

白藜芦醇对缺氧缺血性脑损伤模型新生大鼠认知功能及 SIRT1/NF- κ B 信号通路的影响^Δ

陈 灵^{1,2*}, 张相林², 柳 芳², 周汉明^{1#} (1. 武汉大学附属同仁医院/武汉市第三医院药学部, 武汉 430060; 2. 中日友好医院药学部, 北京 100029)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)09-1182-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.09.07

摘要 目的: 研究白藜芦醇对缺氧缺血性脑损伤模型新生大鼠认知功能及沉默信息调节因子1(SIRT1)/核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路的影响。方法: 将SD新生大鼠随机分为假手术组(生理盐水)、模型组(生理盐水)和白藜芦醇低、高剂量组(30、60 mg/kg), 每组12只, 假手术组大鼠行假手术, 其余各组大鼠采用Rice法建立缺氧缺血性脑损伤模型, 建模成功后, 各组大鼠每天腹腔注射相应药物, 连续给药6周。采用水迷宫实验分析各组大鼠空间学习记忆功能, 记录给药1、3、6周后的逃避潜伏期和给药6周后的穿台次数。采用2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色法观察各组大鼠给药6周后的脑组织梗死面积, Western blot方法检测海马组织CA1区内凋亡相关蛋白B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)及其相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶3(Caspase-3)表达和SIRT1/NF- κ B通路相关蛋白SIRT1、磷酸化NF- κ B(p-NF- κ B)表达。结果: 与假手术组比较, 模型组大鼠给药1、3、6周后的逃避潜伏期明显延长($P < 0.05$), 给药6周后的穿台次数明显减少($P < 0.05$), 脑组织梗死面积明显增加($P < 0.05$), 海马组织CA1区内Bax、Caspase-3、p-NF- κ B蛋白表达明显增强, Bcl-2、SIRT1蛋白表达明显降低($P < 0.05$)。与模型组比较, 白藜芦醇低、高剂量组大鼠给药1、3、6周后的逃避潜伏期明显缩短($P < 0.05$), 给药6周后的穿台次数明显增加($P < 0.05$), 脑组织梗死面积明显减小($P < 0.05$), 海马组织CA1区内Bax、Caspase-3、p-NF- κ B蛋白表达明显降低, Bcl-2、SIRT1蛋白表达明显增强($P < 0.05$), 且高剂量组大鼠上述指标的改善效果明显优于低剂量组($P < 0.05$)。结论: 白藜芦醇可改善缺氧缺血性脑损伤模型新生大鼠认知功能障碍, 其可能与SIRT1/NF- κ B信号通路有关。

关键词 缺氧缺血性脑损伤; 白藜芦醇; 沉默信息调节因子1; 核转录因子 κ B; 认知功能; 新生大鼠

Effects of Resveratrol on Cognitive Function and SIRT1/NF- κ B Signaling Pathway in Neonatal Rats with Hypoxic-ischemic Brain Injury

CHEN Ling^{1, 2}, ZHANG Xianglin², LIU Fang², ZHOU Hanming¹ (1. Dept. of Pharmacy, Tongren Hospital of Wuhan University/Wuhan Third Hospital, Wuhan 430060, China; 2. Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of resveratrol (Res) on cognitive function and SIRT1/NF- κ B signaling pathway in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain injury. METHODS: SD neonatal rats were randomly divided into sham operation group (normal saline), model group (normal saline), Res low-dose and high-dose groups (30, 60 mg/kg), with 12 rats in each group. Except that sham operation group received sham operation, hypoxic-ischemic brain injury model was established by Rice method in other groups. After modeling, the rats were given relevant medicine intraperitoneally each day, for consecutive 6 weeks. Water maze test was used to analyze spatial learning and memory function of rats in each group. The escape latency after 1, 3 and 6 weeks of administration and the times of crossing platform after 6 weeks of administration were recorded. TTC staining was used to detect cerebral infarction area of rats after 6 weeks of medication. Western blot was used to detect the expression of Bcl-2, Bax, Caspase-3, SIRT1, SIRT1/NF- κ B pathway related protein SIRT1 and p-NF- κ B in hippocampal CA1 region. RESULTS: Compared with sham operation group, escape latency of rats was prolonged significantly in model group after 1, 3, 6 weeks of medication ($P < 0.05$), the times of crossing platform was decreased significantly after 6 weeks of medication ($P < 0.05$); the area of cerebral infarction was increased significantly ($P < 0.05$); the protein expression of Bax, Caspase-3 and p-NF- κ B in hippocampus CA1 region were increased significantly, while the protein expression of Bcl-2 and SIRT1 were decreased significantly ($P < 0.05$). Compared with model group, the escape latency of Res low-dose and high-dose groups were shortened significantly after 1, 3, 6 weeks of medication ($P < 0.05$), while the times of crossing platform was increased significantly after 6 weeks of medication ($P <$

^Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81603383)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 中药药理学。电话: 027-88850317。E-mail: 57776228@qq.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 中药药理学。电话: 027-88850317。E-mail: 384642983@qq.com

0.05); the area of cerebral infarction was decreased significantly ($P < 0.05$), and the protein expression of Bax, Caspase-3 and p-NF- κ B protein in hippocampal CA1 area were decreased significantly, while the protein expression of Bcl-2 and SIRT1 were increased significantly ($P < 0.05$). The

improvement of above indexes in high-dose group were significantly better than low-dose group ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Res can improve cognitive dysfunction in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain injury, which is related with SIRT1/NF- κ B signaling pathway.

KEYWORDS Hypoxic-ischemic brain injury; Resveratrol; SIRT1; NF- κ B; Cognitive function; Neonatal rat

缺氧缺血性脑损伤(Hypoxic-ischemic brain injury, HIBI)为新生儿死亡和出现认知功能障碍的主要因素^[1],目前无很好的治疗方法。早期流行病学报道,发达国家HIBI发病率为0.1%~0.8%,而发展中国家为2.6%^[2]。中国地区统计发现每年约4.5万名新生儿出现HIBI^[3]。调查发现HIBI患儿中有1.5%~2.5%出现死亡,另外超过2.5%的患儿出现永久性神经系统疾病,比如脑瘫、癫痫、认知功能障碍或视觉障碍等^[4]。当下,亚低温是有效治疗HIBI的手段,但是该方法仅仅对足月中重度患儿有效,治疗时间窗非常短,而且还会有一半的患儿出现后遗症^[5]。已有研究证实,细胞凋亡、氧化损伤、神经毒性等都可以引起神经元死亡进而促使认知功能障碍^[6]。其中,细胞凋亡为HIBI中神经元坏死的主要方式,该过程由相关信号传导及凋亡蛋白共同参与介导^[7]。于是,寻找抗神经元凋亡药物成为治疗恢复HIBI后认知功能的研究热点。沉默信息调节因子1(SIRT1)广泛表达于海马神经元细胞,SIRT1活化能够降低核转录因子 κ B(NF- κ B)炎性信号传导,起着抗神经元细胞凋亡的作用^[8]。白藜芦醇(Resveratrol)表现出广泛的药理活性,其中在抗氧化、抗细胞凋亡、抗炎症等方面效果显著,并且对认知功能也有着较好的改善作用^[9]。白藜芦醇可抑制缺血缺氧导致的新生大鼠神经元凋亡,可改善糖尿病大鼠空间认知功能的损害,其发挥神经保护作用的机制可能与抑制凋亡途径和抗炎作用密切相关^[10]。因此,本研究研究了白藜芦醇对HIBI模型新生大鼠认知功能的影响,并研究了其对SIRT1/NF- κ B信号通路的影响,以期白藜芦醇的临床应用提供实验参考。

1 材料

1.1 仪器

XR-XM101型Morris水迷宫(江苏赛昂斯生物公司);i Mark型酶标仪(美国Bio-Rad公司);GX-2020M-E型凝胶成像系统(美国Syngene公司)。

1.2 药品与试剂

白藜芦醇原料药(批号:13-627,纯度: $\geq 98\%$)和增强化学发光试剂(ECL,批号:SY-126-30)均购自美国Sigma公司;兔抗鼠B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)及其相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶3(Caspase-3)、NF- κ B、磷酸化NF- κ B(p-NF- κ B)、SIRT1、 β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体(英国Abcam公司,批号:ab9023124、ab1023652、ab6302147、ab3320145、ab1325047、ab1852102、ab2201234);辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)二抗(上海谷歌生物有限公司,批号:SY-109840)。

1.3 动物

新生1周SD大鼠48只,SPF级, δ ,体质量为 (12.8 ± 1.6) g,购自北京维通利华动物实验中心,实验动物生产合格证号:SCXK(京)2018-0001。本动物实验经过武汉大学附属同仁医院(武汉市第三医院)伦理委员会批准。

