

沉默信息调节因子1在认知功能障碍中的研究进展

李贵美,徐平

摘要 据估计全世界约4 700万人患有认知功能障碍,随着全球人口老龄化,发病率预计会持续上升。认知功能障碍严重降低了患者的工作能力及生活质量,给个人、家庭甚至社会带来了沉重的负担,认知功能障碍致病因素复杂、症状多种多样,缺乏有效的诊疗策略将导致认知功能持久性损害,并错失最好的治疗时机。因此,临床迫切需要新的生物标志物和有效的药物用于预防或治疗该病。本文就沉默信息调节因子1(SIRT1)在认知功能障碍中的作用进行综述。

关键词 沉默信息调节因子1;认知功能障碍;神经退行性变;白藜芦醇;神经保护

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191343

本文引用格式:李贵美,徐平. 沉默信息调节因子1在认知功能障碍中的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(9): 519-521, 527.

认知功能是指大脑接收外界信息并经过加工处理转换为内在的心理活动,从而获取或应用知识的过程,包括记忆、思维、感觉、注意、理解判断等^[1]。认知功能障碍是指记忆、思维、感觉、注意、理解判断等一项或多项受损。据统计,2015年全球患认知功能障碍的人数已超过4 680万,更不幸的是,发病率几乎每20年翻一倍,预计2030年和2050年将分别达到74.7和131.5亿人^[2],已成为全世界关注的社会公共卫生问题。

Sirtuins 家族蛋白——沉默信息调节因子(silent information regulator 1, SIRT)是由7个成员(SIRT1-7)组成的Ⅲ类组蛋白脱乙酰酶,SIRT1是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)的组蛋白去乙酰化酶,是第一个被发现的Sirtuin家族成员,SIRT1基因定位于人类染色体10q22.1,序列长度约为33 kb,由9个外显子和8个内含子组成,它参与机体抗氧化应激、抗感染、抗凋亡等生理病理过程。近年来研究发现,SIRT1参与多种神经系统疾病,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等,并影响学习、记忆能力^[3]。本文就SIRT1与认知功能障碍的研究进展进行系统描述,为认知功能障碍的防治提供新思路。

1 SIRT1与衰老

衰老是一种多因素、多器官参与的综合现象,包括各种生理功能的逐渐丧失,对中枢神经系统而言,主要表现为:记忆丧失、认知功能障碍等。认知功能障碍是最具破坏性的并与年龄相关的疾病之一,然而,到目前为止,还没有有效的预防或治疗方案。神经系统是重要的机能调节系统,也是受衰老影响最大的系统之一。SIRT1被认为是一种与长寿相关的蛋白质,具有促进脑细胞生长、修复脑损伤、调控神经炎症和脑能量代谢等功能,能对抗神经退行性疾病和衰老等所致认知功能障碍,可作为一个

新型的药物靶点来延长人类寿命^[4]。研究发现,SIRT1过表达的转基因小鼠具有明显的延长寿命和延缓衰老作用,抑制SIRT1的表达延长寿命和延缓衰老作用则消失^[5]。在正常老化的大脑组织中,氧化应激、神经炎症很活跃,并逐渐造成认知功能衰退^[6]。研究发现,SIRT1可以降低脑组织氧化应激水平及炎症程度,延缓认知衰退^[7]。大部分学者认为,大脑是一种“类固醇”器官,它表达胆固醇转化为类固醇所需的分子和酶,如雌二醇、睾酮等,其中,神经类固醇17 β -雌二醇通过抗氧化活性、清除自由基、提高细胞存活率调节认知、应激、抑郁、体温和性行为等神经生物学过程,并且雌二醇受体 α 和 β 具有抑制神经毒性的作用^[8]。Mehtab等^[9]研究首次发现在D-半乳糖诱导的成年雄性小鼠神经炎症模型中,17 β -雌二醇可抑制神经炎症反应,改善小鼠学习、记忆能力,17 β -雌二醇不但激活雌二醇受体 α 、雌二醇受体 β 和SIRT1,并且具有对抗D-半乳糖诱导的神经毒性作用,从而发挥神经保护作用。在祖国传统医药中,紫草提取物乙酰紫草素可通过上调海马中的SIRT1表达,降低D-半乳糖相关的神经炎症反应,保护海马^[10]。除此之外,SIRT1能够调节自噬信号通路,如尿蛋白A激活miR-34a介导的SIRT1/mTOR信号通路,在D-半乳糖所致的衰老中,尿蛋白A上调SIRT1信号通路和下调mTOR信号通路而激活自噬,延缓衰老所致认知功能障碍^[11]。这些研究表明,SIRT1可能是衰老的关键调节因子,并且与衰老和神经退行性疾病的认知功能衰退密切相关,在认知功能障碍中发挥关键作用。

