

# SIRT1/FoxO3a 通路在中枢神经系统疾病中的研究进展

解丽 陈晓琳 王佳昱 董艳红

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)04-0482-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.023

中枢神经系统疾病发病机制涉及氧化应激、凋亡及自噬等病理生理过程,但具体机制尚不完全清楚。多数研究表明,沉默调节蛋白 1(Silent information regulator 1, SIRT1)/叉头框转录因子 O3a(Forkhead-box transcription factor O3a, FoxO3a)通路的激活或抑制具有神经保护作用。因此,本研究就该通路在中枢神经系统疾病中的研究进展作一综述。

中枢神经系统疾病是一类常见的困扰人类的疾病,其发病机制涉及氧化应激、凋亡及自噬等多种病理生理过程,但具体发病机制尚不完全清楚。因此,寻找合适的治疗靶点有助于更好地预防和治疗该类疾病。沉默调节蛋白 1(Silent information regulator 1, SIRT1)是一种依赖于烟酰胺腺苷二核苷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)的脱乙酰酶<sup>[1]</sup>,叉头框转录因子 O3a(Forkhead-box transcription factor O3a, Fox O3a)是其底物之一。SIRT1 通过去乙酰化 FoxO3a 调节其活性,从而在氧化应激、凋亡、自噬等病理生理过程中发挥重要作用<sup>[2-4]</sup>。越来越多的研究表明, SIRT1/FoxO3a 通路的激活或抑制在中枢神经系统疾病中发挥重要的保护作用。

## 1 SIRT1/FoxO3a 通路概述

### 1.1 SIRT1

Sirtuins 是一种从细菌到人类都高度保守的 NAD<sup>+</sup> 依赖的Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶类,通过对组蛋白和非组蛋白以及多种转录因子的去乙酰化作用,参与细胞衰老凋亡、胰岛素分泌、糖脂类代谢、氧化应激、炎症反应等多种生理病理过程<sup>[5]</sup>。包含 SIRT1 在内的 7 种 SIRT 基因被发现于哺乳动物中,命名为 SIRT1~7<sup>[6]</sup>。其中 SIRT1 是被研究最多的 Sirtuins 成员。多数研究认为 SIRT1 主要定位于细胞核中,在特定条件下可转位到细胞质,其水平和活性在转录和转录后受到调控,且明显依赖于 NAD<sup>+</sup>/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide reduced form, NADH)比值,也可能受到核质穿梭的影响。细胞内的 NAD<sup>+</sup> 增强 SIRT1 的活性,而 NADH 由于与 SIRT1 结合的

NAD<sup>+</sup> 竞争,抑制 SIRT1 的活性。

### 1.2 SIRT1/FoxO3a 通路

FoxO3a 为叉头框蛋白转录因子(Forkhead-box transcription factors, FOXO)家族中一员。其稳定性、亚细胞定位、DNA 结合亲和力和转录活性主要由一系列复杂的翻译后修饰调节如磷酸化、乙酰化、甲基化和泛素化修饰,在细胞分化、代谢、凋亡、修复损伤的 DNA 及氧化应激等方面发挥重要作用<sup>[7]</sup>。

FoxO3a 是 SIRT1 下游调节的靶基因之一。已知 SIRT1 对 FoxO3a 有双重影响,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<sup>[8-10]</sup>。SIRT1/FoxO3a 通路在细胞生存、氧化应激和凋亡的调控中具有重要作用,但 SIRT1 介导的 FoxO3a 调控的具体机制尚不清楚。有研究表明 SIRT1 对 FoxO3a 的脱乙酰作用抑制了 FoxO3a 的活性。然而,另一方面 SIRT1 也被报道通过对 FoxO3a 的去乙酰化刺激了 FoxO3a 靶基因的转录<sup>[11]</sup>。有研究认为 SIRT1 对 FoxO3a 的脱乙酰化可以促进 FoxO3a 的泛素化,蛋白酶体系统很容易识别和降解带有泛素化链标记的 FoxO3a,从而降低 FoxO3a 蛋白水平,抑制 FoxO3a 的活性<sup>[3]</sup>。

