



电子、语音版

·论著·

白藜芦醇对血管性痴呆大鼠认知功能的影响及其对沉默调节蛋白1/叉头框转录因子O3a通路的影响

解丽^{1,2}, 刘山^{1,2}, 秦雪娇^{2,3}, 吕佩源^{1,2}, 董艳红^{1,2}

1. 河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄 050017
2. 河北省人民医院神经内科, 河北 石家庄 050051
3. 华北理工大学研究生学院, 河北 唐山 063009

摘要:目的 探讨白藜芦醇(RSV)对血管性痴呆(VD)大鼠认知功能的影响及其对沉默调节蛋白1(SIRT1)/叉头框转录因子O3a(FoxO3a)通路的影响。方法 清洁级健康雄性Sprague-Dawley大鼠40只随机分为4个组:假手术组、VD模型组、RSV低剂量(30 mg/kg)治疗组和RSV高剂量(60 mg/kg)治疗组,每组10只。采用双侧颈总动脉永久结扎术(BCCAO)制备VD大鼠模型,假手术组大鼠仅分离出双侧颈总动脉、套缝线,但不结扎。治疗组大鼠灌胃给予相应剂量RSV进行药物干预,假手术组和VD模型组给予等体积羧甲基纤维素钠溶液。采用Morris水迷宫检测各组大鼠的空间学习及记忆能力;HE染色观察各组大鼠海马CA1区神经元的病理改变及TUNEL染色观察各组大鼠海马CA1区神经元的凋亡情况;采用Western blotting方法检测各组大鼠海马组织中SIRT1、FoxO3a、B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、微管相关蛋白1轻链3(LC3)、Beclin1蛋白的表达情况。结果 与假手术组大鼠相比,VD模型组大鼠逃避潜伏期延长($P<0.05$);目标象限停留时间百分比降低($P<0.05$);海马CA1区神经元病理性损害严重,凋亡神经元增多($P<0.05$);SIRT1、FoxO3a、Bcl-2、Beclin1蛋白表达降低($P<0.05$);Bax蛋白表达增加($P<0.05$);Bcl-2/Bax、LC3 II/I比值降低($P<0.05$)。与VD模型组大鼠相比,RSV治疗组的逃避潜伏期缩短($P<0.05$);目标象限停留时间的百分比有所升高($P<0.05$);神经元病理性损害有所减轻,凋亡情况有所改善($P<0.05$);SIRT1、FoxO3a、Bcl-2、Beclin1蛋白表达升高($P<0.05$);Bax蛋白表达降低($P<0.05$);Bcl-2/Bax、LC3 II/I比值升高($P<0.05$)。上述各项指标在RSV高、低剂量组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 RSV能够改善VD大鼠的认知功能,减轻海马神经元凋亡,并激活自噬,发挥神经保护作用,其机制可能与激活SIRT1/FoxO3a通路有关。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(4): 1-6]

关键词:血管性痴呆;白藜芦醇;慢性脑低灌注;凋亡;自噬;大鼠

中图分类号:R743

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.04.001

Effects of resveratrol on cognitive function in rats with vascular dementia and on silent information regulator 1/forkhead-box transcription factor O3a pathway

XIE Li^{1,2}, LIU Shan^{1,2}, QIN Xue-Jiao^{2,3}, LV Pei-Yuan^{1,2}, DONG Yan-Hong^{1,2}

1. Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China
2. Department of Neurology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China
3. North China University of Technology Graduate School, Tangshan, Hebei 063009, China

Corresponding author: DONG Yan-Hong, Email: d_yanhongniu@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the effects of resveratrol (RSV) on the cognitive function of rats with vascular dementia (VD) and on the silent information regulator 1 (SIRT1)/forkhead-box transcription factor O3a (FoxO3a) pathway.