2 SIRT1与AD

AD是最常见的神经退行性疾病,临床表现为人格改变、进行性记忆障碍、认知功能障碍等。据估计,我国2020年60岁以上老年人患病人数将达到1 450万,并且呈上升趋势,如果没有有效预防措施,AD患病人数在未来30年将大幅增长^[12]。早期

作者单位

遵义医科大学附属医院

贵州 遵义 563000

基金项目

国家自然科学基金
(No. 81660194)

收稿日期

2019-10-10

通讯作者

徐平

xuping527@vip.
sina.com

发现或预防 AD 不仅使受影响的个人及其家庭受益,甚至对整个社会也是如此。AD 缺乏特异性治疗方法其根源上在于发病机制不明确,目前较公认的发病机制包括 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 斑块的细胞外沉积、可溶性 A β 的积累、磷酸化 tau 蛋白的细胞内形成、慢性神经炎症、线粒体功能障碍等,损害突触及神经元功能,最终导致 AD 患者的神经变性、记忆力丧失和痴呆^[13,14]。在大脑中, SIRT1 被证明是突触可塑性、认知功能和学习记忆功能的调节所必需^[15]。最新研究发现,脑内 SIRT1 表达水平降低与 A β 生成和沉积升高有关。Koo 等^[16]表明 SIRT1 可能通过淀粉样 β 前体蛋白 (amyloid- β precursor protein, APP) 调节 A β 代谢, SIRT1 的表达降低能加剧 A β 的合成。Gary 等^[17]研究发现 SIRT1 能提高 PGC-1 α 的活性,从而抑制 A β 的产生,改善线粒体功能障碍。SIRT1 还能使大量其它底物去乙酰化,包括 p53、NF- κ B 和 FOXO,并防止神经元凋亡^[18]。Manuel 等^[19]研究结果证明棕榈酸依赖的 NAD⁺ 耗竭将导致 SIRT1 功能障碍和 NF- κ B 活化,这可能直接刺激 A β 的产生。还有研究表明五味子酚可以通过激活 SIRT1-PCG1 α 信号及抑制 tau 蛋白的磷酸化减轻东莨菪碱所致学习障碍,提高 AD 小鼠认知功能^[20]。研究发现,白藜芦醇具有抗氧化和抗炎双重作用,是最具治疗 AD 可能性的潜在药物之一^[21],而值得一提的是,白藜芦醇在 AD 中的主要神经保护机制与 SIRT1 的激活密切相关^[22]。目前研究认为,白藜芦醇调控 SIRT1 表达发挥神经保护机制可能为:在激活小胶质细胞中的 ROS、NF- κ B 信号通路的神经元保护作用中发挥重要作用,从而防止 A β 的毒性,促进学习记忆功能的改善;通过 SIRT1 的过表达,有效抑制 AD 中 p53 和 FOXO 的凋亡活性,并赋予 AD 神经元保护作用;通过抑制神经炎症、促氧化作用、多途径抑制神经元的电活动作用于中枢神经系统^[23]。因此, SIRT1 的激活可能是未来预防或治疗 AD 的一个可行目标。

