

太白橐木总皂苷介导 SIRT1/FOXO1/PGC-1 α 通路对创伤性脑损伤小鼠认知功能障碍的影响

谭薇, 吴莲珍, 杨晨曦(贵州中医药大学第一附属医院儿科, 贵阳 550001)

摘要:目的 探讨太白橐木总皂苷(SAT)介导沉默信息调节因子1(silence information regulator 1, SIRT1)/叉头转录因子1(forkhead transcription factor 1, FoxO1)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α (PGC-1 α)通路对创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)小鼠认知功能障碍的影响。方法 将C57BL/6小鼠分为Con组、Model组、SAT组(135 mg·kg⁻¹)、EX-527组(10 mg·kg⁻¹ SIRT1抑制剂EX-527)、SAT+EX-527组,每组12只。Con组小鼠接受除皮层冲击外的所有手术操作,其余各组小鼠均利用可控皮层冲击法构建TBI模型,建模成功后,进行相应给药处理,每天1次,持续7 d。Morris水迷宫实验检测小鼠学习与空间记忆能力;HE染色检测损伤皮质病理学变化;ELISA法检测损伤皮质中白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量;TUNEL染色检测神经元凋亡;Western blot检测损伤皮质中半胱氨酸蛋白酶3(Caspase-3)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、SIRT1、Ace-FoxO1、Ace-PGC-1 α 蛋白表达。结果 与Con组比较,Model组小鼠脑皮质组织病理损伤严重,逃避潜伏期延长,穿越平台次数减少,损伤皮质中IL-6、TNF- α 含量、神经元凋亡率、Caspase-3、Bax、Ace-FoxO1、Ace-PGC-1 α 蛋白表达升高,SIRT1蛋白表达降低($P < 0.05$);与Model组比较,SAT组小鼠脑皮质组织病理学损伤减轻,逃避潜伏期缩短,穿越平台次数增多,损伤皮质中IL-6、TNF- α 含量、神经元凋亡率、Caspase-3、Bax、Ace-FoxO1、Ace-PGC-1 α 蛋白表达降低,SIRT1蛋白表达升高($P < 0.05$),而EX-527组对应指标变化呈相反趋势;EX-527逆转了SAT对TBI小鼠认知功能障碍的改善作用。结论 SAT可能通过激活SIRT1/FoxO1/PGC-1 α 通路改善TBI小鼠认知功能障碍。

关键词:太白橐木总皂苷;创伤性脑损伤;细胞凋亡;沉默信息调节因子1/叉头转录因子1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α 通路

doi:10.11669/cpj.2024.01.005 中图分类号:R965 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)01-0039-06

Effect of Total Saponin of *Aralia taibaiensis* on Cognitive Dysfunction in Mice with Traumatic Brain Injury by Mediating SIRT1/ FoxO1/PGC-1 α Pathway

TAN Wei, WU Lianzhen, YANG Chenxi (Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Guizhou University of traditional Chinese medicine, Guiyang 550001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of total saponin of *Aralia taibaiensis* (SAT) on cognitive dysfunction of mice with traumatic brain injury (TBI) by mediating silent information regulator 1 (SIRT1)/ forkhead transcription factor 1 (FoxO1)/peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α) pathway. **METHODS** C57BL/6 mice were divided into Con group, model group, SAT group (135 mg·kg⁻¹), EX-527 group (10 mg·kg⁻¹ SIRT1 inhibitor EX-527), and SAT + EX-527 group, 12 per group. Mice in the Con group received all surgical operations except cortical shock, and the controllable cortical shock method was used to construct the TBI model for the other groups. After the modeling was successful, the corresponding administration was performed, once a day for 7 d. Morris water maze test was performed to measure the learning and spatial memory abilities of mice; HE staining was performed to measure the pathological changes of damaged cortex; ELISA method was performed to measure the contents of interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in damaged cortex; TUNEL staining was performed to measure neuronal apoptosis; and Western blot was performed to measure the expressions of Caspase-3, Bcl-2 related X protein (Bax), SIRT1, Ace-FoxO1, and Ace-PGC-1 α proteins in damaged cortex. **RESULTS** Compared with the Con group, the mice in the model group had severe pathological damage to the cerebral cortex, the escape latency was extended and the number of crossing platforms was reduced, the levels of IL-6 and TNF- α , neuronal apoptosis rate, and the expressions of Caspase-3, Bax, Ace-FoxO1, and Ace-PGC-1 α proteins in damaged cortex were increased, the expression of SIRT1 proteins was decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the pathological damage of the cerebral cortex of the mice in the SAT group was reduced, the escape latency was shortened and the number of crossing platforms was increased, the levels of IL-6 and TNF- α , neuronal apoptosis rate, and the expressions of Caspase-3, Bax, Ace-FoxO1, and Ace-PGC-1 α proteins in damaged cortex were decreased, the expression of SIRT1 proteins was increased

