国家项目点击

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.10.005

锁阳黄酮改善SAMP8小鼠认知功能障碍的机制研究

胡哲[1],宋嵬[2],王慧茹[2],张剑平[2],秦明凯[2],向桂珍[2],张士滨[2],闫旭升[2],贾建新[2]
(1.包头医学院卫生健康学院解剖学教研室,内蒙古 包头 014050;2.包头医学院人体解剖学教研室,内蒙古 包头 014040)

摘要:目的 探讨锁阳黄酮(*Cynomorium songaricum* flavonoids,CSF)对快速老化小鼠(SAMP8)认知功能障碍的影响及其作用机制。方法 选用50只7月龄雄性SAMP8小鼠,随机分为对照组,锁阳黄酮低、中、高剂量组[25、50、100 mg/(kg·d)]、多奈哌齐组。各剂量组给予锁阳黄酮对应剂量连续灌胃20 d,多奈哌齐组给予SAMP8小鼠多奈哌齐[0.71 mg/(kg·d)]灌胃20 d。给药结束后Morris水迷宫评价空间学习记忆表现,脑组织取材后进行尼氏染色观察海马锥体细胞形态并计数;Western blot测定各组海马区凋亡相关蛋白、醌氧化还原酶(NADPH:quinone oxidoreductase-1,NQO1)、核因子E2相关因子2(Nuclear factor E2 related factor 2,Nrf2)、Kelch环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1,Keap1)蛋白表达水平;ELISA测定血清谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase,GSH-Px)和超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase,SOD)活性、丙二醛(Malondialdehyd,MDA)的含量。结果 CSF显著增加了穿越平台次数与目标象限时间百分比,减小了上台前路程和逃避潜伏期($P<0.05$);锁阳黄酮增加了海马CA1区正常锥体细胞数量,改善了锥体细胞的形态;Western blot结果表明,同对照组相比,锁阳黄酮中、高剂量组及多奈哌齐组海马区Nrf2、Keap1、NQO1蛋白表达量均显著升高($P<0.05$);锁阳黄酮各剂量组、多奈哌齐组海马区Bcl-2/Bax蛋白表达比值均明显增加($P<0.05$),锁阳黄酮中、高剂量组及多奈哌齐组海马区Caspase-3蛋白表达量均显著降低($P<0.05$)。与对照组相比,锁阳黄酮提高了SAMP8小鼠血清SOD、GSH-Px的活性($P<0.05$),降低了MDA的含量($P<0.05$)。结论 锁阳黄酮能显著改善阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)空间学习记忆障碍,其机制可能与抑制氧化应激与细胞凋亡相关。

关键词:锁阳黄酮;阿尔茨海默病;空间学习记忆;凋亡;氧化应激
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)10-0028-08

Mechanism of *Cynomorium songaricum* flavonoids in Improving Cognitive Dysfunction in SAMP8

HU Zhe[1],SONG Wei[2],WANG Huiru[2],ZHANG Jianping[2],QIN Mingkai[2],
XIANG Guizhen[2],ZHANG Shibin[2],JIA Jianxin[2],YAN Xusheng[2]
(1.Department of Anatomy,Health School of Baotou Medical College,Baotou 014050,Inner Mongolia,China;
2.Department of Anatomy,Baotou Medical College,Baotou 014040,Inner Mongolia,China)

Abstract:*Objective* To investigate the effect and mechanism of *Cynomorium songaricum* flavonoids(CSF) on cognitive dysfunction in senescence-accelerated mice prone 8(SAMP8). *Methods* Fifty 7-month-old male SAMP8 were randomly divided into control group,low,intermediate and high dose groups of CSF[25,50,100 mg/(kg·d)],and donepezil group. The low,intermediate and high dose groups were given a corresponding dose of CSF to SAMP8 mice by continuous gavage for 20 days,while the donepezil group was given donepezil[0.71 mg/(kg·d)] to SAMP8 mice by gavage for 20 days. The spatial learning and memory performance was evaluate by the Morris water maze experiment after administration,and the morphology and count of hippocampal pyramidal cells was observed by Nissl staining. The apoptosis-related protein expression levels and the levels of nuclear factor E2 related factor 2(Nrf2),Kelch epichlorohydrin associated protein 1(Keap1) and quinone oxidoreductase-1(NQO1) in the hippocampus of each group were detected by Western blotting. The serum levels of malondialdehyde(MDA) content as well as glutathione peroxidase(GSH-Px) and superoxide dismutase(SOD) activities were measured by ELISA. *Results* CSF significantly reduced the escape latency and path length,while increased the number of crossing platforms and the percentage of target quadrant time($P<0.05$). CSF improved the morphology and quantity of pyramidal cells in hippocampal CA1 region. Western blot results showed that compared with the control group,the protein expression levels of Nrf2,Keap1 and NQO1 in the hippocampus of the intermediate dose group,high dose group and donepezil group all significantly increased($P<$

基金项目:国家自然科学基金项目(82360264);内蒙古自然科学基金项目(2020MS08079,2024MS08051,2025MS08015);包头医学院青苗计划项目(BYJJ-ZRQM202208,BYJJ-QM-2018003,BYJJ-ZRQM202310);包头医学院花蕾计划项目(HLJH202507,HLJH202525)
作者简介:胡哲(1975-),男,内蒙古固阳人,教授,硕士,研究方向:数字解剖学。
通讯作者:闫旭升(1977-),男,内蒙古包头人,教授,硕士研究生导师,硕士,研究方向:神经解剖学、中枢神经系统退行性疾病的防治。E-mail:1653067093@qq.com。
贾建新(1981-),男,内蒙古呼和浩特人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中枢神经系统退行性疾病的防治。E-mail:jiajianxindx@163.com。

0.05), the ratio of Bcl-2/Bax protein expression in the hippocampus of all administration groups of CSF and donepezil group increased substantially ($P<0.05$), and the expressions of Caspase-3 protein in the hippocampus of the intermediate dose group, high dose group and donepezil group all decreased significantly ($P<0.05$). Compared with the control group, CSF significantly increased the serum activities of SOD and GSH-Px in SAMP8 mice ($P<0.05$), while remarkedly decreased the content of MDA ($P<0.05$). *Conclusion* CSF can significantly improve spatial learning and memory impairment in Alzheimer's disease, and its mechanism may be related to inhibiting oxidative stress and cell apoptosis.

