

• 综 述 •

多酚类化合物调节沉默信息调节因子 1 改善阿尔茨海默病的研究进展

王 琢¹, 张雷雷², 宋高伟¹, 冯香瑞¹, 侯雅清¹, 常 翔^{2*}, 杨 琳^{1,2*}

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

2. 西安市中医医院, 陕西 西安 710021

摘 要: 阿尔茨海默病是最常见的神经退行性疾病, 而沉默信息调节因子 1 (Sirt1) 具有作为阿尔茨海默病治疗靶点的潜力。多酚类化合物是植物次生代谢产物, 可通过调节 Sirt1 抑制 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 蛋白生成、抑制 Tau 蛋白磷酸化、抗氧化应激、抑制神经炎症、增强突触可塑性、增强细胞自噬、抑制神经元凋亡, 达到改善阿尔茨海默病。综述了多酚类化合物通过调节 Sirt1 活性改善阿尔茨海默病的分子机制, 为开发基于天然产物的阿尔茨海默病干预策略提供参考。

关键词: 多酚; 阿尔茨海默病; 沉默信息调节因子 1; β -淀粉样蛋白; Tau 蛋白; 氧化应激; 神经炎症; 突触可塑性; 细胞自噬; 神经元凋亡

中图分类号: R285.5; R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)07-1825-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.07.037

Research progress of polyphenolic compounds for Alzheimer's disease by regulating silent information regulatory factor 1

WANG Zhuo¹, ZHANG Leilei², SONG Gaowei¹, FENG Xiangrui¹, HOU Yaqing¹, CHANG Xiang², YANG Lin^{1,2}

1. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China

Abstract: Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative disease, and silent information regulatory factor 1 (Sirt1) has the potential to be a therapeutic target for treatment of Alzheimer's disease. Polyphenolic compounds are the secondary metabolites in plants that can improve Alzheimer's disease by regulating Sirt1 to inhibit the production of β -amyloid ($A\beta$) protein, suppress Tau protein phosphorylation, resist oxidative stress, suppress neuroinflammation, enhance synaptic plasticity, enhance autophagy, and inhibit neuronal apoptosis. This article reviews the molecular mechanisms of polyphenolic compounds in improving Alzheimer's disease by regulating Sirt1, to provide reference for the development of natural product based intervention strategies for treatment of Alzheimer's disease.

Key words: polyphenol; Alzheimer's disease; Sirt1; β -amyloid protein; Tau protein; oxidative stress; neuroinflammation; synaptic plasticity; autophagy; neuronal apoptosis

阿尔茨海默病是最常见的神经退行性疾病, 占老年痴呆病例的 60%~80%, 其典型病理特征包括 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 沉积形成的老年斑和过度磷酸化 Tau 蛋白介导的神经纤维缠结^[1-3]。这些病理变化触发神经炎症、氧化应激和突触功能障碍, 最终导

致进行性认知衰退^[4-5]。尽管现有药物可部分缓解症状, 但其疗效有限, 且存在不良反应, 因此探索新型干预策略迫在眉睫^[6]。沉默信息调节因子 1 (Sirt1) 作为 NAD⁺依赖的 III 类组蛋白脱乙酰酶, 通过调控能量代谢、氧化应激应答和神经保护通路在阿尔茨

收稿日期: 2025-03-17

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2023-YBSF-152)

作者简介: 王 琢 (2000—), 男, 河南泌阳人, 中西医结合脑血管专业硕士研究生。E-mail: 15938059496@163.com

*通信作者: 杨 琳 (1970—), 女, 陕西西安人, 主任医师, 从事中西医结合脑血管临床、教学、科研工作。E-mail: yang_lin2005@126.com

常 翔 (1983—), 女, 陕西西安人, 副主任医师, 博士, 从事中西医结合脑病临床、教学、科研工作。E-mail: 3590150795@qq.com

海默病病理进程中发挥关键作用^[7-8]。研究表明, Sirt1 可通过促进 α -分泌酶介导的非淀粉样蛋白途径减少 A β 生成, 同时增强 Tau 蛋白去乙酰化以抑制其异常聚集^[9-11]。此外, Sirt1 激活可改善线粒体功能, 抑制神经炎症, 提示其具有作为阿尔茨海默病治疗靶点的潜力^[12-13]。多酚类化合物是植物次生代谢产物, 广泛存在于水果、茶类和谷物中, 主要分为黄酮类、酚酸和二苯乙烯类等亚型^[14-15]。这类化合物不仅具有强抗氧化活性, 还能通过调控 Sirt1 信号通路影响神经炎症、自噬和突触可塑性^[16-17]。流行病学证据显示, 长期摄入富含多酚的地中海饮食可使阿尔茨海默病风险降低 13%~40%^[18-19]。多酚类化合物可通过调节 Sirt1 抑制 A β 蛋白生成、抑制 Tau 蛋白磷酸化、抗氧化应激、抑制神经炎症、增强突触可塑性、增强细胞自噬、抑制神经元凋亡, 达到改善阿尔茨海默病。本文综述了多酚类化合物通过调节 Sirt1 活性改善阿尔茨海默病的分子机制, 为开发基于天然产物的阿尔茨海默病干预策略提供参考。