3 SIRT1 与 PD

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是继 AD 之后最常见的神经退行性疾病, PD 的特点是黑质多巴胺能神经元大量丢失而导致的震颤、运动障碍、肌张力增高等一系列运动症状及认知功能障碍、情绪障碍、睡眠障碍、嗅觉障碍、便秘、自主神经功能障碍等非运动症状^[24], 其中认知功能障碍是 PD 最常见的非运动症状之一^[25], 主要表现为记忆障碍、执行功能障碍、回忆功能障碍等。目前还没有有效的内科药物干预或外科手术治疗能从根本上治愈 PD。研究发现 SIRT1 可以减轻 1-甲基-4-苯基吡啶离子诱导的 SH-SY5Y 细胞的神经毒性,从而对 PD 认知功能产生神经保护作用^[26]。最新的研究证据表明自噬参与 PD、AD 等神经退行性疾病, SIRT1 是一种有效的自噬降解调节剂,在 PD 小鼠模型,给予 SIRT1 特异性激动剂白藜芦醇干预后,小鼠多巴胺能神经元损害减轻,酪氨酸羟化酶和多巴胺水平增高,同时,白藜芦醇使微管相关蛋白 1 轻链 3 去乙酰化,导致多巴胺能神经元内 α -合成核甘 (α -synuclein, α -syn) 的自噬性降解,从而改善小鼠认知功能^[27]。

4 SIRT1 与抑郁症

抑郁症又称抑郁障碍,其主要症状是心理或情绪障碍,影响到全世界近 3.5 亿人^[28],其高自杀率是世界范围内致残的主要原因,认知功能障碍是抑郁症的核心症状之一^[29],主要表现在注意力不集中、记忆力减弱和执行功能的严重不足等,成为备受临床医师和科学家们关注的热门领域。在国内, SIRT1 被认为汉族妇女抑郁症的相关基因^[30],抑郁动物模型的研究发现 SIRT1 失调可引起类似抑郁样行为^[28]。白藜芦醇是一种多酚类化合物,激活 SIRT1 是白藜芦醇对认知功能障碍提供神经保护最关键的一步,其亦是一种已知的抗抑郁药,能改善过度焦虑状态,减轻类似抑郁样行为^[31]。据报道,慢性应激状态下齿状回区 SIRT1 活性降低,药物或基因消融干预 SIRT1 可导致抑郁样行为增加,用白藜芦醇激活 SIRT1 时,慢性应激所致的抑郁行为将被阻断,此外,白藜芦醇还可减轻脂多糖引起的小鼠抑郁样行为^[32],达到防治抑郁小鼠认知功能障碍的作用^[33]。这些研究提示 SIRT1 的激活,可能是白藜芦醇发挥认知功能保护作用的共同靶点。

5 SIRT1 与糖尿病认知障碍

糖和脂质代谢的慢性紊乱是糖尿病的主要病理生理特征,可引起全身多种组织器官结构和功能的改变,作为其最常见并发症之一的糖尿病脑病 (diabetic encephalopathy, DE) 的发病率亦出现逐年增加态势, DE 是一种以认知功能障碍和神经系统结构改变为特征的糖尿病并发症,临床主要表现为判断能力、学习能力以及理解能力出现不同程度下降^[34]。据报告,糖尿病大鼠脑细胞核中 SIRT1 表达下降可加重大鼠认知功能障碍^[35],血糖浓度升高可下调 SIRT1 和增加 p53 乙酰化而诱导神经元凋亡,这可能是糖尿病认知功能障碍的发病机制之一^[36]。Xu 等^[37]发现 SIRT1/Nrf2 信号通路通过调控 miR-23b-3p 引起糖尿病大鼠认知功能障碍,并且白藜芦醇可通过 SIRT1-p53 途径改善糖尿病认知功能障碍^[38]。SIRT1 能够保护胰岛 β 细胞,调节胰岛素释放,改善胰岛素抵抗,减轻神经炎症反应^[39],被认为是缓解糖尿病发生和糖尿病并发症的研究新方向^[40]。