## 2 SIRT1/FoxO3a 通路的作用

### 2.1 SIRT1/FoxO3a 通路与氧化应激

活性氧(Reactive oxygen, ROS)是在氧化还原反应过程中产生的重要的与氧相关的化学反应性分子。生理状态下 ROS 具有信号转导、调节细胞周期和防御微生物的作用,但在某些病理状态下大量 ROS 通过坏死和(或)凋亡机制诱导细胞死亡,导致细胞和组织损伤。有研究表明在蛋白激酶 CK2 下调介导的细胞衰老和线虫衰老过程中 SIRT1/FoxO3a 通路的失活至少部分参与了 ROS 的产生<sup>[12]</sup>。线粒体是生物能量和氧化分解代谢的中枢,是呼吸复合物产生内源性 ROS 的重要来源,线粒体 ROS 的过量产生可导致线粒体 DNA(Mitochondrial DNA, mtDNA)、蛋白质和脂质的氧化损伤。已知锰超氧化物歧化酶(Manganese superoxide dismutase, MnSOD),也称超氧化物歧化酶 2(Superoxide dismutase 2, SOD2)是主要的线粒体 ROS 清除酶,能够调节 ROS 水平和代谢平衡,将线粒体 ATP 生成过程中形成的副产物超氧化物转化为过氧化氢。FoxO3a 可通过转录调节 MnSOD,保护细胞免受细胞氧化应激。SIRT1 通过 FoxO3a/MnSOD 轴作用于前线防御 ROS。Van Hau 等人的研究发现 SIRT1 激活剂 SRT-3025 hydrochloride(SRT3025)

基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(编号为 GZ2020006);政府资助临床医学优秀人才培养和基础课题研究项目

作者单位:050017 河北医科大学研究生学院[解丽(河北省人民医院神经内科在读研究生)];河北医科大学第四医院核医学科(陈晓琳);华北理工大学研究生学院[王佳昱(河北省人民医院神经内科在读研究生)];河北省人民医院神经内科[董艳红(通信作者)]

和 Mn(III)四(4-苯甲酸)卟啉[Manganese(III) Tetrakis-(4-benzoic acid) porphyrin, MnTBAP, MnSOD 模拟物]能显著降低线粒体氧化应激和 mtDNA 损伤,表明 SIRT1/FoxO3a/MnSOD 轴参与线粒体氧化应激和 mtDNA 损伤的修复过程<sup>[2]</sup>。另外,FoxO3a 还介导了过氧化氢转化为水和氧的另一种抗氧化酶过氧化氢酶(Catalase, CAT)的调节。因此,FoxO3a 能够协调 MnSOD 和 CAT 的表达,减少氧化损伤,提高细胞存活率,而且 FoxO3a 的激活被证明可以减少线粒体 DNA 拷贝数,减少线粒体蛋白的表达,降低呼吸复合物的水平,减少 ROS 的产生。