1 抑制 A β 蛋白生成

A β ₁₋₄₂ 是一种特定形式的淀粉样蛋白 A β , 这种较短的肽片段易在大脑中形成有害的聚集体, 是导致认知功能损害的关键因素, 与健康老年人相比, 阿尔茨海默病患者的 Sirt1 水平显著降低, 表明其具有作为早期阿尔茨海默病诊断生物标志物的潜力^[20]。在临床研究发现, A β 积累会抑制 Sirt1 的表达, 而白藜芦醇治疗可逆转这一现象, 减少大脑中的 A β 异常聚集^[21], 这与白藜芦醇激活 Sirt1 导致 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 和 PGC-1 α (一种神经系统中普遍存在的转录共激活剂) 活性增加, 同时降低核因子- κ B (NF- κ B)、IL-1 β (一种促炎细胞因子) 和 NOD 样受体家族 pyrin 结构域 3 (NLRP3) 的水平密切相关^[22]。此外, Sirt1 可以增强阿尔茨海默病大鼠模型中 AM10 (α -分泌酶家族中的一种关键酶) 转录, 导致 APP 的 α -分泌酶加工增加, 从而降低脑组织中的 A β 水平^[23]。Sirt1 还会降低 BACE1 和 ROCK1 (参与 A β 生成的酶) 的活性, 具体为 Sirt1 通过激活 PGC-1 α 来下调 BACE1 表达, 达到减少 A β 产生的作用^[24]。相关研究也支持 Sirt1 通过激活 α -分泌酶来减少 A β 产生的作用^[25]。临床研究指出, 与安慰剂相比, 白藜芦醇可以降低阿尔茨海默病患者血清和脑脊液中 A β 蛋白水平^[26]。此外, 原花青素可通过抑制 NAD⁺消耗酶而上调 Sirt1 活

性, 从而进一步增强 AM10 转录活性, 促进 APP 向非淀粉样蛋白途径分解代谢, 进而降低 A β 蛋白水平^[27]。在经过氧葡萄糖剥夺 (OGD) 的 E16-17 小鼠胚胎皮质神经元模型中, 淫羊藿苷通过 MAPK/p38 通路促进 Sirt1 水平的表达, 减少 A β 蛋白形成, 继而降低淀粉样蛋白级联反应, 包括 Tau 蛋白过度磷酸化、神经炎症、氧化应激、自噬和神经元死亡等影响阿尔茨海默病的病理过程^[28-29]。多酚调节 Sirt1 减少 A β 聚集的作用机制见图 1。

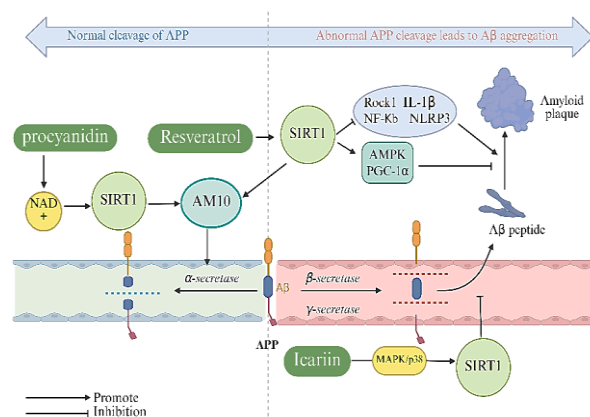


图 1 多酚调节 Sirt1 抑制 A β 聚集的作用机制

Fig. 1 Mechanism of polyphenols in inhibiting A β aggregation through regulation of Sirt1

2 抑制 Tau 蛋白磷酸化

Tau 蛋白结合细胞内的微管以促进神经元运输系统功能, 微管也能稳定生长中的轴突, 过度磷酸化的 Tau 形成不可溶的纤维, 并折叠成神经细胞内的神经元纤维缠结^[30]。虽然在最初的淀粉样蛋白假说中, Tau 的过度磷酸化被认为是 A β 沉积的下游事件, 但现在同样可能是 Tau 与 A β 平行作用, 导致阿尔茨海默病, 并增强彼此的毒性效应^[31]。在培养的神经元模型中, Sirt1 可以直接对 Tau 蛋白进行去乙酰化处理, 作用于多个位点^[32]。Sirt1 基因的缺失导致动物大脑组织中 Tau 蛋白的乙酰化和磷酸化水平上升, 并加剧了过度表达 Tau 蛋白的转基因小鼠的认知功能障碍^[33]。Sirt1 激动剂白藜芦醇能够减轻在磷酸化 Tau 蛋白水平高的小鼠中的神经损伤, 并通过抑制 PGC-1 α 和 p53 的乙酰化来改善学习和记忆能力^[34]。同样, 原花青素可通过减少 NAD⁺消耗增强 Sirt1 活性, 可使 Tau 去乙酰化, 从而减轻 Tau 蛋白磷酸化^[27]。多酚通过调节 Sirt1 抑制 Tau 磷酸化的机制见图 2。

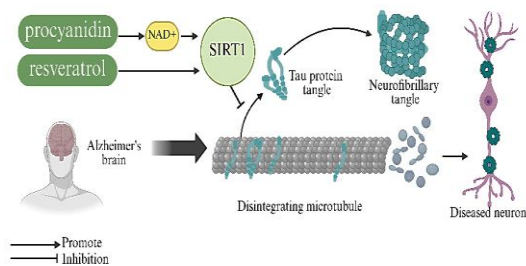


图 2 多酚调节 Sirt1 抑制 Tau 蛋白磷酸化的作用机制

Fig. 2 Mechanism of polyphenols in inhibiting Tau protein phosphorylation by regulating Sirt1

3 抗氧化应激

A β 的积聚会导致大脑中活性氧 (ROS) 水平的增加, 从而增强氧化应激反应, 并导致神经系统损伤。反之, ROS 的增加也会激活 β 分泌酶, 增加 A β 的积累, 形成恶性循环^[35]。在 TG256 神经细胞系中, Sirt1 的表达上调增加了 α 分泌酶的活性, 促进了 APP 向非淀粉样蛋白的形成, 并减少了 A β 的积累^[36]。在 APP/PS1 转基因小鼠中, ip 白藜芦醇可上调 Sirt1 的表达, 降低大脑皮层和海马区 A β 斑块和 ROS 水平, 增加抗超氧化歧化酶 (SOD) 的表达^[37]。此外, 槲皮素可以通过调节多种过量蛋白途径减少阿尔茨海默病小鼠模型中 A β 周围的小胶质细胞聚集^[38]。在 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 ADPC12 细胞模型中, 槲皮素可以调节 Sirt1/Nrf2/HO-1 通路的表达, 发挥对阿尔茨海默病的神经保护作用^[39-40]。同时槲皮素可增强磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K)/Akt 的活性, 导致糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β) 活性降低, 改善氧化应激引起的神经元死亡^[41]。PGC-1 α 通过调节线粒体功能来减少 ROS 的产生, 具体过程为 PGC-1 α 促进线粒体氧化应激 (OS) 抗性的生物生成, 进而提高了 SOD 清除过量 ROS 的活性, 还通过线粒体融合修复了线粒体, 减少了电子传递链产生的 ROS^[42]。Sirt1 对 PGC-1 α 的去乙酰化可增强 SOD 的表达, 提高细胞对氧化应激的抵抗力^[43]。姜黄素可通过提高 Sirt1 活性诱导 PGC-1 α 的脱乙酰化, 发挥抗氧化特性和神经保护作用^[44]。在体外 A β ₁₋₄₂ 诱导的 SD 大鼠初级神经元中, 大黄酸通过改善 Sirt1/PGC-1 α 调控的线粒体生物生成, 缓解了线粒体 OS^[45], 在随后的体内研究中, 大黄酸能明显减轻 A β 负担, 逆转 APP/PS1 小鼠大脑中的 OS, 保护神经元免受 OS 相关的凋亡^[42]。

