·经典名方·

洗心汤对*D*-半乳糖联合A$\beta_{25\text{-}35}$诱导的AD模型大鼠结肠黏膜屏障及TLR4/NF-κB p65信号通路的影响

田园[1]，第五永长[2*]，贾思源[1]，高杰[1]，吴梅榕[1]，王登坤[3]
（1. 陕西中医药大学，陕西 咸阳 712046；2. 陕西中医药大学 基础医学院，陕西 咸阳 712046；
3. 陕西中医药大学 附属医院，陕西 咸阳 712046）

［摘要］ **目的**：该研究旨在探讨洗心汤是否可通过修复结肠黏膜屏障，调控Toll样受体4（TLR4）/核转录因子-κB p65（NF-κB p65）信号通路，干预脑肠轴介导的病理过程，从而改善*D*-半乳糖与β淀粉样蛋白（Aβ）$_{25\text{-}35}$诱导的阿尔茨海默病（AD）大鼠模型的认知功能障碍。**方法**：60只SPF级雄性SD大鼠随机分为5组（*n*=12）：正常组、模型组、多奈哌齐组、洗心汤组和益生菌组。除正常组外，其余各组大鼠每日腹腔注射*D*-半乳糖连续6周，随后于双侧脑室立体定位注射聚集态A$\beta_{25\text{-}35}$建立AD模型。干预期间，给予各组大鼠相应药物及生理盐水灌胃处理。采用Morris水迷宫实验评估大鼠空间学习记忆能力；苏木素-伊红（HE）染色法观察结肠组织病理形态变化；免疫荧光法检测海马区A$\beta_{1\text{-}42}$沉积及结肠黏膜黏蛋白2（MUC2）表达；蛋白免疫印迹法（Western blot）检测大鼠海马区FFAR2、TLR4、NF-κB p65、闭合蛋白（Occludin）、闭锁小带蛋白-1（ZO-1）及黏蛋白2（MUC2）蛋白表达水平；酶联免疫吸附测定法（ELISA）检测结肠组织白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、血清淀粉样蛋白A（SAA）及海马区A$\beta_{1\text{-}42}$含量；鲎试剂动态显色法测定大鼠结肠组织脂多糖（LPS）浓度。**结果**：与正常组比较，模型组大鼠逃避潜伏期显著延长（*P*<0.01），目标象限停留时间显著缩短（*P*<0.01）；结肠黏膜结构完整性受损，腺体排列紊乱，杯状细胞数量减少；海马区A$\beta_{1\text{-}42}$沉积显著增多（*P*<0.01）；结肠组织中TLR4、NF-κB p65蛋白表达水平显著上调（*P*<0.01），Occludin、ZO-1蛋白表达水平显著下调（*P*<0.01）；炎症因子IL-6、TNF-α及SAA含量显著升高（*P*<0.01）；血清LPS水平显著升高（*P*<0.01）。与模型组比较，洗心汤组大鼠逃避潜伏期显著缩短（*P*<0.01），目标象限停留时间显著延长（*P*<0.01）；结肠黏膜结构改善，腺体排列整齐，杯状细胞数量增多；海马区A$\beta_{1\text{-}42}$沉积显著减少（*P*<0.01）；结肠组织TLR4、NF-κB p65蛋白表达水平明显降低（*P*<0.05，*P*<0.01），Occludin、ZO-1蛋白表达水平显著升高（*P*<0.01）；IL-6、TNF-α及SAA含量显著下降（*P*<0.01）；LPS水平显著降低（*P*<0.01）。**结论**：洗心汤可通过修复结肠黏膜屏障结构，减少脑内Aβ沉积，抑制外周及中枢炎症反应，从而显著改善AD模型大鼠认知功能障碍，其作用机制可能与抑制TLR4/NF-κB信号通路活化，降低内毒素水平，调节肠脑轴密切相关。

［关键词］ 阿尔茨海默病；洗心汤；脑肠轴；Toll样受体4（TLR4）/核转录因子-κB p65（NF-κB p65）信号通路；结肠黏膜屏障

［中图分类号］ R741；R285；R289 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903（2026）10-0001-11

［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.20260318

［网络出版地址］ https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20260312.1415.007

［网络出版日期］ 2026-03-13 13:11:37

Effect of Xixintang on Colonic Mucosal Barrier and TLR4 /NF-κB p65 Signaling Pathway in AD Model Rats Induced by *D*-galactose Combined with A$\beta_{25\text{-}35}$

TIAN Yuan[1], DIWU Yongchang[2*], JIA Siyuan[1], GAO Jie[1], WU Meirong[1], WANG Dengkun[3]
(1. *Shaanxi University of Chinese Medicine*, *Xianyang* 712046, *China*;
2. *Basic Medical College of Shaanxi University of Chinese Medicine*, *Xianyang* 712046, *China*;
3. *Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine*, *Xianyang* 712046, *China*)

［收稿日期］ 2025-12-22

［基金项目］ 国家自然科学基金面上项目（2074503）；陕西省自然科学基础研究计划-青年项目（2025JC-YBQN-1191）

［第一作者］ 田园，在读硕士，从事中医内科学老年病方面的研究，E-mail：Ty3511953614@163.com

［通信作者］ *第五永长，博士后，主任医师，从事老年神经及血管疾病发病机制与中医药防治研究，E-mail：diwuyongchang@126.com

［**Abstract**］ **Objective**: This study aims to investigate whether Xixintang could ameliorate cognitive dysfunction in an Alzheimer's disease (AD) rat model induced by *D*-galactose and β-amyloid ($A\beta_{25-35}$), by means of repairing the colonic mucosal barrier, regulating the Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor-κB p65 (NF-κB p65) signaling pathway, and intervening in the pathological process mediated by the gut-brain axis. **Methods**: Sixty specific pathogen-free (SPF) male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided to five groups (n=12): A control group, a model group, a donepezil group, an Xixintang group, and a probiotic group. Except for those in the control group, rats in all other groups received daily intraperitoneal injections of *D*-galactose for six consecutive weeks. Subsequently, aggregated $A\beta_{25-35}$ was injected stereotactically into the bilateral ventricles to establish the AD model. During the intervention periods, the rats in all groups were administered their respective drugs and normal saline by gavage. The Morris water maze test was used to assess the capacity for spatial learning and memory. Hematoxylin-eosin (HE) staining was employed to observe the histopathological changes in the colon tissues. Immunofluorescence was used to detect $A\beta_{1-41}$ deposition in the hippocampal region and Mucin 2 (MUC2) expression in the colonic mucosa. Western blot was performed to measure the protein expression levels of FFAR2, TLR4, NF-κB p65, occludin (OCLN), zonula occludens-1 (ZO-1), and MUC2 in the colonic tissues. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the contents of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α), serum amyloid A (SAA), and $A\beta_{1-42}$ in the hippocampal region from the colonic tissues. The lipopolysaccharide (LPS) concentrations in colon tissues of rats were measured by using a dynamic chromogenic limulus assay. **Results**: Compared with those in the control group, the rats in the model group exhibited a significantly prolonged escape latency and a markedly shorter duration in the target quadrant (P<0.01). The integrity of the colonic mucosal structure was compromised, with disordered gland arrangement and a reduced number of goblet cells. The $A\beta_{1-42}$ deposition in the hippocampal region was significantly increased (P<0.01). The protein expression levels of TLR4 and NF-κB p65 in colonic tissues were significantly upregulated (P<0.01), while those of occludin and ZO-1 were downregulated (P<0.01). The contents of inflammatory factors such as IL-6, TNF-α, and SAA were significantly elevated (P<0.01), and the LPS level in the serum was markedly increased (P<0.01). In comparison to those in the model group, the rats in the Xixintang group showed a significantly shortened escape latency and a prolonged duration in the target quadrant (P<0.01). The colonic mucosal structure was ameliorated, with neat gland arrangement and an increased number of goblet cells. The $A\beta_{1-42}$ deposition in the hippocampal region was reduced (P<0.01). The protein expressions of TLR4 and NF-κB p65 in the colon tissues were decreased (P<0.05, P<0.01), while the protein levels of occludin and ZO-1 were increased (P<0.01). The contents of IL-6, TNF-α, and serum amyloid A (SAA) were decreased (P<0.01), and the LPS level was reduced (P<0.01). **Conclusion**: Xixintang can significantly ameliorate cognitive dysfunction of AD model rats, by means of restoring the colonic mucosal barrier structure, reducing cerebral Aβ deposition, and suppressing peripheral and central inflammatory response. Its mechanism of action may be closely associated with the suppression of the TLR4/NF-κB signaling pathway activation, reduction of endotoxin levels, and regulation of the gut-brain axis.

