

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.006

虎杖苷对老年小鼠术后认知功能障碍 及海马氧化应激和神经炎症的影响*

侯蕾娜¹ 何 芸¹ 马佳琪¹ 冯许刚¹ 陈 静¹ 刘 涛^{3Δ}

(1 陕西省肿瘤医院麻醉科 陕西 西安 710061; 2 榆林市星元医院麻醉与围术期医学科 陕西 榆林 719000)

摘要 目的:探讨虎杖苷对老年小鼠术后认知功能障碍及海马氧化应激和神经炎症的影响。**方法:**C57BL/6J 雄性老年小鼠, 18 月龄, 体重 24~28 g, 随机分为 4 组: 假手术组(Sham 组)、术后认知功能障碍组(POCD 组)、低剂量虎杖苷组(PD1 组)、高剂量虎杖苷组(PD2 组)。Sham 组老年小鼠仅接受水合氯醛麻醉, 不行外科手术; POCD 组老年小鼠接受腹部手术以制备 POCD 老年动物模型; PD1 组小鼠制备 POCD 模型, 并于术后即刻、24 h 和 48 h 分别腹腔注射低剂量虎杖苷 25 mg/kg; PD2 组小鼠制备 POCD 模型, 并于术后即刻、24 h 和 48 h 分别腹腔注射高剂量虎杖苷 50 mg/kg。使用 Morris 水迷宫行为学实验评估老年小鼠术后认知功能, 使用 Western blot 法检测术后小鼠海马 Nrf2、HO-1、HMGB1、Iba-1 蛋白水平, 检测海马活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)含量以反映术后海马氧化应激水平。**结果:**(1) 与 Sham 组比较, POCD 组老年小鼠术后逃离潜伏期显著增加($P<0.05$), 穿越平台次数和目标象限停留时间下降($P<0.05$), 海马 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达水平明显降低($P<0.05$), 氧化应激产物 ROS 和 MDA 含量增加($P<0.05$), 抗氧化酶 SOD 活性降低($P<0.05$), Iba-1 和 HMGB1 蛋白表达水平增加($P<0.05$); (2) 与 POCD 组比较, PD1 组和 PD2 组小鼠术后逃离潜伏期缩短($P<0.05$), 穿越平台次数和目标象限停留时间增多($P<0.05$), 海马 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达水平升高($P<0.05$), ROS 和 MDA 含量减少($P<0.05$), SOD 活性增加($P<0.05$), Iba-1 和 HMGB1 蛋白表达减少($P<0.05$)。**结论:**虎杖苷可减轻老年小鼠术后认知功能损伤, 缓解术后海马氧化应激和神经炎症, 其机制可能与促进 Nrf2/HO-1 信号通路有关。

关键词:虎杖苷; 术后认知功能障碍; Nrf2; 神经炎症反应; 氧化应激

中图分类号:R-33; R743; R741.05 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)13-2429-05

Effects of Polydatin on Postoperative Cognitive Dysfunction, Hippocampal Oxidative Stress and Neuroinflammation in Aged Mice*

HOU Lei-na¹, HE Yun¹, MA Jia-qí¹, FENG Xu-gang¹, CHEN Jing¹, LIU Tao^{2Δ}

(1 Department of Anesthesiology, Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710061, China;

2 Department of Anesthesiology and Perioperative Science, Xingyuan Hospital of Yulin, Yulin, Shaanxi, 719000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of polydatin treatment on postoperative cognitive dysfunction, hippocampal oxidative stress and neuroinflammation in aged mice. **Methods:** C57BL/6J male aged mice, 18 months old, weighing 24-28 g, were randomly divided into 4 groups: sham operation group (Sham group), postoperative cognitive dysfunction group (POCD group), low-dose polydatin group (PD1 group), high-dose polydatin group (PD2 group). The mice in the Sham group received only chloral hydrate anesthesia without surgery; the mice in the POCD group received abdominal surgery to prepare the POCD model; mice in PD1 group underwent abdominal surgery and received intraperitoneal injection of 25 mg/kg polydatin immediately, 24 h and 48 h after surgery; mice in PD2 group underwent abdominal surgery and received intraperitoneal injection of 50 mg/kg polydatin immediately, 24 h and 48 h after surgery. From postoperative day 5 to postoperative day 9, Morris water maze test was used to evaluate postoperative cognitive function. Western blot was used to determine the protein expression levels of Nrf2, HO-1, HMGB1, and Iba-1 in the hippocampus. The concentration of reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA) as well as superoxide dismutase (SOD) in the hippocampus were detected to reflect the postoperative hippocampal oxidative stress level. **Results:** (1) Compared with the Sham group, the mice in the POCD group had a longer escape latency ($P<0.05$), decreased platform crossing times and time spent in the target quadrant ($P<0.05$), reduced expression levels of Nrf2 and HO-1 proteins ($P<0.05$), increased oxidative products ROS and MDA ($P<0.05$), decreased activity of antioxidant enzyme SOD ($P<0.05$), and elevated protein expression levels of Iba-1 and HMGB1 ($P<0.05$); (2) Compared with POCD group, mice in PD1 group and PD2 group had shorter escape latency ($P<0.05$), increased platform crossing times and time spent in the target quadrant ($P<0.05$), elevated expression levels of Nrf2 and HO-1 proteins ($P<0.05$), reduced ROS and MDA ($P<0.05$), improved SOD activity ($P<0.05$), and decreased

