

• 实验研究 •

姜黄素对 A β_{25-35} 诱导的痴呆模型大鼠认知功能及 5/12/15-LOX 通路的影响

宋征宇, 张 颖, 王月娟, 王丽萍, 蔡凌云, 胡 瑾*

河北北方学院附属第一医院, 神经内科, 河北 张家口 075000

摘 要: **目的** 探究姜黄素对 A β_{25-35} 诱导痴呆模型大鼠认知功能及学习记忆能力的影响, 并分析其与 5/12/15-脂氧合酶(5/12/15-LOX)通路的关联性。**方法** 将 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、姜黄素(50、200 mg/kg)组、多奈哌齐组。采用 mNSS 评分、新型物体识别以及 Y 迷宫任务测试评估神经功能与认知行为; 尼氏和 HE 染色评估海马神经元病理变化; ELISA 检测海马组织 β -淀粉样蛋白(A β)₄₂、A β ₄₀、p-tau、t-tau、神经丝轻链蛋白(NFL)及脂氧合酶(LOXs)通路代谢产物[5-羟二十碳四烯酸(5-HETE)、12-HETE、15-HETE、白三烯 B₄(LTB₄)]水平; RT-qPCR 和 Western blotting 检测海马组织 5-LOX、12-LOX、15-LOX 的表达。**结果** 与模型组比较, 姜黄素(50、200 mg/kg)组 mNSS 评分、病理损伤评分、A β_{42} /A β_{40} 、p-tau/t-tau 以及 NFL、5-HETE、12-HETE、15-HETE、LTB₄ 含量均显著降低, 5-LOX、12-LOX、15-LOX 的 mRNA 及蛋白表达显著降低, 识别指数、自发交替率、正常神经元数量显著升高($P < 0.05$), 且呈剂量相关性。**结论** 姜黄素改善 A β_{25-35} 诱导痴呆模型大鼠认知功能, 其效应与抑制 5/12/15-LOX 通路活性相关。

关键词: 姜黄素; 痴呆; 5/12/15-脂氧合酶; β -淀粉样蛋白; 神经丝轻链蛋白; 白三烯 B₄

中图分类号: R286.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)08-2181-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.08.001

Effects of curcumin on cognitive function and 5/12/15-LOX pathways of dementia model rats induced by A β_{25-35}

SONG Zhengyu, ZHANG Ying, WANG Yuejuan, WANG Liping, CAI Lingyun, HU Jin

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of curcumin on cognitive function and learning and memory in A β_{25-35} -induced dementia model rats, and to analyze its association with the 5/12/15-LOX pathway. **Methods** SD rats were randomly divided into control group, model group, curcumin (50, 200 mg/kg) group, and donepezil group. The mNSS score, novel object recognition, and Y-maze task tests were used to evaluate neurological function and cognitive behaviors. Nissl and HE stainings were used to evaluate the pathological changes of hippocampal neurons. ELISA was used to detect the levels of A β_{42} , A β_{40} , p-tau, t-tau, NFL and the metabolic products of LOXs pathways (5-HETE, 12-HETE, 15-HETE, LTB₄) in the hippocampal tissue. RT-qPCR and Western blotting were used to detect the expression levels of 5-LOX, 12-LOX and 15-LOX in the hippocampal tissue. **Results** Compared with the model group, the mNSS score, pathological injury score, A β_{42} /A β_{40} , p-tau/t-tau, the NFL, 5-HETE, 12-HETE, 15-HETE, and LTB₄ contents in the curcumin group were decreased, while the mRNA and protein expressions of 5-LOX, 12-LOX, and 15-LOX were decreased, and the recognition index, spontaneous alternation rate, and the number of normal neurons were increased ($P < 0.05$), and it shows a dose-dependent relationship. **Conclusion** Curcumin improves cognitive function in A β_{25-35} -induced dementia model rats, and its effects are associated with the inhibition of 5/12/15-LOX pathway activity.

Key words: curcumin; dementia; 5/12/15-lipoxygenase; β -amyloid protein; neurofilament light chain protein; leukotriene B₄

痴呆是一类神经退行性疾病, 阿尔茨海默病是其中最常见的痴呆症, 影响着全球数百万人^[1]。当

前临床治疗无法逆转神经元损伤, 且长期药物干预易引发胃肠道不适以及失眠等不良反应^[2-3]。现有研

收稿日期: 2026-04-23

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划资助项目(20260789)