## 2.2 SIRT1/FoxO3a 通路和凋亡

有研究表明,人细胞中 SIRT1 活性的增加可以延缓细胞凋亡,并在反复暴露于氧化应激后延长修复时间。白藜芦醇是众所周知的 SIRT1 激动剂。事实上,白藜芦醇增加的 SIRT1 活性已经被证明通过一些不同的过程延长寿命,包括减少凋亡和改善 DNA 修复。FoxO3a 是 SIRT1 靶向的促凋亡转录因子。FoxO3a 可以通过下调抗凋亡 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/Lewkemia-2, BCL-2)蛋白和上调促凋亡 Bcl-2 相互作用的细胞死亡调节因子(Cell death mediator of Bcl-2 interaction, Bim)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)来诱导细胞凋亡。在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理的内皮祖细胞(Endothelial progenitor cells, EPCs)中 SIRT1 蛋白水平升高并与 FoxO3a 结合,降低其乙酰化水平及转录活性,增加其泛素化水平以及随后的降解,从而抑制 FoxO3a,对抗氧化应激引起的 EPCs 凋亡<sup>[3]</sup>。玉米赤霉烯酮(Zearalenone, ZEA)以剂量依赖性方式降低细胞活力,并诱导人胚胎肾细胞 293 (Human embryonic kidney 293, HEK293)内 ROS、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平显著升高,MnSOD 活性及线粒体膜电位降低,细胞周期停滞在 G0/G1 期以及细胞凋亡增加。白藜芦醇预处理后 SIRT1 上调并激活 FoxO3a 介导的途径而降低了 Bax/Bcl-2 的比值,减轻了 ZEA 诱导的细胞损伤<sup>[13]</sup>。此外,Zhu 等人的研究发现细胞色素 P450 (Cytochrome P450, CYP450)产生的环氧二十碳三烯酸(Epoxyeicosatrienoic acids, EET)通过激活 SIRT1/FoxO3a 信号传导途径来抑制缺血再灌注(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<sup>[14]</sup>。FoxO3a 直接影响其下游负责细胞或组织凋亡的靶基因 Bim 和 p53 上调凋亡调控因子(p53 upregulated modulator of apoptosis, Puma),连接蛋白 43 (Connexin43, Cx43)的抑制通过抑制 ROS 转移并激活 c-Jun 氨基末端激酶 1(C-Jun N-terminal kinase 1, JNK1)/SIRT1/FoxO3a 信号通路,从而防止败血症引起的肠道损伤<sup>[15]</sup>。Xia 等人在体内及体外实验中发现微小 RNA-506-3p (MicroRNA-506-3p, miR-506-3p)通过失活 SIRT1/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/FoxO3a 信号通路来抑制卵巢癌(Ovarian cancer, OC)细胞增殖,促进其凋亡,从而发挥保护作用<sup>[16]</sup>。

## 2.3 SIRT1/FoxO3a 通路和自噬

自噬是细胞自我吞噬的过程,它通过溶酶体途径降解或回收细胞内异常聚积的长寿命蛋白和受损的细胞器等,在中

枢神经系统疾病中发挥着重要作用。有研究显示 SIRT1/FoxO3a 通路在自噬调节中具有重要作用。Sudeep Gautam 等人发现糖原贮积性疾病 Ia (Glycogen storage disease Ia, GSD-Ia)中的肝自噬损伤是通过下调 SIRT1/FoxO3a/AMP 依赖的蛋白激酶[Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]/过氧化物酶体增殖物激活受体-α (Peroxisome proliferator activated receptors-α, PPAR-α) 信号传导介导的, SIRT1 过表达纠正了自噬缺陷,恢复了 FoxO3a 的表达<sup>[4]</sup>。有研究显示球型脂联素(Globular adiponectin, gAcrp)处理增加了与自噬相关基因的表达,包括自噬基因相关蛋白 5 (Autophagy gene related protein 5, Atg5)和微管相关蛋白轻链(Microtubule associated protein 1 light chain 3, LC3II),诱导了原始巨噬细胞自噬体的形成和自噬通量,敲除 FoxO3a 可以阻断 gAcrp 诱导的 LC3II 和 Atg5 的表达。SIRT1 的基因沉默阻断了 gAcrp 诱导的 FoxO3a 的核移位和 LC3II 表达。用 ROS 抑制剂预处理后阻止了 gAcrp 诱导的 SIRT1 表达,对 gAcrp 诱导的自噬产生了进一步的抑制作用,从而表明了 SIRT1/FoxO3a 通路在 gAcrp 诱导的巨噬细胞自噬中的重要作用<sup>[17]</sup>。另外,Romeo-Guitart 等人在大鼠幼崽及器官型脊髓培养物和细胞系中采用免疫组化、电镜、遗传修饰等实验方法发现一种用于新生儿运动神经元的神经保护剂 NeuroHeal 通过激活 SIRT1/AKT/FoxO3a 轴增加了核中脱乙酰基和磷酸化的 FoxO3a (转录因子)的存在来微调自噬,从而有利于生存<sup>[18]</sup>。在肝缺血再灌注小鼠模型中 IR 诱导的 AKT 活化与 FoxO3a 磷酸化相关,其导致核 FoxO3a 水平的显著降低,并且可能减弱自噬调节基因表达。天然黄酮类化合物川陈皮素通过抑制 AKT 来增加 FoxO3a 的表达和核转位,从而增强自噬。对 SIRT1 的特异性抑制消除了川陈皮素的保护作用,导致 FoxO3a 表达水平降低,并降低过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1α (Peroxisome proliferator activated receptor coactivator-1α, PGC-1α)表达水平。表明川陈皮素是通过 SIRT1/FoxO3a 和 PGC-1α 途径来激活自噬和线粒体功能,以减轻肝脏缺血和再灌注造成的损伤<sup>[19]</sup>。

