

[文章编号] 1671-587X(2024)03-0596-06

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240302

尿石素A对小鼠异氟醚麻醉所致术后认知功能障碍的改善作用及其机制

许敏慧¹, 程晓雷², 许继岩^{1,2}, 江林昊^{1,2}, 夏天娇¹

(1. 南京大学医学院, 江苏 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院麻醉科, 江苏 南京 210008)

[摘要] **目的:** 探讨尿石素A (UA) 对长时程异氟醚麻醉所致小鼠术后认知功能障碍 (POCD) 的改善作用, 并阐明其可能的作用机制。**方法:** 24只健康雄性C57BL/6小鼠随机分为空白对照组、麻醉组和UA组, 每组8只。UA组小鼠于麻醉前2d每天腹腔注射200 μ L UA溶液, 空白对照组和麻醉组小鼠给予等体积生理盐水, 麻醉组和UA组小鼠制备长时程异氟醚麻醉模型, 空白对照组小鼠不作处理。采用Y迷宫实验检测各组小鼠轮替正确率、移动距离和移动速度, 条件恐惧实验检测各组小鼠僵直时间百分率, Western blotting法检测各组小鼠海马组织中白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-10和成熟脑源性神经营养因子 (mBDNF) 蛋白表达水平。**结果:** Y迷宫实验, 与空白对照组比较, 麻醉组小鼠轮替正确率明显降低 ($P < 0.01$); 与麻醉组比较, UA组小鼠轮替正确率明显升高 ($P < 0.01$)。条件恐惧实验中情境记忆测试, 与空白对照组比较, 麻醉组小鼠僵直时间百分率明显降低 ($P < 0.01$); 与麻醉组比较, UA组小鼠僵直时间百分率明显升高 ($P < 0.05$); 线索记忆测试, 各组小鼠僵直时间百分率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Western blotting法, 与空白对照组比较, 麻醉组小鼠海马组织中IL-1 β 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.01$), IL-10和mBDNF蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.01$); 与麻醉组比较, UA组小鼠海马组织中IL-1 β 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$), IL-10和mBDNF蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论:** UA可以改善小鼠的POCD, 其作用机制可能与UA的抗炎活性可抑制POCD小鼠的中枢炎症且上调mBDNF蛋白表达有关。

[关键词] 尿石素A; 异氟醚; 术后认知功能障碍; 白细胞介素; 脑源性神经营养因子

[中图分类号] R742 **[文献标志码]** A

Effect of urolithin A on postoperative cognitive dysfunction induced by isoflurane anesthesia in mice and its mechanism

XU Minhui¹, CHENG Xiaolei², XU Jiyan^{1,2}, JIANG Linhao^{1,2}, XIA Tianjiao¹

(1. School of Medical Sciences, Nanjing University, Nanjing 210008, China; 2. Affiliated Drum Tower Hospital, School of Medical Sciences, Nanjing University, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the improvement effect of uric acid (UA) on the postoperative cognitive dysfunction (POCD) in the mice anesthetized with isoflurane for a long duration, and to clarify its possible mechanism. **Methods:** Twenty-four healthy male C57BL/6 mice were randomly divided into blank control group, anesthesia group, and UA group, and there were eight mice in each group. The mice in UA group were injected intraperitoneally with 200 μ L UA solution daily for 2 d before anesthesia. The mice in blank control group and anesthesia group were given the same volume of saline; the mice in

[收稿日期] 2023-07-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82101636)