［**Keywords**］ Alzheimer's disease; Xixintang; gut-brain axis; Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor-κB p65 (NF-κB p65) signaling pathway; colonic mucosal barrier

阿尔茨海默病(AD)是一种以进行性认知功能衰退为特征的神经退行性病变,已成为老年人群死亡的主要病因之一[1]。近年来对AD病理学的研究主要聚焦于大脑内的β淀粉样蛋白(Aβ)沉积和Tau蛋白过度磷酸化[2],现有治疗策略仅能有限地缓解症状,难以有效阻断疾病进展。近年研究显示,肠道微生态失调在中枢神经系统(CNS)疾病的发病中发挥重要作用[3-4]。短链脂肪酸(SCFAs)的关键受体游离脂肪酸受体2(FFAR2)下调[5-6],肠黏膜屏障受损,肠道通透性升高,从而导致肠腔内源于革兰氏阴性菌的脂多糖(LPS)等有害物质泄漏至血液循环中[7-8]。Toll样受体4(TLR4)作为先天免疫系统的关键受体,能够特异性识别LPS,并通过激活其下游核心信号通路核转录因子-κB(NF-κB)p65,级联放大炎症反应[9-10]。在AD病理背景下,循环中的LPS可直接作用于血脑屏障(BBB)内皮细胞表面的TLR4,激活下游NF-κB信号通路,破坏BBB的结构与功能完整性,使外周炎症因子[如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等]、毒素及免疫细胞等穿透BBB,侵入中枢神经系统,从而加剧中枢神经炎症,促进Aβ沉积并最终导致神经元损伤和认知功能衰退[11-13]。同时,炎症因子还可通过调控晚期糖基化终末产物受体/低密度脂蛋白受体相关蛋白1受体系统(RAGE/LRP1),减少Aβ的清除与转运,导致脑内Aβ异常沉积[14-15]。因此,通过修复肠道屏障以减少LPS等肠源性毒素入血,同时抑制TLR4/NF-κB信号通路活化,可阻断外周炎症向中枢传导,减轻BBB损伤及中枢神经炎症,可能对于缓解AD病理进程具有重要意义。

在中医理论体系中,AD归属于“痴呆”“健忘”等范畴。清代陈士铎在《辨证录·呆病门》中以“痰积胸中、神明不清”阐释其病机,并创制洗心汤,确立“开郁逐痰、健胃通气”的治疗原则。基于此理论,第五永长团队进一步深化其理论认识,提出“髓

空痰浊”为AD发病的核心病机，治疗上从后天立论，强调“补气生精养髓，祛痰开窍益智”[16]。洗心汤作为髓空痰蒙型AD的代表性方剂，其现代药效学研究已取得初步进展。前期研究证实，洗心汤可显著增加肠道菌群操作分类单元（OTU）数量，优化拟杆菌门及厚壁菌门等优势菌门分布结构，同时提升脑肠区脑源性神经营养因子（BDNF）及BDNF-络氨酸激酶受体B（TrkB）相关蛋白表达，通过恢复肠道微生态平衡、降低外周炎症负荷并减少海马区$A\beta_{1\text{-}42}$沉淀，最终改善AD模型大鼠病理损害，初步揭示了该方通过脑肠轴干预AD的潜在机制[17-19]。然而，肠道菌群变化影响肠道屏障结构的具体方式，以及肠道屏障损伤如何通过炎症信号影响中枢病理进程，仍待进一步阐明。为此，本文在前期研究基础上，探究该方是否通过抑制TLR4/NF-κB信号通路，修复肠屏障功能，进而阻断“肠-脑”间炎症信号传导，旨在为洗心汤临床治疗AD提供更充分的实验依据。

1 材料

1.1 动物 实验选用60只2月龄SPF级雄性SD大鼠，体质量（210±10）g，合格证号SCXX（川）2020-0030，由成都达硕实验动物中心提供。实验动物饲养于陕西中医药大学中药资源产业化协同创新中心的SPF级动物房内，其间动物可自由摄取饲料与饮水。

1.2 伦理 本研究的实验流程与饲养管理均遵循陕西中医药大学动物伦理委员会的相关规定，且已取得该委员会批准（编号SUCMDL20240424002）。

1.3 药物 洗心汤配方颗粒由人参、陈皮、酸枣仁、姜半夏、茯苓、焦六神曲、石菖蒲、黑顺片、炙甘草组成（广东一方制药有限公司，批号分别为G4010643、G4031203、A3090313、A3070423、S3090623、A3080773、S4020133、AB410233、A312L643）。洗心汤原方为传统汤剂，本实验选用配方颗粒，便于剂量精准控制、给药稳定及动物实验规范化操作；该方临床常用于改善认知功能障碍及相关神志异常疾病，疗效确切。实验所用配方颗粒，规格为19.06 g/剂（相当于原生药132 g），采用60 ℃超纯水配制成质量浓度为0.518 4 g·mL^{-1}的溶液。益生菌冻干粉（河北一然生物科技有限公司，批号6905183205799，规格7 g/袋），常温超纯水配成1.904 g·L^{-1}溶液。盐酸多奈哌齐片[卫材（中国）药业有限公司，批号H20050978，规格5 mg/片]，使用常温超纯水配制成0.25 g·L^{-1}溶液。各药液均现配现用。

1.4 试剂与仪器 戊巴比妥钠（生兴生物技术有限公司，批号3G223G27）；大鼠IL-6、TNF-α、血清淀粉样蛋白A（SAA）酶联免疫吸附测定法（ELISA）试剂盒，闭合蛋白（Occludin）、紧密连接蛋白-1（ZO-1）、FFAR2、NF-κB p65、TLR4、黏蛋白2（MUC2）一抗，β-肌动蛋白（β-actin）、辣根过氧化物酶（HRP）-羊抗兔免疫球蛋白G（IgG）抗体（武汉博士德生物工程有限公司，批号分别为202507、202507、202504、BM4832、PB9234、A024422、A002841、A00017、BM5029、2BA2305、BA1054）；二喹啉甲酸（BCA）蛋白定量试剂盒、蛋白上样品缓冲液、放射免疫沉淀法（RIPA）裂解液、蛋白酶磷酸酶抑制剂（上海碧云天生物技术有限公司，批号分别为P0013B、P0015A、P0010、P1045）；甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）抗体、DBA显色试剂盒、苏木素-伊红（HE）染液（武汉塞维尔生物科技公司，批号分别为GB11002-100、G1212、G-1005）；*D*-半乳糖（*D*-Gal）、$A\beta_{25\text{-}35}$（上海源叶生物科技有限公司，批号分别为JS260131、JS240706）；内毒素检测鲎试剂盒（厦门鲎试剂生物科技股份有限公司，批号EC80545S）。

