

SIRT1 在血管性认知障碍中的作用

杨新宇¹, 李彦杰^{1,2}, 秦合伟^{1,2}, 刘丹丹¹, 赵楠楠¹, 江晶晶¹

¹ 河南中医药大学康复医学院, 郑州 450046

² 河南省中医院康复科, 郑州 450002

通信作者: 李彦杰, E-mail: yanjieli2008@126.com

【摘要】 血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 是由脑血管危险因素及脑血管疾病引起的广泛认知缺陷。沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1) 作为一种去乙酰化酶, 可通过介导组蛋白和非组蛋白的去乙酰化, 参与调节 VCI 的多个病理生理过程, 包括减轻神经炎症、抑制氧化应激、减少细胞凋亡和保护血脑屏障等, 成为治疗 VCI 的潜在靶点。本文就 SIRT1 及靶向 SIRT1 改善 VCI 的分子机制进行综述, 以期为 VCI 的临床治疗提供参考。

【关键词】 血管性认知障碍; 沉默信息调节因子 1; 神经炎症; 氧化应激

【中图分类号】 R749.1+3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2024)05-1124-07

DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0062

The Role of SIRT1 in Vascular Cognitive Impairment

YANG Xinyu¹, LI Yanjie^{1,2}, QIN Hewei^{1,2}, LIU Dandan¹, ZHAO Nannan¹, JIANG Jingjing¹

¹ Medical College of Rehabilitation, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

² Department of Rehabilitation, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

Corresponding author: LI Yanjie, E-mail: yanjieli2008@126.com

【Abstract】 Vascular cognitive impairment (VCI) denotes a wide range of cognitive deficiencies resulting from cerebrovascular risk factors and cerebrovascular diseases. Sirtuin 1 (SIRT1), as a deacetylase, can mediate the deacetylation of histones and non-histone proteins. It is involved in regulating multiple pathophysiological processes of VCI, including neuroinflammation reduction, oxidative stress inhibition, cell apoptosis decrease, and blood-brain barrier protection, serving as a target for VCI treatment. This paper summarizes SIRT1 and the molecular mechanisms of targeting SIRT1 in order to provide a reference for the clinical treatment of VCI.

【Key words】 vascular cognitive impairment; sirtuin 1; neuroinflammation; oxidative stress

Funding: National Administration of Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project (GZY-KJS-2022-043-3); Central Plains Young Top Talents Project of the Central Plains Talents Program (Yu Zu Tong [2021] NO. 44); Special Project of Cultivation of Top Talents in Traditional Chinese Medicine in Henan Province (Yu Wei Zhong Yi Han [2021] NO. 15)

Med J PUMCH, 2024, 15(5): 1124-1130

基金项目: 国家中医药管理局科技项目 (GZY-KJS-2022-043-3); 中原英才计划中原青年拔尖人才项目 (豫组通 [2021] 44 号); 河南省中医药拔尖人才培养项目 (豫卫中医函 [2021] 15 号)

引用本文: 杨新宇, 李彦杰, 秦合伟, 等. SIRT1 在血管性认知障碍中的作用 [J]. 协和医学杂志, 2024, 15 (5): 1124-1130. doi: 10.12290/xhyxzz.2024-0062.

血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 是由脑血管损伤导致的认知功能障碍, 是仅次于阿尔茨海默病的第二大常见痴呆类型^[1]。目前, VCI 的治疗主要通过早期干预和预防, 延缓疾病进展。研究表明, 沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1) 可通过调节多个病理生理过程参与 VCI 的发生发展, 同时发挥保护神经血管作用^[2], 成为治疗 VCI 的潜在靶点。本文就 SIRT1 及靶向 SIRT1 改善 VCI 的分子机制进行综述, 以期对 VCI 的临床治疗提供参考。

1 SIRT1 概述

SIRT1 是哺乳动物沉默信息调节蛋白家族中研究最广泛的成员, 属于 III 类组蛋白去乙酰化酶, 其以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 依赖性方式去乙酰化修饰组蛋白和非组蛋白^[3]。研究发现, SIRT1 可在多种信号转导途径中通过调节转录因子的表达及活性, 影响细胞生存、凋亡、代谢和衰老, 从而参与生物体内神经保护、兴奋性毒性和神经炎症等过程^[4]。

