

安寐丹调控 SIRT3/Nrf2 信号通路介导线粒体氧化改善老年睡眠剥夺模型小鼠认知功能的机制

王力春^{1,2}, 马金旭^{1,2}, 王子傲^{1,2}, 王平^{2,3}, 谢光璟^{2,3*}

(1. 湖北中医药大学基础医学院, 武汉 430065;

2. 湖北中医药大学老年脑健康中医药防护技术与新产品研发教育部工程研究中心, 武汉 430065;

3. 湖北时珍实验室, 武汉 430065)

[摘要] 目的:探讨安寐丹调控沉默信息调节因子3(SIRT3)/核因子E₂相关因子2(Nrf2)信号介导线粒体氧化改善老年睡眠剥夺小鼠认知功能的机制研究。方法:60只老年C57小鼠随机分为空白组,模型组,褪黑素组(1.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹),安寐丹高、中、低剂量组(26.26、13.13、6.565 g·kg⁻¹·d⁻¹),每组10只。通过自制睡眠剥夺箱进行连续性睡眠剥夺4周。Morris水迷宫检测小鼠的认知功能水平;苏木素-伊红(HE)染色观察锥体神经元形态学改变;生化检测小鼠海马、血清中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)、总抗氧化能力(T-AOC)水平;透射电镜观察海马区线粒体的病理变化;免疫组化法检测小鼠海马中Nrf2、SIRT3、过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子-1α(PGC-1α)、线粒体转录因子A(TFAM)、脑源性神经营养因子(BDNF)蛋白表达情况;蛋白免疫印迹法(Western blot)检测小鼠海马中Nrf2、SIRT3、红素加氧酶-1(HO-1)、醌氧化还原酶1(NQO1)蛋白表达情况;免疫荧光双标检测小鼠海马组织SIRT3/Nrf2蛋白表达水平。结果:与空白组比较,模型组小鼠定位航行潜伏期明显延长,游泳总路程明显增加,穿越平台次数明显减少,目标象限活动时间明显缩短($P<0.05$, $P<0.01$);海马神经元形态、排列松散紊乱,受损线粒体显著增多,线粒体肿胀,嵴结构减少,呈空泡化;模型组小鼠海马和血清中SOD、GSH-Px、CAT、T-AOC含量显著下调($P<0.01$),MDA含量显著上调($P<0.01$),Western blot、免疫组化及免疫荧光结果表明,海马SIRT3、Nrf2、PGC-1α、TFAM、BDNF、HO-1、NQO1蛋白表达显著下调($P<0.01$)。与模型组比较,褪黑素组和安寐丹各剂量组小鼠定位航行潜伏期缩短,游泳总路程缩短,穿越站台次数增加,目标象限活动时间明显延长($P<0.05$, $P<0.01$),海马神经元损伤减轻,线粒体受损均得到不同程度改善,海马和血清中MDA含量具有明显下降趋势($P<0.05$, $P<0.01$),SOD、GSH-Px、CAT、T-AOC含量具有明显上升趋势($P<0.05$, $P<0.01$);海马SIRT3、Nrf2、PGC-1α、TFAM、BDNF、HO-1、NQO1蛋白表达明显上调($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:安寐丹可能通过调控SIRT3/Nrf2信号通路减轻线粒体氧化损伤,改善老年睡眠剥夺模型小鼠学习记忆能力。

[关键词] 安寐丹; 老年睡眠剥夺; 认知功能; 线粒体氧化损伤; 沉默信息调节因子3(SIRT3)/核因子E₂相关因子2(Nrf2)信号通路

[中图分类号] R289;R259;R285 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)17-0077-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260804

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260520.0926.001>

[网络出版日期] 2026-05-20 10:05:58



Anmei Dan Regulates SIRT3/Nrf2 Signaling Pathway-mediated Mitochondrial Oxidative Stress to Improve Cognitive Function in Aged Sleep-deprived Mouse Model

WANG Lichun^{1,2}, MA Jinxu^{1,2}, WANG Zi'ao^{1,2}, WANG Ping^{2,3}, XIE Guangjing^{2,3*}

(1. School of Basic Medical Sciences, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;

2. Engineering Research Centre of Chinese Medicine Protection Technology and New Product Development for Elderly Brain Health of Ministry of Education, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065,

[收稿日期] 2026-03-10

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82305354);湖北省自然科学基金创新发展联合基金项目(2026AFC0897)

[第一作者] 王力春,在读硕士,从事中医延缓衰老理论及应用研究,E-mail:1121953171@qq.com

[通信作者] * 谢光璟,博士,副教授,硕士生导师,从事中医药防治老年病研究,E-mail:397525306@qq.com

China; 3. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430065, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the mechanism by which Anmei Dan (AMD) regulates recombinant sirtuin 3/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (SIRT3/Nrf2) signaling to ameliorate mitochondrial oxidative stress and improve the cognitive function in aged sleep-deprived mice. **Methods:** Sixty aged C57 mice were randomly assigned to a control group, a model group, a melatonin ($1.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) group, and high-, medium-, and low-dose ($26.26, 13.13, 6.565 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, respectively) AMD groups, with ten mice per group. Continuous sleep deprivation was administered for 4 weeks via a custom-built sleep deprivation chamber. The cognitive function of mice was assessed via the Morris water maze test. Hematoxylin-eosin (HE) staining was performed to observe morphological alterations in pyramidal neurons. Biochemical assays were carried out to measure the hippocampal and serum levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT), and total antioxidant capacity (T-AOC). Transmission electron microscopy was adopted to examine mitochondrial pathological alterations in the hippocampus. Immunohistochemical assay was conducted to examine the expression of nuclear factor E₂-related factor 2 (Nrf2), sirtuin 3 (SIRT3), peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α (PGC-1 α), mitochondrial transcription factor A (TFAM), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the mouse hippocampus. The protein levels of Nrf2, SIRT3, heme oxygenase-1 (HO-1), and NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) in mouse hippocampal tissue were determined by Western blot. Immunofluorescence double labeling was employed to determine the protein levels of SIRT3/Nrf2 in mouse hippocampal tissue. **Results:** Compared with the control group, the model group exhibited prolonged latency to navigate, increased total swimming distance, reduced number of platform crossings, and shortened time spent in the target quadrant ($P < 0.05, P < 0.01$), disorganized morphology and arrangement of hippocampal neurons, with increased damaged mitochondria, mitochondrial swelling, reduced cristae, and vacuolization, declined levels of SOD, GSH-Px, CAT, and T-AOC and elevated levels of MDA in the hippocampus and serum ($P < 0.01$), and downregulated protein levels of SIRT3, Nrf2, PGC-1 α , TFAM, BDNF, HO-1, and NQO1 ($P < 0.01$). Compared with the model group, the melatonin group and AMD groups exhibited shortened spatial navigation latency, reduced total swimming distance, increased number of platform crossings, and prolonged activity time in the target quadrant ($P < 0.05, P < 0.01$), reduced neuronal damage and mitochondrial damage in the hippocampal tissue, declined level of MDA and elevated levels of SOD, GSH-Px, CAT, and T-AOC in the hippocampus and serum ($P < 0.05, P < 0.01$), and upregulated protein levels of SIRT3, Nrf2, PGC-1 α , TFAM, BDNF, HO-1, and NQO1 in the hippocampus ($P < 0.05, P < 0.01$). **Conclusion:** AMD may improve the learning and memory in aged sleep-deprived mice by mediating mitochondrial oxidative damage through the SIRT3/Nrf2 signaling pathway.