作者简介: 宋征宇, 男, 副主任医师, 博士, 研究方向为帕金森病及痴呆。E-mail: a69wrw@163.com

*通信作者: 胡 瑾, 女, 主任医师, 硕士, 研究方向为神经病学。E-mail: xyjv33@163.com

究表明, 痴呆的核心机制与海马神经元病理损伤、 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 沉积以及 τ 蛋白过度磷酸化相关^[4]。其中 5/12/15-脂氧合酶 (5/12/15-LOX) 通路异常激活可诱导脂质过氧化反应, 促进 $A\beta$ 沉积和 τ 蛋白磷酸化, 加重神经元损伤, 进一步恶化认知功能^[5]。姜黄素是一种从姜黄中提取的生物活性多酚, 其因神经保护特性, 尤其是通过表观遗传机制增强认知功能的特性而备受关注^[6], 已有研究表明其可改善神经退行性疾病大鼠的认知功能^[7]。本研究以 $A\beta_{25-35}$ 诱导的痴呆模型大鼠为对象, 探究姜黄素对痴呆大鼠认知功能及学习记忆能力的影响, 并分析其与 5/12/15-LOX 通路的关联性, 为阐释姜黄素的神经保护机制提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

清洁级 SD 大鼠, 雄性, 体质量 200~220 g, 购自张家口怀信生物科技有限责任公司, 许可证号为 SCXK (冀) 2024-003。大鼠常规饲养于标准动物房 1 周后进行实验。实验经河北北方学院实验动物伦理委员会的批准 (HBNV20250412118)。

姜黄素 (质量分数 $\geq 98\%$, 批号 S31628)、 $A\beta_{25-35}$ (批号 S41991)、多奈哌齐 (批号 B81339)、尼氏染色试剂盒 (批号 R30434)、HE 染色试剂盒 (批号 R32933)、Trizol 试剂 (R21086)、反转录试剂盒 (批号 R32857)、荧光定量 PCR 试剂盒 (批号 R33107) 均购自上海源叶生化试剂公司; $A\beta_{42}$ 检测试剂盒 (批号 ER0755)、 $A\beta_{40}$ 检测试剂盒 (批号 ER0754)、p- τ 检测试剂盒 (批号 ER1759)、t- τ 检测试剂盒 (批号 EH4497)、神经丝轻链蛋白 (NFL) 检测试剂盒 (批号 ER1184)、5-羟二十碳四烯酸 (5-HETE) 检测试剂盒 (批号 EH2110)、12-HETE 检测试剂盒 (批号 EU3131)、15-HETE 检测试剂盒 (批号 EU2612)、白三烯 B₄ (LTB₄) 检测试剂盒 (批号 EM0320) 购自武汉 FineTest 科技公司; 一抗 5-LOX (批号 3289)、一抗 12-LOX (批号 49874)、一抗 15-LOX (批号 82129)、 β -肌动蛋白 (β -actin) 一抗 (批号 4970)、二抗 IgG&HRP (批号 7074) 购自美国 CST 公司。Q5 荧光定量 PCR 仪、iBright1500 凝胶成像系统、Multiskan SkyHigh 酶标仪、Axia ChemiSEM 显微镜、Micro21R 高速冷冻离心机购自美国赛默飞。

1.2 方法

1.2.1 痴呆大鼠模型构建、分组与给药 侧脑室注

射 $A\beta_{25-35}$ 建立模型^[8]。大鼠麻醉后, 固定于脑立体定位仪, 确定侧脑室坐标: 前囟后 0.8 mm, 中线旁开 1.5 mm, 深度 3.5 mm。用微量注射器缓慢注射 $A\beta_{25-35}$ (10 μ g/5 μ L), 注射时间 ≥ 5 min, 留针 10 min 后缓慢拔针, 单笼饲养至苏醒。对照组侧脑室注射等体积生理盐水。采用 mNSS 评分验证造模成功^[9]。造模成功后将大鼠随机分为模型组、姜黄素 (50、200 mg/kg) 组、多奈哌齐组, 每组 10 只。姜黄素用 0.5% 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 溶液超声充分溶解, 多奈哌齐用灭菌生理盐水溶解。对照组和模型组术后第 1 天开始 ig 等体积 0.5% CMC-Na、生理盐水, 连续 28 d; 姜黄素 (50、200 mg/kg) 和多奈哌齐组: 术后第 1 天开始分别 ig 相应剂量的姜黄素^[10]和多奈哌齐 0.5 mg/kg^[11], 给药 28 d。给药结束后, 对各组大鼠进行 mNSS 评分, 评分包括运动、感觉、平衡、反射等方面, 总分 0~18 分^[12]。

1.2.2 新型物体识别测试 检测各组大鼠识别指数 实验分为适应期、训练期、测试期。适应期: 将所有大鼠放入敞箱 (50 cm $\times$ 50 cm $\times$ 30 cm) 自由探索 10 min; 训练期: 敞箱内放置 2 个相同物体, 将大鼠放入箱中探索 10 min, 记录大鼠对 2 个物体的探索时间; 测试期: 训练结束 24 h 后, 其中一个物体替换为新型物体, 将大鼠放入箱中探索 5 min, 记录大鼠对新旧物体的探索时间, 计算识别指数。