作者简介:谭薇,女,主治医师 研究方向:中医儿科诊断及用药研究 Tel:(0851)85890210

($P < 0.05$), the changes in the corresponding indicators of the EX-527 group showed an opposite trend. EX-527 reversed the improvement effect of SAT on cognitive dysfunction in TBI mice. **CONCLUSION** SAT may improve the cognitive dysfunction of TBI mice by activating the SIRT1/FoxO1/PGC-1 α pathway.

KEY WORDS: total saponin of *Aralia taibaiensis*; traumatic brain injury; apoptosis; SIRT1/FoxO1/PGC-1 α pathway

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是世界范围内导致残疾和死亡的主要原因之一^[1]。大多数中度至重度 TBI 患者在受伤后 1~5 年内具有持续和显著的认知障碍^[2]。认知障碍包括注意力缺陷、执行功能、记忆、语言、视觉感知功能和心理运动功能障碍^[3]。认知功能障碍会显著影响 TBI 患者日常生活、就业、社会关系及娱乐等^[4]。因此,开发新的策略来治疗 TBI 认知功能障碍具有重要的意义。太白橐木总皂苷 (total saponin of *Aralia taibaiensis*, SAT) 是从太白橐木根皮中提取出来的总皂苷成分,研究显示,SAT 可改善神经功能进而对缺血/再灌注小鼠脑组织发挥保护作用^[5],提示 SAT 可对损伤的脑组织发挥保护作用。而 SAT 对创伤性脑损伤小鼠认知功能障碍的影响尚不清楚。有研究^[6]报道,激活沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)/叉头转录因子 1 (forkhead transcription factor 1, FoxO1)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 通路可预防缺血性中风。而 SAT 能否通过调控 SIRT1/FoxO1/PGC-1 α 通路改善创伤性脑损伤小鼠认知功能障碍尚不明确。因此,本研究主要探究 SAT 对创伤性脑损伤小鼠认知功能障碍的影响及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

66 只雄性 C57BL/6J 小鼠 (吉林和元生物工程股份有限公司), 生产许可证号: SYXK (吉) 2021-0005。所有小鼠自由进食和饮水。本研究经本院动物护理与实验委员会批准。

1.2 主要试剂

SAT (纯度 75%, 河南中医药大学提供); EX-527 (货号: YDY-1121, 上海羽喙生物公司); 白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) ELISA 试剂盒 (货号: MM-0163M1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) ELISA 试剂盒 (货号: MM-0132M1) (杭州铂赛生物公司); TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒 (货号: AC12L054, 上海李记生物科技有限公司); 兔源一抗

半胱氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)、SIRT1、FoxO1、PGC-1 α 、Ace-FoxO1、Ace-PGC-1 α 、 β -actin 及辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的羊抗兔二抗 (Abcam 公司)。