[作者简介] 许敏慧 (1998-), 女, 安徽省合肥市人, 在读硕士研究生, 主要从事术后认知功能障碍方面的研究。

[通信作者] 夏天娇, 副教授, 硕士研究生导师 (E-mail: tjxia@nju.edu.cn)

anesthesia group and UA group were used to prepare the models of long-duration isoflurane anesthesia, while the mice in blank control group were untreated. Y-maze tests was used to detect the alternation success rate, movement distances, and movement speeds of the mice in various groups; situational fear experiment was used to detect the percentages of freezing time; Western blotting method was used to detect the expression levels of interleukin (IL)-1 β , IL-10, and mature brain-derived neurotrophic factor (mBDNF) proteins in hippocampus tissue of the mice in various groups. **Results:** The Y-maze test results showed that compared with blank control group, the alternation success rate of the mice in anesthesia group was significantly decreased ($P < 0.01$); compared with anesthesia group, the alternation success rate of the mice in UA group was significantly increased ($P < 0.01$). The situational fear experiment results showed that compared with blank control group, the percentage of freezing time of the mice in anesthesia group was significantly decreased ($P < 0.01$); compared with anesthesia group, the percentage of freezing time of the mice in UA group was significantly increased ($P < 0.05$). The cued memory experiment results showed that there were no significant differences of the percentage of freezing time of the mice between various groups ($P > 0.05$). The Western blotting results showed that compared with blank control group, the expression level of IL-1 β protein in hippocampus tissue of the mice in anesthesia group was increased ($P < 0.01$), while the expression levels of IL-10 and mBDNF proteins were decreased ($P < 0.01$); compared with anesthesia group, the expression level of IL-1 β protein in hippocampus tissue of the mice in UA group was decreased ($P < 0.05$), and the expression levels of IL-10 and mBDNF proteins were increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** UA can improve the POCD in the mice, and its mechanism may be related with its anti-inflammatory activity inhibiting the central inflammation and upregulating the mBDNF protein expression.

KEYWORDS Urolithin A; Isoflurane; Postoperative cognitive dysfunction; Interleukin; Brain-derived neurotrophic factor

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 的发生与手术创伤和全身麻醉有关。研究^[1-2]显示: 长时间暴露于挥发性麻醉药会损害老年患者的神经认知能力。对啮齿动物的研究^[3]表明: 长时程麻醉会导致认知功能障碍, 长期暴露于麻醉中会对动物认知功能产生不可逆转的影响。异氟醚是使用最为广泛的吸入麻醉剂之一, 已被证实会损害患者认知功能^[4]。鞣花酸 (ellagic acid, EA) 是鞣花单宁 (ellagitannin, ETs) 的一种水解产物, 在石榴、浆果和坚果中含量丰富^[5]。人体对 EA 和 ETs 的吸收较差, 但 EA 和 ETs 会被肠道微生物群进一步代谢, 产生尿石素。尿石素 A (urolithin A, UA) 是人体内可被观察到的肠道菌群主要代谢产物, 可以通过血脑屏障^[6]。近年来, UA 作为一种天然分子, 因其具有抗衰老、抗细胞凋亡和神经保护活性而受到广泛关注^[5]。研究^[7]显示: UA 能够促进线虫有丝分裂、延长线虫寿命和提高啮齿类动物肌肉功能。UA 在体外和体内均具有抗炎和抗氧化特性^[5]。饮食中补充 UA 可以缓解阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)

模型小鼠在空间学习记忆、联想学习和探索行为方面表现出的认知障碍^[8]。目前关于 UA 改善 POCD 模型小鼠认知功能障碍的作用尚未完全阐明。本研究构建 POCD 模型小鼠, 探讨 UA 通过抑制中枢炎症改善小鼠的认知功能, 并阐明其可能的分子作用机制, 为临床优化 POCD 治疗方案提供新的策略。

1 材料与方法

1.1 实验动物、药物、主要试剂和仪器 雄性 C57BL/6J 小鼠 24 只, 8 周龄, 体质量 20~25 g, 购自南京大学模型动物研究中心。所有动物分组饲养, 适应环境 2 周以上, 可自由进食。实验动物生产许可证号: SCXK (浙) 2019-0004。动物房间维持在标准的 12 h 光/暗周期, 温度 (23 \pm 1) $^{\circ}$ C 和湿度 50%~60%。本研究经南京大学实验动物伦理委员会批准 (伦理审批号: 2020AE01110), 所有动物实验均符合《实验动物护理和使用指南》的要求, 所有实验程序均按照欧盟关于动物实验的第 2010/63/EU 号指令进行。异氟醚购自山东鲁南贝特制药有限公司, UA 购自上海 Standard 公司。RIPA 裂解液 (货号: P0013B) 购自上海碧云天生

