

苦参碱激活 mTAS2R4 改善神经炎症和小鼠糖尿病性认知功能障碍

王德铭^{1,2}, 刘淑清², 凌心², 刘耀武¹

(1.徐州医科大学药学院,徐州 221004;2.徐州市肿瘤医院药剂科,徐州 221005)

摘要 目的:探讨苦参碱通过激活小鼠苦味受体成员4(mTAS2R4)改善糖尿病性认知功能障碍(DACD)的作用及机制。方法:取雄性C57BL/6小鼠,连续5 d腹腔注射50 mg/kg链脲佐菌素(STZ)诱导建立DACD模型。将造模成功小鼠分为模型组、苦参碱低剂量(20 mg/kg)组、苦参碱高剂量(40 mg/kg)组和mTAS2R4激动剂奎宁(80 mg/kg)组,每组9只。另选同周龄9只小鼠作为正常组。采用Morris水迷宫和新物体识别测试评估DACD小鼠的学习、记忆功能,苏木精—伊红(HE)染色法观察海马神经元病理变化,免疫蛋白印迹(western blotting)法检测I-κB激酶β(IKKβ)/核因子κB亚基(NF-κB)信号通路蛋白、NLR家族pyrin域蛋白3(NLRP3)、Caspase-1、白细胞介素-1β(IL-1β)、mTAS2R4和磷脂酶C β2(PLCβ2)蛋白表达。结果:苦参碱低、高剂量组和奎宁组小鼠空腹血糖(FBG)、体质量和学习、记忆功能均改善(均P<0.01)。与正常组相比,模型组小鼠海马CA1区和CA3区神经元数目减少,p-IKKβ/IKKβ比值、p-NF-κB p65/NF-κB p65比值及NLRP3、Caspase-1和IL-1β蛋白表达水平升高,mTAS2R4和PLCβ2蛋白表达水平降低(均P<0.01)。与模型组比较,苦参碱低、高剂量组和奎宁组海马神经元数目增加,p-IKKβ/IKKβ比值、p-NF-κB p65/NF-κB p65比值及NLRP3、Caspase-1和IL-1β蛋白表达水平降低(均P<0.05)。苦参碱高剂量组mTAS2R4和PLCβ2蛋白表达水平均升高(均P<0.01)。苦参碱低剂量组PLCβ2蛋白表达水平升高(P<0.05)。结论:苦参碱能够激活脑内mTAS2R4受体信号,抑制神经炎症反应,从而改善DACD小鼠的认知功能障碍。

关键词 苦味受体成员4;苦参碱;糖尿病性认知功能障碍;神经炎症

中图分类号: R587.2;R749.1 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2025)04-0526-07

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.04.006

Matrine improves neuroinflammation and diabetes-associated cognitive dysfunction in mice via mTAS2R4 activation

WANG Deming^{1,2}, LIU Shuqing², LING Xin², LIU Yaowu¹. (1. School of Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; 2. Department of Pharmacy, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou 221005, China)

Abstract Objective: To investigate the effect and mechanism of matrine in improving diabetes-associated cognitive dysfunction (DACD) from activation of mouse bitter taste receptor member 4 (mTAS2R4). **Methods:** Male C57BL/6 mice were induced to establish the DACD model by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) (50 mg/kg) for 5 consecutive days. The successfully modeled mice were divided into model group, low-dose matrine group (20 mg/kg), high-dose matrine group (40 mg/kg), and mTAS2R4 agonist quinine group (80 mg/kg), with 9 mice in each group. Additionally, another 9 mice of the same age were selected as normal control group. The Morris water maze and novel object recognition tests were used to evaluate the learning and memory functions in DACD mice. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to examine the pathological changes of the hippocampal neurons. Western blotting was performed to detect the protein expression of IKKβ/NF-κB signaling pathway-related proteins, NLRP3, Caspase-1, interleukin-1β (IL-1β), mTAS2R4, and phospholipase C β2 (PLCβ2). **Results:** In the low-dose matrine, high-dose matrine and quinine groups, fasting blood glucose (FBG), body

[基金项目] 2024年徐州市卫生健康委医学科技创新项目(No.XWKYHT20240120)