* 基金项目: 陕西省感染与免疫重点实验室开放课题(2022-KFON-1)

作者简介: 侯蕾娜(1989-), 硕士, 主治医师, 主要研究方向: 术后认知功能障碍, E-mail: houleinana@163.com

Δ 通讯作者: 刘涛(1991-), 本科, 主治医师, 主要研究方向: 术后认知功能障碍, E-mail: woshiliutao5683@163.com

(收稿日期: 2023-02-01 接受日期: 2023-02-24)

protein expression levels of Iba-1 and HMGB1 ($P<0.05$). **Conclusions:** Polydatin can alleviate postoperative cognitive impairment in aged mice, and reduce postoperative hippocampal oxidative stress and neuroinflammation. Its mechanism may be related to the activation of Nrf2/HO-1 signaling pathway.

Key words: Polydatin; Postoperative Cognitive Dysfunction; Nrf2; Neuroinflammation; Oxidative stress

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R743; R741.05 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)13-2429-05

前言

术后认知功能障碍 (Postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是麻醉和手术后的常见并发症, 高发于老年患者, 常表现术后记忆力等认知功能的下降^[1-3]。氧化应激反应失衡和慢性神经炎症反应是老年相关神经系统疾病的重要特征^[4-6]。已有研究证实, 手术所致的老年动物海马氧化应激和神经炎症反应(小胶质细胞激活和促炎因子释放) 是 POCD 的关键病理机制^[7,8]。因此, 控制术后海马氧化应激和神经炎症反应可能是缓解 POCD 的关键策略。

虎杖苷 (Polydatin) 是一种天然植物中存在的白藜芦醇苷, 主要可由虎杖的根中提取, 也存在于可可制品、红酒和花生等食品中^[9,10], 具有抗炎活性^[9]和抗氧化活性^[9]。此外, 虎杖苷还具有可穿过血脑屏障的特点, 已有研究证实虎杖苷可通过激活核转录相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) / 血红素加氧酶 -1 (HO-1) 信号通路^[11], 改善神经退行性疾病 (如帕金森综合征) 动物的认知功能^[12,13]。然而, 虎杖苷能否通过抑制氧化应激和神经炎症缓解 POCD 目前尚不清楚。因此, 本实验拟研究虎杖苷对老年小鼠 POCD 及氧化应激和神经炎症的影响。

1 材料与方法

1.1 主要材料

1.1.1 实验动物 清洁级 C57BL/6J 雄性老年小鼠, 18 月龄, 体重 24~28 g, 由西安交通大学动物实验中心提供。动物在温度 ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$) 和湿度 (60%) 控制的环境下饲养, 自由进食水。

1.1.2 主要实验材料 虎杖苷购于美国 Sigma 公司; BCA 试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司; 活性氧 (ROS) 检测试剂盒购于北京百奥莱博科技有限公司; 丙二醛 (MDA) 检测试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司; 超氧化物歧化酶 (SOD) 检测试剂盒南京建成生物工程研究所; Nrf2、HO-1、HMGB1、Iba-1 抗体购于美国 Cell Signaling Technology 公司; GAPDH 抗体购于武汉三鹰生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 小鼠 POCD 模型制备 参照文献^[14], 构建老年小鼠 POCD 模型。小鼠在腹腔注射 3.5% 水合氯醛 (4 mL/kg) 麻醉下行开腹探查术。麻醉后, 小鼠腹部正中区域剃毛并消毒后, 经腹部正中线做一长约 1.5 cm 的切口。经此切口将无菌纱布塞入腹腔, 依次循环探查小肠、肝脏、结肠和胃, 总计 30 min。手术后, 腹膜、肌肉和皮肤依次用 6-0 丝线缝合。假手术小鼠仅接受水合氯醛麻醉, 但不行外科手术。