物技术有限公司,蛋白酶和磷酸酶抑制剂购自美国 Thermo Fisher 公司, SDS-聚丙烯酰胺凝胶 (polyacrylamide gel electrophoresis, PAGE) (货号: PG112) 和 TBST (货号: PS103) 购自上海雅酶生物医药科技有限公司,兔抗成熟脑源性神经生长因子 (mature brain-derived neurotrophic factor, mBDNF) (货号: ab108319)、兔抗谷氨酸受体 2B 抗体 (N-Methyl-D-Aspartate receptor-2B, NMDAR 2B) (货号: ab3856) 和兔抗白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β (货号: ab9722) 购自美国 Abcam 公司,兔抗 IL-10 (货号: 12163S) 和兔抗 β -actin (货号: 4970) 购自美国 Cell Signaling 公司,羊抗兔 IgG-HRP 二抗 (货号: BL003A) 购自北京兰杰科技有限公司,二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 和增强型化学发光液 (enhanced chemiluminescence, ECL) 工作液 (货号: E412-02) 购自南京诺唯赞生物科技有限公司。异氟醚挥发罐购自上海瑞曼信息科技有限公司, Y 迷宫为南京大学医学院附属鼓楼医院麻醉科自制,条件恐惧研究系统 Fear-Condition system 购自西班牙 Panlab 公司,超低温冰箱购自美国 Thermo Fisher 公司,低温冰箱购自安徽中科美菱公司,恒温水浴槽购自美国 Crystal SafeTemp 公司,核酸蛋白检测分光光度计和蛋白电泳仪购自美国 Bio-Rad 公司。

1.2 实验动物造模和分组 C57BL/6J 小鼠适应性饲养 2 周后,按照随机数字表法将小鼠随机分为空白对照组、麻醉组和 UA 组,每组 8 只。UA 溶于 DMSO^[6],注射前使用生理盐水进一步稀释,终浓度为 0.5 g·mL⁻¹。UA 组小鼠于麻醉前 2 d 每天腹腔注射 200 μ L UA 溶液,空白对照组和麻醉组小鼠均给予等体积生理盐水。麻醉组和 UA 组小鼠置于含有 5% 异氟醚的麻醉箱中诱导 1 min,以 2~3 L·min⁻¹ 的流速于 100% 氧气中以 1.5% 异氟醚维持 6 h。异氟醚暴露期间,使用麻醉监护仪连续监测小室中异氟醚浓度,空白对照组小鼠于相同环境下饲养但不进行麻醉处理。在麻醉期间,观察小鼠的呼吸以判断小鼠生命体征,防止出现呼吸抑制,并用加热毯覆盖箱子以维持小鼠的正常体温,制备长时程异氟醚麻醉小鼠模型。小鼠生命体征正常即为造模成功。

1.3 Y 迷宫实验检测各组小鼠空间记忆能力 长时程异氟醚麻醉模型小鼠全身麻醉后第 3 天进行 Y 迷宫实验。Y 迷宫为长方体空间,由 3 个相同的臂组成,各臂之间的夹角为 120°,分别为 A 臂、

B 臂和 C 臂。理论上具有良好空间记忆的小鼠进入 Y 迷宫的新臂后,不会立即探索先前访问过的旧臂。实验开始前,将小鼠置于 Y 迷宫的中心,使其在迷宫中自由探索 8 min,使用 Any-maze 软件记录小鼠进入每个臂的顺序和次数。实验检测各组小鼠进入每个臂的次数、移动距离和移动速度。未重复的轮替探索顺序,如 ABC、BCA 和 CAB,被定义为成功的轮替组合。仪器自动记录轮替次数,计算小鼠轮替正确率。轮替正确率=未重复的轮替探索次数/总轮替探索次数 \times 100%。

