


## 基于调控脑肠轴探索解毒化瘀汤改善阿尔茨海默病小鼠认知功能的机制

View metadata, citation and similar papers at [core.ac.uk](http://core.ac.uk)

brought to you by  CORE

provided by Xiamen University Ins

(1. 广州医科大学, 广东 广州 511436; 2. 广州医科大学第一附属医院, 广东 广州 510030;  
3. 厦门大学医学院, 福建 厦门 361102)

**摘要:**目的 研究解毒化瘀汤(黄连解毒汤加味方)对阿尔茨海默病(AD)模型小鼠学习、记忆障碍的影响及调控机制。方法 侧脑室定位注射寡聚化A $\beta_{42}$ 制备AD小鼠模型,灌胃给予黄连解毒汤、低剂量或高剂量解毒化瘀汤3周,多奈哌齐灌胃作为阳性对照。3周后,水迷宫、T迷宫、Y迷宫等检测小鼠学习、记忆功能;超高效液相色谱质谱联用(UPLC-Q-TOF/MS)分析比较黄连解毒汤原方和解毒化瘀汤的化学成分组成;飞行时间质谱联用技术(GC-TOF/MS)检测不同组别小鼠海马代谢物质的变化;16S rDNA检测不同组别小鼠肠道菌群多样性变化;Western印迹和免疫组化等手段检测信号通路表达变化。结果 相较黄连解毒汤组,高剂量解毒化瘀汤显著改善了AD模型小鼠的学习、记忆障碍。UPLC-Q-TOF/MS结果显示,与黄连解毒汤相比,在解毒化瘀汤中,谷氨酸和天冬氨酸等氨基酸含量更丰富。分子生物学结果提示,解毒化瘀汤上调了AD模型小鼠海马NMDA受体亚基(NR1, NR2A和NR2B)的表达。基于GC-TOF/MS的代谢组学检测结果表明,相较黄连解毒汤,解毒化瘀汤显著提高了AD模型小鼠海马的腺苷水平。结合分子生物学,解毒化瘀汤同时也上调了腺苷下游的ATPase/AMPK信号通路。16S rDNA肠道菌群检测结果表明,解毒化瘀汤调控了AD模型小鼠肠道 *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* 等菌属的多样性。通过对代谢组学和肠道菌群进行的相关性分析,最终鉴定出 *Dorea* 是响应解毒化瘀汤上调AD模型小鼠海马腺苷水平的肠道菌属。结论 相较黄连解毒汤原方,解毒化瘀汤显著改善AD模型小鼠的学习、记忆障碍,通过调控NMDA/ATPase/AMPK信号通路上调AD模型小鼠海马腺苷和肠道 *Dorea* 菌属水平,重塑大脑和肠道的沟通。上述研究提示,解毒化瘀汤可能是治疗AD的新型有效药物。

**关键词:** 阿尔茨海默病; 解毒化瘀汤; 脑肠轴; 代谢组学; 肠道菌群

**基金项目:** 国家自然科学基金(81704130); 广州市科技计划项目(201904010238); 福建省自然科学基金(2017J05139); 广东省自然科学基金(2017A030310643); 广州医科大学科研启动经费(B185006002047)

**通讯作者:** 张云龙, E-mail: ylzhang@gzhmu.edu.cn

## 基于<sup>1</sup>H-NMR代谢组学及网络药理学方法研究罗勒黄酮类活性成分对ApoE<sup>-/-</sup>模型小鼠的影响

周文婷<sup>1\*</sup>, 李志红<sup>2\*</sup>, 阿尔祖亚·多力空<sup>1</sup>, 阿地力江·萨吾提<sup>1</sup>, 艾尼瓦尔·吾买尔<sup>1</sup>

(新疆医科大学药学院药理学教研室, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 新奇康药业股份有限公司, 新疆 乌鲁木齐 830011)

**摘要:**目的 利用<sup>1</sup>H-NMR代谢组学方法探讨罗勒总黄酮对ApoE<sup>-/-</sup>基因缺陷动脉硬化模型小鼠的影响,并通过网络药理学方法研究罗勒黄酮类活性成分在心血管疾病中的作用及其机制。方法 6周龄雄性ApoE<sup>-/-</sup>小鼠随机分成5组:模型组、辛伐他汀组、罗勒总黄酮低剂量组、罗勒总黄酮中剂量组、罗勒总黄酮高剂量组,高脂饲料喂养;C57BL/6J雄性小鼠作为正常对照组,普通饲料喂养。灌胃14周后,小鼠血清进行<sup>1</sup>H-NMR检测,采用PLS-DA和OPLS-DA方法对<sup>1</sup>H-NMR图谱进行分析,确定各组小鼠血清主要差异性代谢物;HE染色观察胸主动脉病理改变。从不同开源数据库中收集罗勒黄酮类活性成分,预测和筛选出活性成分的作用靶点及其作用的信号通路,构建成分-靶点-疾病网络。结果 与正常对照组相比较,模型组小鼠血清中脂类、VLDL、LDL、脯氨酸、 $\beta$ -羟丁酸、甲胺、肌醇、 $\beta$ -葡萄糖和 $\alpha$ -葡萄糖的含量增多( $P < 0.05$ );亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、赖氨酸、牛磺酸、乳酸、肉碱、胆碱、柠檬酸、丙酮酸和肌酸的水平有不同程度下降( $P < 0.05$ )。经网络药理学研究筛选得到9种罗勒黄酮类活性成分,通过成分-靶点-疾病网络的拓扑分析,发现有25个作用靶点与心脏病、高血压,心肌梗死和动脉粥样硬化等心血管疾病关联度较高。结论 与模型组相比较,罗勒总黄酮低、中、高剂量组对上述血清代谢物具有一定程度逆转趋势,表明罗勒总黄酮可能通过调控ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化模型小鼠的脂、糖、氨基酸、胆固醇及能量代谢,从而对动脉硬化病程发展起到一定抑制作用。罗勒中9种黄酮类活性成分主要通过DYRK1A, SLC5A11, SLC5A10, SLC5A9, ERBB2, MBNL3, MBNL2和AKR1E2等不同靶点,经CGMP-PKG信号通路、钙信号通路和甘油酯代谢等途径作用于心脏病、高血压,心肌梗死和动脉粥样硬化等心血管疾病。

**关键词:** 罗勒; 动脉粥样硬化; 黄酮; 代谢组学; 网络药理学

**基金项目:** 国家自然科学基金(81560586); 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2016D01C161); 新疆医科大学博士后科研启动基金项目(170401)

**通讯作者:** 艾尼瓦尔·吾买尔, E-mail: anwar.umar@126.com

\*共同第一作者。