1.1 SIRT1 的结构

人类 SIRT1 基因位于染色体 10q22.1 上, 该基因长 33 kb, 包含 9 个外显子和 8 个内含子, 编码的 SIRT1 蛋白由 747 个氨基酸构成, 包括高度保守的催化结构域、N 端结构域和 C 端结构域^[5] (图 1A)。核

心催化结构域由 275 个氨基酸构成, 可分为一大一小两个亚结构域, 其中较大的结构域由 Rossmann-fold 结构域组成, 能够容纳和结合 NAD⁺, 较小的结构域由锌结合模块和螺旋模块构成^[6] (图 1B)。靶蛋白的乙酰化残基与 NAD⁺ 在大小结构域之间的区域相结合, SIRT1 通过水解 NAD⁺ 并同时与赖氨酸结合的乙酰基从乙酰化蛋白转移到二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP)-核糖的 2'-OH, 使靶蛋白去乙酰化并生成烟酰胺、去乙酰化蛋白和 2'-O-乙酰基-ADP-核糖^[7] (图 2)。此外, N 端结构域和 C 端结构域可增强 SIRT1 的酶活性, 有利于去乙酰化反应的进行^[8]。

1.2 SIRT1 的分布

SIRT1 在人类和啮齿类动物的大脑中普遍表达, 包括海马、下丘脑、前额叶皮质和基底神经节等区域^[9]。SIRT1 主要分布在大脑的神经元内, 参与调节神经发生过程, 可通过增加海马神经元的轴突长度和促进树突分支, 抑制认知和记忆功能障碍^[10]。除神经元外, SIRT1 也在小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞等神经胶质中表达, Fu 等^[11] 研究显示, SIRT1 激动剂 (SRT2104) 可通过上调小胶质细胞中 SIRT1 表达, 诱导小胶质细胞向 M2 表型极化, 从而抑制神经炎症, 减少细胞死亡。亚细胞定位显示 SIRT1 主要位于细胞核中, 但在某些特定条件下, 可在 N 端结构域的核输入和输出序列介导下在细胞核与细胞质间穿梭^[12]。

