脑科学与神经精神系统疾病前沿 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003932

中医药调控SIRT1治疗阿尔茨海默病的研究进展

赵腾宇[1],潘鹏宇[1],周禹含[1],张馨月[1],宋 琳[2],周妍妍[3]
（1.黑龙江中医药大学基础医学院,哈尔滨 150000;2.惠州学院生命科学学院,惠州 516007;
3.黑龙江中医药大学中医基础理论研究实验室/黑龙江省重点实验室,哈尔滨 150000）

【摘 要】阿尔茨海默病（Alzheimer's disease,AD）是一种以进行性认知衰退和神经元退变为核心特征的神经退行性疾病,其病理机制复杂,且目前缺乏有效治愈手段。沉默信息调节因子1（silent information regulator 1,SIRT1）是一种NAD^+依赖的去乙酰化酶,能够通过调控β-淀粉样蛋白（amyloid-β,Aβ）生成与清除、抑制tau蛋白异常磷酸化、减轻神经炎症反应及促进线粒体生物合成等多重机制发挥明显神经保护作用,进而影响AD的病程进展。近年来,大量研究表明,中医药的多种干预手段可有效激活SIRT1信号通路,减少Aβ沉积与tau蛋白磷酸化,改善线粒体功能,减少细胞凋亡,并减少氧化应激与炎症水平,延缓AD的发展。然而,迄今尚缺乏系统性综述以阐明中医药调控SIRT1通路治疗AD的研究现状。故本文就SIRT1的结构与功能、SIRT1信号通路在AD过程中的作用及中医药调控SIRT1信号通路改善AD的研究现状进行综述,以期为AD的基础研究和临床新药开发提供参考。

【关键词】阿尔茨海默病;沉默信息调节因子1;中医药;神经保护;表观遗传调控
【中图分类号】R285.5;R741.05 【文献标志码】A

Research advances in the traditional Chinese medicine regulation of silent information regulator 1 in the treatment of Alzheimer's disease

Zhao Tengyu[1],Pan Pengyu[1],Zhou Yuhan[1],Zhang Xinyue[1],Song Lin[2],Zhou Yanyan[3]
(1.School of Basic Medical Sciences,Heilongjiang University of Chinese Medicine;2.College of Life Sciences,Huizhou University;3.Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Basic Theory Research in Heilongjiang Province,Heilongjiang University of Chinese Medicine)

【**Abstract**】Alzheimer's disease(AD) is a neurodegenerative disorder with the core features of progressive cognitive decline and neuronal degeneration. AD has complex pathological mechanisms,and there is still a lack of effective methods to cure AD. Silent information regulator 1(SIRT1) is an NAD^+-dependent deacetylase that can exert a significant neuroprotective effect through multiple mechanisms such as regulating the generation and clearance of β-amyloid protein(Aβ),inhibiting the abnormal phosphorylation of tau protein,alleviating neuroinflammatory responses,and promoting mitochondrial biosynthesis,thereby influencing the progression of AD. In recent years,a large number of studies have shown that various traditional Chinese medicine(TCM) interventions can effectively activate the SIRT1 signaling pathway,reduce Aβ deposition and tau protein phosphorylation,improve mitochondrial function,reduce cell apoptosis,and alleviate oxidative stress and inflammation,thereby delaying the development of AD. However up to now,there is still a lack of systematic reviews to clarify the current research status of TCM regulation of the SIRT1 pathway in the treatment of AD. Therefore,this article reviews the current status of research on the structure and function of SIRT1,the role of the SIRT1 signaling pathway in the course of AD,and TCM regulation of the SIRT1 signaling pathway in improving AD,in order to provide a reference for the basic research on AD and clinical new drug development.

【**Key words**】Alzheimer's disease;silent information regulator 1;traditional Chinese medicine;neuroprotection;epigenetic regulation

作者介绍:赵腾宇,Email:617123264@qq.com,
研究方向:中医防治老年病。
通信作者:周妍妍,Email:13339319259@163.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目（编号:81774197);黑龙江省自然科学基金资助项目（编号:LH2023H057);黑龙江中医药大学研究生创新科研资助项目（编号:2024yjscx022)。
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250828.1021.003
2025-08-28

