

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.21.010

木犀草素调节 NGF/TrkA 通路对阿尔茨海默病大鼠认知功能障碍及学习记忆能力的影响^{*}

刘云平,孙立红,于心洋,李 迎

唐山职业技术学院附属医院神经内科一病区,河北唐山 063000

摘 要:目的 探讨木犀草素(Lut)调节神经生长因子(NGF)/原肌球蛋白受体激酶 A(TrkA)通路对阿尔茨海默病大鼠认知功能障碍和学习记忆能力的影响。方法 选取 6 周龄的雄性 SPF 级 SD 大鼠 60 只,按照随机数字表法随机分为对照组、模型组、Lut 低剂量组(Lut-L 组)、Lut 高剂量组(Lut-H 组)、多奈哌齐组(DPG 组),每组 12 只。除对照组外,其余组均利用淀粉样蛋白 β_{25-35} 溶液建立阿尔茨海默病大鼠模型。采用莫里斯水迷宫测试大鼠认知及学习记忆能力,苏木精-伊红(HE)染色观察脑组织病理变化,末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法(TUNEL)染色观察脑组织神经细胞凋亡情况,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平,免疫印迹法检测脑组织 NGF、TrkA 蛋白表达水平。**结果** 与对照组比较,模型组脑组织细胞体积缩小,细胞质疏松,部分空泡样坏死及炎症细胞浸润。与模型组相比,DPG 组和 Lut-L 组和 Lut-H 组大鼠脑组织细胞形态和间隙正常,细胞核清晰。对照组、DPG 组、Lut-L 组和 Lut-H 组逃避潜伏期短于模型组,目标象限停留时间长于模型组,穿越平台次数多于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Lut-H 组和 DPG 组逃避潜伏期短于 Lut-L 组,目标象限停留时间长于 Lut-L 组,穿越平台次数多于 Lut-L 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。模型组脑组织神经细胞凋亡率高于对照组、DPG 组、Lut-L 组、Lut-H 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组、DPG 组、Lut-L 组和 Lut-H 组脑组织 SOD 水平高于模型组,脑组织 MDA、TNF- α 、IL-6 水平低于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。DPG 组和 Lut-H 组脑组织 SOD 水平高于 Lut-L 组,脑组织 MDA、TNF- α 、IL-6 水平低于 Lut-L 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。模型组脑组织 NGF、TrkA 蛋白表达水平低于对照组、DPG 组、Lut-L 组和 Lut-H 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Lut-L 组脑组织 NGF、TrkA 蛋白表达水平低于 DPG 组和 Lut-H 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** Lut 可通过调节 NGF/TrkA 通路活性,减轻阿尔茨海默病大鼠认知功能障碍,提高学习记忆能力。

关键词:阿尔茨海默病; 木犀草素; 神经生长因子/原肌球蛋白受体激酶 A 信号通路; 认知功能障碍; 学习记忆能力; 大鼠

中图法分类号:R446.1;R285.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)21-2937-06

Effect of luteolin on cognitive dysfunction and learning and memory ability in Alzheimer's disease rats by regulating NGF/TrkA pathway^{*}

LIU Yunping, SUN Lihong, YU Xinyang, LI Hui

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Tangshan Vocational and Technical College, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of luteolin (Lut) on cognitive dysfunction and learning and memory ability in Alzheimer's disease (AD) rats by regulating nerve growth factor (NGF)/tropomyosin receptor kinase A (TrkA) pathway. **Methods** Sixty 6-week-old male SPF SD rats were randomly divided into control group, model group, low-dose Lut group (Lut-L group), high-dose Lut group (Lut-H group) and donepezil group (DPG group), with 12 rats in each group. Except for the control group, the AD rat model was established by amyloid β_{25-35} solution in the other groups. Morris water maze was used to test the cognitive ability and learning and memory ability of rats. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of brain tissue. Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP Nick end labeling (TUNEL) staining was used to observe the apoptosis of nerve cells in brain tissue. The levels of superoxide

^{*} 基金项目:河北省唐山市卫生健康委员会资助项目(20231788)。

作者简介:刘云平,女,副主任医师,主要从事神经内科方向的研究。

引用格式:刘云平,孙立红,于心洋,等.木犀草素调节 NGF/TrkA 通路对阿尔茨海默病大鼠认知功能障碍及学习记忆能力的影响[J]. 检验医学与临床,2025,22(21):2937-2942.

dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The protein expression levels of NGF and TrkA in brain tissue were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the brain tissue cells in the model group were smaller, with loose cytoplasm, some vacuolar necrosis and inflammatory cell infiltration. Compared with the model group, the DPG group and the Lut-L group and the Lut-H group had normal cell morphology and space, and clear nuclei in the brain tissue. Compared with the model group, the control group, DPG group, Lut-L group and Lut-H group had significantly shorter escape latency, longer target quadrant residence time, and more platform crossing times, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The escape latency of the Lut-H and DPG groups was shorter than that of the Lut-L group, the target quadrant residence time was longer than that of the Lut-L group, and the platform crossing times were more than those of the Lut-L group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The apoptosis rate of nerve cells in brain tissue of the model group was higher than that of the control group, DPG group, Lut-L group and Lut-H group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of SOD of brain tissue in the control group, DPG group, Lut-L group and Lut-H group was higher than that in the model group, and the levels of MDA, TNF- α and IL-6 of brain tissue in the control group, DPG group, Lut-L group and Lut-H group was lower than that in the model group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of SOD of brain tissue in DPG group and Lut-H group were higher than those in Lut-L group, and the levels of MDA, TNF- α and IL-6 of brain tissue in DPG group and LUT-H group were lower than those in Lut-L group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of NGF and TrkA protein in the brain tissue of the model group were lower than those of the control group, DPG group, Lut-L group and Lut-H group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expressions of NGF and TrkA protein in the Lut-L group were significantly lower than those in the DPG group and the Lut-H group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Lut can alleviate cognitive dysfunction and improve learning and memory ability in Alzheimer's disease rats by regulating the activity of NGF/TrkA pathway.

Key words: Alzheimer's disease; luteolin; nerve growth factor/tropomyosin receptor kinase A signaling pathway; cognitive dysfunction; learning and memory ability; rat

阿尔茨海默病是一种复杂的神经退行性疾病,其临床特征包含记忆和认知功能进行性下降^[1]。据国际阿尔茨海默病组织估计,2018 年全球阿尔茨海默病患者约为 5 000 万人,预计到 2050 年将翻倍,低收入和中等收入国家将面临沉重负担^[2]。阿尔茨海默病患者及其家属常面临沉重的病耻感,这种情况给 55 岁以上的患病群体及其家人带来了巨大痛苦^[3]。全球人口老龄化趋势日益加剧,使得寻找治疗阿尔茨海默病的有效药物变得愈发紧迫。神经生长因子(NGF)是一种神经营养因子(NT),它是由 2 条非共价结合链组成的同型二聚体,通过 2 个结构上不相关的跨膜受体发挥作用,包括原肌球蛋白受体激酶 A (TrkA)和 p75 神经营养因子受体(p75NTR)。其中,TrkA 作为一种酪氨酸激酶受体,对 NGF 具有特异性;而 p75NTR 属于肿瘤坏死因子受体超家族成员,可与所有神经营养因子结合^[4]。有研究表明,阿尔福酰胺通过调节 NGF/TrkA 通路来抑制淀粉样蛋白 β (A β)25-35 介导的神经毒性并减弱 A β 诱导的微管相关蛋白(Tau 蛋白)磷酸化^[5]。木犀草素(Lut)是一种类黄酮,普遍存在于植物中,其具有抗炎症、抗心血管疾病、抗癌和抗神经退行性疾病等多种有益作用^[6]。有研究表明,Lut 可能通过抑制缺氧诱导因子

HIF-1 α /Nod 样受体热蛋白结构域相关蛋白(NLRP3)信号通路对脑卒中大鼠发挥保护作用,从而减轻认知障碍和神经细胞凋亡^[7]。但 Lut 是否通过调节 NGF/TrkA 通路对阿尔茨海默病大鼠认知功能障碍及学习记忆能力发挥作用尚不明确。因此,本研究建立了阿尔茨海默病大鼠模型对此进行探讨。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选取 6 周龄的雄性 SPF 级 SD 大鼠 60 只,体质量为 190~240 g,购自北京维通达生物技术有限公司,实验动物生产许可证号为 SCXK(冀)2024-002。由于本院不具备动物实验的条件,所以由本研究的实验人员在北京维通达生物中心进行相关实验,本实验得到北京维通达生物中心动物伦理委员会的批准(WTD-DWLL-202402016)。