## 3 SIRT1/FoxO3a 通路和中枢神经系统疾病

SIRT1 主要分布在神经元的细胞核内,调控着染色质重塑、基因转录和多种凋亡介质。大量体内及体外研究表明, SIRT1/FoxO3a 通路的激活或抑制均表现出神经保护作用。

### 3.1 中枢神经系统肿瘤

胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤。有研究显示,当胶质瘤细胞暴露于桦木酸衍生物(Betulinic acid derivative, B10)时其凋亡发生了活化,天冬氨酸蛋白水解酶-3 (Cysteine specific proteinase-3, Caspase-3) 和 Caspase-9 以及 Bax 活性升高和多聚 ADP-核糖聚合酶 (Poly ADP-ribose polymerase, PARP) 的表达断裂,线粒体耗氧率及线粒体复合物 I、II、III、IV 和 V 活性以及三磷酸腺苷 (Adenosine-triphosphate, ATP) 水平显著降低,线粒体 ROS 产生增加,诱发线粒体功能障碍。B10 降低了 SIRT1 的表达水平,导致 FoxO3a 的表达和乙酰化增加,且明显增加了 Bim

和 Puma 的表达。FoxO3a 的下调或 SIRT1 的激活显著抑制 B10 诱导的 Bim 和 Puma 表达的增加。表明 B10 通过 SIRT1/FoxO3a/Bim/Puma 轴抑制胶质瘤细胞增殖来发挥保护作用<sup>[20]</sup>, 显示了 SIRT1/FoxO3a 信号通路在中枢神经系统肿瘤中的保护作用。

### 3.2 中枢神经系统退行性疾病

生理过程中自由基和抗氧化剂防御系统的失衡会导致蛋白质/ DNA 损伤、炎症和细胞凋亡, 从而导致神经退行性疾病如阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 和亨廷顿病 (Huntington disease, HD)。采用 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑盐 [3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, MTT] 法和流式细胞仪测定芝麻素和芝麻酚处理后的神经元的活力和凋亡情况; 细胞活性氧分析试剂盒测量 ROS 和蛋白质印迹分析以研究与神经保护相关的蛋白质谱。Ruankham 等人发现芝麻素和芝麻酚预处理细胞可以显著降低 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的人类神经母细胞瘤 (Human neuroblastoma, SH-SY5Y) 细胞死亡以及细胞内 ROS 的产生。其分子机制与激活 SIRT1/SIRT3/FoxO3a 信号途径, 抑制促凋亡蛋白 Bax 表达和上调抗凋亡蛋白 BCL-2 表达有关<sup>[21]</sup>。同样在 SH-SY5Y 细胞中亚硝基喹啉 (Nitrosoquinoline, NQ) 通过清除 ROS, 上调 SIRT1 和 FoxO3a 的表达水平, 增加抗氧化酶 CAT 和超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD) 的水平, 促进 BCL-2 蛋白表达并减少凋亡来保护 SH-SY5Y 细胞免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的神经毒性。表明 NQ 通过 SIRT1/FoxO3a 信号通路的抗凋亡特性及其抗氧化能力来防止氧化应激诱导的神经变性<sup>[22]</sup>, 显示了 SIRT1/FoxO3a 通路在神经退行性疾病中的保护作用。