Keywords: *Cynomorium songaricum* flavonoids; Alzheimer disease; spatial learning and memory; apoptosis; oxidative stress

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)发病率逐年增高。患者主要表现为记忆力衰退[1],其病理主要表现为神经元丢失、胞内神经原纤维缠结等[2]。目前关于 AD 发病机制的假说包括:类淀粉样蛋白质与微管相关蛋白质假说、胆碱能损伤假说、基因突变假说、自由基损伤假说和炎症假说[3]。然而,大多数 AD 患者的致病机制尚未明确。据 2019 年《世界阿尔茨海默病报告》报道,全球 AD 患者已高达 5000 万[4]。随着人口老龄化的日渐加剧,AD 的发病率将逐渐增加,未来必将会成为威胁人类健康的主要疾病之一。

中医学理论认为 AD 的发病机制为肾精不足、脑髓渐空,而中药历经数千年的沉淀积累,具有安全性好、来源广泛、不良反应较少、适合长期给药等优点,特别是在治疗慢性疾病和难治性疾病等方面优于其他药物[5-6],故常用补肾益精的中药治疗 AD。锁阳,锁阳科植物锁阳的干燥肉质茎,是我国传统的补肾益精之要药。锁阳有补肾、益精等药理作用[7],主要分布于内蒙古、新疆、青海等荒漠地带,素有"不老药"之美称[8]。锁阳中含有众多活性成分及微量元素[9-11],因此其药理作用众多。现代药理学研究表明,锁阳可通过调节线粒体动力失衡、增加自由基清除、降低氧化应激[12-14]等机制,发挥神经保护作用。锁阳提取成分具有抑制机体氧化应激和自由基生成、保护神经系统、抗疲劳、防治 AD 和保肝护肝等多种药理作用[15-16]。其中锁阳多糖可通过清除血清活性氧(Reactive oxygen species, ROS),防止 DNA 损伤,对过氧化氢(Hydrogen peroxide, H_2O_2)诱导 PC12 细胞的氧化应激反应起到显著保护作用[17]。本文主要研究锁阳黄酮对 SAMP8 小鼠认知功能障碍的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SAMP8 小鼠 50 只(雄性 7 月龄),28 ~ 32 g,使用许可证[SYXK(京)2019-0030],生产许可证[SCXK(京)2019-0010],购买于斯贝福(北京)生物技术有限公司。本研究已通过包头医学院实验动物伦理委员会批准(包院字 20201102),按照 3R 原则给予实验动物人道关怀。

随机将实验动物分为 5 组,每组 10 只:对照组(SAMP8),多奈哌齐组(阳性药物对照),锁阳黄酮低剂量组[25 mg/(kg·d)]、中剂量组[50 mg/(kg·d)]、高剂量组[100 mg/(kg·d)]。对照组动物不给予任何处理;锁阳黄酮低、中、高剂量组给予 SAMP8 小鼠锁阳黄酮对应剂量连续灌胃 20 d,1 次/d;多奈哌齐组给予 SAMP8 小鼠多奈哌齐[0.71 mg/(kg·d)]连续灌胃 20 d,1 次/d。

1.2 主要试剂与仪器

锁阳黄酮(陕西慈缘生物技术有限公司),酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(默沙克科技有限公司)。Morris 水迷宫(型号:XR-VT101,上海欣软),摇床(北京六一生物科技有限公司),-80 ℃超低温冰箱(Thermo 公司,美国),凝胶成像仪(型号:FX6. EDGE,法国 VIRBER 公司),低温高速离心机(Thermo 公司,美国)。

1.3 实验方法

1.3.1 标本、切片的存取和制备 取材前动物腹腔麻醉,尾静脉抽取 1 mL 全血,4 ℃离心 15 min(5000 r/min),取血清 100 μL 备用。半数动物冰上取脑后,立即挑取海马组织冻存备用。半数动物灌注后取脑,并固定 24 h(4% 多聚甲醛)。固定完成后取视交叉至中脑上丘的节段,进行常规的石蜡包埋,按冠状面切片。

1.3.2 Morris 水迷宫测试 定位航行与空间探索为 Morris 水迷宫测试的两部分。定位航行每天训练 4 次,训练 5 d,评价动物空间学习能力,记录动物的游泳速度(Swimming speed)、逃避潜伏期(Escape latency)及上台前路程(Path length)。空间探索实验在第 6 天进行,记录动物 2 min 内平台象限的时间百分比(Percent of time spent in the target quadrant)及穿越平台的次数(Number of platform crossings)等指标,评价动物的空间记忆能力。

1.3.3 尼氏染色 选取各组相同截面海马 CA1 区切片的随机 3 个视野(200 倍)观察。正常锥体细胞计数,取均数分析。

1.3.4 蛋白免疫印迹(Western blot) 海马称重后冰浴环境下蛋白裂解。低温超速离心提取蛋白并测定浓度,上样 Buffer 4X 按照比例加入蛋白中,沸水中变性 10 min。按目的蛋白分子量选择内参,电泳后冰浴环境下转膜;封闭、T-TBS 洗膜;孵育一抗(4 ℃摇床过夜),T-TBS 洗膜;室温孵育二抗 1 h;蛋白条带进行凝胶成像分析。

1.3.5 酶联免疫吸附试验(ELISA) 将前期冻存于从超低温冰箱中的备用血清取出复温,检测血清丙二醛(Malondialdehyd, MDA)含量、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)和超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)活性,按试剂盒说明书进行具体操作。

1.4 图像处理和统计学方法

切片随机 3 个视野(200 倍)计数正常锥体细胞数并分析;免疫化学计数阳性细胞数。数据分析软件:SPSS 20.0,多样本均数相互比较采用单因素方差分析法,多样本率相互比较采用 χ^2 分割法。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 锁阳黄酮对快速老化小鼠(SAMP8)空间学习记忆影响