Methods Forty clean-grade healthy male Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups: sham operation

基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(GZ2020006)。

收稿日期:2021-12-16;修回日期:2022-05-06

作者简介:解丽(1990—),女,主治医师,硕士,主要从事血管性认知障碍的研究。

通信作者:董艳红(1971—),女,主任医师,博士,主要从事血管性认知障碍的诊疗研究。Email:d_yanhongniu@163.com。

group, VD model group, low-dose RSV group (30 mg/kg), and high-dose RSV group (60 mg/kg), with 10 rats in each group. The VD rat model was established by bilateral common carotid artery occlusion. In the sham operation group, the bilateral common carotid arteries were isolated and suture was placed around the arteries without occlusion. Rats in the treatment groups were intragastrically administered corresponding doses of RSV. The sham operation group and the VD model group were given an equal volume of sodium carboxymethyl cellulose solution. Morris water maze was used to test the spatial learning and memory ability of rats in each group. HE staining was used to observe the pathological changes of neurons in the hippocampal CA1 region of rats in each group. TUNEL staining was performed to observe the apoptosis of neurons in the hippocampus CA1 region of rats in each group. Western blotting was used to measure the expression of SIRT1, FoxO3a, B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), Bcl-2-associated X protein (Bax), microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3), and Beclin1 in the hippocampus of rats. **Results** Compared with rats in the sham operation group, the VD model group showed significantly longer escape latency ($P<0.05$), a significantly reduced percentage of residence time in the target quadrant ($P<0.05$), more severe neuronal damage in the hippocampal CA1 region, a significantly increased number of apoptotic neurons ($P<0.05$), significantly decreased expression of SIRT1, FoxO3a, Bcl-2, and Beclin1 ($P<0.05$), significantly increased expression of Bax ($P<0.05$), and significantly decreased ratios of Bcl-2/Bax and LC3 III/I ($P<0.05$). Compared with rats in the VD model group, rats in the RSV treatment groups showed significantly shorter escape latency ($P<0.05$), a significantly increased percentage of residence time in the target quadrant ($P<0.05$), significantly reduced pathological damage of hippocampal CA1 neurons, significantly decreased neuronal apoptosis ($P<0.05$), significantly increased expression of SIRT1, FoxO3a, Bcl-2, and Beclin1 ($P<0.05$), significantly decreased expression of Bax ($P<0.05$), and significantly increased ratios of Bcl-2/Bax and LC3 III/I ($P<0.05$). There were no significant differences between the high and low doses of RSV ($P>0.05$). **Conclusions** RSV can improve the cognitive function of VD rats, reduce hippocampal neuronal apoptosis, activate autophagy, and exert neuroprotective effects. The mechanism may be related to activation of the SIRT1/FoxO3a pathway. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(4): 1–6]

Keywords: vascular dementia; resveratrol; chronic cerebral hypoperfusion; apoptosis; autophagy; rat

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是指由脑血管病的危险因素、明显或不明显的脑血管病等导致的认知障碍的一大类综合征,临床以计算能力低下、情绪失控、理解力下降及情感、认知、言语、记忆功能的减退甚至消失为主要特征,约占痴呆类型的20%^[1]。有研究显示,慢性脑低灌注(chronic cerebral hypoperfusion, CCH)导致脑部慢性缺血缺氧性损伤可以引发VD^[2-3],神经元的凋亡^[4-5]与自噬^[6-7]在其发病机制中占有重要地位。沉默调节蛋白1(silent information regulation protein 1, SIRT1)是一种依赖于烟酰胺腺苷二核苷酸的脱乙酰酶^[8],叉头框转录因子O3a(forkhead-box transcription factor O3a, FoxO3a)为其下游底物之一。SIRT1通过去乙酰化FoxO3a调节其活性从而在凋亡^[9]、自噬^[10]等病理生理过程中发挥重要作用。白藜芦醇^[11-12](rResveratrol, RSV)为广泛存在于各种果蔬中的一种天然植物多酚,具有抗炎、抗氧化等多种药理学特性。据报道,RSV具有改善慢性脑缺血、保护神经元及促进认知功能改善的作用^[13]。然而,其具体的作用机制尚不完全清楚。故本研究探索了RSV对VD大鼠的神经保护作用及其可能机制,旨在为VD的治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

40只3月龄左右,清洁级健康雄性Sprague-Dawley大鼠,体质量(250±50)g,均购自河北医科大学实验动物中心,自然光线下养殖,昼夜之比12 h/12 h,适宜的环境温度(22~24℃)及湿度,自由进食、进水,实验之前至少适应性饲养7 d。