2 方法

2.1 分组与给药

将48只大鼠随机分为4组,每组12只,包括假手术组、模型组和白藜芦醇低、高剂量组。除假手术组大鼠行假手术(即颈部切口后,立即缝合)外,其余各组大鼠采用Rice法^[11]复制HIBI模型,大鼠吸入乙醚麻醉后,在中位颈部切口,分离左颈总动脉,结扎血管,并立即缝合伤口;2h恢复期后,把大鼠安置于37℃水浴密闭缺氧环境中,给予混合气体(8%氧气+92%氮气)进行缺氧处理25h。造模完成后,白藜芦醇低、高剂量组大鼠每天腹腔注射白藜芦醇1次,给药剂量分别为30、60mg/kg^[12],给药体积均为50 μ L,假手术组和模型组大鼠腹腔注射等体积生理盐水,连续给药6周。

2.2 认知功能检测

给药1、3、6周时,使用Morris水迷宫,每组随机抽取6只大鼠行定位航行实验,分别从4个象限的池壁中点将大鼠面向池壁放入水中,记录大鼠在2min内从入水到登上平台的时间即为逃避潜伏期,倘若大鼠在2min内没有登上平台,则由实验员将其引导至平台休息30s,记录逃避潜伏期为2min。末次定位航行实验结束后把平台撤离进行空间探索实验,将大鼠由4个象限的原入水点面向池壁放入水中,记录各个象限2min内大鼠穿越原来平台所在位置的次数。

2.3 脑组织梗死面积检测

空间探索实验结束后,每组处死6只大鼠,取出脑组织,置于4℃的磷酸盐缓冲液(PBS)中冷却5min,沿冠状面切片。采用2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色法,将切片浸入以PBS制备的2%TTC溶液中,室温孵育30min,PBS清洗2遍,再用4℃福尔马林溶液避光固定后拍摄图像。采用Image J 1.8.0软件测量切片图像的梗死面积。

2.4 海马组织CA1区凋亡相关蛋白及SIRT1/NF- κ B信号通路蛋白检测

空间探索实验结束后,麻醉各组剩余的6只大鼠,分离出海马CA1区组织,碾碎后加入RIPA裂解液在冰上充分裂解组织30min,在4℃、12000r/min离心15min,然后吸取上清测蛋白浓度。组织匀浆采用10%的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)4h(电压

为45 V),随后转膜,5%脱脂牛奶封闭1 h,置于兔抗鼠Bcl-2、Bax、Caspase-3、NF-κB、p-NF-κB、SIRT1、β-actin单克隆抗体溶液中(稀释比例1:1 000),4℃反应过夜, TBST洗膜3次,每次10 min,然后室温条件下孵育HRP羊抗兔IgG二抗(稀释比例1:3 000)1 h, TBST洗膜3次,每次10 min, ECL显色后,成像系统进行曝光显影, Image J 1.8.0软件分析蛋白灰度值,以目标蛋白与内参(β-actin)灰度值的比值进行评价。

2.5 统计学方法

实验结果采用SPSS 20.0软件进行分析。多组间比较采用方差分析,组间比较采用*t*检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 认知功能

与假手术组比较,模型组大鼠给药1、3、6周时的逃避潜伏期明显延长($P < 0.05$),穿台次数明显减少($P < 0.05$)。与模型组比较,白藜芦醇低、高剂量组大鼠给药1、3、6周时的逃避潜伏期明显缩短($P < 0.05$),穿台次数明显增加($P < 0.05$)。与白藜芦醇低剂量组比较,白藜芦醇高剂量组大鼠给药1、3、6周时的逃避潜伏期明显缩短($P < 0.05$),穿台次数明显增加($P < 0.05$)。各组大鼠的逃避潜伏期和穿台次数比较见表1。

表1 各组大鼠的逃避潜伏期和穿台次数比较($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Tab 1 Comparison of escape latency and times of crossing the platform of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