[Keywords] Anmei Dan; aged sleep deprivation; cognitive function; mitochondrial oxidative stress; recombinant sirtuin 3/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (SIRT3/Nrf2) signaling pathway

睡眠剥夺(SD)可加速阿尔茨海默病的病理进展,这提示了改善睡眠质量可能成为早期干预认知障碍的潜在策略^[1]。随着人口老龄化进程加速,老年人睡眠障碍与阿尔茨海默病的发病率不断攀升^[2-3]。研究发现,在平均年龄72岁的睡眠障碍患者中,痴呆的患病率高达21%^[4]。目前,SD已成为一种常见的临床状态,主要以无法获得足够睡眠的状态为特点,并伴有情绪波动、难以专注、健忘等症状^[5]。研究表明,长期SD会导致过度嗜睡和精神运动功能下降,以及影响情绪状态、免疫系统及认知记忆能力下降^[6]。因此,提升老年人睡眠质量和认知记忆能力成为亟待解决的重要问题。

在SD诱导的认知障碍中,氧化应激水平升高和线粒体功能障碍是其关键病理基础^[7]。线粒体作为内源性氧化物的主要来源,长期SD可降低线粒体嵴密度,扩张外线粒体膜,产生空泡化,促使膜电位降低,影响线粒体呼吸链的功能,内源性氧化物产生增加,导致氧化应激、蛋白质结构受损、炎症反

应等,最终影响认知能力^[8-9]。核因子E₂相关因子2(Nrf2)是一种主要的内源性抗氧化转录因子,在保护细胞免受氧化损伤中发挥关键作用,对维持线粒体功能至关重要^[10]。沉默信息调节因子3(SIRT3)是线粒体中重要的组蛋白去乙酰化酶,高度参与线粒体动力学、活性氧生成和氧化还原稳态^[11]。研究表明,Nrf2可激活SIRT3的转录和翻译,SIRT3可降低Nrf2的乙酰化水平,促进其核转位和活性,放大抗氧化效应,减少氧化应激和改善线粒体氧化损伤^[12]。目前,中医药在SD治疗中的研究备受瞩目,但其对线粒体氧化损伤影响及机制尚不明确,因此,靶向线粒体氧化损伤的信号通路可能是干预SD相关认知障碍的重要路径。

安寐丹出自清代古籍《石室秘录》,由生酸枣仁、熟酸枣仁,人参、麦冬、五味子、丹参、当归、茯神、石菖蒲、甘草组成,具有培元固本、安神益智的功效,常用于治疗失眠、健忘等。团队研究发现安寐丹可改善SD模型动物的昼夜节律紊乱症状,减

少海马炎症和增加神经营养因子水平来发挥保护神经作用^[13]。上述研究尚未系统探讨安寐丹在老年背景下对SD致线粒体氧化损伤的干预作用,尤其是其对SIRT3/Nrf2信号通路中的调控尚不明确。故本研究基于SIRT3/Nrf2信号通路调控线粒体氧化损伤探究安寐丹对老年SD模型小鼠认知能力的影响及作用机制,为临床研究提供基础数据。

1 材料

1.1 动物 60只SPF级雄性C57小鼠(18月龄),体质量35~40 g,购于江苏华创信诺医药科技有限公司,合格证号SCXK(苏)2020-0009。小鼠进行集中饲养,保持实验动物房温度23~25℃,相对湿度50%~60%、所有实验动物均颗粒饲料、纯水饲养。适应性喂养1周后,采取数字表法进行随机分组。

1.2 伦理 本实验获得湖北中医药大学实验动物伦理委员会批准(HUCMS33540852)。

1.3 药物及试剂 参考课题组前期研究确定安寐丹药物组成及剂量^[14]:熟酸枣仁19 g(河北康美制药股份有限公司,批号230501),生酸枣仁19 g(重庆医药集团杭州医药有限公司,批号240201),当归11 g(亳州广源堂中药饮片有限公司,批号231001),五味子4 g(安徽毫泰中药科技有限公司,批号23102603),人参片11 g、麦冬11 g、茯神11 g、丹参7 g、甘草4 g、石菖蒲4 g(江阴天江药业有限公司,批号分别为B23071401-01、B23120601-01、B23050801-01、B23062502-01、B23010201-01、B23041801-01),所有药材经湖北中医药大学药学院游秋云教授鉴定符合药用标准。所有药物装入煎药机,武火煎开调至文火煎煮30 min后过滤。煎煮2次,合并2次药液最终浓缩成含生药26.26 g·mL⁻¹的药液,4℃分装保存备用;褪黑素(上海麦克林生化科技股份有限公司,批号C14896562);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)、总抗氧化能力(T-AOC)试剂盒(武汉赛维尔生物科技有限公司,货号分别为G1005-100ML、G4306-48T、G4300-48T、G4310-48T、G4307-48T、G4312-96T);SIRT3、Nrf2抗体(武汉爱博泰克生物科技有限公司,货号分别为A22409、A1244);红素加氧酶-1(HO-1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)、线粒体转录因子A(TFAM)、脑源性神经营养因子(BDNF)抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,货号分别为10701-1-AP、66369-1-Ig、22586-1-

AP、28205-1-AP);醌氧化还原酶1(NQO1)抗体(北京博奥森生物技术有限公司,货号bsm-52830R);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(英国Abcam公司,货号ab8245);辣根过氧化物(HRP)酶标记山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)二抗、HRP酶标记山羊抗小鼠IgG抗体(美国Jackson公司,货号分别为JAC-111-035-003、JAC-115-035-003)。

1.4 仪器 DVM6型透射电镜(德国Leica公司);JEM-1400Flash型电子显微镜(日本电子株式会社);JB-P5型包埋机(武汉俊杰电子有限公司);RM2016型切片机(上海徕卡仪器有限公司);SpectraMax M5型多功能酶标仪(美国Molecular Devices公司);FastPreP-24型研磨仪(美国MP Bio公司);Microfuge 26型高速离心机(美国Beckman Coulter公司);043BR50095型电泳仪、SYSTEM Gel Doc XR⁺型凝胶成像分析系统(美国Bio-Rad公司)。

2 方法

2.1 模型制备 依据文献^[15],采用多平台水环境SD进行造模。自制SD箱长75 cm,宽50 cm,高36 cm,内部设直径3 cm,高5 cm,小圆台15个,间距为3 cm,注入23~25℃水至站台下1 cm处。小鼠在睡眠状态下由于肌肉松弛触碰水面而出现持续性的快速眼动(REM)SD。剥夺时间为每日12:00至次日8:00,其余时间正常喂养,实验持续4周,每日清洗箱体。

2.2 分组及给药 小鼠随机分为空白组,模型组,褪黑素组和安寐丹高、中、低剂量组,每组10只。依据中药药理研究方法学(第2版)小鼠与人药物剂量折算,安寐丹高、中、低剂量组给药量分别为26.26、13.13、6.565 g·kg⁻¹·d⁻¹,褪黑素组给药量为1.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹,模型组、空白组分别给予等容生理盐水,自动物开始造模后同步给药,连续给药28 d。

