

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.21.008

文章编号: 1005-8982(2020)21-0039-05

白藜芦醇作用于 SIRT1 影响认知功能的 机制研究进展*

王德生, 苏庆杰, 龙发青, 张余辉, 王布飞, 陈斌, 夏诗亮

(海南医学院第二附属医院 神经内科, 海南 海口 570311)

摘要: 认知功能减退是与年龄相关的疾病, 目前仍无有效的治疗手段。白藜芦醇是一种多酚类化合物, 可通过多种途径改善大脑的功能状态, SIRT1 的激活是白藜芦醇发挥作用的关键。该文对白藜芦醇的作用机制研究进展, 包括抗氧化、抗炎、抗凋亡、改善突触可塑性、增加脑血流量及自噬作用进行综述。

关键词: 白藜芦醇; SIRT1; 认知功能

中图分类号: R749.1

文献标识码: A

Advances in research on the mechanism of resveratrol improving cognitive function via action on SIRT1*

De-sheng Wang, Qing-jie Su, Fa-qing Long, Yu-hui Zhang, Bu-fei Wang, Bin Chen, Shi-liang Xia

(Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College,
Haikou, Hainan 570311, China)

Abstract: Cognitive impairment is an age-related disease, for which no effective treatment has been established yet. Resveratrol was a kind of polyphenol that could improve brain function via multiple ways. SIRT1 activation was the key to resveratrol function. This paper is an overview of advances in research on the mechanism of resveratrol, and its antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, synaptic plasticity improving, cerebral blood flow increasing, and autophagy enhancing effects.

Keywords: resveratrol; SIRT1; cognitive function

认知功能减退是一种与年龄相关的疾病, 目前正在形成一种全球化的趋势。许多与年龄相关的心脑血管疾病, 如高血压、糖尿病、慢性脑低灌注性脑损伤, 以及神经退行性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病等都可导致认知功能减退, 甚至进展为痴呆^[1-2]。然而, 目前尚无有效药物缓解痴呆症状。白藜芦醇是一种多酚类化合物, 可通过多种信号途径改善大脑的健康状态, 而 SIRT1 的激活是其中最关键的一步。本文综述白藜芦醇通过 SIRT1 调节认知功能相关机制的最新进展, 为防治认知功能减退及修复脑功能提供治疗方向。

1 白藜芦醇的生物学特性

白藜芦醇(3, 5, 40-三羟基-反式二苯乙烯)是一种天然的非黄酮类多酚和植物抗毒素, 广泛存在于 70 多种不同的植物中, 尤其是藤本植物、松树和豆科植物, 特别是在葡萄皮和红酒中含量丰富^[2]。法国人高饱和脂肪饮食, 心血管疾病的发病率相对较低, 可能是由于持续适量摄入含有白藜芦醇的红葡萄酒, 从而起到抑制血小板聚集, 预防动脉粥样硬化斑块进展的作用^[3]。白藜芦醇以顺式/反式异构体存在, 其

收稿日期: 2020-05-02

* 基金项目: 海南省自然科学基金 (No: 817337)

中只有反式异构体具有生物活性。体外研究证明,其是一种有效抗氧化剂,具有抗血小板、抗炎等作用。然而根据药代动力学分析结果,白藜芦醇在体内代谢迅速,虽然口服后吸收率 70%,但生物利用度很低^[4-5]。最近研究表明,白藜芦醇可能对神经变性有保护作用,并能提高认知能力^[6]。ANASTÁCIO 等^[2]报道用白藜芦醇治疗慢性脑部低灌注处理后的成年 Wistar 大鼠,显著抑制海马 CA1 区锥体细胞的死亡,并可预防空间和记忆能力的损害。尽管目前已有大量的研究,但白藜芦醇的作用机制仍然没有完全明确。