各组小鼠上台前路程与逃避潜伏期随实验天数增加均逐渐缩短,平均游泳速度差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,锁阳黄酮给药组小鼠上台前路程与逃避潜伏期均明显缩短($P<0.05$),且与给药天数呈负相关;多奈哌齐组小鼠上台前路程、逃避潜伏期均较对照组明显缩短($P<0.05$);上述指标在锁阳黄酮中、高剂量组与多奈哌齐组中无明显差别($P>0.05$)。见插页Ⅱ图 1。

空间探索实验：锁阳黄酮中、高剂量组与对照组相比，穿越平台次数均明显增加（$P<0.05$）；与对照组相比，锁阳黄酮给药组目标象限时间百分比均明显增加（$P<0.05$）；多奈哌齐组的目标象限时间百分比、穿越平台次数较对照组均明显增加（$P<0.05$）；低剂量组与多奈哌齐组的目标象限时间百分比存在显著性差异（$P<0.05$），多奈哌齐组与中、高剂量组相比穿越平台次数、目标象限的时间百分比相互间比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。见图2。

2.2 锁阳黄酮对快速老化小鼠（SAMP8）海马CA1区正常锥体细胞数量的作用

尼氏染色结果表明，对照组CA1区神经元细胞形态大多异常、出现溶解坏死情况，细胞数量减少且排列紊乱。锁阳黄酮组、多奈哌齐组细胞形态正常、排列整齐，且较致密。海马CA1区锥体细胞计数显示，对照组CA1区锥体细胞数量较少，给予SAMP8小鼠CSF治疗后，伴随给药剂量增加CA1区锥体细胞数量显著提高（$P<0.05$），多奈哌齐组与对照组比较差异有统计学意义（$P<0.05$），而与锁阳黄酮组比较差异无统计学意义。见插页Ⅲ图3、表1。

表1 锁阳黄酮对快速老化小鼠（SAMP8）海马CA1区正常锥体细胞数量（$\bar{x}\pm s$） 单位：个

组别	n	海马CA1区锥体细胞数量
对照组	6	56.60±5.77
多奈哌齐组	6	70.20±6.14*
锁阳黄酮低剂量组	6	51.40±6.03#
锁阳黄酮中剂量组	6	72.80±6.87*
锁阳黄酮高剂量组	6	65.60±4.72

注：*与对照组比较，$P<0.05$；#与多奈哌齐组比较，$P<0.05$。

2.3 锁阳黄酮对快速老化小鼠（SAMP8）海马CA1区Aβ1-40、p-Tau阳性细胞表达情况

免疫组织化学结果显示，对照组Aβ1-40、p-Tau阳性细胞数明显增多，给予SAMP8小鼠锁阳黄酮补充治疗后海马CA1区Aβ1-40、p-Tau阳性细胞数不同程度地下降，尤以中剂量组下降最为显著。见插页Ⅳ图4。

2.4 锁阳黄酮对快速老化小鼠（SAMP8）凋亡及氧化应激信号通路相关蛋白表达的影响

蛋白免疫印迹结果显示，对照组小鼠海马组织Caspase-3蛋白表达量最高（$P<0.05$），而Bcl-2/Bax表达量比值最低（$P<0.05$）；锁阳黄酮补充治疗后海马组织Bcl-2/Bax蛋白表达量比值显著增加（$P<0.05$），而Caspase-3蛋白表达量在锁阳黄酮中、高剂量组均明显降低（$P<0.05$）；多奈哌齐组海马组织Bcl-2/Bax蛋白表达量比值较对照组显著增加（$P<0.05$），而Caspase-3蛋白表达量明显降低（$P<0.05$）。与多奈哌齐组比较，锁阳黄酮中剂量组Caspase-3表达显著降低（$P<0.05$），锁阳黄酮各剂量组Bcl-2/Bax表达量比值均显著性降低（$P<0.05$）。详见图5。

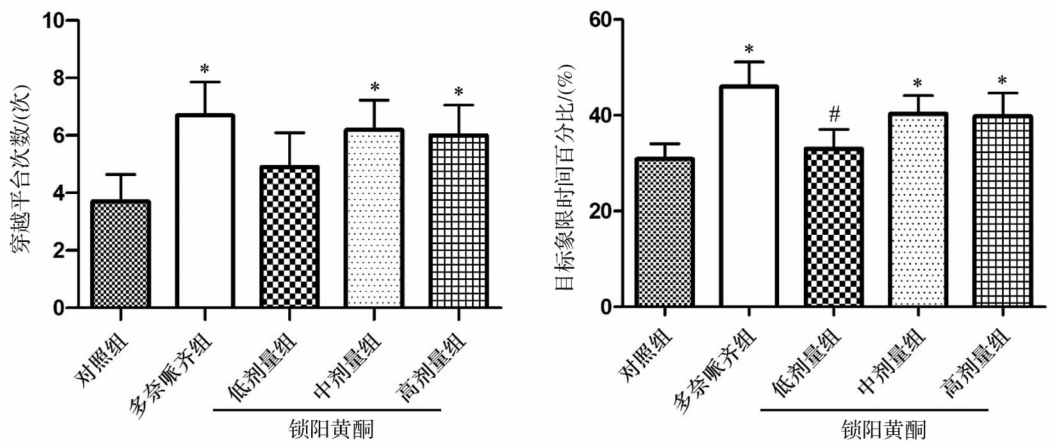
与对照组相比，锁阳黄酮中、高剂量组与多奈哌齐组海马组织Nrf2、Keap1蛋白表达量均显著升高（$P<0.05$），锁阳黄酮低剂量组上述检测指标差异无统计学意义（$P>0.05$）；而锁阳黄酮中、高剂量组与多奈哌齐组海马组织Nrf2、Keap1蛋白表达量差异无统计学意义（$P>0.05$）；与对照组相比，锁阳黄酮各给药组、多奈哌齐组海马组织NOQ1蛋白表达量均显著升高（$P<0.05$），而锁阳黄酮中、高剂量组较多奈哌齐组海马组织NOQ1蛋白表达量显著增加（$P<0.05$），而锁阳黄酮低剂量组NOQ1蛋白表达量差异无统计学意义（$P>0.05$）。见图6。