识别指数=[新型物体探索时间/(新型物体探索时间+旧物体探索时间)]

1.2.3 Y 迷宫任务测试 检测各组大鼠自发交替率 Y 迷宫由三个臂 (A、B、C) 组成, 夹角均为 120°。实验分为适应期和测试期, 适应期: 将大鼠放入迷宫中央区, 自由探索 5 min; 测试期: 适应期结束 24 h 后, 将大鼠放入其中一个臂的末端, 让其自由探索 8 min, 记录大鼠在各臂的进入次数, 计算自发交替率。

自发交替率=[正确交替次数/(总臂进入次数-2)]。

1.2.4 样本采集与处理 mNSS 评分后, 进行行为学检测, 检测结束后大鼠麻醉, 心脏取血后断头处死, 快速分离海马组织, 分为 2 部分, 每部分 5 只大鼠: 一份经过多聚甲醛固定, 用于尼氏染色和 HE 染色检测; 其余均置于液氮中速冻后转-80 °C 冰箱保存用于其他检测。

1.2.5 尼氏染色检测 各组大鼠海马组织 CA1 区神经元数量 取固定后海马组织, 常规脱水、透明、浸蜡、包埋后制作 5 μ m 连续切片; 脱蜡水化后按

照试剂盒方法进行染色,尼氏染色液染色 15 min 后进行梯度脱水、透明后中性树胶封片;显微镜下观察海马 CA1 区神经元形态,计数正常神经元数量。

1.2.6 HE 染色检测各组大鼠海马组织 CA1 区病理损伤评分^[13] 取上述海马组织切片,脱蜡至水后苏木素染色 5 min,冲洗、返蓝后添加伊红染色 3 min,梯度乙醇脱水、透明、封片后在光学显微镜下观察海马 CA1 区病理形态,采用病理损伤评分标准进行评分:0 分,神经元形态、排列正常;1 分,神经元轻度水肿,少量细胞排列紊乱;2 分,神经元中度变性坏死,大量细胞排列紊乱;3 分,神经元重度变性坏死,细胞结构模糊,间质水肿。

1.2.7 ELISA 检测各组大鼠海马组织中核心病理以及 LOXs 通路相关指标 ELISA 法检测海马组织匀浆上清液中 Aβ₄₂、Aβ₄₀、p-tau、t-tau、NFL、5-HETE、12-HETE、15-HETE、LTB₄ 含量,严格按照相应试剂盒说明书操作,酶标仪在 450 nm 波长处测定吸光度(*A*)值,根据标准曲线计算各指标浓度后计算 Aβ₄₂/Aβ₄₀、p-tau/t-tau 值。

1.2.8 RT-qPCR 检测各组大鼠海马组织中 5-*LOX*、12-*LOX*、15-*LOX* mRNA 表达 取液氮保存的海马组织,Trizol 试剂提取总 RNA,将总 RNA 反转录为 cDNA。以 cDNA 为模板,进行 RT-qPCR 扩增,反应体系 20 μL: SYBR Premix Ex Taq 10 μL,上、下游引物各 0.4 μL, cDNA 1 μL, ddH₂O 8.2 μL。反应条件: 95 ℃、30 s; 95 ℃、5 s, 58 ℃、30 s, 40 循环。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(*GAPDH*)为内参基因,采用 2^{-ΔΔC_t}法计算 5-*LOX*、12-*LOX*、15-*LOX* mRNA 相对表达量。引物由上海生工公司合成,引物序列如下: 5-*LOX*: 上游 5'-ACTACATCTACCTC AGCCTCATT-3', 下游 5'-GGTGACATCGTAGGAG TCCAC-3'; 12-*LOX*: 上游 5'-ACCAGTTCCTCAATG GTGCC-3', 下游 5'-TCCTCGGATCACGTTGGCT-

3'; 15-*LOX*: 上游 5'-CAAGGAGACAGAACTCAA-3', 下游 5'-CAGCGGTAACAAGGGA-3'; *GAPDH*: 上游 5'-CTCCTCCACCTTTGACGCTG-3', 下游 5'-TCCTCTTGTGCTCTCTTGCTGG-3'。

1.2.9 Western blotting 检测各组大鼠海马组织中 5-*LOX*、12-*LOX*、15-*LOX* 的蛋白表达 取液氮保存的海马组织, RIPA 裂解液匀浆、离心后取上清液,电泳后将蛋白转印至 PVDF 膜,封闭 2 h; 加入一抗[5-*LOX* (1:1 000)、12-*LOX* (1:1 000)、15-*LOX* (1:1 000)、β-actin (1:2 000)], 4 ℃孵育过夜; 加入二抗 (1:5 000) 孵育 1 h; 显影后凝胶成像系统采集图像, Image J 分析条带灰度值,以目的蛋白灰度值/β-actin 灰度值表示蛋白相对表达量。

