55（8）：1783-1794. DOI：10.1038/s12276-023-01065-2.

[2] PANGRAZZI L，BALASCO L，BOZZI Y. Oxidative stress and immune system dysfunction in autism spectrum disorders [J]. Int J Mol Sci，2020，21（9）：3293. DOI：10.3390/ijms21093293.

[3] 丁乾坤，曾德洁，孙夏青，等. 天然产物治疗孤独症谱系障碍的研究进展[J/OL].中国临床药理学与治疗学，1-13.（2025-01-07）[2026-04-08]. https://link.cnki.net/urlid/34.1206.r.20250106.1722.006.

[4] PANG YS，XIONG J，WU Y，et al. A review on recent advances on nobiletin in central and peripheral nervous system diseases [J]. Eur J Med Res，2023，28（1）：485. DOI：10.1186/s40001-023-01450-7.

[5] 胡滨，王大斌，郭茂. 川穹嗪调节SIRT1/AMPK/PGC1α信号通路对偏头痛大鼠镇痛作用及神经元损伤的影响 [J]. 天津医药，2023，51（4）：382-387. DOI：10.11958/20220873.

[6] ZAHEDI E，SADR SS，SANAEIERAD A，et al. Valproate-induced murine autism spectrum disorder is associated with dysfunction of amygdala parvalbumin interneurons and downregulation of AMPK/SIRT1/PGC1α signaling [J]. Metab Brain Dis，2023，38（6）：2093-2103. DOI：10.1007/s11011-023-01227-1.

[7] LONE J，AHMAD PARRAY H，YUN JW. Nobiletin induces brown adipocyte-like phenotype and ameliorates stress in 3T3-L1 adipocytes [J]. Biochimie，2018，146：97-104. DOI：10.1016/j.biochi.2017.11.021.

[8] 穆姿辰，唐强，史云秋，等. 丰富环境训练结合头穴丛刺对孤独症谱系障碍模型大鼠行为的影响 [J]. 中国康复理论与实践，2024，30（2）：176-182. DOI：10.3969/j.issn.1006-9771.2024.02.006.

[9] 周荣易，党伟利，周正，等. 孤独症谱系障碍动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报，2019，27（3）：380-386. DOI：10.3969/j.issn.1005-4847.2019.03.017.

[10] 任以庆. 川陈皮素对舒芬太尼麻醉后大鼠认知及学习记忆功能损伤的影响机制 [J]. 湖北民族大学学报（医学版），2024，41（1）：6-10. DOI：10.13501/j.cnki.42-1590/r.2024.01.010.

[11] 时卫刚，李萱，高深，等. 瑞马唑仑通过调节AMPK/SIRT1/PGC1α信号通路对脑缺血再灌注大鼠神经损伤的影响 [J]. 解剖科学进展，2023，29（6）：573-576，579. DOI：10.16695/j.cnki.1006-2947.2023.06.004.

[12] TUNÇAK S，GÖREN B，UZBAY T，et al. Assessment of empathy-like behaviour in valproic acid-induced rat model of autism [J]. Int J Dev Neurosci，2025，85（2）：e70008. DOI：10.1002/jdn.70008.

[13] SAVINO R，MEDORO A，ALI S，et al. The emerging role of flavonoids in autism spectrum disorder：a systematic review [J]. J Clin Med，2023，12（10）：3520. DOI：10.3390/jcm12103520.

[14] NAKAJIMA A，OHIZUMI Y. Potential benefits of nobiletin，a *Citrus Flavonoid*，against Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. Int J Mol Sci，2019，20（14）：3380. DOI：10.3390/ijms20143380.

[15] SEO TB，JEON YA，KIM SS，et al. In vitro and in vivo effects of nobiletin on DRG neurite elongation and axon growth after sciatic nerve injury [J]. Int J Environ Res Public Health，2021，18（17）：8988. DOI：10.3390/ijerph18178988.

[16] JIANG CC，LIN LS，LONG S，et al. Signalling pathways in autism spectrum disorder：mechanisms and therapeutic implications [J]. Signal Transduct Target Ther，2022，7：229. DOI：10.1038/s41392-022-01081-0.

[17] USUI N，KOBAYASHI H，SHIMADA S. Neuroinflammation and oxidative stress in the pathogenesis of autism spectrum disorder [J]. Int J Mol Sci，2023，24（6）：5487. DOI：10.3390/ijms24065487.

[18] 董柏萍，王永生，吕静静，等. 基于微小RNA-146a探究川陈皮素对帕金森病模型的神经保护作用 [J]. 山东第一医科大学（山东省医学科学院）学报，2023，44（4）：254-259. DOI：10.3969/j.issn.2097-0005.2023.04.003.

[19] 刘景祎，李富慧，宋彦. 基于AMPK/SIRT1通路探究苦参碱对阿尔茨海默病Aβ25-35诱导PC12细胞氧化损伤和凋亡的影响 [J]. 中国医科大学学报，2024，53（8）：741-746，751. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2024.08.012.

[20] ALHAMAMI HN，ALBOGAMI AM，ALGAHTANI MM，et al. The effect of inhibiting hindbrain A2 noradrenergic neurons by 6-hydroxydopamine on lipopolysaccharide-treated male rats autistic animal model [J]. Saudi Pharm J，2024，32（3）：101964. DOI：10.1016/j.jsps.2024.101964.

[21] XIAO J，LI WJ，LI GJ，et al. STK11 overexpression prevents glucocorticoid-induced osteoporosis via activating the AMPK/SIRT1/PGC1α axis [J]. Hum Cell，2022，35（4）：1045-1059. DOI：10.1007/s13577-022-00704-6.

（编辑　王又冬）