

基于异病同治与氧化应激探讨巢天汤对环磷酰胺诱导的大鼠海马神经元损伤模型的保护作用*

王明谦 王紫璇 吕彦恩 包晓霞

(北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

【摘要】 目的 依据异病同治理论及氧化应激相关机制,探讨巢天汤对环磷酰胺(CTX)所致大鼠海马神经元损伤的防护效果。方法 将 32 只雌性 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、巢天汤高剂量组(14.66 g/kg)、巢天汤低剂量组(3.67 g/kg)。模型组及各给药组通过腹腔注射 CTX(60 mg/kg·d)连续 5 d 构建损伤模型,随后巢天汤组采用灌胃方式给药 21 d。监测大鼠体重变化,借助 HE 染色与尼氏染色观察海马组织形态学特征,运用 ELISA 法检测海马组织中 5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的水平。结果 与空白组比较,模型组大鼠终末体重显著降低($P < 0.05$),海马锥体细胞排列紊乱,存在大量炎症细胞浸润,尼氏体清晰度下降,部分尼氏体出现固缩现象,着色变浅,GABA、MDA 含量显著升高,5-HT、SOD、GSH-Px 含量显著降低(均 $P < 0.01$)。与模型组相比,巢天汤高剂量组大鼠终末体重显著上升($P < 0.01$),海马锥体细胞排列更规整,损伤进一步减轻,炎症细胞浸润减少,尼氏体清晰可见,5-HT 及抗氧化指标(SOD、GSH-Px)水平显著升高($P < 0.05$),GABA 与 MDA 水平明显降低($P < 0.05$)。与模型组比较,巢天汤低剂量组海马锥体细胞损伤程度减轻,炎症细胞浸润减少,尼氏体清晰度有所提升,终末体重差异无统计学意义($P > 0.05$),MDA 水平降低($P < 0.05$)。结论 巢天汤可通过调控氧化应激通路(降低 MDA 含量,升高 SOD、GSH-Px 活性)与神经递质(升高 5-HT 水平,降低 GABA 水平),改善 CTX 诱导的海马神经元损伤,其作用机制与健脾补肾、抗氧应激相关,为中医药治疗中枢神经系统损伤提供了新的研究方向。

【关键词】 氧化应激;异病同治;巢天汤;海马神经元损伤

【中图分类号】 R285.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2026.06.002

Exploration of the protective effect of Chaotian Decoction on Cyclophosphamide induced hippocampal neuron injury model in rats based on homotherapy for heteropathy and oxidative stress

WANG Mingqian, WANG Zixuan, LYU Yan'en, BAO Xiaoxia

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

【Abstract】 **Objective** Based on the theory of homotherapy for heteropathy and mechanisms related to oxidative stress, this study aimed to investigate the protective effect of Chaotian Decoction on hippocampal neuronal injury induced by cyclophosphamide (CTX) in rats. **Methods** Thirty-two female Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into four groups: blank control group, model group, high-dose Chaotian Decoction group (14.66g/kg), and low-dose Chaotian Decoction group (3.67g/kg). The model group and each administration group were given intraperitoneal injection of CTX (60mg/kg·d) for 5 consecutive days to establish the injury model, followed by administration of Chaotian Decoction via gavage for 21 days in the Chaotian Decoction groups. Changes in rat body weight were monitored; morphological characteristics of hippocampal tissues were observed using HE staining and Nissl staining; and the levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), γ -aminobutyric acid (GABA), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GSH-Px) in hippocampal tissues were detected by ELISA. **Results** Compared with the blank

基金项目:北京市中医药科技发展资金项目(BJZYD-2025-22);首都卫生发展科研专项项目(首发 2024-3-7045);北京中医药大学校级课题(601616yj)

通信作者:包晓霞,医学博士,副教授,副主任医师,E-mail:baoxiaoxiazw@163.com

引用本文:王明谦,王紫璇,吕彦恩,等.基于异病同治与氧化应激探讨巢天汤对环磷酰胺诱导的大鼠海马神经元损伤模型的保护作用[J].西部医学,2026,38(6):785-790.DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2026.06.002