环境中许多化学物质会导致神经毒性, 从而引发一系列中枢神经系统疾病。例如过量暴露于锰 (Mn) 可导致神经元死亡和神经退行性疾病, 但具体机制尚不清楚。Zhao 等人发现锰下调大鼠嗜铬细胞瘤 (Pheochromocytoma, PC12) 细胞和小鼠脑组织中的 SIRT1 蛋白水平, 增强 SIRT1 蛋白降解并下调其基因表达, 且以剂量依赖性方式诱导细胞凋亡, 导致 FoxO3a 表达和乙酰化增加, 显著增加 Bim 和 Puma 的表达。白藜芦醇对 SIRT1 的激活明显减弱了 Mn 触发的凋亡和 FoxO3a 的激活。最后表明 Mn 下调 SIRT1, 从而激活 PC12 细胞中的 FoxO3a/Bim/Puma 轴导致凋亡可能是其神经损害机制之一, 因此关于 Mn 对 SIRT1 影响的发现可能有助于更好地理解 Mn 诱导的神经毒性, 并为对抗 Mn 相关神经元损伤提供治疗分子靶点<sup>[23]</sup>。此外, Zheng 等人发现在 PC12 细胞和小鼠脑中利多卡因通过抑制 SIRT1 来提高 FoxO3a 蛋白的水平及其乙酰化程度以降低细胞活力并诱导细胞凋亡, SIRT1 的上调或 FoxO3a 的下调能够显著抑制利多卡因诱导的细胞活力和凋亡的变化, 右美托咪定 (Dexmedetomidine, DEX) 能够显著抑制利多卡因诱导的 SIRT1 蛋白水平的降低和 FoxO3a 蛋白水平的提高及其乙酰化程度, SIRT1 的下调或 FoxO3a 的上调抑制了 DEX 诱导的针对利多卡因的神经保护作用, 从而表明 SIRT1/FoxO3a 途径是减轻利多卡因诱导的神经毒性的潜在靶标<sup>[24]</sup>, 表明了 SIRT1/

FoxO3a 通路在神经毒物引起的神经损害中的保护作用。

大脑随着时间及年龄的增长会自然衰老。人参的主要成分人参皂苷 (Saponins of panax japonicus, SPJ) 对自然衰老的大鼠具有神经保护作用。将 18 个月的 Sprague-Dawley 大鼠分为对照组和 SPJ 治疗组, 在用 SPJ 或生理盐水处理 6 个月及麻醉下断头处死后迅速获取皮质和海马, 通过组织病理学观察、脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法 (Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling, TUNEL) 检测、生化测定和蛋白质印迹等实验方法发现 SPJ 改善了衰老大鼠神经元的病理形态学变化, 减少了其皮质和海马的细胞凋亡, 增加了 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione peroxidase, GSH-Px)、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-三磷酸腺苷酶 (Adenosine-triphosphate, ATPase)、Ca<sup>2+</sup>-ATPase 和 Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>-ATPase 的活性, 而降低了衰老大鼠皮质中的 MDA 水平。此外, SPJ 可增加衰老大鼠皮质和海马的 SIRT1 蛋白表达, 降低 PGC-1 $\alpha$  的乙酰化水平, 并逆转衰老诱导的 FoxO3a, SOD2, LC3II 和 Beclin1 在皮质和海马中水平的下降。最后表明 SPJ 通过调节衰老大鼠的氧化应激和线粒体相关途径来发挥神经保护作用<sup>[25]</sup>。