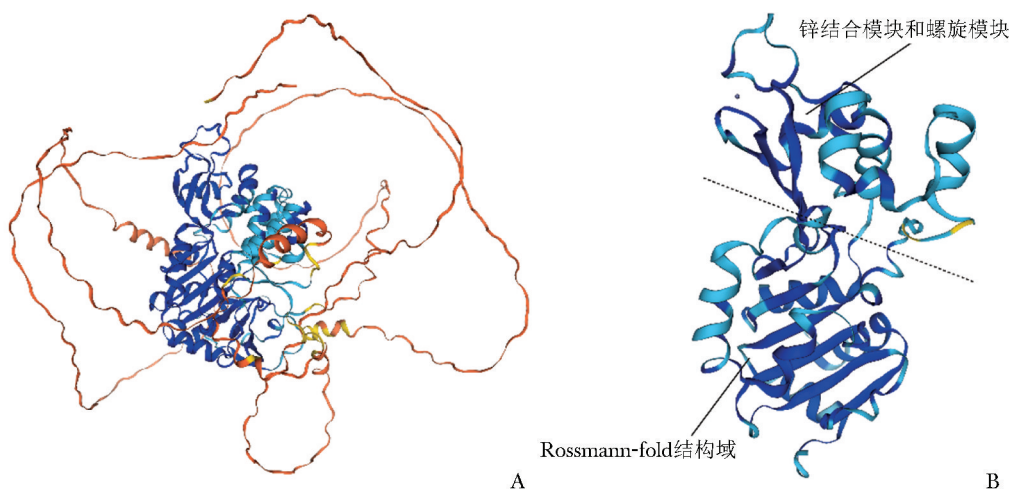


图 1 SIRT1 三维结构示意图

A. 整体结构; B. 催化结构域

Fig. 1 Schematic diagram of the three-dimensional structure of SIRT1

A. overall structure; B. catalytic domains

SIRT1 (sirtuin 1): 沉默信息调节因子 1

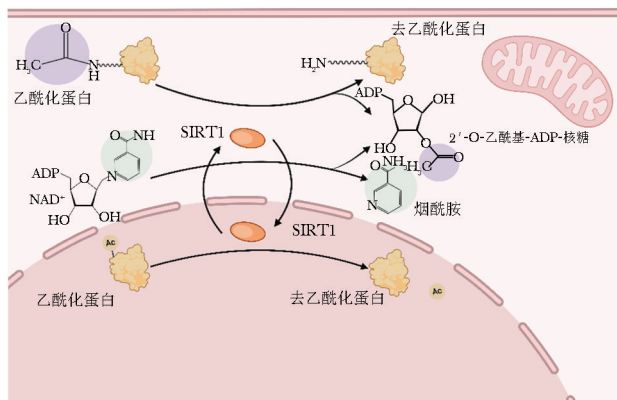


图2 SIRT1催化去乙酰化反应过程

Fig. 2 SIRT1-catalyzed deacetylation reaction process

SIRT1: 同图1

2 SIRT1与血管性认知障碍

慢性脑灌注不足 (chronic cerebral hypoperfusion, CCH) 已被证实可通过诱导神经炎症、氧化应激、细胞凋亡以及破坏血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 等多种途径导致 VCI 发生^[13]。研究发现,无论在临床试验还是在啮齿类动物模型中,脑血流量的减少均会抑制 SIRT1 表达,加重脑损伤^[6]。而促进 SIRT1 的表达可增强突触可塑性、影响表观遗传调控及抑制神经炎症,进而保护认知功能^[14]。SIRT1 在 VCI 中发挥神经保护作用的潜在机制如图 3 所示。

2.1 SIRT1 调控神经炎症

神经炎症是指损伤信号被中枢神经系统中的免疫细胞识别后发生的一系列免疫级联反应,活化的小胶质细胞和星形胶质细胞释放促炎因子 [如白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α],造成神经元死亡和白质损伤,进一步导致学习和记忆功能障碍以及 VCI 的发生发展^[15]。血清补体 1q/TNF 相关蛋白 6 (complement C1q/tumor necrosis factor related protein 6, CTRP6) 广泛表达于脂肪、心脏和大脑等组织及器官中,参与调节能量代谢及炎症反应。Zhao 等^[16]在大脑中动脉闭塞的小鼠模型中发现,将携带 CTRP6 的腺相关病毒注射至侧脑室,可促进 SIRT1 表达,抑制乙酰化核转录因子- κ B (nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B) 活性,降低白细胞介素-1 β 和 TNF- α 水平,进而减轻脑组织的神经炎症反应;而 SIRT1 抑制剂 (EX527) 可降低 CTRP6 的抗炎作用,且在脑特异性 SIRT1 缺失的小鼠模型中发现,敲除 SIRT1 可阻断 CTRP6 发挥神经保护作用,提示 CTRP6 可能通过靶向调节 SIRT1 表

达,从而减少神经炎症反应的发生。丁苯酚已被证实能够改善认知功能, Li 等^[17]在 VCI 大鼠模型中发现,丁苯酚通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/SIRT1 信号通路,抑制转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/NF- κ B 信号通路,进而减少 TNF- α 等促炎因子的表达,促进髓鞘再生并改善 VCI 大鼠的空间学习和记忆功能。银杏内酯可通过抑制炎症反应和抗氧化发挥神经保护作用,高琛等^[18]研究显示,在 CCH 大鼠模型中,银杏内酯能够促进 SIRT1 表达,抑制去乙酰化高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 表达,进而减少小胶质细胞活化和促炎因子的表达,减轻炎症反应和神经元凋亡,以改善认知功能;而当 EX527 和银杏内酯联合治疗 CCH 大鼠时,银杏内酯的治疗作用被逆转,小胶质细胞活化增加,神经炎症反应加重,大鼠的认知功能下降,进一步证实银杏内酯在 VCI 大鼠中的作用机制。综上所述, SIRT1 的激活可减少小胶质细胞活化和炎症因子表达,在 VCI 中具有重要的神经保护作用,而抑制 SIRT1 表达可促进神经炎症反应发生,加重 CCH 的神经病理损害,进而引起脑结构变化。