6 SIRT1 与术后认知障碍

术后认知障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 的特点是麻醉和手术后记忆、注意力、言语和抽象思维的严重认知缺陷。据报道,在非心脏手术患者中, POCD 占有 30%~40%, 10% 的患者在手术 3 月后会出现认知功能障碍,有 20%~50% 的心脏手术患者在 3 月后患有 POCD^[41]。近年来,许多研究专注于心脏手术诱导的 POCD 并探讨 SIRT1 在 POCD 中的作用,研究发现 SIRT1 在 POCD 组小鼠大脑中的表达水平降低,在应用白藜芦醇预处理后 SIRT1 的表达增加,小鼠的认知功能改善^[42,43]。最新研究发现, POCD 与饮食结构有关,如高脂饮食会加重 POCD,其发病机制可能与高脂饮食抑制海马 SIRT1/PGC-1 α /FND 5/BDNF 通路的表达有关,激活 SIRT1 可逆转记忆丧失,尤其是短期学习记忆障碍^[44,45]。SIRT1 调控 POCD 具有多途径、

多种方式的特点,最近一项研究认为热量限制可通过抑制海马内SIRT1/HSF1/HSP70通路来减轻术后记忆障碍^[46],Wen等^[47]认为AMPK α 1的过表达可通过AMPK-SIRT1改善POCD。因此,SIRT1是防治POCD的一个有希望的治疗靶点。

7 SIRT1的其他作用

越来越多的证据表明,肥胖相关的认知障碍中SIRT1能发挥抗氧化、抗炎双重功能,显著减轻高脂饮食所致的认知功能障碍^[48]。血管性痴呆(vascular dementia,VD)中,中药雷公藤甲素能增强SIRT1的表达,降低血清NSE和S100B水平,减轻脑组织损害,改善VD所致学习记忆障碍^[49]。在脓毒血症中,SIRT1抑制小胶质细胞活化和神经炎症反应,减轻脓毒症所致认知功能障碍^[50,51]。此外,SIRT1还与脑炎、脑损伤等所致认知障碍相关^[52,53]。

8 总结

综上所述,认知功能障碍已成为现今脑学科研究的热点,SIRT1参与衰老、AD、PD、抑郁症、糖尿病等疾病所致认知功能障碍的生理病理过程,并对认知功能障碍产生有益影响,然而SIRT1发挥神经保护具体机制仍需进一步探索,或许未来SIRT1有望成为治疗各类疾病所致认知功能障碍的共同靶点,因此,SIRT1在认知功能障碍中发挥作用的具体机制有待于临床及科研工作者的进一步深入探究。

参考文献

- [1] 周苏键,彭慧平.高压氧对认知功能障碍影响的应用研究[J].神经损伤与功能重建,2015,10:332-334.
- [2] World Alzheimer Report. The global impact of dementia/ Alzheimer's disease International. <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>.
- [3] Hwang JW, Yao H, Caito S, et al. Redox regulation of SIRT1 in inflammation and cellular senescence(Review)[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 61: 95-110.
- [4] Wahl D, Gokarn R, Mitchell SJ, et al. Central nervous system SIRT1 expression is required for cued and contextual fear conditioning memory responses in aging mice[J]. Nutr Healthy Aging, 2019, 5: 111-117.
- [5] Rahat U, Mehtab K, Shahid AS, et al. Natural Antioxidant Anthocyanins—A Hidden Therapeutic Candidate in Metabolic Disorders with Major Focus in Neurodegeneration[J]. Nutrients, 2019, 11: 1195.
- [6] Berman MH, Halper JP, Nichols TW, et al. Photobiomodulation with Near Infrared Light Helmet in a Pilot, Placebo Controlled Clinical Trial in Dementia Patients Testing Memory and Cognition[J]. J Neurol Neurosci, 2017, 8: 176.
- [7] Seon BS, Eun SH. A Rise in ATP, ROS, and Mitochondrial Content upon Glucose Withdrawal Correlates with a Dysregulated Mitochondria Turnover Mediated by the Activation of the Protein Deacetylase SIRT1[J]. Cells, 2018, 8: 11.
- [8] Arevalo MA, Azcoitia I, Garcia-Segura LM, et al. The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors(Review)[J]. Nat Rev Neurosci, 2015, 16: 17-29.
- [9] Mehtab K, Rahat U, Rehman SU, et al. 17 β -Estradiol Modulates SIRT1 and Halts Oxidative Stress-Mediated Cognitive Impairment in a Male Aging Mouse Model[J]. Cells, 2019, 8: 928.
- [10] Li QS, Zeng JC, Su ML, et al. Acetylshikonin from Zicao attenuates cognitive impairment and hippocampus senescence in d-galactose-induced aging mouse model via upregulating the expression of SIRT1[J]. Brain Res Bull, 2018, 137: 311-318.

