

灸黄芪-石菖蒲对阿尔茨海默病 Aβ₄₂ 转基因果蝇脑损伤及肠道微生物的影响

李越峰¹, 王 哲^{1,2}, 马定财^{1,2}, 王毛毛^{1,2}, 刘 婷^{1,2}, 张育贵^{1,2}, 辛二旦^{1,2}, 杜源中^{1,2}, 周引梅^{1,2}, 严兴科^{3*}

(1. 甘肃中医药大学科研实验中心, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: **目的** 观察灸黄芪-石菖蒲 (HPAR-ATR) 对阿尔茨海默病 Aβ₄₂ 转基因果蝇行为学、脑组织病理损伤及肠道微生物结构的影响。**方法** W¹¹¹⁸ 果蝇作为空白组 (W¹¹¹⁸), Elav-Aβ₄₂ 转基因果蝇随机分为模型 (Elav-Aβ₄₂) 组、多奈哌齐 (Donepezil) 组和灸黄芪-石菖蒲 (HPAR-ATR) 组, 测定各给药组果蝇生存能力。给药第 28 天, 测定各组果蝇攀爬指数; ELISA 法检测脑组织 Aβ、SOD、MDA、ROS 和 CAT 水平; HE 和 Nissl 染色观察脑组织损伤情况; 采用 16S rRNA 高通量测序技术对各组果蝇肠道微生物进行多样性分析。**结果** 与 W¹¹¹⁸ 组比较, Elav-Aβ₄₂ 组果蝇寿命缩短, 攀爬指数降低 ($P<0.01$); 脑组织 Aβ、MDA、ROS 水平升高 ($P<0.01$), SOD、CAT 水平降低 ($P<0.01$); 神经细胞死亡数增加, 尼氏体数量减少 ($P<0.01$); Elav-Aβ₄₂ 组肠道微生物群的结构发生了变化, 属水平主要体现在普罗威登斯菌属、产碱杆菌属、狭义梭菌属、沙门氏菌属、厌氧支原体属相对丰度存在差异, 而科水平主要表现在摩根菌科、梭菌科、非固菌原体科存在差异。与 Elav-Aβ₄₂ 组比较, HPAR-ATR (2:1) 组果蝇寿命延长, 攀爬指数升高 ($P<0.01$); 脑组织 Aβ、MDA、ROS 水平降低 ($P<0.01$), SOD、CAT 水平升高 ($P<0.01$); 神经细胞死亡数减少, 尼氏体数量增加 ($P<0.01$); 可部分回调 Aβ₄₂ 转基因果蝇肠道微生物的结构。**结论** HPAR-ATR 可能是通过减少 Aβ 沉积, 改善抗氧化、神经损伤和肠道微生物结构等对 Aβ₄₂ 转基因果蝇起到神经保护作用。

关键词: 灸黄芪-石菖蒲; Aβ₄₂ 转基因果蝇; 阿尔茨海默病; 肠道菌群; Aβ 沉积; 氧化应激

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2374-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.034

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的神经退行性疾病, 主要表现在智力与认知功能障碍、行为及人格改变, 其对老年人的危害程度仅次于心脑血管疾病与恶性肿瘤。据《Word Alzheimer Report 2018》统计, 2018 年全球有近 5 000 万例 AD 患者, 预计到 2050 年将增加至 1.52 亿例^[1]。AD 在中医中属于“呆症”范畴, 主要病机为气滞血瘀、痰浊瘀血蒙蔽清窍, 属“本虚标实”, 以虚为本, 血瘀, 痰为标。

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根; 石菖蒲为天南星科植物石菖蒲 *Acorus*

tatarinowii Schott 的干燥根茎。黄芪-石菖蒲为临床治疗 AD 的高频药对^[2]。黄芪补气健脾、升举清阳, 石菖蒲开窍豁痰醒神, 两药合用, 体现了补泻结合、虚实兼顾、气血同补、痰瘀兼化、宁神开窍的多样性治法。课题组前期将黄芪与红芪炮制前后分别配伍石菖蒲, 对 Aβ₄₂ 转基因果蝇进行干预, 发现灸黄芪-石菖蒲 (honey-processed *Astragali Radix-Acori Tatarinowii Rhizoma*, HPAR-ATR) 效果最佳, 故本研究选用 HPAR-ATR, 进一步探讨其对 Aβ₄₂ 转基因果蝇的作用及其机制。

1 材料

1.1 动物 W¹¹¹⁸ 和 Aβ₄₂ 转基因果蝇均源自美国布卢明顿果蝇库存中心^[3]。选取 3~5 日龄的雄性果

收稿日期: 2025-10-13
基金项目: 国家自然科学基金 (81960713, 82160750, 82560778, 82574743); 2024 年甘肃省人才重点项目 (2024RCXM77); 2024 年高等学校产业支撑计划项目 (2024CYZC-41); 2024 年度甘肃省联合科研基金项目 (24JRA882); 甘肃省教育厅产业支撑计划项目 (2021CYZC-21); 甘肃省科技计划 (创新基地与人才计划) 基础研究创新群体项目 (21JR7RA569)
作者简介: 李越峰 (1976—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药及复方加工炮制机理及活性成分研究。E-mail: lyftcm@163.com
* 通信作者: 严兴科 (1974—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事针灸调节效应的脑功能机制研究。Email: yanxingke@126.com