2.2 SIRT1 调控氧化应激

氧化应激是导致 VCI 的主要原因之一,其可通过打破细胞内氧化还原的平衡状态,引起磷脂、核酸和蛋白质氧化损伤,从而导致神经变性、死亡^[19]。Zhao 等^[20]在 VCI 大鼠模型中发现, NAD⁺作为 SIRT1 的底物,能够上调 SIRT1 表达,从而通过去乙酰化激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α),促进线粒体生物合成,减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生,以减轻大鼠神经炎症和认知功能障碍,该研究还证实, NAD⁺可激活 SIRT1/PGC-1 α 通路并抑制缺氧导致的线粒体损伤和 ROS 产生,因此,提高 NAD⁺水平或可作为治疗 VCI 认知功能障碍的新途径。烟酰胺单核苷酸 (nicotinamide mononucleotide, NMN) 作为 NAD⁺的前体,可促进 NAD⁺合成, Tarantini 等^[21]研究发现,24 月龄小鼠在补充 NMN 后, NAD⁺水平上升并激活 SIRT1,减少线粒体 ROS 产生,改善脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cells, BMECs) 的线粒体呼吸作用以调控氧化应激,从而改善老龄小鼠的学习和记忆功能。黄芪甲苷 IV 具有抗氧化和改善认知功能的作用, Ma 等^[22]在右侧颈总动脉闭塞诱导的 CCH