[通信作者] 刘耀武, E-mail:ywliu@xzhmu.edu.cn

[收稿日期] 2025-04-22

weight, and the learning and memory functions of mice were all improved (all $P < 0.01$). Compared with the normal group, the number of hippocampal neurons in CA1 and CA3 regions of mice in the model group was decreased, and the ratios of p-IKK β /IKK β and p-NF- κ B p65/NF- κ B p65, as well as the protein expression levels of NLRP3, Caspase-1, and IL-1 β , were all increased, while the protein expression levels of mTAS2R4 and PLC β 2 were decreased (all $P < 0.01$). Compared with the model group, the number of hippocampal neurons in the low-dose matrine, high-dose matrine, and quinine groups was increased and the ratios of p-IKK β /IKK β and p-NF- κ B p65/NF- κ B p65, as well as the protein expression levels of NLRP3, Caspase-1, and IL-1 β , were decreased (all $P < 0.05$). In the high-dose matrine group, the protein expression levels of mTAS2R4 and PLC β 2 were both increased (all $P < 0.01$). In the low-dose matrine group, the protein expression of PLC β 2 was upregulated ($P < 0.05$)。Conclusion: Matrine can activate the mTAS2R4 receptor signaling in the brain and inhibit neuroinflammatory responses, thereby improving cognitive dysfunction in DACD mice.

Keywords bitter taste receptor member 4; matrine; diabetes-associated cognitive dysfunction; neuroinflammation

糖尿病性认知功能障碍(diabetes-associated cognitive decline, DACD)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)常见的中枢神经系统并发症。流行病学显示,20%~70%的DM患者存在进行性认知缺陷,显著增加痴呆风险^[1]。该病的发生机制涉及氧化应激、神经炎症及突触功能障碍等多因素交互作用^[2],其中慢性神经炎症被证实为驱动因素,DM患者脑内促炎因子异常升高,直接损伤神经元并导致记忆功能衰退^[3]。尽管现有研究证实抑制神经炎症可改善DACD,但调控中枢炎症信号通路的高效靶向治疗策略仍待突破^[4-5]。

近年来研究发现,苦味受体(type 2 bitter taste receptor, TAS2Rs)在非味觉组织中表现出炎症调控等机体防御功能,而TAS2R4是抑制神经炎症最有潜力的TAS2Rs成员之一^[6]。在DM肾病模型中,小鼠TAS2R4(mTAS2R4)激活后通过G β γ /磷脂酶C β 2(phospholipase C β 2, PLC β 2)轴传导抗炎信号^[7]。本课题组前期实验表明,TAS2R4在人中枢神经元SH-SY5Y细胞中的基因丰度较高;而Tas2r108基因(编码mTAS2R4)在小鼠海马组织中呈高表达,且其配体反应性与人类直系同源受体TAS2R4高度保守^[8]。然而,mTAS2R4激活能否通过调控中枢炎症信号来改善认知功能障碍尚未明确。

苦参碱是一种具有抗炎和神经保护作用的生物碱类活性成分^[9]。在阿尔茨海默病模型中,苦参碱被证实可通过抑制小胶质细胞活化及NADPH氧

化酶亚基(gp91phox/p47phox)表达水平,减少肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎因子释放^[10]。本组最新报道显示,苦参碱能够激活mTAS2R4受体,通过抗炎作用改善实验性DM肾病^[7]。苦参碱虽被报道可缓解小鼠学习、记忆功能损害^[11],但其是否通过激活mTAS2R4调控神经炎症而改善DACD,仍然未知。基于上述背景,本研究将探究苦参碱是否通过激活mTAS2R4受体信号,抑制I- κ B激酶 β (inhibitor kappa B kinase β , IKK β)/核因子 κ B亚基(nuclear factor κ B subunit, NF- κ B)通路及NLR家族pyrin域蛋白3(NLR family pyrin domain protein 3, NLRP3)炎症小体活化,进而减轻海马神经炎症并改善DACD,为靶向TAS2R4受体防治DM相关神经退行性疾病提供新的依据。

1 材料与方法

1.1 小鼠DACD模型建立和分组处理

SPF级雄性C57BL/6小鼠,8周龄,购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司,饲养于徐州医科大学动物实验室,环境温度为(24 ± 2) $^{\circ}$ C,湿度40%~60%,照明/黑暗周期为12 h。除有饮食控制外,其余时间小鼠随意获取食物和水。腹腔注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)柠檬酸盐缓冲液(50 mg/kg)连续5 d,诱导建立DACD模型,7 d后检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),以FBG \geqslant 11.1 mmol/L为DM模