1.3 统计学分析

SPSS25.0 进行统计分析,经 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布、Levene 检验符合方差齐性者计量资料以采用均数±标准差来表示,采用单因素方差分析和 SNK-*q* 检测;有序等级资料以中位数(下四分位数,上四分位数)表示,采用 Kruskal-Wallis *H* 检验和 Mann-Whitney *U* 检验 (Bonferroni 校正) 进行比较,检测标准 α=0.05。

2 结果

2.1 姜黄素对大鼠神经功能与认知、学习记忆能力的影响

与模型组比较,姜黄素 (50、200 mg/kg) 组的大鼠 mNSS 评分显著降低,而大鼠识别指数、自发交替率均显著升高 (*P*<0.05),且呈剂量相关性,见表 1。

2.2 姜黄素对大鼠海马神经元的病理损伤的影响

与模型组比较,姜黄素 (50、200 mg/kg) 组大鼠得正常神经元数量显著增多,而病理损伤评分显著降低 (*P*<0.05),且呈剂量相关性,见图 1、2、表 2。

表 1 各组大鼠 mNSS 评分、识别指数及自发交替率比较 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 10)

Table 1 Comparison of mNSS scores, recognition index and spontaneous alternation rate among different groups of rats ($\bar{x} \pm s$, *n* = 10)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	mNSS 评分	识别指数	自发交替率/%
对照	—	1.00 (1.00, 2.00)	0.89±0.08	78.62±8.12
模型	—	10.00 (7.00, 14.00) *	0.31±0.03*	35.11±3.15*
姜黄素	50	6.00 (5.00, 8.00) #	0.46±0.05#	44.31±3.65#
	200	4.00 (3.00, 7.00) #&	0.72±0.04#&	61.28±5.32#&
多奈哌齐	0.5	4.00 (3.00, 5.00) #&	0.68±0.06#&	57.64±6.02#&

与对照组比较: **P*<0.05; 与模型组比较: #*P*<0.05; 与姜黄素 50 mg·kg⁻¹ 组比较: &*P*<0.05。
 **P* < 0.05 vs control group; #*P* < 0.05 vs model group; &*P* < 0.05 vs curcumin 50 mg·kg⁻¹ group.

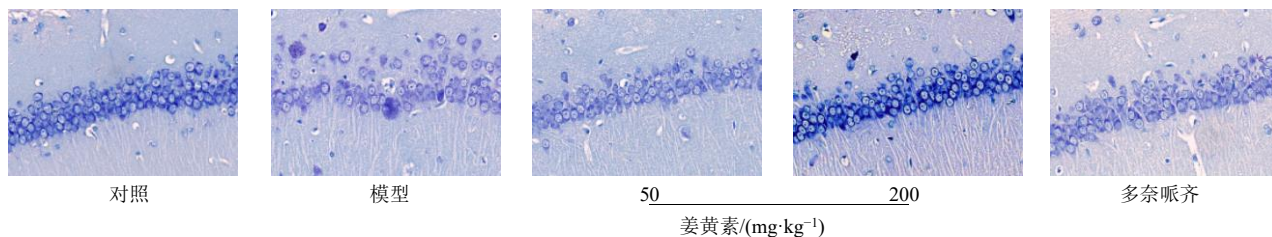


图 1 尼氏染色检测各组大鼠海马组织 CA1 区神经元数量 (×400)

Fig. 1 Neuronal count in the CA1 region of the hippocampus of rats in each group as detected by Nissl staining (×400)

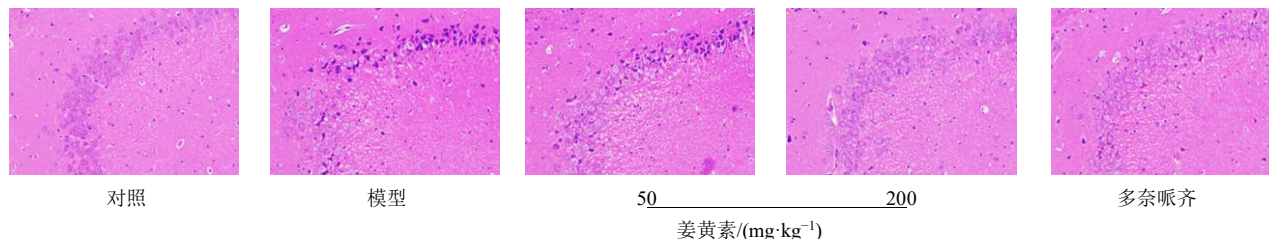


图 2 HE 染色检测各组大鼠海马组织 CA1 区病理损伤评分 (×200)