2.3 样本采集 小鼠在取材前1 d禁食不禁水,每组随机选取3只小鼠安乐死处理后,冰盘上剥离全脑,4%的多聚甲醛溶液固定用于后续检测,取海马组织分置于电镜固定液作为电镜标本,其余动物迅速剥离海马和皮质等组织分装于-80℃冰箱保存备用。

2.4 指标检测

2.4.1 Morris水迷宫检测 药物干预后,依据文献方法进行水迷宫测试^[16]。主要由定位航行与空间探索实验两部分组成。定位航行实验将小鼠从水迷宫的4个象限分别面向水迷宫侧壁放入水中,使自动录像及分析系统能准确识别小鼠的游泳轨迹。本实验将站台放置在第1象限并将其设定为目标象限。训练时,每天分别将小鼠从第2象限、第

3象限、第4象限中间点使其头部面向池壁放入水中,若小鼠未在设定的90 s内找到平台,则将其引至平台,待15 s。记录其在90 s内找到站台的游泳时间及总路程,以衡量其学习能力。第5天撤去平台,记录小鼠90 s内在原站台所处位置的次数及其象限的时间,以评估空间记忆能力。

2.4.2 HE染色观察小鼠海马神经元变化 每组取3只小鼠,剥离全脑组织,并依次进行固定、梯度脱水、石蜡包埋及连续切片(4 μm)处理后备用。二甲苯(10 min/次 $\times$ 2次)脱蜡,按照HE试剂盒说明书进行染色依次操作,光学显微镜下观察。

2.4.3 透射电镜观察海马区线粒体的病理变化 海马组织经2.5%戊二醛和1%锇酸固定后,磷酸盐缓冲液(PBS)清洗,梯度乙醇脱水,环氧树脂包埋并制备50 nm超薄切片。切片经醋酸铀-柠檬酸铅双染色后,通过透射电镜观察海马神经元内线粒体形态变化。

2.4.4 生化试剂盒检测小鼠海马、血清中SOD、MDA、GSH-Px、CAT、T-AOC水平 采用试剂盒分别测定小鼠海马中SOD、MDA、GSH-Px、CAT、T-AOC的水平,称取海马组织,加入等体积生理盐水,剪碎组织,冰水浴制备匀浆,3 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心15 min(离心半径10 cm),取上清液测定SOD、MDA、GSH-Px、CAT、T-AOC浓度;采集的血液置于不含抗凝剂的采血管中,静置后以3 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心15 min(离心半径7 cm),留取上清液,测定SOD、MDA、GSH-Px、CAT、T-AOC浓度。

2.4.5 免疫组化法检测小鼠海马中Nrf2、SIRT3、PGC-1 α 、TFAM、BDNF蛋白表达情况 取海马石蜡切片,二甲苯和梯度乙醇脱蜡至水,抗原修复后加入一抗Nrf2、SIRT3、PGC-1 α 、TFAM、BDNF(稀释比例分别为1:400、1:200、1:100、1:100、1:400),于4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,加入二抗(稀释比例为1:1 000)4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育2 h,加入3,3'-二氨基联苯胺(DAB)溶液显色,苏木素染色,PBS洗涤,甘油封片,于显微镜下观察。

2.4.6 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测小鼠海马中Nrf2、SIRT3、HO-1、NQO1蛋白表达情况 向海马组织中加入放射免疫沉淀法(RIPA)裂解液,在4 $^{\circ}\text{C}$ 下,离心5 min,转速12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ (离心半径75 mm),收集上清液提取总蛋白。选取适宜浓度的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶进行灌注固定;蛋白上样后电泳、转膜及封闭处理;按照推荐比例加入一抗工作液(稀释倍数分别为1:1 000、1:1 000、1:5 000、1:1 000)与膜孵育过夜;第2天加入相应比例的二抗工作液(稀

释倍数1:10 000)孵育1 h;经过TBST洗涤后加入ECL试剂到膜的蛋白面侧进行可视化检测。通过Image J软件分析各泳道条带灰度值,以GAPDH为参照,检测目的蛋白的相对表达量。

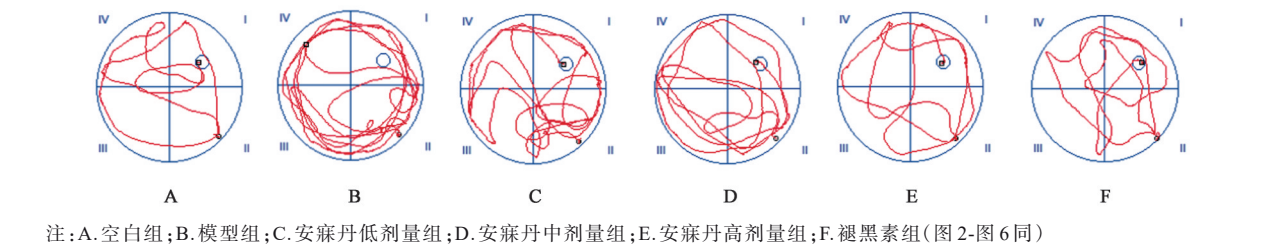
2.4.7 免疫荧光双标检测小鼠海马组织SIRT3/Nrf2共染表达 取小鼠海马组织石蜡切片,脱蜡、水合,将切片置于3%柠檬酸修复液中,进行高压修复。修复完成后,用PBS冲洗切片,随后滴加3%过氧化氢,在室温下孵育20 min。再次用PBS冲洗切片,接着滴加牛血清白蛋白封闭液,并在室温下孵育20 min;封闭后,分别加入SIRT3(1:100)与Nrf2(1:100)一抗混合液,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,PBS冲洗;切片滴加荧光二抗(1:150),37 $^{\circ}\text{C}$ 避光20 min,PBS冲洗;使用4',6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)染色液在室温且避光的条件下孵育20 min;充分水洗后滴加水溶性封片剂封片,采用荧光显微镜观察并采集图像。DAPI染色的细胞核在紫外激发下为蓝光,SIRT3阳性表达为相应荧光素标记的绿光,Nrf2阳性表达为相应荧光素标记的红光。

2.4.8 统计学方法 采用SPSS 21.0软件处理数据,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,Image J 1.8.0软件处理图像数据,Y迷宫数据采用重复测量方差分析,其余数据运用单因素方差分析进行组间比较, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 安寐丹对老年SD小鼠Morris水迷宫的影响 与空白组比较,模型组小鼠在定位航行及空间探索中的表现出现显著变化,其定位航行潜伏期延长,游泳总路程增加,穿越站台次数减少,目标象限活动时间明显缩短($P<0.05$, $P<0.01$);与模型组比较,安寐丹低、中、高剂量组及褪黑素组小鼠在定位航行及空间探索能力有所改善,其定位航行潜伏期缩短,游泳总路程减少,穿越站台次数增加,目标象限活动时间明显延长($P<0.05$, $P<0.01$)。见图1、表1、表2。

3.2 安寐丹对老年SD小鼠海马CA1、CA3区神经元细胞形态结构的影响 空白组小鼠海马CA1、CA3区神经元细胞结构完整,形态饱满且排列规整有序,染色均匀,胞浆丰富而淡染。模型组小鼠海马CA1、CA3区神经元细胞形态不规则、排列紊乱,形态结构异常。与空白组比较,模型组小鼠海马CA1区和CA3区神经元数量显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较,安寐丹低、中、高剂量组和褪黑素组小鼠海马CA1、CA3区细胞结构损伤明显改善,排列较整齐,神经元细



