

本文引文格式:丁春艳,丁坤,程博为,等.阿魏酸钠通过 SIRT1/FOXO3A 改善血管性痴呆大鼠学习记忆障碍的机制研究[J].右江民族医学院学报,2024,46(3):283-288.

【论著与临床报道】

## 阿魏酸钠通过 SIRT1/FOXO3A 改善血管性 痴呆大鼠学习记忆障碍的机制研究

丁春艳<sup>1</sup>,丁坤<sup>2</sup>,程博为<sup>1</sup>,胡敬<sup>1</sup>,姜远赫<sup>2</sup>,孔贤卓<sup>2</sup>,丁见<sup>3</sup>,王林<sup>3</sup>

(1. 皖南医学院医学影像学院,安徽 芜湖 241002;

2. 皖南医学院临床医学院,安徽 芜湖 241002;

3. 皖南医学院基础医学院,安徽 芜湖 241002)

**摘要:**目的 探究阿魏酸钠在血管性痴呆(vascular dementia, VD)大鼠中的神经保护作用及其对前额叶皮质沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)和叉头框转录因子 O3A(forkhead box transcription factor O3A, FOXO3A)表达的影响。方法 将 32 只雄性 SD 大鼠随机分成 4 组,每组 8 只。模型组和阿魏酸钠组大鼠行双侧颈总动脉栓塞;假手术组进行相同的手术操作,但不做结扎处理;正常组不做处理。阿魏酸钠组连续 4 周灌胃阿魏酸钠溶液(100 mg/kg),其余 3 组接受相同体积的生理盐水灌胃。通过 Morris 水迷宫、尼氏染色、Western Blot 和免疫组织化学染色法观察比较各组大鼠行为学、细胞形态及 SIRT1 和 FOXO3A 蛋白的表达情况。结果 正常组和假手术组神经元呈现较完整的形态结构。相较于正常组,模型组大鼠逃避潜伏期显著延长、穿越平台次数明显减少( $P < 0.05$ ),细胞核固缩,SIRT1 表达水平显著下降( $P < 0.05$ ),FOXO3A 表达显著上升( $P < 0.05$ );与模型组相比,阿魏酸钠组细胞形态得以改善,逃避潜伏期和 FOXO3A 蛋白表达均降低( $P < 0.05$ ),穿台次数和 SIRT1 蛋白表达水平平均升高( $P < 0.05$ )。结论 阿魏酸钠通过调节 SIRT1/FOXO3A 改善大鼠学习记忆能力,为 VD 治疗提供了一定的研究基础。

**关键词:**痴呆,血管性;沉默信息调节因子 1;叉头框转录因子 O3A;阿魏酸钠

中图分类号:R749.16 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2024)03-0283-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.03.001

### Mechanism study of sodium ferulate in improving learning and memory in vascular dementia rats via SIRT1/FOXO3A pathway

DING Chunyan<sup>1</sup>, DING Kun<sup>2</sup>, CHENG BOWEI<sup>1</sup>, HU Jing<sup>1</sup>,  
JIANG Yuanhe<sup>2</sup>, KONG Xianzhuo<sup>2</sup>, DING Jian<sup>3</sup>, WANG Lin<sup>3</sup>

(1. School of Medical Imaging, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China;

2. School of Clinical Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China;

3. School of Basic Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the neuroprotective effects of sodium ferulate on the prefrontal cortex of rats with vascular dementia (VD) and to explore its impact on the expression of SIRT1 and FOXO3A proteins.

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81901105);安徽省高校自然科学基金项目(2023AH030106);国家级大学生创新训练计划项目(202310368003)