Fig. 2 Pathological injury score of the CA1 region in the hippocampus of rats in each group detected by HE staining (×200)

表 2 各组大鼠海马正常神经元数量及病理损伤评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Table 2 Comparison of the number of normal neurons and pathological injury scores in the hippocampus of each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	正常神经元数量/个	病理损伤评分
对照	—	195.62 ± 15.33	0.00 (0.00, 1.00)
模型	—	75.16 ± 6.54*	3.00 (2.00, 3.00)*
姜黄素	50	101.65 ± 10.24 [#]	2.00 (2.00, 2.00) [#]
	200	161.36 ± 14.16 ^{#&}	1.00 (0.00, 1.00) ^{#&}
多奈哌齐	0.5	152.09 ± 15.97 ^{#&}	1.00 (1.00, 1.00) ^{#&}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与姜黄素 50 mg·kg⁻¹ 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs curcumin 50 mg·kg⁻¹ group.

2.3 姜黄素对大鼠海马核心病理指标的影响

与模型组比较, 姜黄素 (50、200 mg/kg) 组大鼠海马组织 A β_{42} /A β_{40} 、p-tau/t-tau 及 NFL 含量均显著降低 ($P < 0.05$), 且呈剂量相关性, 见表 3。

2.4 姜黄素对大鼠海马组织 LOXs 通路的影响

与模型组比较, 姜黄素 (50、200 mg/kg) 组海马组织 5-HETE、12-HETE、15-HETE、LTB4 含量均显著降低 ($P < 0.05$), 且呈剂量相关性, 见表 4。

表 3 各组大鼠海马组织 A β_{42} /A β_{40} 、P-tau/T-tau 比值及 NFL 含量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Table 3 Comparison of A β_{42} /A β_{40} , P-tau/T-tau, and NFL content in hippocampal tissues of each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	A β_{42} /A β_{40}	p-tau/t-tau	NFL/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	0.18 ± 0.03	0.14 ± 0.02	101.32 ± 10.65
模型	—	0.72 ± 0.06*	0.65 ± 0.06*	698.65 ± 60.24*
姜黄素	50	0.49 ± 0.05 [#]	0.40 ± 0.03 [#]	387.65 ± 40.12 [#]
	200	0.27 ± 0.04 ^{#&}	0.22 ± 0.03 ^{#&}	196.21 ± 19.16 ^{#&}
多奈哌齐	0.5	0.30 ± 0.03 ^{#&}	0.25 ± 0.04 ^{#&}	215.33 ± 25.32 ^{#&}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与姜黄素 50 mg·kg⁻¹ 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs curcumin 50 mg·kg⁻¹ group.

表 4 各组大鼠海马组织 5-HETE、12-HETE、15-HETE、LTB4 含量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Table 4 Comparison of 5-HETE, 12-HETE, 15-HETE and LTB4 contents in the hippocampal tissues of each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	5-HETE/(ng·mL ⁻¹)	12-HETE/(ng·mL ⁻¹)	15-HETE/(ng·mL ⁻¹)	LTB4/(ng·mL ⁻¹)
对照	—	0.84 ± 0.08	1.15 ± 0.16	0.68 ± 0.05	28.65 ± 2.54
模型	—	8.54 ± 0.71*	15.54 ± 1.65*	9.02 ± 0.08*	89.41 ± 8.65*
姜黄素	50	5.16 ± 0.51 [#]	9.69 ± 0.87 [#]	5.11 ± 0.49 [#]	60.13 ± 5.32 [#]
	200	2.02 ± 0.21 ^{#&}	4.51 ± 0.50 ^{#&}	2.97 ± 0.31 ^{#&}	35.14 ± 2.65 ^{#&}
多奈哌齐	0.5	2.12 ± 0.24 ^{#&}	4.70 ± 0.52 ^{#&}	3.08 ± 0.24 ^{#&}	39.65 ± 3.05 ^{#&}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与姜黄素 50 mg·kg⁻¹ 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs curcumin 50 mg·kg⁻¹ group.