1.2 主要药物及试剂

RSV购自美国Sigma-Aldrich公司;SIRT1、FoxO3a、B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2相互作用蛋白1(Bcl-2 interacting coiled-coil protein 1, Beclin-1)购自美国Abcam公司;Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、 β -actin购自Proteintech公司;微管相关蛋白1轻链3(microtubule associated protein 1 light chain 3, LC3)购自美国Cell Signaling Technology公司。

1.3 主要仪器

Morris水迷宫(JLBehv-MWVG-1)(上海吉量软件科技有限公司);石蜡切片机(德国LEICA公司);光学显微镜(日本OLYMPUS公司);显微照相机(日本OLYMPUS公司)。

1.4 研究方法

1.4.1 模型制备及分组 将40只大鼠随机分为4个组:

假手术组、VD模型组、RSV低剂量(30 mg/kg)治疗组、RSV高剂量(60 mg/kg)治疗组,每组10只。采用双侧颈总动脉永久结扎术(bilateral common carotid artery occlusion, BCCAO)法制备VD大鼠模型。VD模型组及RSV治疗组大鼠以4号手术缝线双重结扎双侧颈总动脉,假手术组大鼠仅分离、套缝线,但不结扎颈总动脉。造模后第2天治疗组大鼠开始灌胃给予相应剂量RSV进行药物干预,假手术组和VD模型组大鼠给予等体积羧甲基纤维素钠溶液,均为每日1次,持续28 d。

1.4.2 Morris水迷宫实验检测大鼠空间学习记忆能力末次给药后次日进行Morris水迷宫实验,包括定位航行实验和空间探索实验。记录大鼠的逃避潜伏期(escape latency)和在原平台象限游泳时间占总时间的百分比。

1.4.3 HE染色检测大鼠海马CA1区病理组织学变化水迷宫测试结束后,深度麻醉下用4%多聚甲醛灌注取材,剥离出的脑组织用4%多聚甲醛浸泡固定24~48 h。后常规脱水、包埋、切片、HE染色、封片,400倍光镜下采图。

1.4.4 TUNEL染色检测大鼠海马神经元细胞凋亡取上述切好的石蜡切片,按TUNEL试剂盒的操作说明进行染色。光学显微镜下,在海马CA1区选择2个不连续的相邻视野,400倍光镜下采图。细胞核染成棕褐色者为阳性细胞,即凋亡细胞。凋亡细胞百分比=凋亡细胞数/细胞总数 \times 100%。

1.4.5 Western blotting检测各组大鼠海马组织内SIRT1、FoxO3a、Bcl-2、Bax、LC3、Beclin1蛋白的表达情况水迷宫实验完毕后,将大鼠断头处死后在低温冰板上迅速分离出双侧的海马组织,放入液氮速冻,后快速放至-80℃冰箱留存备用。按照10 μ L:0.1 μ L和

0.1 μ L:1 mg的比例先后在EP管中加入细胞裂解液、PMSF、蛋白酶抑制剂及适量组织样本,经低温研磨、离心,吸取上清液并采用BCA法测定蛋白浓度。整个蛋白提取过程始终保持样本在低温环境下。金属浴加热使蛋白变性。取适量蛋白进行SDS-PAGE蛋白电泳,后低温环境下恒流转膜,室温下封闭,摇床4℃一抗孵育过夜。次日TBST洗膜3次后,放入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔或山羊抗鼠二抗室温下孵育1~2 h,再次洗膜,化学发光,扫描图像,用Image J图像分析软件分析图像结果,计算相应蛋白的表达水平。

1.5 统计学方法

应用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK(Student-Newman-Keuls)法。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠空间学习及记忆能力的比较

假手术组、VD模型组、RSV低剂量治疗组、RSV高剂量治疗组4组间第1~5天逃避潜伏期的比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);其中第1~5天VD模型组逃避潜伏期均长于假手术组($P<0.05$);第2~5天RSV低剂量治疗组逃避潜伏期小于VD模型组($P<0.05$);第3~5天RSV高剂量治疗组逃避潜伏期小于VD模型组($P<0.05$)。见表1。

与假手术组相比,VD模型组目标象限停留时间百分比降低($P<0.05$);与VD模型组比较,RSV低剂量治疗组和RSV高剂量治疗组的目标象限停留时间百分比均增高($P<0.05$)。见表2。