2 SIRT1 的生物学特性

SIRT1 是沉默信息调节 2 蛋白 (Sirtuin) 家族的成员,与酵母蛋白 Sir2 同源。该蛋白是 III 类组蛋白去乙酰化酶,属于氧化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 依赖酶家族成员。目前已在哺乳动物中发现有 7 种 Sirtuin 酶在特定组织中广泛表达。SIRT 有不同的亚细胞定位: SIRT6 和 SIRT7 位于细胞核, SIRT1 和 SIRT2 在细胞核和细胞质之间穿梭, SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 存在于线粒体中。在 7 种哺乳动物 Sirtuin 中, SIRT1 是研究最广泛的,这种酶在大脑、心脏、肾脏、肝脏、胰腺、骨骼肌、脾脏和白色脂肪组织中高表达。1999 年, Sir2 被发现可以延长酵母菌寿命^[7],将 Sir2 整合到野生型菌株中,可延长其 30% 的寿命,而 Sir2 突变小鼠的寿命降低 50%,这是由 rDNA 重组和复制受阻造成的。SIRT1 此后被发现在细胞寿命延长、能量和代谢调节、表观遗传和 DNA 修复的同源重组中都有一定作用。在热量限制的哺乳动物中, SIRT1 促进脂肪分解供能,改善肝脏、骨骼肌、脂肪组织对胰岛素的敏感性,保护胰岛 β 细胞的功能^[8-9]。

虽然 SIRT1 在大多数脑区都有表达,但主要在海马、丘脑和孤束核的细胞核内^[7]。SIRT1 是多个相互联系的调节网络的关键组成部分,调节树突和轴突的生长。SIRT1 基因敲除小鼠的大脑解剖结构基本正常,但在树突发育和突触可塑性方面存在缺陷^[7]。限制热量摄入和运动可以逆转脑内因神经元老化、高脂饮食和各种病理条件导致的 SIRT1 水平的降低。

3 白藜芦醇通过调节 SIRT1 改善认知

研究表明,白藜芦醇通过激活 SIRT1 或促进 SIRT1 表达改善认知功能^[10]。白藜芦醇作为最有效的天然 Sirtuin 活物之一,通过降低乙酰化底物的 K_m 值

(可达 8 倍) 发挥作用,使人 SIRT1 (但不包括酵母 Sir2 和人 SIRT2) 的活性提高。白藜芦醇的存在与否决定了 p53-AMC 肽 (与荧光载体 7-氨基-4-甲基香豆素相连的 p53) 是否会与 SIRT1 相互作用。2015 年, CAO 等^[11]对 SIRT1、白藜芦醇、7-氨基-4-甲基香豆素 (AMC) 组成复合物的结构进行分析后发现, SIRT1 酶含有 3 个重要的功能结构域: N 端结构域 (NTD)、C 末端结构域 (CTD) 和保守催化结构域 (CD), 2 个功能性白藜芦醇分子介导 AMC-肽与 SIRT1 的 N 端结构域 (NTD) 相互作用,从而促进 SIRT1 的活化。这与之前的研究一致,白藜芦醇激活 SIRT1 依赖于荧光载体。

白藜芦醇可以通过提高 SIRT1 水平来改善认知障碍,虽然机制有待完全阐明,可能与其抗氧化、抗炎、抗凋亡、自噬调节、增加脑血流量和改善突触可塑性有关。

3.1 白藜芦醇的抗氧化作用

由活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 累积导致氧化应激是神经发生退行性改变的因素之一。在人体中, ROS 的主要来源于超氧化物,超氧化物损伤 DNA 和细胞膜,诱导炎症反应,常导致不良后果。大脑耗氧较多,并同时产生大量的 ROS,但其抗氧化能力一般^[9]。因此,由衰老等因素导致抗氧化系统能力降低可能导致认知功能的损害。

过氧化物酶体增殖活化受体 γ (PPAR- γ) 与辅助活化因子 1- α (PGC-1 α) 是线粒体的转录辅助激活因子和主调节因子, PGC-1 α 刺激线粒体的物质合成和呼吸功能,并与 PPAR- γ 相互作用,从而允许该蛋白与多种转录因子相互作用。目前已知 PGC-1 α 可正调节线粒体对氧化损伤的保护作用,预防氧化应激导致的内皮功能障碍和细胞凋亡。PGC-1 α 基因敲除小鼠对氧化应激和 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 和红藻氨酸诱导的神经变性作用更敏感,而提高 PGC-1 α 水平对由氧化应激导致的神经损害有显著的保护作用。由于 PGC-1 α 是 SIRT1 的靶标,白藜芦醇可以通过 SIRT1 介导的去乙酰化间接作用于 PGC-1 α , 从而通过抵抗氧化作用来改善认知障碍。

最近的一项探讨白藜芦醇对大脑中动脉闭塞再灌注动物模型脑缺血的影响研究结果表明,白藜芦醇明显降低大鼠海马中的 ROS 和细胞凋亡的数量,增加 SIRT1 的表达,揭示白藜芦醇对脑缺血的神经保护

