

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.20.008

补骨脂酚通过抑制凋亡、氧化应激和炎症反应缓解小鼠脓毒症脑病

魏毅君 张荣军 罗文颖 杨晓亮 李孝伟 唐 政 王晓峰[△]

(解放军第三医院神经外科 陕西 宝鸡 721004)

摘要 目的:探究补骨脂酚能否抵抗小鼠脓毒症脑病。**方法:**通过小鼠盲肠结扎穿孔法建立脓毒症脑损伤模型。盲肠结扎穿孔后通过腹腔注射补骨脂酚(10 mg/kg)。小鼠随机分为以下4组:假手术(Sham)组;单纯补骨脂酚处理(BAK)组;盲肠结扎穿孔(CLP)组;盲肠结扎穿孔+补骨脂酚处理(CLP+BAK)组。盲肠结扎穿孔48小时后检测脑组织含水量、血脑屏障通透性、凋亡率、IL-1 β 与TNF- α 表达量、MDA含量、SOD与CAT活性。**结果:**与Sham组相比,CLP组小鼠脑组织含水量(增加21.20%)、脑组织Evans蓝含量(增加237.05%)、凋亡率、MDA含量、IL-1 β 与TNF- α 表达量均明显增高,而SOD与CAT活性明显降低($P < 0.05$)。与CLP组相比,补骨脂酚处理可明显降低脑组织含水量(下降10.94%)、Evans蓝含量(下降39.40%)、凋亡率、MDA含量、IL-1 β 与TNF- α 表达量,而增加SOD与CAT活性($P < 0.05$)。**结论:**补骨脂酚通过抑制凋亡、氧化应激和炎症反应,最终减轻脓毒症脑损伤。

关键词:补骨脂酚;脓毒症脑病;盲肠结扎穿孔;凋亡;氧化应激;炎症

中图分类号:R-33; R631.2; R459.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)20-3840-05

Bakuchiol Alleviates Septic Encephalopathy in Mice via Attenuating Apoptosis, Oxidative Stress and Inflammation

WEI Yi-jun, ZHANG Rong-jun, LUO Wen-ying, YANG Xiao-liang, LI Xiao-wei, TANG Zheng, WANG Xiao-feng[△]

(Department of Neurosurgery, the Third Hospital of the PLA, Baoji, Shaanxi, 721004, China)

ABSTRACT Objective: To elucidate whether bakuchiol (BAK) could protect against septic encephalopathy in adult mice. **Methods:** In this study, cecal ligation and puncture (CLP) was introduced to establish the septic encephalopathy mouse model. BAK (10 mg/kg) was intraperitoneally administrated following CLP. The mice were randomly divided into four groups: Sham group, BAK group, CLP group and CLP+BAK group. The brain water content, blood-brain barrier permeability, apoptotic ratio, IL-1 β and TNF- α expression, MDA content, SOD activity and CAT activity in each group were measured. **Results:** Compared with the Sham group, the brain water content (increased by 21.20%), Evans blue content (increased by 237.05%), apoptotic ratio, MDA content, and IL-1 β and TNF- α expression were significantly increased, while the activities of SOD and CAT were significantly decreased in the CLP group ($P < 0.05$). Compared with the CLP group, BAK treatment significantly decreased the brain water content (decreased by 10.94%), Evans blue content (decreased by 39.40%), apoptotic ratio, MDA content, and IL-1 β and TNF- α expression, and increased the activities of SOD and CAT ($P < 0.05$). **Conclusions:** BAK ameliorates septic encephalopathy mainly through inhibiting apoptosis, oxidative stress and inflammation.