2.5 锁阳黄酮对快速老化小鼠（SAMP8）血清氧化应激标志物活性/含量的影响

对照组血清MDA含量最高，SOD、GSH-Px活性最低；与对照组比较，锁阳黄酮各给药组血清MDA含量均显著降低（$P<0.05$），SOD、GSH-Px活性均显著升高（$P<0.05$），并呈药物剂量依赖性；多奈哌齐组血清MDA含量显著降低（$P<0.05$），SOD、GSH-Px活性均显著升高（$P<0.05$）；与多奈哌齐组比较，锁阳黄酮中、高剂量组血清MDA含量与SOD、GSH-Px活性差异均无统计学意义（$P>0.05$），而锁阳黄酮低剂量组上述指标差异存在统计学意义（$P<0.05$）。见表2。

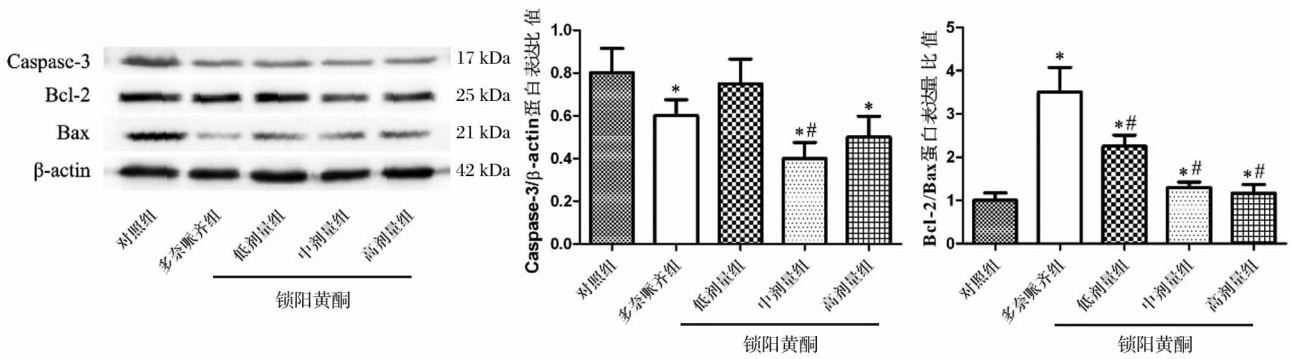
3 讨论

传统中医理论，肾气亏虚与学习记忆功能障碍密切相关[18]，而锁阳是传统的补肾益精之要药。海马是学习记忆的主要脑区，学习记忆功能的获取及储存依赖于海马结构和功能的完整性。海马神经元严重丢失，将导致其他联络区域的信息接收障碍，引起认知功能损害。既往研究显示，锁阳乙酸乙酯提取物能使机体清除自由基能力显著增强[19]；且对海马CA1区神经元有保护作用[20]。本实验结果显示，锁阳黄酮显著减小了SAMP8小鼠的上台前路程和逃避潜伏期，相反增加了穿越平台次数和目标象限时间百分比，提示锁阳黄酮对SAMP8