1.4 条件恐惧实验检测各组小鼠恐惧记忆能力

长时程异氟醚麻醉模型小鼠全身麻醉后第 3 天进行条件恐惧实验。将小鼠置于 25 cm \times 25 cm \times 25 cm 箱子中进行 5 min 自由探索;然后接受 4 kHz、90 dB 的声音刺激 28 s,声音刺激结束后接受足部 0.8 mA 电击刺激 2 s。更换小鼠后,使用 75% 乙醇擦拭箱子。第 2 天进行情境记忆测试和线索记忆测试,检测在实验期间小鼠僵直和运动的时间。在情境记忆测试中,小鼠被放置于相同的房间内 5 min,无声音和电击刺激;在线索记忆测试中,人为改变箱子内部隔板,小鼠暴露于相同的声音刺激下,但无电击刺激。采用 PACKWIN 系统记录小鼠僵直时间百分率。僵直时间百分率=测试时小鼠的僵直时间/总时间 \times 100%。

1.5 Western blotting 法检测各组小鼠海马组织中 IL-1 β 、IL-10 和 mBDNF 蛋白表达水平

完成行为学测试后,对各组小鼠安乐死并取海马组织,-80 $^{\circ}$ C 冰箱保存。小鼠海马组织中加入 RIPA 裂解液后匀浆,使用蛋白酶和磷酸酶抑制剂防止降解。4 $^{\circ}$ C 离心,收集上清。SDS-PAGE 上样,电泳后转膜。5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h, TBST 溶液漂洗,加入一抗 4 $^{\circ}$ C 过夜,兔抗 IL-1 β (1:2 000)、兔抗 IL-10 (1:2 000)、兔抗 mBDNF (1:1 000) 和兔抗 β -actin (1:20 000) 稀释,漂洗 3 次,加入羊抗兔 IgG-HRP 二抗 (1:20 000) 室温摇床孵育 2 h。ECL 工作液显影并拍照。采用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值,以 β -actin 为内参,计算目的蛋白表达水平。目的蛋白表达水平=目的蛋白条带灰度值/内参蛋白条带灰度值。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析,GraphPad 9.0 软件绘制图像。各组小鼠 Y 迷宫实验轮替正确率、移动距离和移动速度,条件恐惧实验各组小鼠僵直时间百分率,海马组织

中 IL-1 β 、IL-10 和 mBDNF 蛋白表达水平符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间样本均数比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠轮替正确率、移动距离和移动速度

与空白对照组比较, 麻醉组小鼠轮替正确率明显降低 ($P < 0.01$), 移动距离和移动速度差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与麻醉组比较, UA 组小鼠轮替正确率明显升高 ($P < 0.01$), 移动距离和移动速度差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组小鼠轮替正确率、移动距离和移动速度

Tab. 1 Alteration success rate, movement distance, movement speed of mice in various groups ($n=8, \bar{x} \pm s$)

Group	Alteration success rate($\eta/\%$)	Movement distance(l/m)	Movement speed($m \cdot s^{-1}$)
Blank control	65.66 \pm 5.97	23.93 \pm 2.45	0.050 \pm 0.005
Anesthesia	54.61 \pm 4.67*	19.28 \pm 6.26	0.040 \pm 0.013
UA	64.57 \pm 4.67 Δ	19.94 \pm 5.47	0.041 \pm 0.012

* $P < 0.01$ vs blank control group; $\Delta P < 0.01$ vs anesthesia group.