1.3 TBI 模型的构建及分组

参考文献 [7] 进行 TBI 小鼠模型的构建, 用戊巴比妥钠麻醉小鼠并固定在立体定位框架中, 在头皮正中做 1 个矢状切口, 行开颅手术并暴露颅骨, 用牙科钻在右顶骨中间磨钻出直径为 4 mm 的缺损颅骨区域, 再利用空气驱动撞针 (3.0 mm 直径) 自与脑表面垂直方向以 $4 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ 对脑皮质进行 200 ms 的冲击, 造成 1 mm 的变形深度, 然后缝合伤口, 并注射青霉素以防感染。Con 组小鼠 (12 只) 接受除皮层冲击外的所有手术操作。共有 54 只小鼠接受可控皮层冲击, 成功构建 TBI 的小鼠有 48 只。将建模成功的 TBI 小鼠随机分为 Model 组、SAT 组、EX-527 组、SAT + EX-527 组, 每组 12 只。参考文献 [5, 8] 及根据前期预实验结果, 发现高于 $135 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 SAT 浓度对 TBI 小鼠认知功能的改善作用与 $135 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 SAT 浓度对 TBI 小鼠认知功能的改善作用差异不显著, 故选取 $135 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ SAT 为处理 TBI 小鼠的浓度, 即 SAT 组灌胃 $135 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ SAT 且腹腔注射 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 生理盐水, EX-527 组腹腔注射 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ SIRT1 抑制剂 EX-527 且灌胃 $135 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 生理盐水, SAT + EX-527 组需灌胃 $135 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ SAT 且腹腔注射 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ EX-527, Con 组、Model 组小鼠均需灌胃 $135 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 生理盐水和腹腔注射 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 生理盐水, 每天 1 次, 持续 7 d。

1.4 标本收集

末次给药结束后, 进行 Morris 水迷宫实验; Morris 水迷宫实验完成后, 采用颈椎脱臼法处死小鼠, 收集小鼠损伤皮质分为两部分, 一部分固定于 4% 多聚甲醛中, 另一部分冻存于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 中。

1.5 Morris 水迷宫实验

测试学习能力: 将小鼠置于一入水点, 记录小鼠游到平台的时间为逃避潜伏期, 如果在 2 min 内不能游到平台, 就引导小鼠爬到平台, 连续训练 5 d, 记录第 6 天的逃避潜伏期。测试空间记忆能力: 在第

7 天时将平台撤去,设距平台最远的位置为入水点,观察小鼠 2 min 内穿越平台的次数^[9]。

1.6 HE 染色检测小鼠损伤皮质病理情况

将小鼠损伤皮质在 4% 多聚甲醛中固定 48 h,并制备成 5 μm 的石蜡切片。然后,将切片用二甲苯脱蜡并在梯度酒精中脱水。用苏木精-伊红(HE)对切片进行染色,并在 200 倍光学显微镜下检查脑皮层组织病理特征。

1.7 ELISA 法检测小鼠损伤皮质中 IL-6、TNF-α 含量

严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作步骤检测损伤皮质中 IL-6、TNF-α 含量。

1.8 TUNEL 染色检测小鼠神经元凋亡

将“1.6”所得石蜡切片用二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化。然后用 TUNEL 试剂盒检测凋亡神经元,在光学显微镜下观察并拍照,正常细胞核为蓝色,凋亡阳性细胞呈现绿色荧光。

1.9 Western blot 检测 Caspase-3、Bax、SIRT1、FoxO1、PGC-1α 蛋白表达

用 RIPA 裂解缓冲液提取损伤皮质总蛋白,将 50 μg 蛋白进行电泳、转膜、封闭,将膜与一抗 Caspase-3 (1:2 000)、Bax (1:2 000)、SIRT1 (1:1 000)、FoxO1 (1:1 000)、PGC-1α (1:2 000)、Ace-FoxO1 (1:2 000)、Ace-PGC-1α (1:2 000) 在 4 °C 下过夜,然后与 HRP 标记的羊抗兔二抗(1:1 000)在室温下孵育 1 h。加入 ECL 显影,以 β-actin (1:2 000)用作上样对照,通过 Image J 软件评估蛋白灰度值。

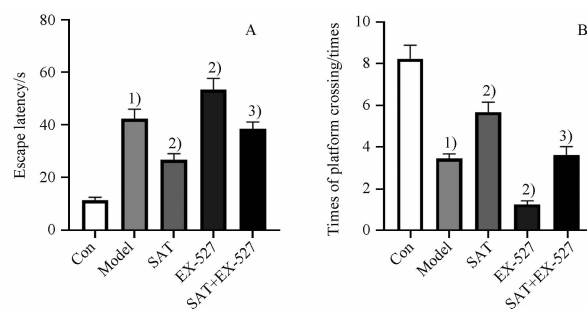
1.10 统计分析

使用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析,并以平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间的统计显著性通过单因素方差分析进行,进一步两组之间的比较采用 SNK-q 检验, $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠逃避潜伏期及穿越平台次数比较

