

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.11.014

薯蓣皂苷对阿尔茨海默病模型大鼠认知功能的影响*

刘璐,丁力,方晓霞,孙延鹏,陈俊[△]

(湖北省十堰市太和医院·湖北医药学院附属医院神经内科,湖北 十堰 442000)

摘要:目的 探讨薯蓣皂苷对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠认知功能的影响。方法 将60只SD大鼠随机分为正常对照组(A组,等量生理盐水),模型组(B组,等量生理盐水),石杉碱甲组(C组,0.02 mg/kg),以及薯蓣皂苷低、中、高剂量组(D₁组、D₂组、D₃组,17.5, 35.0, 70.0 mg/kg)。除A组外,其他各组大鼠分别注射 β -淀粉样蛋白1-42(A β_{1-42})复制AD模型,并灌胃给予相应药物和生理盐水,每日1次,连续30 d。采用改良大鼠神经功能缺损评分(MNSS)量表评估大鼠的神经功能;采用Morris水迷宫实验评估大鼠的学习和记忆能力;采用苏木精-伊红(HE)染色,于显微镜下观察大鼠脑组织病理结构;采用逆转录定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)检测大鼠脑组织沉默信息调节因子1(SIRT1)和核因子 κ B(NF- κ B) mRNA的表达水平,采用Western blot法检测上述因子的蛋白表达水平。**结果** B组大鼠细胞排列松散,部分细胞点状坏死,细胞边界不清,大量炎性细胞浸润,出血和水肿明显;D₁组、D₂组、D₃组大鼠脑组织出血减轻,水肿面积缩小,细胞点状坏死数量减少,且其效应呈剂量依赖性。与B组比较,C组、D₁组、D₂组、D₃组大鼠的MNSS量表评分均显著降低,逃逸时间均显著缩短,目标象限停留时间均显著延长,平台区域穿越次数均显著增加,NF- κ B mRNA和蛋白表达水平均显著降低,SIRT1 mRNA和蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$),且D₁组、D₂组、D₃组间效应呈剂量依赖性;D₃组大鼠上述指标与C组无显著差异($P > 0.05$)。**结论** 薯蓣皂苷可有效改善AD模型大鼠的认知功能障碍,其作用机制可能与促进机体SIRT1表达和抑制NF- κ B表达有关。

关键词:薯蓣皂苷;阿尔茨海默病;认知功能障碍;沉默信息调节因子1;核因子 κ B

中图分类号:R965;R971

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)11-0055-05

Effect of Diosgenin on the Cognitive Function in Model Rats with Alzheimer's Disease

LIU Lu, DING Li, FANG Xiaoxia, SUN Yanpeng, CHEN Jun

(Department of Neurology, Taihe Hospital · Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China 442000)

Abstract: Objective To investigate the effect of diosgenin on the cognitive function in model rats with Alzheimer's disease (AD). **Methods** Sixty SD rats were randomly divided into the normal control group (group A, equal volume of normal saline), model group (group B, equal volume of normal saline), huperzine A group (group C, 0.02 mg/kg) and diosgenin low-, medium- and high-dose groups (groups D₁, D₂ and D₃, 17.5, 35.0 and 70.0 mg/kg). The rats in each group were injected with amyloid β -protein 1-42 (A β_{1-42}) to replicate AD models excepting for group A, and then they were given corresponding drugs and normal saline by gavage, once a day for 30 d. Modified Neurological Severity Scale (MNSS) was used to assess the neurological function of the rats. Morris water maze (MWM) test was used to assess the learning and memory abilities of the rats. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological structure of the brain tissue in rats under a microscope. Reverse transcription-

*基金项目:湖北省中医药科研项目面上项目[Zy2019M047]。

第一作者:刘璐,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为脑血管病及神经病理性疾病的诊治,(电子信箱)1075663264@qq.com。