**第一作者:**丁春艳,大学生, E-mail:2142690063@qq.com

**通讯作者:**王林,博士,副教授,研究方向:神经退行性疾病, E-mail:wangl0607@wnmc.edu.cn

**Methods** Thirty-two male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into four groups, with 8 rats in each group. The model group and the sodium ferulate group underwent bilateral common carotid artery embolization (BCCAO) to induce VD, the sham group underwent the same surgical procedure without ligation, and the normal group received no treatment. The sodium ferulate group was administered sodium ferulate solution (100 mg/kg) intragastrically for four weeks, while the other three groups received an equivalent volume of saline by gavage. The behavioral, cellular morphology, and protein expression levels of SIRT1 and FOXO3A were analyzed using the Morris water maze, Nissl staining, Western Blotting, and immunohistochemical staining. **Results** Neurons in the normal and sham groups maintained intact morphological structures. In contrast to the normal group, the model group demonstrated significantly prolonged escape latency, reduced platform crossings ( $P < 0.05$ ), nuclear shrinkage, a significantly decreased expression of SIRT1 ( $P < 0.05$ ), and a notable increase in FOXO3A expression ( $P < 0.05$ ). In comparison to the model group, the sodium ferulate group exhibited enhanced cortical cell morphology, decreased escape latency and FOXO3A protein expression ( $P < 0.05$ ), and increased platform crossings and SIRT1 protein expression ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Sodium ferulate enhances learning and memory abilities in VD rats by regulating SIRT1/FOXO3A pathway, providing a research foundation for the treatment of VD.

**Key words:** vascular dementia; silent information regulator 1; forkhead box transcription factor O3A; Sodium ferulate

出血性或缺血性等危险因素导致脑组织低灌注的血管性疾病,被称为血管性痴呆(vascular dementia, VD),此类血管性疾病常导致海马、前额叶等脑组织受损,进而导致认知功能的障碍。研究发现,VD 的发生发展与缺血、缺氧、休克、低灌注等引起的脑组织损伤密切相关,当病灶涉及学习记忆相关脑区,如前额叶、边缘系统等,最终可引起记忆认知功能障碍<sup>[1]</sup>。随着中国人口的老齡化,患血管性痴呆的人数也越来越多,近年来成为亚洲地区最常见的痴呆类型之一<sup>[2]</sup>。沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)属于哺乳动物 Sirtuin 蛋白,主要分布在细胞核,具有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)依赖性,负责从细胞调控的蛋白质中去除乙酰基,由此参与细胞生物学功能,研究发现可以用来对抗脑损伤<sup>[3]</sup>。叉头框转录因子 O3A(forkhead box transcription factor O3A, FOXO3A)是 FOX 基因编码的蛋白质,属于叉型头转录因子的 O 亚型,在抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、修复损伤 DNA 及抗氧化应激等过程中起到重要作用<sup>[4]</sup>。阿魏酸为肉桂酸的衍生物,是阿魏、当归、升麻、川芎等中药中含量较高的有效成分,具有抑制血小板聚集、抗凝血、消灭自由基、抗菌、抗病毒等作用,常用于缺血性心脑血管病的辅助治疗。有研究证实阿魏酸钠用于 VD 治疗临床效果良好,具有安全、高效的特点<sup>[5]</sup>。本实验通过阿魏酸钠药物干预观察 VD 大鼠学习记忆能力改善,探讨阿魏酸钠调节 SIRT1/FOXO3A 信号通路改善 VD 的可能机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 由济南朋悦实验动物繁育有限公司供应的 32 只 SPF 级健康雄性 SD 大鼠,体重为(230 ± 20) g,8 周龄,动物许可证号:SCXK(鲁)20190003。大鼠在购入实验室动物房后首先进行了 1 周的适应性饲养,参照《实验动物护理和使用指导意见》,将室温维持在 21~25 °C,湿度 60%左右,保持 12 h 明暗循环。

1.1.2 主要试剂及仪器 阿魏酸钠购自美国 Merck 公司;SIRT1(bs-2257R)抗体和 FOXO3A(bs-1548R)抗体均购自北京博奥森生物技术有限公司; $\beta$ -actin(AA128)、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG(A0208)、辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠(A0216)、彩色预染蛋白质分子量标准(10-180kD)(P0068)均购自上海碧云天生物技术有限公司;多聚赖氨酸(AR0003)由武汉博士德生物工程有限公司提供;ECL 超敏化学发光试剂盒(S6009M)购自苏州优逸兰迪生物科技有限公司;增强型 HRP-DAB 底物显色试剂盒(PA110)由北京天根生化科技有限公司供应;焦油紫法尼氏染色试剂盒(G1430)溶液购自北京索莱宝科技有限公司;立式科研样本冷冻柜购自青岛海尔生物医疗股份有限公司;轮转式 RM2145 型石蜡包埋组织切片机购自德国 Lica;实验室超纯水设备购自安徽久智电子科技有限公司。