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease,AD）是一种进行性年龄相关性神经退行性疾病,具有多种临床表现,包括进行性认知功能障碍、记忆力下降、语言和视觉空间障碍、行为和人格改变,最终可能导致死亡[1]。其主要病理特征包括由细胞外β淀粉样蛋白（amyloid-β,Aβ）聚集形成的老年斑和由过度磷酸化的tau蛋白组成的细胞内神经原纤维缠结,进而导致神经元丢失。根据国际阿尔茨海默病组织的数据,随着社会老龄化的增加,我国大约有950万痴呆症患者,预计到

2030年，这一数字将超过1 600万[2]。然而，目前临床实践中缺乏有效的诊断方法和早期干预手段[3]。因此，积极探索AD的发病机制，寻找有效的药物防治措施具有重要价值和意义。近年来，中药在AD治疗中的研究不断深入，其通过多环节、多途径、多靶点的整体调控作用，为AD防治提供了新的治疗思路。沉默信息调节因子1（silent information regulator 1，SIRT1）是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamid-eadeninedinucleotide，NAD^+）依赖性去乙酰化酶，其通过发挥去乙酰化活性介导多种蛋白的表达并参与调节氧化应激、炎症、自噬及能量代谢等多个生物过程[4]。大量研究表明，SIRT1在AD治疗中具有潜在的应用价值[5]。因此，以SIRT1为靶点进行干预可能成为临床治疗AD的新途径。

近年来，中医药在AD防治方面取得了明显进展，大量研究表明其可通过调节SIRT1信号通路改善认知功能并发挥治疗作用，尚缺乏系统性综述以阐明中医药调控SIRT1通路治疗AD的研究现状。鉴于此，本文从SIRT1入手简要介绍其基本功能，阐述SIRT1信号通路在AD发病机制中的作用，并系统总结中医药调控SIRT1信号通路干预AD的研究现状，以期为AD的深入研究及临床新药开发提供思路。

1 SIRT1概述

Sirtuins是一类依赖于NAD^+的蛋白去乙酰化酶，包括沉默信息调节因子1至7（silent information regulator 1-7，SIRT1-7）[6]。其中，SIRT1在大脑中广泛表达，主要定位于神经元核内[7]，但在生理及病理应激状态下能够在细胞核与细胞质之间穿梭[8]。SIRT1由1个主要结构域和1个次要结构域构成：主要结构域为高度保守的罗斯曼折叠结构域，而次要结构域则包含锌结合模块和螺旋模块，两者之间形成一狭缝，靶蛋白与NAD^+正是在此处结合[9]。SIRT1通过水解NAD^+，将与赖氨酸结合的乙酰基从乙酰化的靶蛋白上转移到ADP核糖的2′-羟基位点，从而生成烟酰胺和2′-O-乙酰基ADP核糖，实现对靶蛋白的去乙酰化[10]。SIRT1的靶蛋白既包括组蛋白，也包括非组蛋白。组蛋白在维持染色体结构和调控基因转录方面起着关键作用，而非组蛋白则包括诸如叉头框蛋白O（forkhead box protein O，FOXO）、核转录因子-κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）、核因子e2相关因子（nuclear factor erythroid-2-related factor 2，Nrf2）、缺氧诱导因子-1α（hypoxia inducible factor-1α，HIF-1α）、单磷酸腺苷活化蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate（AMP）-activated protein kinase，AMPK]以及线粒体过氧化物酶体增殖物活化受体γ辅助激活因子-1α（peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1-alpha，PGC-1α）等转录因子以及自噬相关蛋白。这些蛋白在经SIRT1去乙酰化后，参与调控细胞分化、凋亡、自噬、炎症及代谢等多种病理生理过程[11]。

2 SIRT1信号通路在AD中的作用

与AD相关的研究显示，SIRT1可能通过调控FOXOs、NF-κB、内皮一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）、蛋白激酶B（protein kinase B，PKB/AKT）以及Rho-ROCK信号通路发挥多种神经保护作用[12]。在脑组织中，AD患者大脑中SIRT1的表达下调[13]。SIRT1是线粒体生物发生的重要调节因子，具有抗衰老功效以及延长寿命和调节新陈代谢的能力[14]。最近的证据表明，SIRT1除了在衰老调节中发挥多种作用外，还是α-分泌酶的重要调节因子，因此也是淀粉样蛋白产生过程的重要调节因子[15]。此外，AD大脑中SIRT1的激活通过增加血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）中ABCB1的表达来促进Aβ清除[16]。因此，SIRT1的上调可能为AD提供一种潜在的治疗策略。进一步的研究表明，SIRT1参与AD的多个病理机制过程。