蝇，自由摄取玉米粉标准培养基，控制饲养室温度 25℃，相对湿度 60%，12 h/12 h 光暗周期循环。

1.2 试剂 黄芪（批号 2207032）、石菖蒲（批号 2105009）饮片均购自甘肃中医药大学附属医院，黄芪的炮制采用 2020 年版《中国药典》中的方法。 β -淀粉样蛋白（amyloid β -protein, A β ）检测试剂盒（批号 MM-92617002）购自江苏酶免实业有限公司；超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）检测试剂盒（批号 20240111-N793377C）、丙二醛（malondialdehyde, MDA）测定试剂盒（批号 20240111-N915501C）、活性氧自由基（reactive oxygen species, ROS）检测试剂盒（批号 20240111-N026691C）、过氧化氢酶（catalase, CAT）测定试剂盒（批号 20240111-N460066C）均购自上海酶联生物科技有限公司；粪便基因组提取试剂盒（批号 20230413）购自美国 BioTek 公司；Biowest agArose 琼脂糖（批号 BI342279）购自西班牙 Biowest 公司；FastPfu Polymerase（批号 20230114）购自北京全式金生物技术有限公司；AxyPrep DNA Gel Extraction Kit（批号 AX4913）购自美国 Axygen 公司；NEXTFLEX Rapid DNA-Seq Kit（批号 BS23975）购自美国 Bioo Scientific 公司；MiSeq Reagent Kit v3（批号 I30334）购自美国 Illumina 公司。

1.3 仪器 SMZ-140 显微镜 [麦克奥迪（厦门）电气股份有限公司]；Synergy HTX 酶标仪（美国 Agilent 公司）；HiSeq2500 测序仪（美国 Illumina 公司）。

2 方法

2.1 动物分组和给药处理 取 A β_{42} 转基因果蝇，随机分为 Elav-A β_{42} 组（ELav-A β_{42} ）、盐酸多奈哌齐（阳性对照）组（Donepezil）、HPAR-ATR 干预组（HPAR-ATR 3 : 1、2 : 1、1 : 1、1 : 0、0 : 1、1 : 2、1 : 3）；另取 W¹¹¹⁸ 果蝇为正常对照组（W¹¹¹⁸）。W¹¹¹⁸ 组和 Elav-A β_{42} 组给予标准培养基，Donepezil 组给予含 4.34 mg/mL 多奈哌齐的标准培养基，HPAR-ATR 各给药组分别给予含相应比例 HPAR-ATR 提取物的标准培养基。培养基每 2~3 d 更换 1 次，至第 10、21、28 天分别进行攀爬能力测试。

2.2 果蝇攀爬能力测试 取各组果蝇各 9 管，每管约 20 只，实验开始前将果蝇置于攀爬管底部，利用果蝇的负趋地性测定单位时间内攀爬至固定高度的果蝇数目占管内果蝇总数的比例，独立重复 3

次，取平均值，评价果蝇的攀爬能力。

2.3 果蝇生存实验 取每组果蝇各约 180 只，平均分装至 9 个培养管中，于正常条件下饲养。实验过程中每天记录果蝇的死亡数量，直至果蝇完全死亡。通过 Log-Rank 检验进行生存曲线分析，统计各组果蝇生存情况。

2.4 ELISA 法检测 A β 、SOD、MDA、ROS、CAT 水平 给药 28 d 后，各组果蝇经 CO₂ 麻醉后，于冰上快速切取头部，匀浆后分别按照果蝇 A β 、SOD、MDA、ROS、CAT 试剂盒说明书操作，分别在 450、550、532、488、240 nm 波长处测定其光密度（OD）值，根据公式计算各指标水平。每 25 只果蝇为 1 个样本，每个样本均设置 6~8 个复孔。

2.5 HE 和 Nissl 染色观察果蝇脑组织损伤情况 给药 28 d 后，取各组果蝇各 3 只，于冰上快速切取头部，置于 4% 多聚甲醛组织固定液中固定 3 h 以上，经过石蜡包埋、切片、贴片后，分别进行 HE 染色和 Nissl 染色，中性树胶封片，于显微镜下观察并拍照保存。

2.6 果蝇肠道菌群 16S rRNA 测序分析

2.6.1 样品收集 给药结束后，取 W¹¹¹⁸ 组、Elav-A β_{42} 组和 HPAR-ATR（2 : 1）组果蝇于冰上麻醉，70% 乙醇消毒 2 min，无菌水冲洗 2 次，快速切取腹部，放入 1.5 mL 无菌离心管中，液氮速冻后保存于 -80℃ 冰箱中备用，每个样品收集 100 头左右的果蝇腹部，分别设置 6 个生物学重复。