group, the terminal body weight of the rats in the model group was significantly reduced ($P < 0.05$). The arrangement of hippocampal pyramidal cells was disordered, there was a large number of inflammatory cell infiltration, the clarity of Nistenite decreased, some Nistenite bodies appeared nuclear consolidation, the coloration became lighter. The contents of GABA and MDA were significantly increased, and the contents of 5-HT, SOD and GSH-Px were significantly reduced (all $P < 0.01$). Compared with the model group, the high-dose Chaotian Decoction group showed a significant increase in final body weight ($P < 0.01$), more regular arrangement of hippocampal pyramidal cells, reduced inflammatory cell infiltration, and clearly visible Nissl bodies. Additionally, the levels of 5-HT and antioxidant indicators (SOD, GSH-Px) were significantly increased ($P < 0.05$), while the levels of GABA and MDA were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The low-dose group only showed a significant increase in final body weight ($P < 0.05$) and a decrease in MDA level ($P < 0.05$). **Conclusion** Chaotian Decoction can ameliorate CTX-induced hippocampal neuronal injury by regulating the oxidative stress pathway (reducing MDA content and increasing SOD/GSH-Px activity) and neurotransmitters (increasing 5-HT level and decreasing GABA level). Its mechanism of action is related to strengthening the spleen, tonifying the kidney, and resisting oxidative stress, which provides new research directions for the treatment of central nervous system injury with traditional Chinese medicine.

【Key words】 Oxidative stress; Homotherapy for heteropathy; Chaotian decoction; Hippocampal neuronal injury

环磷酰胺 (Cyclophosphamide, CTX) 作为临床常用的免疫抑制与化疗药物,其在肝脏内经 CYP450 酶系代谢后,会产生丙烯醛与磷酰胺芥两种产物。其中,磷酰胺芥具备抗肿瘤活性,而丙烯醛则可诱导活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 与活性氮 (Reactive nitrogen species, RNS) 的生成,进而激活 NF- κ B 及 MAPK 信号通路,诱发全身性炎症反应,对肝脏、肾脏及中枢神经系统产生氧化应激损伤^[1-3]。目前已有相关研究^[4-6]表明,临床常用化疗药物包括 CTX、紫杉醇、阿霉素等已被临床证实可穿透血脑屏障并且诱导氧化应激、神经炎症,进而干扰海马细胞的增殖与分化过程,造成海马神经元损伤,同时阻碍新生神经元融入现有神经网络,进而破坏海马体的正常形态与功能,引发记忆力下降、执行功能异常等症状,被称作“化疗脑”。在临床上,多达 75% 的癌症患者在化疗期间或治疗后出现认知障碍,超三分之一患者症状持续数月以上,严重影响正常生活^[7]。

从中医理论视角来看,海马神经元损伤与脾、肾两脏的功能状态密切相关。脾为后天之本,主要负责运化水谷、输布精微物质,这一功能与现代医学中线粒体通过生成 ATP 为全身脏器供能的作用具有显著相似性;当海马细胞线粒体受氧化应激损伤而出现功能障碍时,其病理表现与中医“脾虚”理论相契合^[8]。肾主骨生髓,肾虚导致脑髓空虚,海马细胞 ATP 生成减少,温煦机体能力不足,难以清除氧化应激代谢产物,继而出现神经损伤^[9]。网络药理学研究^[10-11]推断,健脾补肾类方剂可通过激活 PI3K 信号通路、调控 IL-17-p53 信号通路等方式延缓神经细胞的氧化,通过与线粒体结合提高 ATP 含量以抑制神经损伤的发生。因此,健脾补肾类方剂在通过抗氧化应激途径减轻海马神经元损伤中具有潜在价值。巢天汤是北京中医药大学东直门医院妇科薛晓鸥教授治疗脾肾两

虚型卵巢储备功能减退的常用方剂,具有健脾补肾,益气养血的功效,临床观察效果良好。基于异病同治理论,本研究通过观察用药前后大鼠氧化应激指标、神经递质水平的变化及海马组织病理形态的改变,探究巢天汤对 CTX 诱导的大鼠海马神经元损伤的改善作用,并展开相关分析与讨论,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选取 32 只 6~8 周龄雌性 SPF 级 SD 大鼠,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[其动物合格证书编号为 SCXK(京)2023-0006]。所有大鼠均饲养于北京中医药大学动物实验研究中心的屏障环境中,饲养条件为:恒温 (22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 (55 ± 5)%、12 h 光/暗交替循环,大鼠可自由摄食与饮水。本研究已通过北京中医药大学实验动物伦理委员会审查(编号:BUCM-2024121805-4296)。