1.2.2 实验分组 将其随机分为 4 组, 分别为假手术组 (Sham 组)、术后认知功能障碍组 (POCD 组)、低剂量虎杖苷组 (PD1

组)、高剂量虎杖苷组 (PD2 组)。Sham 组小鼠仅接受水合氯醛麻醉, 但不行外科手术; POCD 组小鼠按上述方法制备 POCD 模型; PD1 组小鼠接受腹部手术以制备 POCD 模型, 并于术后即刻、24 h 和 48 h 分别腹腔注射低剂量虎杖苷 25 mg/kg (溶于 100 μL 生理盐水)^[15]; PD2 组小鼠接受腹部手术以制备 POCD 模型, 并于术后即刻、24 h 和 48 h 分别腹腔注射高剂量虎杖苷 50 mg/kg。

1.2.3 Morris 水迷宫实验 参照文献^[15], 每组随机取 9 只小鼠使用 Morris 水迷宫实验评估术后老年小鼠的学习记忆功能。水迷宫设备为一高 60 cm 厘米、直径 100 cm 的水池, 其中水深度为 45 cm, 水温控制在 $21\sim 23^{\circ}\text{C}$ 。(1) 训练实验: 将水池划分为相等的四个象限, 设其中一个象限为目标象限并将一个隐藏平台放于其中。术后第 5 天 (D5) 至术后第 9 天 (D9), 将小鼠由其他非目标象限放入水池, 记录小鼠找到隐藏平台所需时间 (Escape latency, 逃离潜伏期)。如果在小鼠未能在 60 s 内找到平台所在位置, 将数值记作 60 s, 并手动引导小鼠到平台上。(2) 探索实验: 训练实验后 2 h, 撤去隐藏平台, 再将小鼠放入水池中, 观察记录 60 s 内小鼠穿越原隐藏平台位置的次数 (Platform crossings, 穿越平台次数) 和在原目标象限所停留的时间 (time spent in the target quadrant, 目标象限停留时间)。

1.2.4 Western blot 及氧化应激指标检测 每组随机取 5 只小鼠, 腹部手术后 72 h, 过量戊巴比妥钠麻醉处死小鼠。取出小鼠海马, 称重后加入蛋白裂解液于 4°C 充分匀浆。离心后取蛋白上清悬液, 使用 BCA 法蛋白检测试剂盒测定蛋白浓度。蛋白浓度检测后, 将蛋白样本平均分成两份, 分别用于 Western blot 蛋白检测和氧化应激指标检测。Western blot 蛋白检测: 每个样本取等量 40 μg 蛋白, 10% SDS-PAGE 凝胶电泳后电转至 0.45 μm 孔径的 PVDF 膜上, 5% 脱脂牛奶封闭 PVDF 膜表面非特异性抗原, 加入相应一抗 4°C 孵育过夜, 这些一抗包括 GAPDH 抗体 (1:4000)、HMGB1 抗体 (1:1000)、HO-1 抗体 (1:1000)、Iba-1 抗体 (1:500)、Nrf2 抗体 (1:1000)。第二天, 使用辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的二抗孵育 1 h, 之后加入 ECL 显影液, 分析条带光密度值。蛋白相对表达水平用目标蛋白条带 / 内参 GAPDH 条带表示。氧化应激指标检测: 参照厂家说明书, 通过试剂盒检测氧化应激指标 ROS、MDA 和 SOD 的水平反映海马氧化应激指标的水平。ROS、MDA 和 SOD 水平分别表示为相对荧光单位每毫克蛋白 (RFU/mg protein)、 $\mu\text{mol}/\text{mg protein}$ 和 $\text{mU}/\text{mg protein}$ 。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 13.0 软件行统计学分析, 所有数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 Dunnett t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组小鼠术后水迷宫行为学结果的比较

水迷宫结果显示,与 Sham 组比较,POCD 组小鼠术后第 7~9 天(D7 到 D9)逃离潜伏期(Escape latency)延长($P<0.05$, $n=9$),穿越平台次数和目标象限停留时间明显较少($P<0.05$,

