

# SIRT1对阿尔茨海默病氧化应激的调控和机制

王文家 娄淑杰\*

(上海体育学院运动科学学院, 上海 200438)

**摘要** SIRT1属于沉默信息调节因子家族成员, 具有去乙酰化酶活性, 在阿尔茨海默病中发挥重要保护作用。氧化应激是阿尔茨海默病的发病机制之一, 当前研究已发现, SIRT1可通过A $\beta$ 、PGC1- $\alpha$ 、FOXO3a、Nrf2、p53影响ROS产生、抗氧化酶活性、神经元存活状态, 从而调节大脑氧化应激损伤, 但其机制尚未阐明。该文通过综述国内外最新研究进展, 深入探讨SIRT1对阿尔茨海默病氧化应激的调控机制, 将为SIRT1作为阿尔茨海默病的治疗靶靶提供依据和方向。

**关键词** SIRT1; 阿尔茨海默病; 氧化应激

## Regulation and Mechanism of SIRT1 on Oxidative Stress in Alzheimer's Disease

WANG Wenjia, LOU Shujie\*

(Institute of Sports Science, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

**Abstract** SIRT1, a member of the silencing information regulator family, has deacetylase activity and plays an important protective role in Alzheimer's disease. Oxidative stress is one of the pathogenesis mechanisms of Alzheimer's disease. Current studies have found that SIRT1 can affect ROS production, antioxidant enzyme activity and neuron death through A $\beta$ , PGC1- $\alpha$ , FOXO3a, Nrf2, and p53, thus regulating brain oxidative stress injury, but its mechanism still needs to be clarified. In this paper, the latest research progress at home and abroad is reviewed to further explore the regulation mechanism of SIRT1 on oxidative stress in Alzheimer's disease, which will provide the basis and direction for SIRT1 as a target for the treatment of Alzheimer's disease.

**Keywords** SIRT1; Alzheimer's disease; oxidative stress

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)在临床上又称老年痴呆, 是老年人群中最常见的神经退行性疾病, 发病机制复杂, 现阶段对于AD的治疗尚无有效的根治方法, 药物只能对患者的病情发展起到延缓的作用。患者在初期表现为记忆障碍, 随着病情加重, 还会出现行为障碍、认知障碍等现象。目前对AD的主要发病原因和发病机制一直在进行研究和探讨, 已知的发病机制有胆碱能神经元丢失、炎症反应、金属离子代谢异常、A $\beta$ 聚积和Tau蛋白

异常磷酸化等<sup>[1]</sup>。其中A $\beta$ 蛋白、炎症因子和还原性的游离金属离子(如Fe<sup>2+</sup>、Cu<sup>+</sup>等)都可以通过不同途径促进自由基的生成, 提升氧化应激(oxidative stress, OS)水平, 引起神经细胞死亡。此外, 大脑本身是个高耗能器官, 神经细胞的膜结构中含有大量的不饱和脂肪酸, 容易被氧化, 而脑组织中的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶/还原酶(glutathione peroxidase/glutathione reductase, GPx/GR)等

收稿日期: 2020-06-01

接受日期: 2020-07-17

上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)(批准号: 11DZ2261100)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 021-51253243, E-mail: shujielou319@163.com

Received: June 1, 2020

Accepted: July 17, 2020

This work was supported by Shanghai Key Lab of Human Performance (Shanghai University of Sport)(Grant No.11DZ2261100)

\*Corresponding author. Tel: +86-21-51253243, E-mail: shujielou319@163.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5390>

主要抗氧化酶含量比较低, 很容易受到氧化应激的影响。因此, 预防和减少氧化应激水平的增加可能是治疗AD的有效方法。SIRT1是沉默信息调节因子(sirtuin)家族的一员, 可通过蛋白去乙酰化修饰调控细胞的多种生理过程, 如炎症反应、氧化应激、能量代谢等, 进而参与神经性疾病的发生发展。研究表明, SIRT1在大脑中含量很高, 其表达上调可降低氧化应激水平, 在抑制AD病理改变中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。然而, 在SIRT1减少AD氧化损伤的相关研究中, 大部分关注点都在对SIRT1有激活作用的物质的识别上, 至于这些物质如何通过SIRT1来减少氧化损伤需要进一步阐明。因此, 本文通过综述近几年SIRT1与AD氧化应激相关的实验研究, 探讨SIRT1对AD氧化应激的保护机制, 为AD发病机制的深入研究提供理论基础。

