

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.10.008

和厚朴酚通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路抵抗小鼠脓毒症脑损伤 *

魏明豪¹ 曹屹东¹ 贾栋¹ 陈宁² 张亮^{1Δ}

(1 唐都医院神经外科 空军军医大学 陕西 西安 710000; 2 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 北京 100050)

摘要 目的:探究和厚朴酚是否通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路抵抗小鼠脓毒症脑损伤。**方法:**通过 C57BL/6 小鼠盲肠结扎穿孔法建立脓毒症脑损伤模型。小鼠随机分为以下 6 组:假手术(Sham)组;和厚朴酚处理(HKL)组;盲肠结扎穿孔(CLP)组;盲肠结扎穿孔 + 和厚朴酚处理 (CLP+HKL) 组;EX527 (SIRT1 特异性抑制剂) 预处理 + 盲肠结扎穿孔 + 和厚朴酚处理 (CLP+HKL+EX527)组;EX527 预处理 + 盲肠结扎穿孔(CLP+EX527)组。盲肠结扎穿孔 48 h 后检测脑组织内水含量、凋亡率及凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2 和 cleaved Caspase-3 的表达情况、炎症相关分子 IL-1 β 与 TNF- α 、SIRT1 信号通路相关蛋白表达情况。**结果:**与 CLP 组相比,CLP+HKL 组脑组织内 SIRT1 的表达量及活性、Bcl-2 表达量明显增加,而脑组织水含量、凋亡率、Bax、cleaved Caspase-3、IL-1 β 与 TNF- α 的表达量明显降低(均 $P < 0.05$)。EX527 可明显抑制 HKL 的上述脑保护作用($P < 0.05$)。**结论:**和厚朴酚主要通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路,抑制凋亡与炎症,从而缓解脓毒症脑损伤。

关键词:和厚朴酚;脓毒症脑损伤;凋亡;炎症;SIRT1

中图分类号:R-33;R631.2; R459.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)10-1840-05

Honokiol Alleviates Brain Injury in Septic Mice through Activating SIRT1/FOXO1 Signaling *

WEI Ming-hao¹, CAO Yi-dong¹, JIA Dong¹, CHEN Ning², ZHANG Liang^{1Δ}

(1 Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

2 Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China)

ABSTRACT Objective: To elucidate the definite role of silent information regulator 1 (SIRT1)/Forkhead box protein O1 (FOXO1) signaling pathway in the protective effects of honokiol (HKL) against brain injury in septic mice. **Methods:** Adult C57BL/6 mice were subjected to cecal ligation and puncture (CLP) to induce sepsis-associated encephalopathy. The mice were randomly divided into six groups: Sham group, HKL group, CLP group, CLP+HKL group, CLP+HKL+EX527 (a selective SIRT1 inhibitor) group and CLP+EX527 group. Forty-eight hours after the surgery, the brain water content, apoptotic ratio and the expression levels of SIRT1, Ac-FOXO1, Bax, Bcl-2, cleaved Caspase-3, IL-1 β and TNF- α in each group were measured. **Results:** Compared with the CLP group, HKL significantly increased the expression level and the deacetylase activity of SIRT1 and the expression level of Bcl-2. HKL reduced brain water content, apoptotic ratio and the expression levels of Bax, cleaved Caspase-3, IL-1 β and TNF- α when compared with the CLP group. However, these cerebral-protective effects of honokiol were largely abolished by EX527. **Conclusions:** HKL attenuates sepsis-associated encephalopathy by reducing apoptosis and inflammation through the activation of SIRT1/FOXO1 signaling pathway.