型建立成功。将造模成功后的小鼠随机分为模型组、苦参碱低剂量组、苦参碱高剂量组和mTAS2R4激动剂奎宁组(奎宁组),每组9只;另选9只小鼠作为正常组,腹腔注射等体积柠檬酸盐缓冲液连续5 d。苦参碱低、高剂量组小鼠分别灌胃给予20 mg/kg、40 mg/kg 苦参碱,奎宁组则灌胃给予80 mg/kg 奎宁^[7],模型组和正常组均灌胃给予等体积溶剂(0.5% CMC-Na 溶液),1次/d,连续9周。实验期间监测小鼠的FBG 和体质量变化。本实验已取得徐州市肿瘤医院伦理委员会批准(审批号:2022-02-026-K01)。

1.2 药品与主要试剂 STZ, 纯度≥95%, 批号:S817944, 购自上海麦克林生化科技股份有限公司; 苦参碱, 纯度≥99%, 批号:519-02-8, 购自上海源叶生物科技有限公司; 奎宁, 纯度≥98%, 批号:130-95-0, 购自北京华威锐科化工科技有限公司。IKK β 抗体、磷酸化IKK β (p-IKK β)抗体和mTAS2R4抗体均购自美国Affinity公司; NF- κ B p65 抗体和磷酸化NF- κ B p65(p-NF- κ B p65)抗体购自美国Cell Signaling Technology公司; PLC β 2 抗体购自Abclonal公司; Caspase-1 抗体、IL-1 β 抗体、NLRP3 抗体、 β -actin 抗体和山羊抗兔、山羊抗鼠二抗均购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.3 新物体识别测试 将小鼠置于大小为40 cm×40 cm×45 cm 的内壁浅灰色亚克力材质的盒子中, 进行为期3 d的新、旧物体识别测试。第1天, 将小鼠放在无任何物体的实验盒中让其自由探索5 min以熟悉环境; 第2天, 将A、B两个完全相同的物体固定于实验盒同侧底端(距盒壁4 cm处), 将小鼠从对侧、背对物体放入盒内, 让其自由探索物体5 min; 第3天, 将B物体换成C物体, 然后以同样的方式将小鼠放入实验盒同一位置, 记录小鼠5 min内探索新旧物体的时间占比。通过计算识别指数(recognition index, RI)评估各组小鼠的学习、记忆能力变化。RI=新物体识别时间/(新物体识别时间+旧物体识别时间)。

1.4 Morris水迷宫测试 将小鼠置于直径120 cm、水面高50 cm、水温(25±2)℃的圆柱形水池中, 将水池分为4个象限, 在第一象限的正中心放置一个直径10 cm、高30 cm的圆形平台, 平台设置低于水面1.5 cm。记录小鼠在实验过程中的运动轨迹和找到

平台所需要的时间, 时间设定90 s。实验周期为6 d, 包括第1天的试水练习、第2至第5天的学习训练和第6天的记忆测试。在第6天的测试中, 移除平台, 从原平台所在象限(目标象限)的对侧象限入水点放入小鼠, 记录90 d内小鼠穿过原平台的次数和目标象限停留时间占总时间的百分比(目标象限时间占比)。

1.5 海马组织病理学检测 行为学实验结束后, 每组随机选取3只小鼠通过腹腔注射20%乌拉坦麻醉, 随后使用生理盐水和4%多聚甲醛缓慢灌注。灌注结束后, 断头取脑, 分离海马组织并置于4%多聚甲醛中固定, 石蜡包埋、切片(4 μm), 脱蜡后行苏木精-伊红(HE)染色, 在显微镜下观察海马组织病理学变化。

1.6 免疫蛋白印迹(Western blotting)法检测目的蛋白表达 收集小鼠海马组织, 冰水浴中匀浆, 提取总蛋白, BCA法测定蛋白浓度, 取适量蛋白样品, 煮沸变性, 行SDS-PAGE凝胶电泳, 转移至NC膜, 5%牛血清白蛋白溶液室温封闭1 h后, 加入IKK β 、NF- κ B p65、p-IKK β 、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、mTAS2R4、PLC β 2、 β -actin一抗稀释液(均1:1 000)4 ℃下孵育过夜, TBST洗涤3次后, 加入相应二抗(1:10 000)室温摇床孵育2 h。TBST洗涤3次后, 使用Odyssey红外荧光扫描成像系统扫描条带, 以 β -actin作为内参, 用Image J软件分析蛋白条带灰度值。

1.7 统计学方法 使用GraphPad Prism 8.3软件进行统计分析和作图。数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用单因素方差分析法进行多组间差异分析, 方差齐时采用LSD法进行两组间差异比较, 方差不齐时采用Dunnett's T3法检验, 以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 苦参碱对DACD小鼠FBG和体质量的影响