## 1 阿尔茨海默病和氧化应激

AD的主要病理特征是:  $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ , A $\beta$ )聚积形成老年斑和过度磷酸化的Tau蛋白形成神经纤维缠结, 最终导致神经元功能障碍和死亡<sup>[3]</sup>, 在这些损害过程当中都有自由基参与。自由基包含氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和氮自由基(reactive nitrogen species, RNS), ROS和RNS是极不稳定的物种, 很容易与蛋白质、脂质、碳水化合物和核酸反应, 引起氧化修饰, 最终导致细胞功能障碍甚至死亡<sup>[4]</sup>。正常生理条件下, ROS的产生和抗氧化系统之间存在一种平衡状态<sup>[5]</sup>, 当这种状态遭到破坏时, 会发生氧化应激, 这与AD的发病机制相关<sup>[6]</sup>。抗氧化系统分为酶抗氧化系统和非酶抗氧化系统, 其中酶抗氧化系统包括SOD、CAT、GPx/GR和过氧化物酶(peroxidase)。非酶抗氧化系统包括谷胱甘肽(glutathione, GSH)、还原形式的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)、抗坏血酸和硫辛酸以及膳食来源的多酚和类胡萝卜素等化合物。

氧化应激水平增加通常与酶抗氧化系统的活性降低有关。正常生理条件下, 人体内的细胞受到特定因子调控, 使细胞中的抗氧化酶(如SOD和CAT)活性增加, 这些抗氧化酶可催化复杂的级联反应, 将ROS转化成H<sub>2</sub>O和O<sub>2</sub>, 减少氧化应激反应。研究表明, AD患者脑部氧化应激增加与SOD活性降低有关<sup>[7]</sup>。但更多的研究表明, ROS水平升高才是引起AD患者脑

部氧化应激增加的主要原因<sup>[8]</sup>。A $\beta$ 前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)在进行代谢时, 金属离子催化氧化作用会造成A $\beta$ 在神经轴突的聚集, 这个过程中产生大量ROS, 导致患者大脑细胞生物膜系统当中的脂质以及蛋白被氧化, 对脑组织造成损伤<sup>[9]</sup>。此外, Tau蛋白异常磷酸化会形成神经原纤维缠结, 其形成部位当中存在着大量蛋白质氧化物和脂质过氧化物, 这很有可能也是受到ROS含量升高的影响。值得一提的是, 氧化应激造成AD患者脑部损伤, 伴随着大量神经元死亡, 这可能是ROS引起线粒体功能障碍的结果<sup>[10]</sup>。

综上所述, AD患者脑部氧化应激损伤的具体原因尚不明确, 但似乎A $\beta$ 引起的ROS水平增加造成神经元大量死亡是一主要原因, 通过降低大脑ROS水平, 维持神经细胞氧化还原稳态可能对AD的治疗具有重要意义。

## 2 SIRT1对AD氧化应激的保护机制

SIRT1是沉默信息调节因子(sirtuins)家族的一员, 可通过蛋白去乙酰化修饰降低ROS水平, 促进神经元存活, 在AD中发挥重要保护作用<sup>[11]</sup>。多项研究表明, SIRT1可通过调节A $\beta$ <sup>[16]</sup>、PGC1- $\alpha$ <sup>[15]</sup>、FOXOs家族<sup>[13]</sup>、Nrf2<sup>[14]</sup>和p53蛋白<sup>[12]</sup>来保护神经细胞免受氧化应激损伤。

### 2.1 SIRT1通过减少A $\beta$ 影响氧化应激

A $\beta$ 聚积形成老年斑是AD患者的典型特征。APP是A $\beta$ 的前体蛋白, 当APP被 $\beta$ 分泌酶和 $\gamma$ 分泌酶共同切割修饰时, 会形成有毒性的淀粉样蛋白, 导致A $\beta$ 聚积, 当APP被 $\alpha$ 分泌酶切割修饰时, APP形成非淀粉样蛋白, A $\beta$ 生成减少<sup>[17]</sup>。A $\beta$ 的聚积引起大脑的ROS水平升高, 增强氧化应激反应, 对神经系统造成损伤<sup>[18]</sup>, 同时ROS升高也会激活 $\beta$ 分泌酶的活性, 从而增加A $\beta$ 的聚积, 形成恶性循环<sup>[19]</sup>。LAURA等<sup>[20]</sup>发现, 给3xTg-AD转基因小鼠注射SLAB51益生菌制剂, 上调SIRT1表达, 视黄酸受体- $\beta$ (retinoic acid receptor- $\beta$ , RAR- $\beta$ )去乙酰化程度增加, 随后激活了ADAM10( $\alpha$ 分泌酶的一种)基因转录, 促进APP形成非淀粉样蛋白, 减少了A $\beta$ 的聚积, 小鼠脑组织中的抗氧化酶活性明显增加, 氧化应激程度下降, 表现为羰基、3-NT、4-HNE和8-oxodG等大分子氧化标志物水平降低。王军等<sup>[21]</sup>发现, 用NAD<sup>+</sup>或者白藜芦醇