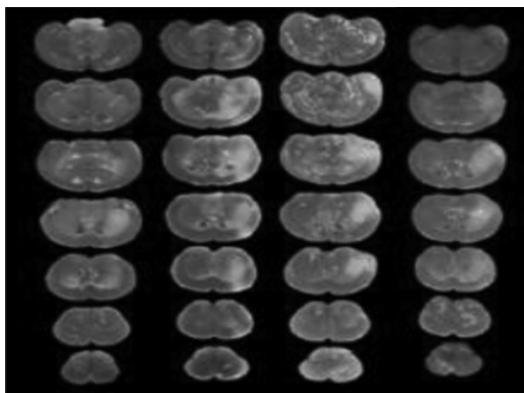
组别	逃避潜伏期, s			穿台次数
	给药1周	给药3周	给药6周	
假手术组	20.6 ± 6.5	24.5 ± 6.4	23.6 ± 7.2	12.5 ± 3.1
模型组	96.3 ± 8.5*	86.3 ± 10.2*	66.8 ± 7.4*	3.4 ± 1.5*
白藜芦醇低剂量组	79.4 ± 7.5 [#]	66.4 ± 6.3 [#]	42.6 ± 5.8 [#]	6.4 ± 3.5 [#]
白藜芦醇高剂量组	66.7 ± 6.5 ^{#▲}	53.7 ± 7.4 ^{#▲}	31.7 ± 6.4 ^{#▲}	9.1 ± 4.2 ^{#▲}
<i>F</i>	74.235	42.152	19.308	38.215
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与白藜芦醇低剂量组比较,[▲] $P < 0.05$

Note: vs. sham operation group, * $P < 0.05$; vs. model group, [#] $P < 0.05$; vs. Res low-dose group, [▲] $P < 0.05$

3.2 脑组织梗死面积

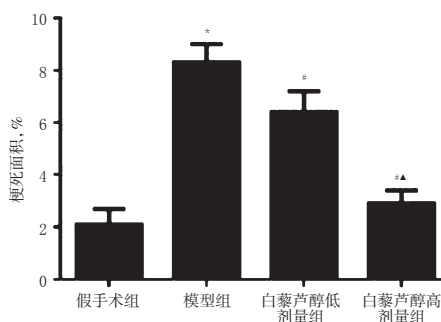
TTC染色发现,假手术组大鼠脑组织没有发生梗死现象;模型组大鼠脑组织出现了大片呈白色的梗死区域;白藜芦醇低剂量组大鼠脑组织仍有较大区域呈白色的梗死现象;白藜芦醇高剂量组大鼠脑组织有极少区域呈白色的梗死现象。与假手术组比较,模型组大鼠脑组织梗死面积明显增加($P < 0.05$)。与模型组比较,白藜芦醇低、高剂量组大鼠脑组织梗死面积明显减小($P < 0.05$)。与白藜芦醇低剂量组比较,白藜芦醇高剂量组大鼠脑组织梗死面积明显减小($P < 0.05$)。各组大鼠脑组织的TTC染色切片图见图1,梗死面积比较见图2。



假手术组 模型组 白藜芦醇低剂量组 白藜芦醇高剂量组

图1 各组大鼠脑组织的TTC染色切片图

Fig 1 TTC staining charts of cerebral tissue of rats in each group



注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与白藜芦醇低剂量组比较,[▲] $P < 0.05$

Note: vs. sham operation group, * $P < 0.05$; vs. model group, [#] $P < 0.05$; vs. Res low-dose group, [▲] $P < 0.05$

图2 各组大鼠脑组织梗死面积比较($n=6$)

Fig 2 Comparison of cerebral infarction area of rats in each group ($n=6$)

3.3 海马组织CA1区凋亡蛋白表达比较

与假手术组比较,模型组大鼠海马组织CA1区中促凋亡蛋白Bax、Caspase-3蛋白表达明显增强($P < 0.05$),而抑凋亡蛋白Bcl-2蛋白表达明显降低($P < 0.05$)。与模型组比较,白藜芦醇低、高剂量组大鼠海马组织CA1区中Bax、Caspase-3蛋白表达明显降低($P < 0.05$),Bcl-2蛋白表达明显增强($P < 0.05$)。与白藜芦醇低剂量组比较,白藜芦醇高剂量组大鼠海马组织CA1区中Bax、Caspase-3蛋白表达明显降低($P < 0.05$),Bcl-2蛋白表达明显增强($P < 0.05$)。各组大鼠海马组织CA1区内Bcl-2、Bax、Caspase-3蛋白表达的电泳图见图3,蛋白表达比较见图4。