Key words: Honokiol; Septic encephalopathy; Apoptosis; Inflammation; SIRT1

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R631.2; R459.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)10-1840-05

前言

脓毒症是一个重大的全球性健康问题,对全世界的医生来说都是一个挑战^[1]。脓毒症患者通常并发心脏、肝、肾和脑等多器官损伤^[2]。其中,脓毒症引起的脑部并发症通常最先发生,并且值得注意的是,脑部并发症的发生率也最高,然而目前临床仍无有效治疗药物缓解脓毒症脑部并发症^[3]。充分研究表明神经炎症和细胞凋亡是导致脓毒症脑病并发的因素,因此探求新的可有效抑制神经炎症和细胞凋亡的药物对于改善脓

毒症患者预后具有非常重要的意义。

和厚朴酚(Honokiol, HKL)是从玉兰属植物中提取的一种具有生物活性的天然物质。研究发现,HKL 能有效改善多种脑组织病变,如创伤性脑病^[4]、神经系统肿瘤^[5]、脑缺血再灌注损伤^[6]以及阿尔兹海默症^[7]等。但 HKL 能否减轻脓毒症引起的脑组织损伤尚无报道。沉默信息调节因子 1(Silent information regulator 1, SIRT1)是一种具有组蛋白脱乙酰化酶活性的转录调节因子,其分子活性主要由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)决定^[8]。激活 SIRT1 已被报道在脑缺血再灌注损伤^[9]、蛛网膜下出血^[10]等多

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81701251)

作者简介:魏明豪,主治医师,主要研究方向:脑保护基础和临床研究,E-mail: 13991810596@139.com

Δ 通讯作者:张亮,主治医师,主要研究方向:脑保护策略及机制研究,E-mail: zhangliangfmmu@126.com

(收稿日期:2018-12-23 接受日期:2019-01-20)

种脑部疾病中发挥了明确的脑保护作用。最新研究发现 HKL 可通过激活 SIRT1 缓解糖尿病状态下心肌缺血再灌注损伤^[1]。据此,我们推测,HKL 也可能是通过激活 SIRT1 来缓解脓毒症脑损伤。该研究目的在于探究 HKL 对脓毒症脑病的保护作用,并阐明 SIRT1 在 HKL 脑保护中的具体作用。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验试剂 和厚朴酚(货号:42612)和 SIRT1 特异性抑制剂 EX527 (货号:E7034)(Sigma-Aldrich); 抗 Bax (货号:14796)、cleaved Caspase-3 (货号:9662)、Bcl-2 (货号:3498)和 β -actin(货号:4970)抗体(Cell Signaling Technology);抗 SIRT1 抗体(Abcam 公司);IL-1 β 和 TNF- α 检测试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司);抗 Ac-FOXO1(货号:sc-49437)抗体(Santa Cruz Biotechnology)。

1.1.2 实验动物 由空军军医大学实验动物中心提供 C57BL 小鼠(8~10 w)。

1.2 实验方法

1.2.1 实验分组及给药方式 C57BL 小鼠随机分为 6 组(n=20),即:假手术(Sham)组;和厚朴酚处理(HKL)组;盲肠结扎穿孔(CLP)组;盲肠结扎穿孔 + 和厚朴酚处理(CLP+HKL)组;EX527 预处理 + 盲肠结扎穿孔 + 和厚朴酚处理(CLP+HKL+EX527)组;EX527 预处理 + 盲肠结扎穿孔(CLP+EX527)组。盲肠结扎穿孔后 3、6、9、12、15、18、21、24 h 后分别腹腔注射和厚朴酚(0.2 mg/kg)。EX527 腹腔内注射(5 mg/kg),术前每两天注射 1 次,共计 3 次。

1.2.2 动物模型的建立 如前所述^[2],通过盲肠结扎穿孔构建脓毒症脑损伤小鼠模型。操作步骤如下:术前一晚禁食;戊巴比妥钠(50 mg/kg, i.p.)将实验小鼠麻醉;将小鼠腹部消毒后铺巾,沿腹中线作切口(约 1 cm 长)并找出盲肠;结扎回盲瓣远端盲肠,并用针刺盲肠;挤压远端盲肠后缝合小鼠切口。Sham 组小鼠进行同样实验操作,但不结扎穿孔盲肠。