处理Tg2566神经元细胞系, SIRT1表达上调,  $\alpha$ 分泌酶活性增加, APP形成非淀粉样蛋白, A $\beta$ 聚集减少。然而, 当加入SIRT1抑制剂DN-SIRT1时, NAD<sup>+</sup>处理的Tg2566神经元细胞系中的A $\beta$ 聚集明显增多, 白藜芦醇处理的Tg2566神经元细胞系的A $\beta$ 只有轻微变化, 这说明白藜芦醇可能通过非SIRT1依赖性途径影响A $\beta$ 的生成, 其机制需要进一步深入研究。

董阳婷等<sup>[22]</sup>发现, 给APP/PS1双转基因小鼠腹腔注射白藜芦醇, SIRT1表达上调, 大脑皮质和海马区中斑块减少, ROS(OH<sup>-</sup>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、O<sub>2</sub><sup>-</sup>)水平降低, 抗氧化酶(SOD和GSH-Px)表达升高, 当注射SIRT1抑制剂苏拉明(suramin)时, 斑块增多, 氧化应激水平升高。总之, SIRT1可以通过上调 $\alpha$ 分泌酶表达减少A $\beta$ 聚集引起的大脑氧化应激损伤, 从而在AD中发挥神经保护作用。

## 2.2 SIRT1通过PGC1- $\alpha$ 影响氧化应激

线粒体是细胞中ROS的主要来源<sup>[23]</sup>, A $\beta$ 会诱导线粒体中ROS大量积累, 引起线粒体功能障碍, 最终导致细胞凋亡<sup>[24]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (peroxisomal proliferators activate receptorcoactivators-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )是一种转录共激活因子, 在神经系统中高度表达, 可通过调节线粒体功能减少ROS产生<sup>[25]</sup>, 在不同的脑疾病中都发挥保护作用<sup>[26-27]</sup>。SIRT1可以去乙酰化修饰PGC1- $\alpha$ , 激活PGC1- $\alpha$ 对抗氧化酶表达的上调作用, 提升细胞的抗氧化应激能力<sup>[28]</sup>。在细胞实验中, 万静枝等<sup>[29]</sup>发现, 给H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理的人神经母细胞瘤SH-SY5Y加入竹节参皂苷V, 可通过SIRT1/PGC1- $\alpha$ /Mn-SOD途径减少ROS产生, 提高Bcl-2/Bax比率, 减少细胞死亡数量, 当使用SIRT1抑制剂时, PGC1- $\alpha$ 表达降低, 细胞ROS水平上升。同时, 细胞中SOD和GSH的活性也出现上升。在动物实验中, 韩云峰等<sup>[30]</sup>发现, 给东莨菪碱诱导的痴呆模型小鼠腹腔注射五味子酚, SIRT1/PGC1- $\alpha$ 信号通路被激活, 海马中SOD、GSH-px活性增加, MDA水平降低, 氧化应激水平降低, 小鼠在Morris水迷宫实验中表现出学习和记忆能力显著提升。这说明, 在动物实验中, SIRT1/PGC1- $\alpha$ 途径可通过酶抗氧化系统和非酶抗氧化系统共同调节细胞的抗氧化能力, 减少ROS产生。值得一提的是, 乙酰胆碱酶(AChE)活性下降会引起胆碱能神

经系统功能障碍, 这与学习和记忆能力的下降有密切联系<sup>[30]</sup>。另外, 在韩云峰等<sup>[30]</sup>的实验中发现, 五味子酚除了可以提高小鼠海马的抗氧化能力, 还能提高海马中AChE的活性, 促进了学习和记忆能力的提升。因此, 在今后对SIRT1激动剂的选择上, 应关注它的多效益作用, 这对AD的治疗有重要意义。