与正常组相比, 模型组小鼠FBG升高(P<0.01);与模型组相比, 苦参碱低、高剂量组FBG降低(均P<0.01), 见图1A。各组小鼠体质量均逐渐增加, 但模型组在8周后体质量下降, 而苦参碱低、高剂量组和奎宁组小鼠体质量较模型组增加(均P<0.01), 见图1B。

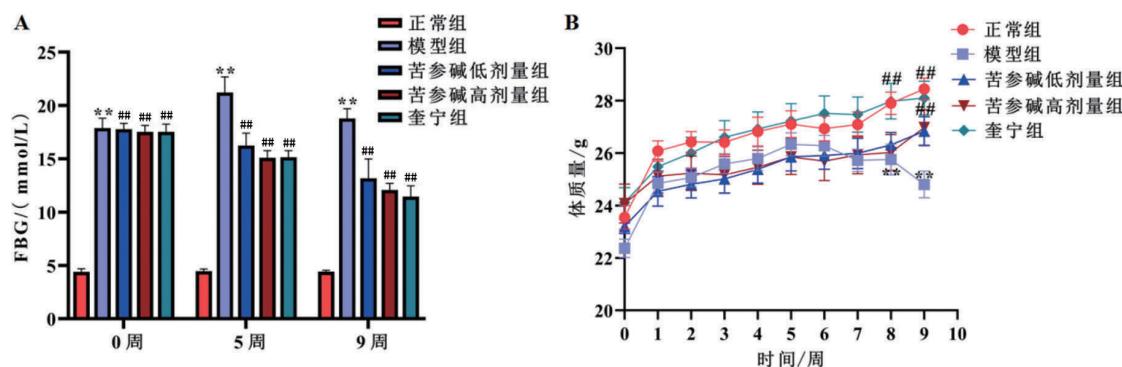
A: 小鼠FBG变化;B: 小鼠体质量变化;与正常组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, ## $P<0.01$, $\bar{x} \pm s, n=9$ 。

图1 苦参碱对DACD小鼠FBG和体质量的影响

2.2 苦参碱改善DACD小鼠的认知功能 与正常组相比,模型组小鼠RI降低($P<0.01$);与模型组相比,苦参碱高剂量组和奎宁组RI增加(均 $P<0.01$),见图2A。与正常组相比,模型组小鼠穿越平台次数减少,目标象限时间占比降低(均 $P<0.05$);与模型组相比,苦参碱低、高剂量组和奎宁组穿越平台次数增加,目标象限时间占比升高(均 $P<0.05$),见图2B、图2C。各组小鼠的运动轨迹见图2D。

2.3 苦参碱对DACD小鼠海马神经元的影响 与正常组相比,模型组小鼠海马CA1和CA3区的神经数量减少($P<0.01$),且神经元分布不规则;经苦参碱或奎宁处理后,神经元数量增加($P<0.05$),见图3。

2.4 苦参碱减轻DACD小鼠海马部位的神经炎症

与正常组相比,模型组小鼠海马中的p-IKK β /IKK β 比值、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65比值增加,NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 蛋白表达水平升高(均 $P<0.01$);与模型组相比,苦参碱低、高剂量组和奎宁组p-IKK β /IKK β 比值、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65比值下降,NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 蛋白表达水平降低(均 $P<0.05$),见图4。

2.5 苦参碱激活DACD小鼠海马部位mTAS2R4信号 与正常组比较,模型组小鼠海马中mTAS2R4和PLC β 2蛋白表达水平显著降低(均 $P<0.01$);高剂量苦参碱和奎宁给药后显著增加mTAS2R4和PLC β 2的蛋白表达(均 $P<0.01$),低剂量苦参碱给药后能够显著增加PLC β 2的蛋白表达($P<0.05$),见图5。