[△]通信作者:陈俊,女,硕士研究生,主任医师,研究方向为脑血管病及痴呆的诊治,(电子信箱)cjyymc68@163.com。

率为17.21%,毛蕊花糖苷、马钱苷和莫诺苷的平均含量分别为24.78 μ g/mL和53.92 μ g/mL。可见,该提取工艺稳定、可行,可为通癰颗粒的工业化生产提供参考。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [2] 姜雪敏,杨立志. 高效液相色谱法测定耳聾左慈丸中毛蕊花糖苷含量[J]. 中国药业,2017,26(1):33-35.
- [3] 张璐,姜志戎,尹萌,等. 高效液相色谱法同时测定益肾壮骨丸中芍药苷、莫诺苷和马钱苷含量[J]. 中国药业,2020,29(21):56-59.
- [4] 袁洪泽,杨瀚春,夏鹏霄,等. 正交试验法优选康力宝胶囊

提取工艺[J]. 海峡药学,2019,31(2):26-28.

- [5] 李卫平,邹龙,王连平,等. 多指标正交试验法优选滋阴明目片的提取工艺[J]. 中国药业,2015,24(16):16-19.
- [6] 胡增晓,徐岚,闫蓉,等. 毛蕊花糖苷作用于神经系统的研究进展[J]. 中国中药杂志,2013,38(3):297-301.
- [7] 范倩,陈雪冰,荣莉,等. 山茱萸化学成分、生物活性、复方应用及质量控制研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2020,32(7):1244-1258.
- [8] 周迎春,张廉洁,张燕丽. 山茱萸化学成分及药理作用研究新进展[J]. 中医药信息,2020,37(1):114-120.
- [9] 舒晓燕,侯大斌,阮期平. 山茱萸的研究进展[J]. 中国药业,2007,16(10):60-62.

(收稿日期:2021-06-09;修回日期:2021-11-09)

polymerase chain reaction (RT - PCR) was used to detect the expression levels of silent information regulator 1 (SIRT1) and nuclear factor - κ B (NF - κ B) mRNAs of the brain tissue in rats. Western blot was used to detect the expression levels of SIRT1 and NF - κ B proteins. **Results** In group B, the cells were loosely arranged, some cells showed spotty necrosis with unclear cell boundary, there were a large number of inflammatory cells infiltration and obvious hemorrhage and edema. In groups D₁, D₂, and D₃, the hemorrhage of the brain tissue in rats decreased, the edema area was shrinked, the number of cells showing spotty necrosis deceased, and the effects were dose - dependent. Compared with the those in group B, the MNSS scores significantly decreased, the escape time significantly shortened, the residence time in the target quadrant significantly prolonged, the crossing times in the platform area significantly increased, the expression levels of NF - κ B mRNA and protein significantly decreased, while the expression levels of SIRT1 mRNA and protein significantly increased in the groups C, D₁, D₂ and D₃ ($P < 0.05$), and the effects in groups D₁, D₂ and D₃ were dose - dependent. There was no significant difference in the above indexes between the group D₃ and group C ($P > 0.05$). **Conclusion** Diosgenin can effectively improve the cognitive dysfunction of AD rats, its mechanism may be related to promoting the expression of SIRT1 and inhibiting the expression of NF - κ B.

Key words: diosgenin; Alzheimer's disease; cognitive dysfunction; silent information regulator 1; nuclear factor - κ B