2.6.2 测序 按照粪便基因组提取试剂盒说明书提取 DNA，并对 16S rRNA 基因可变区 3-4（V3-V4）的条形码特异性细菌引物进行 PCR 扩增。在 Illumina NovaSeq 6000 平台上进行测序文库构建和配对末端测序，并利用百迈客云平台（北京百迈客生物科技有限公司）分析数据。将 I 原始图像数据文件进一步处理，通过对其进行碱基识别，并转化为原始序列，将序列信息和相对应的测序质量信息以 FASTQ 文件格式保存。

2.6.3 测序数据处理和分析 使用 Trimmomatic v0.33 软件对测序得到的 Raw Reads 进行过滤；然后使用 Cutadapt 1.9.1 软件进行引物序列的识别与去除，得到不包含引物序列的 Clean Reads。质量过滤完成后使用 Usearch v10 软件，通过 overlap 对每个样品的 Clean Reads 进行拼接，然后根据不同区域的长度范围对拼接后数据进行长度过滤。利用 UCHIME v4.2 软件，鉴定并去除嵌合体序列，得到最终有效数据。最后对得到的结果划分 Feature

(OTUs、ASVs), 分析菌群的多样性、差异性、相关性等。

2.7 统计学分析 通过 Graphpad Prism 7 软件进行处理, 实验数据以平均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 方差齐时各组间比较采用最小显著性差异法 (LSD) 进行事后检验, 方差不齐时各组间比较采用塔姆黑尼 T2 法进行事后检验。 $P<0.05$ 作为差异具有统计学意义的标准。

3 结果

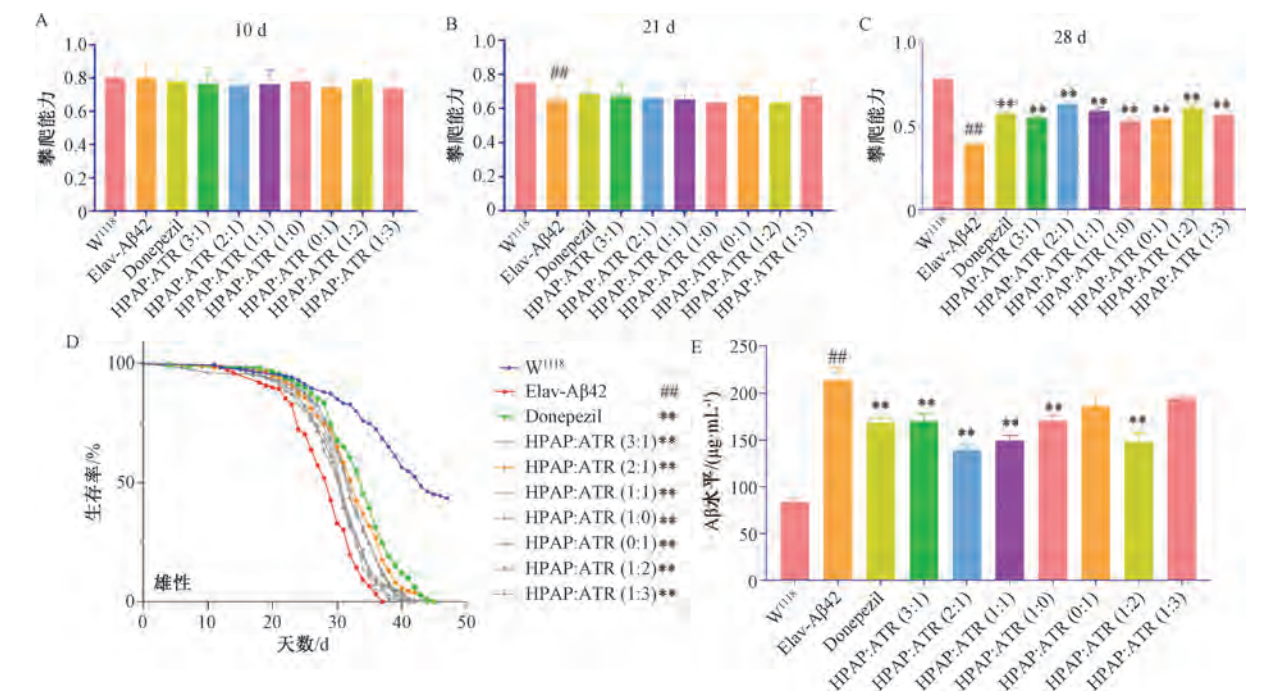
3.1 果蝇给药天数及 HPAR-ATR 比例选择 以各组果蝇在给药 10、21、28 d 的攀爬能力作为判定给药天数的标准。给药 10 d, 各组果蝇攀爬能力比较无明显差异 ($P>0.05$), 见图 1A; 给药 21 d, Elav- $A\beta_{42}$ 组果蝇攀爬能力较 W^{1118} 组降低 ($P<0.01$), 各给药组果蝇攀爬能力较 Elav- $A\beta_{42}$ 组无显著差异 ($P>0.05$), 见图 1B; 给药 28 d, Elav- $A\beta_{42}$ 组果蝇攀爬能力较 W^{1118} 组降低 ($P<0.01$), 各给药