2.1 SIRT1抑制Aβ的产生和沉积

Aβ过度产生和沉积是AD发生发展的主要驱动因素。研究表明，过表达SIRT1可明显降低大脑中的Aβ水平，且该区域内Aβ的含量与SIRT1表达呈负相关[17]。研究表明，SIRT1可上调α-分泌酶家族成员去整合素和金属蛋白酶10（A disintegrin and metalloproteinase 10，ADAM10）的转录水平，增加APP向非淀粉样α-分泌途径的剪切比例，从而在AD小鼠模型中明显降低Aβ水平[18]。此外，SIRT1还可抑制β-位点APP裂解酶1（β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1，BACE1）及Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶（Rho-associatedcoiled-coil kinase，ROCK1）的活性，从而进一步减少Aβ的生成[19]。更为重要的是，SIRT1通过增加溶酶体数量和去乙酰化关键溶酶体蛋白促进细胞内Aβ的降解[20]，同时上调Aβ降解酶胰岛素降解酶（insulin-degradingenzyme，IDE）的表达，进一步加速Aβ的清除[21]。综上所述，SIRT1通过促进非淀粉样蛋白生成途径、抑制淀粉样蛋白生成途径以及加速Aβ降解等多种机制，有效减少Aβ的累积。

2.2 SIRT1抑制tau高磷酸化

tau蛋白聚集形成的双螺旋纤维，通过激活线粒体和p53介导的细胞凋亡途径，加剧神经退行性变，从而加重AD症状。研究发现，SIRT1能在神经元的多个位点直接去乙酰化tau蛋白，从而调控其功能[22]。相反，SIRT1基因敲除会明显增加动物脑组织中tau的乙酰化和磷酸化水平，并加剧tau过表达转基因小鼠的认知缺陷[23]。此外，SIRT1的激活能够抑制其下游靶点p300和糖原合成酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3 beta，GSK-3β）的活性，进一步降低tau的乙酰化及磷酸化水平[24]。值得注意的是，SIRT1激动剂白藜芦醇通过抑制PGC-1α和p53的乙酰化，减轻了高磷酸化tau蛋白小鼠神经元的损伤，并改善了其学习记忆能力[25]。尽管已有研究表明多种酶参与tau的过度磷酸化过程，但SIRT1对其他相关酶类的调控机制仍有待深入探讨。

2.3 SIRT1抑制神经炎症

神经炎症是AD发生和发展的重要促进因素，而大脑中Aβ的沉积是诱发炎症反应的关键介质。在中枢神经系统中，SIRT1激动剂能够有效抑制Aβ诱导的小胶质细胞活化，进而通过降低Aβ介导的NF-κB信号通路活性，减轻炎症损伤[26]。同时，SIRT1可减少小胶质细胞激活后促炎因子[如白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）]的生成[26]，并通过直接抑制小胶质细胞分化及促进其凋亡达到抗炎效果[27]。在表观遗传调控方面，SIRT1通过去乙酰化H4K14并抑制复合物的募集，从

而降低NF-κB依赖性炎症基因的表达[28]；此外，它还能促进p65的脱乙酰化，阻断NF-κB介导的转录激活[29]。

2.4 SIRT1抑制氧化应激

氧化应激被认为是衰老及多种神经退行性疾病进程中的关键因素，尤其在AD中表现尤为突出。Aβ的沉积会明显提升大脑中活性氧（reactive oxygen species，ROS）的水平，而SIRT1对氧化应激的抑制效应在很大程度上依赖于其对Aβ的调控[30]。此外，PGC-1α作为一种在神经系统中高度表达的转录共激活因子，通过调节线粒体功能减少ROS的产生。SIRT1能够去乙酰化PGC-1α，从而上调抗氧化酶的表达，增强细胞抵御氧化应激的能力[29]。