### 1.2 方法

1.2.1 动物分组、造模、药物干预 保持鼠房内光线、温度、湿度适宜,将大鼠分笼适应性饲养 1 周。之后将 32 只 SPF 级健康 SD 大鼠随机分为 4 组,其中模型组以及阿魏酸钠组 2 组共 16 只大鼠进行 BCCAO 建立 VD 模型。术前 12 h 禁食,术前 8 h 禁水,10%水合氯

醛(3.5 mL/kg)腹腔注射麻醉。大鼠以仰卧位固定,颈部皮肤消毒处理。在颈部正中行1.5~2 cm的纵切口,使用玻璃分针小心地分离出两侧颈总动脉,使用4号丝线在距离颈外动脉起点约1 cm进行结扎,最后将切口皮肤进行复位缝合。术后连续3 d,在手术切口处涂抹适量青霉素粉末,以防止感染的发生。在假手术组中,仅对双侧颈总动脉进行分离,不进行结扎处理,其余步骤与模型组相同。对于阿魏酸钠组的大鼠,在固定的时间段内进行灌胃阿魏酸钠溶液(100 mg/kg),每天1次,连续4周。其余3组的大鼠则以同样方法灌胃等量生理盐水,每天1次,连续4周。实验方案获得皖南医学院动物伦理委员会审批,批准号:WNMCBMS-201812。

1.2.2 Morris水迷宫实验 阿魏酸钠溶液灌胃干预4周后,进行为期6 d的定位航行试验,定位航行试验操作如下:平台(直径10 cm)置于第四象限,平台距离水池壁约30 cm,水面高出平台1~2 cm,将标记后的大鼠贴壁随机放置在实验区域的4个象限内。大鼠的逃避潜伏期是指找到平台所需的时间。如果大鼠在90 s内未成功找到平台,则将逃避潜伏期记录为90 s,并将大鼠引至平台,让大鼠在平台上静置15 s,以熟悉环境。定位航行试验结束后,第7天休息,在第8天进行空间探索试验时,撤离平台,将每组大鼠放置在水池的第二象限。记录大鼠在90 s内的游泳轨迹图以及在这个时间段内跨越平台的次数。

1.2.3 标本收集 在Morris水迷宫实验完毕后,对各组大鼠实施10%水合氯醛(3.5 mL/kg)麻醉,紧接着进行胸腔开刀手术,以显露心脏,迅速灌注100 mL预冷的生理盐水进行冲洗。随后,对大鼠进行断头取脑。剥离出前额叶皮质区,左脑前额叶组织浸泡在4%多聚甲醛溶液中固定24 h,最后进行常规石蜡包埋用于尼氏染色实验及免疫组织化学染色实验;右脑前额叶组织冻存于-80℃,用于蛋白免疫印迹(Western Blot)实验。

1.2.4 尼氏染色 将各组前额叶皮质区组织切片做好标记,后进行常规脱蜡,脱蜡完成后将组织切片完全浸入焦油紫染色液(A液)中,56℃恒温箱染色1 h(避光),染色完成后用双蒸水洗净,再放入尼氏液(B液)中分化,分化过程中用显微镜多次观察,直至观察到切片组织背景颜色接近无色,停止分化,晾干后进行常规封片。

1.2.5 蛋白免疫印迹(Western Blot) 将前额叶皮质组织置于预先冷却的EP管中,每10 mg组织加200  $\mu$ L预冷的裂解液,裂解液使用前需加入酶抑制剂,冰上匀浆,然后置于4℃低速摇动2 h,将样本置于4℃