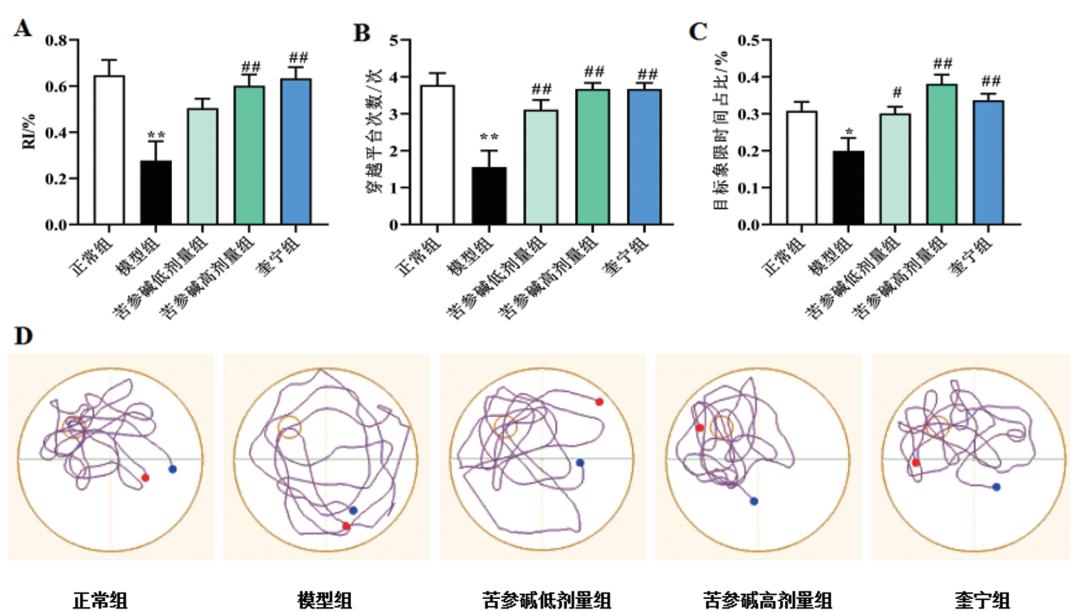
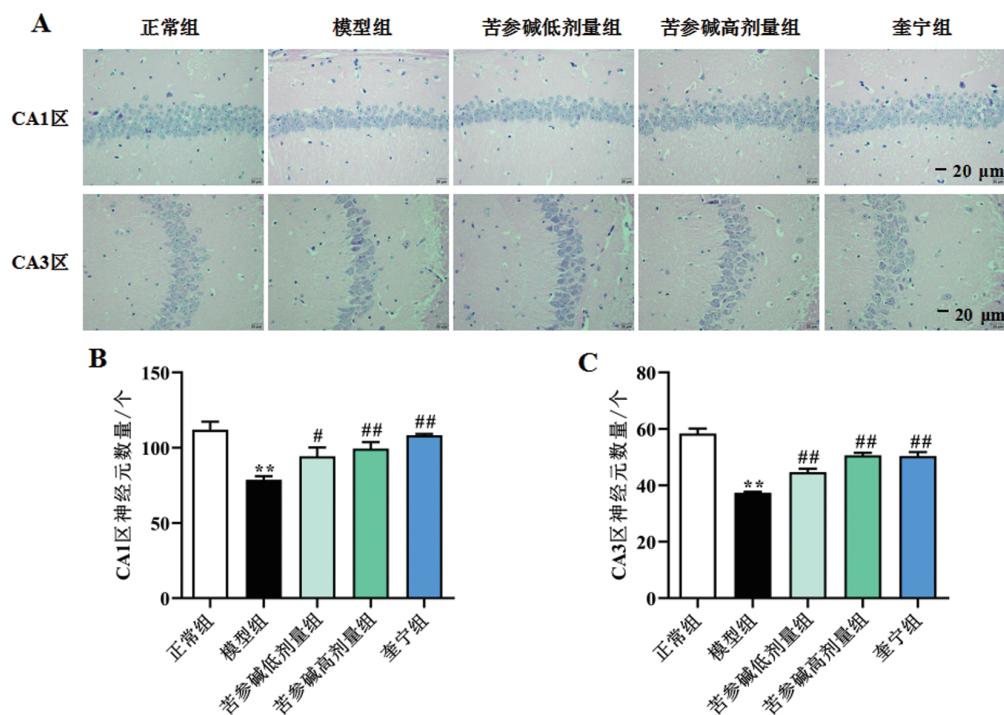
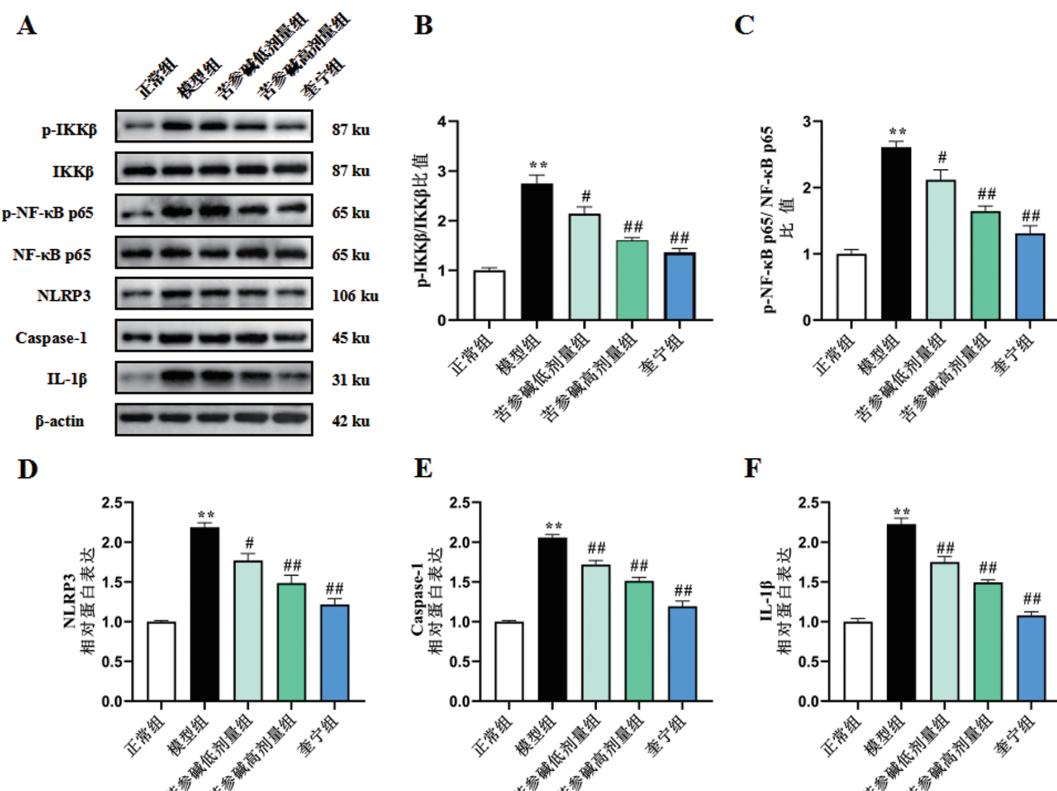
A: 各组RI比较;B: 各组穿越平台次数比较;C: 各组目标象限时间占比比较;D: 小鼠在各象限内的运动轨迹;与正常组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与模型组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$, $\bar{x} \pm s, n=9$ 。