注：A.空白组；B.模型组；C.安寐丹低剂量组；D.安寐丹中剂量组；E.安寐丹高剂量组；F.褪黑素组(图2-图6同)

图1 安寐丹对老年SD模型小鼠水迷宫实验活动轨迹

Fig.1 Activity trajectories of Anmei Dan in water maze test in aged SD model mice

表1 安寐丹对老年SD小鼠定位航行潜伏期的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 1 Effect of Anmei Dan on latency of spatial navigation in aged SD mice ($\bar{x}\pm s, n=10$) s

组别	剂量/g·kg ⁻¹	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天
空白组		35.30±3.25	35.10±3.09	33.80±6.24	27.10±5.15	17.69±4.86
模型组		51.56±6.13 ²⁾	52.55±4.30 ²⁾	51.85±5.12 ¹⁾	45.55±4.16 ²⁾	55.67±5.71 ²⁾
安寐丹低剂量组	6.565	44.69±2.59 ⁴⁾	45.04±5.25 ³⁾	44.24±6.83 ³⁾	37.14±3.79 ⁴⁾	38.81±7.71 ⁴⁾
安寐丹中剂量组	13.13	42.97±4.31 ⁴⁾	42.57±5.47 ⁴⁾	43.47±5.13 ³⁾	37.67±4.05 ⁴⁾	27.74±4.60 ⁴⁾
安寐丹高剂量组	26.26	43.55±3.08 ⁴⁾	41.53±6.88 ⁴⁾	43.03±5.19 ⁴⁾	32.33±5.08 ⁴⁾	23.53±7.46 ⁴⁾
褪黑素组	0.001 3	43.93±2.82 ⁴⁾	41.16±5.41 ⁴⁾	43.63±4.95 ³⁾	30.83±7.28 ⁴⁾	22.19±7.73 ⁴⁾

注：与空白组比较¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01；与模型组比较³⁾P<0.05, ⁴⁾P<0.01(表2-表8同)

表2 安寐丹对老年SD小鼠定位航行和空间探索能力的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 2 Effect of Anmei Dan on spatial navigation and exploration abilities in aged SD mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

上升趋势,差异具有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。见表3、图2。

表3 安寐丹对老年SD小鼠海马CA1、CA3区神经元数目的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 3 Effect of Anmei Dan on number of neurons in CA1 and CA3 regions of hippocampus in aged SD mice ($\bar{x}\pm s, n=3$) 个

组别	剂量/g·kg ⁻¹	CA1神经元数目	CA3神经元数目
空白组		213.29±0.28	211.92±0.75
模型组		204.49±0.49 ²⁾	206.97±0.70 ²⁾
安寐丹低剂量组	6.565	206.52±0.94 ³⁾	208.90±0.94 ³⁾
安寐丹中剂量组	13.13	208.69±0.59 ⁴⁾	209.63±0.21 ⁴⁾
安寐丹高剂量组	26.26	209.58±0.63 ⁴⁾	210.62±0.47 ⁴⁾
褪黑素组	0.001 3	208.90±0.57 ⁴⁾	210.04±0.66 ⁴⁾

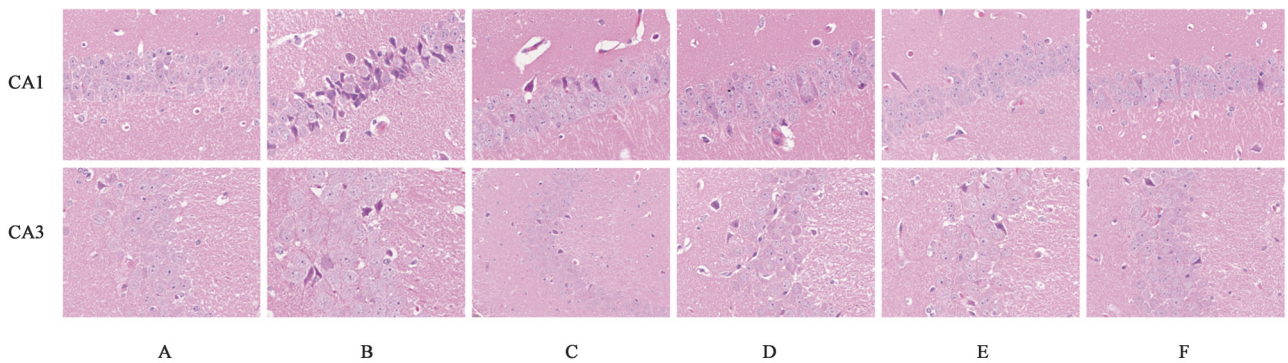


图2 安寐丹对老年SD小鼠海马CA1、CA3区神经元细胞形态结构的影响(HE,×400)

Fig.2 Effect of Anmei Dan on morphological structure of neurons in CA1 and CA3 regions of hippocampus in aged SD mice(HE,×400)

3.3 安寐丹对老年SD小鼠海马组织线粒体超微结构的影响 空白组组织线粒体结构完整,细胞核形态规则,粗面内质网丰富,分布均匀。与空白组比较,模型组受损线粒体明显增多,细胞核形态不规则,线粒体肿胀,嵴结构减少甚或消失,呈空

泡化;与模型组比较,安寐丹低、中、高剂量及褪黑素干预的线粒体损伤得到不同程度的缓解,受损线粒体数量减少,细胞核形态较为规则,嵴结构恢复,其中安寐丹高剂量组和褪黑素组效果最佳。见图3。

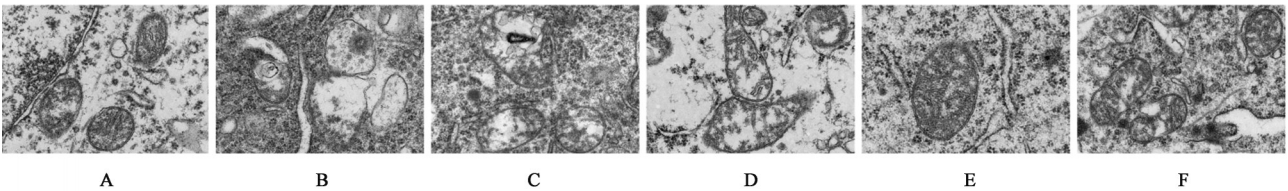


图3 安寐丹对老年SD小鼠海马线粒体微观结构的影响(透射电镜,×12 000)

Fig. 3 Effect of Anmei Dan on ultrastructural morphology of mitochondria in hippocampus of aged SD mice (TEM, ×12 000)

3.4 安寐丹对老年SD小鼠海马、血清中SOD、MDA、GSH-Px、CAT、T-AOC水平的影响 与空白组比较,模型组小鼠海马和血清中MDA含量显著上调($P<0.01$),SOD、GSH-Px、CAT、T-AOC水平显著下调,差异具有统计学意义($P<0.01$);与模型组

比较,安寐丹低、中、高剂量及褪黑素干预后小鼠海马和血清中MDA含量具有明显下降趋势,差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$),SOD、GSH-Px、CAT、T-AOC水平具有明显上升趋势($P<0.05$, $P<0.01$)。见表4、表5。