DW-2000型脑立体定位仪、WMT-100S型Morris水迷宫实验系统（成都泰盟仪器有限公司）；F50型多功能酶标仪（瑞士Tecan泰康公司）；TY2019001800型超速冷冻离心机（美国Thermo公司）；Gel Doc Go型Gel Doc XR+Gel Documentation System凝胶成像系统（美国伯乐公司）；Nikon Eclipse C1型正置荧光显微镜（日本尼康公司）；ATR-BML50型石蜡包埋机（艾瑞特医疗科技有限公司）；E0971型冰冻切片机（上海碧云天生物技术有限公司）。

2 方法

2.1 动物分组及处理 60只SD大鼠通过随机数字表法分为正常组、AD模型组、多奈哌齐组、洗心汤组与益生菌组5组。大鼠适应性喂养1周后，参考文献[20-21]的方法，采用*D*-Gal溶液腹腔注射联合双侧脑室注射$A\beta_{25\text{-}35}$构建AD复合模型，以逃避潜伏期显著延长及脑中$A\beta_{1\text{-}42}$明显聚集作为造模成功的标准[22-24]。各治疗组每日注射*D*-Gal溶液（150 mg·kg^{-1}），正常组腹腔注射等体积生理盐水，腹腔注射结束后实施脑内注射，大鼠麻醉固定后，于前囟后3 mm、矢状缝旁开2.5 mm处钻孔，垂直进针3 mm，缓慢注入聚集态$A\beta_{25\text{-}35}$溶液5 μL，正常组同法注射等量生理盐水。术后切口涂抹红霉素软膏预防感染，待大鼠恢复3 d后灌胃干预，每日予以

益生菌组（30.85 mg·kg^{-1}）、多奈哌齐组（0.88 mg·kg^{-1}）及洗心汤组（1.174 g·kg^{-1}）含药溶液灌胃，正常组和模型组予等体积生理盐水，干预周期为1个月。

2.2 Morris水迷宫试验　末次灌胃后，连续5 d进行定向航行训练，每日依次将大鼠从4个象限面壁放入水中，记录其60 s内找到安全平台的逃避潜伏期和运动轨迹；找到平台后停留10 s以巩固记忆，若60 s之内未找到，则标记为60 s并引导大鼠上平台并停留10 s。训练结束后第6天撤除平台，将大鼠从相对象限放入水中，记录每组大鼠第6天60 s内在原平台所在象限滞留时间、有效区域经过次数。

2.3 采用HE染色法观察AD模型大鼠结肠组织的病理形态改变　行为学测试完成后，采用0.5%戊巴比妥钠（按照50 mg·kg^{-1}剂量腹腔注射）对大鼠实施麻醉。随后迅速开腹，完整截取距肛门6 cm处的1 cm长结肠组织，用生理盐水冲洗干净内容物后，置于4%多聚甲醛中固定24 h。经梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋后，连续切成4 μm厚的切片，捞片后于60 ℃条件下烤片2 h。切片经脱蜡至水步骤后，行HE染色，以中性树胶封片，光镜下观察各组大鼠结肠黏膜、炎性浸润及腺体结构等病理形态变化。

2.4 免疫荧光法检测海马组织A$\beta_{1\text{-}42}$沉积及结肠组织MUC2的表达情况　海马及结肠石蜡切片，经二甲苯、梯度乙醇、蒸馏水脱蜡至水后，组织切片置于柠檬酸抗原修复缓冲液中抗原修复，加入牛血清白蛋白（BSA）封闭，滴加A$\beta_{1\text{-}42}$（1∶300）或MUC2（1∶1 500）一抗，4 ℃孵育过夜，磷酸盐缓冲液（PBS）洗涤，避光条件下滴加对应荧光二抗，三甲川花菁染料（Cy3）标记山羊抗小鼠IgG（1∶300）或Cy3标记山羊抗兔IgG（1∶300），室温避光孵育1 h，滴加4′，6-二脒基-2-苯基吲哚（DAPI）染液，PBS洗涤，加入自发荧光淬灭剂，封片，显微镜下采集图像，Image J测定红光平均荧光强度，定量A$\beta_{1\text{-}42}$及MUC2表达水平。

2.5 蛋白免疫印迹法（Western blot）检测结肠组织中FFAR2、TLR4、NF-κB p65、Occludin、ZO-1、MUC2的蛋白表达情况　取结肠组织加裂解液匀浆、离心后取上清，BCA定量并金属浴变性；经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE）分离、聚偏二氟乙烯（PVDF）转印，无蛋白封闭液室温封闭；TLR4、NF-κB p65、Occludin、ZO-1（1∶1 000），MUC2（1∶1 500）一抗，4 ℃孵育过夜，TBST洗膜后加入对应二抗β-actin（1∶3 000）或GAPDH（1∶5 000），37 ℃孵育1 h，再次洗涤；增强化学发光法（ECL）化学发光暗室曝光成像，使用Image J软件对蛋白质条带密度进行定量分析。

2.6 ELISA检测结肠组织IL-6、SAA、TNF-α及海马区A$\beta_{1\text{-}42}$的表达情况　取结肠组织或海马组织加预冷PBS匀浆，低温离心后取上清。将梯度稀释标准品与待测样本加入96孔板，温育使抗原与固相抗体结合；弃液后加入检测抗体继续温育，经多次洗板后加酶标记亲和素反应；再次洗板后加底物避光显色，最后加终止液。用酶标仪读取吸光度A，绘制标准曲线计算各因子浓度，根据标准曲线计算IL-6、SAA、TNF-α、A$\beta_{1\text{-}42}$浓度。

2.7 免疫组化检测结肠组织中TLR4、NF-κB p65的表达　石蜡切片经脱蜡至水处理后自然冷却，用PBS洗涤3次，每次5 min。随后将切片置于3%双氧水溶液中，室温避光条件下孵育，孵育结束后洗涤。滴加3% BSA进行封闭处理，封闭后加入TLR4（1∶300）或NF-κB p65（1∶300）一抗，于4 ℃环境中孵育过夜。次日，用PBS冲洗切片3次，每次5 min，接着滴加HRP标记山羊抗兔IgG二抗（1∶500），再次以PBS冲洗3次（5 min/次）。之后滴加DAB显色液进行显色，显色完成后经苏木素复染，再依次脱水、透明，最后进行封片操作。白光显微镜下判读结果，Image J软件分析图片，计算阳性表达的光密度值。

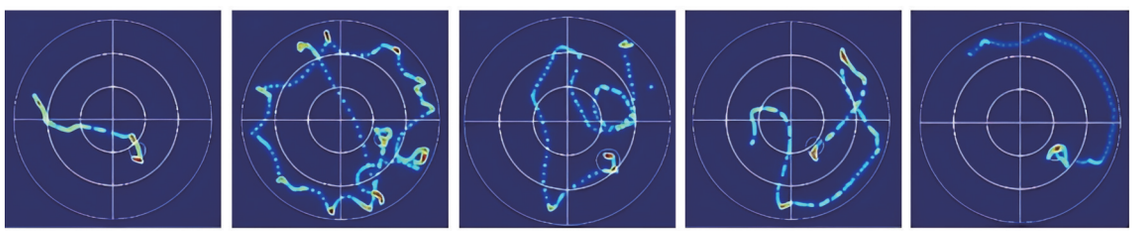
2.8 鲎试剂动态显色法检测大鼠结肠组织LPS含量　取结肠组织上清液，70 ℃加热10 min灭活蛋白，冷却后按鲎试剂盒说明加入鲎试剂动态显色体系，37 ℃恒温动态读板90 min，405 nm连续监测A，以配套标准曲线计算LPS浓度（EU·mL^{-1}），每板设阴性、阳性对照。