此外, 芝麻素具有很强的抗氧化活性, 特别是通过激活与细胞存活和神经保护相关 Sirt1 的表达,

在过氧化氢 (H₂O₂) 诱导的人神经母细胞瘤 (SH-SY5Y) 细胞模型中, 1 μ mol/L 芝麻素可显著减少 400 μ mol/L H₂O₂ 诱导的 SHSY5Y 细胞死亡和细胞内 ROS 的产生, 具体分子机制为激活 Sirt1/Sirt3/FOXO3a 通路影响 ROS 解毒和线粒体动力学、抑制促凋亡蛋白 B 淋巴瘤细胞相关 X 蛋白 (Bax) 和上调抗凋亡蛋白 B 淋巴瘤细胞瘤 2 (Bcl-2) 表达^[46]。在 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 KM 小鼠 (一种阿尔茨海默病研究模型) 中, 紫檀芪化合物能上调 Sirt1 和核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 和 SOD 的水平, 达到其抗氧化作用^[47]。双去甲氧基姜黄素已被证明可以减少炎症反应、增强记忆力、改善氧化应激和认知功能, 具有显著的神经保护作用^[48]。不仅如此, 在 APP/PS 转基因小鼠模型中, 双去甲氧基姜黄素还可以提高 Sirt1 水平, 改善 SOD 和谷胱甘肽 (GSH) 的活性, 减轻氧化应激^[49]。此外, 在 D-半乳糖诱导的小鼠模型中, 漆黄素可增强 Sirt1、Nrf2/HO-1 的表达, 抗氧化应激^[50]。多酚调节 Sirt1 抗氧化的作用机制见图 3。

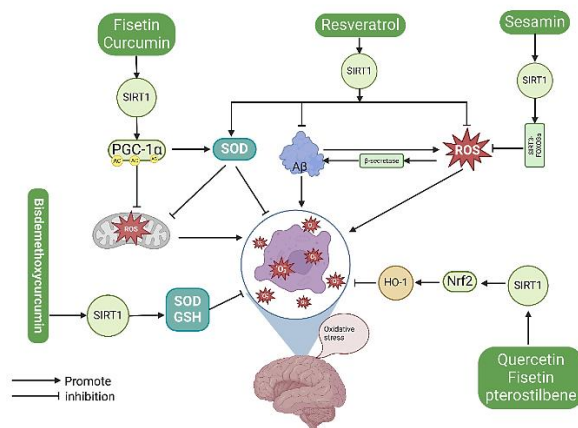


图 3 多酚调节 Sirt1 抗氧化的作用机制

Fig. 3 Antioxidant mechanism of polyphenols by regulating Sirt1

4 抑制神经炎症

在阿尔茨海默病中, 神经胶质细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞的激活会诱导炎症细胞因子的产生, 加剧体内 A β 的聚集和 Tau 的磷酸化^[51]。白藜芦醇可使 Sirt1 的催化速率加倍, 其抗炎作用很大程度上依赖 Sirt1 通路激活^[52]。在异氟烷麻醉下行脾切除术大鼠中, 白藜芦醇激活 Sirt1 可抑制麻醉后和手术后的神经炎症反应^[53]。同时白藜芦醇上调 Sirt1 表达可抑制脂多糖激活的小胶质细胞中炎症因子^[54]。在临床研究中, 白藜芦醇可减轻阿尔茨

海默病患者脑脊液内炎症因子水平^[55]。此外,槲皮素可通过减少一氧化氮(NO)和肿瘤坏死因子(TNF)的产生,以及降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的水平,抑制脂多糖激活的 BV-2 小胶质细胞的神经炎症作用^[56]。槲皮素通过增强 Sirt1 活性和 NF- κ B 乙酰化在神经胶质细胞中发挥抗炎作用,防止神经元死亡^[57]。二氢杨梅素可以激活 A β ₁₋₄₂ 诱导的阿尔茨海默病大鼠的 AMPK/Sirt1 信号通路,显著降低血清和海马神经元中的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平,抑制炎症反应和海马神经元凋亡,改善阿尔茨海默病大鼠的学习障碍^[58]。同样在 D-半乳糖诱导的小鼠模型中,漆黄素可激活 Sirt1、增强 NF- κ B 脱乙酰化,并抑制促炎基因表达来抑制神经炎症,表明其有望成为阿尔茨海默病的治疗选择^[59]。多酚通过调节 Sirt1 抗神经炎症作用的机制见图 4。