与 Con 组比较,Model 组小鼠逃避潜伏期延长,穿越平台次数减少 ($P < 0.05$);与 Model 组比较,SAT 组小鼠逃避潜伏期缩短,穿越平台次数增加,而 EX-527 组呈相反趋势 ($P < 0.05$);与 SAT 组比较,SAT + EX-527 组小鼠逃避潜伏期延长,穿越平台次数减少 ($P < 0.05$),见图 1。



A - 逃避潜伏期比较;B - 穿越平台次数比较;与 Con 组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 Model 组比较,²⁾ $P < 0.05$;与 SAT 组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

A - comparison of escape latency; B - comparison of the times of crossing the platform; ¹⁾ $P < 0.05$, vs Con group; ²⁾ $P < 0.05$, vs Model group; ³⁾ $P < 0.05$, vs SAT group.

图 1 各组小鼠逃避潜伏期及穿越平台次数比较. $n = 6, \bar{x} \pm s$
Fig. 1 Comparison of escape latency and times of crossing platform of mice in each group. $n = 6, \bar{x} \pm s$

2.2 各组小鼠损伤皮质病理学检测

与 Con 组比较,Model 组小鼠脑皮层组织结构紊乱,出现组织缺损,神经元排列无序,有大量炎性细胞浸润;与 Model 组比较,SAT 组小鼠病理学损伤减轻,而 EX-527 组小鼠病理学损伤加剧;与 SAT 组比较,SAT + EX-527 组小鼠病理学损伤加重,见图 2。

2.3 各组小鼠损伤皮质中 IL-6、TNF-α 含量比较

与 Con 组比较,Model 组小鼠损伤皮质中 IL-6、TNF-α 含量显著升高 ($P < 0.05$);与 Model 组比较,SAT 组小鼠损伤皮质中 IL-6、TNF-α 含量显著降低,而 EX-527 组呈相反趋势 ($P < 0.05$);与 SAT 组比较,SAT + EX-527 组小鼠损伤皮质中 IL-6、TNF-α 含量显著升高 ($P < 0.05$),见表 1。

2.4 各组小鼠损伤皮质神经元凋亡比较

与 Con 组比较,Model 组小鼠神经元凋亡率显著升高 ($P < 0.05$);与 Model 组比较,SAT 组小鼠神经元凋亡率显著降低,而 EX-527 组呈相反趋势 ($P < 0.05$);与 SAT 组比较,SAT + EX-527 组小鼠神经元凋亡率显著升高 ($P < 0.05$),见图 3。

2.5 各组小鼠损伤皮质中 Caspase-3、Bax 蛋白及 SIRT1/FoxO1/PGC-1α 通路相关蛋白表达比较

与 Con 组比较,Model 组 Caspase-3、Bax、Ace-FoxO1、Ace-PGC-1α 蛋白表达升高,SIRT1 蛋白表达降低 ($P < 0.05$);与 Model 组比较,SAT 组 Caspase-3、Bax、Ace-FoxO1、Ace-PGC-1α 蛋白表达降低,SIRT1 蛋白表达升高,而 EX-527 组呈相反趋势 ($P < 0.05$);与 SAT 组比较,SAT + EX-527 组 Caspase-3、Bax、Ace-FoxO1、Ace-PGC-1α 蛋白表达升高,SIRT1 蛋白表达降低 ($P < 0.05$),见图 4。