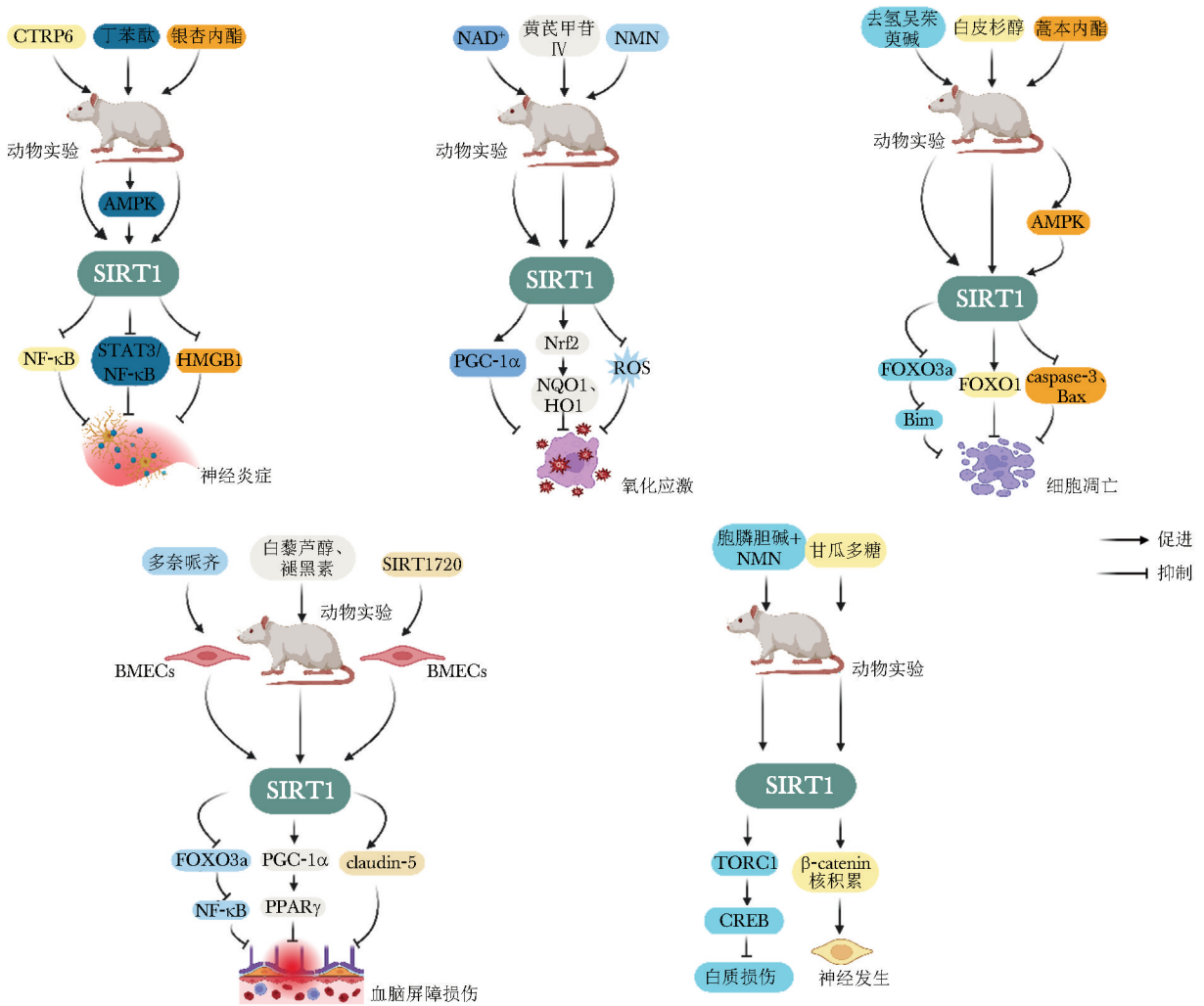


图 3 SIRT1 在 VCI 中的潜在作用机制

Fig. 3 Potential mechanism of SIRT1 in VCI

CTRP6 (complement 1q/tumor necrosis factor-related protein 6): 血清补体 1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6; AMPK (adenosine 5' -monophosphate-activated protein kinase): 腺苷酸活化蛋白激酶; STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3): 信号转导与转录激活因子 3; NF-κB (nuclear transcription factor kappa B): 核转录因子-κB; HMGB1 (high-mobility group box 1): 高迁移率族蛋白 B1; NMN (nicotinamide mononucleotide): 烟酰胺单核苷酸; PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α): 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1α; Nrf2 (nuclear factor E2-related factor 2): 核转录因子红系 2 相关因子 2; NQO1 (quinone oxidoreductase 1): 醌氧化还原酶 1; HO-1 (heme oxygenase-1): 血红素加氧酶-1; ROS (reactive oxygen species): 活性氧; FOXO3a (forkhead box transcription factor O3A): 叉头框蛋白 O3a; Bim (bcl-2-like protein 11): Bcl-2 样蛋白 11; caspase-3 (cysteine-aspartic acid protease 3): 半胱天冬酶 3; Bax (bcl-2-associated X protein): Bcl-2 相关 X 蛋白; FOXO1 (forkhead box transcription factor O1): 叉头框蛋白 O1; BMECs (brain microvascular endothelial cells): 脑微血管内皮细胞; PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor γ): 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ; CREB (cAMP response element-binding protein): 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白; TORC1 (transducer of regulated CREB activity 1): CREB 活性调节传感器 1; β-catenin: β-连环蛋白; SIRT1: 同图 1

大鼠模型中发现, 黄芪甲苷 IV 可通过激活 SIRT1/核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 信号通路, 上调抗氧化蛋白醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO1) 和血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的表达, 抑制

小胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 从而减少氧化应激, 促进少突胶质细胞存活, 改善 VCI 大鼠的脑白质损伤和认知功能, 若对 CCH 大鼠进行 EX527 预处理, 黄芪甲苷 IV 对 CCH 大鼠的治疗作用可被逆转, 这表明黄芪甲苷 IV 可通过调节 SIRT1/Nrf2 途径实现对

CCH大鼠的神经保护作用。综上所述，SIRT1可通过调节多种信号转导通路抑制线粒体ROS产生，减轻氧化应激反应，从而减少神经元死亡和脑损伤，改善认知功能障碍。

2.3 SIRT1调控细胞凋亡

细胞存活与凋亡相关蛋白 [包括B细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)、Bcl-2样蛋白11 (Bcl-2-like protein 11, Bim)、半胱天冬酶3 (cysteine-aspartic acid protease 3, caspase-3)] 相互作用，因此抑制神经元凋亡可能有利于VCI的治疗^[23]。去氢吴茱萸碱具有抗炎、抗氧化以及抑制神经毒性等多种药理作用，Xu等^[24]在创伤性脑损伤小鼠模型中发现，去氢吴茱萸碱能上调SIRT1表达，促进叉头框蛋白O3a (forkhead box transcription factor O3A, FOXO3a) 去乙酰化，从而抑制Bim表达，减少细胞凋亡，减轻脑神经损伤；并在过氧化氢诱导的嗜铬细胞瘤株氧化应激细胞模型中进一步证实，siRNA介导的SIRT1敲低可抵消去氢吴茱萸碱的抗凋亡效应，这表明去氢吴茱萸碱可通过激活SIRT1/FOXO3a/Bim通路减少细胞凋亡，发挥脑保护作用。蒿本内酯在神经退行性病变中发挥抗凋亡作用，Peng等^[25]在CCH大鼠模型中发现，蒿本内酯可激活AMPK/SIRT1通路，下调大鼠海马区Bax及caspase-3水平，上调Bcl-2水平，从而减少神经元凋亡与变性，改善大鼠认知功能，在VCI大鼠中发挥神经保护作用。Wang等^[26]在脑缺血再灌注损伤的小鼠模型中发现，白皮杉醇通过激活SIRT1/FOXO1信号通路，下调caspase-3水平，降低Bax/Bcl-2的比值，进而减少海马神经元凋亡；经侧脑室注射EX527后，白皮杉醇的抗凋亡效应被抑制，凋亡细胞数量增加，进一步证实上述白皮杉醇的作用机制。综上，SIRT1可通过下调大鼠海马区Bax及caspase-3水平，上调Bcl-2水平，减少神经元凋亡与变性，发挥神经保护作用，以改善VCI大鼠的学习和记忆功能。