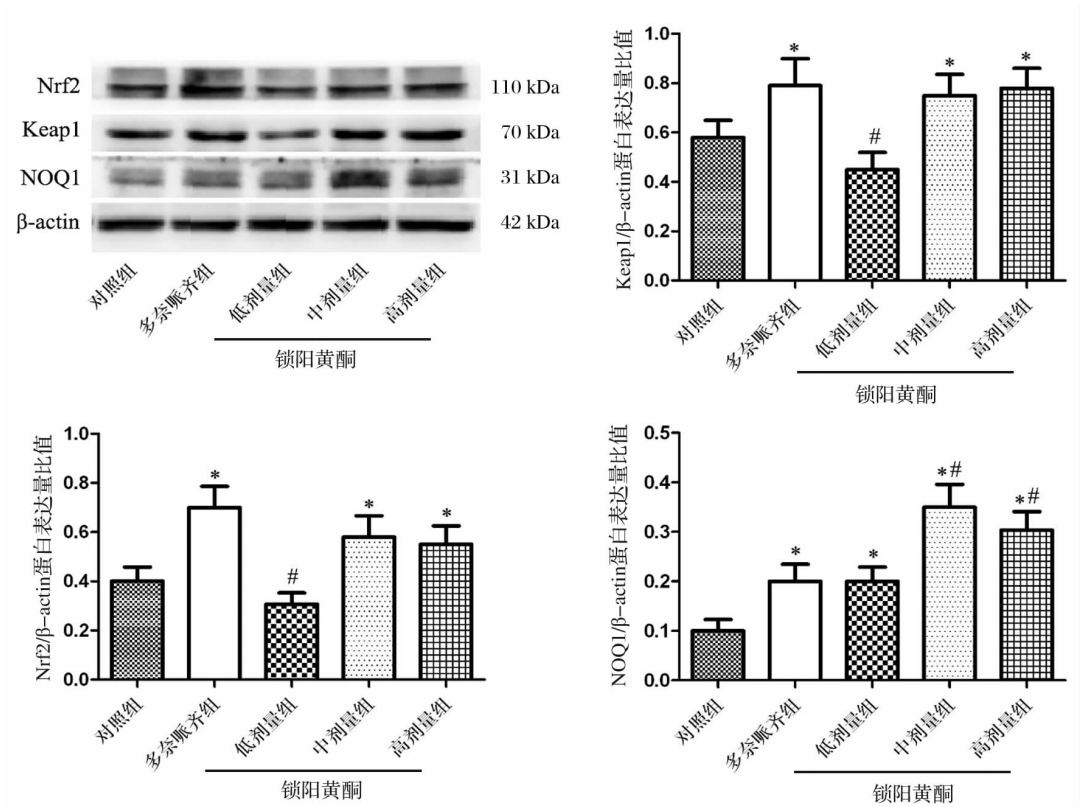
注：*与对照组比较，$P<0.05$；#与多奈哌齐组比较，$P<0.05$。

图2 Morris水迷宫评价锁阳黄酮对快速老化小鼠（SAMP8）空间记忆功能的作用



注：*与对照组比较，$P<0.05$；#与多奈哌齐组比较，$P<0.05$。

图5 免疫印迹检测各组海马组织 Caspase－3、Bcl－2/Bax 蛋白表达



注：*与对照组比较，$P<0.05$；#与多奈哌齐组比较，$P<0.05$。

图6 免疫印迹检测各组海马组织 Nrf2、Keap1、NOQ1 蛋白的表达

表2 CSF 对海马 CA1 区正常锥体细胞数量，血清 SOD、MDA 与 GSH－Px 的影响（$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

组别	正常锥体细胞计数/(个)	SOD/(U/mL)	MDA/(nmol/L)	GSH－Px/(nmol/L)
对照组	41.38±5.12*	180.35±14.48*	3.42±0.40*	37.26±3.88*
多奈哌齐组	79.86±7.55	252.26±21.85	1.91±0.28	57.56±6.07
锁阳黄酮低剂量组	71.98±8.12#	227.50±19.87#	1.98±0.37#	49.79±6.09#
锁阳黄酮中剂量组	77.21±6.96#	241.12±20.23#	2.21±0.26#	54.22±5.13#
锁阳黄酮高剂量组	49.97±6.64*	179.83±15.53*	3.11±0.54*	43.14±5.03*

注：*与对照组比较，$P<0.05$；#与多奈哌齐组比较，$P<0.05$。

小鼠的空间学习记忆能力具有明显的改善作用。此外，锁阳黄酮显著地提高了海马 CA1 区锥体细胞的数量，推测锁阳黄酮具有保护神经元，提高学习记忆的功效。

现代医学研究表明，锁阳提取成分具有多种药理作用，如抑制氧化应激、护肝、抗疲劳和防治 AD 等[21－22]。既往研究表明，过度氧化应激会影响突触功能甚至导致神经细胞凋亡[23]，最终导致神经元功能降低，代谢紊乱，降低空间学习记忆功能。研究发现，锁阳提取物可以提高机体抗氧化、清除自由基的能力，进而提高学习记忆能力[24]。锁阳乙酸乙酯提取物可通过 p－CREB/BDNF 介导的 ERK/p38/MAPK 下调而发挥改善学习和记忆的作用[25]。本实验中，锁阳黄酮治疗后 SAMP8 小鼠血清 SOD、GSH－Px 的活性明显提高，MDA 的含量显著降低，推测锁阳黄酮可能通过抑制氧化应激损伤来改善 AD 空间学习记忆障碍。

机体在正常情况下 Nrf2 一部分位于细胞质，一部分位于细胞核。通常情况下 Nrf2 与 Keap1 在胞质中结合，生理状态下 Nrf2 被泛素化，Nrf2 结合于 Keap1 的 DGR 区，而 Keap1 的 BTB 区结合 Cul3 进而将 Nrf2 连接到 E3 复合体，使 Nrf2 从 E3

转移到 Nrf2 的赖氨酸残基从而使泛素化的 Nrf2 被迅速降解。Nrf2 与 Keap1 在机体发生氧化应激时解离,Nrf2 被释放转运至细胞核内与小 Maf 蛋白相结合并以 Nrf2 - Maf 的异质二聚体形式与 ARE 结合,此时 Nrf2 上 Neh4、Neh5 两个结构域与 CREB 等结合后才能激活转录过程,发挥生理功能[26],如抑制 ROS 的产生和细胞凋亡,调控下游靶基因表达,启动下游的抗氧化蛋白,如:NOQ1、血红素加氧酶 - 1(heme oxygenase - 1,HO - 1)等,增加下游相关抗氧化酶(如 SOD、GSH - Px)等的表达。本实验结果显示,锁阳黄酮能够显著提高 SAMP8 小鼠海马组织 Nrf2、Keap1、NOQ1 蛋白表达量,推测锁阳黄酮可能通过调控 Keap1 - Nrf2 - ARE 信号通路抑制 SAMP8 小鼠体内氧化应激损伤。

此外,研究证明细胞凋亡与 AD 的发病机制密切相关[27]。参与凋亡的主要是 Bcl - 2 和 Caspase 两大关键性蛋白家族。机体在健康状态下也会启动凋亡程序,AD 病理状态下神经元凋亡异常增多。AD 模型动物海马神经元凋亡程度明显增加,脑组织 Bax、Caspase - 3 蛋白表达量增高,Bcl - 2 的表达量降低[28]。吕鑫等[29]报道,锁阳黄酮具有抗凋亡及增加突触可塑性等功能。我们的实验结果显示,锁阳黄酮补充治疗后 SAMP8 小鼠海马组织 Bcl - 2/Bax 蛋白表达量比值显著增加,而 Caspase - 3 蛋白表达量明显降低,并呈剂量依赖性;实验结果表明,锁阳黄酮通过抗细胞凋亡对 SAMP8 小鼠脑组织发挥保护作用,其改善 AD 空间学习记忆功能可能与此相关。

此外,锁阳黄酮给药剂量实验结果表明,50 mg/(kg · d)的给药剂量改善 SAMP8 小鼠空间学习记忆的作用最为显著,25 ~ 50 mg/(kg · d)给药剂量呈现剂量依赖性,而锁阳黄酮高剂量组与中剂量组对学习认知功能的作用差异无统计学意义,故推测最佳给药剂量应该为 50 mg/(kg · d)。接下来仍需要进一步细化最准确的给药剂量。

综上所述,笔者认为锁阳黄酮可能是通过抑制氧化应激损伤和细胞凋亡,进而发挥神经保护作用并改善 AD 空间学习记忆功能,这将为锁阳黄酮用于临床预防和治疗 AD 奠定理论和实验基础。