2.2 各组小鼠僵直时间百分率 情境记忆测试结果显示: 与空白对照组比较, 麻醉组小鼠僵直时间百分率明显降低 ($P < 0.01$); 与麻醉组比较, UA 组小鼠僵直时间百分率明显升高 ($P < 0.05$)。线索记忆测试结果显示: 各组小鼠僵直时间百分率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各组小鼠僵直时间百分率

Tab. 2 Percentages of freezing time of mice in various groups ($n=8, \bar{x} \pm s, \eta/\%$)

Group	Percentage of freezing time	
	Situational memory experiment	Cue memory experiment
Blank control	55.20 \pm 10.89	80.99 \pm 9.66
Anesthesia	27.65 \pm 9.86*	76.94 \pm 12.00
UA	41.69 \pm 13.94 Δ	78.56 \pm 10.49

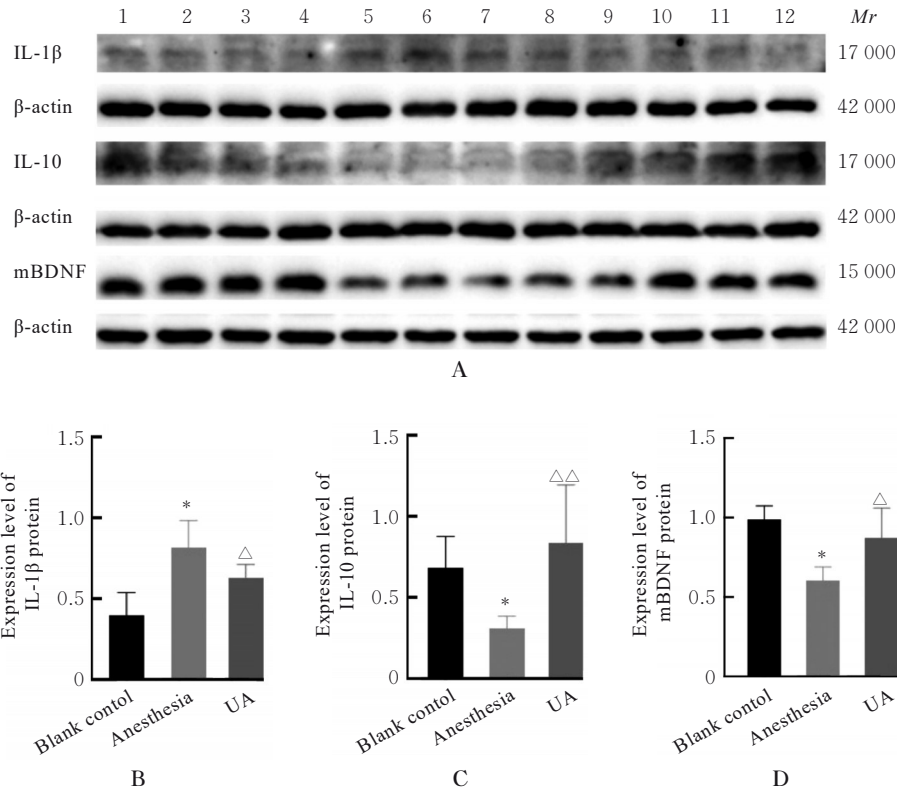
* $P < 0.01$ vs blank control group; $\Delta P < 0.05$ vs anesthesia group.

2.3 各组小鼠海马组织中 IL-1 β 、IL-10 和 mBDNF 蛋白表达水平 与空白对照组比较, 麻醉组小鼠海马组织中 IL-1 β 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.01$),

IL-10 和 mBDNF 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.01$); 与麻醉组比较, UA 组小鼠海马组织中 IL-1 β 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$), IL-10 和 mBDNF 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见图 1。