### 3.3 脑血管病

脑血管病是中枢神经系统常见的疾病。Duan 等人在体外用太白山皂甙 (Aralia taibaiensis, sAT) 预处理小鼠海马神经元 (Mouse hippocampal neuron cell, HT22), 然后进行 I/R, 之后测量细胞凋亡率、线粒体功能和抗氧化蛋白水平; 在大鼠体内通过胃内给药 sAT 预处理 7 d 并诱导 I/R 模型, 之后评估大鼠的神经行为学评分, 测量脑梗死体积和一些细胞因子及蛋白质水平; 发现 sAT 处理显著保护细胞免受 I/R 诱导的细胞凋亡和线粒体功能障碍; 抗氧化蛋白水平以剂量依赖性方式增加。进一步研究表明, sAT 诱导 PGC-1 $\alpha$  和 FoxO3a 的去乙酰化和磷酸化, 还诱导 Akt 的磷酸化和 SIRT1 的表达。使用特异性靶向小干扰核糖核酸 (Small interfering Ribonucleic Acid, siRNA) 转染, 验证了蛋白激酶 B (Protein kinase B), SIRT1, PGC-1 $\alpha$  和 FoxO3a 之间的相互作用关系。在进行 I/R 的大鼠中也观察到相同的保护作用, 从而表明 sAT 通过调 Akt/SIRT1/FoxO3a/PGC-1 $\alpha$  途径来保护脑细胞免受 I/R 诱导的线粒体氧化应激和功能障碍, 从而发挥神经保护作用<sup>[26]</sup>。

## 4 结束语

中枢神经系统疾病的发生发展涉及氧化应激、自噬、凋亡等病理生理过程。SIRT1/FoxO3a 通路通过调节这些病理生理过程在中枢神经系统疾病中发挥神经保护作用, 或许可以作为新的预防和治疗中枢神经系统疾病的靶点。

## 参考文献

- [1] Yang X, Sun X, Wu J, et al. Regulation of the SIRT1 signaling pathway in NMDA-induced Excitotoxicity [J]. Toxicol Lett, 2020, 322: 66-76.
- [2] Li Y, Shen G, Yu C, et al. Angiotensin II induces mitochondrial oxidative stress and mtDNA damage in osteoblasts by in-