$n=9$);与 POCD 组比较,PD1 组和 PD2 组小鼠术后第 7~9 天逃离潜伏期缩短($P<0.05$, $n=9$),穿越平台次数和目标象限停留时间增多($P<0.05$, $n=9$),见表 1。

表 1 各组小鼠水迷宫行为学结果的比较($n=9, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of behavioral performance in Morris Water Maze tests ($n=9, \bar{x} \pm s$)

Groups	Sample size	Escape latency (s)					Platform crossings	Time spent in the target quadrant (s)
		D5	D6	D7	D8	D9		
Sham	9	54.8 $\pm$ 8.5	40.6 $\pm$ 5.5	31.4 $\pm$ 4.5	20.2 $\pm$ 2.9	14.2 $\pm$ 1.8	3.3 $\pm$ 0.5	35.3 $\pm$ 3.4
POCD	9	52.5 $\pm$ 6.3	44.3 $\pm$ 7.6	41.9 $\pm$ 7.9*	36.3 $\pm$ 4.7*	20.6 $\pm$ 4.2*	1.6 $\pm$ 0.3*	24.5 $\pm$ 2.9*
PD1	9	55.5 $\pm$ 9.2	41.9 $\pm$ 6.0	28.0 $\pm$ 6.5 [#]	21.0 $\pm$ 4.5 [#]	15.0 $\pm$ 1.9 [#]	2.5 $\pm$ 0.5 [#]	29.1 $\pm$ 4.8 [#]
PD2	9	49.0 $\pm$ 8.3	40.2 $\pm$ 5.6	27.9 $\pm$ 5.1 [#]	21.0 $\pm$ 2.9 [#]	14.0 $\pm$ 1.9 [#]	2.6 $\pm$ 0.2 [#]	34.7 $\pm$ 5.5 [#]
F value		1.083	0.9115	9.456	40.02	13.82	27.87	12.9
P value		0.3714	0.4337	0.001	<0.0001	0.0022	<0.0001	<0.0001

Note: Compared with Sham, * $P<0.05$; Compared with POCD, [#] $P<0.05$

2.2 四组小鼠术后海马 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达水平的比较

与 Sham 组比较,术后第 3 天 POCD 组小鼠海马 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达水平显著下降($P<0.05$, $n=5$);与 POCD 组比较,

术后第 3 天 PD2 组小鼠海马 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达增多($P<0.05$, $n=5$),而 PD1 组仅 Nrf2 蛋白表达减少 $P<0.05$, $n=5$),见图 1。

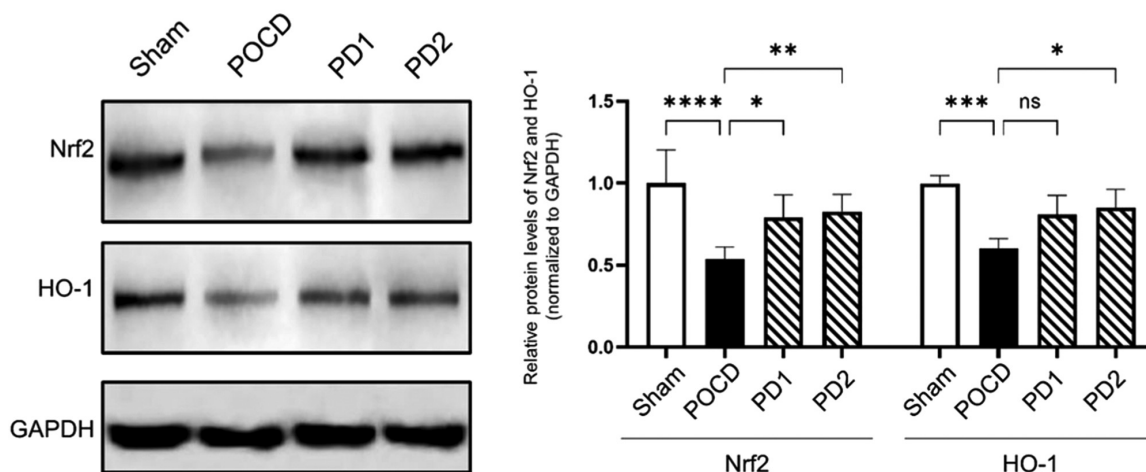


图 1 四组小鼠术后海马 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达水平的比较($n=5, \bar{x} \pm s$)

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$; ns, 未见统计学差异。

Fig.1 Comparison of hippocampal Nrf2 and HO-1 protein expression of four experimental groups ($n=5, \bar{x} \pm s$)

Note: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$; ns, not significant.