参考文献

[1] YEAMAN P A, KIM D Y, ALEXANDER J L, et al. Relationship of physical and functional independence and perceived quality of life of veteran patients with Alzheimer disease[J]. Am J Hosp Palliat Care, 2013, 30(5): 462 - 466.
[2] 金春慧,刘晓伟,袁建民,等. 分拣蛋白受体 1 基因单核苷酸多态性与散发性阿尔茨海默病相关性[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2014,23(5):427 - 429.
[3] KHAN S, BARVE K H, KUMAR M S. Recent advancements in pathogenesis, diagostics and treatment of Alzheimer's DiseaseT[J]. Cur Neurophammacol, 2020, 18(11): 1106 - 1125.
[4] FERNANDES I, OLIVEIRA J, PINHO A, et al. The role of nutraceutical containing polyphenols in diabetes prevention[J]. Metabolites, 2022, 12(2): 184.
[5] GOU X, GAO Z, YANG Y, et al. State - target strategy: a bridge for the integraton of Chinese and Westem vedicinel[J]. Joumal of Tradtional Chinese Medicime, 2021, 41(1): 1 - 5.
[6] 刘艳丽,宋琳,敖丽梅,等. 中药治疗阿尔茨海默病的实验研究进展[J]. 中华中医药学刊,2015,33(8):1803 - 1805.
[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015: 346.
[8] 罗燕燕,马毅,张勋,等. 锁阳的研究进展[J]. 中医研究,2017, 30(5): 77 - 80.
[9] 杨浩,顾志荣,郭燕,等. 锁阳相关制剂及保健品的开发与应用研究进展[J]. 中国野生植物资源,2023,42(5): 83 - 88.
[10] 薛海燕,焦婵媛,姚军. 锁阳药理作用的研究进展[J]. 现代药物与临床,2018,33(3): 709 - 712.
[11] 安琼,李倩,李宁,等. 锁阳药材最新研究进展[J]. 中医药学报,2017,45(3): 117 - 120.
[12] 吴民,刘龙,胡艳丽,等. 锁阳水提取物对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的影响[J]. 新疆中医药,2015,33(2): 29 - 31.
[13] 郑玲艳,韩瑞兰,曹俊彦. 锁阳不同提取物对衰老模型小鼠记忆的影响[J]. 时珍国医国药,2016,27(2): 325 - 326.
[14] 李鑫洁,程丹,李玲玲,等. 基于线粒体动力学失衡调控研究锁阳醋酸乙酯提取物对阿尔茨海默病小鼠行为学的改善作用[J]. 药物评价研究,2020,43(3): 451 - 456.
[15] 陈家蓉,吕桐,王瑞兵,等. 锁阳化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q - Marker)的预测分析[J]. 中国野生植物资源,2023,42(7): 80 - 89.
[16] 马素亚,郑俊超,程丹,等. 锁阳乙酸乙酯提取物改善慢性应激认知功能障碍 MAPK/ERK1/2 通路机制[J]. 世界中西医结合杂志,2017,12(10): 1381 - 1385.
[17] WEI J T, HU Q P, WANG N L, et al. Evaluation and application of a novel quantitative antioxidant activity assay based on cellular metabolomics[J]. Chromatographia, 2017, 80(4): 617 - 627.
[18] 沈裕. 早期 AD 肾虚型认知特点及补肾中药(山萸肉、菟丝子)干预线虫 AD 模型行为学影响研究[D]. 南京:南京中医药大学,2022.
[19] 郑玲艳. 锁阳益智作用的活性部位及机理研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学,2016.
[20] 曹俊彦,韩瑞兰,罗焓,等. 锁阳不同提取物对 D - 半乳糖致衰老模型小鼠海马 CA1 区神经元的影响[J]. 时珍国医国药,2017,28(6): 1326 - 1328.
[21] 王晓飞,李辉,刘铭佩,等. 锁阳中抗氧化活性成分的筛选研究[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(21): 1852 - 1855.
[22] 马素亚,郑俊超,程丹,等. 锁阳乙酸乙酯提取物改善慢性应激认知功能障碍 MAPK/ERK1/2 通路机制[J]. 世界中西医结合杂志,2017,12(10): 1381 - 1385.
[23] JIANG T F, SUN Q, CHEN S D. Oxidative stress: a major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's disease[J]. Prog Neurobiol, 2016, 147: 1 - 19.
[24] 吕鑫,顾志荣,祁梅,等. 基于 BDNF/TrkB 信号通路的锁阳黄酮对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2022,29(10): 1 - 7.
[25] TIAN F Z, CHANG H S, LIU J X, et al. *Cynomorium songaricum* extract alleviates memory impairment through increasing CREB/BDNF *via* suppression of p38MAPK/ERK pathway in ovariectomized rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 9689325.
[26] 邓磊,张俊丽,韩发彬. 转录因子 NRF2 在阿尔茨海默病中的作用及治疗研究[J]. 生命科学,2022,34(9): 1090 - 1100.
[27] 计德丽,李自如,郭力军. 细胞凋亡与阿尔茨海默病[J]. 内蒙古医学杂志,2014,46(3): 296 - 298.
[28] 温世荣,于艳红,王德生,等. 凋亡相关蛋白在阿尔茨海默病病理改变中的作用[J]. 中国医药导报,2019,16(25): 16 - 19.
[29] 吕鑫,顾志荣,祁梅,等. 锁阳黄酮对阿尔茨海默病大鼠海马组织 ROS 含量及 NADPH 氧化酶、NLRP3 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2023,30(4): 82 - 87.