1.2.3 脑组织含水量测定 盲肠结扎穿孔 48 h 后,通过腹腔注射大剂量戊巴比妥钠将小鼠安乐死;解剖全脑并称重脑组织湿重后,将脑样品在 105℃ 的烘箱中干燥 48 h,直到脑组织重量恒定。脑组织含水量计算如下:(湿重 - 干重)/湿重 $\times$ 100%。

1.2.4 脑组织凋亡率检测 我们通过 TUNEL 染色法检测脓毒症小鼠脑组织内凋亡比例。具体操作如下:实验结束后取全脑并清洗;4%多聚甲醛固定 2 d;将脑组织脱水后包埋石蜡块;用切片机将脑组织石蜡块切成厚度 5 μ m 的组织薄片;脱蜡至水;37℃ 水浴锅内避光环境下与 TUNEL 染液反应 1 h;在常温避光条件下与 DAPI 染液反应 5 min;用 Olympus 激光共聚焦显微镜拍摄 TUNEL 和 DAPI 染色结果。凋亡率以 TUNEL 阳性核/总细胞核 $\times$ 100%表示。

1.2.4 脑组织 IL-1 β 和 TNF- α 表达水平检测 盲肠结扎穿孔 48 h 后,严格按照试剂盒说明书的要求,使用 ELISA 试剂盒测定小鼠脑组织中的炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的浓度。

1.2.5 脑组织蛋白表达测定 盲肠结扎穿孔 48 h 后,收集脑皮质样品,并提取蛋白质;使用 BCA 蛋白质测定法测定蛋白质浓度;通过 SDS-PAGE 分离每组蛋白质样品,转移至 PVDF 膜,并用各种抗体进行蛋白质印迹分析;使用 BioRad 成像系统检测蛋白灰度信号,并使用 Image Lab 软件定量分析蛋白表达情况。实验所涉及的一抗有:抗 SIRT1(1:1000)、Ac-FOXO1(1:500)、Bcl-2(1:1000)、Bax(1:1000)、cleaved Caspase-3(1:1000)和 β -actin(1:1000)抗体。 β -actin 为内参。

1.3 统计分析

用 SPSS13.0 软件进行各组之间两两比较的统计分析。实验结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm SD$)表示。差异显著性检验采用单因素方差分析,比较两组间差异用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 和厚朴酚能上调脓毒症小鼠脑组织内 SIRT1 分子的表达和活性

脓毒症小鼠脑组织中 SIRT1 信号明显受损,表现为 CLP 组 SIRT1 表达量明显降低而 SIRT1 下游靶蛋白 FOXO1 乙酰化水平明显增加(与 Sham 组相比, $P < 0.05$)。和厚朴酚后脓毒症小鼠脑组织 SIRT1 表达增高而并 FOXO1 乙酰化水平降低(与 CLP 组相比, $P < 0.05$)。用 EX527 抑制 SIRT1 信号通路后,CLP+HKL+EX527 组 SIRT1 的表达量下降,而 FOXO1 乙酰化水平增加(与 CLP+HKL 组相比, $P < 0.05$)(见图 1)。

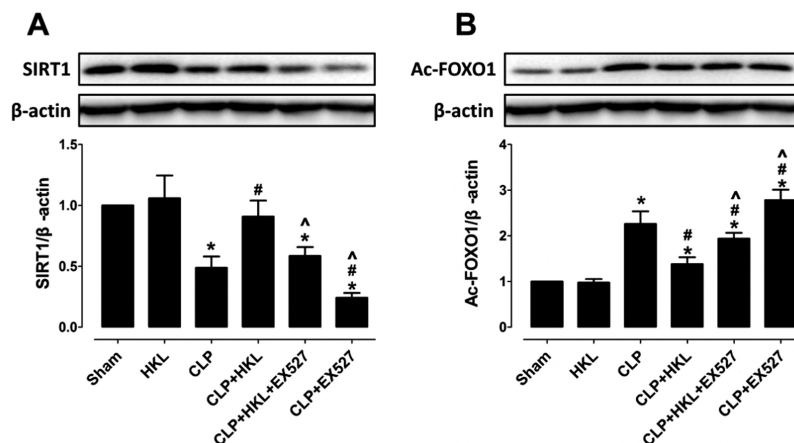


图 1 和厚朴酚对盲肠结扎穿孔后脑组织 SIRT1 信号通路的影响

Fig. 1 The effect of honokiol on SIRT1 signaling pathway in brain tissue following cecal ligation and puncture

Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm SD$. * $P < 0.05$, vs. the Sham group; # $P < 0.05$, vs. the CLP group; ^ $P < 0.05$, vs. the CLP+HKL group. n=6

2.2 和厚朴酚通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路减轻脓毒症引起的脑水肿

小鼠脓毒症脑损伤 48 h 后笔者通过干湿法检测了各组小鼠脑组织内水含量。单纯 HKL 处理对正常小鼠脑组织水含量无明显影响。盲肠结扎穿孔后 48 h, CLP 组小鼠脑组织内水含量较 Sham 组小鼠明显增加, 提示发生脑水肿。与 CLP 组小鼠相比, CLP+HKL 组小鼠脑组织内水含量明显降低 ($P < 0.05$), 而用 EX527 阻断 SIRT1 信号通路后小鼠的脑组织水含量明显增加 ($P < 0.05$)。以上结果提示, 和厚朴酚可通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路缓解脓毒症引起的脑水肿。

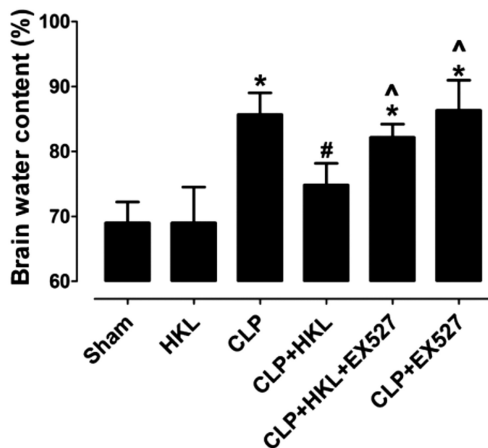


图 2 和厚朴酚对盲肠结扎穿孔后脑组织水肿的影响

Fig. 2 The effects of honokiol on brain water content following cecal ligation and puncture

Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm SD$. * $P < 0.05$, vs. the Sham group; # $P < 0.05$, vs. the CLP group; ^ $P < 0.05$, vs. the CLP+HKL group. n=6

2.3 和厚朴酚通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路减少脓毒症小鼠脑组织凋亡水平

盲肠结扎穿孔 48 h 后我们通过 TUNEL 染色法检测了小鼠脑组织凋亡情况。结果显示, 与 Sham 组小鼠相比, 单纯给予 HKL 对脑组织凋亡率无显著影响 ($P > 0.05$)。CLP 后小鼠脑组织凋亡率较 Sham 组小鼠明显增加 ($P < 0.05$)。给予 HKL 处理后, 脓毒症小鼠脑组织凋亡率明显降低 ($P < 0.05$)。用 EX527 特异性抑制 SIRT1 信号通路后 HKL 的保护作用明显减弱。

此外, 我们检测了盲肠结扎穿孔 48 h 后脑组织中凋亡蛋白的表达变化。脓毒症小鼠脑组织中促凋亡分子 Bax 和 cleaved Caspase-3 的表达量明显上升, 而抗凋亡分子 Bcl-2 表达量明显降低 (与 Sham 组相比, $P < 0.05$)。而与 CLP 组小鼠相比, HKL 处理则上调 Bcl-2 的表达, 并下调 Bax 和 cleaved Caspase-3 的表达 ($P < 0.05$)。用 EX527 特异性地阻断 SIRT1 信号通路后 HKL 对上述蛋白表达的影响明显减弱 ($P < 0.05$)。以上结果提示, 和厚朴酚可通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路抑制盲肠结扎穿孔引起的脑组织凋亡。