2.5 SIRT1调节突触可塑性

突触可塑性是学习和记忆形成的基础，但AD患者的海马体及皮层区域突触功能明显受损，导致学习记忆能力下降。脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）在神经可塑性中起着至关重要的作用。SIRT1可促进大脑中BDNF的表达，从而增加树突棘的数量和神经连接，改善记忆功能，其作用机制可能与甲基-CPG结合蛋白2（methyl-CPG binding protein 2，MeCP2）的乙酰化调控有关[31]。同时，cAMP反应元件结合蛋白（cAMP-response element binding protein，CREB）在调节哺乳动物学习记忆过程中具有重要作用，SIRT1则通过microRNA-134信号通路提升CREB的表达，进而优化与CREB依赖性神经元代谢、存活及可塑性相关的基因表达[31]。

2.6 其他作用

除上述作用外，SIRT1还通过多种途径发挥神经保护作用。SIRT1去乙酰化PGC-1α能增强VEGFA的表达，促进血管再生，从而缓解AD症状[32]。此外，SIRT1通过去乙酰化p53蛋白中K53位点的赖氨酸残基，降低p53的转录活性，进而减轻神经细胞凋亡。在细胞模型中，SIRT1激动剂可以促进p53去乙酰化后神经细胞的存活，而SIRT1的RNA干扰敲除阻断了泛素-蛋白酶体和自噬-溶酶体途径，以降解磷酸化的tau蛋白，导致毒性磷酸化的tau蛋白积累[23]。

3 中医药调控SIRT1信号通路干预AD研究现状

中医对痴呆有着深远的认识，早在《黄帝内经》中便有关于痴呆的相关记载。如《灵枢·本神》："血、脉、营、气、精神，此五脏之所藏也。至其淫泆离脏则精失、魂魄飞扬、志意恍乱、智虑去身者"，就讨论了"痴呆"的症状病机。《景岳全书》中更有《癫狂痴呆》专篇，专门论述治疗痴呆病。中医以整体观念、辨证论治为特色，在治疗AD方面成果明显。药理学研究发现，许多中药有效成分、提取物、单药及复方可通过调节SIRT1信号通路改善AD，为AD的临床诊治和中医药现代化带来了新契机。本文查阅相关文献，将其梳理如下，见表1。

3.1 中药有效成分

3.1.1 酚类 白藜芦醇是一种非黄酮类多酚有机化合物，作为目前研究最广泛的SIRT1激动剂，白藜芦醇可通过直接激活SIRT1及其下游通路，发挥抗AD的神经保护作用，其机制涉及Aβ代谢调控、突触可塑性保护、抗炎及抗凋亡等多种途径。白藜芦醇能拮抗$A\beta_{1-42}$诱导的毒性，阻止大鼠海马区SIRT1表达下降和CREB磷酸化抑制，从而改善长时程增强损伤，恢复突触可塑性[33]。在转基因AD模型小鼠中，白藜芦醇通过激活SIRT1，上调ADAM10介导的APP非淀粉样代谢途径，促进神经保护性片段sAPPα分泌；同时抑制BACE1表达，减少不可溶性Aβ沉积。此外，其协同PGC-1α通路调控细胞凋亡，明显改善小鼠学习记忆能力，减轻脑组织病理损伤及老年斑形成[34]。白藜芦醇通过SIRT1-AMPK-PGC-1α轴增强线粒体功能，并抑制NF-κB炎症信号通路，降低白细胞介素1β（interleukin-1beta，IL-1β）和NOD样受体蛋白3（NOD-like receptor protein 3，NLRP3）炎症小体的活性，从而缓解$A\beta_{1-42}$诱导的神经炎症和氧化应激，改善认知缺陷[35]。此外，白藜芦醇还能抑制Aβ诱导的细胞凋亡，这可能与其上调SIRT1表达和抑制ROCK1活性有关[36]。

紫檀芪是一种具有神经保护作用的酚类化合物。在$A\beta_{25-35}$诱导AD小鼠模型中，紫檀芪明显上调SIRT1和Nrf2的表达，提高超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）活性，从而增强抗氧化防御系统，抑制线粒体依赖性凋亡通路，减少神经元丢失；并提升神经元核蛋白（neuron-specific nuclear protein，NeuN）、突触后致密蛋白95（postsynaptic density protein-95，PSD-95）及突触素-1（synapsin Ⅰ，SYN-1）的表达水平，通过修复突触结构与功能，改善神经可塑性[37]。