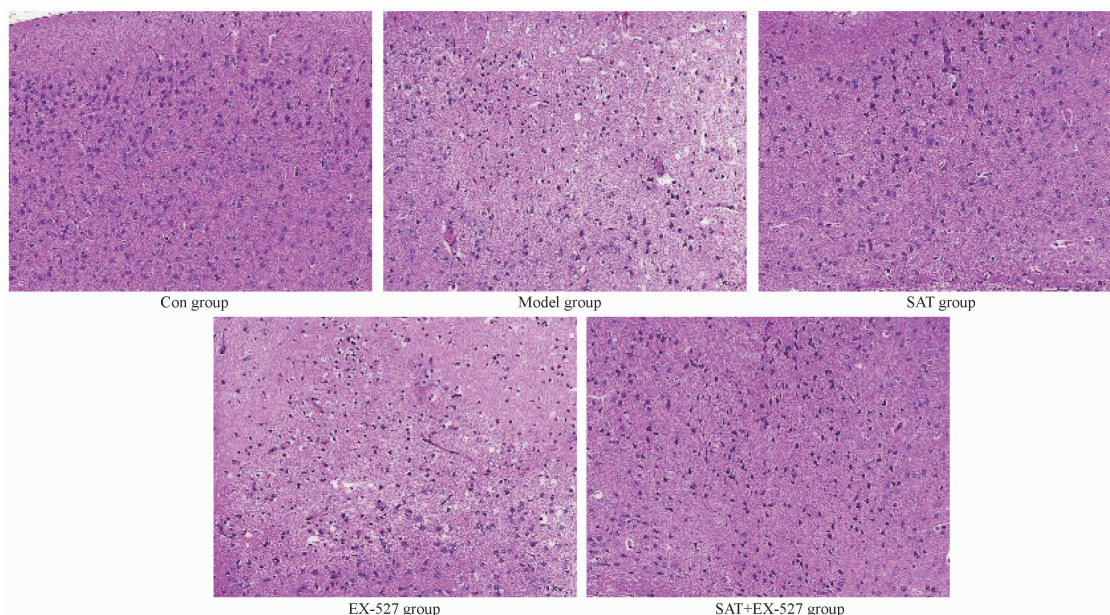


图2 苏木精-伊红(HE)染色检测小鼠损伤皮质病理变化(×200)

Fig. 2 Pathological changes of damaged cortex of mice detected by HE staining(×200)

表1 各组小鼠损伤皮质中 IL-6、TNF-α 含量比较. $n=6, \bar{x} \pm s$

Tab. 1 Comparison of IL-6 and TNF-α contents in damaged cortex of mice in each group. $n=6, \bar{x} \pm s$

Group	IL-6/ $\text{pg} \cdot \text{mg}^{-1}$	TNF- α / $\text{pg} \cdot \text{mg}^{-1}$
Con	1.65 ± 0.22	1.28 ± 0.13
Model	7.24 ± 0.41 ¹⁾	5.25 ± 0.21 ¹⁾
SAT	3.66 ± 0.29 ²⁾	2.68 ± 0.32 ²⁾
EX-527	9.87 ± 0.63 ²⁾	6.85 ± 0.46 ²⁾
SAT + EX-527	5.68 ± 0.36 ³⁾	4.05 ± 0.37 ³⁾

注:与 Con 组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 Model 组比较,²⁾ $P < 0.05$;与 SAT 组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

Note: ¹⁾ $P < 0.05$, vs Con group; ²⁾ $P < 0.05$, vs Model group; ³⁾ $P < 0.05$, vs SAT group.