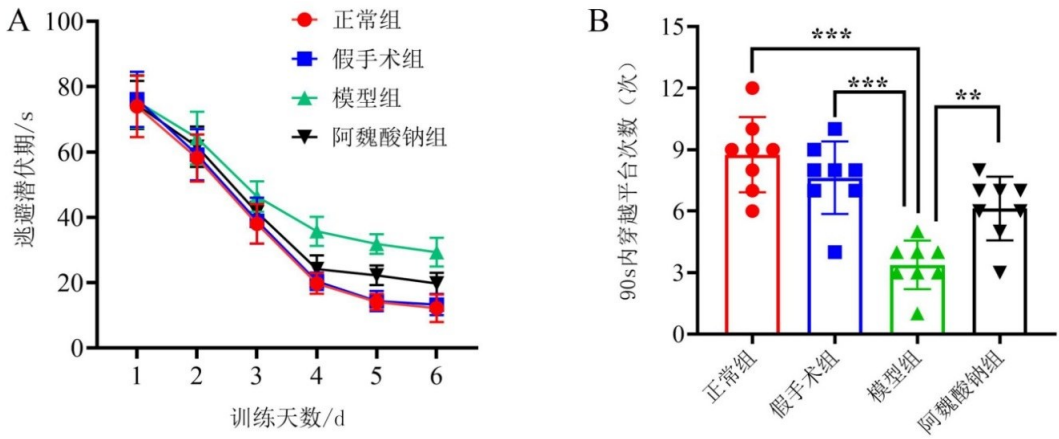
离心,以12 000 r/min的速率进行20 min高速离心,离心后保存上清液。后经蛋白变性,BCA蛋白浓度测定,保存至-20℃冰箱。经SDS-PAGE凝胶电泳,将分离得到的蛋白质从凝胶转移到硝酸纤维素膜(NC膜),5%脱脂奶粉(淹没胶面)封闭1 h。将膜与一抗SIRT1(1:150)、FOXO3A(1:150)和 $\beta$ -actin(1:1000)在4℃环境过夜孵育。次日将膜置于二抗配置液,摇床孵育1 h,结束后加入TBST摇洗3次(转速100 r/min,10分钟/次)。按1:1的比例将ECL发光剂中A液和B液震荡混匀,将膜放置在化学发光仪中,将发光液均匀滴在转有蛋白的膜一面。随后,曝光显影,运用ImageJ软件对印记测定灰度值。

1.2.6 免疫组织化学染色 石蜡切片机切片,片厚5  $\mu$ m。依次经二甲苯1、二甲苯2及梯度酒精脱蜡至水。双蒸水洗3次后,使用枸橼酸缓冲液进行抗原热修复(92~98℃,持续12 min)。自然冷却后双蒸水洗2次,PBS洗2次,每次5 min,随后滴加3%双氧水去除内源性酶活性(室温避光),计时10 min;PBS洗2次,每次5 min,5%BSA封闭液37℃,封闭1 h后,滴加SIRT1或FOXO3A一抗稀释液(1:150),4℃孵育16 h。次日,于37℃温箱复温45 min后,滴加二抗山羊抗兔IgG(1:100),置于37℃恒温箱中孵育1 h后取出用PBS洗4次,DAB(HRP:A:B=1000:50:50)显色,在显微镜下观察到细胞清晰可见后,双蒸水冲洗以终止反应,晾干,常规封片。400倍光学显微镜观察各组大鼠前额叶皮质区SIRT1、FOXO3A免疫阳性表达情况,采用ImageJ软件统计出阳性细胞数量和平均灰度值。

1.3 统计学方法 数据收集整理之后进行结果分析,应用SPSS 18.0统计分析工具,运用单因素方差进行分析。所得结果以( $\bar{x} \pm s$ )表示,当 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Morris水迷宫实验 定位航行实验:自第4天起,模型组大鼠的平均逃避潜伏期时间要比其他3组要长,尤其与正常组对比时,显著延长( $P < 0.05$ ),用阿魏酸钠药物治疗后的大鼠平均逃避潜伏期时间比无药物干预的模型组短( $P < 0.05$ ),但比假手术组长。空间探索实验:第8天平台撤除后,模型组大鼠在穿越平台方面的频次相较于正常组和假手术组显著减少( $P < 0.001$ ),阿魏酸钠组大鼠经过药物的治疗,记忆能力有改善,平台穿越次数较模型组有所增加( $P < 0.01$ )。假手术组与对照组之间的数据分析显示差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图1。