组果蝇攀爬能力较 Elav- $A\beta_{42}$ 组升高 ($P<0.01$), 且 HPAR-ATR (2 : 1) 组攀爬指数最高, 见图 1C。

果蝇生存实验结果显示, W^{1118} 组、Elav- $A\beta_{42}$ 组、Donepezil 组以及 HPAR-ATR (3 : 1、2 : 1、1 : 1、1 : 0、0 : 1、1 : 2、1 : 3) 组果蝇中位生存期分别为 43、29、34、31、33、31、31、32、31、32 d。Elav- $A\beta_{42}$ 组及各给药组果蝇中位生存期低于 W^{1118} 组 ($P<0.01$), HPAR-ATR 各比例组的中位生存期高于 Elav- $A\beta_{42}$ 组 ($P<0.01$), 且 HPAR-ATR (2 : 1) 组中位生存期最高, 见图 1D。

果蝇脑组织 $A\beta$ 水平测定结果显示, Elav- $A\beta_{42}$ 组果蝇脑组织 $A\beta$ 水平高于 W^{1118} 组 ($P<0.01$), HPAR-ATR 各比例组果蝇脑组织 $A\beta$ 水平均低于 Elav- $A\beta_{42}$ 组 ($P<0.01$), 且 HPAR-ATR (2 : 1) 组 $A\beta$ 水平最低, 见图 1E。

综合以上结果, 确定给药天数为 28 d, HPAR-ATR 比例为 2 : 1, 按此条件进行后续实验。



注: A~C 分别为给药 10、21、28 d 各组果蝇攀爬能力比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=9$); D 为各组果蝇生存实验结果 ($n=9$); E 为各组果蝇脑组织 $A\beta$ 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)。与 W^{1118} 组比较, $^{##}P<0.01$; 与 Elav- $A\beta_{42}$ 组比较, $^{**}P<0.01$ 。

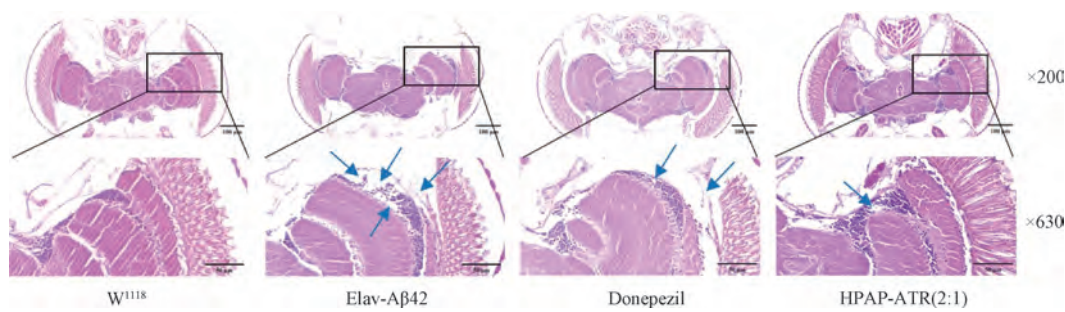
图 1 给药天数对果蝇的影响

3.2 HPAR-ATR 对 $A\beta_{42}$ 转基因果蝇脑组织病理的影响

3.2.1 HE 染色 如图 2 所示, W^{1118} 组果蝇脑组织比较完整, 几乎观察不到空洞; Elav- $A\beta_{42}$ 组果蝇脑组织切片可以明显观察大量神经元死亡后留下的空洞, 表明 $A\beta_{42}$ 转基因果蝇发生了神经退行性

病变; 与 Elav- $A\beta_{42}$ 组比较, Donepezil 组和 HPAR-ATR (2 : 1) 组果蝇脑组织中的空洞明显减少, 表明 HPAR-ATR 可减轻 $A\beta_{42}$ 转基因果蝇的神经退行性变化。

3.2.2 Nissl 染色 如图 3、表 1 所示, 与 W^{1118} 组比较, Elav- $A\beta_{42}$ 组果蝇脑组织尼氏体数量减少



注：蓝色箭头指向大量神经元死亡后留下的空洞。

图2 各组果蝇脑组织 HE 染色

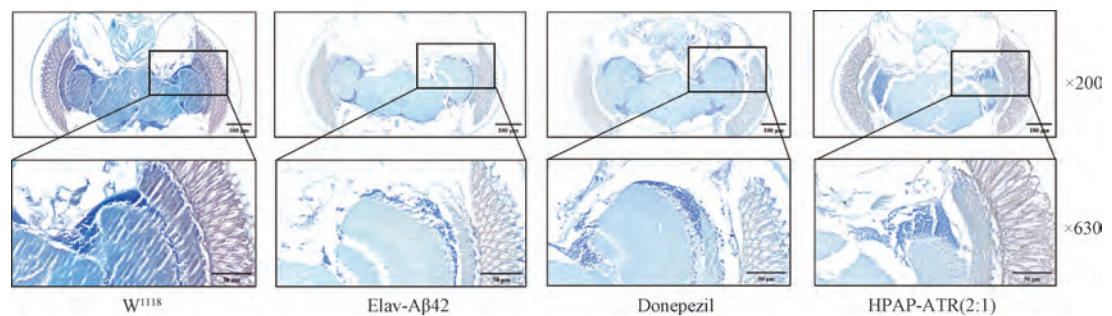


图3 各组果蝇脑组织 Nissl 染色

($P<0.01$)；与 Elav- $A\beta_{42}$ 组比较，Donepezil 组和 HPAR-ATR (2 : 1) 组果蝇脑组织可见清晰的尼氏体，尼氏体数量增加 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 1 各组果蝇脑组织尼氏体数量比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