Key words: Bakuchiol; Septic encephalopathy; Cecal ligation and puncture; Apoptosis; Oxidative stress; Inflammation

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

Article ID: 1673-6273(2018)20-3840-05

前言

脓毒症是感染导致的严重全身性炎症反应,是危重症患者致死的重要因素。脓毒症是一种全身性疾病,可能会出现多种并发症,包括心脏功能障碍^[1]、肾损伤^[2]、肝损伤^[3]和脑损伤^[4]等。在这些并发症中,脓毒症脑病发生最早且发生率最高^[4]。大量研究证实神经炎症、氧化应激和凋亡在脓毒症脑病的发生发展中起关键作用^[5-8]。因此,寻找可有效抑制脓毒症引起的炎症、氧化应激和凋亡的药物是治疗脓毒症脑病的重要研究方向。

补骨脂酚(Bakuchiol, BAK)是从植物补骨脂中提取的一

种有效单体成分,可用于治疗神经系统疾病^[9]、心肌缺血再灌注损伤^[10]、骨质疏松症^[11]、糖尿病^[12]和肿瘤^[13]等多种疾病。此外,研究发现BAK具有多种生物学活性,如抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗菌和抗衰老等^[14]。然而,BAK是否能够缓解脓毒症诱导的脑损害尚无人研究。因此,本研究旨在评估BAK是否具有缓解CLP诱发的脑损害作用。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 主要试剂 补骨脂酚、Evans蓝(Sigma-Aldrich公司);

作者简介:魏毅君(1979-),硕士,主治医师,主要研究方向:脑保护策略及机制研究, E-mail: weiyijunfmmu@126.com

[△] 通讯作者:王晓峰,教授,主任医师,主要研究方向:脑血管疾病基础和临床研究, E-mail: xiaofengw3h@126.com

(收稿日期:2018-02-28 接受日期:2018-03-26)

BCA 蛋白定量试剂盒(Pierce 公司);丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, CAT)、IL-1 β 、TNF- α 检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);TUNEL 检测试剂盒(Roche 公司)。

1.1.2 实验动物 C57BL/6 小鼠(雄性,体重 20-25 g, 8-10 周龄)购由北京维通利华实验动物技术有限公司。小鼠饲养于清洁级环境,自由进食进水。

1.2 实验方法

1.2.1 动物模型的建立 如前所述,我们采用盲肠结扎穿孔法建立脓毒症脑损伤模型^[7]。具体操作步骤如下:术前禁食 8 小时;腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)麻醉小鼠;将小鼠固定于无菌操作台上;沿小鼠腹部正中线剪开皮肤,切口大小约 1 cm,分离脂肪组织,找到盲肠;在回盲瓣以下部位结扎盲肠并用 20 G 针头穿刺肠管;挤压盲肠末端,挤出部分肠内容物;回纳肠管;用 6-0 尼龙缝合线缝合腹部皮肤和肌肉;将动物放回笼中,自由进食进水。假手术组小鼠除不进行盲肠结扎穿孔外其余操作与手术组一致。

1.2.2 实验分组及给药方式 将 80 只 C57BL/6 小鼠随机分为 4 组,每组 20 只,即:假手术(Sham)组;补骨脂酚处理(BAK)组;盲肠结扎穿孔(CLP)组;盲肠结扎穿孔+补骨脂酚处理(CLP+BAK)组。我们前期实验观察了不同剂量(1、2、5、10 和 20 mg/kg,腹腔注射)补骨脂酚对小鼠脓毒症后脑组织水肿的作用,补骨脂酚剂量为 10 mg/kg 时保护效果最佳,因此本实验采用此剂量探究补骨脂酚的脑保护作用。

1.2.3 脑组织含水量测定 盲肠结扎穿孔 48 小时后,通过脊椎脱臼法处死小鼠;迅速取全脑并称重;随后将脑组织置于 100℃烘箱内烘干 24 小时,测量全脑干重。脑组织含水量的计算方法为:(湿重-干重)/湿重 $\times$ 100%。

1.2.4 脑组织 HE 染色 盲肠结扎穿孔 48 小时后取全脑;常规进行脱水包埋石蜡切片,切片厚度为 5 μ m;HE 染色并用光镜拍照。

1.2.5 血脑屏障通透性测定 血脑屏障被破坏后,Evans 蓝可透过被破坏的血脑屏障,迅速与脑组织中的白蛋白结合,使脑组织染色。因此,我们通过 Evans 蓝染色法检测各组小鼠血脑屏障通透性。具体操作如下:盲肠结扎穿孔 48 小时后,通过尾静脉注射 Evans 蓝染液(3 mL/kg),待染料在血液中循环 2 小时后处死小鼠;迅速取全脑并称重,随后将脑组织置于甲酰胺中匀浆,37℃孵育 48 小时;离心后取上清,用酶标仪测量 625 nm 波长吸光度。计算各组小鼠脑组织内 Evans 蓝的含量。