和抗氧化作用^[12]。另一研究报道, 辐射使大鼠海马内 ROS 增加, 而白藜芦醇通过增加 SIRT1 的表达和活性, 抑制海马细胞凋亡。研究表明, 白藜芦醇可能通过提高 SIRT1 在保护神经元免受氧化应激方面起至关重要的作用^[13]。

3.2 白藜芦醇的抗炎抗凋亡作用

SIRT1 使组蛋白和一些关键转录因子脱乙酰化, 抑制各种炎症相关基因的转录, 从而在调节炎症反应中发挥重要作用^[14]。白藜芦醇预处理可提高 SIRT1 水平, 调节各种炎症介质的表达(包括 IL-1 β 、TNF- α 、nlp 等), 减轻神经炎症、凋亡和异氟醚诱导的认知功能损害^[15]。目前已知由小胶质细胞激活介导的神经炎症与认知功能障碍直接相关。在基因表达突变型人淀粉样蛋白前体蛋白(APP)和突变型人早老素-1(PS1)的双转基因小鼠的动物模型中, 使用米诺环素抑制小胶质细胞活化和炎症细胞因子分泌, 改善了海马神经发生和海马依赖性学习任务中的行为表现。小胶质细胞也是突触修饰的关键, 影响发育中和发育成熟的大脑突触的重塑和可塑性。海马细胞通过小胶质细胞特异性补体受体 3(CR3)和趋化因子受体 Cx3cr1 的表达, 使小胶质细胞与突触发生相互作用, 从而恢复认知功能。长期的突触抑制可以引发炎症性神经病, 并导致认知功能衰退。

近年发现, 白藜芦醇通过 miRNA 调节小鼠小胶质细胞中的 SIRT1 和神经炎症, miR-204 通过抑制 SIRT1 的表达, 提高炎症相关基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 IL-1 β 的水平, 而抑制 miR-204 或白藜芦醇处理可以恢复 SIRT1 表达。miR-204 抑制剂通过激活半胱天冬酶依赖性细胞凋亡, 抑制小胶质细胞增殖和活力。白藜芦醇和 miR-204 抑制剂均能抑制脂多糖(LPS)诱导的小胶质细胞活化和细胞增殖, 抑制炎症进展, 并通过上调 SIRT1 促进细胞凋亡^[14]。 β -淀粉样蛋白(A β)斑块沉积是阿尔茨海默病的标志之一, 其可导致小胶质细胞激活, 并使诱导型 iNOS 表达增加、神经元凋亡和变性。A β 通过核因子 κ B(NF- κ B)使小胶质细胞活化, Rel β 65 亚基的可逆乙酰化或去乙酰化参与翻译后的过程。Lys310 乙酰化介导 NF- κ B 信号通路的常规修饰, SIRT1 可以引发 Lys310 去乙酰化和 NF- κ B 信号通路的抑制。

3.3 白藜芦醇改善突触可塑性

突触可塑性是学习和记忆形成的神经元分子基础, 突触结构可塑性是指突触的数量、突触连接的形

成和突触间隙的变化, 而突触功能可塑性反映了突触传递功效的增强和下降。长时程增强和长时程抑制可能与学习和记忆的细胞相关^[16], 认知能力缺陷与突触功能的破坏相关。最近的证据表明白藜芦醇是一种潜在的海马突触可塑性增强剂, 可以改善认知功能^[17-18]。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是控制神经元分化和存活、突触形成、突触可塑性及海马长时程增强(LTP)的调节因子。BDNF 通过红藻氨酸、高频刺激或提高氯化钾水平调节突触可塑性, 通过电压门控钙通道(VGCC)和 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)使 Ca²⁺ 内流, Ca²⁺ 内流触发 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)的磷酸化, 磷酸化的 CREB(p-CREB)与 BDNF 基因内的关键 Ca²⁺ 反应元件(CRE)结合并促进转录 BDNF。这个过程激活 BDNF 转录并调节海马 LTP。

SIRT1 通过 miRNA 介导的机制调节 BDNF 表达。SIRT1 与转录因子 YY1 复合物结合限制 miR-134 的表达, 影响 CREB-BDNF 轴并促进 BDNF 转录。BDNF 抑制 miR-134 的活性, 同时抑制含有 Lim 结构域的蛋白激酶 1(Limk1)翻译, 并促进树突发育。SIRT1 在海马神经元中的过表达也可能使甲基-CpG 结合蛋白 2(MeCP2)去乙酰化, 从而促进 BDNF 转录。所有这些途径都通过 SIRT1 提高 BDNF 水平, 白藜芦醇可以增强这一过程。表明白藜芦醇可能通过 SIRT1 影响 BDNF 表达, 调节突触可塑性并改善认知^[19]。