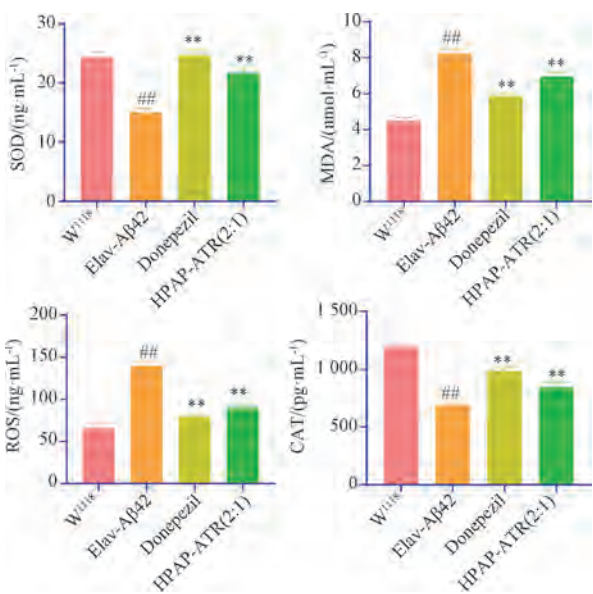
组别	尼氏体数量/个
W ¹¹¹⁸ 组	218.0±13.0
Elav- $A\beta_{42}$ 组	132.0±8.0 ^{##}
Donepezil 组	186.7±8.7 ^{**}
HPAR-ATR(2 : 1)组	163.3±7.5 [*]

注：与 W¹¹¹⁸ 组比较，^{##} $P<0.01$ ；与 Elav- $A\beta_{42}$ 组比较，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ 。

3.3 HPAR-ATR 对 $A\beta_{42}$ 转基因果蝇脑组织 SOD、MDA、ROS、CAT 水平的影响 与 W¹¹¹⁸ 组比较，Elav- $A\beta_{42}$ 组果蝇脑组织 SOD、CAT 水平降低 ($P<0.01$)，MDA、ROS 水平升高 ($P<0.01$)；与 Elav- $A\beta_{42}$ 组比较，Donepezil 组和 HPAR-ATR (2 : 1) 组果蝇脑组织 SOD、CAT 水平升高 ($P<0.01$)，MDA、ROS 水平降低 ($P<0.01$)，见图 4。

3.4 HPAR-ATR 对 $A\beta_{42}$ 转基因果蝇肠道微生物结构的影响

3.4.1 样本微生物群落结构与分布 用 Cricos 图来描述样本与物种之间的对应关系，该图反映了每个样本的优势物种组成比例以及各优势物种在不同样本之间的分布比例，见图 5A。果蝇肠道微生物主要有变形菌门 (Proteobacteria)、厚壁菌门 (Firmicutes)、拟杆菌门 (Bacteroidota)、放线菌门