- [11] Peng C, Fu CC, Jie XL, et al. Activation of the miR-34a-Mediated SIRT1/mTOR Signaling Pathway by Urolithin A Attenuates D-Galactose-Induced Brain Aging in Mice[J]. Neurotherapeutics, 2019, 16: 1269-1282.
- [12] 王英全,梁景宏,贾瑞霞,等.2020-2050年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究[J].阿尔茨海默病及相关病,2019,2:289-298.
- [13] Forner S, Baglietto VD, Martini AC, et al. Synaptic impairment in Alzheimer's Disease: A dysregulated symphony[J]. Trends Neurosci, 2017, 40: 347-357.
- [14] Verma S, Kumar A, Tripathi T, et al. Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptor agonists: current scenario in Alzheimer's disease therapy[J]. J Pharm Pharmacol, 2018, 70: 985-993.
- [15] Zhao S, Zhang L, Yang C, et al. Procyanidins and Alzheimer's Disease[J]. Mol Neurobiol, 2019, doi: 10.1007/s12035-019-1469-6.
- [16] Koo JH, Kang EB, Oh YS, et al. Treadmill exercise decreases amyloid- β burden possibly via activation of SIRT-1 signaling in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Exp Neurol, 2017, 288: 142-152.
- [17] Gary S, Juhyun S. The association between PGC-1 α and Alzheimer's disease[J]. Anat Cell Biol, 2016, 49: 1-6.
- [18] Margarita RR, Susana E, Antonio M, et al. Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases[J]. Mech Ageing Dev, 2015, 146-148: 28-41.
- [19] Manuel FL, Martha PD, Rodrigo GB, et al. Palmitic Acid-Induced NAD⁺ Depletion is Associated with the Reduced Function of SIRT1 and Increased Expression of BACE1 in Hippocampal Neurons[J]. Neurochem Res, 2019, 44: 1745-1754.
- [20] Tang YW, Shi CJ, Yang HL, et al. Synthesis and evaluation of isoprenylation-resveratrol dimer derivatives against Alzheimer's disease[J]. Eur J Med Chem, 2019, 163: 307-319.
- [21] Han YF, Yang HY, Li LB, et al. Schisanhenol improves learning and memory in scopolamine-treated mice by reducing acetylcholinesterase activity and attenuating oxidative damage through SIRT1-PGC-1 α -Tau signaling pathway[J]. Int J Neurosci, 2019, 129: 110-118.
- [22] Carolyn WZ, Hillel G, Judith N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol with glucose and malate (RGM) to slow the progression of Alzheimer's disease: A pilot study[J]. Alzheimers Dement, 2018, 4: 609-616.
- [23] Bruno AQG, Joo PBS, Camila FRR, et al. Neuroprotective Mechanisms of Resveratrol in Alzheimer's Disease: Role of SIRT1[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 81523-81573.
- [24] 赵鹏,张延军,李荣,等.帕金森病合并主观认知功能减退的临床特点[J].神经损伤与功能重建,2019,14:19-21,25.
- [25] Hall JM, Lewis SJG. Neural Correlates of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Review of Structural MRI Findings[J]. Int Rev Neurobiol, 2019, 144: 1-28.
- [26] Wang Z, Sun L, Kai XJ, et al. miR-9-5p modulates the progression of Parkinson's disease by targeting SIRT1[J]. Neurosci Lett, 2019, 701: 226-233.
- [27] Guo YJ, Dong SY, Xin XC, et al. Resveratrol alleviates MPTP-induced motor impairments and pathological changes by autophagic degradation of α -synuclein via SIRT1-deacetylated LC3 (Article)[J]. Mol Nutr Food Res, 2016, 60: 2161-2175.
- [28] Abe-Higuchi N, Uchida S, Yamagata H, et al. Hippocampal Sirtuin 1 Signaling Mediates Depression-like Behavior[J]. Biol Psychiatry, 2016, 80: 815-826.
- [29] Perini G, Ramusino MC, Sinforiani E, et al. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 1249-1258.
- [30] CONVERGE consortium. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder[J]. Nature, 2015, 523: 588-591.
- [31] Syed HA, Rajaram MM, Athira KV, et al. Resveratrol ameliorates depressive-like behavior in repeated corticosterone-induced depression in mice[J]. Steroids, 2015, 101: 37-42.
- [32] Reddy B, Maitra S, Jhelum P, et al. Sirtuin 1 and 7 mediate resveratrol-induced recovery from hyper-anxiety in high-fructose-fed prediabetic rats[J]. J Biosci, 2016, 41: 407-417.