阿尔茨海默病(AD)为神经退行性疾病,是老年痴呆症最常见的一种形式,全球约有4 500万人患病^[1],表现为学习、记忆功能明显损伤,无法进行日常独立活动。同时,AD患者大脑的各个区域伴随着病情的进展,会引起进行性神经元凋亡,导致脑萎缩^[2]。AD的病理特征是细胞外老年斑和细胞内的神经原纤维缠结(NFT)^[3],异常 β -淀粉样蛋白(A β)聚集起源于纤维毒性物质,加速了AD微管失稳、突触功能障碍、神经炎症等发病机制,最终导致神经细胞丢失而发病^[4]。神经炎症过程伴随着一系列促炎因子的表达,静脉注射 β -淀粉样蛋白1-42(A β ₁₋₄₂)能显著促进小鼠脑内炎症因子的表达,并激活沉默信息调节因子1(SIRT1)介导的神经元凋亡^[5]。SIRT1对慢性不可预测轻度应激模型大鼠的认知有神经保护作用,可通过抑制核因子 κ B(NF - κ B)发挥神经保护作用^[6]。薯蓣皂苷具有抗肿瘤、调节免疫、抗血小板聚集、调血脂等功效^[7]。本研究中基于薯蓣皂苷的免疫调节及抗血小板聚集作用探讨了其对AD模型大鼠认知功能及SIRT1 / NF - κ B信号通路的影响。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与动物

仪器:BX53型显微镜(日本奥林巴斯公司);DYCZ - 25D型电泳仪(美国Thermo公司);Sartorius BSA型电子天平(德国赛多利斯公司,精度为0.001 g);伯乐Mini - PRO型荧光定量聚合酶链式反应仪(美国伯乐公司);LAS 4000型成像系统(美国GE Healthcare公司)。

试剂:薯蓣皂苷对照品(南京建成生物工程研究所,批号为256294,纯度为99.99%);石杉碱甲(四川普西奥标物科技有限公司,批号为102518 - 79 - 6);A β ₁₋₄₂(上海研启生物科技有限公司,批号为30120 - 1543,纯度为99%);逆转录定量聚合酶链式反应(RT - qPCR)试剂盒(上海优宁维生物有限公司,批号为

954641);蛋白定量试剂盒(碧云天生物技术研究,批号为954840);SIRT1蛋白抗体、NF - κ B蛋白抗体、 β -actin蛋白抗体(美国Abcam公司,批号分别为5573298,5579624,2011548)。

动物:SPF级12周龄SD大鼠60只,体质量200 ~ 220 g,雌雄各半,购自重庆医科大学实验动物中心,动物生产许可证号为SCXK(渝)2018 - 0001,动物使用许可证号为SYXK(渝)2018 - 0022,动物质量合格证号为00102458。试验期间所有大鼠均饲养于温度为18 ~ 25℃、相对湿度为60% ~ 70%的清洁级动物房内,自由取食、饮水,自动控制光照/黑暗交替(12 h / 12 h)。本研究获医院医学伦理委员会批准,符合动物伦理学要求。

1.2 方法

分组、建模与给药:按随机数字表法将60只SD大鼠分为正常对照组(A组,等量生理盐水),模型组(B组,等量生理盐水),石杉碱甲组(C组,0.02 mg / kg)^[8],以及薯蓣皂苷低、中、高剂量组(D₁组、D₂组、D₃组,17.5, 35.0, 70.0 mg / kg)^[9],各10只。取A β ₁₋₄₂,溶于磷酸盐缓冲液中,配制成质量浓度为4 g / L的A β ₁₋₄₂溶液,于37℃温度下孵育36 h。除A组外,其余各组大鼠用1%戊巴比妥钠麻醉,分别在大鼠海马区前囟后3.8 mm、中线旁2.5 mm、前囟下3.0 mm各注射A β ₁₋₄₂溶液1 μ L^[10],以复制AD模型大鼠。建模成功后,C组、D₁组、D₂组、D₃组大鼠分别于次日灌胃给予相应药物,A组和B组大鼠灌胃给予等量生理盐水,每日1次,持续30 d^[9]。

大鼠神经功能缺损评分(MNSS):大鼠AD模型复制成功后,让另一实验外工作人员分别于给药干预前1 d和给药后30 d采用改良MNSS量表对大鼠的运动、感觉、反应和平衡能力进行评分,评分越高表示大鼠神经功能损伤越严重。0分为无损伤,1 ~ 6分为轻度损伤,7 ~ 12分为中度损伤,13 ~ 18分为重度损伤。