1.2.6 脑组织凋亡率检测 盲肠结扎穿孔 48 小时后,通过脊椎脱臼法处死小鼠;迅速取全脑;将脑组织固定于 4%多聚甲醛内 48 小时;石蜡包埋切片(5 μ m);每张切片上滴加 50 μ L TUNEL 染液;在 37℃条件下避光湿盒内反应 1 小时;DAPI 染色显示细胞核。凋亡率=TUNEL 染色阳性细胞核/全部细胞核 $\times$ 100%。

1.2.7 脑组织氧化应激水平检测 盲肠结扎穿孔 48 小时后,取脑组织,并按照 1:9 的比例用生理盐水制备成脑组织匀浆。严格按照试剂盒说明书检测各组小鼠脑组织内 MDA 含量、

SOD 与 CAT 活性。

1.2.8 脑组织炎症分子 IL-1 β 和 TNF- α 水平测定 盲肠结扎穿孔 48 小时后,取脑组织,并按照 1:9 的比例用生理盐水制备成脑组织匀浆。严格按照试剂盒说明书检测各组小鼠脑组织内 IL-1 β 和 TNF- α 水平。

1.3 统计分析

实验数据均以均数 $\pm$ 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。 $P<0.05$ 表示有统计学意义。用 Graphpad prism 5 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 补骨脂酚可缓解脓毒症小鼠脑水肿程度

与 Sham 组小鼠相比,CLP 组小鼠脑组织内水分含量明显增加($P<0.05$)。与 CLP 组相比,BAK 处理可以明显降低脑组织内水含量,缓解脑水肿程度($P<0.05$)。单纯给予 BAK 组小鼠脑组织内水含量与 Sham 组小鼠相比无统计学差异($P>0.05$,见图 1A)。此外,我们通过 HE 染色进一步明确脑组织水肿情况。结果显示,CLP 后小鼠脑组织内出现明显水肿,而 BAK 处理可改善组织水肿情况(见图 1B)。

2.2 补骨脂酚可改善 CLP 术后小鼠血脑屏障通透性

小鼠脓毒症脑损伤 48 小时后 Evans 蓝染色检测各组小鼠血脑屏障通透性。与 Sham 组小鼠相比,CLP 组小鼠血脑屏障通透性明显增加($P<0.05$)。与 CLP 组相比,BAK 处理可以明显降低血脑屏障通透性($P<0.05$)。单纯给予 BAK 组小鼠血脑屏障通透性与 Sham 组小鼠相比无统计学差异($P>0.05$,见图 1C)。

2.3 补骨脂酚可明显减轻 CLP 术后脑组织氧化应激水平

盲肠结扎穿孔 48 小时后检测脑组织中 MDA 含量、SOD 活性和 CAT 活性。我们发现,与 Sham 组小鼠相比,CLP 组小鼠脑组织中 MDA 含量明显增加,而 SOD 活性和 CAT 活性明显降低($P<0.05$)。与 CLP 组相比,BAK 处理可以明显降低 MDA 含量,而提高 SOD 活性和 CAT 活性($P<0.05$)。单纯给予 BAK 组小鼠脑组织中 MDA 含量、SOD 活性和 CAT 活性与 Sham 组小鼠相比无统计学差异($P>0.05$,见图 2A-C)。

2.4 补骨脂酚可明显减轻 CLP 术后脑组织炎症反应

盲肠结扎穿孔 48 小时后检测各组小鼠脑组织内 IL-1 β 和 TNF- α 水平。我们发现,与 Sham 组小鼠相比,CLP 组小鼠脑组织内 IL-1 β 和 TNF- α 水平明显增加($P<0.05$)。与 CLP 组相比,BAK 处理可以明显降低脑组织内 IL-1 β 和 TNF- α 水平($P<0.05$)。单纯给予 BAK 组小鼠脑组织内 IL-1 β 和 TNF- α 水平与 Sham 组小鼠相比无统计学差异($P>0.05$,见图 2D-E)。