2.9 统计学分析　实验数据采用Graphpad Prism 10.2软件进行分析，结果以$\bar{x}\pm s$表示。数据经检验后，若满足方差齐性条件，多组间比较采用单因素方差分析（One-way ANOVA），组间两两比较则选用最小显著性差异法（LSD）；若存在方差不齐的情况，多组比较改为非参数Kruskal-Wallis检验，组间两两比较通过Bonferroni校正法完成。当P<0.05时，认为组间差异具有统计学意义。

3　结果

3.1 洗心汤对各组大鼠行为学的影响　与正常组比较，模型组大鼠第6天的逃避潜伏期显著延长（P<0.01），其在目标象限的停留时间则显著缩短（P<

0.01)。与模型组比较,益生菌组、多奈哌齐组和洗心汤组大鼠第 6 天的逃避潜伏期显著缩短(P<0.01),多奈哌齐组、洗心汤组大鼠在目标象限的停留时间明显延长(P<0.05,P<0.01)。见图 1、表 1。



A B C D E

注:A. 正常组;B. 模型组;C. 益生菌组;D. 多奈哌齐组;E. 洗心汤组(图 2-图 7 同)

图 1　洗心汤对大鼠在水迷宫中的逃避潜伏期的影响

Fig. 1　Effect of Xixintang on route trajectory of rats searching for safe platform in thewater maze

表 1　洗心汤对大鼠逃避潜伏期及目标象限停留时间的影响($\bar{x}\pm s$, n=3)

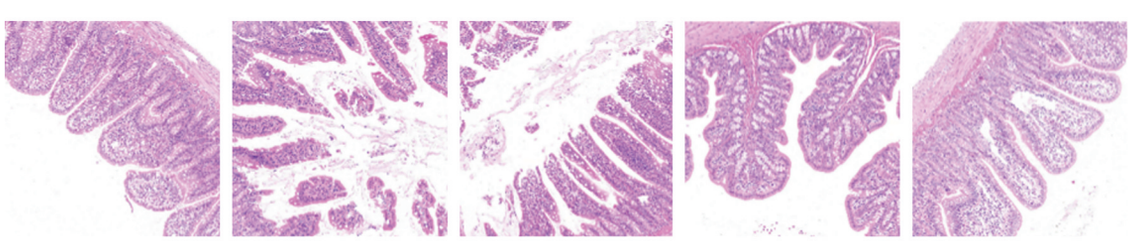
Table 1　Effect of Xixintang on escape latency and target quadrant search time of rats ($\bar{x}\pm s$, n=3)　s

组别	剂量/mg·kg^{-1}	逃避潜伏期	目标象限停留时间
正常组		6.23±1.92	24.35±1.76
模型组		54.97±7.22[1)]	6.45±4.76[1)]
益生菌组	30.85	42.81±5.64[3)]	11.10±4.40
多奈哌齐组	0.88	25.19±7.68[3)]	11.30±2.25[2)]
洗心汤组	1 174	10.18±2.65[3)]	14.66±3.31[3)]

注:与正常组比较[1)]P<0.01;与模型组比较[2)]P<0.05,[3)]P<0.01(表 3、表 4 和表 6 同)

3.2　洗心汤对 AD 模型大鼠结肠组织的病理形态改变　正常组大鼠结肠组织结构完整,腺体排列紧密,杯状细胞丰富。与正常组比较,模型组大鼠肠黏膜明显受损,腺体排列紊乱、萎缩,并伴有隐窝、杯状细胞减少。与模型组比较,各给药组肠黏膜受损与腺体萎缩情况均有所改善,其中洗心汤组腺体排列相对整齐,肠腺及杯状细胞数量增多。与洗心汤组比较,益生菌组和多奈哌齐组杯状细胞数目减少,腺体数目减少并伴有萎缩。见图 2。

3.3　洗心汤对各组大鼠海马中 A$\beta_{1\text{-}42}$沉积及结肠组织 MUC2 的表达情况　与正常组比较,模型组大鼠



A B C D E

图 2　洗心汤对大鼠结肠组织病理学改变的影响(HE,×100)

Fig. 2　Effect of Xixintang on pathological changes of colon tissues in rats (HE,×100)

海马区的 A$\beta_{1\text{-}42}$平均荧光强度显著升高(P<0.01),结肠组织 MUC2 平均荧光强度显著降低(P<0.01)。与模型组比较,洗心汤组、益生菌组及多奈哌齐组大鼠海马区的 A$\beta_{1\text{-}42}$平均荧光强度显著降低(P<0.01),结肠 MUC2 平均荧光强度显著升高(P<0.01)。见图 3、图 4、表 2。

3.4　洗心汤对各组大鼠结肠组织中 FFAR2、TLR4、NF-κB p65、Occludin、ZO-1、MUC2 蛋白表达的影响　与正常组比较,模型组大鼠结肠组织中 FFAR2、Occludin、ZO-1、MUC2 的蛋白表达水平显著下调(P<0.01),TLR4、NF-κB p65 的蛋白表达水平显著上调(P<0.01);与模型组比较,益生菌组、多奈哌齐组 Occludin、ZO-1 蛋白表达水平明显升高(P<0.05, P<0.01);洗心汤组 FFAR2、MUC2、Occludin、ZO-1 蛋白表达水平明显升高(P<0.05,P<0.01),NF-κB p65、TLR4 蛋白表达水平明显下降(P<0.05,P<0.01)。见图 5、表 3。

3.5　洗心汤对各组大鼠结肠组织 IL-6、SAA、TNF-α及海马区 A$\beta_{1\text{-}42}$含量的影响　与正常组比较,模型组大鼠结肠组织中的 IL-6、TNF-α、SAA 及海马区 A$\beta_{1\text{-}42}$含量显著上升(P<0.01);与模型组比较,益生菌组大鼠结肠组织中 IL-6、TNF-α、SAA 含量明显下降(P<0.05,P<0.01);多奈哌齐组和洗心汤组大鼠结肠组织中的 IL-6、TNF-α、SAA 及海马区 A$\beta_{1\text{-}42}$

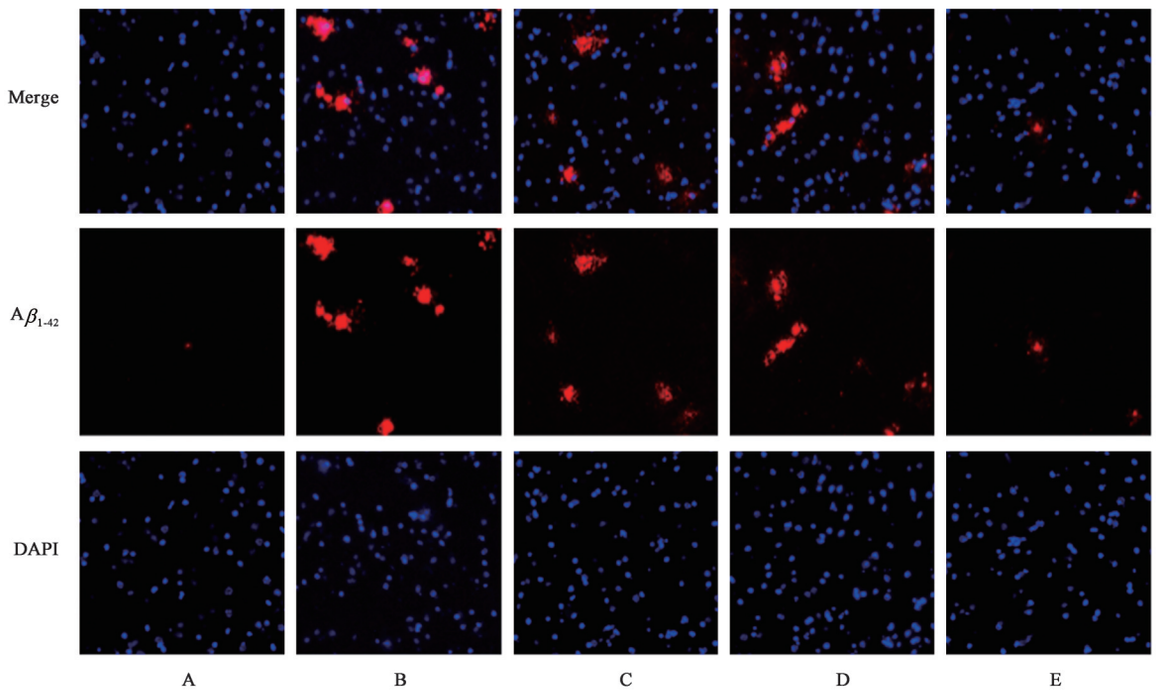


图 3　洗心汤对大鼠海马区 A$\beta_{1\text{-}42}$ 表达的影响（免疫荧光，×200）

Fig. 3　Effect of Xixintang on expression of A$\beta_{1\text{-}42}$ in hippocampal region of rats（IF，×200）