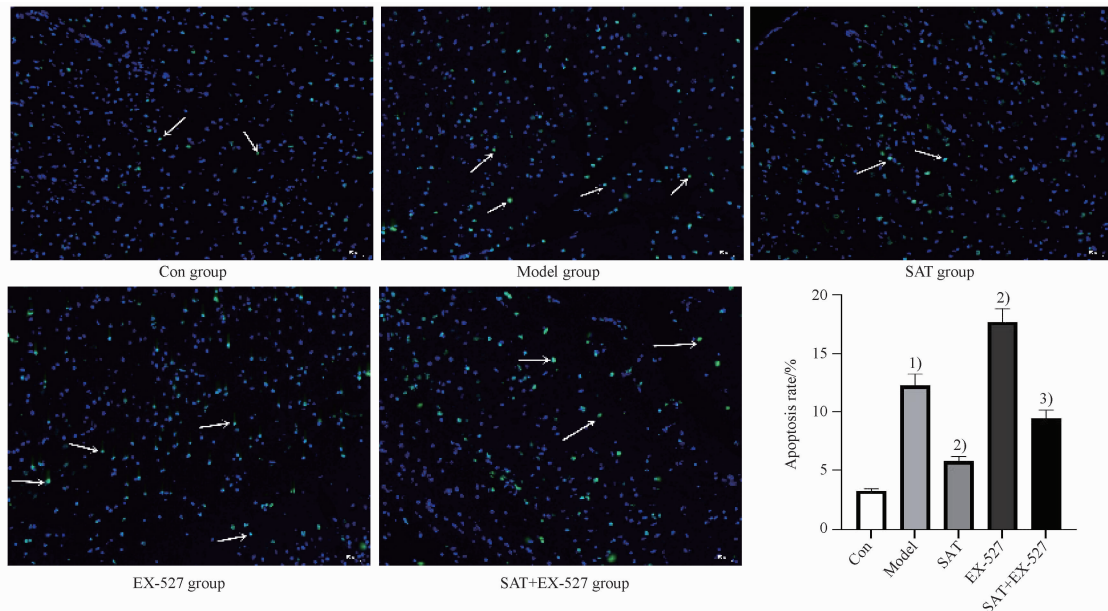
3 讨论

TBI 是神经外科常见的急危重症,具有发病率、致残率高的特点^[10]。据报道^[11],除原发性机械损伤外,TBI 还会激活导致继发性脑损伤的一系列病理生理机制,如氧化应激、线粒体功能障碍、炎症和神经元凋亡等。本研究利用可控皮层冲击法构建 TBI 小鼠模型,结果显示,与 Con 组比较,Model 组小鼠脑皮层组织结构紊乱,出现组织缺损,神经元排列无序,有大量炎性细胞浸润,逃避潜伏期延长,穿越平台次数减少,提示 TBI 小鼠模型构建成功,且 TBI 小鼠存在认知功能障碍。研究表明,炎症反应是 TBI 后发生的重要不良病理事件,TNF- α 、IL-6 的高表达可响应炎症反应^[12];TBI 会诱导大脑中大量神经元凋亡,如果控制不当,神经元凋亡会加重脑组织损伤并导致神经功

能缺损^[13];凋亡相关蛋白 Bax 和 Caspase-3 在神经元大量凋亡的脑梗死大鼠脑组织中高表达^[14]。本研究结果显示,与 Con 组比较,Model 组小鼠损伤皮质中 IL-6、TNF- α 含量、神经元凋亡率、Bax 及 Caspase-3 蛋白显著升高,提示 TBI 后会诱导炎症反应及神经元凋亡。

SAT 是一种优质天然产物,具有降血糖、抗氧化、保肝和抗炎作用^[15]。有研究报道,SAT 可能通过促进血管新生,发挥对缺血性脑卒中的保护作用^[16];SAT 可抑制 2 型糖尿病模型小鼠肾脏细胞凋亡^[17]。而 SAT 对 TBI 小鼠认知功能障碍的影响尚不清楚。本研究结果显示,给予 SAT 治疗后,TBI 小鼠脑皮层组织病理损伤减轻,学习和记忆能力增强,炎症反应及神经元凋亡明显改善,提示 SAT 可改善 TBI 小鼠认知功能障碍。

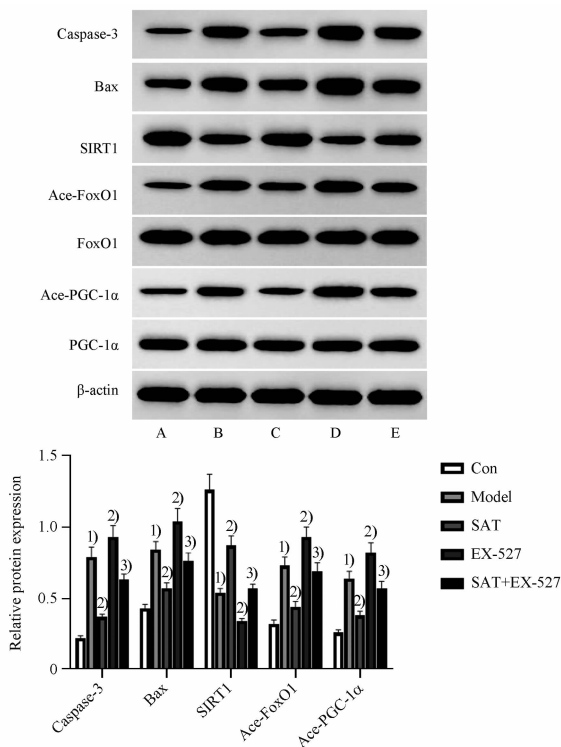
SIRT1 是一种组蛋白去乙酰化酶,而 FoxO1 和 PGC-1 α 是 SIRT1 的直接底物。许多研究已经表明,当 SIRT1 被激活时,它可以通过脱乙酰化下游 FoxO1 和 PGC-1 α 发挥抗凋亡、抗炎作用^[18]。Wang 等^[19]报道 Piceatannol 通过激活 SIRT1/FoxO1 信号通路抑制脑缺血/再灌注小鼠神经元凋亡,丹参提取物能够明显促进脑外伤模型大鼠脑神经元 SIRT1 表达,增强 SIRT1 的去乙酰化活性,正向调节 SIRT1-FoxO1 通路发挥神经保护作用^[20]。激活 SIRT1/PGC-1 α 通路可减轻 TBI 诱导的线粒体功能障碍和神经元凋亡^[21]。本研究结果显示,与 Con 组比较,



