DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.09.035

肉苁蓉调控 Keap1/Nrf2/HO-1 抗氧化通路改善帕金森病模型大鼠海马神经细胞损伤

许茜,林瑶,高正涛,范自立,全鑫,林萍燕,周炳灿,刘海鑫
(福建中医药大学中西医结合学院,中西医结合研究院,福建 福州 350122)

摘要:目的 探究肉苁蓉对帕金森病(Parkinson's disease,PD)模型大鼠神经细胞损伤的影响以及相关作用机制。方法 30只斯泼累格·多雷(Sprague Dawley,SD)雄性大鼠随机分为空白组、模型组、肉苁蓉组,每组10只。模型组和肉苁蓉组颅内注射6-羟基多巴(6-hydroxydopamine,6-OHDA)制备PD模型。造模完成后,肉苁蓉组大鼠以0.216 g/mL肉苁蓉溶液灌胃,空白组和模型组大鼠以生理盐水灌胃,三组大鼠灌胃量均为1 mL/(100 g·d),持续两周。苏木素-伊红染色和透射电镜观察海马区神经细胞形态和超微结构;尼氏染色观察海马区尼氏小体形态;化学比色法检测海马组织超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase,SOD)和丙二醛(Malondialdehyde,MDA)含量;蛋白免疫印迹法检测海马组织核因子E2相关因子2(Nuclear factor E2 related factor 2,Nrf2)、Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein-1,Keap1)、血红素加氧酶1(Hemoxygenas-1,HO-1)蛋白表达情况。结果 与模型组比较,肉苁蓉组海马区神经细胞形态改善、尼氏小体着色加深、细胞核固缩情况缓解;同时肉苁蓉组海马组织SOD含量增加,MDA含量降低,且肉苁蓉组海马组织Keap 1蛋白表达降低,Nrf 2、HO-1蛋白表达增加。结论 肉苁蓉能够改善PD模型大鼠海马组织神经细胞损伤,降低其氧化应激水平,这一作用可能与Keap1/Nrf 2/HO-1信号通路相关。

关键词:肉苁蓉;帕金森病;氧化应激;海马;神经细胞;Keap1;Nrf2;HO-1
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)09-0192-06

Roucongrong(Cistanches Herba) Ameliorates Nerve Cell Injury of Hippocampus in Parkinson's Disease Rats through Regulating Keap1/Nrf2/HO-1 Antioxidant Pathway

XU Qian,LIN Yao,GAO Zhengtao,FAN Zili,QUAN Xin,LIN Pingyan,ZHOU Bingcan,LIU Haixin
(College of Integrative Medicine,Academy of Integrative Medicine,Fujian University of Traditional Chinese Medicine,Fuzhou 350122,Fujian,China)

Abstract:*Objective* To explore the effect of Roucongrong(Cistanches Herba) on nerve cell injury in Parkinson's disease (PD) rats and its related mechanism. *Methods* Sprague-dawley(SD) male rats were randomly divided into three groups(10 rats in each group):control group,model group and Roucongrong(Cistanches Herba) group. The rats in the model group and the Roucongrong(Cistanches Herba) group were intracranially injected with 6-hydroxydopamine(6-OHDA). The rats in the Roucongrong(Cistanches Herba) group were given Roucongrong(Cistanches Herba) solution(0.216 g/mL),and those in the blank group and model group were given the normal saline irrigation[1 mL(100 g·d)] for two weeks. The morphology and ultrastructure of nerve cells in hippocampus were observed by hematoxylin-eosin staining and transmission electron microscopy. The morphology of Nishi bodies in the Hemimani region was observed by Nishi's staining. The levels of malondialdehyde(MDA) and superoxide dismutase(SOD) were detected by thiobarbituric acid method and nitroblue tetrazolium method. The changes of Kelch-like ECH-related protein 1(Keap 1),nuclear factor E2-related factor 2(Nrf 2) and heme cyclooxygenase 1(HO-1) proteins were analyzed by Western blot. *Results* After the treatment of Roucongrong(Cistanches Herba),the hippocampal tissue structure of PD rats was improved,the morphology of neurons was improved,the nuclear pyretosis was relieved,the content of antioxidant enzyme SOD in hippocampus was gradually increased,while the content of oxidative stress product MDA was gradually decreased,and the expression of Keap 1 protein in hippocampus was decreased. The protein expressions of Nrf 2 and HO-1 increased.