3 讨论

UA 可改善 APP/PS1 双转基因小鼠突触结构蛋白丢失和行为学层面的认知能力下降^[9]。研究^[10]显示: UA 可促进哺乳动物海马区的神经发生和认知功能改善, 在口服 UA 的 AD 小鼠模型中, 小鼠海马区细胞凋亡减少。同时, UA 处理的 APP/PS1 小鼠显著增加了海马区神经发生, 提示其具有对 APP/PS1 小鼠学习和记忆的改善作用^[5]。UA 具有神经保护作用, 其机制可能与其对神经元凋亡、海马神经发生、反应性胶质细胞增生和炎症信号等多个过程的调控有关^[6]。研究^[11]显示: UA 可以缓解糖尿病相关的认知障碍。在帕金森病小鼠模型中, UA 治疗可以减少多巴胺能神经元的丢失, 改善认知行为障碍和神经炎症^[12]。研究^[13]显示 UA 对神经细胞有抗氧化和保护作用。UA 可降低脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 处理的促炎型小胶质细胞中一氧化氮 (nitric oxide, NO) 水平, 并降低肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 和 IL-1 β 等细胞因子水平^[14]。此外, UA 可抑制 TNF- α 的产生和 LPS 刺激的巨噬细胞极化^[15-16]。以上研究结果均提示, UA 在体内和体外均具有抗氧化及抗炎的能力。本研究结果显示: 长时程异氟醚麻醉模型小鼠的轮替正确率和僵直时间百分率均明显降低, 提示小鼠海马依赖性记忆功能明显受损, 小鼠 POCD 模型制备成功。在线索记忆测试中, 各组小鼠僵直时间百分率无明显差异, 提示小鼠的非海马依赖性记忆能力无明显损伤。因此, 长时程异氟醚麻醉会导致小鼠认知功能下降, 进而导致 POCD。本研究结果显示: 长时程异氟醚麻醉前 2 d, 腹腔注射 UA 可以缓解小鼠麻醉后产生的认知功能障碍, 与麻醉组比较, UA 组小鼠的轮替正确率和僵直时间百分率均明显升高, 提示 UA 可改善小鼠长时程异氟醚麻醉引起的 POCD。尿石素具有抗炎和抗氧化作用, 其中 UA 显示出最强的抗炎活性^[10, 17]。本研究结果显示: 小鼠腹腔注射 UA 后, 小鼠海马组织中 IL-1 β 蛋白表达水平明显降低, IL-10 蛋白表达水平明显升高, 提示 UA 可能抑制神经炎症, 进一步改善 POCD 小鼠的认知障碍。



Lane 1–4: Blank control group; Lane 5–8: Anesthesia group; Lane 9–12: UA group. * $P < 0.01$ vs blank control group; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ vs anesthesia group.

图1 各组小鼠海马组织中IL-1 β 、IL-10和mBDNF蛋白表达电泳图(A)和直条图(B和C)

Fig. 1 Electrophoregram(A) and histograms(B, C) of expressions of IL-1 β , IL-10, and mBDNF proteins in hippocampus tissue of mice in various groups

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是神经营养蛋白家族成员之一, 其表达水平变化会影响神经元的生长、发育、分化和存活, 也是突触传递和突触可塑性的主要调节因子^[18-19]。BDNF的成熟体mBDNF在海马长时程记忆形成的过程中发挥重要作用^[20]。本研究结果显示: 与对照组比较, 麻醉组小鼠海马组织中mBDNF蛋白表达水平明显降低, 给予UA后, 小鼠海马组织中mBDNF蛋白表达水平明显升高。

综上所述, UA可以改善POCD小鼠的认知功能障碍, 其作用机制可能与UA的抗炎活性可抑制POCD小鼠的中枢炎症且上调mBDNF蛋白表达有关。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

许敏慧、程晓雷和夏天娇参与文献检索、实验设计、实验数据分析及结果讨论, 许敏慧、许继岩和江林昊参与实验数据收集、分析及论文撰写。

[参考文献]