注：与 W¹¹¹⁸ 组比较，^{##} $P<0.01$ ；与 Elav- $A\beta_{42}$ 组比较，^{**} $P<0.01$ 。

图4 各组果蝇脑组织 SOD、MDA、ROS、CAT 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

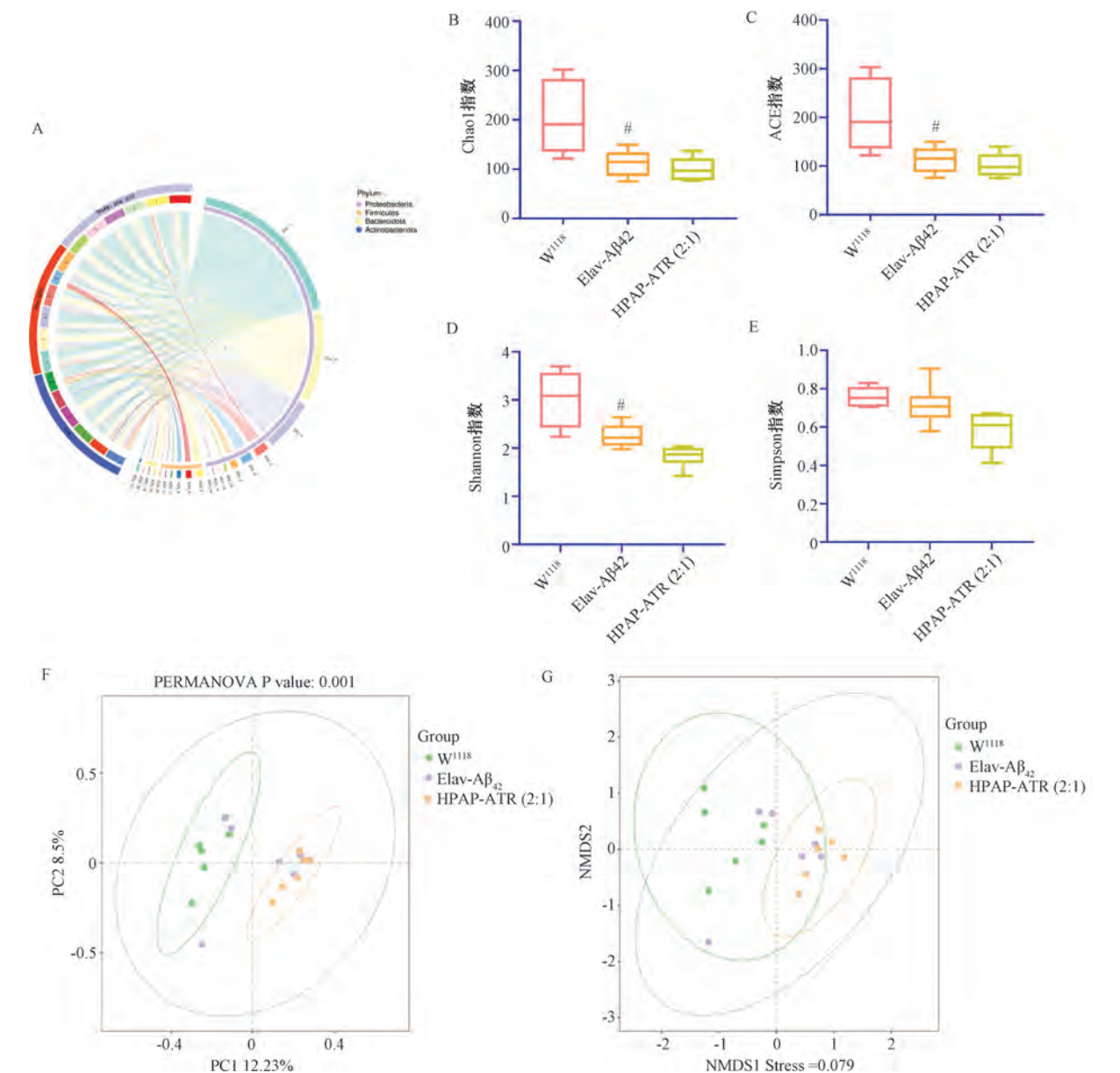
(Actinobacteriota) 等。各组果蝇肠道优势菌群均是变形菌门，其丰度均在 80% 以上，而厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门在各组果蝇中的分布虽然略有差异，但仍以变形菌门为优势菌群。

3.4.2 α -多样性 α -多样性为描述样本微生物多样性的指标，可直观表示物种的丰富度和均匀度，体现样品的复杂性^[4]。本研究选取 Shannon、

Simpson、Chao1 和 ACE 指数这 4 种常用的 α -多样性指数进行分析，绘制箱式图，比较各组间 4 种指数的差异。Chao1 指数和 ACE 指数主要表示样本中物种丰富度的大小，Shannon 指数和 Simpson 指数主要表示样本的丰富度和均匀度^[5]。如图 5B~5E 所示，与 W¹¹¹⁸ 组比较，Elav-A β_{42} 组 Chao1、ACE、Shannon 指数降低 ($P<0.05$)；与 Elav-A β_{42} 组比较，HPAR-ATR (2:1) 组 4 种指数均无明显变化 ($P>0.05$)。

3.4.3 β -多样性 β -多样性指数分析是通过物种距离比较样本在物种多样性方面的差异，以及对不同样本的微生物组成进行比较分析，各组 β -多样

性说明了样本间的相似性，数值差异越大，表明各组样品组成差异越大^[6]。本研究采用主坐标分析 (PCoA) 和非度量多维尺寸 (NMDS) 分析了 HPAR-ATR 对 A β_{42} 转基因果蝇肠道微生物组成的影响，见图 5F~5G。各组间组内距离相近，组间距离远，表明各组肠道微生物的结构发生了变化。与 W¹¹¹⁸ 组比较，Elav-A β_{42} 组肠道微生物组成发生变化；与 Elav-A β_{42} 组比较，HPAR-ATR (2:1) 组回调了肠道菌群组成成分的改变。以上结果证实了 HPAR-ATR 对 A β_{42} 转基因果蝇肠道微生态失衡的改善作用。