2.4 SIRT1调控血脑屏障损伤

BBB是维持和调节大脑微环境以实现神经元正常功能的重要屏障，由BMECs、周细胞、星形胶质细胞足突和基底膜组成^[27]。BMECs的顶端存在紧密连接 (tight junctions, TJs)，主要由跨膜蛋白 [包括连接黏附分子 (junctional adhesion molecule, JAM)、咬合蛋白 (occludin)、闭合蛋白 (claudin)] 及闭锁小带 (zonula occludens, ZO) 构成，而这些蛋白质的表达改变可导致BBB通透性增加，进一步导致脑

损伤加重^[28]。SIRT1作为调节血管内皮稳态的关键因子，可保护BBB的完整性，Stamatovic等^[29]在脑内皮细胞SIRT1基因敲除小鼠模型中发现，SIRT1的缺失可影响BBB的完整性，导致其通透性增加；且使用SIRT1激动剂 (SIRT1720) 可增加SIRT1的活性，稳定claudin-5/ZO-1的相互作用，维持BBB高通透性。多奈哌齐对脑损伤具有神经保护作用，Sun等^[30]研究显示，在氧糖剥夺/复氧诱导的人BMECs中加入多奈哌齐，可激活SIRT1/FOXO3a/NF- κ B信号通路，使ZO-1、claudin-1等蛋白表达增加，从而降低细胞通透性，且采用EX527预处理后，多奈哌齐对BMECs的保护作用被逆转，进一步证实多奈哌齐减轻脑损伤的相关机制。白藜芦醇作为SIRT1激活剂，可发挥神经保护作用，褪黑素则能激活SIRT1发挥抗炎和抗氧化效应，Thangwong等^[31]在CCH大鼠模型中发现，二者可通过激活SIRT1/PGC-1 α /过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 通路抑制NF- κ B活化，从而下调促炎因子水平，减轻BBB损伤；此外，二者还能促进claudin5、occludin和ZO-1蛋白的表达，保护BBB的完整性，改善CCH大鼠的认知功能。综上，SIRT1可通过直接或间接影响TJs相关蛋白表达，维持BBB完整性，减轻VCI引起的脑损伤。

2.5 SIRT1调控其他途径

CCH导致脑供血和供氧不足，进而引起神经元功能受损、脱髓鞘及白质损伤，导致空间学习和记忆功能障碍^[32]。胞磷胆碱是一种核苷衍生物，具有神经保护和改善神经功能的作用，Zhao等^[33]将胞磷胆碱和NMN以4:1的比例联合注射至VCI大鼠模型中，发现SIRT1表达明显增加，并通过去乙酰化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB) 活性调节传感器1 (transducer of regulated CREB activity 1, TORC1) 促进其核转移，从而促使CREB磷酸化增加，上调脑源性神经营养因子和突触后致密蛋白95水平，进而增加髓鞘碱性蛋白表达，保护白质完整性，改善大鼠认知功能。因此，胞磷胆碱和NMN联用可通过激活SIRT1/TORC1/CREB通路减轻VCI大鼠的脑白质损伤，并改善认知功能障碍。

神经发生包括神经干细胞的增殖与分化，对于大脑缺血后的神经功能恢复十分重要^[34]。苦瓜多糖具有抗氧化和降血糖等多种药理作用，Ma等^[35]在脑缺血再灌注损伤的大鼠模型中发现，苦瓜多糖可通过增加SIRT1活性，降低细胞质中 β -catenin乙酰化水平，