图2 各组小鼠认知功能比较



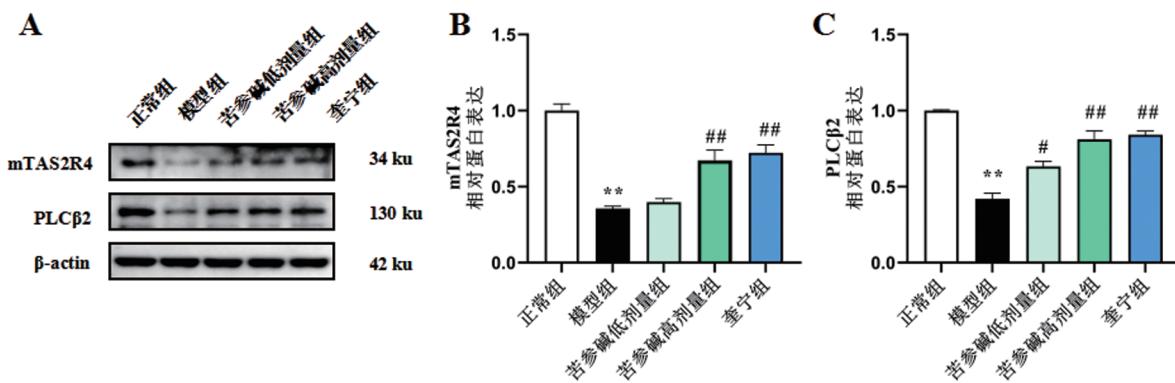
A: 海马 CA1 区和 CA3 区 HE 染色图(标尺=20 μ m);B: CA1 区神经元计数分析;C: CA3 区神经元计数分析;与正常组比较,“ $P<0.01$;与模型组比较,“ $P<0.05$,“ $P<0.01$, $\bar{x} \pm s, n=3$ 。