2.4 和厚朴酚通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路抑制脓毒症小鼠脑组织炎症因子表达

脓毒症小鼠脑组织中 IL-1 β 和 TNF- α 的表达量明显增高 (与 Sham 组相比, $P < 0.05$), 提示 CLP 后脑组织发生炎症反应。和厚朴酚处理可显著抑制 IL-1 β 和 TNF- α 的表达量 (与 CLP 组小鼠相比, $P < 0.05$)。用 EX527 特异性地阻断 SIRT1 信

号通路后小鼠 IL-1 β 和 TNF- α 的表达量与 CLP+HKL 组相比明显增加 ($P < 0.05$)。以上结果提示, 和厚朴酚可通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路减轻盲肠结扎穿孔后脑组织炎症水平。

3 讨论

脓毒症是由微生物感染引发的一种常见且致命的全身性疾病, 常常导致不可控的炎症反应、组织损伤和多器官衰竭^[13]。因脓毒症引起的急性神经功能障碍被称为脓毒症脑病。脓毒症脑病的主要临床表现为脑功能紊乱, 可表现为轻微谵妄、混乱甚至昏迷^[1]。越来越多的证据表明, 炎症反应和神经细胞凋亡是脓毒症引起的脑损伤和认知功能障碍的潜在机制^[13,14]。在该研究中, 我们通过盲肠结扎穿孔诱导了小鼠脓毒症模型, 并探讨了和厚朴酚对脓毒症诱导的小鼠脑损伤的保护作用。该研究证实, 和厚朴酚可明显减轻脓毒症引起的脑组织水肿, 抑制脑组织凋亡和炎症反应, 而且和厚朴酚的脑保护作用主要由 SIRT1 信号通路介导。

和厚朴酚是一种小分子多酚, 是中药厚朴的主要生物活性成分之一。近年来研究表明, 和厚朴酚能够明显改善焦虑、东莨菪碱脑损伤、创伤性脑损伤、阿尔茨海默病等多种脑神经疾病。和厚朴酚可通过调节脑源性神经营养因子水平和下丘脑-垂体-肾上腺轴活动, 从而缓解慢性轻度应激大鼠的抑郁情况^[15]。Xian 等^[16]证实, 和厚朴酚可以改善东莨菪碱诱导的小鼠学习和记忆功能障碍, 并且其保护作用主要由抑制 AChE 活性和抑制神经炎症过程介导。Wang 等^[4]证实, 静脉内给予和厚朴酚可有效改善创伤性脑损伤后神经功能恢复情况并减轻神经细胞死亡, 其脑保护作用可能与抑制细胞周期相关。Wang 等^[17]证实, 和厚朴酚可呈剂量依赖性地减弱阿尔茨海默病小鼠海马神经细胞凋亡、活性氧产生和线粒体膜电位的丧失, 降低淀粉样蛋白前体蛋白和 β -分泌酶的表达, 抑制 NF- κ B 活化, 从而缓解阿尔茨海默病引起的脑损伤。此外, 以往研究表明, 和厚朴酚对于缓解脓毒症引起的多种器官损伤也发挥了积极作用。例如, 和厚朴酚可通过抑制氧化应激损伤和炎症反应有效缓解脓毒症引起的急性肾损伤, 改善脓毒症大鼠的生存情况^[18]。和厚朴酚还可有效减轻脓毒症小鼠的肺水肿, 减轻肺病理变化, 抑制炎症因子的表达和氧化应激水平, 改善脓毒症小鼠生存情况^[19]。该研究进一步证实和厚朴酚对于脓毒症引起的脑损伤也发挥了重要保护作用。