综上, 无论在动物还是细胞实验中, PGC1- $\alpha$ 是SIRT1调节神经细胞氧化应激状态、促进神经细胞存活的重要靶点。在未来的临床试验中, 如何确定激动剂的最适种类和使用剂量有待进一步研究。

## 2.3 SIRT1通过FOXO3a影响氧化应激

叉头转录因子(Forkhead box O, FOXO)家族可以调节氧化还原反应相关的基因的表达, 还能反式激活SOD2和CAT等抗氧化酶, 减少ROS含量, 对细胞存活非常重要<sup>[31-32]</sup>。FOXO3a是FOXOs家族的一员, 其可以与SIRT1结合, 提高抗氧化酶的活性, 减少ROS产生<sup>[33]</sup>。LIN等<sup>[34]</sup>发现, 将富氢水加入A $\beta$ 处理的SK-N-MC神经细胞, 可激活AMPK/SIRT1/FOXO3a通路, 增强线粒体抗氧化酶基因的表达, 减少A $\beta$ 造成的氧化应激损伤。RUANKHAM等<sup>[35]</sup>发现, 将芝麻素和芝麻酚加入H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理的人神经母瘤细胞(SH-SY5Y), 可通过SIRT1/SIRT3/FOXO3a通路提升SOD2和CAT酶活性, 减少ROS产生, 保护细胞免受氧化应激损害。GAY等<sup>[36]</sup>发现, 在H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理的SH-SY5Y细胞加入酚类化合物, 可以通过SIRT1/FOXO3a途径提升SOD2和CAT酶活性, 减少氧化应激造成的细胞死亡。由此可见, 以上研究仅表明在细胞实验中, SIRT1可通过FOXO3a提升抗氧化酶活性, 减少神经细胞的氧化应激损伤, 在今后的研究中, 需要更多的动物实验来探究SIRT1/FOXO3a途径减少神经细胞氧化损伤的作用和机制。

除此之外, 在应激状态下, FOXO3a除了能减少细胞死亡, 还能促进细胞凋亡, 对细胞存活具有双重调控作用。例如, FOXO3a可通过促凋亡基因*FasL*、促凋亡相关配体TRAIL和促凋亡基因*BIM*引发非线粒体依赖性和线粒体依赖性细胞凋亡<sup>[32]</sup>。这些途径可能在AD患者的神经元大量死亡中发挥作用, FOXO3a的激活可能会加重AD的病情发展。因此, 在面对临床试验时, 关于SIRT1/FOXO3a途径对AD

神经保护作用的研究还有很长一段路要走。

#### 2.4 SIRT1通过Nrf2影响氧化应激

在细胞遭受内源性和外源性氧化应激损伤时,核转录因子Nrf2与其靶基因的顺式反应元件ARE结合,进而激活细胞抗氧化酶表达。在细胞实验中,ZHOU等<sup>[37]</sup>发现,异水飞蓟宾通过Nrf2/ARE通路,调节HO-1、GST和AKR1C2抗氧化酶的表达,抑制ROS和MDA产生,减少了A $\beta$ <sub>25-35</sub>诱导HT-22小鼠海马细胞系的氧化应激损伤。在动物实验中,MORRONI等<sup>[38]</sup>发现,向小鼠脑内注射A $\beta$ 肽引发ROS水平升高、神经变性、神经炎症和记忆障碍,之后腹腔注射咖啡酸苯乙酯(caffeic acid phenethyl ester, CAPE)可激活Nrf2/HO-1通路,提高海马区Nrf2和HO-1水平,降低ROS水平和神经细胞死亡,改善小鼠学习记忆和认知功能。值得一提的是,神经炎症的发生会增加ROS水平,从而增加细胞的氧化应激损伤,在MORRONI等的实验中,CAPE一方面能通过Nrf2/HO-1调节海马抗氧化系统减少细胞死亡;另一方面,CAPE还能通过降低炎症反应发挥神经保护作用,是良好的神经保护剂,其潜在作用值得深入研究。日常食物中,蜂蜜含有丰富的CAPE,这提示蜂蜜可能是对AD有药用价值的理想食物。