2.5 补骨脂酚可明显减轻 CLP 术后脑组织凋亡水平

盲肠结扎穿孔 48 小时后检测各组小鼠脑组织凋亡情况。TUNEL 染色显示,与 Sham 组小鼠相比,CLP 组小鼠脑组织凋亡率明显增加($P<0.05$)。与 CLP 组相比,BAK 处理可以明显降低脑组织凋亡率($P<0.05$)。单纯给予 BAK 组小鼠脑组织凋亡率与 Sham 组小鼠相比无统计学差异($P>0.05$,见图 3)。

3 讨论

脓毒症是宿主对感染的反应失调引起的一种具有高发病

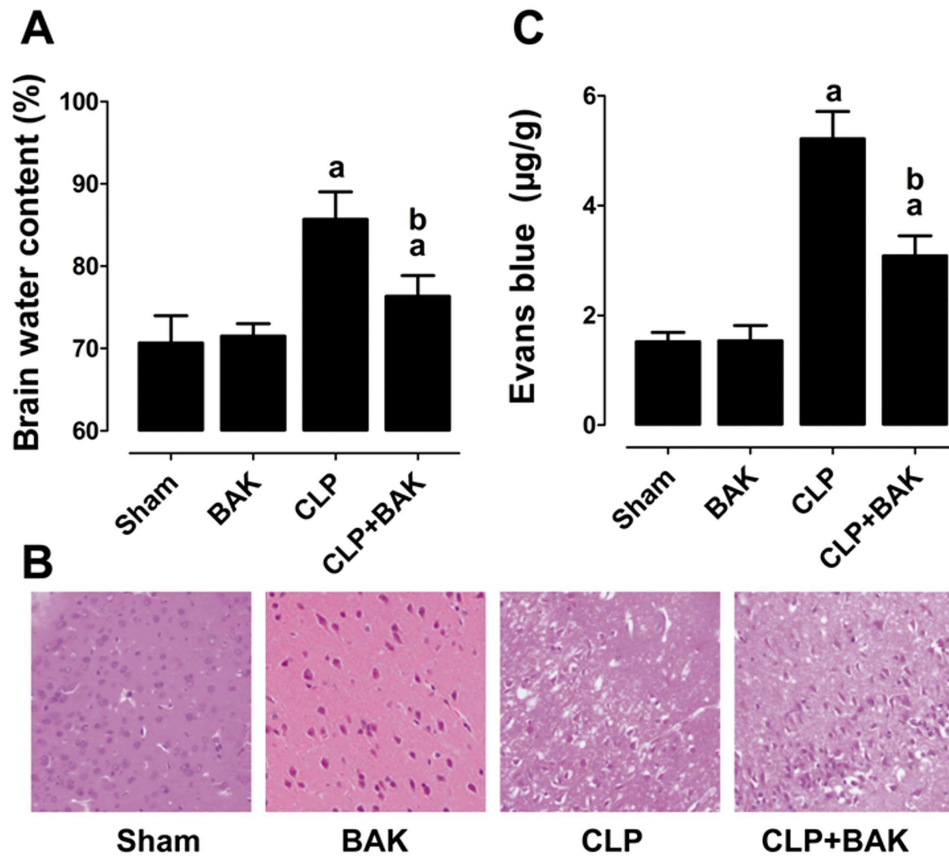


图1 补骨脂酚对脓毒症小鼠脑组织水含量、血脑屏障通透性的影响

Fig. 1 The effects of bakuchiol on the brain water content, blood-brain barrier permeability following cecal ligation and puncture

Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm SD$, $n=8$, ^a $P < 0.05$, compared with the Sham group, ^b $P < 0.05$, compared with the CLP group.