促进其核积累,从而诱导大鼠的室下区和颗粒下区的神经干细胞增殖,改善学习和记忆功能;同样在体外实验中,验证了苦瓜多糖通过调节 SIRT1 活性促进氧糖剥夺条件下 C17.2 细胞增殖,如用 EX527 处理,苦瓜多糖对 C17.2 细胞的治疗作用则被逆转,进一步证实了苦瓜多糖的促神经干细胞增殖机制依赖于 SIRT1 活性增加。

3 小结与展望

神经炎症、氧化应激、细胞凋亡以及 BBB 损伤等均被认为是影响 VCI 发生的重要潜在机制。SIRT1 作为一种 NAD⁺ 依赖性去乙酰化酶,可与多种信号通路相关蛋白相互作用,并通过去乙酰化组蛋白和转录因子,发挥调节基因表达的作用。然而,目前 SIRT1 治疗 VCI 的相关研究仍处于基础实验阶段,尚缺乏 SIRT1 激活、SIRT1 的作用途径以及与改善 VCI 发生发展相关机制的临床研究。此外,SIRT1 在 VCI 中发挥神经保护作用的确切机制尚不清楚,未来有待进一步研究。

作者贡献: 杨新宇负责论文撰写;刘丹丹、赵楠楠、江晶晶负责文献收集;李彦杰、秦合伟负责论文修订。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Badji A, Youwakim J, Cooper A, et al. Vascular cognitive impairment-Past, present, and future challenges [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 90: 102042.
- [2] Deng Y, Zou J Q, Hong Y, et al. Higher circulating trimethylamine N-oxide aggravates cognitive impairment probably via downregulating hippocampal SIRT1 in vascular dementia rats [J]. *Cells*, 2022, 11 (22): 3650.
- [3] Zhang Y Q, Anoopkumar-Dukie S, Arora D, et al. Review of the anti-inflammatory effect of SIRT1 and SIRT2 modulators on neurodegenerative diseases [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 867: 172847.
- [4] Ren Z H, He H Y, Zuo Z C, et al. The role of different SIRT1-mediated signaling pathways in toxic injury [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24: 36.
- [5] Nandave M, Acharjee R, Bhaduri K, et al. A pharmacological review on SIRT 1 and SIRT 2 proteins, activators, and inhibitors; call for further research [J]. *Int J Biol*

- Macromol*, 2023, 242 (Pt 1): 124581.
- [6] Tang H, Wen J, Qin T, et al. New insights into Sirt1: potential therapeutic targets for the treatment of cerebral ischemic stroke [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1228761.
- [7] Yang Y S, Liu Y, Wang Y W, et al. Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 831168.
- [8] Singh V, Ubaid S. Role of silent information regulator 1 (SIRT1) in regulating oxidative stress and inflammation [J]. *Inflammation*, 2020, 43 (5): 1589-1598.
- [9] Fangma Y, Wan H T, Shao C Y, et al. Research progress on the role of sirtuin 1 in cerebral ischemia [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43 (5): 1769-1783.
- [10] Mishra P, Mittal A K, Kalonia H, et al. SIRT1 promotes neuronal fortification in neurodegenerative diseases through attenuation of pathological hallmarks and enhancement of cellular lifespan [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19 (7): 1019-1037.
- [11] Fu C Y, Zhong C R, Yang Y T, et al. Sirt1 activator SRT2104 protects against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury via regulating microglia polarization by modulating Sirt1/NF- κ B pathway [J]. *Brain Res*, 2021, 1753: 147236.
- [12] Liu H H, Xu S, Wang C, et al. The beneficial role of sirtuin 1 in preventive or therapeutic options of neurodegenerative diseases [J]. *Neuroscience*, 2022, 504: 79-92.
- [13] Rajeev V, Chai Y L, Poh L, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11 (1): 93.
- [14] Fagerli E, Escobar I, Ferrier F J, et al. Sirtuins and cognition: implications for learning and memory in neurological disorders [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 908689.
- [15] Tian Z M, Ji X M, Liu J. Neuroinflammation in vascular cognitive impairment and dementia: current evidence, advances, and prospects [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (11): 6224.
- [16] Zhao B, Li M, Li B Y, et al. The action mechanism by which C1q/tumor necrosis factor-related protein-6 alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic mice [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19 (9): 2019-2026.
- [17] Li M X, Meng N, Guo X, et al. DL-3-n-Butylphthalide promotes remyelination and suppresses inflammation by regulating AMPK/SIRT1 and STAT3/NF- κ B signaling in chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 137.
- [18] 高琛, 李菲, 孙峰山. 银杏内酯调节 SIRT1/HMGB1 信号通路对血管性认知障碍大鼠小胶质细胞活化的影响