表4 安寐丹对老年SD小鼠海马SOD、MDA、GSH-Px、CAT、T-AOC水平的影响($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Table 4 Effect of Anmei Dan on SOD, MDA, GSH-Px, CAT and T-AOC levels in hippocampus of aged SD mice ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SOD/U·mg ⁻¹	MDA/μmol·g ⁻¹	GSH-Px/U·mg ⁻¹	CAT/U·mg ⁻¹	T-AOC/mol·g ⁻¹
空白组		632.29±35.64	4.97±0.73	22.06±0.89	1.48±0.05	0.21±0.05
模型组		375.70±53.08 ²⁾	9.14±0.30 ²⁾	8.90±0.54 ²⁾	0.58±0.08 ²⁾	0.06±0.01 ²⁾
安寐丹低剂量组	6.565	488.22±7.23 ⁴⁾	8.01±0.14 ³⁾	12.95±1.31 ⁴⁾	0.83±0.12 ³⁾	0.13±0.01 ³⁾
安寐丹中剂量组	13.13	527.52±6.82 ⁴⁾	7.42±0.09 ⁴⁾	15.78±0.35 ⁴⁾	1.01±0.05 ⁴⁾	0.16±0.02 ⁴⁾
安寐丹高剂量组	26.26	537.05±22.73 ⁴⁾	6.20±0.12 ⁴⁾	17.92±0.87 ⁴⁾	1.10±0.10 ⁴⁾	0.17±0.01 ⁴⁾
褪黑素组	0.001 3	567.77±10.38 ⁴⁾	6.21±0.50 ⁴⁾	19.72±1.61 ⁴⁾	1.19±0.09 ⁴⁾	0.18±0.02 ⁴⁾

表5 安寐丹对老年SD小鼠血清中SOD、MDA、GSH-Px、CAT、T-AOC水平的影响($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Table 5 Effect of Anmei Dan on SOD, MDA, GSH-Px, CAT and T-AOC levels in serum of aged SD mice ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

U·mL⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SOD	MDA	GSH-Px	CAT	T-AOC
空白组		287.09±7.41	4.41±0.30	131.43±12.45	15.94±0.66	1.75±0.10
模型组		214.14±14.78 ²⁾	11.18±1.93 ²⁾	64.76±5.95 ²⁾	4.13±0.47 ²⁾	0.28±0.07 ²⁾
安寐丹低剂量组	6.565	246.80±7.65 ⁴⁾	7.65±0.59 ³⁾	95.38±3.21 ³⁾	7.59±0.86 ³⁾	0.66±0.03 ⁴⁾
安寐丹中剂量组	13.13	261.32±1.88 ⁴⁾	6.47±1.02 ⁴⁾	101.43±5.72 ⁴⁾	7.90±1.64 ³⁾	0.71±0.05 ⁴⁾
安寐丹高剂量组	26.26	271.48±9.13 ⁴⁾	5.88±0.78 ⁴⁾	109.05±9.29 ⁴⁾	9.74±1.05 ⁴⁾	0.78±0.02 ⁴⁾
褪黑素组	0.001 3	273.29±8.71 ⁴⁾	5.39±1.32 ⁴⁾	116.67±16.56 ⁴⁾	12.07±1.78 ⁴⁾	0.81±0.02 ⁴⁾

3.5 安寐丹对老年SD小鼠海马CA1区SIRT3、Nrf2、PGC-1α、TFAM、BDNF表达水平的影响 与空白组比较,模型组小鼠海马中SIRT3、Nrf2、PGC-1α、TFAM、BDNF表达水平显著下降($P<0.01$);与模型组比较,安寐丹低、中、高剂量组及褪黑素干预后小鼠海马SIRT3、Nrf2、PGC-1α、TFAM、BDNF表达水平明显升高($P<0.05$, $P<0.01$),

并呈现剂量依赖。见图4、表6。

3.6 安寐丹对老年SD小鼠海马Nrf2、SIRT3、HO-1、NQO1蛋白表达的影响 与空白组比较,模型组小鼠海马中Nrf2、SIRT3、HO-1、NQO1蛋白水平显著下降($P<0.01$);与模型组比较,安寐丹低、中、高剂量组及褪黑素干预后小鼠海马Nrf2、SIRT3、HO-1、NQO1的蛋白水平呈明显升高趋势($P<0.05$,

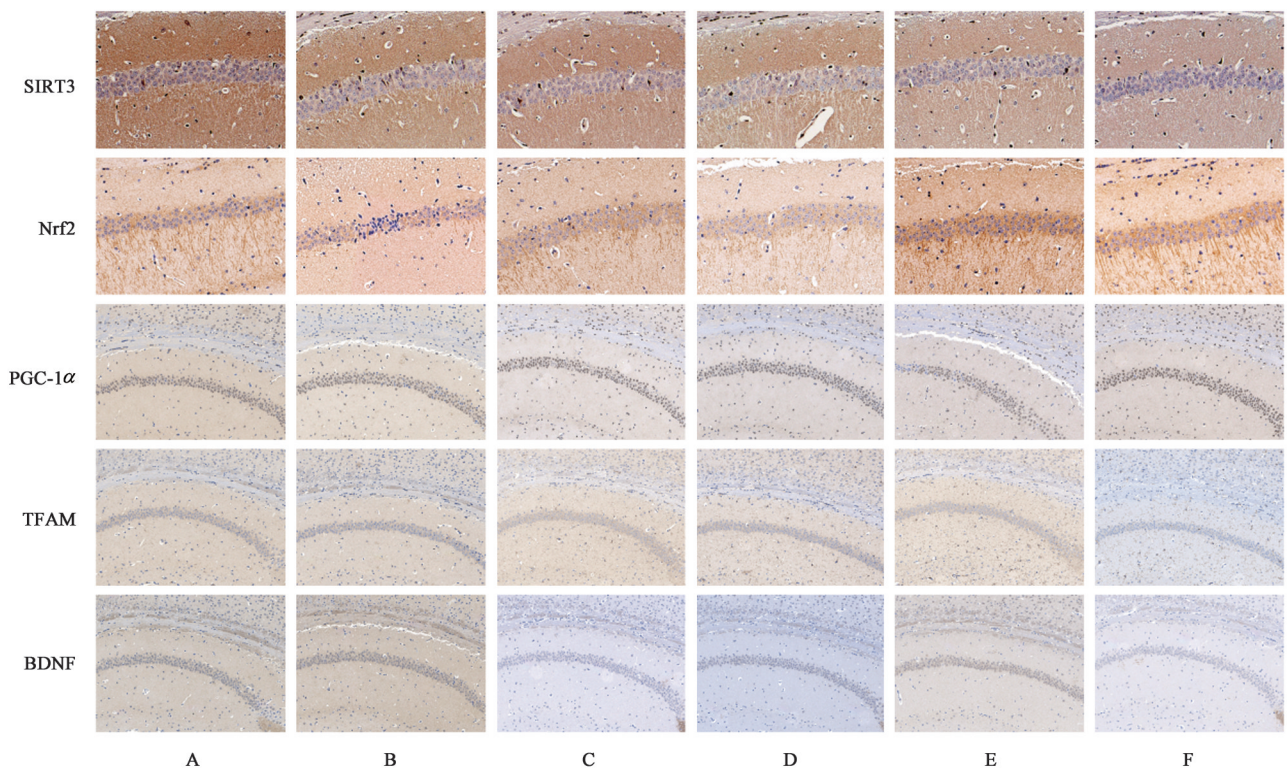


图4 安寐丹对老年SD小鼠海马CA1区SIRT3、Nrf2、PGC-1 α 、TFAM、BDNF表达的影响(免疫组化, $\times 200$)
Fig. 4 Effect of Anmei Dan on expression of SIRT3, Nrf2, PGC-1 α , TFAM and BDNF in CA1 region of hippocampus in aged SD mice (IHC, $\times 200$)