- hibiting SIRT1-FoxO3a-MnSOD pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 455(1/2): 113-118.
- [3] Wang YQ, Cao Q, Wang F, et al. SIRT1 protects against oxidative stress-induced endothelial progenitor cells apoptosis by inhibiting FOXO3a via FOXO3a ubiquitination and degradation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(16, S): C57.
- [4] Gautam S, Zhang L, Arnaoutova I, et al. The signaling pathways implicated in impairment of hepatic autophagy in glycogen storage disease type Ia[J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(5): 834-844.
- [5] Mirshafa A, Mohammadi H, Shokrzadeh M, et al. Tropisetron protects against brain aging via attenuating oxidative stress, apoptosis and inflammation; The role of SIRT1 signaling[J]. *Life Sci*, 2020, 248: 117452.
- [6] Sinha S, Sharma S, Vora J, et al. Emerging role of sirtuins in breast cancer metastasis and multidrug resistance; Implication for novel therapeutic strategies targeting sirtuins[J]. *Pharmacological Research*, 2020, 158: 104880.
- [7] Wang X, Hu S, Liu L. Phosphorylation and acetylation modifications of FOXO3a; Independently or synergistically? [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 2867-2872.
- [8] Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase[J]. *Science*, 2004, 303(5666): 2011-2015.
- [9] Hu Q, Wang G, Peng JP, et al. Knockdown of SIRT1 suppresses bladder cancer cell proliferation and migration and induces cell cycle arrest and antioxidant response through FOXO3a-Mediated pathways [J]. *Biomed Res Int*, 2017; 3781904.
- [10] Jeung YJ, Kim HG, Ahn J, et al. Shikonin induces apoptosis of lung cancer cells via activation of FOXO3a/EGR1/SIRT1 signaling antagonized by p300 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(11): 2584-2593.
- [11] Liu N, Chen J, Gao D, et al. Astaxanthin attenuates contrast agent-induced acute kidney injury in vitro and in vivo via the regulation of SIRT1/FOXO3a expression[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(6): 1171-1180.
- [12] Ham HJ, Park JW, Bae YS. Defect of SIRT1-FoxO3a axis is associated with the production of reactive Oxygen species during protein kinase CK2 downregulation-mediated cellular senescence and nematode aging[J]. *BMB Rep*, 2019, 52(4): 265-270.
- [13] Sang Y, Li W, Zhang G. The protective effect of resveratrol against cytotoxicity induced by mycotoxin, zearalenone[J]. *Food Funct*, 2016, 7(9): 3703-3715.
- [14] Zhu Y, Ding A, Yang D, 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.
- [15] Zou Z, Liu B, Zeng L, et al. Cx43 inhibition attenuates Sepsis-Induced intestinal injury via downregulating ROS transfer and the activation of the JNK1/Sirt1/FoxO3a signaling pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2019: 7854389.
- [16] 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.
- [17] Pun NT, Subedi A, Kim MJ, et al. Globular adiponectin causes tolerance to LPS-Induced TNF- $\alpha$  expression via autophagy induction in RAW 264. 7 macrophages; involvement of SIRT1/FoxO3A axis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0124636.
- [18] Romeo-Guitart D, Marcos-Dejuana C, Marmolejo-Martínez-Artesero S, et al. Novel neuroprotective therapy with NeuroHeal by autophagy induction for damaged neonatal motoneurons[J]. *Theranostics*, 2020, 10(11): 5154-5168.
- [19] Dusabimana T, Kim SR, Kim HJ, et al. Nobiletin ameliorates hepatic ischemia and reperfusion injury through the activation of SIRT-1/FOXO3a-mediated autophagy and mitochondrial biogenesis[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(4): 1-16.
- [20] Huo L, Bai X, Wang Y, et al. Betulinic acid derivative B10 inhibits glioma cell proliferation through suppression of SIRT1, acetylation of FOXO3a and upregulation of Bim/PUMA[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 347-355.
- [21] Ruankham W, Suwanjang W, Wongchitrat P, et al. Sesamin and sesamol attenuate H(2)O(2) -induced oxidative stress on human neuronal cells via the SIRT1-SIRT3-FOXO3a signaling pathway[J]. *Nutr Neurosci*, 2019: 1-12.
- [22] Van HT, Ruankham W, Suwanjang W, et al. Repurposing of nitroxoline drug for the prevention of neurodegeneration[J]. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32(11): 2182-2191.
- [23] Zhao X, Liu Y, Zhu G, et al. SIRT1 downregulation mediated Manganese-induced neuronal apoptosis through activation of FOXO3a-Bim/PUMA axis[J]. *Sci Total Environ*, 2019, 646: 1047-1055.
- [24] Zheng LN, Guo FQ, Li ZS, et al. Dexmedetomidine protects against lidocaine-induced neurotoxicity through SIRT1 down-regulation-mediated activation of FOXO3a[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39(9): 1213-1223.
- [25] Jz W, Wang R, Zhou ZY, et al. Saponins of panax japonicus confer neuroprotection against brain aging through mitochondrial related oxidative stress and autophagy in rats[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2020, 21(8): 667-680.
- [26] Duan J, Cui J, Zheng H, et al. Aralia taibaiensis Protects against I/R-Induced Brain Cell Injury through the Akt/SIRT1/FOXO3a Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019: 7609765.

(2020-12-22 收稿)