图3 DACD 小鼠海马神经元的病理变化



A: Western blotting 蛋白条带图;B: 各组 p-IKKβ/IKKβ 比值比较;C: 各组 p-NF-κB p65/NF-κB p65 比值比较;D: 各组 NLRP3 蛋白表达水平比较;E: 各组 Caspase-1 蛋白表达水平比较;F: 各组 IL-1β 蛋白表达水平比较;与正常组比较,“ $P<0.01$;与模型组比较,“ $P<0.05$,“ $P<0.01$, $\bar{x} \pm s, n=3$ 。

图4 各组海马组织 p-IKKβ/IKKβ、p-NF-κB p65/NF-κB p65、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1β 蛋白水平比较



A: Western blotting蛋白条带图;B:各组mTAS2R4蛋白表达水平比较;C:各组PLC β 2蛋白表达水平比较;与正常组比较,
** $P<0.01$;与模型组比较, $^{\#}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $\bar{x}\pm s$, $n=3$ 。

图5 各组海马组织mTAS2R4、PLC β 2蛋白水平比较

3 讨论

在DM并发症中,DACD是DM脑病的主要特征,而抑制神经炎症对DACD的治疗具有重要意义^[12]。苦参碱表现出强大的抗炎活性,已被用于DM及其并发症的防治^[13]。本研究发现,苦参碱可明显增加小鼠的新物体RI、Morris水迷宫测试中小鼠的穿越平台次数和目标象限停留时间百分比。海马神经元死亡可能是导致DACD的直接原因^[14]。本研究中,苦参碱能增加海马CA1区和CA3区神经元数目,改善海马形态异常。表明苦参碱可有效缓解DM引起认知功能障碍。

神经炎症是认知功能障碍的上游事件,其通过破坏血脑屏障、损伤神经元及促进胶质细胞活化等加速认知功能下降^[15]。研究表明,Lipin2蛋白过表达可通过抑制NLRP3炎症小体介导的炎症反应,降低IL-1 β 、TNF- α 表达,从而改善DACD模型小鼠突触可塑性和认知功能障碍^[4]。Xu等^[5]发现,抑制炎症mTOR/NF- κ B信号通路可降低炎症因子IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平,增加脑源性神经营养因子和突触蛋白PSD-95水平,从而改善DM小鼠的认知功能。本研究结果显示,DACD小鼠海马组织炎症信号通路IKK β /NF- κ B和NLRP3炎症小体通路被明显激活,炎症因子水平升高,而苦参碱给药后,上述两条信号通路蛋白的表达被显著抑制。表明苦参碱可抑制海马神经炎症,从而改善DACD小鼠认知功能障碍。

TAS2Rs分子信号调节多种器官炎症性疾病的发生发展过程。Grassin-Delyle等^[16]发现,TAS2Rs能抑制人肺巨噬细胞中脂多糖诱导的细胞因子产生。Zhou等^[17]发现,在脂多糖诱导的牙周炎模型中,水杨苷可通过激活TAS2R16信号拮抗激活的NF- κ B信号,从而抑制炎症。在本研究中,苦参碱能够激活DACD小鼠海马mTAS2R4信号,表现为苦参碱高剂量组对mTAS2R4和PLC β 2的上调作用与经典的mTAS2R4激动剂奎宁组无差异。此外,最新研究表明,苦参碱能够激活足细胞mTAS2R4/G β γ /PLC β 2信号,抑制NF- κ B介导的NLRP3炎症小体的活化,从而改善小鼠DM肾病^[7];相反,mTAS2R4拮抗剂脱落酸或G β γ 抑制剂Gallein取消了苦参碱对足细胞的保护作用及抗炎效应,这些说明苦参碱的抗炎作用依赖于mTAS2R4信号激活。本研究中,苦参碱可抑制海马部位IKK β /NF- κ B/NLRP3炎症通路,与mTAS2R4激动剂奎宁组效应相同。表明苦参碱抑制海马神经炎症作用也依赖于mTAS2R4激活。提示在DACD小鼠模型中,苦参碱的中枢抗炎作用与其激活mTAS2R4有关。

综上所述,苦参碱能够改善DACD小鼠的认知功能损害,其机制可能与激活海马mTAS2R4信号有关,而苦参碱对IKK β /NF- κ B和NLRP3炎症小体通路的抑制介导了mTAS2R4激活的效应。本研究揭示了苦味受体TAS2R4在改善DACD方面的重要作用,为中枢神经系统退行性疾病及其防治药物研究提供了新的思路。