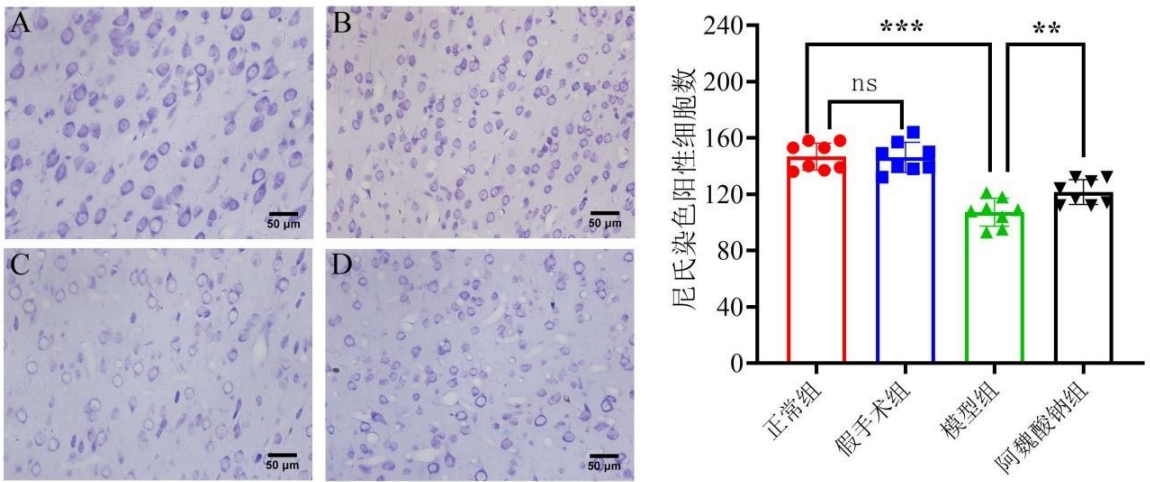


注:A. 定位航行实验,对各组大鼠的平台探索时长(逃避潜伏期)进行科学比较;B. 空间探索实验,对各组大鼠在 90 s 内穿越原始平台的次数进行数据对照。 $** P < 0.01$ ,  $*** P < 0.001$ 。n = 8。

图 1 Morris 水迷宫实验对各组大鼠的空间学习和认知记忆能力的影响

2.2 尼氏染色 在显微镜下观察尼氏染色后的前额叶皮质区组织发现,对照组和假手术组的神经细胞数量较多,并且绝大多数细胞结构完整,可见清晰完整的核仁,分布在胞体和树突中的尼氏颗粒丰富。模型组

的神经细胞数量明显减少,结构多不完整,多数细胞呈空泡状,部分细胞发生固缩,尼氏颗粒明显减少。阿魏酸钠组大鼠前额叶皮质区的细胞形态改变较模型组减轻,见图 2。



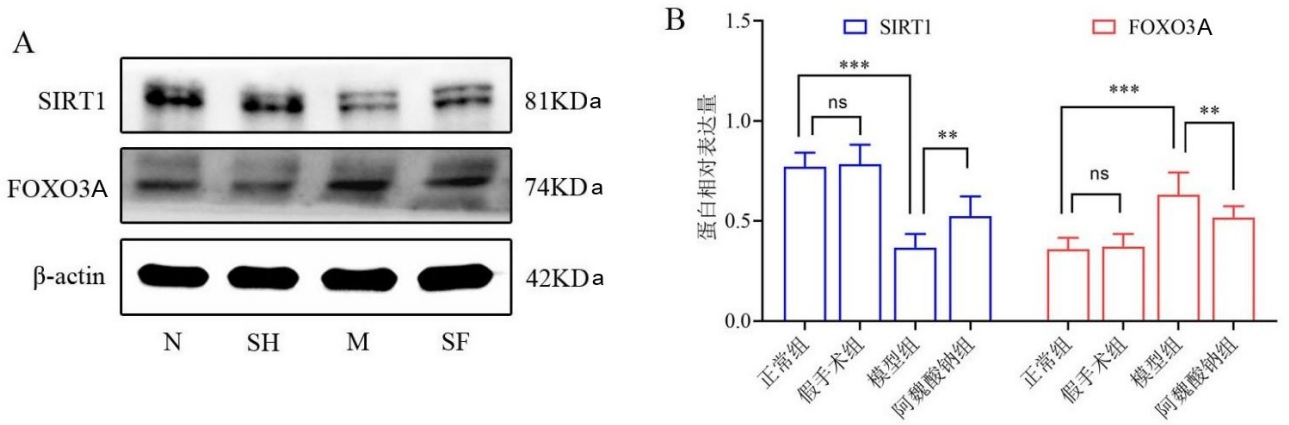
注:A. 正常组;B. 假手术组;C. 模型组;D. 阿魏酸钠组。 $** P < 0.05$ ,  $*** P < 0.001$ , n = 8。