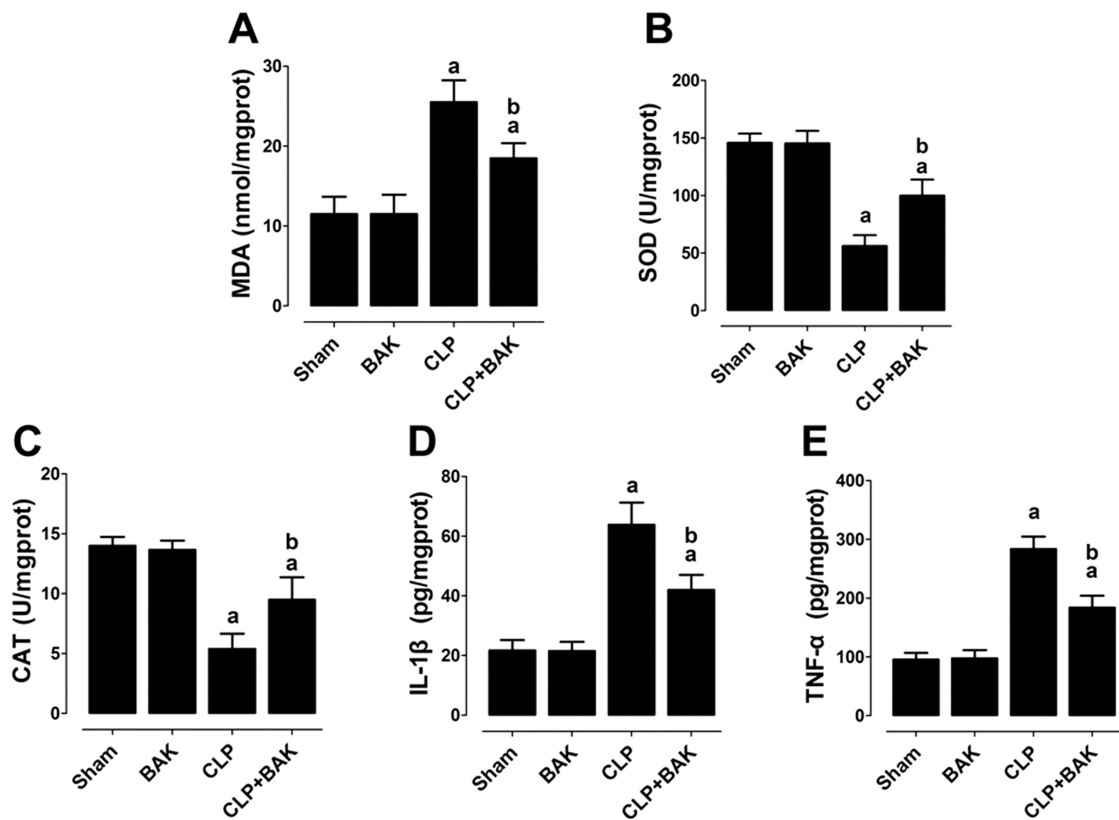


图2 补骨脂酚对脓毒症小鼠脑组织氧化应激和炎症的影响

Fig. 2 The effects of bakuchiol on cerebral oxidative stress and inflammation following cecal ligation and puncture

Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm SD$, $n=8$, ^a $P < 0.05$, compared with the Sham group, ^b $P < 0.05$, compared with the CLP group.