2.5 姜黄素对大鼠海马 5-LOX、12-LOX、15-LOX mRNA 和蛋白表达的影响

与模型组比较, 姜黄素 (50、200 mg/kg) 组大鼠海马组织中 5-LOX、12-LOX、15-LOX 的蛋白和 mRNA 表达均显著降低 ($P < 0.05$), 且呈剂量相关性, 见图 3、表 5。

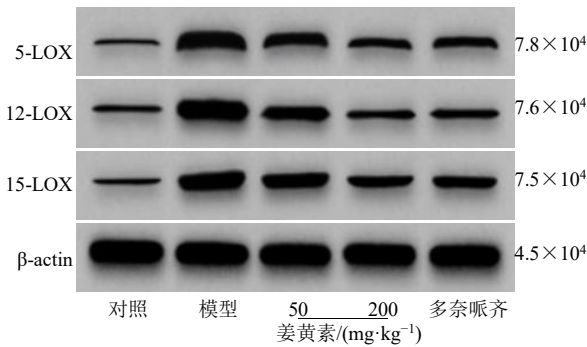


图 3 Western blotting 检测各组大鼠海马组织中 5-LOX、12-LOX、15-LOX 的蛋白表达

Fig. 3 Western blotting analysis of the protein expression of 5-LOX, 12-LOX, and 15-LOX in the hippocampal tissues of rats in each group

表 5 各组大鼠海马组织 5-LOX、12-LOX、15-LOX mRNA 及蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Table 5 Comparison of relative mRNA and protein expression levels of 5-LOX, 12-LOX, and 15-LOX in the hippocampal tissues of each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	蛋白相对表达量			mRNA 相对表达量		
		5-LOX	12-LOX	15-LOX	5-LOX	12-LOX	15-LOX
对照	—	0.16 ± 0.04	0.22 ± 0.03	0.18 ± 0.02	1.02 ± 0.03	1.04 ± 0.02	1.01 ± 0.03
模型	—	0.65 ± 0.06*	0.85 ± 0.08*	0.70 ± 0.06*	5.36 ± 0.51*	7.87 ± 0.72*	6.21 ± 0.62*
姜黄素	50	0.47 ± 0.05 [#]	0.57 ± 0.06 [#]	0.51 ± 0.05 [#]	3.02 ± 0.31 [#]	4.54 ± 0.41 [#]	4.18 ± 0.40 [#]
	200	0.31 ± 0.03 ^{#&}	0.27 ± 0.03 ^{#&}	0.34 ± 0.02 ^{#&}	1.54 ± 0.12 ^{#&}	1.85 ± 0.15 ^{#&}	1.92 ± 0.16 ^{#&}
多奈哌齐	0.5	0.33 ± 0.04 ^{#&}	0.29 ± 0.02 ^{#&}	0.35 ± 0.04 ^{#&}	1.61 ± 0.12 ^{#&}	1.97 ± 0.11 ^{#&}	2.03 ± 0.12 ^{#&}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与姜黄素 50 mg·kg⁻¹ 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs curcumin 50 mg·kg⁻¹ group.

3 讨论

痴呆主要表现为认知功能障碍、学习记忆能力下降^[14]。当前临床治疗手段多依赖胆碱酯酶抑制剂、*N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂等药物缓解症状, 无法从根本上逆转神经病理损伤, 且长期用药不良反应明显^[15]。因此, 寻找安全有效的靶向干预药物是当前痴呆研究的重点方向。本研究选择 Aβ₂₅₋₃₅ 构建痴呆大鼠模型, 其核心判定标准为: 与对照组相比, 模型组大鼠 mNSS 评分显著升高 (神经功能缺损明显)、新型物体识别指数和 Y 迷宫自发交替率显著降低 (认知功能和学习记忆能力下降)、海马神经元数量减少且病理损伤评分升高 (神经元病理损伤严重), 同时 Aβ₄₂/Aβ₄₀、p-tau/t-tau 及 NFL 含量显著升高。另外, 本研究选择多奈哌齐作为阳性药物, 作用机制明确、疗效确切, 是痴呆相关实验研究中常用的阳性对照药物, 可有效验证姜黄素的神经保护作用^[11]。

姜黄素广泛存在于姜科植物中, 因其多样的药理特性, 展现出显著的神经保护潜力^[16-17]。研究发现, 姜黄素能通过抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) /核因

子- κ B (NF- κ B) 介导的神经炎症来维持阿尔茨海默病动物模型中的胆碱能功能发挥抗炎和认知保护作用^[18]; Liu 等^[19]研究证实, 姜黄素能够降低阿尔茨海默病大鼠脑组织中 A β 沉积和 tau 蛋白磷酸化水平, 发挥神经保护作用。本研究结果与上述文献报道一致, 证实姜黄素可显著改善痴呆模型大鼠的神经功能和认知行为: 姜黄素干预后大鼠 mNSS 评分降低, 而新型物体识别指数、自发交替率显著升高, 表明了姜黄素可改善大鼠的认知能力和空间学习记忆能力, 且高剂量改善效果更显著。进一步结果表明, 姜黄素可明显增加痴呆大鼠海马正常神经元数量, 降低病理损伤评分, 表明姜黄素可直接保护海马神经元, 减少神经元损伤。另外, A β_{42} /A β_{40} 比值升高是 A β 异常沉积的经典标志, 诱导神经元毒性反应, p-tau/t-tau 比值升高则代表 tau 蛋白过度磷酸化, 进而促进神经纤维缠结形成, NFL 作为神经丝轻链蛋白, 其含量显著升高反映神经元损伤程度^[19-20]。ELISA 检测结果表明, 姜黄素可降低痴呆模型大鼠海马组织中 A β_{42} /A β_{40} 、p-tau/t-tau 及 NFL 含量, 说明其可抑制 A β 沉积、tau 蛋白过度磷酸化及减轻神经元损伤, 进而改善认知功能。