表6 安寐丹对各组老年SD模型小鼠海马CA1区SIRT3、Nrf2、PGC-1 α 、TFAM、BDNF表达水平的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)
Table 6 Effect of Anmei Dan on expression levels of SIRT3, Nrf2, PGC-1 α , TFAM and BDNF in CA1 region of hippocampus in elderly SD model mice across different groups ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	SIRT3	Nrf2	PGC-1 α	TFAM	BDNF
空白组		136.61 $\pm$ 3.08	144.62 $\pm$ 3.66	201.47 $\pm$ 0.93	207.58 $\pm$ 0.55	193.56 $\pm$ 1.79
模型组		102.63 $\pm$ 3.32 ²⁾	108.46 $\pm$ 1.38 ²⁾	184.46 $\pm$ 0.48 ²⁾	203.53 $\pm$ 0.61 ²⁾	186.69 $\pm$ 1.19 ²⁾
安寐丹低剂量组	6.565	113.45 $\pm$ 3.05 ⁴⁾	130.96 $\pm$ 9.98 ⁴⁾	192.82 $\pm$ 1.01 ⁴⁾	205.48 $\pm$ 0.17 ³⁾	191.22 $\pm$ 0.85 ³⁾
安寐丹中剂量组	13.13	118.01 $\pm$ 2.14 ⁴⁾	131.35 $\pm$ 2.87 ⁴⁾	194.33 $\pm$ 0.93 ⁴⁾	206.42 $\pm$ 0.91 ⁴⁾	192.62 $\pm$ 1.52 ⁴⁾
安寐丹高剂量组	26.26	126.70 $\pm$ 3.96 ⁴⁾	140.04 $\pm$ 0.52 ⁴⁾	196.94 $\pm$ 0.47 ⁴⁾	207.54 $\pm$ 0.23 ⁴⁾	192.81 $\pm$ 1.54 ⁴⁾
褪黑素组	0.001 3	129.97 $\pm$ 2.20 ⁴⁾	138.33 $\pm$ 1.06 ⁴⁾	196.27 $\pm$ 1.42 ⁴⁾	207.44 $\pm$ 0.90 ⁴⁾	191.55 $\pm$ 1.30 ³⁾

$P<0.01$)。见图5、表7。

3.7 安寐丹对老年SD小鼠海马SIRT3、Nrf2蛋白表达的影响 绿色荧光标记SIRT3蛋白,红色荧光标记Nrf2蛋白,蓝色荧光代表细胞核。与空白组比较,模型组小鼠海马中SIRT3、Nrf2的荧光信号显著减弱($P<0.01$)。与模型组比较,安寐丹低、中、高剂量组及褪黑素干预的小鼠海马组织中SIRT3、Nrf2荧光信号明显增强($P<0.05, P<0.01$)。见图6、表8。

4 讨论

睡眠能够有效清除在清醒状态下于大脑及外周组织中积累的活性氧等代谢废物,从而缓解其造

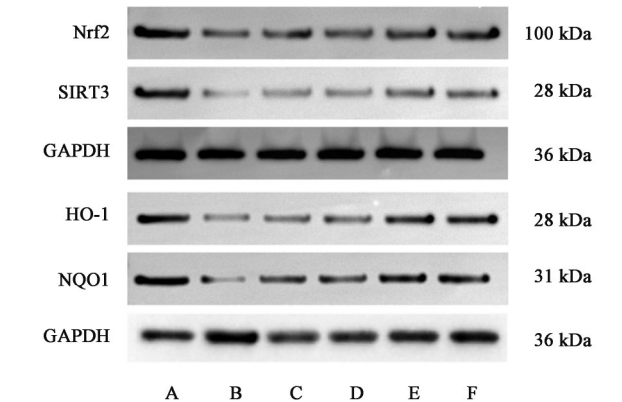


图5 各组小鼠海马SIRT3、Nrf2、HO-1、NQO1蛋白表达电泳
Fig. 5 Electrophoresis of SIRT3, Nrf2, HO-1, and NQO1 protein expression in the hippocampus of mice from each group

表 7 安寐丹对老年 SD 模型小鼠海马 SIRT3、Nrf2、HO-1、NQO1 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SIRT3/GAPDH	Nrf2/GAPDH	HO-1/GAPDH	NQO1/GAPDH
空白组		1.16±0.15	1.10±0.06	0.83±0.09	1.27±0.25
模型组		0.25±0.04 ²⁾	0.43±0.02 ²⁾	0.31±0.07 ²⁾	0.30±0.07 ²⁾
安寐丹低剂量组	6.565	0.51±0.09 ³⁾	0.60±0.05 ³⁾	0.53±0.11 ³⁾	0.64±0.05 ³⁾
安寐丹中剂量组	13.13	0.52±0.13 ³⁾	0.63±0.03 ⁴⁾	0.59±0.05 ⁴⁾	0.67±0.08 ³⁾
安寐丹高剂量组	26.26	0.65±0.02 ⁴⁾	0.73±0.06 ⁴⁾	0.77±0.03 ⁴⁾	0.81±0.04 ⁴⁾
褪黑素组	0.001 3	0.62±0.03 ⁴⁾	0.80±0.09 ⁴⁾	0.75±0.05 ⁴⁾	0.83±0.09 ⁴⁾

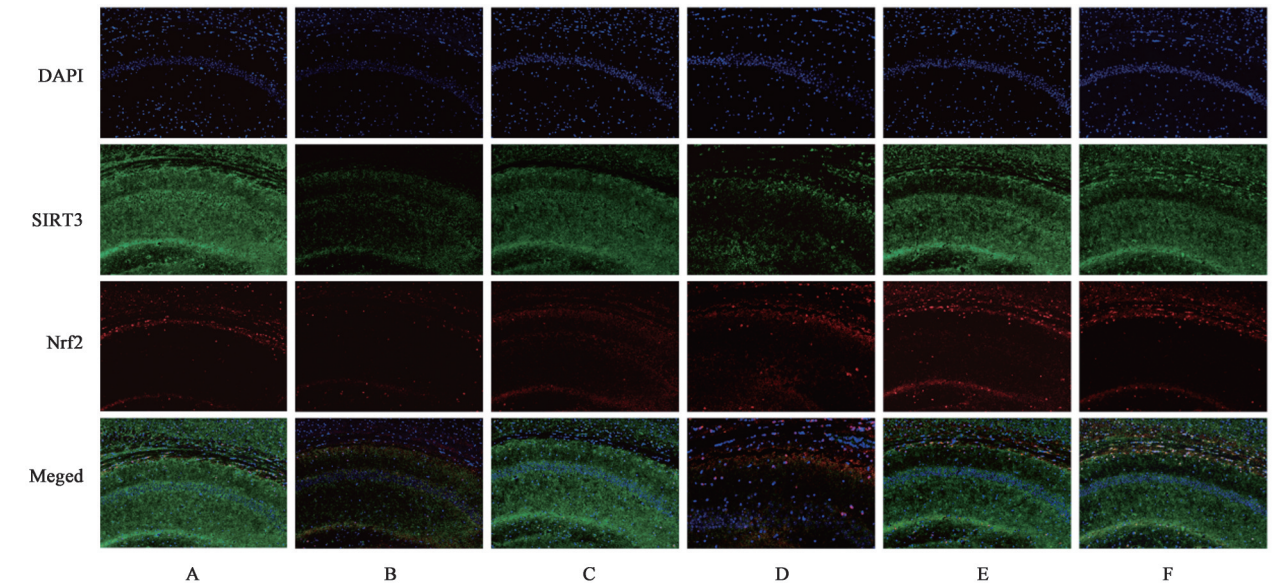


图 6 安寐丹对老年 SD 模型小鼠海马 SIRT3、Nrf2 免疫荧光染色结果的影响 (免疫荧光, ×200)