1.2 药物 巢天汤组成:当归颗粒 12 g,党参颗粒 15 g,炒白术颗粒 15 g,菟丝子颗粒 12 g,熟地黄颗粒 15 g,淫羊藿颗粒 10 g,枸杞子颗粒 15 g,山药颗粒 15 g。以上中药颗粒购于北京中医药大学东直门医院,生产企业为北京康仁堂药业有限公司。产品符合《中国药典》(2020 版)中药配方颗粒的质量标准,生产工艺为全成分提取,实现配方颗粒和标准汤剂物质基础的等同。

1.3 主要实验试剂与仪器 muLISKANMK3 离心机(德国 Eppendorf 公司);酶标仪(美国 Thermo 科技公司);超纯水机(美国 Millipore 公司);恒温水浴锅(上海精宏实验设备有限公司);大鼠 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) ELISA 试剂盒(武汉 MYHALIC 生物科技有限公司,货号:DRE20128);大鼠 γ 氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) ELISA 试剂盒(武汉 MYHALIC 生物科技有限公司;货号:DRE20004);大鼠丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) ELISA 试剂盒(武汉 MYHALIC 生物科技有限公司,

货号: DRE20007); 大鼠超氧化物歧化酶(SOD) ELISA 试剂盒(武汉 MYHALIC 生物科技有限公司, 货号: DRE20008); 大鼠谷胱甘肽-过氧化物酶(GSH-PX) ELISA 试剂盒(武汉 MYHALIC 生物科技有限公司, 货号: DRE20035); JB-P5 包埋机(武汉俊杰电子有限公司); JJ-12J 脱水机(武汉俊杰电子有限公司); RM2016 病理切片机(上海徕卡仪器有限公司); E-clipse E100 正置光学显微镜(日本尼康公司); HE 染色液套装(皮诺飞生物科技有限公司, 货号: S191003); Panoramic SCAN II 扫描仪(济南丹吉尔电子有限公司)。

1.4 动物分组与造模 采用随机数表法将 32 只大鼠分为空白组、模型组、巢天汤高剂量组、巢天汤低剂量组, 每组 8 只。对所有大鼠进行称重与标记。查阅相关文献可知, CTX 诱导海马神经元损伤模型的单次用药剂量与累计总剂量存在差异, 单次剂量波动范围为 25~200 mg/kg·d, 累计总剂量为 150~560 mg/kg, 但过高的单次剂量或累计剂量会导致实验动物死亡^[12-17]。预实验分别采用 CTX 腹腔注射 80 mg/kg·d(连续 5 d)、CTX 腹腔注射 100 mg/kg·d(连续 2 d) 及 CTX 腹腔注射 60 mg/kg·d(连续 5 d) 等 3 种方式进行造模, 结果发现 80 mg/kg·d*5 d 组大鼠部分出现死亡, 存活者出现明显精神萎靡、体重骤降等一般状态改变。100 mg/kg·d*2 d 组大鼠造模 7 d 后检测海马 HE 染色病理切片未观察到明显神经元损伤, 60 mg/kg·d*5 d 组大鼠未出现死亡及明显一般状态异常, 且造模 7 d 后海马 HE 染色病理切片可见神经元损伤征象, 因此在兼顾实验动物安全性与模型有效性的前提下, 本研究采用腹腔注射环磷酰胺一水合物(上海易恩化学技术有限公司, 货号: R014050-25 g) 60 mg/kg·d 的方式构建模型, 累计用药量为 300 mg/kg; 空白组腹腔注射等量生理盐水, 连续处理 5 d。

1.5 给药方法 中药巢天汤临床使用浓度为成人(60 kg)每日用量: 1.173 g 生药/kg。参考大鼠体表面积换算公式^[18], 配制巢天汤高、低剂量药液, 分别给巢天汤高剂量组、巢天汤低剂量组按 14.66 g/kg、3.67 g/kg 灌胃。模型组、空白组给予等容纯水灌胃, 每日上午定时给药 1 次, 连续干预 21 d。

1.6 组织分离 实验结束后测大鼠体重, 予 2% 三溴乙醇 300 mg/kg 腹腔注射麻醉大鼠, 剪开胸腔, 暴露心脏, 眼科剪剪开右心耳, 穿刺左心室, 穿刺针接 50 mL 注射器, 推注 4 °C 生理盐水, 行心脏灌注。直至流出液体无血色, 肝脏褪色, 结束生理盐水灌注。4 组大鼠每组随机选取 4 只, 至此结束灌注操作, 为各组的生理盐水灌注亚组。每组另外 4 只为各组多聚甲