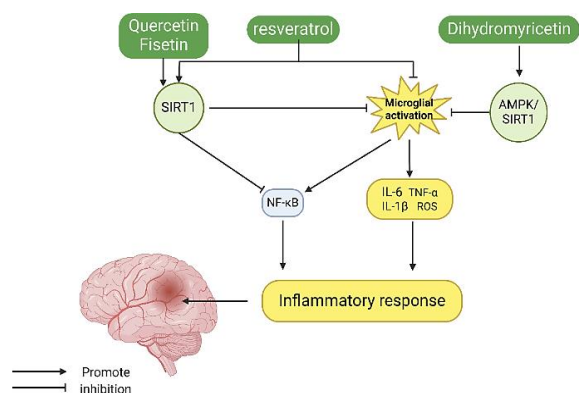


图 4 多酚调节 Sirt1 抗神经炎症的作用机制

Fig. 4 Anti-neuroinflammatory mechanism of polyphenols by regulating Sirt1

5 增强突触可塑性

阿尔茨海默病患者认知衰退,通常包括健忘和与保持注意力、解决问题、学习和记忆相关的能力下降。而突触可塑性的结构和功能方面都是学习和记忆形成的神经元分子基础,结构突触可塑性是指突触的数量、突触连接的形成和突触空间的变化,而功能性突触可塑性反映的是突触传递效能的增强和下降^[60]。脑源性神经营养因子(BDNF)是一种强有力的调节因子,参与调节海马中神经元的分化和存活、突触形成、突触可塑性^[61]。Sirt1 与转录因子 YY1 复合物结合,限制 miR-134 的表达,进而影响 CREB-BDNF 轴,促进 BDNF 的转录,随后, BDNF 的释放激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,并负向调 miR-134 的活性,同

时抑制含 Lim 域的蛋白激酶 1(Limk1)的翻译,促进树突的发育^[62]。海马神经元中 Sirt1 的过度表达也可能使甲基-CpG 结合蛋白 2(MeCP2)去乙酰化,从而促进 BDNF 的转录^[63]。在慢性不可预测的轻度应激(CUMS)大鼠模型中,白藜芦醇可以通过调节 Sirt1 增加 BDNF 的水平^[64]。因此,这些研究表明,白藜芦醇可能通过 Sirt1 影响 BDNF 的表达、调节突触可塑性,并改善阿尔茨海默病患者的认知功能。

6 增强细胞自噬

自噬是细胞内去除异常聚集蛋白和因降解而受损的细胞器的主要手段之一^[65]。白藜芦醇通过 AMPK 依赖性刺激自噬,这反过来减轻阿尔茨海默病的进展^[66]。1 项对 Sirt1 基因敲除小鼠的研究显示, Sirt1 基因敲除小鼠自噬会受到抑制,导致 Tau 蛋白发生有害聚集^[11]。在 P25 转基因小鼠模型中,白藜芦醇激活 Sirt1 表达,促使 PGC-1 α 和 p53 脱乙酰化,诱导神经元自噬,阻止海马神经元退化,减轻模型动物的学习障碍^[67]。总之,白藜芦醇可以通过 Sirt1 表达调节自噬,有效去除细胞中的异常蛋白质或故障细胞器。在另外一组阿尔茨海默病小鼠模型中,通过向小鼠注射链脲佐菌素从而降低 Sirt1 和一些自噬相关基因(ATG7、LC3B-II)的表达来阻碍自噬^[68], Sirt1 是自噬的重要调节因子,可增强自噬基因的表达,并调节自噬转录因子(FoxO3a),该转录因子控制自噬蛋白的表达^[69],而川陈皮素可通过激活 Sirt1/FoxO3a 途径增强自噬过程^[70]。补充二氢杨梅素可抑制 D-半乳糖诱导的细胞凋亡,并挽救海马区受损神经元的自噬,具体机制为二氢杨梅素通过上调 Sirt1 表达来激活自噬,并改善阿尔茨海默病大鼠模型的学习和记忆能力^[70]。多酚通过调节 Sirt1 增强神经元突触可塑性和自噬的作用机制见图 5。

7 抑制神经元凋亡

神经元凋亡是阿尔茨海默病的一个关键原因,其中 Bcl-2 的下调被认为与阿尔茨海默病大脑中缠绕的神经元有关^[71]。在 A β ₁₋₄₂ 诱导的阿尔茨海默病大鼠中, Bcl-2 降低, Bax 升高,而给予二氢杨梅素 100、200 mg/kg 治疗后, Bcl-2 和 Bax 的转录均被逆转, TUNEL 染色进一步证实给予二氢杨梅素后可减轻阿尔茨海默病大鼠的神经元损伤和海马神经元的凋亡^[72]。P53 不仅是 Sirt1 的共同靶点,而且也是一个关键的转录因子,其活性增强介导了细胞凋亡^[73],而二氢杨梅素可以通过 miR-34a 介导的

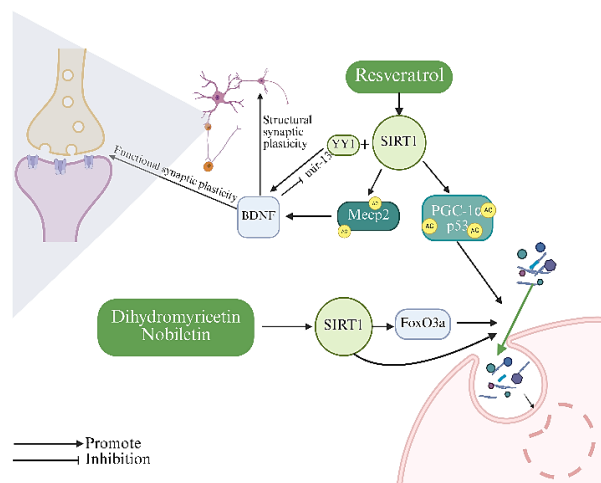


图 5 多酚调节 Sirt1 增强突触可塑性和细胞自噬作用机制
Fig. 5 Mechanism of polyphenols in enhancing synaptic plasticity and cellular autophagy by regulating Sirt1