表1 4组大鼠5 d训练期间的逃避潜伏期

组别	例数	(s; $\bar{x}\pm s$)				
		第1天	第2天	第3天	第4天	第5天
假手术组	10	64.44 \pm 19.51	31.33 \pm 28.17	27.72 \pm 17.06	14.88 \pm 7.21	11.64 \pm 8.69
VD模型组	10	95.43 \pm 20.26 ^a	74.77 \pm 29.90 ^a	69.40 \pm 27.55 ^a	59.55 \pm 29.45 ^a	47.61 \pm 33.47 ^a
RSV低剂量治疗组	10	75.22 \pm 24.69	34.27 \pm 20.83 ^b	34.19 \pm 14.55 ^b	27.58 \pm 15.77 ^b	19.49 \pm 12.41 ^b
RSV高剂量治疗组	10	88.46 \pm 27.09	55.48 \pm 28.96	45.39 \pm 28.42 ^b	33.12 \pm 21.47 ^b	20.84 \pm 14.22 ^b
F值		3.569	5.563	6.497	8.680	6.333
P值		0.023	0.003	0.001	0.000	0.001

注:a与假手术组比较, $P<0.05$;b与VD模型组比较, $P<0.05$

表2 4组大鼠在目标象限停留时间百分比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	停留时间百分比/%
假手术组	10	31.18 \pm 4.6
VD模型组	10	22.47 \pm 3.84 ^a
RSV低剂量治疗组	10	30.48 \pm 8.11 ^b
RSV高剂量治疗组	10	29.94 \pm 5.68 ^b
F值		4.934
P值		0.006

注:a与假手术组比较, $P<0.05$;b与VD模型组比较, $P<0.05$

2.2 各组大鼠CA1区神经元的变化

假手术组大鼠海马CA1区神经元排列整齐致密,结构完整,胞核大而圆,核仁清晰,胞浆清亮。VD模型组则排列疏松、形态不规则,胞核深染皱缩,残存神经元核仁不清或消失。RSV干预后上述形态学变化有所改善,尤其是RSV低剂量治疗组。见图1。

2.3 各组大鼠海马神经元细胞凋亡的变化

假手术组大鼠海马CA1区未见明显凋亡细胞;与假手术组相比,VD模型组可见大量凋亡细胞($P<0.05$);经

RSV干预后,神经元凋亡情况有所改善($P<0.05$)。RSV高、低剂量治疗组组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图2、表3。

2.4 各组大鼠Western blotting检测结果比较

与假手术组大鼠相比,VD模型组大鼠海马组织中SIRT1、FoxO3a、Bcl-2蛋白表达降低($P<0.05$);Bax表达增加

($P<0.05$);Bcl-2/Bax、LC3 II / I 比值降低($P<0.05$);Beclin1表达降低($P>0.05$)。经RSV治疗后,VD模型组大鼠的SIRT1、FoxO3a蛋白表达升高($P<0.05$);Bax降低($P<0.05$);Bcl-2表达上升;Bcl-2/Bax、LC3 II / I 比值均升高($P<0.05$)。以上指标在RSV高、低剂量治疗组组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图3、图4、图5、表4、表5、表6。

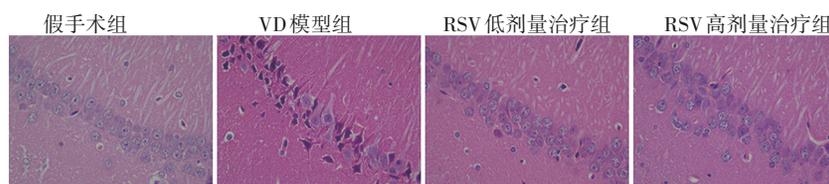


图1 各组大鼠海马CA1区神经元的形态学变化(HE染色,×400)

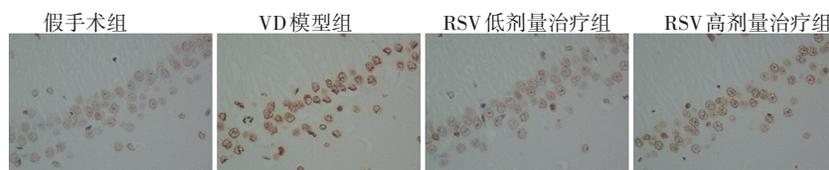


图2 各组大鼠海马CA1区神经元凋亡情况(TUNEL染色,×400)