1.2 试剂 Lut 购自上海雅吉生物科技有限公司;多奈哌齐(DPG)购自药云(西安)医药技术有限公司;K252A(NGF 抑制剂)购自武汉博欧特生物科技有限公司;末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法(TUNEL)细胞凋亡检测试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自上海吉泰依科赛生物

科技有限公司;白细胞介素-6(IL-6)ELISA 试剂盒购自武汉百意欣生物技术有限公司;大鼠丙二醛(MDA)ELISA 试剂盒、大鼠超氧化物歧化酶(SOD)ELISA 试剂盒均购自南京森贝伽生物科技有限公司;NGF 抗体、TrkA 抗体、GAPDH 抗体及辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔二抗均购自英国 Abcam 公司。

1.3 方法

1.3.1 构建阿尔茨海默病大鼠模型及分组 将 60 只 SPF 级 SD 大鼠按照随机数字表法分为对照组、模型组、Lut 低剂量组(Lut-L 组)、Lut 高剂量组(Lut-H 组)、DPG 组,每组 12 只。除对照组外,其余组大鼠均根据参考文献[8]中的方法构建阿尔茨海默病模型:制备 4 μg/μL Aβ25-35 溶液,将所有大鼠麻醉后,用脑立体定位仪定位于双侧海马 CA1 亚区,除对照组外,其余组注射 Aβ25-35 溶液,以 0.5 μL/min 速度注射,对照组注射相同剂量的生理盐水,最后缝合伤口。造模后 7 d,使用莫里斯水迷宫测试评估造模成功与否,若造模大鼠逃避潜伏期长于对照组,说明造模成功^[9]。造模完成后,Lut-L 组和 Lut-H 组大鼠分别灌胃给予 20.0、40.0 mg/kg 的 Lut^[7],DPG 组大鼠灌胃 0.5 mg/kg DPG 溶液^[10],对照组和模型组灌胃等量的生理盐水,实验期间观察大鼠状态。

1.3.2 莫里斯水迷宫测试大鼠认知功能障碍及学习记忆能力 将大鼠放置在 1 个装满水的圆形池迷宫(直径 120 cm,高 40 cm)中的不同起始位置,水温 21~22 ℃。在水面以下 2 cm 的水池中隐藏 1 个平台(直径为 8 cm),水池顶部装有摄像头。对每组大鼠每天进行 5 次寻找平台的训练(每次间隔 30 min)。设置找到平台最长时间为 60 s,在<60 s 的情况下,允许大鼠在平台上停留 10 s。若 60 s 内未找到平台,则引导大鼠到平台并在平台上停留 10 s。训练完成后,将平台从池中移开,让大鼠在水中寻找平台,记录每只大鼠穿越平台所在位置的次数及在平台所在象限停留的时间。

1.3.3 苏木精-伊红(HE)染色观察脑组织病理变化 每组随机选取 6 只大鼠麻醉处死,取脑组织置于 4%多聚甲醛中固定,用石蜡包埋后切片,脱蜡至水,然后进行 HE 染色,最后脱水封片。在光学显微镜下观察脑组织病理学变化。

1.3.4 TUNEL 染色观察神经细胞凋亡 取脑组织石蜡切片脱蜡至水,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤,用柠檬酸缓冲液修复 5 min,随后再用 PBS 洗涤,利用 TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒进行 TUNEL 染色,荧光显微镜下观察细胞核和凋亡细胞颜色。