白藜芦醇是理想的抗氧化物质之一。孔丹莉等<sup>[39]</sup>发现,给SAMP8痴呆模型小鼠腹腔注射白藜芦醇,小鼠脑组织中SOD、GSH-Px、CAT活性和HO-1蛋白水平升高,MDA含量降低,细胞质中Nrf2含量降低,核内Nrf2含量升高,水迷宫实验结果显示,小鼠的空间活动能力得到改善,这表明白藜芦醇可通过Nrf2/HO-1通路提高AD模型小鼠的抗氧化能力。众所周知,白藜芦醇是SIRT1的激活剂,这提示Nrf2通路的激活很有可能和SIRT1有关。进一步研究发现,SIRT1可以通过去乙酰化将Nrf2快速激活,是Nrf2的上游调节因子<sup>[40]</sup>。CUI等<sup>[41]</sup>发现,给Tg2576AD模型小鼠腹腔注射3H-1,2-二硫醇-3-硫酮(D3T),可通过SIRT1/Nrf2通路降低MDA水平、提高GSH、GSH-px、SOD和HO-1抗氧化酶活性,减少小鼠海马的氧化应激损伤。以上结果表明,Nrf2是降低小鼠海马ROS水平,减少神经细胞死亡的重要靶点,虽然CAPE和白藜芦醇都是Nrf2的良好激活剂,但在处理不同AD模型时,它们的作用和机制需要进一步研究,这对开发AD相关药物具有重要意义。

#### 2.5 SIRT1通过p53调控氧化应激引起的细胞死亡

p53是控制细胞凋亡的关键蛋白,当过量的ROS引起DNA损伤时,p53被激活,上调Bax和PUMA等促凋亡蛋白表达,促进细胞凋亡,去乙酰化修饰可下调p53活性<sup>[41]</sup>。研究发现,在AD患者大脑的颞叶皮质中p53表达增加<sup>[42]</sup>,并且,p53可以间接诱导HEK293a细胞中2N4R Tau蛋白磷酸化,这可能意味着p53对AD的治疗有重要作用<sup>[43]</sup>。当SIRT1表达上调时,可以对p53的赖氨酸382位去乙酰化修饰,下调其活性,通过Bax和Bcl-2抑制细胞凋亡<sup>[44-45]</sup>。在细胞处于应激状态时,SIRT1还可以直接与p53结合,抑制p53介导的凋亡反应,促进细胞存活<sup>[5]</sup>。

A $\beta$ <sub>25-35</sub>是A $\beta$ 中关键片段,外源性注射可以提升细胞的氧化应激水平,产生毒性<sup>[46-47]</sup>。KUMAR等<sup>[48]</sup>发现,CWR三肽激活SIRT1/p53途径,可抑制A $\beta$ <sub>25-35</sub>处理的IMR32神经母细胞瘤细胞系凋亡。SALIMIAN等<sup>[49]</sup>发现,MPP<sup>+</sup>诱导的SH-SY5Y细胞氧化应激水平上升,细胞发生凋亡,通过MiR-200a/SIRT1途径可抑制p53活性,减少细胞死亡数量。这些结果说明,SIRT1/p53途径对氧化应激损伤造成的神经细胞死亡有重要保护作用。进一步研究发现,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1(cyclin-dependent kinase inhibitor 1, P21)是p53的一个下游靶点,可以调控细胞凋亡<sup>[50]</sup>。在动物实验中,李启森等<sup>[51]</sup>发现,乙酰紫草素可以通过SIRT1抑制p53/P21途径,减少氧化应激引起的细胞凋亡,对D-半乳糖诱导的AD模型小鼠海马体起到神经保护作用。总之,在AD的细胞和动物实验中,SIRT1通过去乙酰化p53降低其活性,抑制氧化应激引起的细胞死亡,对AD发挥神经保护作用。然而,目前对p53相关下游靶点的了解还很有限,在今后的研究中,应努力探寻p53不同靶点的作用和机制,这对p53激活剂的选择和AD临床药物开发有重要意义。

### 3 问题与展望

综上所述,SIRT1保护AD氧化应激损伤的机制主要是通过调节ROS的产生和抗氧化酶活性来降低氧化应激水平,减少神经元死亡,部分可能机制如图1所示。但是上述信号通路调控途径可能并不完善,更多的上下游分子和调节通路仍需要进一步研究。未来需要通过对多种SIRT1激活剂在AD疾病发展中的作用进一步研究,深入了解这些激活剂的