参考文献：

- [1] GUPTA M, PANDEY S, RUMMAN M, et al. Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline[J]. *IBRO neuroscience reports*, 2023, 14: 57-63.
- [2] LUO Y F, ZHU J X, HU Z Y, et al. Progress in the pathogenesis of diabetic encephalopathy: the key role of neuroinflammation[J]. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2024, 40(6): e3841.
- [3] SLUIMAN A J, MCLACHLAN S, FORSTER R B, et al. Higher baseline inflammatory marker levels predict greater cognitive decline in older people with type 2 diabetes: year 10 follow-up of the edinburgh type 2 diabetes study[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(3): 467-476.
- [4] ZHANG X C, HUANG S, ZHUANG Z Y, et al. Lipin2 ameliorates diabetic encephalopathy via suppressing JNK/ERK-mediated NLRP3 inflammasome overactivation[J]. *International immunopharmacology*, 2023, 118: 109930.
- [5] XU T, LIU J, LI X R, et al. The mTOR/NF- κ B pathway mediates neuroinflammation and synaptic plasticity in diabetic encephalopathy[J]. *Molecular neurobiology*, 2021, 58(8): 3848-3862.
- [6] ZHU H L, LIU L Y, REN L, et al. Bitter receptor member TAS2R4 may have neurobiological function beyond acting as a bitter receptor[J]. *Acta biochimica et biophysica sinica*, 2020, 52(4): 460-462.
- [7] GU P P, WANG J M, TIAN S, et al. Activation of bitter taste receptor TAS2R4 alleviates diabetic nephropathy in mice[J]. *Biochemical pharmacology*, 2025, 237: 116941.
- [8] LOSSOW K, HÜBNER S, ROUDNITZKY N, et al. Comprehensive analysis of mouse bitter taste receptors reveals different molecular receptive ranges for orthologous receptors in mice and humans[J]. *Journal of biological chemistry*, 2016, 291(29): 15358-15377.
- [9] YOU L T, YANG C J, DU Y Y, et al. A systematic review of the pharmacology, toxicology and pharmacokinetics of matrine[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2020, 11: 01067.
- [10] LI J, CHENG X Y, YANG H, et al. Matrine ameliorates cognitive deficits via inhibition of microglia mediated neuroinflammation in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Die pharmazie*, 2020, 75(7): 344-347.
- [11] ZHANG R Y, LIAO W L, WU K, et al. Matrine alleviates spatial learning and memory impairment in diabetic mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress and through modulation of PK2/PKR pathway[J]. *Neurochemistry international*, 2022, 154: 105289.
- [12] NAN X Y, SUN Q, XU X Y, et al. Forsythoside B ameliorates diabetic cognitive dysfunction by inhibiting hippocampal neuroinflammation and reducing synaptic dysfunction in ovariectomized mice[J]. *Frontiers in aging neuroscience*, 2022, 14: 974690.
- [13] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱防治高血糖、高血脂症及其并发症的药理机制研究进展[J]. *药物评价研究*, 2022, 45(2): 397-404.
- [14] KIM J M, PARK S K, KANG J Y, et al. Ethyl acetate fraction from persimmon (*Diospyros kaki*) ameliorates cerebral neuronal loss and cognitive deficit via the JNK/Akt pathway in TMT-induced mice[J]. *International journal of molecular sciences*, 2018, 19(5): 1499.
- [15] RAJ D, YIN Z R, BREUR M, et al. Increased white matter inflammation in aging- and Alzheimer's disease brain [J]. *Frontiers in molecular neuroscience*, 2017, 10: 206.
- [16] GRASSIN-DELYLE S, SALVATOR H, MANTOV N, et al. Bitter taste receptors (TAS2Rs) in human lung macrophages: receptor expression and inhibitory effects of TAS2R agonists[J]. *Frontiers in physiology*, 2019, 10: 1267.
- [17] ZHOU Z Y, XI R H, LIU J X, et al. TAS2R16 activation suppresses LPS-induced cytokine expression in human gingival fibroblasts[J]. *Frontiers in immunology*, 2021, 12: 726546.

本文引用格式:

王德铭, 刘淑清, 凌心, 等. 苦参碱激活mTAS2R4改善神经炎症和小鼠糖尿病性认知功能障碍 [J]. 广西医科大学学报, 2025, 42(4): 526-532. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.04.006

WANG D M, LIU S Q, LING X, et al. Matrine improves neuroinflammation and diabetes-associated cognitive dysfunction in mice via mTAS2R4 activation [J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2025, 42(4): 526-532. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.04.006