1.3.5 ELISA 检测氧化应激和炎症指标水平 将各组剩余大鼠处死,取部分脑组织加入 RIPA 裂解液,匀浆后取上清液,根据 ELISA 试剂盒说明书进行操作,测定脑组织中 SOD、MDA、TNF-α、IL-6 水平。

1.3.6 免疫印迹法检测 NGF/TrkA 通路相关蛋白

表达水平 将剩余脑组织放在蛋白质裂解缓冲液中研磨匀浆,以提取总蛋白,将通过十二烷基硫酸钠(SDS)-聚丙烯酰胺(PAGE)凝胶电泳分离提取的蛋白质转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,用 5%脱脂牛奶封闭 2 h,在 4 ℃下与一抗[NGF(1:2 000)、TrkA(1:2 000)]孵育过夜,用 TBST 洗涤膜 3 次,并与二抗(山羊抗兔)孵育 2 h。使用 ImageJ 2.0 软件分析图像。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5 组逃避潜伏期、目标象限停留时间和穿越平台次数比较 对照组、DPG 组、Lut-L 组和 Lut-H 组逃避潜伏期短于模型组,目标象限停留时间长于模型组,穿越平台次数多于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Lut-H 组和 DPG 组逃避潜伏期短于 Lut-L 组,目标象限停留时间长于 Lut-L 组,穿越平台次数多于 Lut-L 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 5 组逃避潜伏期、目标象限停留时间和穿越平台次数比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	逃避潜伏期 (s)	穿越平台次数 (次)	目标象限停留 时间(s)
对照组	16.52±2.47 [#]	15.89±2.53 [#]	28.64±4.58 [#]
模型组	49.62±7.44	6.32±1.01	12.32±1.97
Lut-L 组	34.68±5.20 [#]	10.18±1.62 [#]	18.69±2.99 [#]
Lut-H 组	18.34±2.75 ^{#*}	15.43±2.46 ^{#*}	26.51±4.24 ^{#*}
DPG 组	19.35±2.90 ^{#*}	15.29±2.29 ^{#*}	26.49±3.97 ^{#*}
<i>F</i>	116.525	50.158	41.721
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注:与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与 Lut-L 组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.2 5 组脑组织 HE 染色结果 与对照组比较,模型组脑组织细胞体积缩小,细胞质疏松,部分空泡样坏死及炎症细胞浸润;与模型组相比,DPG 组和 Lut-L 组和 Lut-H 组大鼠脑组织细胞形态和间隙正常,细胞核清晰。见图 1。

2.3 5 组脑组织神经细胞凋亡率比较 5 组脑组织神经细胞凋亡率比较,差异有统计学意义($F = 75.257, P < 0.001$);模型组脑组织神经细胞凋亡率 $[(31.25 \pm 4.06)\%]$ 高于对照组 $[(3.37 \pm 0.91)\%]$ 、DPG 组 $[(16.29 \pm 2.45)\%]$ 、Lut-L 组 $[(20.69 \pm 3.31)\%]$ 、Lut-H 组 $[(15.43 \pm 2.46)\%]$,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

2.4 5 组脑组织氧化应激和炎症指标水平比较 对照组、DPG 组、Lut-L 组和 Lut-H 组脑组织 SOD 水平高于模型组,脑组织 MDA、TNF-α、IL-6 水平低于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。DPG 组和