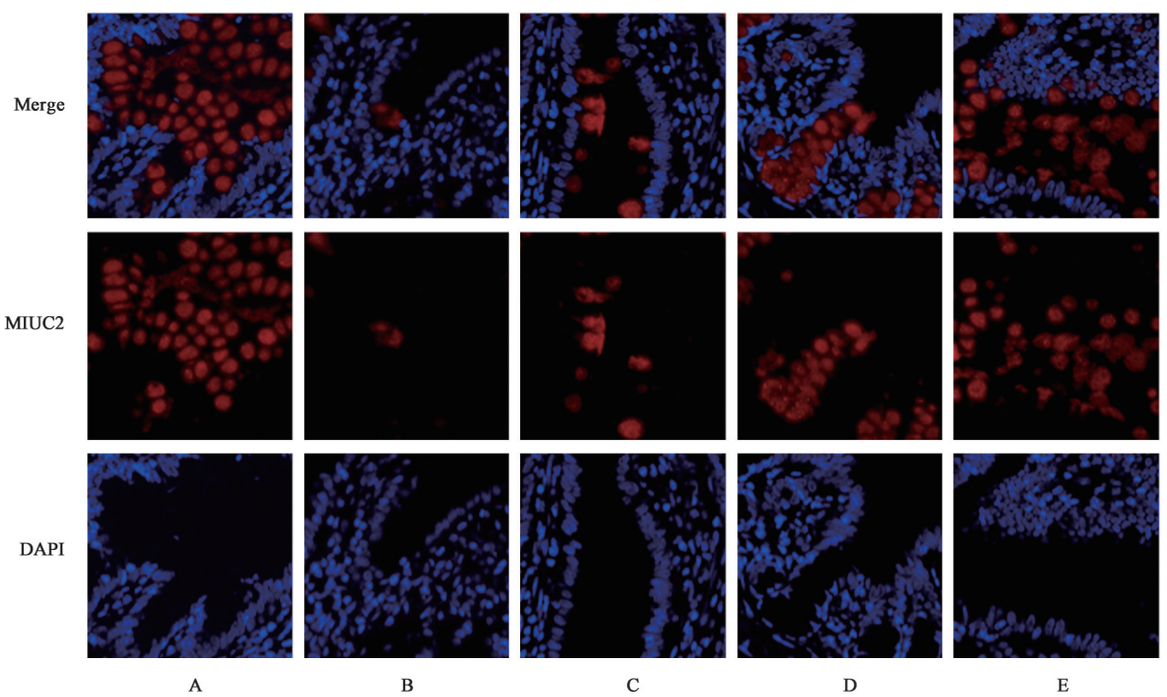


图 4　洗心汤对大鼠结肠内 MUC2 表达的影响（免疫荧光，×400）

Fig. 4　Effect of Xixintang on MUC2 in colon of rats（IF，×400）

含量均显著下降（P<0.01）。见表 4。

3.6　洗心汤对各组大鼠结肠组织中 NF-κB p65、TLR4 蛋白表达的影响　与正常组比较，模型组大鼠结肠组织中 NF-κB p65、TLR4 的蛋白表达水平均显著升高（P<0.01）；与模型组比较，益生菌组、多奈哌齐组、洗心汤组大鼠结肠组织中 NF-κB p65 的蛋白表达水平均显著降低（P<0.01）；多奈哌齐组、洗心汤组大鼠结肠组织中 TLR4 的蛋白表达水平显著降低（P<0.01）。见图 6、图 7、表 5。

3.7　洗心汤对各组大鼠结肠组织 LPS 含量的影响　与正常组比较，模型组大鼠结肠组织 LPS 含量显著升高（P<0.01）；与模型组比较，益生菌组、多奈哌齐

表2 洗心汤对大鼠海马区$A\beta_{1-42}$与结肠组织MUC2平均荧光强度的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Table 2 Effect of Xixintang on mean fluorescence intensity of $A\beta_{1-42}$ in hippocampal region and MUC2 in colon tissues of rats（$\bar{x}\pm s$，n=3）

组别	剂量/mg·kg^{-1}	平均荧光强度	
		$A\beta_{1-42}$	MUC2
正常组		7.31±1.90	45.38±4.39
模型组		70.57±4.33[1)]	11.93±1.07[1)]
益生菌组	30.85	55.44±8.21[2)]	21.88±2.76[2)]
多奈哌齐组	0.88	44.50±14.70[2)]	24.11±2.43[2)]
洗心汤组	1 174	23.21±9.39[2)]	27.03±0.92[2)]

注：与正常组比较[1)]P<0.01；与模型组比较[2)]P<0.01（表5同）

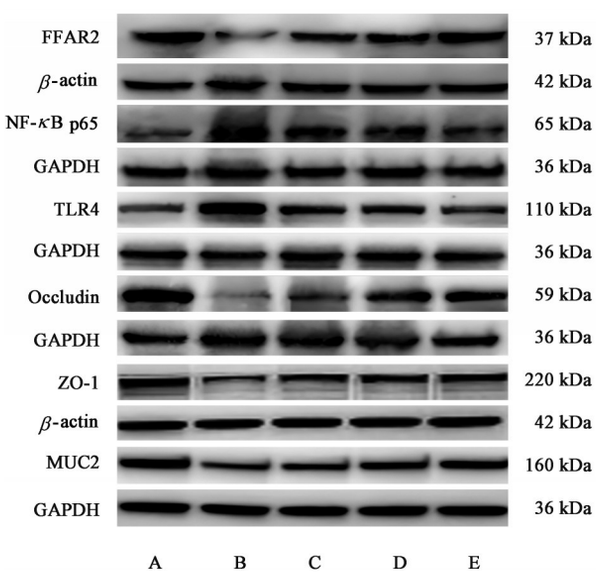


图5 各组大鼠结肠组织中FFAR2、TLR4、NF-κB p65、Occludin、ZO-1、MUC2的蛋白表达电泳

Fig. 5 Electrophoresis of FFAR2, TLR4, NF-κB p65, Occludin, ZO-1 and MUC2 protein expression in colon tissues of rats across various groups

组、洗心汤组大鼠结肠组织LPS含量明显降低（P<0.05，P<0.01）。见表6。

4 讨论

AD作为一种老年人群高发的神经退行性疾病，其临床核心特征为进行性认知功能衰退，病理机制主要涉及Aβ沉积形成的神经炎症斑块、Tau蛋白过度磷酸化形成的神经纤维原缠结，以及神经元丢失和胶质增生等方面[25-26]。近年来，脑肠轴理论的兴起为AD发病机制研究提供了新视角，肠道微生态失调引发的肠黏膜屏障损伤与中枢炎症反应的关联性逐渐受到关注[27-28]。洗心汤是源自中医古籍《辨证录·呆病门》的经典方剂，方中人参健脾益气以固根本，姜半夏、陈皮燥湿化痰以除标实，石菖蒲开窍醒神以通脑络，附子温阳化气以助痰消，诸药合用既补脾胃，又清痰浊，其“补益脾胃元气，化痰降浊开窍”的组方思路与AD“髓空痰蒙”的基本病机相符合[16]。本研究行为学实验结果显示，AD模型大鼠的空间学习记忆能力严重受损；而经洗心汤干预后，大鼠的水迷宫逃避潜伏期显著缩短，且改善效果优于多奈哌齐组和益生菌组。免疫荧光结果进一步证实，洗心汤能够显著降低AD模型大鼠海马区$A\beta_{1-42}$的沉积水平。上述结果表明，洗心汤可有效减轻AD模型大鼠脑内Aβ病理沉积，提升大鼠学习记忆能力，与课题组前期研究结果一致[29-30]。