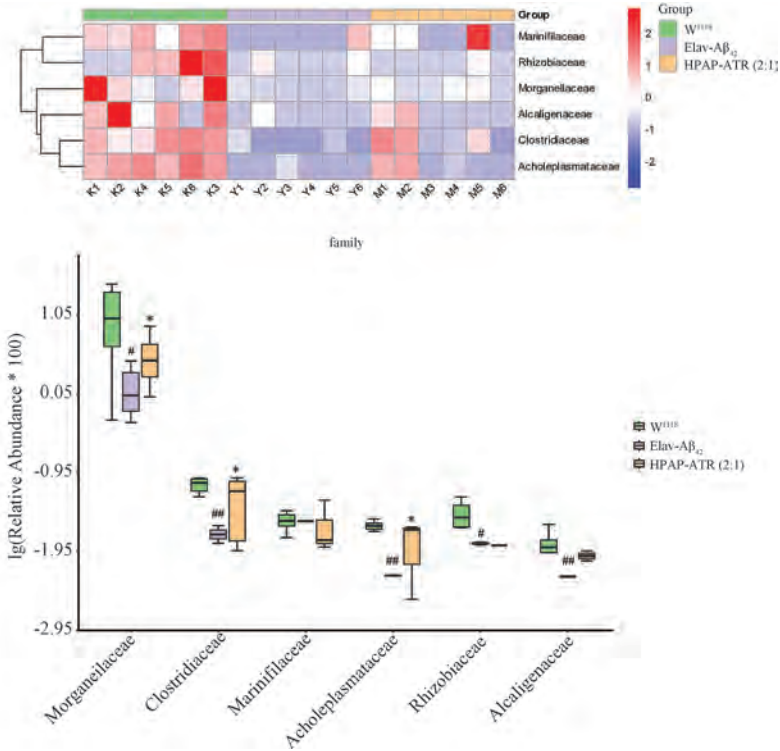
注：A 为微生物群落结构分布 Cricos 图；B~E 分别为 Chao1、ACE、Shannon、Simpson 指数；F~G 分别为基于 OTU 丰度的肠道菌群 PCoA、NMDS 分析。与 W¹¹¹⁸ 组比较，[#] $P<0.05$ 。

图 5 各组果蝇样本微生物群落结构与分布 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

3.4.4 肠道菌群组成差异分析 根据数据库对比结果, 门水平上物种组成存在显著差异的为放线菌门, 研究表明放线菌门在体内发挥维持肠道生态平衡、参与营养物质代谢、增强肠道免疫功能、保护肠黏膜屏障等作用, 为衡量肠道健康的重要指标。与 W¹¹¹⁸组比较, Elav-Aβ₄₂组放线菌门相对丰度降低 ($P<0.05$); 与 Elav-Aβ₄₂组比较, HPAR-ATR (2:1) 组放线菌门相对丰度升高且趋于正常 ($P<0.05$)。除放线菌门外, 门水平上物种组成差异不明显, 故本研究仅对科和属水平的差异菌群进行统计研究。

各组果蝇肠道菌群科水平分布结果见图 6, 在

科水平上发现了 6 种潜在的差异菌, 分别为海丝菌科 (Marinifilaceae)、根瘤菌科 (Rhizobiaceae)、摩根菌科 (Morganellaceae)、产碱菌科 (Alcaligenaceae)、梭菌科 (Clostridiaceae)、非固醇菌原体科 (Acholeplasmataceae) 等。与 W¹¹¹⁸组比较, Elav-Aβ₄₂组根瘤菌科、摩根菌科、产碱菌科、梭菌科、非固醇菌原体科相对丰度降低 ($P<0.05$, $P<0.01$); 与 Elav-Aβ₄₂组比较, HPAR-ATR (2:1) 组摩根菌科、梭菌科、非固醇菌原体科相对丰度升高 ($P<0.05$), 结果表明, HPAR-ATR 干预 Aβ₄₂转基因果蝇的作用可能与调节摩根菌科、梭菌科、非固醇菌原体科相对丰度有关。



注: 与 W¹¹¹⁸组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$; 与 Elav-Aβ₄₂组比较, * $P<0.05$ 。

图 6 科水平上菌群比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

各组果蝇肠道菌群属水平分析结果见图 7, 在属水平上发现了 11 种差异菌群, 包括臭杆菌属 (*Odoribacter*)、异根瘤菌属 (*Allorhizobium*)、新根瘤菌属 (*Neorhizobium*)、副根瘤菌属 (*Pararhizobium*)、根瘤菌属 (*Rhizobium*)、普罗威登斯菌属 (*Providencia*)、产碱杆菌属 (*Alcaligenes*)、真杆菌属 (*Eubacterium*)、狭义梭菌属 (*Clostridium_sensu_stricto_1*)、沙门氏菌属 (*Salmonella*)、厌氧支原体属 (*Anaeroplasma*) 等。与 W¹¹¹⁸组比较, Elav-Aβ₄₂组普罗威登斯菌属、狭义梭菌属、沙门氏菌属相对丰度降低 ($P<0.05$,

$P<0.01$); 与 Elav-Aβ₄₂组比较, HPAR-ATR (2:1) 组普罗威登斯菌属、狭义梭菌属、沙门氏菌属、厌氧支原体属、产碱杆菌属相对丰度升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), 表明 HPAR-ATR 干预 Aβ₄₂转基因果蝇的作用可能与调节普罗威登斯菌属、狭义梭菌属、沙门氏菌属、厌氧支原体属、产碱杆菌属相对丰度有关。

3.4.5 基于线性判别效应量分析的差异菌群的验证研究 线性判别效应量分析 (line discriminant analysis effect size, LEfSe) 的核心原理是运用线性判别分析 (line discriminant analysis, LDA) 手段,

重要影响因素。研究表明，黄芪中的多糖类和皂苷类成分可以通过抑制 Aβ 产生或聚集、神经炎症等发挥神经保护作用^[12]；石菖蒲中的挥发油类成分也可起到改善学习记忆能力、防治 AD 的作用^[13]。