表3 4组大鼠海马CA1区凋亡细胞百分比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CA1区凋亡细胞百分比/%
假手术组	10	0.41±0.03
VD模型组	10	0.85±0.06 ^a
RSV低剂量治疗组	10	0.50±0.05 ^b
RSV高剂量治疗组	10	0.69±0.05 ^b
F值		138.812
P值		0.000

注:a与假手术组比较, $P<0.05$;b与VD模型组比较, $P<0.05$

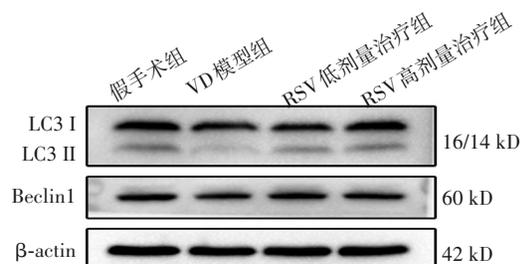


图5 Western blotting检测各组大鼠海马组织自噬相关蛋白的表达

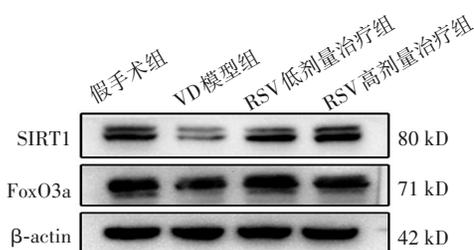


图3 Western blotting检测各组大鼠海马组织SIRT1、FoxO3a蛋白的表达

表4 4组大鼠SIRT1、FoxO3a蛋白表达水平的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	SIRT1	FoxO3a
假手术组	10	1.28±0.57	0.95±0.16
VD模型组	10	0.45±0.18 ^a	0.49±0.14 ^a
RSV低剂量治疗组	10	1.09±0.15 ^b	1.06±0.33 ^b
RSV高剂量治疗组	10	0.91±0.17 ^b	0.92±0.23 ^b
F值		7.442	7.482
P值		0.002	0.002

注:a与假手术组比较, $P<0.05$;b与VD模型组比较, $P<0.05$

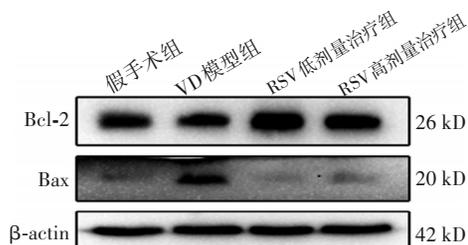


图4 Western blotting检测各组大鼠海马组织凋亡相关蛋白的表达

表5 4组大鼠Bcl-2、Bax蛋白表达水平及Bcl-2/Bax比值的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Bcl-2	Bax	Bcl-2/Bax
假手术组	10	1.27±0.25	0.67±0.16	1.92±0.57
VD模型组	10	0.82±0.13 ^a	1.15±0.19 ^a	0.75±0.16 ^a
RSV低剂量治疗组	10	1.37±0.37 ^b	0.62±0.20 ^b	2.38±1.06 ^b
RSV高剂量治疗组	10	1.09±0.26 ^b	0.71±0.22 ^b	1.68±0.75 ^b
F值		5.007	9.546	5.472
P值		0.009	0.000	0.007

注:a与假手术组比较, $P<0.05$;b与VD模型组比较, $P<0.05$

表6 4组大鼠LC3 II/I、Beclin1蛋白表达水平的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	LC3 II/I	Beclin1
假手术组	10	0.99±0.33	0.89±0.12
VD模型组	10	0.45±0.21 ^a	0.76±0.12
RSV低剂量治疗组	10	1.07±0.22 ^b	1.04±0.17 ^b
RSV高剂量治疗组	10	0.79±0.16 ^b	1.00±0.19 ^b
F值		8.029	4.134
P值		0.001	0.020

注:a与假手术组比较, $P<0.05$;b与VD模型组比较, $P<0.05$

3 讨论

VD是世界上第二大常见的痴呆类型^[14],目前尚无有效的治疗药物或方法。已有的研究表明,其发生与胆碱能系统缺陷、兴奋性氨基酸毒素、细胞凋亡、炎症反应、氧化应激等多种病理生理机制有关,但确切的分子生物学机制仍在研究中^[15]。因此,研究其具体的发病机制和寻找有效的治疗方法对VD的临床治疗具有重要意义。