基金项目:福建省中医药科研计划项目(2021zyjc02);福建中医药大学中医健康管理学联合省级临床重点专科建设项目(XJG2023018)
作者简介:许茜(1985-),女,浙江文成人,教授,博士,研究方向:中西医结合基础。
通讯作者:林瑶(1979-),女,福建福州人,教授,硕士,研究方向:中西医结合基础。E-mail:linyao2003020@163.com。

Conclusions Roucongrong(Cistanches Herba) can improve the damage of hippocampus neurons, and reduce the oxidative stress response in hippocampus of PD rats. The effect of Roucongrong(Cistanches Herba) in the treatment of PD rats is closely related to the regulation of Keap－1 /Nrf 2/HO－1 signaling pathway.

Keywords: Roucongrong(Cistanches Herba); Parkinson's disease; oxidative stress; hippocampus; neurons; Keap1; Nrf2; HO－1

根据全球疾病数据研究的统计结果,神经系统疾病已成为全球范围内导致残疾的主要原因。而在这一领域内,帕金森病(Parkinson's Disease,简称 PD)以其显著的年龄标准化患病率增长、日益增多的残疾病例以及不断上升的病死率,成为了增长速度最快的疾病之一。从 1990 年—2020 年,全球 PD 患者数量增加了 118%,达到 620 万,且发病率仍在逐年上升[1－2]。PD 患者晚期通常表现为震颤、肌肉僵硬、运动迟缓、平衡困难等运动症状,但疾病早期即可出现认知功能下降等非运动症状,且随着病情进展,认知障碍会进行性加重,严重影响患者生活质量[3]。海马是大脑中进行空间学习及接受外部信息的重要组织,是实现人类认知功能的主要结构,海马功能障碍与 PD 患者认知功能障碍的发病密切相关,氧化应激参与了海马组织神经细胞的损伤[4－5]。因此如果对 PD 患者海马神经元进行保护,可能会改善患者认知,延缓病情进展。

近年来,已有多种中草药被证实在治疗神经领域相关疾病方面具有一定成效[6]。肉苁蓉(Cistanche deserticola)是具有补肾阳、益精血功效的中药,已被用于治疗缺血性中风、神经脊髓炎等神经系统疾病[7]。课题组前期研究已表明,肉苁蓉能改善 PD 模型大鼠行为学,减轻中脑黑质区多巴胺神经细胞凋亡[8－9]。但肉苁蓉是否能改善 PD 模型大鼠海马组织损伤尚不清楚。因此本研究通过建立 PD 大鼠模型,观察肉苁蓉对海马组织损伤的影响并探讨其机制,以期为 PD 治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 *实验动物* 30 只 6 周龄 SD 雄性大鼠体质量 210 ~ 230 g,福建中医药大学实验动物中心提供实验动物和普通级医学实验动物环境设施。实验经本单位动物伦理委员会审批通过后进行,伦理登记号 1N2023019。

1.1.2 *实验试剂* 肉苁蓉颗粒制剂(福建省第三人民医院);6－羟基多巴(6－hydroxydopamine,6－OHDA)试剂(北京百奥莱博科技有限公司);苏木素－伊红(Hematoxylin－eosin,HE)染色试剂(泰州云科生物技术有限公司);动物组织蛋白裂解液(北京索莱宝生物公司);蛋白磷酸酶抑制剂(武汉普健生物公司);蛋白酶抑制剂(湖南韵邦生物科技公司);Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch－like ECH－associated protein－1,Keap1)单克隆抗体(武汉三鹰生物科技公司);甘油醛－3－磷酸脱氢酶(glyceraldehyde 3－phosphate dehydrogenase,GAPDH)单克隆抗体(武汉华美生物);核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2,Nrf2)、血红素加氧酶 1(hemoxygenas－1,HO－1)单克隆抗体(武汉普健生物科技有限公司);超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase,SOD)、丙二醛(Malondialdehyde,MDA)检测试剂盒(上海碧云天生物公司);尼氏染色试剂(南京森贝伽生物公司);异氟烷(上海雅吉生物公司)。