与 Con 组比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与 Model 组比较,²⁾ $P < 0.05$; 与 SAT 组比较,³⁾ $P < 0.05$; 白色箭头指示阳性细胞。
¹⁾ $P < 0.05$, vs Con group; ²⁾ $P < 0.05$, vs Model group; ³⁾ $P < 0.05$, vs SAT group; white arrows indicate positive cells.

图 3 TUNEL 染色检测小鼠神经元凋亡 ($\times 200$). $n = 6, \bar{x} \pm s$

Fig. 3 TUNEL staining for detection of neuronal apoptosis in mice ($\times 200$). $n = 6, \bar{x} \pm s$



与 Con 组比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与 Model 组比较,²⁾ $P < 0.05$; 与 SAT 组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。
¹⁾ $P < 0.05$, vs Con group; ²⁾ $P < 0.05$, vs Model group; ³⁾ $P < 0.05$, vs SAT group.

图 4 Western blot 检测 Caspase-3、Bax、SIRT1、Ace-FoxO1、Ace-PGC-1 α 蛋白表达。 $n = 6, \bar{x} \pm s$

Fig. 4 Western blot detection of Caspase-3, Bax, SIRT1, Ace-FoxO1, and Ace-PGC-1 α protein expression. $n = 6, \bar{x} \pm s$

Model 组小鼠损伤皮质中 SIRT1/FoxO1/PGC-1 α 通路相关蛋白 SIRT1 表达降低, Ace-FoxO1、Ace-PGC-1 α 蛋白表达升高, 而经 SAT 治疗后, 小鼠损伤皮质中 SIRT1/FoxO1/PGC-1 α 通路相关蛋白的表达与上述相反, 猜想 SAT 可能通过激活 SIRT1/FoxO1/PGC-1 α 通路来改善 TBI 小鼠认知功能障碍。为了验证该推测, 本研究利用 SIRT1 抑制剂 EX-527 进行干预, 结果显示, 与 Model 组比较, EX-527 组 SIRT1 蛋白表达降低, Ace-FoxO1、Ace-PGC-1 α 蛋白表达升高, 小鼠学习与记忆能力降低, 脑皮质组织损伤加剧, 炎症反应及神经元凋亡严重, 且 EX-527 可减弱 SAT 对 TBI 小鼠认知功能障碍的改善作用。

综上所述, SAT 可能通过激活 SIRT1/FoxO1/PGC-1 α 通路改善 TBI 小鼠认知功能障碍。然而, 关于 SAT 改善 TBI 小鼠认知功能障碍涉及的通路较多, 有待后续实验进一步深入探究。

REFERENCES

- [1] KUMAR SAHEL D, KAIRA M, RAJ K, *et al.* Mitochondrial dysfunction and neuroinflammation: recent highlights on the possible mechanisms involved in traumatic brain injury [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 710(1):134347-134369.
- [2] LEE B, LEEM J, KIM H, *et al.* Herbal medicine for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and limitations [J]. *Front Neurol*, 2020, 11(1):772. DOI: 10.3389/fneur.2020.00772.