大量研究表明，肠道微生物群通过肠-脑轴调节大脑功能和行为，在AD的发病机制中起关键作用[31-32]。肠道菌群失调可能导致肠道屏障的通透性增加，进而加剧肠道的炎症[33-34]，其特征是革兰氏阴性菌的丰度增加[35-36]。作为革兰氏阴性菌细胞壁的组成成分，LPS是介导炎症反应的关键[37]。LPS刺激后，促炎因子被释放，从而导致肠道炎症环境的形成，最终造成肠黏膜屏障损伤[38-39]。肠黏膜屏障是抵御肠道有害物质入血的物理防线，其完整性依赖于Occludin、ZO-1与MUC2的协同作用[40-41]。Occludin与ZO-1通过形成细胞间紧密连接维持肠黏膜屏障的完整性，MUC2是杯状细胞分泌的黏液

表3 洗心汤对大鼠海马区FFAR2、TLR4、NF-κB p65、Occludin、ZO-1、MUC2蛋白相对表达量的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Table 3 Effect of Xixintang on FFAR2, TLR4, NF-κB p65, Occludin, ZO-1, MUC2 protein expression in colon tissues of rats across various groups（$\bar{x}\pm s$，n=3）

组别	剂量/mg·kg^{-1}	FFAR2 /β-actin	TLR4 /GAPDH	NF-κB p65 /GAPDH	Occludin /GAPDH	ZO-1 /β-actin	MUC2 /GAPDH
模型组		0.48±0.15[1)]	1.62±0.10[1)]	1.93±0.40[1)]	0.41±0.06[1)]	0.41±0.06[1)]	0.59±0.09[1)]
益生菌组	30.85	0.59±0.13	1.55±0.17	1.81±0.26	0.58±0.06[2)]	0.58±0.06[2)]	0.77±0.16
多奈哌齐组	0.88	0.69±0.15	1.51±0.16	1.70±0.28	0.68±0.08[3)]	0.68±0.08[3)]	0.77±0.05
洗心汤组	1 174	0.92±0.18[2)]	0.12±0.18[3)]	1.23±0.17[2)]	0.88±0.17[3)]	0.88±0.12[3)]	0.91±0.12[2)]

注：设正常组相关蛋白表达均为1

表 4　洗心汤对大鼠结肠组织 TNF-α、IL-6、SAA 及海马区 $A\beta_{1\text{-}42}$ 含量的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Table 4　Effect of Xixintang on TNF-α, IL-6 and SAA levels in colon tissues and $A\beta_{1\text{-}42}$ content in hippocampal region of rats（$\bar{x}\pm s$，n=3）

ng·L^{-1}

组别	剂量/mg·kg^{-1}	结肠组织			海马区
		TNF-α	IL-6	SAA	$A\beta_{1\text{-}42}$
正常组		209.32±25.95	31.94±4.96	20.22±1.61	587.82±54.75
模型组		395.55±19.49[1)]	56.44±4.31[1)]	32.11±1.96[1)]	777.45±52.46[1)]
益生菌组	30.85	368.86±21.06[2)]	51.20±5.38[2)]	29.41±1.91[3)]	733.20±41.29
多奈哌齐组	0.88	275.88±27.95[3)]	44.14±4.16[3)]	25.13±2.17[3)]	691.01±54.50[3)]
洗心汤组	1 174	255.15±19.98[3)]	37.42±4.57[3)]	22.79±2.69[3)]	637.75±47.19[3)]

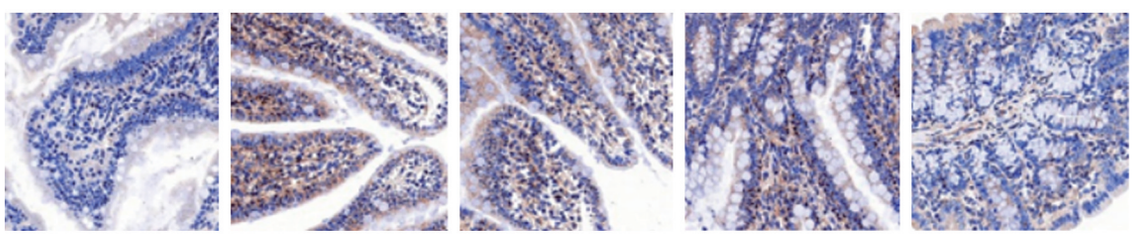


图 6　洗心汤对大鼠结肠黏膜 NF-κB p65 蛋白表达的影响（免疫组化，×200）

Fig. 6　Effect of Xixintang on NF-κB p65 proteins expression in colonic mucosa of rats（IHC，×200）

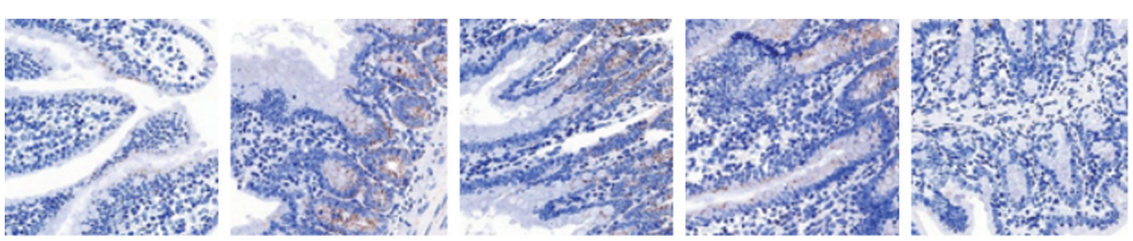


图 7　洗心汤对大鼠结肠黏膜 TLR4 蛋白表达的影响（免疫组化，×200）

Fig. 7　Effect of Xixintang on TLR4 proteins expression in colonic mucosa of rats（IHC，×200）

表 5　洗心汤对大鼠结肠组织中 NF-κB p65 与 TLR4 蛋白相对表达量的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Table 5　Effect of Xixintang on relative expression levels of NF-κB p65 and TLR4 proteins in colon tissues of rats（$\bar{x}\pm s$，n=3）

组别	剂量/mg·kg^{-1}	NF-κB p65	TLR4
正常组		6.58±1.36	1.06±0.44
模型组		21.02±4.16[1)]	2.68±0.45[1)]
益生菌组	30.85	12.01±1.77[2)]	1.98±0.76
多奈哌齐组	0.88	11.13±1.36[2)]	1.35±0.33[2)]
洗心汤组	1 174	9.13±2.13[2)]	1.17±0.41[2)]

表 6　洗心汤对大鼠结肠组织 LPS 含量的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Table 6　Effect of Xixintang on LPS contents in colon tissues of rats（$\bar{x}\pm s$，n=3）

组别	剂量/mg·kg^{-1}	LPS/EU·mL^{-1}
正常组		0.18±0.05
模型组		0.48±0.08[1)]
益生菌组	30.85	0.36±0.07[2)]
多奈哌齐组	0.88	0.35±0.08[2)]
洗心汤组	1 174	0.23±0.05[3)]