3.4 白藜芦醇对大鼠海马组织CA1区SIRT1/NF-κB信号通路的影响

4组大鼠海马组织CA1区中NF-κB蛋白表达差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与假手术组比较,模型组大鼠海马组织CA1区中SIRT1蛋白表达明显降低($P < 0.05$),p-NF-κB蛋白表达明显增强($P < 0.05$)。与模型组比较,白藜芦醇低、高剂量组大鼠海马组织CA1区中

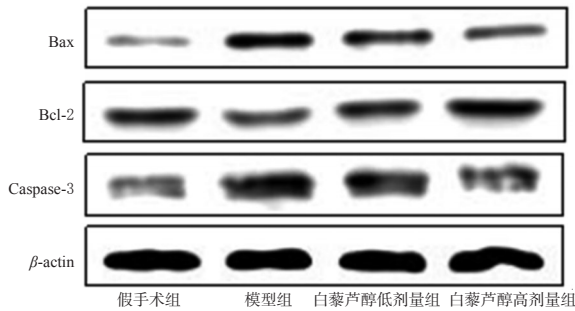
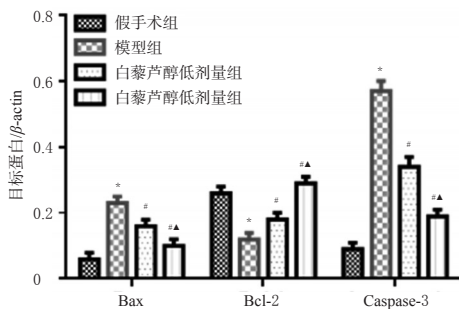


图3 各组大鼠海马组织CA1区内Bcl-2、Bax、Caspase-3蛋白表达的电泳图

Fig 3 Electrophorogram of protein expression of Bcl-2, Bax and Caspase-3 in hippocampus CA1 region of rats in each group



注:与假手术组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与白藜芦醇低剂量组比较,^ $P<0.05$

Note: vs. sham operation group, * $P<0.05$; vs. model group, # $P<0.05$; vs. Res low-dose group, ^ $P<0.05$

图4 各组大鼠海马组织CA1区内Bcl-2、Bax、Caspase-3蛋白表达比较($n=6$)

Fig 4 Comparison of protein expression of Bcl-2, Bax and Caspase-3 in hippocampus CA1 region of rats in each group ($n=6$)

SIRT1蛋白表达明显增强($P<0.05$),p-NF- κ B蛋白表达明显降低($P<0.05$)。与白藜芦醇低剂量组比较,白藜芦醇高剂量组大鼠海马组织CA1区中SIRT1蛋白表达明显增强($P<0.05$),p-NF- κ B蛋白表达明显降低($P<0.05$)。各组大鼠海马组织CA1区内SIRT1、p-NF- κ B蛋白表达的电泳图见图5,蛋白表达比较见图6。

4 讨论

早期实验发现,缺氧缺血能导致新生大鼠海马区神经元的凋亡,而且这一过程出现的时间较长^[13]。本文利用经典的Rice法构建新生大鼠HIBI模型,大脑TTC染色发现模型组大鼠脑组织出现明显的梗死面积,提示实验造模成功。Western blot结果提示,模型组大鼠海马组织CA1区中促凋亡蛋白Bax、Caspase-3表达明显高于假手术组,而抑凋亡蛋白Bcl-2表达明显低于假手术组,说明HIBI能引起海马组织CA1区神经细胞凋亡的发生。早期有学者发现,HIBI对大脑海马区影响最明显,而CA1区神经元功能与机体认知能力有关,当该CA1区神

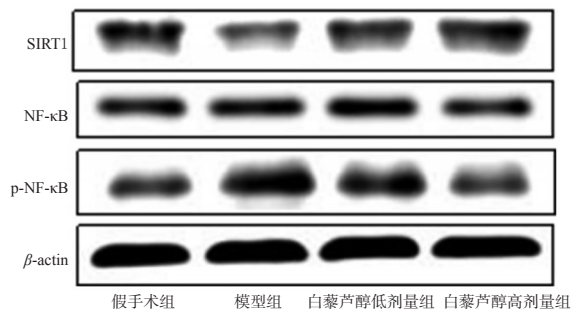
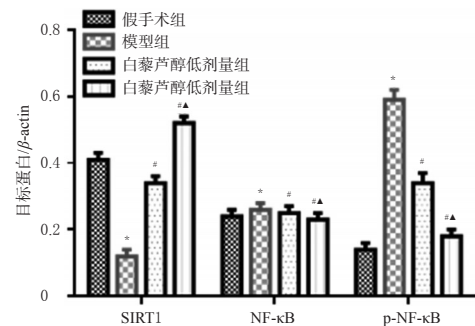