Lut-H 组脑组织 SOD 水平高于 Lut-L 组,脑组织 MDA、TNF- α 、IL-6 水平低于 Lut-L 组,差异均有统

计学意义($P<0.05$)。见表 2。

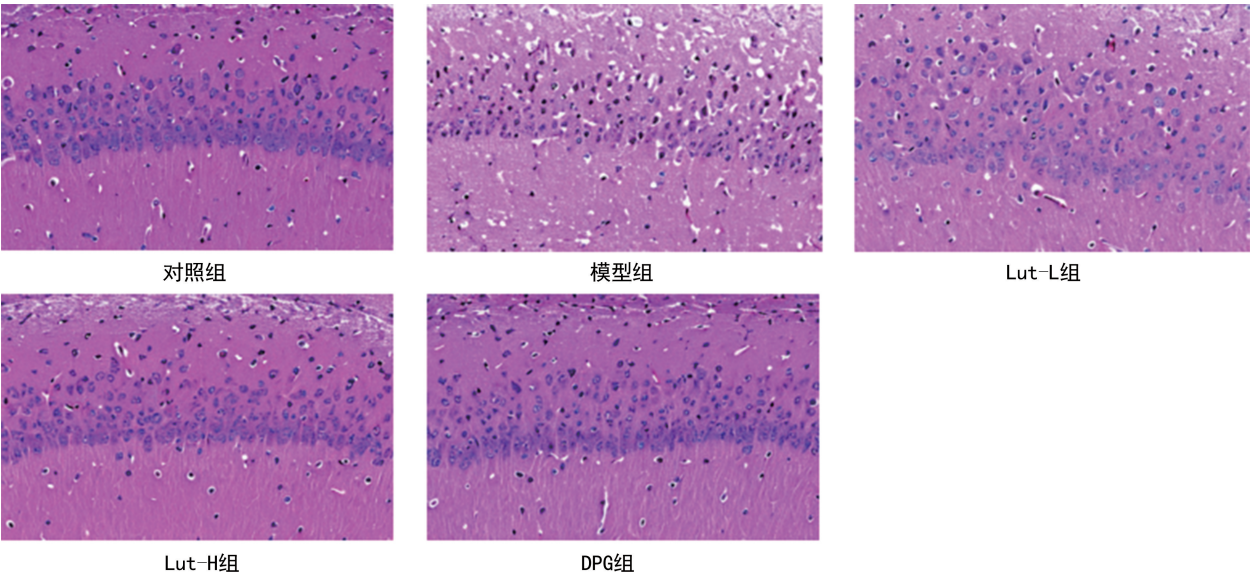


图 1 5 组脑组织 HE 染色结果($\times 200$)

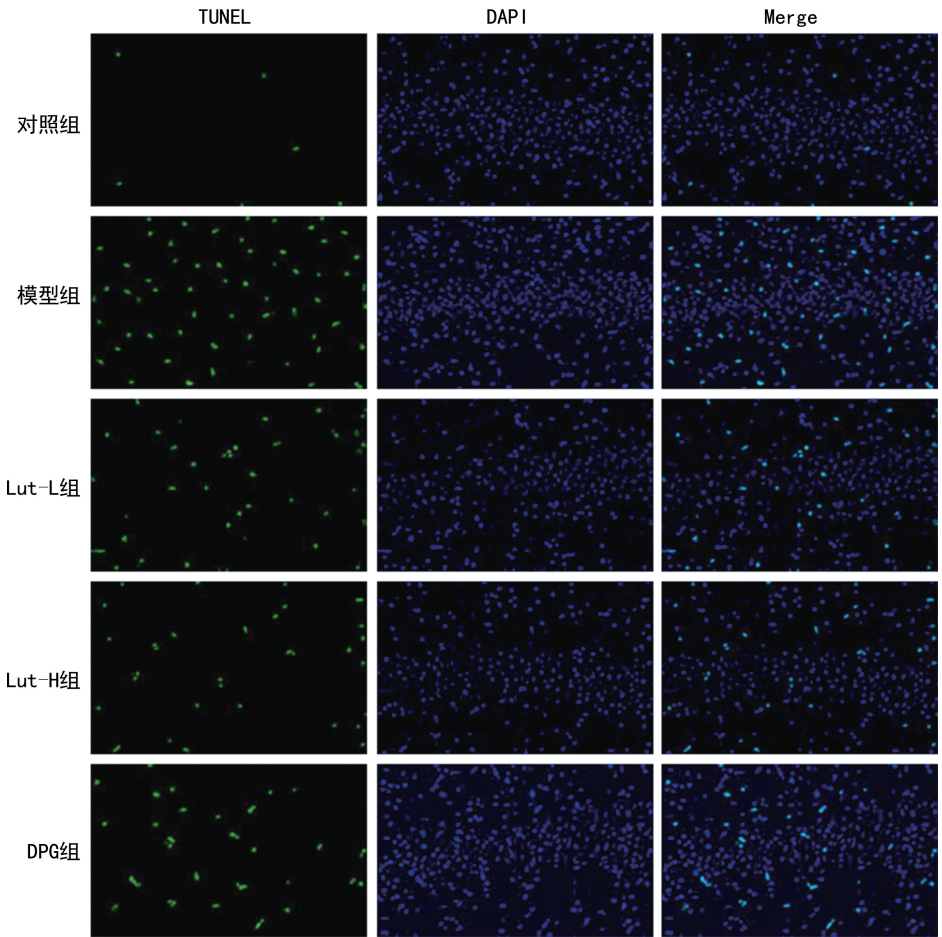


图 2 5 组脑组织 TUNEL 染色结果($\times 200$)