Morris水迷宫实验:将水池分为4个象限,大鼠随机

放在1个象限内,记录大鼠找到平台所用的时间,若60 s内未找到平台,则将大鼠放在平台上10 s后离开,连续记录5 d,每天2次,平均时间为当日的最终逃逸时间。第6天,去掉平台,将大鼠放在任一象限并做好标记,记录大鼠在标记象限内的停留时间和平台区域穿越次数。

大鼠脑组织病理结构观察:实验末期,处死大鼠,取大鼠右脑半球,切取1/2,用生理盐水漂洗,置甲醛水溶液中固定48 h,取部分脑组织制作苏木精-伊红(HE)染色切片,于显微镜下观察大鼠脑组织病理结构。

总RNA提取及RT-qPCR检测:实验末期,处死大鼠,取大鼠左脑半球组织0.1 g,根据RNA提取试剂盒说明书提取大鼠脑组织中总RNA,并利用反转录试剂盒得到cDNA,保存于-80℃,备用。RT-qPCR体系为,SYBR Green qPCR SuperMix 16.25 μL,特异性引物2.0 μL,模板cDNA 3.25 μL,DEPC水补足至30 μL;反应条件为,95℃、10 min,95℃、10 s,60℃、30 s,70℃、30 s,共40个循环。设置3个复孔,按 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算、分析mRNA表达。

大鼠脑组织SIRT1和NF-κB蛋白水平检测:新鲜分离的1/2大鼠右脑半球组织用生理盐水洗净,取0.1 g,采用放射免疫沉淀分析(RIPA)缓冲液溶解蛋白,离心(转速为13 000 r/min,离心半径为12 cm)提取蛋白上清液,使各组质量浓度为3 μg/mL,蛋白上样量为10 μL。经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳分离,蛋白转移到硝化纤维素膜上,将膜放在5%脱脂奶粉溶液中封闭2 h,用特异性抗体SIRT1、NF-κB、β-actin于4℃条件下孵育12 h,用1%吐温-20溶液清洗3次,每次10 min;进行二抗孵育2 h,用磷酸盐缓冲液清洗3次,每次10 min,在LAS 4000型成像系统上显影。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,多重比较采用SNK-q检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表2 各组大鼠逃逸时间、目标象限停留时间、平台区域穿越次数比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)

Tab. 2 Comparison of escape time, residence time in the target quadrant and crossing times in the platform area in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (mg/kg)	逃逸时间(s)					目标象限停留时间(s)	平台区域穿越次数(次)
		第1天	第2天	第3天	第4天	第5天		
A组		33.12 ± 3.51	27.32 ± 2.46	18.16 ± 1.21	13.54 ± 1.29	10.33 ± 1.30	24.14 ± 2.21	4.11 ± 0.35
B组		41.57 ± 3.92 ^a	39.55 ± 4.02 ^a	30.12 ± 3.11 ^a	30.01 ± 3.12 ^a	25.93 ± 2.59 ^a	12.09 ± 1.51 ^a	1.73 ± 0.21 ^a
C组	石杉碱甲0.02	35.48 ± 3.59 ^b	29.75 ± 3.02 ^b	20.11 ± 2.21 ^b	14.07 ± 1.98 ^b	11.00 ± 1.31 ^b	23.77 ± 2.32 ^b	4.02 ± 0.38 ^b
D ₁ 组	薯蓣皂苷17.5	39.29 ± 4.01	37.10 ± 3.87 ^c	27.58 ± 2.89 ^c	26.51 ± 2.54 ^c	20.33 ± 2.15 ^{bc}	16.52 ± 1.87 ^{bc}	2.43 ± 0.29 ^{bc}
D ₂ 组	薯蓣皂苷35.0	37.97 ± 3.88	34.23 ± 3.54 ^c	24.82 ± 2.84 ^{bc}	22.14 ± 2.31 ^{bc}	15.75 ± 1.04 ^{bcd}	19.74 ± 1.85 ^{bcd}	3.25 ± 0.31 ^{bcd}
D ₃ 组	薯蓣皂苷70.0	35.52 ± 3.61 ^b	29.88 ± 3.06 ^{bd}	20.31 ± 2.42 ^{bd}	14.11 ± 1.92 ^{bde}	11.12 ± 1.23 ^{bde}	23.61 ± 2.15 ^{bde}	3.92 ± 0.34 ^{bde}
F值		6.58	20.02	35.22	100.82	137.08	59.35	94.21
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2 结果