Sirt1/mTOR 信号通路减少 P53 介导的细胞凋亡,从而下调 Caspase-3, 促进 Bcl-2 的表达来改善神经元的凋亡[74]。此外,在 A β_{25-35} 诱导的大鼠皮质神经元培养物模型中,姜黄素可以通过上调 Sirt1 表达使 A β_{25-35} 存在时 Bax 的表达减少,从而改善神经元凋亡[75-76]。在 A β_{25-35} 诱导的 P12 细胞模型中,白藜芦醇通过上调 Sirt1 的表达抑制了 β 淀粉样蛋白诱导的 PC12 细胞神经元凋亡[77]。此外,在用 H $_2$ O $_2$ 处理的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞中,白藜芦醇通过 Sirt1/PGC-1 α 途径提高了 SOD 和 GSH 的活性,减少了神经元凋亡[78]。多酚通过调节 Sirt1 抑制神经细胞凋亡的作用机制见图 6。

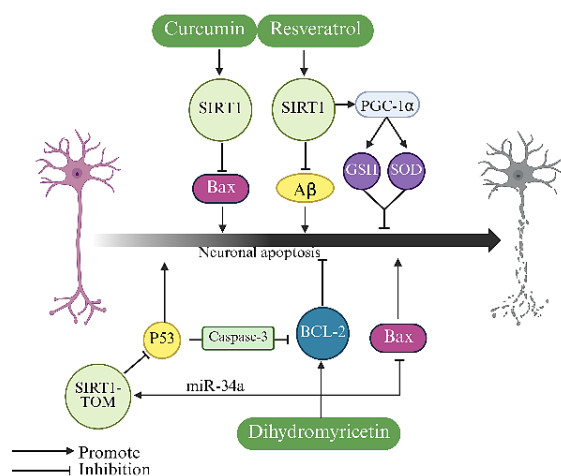


图 6 多酚调节 Sirt1 抗神经细胞凋亡的作用机制
Fig. 6 Anti-apoptotic mechanism of neuronal cells of polyphenols regulating Sirt1

多种多酚化合物在阿尔茨海默病模型中通过调控 Sirt1 的作用机制见表 1。

8 结语与展望

探索多酚通过调节 Sirt1 在阿尔茨海默病治疗中的作用面临重大挑战,需要解决这些挑战才能取得进一步进展。由于动物无法合成多酚,这些化合物必须通过富含植物的饮食来获得,才能发挥药理作用[79]。另一方面,如白藜芦醇的生物利用度低和代谢快的问题,临床前研究表明,虽然白藜芦醇可以穿过血脑屏障,但与血液中明显较高的代谢水平相比,其在大脑中的浓度仍然较低,表明口服白藜芦醇的生物利用度较差[74, 80]。此外,槲皮素的单剂量口服生物利用度较差,由于槲皮素在水、模拟胃液和模拟肠液中的溶解度分别为 1.0、5.5、28.9 mg/mL,且在生理介质中的不稳定性,给其药理应用带来了极大的挑战[81-82]。姜黄素作为一种应用广泛的天然化合物,在人体中的稳定性和生物可用性较低是主要挑战之一,这导致了对姜黄素进行修饰或其他增效剂结合使用以提高其吸收率的尝试,但这些方法也可能引入了额外的风险。在肠道和肝脏环境中,姜黄素经历葡萄糖醛酸化和硫酸盐修饰过程,形成姜黄素葡萄糖苷酸,这一转化过程可能进一步降低其生物利用度,此外,在研究对姜黄素进行长期给药的效果和安全性时,发现除了其生物利用度低外,还可能包括溃疡、角化过度在内的一些不良反应。这些不良反应的影响可能持续较长时间,最长可达两年[83]。因此,需要大量的努力致力于开发专门设计的药物输送系统,以克服这些限制,并增强多酚类化合物的治疗潜力,开发更有效的递送方法或稳定的类似物至关重要。另一个主要挑战在于其广泛的分子靶点,引起了人们对特异性和长期安全性的担忧,需要进行详细研究,以了解其对人类健康的长期影响。此外,由于设计、样本量和剂量的变化而导致临床试验结果不一致,因此需要精心设计标准化的大规模临床试验。此外,对于多酚类成分在阿尔茨海默病中作用的精确分子机制,以及其在疾病进展过程中的阶段特异性影响,目前还需要进一步研究。

未来的研究方向为怎样克服这些挑战,纳米技术的进步可能会带来创新的药物输送系统,从而增强多酚类成分的生物利用度和靶向能力。遗传和表观遗传学研究可能为个性化医疗方法铺平道路,根据个体反应定制治疗方法。探索联合疗法可以揭示