图 2 尼氏染色结果 (标尺长度 50  $\mu\text{m}$ ,  $\times 400$ )

2.3 Western Blot 法检测各组大鼠前额叶皮质中 SIRT1、FOXO3A 的蛋白量表达变化 与假手术组比较,VD 模型组大鼠前额叶皮质内 SIRT1 蛋白表达显著降低,而 FOXO3A 蛋白表达显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与 VD 模型组相比,阿魏酸钠治疗组大鼠前额叶皮质内 SIRT1 蛋白表达显著升高,而 FOXO3A 蛋白表达则明显降低 ( $P < 0.05$ ),见图 3。

2.4 免疫组化 由光学显微镜观察大鼠前额叶皮质区可见,SIRT1 和 FOXO3A 阳性神经元呈现棕黄色。经统计分析发现,正常组和假手术组 SIRT1 和 FOXO3A 表达差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与

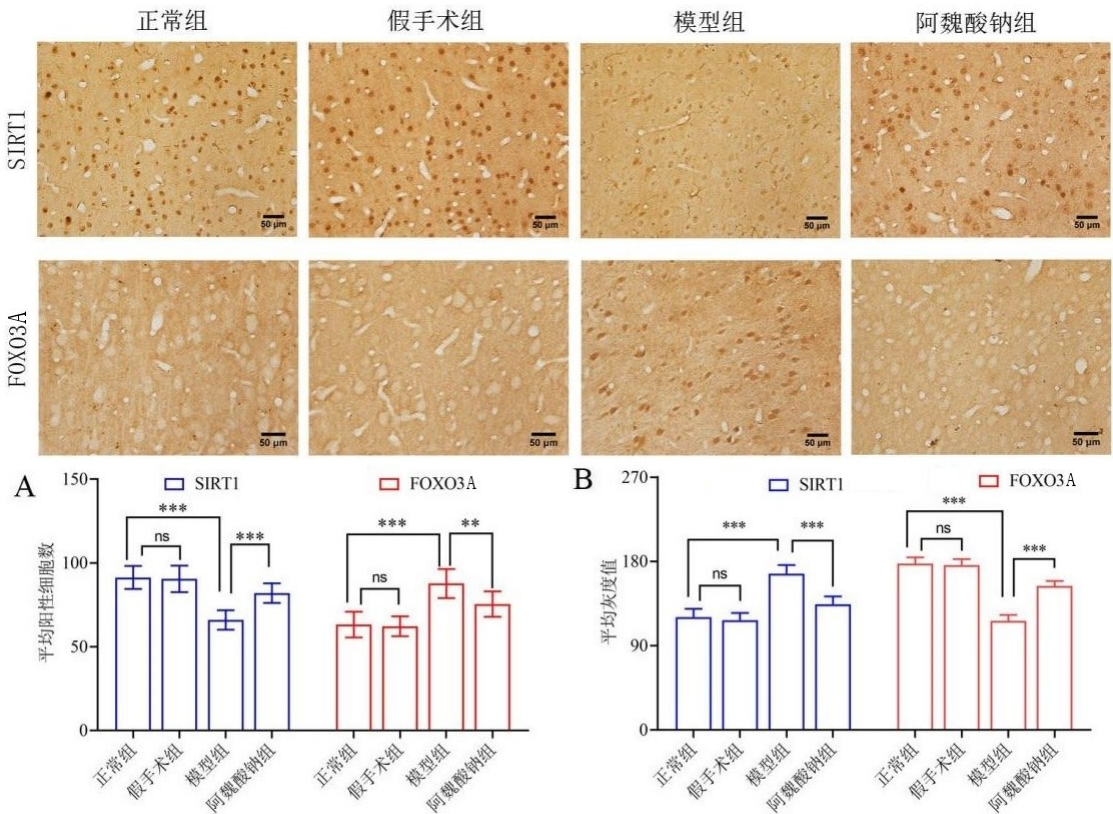
正常组相比,模型组 SIRT1 阳性细胞数量显著减少 ( $P < 0.001$ ),平均灰度值显著增加 ( $P < 0.001$ ); FOXO3A 阳性细胞数量显著增加 ( $P < 0.001$ ),平均灰度值显著降低 ( $P < 0.001$ ),以上表明模型组 SIRT1 蛋白表达降低,而 FOXO3A 蛋白表达升高。VD 模型经阿魏酸钠灌胃治疗后,SIRT1 和 FOXO3A 蛋白的表达发生逆转。与模型组相比,阿魏酸钠组 SIRT1 阳性细胞数量增多 ( $P < 0.001$ ),平均灰度值显著降低 ( $P < 0.001$ ); FOXO3A 阳性细胞数量减少 ( $P < 0.01$ ),平均灰度值升高 ( $P < 0.001$ )。整体表达趋势与 Western Blot 实验结果一致,见图 4。