面向中医药领域专业能力的生成式大语言模型对比研究

（正文见 19－27 页）

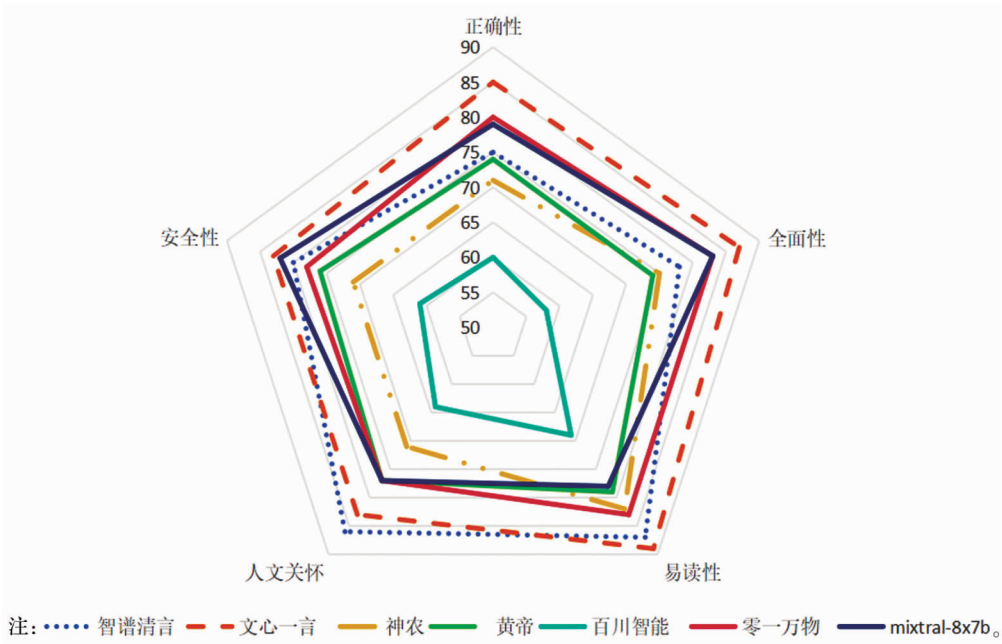
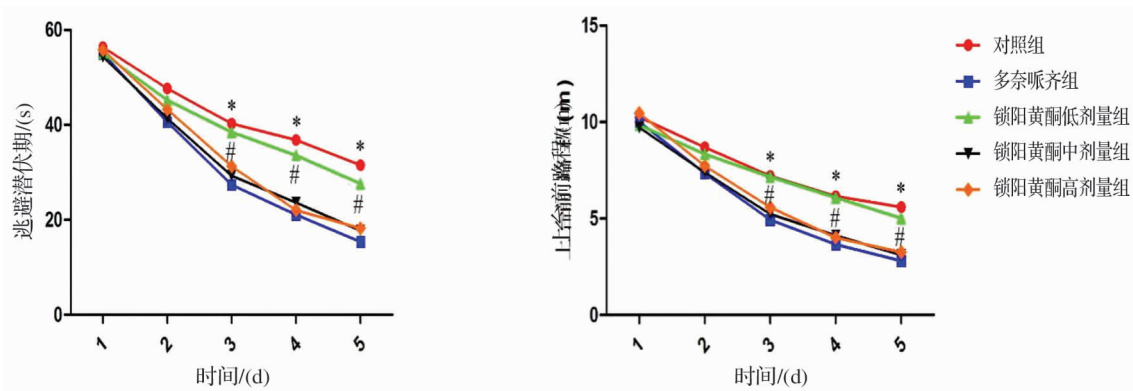