- [3] RABINOWITZ A R, WATANABE T K. Pharmacotherapy for treatment of cognitive and neuropsychiatric symptoms after mTBI [J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2020, 35(1):76-83.
- [4] LI N, WANG R, AI X, *et al.* Effect of acupuncture treatment on cognitive impairment after traumatic brain injury in adults: A protocol for systematic review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(51):e28451. DOI: 10.1097/MD.00000000000028451.
- [5] LIU X H, PAN Y, WANG J B. Brain protective mechanism of total saponins of *Aralia Decaralia* on cerebral ischemia/reperfusion in rats[J]. *Chin J New Med(中国新药杂志)*, 2019, 28(11):1360-1365.
- [6] YAN X, YU A, ZHENG H, *et al.* Calycosin-7-O- β -D-glucoside attenuates OGD/R-induced damage by preventing oxidative stress and neuronal apoptosis *via* the SIRT1/FOXO1/PGC-1 α pathway in HT22 cells[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 879806. DOI: 10.1155/2019/8798069.
- [7] SUN Z Y, HOU C M, JIA H D, *et al.* Effect of EPA on amyloid peptide deposition and cognitive function in APP/PS1 transgenic mice with traumatic brain injury[J]. *Prog Anat Sci(解剖科学进展)*, 2016, 22(1):49-53, 56.
- [8] ZHU G P, ZHANG L, ZHOU Y L, *et al.* Effects of exogenous testosterone on cardiac function and aging in male mice[J]. *Int J Cardiovasc Dis(国际心血管病杂志)*, 2016, 43(6):369-374.
- [9] ZHOU B, FENG T, LIU X, *et al.* Effects of *Dendrobium officinale* polysaccharide on cognitive function and hippocampal neuronal apoptosis in epileptic rats[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol(中国神经免疫学和神经病学杂志)*, 2021, 28(5):370-375.
- [10] GAO J P, LI T. The role of PINK1-Parkin mitochondrial autophagy in mice with traumatic brain injury[J]. *J Trop Med(热带医学杂志)*, 2021, 21(7):818-822.
- [11] ZHAO Z, REN Y, JIANG H, *et al.* Dexmedetomidine inhibits the PSD95-NMDA receptor interaction to promote functional recovery following traumatic brain injury [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1):4-12.
- [12] ZENG L L, DING C B, YANG S, *et al.* Effect and mechanism of red ginseng extract on aging mice induced by D-galactose[J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2018, 53(17):1470-1476.
- [13] LI Z, XU R, ZHU X, *et al.* MicroRNA-23a-3p improves traumatic brain injury through modulating the neurological apoptosis and inflammation response in mice [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(1):24-38.
- [14] WANG Y, GU J, HU L, *et al.* miR-130a alleviates neuronal apoptosis and changes in expression of Bcl-2/Bax and caspase-3 in cerebral infarction rats through PTEN/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3):2119-2126.
- [15] LI H, ZHAI B, SUN J, *et al.* Antioxidant, anti-aging and organ protective effects of total saponins from *Aralia taibaiensis* [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2021, 15(1):4025-4042.
- [16] TAO X R, LIU K D, ZHAO S, *et al.* Study on pharmacodynamic substances and mechanism of saponins of *Aralia Taibaiensis* in the treatment of ischemic stroke based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Cent South Pharm(中南药理学)*, 2021, 19(11):2253-2262.
- [17] ZENG D W, LI H Y, ZHAO S L, *et al.* Effects of total saponins of *Aralia* on renal function and apoptosis of renal cells in type 2 diabetes model mice[J]. *Int J Tradit Chin Med(国际中医中药杂志)*, 2019, 1(4):381-386.
- [18] 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(1):30-36.
- [19] WANG K J, ZHANG W Q, LIU J J, *et al.* Piceatannol protects against cerebral ischemia/reperfusion-induced apoptosis and oxidative stress *via* the Sirt1/FoxO1 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6):5399-5411.
- [20] YING Y, LIU H J. Effects of *Salvia miltiorrhiza* extract on SIRT1-Fox O1-autophagy pathway in brain neurons of rats with traumatic brain injury[J]. *Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med(浙江中西医结合杂志)*, 2020, 30(3):196-201, 264-265.
- [21] CUI W, WU X, SHI Y, *et al.* 20-HETE synthesis inhibition attenuates traumatic brain injury-induced mitochondrial dysfunction and neuronal apoptosis *via* the SIRT1/PGC-1 α pathway: a translational study [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(2):e12964. DOI: 10.1111/cpr.12964.

(收稿日期:2022-10-08)