醛灌注亚组, 继续行 4% 多聚甲醛溶液灌注, 灌注至大鼠四肢抽搐僵直。生理盐水灌注亚组于冰上取全脑后迅速剥离海马组织分别放入无菌冻存管内, 置于 -80 °C 冰箱冻存备用。多聚甲醛灌注亚组取全脑后剥离海马组织置于 4% 多聚甲醛溶液固定供后续备用。

1.7 HE 染色、尼氏(Nissl)染色观察组织形态学 多聚甲醛灌注亚组海马组织切片经 4% 多聚甲醛固定 24 h, 一部分取出经梯度乙醇脱水, 再由二甲苯透明, 包埋。随后切片, 烘干, 二甲苯和乙醇脱蜡后行 HE 染色, 中性树胶封片, 光镜下观察海马组织 HE 染色形态学并拍摄。另一部分切片入甲苯胺蓝染液染色 1~2 min, 水稍洗, 0.5% 的冰醋酸分化背景, 边分化边水洗, 显微镜下控制分化程度, 烘干, 二甲苯透明, 光镜下观察海马组织尼氏染色形态学并拍摄。

1.8 ELISA 法检测神经递质与氧化应激指标 取用 -80 °C 冻存的海马组织, 按重量体积比 1:10 加入预冷的 PBS 缓冲液(pH7.4), 研磨至匀浆(研磨条件: 50 Hz, 30 s×3 次, 间隔 10 s), 随后 4 °C、2 000 r/min, 离心 20 min, 取上清液备用。使用 ELISA 试剂盒, 按照说明书步骤, 将所有样本按统一浓度(20 μg/孔)进行加样, 确保各样本基于相同指标浓度进行比较, 避免因组织取样量或匀浆浓度差异导致的结果偏差, 测定 5-HT、GABA、MDA、SOD、GSH-PX 的含量。

1.9 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件对实验数据进行统计分析, 数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较若数据符合正态分布且方差齐, 采用单因素方差分析(ANOVA), 多重比较采用最小显著性差异法(LSD); 若方差不齐或数据不符合正态分布, 则采用 Kruskal-Wallis 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 巢天汤对大鼠体重变化的影响 4 组大鼠的初始体重差异无统计学意义($P > 0.05$)。与空白组相比, 模型组大鼠的终末体重显著降低($P < 0.01$); 与模型组相比, 巢天汤高剂量组大鼠终末体重显著升高($P < 0.01$), 而巢天汤低剂量组则差异无统计学意义($P > 0.05$)。以终末体重与初始体重的差值作为大鼠体重变化量, 与模型组相比, 其余 3 组的体重变化量差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 巢天汤对大鼠体重变化的影响($\bar{x} \pm s, n=8, g$)

Table 1 The effect of Chaotian Tang on the weight changes of rats

分组	初始体重	终末体重	体重变化量
巢天汤高剂量组	225.88±5.31	258.88±9.42 ^③	33.00±5.80 ^⑤
巢天汤低剂量组	221.25±4.14	246.75±7.30	25.50±7.09 ^②
模型组	227.13±3.97	233.13±10.48 ^①	6.00±9.18 ^①
空白组	227.88±4.03	257.88±7.44	30.00±4.80

注: 与空白组比较, ① $P < 0.01$; 与模型组比较, ② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$ 。

2.2 巢天汤对大鼠海马锥体细胞结构的影响 空白组大鼠海马锥体细胞结构完整、排列整齐,炎症细胞浸润极少,尼氏体丰富且清晰,胞浆饱满。与空白组相比,模型组海马锥体细胞排列紊乱,存在大量炎症细胞浸润,尼氏体清晰度下降,部分尼氏体出现核固缩现象,着色变浅。与模型组相比,巢天汤低剂量组海马锥体细胞损伤程度减轻,炎症细胞浸润减少,尼氏体清晰度有所提升;巢天汤高剂量组海马锥体细胞损伤进一步减轻,炎症细胞数量更少,尼氏体更清晰,其形态特征更接近空白组。见图 1、图 2。