1.1.3 *仪器* JEA3001 型电子天平(上海浦春计量仪器有限公司);BSA224S 型电子天平(德国赛多利斯公司);Stab S2T 低温摇床(上海赫田科学仪器有限公司);RM2235 全自动石蜡切片机(德国徕卡公司);SpectraMax i3x 多功能酶标仪(美国 Molecular Devices 公司);BX63 荧光显微镜(日本奥林巴斯公司);DLAB 掌上离心机 D1008/D1008E(北京大龙兴创实验仪器股份公司);CryoCube F740hi 超低温冰箱(德国艾本德公司);MiniPro EpBasic 基础型电泳仪电源(上海翌圣生物科技公司);恒温干燥箱(杭州诺丁科学器材有限公司);Ascent MAX 无管通风橱(上海益世科企业发展有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 *模型建立及动物分组* 将大鼠放置于 24 ~25 ℃,湿度 55% ~60%,12/12 h 光/暗循环的环境中饲养,可自由获取食物和水。将 SD 大鼠随机分为 3 组(每组 10 只):空白组、模型组、肉苁蓉组。根据 PD 动物模型建立方法[5],将模型组和肉苁蓉组 SD 大鼠以 2% 异氟烷吸入麻醉后固定于脑立体定位仪上,沿颅顶正中线切开皮肤,钝性分离头骨外膜,参考大鼠脑定位立体图谱,确定右侧纹状体坐标,以 2 μg/μL 的浓度颅内注射 8 μL 6－OHDA 至上述靶点,空白组大鼠注射等体积生理盐水。建模成功标准:建模 1 周后,腹腔注射阿扑吗啡(0.5 mg/kg),诱发大鼠旋转,大鼠由健侧向患侧旋转,且 30 min 内旋转圈数 >210 圈视为造模成功。此后,肉苁蓉组大鼠每天灌胃 0.216 g/mL 肉苁蓉溶液,空白组和模型组灌胃生理盐水,三组大鼠灌胃量均为 1 mL/(100 g·d),持续两周[9]。各组大鼠完成处理后,2% 异氟烷吸入麻醉法安乐死大鼠并收集脑组织用于后续实验研究。

1.2.2 *苏木素－伊红染色观察海马组织病理变化* 收集各组大鼠海马组织,置于甲醛溶液,梯度乙醇对海马组织进行脱水,干燥箱烘烤,蜡溶解,进行干燥、脱蜡,进行 HE 染色,二甲苯透明、中性树胶封片,于镜下观察。

1.2.3 *透射电镜观察海马组织神经细胞超微结构* 将海马组织置于 3% 戊二醛固定液中,梯度乙醇脱水,包埋(环氧树脂),制备好超薄切片,柠檬酸铅及醋酸双氧铀染色,观察海马区神经细胞的超微结构改变情况(透射电镜下)。

1.2.4 *尼氏染色观察海马组织尼氏体变化* 将上述海马组织石蜡切片分别在无水乙醇、95% 和 70% 梯度乙醇中水化。用蒸馏水洗涤 3 次后,用尼氏染色液染色 5 min,然后用脱水梯度酒精、蒸馏水洗涤,用二甲苯清除。用中性胶封闭切片,凝固后

光学显微镜下观察并记录。

1.2.5 化学比色法检测海马组织MDA和SOD含量 将不同实验组的海马组织匀浆后，1000 g离心20 min后收集各实验组样本的上清液，按试剂盒使用说明书，使用MDA和SOD测定试剂盒检测各组实验样本中的MDA和SOD含量。

1.2.6 蛋白免疫印迹实验检测海马组织里面Keap1、Nrf 2、HO－1蛋白具体的表达情况 各组海马组织加入裂解液，12 000 r·min $^{-1}$离心15 min，收集上清液备用，采用BCA法测定蛋白浓度，依据蛋白定量结果，加入相应体积的总蛋白与蛋白质凝胶电泳上样，95 ℃变性10 min，转膜，裁剪，封闭液中封闭1 h，加入稀释后的一抗Keap1、Nrf 2、HO－1、GAPDH(1∶500)，4 ℃下反应过夜，用1×TBST洗涤，二抗(1∶4000)孵育后再一次用1×TBST洗膜，显色成像。

1.3 统计学分析

计数资料以均数±标准差表示。符合正态分布且方差齐性的数据行t检验，符合正态分布且方差不齐的数据行校正t检验；不符合正态分布的数据行非参数检验。采用单因素方差分析(One－way ANOVA)比较不同组间差异，然后采用LSD法进行两组间比较。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肉苁蓉对PD模型大鼠海马CA1区形态结构的影响

HE染色结果显示，空白组大鼠海马CA1区神经细胞排列整齐、紧密，形态规则，分布均匀，无明显神经细胞损伤现象；模型组神经细胞排列较紊乱，细胞核缩小，核染色加深，神经细胞损伤明显；肉苁蓉组神经细胞排列较模型组规则，核固缩数量相对减少，神经细胞损伤现象减轻。结果见插页XXXⅧ图1。

2.2 肉苁蓉对PD模型大鼠海马组织神经细胞超微结构的影响

在空白组大鼠里面，观察其海马区神经细胞时，能够观察到细胞结构维持着清晰的形态，细胞核呈现规则的圆形或椭圆形，核膜保持着光滑与完整性，同时核内的染色质分布均匀，未出现核染色质的边缘聚集现象。相比之下，模型组大鼠的海马区神经细胞则展现出明显的变化：细胞整体电子密度增加，细胞核发生固缩，核内染色质发生聚集并贴附于核膜下方，核膜出现增厚现象，且细胞浆内可见空泡形成。而当给予肉苁蓉干预后，与模型组相比，肉苁蓉组大鼠的海马区神经细胞展现出一定的恢复趋势：神经细胞胞体大小有所恢复，胞膜保持完整，核染色质的边缘聚集现象得到一定程度的缓解，核膜的增厚也有所减轻，同时细胞浆内的空泡数量减少，显示出肉苁蓉对神经细胞具有一定的保护或修复作用。见插页XXXⅧ图2。