核心成分，其分泌的黏液层不仅能阻隔肠道菌群与上皮细胞的直接接触，还可中和有害物质从而加固屏障防线，三者表达下调均会导致肠黏膜屏障功能受损，肠道渗透性增高。此外，肠道菌群代谢产物可通过激活 FFAR2 调控肠黏膜屏障功能，而 FFAR2 表达异常会导致肠道通透性增加[42]。本实验 HE 染色结果显示，洗心汤组结肠黏膜较模型组结构明显修复，腺体排列整齐，杯状细胞数量增多，提示洗心汤可改善肠黏膜组织病理形态。经洗心汤干预后，大鼠血清 LPS 水平下降，结肠组织中 FFAR2、Occludin、ZO-1 蛋白相对表达增加，免疫荧光显示 MUC2 阳性表达上调，表明洗心汤可能对肠黏膜屏障结构与功能完整性具有修复作用。

TLR4/NF-κB信号通路是调控天然免疫与炎症反应的核心通路，在AD病理进程中发挥重要作用[43]。TLR4/NF-κB信号通路的异常激活是肠-脑轴调控失衡的关键分子事件。TLR4作为一种模式识别受体，不仅能识别外源LPS，还能结合内源性Aβ片段激活下游信号[44-45]。此外，TLR4还可通过NF-κB信号通路介导炎症因子的产生，NF-κB被激活后可直接调控IL-6、TNF-α及SAA等多种炎症因子的基因转录并对炎症刺激作出反应[46]。已有研究证实，在AD模型小鼠及患者体内，TLR4及其下游促炎因子表达升高，通过抑制该通路能有效改善认知功能障碍[47-48]。本研究的Western blot与免疫组化结果显示，模型组结肠组织TLR4、NF-κB p65蛋白表达水平显著上调，而洗心汤组二者表达均显著降低，并伴随结肠组织中IL-6、TNF-α及SAA等炎症因子含量的显著降低，表明洗心汤可能通过抑制TLR4/NF-κB信号通路的异常激活，减少下游炎症因子的释放，从而减轻肠道局部炎症。

综上所述，洗心汤可改善AD大鼠学习记忆能力，减少脑内Aβ沉积，其作用机制可能与调控TLR4/NF-κB信号通路减轻肠道炎症损伤，修复肠黏膜屏障功能，从而抑制肠道内源性毒素入血相关。本研究只初步探讨了洗心汤对脑肠轴中肠黏膜屏障的保护作用，尚未深入探索脑肠轴中关键的信号传导机制，未来还需进一步深入研究。

［利益冲突］ 本文不存在任何利益冲突。

［参考文献］

［1］ TIWARI S, ATLURI V, KAUSHIK A, et al. Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics［Z］. 2019, 14: 5541-5554.

［2］ LUO Y, YANG H, YAN X, et al. Transcranial direct current stimulation alleviates neurovascular unit dysfunction in mice with preclinical Alzheimer's disease［J］. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 857415.

［3］ ALSEGIANI A S, SHAH Z A. The influence of gut microbiota alteration on age-related neuroinflammation and cognitive decline［J］. Neural Regen Res, 2022, 17(11): 2407-2412.

［4］ 李艳，项丽玲，郭晖，等. 基于“心与小肠相表里”的肠道菌群对中枢神经系统的影响及中药干预［J］. 中草药, 2019, 50(6): 1493-1498.
LI Y, XIANG L L, GUO H, et al. Influence of gut microbiome on central nervous system based on "exterior-interior relationship between heart and small intestine" theory of traditionalChinese medicine and intervention of Chinese materia medica［J］. Chin Herb Med, 2019, 50(6): 1493-1498.

［5］ LI F, TAI L, SUN X, et al. Molecular recognition and activation mechanism of short-chain fatty acid receptors FFAR2/3［J］. Cell Res, 2024, 34(4): 323-326.

［6］ SALAGA M, BARTOSZEK A, BINIENDA A, et al. Activation of free fatty acid receptor 4 affects intestinal inflammation and improves colon permeability in mice［J］. Nutrients, 2021, 13(8): 2716.

［7］ RAHMAN A, HOSSEN M A, CHOWDHURY M F I, et al. Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review［J］. Psychogeriatrics, 2023, 23(3): 512-522.

［8］ OZBEN T, OZBEN S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease［J］. Clin Biochem, 2019, 72: 87-89.

［9］ ZHANG W, WANG R, YUAN J, et al. The TLR4/NF-κB/MAGI-2 signaling pathway mediates postoperative delirium［J］. Aging (Albany NY), 2022, 14(6): 2590.

［10］ 刘晏禧，张丽君，李秋乐，等. 黄芪多糖抑制TLR4/NF-κB通路促进OGD/R诱导的BV2小胶质细胞向M2型极化［J］. 中国实验方剂学杂志, 2025, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20251843.
LIU Y X, ZHANG L J, QIU L L, et al. Astragalus polysaccharides promote M2 polarization of OGD/R-induced BV2 microglia byinhibiting TLR4/NF-κB pathway［J］. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20251843.

［11］ CANI P D, OSTO M, GEURTS L, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity［J］. Gut microbes, 2012, 3(4): 279-288.

［12］ 闫隆，李虹，王猛，等. 针刺调节肠道微生物群改善APP/PS1小鼠学习记忆能力的机制［J］. 中华中医药杂志, 2024, 39(12): 6454-6459.
YAN L, LI H, WANG M, et al. Mechanism of acupuncture intervention on gut microbiota to enhancelearning memory ability in APP/PS1 mice［J］. Chin J Tradit Chin Med Pharmacol, 2024, 39(12): 6454-6459.

［13］ CATTANEO A, CATTANE N, GALLUZZI S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly［J］. Neurobiol Aging, 2017, 49: 60-68.

［14］ WANG H, CHEN F, DU Y, et al. Targeted inhibition of RAGE reduces amyloid-beta influx across the blood-brain barrier and improves cognitive deficits in db/db mice［J］. Neuropharmacology, 2018, 131: 143-153.

［15］ ZHOU R, CHEN L, YANG H, et al. Effect of high cholesterol regulation of LRP1 and RAGE on Aβ transport across the blood-brain barrier in Alzheimer's disease［J］. Curr Alzheimer Res, 2021, 18(5): 428-442.

［16］ 第五永长. 老年性痴呆“髓空痰浊”病机及治法再识［J］. 中医杂志, 2016, 57(12): 1075-1077.

DIWU Y C. Re-understanding of the pathogenesis and treatment of senile dementia based on "marrow emptiness and phlegm turbidity"[J]. J Tradit Chin Med, 2016, 57(12): 1075-1077.

[17] 王登坤,第五永长,苟于瑞,等. 洗心汤对D-半乳糖联合Aβ_{25-35}致AD模型大鼠脑肠区NGF相关蛋白及肠道菌群的影响[J]. 时珍国医国药,2023,34(11):2624-2628.
WANG D K, DIWU Y C, GOU Y R, et al. Effects of Xixintang on NGF-related proteins in brain-gut axis and intestinal flora in AD model rats induced by *D*-galactose combined with Aβ_{25-35}[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023,34(11):2624-2628.

[18] 张虎,第五永长,赵恩龙,等. 洗心汤对快速老化模型小鼠Th17/Treg细胞免疫平衡及相关转录因子表达的影响[J]. 中国中药杂志,2024,49(5):1353-1360.
ZHANG H, DIWU Y C, ZHAO E L, et al. Xixin Decoction regulates Th17/Treg balance and transcription factor expression in senescence-accelerated mouse-prone[J]. China J Chin Mat Med,2024,49(5):1353-1360.