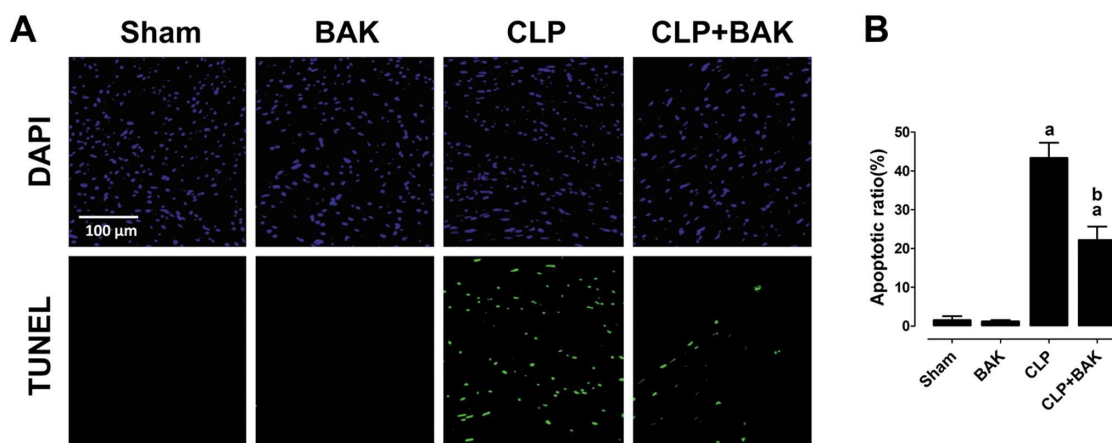


图3 补骨脂酚对脓毒症小鼠脑组织凋亡的影响

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

Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm SD$, $n=8$, $^aP < 0.05$, compared with the Sham group, $^bP < 0.05$, compared with the CLP group.

率和死亡率的危重疾病^[15]。自 20 世纪 80 年代初以来,在临床随机对照试验中已经评估了多种用于治疗脓毒症的药物。除少数药物外,大多数临床试验的结果令人失望,目前还没有特定的药物被批准用于治疗脓毒症。脓毒症可引起多种并发症,如肾损伤、肝损伤、脑损伤和心脏功能障碍^[1-3]。其中,脓毒症患者发生脑损伤最常见且最早发生,是导致脓毒症患者预后不良的重要因素。寻找新的治疗药物有效缓解脓毒症脑病并阐明其具体机制对于改善脓毒症患者预后具有非常重要的临床意义。

补骨脂酚是中药补骨脂的有效成分之一,具有抗炎、抗氧化和抗凋亡等多种生物学活性^[14]。氧化应激是促进心肌缺血再灌注损伤发生发展的关键因素,最新研究发现,补骨脂酚可显著增加线粒体琥珀酸脱氢酶、细胞色素 c 氧化酶和线粒体超氧化物歧化酶的活性,并降低丙二醛的产生,抑制心肌缺血再灌注诱发的氧化应激,减少心肌凋亡,进而减轻心肌缺血再灌注损伤^[15]。Seo 等发现补骨脂酚可明显改善过氧化氢引起的 HepG2 细胞线粒体功能障碍^[16]。值得注意的是,补骨脂酚可有效减轻脓毒症引起的肺水肿、抑制氧化应激与炎症反应、改善脓毒症诱发的肺组织内皮细胞屏障破坏,最终减轻肺损伤^[14]。但补骨脂酚是否能够减轻脓毒症引起的脑损伤尚无相关报道。我们的研究首次证实,补骨脂酚可以显著改善脓毒症引起的脑水肿、减轻脓毒症对血脑屏障的破坏,其具体作用机制可能与抑制脓毒症引起的炎症反应、凋亡与氧化应激有关。

小鼠脑组织内炎症反应与脓毒症脑损伤密切相关。从理论上讲,系统性炎症可以通过至少四种途径影响大脑:1)、外周器官合成并释放细胞因子,作用于存在于自主神经系统的神经纤维中的受体以调节脑功能;2)、循环中炎症因子通过血脑屏障扩散;3)、细胞因子可能通过缺乏血脑屏障的特定区域(如室周器官)进入大脑;4)、细胞因子可能通过饱和和运输机制进入大脑^[18]。研究发现,外周产生促炎性细胞因子,特别是 IL-1 β 和 TNF- α ,可启动中枢神经系统的炎症因子合成^[19]。在几种不同的动物模型中,当神经元受到炎症因子刺激后,均观察到发热和神经行为改变(如厌食、嗜睡和抑郁等)^[18]。褪黑素是一种调节睡眠-觉醒周期的、具有强效抗炎、抗氧化能力的内源性小分子物质。Ji 等在盲肠结扎和穿刺后连续三天以 10 mg/kg 的剂

量腹腔注射褪黑素,结果证实,褪黑素可降低炎症因子 IL-1 β 水平,抑制脑组织炎症反应,提高小鼠生存率^[20]。Savio 等研究发现,敲除或者用药物阻断 P2X7 嘌呤受体可明显降低脓毒症诱发的脑组织内 IL-1 β 和 IL-6 水平,进而改善脓毒症脑损伤^[21]。Tang 等发现,二甲双胍可以通过 PI3K/Akt 信号通路抑制神经炎症,进而改善脓毒症脑损伤^[22]。在本研究中我们发现,CLP 术后 48 小时,小鼠脑组织内 IL-1 β 和 TNF- α 的水平明显增高,提示发生炎症反应。而 BAK 处理可以明显降低 IL-1 β 和 TNF- α 水平,抑制炎症反应。