2.1 MNSS量表评分

与A组比较,B组大鼠给药前1 d和给药后30 d的MNSS量表评分均显著升高($P < 0.05$);与B组比较,C组、D₁组、D₂组、D₃组大鼠给药后30 d的MNSS量表评分均显著降低($P < 0.05$),且D₁组、D₂组、D₃组间效应呈剂量依赖性($P < 0.05$);D₃组和C组比较无显著差异($P > 0.05$)。详见表1。

表1 各组大鼠MNSS量表评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 10$)

Tab. 1 Comparison of MNSS score in each group
($\bar{X} \pm s$, point, $n = 10$)

组别	剂量(mg/kg)	给药前1 d	给药后30 d
A组		1.63 ± 0.25	1.65 ± 0.28
B组		6.52 ± 0.31 ^a	6.32 ± 0.42 ^a
C组	石杉碱甲0.02	6.69 ± 0.37 ^a	3.07 ± 0.31 ^b
D ₁ 组	薯蓣皂苷17.5	6.56 ± 0.44 ^a	5.15 ± 0.53 ^{bc}
D ₂ 组	薯蓣皂苷35.0	6.55 ± 0.38 ^a	4.17 ± 0.42 ^{bcd}
D ₃ 组	薯蓣皂苷70.0	6.57 ± 0.36 ^a	3.18 ± 0.32 ^{bde}
F值		321.10	181.31
P值		< 0.001	< 0.001

注:与A组比较,^a $P < 0.05$;与B组比较,^b $P < 0.05$;与C组比较,^c $P < 0.05$;与D₁组比较,^d $P < 0.05$;与D₂组比较,^e $P < 0.05$ 。表2至表4同。

Note: Compared with those in group A, ^a $P < 0.05$; Compared with those in group B, ^b $P < 0.05$; Compared with those in group C, ^c $P < 0.05$; Compared with those in group D₁, ^d $P < 0.05$; Compared with those in group D₂, ^e $P < 0.05$ (for Tab. 1-4).

2.2 大鼠Morris水迷宫实验

与A组比较,B组大鼠逃逸时间显著延长,目标象限停留时间显著缩短,平台区域穿越次数显著减少($P < 0.05$);与B组比较,C组、D₁组、D₂组、D₃组大鼠逃逸时间均显著缩短,目标象限停留时间均显著延长,平台区域穿越次数均显著增加,且D₁组、D₂组、D₃组间效应呈剂量依赖性($P < 0.05$);D₃组和C组比较无显著差异($P > 0.05$)。详见表2。

2.3 大鼠脑组织病理结构

A 组大鼠脑组织细胞结构完整、排列整齐,未见出血及水肿;B 组大鼠细胞排列松散,部分细胞点状坏死,细胞边界不清,大量炎性细胞浸润,出血和水肿明显;C 组、D₁组、D₂组、D₃组大鼠脑组织出血减轻,水肿面积缩小,细胞点状坏死数量减少,且其效应呈剂量依赖性。详见图 1。