2.3 肉苁蓉对PD模型大鼠海马组织神经细胞尼氏小体的影响

尼氏染色结果显示，空白组海马区神经细胞排列紧密，形态规则，尼氏小体丰富、着色深；模型组神经细胞排列松散，形态肿胀，尼氏小体多数溶解且着色浅；肉苁蓉组神经细胞排列较紧密，形态较规则，尼氏小体数量及着色均较模型组有所改善。结果见插页XXXⅧ图3。

2.4 肉苁蓉对PD模型大鼠海马组织SOD和MDA含量的影响

与空白组比较，模型组海马组织中SOD含量降低，MDA含量增加；与模型组比较，肉苁蓉组海马组织SOD含量增加，MDA含量降低。见表1。

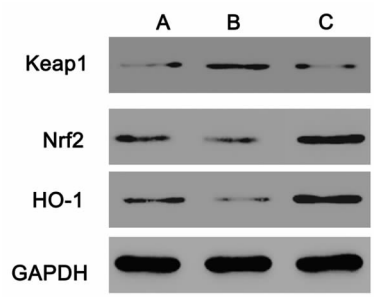
表1 肉苁蓉对PD模型大鼠海马组织SOD和MDA含量的影响

组别	SOD/(pg/mL)	MDA/(pg/mL)
空白组	12.36±2.75	2.85±0.83
模型组	2.75±0.83*	9.95±0.37*
肉苁蓉组	7.22±1.32#	5.16±1.75#

注：*与空白组比较，$P<0.05$；#与模型组比较，$P<0.05$。

2.5 肉苁蓉对PD模型大鼠海马组织Keap1、Nrf 2、HO－1蛋白表达的影响

蛋白免疫印迹实验结果可以观察到，模型组大鼠海马组织里面的Nrf 2、HO－1蛋白表达降低，Keap1蛋白表达增加；相较于模型组，肉苁蓉组大鼠海马组织里面的Nrf 2、HO－1蛋白表达增加，Keap1蛋白表达降低。见图4和表2。



注：A：空白组；B：模型组；C：肉苁蓉组。

图4 肉苁蓉对PD模型大鼠海马组织Keap1、Nrf2、HO－1蛋白表达的影响

表2 肉苁蓉对PD模型大鼠海马组织Keap1、Nrf2、HO－1蛋白表达的影响

组别	Keap1	Nrf2	HO－1
空白组	0.16±0.05	0.38±0.07	0.33±0.05
模型组	0.85±0.23*	0.12±0.09*	0.11±0.02*
肉苁蓉组	0.22±0.03#	0.86±0.06#	0.79±0.05#

注：*与空白组比较，$P<0.05$；#与模型组比较，$P<0.05$。

3 讨论

PD典型的临床表现是中脑黑质多巴胺能神经元损伤导致的运动迟缓、静止性震颤、肌强直、姿势不稳等运动症状，但是在疾病早期、运动症状出现之前，许多患者还会出现认知障碍、嗅觉下降、焦虑等非运动症状，且随着疾病进展，非运动症状会进一步加重，严重影响患者生活质量[10]。PD患者常面临的一项严峻挑战是认知障碍，这一非运动症状极为普遍，涵盖了记忆力、注意力、视觉空间认知等多个认知领域方面的衰退，对患者个人、家庭乃至整个社会构成了沉重的负担[11]。在探讨认知功能的奥秘时，海马这一脑区因其在学习与记忆过程中的核心作用而备受瞩目，成为了研究认知障碍不可或缺的经典区域。海马的结构与功能变化，与多种神经系统疾病中的认知功

能下降之间存在着紧密的关联。深藏于颞叶内侧的海马,与前额叶皮质、伏核、腹侧被盖区等关键脑区构建了一个错综复杂的神经递质交流网络。其中,谷氨酸作为一种关键的中枢兴奋性神经递质,其传递过程起始于海马,随后经由海马回路返回至伏核,对腹侧苍白球产生抑制作用,进而减弱了后者对腹侧被盖区多巴胺能活动的紧张性抑制效应。与此同时,腹侧被盖区则通过其丰富的多巴胺能纤维,将信号投射至海马和前额叶皮质,参与了对伏核功能的竞争性调控。这一系列复杂的相互作用,揭示了多巴胺系统与海马之间紧密的协作关系,这种协作对于维持海马依赖的记忆、学习及行为表现具有深远的影响[12-13]。目前对 PD 患者的治疗主要是补充外源性多巴胺,短期对运动障碍有很好的缓解作用,但是长期使用存在疗效减弱且不良反应较多的现象,并且对 PD 晚期的认知障碍没有很好的改善作用。课题组前期研究发现,改善 PD 模型大鼠海马神经细胞损伤,其黑质区的多巴胺能神经细胞存活增加[14]。因此考虑以海马为治疗靶点,则有可能在缓解患者认知障碍的同时改善患者的运动症状,提高患者生活质量,是对目前主流疗法的一种有效补充。