表 2 5 组脑组织氧化应激和炎症指标水平比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	SOD(U/mg)	MDA(nmoL/mg)	IL-6(pg/mg)	TNF- α (pg/mg)
对照组	278.34 $\pm$ 44.53 [#]	2.47 $\pm$ 0.39 [#]	59.37 $\pm$ 9.48 [#]	167.83 $\pm$ 26.85 [#]
模型组	116.47 $\pm$ 18.63	7.65 $\pm$ 1.22	161.49 $\pm$ 25.83	329.46 $\pm$ 52.71

续表 2 5 组脑组织氧化应激和炎症指标水平比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	SOD(U/mg)	MDA(nmol/L/mg)	IL-6(pg/mg)	TNF- α (pg/mg)
Lut-L 组	189.14 $\pm$ 30.26 [#]	4.98 $\pm$ 0.79 [#]	102.34 $\pm$ 13.17 [#]	255.48 $\pm$ 34.47 [#]
Lut-H 组	264.35 $\pm$ 42.29 ^{#*}	3.05 $\pm$ 0.48 ^{#*}	61.59 $\pm$ 9.85 ^{#*}	179.32 $\pm$ 28.69 ^{#*}
DPG 组	265.54 $\pm$ 39.83 ^{#*}	3.68 $\pm$ 0.52 ^{#*}	62.64 $\pm$ 9.39 ^{#*}	180.91 $\pm$ 27.13 ^{#*}
F	21.611	45.994	52.135	22.946
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与模型组比较,[#] $P<0.05$;与 Lut-L 组比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.5 5 组脑组织 NGF、TrkA 蛋白表达水平比较 模型组脑组织 NGF、TrkA 蛋白表达水平低于对照组、DPG 组、Lut-L 组和 Lut-H 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Lut-L 组脑组织 NGF、TrkA 蛋白表达水平低于 DPG 组和 Lut-H 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 3、表 3。

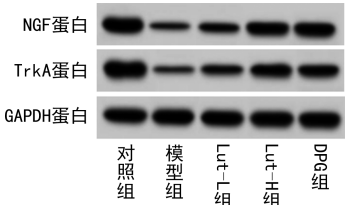


图 3 5 组脑组织中 NGF 和 TrkA 蛋白表达

表 3 5 组脑组织中 NGF、TrkA 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=6$)		
组别	NGF 蛋白	TrkA 蛋白
对照组	1.05 $\pm$ 0.17 [#]	1.03 $\pm$ 0.16 [#]
模型组	0.36 $\pm$ 0.05	0.29 $\pm$ 0.03
Lut-L 组	0.67 $\pm$ 0.09 [#]	0.52 $\pm$ 0.07 [#]
Lut-H 组	0.95 $\pm$ 0.13 ^{#*}	0.89 $\pm$ 0.11 ^{#*}
DPG 组	0.93 $\pm$ 0.12 ^{#*}	0.87 $\pm$ 0.13 ^{#*}
F	33.059	46.242
P	<0.001	<0.001

注:与模型组比较,[#] $P<0.05$;与 Lut-L 组比较,^{*} $P<0.05$ 。

3 讨 论

阿尔茨海默病是全球第 5 大死亡原因,作为一种与晚期进行性痴呆相关的晚期神经退行性疾病,目前已影响到 4 500 万人^[11]。阿尔茨海默病的临床表现包括记忆力减退、抑郁和冷漠的情绪改变、行为改变及其他与认知障碍相关的症状,上述临床表现往往在较长时间内以微妙的方式出现,通常分为 3 个阶段,即临床前阿尔茨海默病(无症状)、轻度认知障碍(轻微症状不影响日常工作)和阿尔茨海默病痴呆(症状开始干扰日常表现),当阿尔茨海默病发展到晚期时,可引起严重的症状,如营养不良、神经元坏死引起的多器官衰竭,甚至脑死亡^[12]。阿尔茨海默病发病机制与多种复杂途径有关,包括胆碱能神经传递缺陷、 β -淀粉样蛋白代谢缺陷、tau 蛋白沉积和磷酸化及炎症反应和氧化途径的参与^[13]。在阿尔茨海默病的发生过程中,神经退行性变化日益受到关注;与此同时,有研