图 5　不同模型的中医药专业临床能力在五维评价体系上的原始得分

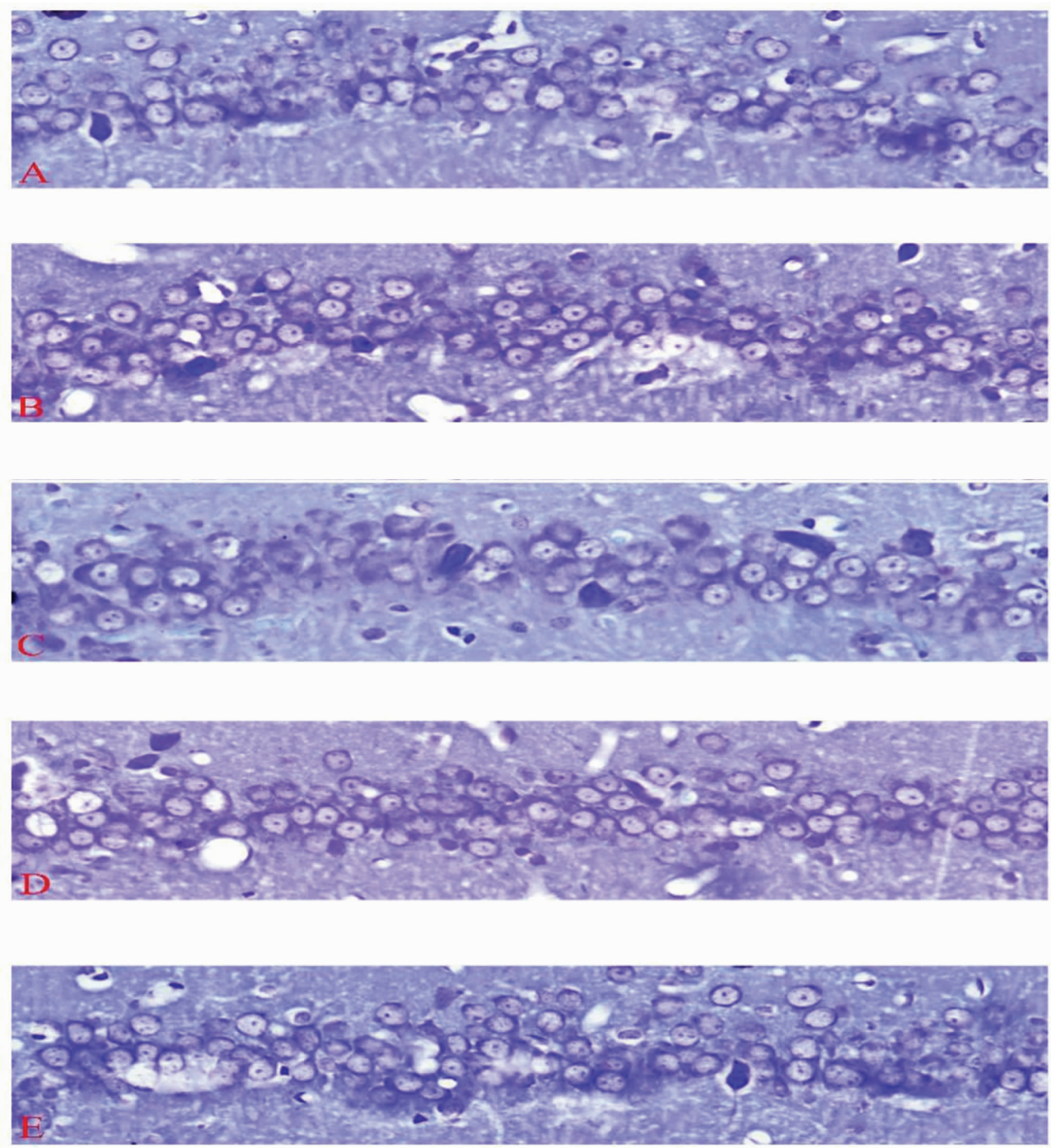
锁阳黄酮改善 SAMP8 小鼠认知功能障碍的机制研究

（正文见 28－32 页）



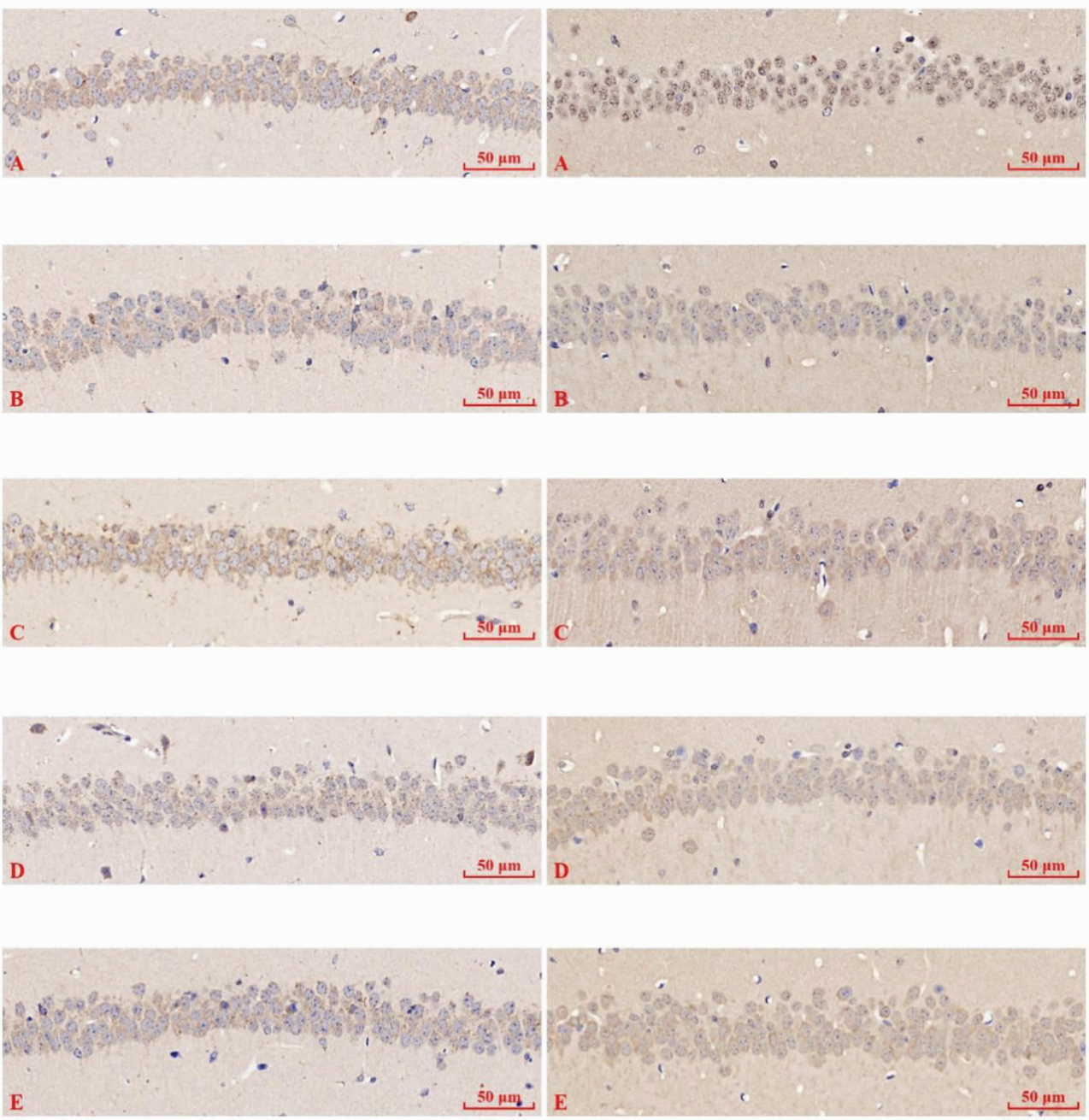
注：* 与对照组比较，$P<0.05$；# 与多奈哌齐组比较，$P<0.05$。

图 1　Morris 水迷宫评价锁阳黄酮对快速老化小鼠（SAMP8）空间学习功能的作用



注：A：对照组；B：多奈哌齐组；C：锁阳黄酮低剂量组；D：锁阳黄酮中剂量组；E：锁阳黄酮高剂量组。

图 3 锁阳黄酮对快速老化小鼠（SAMP8）海马 CA1 区正常锥体细胞数量的影响（尼氏染色，×200）



注：A：对照组；B：多奈哌齐组；C：锁阳黄酮低剂量组；D：锁阳黄酮中剂量组；E：锁阳黄酮高剂量组。

图 4 锁阳黄酮对快速老化小鼠（SAMP8）海马 CA1 区 Aβ1－40、p－Tau 阳性细胞数量的影响（免疫组化，×200）