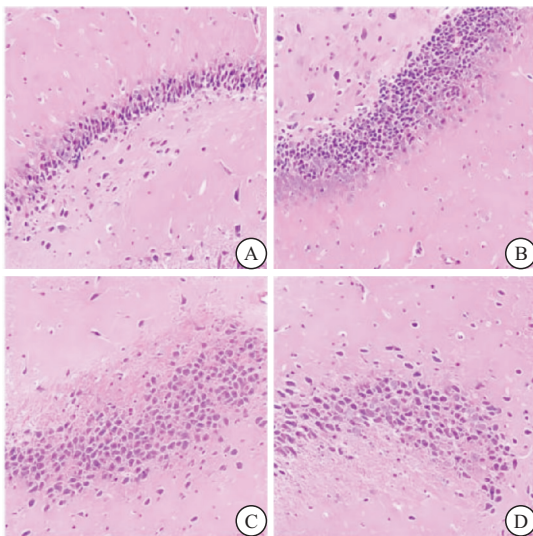


图 1 巢天汤对大鼠海马锥体细胞的影响(HE 染色,400×)

Figure 1 The effect of Chaotian Tang on hippocampal pyramidal cells of rats

注:A.空白组;B.模型组;C.巢天汤高剂量组;D.巢天汤低剂量组。

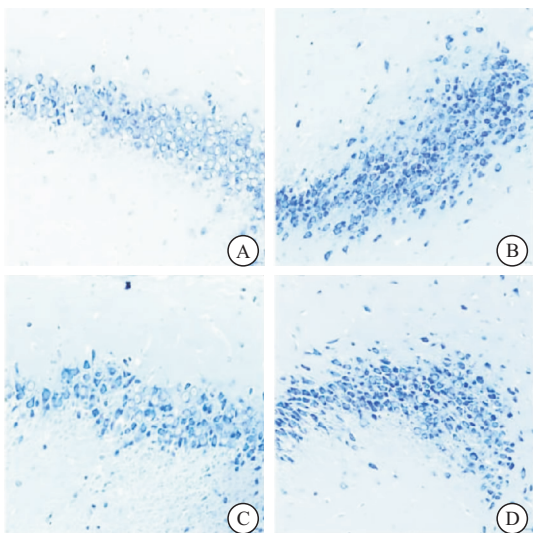


图 2 巢天汤对大鼠海马锥体细胞的影响(尼氏染色,400×)

Figure 2 The effect of Chaotian Tang on hippocampal pyramidal cells of rats

注:A.空白组;B.模型组;C.巢天汤高剂量组;D.巢天汤低剂量组。

2.3 巢天汤对大鼠 GABA、5-HT 水平的影响 与空白组相比,模型组海马组织中 GABA 含量显著升高、5-HT 含量显著降低(均 $P < 0.01$)。与模型组相比,巢天汤高剂量组海马组织 GABA 含量显著降低、5-HT 含量显著升高(均 $P < 0.05$);巢天汤低剂量组的 GABA 与 5-HT 含量未出现明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 巢天汤对大鼠 GABA、5-HT 水平的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 2 The effect of Chaotian Tang on the levels of GABA and 5-HT in rats

组别	GABA($\mu\text{mol/L}$)	5-HT(ng/mL)
巢天汤高剂量组	2.54 \pm 0.19 ^②	42.46 \pm 6.96 ^②
巢天汤低剂量组	3.66 \pm 0.30	32.29 \pm 3.01
模型组	4.23 \pm 0.54 ^①	21.43 \pm 4.41 ^①
空白组	1.35 \pm 0.32	41.61 \pm 5.62

注:与空白组比较,① $P < 0.01$;与模型组比较,② $P < 0.05$ 。

2.4 巢天汤对大鼠 SOD、MDA、GSH-Px 的影响 与空白组相比,模型组海马组织中 SOD、GSH-Px 含量显著降低,MDA 含量显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组相比,巢天汤高剂量组海马组织 SOD、GSH-Px 含量显著升高,MDA 含量显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$);巢天汤低剂量组仅 MDA 含量降低($P < 0.05$),SOD 与 GSH-Px 含量未出现明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 巢天汤对大鼠 SOD、MDA、GSH-Px 水平的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 3 The influence of Chaotian Tang on the levels of SOD, MDA and GSH-Px in rats