根据中医理论,PD 被归属在“颤证”这一范畴,其发病机制错综复杂,涉及火、风、湿、痰、瘀等多种病理因素,但核心在于年老体衰、肾虚髓减。肾在中医学中被视为先天之本,主骨生髓,藏精纳气,而脑髓的充盈则依赖于肾精的滋养,脑作为元神之居所,其功能状态直接反映肾精的盛衰。在健康状态下,肾精充盈则脑髓得以滋养,认知功能健全;反之,当肾精亏虚,脑髓失养,则会出现认知功能障碍,这在 PD 患者中尤为显著,尤其是老年群体,因肾精自然衰减,更易导致元神失养,引发认知障碍。鉴于此,中医提出通过补益肾脏来间接滋养脑髓,以期改善 PD 患者的认知功能[15]。肉苁蓉,作为一味历史悠久的补肾中药,其药性甘、咸、温,归肾与大肠经,具有补肾阳、益精血、润肠通便的功效。现代研究表明,肉苁蓉不仅具有抗氧化、抗衰老的作用,还能有效提升中枢神经系统中多种神经递质的含量,展现出神经保护的潜力[16-17]。本课题组的前期研究也进一步证实了肉苁蓉在调节多巴胺能神经细胞凋亡因子表达、减少神经细胞凋亡方面的积极作用。然而,关于肉苁蓉对海马这一关键认知功能区结构与功能的具体影响,尚需进一步深入探索。本实验发现,PD 模型大鼠使用肉苁蓉后,大鼠海马组织神经细胞胞体缩小、胞核固缩、核膜增厚、尼氏小体溶解等细胞损伤形态改善,证实肉苁蓉对 PD 模型大鼠海马组织具有保护作用。

PD 的一个重要发病机制在于氧化应激的加剧,氧化应激,简而言之,是当机体面临各种不利因素刺激时,体内会异常生成过量的活性氧(ROS),这一变化打破了体内氧化与抗氧化系统之间的微妙平衡,进而引发一种有害的应激性损伤状态[18-20]。ROS 包括与氧代谢有关的含氧自由基和易形成自由基的过氧化物的总称[21-22]。超氧化物歧化酶(SOD)是清除氧自由基的重要抗氧化酶,通过催化氧自由基产生歧化反应而达到清除目的,其活力的高低反映了机体清除自由基的能力,被看作是氧化应激的直接指示剂[23-24]。丙二醇(MDA)是细胞膜上的脂肪酸受到氧自由基攻击后形成的一种最终代谢产物,其含量可以反映脂质氧化损伤程度;SOD 与 MDA 是反映氧化应激水平的两个重要指标,MDA 脂质过氧化物的表达增加或 SOD 抗氧化酶的减少均会导致氧化应激的发生[17-26]。Keap1/Nrf2/HO-1 是调节氧化应激的重要信号通路。Keap-1 在 Keap-1-Nrf2 系统中扮演着核心角色,它具备感知细胞内氧化应激状态并精细调控 Nrf2 活性的能力,从而有效捍卫细胞免受氧化损伤的侵袭。作为 Nrf2 的下游效应基因,HO-1 展现出了卓越的抗氧化与抗炎性能,是细胞防御体系中的重要一员。在正常或静息状态下,Nrf2 分子被 Keap-1 紧密束缚于细胞质中,处于非激活状态。然而,当细胞遭遇氧化应激挑战,即暴露于过量的内源性或外源性活性氧(ROS)环境时,这一平衡被打破。此时,Keap-1 对 Nrf2 的抑制作用减弱,Nrf2 得以从 Keap-1 的束缚中解脱,随后迅速转位至细胞核内,同时抗氧化反应元件(Antioxidant response element,ARE)激活并增加 Nrf2 调节基因的转录,使下游 HO-1 的表达增加,进而增加细胞内抗氧化酶水平,从而下调了细胞内氧化应激的水平[27-28]。因此,激活 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路是减轻氧化应激的重要思路,也是防治 PD 的可行策略。