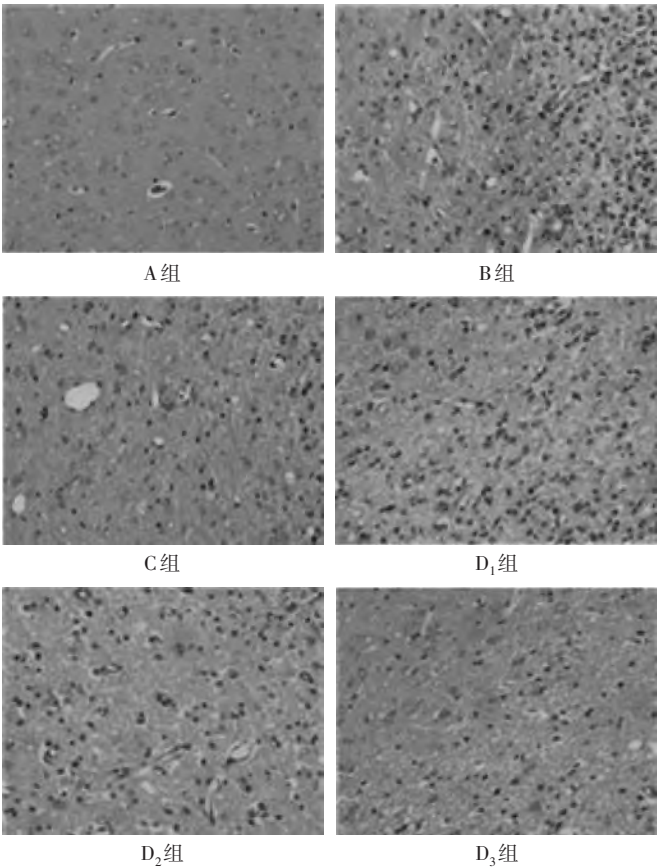


图 1 各组大鼠脑组织病理结构(HE 染色, × 200)

Fig. 1 Pathological structures of brain tissues of rats in each group (HE staining, × 200)

2.4 大鼠脑组织中 SIRT1 与 NF-κB mRNA 和蛋白表达水平

与 A 组比较,B 组大鼠脑组织 SIRT1 mRNA 和蛋白表达水平均显著降低,NF-κB mRNA 和蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$);与 B 组比较,C 组、D₁组、D₂组、D₃组大鼠脑组织 SIRT1 mRNA 和蛋白表达水平均显著升高,NF-κB mRNA 和蛋白表达水平均显著降低,且 D₁组、D₂组、D₃组间效应呈剂量依赖性($P < 0.05$);D₃组和 C 组比较无显著差异($P > 0.05$)。详见表 3、表 4 和图 2。

3 讨论

认知功能障碍是人体学习记忆和思维判断出现不同程度的异常现象,可引起严重的学习和记忆障碍,病情严重时可能导致失语、失用等^[11]。人类大脑功能的正常运行是认知功能正常的基础,当大脑功能的结构受

表 3 各组大鼠脑组织中 SIRT1 和 NF-κB mRNA 表达水平比较
($\bar{X} \pm s, n = 10$)

Tab. 3 Comparison of SIRT1 and NF-κB mRNA expression levels in brain tissues of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)			
组别	剂量(mg / kg)	SIRT1 mRNA	NF-κB mRNA
A 组		0.75±0.21	0.20±0.08
B 组		0.22±0.09 ^a	0.76±0.17 ^a
C 组	石杉碱甲 0.02	0.71±0.17 ^b	0.30±0.10 ^b
D ₁ 组	薯蓣皂苷 17.5	0.35±0.12 ^{bc}	0.61±0.12 ^{bc}
D ₂ 组	薯蓣皂苷 35.0	0.52±0.15 ^{bcd}	0.43±0.10 ^{bcd}
D ₃ 组	薯蓣皂苷 70.0	0.69±0.18 ^{bde}	0.31±0.11 ^{bde}
F 值		18.70	33.06
P 值		< 0.001	< 0.001

表 4 各组大鼠脑组织中 SIRT1 和 NF-κB 蛋白表达水平比较
($\bar{X} \pm s, n = 10$)