姜黄素属于多酚类化合物，存在于姜黄、郁金、莪术等中药中。在丙烯醛诱导的人神经母细胞瘤SK-N-SH细胞模型中，姜黄素通过激活SIRT1，明显增强AKT的磷酸化水平，进而提升细胞抗氧化能力，有效拮抗丙烯醛的神经毒性[38]。此外，针对$A\beta_{25-35}$处理的神经元，姜黄素通过激活SIRT1表达，维持线粒体膜电位稳定性，同时下调促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白（BCL-2-associated X protein，Bax）的表达，抑制线粒体依赖性凋亡通路，从而减少Aβ诱导的神经元死亡[39]。

五味子酚是一种酚类化合物。在东莨菪碱诱导的昆明小鼠中，五味黄醇SIRT1/PGC-1α/tau信号通路增加抗氧化能力并抑制tau的磷酸化，并改善了胆碱能系统，提高了小鼠学习和记忆能力[40]。

五味子苷是木质素类化合物，属于酚类，在链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）诱导的大鼠中，五味子苷明显上调SIRT1的表达，减少炎症介质TNF-α、IL-1β和IL-6的产生，并明显降低葡萄糖调节蛋白78、C/EBP同源蛋白和裂解的caspase-12等ER应激产生蛋白的表达水平，减少ER应激和神经炎症，改善认知功能障碍[41]。

欧前胡素是伞形科植物蛇床子、白芷、羌活等的有效成分之一，是一种呋喃香豆素，属于酚类。欧前胡素可上调Aβ致AD模型小鼠海马组织中SIRT1表达，抑制蛋白激酶RNA样内质网激酶（protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）/真核翻译起始因子2α（eukaryotic translation initiation factor 2 alpha，eIF2α）的磷酸化激活，降低CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白（CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein，CHOP）表达，减轻Aβ诱导ER应激反应所致的神经损伤[42]。

3.1.2 黄酮类 槲皮素是一种主要的天然、无毒的类黄酮，主要存在于桑叶、地榆、银杏等中药中。在$A\beta_{25-35}$诱导的

表1 中药有效成分调节SIRT1信号通路干预AD的作用机制

有效成分	实验模型	通路/靶点	作用机制	参考文献
白藜芦醇	Aβ_{1-42}诱导大鼠模型	SIRT1、CREB	突触可塑性↑	[33]
	转基因AD小鼠	SIRT1、ADAM10、BACE1、PGC-1α	Aβ沉积↓、细胞凋亡↓	[34]
	Aβ_{1-42}诱导大鼠模型	SIRT1-AMPK-PGC-1α、NF-κB	氧化应激↓、线粒体功能↑	[35]
	Aβ_{1-42}诱导细胞模型	SIRT1、ROCK1	细胞凋亡↓	[36]
紫檀芪	Aβ_{25-35}诱导的昆明小鼠AD模型	SIRT1、Nrf2	氧化应激↓、细胞凋亡↓、突触可塑性↑	[37]
姜黄素	丙烯醛诱导的SK-N-SH细胞	SIRT1、Akt	氧化应激↓	[38]
	Aβ处理神经元模型	SIRT1、Bax	线粒体稳定性↑、线粒体依赖性细胞凋亡↓	[39]
五味子酚	东莨菪碱诱导的昆明小鼠	SIRT1/PGC-1α/tau	tau异常磷酸化↓、抗氧化能力↑	[40]
五味子苷	STZ诱导大鼠模型	SIRT1	炎症反应↓、ER应激↓	[41]
欧前胡素	Aβ致AD小鼠模型	SIRT1、PERK/eIF2α、CHOP	ER应激↓	[42]
槲皮素	Aβ_{25-35}诱导的PC12细胞	SIRT1、Nrf2	氧化应激↓、细胞凋亡↓	[43]
	SK-N-SH细胞模型	SIRT1、ADAM10、BACE1、PGC-1α	Aβ沉积↓、细胞凋亡↓	[44]
圣草酚	LPS刺激细胞模型	SIRT1、NF-κB	炎症反应↓	[45]
川陈皮素	STZ诱导AD小鼠模型	SIRT1/FoxO3a/BACE1、Akt/NF-κB	Aβ沉积↓、抗氧化能力↑、自噬调控↑	[46]
新补骨脂异黄酮	Aβ_{25-35}诱导AD小鼠及N9/N2a-APP69细胞	SIRT1、p-STAT3/FOXO1	神经元凋亡↓、氧化应激↓、炎症反应↓	[47]
异甘草素	H_2O_2诱导细胞模型	SIRT1	氧化应激↓、细胞凋亡↓	[48]
人参皂苷Rg1	Aβ_{1-42}处理HT22细胞及AD小鼠	SIRT1、BACE1、LC3	Aβ沉积↓、细胞凋亡↓、异常自噬↓	[49]
人参皂苷MC	Aβ_{1-42}诱导大鼠模型	AMPK/SIRT1/NF-κB	炎症反应↓、线粒体功能↑	[50]
西洋参皂苷	D-半乳糖诱导细胞模型、SAMP8小鼠	SIRT1/PGC-1α、Pink1/parkin	线粒体自噬↑	[51]
广藿香醇	STZ诱导AD大鼠模型	SIRT1	Aβ沉积↓、炎症反应↓	[52]
京尼平	N1a/SweAPP细胞模型	SIRT1/LKB1/AMPK、CDK5、GSK-3β	tau异常磷酸化↓	[53]
丹参酮ⅡA	APP/PS1转基因AD小鼠及bEnd.3细胞	SIRT1、LRP1	ER应激↓、Aβ清除↑	[54]
大黄酸	Aβ_{1-42}寡聚体诱导细胞模型	SIRT1、PGC-1α	线粒体功能↑、氧化应激↓	[55]
乙酰紫草素	D-gal诱导AD小鼠模型	SIRT1、p53	细胞凋亡↓、抗氧化保护↑	[56]
红景天苷	D-gal诱导AD大鼠模型	SIRT1、NF-κB	炎症反应↓	[57]
牛磺酸	SK-N-SH细胞模型	SIRT1	线粒体功能↑、氧化应激↓	[58]
冬虫夏草素	SH-SY5Y细胞模型	SIRT1、ADAM10	Aβ沉积↓、自噬↑、抗氧化↑	[59]
苦参碱	Aβ_{25-35}诱导PC12细胞	SIRT1	氧化应激↓	[60]
反式肉桂醛	5×FAD转基因小鼠	SIRT1、PGC-1α、PPARγ、BACE1	Aβ沉积↓、细胞凋亡↓	[61]