多项研究已表明,Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路的激活对保护神经细胞有积极作用。如白藜芦醇展现出其独特的生物学效应,通过增强对 STAT1 和 Keap-1 的抑制作用,并上调 Nrf2 和 SLC7A11 的表达水平,有效减轻了 BV-2 细胞中由鱼藤酮引发的炎症和氧化应激反应,为细胞健康提供了有力支持[29]。另一方面,山栀苷则通过精准调控 Keap-1/Nrf/HO-1 这一关键信号通路,成功抑制了氧化应激的负面影响,对受到 6-OHDA 损伤的 SH-SY5Y 细胞起到了显著的保护作用,展示了其在神经保护方面的潜力[30]。五子衍宗丸作为一种传统中药方剂,其治疗 PD 小鼠的研究表明,该药物能够显著降低脑组织内 Keap-1 的表达,同时促进 Nrf2 和 HO-1 的表达增加。这一调控机制不仅改善了 PD 小鼠的运动障碍症状,还对多巴胺(DA)神经元产生了保护作用,为 PD 的中医药治疗提供了新的思路[31]。本研究发现,PD 模型大鼠使用肉苁蓉后,大鼠海马组织 Keap1 蛋白表达降低,Nrf2、HO-1 蛋白表达增加;同时抗氧化酶 SOD 含量增加、氧化应激产物 MDA 含量减少。上述结果提示,肉苁蓉可能通过对 Keap-1/Nrf2/HO-1 通路产生调控作用,从而抑制氧化应激反应,发挥保护海马神经细胞方面的作用。

当前,PD 患者的认知障碍问题正日益受到社会各界的广泛关注[32]。鉴于此,临床医生在应对 PD 时,其职责已远不止于单纯控制患者的运动功能障碍,而是需要更加全面地关注患者的认知健康。这意味着,医生需具备高度的敏锐性,以便早期识别 PD 患者可能出现的认知障碍症状,并据此制定并实施积极的干预措施,从根本上提升 PD 患者的生活质量,改善患者的预后。综合本实验结果发现肉苁蓉能够改善 PD 模型大鼠海马组织神经细胞损伤,其机制可能与调控 Keap-1/Nrf2/

HO－1 通路抑制氧化应激有关，以上结果可对探讨 PD 认知障碍的机制及治疗提供理论依据。

参考文献

[1] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(5): 385－397.

[2] ELSWORTH J D. Parkinson's disease treatment: past, present, and future[J]. J Neural Transm (Vienna), 2020, 127(5): 785－791.

[3] YANG L, ZHANG X, LI S, et al. Intranasal insulin amelio? rates cognitive impairment in a rat model of Parkinson's disease through Akt/GSK3βsignaling pathway[J]. Life Sci, 2020, 259: 118－159.

[4] ZHANG C T, LIN J R, WU F, et al. Montelukast ameliorates streptozotocin－induced cognitive impairment and neurotoxicity in mice[J]. NeuroToxicology, 2016, 57: 214－222.

[5] VASILE HEFCO, KIYOFUMI YAMADA, ANDREEA HEFCO, et al. Role of the mesotelencephalic dopamine system in learning and memory processes in the rat[J]. European Journal of Pharmacology, 2003, 475(1－3): 55－60.

[6] 王秋琴，章雨桐，王庆，等. 刮痧对鱼藤酮诱导的帕金森病大鼠行为学及黑质区 TH 水平和炎症因子的影响[J]. 南京中医药大学学报，2023，39(3)：229－237.

[7] 刘倩倩，丁圣恺，商亚珍. 中医药治疗神经退行性疾病的研究进展[J]. 承德医学院学报，2021，38(6)：518－521.

[8] SHAO G, SHUI F, JIN M, et al. How do Chinese medicines that tonify the kidney inhibit dopaminergic neuron apoptosis[J]. Neural Regeneration Research, 2013, 8(30): 2820－2826.

[9] 林瑶，杨莎莎，刘婷，等. 肉苁蓉对帕金森病模型大鼠 PI3K、Akt、Bcl－2、Bax 蛋白表达的影响[J]. 江西中医药大学学报，2019，31(1)：83－86.

[10] MORRIS H R, SPILLANTINI M G, SUE C M, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Lancet, 2018, 33(2): 196－207.

[11] GEORGIADES M J, SHINE J M, GILAT M, et al. Subthalamic nucleus activity during cognitive load and gait dysfunction in Parkinson's disease[J]. Movement Disord, 2023, 38 (8): 1549－1554.

[12] DAS T, HWANG J J, POSTON K L. Episodic recognition memory and the hippocampus in Parkinson's disease: A review[J]. CORTEX, 2018, 113: 191－209.

[13] LLEWELYN L E, KORNISCH M, PARK H, et al. Hippocampal functional connectivity in Parkinson's disease[J]. NEURODEGENER DIS, 2022, 22 (1): 29－33.