线粒体消耗细胞内 85-90 % 氧气进行氧化磷酸化,这是维持细胞功能和代谢稳态所需 ATP 的主要方式。氧化磷酸化是通过位于线粒体内膜的一系列酶复合物进行的,这些复合物统称为电子传递链(Electron transport chain,ETC)。但 ETC 同时是 ROS 产生的主要部位,如超氧化物、过氧化氢或羟基自由基。正常情况下,机体内只有少量代谢消耗的氧气被转化为 ROS,且可以被机体内抗氧化酶及时清除。但在脓毒症时,机体可产生过量活性氧和活性氮,进而引起脂质、DNA 和蛋白质等过氧化^[23]。脂质过氧化可损伤细胞膜和线粒体膜,最终导致细胞凋亡和坏死^[24]。ROS 也可激活多种细胞内信号途径,最终导致固有免疫系统的激活^[25]。此外,氧化蛋白和脂质可通过激活膜受体刺激巨噬细胞释放炎症因子^[26]。除了 ROS 过量产生之外,脓毒症还会引起机体抗氧化酶活性下降,导致氧化还原失衡。Zhao 等证实褪黑素可以通过清除脓毒症小鼠脑组织内过量产生的 ROS 并增加脑组织抗氧化应激能力,进而缓解脓毒症脑损伤^[7]。Cassol-Jr 等发现大麻二酚可通过逆转化氧化应激损伤,从而减轻脓毒症引起的脑损伤^[27]。SOD 和 CAT 是在机体内清除 ROS 的关键酶。SOD 和 CAT 活性是机体 ROS 清除能力的标志。而 MDA 是脂质过氧化的产物^[28]。通过检测各组小鼠脑组织内 MDA 含量、SOD 活性以及 CAT 活性,我们发现脓毒症小鼠脑组织内 MDA 的表达量明显增加,而 SOD 和 CAT 的活性明显降低,提示 CLP 术后小鼠脑组织内氧化应激水平明显增高。而给予补骨脂酚可以明显逆转上述改变。在多种病理情况下,过量产生的 ROS 是引起细胞凋亡的重要诱因。通过 TUNEL 染色,我们发现,脓毒症小鼠脑组织出现明显凋亡。而

给予补骨脂酚后,小鼠脑组织凋亡率明显降低。

综上所述,我们的研究首次证实补骨脂酚是减轻脓毒症脑损伤新的有效措施,其保护作用的发挥主要由其抗炎症、抗氧化和抗凋亡作用介导。我们的研究为临床上应用补骨脂酚治疗脓毒症脑病患者提供了新的理论依据。

参考文献(References)