图5 各组大鼠海马组织CA1区内SIRT1、p-NF- κ B蛋白表达的电泳图

Fig 5 Electrophorogram of protein expression of SIRT1 and p-NF- κ B in hippocampus CA1 region of rats in each group



注:与假手术组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与白藜芦醇低剂量组比较,^ $P<0.05$

Note: vs. sham operation group, * $P<0.05$; vs. model group, # $P<0.05$; vs. Res low-dose group, ^ $P<0.05$

图6 各组大鼠海马组织CA1区内SIRT1、p-NF- κ B蛋白表达比较($n=6$)

Fig 6 Comparison of protein expression of SIRT1 and p-NF- κ B in hippocampus CA1 region of rats in each group ($n=6$)

经组织损伤时能导致机体的学习记忆功能明显减弱^[14]。本研究对模型组大鼠学习记忆能力考察发现,HIBI能显著诱导大鼠空间学习记忆能力减弱,与文献结果相同^[15]。综上,HIBI可以诱导大鼠海马组织CA1区神经元凋亡,进而促使大鼠空间学习记忆力降低。

白藜芦醇属于一种天然植物多酚,表现出广泛的药理活性。近十年研究报道,白藜芦醇对大鼠由多种原因引起的认知功能障碍具有改善作用。林茂等^[16]研究发现,白藜芦醇可以改善阿尔茨海默病小鼠认知功能障碍;唐明等^[17]研究提示,白藜芦醇可通过调节凋亡相关蛋白表达来缓解大鼠的认知障碍;谭宇亭等^[18]也发现,白藜芦醇能通过抑制氧化损伤改善七氟烷暴露所致新生大鼠的学习记忆能力障碍;黄效东等^[19]也阐述了白藜芦醇能有效抑制癫痫发作及提高大鼠认知能力。然而,关于白藜芦醇对HIBI模型大鼠认知功能障碍的影响尚未见报道。本研究发现,白藜芦醇低、高剂量组大鼠脑梗死面积明显小于模型组,说明白藜芦醇对大鼠脑损伤

表现出较好的药理作用;白藜芦醇低、高剂量组大鼠的逃避潜伏期比模型组明显缩短,穿台次数明显增加,说明白藜芦醇可以在一定程度上提高大鼠的学习记忆能力;白藜芦醇低、高剂量组大鼠海马组织 CA1 区 Bax、Caspase-3 蛋白表达明显低于模型组, Bcl-2 蛋白表达明显强于模型组,说明白藜芦醇可以减轻神经元凋亡。

SIRT1 属于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性去乙酰化酶,主要分布于大脑海马区, SIRT1 发生去乙酰化反应后会作用于下游 NF- κ B 信号传导,介导细胞代谢、增殖、凋亡等多种生物学效应^[20-21]。SIRT1/NF- κ B 信号传导可参与慢性脑缺血的炎症因子产生,当对 SIRT1 进行活性诱导时,可通过抑制 NF- κ B 信号活化,降低细胞凋亡的发生。研究发现,白藜芦醇可通过激活 SIRT1 降低卵巢颗粒细胞凋亡^[22];还有研究发现白藜芦醇可激活 SIRT1 信号传导能抑制肾小球足细胞表型改变^[23]。本研究发现白藜芦醇能诱导 SIRT1 表达,抑制 NF- κ B 信号通路活化,提示白藜芦醇能通过激活 SIRT1/NF- κ B 信号通路改善 HIBI 引起的大鼠认知功能障碍。

本研究初步探讨了白藜芦醇对 HIBI 模型新生大鼠认知功能障碍的保护作用及其作用机制。结果表明,白藜芦醇可能通过影响 SIRT1 信号通路活化,降低海马组织 CA1 区神经元凋亡,进而发挥改善缺氧缺血性脑损伤模型新生大鼠认知功能障碍的作用。

参考文献

[1] GRIESMAIER E, STOCK K, MEDEK K, et al. Levetiracetam increases neonatal hypoxic-ischemic brain injury under normothermic, but not hypothermic conditions[J]. *Brain Res*, 2014, 1556(14):10-18.

[2] DOUGLASESCOBAR M, WEISS MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician[J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(4):397-403.