Fig. 6 Effect of Anmei Dan on immunofluorescence staining of SIRT3 and Nrf2 in hippocampus of aged SD model mice (IF, ×200)

表 8 安寐丹对老年 SD 模型小鼠海马 SIRT3、Nrf2 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 8 Effect of Anmei Dan on SIRT3 and Nrf2 protein expression in hippocampus of aged SD model mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SIRT3	Nrf2
空白组		88.47±3.22	89.40±1.68
模型组		67.55±3.45 ²⁾	65.59±2.70 ²⁾
安寐丹低剂量组	6.565	74.33±1.18 ³⁾	71.63±1.31 ³⁾
安寐丹中剂量组	13.13	76.70±1.9 ⁴⁾	71.84±2.73 ³⁾
安寐丹高剂量组	26.26	77.61±1.11 ⁴⁾	76.99±1.55 ⁴⁾
褪黑素组	0.001 3	76.47±2.12 ⁴⁾	74.45±1.03 ⁴⁾

成的氧化应激损伤^[17]。随年龄增长,机体清除活性氧的能力逐渐下降,与年轻个体比较,老龄小鼠存在线粒体功能衰退、抗氧化防御能力下降及氧化应激水平升高等特征^[18]。SD 可诱发认知障碍和线粒体功能障碍,缓解神经炎症可减轻老年 SD 动物模型的线粒体功能障碍,并改善认知能力^[19]。如 SD 可导致 SOD、GSH-Px、CAT 等氧化应激指标下降,

进而引发学习记忆与注意力等认知功能减退,显著增加罹患痴呆症的风险^[20-21]。提示线粒体氧化损伤是干预老年 SD 模型认知障碍的重要靶点。安寐丹作为治疗失眠健忘的经典方剂,具有培元固本、安神益智功效,其组成药物如人参、酸枣仁等具有抗氧化、抑制炎症、缓解线粒体功能障碍等功效^[22-23]。本研究采用 Morris 水迷宫任务评估了老年 SD 模型小鼠的空间学习与记忆能力。结果显示,老年 SD 模型小鼠的平台潜伏期及游泳总路程均显著增加,而目标象限活动时间和穿越平台次数明显减少,提示老年 SD 模型小鼠空间学习与记忆能力受损,目标导向行为不足。经安寐丹干预后,平台潜伏期与游泳总路程均显著缩短;同时,海马 CA1、CA3 区的神经元病理改变亦得到缓解。以上结果说明,安寐丹能够改善老年 SD 小鼠的认知功能并减轻海马神经元损伤。

本研究选取 18 月龄老年小鼠作为实验对象,发现老年小鼠在经历 SD 后表现出显著的线粒体结构

损伤、抗氧化酶活性下降及认知功能减退,提示衰老与SD在氧化损伤层面可能存在叠加效应。安寐丹可有效改善上述病理变化,可能通过增强机体对氧化应激的耐受能力,延缓衰老相关的线粒体功能退化。线粒体功能障碍是认知障碍的早期病理特征,且线粒体氧化损伤被认为是睡眠障碍和认知障碍重要驱动因素^[24-25]。线粒体氧化损伤可使代谢活性降低、活性氧产生增加、膜电位崩溃,并直接抑制SOD、GSH-Px、CAT等抗氧化酶的活性,导致氧化损伤标志物如MDA过度积累^[26]。本实验进一步检测氧化损伤指标,结果显示老年SD模型小鼠海马和血清中的氧化损伤指标SOD、GSH-Px、CAT、T-AOC水平下降,MDA水平明显升高;而安寐丹干预后的小鼠海马、血清中SOD、GSH-Px、CAT、T-AOC表达均有效升高,MDA表达下降。

研究表明,Nrf2作为细胞抗氧化的核心调控因子,在保护线粒体和维持或更新组织损伤后的能量代谢方面具有重要性^[27]。当受到氧化应激刺激时,Nrf2被激活,会上调下游HO-1和NQO1等抗氧化酶的表达,提高细胞的抗氧化能力,从而减轻细胞的氧化损伤^[28]。SIRT3是Nrf2的上游关键调控因子,主要分布于线粒体,其缺失可导致活性氧过度产生^[29]。PGC-1 α 是线粒体生物发生的核心调节因子,参与TFAM的转录控制,TFAM参与线粒体DNA转录和复制,驱动线粒体生成以维持线粒体稳态^[30]。BDNF在神经保护中扮演关键角色,并与Nrf2信号通路共同调控氧化应激^[31]。此外,BDNF维持线粒体功能并减轻神经炎症,从而减缓认知障碍的病程进展^[32]。

超微电镜显示,老年SD模型小鼠的线粒体肿胀,嵴结构减少,而安寐丹干预后小鼠的线粒体均有不同程度的改善。通过免疫组化检测发现,安寐丹干预后小鼠海马SIRT3、Nrf2、PGC-1 α 、TFAM、BDNF表达升高,SIRT3/Nrf2信号通路下游HO-1、NQO1亦上调。提示安寐丹可能通过调控SIRT3/Nrf2信号通路来改善线粒体氧化损伤,进而提高学习记忆水平。使用褪黑素作为阳性药不仅可以改善睡眠,还具有改善线粒体功能的作用^[33]。研究结果显示,褪黑素和安寐丹均可激活老年SD模型小鼠SIRT3/Nrf2蛋白表达,减缓线粒体氧化损伤。

综上,以上结果表明安寐丹可上调老年SD模型小鼠抗氧化酶活性及相关调控分子,下调MDA水平,从而减缓线粒体氧化损伤;其作用机制可能与调控海马SIRT3/Nrf2信号通路相关。本研究仍