2.3 四组小鼠术后海马 ROS、MDA 和 SOD 浓度的比较

与 Sham 组比较,术后第 3 天 POCD 组小鼠海马 ROS 和 MDA 含量显著增加($P<0.05$, $n=5$),而 SOD 活性降低($P<0.05$, $n=5$);与 POCD 组比较,术后第 3 天 PD2 组海马 ROS 和 MDA 含量均显著降低($P<0.05$, $n=5$),SOD 活性增加($P<0.05$, $n=5$);与 POCD 组比较,术后第 3 天 PD1 组海马 ROS 明显降低($P<0.05$, $n=5$),而 MDA 和 SOD 未见统计学差异($P>0.05$, $n=5$),见图 2。

2.4 四组小鼠术后海马 Iba-1 和 HMGB1 蛋白表达水平的比较

与 Sham 组比较,术后第 3 天 POCD 组小鼠海马 Iba-1 和 HMGB1 蛋白表达水平明显增加($P<0.05$, $n=5$);与 POCD 组比

较,PD1 组和 PD2 组小鼠海马 Iba-1 和 HMGB1 蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$, $n=5$),见图 3。

3 讨论

本实验探讨了虎杖苷对老年小鼠术后认知功能障碍的作用。研究结果显示低剂量(25 mg/kg)和高剂量(50 mg/kg)的虎杖苷可以改善术后小鼠学习记忆功能,上调海马 Nrf2/HO-1 信号通路,减轻术后海马氧化应激和炎症反应。

虎杖苷是白藜芦醇的一种糖苷形式,它与白藜芦醇的不同之处在于羟基取代了葡萄糖单元^[9,16]。虎杖苷不仅保留了白藜芦醇的生物学特性(如抗氧化应激),而且不易被酶促氧化^[17]。

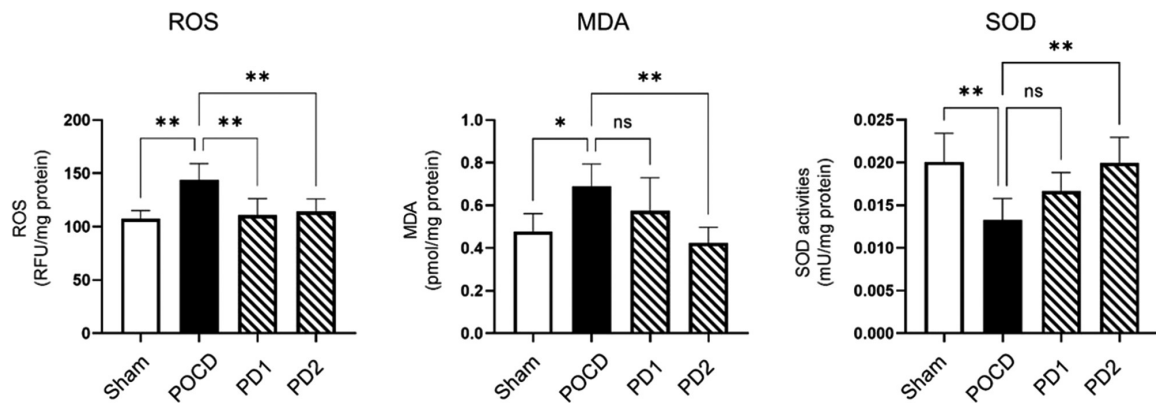


图2 四组小鼠术后海马 ROS、MDA 和 SOD 浓度的比较($n=5, \bar{x} \pm s$)

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$; ns, 未见统计学差异。

Fig.2 Comparison of hippocampal concentrations of ROS, MDA, and SOD in four experimental groups ($n=5, \bar{x} \pm s$)

Note: * $P<0.05$, ** $P<0.01$; ns, not significant.