注:A. 各组蛋白质印迹示意图;B. 比较各组大鼠前额叶皮质中 SIRT1 和 FOXO3A 蛋白的相对表达水平。

N:正常组,SH:假手术组,M:模型组,SF:阿魏酸钠组.\*\* $P < 0.05$ ,\*\*\* $P < 0.01$ , $n = 8$ 。

图 3 Western Bolt 法检测各组大鼠前额叶皮质中 SIRT1 和 FOXO3A 蛋白的表达情况



注:A. 各组 SIRT1 和 FOXO3A 的平均阳性细胞数;B. 各组 SIRT1 和

FOXO3A 的平均灰度值.\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ , $n = 8$ 。

图 4 免疫组化检测各组前额叶皮质中 SIRT1 和 FOXO3A 免疫阳性表达情况 (标尺长度  $50 \mu\text{m}$ , $\times 400$ )

### 3 讨论

VD 的发病主要与脑血管病导致的脑组织缺血缺氧进行性加重有关,长期的慢性缺血低灌注是引起 VD 的重要病理过程,并引发一系列病理反应,如炎症、氧化应激、凋亡、自噬调节过度等,引发的反应会导致神经毒性,影响神经递质传递异常,进而会对神经细胞造成损伤,严重者会出现学习记忆功能障碍<sup>[6-7]</sup>。前额叶皮质区位于大脑的最前部,主要负责的是执行功

能,决策、自控、思考等高级、目的性行为与其密切相关,当该区域损伤达到一定程度时,前额叶皮质区的功能就会发生障碍,表现为记忆力减退、专注力下降、学习迟钝、情感障碍等<sup>[8]</sup>。在模型建立后,Morris 水迷宫结果发现,模型组大鼠的平均逃避潜伏期较正常组明显延长,这表明模型组大鼠需花费更长的时间来找到逃避的目标。此外,模型组大鼠穿越平台次数明显低于对照组,这意味着它们在空间记忆和学习能力方面

受到了影响。这些数据充分证明了模型的成功建立。

目前临床上用于治疗 VD 的方法有药物治疗、康复锻炼、调整生活方式等,主要是通过治疗高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、心脏病、抗凝治疗等对危险因素进行干预,但没有针对性治疗 VD 的药物。此外,养成良好的生活习惯如适当运动、健康饮食、戒烟戒酒等也可降低 VD 发生的风险<sup>[9]</sup>。但由于个体差异大,上述方法效果不明显。阿魏酸钠又名川芎素,主要成分阿魏酸的钠盐,有抗氧化的功效,对于血管性病患有显著的治疗作用<sup>[10]</sup>。有研究表明,阿魏酸钠治疗血管性痴呆具有较好的疗效,但机制尚不明确。从本实验尼氏染色的结果来看,模型组大鼠与对照组大鼠相比前额叶皮质区神经细胞结构不完整多呈空泡状,神经元数量较少,核仁固缩,而阿魏酸钠组与模型组相比细胞结构相对完整,神经元有所增多,固缩的核仁较少。由此发现阿魏酸钠在改善神经元形态方面有一定作用。