3.4 白藜芦醇增加脑血流量

正常大脑功能的维持依赖于脑血流量(cerebral blood flow, CBF), 其向大脑提供营养物质, 并去除大脑中有害的代谢产物。血管性认知障碍是由于脑血流量不足导致的神经功能缓慢下降。研究表明, 双侧颈总动脉狭窄(bilateral common carotid stenosis, BCCS)引起的脑灌注不足导致脑缺氧和神经炎症, 最终导致记忆障碍, Sirt1 高表达小鼠在 BCCS 手术后与对照组相比明显保留 CBF。此外, SIRT1 通过对内皮型 eNOS 乙酰化的抑制, 激活脑内 eNOS-NO 系统, 在脑灌注不足和缺血性损伤后起到保护作用。SIRT1 使 eNOS 中的钙调蛋白结合结构域中的赖氨酸 496 和 506 去乙酰化, 从而促使 NO 的产生, 而 NO 具有血管扩张、抑制白细胞黏附、抗血小板聚集和细胞凋亡的特点^[20]。因此, 白藜芦醇可以通过激活 SIRT1/eNOS/NO 轴来增加 CBF, 这可能与空间记忆有关。

3.5 白藜芦醇与自噬作用

自噬在急性脑损伤和一些神经退行性疾病中起着神经保护作用。研究表明,白藜芦醇可能通过调节自噬途径起到神经保护作用,但结果有些矛盾。在 TBI 大鼠模型中,白藜芦醇抑制海马中的神经元自噬,降低自噬标记蛋白微管相关蛋白轻链 3-II (LC3-II) 和 Beclin1 水平,并减轻脑水肿和促进认知功能恢复^[21]。添加白藜芦醇可通过抑制糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 介导的自噬和细胞凋亡,增加谷氨酸处理的星形胶质细胞的活力^[22]。然而,其他实验获得不同的结果,在 A β ₁₋₄₂ 处理的 PC12 细胞中提高 LC3-II/LC3-I,使 Parkin 和 Beclin-1 表达升高^[23]。白藜芦醇可通过增强自噬,抑制 NOD 样受体家族及含有 Pypin 结构域 3 (NLRP3) 的炎性体激活,起到对脑缺血再灌注损伤的保护作用^[24]。在鱼藤酮诱导的 PD 细胞模型中,白藜芦醇通过诱导自噬保护细胞免于凋亡,这可能是通过激活 AMPK/SIRT1 途径介导的^[18]。该结果差异可能由于细胞系不同,白藜芦醇治疗的持续时间和剂量不同引起。因此,其机制仍需要进一步研究。

4 研究展望

衰老和神经退行性病变导致的认知功能下降在老年人群中很常见。白藜芦醇可通过其抗氧化、抗炎、抗凋亡和自噬调节作用,以及增加 CBF 和改善突触可塑性的能力,改善记忆和认知。miRNA 可能成为新的治疗方向。如前所述,SIRT1 在影响 CREB-BDNF 轴的过程中抑制 miR-134,并增强学习和记忆能力,而 miR-204 与 SIRT1 mRNA 的 3'-UTRs 结合,降低 SIRT1 的水平,激活小胶质细胞,促进炎症反应。因此,miRNA 可能成为未来治疗的靶点之一,而 SIRT1 活化剂的临床应用及多靶点调控机制的进一步明确将有助于神经损伤的治疗。

参 考 文 献:

- [1] ABDEL-WAHAB B A, ABDEL-WAHAB M M. Protective effect of resveratrol against chronic intermittent hypoxia-induced spatial memory deficits, hippocampal oxidative DNA damage and increased p47Phox NADPH oxidase expression in young rats[J]. Behavioural Brain Research, 2016, 305: 65-75.
- [2] ANASTÁCIO JANINE R, NETTO C A, CASTRO C C, et al. Resveratrol treatment has neuroprotective effects and prevents cognitive impairment after chronic cerebral hypoperfusion[J]. Neurological Research, 2014, 36(7): 627-633.
- [3] 刘红,王凯,秧杰,等.白藜芦醇对高脂饮食诱导的认知障碍的保护作用及机制研究[J].临床神经病学杂志,2019,32(1):42-49.
- [4] DEMOULIN B, HERMANT M, CASTROGIOVANNI C, et al. Resveratrol induces DNA damage in colon cancer cells by poisoning topoisomerase II and activates the ATM kinase to trigger p53-dependent apoptosis[J]. Toxicology in Vitro, 2015, 29(5): 1156-1165.
- [5] LI X M, ZHOU M T, WANG X M, et al. Resveratrol pretreatment attenuates the isoflurane-induced cognitive impairment through its anti-inflammation and -apoptosis actions in aged mice[J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2014, 52(2): 286-293.
- [6] LEE J, TOROSYAN N, SILVERMAN D H. Examining the impact of grape consumption on brain metabolism and cognitive function in patients with mild decline in cognition: a double-blinded placebo controlled pilot study[J]. Experimental Gerontology, 2017, 87: 121-128.
- [7] FANNY N. SIRT1 in the brain-connections with aging-associated disorders and lifespan[J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2015, 9: 64.
- [8] BRAIDY N, JAYASENA T, POLJAK A, et al. Sirtuins in cognitive ageing and Alzheimer's disease[J]. Current Opinion in Psychiatry, 2012, 25(3): 226-230.
- [9] CAO Y, JIANG X L, MA H J, et al. SIRT1 and insulin resistance[J]. Journal of Diabetes and its Complications, 2015, 30(1): 178-183.
- [10] ZHANG L J, TU R Q, WANG Y W, et al. Early-life exposure to lead induces cognitive impairment in elder mice targeting SIRT1 phosphorylation and oxidative alterations[J]. Frontiers in Physiology, 2017, 8: 446.
- [11] CAO D F, WANG M Z, QIU X Y, et al. Structural basis for allosteric, substrate-dependent stimulation of SIRT1 activity by resveratrol[J]. Genes & Development, 2015, 29(12): 1316-1325.
- [12] MENG Z Z, LI J G, ZHAO H L, et al. Resveratrol relieves ischemia-induced oxidative stress in the hippocampus by activating SIRT1[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2015, 10(2): 525-530.
- [13] 何卫, 姜振凯, 王兵, 等. 白藜芦醇修复内皮细胞氧化损伤抑制促血栓分子表达的作用和机制[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(3): 142-147.
- [14] LI L H, SUN Q, LI Y Q, et al. Overexpression of SIRT1 Induced by resveratrol and inhibitor of miR-204 suppresses activation and proliferation of microglia[J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2015, 56(4): 858-867.
- [15] 唐明, 赵欣, 魏兴军, 等. 白藜芦醇对认知功能损伤大鼠脑组织凋亡蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(2): 305-306.
- [16] LEAL G, AFONSO P M, SALAZAR I L, et al. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF[J]. Brain Research, 2015, 1621: 82-101.
- [17] 张跃奇, 王媛, 张志强, 等. 白藜芦醇对慢性脑缺血大鼠认知损伤和海马 MMP-9 和 TIMP-1 表达的影响研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(5): 742-747.
- [18] GISELE P D, GRAHAM C, MÁRIO CESAR do N B, et al.

- Resveratrol: a potential hippocampal plasticity enhancer[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016: 1-14.
- [19] 郭景丽, 郭英丽. 白藜芦醇诱导细胞外调节蛋白激酶信号通路以缓解帕金森病神经元损伤的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(17): 1683-1686.
- [20] HIDETAKA O, MASATO E, SUMITO O, et al. SIRT1/eNOS Axis as a potential target against vascular senescence, dysfunction and atherosclerosis[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2010, 17(5): 431-435.
- [21] FENG Y, CUI Y, GAO J L, et al. Neuroprotective effects of resveratrol against traumatic brain injury in rats: Involvement of synaptic proteins and neuronal autophagy[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 13(6): 5248-5254.
- [22] 赵晶晶, 杨振坤, 孙洁, 等. 白藜芦醇对脑缺血损伤后星形胶质细胞炎症反应的影响及其神经保护作用研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(8): 765-771.
- [23] WANG H, JIANG T Y, LI W, et al. Resveratrol attenuates oxidative damage through activating mitophagy in an in vitro model of Alzheimer's disease[J]. *Toxicology Letters*, 2017, 282: 100-108.
- [24] HE Q, LI Z Y, WANG Y T, et al. Resveratrol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation through Sirt1-dependent autophagy induction[J]. *International Immunopharmacology*, 2017, 50: 208-215.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 王德生, 苏庆杰, 龙发青, 等. 白藜芦醇作用于 SIRT1 影响认知功能的机制研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(21): 39-43.