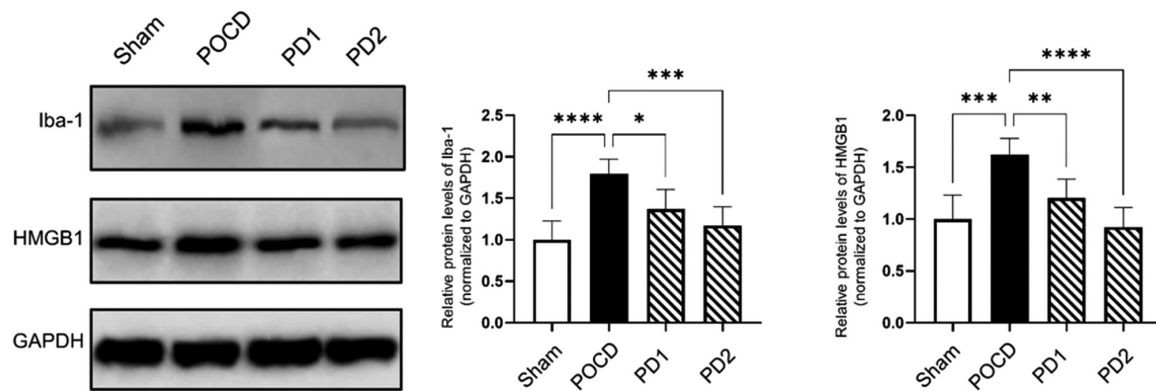


图3 四组小鼠术后海马 Iba-1 和 HMGB1 蛋白表达水平的比较($n=5, \bar{x} \pm s$)

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$ 。

Fig. 3 Comparison of hippocampal Iba-1 and HMGB1 protein expression of four experimental groups ($n=5, \bar{x} \pm s$)

Note: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$.

研究证实,动物口服等剂量的虎杖苷和白藜芦醇后,大鼠血清中虎杖苷的浓度始终高于白藜芦醇^[18]。同时,虎杖苷可以穿过血脑屏障,口服或者腹腔注射虎杖苷就可以获得良好的神经保护作用^[13,19]。这些研究成果都提示虎杖苷可能是治疗术后认知功能损伤的有效方案。因此,参考文献^[13],本研究采用腹部术后即刻、24 h 和 48 h 分别腹腔注射低剂量(25 mg/kg)和高剂量(50 mg/kg)的虎杖苷。结果表明,低剂量和高剂量的虎杖苷均能有效改善老年小鼠学习记忆功能(Morris 水迷宫实验)。

氧化应激是细胞衰老过程的重要标志^[20-22]。在大脑中,正常的抗氧化防御(如 SOD)随着衰老过程而下降,导致神经元易受氧化因子(如 ROS)的影响^[20,21]。大脑氧化应激状态在与年龄相关的神经退行性疾病(如阿尔茨海默病和帕金森病)中更为明显,是导致认知功能损伤的重要机制^[23,24]。POCD 动物研究中也发现,手术干预可显著加重老年动物海马氧化应激反应^[25]。与之一致,本研究结果显示,POCD 组老年小鼠术后海马氧化应激产物 ROS 和 MDA 明显增多,而抗氧化酶 SOD 活性下降,提示腹部手术可以加重老年小鼠海马氧化应激反应。越来越多的研究证实,虎杖苷具有显著的抗氧化应激属性^[12],可通过激活 Nrf2/HO-1 抗氧化应激信号通路缓解帕金森病小鼠的神经功能损伤^[13]。本研究结果发现,虎杖苷治疗能够降低老年

小鼠术后海马 ROS 和 MDA 水平,增高抗氧化酶 SOD 活性,上调 Nrf2 和 HO-1 的表达。这就提示,虎杖苷可能通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路缓解手术造成的海马氧化应激反应。

神经炎症反应也是 POCD 发展的重要机制^[26,27]。手术可诱发海马神经元炎症相关信号通路(HMGB1)^[28],激活神经系统的主要炎症效应细胞小胶质细胞^[29],从而进一步释放炎症介质和氧化应激介质,加重氧化应激状态。更有证据显示,手术所致的术后海马小胶质细胞的激活在老年动物中更为明显^[30]。因此,本研究检测了海马小胶质细胞标记物 Iba-1 和 HMGB1 的表达水平。结果显示,POCD 组小鼠海马 Iba-1 和 HMGB1 蛋白表达水平明显增加。值得注意的是,虎杖苷不仅具有抗氧化特性,也对神经炎症反应具有抑制作用^[31]。本研究结果也证实,虎杖苷治疗可以显著降低术后海马 Iba-1 和 HMGB1 蛋白表达,提示虎杖苷可以减轻老年小鼠术后神经炎症反应。