究也观察到,小胶质细胞等中枢神经系统内的常驻神经胶质细胞,作为与先天免疫反应相关的关键神经胶质细胞,在其中扮演着“双刃剑”角色,它可通过分泌促炎性细胞因子与神经营养因子,对周边神经元产生或有益或有害的影响^[14]。有研究表明,现在获批治疗阿尔茨海默病的药物包括胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基 d-天冬氨酸拮抗剂 2 类,但仅对阿尔茨海默病症状的缓解有效,不能治愈或预防疾病^[15]。因此,本研究通过建立阿尔茨海默病大鼠模型以探讨更有效且安全性强的治疗药物。本研究结果显示,与对照组比较,模型组大鼠脑组织细胞体积缩小,细胞质疏松,部分呈现空泡样坏死,大鼠逃避潜伏期增长,目标象限停留时间缩短,穿越平台次数减少,大鼠脑组织 SOD 水平降低,MDA、TNF- α 、IL-6 水平升高,提示阿尔茨海默病大鼠模型构建成功,且认知功能障碍及学习记忆能力减退。

Lut 是一种类黄酮化合物,具有强大的抗氧化、抗炎症和神经保护活性。目前治疗帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病和多发性硬化症等神经退行性疾病的方法大多是针对症状制订的,并不能消除病因。有研究表明,Lut 可能提供了对神经退行性变的保护^[16]。GOYAL 等^[17]研究表明,Lut 是一种类黄酮类营养物质,作为抗氧化剂,它被发现在减轻阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病的病理程度方面具有潜在作用。Lut 可以通过抑制 A β 25-35 生成、修复线粒体损伤和减少神经元凋亡发挥神经保护作用,改善阿尔茨海默病小鼠的记忆和认知障碍^[18-19]。DAILY 等^[20]研究表明,摄入 Lut 可以直接或间接地增强胰岛素抵抗和预防神经炎症,以防止阿尔茨海默病的发展。本研究结果显示,与模型组对比,Lut-L 组和 Lut-H 组大鼠脑组织细胞形态和间隙正常,细胞核清晰,说明 DPG 组、Lut-L 组和 Lut-H 组大鼠认知和记忆能力提高。与模型组对比,DPG 组、Lut-L 组和 Lut-H 组脑组织 SOD 水平升高,MDA、TNF- α 、IL-6 水平和细胞凋亡率降低,提示 Lut 可抑制阿尔茨海默病大鼠脑组织神经炎症,抑制神经元凋亡,缓解认知功能障碍及学习记忆能力减退。

NGF 是神经营养因子家族的一员,具有抗血清功能,能够破坏各种新生哺乳动物的大部分交感神经节,在调节神经肽和神经递质的产生及外周和中枢神经系统神经元的存活、生长和分化中起关键作用^[21-22]。

NGF 通过 TrkA 进行信号传递, TrkA 受体在感觉、交感神经和脊髓运动神经元的特定亚群中表达, 控制轴突延伸、靶神经支配和存活^[23]。孙杨等^[24]研究发现, 辣木叶发酵物能够保护血管性痴呆小鼠的学习记忆功能, 并能促进海马神经元中 NGF/TrkA 通路抑制自噬。本研究结果显示, 模型组脑组织 NGF、TrkA 蛋白表达水平低于对照组、DPG 组、Lut-L 组和 Lut-H 组, 说明 DPG 组 Lut 均可提高阿尔茨海默病大鼠脑组织中 NGF、TrkA 蛋白表达, 推测 Lut 对阿尔茨海默病大鼠发挥神经保护作用可能与其激活 NGF/TrkA 信号通路有关。

综上所述, Lut 可能通过激活 NGF/TrkA 通路改善阿尔茨海默病大鼠认知功能障碍, 提高学习记忆能力。本研究为开发治疗阿尔茨海默病药物提供了新的思路, 然而, 本研究尚存在不足之处, NGF/TrkA 通路在 Lut 保护阿尔茨海默病大鼠神经元过程中的具体作用尚未完全明确, 有待后续进一步探讨。

参考文献

[1] KHAN S, BARVE K H, KUMAR M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of alzheimer's disease[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(11): 1106-1125.