VD 的发病机制尚不明确,经过众多学者多年的研究,形成许多假说包括自由基代谢紊乱学说、递质兴奋毒性学说、细胞自噬学说和酸中毒学说等<sup>[11]</sup>。有研究表明<sup>[12]</sup>,SIRT1/FOXO3A 信号通路的激活或抑制在中枢神经系统疾病中具有神经保护作用。SIRT1 可参与诸多过程如氧化应激、细胞自噬凋亡、炎症反应等,其主要功能是对多种蛋白进行去乙酰化而发挥调节作用,在神经细胞内的表达水平和活性是调节认知功能的重要基础。FOXO3A 是 FOX 基因编码的一个重要的人类蛋白质,对细胞增殖表现为抑制,对细胞凋亡表现为促进,同时还具备抗衰老、长寿等作用<sup>[13]</sup>。有研究表明<sup>[14-15]</sup>,SIRT1 通路可介导 FOXO3A 去乙酰化,激活各种自噬相关蛋白的表达,抑制 FOXO3A 表达以减弱氧化应激,进而发挥神经保护的作用。本研究中 Western Bolt 法和免疫组织化学染色的结果中都表明,模型组与对照组相比较,模型组大鼠 SIRT1 蛋白表达降低,而 FOXO3A 蛋白表达增多。这与上述观点 FOXO3A 被 SIRT1 去乙酰化降解的观点一致。

本研究通过 Western Blot 法还发现,阿魏酸钠可显著提升 SIRT1 蛋白的表达,同时抑制 FOXO3A 蛋白表达;免疫组织化学染色结果亦在形态学角度验证了阿魏酸钠这一作用。通过以上结果分析得出阿魏酸钠可能是通过提高 VD 大鼠前额叶皮质区 SIRT1 的表达,间接抑制 FOXO3A 的表达而改善因缺血缺氧受损的神经细胞,进而改善 VD 大鼠的学习记忆能力,其具体机制仍有待研究。

#### 参考文献:

[1] 黄锐,孙先钰,周志萍,等.基于 AMPK/Nrf2 信号通路探讨针药联合对 AD 大鼠的治疗机制[J].右江民族医学院

学报,2023,45(3):413-418.

- [2] 王家兴,聂皎.血管性痴呆的中医研究进展[J].内蒙古中医药,2023,42(2):140-143.
- [3] 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 $\alpha$ /PPAR $\gamma$  signaling pathway[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(3): 1481-1493.
- [4] SUN X M, LIU B. Donepezil ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced brain microvascular endothelial cell dysfunction via the SIRT1/FOXO3A/NF- $\kappa$ B pathways[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 7760-7770.
- [5] ZHOU P P, DU S Z, ZHOU L, et al. Tetramethylpyrazine-2'-O-sodium ferulate provides neuroprotection against neuroinflammation and brain injury in MCAO/R rats by suppressing TLR-4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019, 176: 33-42.
- [6] 罗潇潇,方雷,赵健,等.白藜芦醇通过 SIRT1/STAT3 通路改善血管性痴呆大鼠学习记忆能力的机制研究[J].右江民族医学院学报,2022,44(4):475-481.
- [7] 蒋宇龙,吴林,江家乔,等.针刺治疗血管性痴呆作用机制研究进展[J].中医临床研究,2021,13(23):146-148.
- [8] 杨晶晶,迟明,周璐,等.应用功能性近红外光谱成像技术探讨前额叶皮质在帕金森病冻结步态中的作用[J].临床神经病学杂志,2022,35(2):81-86.
- [9] 于飞,孙永馨.血管性痴呆大鼠模型的治疗方法研究进展[J].中国比较医学杂志,2014,24(9):66-71.
- [10] XU S H, YIN M S, LIU B, et al. Tetramethylpyrazine-2'-O-sodium ferulate attenuates blood-brain barrier disruption and brain oedema after cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2017, 36(7): 670-680.
- [11] 于骄洋,王鑫森,王明阳,等.血管性痴呆发病机制与中西医治疗研究概况[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(2):71-75.
- [12] LIU J, HUANG J Y, ZHANG Z J, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate delayed neurocognitive recovery in aged mice by inhibiting hippocampus ferroptosis via activating SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3593294.
- [13] T SHE D, WONG L J, BAIK S H, et al. SIRT2 Inhibition confers neuroprotection by downregulation of FOXO3A and MAPK signaling pathways in ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(12): 9188-9203.
- [14] ZHOU F, WANG Y K, ZHANG C G, et al. miR-19a/b-3p promotes inflammation during cerebral ischemia/reperfusion injury via SIRT1/FoxO3/SPHK1 pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 122.
- [15] ABDEL-FATTAH M M, HASSANEIN E H M, SAYEDA M, et al. Targeting SIRT1/FOXO3A/Nrf2 and PI3K/AKT Pathways with rebamipide attenuates acetic acid-induced colitis in rats[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(4): 533.

收稿日期:2024-01-10;修回日期:2024-02-23