SIRT1 是一种 NAD⁺ 依赖的具有组蛋白去乙酰化酶活性的转录调节因子, 具有抗炎和抗凋亡等多种生物学活性。丹酚酸 B 可通过激活 SIRT1 信号通路 S 减少细胞凋亡和炎症, 减轻缺血性中风诱发的脑损伤^[20]。红景天甙可通过激活 SIRT1 途径抑制 D-半乳糖诱导的阿尔茨海默病大鼠神经炎症反应^[21]。白藜芦醇预处理可通过激活 SIRT1 抑制 NLRP3 炎症小体激活减轻大鼠创伤性脑损伤^[22]。激活 SIRT1 已被报道在脑缺血再灌注损伤^[9]、中风^[20]、蛛网膜下出血^[10]、阿尔兹海默病^[11]等多种脑部疾病中发挥了明确的脑保护作用。更重要的是, SIRT1 信号通路也是缓解脓毒症脑损伤的重要干预靶点。Zhao 等^[23]发现, 褪黑素可通过激活 SIRT1 信号通路抑制炎症、细胞凋亡和氧化应激, 从而缓解盲肠结扎穿孔诱导的小鼠脑损伤。Zhu 等^[12]证实, 紫铆因可通过激活 SIRT1 减少炎症和氧化应激损伤, 进而缓解