- [1] Wang H, Bei Y, Shen S, et al. miR-21-3p controls sepsis-associated cardiac dysfunction via regulating SORBS2 [J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 94: 43-53
- [2] Condor JM, Rodrigues CE, Sousa MR, et al. Treatment with human wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells attenuates sepsis-induced kidney injury, liver injury, and endothelial dysfunction [J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(8): 1048-1057
- [3] Lyu J, Zheng G, Chen Z, et al. Sepsis-induced brain mitochondrial dysfunction is associated with altered mitochondrial Src and PTP1B levels[J]. Brain Res, 2015, 1620: 130-138
- [4] Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy [J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(10): 557-566
- [5] Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis[J]. Nat Med, 2003, 9(5): 517-524
- [6] Dal-Pizzol F, Ritter C, Cassol-Jr OJ, et al. Oxidative mechanisms of brain dysfunction during sepsis[J]. Neurochem Res, 2010, 35(1): 1-12
- [7] 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
- [8] Yang Y, Jiang S, Dong Y, et al. Melatonin prevents cell death and mitochondrial dysfunction via a SIRT1-dependent mechanism during ischemic-stroke in mice[J]. J Pineal Res, 2015, 58(1): 61-70
- [9] Kim Y J, Lim H S, Lee J, et al. Quantitative analysis of Psoralea corylifolia Linne and its neuroprotective and anti-neuroinflammatory effects in HT22 hippocampal cells and BV-2 microglia[J]. Molecules, 2016, 21(8). [Epub ahead of print]
- [10] Feng J, Yang Y, Zhou Y, et al. Bakuchiol attenuates myocardial ischemia reperfusion injury by maintaining mitochondrial function: the role of silent information regulator 1 [J]. Apoptosis, 2016, 21(5): 532-545
- [11] Weng ZB, Gao QQ, Wang F, et al. Positive skeletal effect of two ingredients of Psoralea corylifolia L. on estrogen deficiency-induced osteoporosis and the possible mechanisms of action [J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 417: 103-113
- [12] Seo E, Lee EK, Lee CS, et al. Psoralea corylifolia L. seed extract ameliorates streptozotocin-induced diabetes in mice by inhibition of oxidative stress[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 897296
- [13] Kim JE, Kim JH, Lee Y, et al. Bakuchiol suppresses proliferation of skin cancer cells by directly targeting Hck, Blk, and p38 MAP kinase [J]. Oncotarget, 2016, 7(12): 14616-14627
- [14] Zhang X, Chang N, Zhang Y, et al. Bakuchiol protects against acute lung injury in septic mice[J]. Inflammation, 2017, 40(2): 351-359
- [15] Feng J, Yang Y, Zhou Y, et al. Bakuchiol attenuates myocardial ischemia reperfusion injury by maintaining mitochondrial function: the role of silent information regulator 1 [J]. Apoptosis, 2016, 21(5): 532-545
- [16] Seo E, Oh YS, Kim D, et al. Protective role of Psoralea corylifolia L. seed extract against hepatic mitochondrial dysfunction induced by oxidative stress or aging [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 678028
- [17] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(12): 862-874
- [18] Dal-Pizzol F, Tomasi CD, Ritter C. Septic encephalopathy: does inflammation drive the brain crazy? [J]. Rev Bras Psiquiatr, 2014, 36(3): 251-258
- [19] van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide [J]. Lancet, 2010, 375(9716): 773-775
- [20] Ji MH, Xia DG, Zhu LY, et al. Short- and long-term protective effects of melatonin in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy [J]. Inflammation, 2017. [Epub ahead of print]
- [21] Savio L, Andrade M, de Andrade MP, et al. P2X7 receptor signaling contributes to sepsis-associated brain dysfunction [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(8): 6459-6470
- [22] Tang G, Yang H, Chen J, et al. Metformin ameliorates sepsis-induced brain injury by inhibiting apoptosis, oxidative stress and neuroinflammation via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Oncotarget, 2017, 8(58): 97977-97989
- [23] Dal-Pizzol F, Ritter C, Cassol-Jr OJ, et al. Oxidative mechanisms of brain dysfunction during sepsis[J]. Neurochem Res, 2010, 35(1): 1-12
- [24] An R, Zhao L, Xi C, et al. Melatonin attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction via a PI3K/Akt-dependent mechanism [J]. Basic Res Cardiol, 2016, 111(1): 8
- [25] Ziltener P, Reinheckel T, Oxenius A. Neutrophil and alveolar macrophage-mediated innate immune control of legionella pneumophila lung infection via TNF and ROS[J]. PLoS Pathog, 2016, 12(4): e1005591
- [26] de Souza LF, Ritter C, Pens GD, et al. Mitochondrial superoxide production is related to the control of cytokine release from peritoneal macrophage after antioxidant treatment in septic rats [J]. J Surg Res, 2007, 141(2): 252-256
- [27] Cassol-Jr OJ, Comim CM, Silva BR, et al. Treatment with cannabidiol reverses oxidative stress parameters, cognitive impairment and mortality in rats submitted to sepsis by cecal ligation and puncture[J]. Brain Res, 2010, 1348: 128-138
- [28] Zhai M, Li B, Duan W, et al. Melatonin ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury through SIRT3-dependent regulation of oxidative stress and apoptosis[J]. J Pineal Res, 2017, 63(2): e12419