肠道菌群在维持宿主生物屏障、免疫调节、物质代谢及营养吸收等方面发挥重要作用，而昆虫肠道共生菌同样可参与调控寄主的能量代谢与代谢平衡。相关研究表明，肠道菌群可通过神经、免疫和循环途径调节中枢神经系统的发育和稳态；同时，中枢神经系统可通过内分泌反应等途径调控肠道微生物群落结构^[14-15]，这种肠-脑轴的双向调控作用在 AD 的发生发展过程中同样具有重要意义。近年来，肠道菌群已经成为研究 AD 发生发展的新途径。

本研究结果表明，HPAR-ATR 可延长 Aβ₄₂ 转基因果蝇生存时间，提高其攀爬指数，并降低脑组织 Aβ 水平，且 HPAR-ATR 配伍比例 2：1 时效果最佳。此外，HPAR-ATR（2：1）可通过降低 Aβ₄₂ 转基因果蝇脑组织 ROS、MDA 水平，升高 CAT、SOD 水平发挥神经保护作用。16S rRNA 高通量测序结果显示，HPAR-ATR 给药后，Aβ₄₂ 转基因果蝇肠道菌群的物种丰富度及菌群样本多样性无明显改变，而肠道微生物群的结构发生了变化。Aβ₄₂ 转基因果蝇肠道科水平上摩根菌科（Morganellaceae），梭菌科（Clostridiaceae），非固醇菌原体科（Acholeplasmataceae）相对丰度降低，属水平上普罗威登斯菌属（*Providencia*）、产碱杆菌属（*Alcaligenes*）、狭义梭菌属（*Clostridium_sensu_stricto_1*）、沙门氏菌属（*Salmonella*）、厌氧支原体属（*Anaeroplasma*）相对丰度降低；HPAR-ATR 给药后可部分回调 Aβ₄₂ 转基因果蝇肠道微生物的结构。

综上所述，HPAR-ATR 可通过降低果蝇脑组织 Aβ 水平及氧化应激水平发挥神经保护作用，从而提高果蝇生存与运动能力。此外，HPAR-ATR 能在一定程度上改善 Aβ₄₂ 转基因果蝇肠道微生物的失衡。

参考文献：

[1] Zhang X, Zhang X, Gao H, *et. al.* Phage display derived peptides for Alzheimer’ s disease therapy and diagnosis[J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 2041-2062.

[2] 向 柳. 基于数据挖掘探析防治阿尔茨海默病的潜在中药[D]. 成都：成都中医药大学, 2023.

[3] Li X, Yang S, Wang S, *et. al.* Regulation and mechanism of *Astragalus polysaccharide* on ameliorating aging in *Drosophila melanogaster*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 234: 123632.

[4] 吴和霏, 章方玲, 邓昕雨, 等. 芍药苷通过调控肠道菌群改善 α-异硫氰酸酯诱导胆汁淤积大鼠的作用机制研究[J]. *中草药*, 2022, 53(22): 7091-7101.

[5] 朱妍锦. 太子参对脾虚型大鼠肠道微生态的调节作用研究[D]. 福州：福建中医药大学, 2023.

[6] 邹 静, 孙晓远, 陈云霞, 等. 基于宏基因组学的慢性阻塞性肺疾病急性加重患者肠道菌群结构与功能相关性研究[J]. *同济大学学报（医学版）*, 2023, 44(1): 41-51.

[7] 王雪松, 孔立红, 余超超, 等. 阿尔茨海默病外周血早期生物标志物的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(2): 136-140.

[8] 方佳慧, 刘嘉玮, 姜郁昕, 等. 五味子根、茎、叶、果多糖对 D-半乳糖致衰老小鼠运动耐力的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(11): 102-109.

[9] 胡雅娟, 胡格吉胡, 石海霞, 等. 银杏叶注射液对丙泊酚麻醉引起的大鼠认知功能障碍的影响[J]. *世界中医药*, 2020, 15(23): 3639-3645.

[10] 周 玲, 蔡 铭, 胡安娜, 等. 基于 ROS 介导的自噬通路探讨补肾复方对 AD 秀丽隐杆线虫作用机制的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(9): 4558-4561.

[11] 王 健, 李 丽, 曹 娟, 等. 红景天对 AD 大鼠空间学习记忆能力及海马组织 CAT、GSH-Px 的影响[J]. *中国中医急症*, 2008, 17(12): 1725-1726; 1749.

[12] 王 哲, 马定财, 王毛毛, 等. 黄芪及其活性成分防治阿尔茨海默病机制研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(6): 2094-2100.

[13] 卢成淑, 冯 宁, 南 国, 等. 石菖蒲及其活性成分防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中草药*, 2016, 47(7): 1236-1242.

[14] 牛尚博, 蔡嘉裕, 韦金涛, 等. 人体肠道细菌的培养组学研究进展[J]. *生态科学*, 2020, 39(2): 227-232.

[15] 丁鸿莉, 第五永长, 刘 奇, 等. 微生物-肠-脑轴与阿尔茨海默病相关性的研究进展[J]. *国际老年医学杂志*, 2023, 44(1): 87-90.