Morris水迷宫是研究实验动物空间学习和记忆能力的一项经典实验。本实验中,我们通过Morris水迷宫测试发现,VD模型组大鼠较假手术组大鼠逃避潜伏期延长,目标象限停留时间百分比缩短,表明VD模型制备成功。海马是研究人类和动物学习及记忆功能的关键脑区,同时也是缺血、缺氧的敏感部位。有研究显示,VD涉及海马区病理学变化及神经元凋亡^[4]。我们发现VD模型组大鼠较假手术组大鼠海马CA1区神经元病理性损害严重、神经元凋亡情况明显,结合检测到的行为学变化,我们推测VD大鼠海马CA1区神经元病理性损伤及凋亡增加,进而引起大鼠的认知功能障碍,与之前的研究^[4]结果一致。

Bcl-2为主要依赖于内在途径的抗凋亡蛋白,可促进神经元的存活以及突触的再生。Bax是典型的促凋亡蛋白。细胞内凋亡信号激活诱导Bax与Bcl-2发生分子构象改变从而破坏线粒体膜的完整性和通透性,导致线粒体膜电位发生变化,进而激活Caspase3介导细胞凋亡。LC3是一种公认的自噬标记物,在自噬小体及自噬溶酶体的形成过程中发挥关键作用,有胞浆可溶性LC3 I和膜结合LC3 II两种形式。LC3 II蛋白的含量或LC3 II/LC3 I的比值与自噬体的数量呈正相关,可以在一定程度上反映了细胞的自噬活性。Beclin-1也是检测自噬水平的常用指标,其表达的强度与自噬活性密切相关。研究中我们发现,与假手术组大鼠相比,VD模型组大鼠海马组织中Bcl-2表达降低,Bax表达增加,Beclin1蛋白降低,Bcl-2/Bax、LC3 II/I比值明显降低,表明VD大鼠存在海马神经元凋亡及神经元自噬活性的降低。

RSV是一种天然的植物多酚类物质,存在于葡萄、花生、桑椹等70多种植物中,具有多种药理学特性。在细胞和哺乳动物模型中的大量研究表明,RSV对老年痴呆

症^[16]和VD^[13]等痴呆综合征具有多靶点神经保护作用。在暴露于缺氧条件的SH-SY5Y神经细胞中,RSV通过调节TRPM2通道调节氧化应激、炎症、凋亡等机制发挥神经保护作用^[17]。此外,RSV可预防VD大鼠模型中的内皮功能障碍以及氧化应激增加、炎症和神经营养蛋白表达受损等从而改善记忆缺陷^[18]。在本研究中,经RSV干预后,VD大鼠的逃避潜伏期缩短,目标象限停留时间百分比延长,表明RSV能够改善VD大鼠的空间学习及记忆能力,对抗CCH诱导的VD大鼠的认知功能障碍。此外,治疗组大鼠海马神经元的病理性损伤及神经元凋亡情况也较VD模型组有所改善。因此,我们推测RSV通过减轻VD大鼠海马神经元的病理性损伤及凋亡情况从而改善其学习及记忆能力。另外,RSV治疗组的抗凋亡蛋白Bcl-2表达上升,凋亡蛋白Bax表达降低,自噬相关蛋白表达上升,进一步表明RSV通过减轻VD大鼠海马神经元的凋亡并激活自噬发挥神经保护作用。值得一提的是,本研究显示RSV低剂量治疗组较高剂量治疗组改善情况似乎更加明显,但差异无统计学意义。这可能从另一方面验证并否认了RSV治疗的剂量依赖性,可以为后续的相关研究提供参考。

SIRT1/FoxO3a通路在细胞凋亡及自噬的调控中具有重要作用^[9-10]。细胞色素P450产生的环氧二十碳三烯酸通过激活SIRT1/FoxO3a信号通路抑制了缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)诱导的凋亡但增强了自噬,改善了I/R引起的大鼠肾脏损伤^[10]。在体内及体外实验中,miR-506-3p通过失活SIRT1/AKT/FoxO3a信号通路抑制卵巢癌细胞增殖并促进其凋亡发挥有益作用^[9]。研究发现,SIRT1对FoxO3a有双重影响^[9-10],即增强FoxO3a诱导细胞周期阻滞和抗氧化能力,以及抑制FoxO3a诱导细胞死亡的能力,但SIRT1对FoxO3a调控的具体机制尚不完全清楚。RSV是众所周知的SIRT1激动剂。本研究显示,随着SIRT1的激活,FoxO3a蛋白表达增加,并抑制了海马神经元凋亡、激活了自噬。