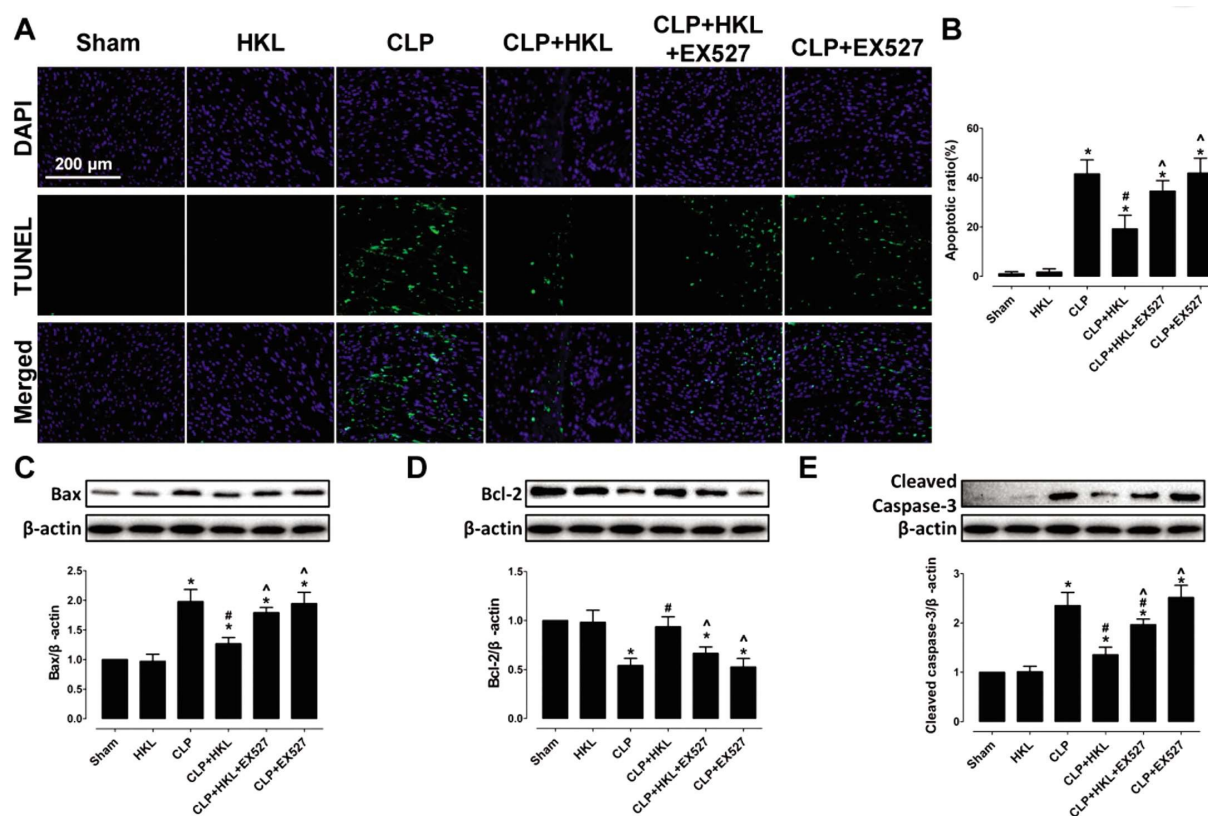


图3 和厚朴酚对盲肠结扎穿孔后脑组织凋亡的影响

Fig. 3 The effects of honokiol on apoptosis following cecal ligation and puncture

Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm SD$. * $P < 0.05$, vs. the Sham group; # $P < 0.05$, vs. the CLP group; ^ $P < 0.05$, vs. the CLP+HKL group. n=6

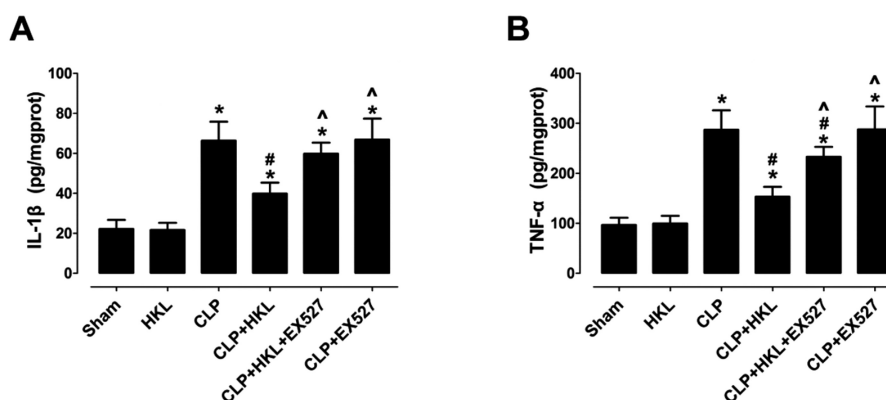


图4 和厚朴酚对盲肠结扎穿孔后脑组织炎症反应的影响

Fig. 4 The effects of honokiol on inflammation following cecal ligation and puncture

Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm SD$. * $P < 0.05$, vs. the Sham group; # $P < 0.05$, vs. the CLP group; ^ $P < 0.05$, vs. the CLP+HKL group. n=6

脓毒症诱导的小鼠脑损伤。在该研究中,我们发现,脓毒症小鼠脑组织中 SIRT1 的表达量和活性均明显受损,并伴随脑组织凋亡水平明显增加以及炎症因子的过度激活。和厚朴酚可明显激活 SIRT1 信号,并抑制脓毒症小鼠脑组织炎症损伤和凋亡水平。而通过 EX527 抑制 SIRT1 信号通路可明显减轻和厚朴酚抗炎和抗凋亡脑保护作用。

综上,该研究证实和厚朴酚能够有效改善脓毒症引起的脑损伤,其具体分子机制是:和厚朴酚通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路抑制脑组织炎症损伤和凋亡水平。

参考文献(References)

[1] A Cabrita J, Pinheiro I, Menezes Falcão L. Rethinking the concept of

sepsis and septic shock[J]. Eur J Intern Med, 2018, 54: 1-5

[2] Messaris E, Betrosian A P, Memos N, et al. Administration of human protein C improves survival in an experimental model of sepsis [J]. Crit Care Med, 2010, 38(1): 209-216

[3] Gofton T E, Young G B. Sepsis-associated encephalopathy[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(10): 557-566

[4] Wang H, Liao Z, Sun X, et al. Intravenous administration of honokiol provides neuroprotection and improves functional recovery after traumatic brain injury through cell cycle inhibition [J]. Neuropharmacology, 2014, 86: 9-21

[5] Lin C J, Chang Y A, Lin Y L, et al. Preclinical effects of honokiol on treating glioblastoma multiforme via G1 phase arrest and cell