[19] 王登坤,第五永长,苟于瑞,等. 洗心汤对阿尔茨海默病模型大鼠海马BDNF、TrkB蛋白表达及肠道菌群多样性的影响[J]. 中医杂志,2021,62(15):1362-1369.
WANG D K, DIWU Y C, GOU Y R, et al. Effects of Xixintang on the expression of BDNF and TrkB protein in hippocampus and thediversity of intestinal flora of Alzheimer's disease model rats[J]. J Tradit Chin Med, 2021, 62(15):1362-1369.

[20] LIU X, ZUO H, WANG D, et al. Improvement of spatial memory disorder and hippocampal damage by exposure to electromagnetic fields in an Alzheimer's disease rat model[J]. PLoS One,2015,10(5):e126963.

[21] 贾亚泉,宋军营,曾华辉,等. 阿尔茨海默病动物模型研究进展[J]. 中国实验动物学报,2021,29(3):381-386.
JIA Y Q, SONG J Y, ZENG H H, et al. Research progress on animal models of Alzheimer's disease[J]. Acta Lab Anim Sin, 2021,29(3):381-386.

[22] 孙梦盛,韦益飞,何堃,等. 宽筋藤有效部位对*D*-半乳糖联合Aβ_{25-35}所致AD大鼠海马蛋白组学的影响[J]. 中国药学杂志, 2020,55(1):19-25.
SUN M S, WEI Y F, HE K, et al. Effects of effective part of Tinospora sinensis on hippocampus proteomics of AD rats induced by beta-hippocampus proteomics of AD rats induced by beta[J]. Chin Pharm J,2020,55(1):19-25.

[23] 黄丽萍,杨喜洋,燕波,等. 二精丸对去卵巢+*D*-半乳糖联合Aβ_{1-40}所致肾阴虚AD大鼠海马蛋白质组学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(9):15-22.
HUANG L P, YANG X Y, YAN B, et al. Effect of Erjingwan on hippo campal proteomics in AD rats with kidney Yin deficiency induced by ovariectomy + D-galactose combined with Aβ_{1-40}[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(9): 15-22.

[24] 郝小燕, 周蕾,叶兰, 等. 组分中药对*D*-半乳糖联合Aβ_{1-40}致痴呆模型大鼠脑组织抗氧化能力的影响[J]. 时珍国医国药,2012,23(10):2516-2517.
HAO X Y, ZHOU L, YE L, et al. Effects of component traditional Chinese medicine on antioxidant capacity of brain tissue in dementia model rats induced by *D*-galactose combined with Aβ_{1-40}[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2012,23(10):2516-2517.

[25] NOEL R L, BATTS A J, JI R, et al. Natural aging and Alzheimer's disease pathology increase susceptibility to focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening[J]. Sci Rep,2023,13(1):6757.

[26] 梁淼,陈丽华. 熟地黄在常见中枢神经系统疾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2026,32(6):286-296.
LIANG M, CHEN L H. Rehmanniae Radix Preparata in common central nervous system diseases: A review[J]. Chin J Exp Tradit Med Form,2026,32(6):286-296. .

[27] HAO X, DING N, ZHANG Y, et al. Benign regulation of the gut microbiota: The possible mechanism through which the beneficial effects of manual acupuncture on cognitive ability and intestinal mucosal barrier function occur in APP/PS1 mice [J]. Front Neurosci, 2022, 16: 960026.

[28] FAULIN T D E S, ESTADELLA D. Alzheimer's disease and its relationship with the microbiota-gut-brain axis [J]. Arquivos de Gastroenterologia, 2023, 60: 144-154.

[29] 段力琦, 第五永长, 韩欣悦, 等. 洗心汤对快速老化模型小鼠肠道菌群多样性及脑肠组织Aβ_{1-42}、LPS、SAA、ACH水平的影响[J]. 中医杂志, 2023,64(24):2561-2569.
DUAN L Q, DIWU Y C, HAN X Y, et al. Effects of Xixin Decoction on intestinal flora diversity and levels of Aβ_{1-42}, LPS, SAA, and ACH in brain and intestinal tissues of senescence-accelerated mouse prone 8[J]. J Tradit Chin Med, 2023,64(24):2561-2569.

[30] YANG C, ZHAO E, ZHANG H, et al. Xixintang's novel mechanism for alleviating Alzheimer's disease cognitive dysfunction by modulating amyloid-β transport across the blood-brain barrier to reduce neuroinflammation [J]. Front Pharmacol, 2025, 15: 1508726.

[31] KESHAVARZIAN A, GREEN S J, ENGEN P A, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(10): 1351-1360.

[32] LAI F, JIANG R, XIE W, et al. Intestinal pathology and gut microbiota alterations in a methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease[J]. Neurochem Res, 2018, 43(10): 1986-1999.

[33] A KOHLER C, MAES M, SLYEPCHENKO A, et al. The gut-brain axis, including the microbiome, leaky gut and bacterial translocation: Mechanisms and pathophysiological role in Alzheimer's disease [J]. Curr Pharmaceut Design, 2016, 22 (40): 6152-6166.

[34] AJAMIAN M, STEER D, ROSELLA G, et al. Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems[J]. PLoS One, 2019, 14(1): e210728.

[35] KUMAR M, BABAEI P, JI B, et al. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective[J]. Nutr Healthy Aging, 2016, 4(1): 3-16.

[36] BOREN E, GERSHWIN M E. Inflamm-aging: Autoimmunity, and the immune-risk phenotype [J]. Autoimmun Rev, 2004, 3(5): 401-406.

[37] ZHANG R, MILLER R G, GASCON R, et al. Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS)[J]. J Neuroimmunol, 2009, 206(1-2): 121-124.

[38] SOMMER F, ANDERSON J M, BHARTI R, et al. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease[J]. Nat Reviews Microbiol, 2017, 15(10): 630-638.

[39] BHATTARAI Y. Microbiota-gut-brain axis: Interaction of gut microbes and their metabolites with host epithelial barriers [J]. Neurogastroenterol Motil, 2018, 30(6): e13366.

[40] SEDDIK H A, BENDALI F, GANCEL F E D E, et al. *Lactobacillus plantarum* and its probiotic and food potentialities[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2017, 9(2): 111-122.

[41] ZHENG F, SUN Y, ZHAO M, et al. Research progress on the regulatory effects and mechanisms of natural active products on intestinal barrier function[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1673568.

[42] SHI H, GE X, MA X, et al. A fiber-deprived diet causes cognitive impairment and hippocampal microglia-mediated synaptic loss through the gut microbiota and metabolites[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 223.

[43] DOENS D, FERN A NDEZ P L. Microglia receptors and their implications in the response to amyloid β for Alzheimer's disease pathogenesis [J]. J Neuroinflammation, 2014, 11(1): 48.

[44] 李滔文, 陈小霞, 赵利华, 等. 中医药治疗轻度认知障碍相关信号通路的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2025, 59(12): 89-95.
LI T W, CHEN X X, ZHAO L H, et al. Research progress on relevant signaling pathways in traditional Chinese medicine treatment of mild cognitive impairment[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2025, 59(12): 89-95. . .

[45] PHONGPREECHA T, FERNANDEZ R, MRDJEN D, et al. Single-cell peripheral immunoprofiling of Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. Sci Adv, 2020, 6(48): d5575.

[46] GUO H, GUO H, XIE Y, et al. Mo3Se4 nanoparticle with ROS scavenging and multi-enzyme activity for the treatment of DSS-induced colitis in mice[J]. Redox Biol, 2022, 56: 102441.

[47] DING J, HUANG J, YIN D, et al. Trilobatin alleviates cognitive deficits and pathologies in an Alzheimer's disease mouse model[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021(1): 3298400.

[48] SHAO Y, GONG Q, QI X, et al. Paeoniflorin ameliorates macrophage infiltration and activation by inhibiting the TLR4 signaling pathway in diabetic nephropathy [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 566.

[责任编辑　顾雪竹]