组别	SOD(U/L)	MDA(nmol/L)	GSH-Px(U/L)
巢天汤高剂量组	49.73 \pm 5.25 ^③	1.10 \pm 0.11 ^③	85.99 \pm 10.93 ^③
巢天汤低剂量组	30.13 \pm 2.58	1.38 \pm 0.11 ^②	67.85 \pm 4.94
模型组	22.13 \pm 3.71 ^①	1.86 \pm 0.17 ^①	48.57 \pm 5.20 ^①
空白组	65.24 \pm 8.80	0.59 \pm 0.07	99.59 \pm 9.82

注:与空白组比较,① $P < 0.01$;与模型组比较,② $P < 0.05$,③ $P < 0.01$ 。

3 讨论

中医尚无病名与海马神经元损伤直接对应。海马是大脑中负责学习、记忆等功能的关键部位,海马损伤可在临床表现为认知功能障碍、情绪障碍等。可按照损伤导致的临床表现将本病归为“痴呆”“郁病”范畴。脾肾两虚证在上述二病中均可出现,特别是对于痴呆而言,肾虚是启动因子;肾主骨生髓,脑髓需得肾精补养,肾虚及脾,脾虚生痰,痰浊蒙窍兼有脑髓空虚,进而可出现神明不清^[19-20]。研究^[21]发现脾肾两虚证患者出现感情淡漠、焦虑抑郁等精神行为症状比例较高。《医方集解》曰:“人之精神与志皆藏于肾,肾精不足则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘。”《济生方

·惊悸怔忡健忘门》言：“盖脾主意与思，思虑过度，意舍不清，神官不职，使人健忘。”《灵枢·本神》曰：“意之所存谓之志，因志而存变谓之思……脾藏营，营舍意……肾藏精，精舍志。”均说明脾肾两脏对人体正常认知功能与情绪的维持有着关键作用。因此脾肾亏虚是海马神经元损伤的核心病机。

中医异病同治理论是指相同病机的不同疾病可采用同一方法治疗，彰显中医辨证论治精髓，最早在《金匱要略》中体现。例如其中肾气丸既可以治疗消渴、虚劳腰痛，又可治疗妇人转胞、少腹不仁，但上述疾病病机均为肾气虚弱，气化失常，则可同用肾气丸这一具有补肾温阳功效的方剂进行治疗^[22]。祖国医学认为女性生殖轴为肾-天癸-冲任-胞宫，其中以肾为主导，冲任为枢纽；脾虚不能输布精微，可导致冲任二脉精血亏虚，加之肾虚失司，则可出现胞宫(卵巢)病变^[23]。《灵枢·逆顺肥瘦》描述冲脉走行：“其下者，并于少阴之经，渗三阴”说明冲脉与足三阴经联系密切，特别是与足少阴肾经在腹部并行。《景岳全书·妇人规》提及生殖障碍类疾病指出：“及其甚者，则四脏相移，必归脾肾。”亦指出脾肾两脏在妇科卵巢功能减退的发病上起关键作用；脾肾亏虚是卵巢功能减退的关键病机，恰与海马神经元损伤的病机契合。《存存斋医话稿》曰：“盖补精必用浓之品……辄变精而藏诸肾也。须补脾胃化源者……自能充血生精也。”指出脾肾双补能化生精血，进而可补益脑髓与胞宫。巢天汤为妇科治疗卵巢储备功能减退的临床经验方剂，方用党参、炒白术、山药补气健脾，熟地黄、当归养血填精，菟丝子、枸杞子、淫羊藿滋阴益肾。诸药合用脾肾同调、气血双补，既可使冲任旺盛，又可使脑髓充盈，达到海马神经元损伤与卵巢功能减退异病同治效果。

大脑因高能量消耗与高代谢需求，线粒体活性较高，这使其与 ROS 的生成密切相关，因此大脑易受到氧化损伤，进而诱发神经退行性疾病^[24]。海马氧化应激损伤是阿尔茨海默病的潜在发病机制之一，已成为近年来的研究热点^[25]。研究^[26]表明，抑制氧化应激可改善机体促炎环境、减少铁死亡发生，从而减轻海马神经细胞损伤，提高细胞活性。SOD 的主要功能是催化超氧阴离子自由基歧化为过氧化氢与氧气，以此减轻氧化应激损伤，已有研究^[27-28]证实 SOD 表达降低与肌萎缩侧索硬化、癫痫等中枢神经系统疾病存在密切关联。MDA 是脂肪酸受自由基攻击后发生脂质过氧化反应的产物，可作为反映组织氧化应激水平的重要标志物。GSH-Px 能将有毒的过氧化物还原为无毒的羟基化合物，其活性受抑制与肿瘤、神经系统疾病的发生发展关系密切^[29-30]。GABA 与 5-HT 是中