综上所述,本研究结果表明,RSV能够改善VD大鼠的认知功能,减轻海马神经元凋亡并激活自噬,发挥神经保护作用,其机制可能与激活SIRT1/FoxO3a通路有关,为VD的治疗提供了新的靶点和实验依据。

参 考 文 献

- [1] YAN N, ZHANG JJ. The emerging roles of ferroptosis in vascular cognitive impairment[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 811.
- [2] POH L, FANN DY, WONG P, et al. AIM2 inflammasome mediates hallmark neuropathological alterations and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(8): 4544-4560.
- [3] QU CJ, QU CH, XU LL, et al. Nuclear receptor TLX may be through regulating the SIRT1/NF- κ B pathway to ameliorate cog-

- nitive impairment in chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 166: 142-149.
- [4] ZHOU TT, LIN L, HAO CZ, et al. Environmental enrichment rescues cognitive impairment with suppression of TLR4 - p38MAPK signaling pathway in vascular dementia rats[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 737: 135318.
- [5] WANG XX, ZHANG B, XIA R, et al. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18): 9601-9614.
- [6] YANG YY, ZHAO L, LI N, et al. Estrogen exerts neuroprotective effects in vascular dementia rats by suppressing autophagy and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(9): 2100-2112.
- [7] HUO TT, JIA YQ, YIN CL, et al. Iron dysregulation in vascular dementia: focused on the AMPK/autophagy pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 153: 305-313.
- [8] 刘洪涛,冯守宁,解寒冰,等. 重症颅脑损伤大鼠中SIRT1的表达情况及其对应激障碍的影响[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(3): 226-230.
- [9] XIA XY, YU YJ, YE F, et al. MicroRNA-506-3p inhibits proliferation and promotes apoptosis in ovarian cancer cell via targeting SIRT1/AKT/FOXO3a signaling pathway[J]. *Neoplasma*, 2020, 67(2): 344-353.
- [10] ZHU Y, DING A, YANG DL, et al. CYP2J2-produced epoxyeicosatrienoic acids attenuate ischemia/reperfusion - induced acute kidney injury by activating the SIRT1-FoxO3a pathway[J]. *Life Sci*, 2020, 246: 117327.
- [11] TANG KS. Protective effects of polydatin against dementia-related disorders[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(2): 127-135.
- [12] SUN H, CAI H, FU Y, et al. The protection effect of resveratrol against radiation-induced inflammatory bowel disease via NLRP-3 inflammasome repression in mice[J]. *Dose Response*, 2020, 18(2): 1559325820931292.
- [13] WANG N, HE JT, PAN CL, et al. Resveratrol activates autophagy via the AKT/mTOR signaling pathway to improve cognitive dysfunction in rats with chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 859.
- [14] GUAN XJ, ZHANG LJ, LI XQ, et al. Effectiveness comparisons of acupuncture treatments for vascular dementia: a protocol for systematic review and network meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(2): e24079.
- [15] KUANG H, ZHOU ZF, ZHU YG, et al. Pharmacological treatment of vascular dementia: a molecular mechanism perspective [J]. *Aging Dis*, 2021, 12(1): 308-326.
- [16] MA XR, SUN ZK, HAN X, et al. Neuroprotective effect of resveratrol via activation of Sirt1 signaling in a rat model of combined diabetes and Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1400.
- [17] AKYUVA Y, NAZIROĞLU M. Resveratrol attenuates hypoxia-induced neuronal cell death, inflammation and mitochondrial oxidative stress by modulation of TRPM2 channel[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6449.
- [18] GOCMEZ SS, ŞAHİN TD, YAZIR Y, et al. Resveratrol prevents cognitive deficits by attenuating oxidative damage and inflammation in rat model of streptozotocin diabetes induced vascular dementia[J]. *Physiol Behav*, 2019, 201: 198-207.

责任编辑:龚学民