- [J]. 中药材, 2023, 46 (9): 2302-2308.
- Gao C, Li F, Sun F S. The effect of ginkgolides regulating the SIRT1/HMGB1 signaling pathway on the activation of microglia in rats with vascular cognitive impairment [J]. *J Chin Med Mater*, 2023, 46 (9): 2302-2308.
- [19] Yao P, Li Y L, Yang Y J, 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 (8): 1977-1985.
- [20] Zhao Y, Zhang J W, Zheng Y L, et al. NAD⁺ improves cognitive function and reduces neuroinflammation by ameliorating mitochondrial damage and decreasing ROS production in chronic cerebral hypoperfusion models through Sirt1/PGC-1 α pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18 (1): 207.
- [21] Tarantini S, Valcarcel-Ares M N, Toth P, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation rescues cerebrovascular endothelial function and neurovascular coupling responses and improves cognitive function in aged mice [J]. *Redox Biol*, 2019, 24: 101192.
- [22] Ma J, Chen T, Wang R R. Astragaloside IV ameliorates cognitive impairment and protects oligodendrocytes from antioxidative stress via regulation of the SIRT1/Nrf2 signaling pathway [J]. *Neurochem Int*, 2023, 167: 105535.
- [23] Kuang H, Zhou Z F, Zhu Y G, et al. Pharmacological treatment of vascular dementia: a molecular mechanism perspective [J]. *Aging Dis*, 2021, 12 (1): 308-326.
- [24] Xu M, Zhao Y L, Gong M J, et al. Dehydroevodiamine ameliorates neurological dysfunction after traumatic brain injury in mice via regulating the SIRT1/FOXO3a/Bim pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 125: 155321.
- [25] Peng D, Qiao H Z, Tan H Y, et al. Ligustilide ameliorates cognitive impairment via AMPK/SIRT1 pathway in vascular dementia rat [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37 (5): 1401-1414.
- [26] 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.
- [27] Liu Q H, Radwanski R, Babadjouni R, et al. Experimental chronic cerebral hypoperfusion results in decreased pericyte coverage and increased blood-brain barrier permeability in the corpus callosum [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39 (2): 240-250.
- [28] Rajeev V, Fann D Y, Dinh Q N, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment [J]. *Theranostics*, 2022, 12 (4): 1639-1658.
- [29] Stamatovic S M, Martinez-Revollar G, Hu A N, et al. Decline in sirtuin-1 expression and activity plays a critical role in blood-brain barrier permeability in aging [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 126: 105-116.
- [30] Sun X M, Liu B. Donepezil ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced brain microvascular endothelial cell dysfunction via the SIRT1/FOXO3a/NF- κ B pathways [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (3): 7760-7770.
- [31] Thangwong P, Jearjaroen P, Tocharus C, et al. Melatonin suppresses inflammation and blood brain barrier disruption in rats with vascular dementia possibly by activating the SIRT1/PGC-1 α /PPAR γ signaling pathway [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31 (3): 1481-1493.
- [32] Lin H W, Zhang J Y, Dai Y L, et al. Neurogranin as an important regulator in swimming training to improve the spatial memory dysfunction of mice with chronic cerebral hypoperfusion [J]. *J Sport Health Sci*, 2023, 12 (1): 116-129.
- [33] Zhao N, Zhu X F, Xie L Y, et al. The combination of citicoline and nicotinamide mononucleotide induces neurite outgrowth and mitigates vascular cognitive impairment via SIRT1/CREB pathway [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43 (8): 4261-4277.
- [34] Hu Z L, Li F Y, Zhou X L, et al. Momordica charantia polysaccharides modulate the differentiation of neural stem cells via SIRT1/ β -catenin axis in cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1): 485.
- [35] Ma J Y, Fan H D, Cai H, et al. Promotion of Momordica charantia polysaccharides on neural stem cell proliferation by increasing SIRT1 activity after cerebral ischemia/reperfusion in rats [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 170: 254-263.

(收稿: 2024-01-29 录用: 2024-04-10)

(本文编辑: 李慧文)