[14] 刘婷. 苁蓉舒痉颗粒对帕金森病模型大鼠认知功能的影响[D]. 福州：福建中医药大学，2020.

[15] 王俊，闫奎坡. 中医治疗帕金森病的研究进展[J]. 内蒙古中医药，2024，43(6)：163－166.

[16] Chinese Pharmacopoeia Commission. of the People's Republic of China(I)[S]. Beijing: Chemical Industry Press, 2015: 135.

[17] ZHANG K, MA X, HE W, et al. Extracts of cistanche deserticola can antagonize immunosenescence and extend life span in senescence－accelerated mouse prone 8 (SAM －P8) mice[J]. Evidence－based Complementary and Alternative Medicine, 2014, 2014 (2): 6013.

[18] 包小立，李媛媛，汪瑶，等. 电针激活 Nrf2/HO－1 通路抗帕金森病模型小鼠氧化应激的机制研究[J]. 安徽中医药大学学报，2024，43(2)：32－37.

[19] 袁明洲，袁欣欣，林瑶，等. β－谷甾醇对帕金森病模型大鼠脑氧化应激损伤及 Nrf2/HO－1 蛋白通路的影响[J]. 福建中医药，2024，55(3)：32－35.

[20] 刘川，李环，王大伟. 霍山石斛多糖对帕金森病模型小鼠脑组织氧化应激和炎症反应的影响[J]. 吉林大学学报(医学版)，2023，49(1)：110－115.

[21] ALQAHTANI T, DEORE S L, KIDE A A, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, Huntington's disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis －An updated review[J]. Mitochondrion, 2023, 71: 83－92.

[22] LI M, ZHANG J, JIANG L, et al. Neuroprotective effects of morroniside from Cornus officinalis sieb. Et zucc against Parkinson's disease via inhibiting oxidative stress and ferroptosis[J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23(1): 218.

[23] JAVED A, MEHBOOB K, RASHID A, et al. Oxidative stress and lipid peroxidation in NAFLD with and without type 2 diabetes mellitus[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2023, 33(11): 1254－1258.

[24] LU Z, SHEN S, LIN S. The neuroprotective effects of SFGDI on sirtuin 3－related oxidative stress by regulating the Sirt3/SOD/ROS pathway and energy metabolism in BV2 cells[J]. Food Funct, 2024, 15(12): 6692－6704.

[25] PERCÁRIO S, DA SILVA BARBOSA A, VARELA ELP, et al. Oxidative stress in Parkinson's disease: potential benefits of antioxidant supplementation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 2360872.

[26] TARAKAD A, JANKOVIC J. Recent advances in understanding and treatment of Parkinson's disease[J]. Fac Rev, 2020(1): 96.

[27] LI D, BAI X, JIANG Y, et al. Butyrate alleviates PTZ－induced mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neuron apoptosis in mice via Keap1/Nrf2/HO－1 pathway[J]. BRAIN RES BULL, 2020, 168: 25－35.

[28] RUAN H, WANG L, WANG J, et al. Sika deer antler protein against acetaminophen－induced oxidative stress and apoptosis in HK－2 cells via activating Nrf2/keap1/HO－1 pathway[J]. J Food Biochem, 2019, 43 (12): e13067.

[29] LI H, SHEN Y, XIAO H, et al. Resveratrol attenuates rotenone－induced inflammation and oxidative stress via STAT1 and Nrf2/Keap－1/SLC7A11 pathway in a microglia cell line[J]. Pathol Res Pract, 2021, 225: 153576.

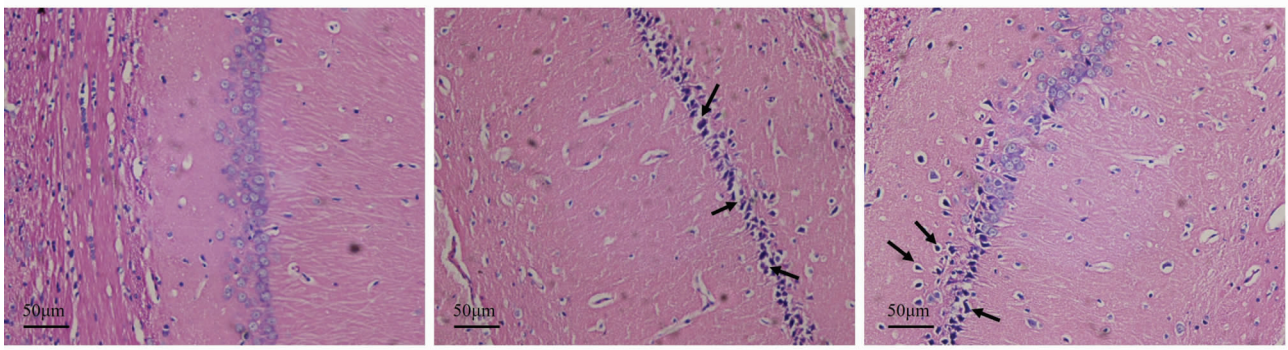
[30] ZHANG Y, ZHANG W C, LIU X M, et al. Protective effect of shanzhiside on SH－SY5Y cells injured by 6－hydroxy－dopamine and its mechanism[J]. Chin J Physiol, 2021, 38(5): 845－851.