表 1 多酚化合物对阿尔茨海默病的潜在预防和治疗作用

多酚	剂量和时间	模型	机制	参考文献
白藜芦醇	0.02、0.2 mg·kg ⁻¹ ，持续10 d	Aβ ₁₋₄₂ 诱导阿尔茨海默病大鼠	抑制Aβ蛋白生成、 Tau蛋白磷酸化	22
	20 mg·kg ⁻¹ ，持续2个月	APP/PS1转基因小鼠	抗氧化应激、抑制Tau 蛋白磷酸化	37
	10 mg·kg ⁻¹ ，持续7 d	异氟烷麻醉下行脾切除术大鼠 模型	抗神经炎症	53
	40、80 mg·kg ⁻¹ ，持续4周	CUMS大鼠模型	增强突触可塑性	64
	5 μg·μL ⁻¹ /2~3 d，持续3周	P25转基因小鼠	增强细胞自噬	67
	2.5、5、10、20 μmol·mL ⁻¹ ，处理24 h	Aβ ₂₅₋₃₅ 诱导的P12细胞模型	抑制神经细胞凋亡	76-77
	0.1、1、10 μmol·mL ⁻¹ ，处理24 h	H ₂ O ₂ 诱导的SH-SY5Y细胞模型		
槲皮素	10、20、40、80 μmol·L ⁻¹ 处理24、48、72 h	Aβ ₂₅₋₃₅ 诱导的P12细胞模型	抗氧化应激、抗神经 炎症	39-40
姜黄素	1、5、10、25、50 μmol·L ⁻¹ ，处理24 h	Aβ ₂₅₋₃₅ 诱导大鼠皮质神经元培养 物模型	抗氧化应激、抑制神 经细胞凋亡	75
双去甲氧 基姜黄素	5 μg·kg ⁻¹ ，持续5 d	正常C57BL/6小鼠、APP/PS转基 因小鼠	抗氧化应激	49
淫羊藿苷	OGD中：0、0.1、0.3、0.6、1.2、2.4、4.8， 9.6 μmol·L ⁻¹ ；OGD后6、12、24、48 h， 1.2 μmol·L ⁻¹ ；再次进行OGD 1.2 μmol·L ⁻¹	氧葡萄糖剥夺的E16-17小鼠胚 胎皮质神经元模型	抑制Aβ级联反应	52
大黄酸	1、5、10 μmol·L ⁻¹ ，处理24 h	Aβ ₁₋₄₂ 诱导的SD大鼠初代神经元	抗氧化应激	45
芝麻素	1、5、10 μmol·L ⁻¹ ，处理3 h	H ₂ O ₂ 诱导的SH-SY5Y细胞模型	抗氧化应激、抑制神 经细胞凋亡	46
紫檀芪	10、40 mg·kg ⁻¹ ，持续13 d	Aβ ₂₅₋₃₅ 诱导的KM小鼠模型	抗氧化应激	47
漆黄素	20 mg·kg ⁻¹ ，持续1个月	D-半乳糖诱导阿尔茨海默病小 鼠模型	抗氧化应激、神经 炎症	50, 59
川陈皮素	50 mg·kg ⁻¹ ，持续21 d	链脲佐菌素诱导阿尔茨海默病 小鼠	增强细胞自噬	68
二氢杨 梅素	100、200 mg·kg ⁻¹ ，持续5 d 100、200 mg·kg ⁻¹ ，持续21 d	D-半乳糖诱导脑衰老大鼠模型 Aβ ₁₋₄₂ 诱导的阿尔茨海默病大鼠	增强细胞自噬 抗神经炎症、抑制神 经细胞凋亡	70 72

协同效应，提供更全面的治疗策略。长期研究对于评估多酚类成分治疗阿尔茨海默病的长期疗效和安全性至关重要。预测治疗反应的生物标志物的鉴定以及对多酚和 Sirt1 神经保护机制的更深入研究可能会开辟新的治疗途径。最后，全球合作对于研究的发现和验证以及向有效的阿尔茨海默病疗法迈进至关重要。

本文强调了多酚在调节 Sirt1 中的关键作用，以及多酚在阿尔茨海默病中潜在治疗作用，介绍了

多酚类化合物通过调节 Sirt1 影响淀粉样蛋白-β 斑块形成、Tau 蛋白过度磷酸化、抗炎作用、氧化应激、自噬、和突触可塑性等机制。同时多酚类成分调节 Sirt1 的能力为开发阿尔茨海默病的新治疗策略提供了一个有希望的方向，多酚对于当前阿尔茨海默病治疗之间存在潜在作用，这可能促进研发更有效的治疗方案。最后需要更广泛和多样化的临床试验，以更好地了解多酚在阿尔茨海默病中的长期影响和最佳使用，未来的研究还应侧重于通过先进

的药物递送系统提高多酚类的生物利用度和靶向能力, 以及探索联合疗法来进一步增强对阿尔茨海默病的治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Carter C L, Resnick E M, Mallampalli M, *et al.* Sex and gender differences in Alzheimer's disease: Recommendations for future research [J]. *J Women's Health*, 2012, 21(10): 1018-1023.
- [2] Xue C, Li J, Hao M, *et al.* High prevalence of subjective cognitive decline in older Chinese adults: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1277995.
- [3] Tönnies E, Trushina E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2017, 57(4): 1105-1121.
- [4] Teixeira J P, De Castro A A, Soares F V, *et al.* Future therapeutic perspectives into the Alzheimer's disease targeting the oxidative stress hypothesis [J]. *Molecules*, 2019, 24(23): 4410.
- [5] Martorana A, Koch G. Is dopamine involved in Alzheimer's disease? [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 252.
- [6] Long J M, Holtzman D M. Alzheimer disease: An update on pathobiology and treatment strategies [J]. *Cell*, 2019, 179(2): 312-339.
- [7] Herskovits A Z, Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence [J]. *Neuron*, 2014, 81(3): 471-483.
- [8] Donmez G. The neurobiology of sirtuins and their role in neurodegeneration [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(9): 494-501.
- [9] Selkoe D J. Amyloid beta-protein and the genetics of Alzheimer's disease [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(31): 18295-18298.
- [10] Lee H R, Shin H K, Park S Y, *et al.* Cilostazol suppresses β -amyloid production by activating a disintegrin and metalloproteinase 10 via the upregulation of SIRT1-coupled retinoic acid receptor- β [J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(11): 1581-1590.
- [11] Min S W, Cho S H, Zhou Y, *et al.* Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy [J]. *Neuron*, 2010, 67(6): 953-966.
- [12] Jiao F, Gong Z. The beneficial roles of SIRT1 in neuroinflammation-related diseases [J]. *Oxid Med Cell Longevity*, 2020, 2020: 6782872.
- [13] Fernando K K M, Wijayasinghe Y S. Sirtuins as potential therapeutic targets for mitigating neuroinflammation associated with Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 746631.
- [14] Davis T M E, Knuiman M, Kendall P, *et al.* Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the fremantle diabetes study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000, 50(2): 153-159.
- [15] Kumar N, Goel N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications [J]. *Biotechnol. Rep*, 2019, 24: e00370.
- [16] Wu M, Luo Q, Nie R, *et al.* Potential implications of polyphenols on aging considering oxidative stress, inflammation, autophagy, and gut microbiota [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(13): 2175-2193.
- [17] Sarubbo F, Esteban S, Miralles A, *et al.* Effects of resveratrol and other polyphenols on Sirt1: Relevance to brain function during aging [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2018, 16(2): 126-136.
- [18] Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, *et al.* Mediterranean diet and mild cognitive impairment [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(2): 216-25.
- [19] Panza F, Solfrizzi V, Colacicco A, *et al.* Mediterranean diet and cognitive decline [J]. *Public Health Nutr*, 2004, 7(7): 959-963.
- [20] Yan L, Guo M S, Zhang Y, *et al.* Dietary plant polyphenols as the potential drugs in neurodegenerative diseases: Current evidence, advances, and opportunities [J]. *Oxid Med Cell Longevity*, 2022, 2022: 1-40.
- [21] Zhu L, Lu F, Zhang X, *et al.* SIRT1 is involved in the neuroprotection of pterostilbene against amyloid β 25-35-induced cognitive deficits in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 877098.
- [22] Qi Y, Shang L, Liao Z, *et al.* Intracerebroventricular injection of resveratrol ameliorated A β -induced learning and cognitive decline in mice [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(1): 257-266.
- [23] Ibi D, Kondo S, Ohmi A, *et al.* Preventive effect of betaine against cognitive impairments in amyloid β peptide-injected mice through sirtuin1 in hippocampus [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(8): 2333-2344.
- [24] Islam F, Nafady M H, Islam M R, *et al.* Resveratrol and neuroprotection: An insight into prospective therapeutic approaches against Alzheimer's disease from bench to bedside [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(7): 4384-4404.
- [25] Wang R, Wu Y, Liu R, *et al.* Deciphering therapeutic options for neurodegenerative diseases: insights from SIRT1 [J]. *J Mol Med (Berlin)*, 2022, 100(4): 537-553.
- [26] Turner R S, Thomas R G, Craft S, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for

- Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2015, 85(16): 1383-1391.
- [27] Zhao S, Zhang L, Yang C, *et al.* Procyanidins and Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(8): 5556-5567.
- [28] Chuang Y, Van I, Zhao Y, *et al.* Icarin ameliorate Alzheimer's disease by influencing SIRT1 and inhibiting A β cascade pathogenesis [J]. *J Chem Neuroanat*, 2021, 117: 102014.
- [29] Wang L, Zhang L, Chen Z B, *et al.* Icarin enhances neuronal survival after oxygen and glucose deprivation by increasing SIRT1 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 609(1-3): 40-44.
- [30] Scholz T, Mandelkow E. Transport and diffusion of Tau protein in neurons [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(16): 3139-3150.
- [31] Rajmohan R, Reddy P H. Amyloid-Beta and phosphorylated Tau accumulations cause abnormalities at synapses of Alzheimer's disease neurons [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2017, 57(4): 975-999.
- [32] Cohen T J, Guo J L, Hurtado D E, *et al.* The acetylation of tau inhibits its function and promotes pathological tau aggregation [J]. *Nat Commun*, 2011, 2: 252.
- [33] Min S W, Cho S H, Zhou Y, *et al.* Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy [J]. *Neuron*, 2010, 67(6): 953-966.
- [34] Zhu X, Wang F, Lei X, *et al.* Resveratrol alleviates alveolar epithelial cell injury induced by hyperoxia by reducing apoptosis and mitochondrial dysfunction [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2021, 246(5): 596-606.
- [35] Zuo L, Hemmelgarn B T, Chuang C C, *et al.* The role of oxidative stress-induced epigenetic alterations in amyloid- β production in Alzheimer's disease [J]. *Oxid Med Cell Longevity*, 2015, 2015: 1-13.
- [36] 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): 1690-1694.
- [37] 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- β peptide [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2018, 63(1): 283-301.
- [38] Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, *et al.* A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease [J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1276-1290.e17.
- [39] Yu F, Wu A. The protective mechanism of SIRT1 in the regulation of mitochondrial biogenesis and mitochondrial autophagy in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2021, 82(1): 149-157.
- [40] Yu X, Li Y, Mu X. Effect of quercetin on PC12 Alzheimer's disease cell model induced by A β 25-35 and its mechanism based on Sirtuin1/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Bio Med Res Int*, 2020, 2020: 1-10.
- [41] Zaplatić E, Bule M, Shah S Z A, *et al.* Molecular mechanisms underlying protective role of quercetin in attenuating Alzheimer's disease [J]. *Life Sci*, 2019, 224: 109-119.
- [42] Yin Z, Gao D, Du K, *et al.* Rhein ameliorates cognitive impairment in an APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease by relieving oxidative stress through activating the SIRT1/PGC-1 α pathway [J]. *Oxid Med Cell Longevity*, 2022, 2022: 1-14.
- [43] Palomera-Ávalos V, Griñán-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): 202-217.
- [44] Rodgers J T, Lerin C, Haas W, *et al.* Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1 [J]. *Nature*, 2005, 434(7029): 113-118.
- [45] Yin Z, Geng X, Zhang Z, *et al.* Rhein Relieves Oxidative Stress in an A β 1-42 Oligomer-Burdened Neuron Model by Activating the SIRT1/PGC-1 α -Regulated Mitochondrial Biogenesis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 746711.
- [46] Ruankham W, Suwanjang W, Wongchitrat P, *et al.* Sesamin and sesamol attenuate H₂O₂-induced oxidative stress on human neuronal cells via the SIRT1-SIRT3-FOXO3a signaling pathway [J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(2): 90-101.
- [47] Zhu L, Lu F, Zhang X, *et al.* SIRT1 is involved in the neuroprotection of pterostilbene against amyloid β 25-35-induced cognitive deficits in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 877098.
- [48] Van der kant R, Goldstein L S B, Ossenkoppele R. Amyloid- β -independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21(1): 21-35.
- [49] Xu Y, Hu R, He D, *et al.* Bisdemethoxycurcumin inhibits oxidative stress and antagonizes Alzheimer's disease by up-regulating SIRT1 [J]. *Brain Behav*, 2020, 10(7): e01655.
- [50] Ahmad S, Khan A, Ali W, *et al.* Fisetin rescues the mice brains against D-galactose-induced oxidative stress, neuroinflammation and memory impairment [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 612078.
- [51] Taipa R, Sousa A L, Melo pires M, *et al.* Does the interplay