[3] 覃惠玲. 新生儿缺氧缺血性脑病预后评估进展[J]. 中国继续医学教育, 2015, 32(5):89-92.

[4] LUO WD, MIN J W, HUANG WX, et al. Vitexin reduces epilepsy after hypoxic ischemia in the neonatal brain via inhibition of NKCC1[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):186-192.

[5] SIMIYU IN, MCHAILE DN, KATSONGERI K, et al. Prevalence, severity and early outcomes of hypoxic ischemic encephalopathy among newborns at a tertiary hospital, in northern Tanzania[J]. *BMC Pediatr*, 2017, 17(1):131-139.

[6] KIM HS, CHO IH, KIM JE, et al. Ethyl pyruvate has an anti-inflammatory effect by inhibiting ROS-dependent STAT signaling in activated microglia[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(7):950-963.

[7] 王军,程萍萍,袁俊英,等. 缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织神经细胞凋亡情况及 Tau、p-Tau 蛋白表达变化[J]. 山东医药, 2016, 56(15):36-38.

[8] WU XP, XIONG M, XU CS, et al. Resveratrol induces

apoptosis of human chronic myelogenous leukemia cells in vitro through p38 and JNK-regulated H2AX phosphorylation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(3):353-361.

[9] 韦晓,汪奇峰,黄慧,等. 白藜芦醇治疗糖尿病的分子作用机制研究进展[J]. 中国药房, 2018, 29(18):2576-2580.

[10] 周玉兰,冀俊林,李玉旺. 白藜芦醇对糖尿病大鼠认知功能损害的改善作用[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(1):54-58.

[11] DEMAREST TG, WAITE EL, KRISTIAN T, et al. Sex-dependent mitophagy and neuronal death following rat neonatal hypoxia-ischemia[J]. *Neuroscience*, 2016, 335(12):103-113.

[12] 姜永光,彭涛,罗勇,等. 白藜芦醇对 2,5-己二酮导致 SD 大鼠睾丸生精障碍治疗作用的实验研究[J]. 中华男科学杂志, 2007, 13(7):592-597.

[13] 段森,曹云涛. 促红细胞生成素对新生鼠缺氧缺血性脑损伤后 5-溴-2-脱氧尿嘧啶核苷表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 23(31):2337-2339.

[14] POURKHODADAD S, ALIREZAEI M, MOGHADDASI M, et al. Neuroprotective effects of oleuropein against cognitive dysfunction induced by colchicine in hippocampal CA1 area in rats[J]. *J Physiol Sci*, 2016, 66(5):397-405.

[15] DING HF, ZHANG H, DING HF, et al. Therapeutic effect of placenta-derived mesenchymal stem cells on hypoxic-ischemic brain damage in rats[J]. *World J Pediatr*, 2015, 11(1):74-82.

[16] 林茂,王敏,高仕琴,等. 白藜芦醇对阿尔茨海默病小鼠认知功能及脑皮质 A β 1-40 和 A β 1-42 表达的影响[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(16):2425-2427.

[17] 唐明,赵欣,魏兴军,等. 白藜芦醇对认知功能损伤大鼠脑组织凋亡蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(2):305-306.

[18] 谭宇亭,刘兰,廖芸茜,等. 白藜芦醇对新生大鼠七氟烷麻醉后认知功能改变的影响[J]. 解放军医学杂志, 2017, 43(7):600-606.

[19] 黄效东,杨新华,卢永辉. 白藜芦醇通过抑制 CREB 磷酸化减轻癫痫发作并改善认知功能[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(1):72-75.

[20] ZOCCHI L, SASSONE-CORSI P. SIRT1-mediated deacetylation of MeCP2 contributes to BDNF expression[J]. *Epi-genetics*, 2012, 7(7):695-700.

[21] LIU L, WANG P, LIU X, et al. Exogenous NAD⁺ supplementation protects H9c2 cardiac myoblasts against hypoxia/reoxygenation injury via SIRT1-p53 pathway[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014, 28(2):180-189.

[22] 石洁,韩莹,罗海宁,等. 不同浓度白藜芦醇激活 SIRT1 对卵巢颗粒细胞凋亡的调控[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(5):326-329.

[23] 杨汝春,时延朋,朱晓玲,等. 从 SIRT1 探讨白藜芦醇抑制肾小球足细胞表型改变的作用机制[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(5):113-117.

(收稿日期:2019-01-30 修回日期:2019-03-13)

(编辑:邹丽娟)