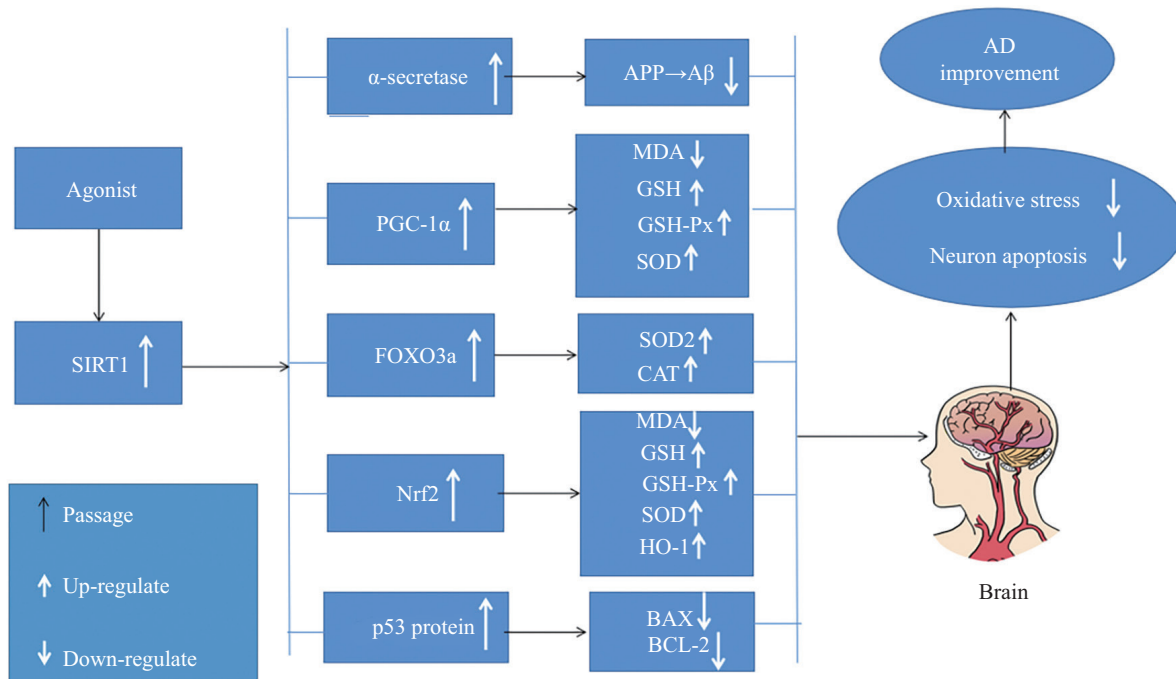


图1 SIRT1对阿尔茨海默病氧化应激的保护机制

Fig.1 Mechanisms by which SIRT1 protects against oxidative stress in AD

特点以及之间存在的关系,探究SIRT1影响AD的其他作用和机制,从而更好地了解AD的病理过程以进一步阐明发病机制,为其预防和诊治提供新思路。

### 参考文献 (References)

- [1] 姚钱, 郑红云, 李艳. 阿尔茨海默病发病机制研究进展[J]. 职业与健康(YAO Q, ZHENG H Y, LI Y. Progress in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Occupation and Health), 2019, 35(15): 2153-6.
- [2] CHANG C, SU H, ZHANG D, et al. AMPK-Dependent phosphorylation of GAPDH triggers Sirt1 activation and is necessary for autophagy upon glucose starvation [J]. Mol Cell, 2015, 60(6): 930-40.
- [3] LANE C A, HARDY J, SCHOTT J M. Alzheimer's disease [J]. Eur J Neurol, 2018, 25(1): 59-70.
- [4] POMATTO L C D, DAVIES K J A. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 124: 420-30.
- [5] ZHANG W, HUANG Q, ZENG Z, et al. Sirt1 inhibits oxidative stress in vascular endothelial cells [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 1-8.
- [6] TÖNNIES E, TRUSHINA E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 57(4): 1105-21.
- [7] MONEIM A E A. Oxidant/antioxidant imbalance and the risk of Alzheimer's disease [J]. Curr Alzheimer Res, 2015, 12(4): 335-49.
- [8] LUCA M, LUCA A, CALANDRA C. The role of oxidative damage in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 504678.
- [9] 李晓莹, 张敏. 阿尔茨海默病发病机制分析[J]. 世界最新医学信息文摘(LI X Y, ZHANG M. Analysis of the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. World Latest Medical Information Abstract), 2019, 19(44): 27-8.
- [10] ISLAM M T. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders [J]. Neurol Res, 2017, 39(1): 73-82.
- [11] GOMES B A Q, SILVA J P B, ROMEIRO C F R, et al. Neuroprotective mechanisms of resveratrol in Alzheimer's disease: role of SIRT1 [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 8152373.
- [12] FUJITA Y, YAMASHITA T. Sirtuins in neuroendocrine regulation and neurological diseases [J]. Front Neurosci, 2018, doi: 10.3389/fnins.2018.00778.
- [13] CHEN C, XIA B, TANG L, et al. Echinacoside protects against MPTP/MPP-induced neurotoxicity via regulating autophagy pathway mediated by Sirt1 [J]. Metab Brain Dis, 2019, 34(1): 203-12.
- [14] CUI Y, MA S, ZHANG C, et al. Pharmacological activation of the Nrf2 pathway by 3H-1, 2-dithiole-3-thione is neuroprotective in a mouse model of Alzheimer disease [J]. Behav Brain Res, 2018, doi: 10.1016/j.bbr.2017.09.011.
- [15] SWEENEY G, SONG J. The association between PGC-1α and Alzheimer's disease [J]. Anat Cell Biol, 2016, 49(1): 1-6.
- [16] KOO J H, KANG E B, OH Y S, 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: 142-52.
- [17] CORNIER J, OWEN A, KWAVE A, et al. Pharmaceutical nano-