5/12/15-LOX 是一类催化多不饱和脂肪酸氧化的限速酶, 主要包括 5-LOX、12-LOX、15-LOX 3 种亚型, 其通路下游代谢产物主要为 5-HETE、12-HETE、15-HETE、LTB₄, 此通路激活是神经退行性疾病发生发展的重要机制之一^[21-22]。其中 5-LOX 可催化花生四烯酸生成 5-HETE, 12-LOX 催化生成 12-HETE, 15-LOX 催化生成 15-HETE, 三者均可诱导脂质过氧化反应, 产生大量活性氧, 加重神经元氧化应激损伤; 而 LTB₄ 作为 5-LOX 通路的重要代谢产物, 可通过募集炎症细胞, 促进炎症因子释放, 加重神经炎症, 进一步加剧疾病进展^[22-23]。研究发现, LOX (5-LOX、12-LOX) 通路引发的神经炎症可显著加重阿尔茨海默病模型小鼠的海马神经元损伤和认知功能障碍, 阻断该通路活性可有效改善神经病理损伤^[5, 24]; Chen 等^[25]研究证实, 12/15-LOX 的激活可通过调控 p38MAPK 通路促进炎症和神经元凋亡, 从而参与诱导认知功能障碍的发生, 抑制 12/15-LOX 则可改善认知功能障碍。本研究结果显示, 模型组大鼠海马组织中 5-LOX、12-LOX、15-LOX mRNA 及蛋白表达显著上调, 下游代谢产物 5-HETE、12-HETE、15-HETE、LTB₄ 含量显著升高, 表明模型大鼠中 5/12/15-LOX 通路异常激活,

参与了神经元损伤和认知功能障碍的发生发展; 而姜黄素干预后, 可显著降低 5-LOX、12-LOX、15-LOX mRNA 及蛋白表达, 减少 5-HETE、12-HETE、15-LOX 及 LTB₄ 的生成, 且高剂量姜黄素的抑制效果更显著, 与阳性药物多奈哌齐组无显著差异, 提示姜黄素可能是通过抑制 5/12/15-LOX 通路的表达和活性, 减少脂质过氧化反应和神经炎症, 进而减轻 A β 沉积和 tau 蛋白磷酸化, 保护海马神经元, 改善认知功能。值得注意的是, 团队既往研究已证实姜黄素可通过调控 12/15-LOX 通路发挥阿尔茨海默病神经保护作用^[26], 但该部分工作未涉及 5-LOX 及其特征性促炎产物 LTB₄ 的检测。本研究在此基础上进一步拓展, 明确了姜黄素对 5/12/15-LOX 3 类亚型的整体调控效应, 尤其补充了 5-LOX 及其关键代谢产物 LTB₄ 在其中的动态变化, 不仅完善了姜黄素调控 LOX 通路的机制链条, 也为阿尔茨海默病的脂质代谢干预靶点提供了新的实验依据。

综上, 姜黄素可改善 A β_{25-35} 诱导的痴呆模型大鼠的认知功能, 该效应与抑制 5/12/15-LOX 通路活性密切相关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Winford E D, Bachstetter A D. Alzheimer's disease and the immune system: The emerging role of TEMRA cells [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(12): 3529-3530.
- [2] Khan SA, Raza K, Tiwari P, et al. Mechanisms to medicines: Navigating drug repurposing strategies in Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2026, 17: 1676065.
- [3] Gu S Q, Yin W, Xie M Z, et al. Isoquinoline alkaloids in *Coptis chinensis* to treat Alzheimer's disease through promoting growth of *Bifidobacterium breve* inhibiting abnormal autophagy using a novel AI high-content intelligent imaging system [J]. *Chin Herb Med*, 2026, 18(2): 405-419.
- [4] Na Y, Jiang J J, Shi J H, et al. β -Asarone mediates the alleviation of neuroinflammation in Alzheimer's disease via modulation of the TREM2/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2026, 49(1): 94.
- [5] Yadav Y, Anwar M, Sharma H, et al. Anti-inflammatory peptide prevents A β (25-35)-induced inflammation in rats via lipoxygenase inhibition [J]. *Cells*, 2025, 14(13): 957.
- [6] Jiao H, Wang X Y, Zhang D H, et al. Curcumin and neuroplasticity: Epigenetic mechanisms underlying cognitive enhancement in aging and neurodegenerative