存在一定局限性,未设置年轻对照组,无法区分该通路的变化是衰老本身所致,还是与SD的叠加效应。后续我们将增设不同月龄对照组,进一步验证该通路在安寐丹改善线粒体氧化损伤中的作用。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] TIAN Z Y, JIANG B, JIN M, et al. Alzheimer's disease and insomnia: A bibliometric study and visualization analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2025, 17: 1542607.
- [2] MORIN C M, JARRIN D C. Epidemiology of insomnia: Prevalence, course, risk factors, and public health burden[J]. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(2): 173-191.
- [3] WANG S, ZHENG X, HUANG J, et al. Sleep characteristics and risk of Alzheimer's disease: A systematic review and Meta-analysis of longitudinal studies[J]. *J Neurol*, 2024, 271(7): 3782-3793.
- [4] KUNICKI Z J, FRIETCHEN R, MCGEARY J E, et al. Prevalence of comorbid depression and insomnia among veterans hospitalized for heart failure with Alzheimer disease and related disorders[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2023, 31(6): 428-437.
- [5] BANDYOPADHYAY A, SIGUA N L. What is sleep deprivation?[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(6): P11-P12.
- [6] KILLGORE W D. Effect of sleep deprivation on cognition[J]. *Prog Brain Res*, 2010, 185: 105-129.
- [7] PANDA S P, SINHA S, KESHARWANI A, et al. Role of OX/OXR cascade in insomnia and sleep deprivation link Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Therapeutic avenue of dual OXR Antagonist (DORA) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 233: 116794.
- [8] XIE W, GUO D, LI J, et al. CEND1 deficiency induces mitochondrial dysfunction and cognitive impairment in Alzheimer's disease [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(12): 2417-2428.
- [9] ZHANG W, LIU D, YUAN M, et al. The mechanisms of mitochondrial abnormalities that contribute to sleep disorders and related neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 97: 102307.
- [10] LAN X, WANG Q, LIU Y, et al. Isoliquiritigenin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by reducing oxidative stress and ameliorating mitochondrial dysfunction via activating the Nrf2 pathway[J]. *Redox Biol*, 2024, 77: 103406.
- [11] PENG F, LIAO M, JIN W, et al. 2-APQC, a small-molecule activator of Sirtuin-3 (SIRT3), alleviates myocardial hypertrophy and fibrosis by regulating mitochondrial homeostasis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 133.
- [12] WANG X, WU H, AN J, et al. Cyclovirobuxine D alleviates aldosterone-induced myocardial hypertrophy by protecting mitochondrial function depending on the mutual regulation of

- Nrf2-SIRT3[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167: 115618.
- [13] 谢光璟, 徐子绚, 张军路, 等. 基于海马神经炎症探讨安寐丹对睡眠剥夺大鼠模型神经元损伤的保护作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(10): 65-71.
- XIE G J, XU Z X, ZHANG J L, et al. Protective effect and mechanism of Anmeidan against neuronal damage in rat model of sleep deprivation based on hippocampal neuroinflammation[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(10): 65-71.
- [14] 王力春, 王子傲, 马金旭, 等. 安寐丹调控 CX3CL1/CX3CR1 信号通路介导海马炎症改善老年睡眠剥夺小鼠学习记忆的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20260303.
- WANG L C, WANG Z A, MA J X, et al. Mechanism of Anmeidan's regulation of the CX3CL1/CX3CR1 signaling pathway in mediating hippocampal inflammation to improve learning, memory, and synaptic plasticity in aged sleep-deprived mice[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2026, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20260303.
- [15] 刘汇真, 张旖旎, 陈雨萌, 等. 安寐丹通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控细胞自噬改善睡眠剥夺小鼠学习记忆水平[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(14): 1-9.
- LIU H Z, ZHANG Y N, CHEN Y M, et al. Anmeidan improves learning memory in sleep-deprived mice by regulating cellular autophagy through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(14): 1-9.
- [16] OTHMAN M Z, HASSAN Z, CHE HAS A T. Morris water maze: A versatile and pertinent tool for assessing spatial learning and memory[J]. Exp Anim, 2022, 71(3): 264-280.
- [17] DAVINELLI S, MEDORO A, SAVINO R, et al. Sleep and oxidative stress: Current perspectives on the role of NRF2[J]. Cell Mol Neurobiol, 2024, 44(1): 52.
- [18] GAINUTDINOV T, GIZATULLINA Z, DEBSKA-VIELHABER G, et al. Age-associated alterations of brain mitochondria energetics[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 643: 1-7.
- [19] MISRANI A, TABASSUM S, ZHANG Z Y, et al. Urolithin A prevents sleep-deprivation-induced neuroinflammation and mitochondrial dysfunction in young and aged mice[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(3): 1448-1466.
- [20] BLACKMAN J, LOVE S, SINCLAIR L, et al. APOE ε4, Alzheimer's disease neuropathology and sleep disturbance, in individuals with and without dementia[J]. Alzheimers Res Ther, 2022, 14(1): 47.
- [21] KHOLGHI G, ALIPOUR V, REZAIE M, et al. The interaction effect of sleep deprivation and treadmill exercise in various durations on spatial memory with respect to the oxidative status of rats[J]. Neurochem Res, 2023, 48(7): 2077-2092.
- [22] JIANG N, YAO C, ZHANG Y, et al. Ginsenoside Rg₁ attenuates chronic sleep deprivation-induced hippocampal mitochondrial dysfunction and improves memory by the AMPK-SIRT3 pathway[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(4): 2362-2373.
- [23] HAN R, SHAO S, ZHANG H, et al. Physico-chemical properties, antioxidant activity, and ACE inhibitory activity of protein hydrolysates from wild jujube seed[J]. J Food Sci, 2022, 87(6): 2484-2503.
- [24] YANG Y, SONG L, YU L, et al. H4K12 lactylation potentiates mitochondrial oxidative stress via the FoxO1 pathway in diabetes-induced cognitive impairment[J]. J Adv Res, 2025, 78: 391-407.
- [25] HARTMANN C, KEMPF A. Mitochondrial control of sleep[J]. Curr Opin Neurobiol, 2023, 81: 102733.
- [26] SU L, ZHANG J, GOMEZ H, et al. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury[J]. Autophagy, 2023, 19(2): 401-414.
- [27] CHEN Q M. Nrf2 for protection against oxidant generation and mitochondrial damage in cardiac injury[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 179: 133-143.
- [28] SUN S, QIU H, WANG C, et al. Antler base (*Cervus nippon* Temminck) peptides modulate the NLRP3 inflammatory pyroptosis and Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathways to ameliorate osteoarthritis: A structural and mechanistic study[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 351: 120149.
- [29] DING N, WANG P, FANG Y, et al. Luteolin attenuates trimethyltin chloride-induced hippocampal neurotoxicity through SIRT3/Nrf2/HO-1 activation[J]. Neuropharmacology, 2025, 274: 110461.
- [30] BRUNO G, PIETRAFESA M, CRISPO F, et al. TRAP1 modulates mitochondrial biogenesis via PGC-1α/TFAM signalling pathway in colorectal cancer cells[J]. J Mol Med (Berl), 2024, 102(10): 1285-1296.
- [31] KHAN J Z, ZAINAB S R, REHMAN M U, et al. Chrysophanol attenuates cognitive impairment, neuroinflammation, and oxidative stress by TLR4/NF-κB-Nrf2/HO-1 and BDNF/VEGF signaling in stress-intensified PTZ induced epilepsy in mice[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1446304.
- [32] ZHAO J, QU D, XI Z, et al. Mitochondria transplantation protects traumatic brain injury via promoting neuronal survival and astrocytic BDNF[J]. Transl Res, 2021, 235: 102-114.
- [33] KIM Y, KANG H T, LEE D C. Melatonin supplementation for six weeks had no effect on arterial stiffness and mitochondrial DNA in women aged 55 years and older with insomnia: A double-blind randomized controlled study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(5): 2561.

[责任编辑 周冰冰]