- technology: innovation and production (innovation and production) || nanoscale drugs: a key to revolutionary progress in pharmacy and healthcare [D]. 2017, doi: 10.1002/9783527800681.
- [18] CASSETTA I, GOVONI V, GRANIERI E. Oxidative stress, antioxidants and neurodegenerative diseases [J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(16): 2033-52.
- [19] CHON S H, YANG E J, LEE T, et al.  $\beta$ -Secretase (BACE1) inhibitory and neuroprotective effects of p-terphenyls from *Polyozellus multiplex* [J]. *Food Funct*, 2016, 7(9): 3834-42.
- [20] BONFILI L, CECARINI V, CUCCIOLONI M, et al. SLAB51 Probiotic formulation activates SIRT1 pathway promoting antioxidant and neuroprotective effects in an AD mouse model [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(10): 7987-8000.
- [21] WANG J, FIVECOAT H, HO L, et al. The role of Sirt1: at the crossroad between promotion of longevity and protection against Alzheimer's disease neuropathology [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1804(8): 1690-4.
- [22] DONG Y T, CAO K, TAN L C, et al. Stimulation of SIRT1 attenuates the level of oxidative stress in the brains of APP/PS1 double transgenic mice and in primary neurons exposed to oligomers of the amyloid- $\beta$  peptide [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(1): 283-301.
- [23] CADENAS S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection [J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2018, 1859(9): 940-50.
- [24] ZHANG Y P, BROWN R E, ZHANG P C, et al. DHA, EPA and their combination at various ratios differently modulated A $\beta$ -induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2018, 136: 85-94.
- [25] ABID H, CARTIER D, HAMIEH A, et al. AMPK activation of PGC-1 $\alpha$ /NRF-1-dependent SELENOT gene transcription promotes PACAP-induced neuroendocrine cell differentiation through tolerance to oxidative stress [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(6): 4086-101.
- [26] MUDÓ G, MÁKELÄ J, DI LIBERTO V, et al. Transgenic expression and activation of PGC-1 $\alpha$  protect dopaminergic neurons in the MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(7): 1153-65.
- [27] KNOPP R C, LEE S H, HOLLAS M, et al. Interaction of oxidative stress and neurotrauma in ALDH2 mice causes significant and persistent behavioral and pro-inflammatory effects in a tractable model of mild traumatic brain injury [J]. *Redox Biol*, 2020, doi: 10.1016/j.redox.2020.101486.
- [28] PALOMERA-ÁVALOS V, GRÍÑÁN-FERRÉ C, IZQUIERDO V, et al. Metabolic stress induces cognitive disturbances and inflammation in aged mice: protective role of resveratrol [J]. *Rejuvenation Res*, 2017, 20(3): 202-17.
- [29] WAN J, DENG L, ZHANG C, et al. Chikusetsu saponin V attenuates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress in human neuroblastoma SH-SY5Y cells through Sirt1/PGC-1 $\alpha$ /Mn-SOD signaling pathways [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(9): 919-28.
- [30] HAN Y, YANG H, LI L, et al. Schisanhenol improves learning and memory in scopolamine-treated mice by reducing acetylcholinesterase activity and attenuating oxidative damage through SIRT1-PGC-1 $\alpha$ -Tau signaling pathway [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(2): 110-8.
- [31] DE KEIZER P L J, BURGERING B M T, DANSEN T B. Forkhead box o as a sensor, mediator, and regulator of redox signaling [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(6): 1093-106.
- [32] HUANG H, TINDALL D J. Dynamic FoxO transcription factors [J]. *J Cell Sci*, 2007, doi: 10.1242/jcs.001222.
- [33] HORI Y S, KUNO A, HOSODA R, et al. Regulation of FOXOs and p53 by SIRT1 modulators under oxidative stress [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): 73875.