枢神经系统中的重要神经递质；GABA 会影响新生神经元的形态及其向海马回路的整合过程，阻断其信号传递可改善海马功能^[31]。5-HT 激活后可通过调控 GABA 能传递减轻海马神经元损伤，有研究^[32]提出 5-HT₇ 受体可能成为治疗阿尔茨海默病的新靶点。本研究结果显示，高剂量巢天汤可显著降低 CTX 诱导损伤大鼠海马组织中 MDA、GABA 的水平，同时显著升高 SOD、GSH-Px、5-HT 的水平，这表明高剂量巢天汤对海马组织氧化应激损伤具有保护作用；从神经递质传递角度推测，巢天汤可改善海马相关功能，其原理可能减轻氧化应激损伤后，海马局部神经炎症改善相关。大鼠海马组织病理形态学观察结果也证实了巢天汤能减轻模型大鼠海马锥体细胞损伤。此外，巢天汤低剂量组与高剂量组大鼠的体重均较模型组明显增加，这从侧面提示巢天汤可能具有减轻 CTX 所致体重下降副作用的作用。与低剂量巢天汤相比，高剂量巢天汤对 CTX 诱导的大鼠海马神经元损伤具有更显著的改善效应，可更有效地调控氧化应激通路、调节神经递质水平并改善海马组织病理形态，提示巢天汤的神经保护作用具有剂量依赖性特征。综合以上结果可知，高剂量巢天汤对 CTX 诱导的大鼠海马神经元损伤模型具有保护作用。

本研究虽证实了巢天汤对海马神经元损伤的保护作用及其与抗氧应激的相关性，为中医药治疗中枢神经损伤性疾病提供了新思路，但仍存在不足：目前尚未明确巢天汤发挥作用的具体活性成分，且缺乏体外细胞实验对相关信号通路、分子调控机制的深入研究。未来研究应更加注重以临床需求为导向，开展多中心临床试验与循证医学研究，进一步验证巢天汤在化疗后认知障碍等疾病治疗中的安全性与有效性。

4 结论

本研究结果提示，巢天汤可通过调控氧化应激通路(降低 MDA 含量，升高 SOD、GSH-Px 活性)与神经递质(升高 5-HT 水平，降低 GABA 水平)，改善 CTX 诱导的海马神经元损伤，其作用机制与健脾补肾、抗氧应激相关，为中医药治疗中枢神经系统损伤提供了新的研究方向。

【参考文献】

- [1] LEE S I, KANG K S. Function of capric acid in cyclophosphamide-induced intestinal inflammation, oxidative stress, and barrier function in pigs[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16530.
- [2] AKOMOLAFE S F, OLASEHINDE T A, OYELEYE S I, et al. Curcumin administration mitigates cyclophosphamide-induced oxidative damage and restores alteration of enzymes associated with cognitive function in rats' brain[J]. Neurotox Res,