- disorders [J]. *Front Aging Neurosci*, 2025, 17: 1592280.
- [7] 贾瑞敏, 麻莉, 麻晓玲, 等. 姜黄素对血管性痴呆大鼠肠道菌群代谢及记忆功能障碍改善的作用机制分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(9): 174-178.
- [8] Xu X L, Zhao Y N, Ma H F, *et al.* Mechanism of *Atractylodis Rhizoma* in improving cognitive dysfunction in Alzheimer's disease by regulating the cAMP/CREB/BDNF pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2026, 168(Pt 2):115923.
- [9] Mi R L, Cheng H F, Chen R, *et al.* Effects and mechanisms of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide on microglia phenotypic transformation and neuroinflammation after cerebral ischemia/reperfusion in rats [J]. *Brain Circ*, 2024, 10(4): 354-365.
- [10] Zhang L, Fang Y, Xu Y M, *et al.* Curcumin improves amyloid β -peptide (1-42) induced spatial memory deficits through BDNF-ERK signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131525.
- [11] 王池, 孙淑洁, 刘佳, 等. 化浊解毒疏肝方通过调控 SIRT1/PGC-1 α /PPAR γ 通路对血管性痴呆大鼠学习记忆障碍的改善作用 [J]. *中成药*, 2025, 47(3): 782-789.
- [12] Culmone L, Powell B, Landschoot-Ward J, *et al.* Treatment with an angiopoietin-1 mimetic peptide improves cognitive outcome in rats with vascular dementia [J]. *Front Cell Neurosci*, 2025, 16: 869710.
- [13] 王钦, 刁丽梅, 蔡萧君. 基于 BDNF/CREB 信号通路探讨巴戟天对慢性应激抑郁大鼠海马神经元损伤的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(2): 69-74.
- [14] Badalova A, Stott J, Leff A P. Proper name anomia in people with Alzheimer's disease: Implications for diagnosis and treatment-A systematic review [J]. *NPJ Dement*, 2026, 2(1): 11.
- [15] Pang R, Jia Q, Ma C, *et al.* Alzheimer's disease: The current and emerging treatment approaches [J]. *Behav Neurol*, 2025, 2025: 9627699.
- [16] Panda P, Mohanty S, Gouda S R, *et al.* Advanced strategies for enhancing the neuroprotective potential of curcumin: Delivery systems and mechanistic insights in neurodegenerative disorders [J]. *Nutr Neurosci*, 2025, 28(9): 1151-1176.
- [17] 张佩军, 王涵, 张艳菊, 等. 姜黄素对七氟烷引起发育中胎鼠大脑神经毒性的影响 [J]. *中草药*, 2024, 55(18): 6269-6275.
- [18] Oh K N, Bae D, Oh D R, *et al.* TLR4/NF- κ B-mediated anti-inflammatory and cognitive protective actions of *Curcuma longa* and Ar-turmerone in Alzheimer's disease models [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2025, 35: e2506044.
- [19] Liu S S, Yan J, Dong J. Neuroprotective synergy of curcumin and *Glycyrrhiza glabra* in an Alzheimer's model: Implications for inflammation and redox pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1661706.
- [20] Li C H, Fan S P, Chen P S, *et al.* Plasma pTau217 and neurofilament light chain as differentiative markers for progressive supranuclear palsy from Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2025, 106(1): e214406.
- [21] Kumar A, Behl T, Jamwal S, *et al.* Exploring the molecular approach of COX and LOX in Alzheimer's and Parkinson's disorder [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(12): 9895-9912.
- [22] Kang K H, Liou H H, Hour M J, *et al.* Protection of dopaminergic neurons by 5-lipoxygenase inhibitor [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 73: 380-387.
- [23] Li Y Y, Yu J Q, Chen W Y, *et al.* 12-HETE is an endogenous modulator of BLT2 triggering vascular degeneration, dissection, and rupture [J]. *Adv Sci*, 2025, 13(5): e15897.
- [24] Bitto A, Giuliani D, Pallio G, *et al.* Effects of COX1-2/5-LOX blockade in Alzheimer transgenic 3xTg-AD mice [J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(5): 389-398.
- [25] Chen Q, Zheng Q X, Yang Y, *et al.* 12/15-lipoxygenase regulation of diabetic cognitive dysfunction is determined by interfering with inflammation and cell apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8997.
- [26] 胡瑾, 史可心, 宋征宇, 等. 姜黄素通过调控 12/15-LOX 信号通路对阿尔茨海默病模型大鼠神经损伤的影响 [J]. *中国临床神经科学*, 2025, 33(5): 489-496.

[责任编辑 高源]