- between aging and neuroinflammation modulate Alzheimer's disease clinical phenotypes? A clinico-pathological perspective [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2016, 53(2): 403-417.
- [52] Howitz K T, Bitterman K J, Cohen H Y, *et al.* Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan [J]. *Nature*, 2003, 425(6954): 191-196.
- [53] Yan J, Luo A, Gao J, *et al.* The role of SIRT1 in neuroinflammation and cognitive dysfunction in aged rats after anesthesia and surgery [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(3): 1555-1568.
- [54] Li L, Sun Q, Li Y, *et al.* Overexpression of SIRT1 Induced by resveratrol and inhibitor of miR-204 suppresses activation and proliferation of microglia [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56(4): 858-867.
- [55] Moussa C, Hebron M, Huang X, *et al.* Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflamm*, 2017, 14(1): 1.
- [56] Delage C I, Šimončičová E, Tremblay M È. Microglial heterogeneity in aging and Alzheimer's disease: Is sex relevant? [J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 146(3): 169-181.
- [57] Lu Y, Liu Q, Yu Q. Quercetin enrich diet during the early-middle not middle-late stage of Alzheimer's disease ameliorates cognitive dysfunction [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(4): 1237-1246.
- [58] Sun P, Yin J B, Liu L H, *et al.* Protective role of dihydromyricetin in Alzheimer's disease rat model associated with activating AMPK/SIRT1 signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180902.
- [59] Singh S, Garg G, Singh A K, *et al.* Fisetin, a potential caloric restriction mimetic, modulates ionic homeostasis in senescence induced and naturally aged rats [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022, 128(1): 51-58.
- [60] Caroni P, Donato F, Muller D. Structural plasticity upon learning: regulation and functions [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(7): 478-490.
- [61] Leal G, Afonso P M, Salazar I L, *et al.* Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF [J]. *Brain Res*, 2015, 1621: 82-101.
- [62] Dwivedi Y. Evidence demonstrating role of microRNAs in the etiopathology of major depression [J]. *J Neurosci Res*, 2011, 42(2): 142-156.
- [63] Harman M F, Martín M G. Epigenetic mechanisms related to cognitive decline during aging [J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(2): 234-246.
- [64] Shen J, Xu L, Qu C, *et al.* Resveratrol prevents cognitive deficits induced by chronic unpredictable mild stress: Sirt1/miR-134 signalling pathway regulates CREB/BDNF expression in hippocampus *in vivo* and *in vitro* [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 349: 1-7.
- [65] Kerr J S, Adriaanse B A, Greig N H, *et al.* Mitophagy and Alzheimer's disease: Cellular and molecular mechanisms [J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(3): 151-166.
- [66] Yang Y, Zhang L. The effects of caloric restriction and its mimetics in Alzheimer's disease through autophagy pathways [J]. *Food Funct*, 2020, 11(2): 1211-1224.
- [67] 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): 3169-3179.
- [68] El-maraghy S A, Reda A, Esssam R M, *et al.* The citrus flavonoid "nobiletin" impedes STZ-induced Alzheimer's disease in a mouse model through regulating autophagy mastered by SIRT1/FoxO3a mechanism [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(5): 2701-2717.
- [69] Agrawal R, Tyagi E, Shukla R, *et al.* Insulin receptor signaling in rat hippocampus: A study in STZ (ICV) induced memory deficit model [J]. *Eur. Neuropsychopharmacol*, 2011, 21(3): 261-273.
- [70] Kou X, Liu X, Chen X, *et al.* Ampelopsin attenuates brain aging of *D*-gal-induced rats through miR-34a-mediated SIRT1/mTOR signal pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 74484-74495.
- [71] Xian Y F, Mao Q Q, Wu J C, *et al.* Isorhynchophylline treatment improves the amyloid- β -induced cognitive impairment in rats via inhibition of neuronal apoptosis and Tau protein hyperphosphorylation [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 39(2): 331-346.
- [72] Sun P, Yin J B, Liu L H, *et al.* Protective role of dihydromyricetin in Alzheimer's disease rat model associated with activating AMPK/SIRT1 signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180902.
- [73] Haupt S, Berger M, Goldberg G Z, *et al.* Apoptosis - the p53 network [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(20): 4077-4085.
- [74] Wang Q, Xu J, Rottinghaus G E, *et al.* Resveratrol protects against global cerebral ischemic injury in gerbils [J]. *Brain Res*, 2002, 958(2): 439-447.
- [75] Tang B L. Alzheimer's disease: Channeling APP to non-amyloidogenic processing [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331(2): 375-378.
- [76] Sun Q, Jia N, Wang W, *et al.* Activation of SIRT1 by curcumin blocks the neurotoxicity of amyloid- β 25-35 in rat cortical neurons [J]. *Biochem Biophys Res. Commun*, 2014, 448(1): 89-94.
- [77] Feng X, Liang N, Zhu D, *et al.* Resveratrol inhibits β -

- amyloid-Induced neuronal apoptosis through regulation of SIRT1-ROCK1 signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59888.
- [78] Cosar M Y, Erdogan M A, Yilmaz O. Epigallocatechin-3-gallate and resveratrol attenuate hydrogen peroxide induced damage in neuronal cells [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2023, 124(3): 205-211.
- [79] Ahmed T, Javed S, Javed S, *et al.* Resveratrol and Alzheimer's disease: Mechanistic insights [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4): 2622-2635.
- [80] Juan M E, Maijó M, Planas J M. Quantification of trans-resveratrol and its metabolites in rat plasma and tissues by HPLC [J]. *J. Pharm Biomed Anal*, 2010, 51(2): 391-398.
- [81] Dabeek W M, Marra M V. Dietary quercetin and kaempferol: Bioavailability and potential cardiovascular-related bioactivity in humans [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2288.
- [82] Fasolo D, Schwingel L, Holzschuh M, *et al.* Validation of an isocratic LC method for determination of quercetin and methylquercetin in topical nanoemulsions [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 44(5): 1174-1177.
- [83] Bukhari S N A. Dietary polyphenols as therapeutic intervention for Alzheimer's disease: A mechanistic insight [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(3): 554.

【责任编辑 解学星】