- 2020, 38(1): 199-210.
- [3] ZHAI J X, ZHANG F, GAO S H, *et al.* Schisandra chinensis extract decreases chloroacetaldehyde production in rats and attenuates cyclophosphamide toxicity in liver, kidney and brain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 223-231.
- [4] DU J J, ZHANG A X, LI J, *et al.* Doxorubicin-induced cognitive impairment: the mechanistic insights [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 673340.
- [5] 张钰. 化疗药环磷酰胺对小脑发育及小脑功能影响的研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [6] CORLEY C, ALLEN A R. A bibliometric analysis of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil breast cancer treatments: implication for the role of inflammation in cognitive dysfunction[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 683389.
- [7] JANELSINS M C, KOHLI S, MOHILE S G, *et al.* An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status[J]. *Semin Oncol*, 2011, 38(3): 431-438.
- [8] 李阳, 郭蓉娟, 赵钟辉, 等. 醒脾解郁方对轻中度抑郁症肝郁脾虚证患者的临床疗效研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(1): 83-91.
- [9] 李璐, 梁永林, 安冬, 等. 基于“阳中求阴”理论研究左归丸对肾阴虚证能量代谢的影响[J]. *中医药信息*, 2021, 38(3): 35-39.
- [10] 袁思琪. 数据挖掘阿尔海默病(脾肾两虚证)用药规律及网络药理学机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2025.
- [11] 王星焯, 孔祥日, 金梦丽, 等. β -谷甾醇对阿尔茨海默病模型小鼠认知功能的改善作用及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2023, 49(3): 599-607.
- [12] IBRAHIM H M, ZOMMARA M A, ELNAGGAR M E. Ameliorating effect of selenium nanoparticles on cyclophosphamide-induced hippocampal neurotoxicity in male rats: light, electron microscopic and immunohistochemical study[J]. *Folia Morphol*, 2021, 80(4): 806-819.
- [13] LONG J M, LEE G D, KELLEY-BELL B, *et al.* Preserved learning and memory following 5-fluorouracil and cyclophosphamide treatment in rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 100(1): 205-211.
- [14] ANDERSON J E, TRUJILLO M, MCELROY T, *et al.* Early effects of cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil on neuronal morphology and hippocampal-dependent behavior in a murine model[J]. *Toxicol Sci*, 2020, 173(1): 156-170.
- [15] HUSSEIN Z, MICHEL H E, EL-NAGA R N, *et al.* Coenzyme Q10 ameliorates cyclophosphamide-induced chemobrain by repressing neuronal apoptosis and preserving hippocampal neurogenesis: mechanistic roles of Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Neurotoxicology*, 2024, 105: 21-33.
- [16] LIM I, JOUNG H Y, YU A R, *et al.* PET evidence of the effect of donepezil on cognitive performance in an animal model of chemobrain[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 6945415.
- [17] SHAIBAH H S, ELSIFY A K, MEDHAT T M, *et al.* Histopathological and immunohistochemical study of the protective effect of triptorelin on the neurocytes of the hippocampus and the cerebral cortex of male albino rats after short-term exposure to cyclophosphamide[J]. *J Microsc Ultrastruct*, 2016, 4(3): 123-132.
- [18] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [19] 张婷. 代谢综合征患者焦虑、抑郁状态与中医证型的相关性研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2024.
- [20] 张学凯, 时晶, 倪敬年, 等. 阿尔茨海默病证候级联假说探讨[J]. *中医杂志*, 2019, 60(9): 741-744.
- [21] 鲁喜悦, 黎明全, 李涛, 等. 健脾益肾化浊方对轻、中度血管性痴呆患者认知功能及精神行为症状的影响[J]. *中医学报*, 2023, 38(10): 2222-2227.
- [22] 郭世岳, 宋丹, 高文锋, 等. 浅谈肾气丸的异病同治[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(2): 764-767.
- [23] 罗颂平. 从五脏相关学说与中医生殖轴理论探讨女性生殖障碍的防治[J]. *中医杂志*, 2024, 65(4): 424-427.
- [24] SIENES BAILO P, LLORENTE MARTÍN E, CALMARZA P, *et al.* The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases and potential antioxidant therapies[J]. *Adv Lab Med*, 2022, 3(4): 342-360.
- [25] 白燕燕, 周禹彤, 隋海娟, 等. 积雪草酸通过 Nrf2/HO-1 信号通路对脂多糖诱导大鼠海马神经元损伤的改善作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2025, 51(1): 85-95.
- [26] ZHU K Y, ZHU X, SUN S H, *et al.* Inhibition of TLR4 prevents hippocampal hypoxic-ischemic injury by regulating ferroptosis in neonatal rats[J]. *Exp Neurol*, 2021, 345: 113828.
- [27] MAIER C M, CHAN P H. Book review: role of superoxide dismutases in oxidative damage and neurodegenerative disorders [J]. *Neuroscientist*, 2002, 8(4): 323-334.
- [28] 李曾, 章军建. 家族性肌萎缩硬化症一家系两例[J]. *医学新知*, 2022, 32(3): 229-232.
- [29] LIU Y, WAN Y C, JIANG Y, *et al.* GPX4: the hub of lipid oxidation, ferroptosis, disease and treatment[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(3): 188890.
- [30] 院耀宏, 王觅柱, 王梦涵, 等. GPX4、p-mTOR、HIF-1 α 及 VEGF 在胃癌和癌前病变中的表达及相关性[J]. *西部医学*, 2025, 37(7): 954-960.
- [31] QUINTERO-VILLEGAS A, VALDÉS-FERRER S I. Central nervous system effects of 5-HT(7) receptors: a potential target for neurodegenerative diseases[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 70.

(收稿日期: 2025-11-04; 修回日期: 2026-01-25; 编辑: 王小菊)