- apoptosis[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(5): 517-527
- [6] Hu Z, Bian X, Liu X, et al. Honokiol protects brain against ischemia-reperfusion injury in rats through disrupting PSD95-nNOS interaction[J]. *Brain Res*, 2013, 1491: 204-212
- [7] Akagi M, Matsui N, Akae H, et al. Nonpeptide neurotrophic agents useful in the treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease[J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 127(2): 155-163
- [8] Nogueiras R, Habegger K M, Chaudhary N, et al. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism [J]. *Physiol Rev*, 2012, 92 (3): 1479-1514
- [9] Lu H, Wang B. SIRT1 exerts neuroprotective effects by attenuating cerebral ischemia/reperfusion-induced injury via targeting p53/microRNA-22[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(1): 208-216
- [10] Qian C, Jin J, Chen J, et al. SIRT1 activation by resveratrol reduces brain edema and neuronal apoptosis in an experimental rat subarachnoid hemorrhage model[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 9627-9635
- [11] Zhang B, Zhai M, Li B, et al. Honokiol ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in type 1 diabetic rats by reducing oxidative stress and apoptosis through activating the SIRT1-Nrf2 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3159801
- [12] Zhu Y, Wang K, Ma Z, et al. SIRT1 activation by butein attenuates sepsis-induced brain injury in mice subjected to cecal ligation and puncture via alleviating inflammatory and oxidative stress[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 363: 34-46
- [13] Chen Y, Lei Y, Mo L Q, et al. Electroacupuncture pretreatment with different waveforms prevents brain injury in rats subjected to cecal ligation and puncture via inhibiting microglial activation, and attenuating inflammation, oxidative stress and apoptosis[J]. *Brain Res Bull*, 2016, 127: 248-259
- [14] Savio L, Andrade M, de Andrade M P, et al. P2X7 Receptor Signaling Contributes to Sepsis-Associated Brain Dysfunction[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 6459-6470
- [15] Wang C, Gan D, Wu J, et al. Honokiol exerts antidepressant effects in rats exposed to chronic unpredictable mild stress by regulating brain derived neurotrophic factor level and hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(8): 1519-1528
- [16] Xian Y F, Ip S P, Mao Q Q, et al. Honokiol improves learning and memory impairments induced by scopolamine in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 760: 88-95
- [17] Wang M, Li Y, Ni C, et al. Honokiol Attenuates Oligomeric Amyloid beta1-42-Induced Alzheimer's Disease in Mice Through Attenuating Mitochondrial Apoptosis and Inhibiting the Nuclear Factor Kappa-B Signaling Pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1): 69-81
- [18] Li N, Xie H, Li L, et al. Effects of honokiol on sepsis-induced acute kidney injury in an experimental model of sepsis in rats [J]. *Inflammation*, 2014, 37(4): 1191-1199
- [19] Weng T I, Wu H Y, Kuo C W, et al. Honokiol rescues sepsis-associated acute lung injury and lethality via the inhibition of oxidative stress and inflammation [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37 (3): 533-541
- [20] Lv H, Wang L, Shen J, et al. Salvianolic acid B attenuates apoptosis and inflammation via SIRT1 activation in experimental stroke rats[J]. *Brain Res Bull*, 2015, 115: 30-36
- [21] Gao J, Zhou R, You X, et al. Salidroside suppresses inflammation in a D-galactose-induced rat model of Alzheimer's disease via SIRT1/NF-kappaB pathway[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(4): 771-778
- [22] Zou P, Liu X, Li G, et al. Resveratrol pretreatment attenuates traumatic brain injury in rats by suppressing NLRP3 inflammasome activation via SIRT1[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 3212-3217
- [23] Zhao L, An R, Yang Y, et al. Melatonin alleviates brain injury in mice subjected to cecal ligation and puncture via attenuating inflammation, apoptosis, and oxidative stress: the role of SIRT1 signaling[J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(2): 230-239