- [1] ING C, HEGARTY M K, PERKINS J W, et al. Duration of general anaesthetic exposure in early childhood and long-term language and cognitive ability[J]. Br J Anaesth, 2017, 119(3): 532-540.
- [2] VUTSKITS L, XIE Z C. Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance[J]. Nat Rev Neurosci, 2016, 17(11): 705-717.
- [3] JIANG S, MIAO B, CHEN Y. Prolonged duration of isoflurane anesthesia impairs spatial recognition memory through the activation of JNK1/2 in the hippocampus of mice[J]. Neuroreport, 2017, 28(7): 386-390.
- [4] ZUO C L, WANG C M, LIU J, et al. Isoflurane anesthesia in aged mice and effects of A1 adenosine receptors on cognitive impairment [J]. CNS Neurosci Ther, 2018, 24(3): 212-221.
- [5] GONG Z, HUANG J Y, XU B, et al. Urolithin A attenuates memory impairment and neuroinflammation in APP/PS1 mice [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 62.
- [6] LIN X H, YE X J, LI Q F, et al. Urolithin A prevents

- focal cerebral ischemic injury via attenuating apoptosis and neuroinflammation in mice[J]. *Neuroscience*, 2020, 448: 94-106.
- [7] FANG E F, HOU Y J, PALIKARAS K, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 401-412.
- [8] BALLESTEROS-ÁLVAREZ J, NGUYEN W, SIVAPATHAM R, et al. Urolithin A reduces amyloid-beta load and improves cognitive deficits uncorrelated with plaque burden in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Geroscience*, 2023, 45(2): 1095-1113.
- [9] TICINESI A, MANCABELLI L, CARNEVALI L, et al. Interaction between diet and microbiota in the pathophysiology of Alzheimer's disease: focus on polyphenols and dietary fibers [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 86(3): 961-982.
- [10] GORJI N, MOEINI R, MEMARIANI Z. Almond, hazelnut and walnut, three nuts for neuroprotection in Alzheimer's disease: a neuropharmacological review of their bioactive constituents [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 115-127.
- [11] XIAO Y, LI K L, BIAN J, et al. Urolithin A attenuates diabetes-associated cognitive impairment by ameliorating intestinal barrier dysfunction via N-glycan biosynthesis pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(9): e2100863.
- [12] QIU J R, CHEN Y, ZHUO J, et al. Urolithin A promotes mitophagy and suppresses NLRP3 inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglial cells and MPTP-induced Parkinson's disease model [J]. *Neuropharmacology*, 2022, 207: 108963.
- [13] GONZÁLEZ-SARRÍAS A, NÚÑEZ-SÁNCHEZ M Á, TOMÁS-BARBERÁN F A, et al. Neuroprotective effects of bioavailable polyphenol-derived metabolites against oxidative stress-induced cytotoxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(4): 752-758.
- [14] XU J L, YUAN C H, WANG G H, et al. Urolithins attenuate LPS-induced neuroinflammation in BV2 Microglia via MAPK, Akt, and NF- κ B signaling pathways [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(3): 571-580.
- [15] BOAKYE Y D, GROYSER L, HEISS E H. An increased autophagic flux contributes to the anti-inflammatory potential of urolithin A in macrophages [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, 1862(1): 61-70.
- [16] PIWOWARSKI J P, GRANICA S, ZWIERZYŃSKA M, et al. Role of human gut microbiota metabolism in the anti-inflammatory effect of traditionally used ellagitannin-rich plant materials [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1): 801-809.
- [17] PIWOWARSKI J P, KISS A K, GRANICA S, et al. Urolithins, gut microbiota-derived metabolites of ellagitannins, inhibit LPS-induced inflammation in RAW 264.7 murine macrophages [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(11): 2168-2177.
- [18] COLUCCI-D'AMATO L, SPERANZA L, VOLPICELLI F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7777.
- [19] WANG M Y, XIE Y H, QIN D D. Proteolytic cleavage of proBDNF to mBDNF in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 166: 172-184.
- [20] LEAL G, BRAMHAM C R, DUARTE C B. BDNF and hippocampal synaptic plasticity [J]. *Vitam Horm*, 2017, 104: 153-195.