[2] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.

[3] ROSIN E R, BLASCO D, PILOZZI A R, et al. A narrative review of Alzheimer's disease stigma[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 78(2): 515-528.

[4] AMMANNAYA G K K. NGF/TrKA signaling pathway and atrial fibrillation: is there a link[J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(12): 1387-1388.

[5] BURGALETTO C, DI B G, MUNAFÒ A, et al. Beneficial effects of choline alphoscerate on amyloid- β neurotoxicity in an in vitro model of Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2021, 18(4): 298-309.

[6] HUANG L, KIM M Y, CHO J Y. Immunopharmacological activities of luteolin in chronic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2136.

[7] 郭彦芳, 董秀芳, 王瑜龙, 等. 木犀草素抑制 HIF-1 α /NL-RP3 信号通路对脑卒中大鼠认知障碍和神经细胞凋亡的影响[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(9): 1196-1202.

[8] 成云芳, 孙邈, 戴轶伟, 等. 山奈酚对阿尔茨海默病大鼠学习记忆功能及海马组织中极蛋白 Par3、Par6 和 aPKC 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(18): 4480-4484.

[9] 陈怡琴, 杨娇, 裴文丽, 等. 黑道遥散级联调控氧化应激和细胞凋亡对阿尔茨海默病大鼠的神经保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(9): 99-107.

[10] GU Z, LV X, GUO Y, et al. Total flavonoids of cynomorium songaricum attenuates cognitive defects in an A β 1-42-induced Alzheimer's disease rat model by activating BDNF/TrkB signaling transduction [J]. *Neuroreport*,

2023, 34(17): 825-833.

[11] MA C, HONG F F, YANG S L. Amyloidosis in Alzheimer's disease: pathogeny, etiology, and related therapeutic directions[J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1210.

[12] SARABIA-VALLEJO Á, LÓPEZ A P, MENÉNDEZ J C. Small-molecule theranostics in Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 255(2023): 115382.

[13] ATHAR T, AL BALUSHI K, KHAN S A. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(7): 5629-5645.

[14] CAI Y, LIU J, WANG B, et al. Microglia in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease and related therapeutic targets [J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1): 856376.

[15] BREIJYEH Z, KARAMAN R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment[J]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5789.

[16] JAYAWICKREME D K, EKWOSI C, ANAND A, et al. Luteolin for neurodegenerative diseases: a review [J]. *Pharmacol Rep*, 2024, 76(4): 644-664.

[17] GOYAL A, SOLANKI K, VERMA A. Luteolin: Nature's promising warrior against Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(1): e23619.

[18] HE Z J, LI X Q, WANG Z, et al. Protective effects of luteolin against amyloid beta-induced oxidative stress and mitochondrial impairments through peroxisome proliferator-activated receptor γ -dependent mechanism in Alzheimer's disease[J]. *Redox Biol*, 2023, 66: 102848.

[19] KOU J J, SHI J Z, HE Y Y, et al. Luteolin alleviates cognitive impairment in Alzheimer's disease mouse model via inhibiting endoplasmic reticulum stress-dependent neuroinflammation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(4): 840-849.

[20] DAILY J W, KANG S, PARK S. Protection against Alzheimer's disease by luteolin: role of brain glucose regulation, anti-inflammatory activity, and the gut microbiota-liver-brain axis[J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 218-231.

[21] ZHA K K, YANG Y, TIAN G Z, et al. Nerve growth factor (NGF) and NGF receptors in mesenchymal stem/stromal cells: impact on potential therapies[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10(7): 1008-1020.

[22] 陈晓光, 潘晓峰, 王帆, 等. 人参皂苷 Rg1 对阿尔茨海默症大鼠 BDNF-TrkB 信号通路的影响[J]. *生物技术进展*, 2022, 12(3): 446-451.

[23] FERRERO R F, FONTANET P A, DE V A, et al. Tetraspanin1 promotes NGF signaling by controlling TrkA receptor proteostasis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(11): 2217-2233.

[24] 孙杨, 刘媛媛, 隋月林, 等. 辣木叶发酵物通过 NGF/TrkA 通路调控 LC3、Beclin-1 表达改善血管性痴呆小鼠学习记忆能力和神经功能[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(4): 949-952.