- [34] LIN C L, HUANG W N, LI H H, et al. Hydrogen-rich water attenuates amyloid  $\beta$ -induced cytotoxicity through upregulation of Sirt1-FoxO3a by stimulation of AMP-activated protein kinase in SK-N-MC cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 240: 12-21.
- [35] RUANKHAM W, SUWANJANG W, WONGCHITRAT P, et al. Sesamin and sesamol attenuate HO-induced oxidative stress on human neuronal cells via the SIRT1-SIRT3-FOXO3a signaling pathway [J]. *Nutr Neurosci*, 2019, doi: 10.1080/1028415X.2019.1596613.
- [36] GAY N H, PHOPIN K, SUWANJANG W, et al. Neuroprotective effects of phenolic and carboxylic acids on oxidative stress-induced toxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(3): 619-36.
- [37] ZHOU J, CHAO G, LI Y, et al. Activation of NRF2/ARE by isosilybin alleviates A $\beta$ <sub>25-35</sub>-induced oxidative stress injury in HT-22 cells [J]. *Neurosci Lett*, 2016, doi: 10.1016/j.neulet.2016.08.043.
- [38] MORRONI F, SITA G, GRAZIOSI A, et al. Neuroprotective effect of caffeic acid phenethyl ester in a mouse model of Alzheimer's disease involves Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Aging Dis*, 2018, 9(4): 605-22.
- [39] KONG D, YAN Y, HE X Y, et al. Effects of resveratrol on the mechanisms of antioxidants and estrogen in Alzheimer's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2019, doi: 10.1155/2019/8983752.
- [40] KULKARNI S R, DONEPUDI A C, XU J, et al. Fasting induces nuclear factor E2-related factor 2 and ATP-binding Cassette transporters via protein kinase A and Sirtuin-1 in mouse and human [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(1): 15-30.
- [41] ZHOU L. P53 and apoptosis in the drosophila model [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1167: 105-12.
- [42] TURNQUIST C, HORIKAWA I, FORAN E, et al. p53 isoforms regulate astrocyte-mediated neuroprotection and neurodegeneration [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(9): 1515-28.
- [43] HOOPER C, MEIMARIDOU E, TAVASSOLI M, et al. p53 is upregulated in Alzheimer's disease and induces tau phosphorylation in HEK293a cells [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 418(1): 34-7.
- [44] KIM D, NGUYEN M D, DOBBIN M M, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *EMBO J*, 2007, 26(13): 3169-79.
- [45] TAKAYAMA K, ISHIDA K, MATSUSHITA T, et al. SIRT1 regulation of apoptosis of human chondrocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(9): 2731-40.
- [46] CHEN Y S, CHEN S D, WU C L, et al. Induction of sestrin2 as an endogenous protective mechanism against amyloid beta-peptide neurotoxicity in primary cortical culture [J]. *Exp Neurol*, 2014, doi: 10.1016/j.expneurol.2013.12.009.
- [47] WU J, YANG H, ZHAO Q, et al. Ginsenoside Rg1 exerts a protective effect against A $\beta$ <sub>25-35</sub>-induced toxicity in primary cultured rat cortical neurons through the NF- $\kappa$ B/NO pathway [J]. *Int J*

- Mol Med, 2016, 37(3): 781-8
- [48] KUMAR R, NIGAM L, SINGH A P, et al. Design, synthesis of allosteric peptide activator for human SIRT1 and its biological evaluation in cellular model of Alzheimer's disease [J]. Eur J Med Chem, 2017, doi: 10.1016/j.ejmech.2016.11.001.
- [49] SALIMIAN N, PEYMANI M, GHAEDI K, et al. Modulation in miR-200a/SIRT1axis is associated with apoptosis in MPP-induced SH-SY5Y cells [J]. Gene, 2018, 674: 25-30.
- [50] KARIMIAN A, AHMADI Y, YOUSEFI B. Multiple functions of p21 in cell cycle, apoptosis and transcriptional regulation after DNA damage [J]. DNA repair, 2016, 42: 63-71.
- [51] LI Q, ZENG J, SU M, 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: 311-8.