Tab. 4 Comparison of SIRT1 and NF-κB proteins expression levels in brain tissues of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)			
组别	剂量(mg / kg)	SIRT1 / β-actin	NF-κB / β-actin
A 组		0.87 ± 0.20	0.21 ± 0.15
B 组		0.23 ± 0.11 ^a	0.90 ± 0.22 ^a
C 组	石杉碱甲 0.02	0.73 ± 0.15 ^b	0.32 ± 0.17 ^b
D ₁ 组	薯蓣皂苷 17.5	0.37 ± 0.14 ^{bc}	0.67 ± 0.19 ^{bc}
D ₂ 组	薯蓣皂苷 35.0	0.55 ± 0.17 ^{bcd}	0.48 ± 0.16 ^{bcd}
D ₃ 组	薯蓣皂苷 70.0	0.72 ± 0.19 ^{bde}	0.36 ± 0.12 ^{bde}
F 值		22.14	22.16
P 值		< 0.001	< 0.001

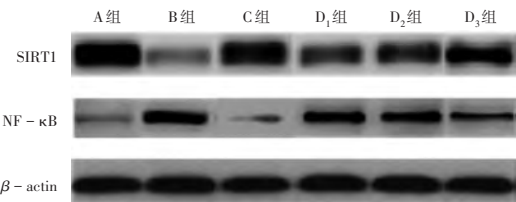


图 2 各组大鼠脑组织中 SIRT1 和 NF-κB 蛋白表达电泳图
Fig. 2 Electropherograms of SIRT1 and NF-κB proteins in brain tissues of rats in each group

到其他因素影响而导致其发生异常改变时,可引起机体发生认知功能障碍^[12]。认知功能障碍诊断极为困难,大脑结构复杂,人体认知功能由多种结构构成,一个或几个方面产生的异常均可能引起认知功能障碍^[13]。本研究结果发现,在复制 AD 模型大鼠后,大鼠 MNSS 量表评分均显著升高,同时大鼠的学习能力和记忆能力均显著降低,表明大鼠神经功能受损;经薯蓣皂苷干预后,大鼠 MNSS 量表评分均显著降低,学习能力和记忆能力均显著提高,且呈剂量效应关系,进一步提示了薯蓣皂苷具有神经保护作用,对 AD 模型大鼠具有一定的治疗效果。

为了解薯蓣皂苷改善 AD 模型大鼠认知功能障碍

的具体作用机制,本研究中初步探讨了薯蓣皂苷对SIRT1 / NF - κ B 信号通路的影响。SIRT1 是AD中维持细胞免疫平衡的关键翻译因子^[14],可参与神经调节,并在神经疾病中发挥神经保护作用^[15]。激活SIRT1 表达可增强海马神经功能,从而逆转不同神经系统疾病所引起的认知缺陷^[16]。黄酮类化合物可进一步促进SIRT1 的转运,并在AD模型大鼠中提供神经保护^[17]。薯蓣皂苷也是一种生物活性黄酮类化合物,在体内外具有较强的免疫调节作用,与SIRT1 / NF - κ B 通路的激活有关^[18]。当AD模型大鼠出现认知功能障碍时,SIRT1 表达受到抑制,SIRT1 mRNA 和蛋白均呈现低表达,而NF - κ B mRNA 和蛋白均呈现高表达,高表达的NF - κ B 可引起机体炎性反应进一步加重,从而使大鼠的认知功能发生障碍^[19]。本研究中,经薯蓣皂苷干预后,大鼠SIRT1 mRNA 和蛋白表达水平均升高,而NF - κ B mRNA 和蛋白表达水平均降低,其原因可能是薯蓣皂苷可刺激机体SIRT1 的表达,从而靶向抑制NF - κ B 的表达,延缓机体炎性反应的发生,起到改善大鼠认知功能的作用。

本研究存在以下局限性,认知功能的影响是多因素共同作用的结果,可能还有其他信号通路的参与,后续将探讨更多作用机制;由于薯蓣皂苷是一种多靶点药物,具有抗氧化、抗炎等多种神经保护作用,而本研究中薯蓣皂苷的神经保护作用是否与其抗氧化或其他性质有关尚未讨论,后续将进一步研究。