[31] 潘涛，肖琪，樊慧杰，等. 五子衍宗丸通过调控 Keap－1/Nrf2/HO－1 通路保护帕金森病小鼠神经元[J/OL]. 解放军医学杂志，1－9[2025－03－08]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1056.R.20231009.0852.002.html.

[32] 苏璐，王坚. 帕金森病中左旋多巴诱导异动症的发病机制和治疗进展[J]. 中国临床神经科学，2024，32(z1)：49－55.

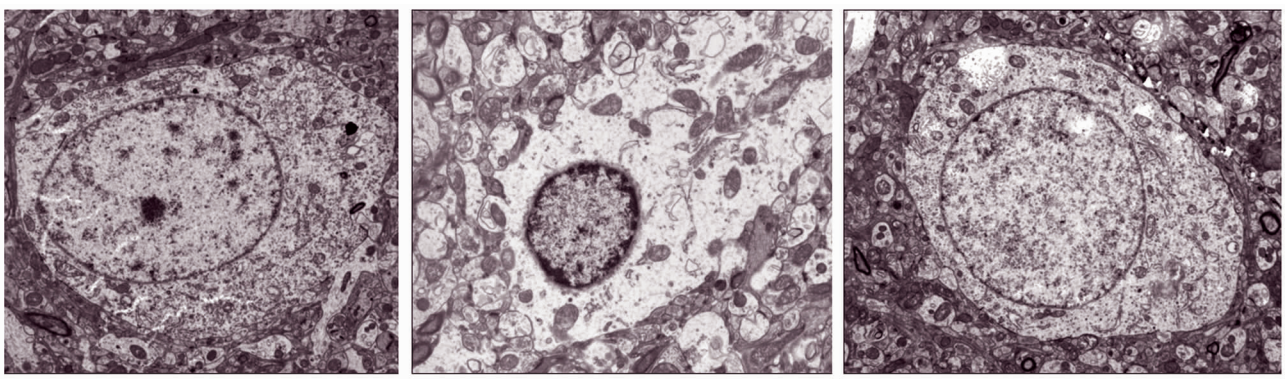
肉苁蓉调控 Keap1/Nrf2/HO－1 抗氧化通路改善帕金森病模型大鼠海马神经细胞损伤

（正文见 192－196 页）



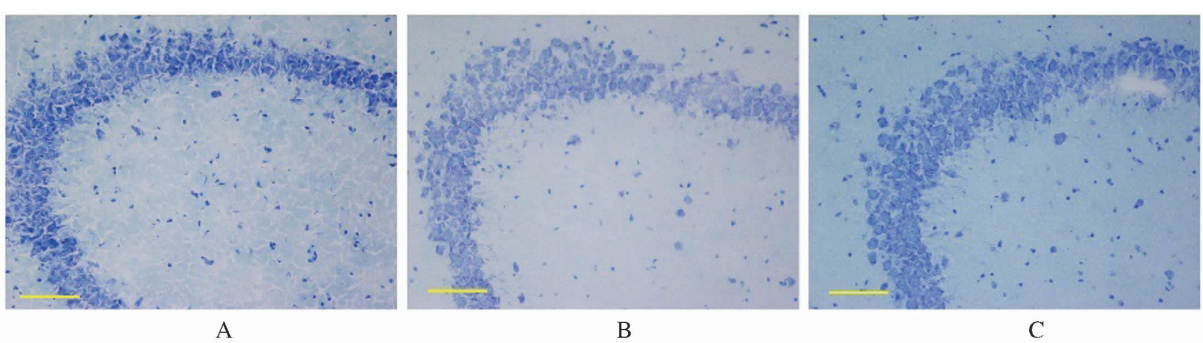
注：A：空白组；B：模型组；C：肉苁蓉组；黑色箭头示损伤的神经细胞。

图 1　肉苁蓉对 PD 模型大鼠海马 CA1 区形态结构的影响（HE，×400）



注：A：空白组；B：模型组；C：肉苁蓉组。

图 2　肉苁蓉对 PD 模型大鼠海马组织神经细胞超微结构的影响（×7000）



注：A：空白组；B：模型组；C：肉苁蓉组。

图 3　肉苁蓉对 PD 模型大鼠海马组织神经细胞尼氏小体的影响（Nissl，×200）