综上所述,虎杖苷可减轻老年小鼠术后认知功能损伤,缓解术后海马氧化应激和神经炎症,其机制可能与促进 Nrf2/HO-1 信号通路有关。

参考文献(References)

- [1] Evered L A, Silbert B S. Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery[J]. Anesth Analg, 2018,127(2): 496-505

- [2] Lin X, Chen Y, Zhang P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people[J]. *Exp Gerontol*, 2020, 130: 110791
- [3] Vu T, Smith J A. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction Following Cardiac Surgery[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 884907
- [4] Yin F, Sancheti H, Patil I, et al. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 100: 108-122
- [5] Mattson M P, Arumugam T V. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6): 1176-1199
- [6] Vatner S F, Zhang J, Oydanich M, et al. Healthful aging mediated by inhibition of oxidative stress[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101194
- [7] Zhao W X, Zhang J H, Cao J B, et al. Acetaminophen attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment through antioxidant activity[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 17
- [8] Liu Q, Sun Y M, Huang H, et al. Sirtuin 3 protects against anesthesia/surgery-induced cognitive decline in aged mice by suppressing hippocampal neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 41
- [9] Li R, Li J, Huang Y, et al. Polydatin attenuates diet-induced nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1411-1425
- [10] Ye P, Wu H, Jiang Y, et al. Old dog, new tricks: Polydatin as a multitarget agent for current diseases [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(1): 214-230
- [11] Li B, Nasser M I, Masood M, et al. Efficiency of Traditional Chinese medicine targeting the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110074
- [12] Tang K S. Protective Effects of Polydatin Against Dementia-Related Disorders[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(2): 127-135
- [13] Huang B, Liu J, Meng T, et al. Polydatin Prevents Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Parkinson's Disease via Regulation of the AKT/GSK3 β -Nrf2/NF- κ B Signaling Axis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2527
- [14] Kim J H, Jung H, Lee Y, et al. Surgery Performed Under Propofol Anesthesia Induces Cognitive Impairment and Amyloid Pathology in ApoE4 Knock-In Mouse Model [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 658860
- [15] van Praag H, Shubert T, Zhao C, et al. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice [J]. *J Neurosci*, 2005, 25 (38): 8680-8685
- [16] Luo J, Chen S, Wang L, et al. Pharmacological effects of polydatin in the treatment of metabolic diseases: A review [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154161
- [17] Potdar S, Parmar M S, Ray S D, et al. Protective effects of the resveratrol analog piceid in dopaminergic SH-SY5Y cells [J]. *Arch Toxicol*, 2018, 92(2): 669-677
- [18] Wang H L, Gao J P, Han Y L, et al. Comparative studies of polydatin and resveratrol on mutual transformation and antioxidative effect in vivo[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(5): 553-559
- [19] Tang K S, Tan J S. The protective mechanisms of polydatin in cerebral ischemia[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 842: 133-138
- [20] Luo J, Mills K, le Cessie S, et al. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next? [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 57: 100982
- [21] Liochev S I. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 60: 1-4
- [22] Ugarte N, Petropoulos I, Friguet B. Oxidized mitochondrial protein degradation and repair in aging and oxidative stress [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 13(4): 539-549
- [23] Yin F, Sancheti H, Patil I, et al. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 100: 108-122
- [24] Trist B G, Hare D J, Double K L. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(6): e13031
- [25] Netto M B, de Oliveira J A, Goldim M, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 661-669
- [26] Yang Y, Liu Y, Zhu J, et al. Neuroinflammation-mediated mitochondrial dysregulation involved in postoperative cognitive dysfunction[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 178: 134-146
- [27] Granger K T, Barnett J H. Postoperative cognitive dysfunction: an acute approach for the development of novel treatments for neuroinflammation[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(5): 1111-1114
- [28] He H J, Wang Y, Le Y, et al. Surgery upregulates high mobility group box-1 and disrupts the blood-brain barrier causing cognitive dysfunction in aged rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18 (12): 994-1002
- [29] Feng X, Valdearcos M, Uchida Y, et al. Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(7): e91229
- [30] Zhang Z J, Zheng X X, Zhang X Y, et al. Aging alters H ν 1-mediated microglial polarization and enhances neuroinflammation after peripheral surgery[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(3): 374-384
- [31] Shah F A, Kury L A, Li T, et al. Polydatin Attenuates Neuronal Loss via Reducing Neuroinflammation and Oxidative Stress in Rat MCAO Models[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 663