综上所述,薯蓣皂苷可有效改善AD模型大鼠的认知功能障碍,其机制可能为通过促进机体SIRT1 表达和靶向抑制NF - κ B 表达,从而逆转机体免疫平衡紊乱。

参考文献

- [1] WIMO A, GUERCHET M, ALI GC, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010 [J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(1): 1 - 7.
- [2] MALONE C, DEASON RG, PALUMBO R, et al. False memories in patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease dementia: Can cognitive strategies help? [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2018, 41(2): 204 - 218.
- [3] RITCHIE C, SMAILAGIC N, NOEL - STORR AH, et al. CSF tau and the CSF tau / A β ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3(3): CD10803.
- [4] TIWARI S, ATLURI V, KAUSHIK A, et al. Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5541 - 5554.
- [5] BYCHKOV ML, VASILYEVA NA, SHULEPKO MA, et al. Lynx1 Prevents Long - Term Potentiation Blockade and Reduction of Neuromodulator Expression Caused by A β 1 - 42 and JNK Activation [J]. *Acta Naturae*, 2018, 10(3): 57 - 61.
- [6] KONG P, YU Y, WANG L, et al. circ - Sirt1 controls NF - κ B activation via sequence - specific interaction and enhancement of SIRT1 expression by binding to miR - 132/212 in vascular smooth muscle cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(7): 3580 - 3593.
- [7] 李亚, 吕鹏, 侯丽, 等. 薯蓣皂苷元通过 miR - 145 去甲基化抑制 MCF - 7 乳腺癌细胞增殖与迁移 [J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42(8): 662 - 666.
- [8] 刘美琪, 卫东锋, 马涛, 等. 天芪益智颗粒对 A β 1 - 42 诱导的阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力及蛋白质组的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(6): 42 - 50.
- [9] 王洋, 赵立春, 庞宇舟, 等. 不同剂量薯蓣皂苷元的大鼠体内药动学研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(3): 269 - 273.
- [10] HAN WN, HÖLSCHER C, YUAN L, et al. Liraglutide protects against amyloid - beta protein - induced impairment of spatial learning and memory in rats [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(2): 576 - 588.
- [11] FARACO G, BREA D, GARCIA - BONILLA L, et al. Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut - initiated TH17 response [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(2): 240 - 249.
- [12] XU L, QIU XF, WANG S, et al. NMDA Receptor Antagonist MK801 Protects Against 1 - Bromopropane - Induced Cognitive Dysfunction [J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(2): 347 - 361.
- [13] 陈晓春, 张杰文, 贾建平, 等. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(13): 965 - 970.
- [14] GAO J, ZHOU R, YOU XT, et al. Salidroside suppresses inflammation in a D - galactose - induced rat model of Alzheimer's disease via SIRT1 / NF - κ B pathway [J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(4): 771 - 778.
- [15] SARUBBO F, MORANTA D, PANI G. Dietary polyphenols and neurogenesis: Molecular interactions and implication for brain ageing and cognition [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90: 456 - 470.
- [16] SELNER S, PARICIO - MONTESINOS R, SPIEB A, et al. Microglial CX₃CR1 promotes adult neurogenesis by inhibiting Sirt1 / p65 signaling independent of CX₃CL1 [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 102.
- [17] SAYED AM, HASSANEIN EHM, SALEM SH, et al. Flavonoids - mediated SIRT1 signaling activation in hepatic disorders [J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118173.
- [18] NGUYEN PA, WON JS, RAHMAN MK, et al. Modulation of Sirt1 / NF - κ B interaction of evogliptin is attributed to inhibition of vascular inflammatory response leading to attenuation of atherosclerotic plaque formation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 168: 452 - 464.
- [19] QU CJ, QU CH, XU LL, et al. Nuclear receptor TLX may be through regulating the SIRT1 / NF - κ B pathway to ameliorate cognitive impairment in chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 166: 142 - 149.

(收稿日期: 2021 - 06 - 27; 修回日期: 2021 - 12 - 19)