- [54] 崔尧, 贾威, 曾明, 等. 水中运动治疗对脑卒中患者下肢运动功能及日常生活活动能力效果的 Meta 分析[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26: 263-277.
- [55] Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review[J]. Clin Neurophysiol, 2001, 112: 1367-1377.
- [56] Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, et al. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex[J]. Brain, 2003, 126: 2609-2615.
- [57] Forogh B, Ahadi T, Nazari M, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on postural stability after acute stroke: a clinical trial[J]. Basic Clin Neurosci, 2017, 8: 405-411.
- [58] Kang N, Lee RD, Lee JH, et al. Functional balance and postural control improvements in patients with stroke after noninvasive brain stimulation: a meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2020, 101: 141-153.
- [59] Ward NS, Frackowiak RSJ. The functional anatomy of cerebral reorganisation after focal brain injury[J]. J Physiol Paris, 2006, 99: 425-436.
- [60] Ashrafi F, Avid R, Asaadi S, et al. Effects of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Functions in Patients with Subcortical Stroke[J]. Casp J Neurolog Sci, 2015, 1: 1-6.
- [61] Shashank G, Ishan G, O EA. Effects of dual tasks and dual-task training on postural stability: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Intervent Aging, 2017, 12: 557-577.
- [62] Wollesen B, Claudia VR. Training effects on motor - cognitive dual-task performance in older adults[J]. Eur Rev Aging Phys Activ, 2014, 11: 5-24.
- [63] Bourlon C, Lehenaff L, Batifoulouier C, et al. Dual-tasking postural control in patients with right brain damage[J]. Gait Posture, 2014, 39: 188-193.

(本文编辑:王晶)

(上接第521页)

- [33] Shen J, Xu LL, Qu CJ, et al. Resveratrol prevents cognitive deficits induced by chronic unpredictable mild stress: Sirt1/miR-134 signalling pathway regulates CREB/BDNF expression in hippocampus in vivo and in vitro[J]. Behav Brain Res, 2018, 349: 1-7.
- [34] Cheng L, Li B, Chen X, et al. CTRP9 induces mitochondrial biogenesis and protects high glucose-induced endothelial oxidative damage via AdipoR1-SIRT1- PGC-1 α activation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 477: 685-691.
- [35] Guzyk MM, Tykhonenko TM, Dyakun KO, et al. Altered sirtuins 1 and 2 expression in the brain of rats induced by experimental diabetes and the ways of its correction[J]. Ukrainian Biochem J, 2019, 91: 21-29.
- [36] Shi XJ, Pi LH, Zhou SL, et al. Activation of Sirtuin 1 Attenuates High Glucose-Induced Neuronal Apoptosis by Deacetylating p53[J]. Front Endocrinol, 2018, 9: 274.
- [37] Xu BL, Wang R, Ma LN, et al. Comparison of the effects of resveratrol and caloric restriction on learning and memory in juvenile C57BL/6J mice[J]. Iran J Basic Med Sci, 2015, 18: 1118-1123.
- [38] Han J, Liu X, Li Y, et al. Sirt1/Nrf2 signalling pathway prevents cognitive impairment in diabetic rats through antioxidative stress induced by miRNA23b3p expression[J]. Mol Med Rep, 2018, 17: 8414-8422.
- [39] Li PF, Sun N, Zeng JC, et al. Differential expression of miR-672-5p and miR-146a-5p in osteoblasts in rats after steroid intervention[J]. Gene, 2016, 591: 69-73.
- [40] 刘素梅, 邹伟. SIRT1在糖尿病及糖尿病认知功能障碍中的作用[J]. 现代医药卫生, 2015, 31: 3088-3091.
- [41] Medrzycka-Dabrowska WA, Czyz-Szybenbejl K, Kwicien-Jagus K, et al. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation-a systematic review[J]. Postepy Wkardiologii Interwencyjnej, 2018, 14: 225-232.
- [42] Shi J, Zou X, Jiang K, et al. SIRT1 mediates improvement of cardiac surgery induced postoperative cognitive dysfunction via TLR4/NF- κ B pathway[J]. World J Biol Psychiatry, 2019, doi: 10.1080/15622975.2019.1656820.
- [43] Yan J, Luo A, Gao J, et al. The role of SIRT1 in neuroinflammation and cognitive dysfunction in aged rats after anesthesia and surgery[J]. Am J Transl Res, 2019, 11: 1555-1568.
- [44] Zhao Z, Yao M, Wei L, et al. Obesity caused by a high-fat diet regulates the Sirt1/PGC-1 α /FND5/BDNF pathway to exacerbate isoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction in older mice[J]. Nutr Neurosci, 2019, doi: 10.1080/1028415X.2019.1581460.
- [45] Wang B, Ge SJ, Xiong W, et al. Effects of resveratrol pretreatment on endoplasmic reticulum stress and cognitive function after surgery in aged mice[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18: 141.
- [46] Yao MM, Zhao ZM, Wei L, et al. HSF1/HSP pathway in the hippocampus is involved in SIRT1-mediated caloric restriction-induced neuroprotection after surgery in aged mice[J]. Exp Gerontol, 2019, 119: 184-192.
- [47] Wen JY, Da BW, Ren DQ, et al. AMPK α 1 overexpression improves postoperative cognitive dysfunction in aged rats through AMPK-Sirt1 and autophagy signaling[J]. J Cell Biochem, 2019, doi: 10.1002/jcb.28443.
- [48] Liu H, Yang J, Wang K. Moderate- and Low-Dose of Atorvastatin Alleviate Cognition Impairment Induced by High-Fat Diet via Sirt1 Activation[J]. Neurochem Res, 2019, 44: 1065-1078.
- [49] Yao P, Li YL, Yang Y, et al. Triptolide Improves Cognitive Dysfunction in Rats with Vascular Dementia by Activating the SIRT1/PGC-1 α Signaling Pathway[J]. Neurochem Res, 2019, 44: 1977-1985.
- [50] Mi T, Liu QZ, Yu ZY, et al. Attractylone attenuates sepsis - associated encephalopathy and cognitive dysfunction by inhibiting microglial activation and neuroinflammation[J]. J Cell Biochem, 2019, 120: 7101-7108.
- [51] Zhuo YZ, Zhang SK, Li C, et al. Resolvin D1 Promotes SIRT1 Expression to Counteract the Activation of STAT3 and NF- κ B in Mice with Septic-Associated Lung Injury[J]. Inflammation, 2018, 41: 1762-1771.
- [52] Xu N, Fang H, Jian C, et al. Neuroprotective effect of salidroside against central nervous system inflammation-induced cognitive deficits: A pivotal role of sirtuin 1-dependent Nrf-2/HO-1/NF- κ B pathway[J]. Phytother Res, 2019, 33: 1438-1447.
- [53] Rubovitch V, Pharayra A, Har-Even M, et al. Dietary Energy Restriction Ameliorates Cognitive Impairment in a Mouse Model of Traumatic Brain Injury[J]. J Mol Neurosci, 2019, 67: 613-621.

(本文编辑:王晶)