注：↑，促进或增强；↓，抑制或减弱

PC12细胞模型中，槲皮素明显提升SIRT1表达水平，降低了乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）和血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）的水平，同时升高了SOD、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）、过氧化氢酶（catalase，CAT）和Nrf2蛋白水平，从而增强细胞抗氧化防御能力，明显提高PC12细胞存活与增殖率[43]。此外，槲皮素能够刺激SIRT1、PGC-1α和线粒体转录因子A的表达，激活线粒体生物生成；同时，它还上调了ADAM10的表达，降低了H_2O_2诱导的ROS产生，抑制BACE1表达，从而减少Aβ积累，最终减轻SH-SY5Y细胞凋亡[44]。

圣草酚，是一种天然黄酮类化合物。圣草酚通过抑制MAPKs和磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/Akt以及激活SIRT1通路，从而阻止NF-κB的下游易位，减少了脂多糖刺激的淀粉样蛋白产生、神经胶质细胞活化和细胞因子的过度释放，并抑制神经元损伤并维持体内胆碱能系统的平衡，从而维持认知功能[45]。

川陈皮素是柑橘类果皮的主要成分之一。川陈皮素通过激活SIRT1/叉头框转录因子O3a（forkhead box O3a，FoxO3a）自噬信号轴，在STZ诱导的AD小鼠模型中明显抑制

AChE 活性、降低 BACE1 及 Aβ 水平，同时激活自噬标志物 LC3B-Ⅱ和自噬相关蛋白 7（autophagy-related protein 7，ATG7），抑制 Akt/NF-κB 炎症通路并增强抗氧化能力（提升 GSH、降低 MDA），从而改善认知功能[46]。

新补骨脂异黄酮是一种从中药材补骨脂中分离出来的类黄酮。通过靶向 SIRT1 信号轴，在 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 AD 小鼠模型及 N9/N2a-APP69 细胞模型中明显上调 SIRT1 表达并抑制磷酸化信号转导与转录激活因子 3（phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3，p-STAT3）/FOXO1 通路，从而减少神经元凋亡、氧化应激及神经炎症，改善学习记忆功能与海马病理损伤。进一步通过 SIRT1 基因沉默实验反向验证其作用依赖性，结合网络药理学筛选证实 SIRT1 为新补骨脂异黄酮干预 AD 的核心靶点[47]。

异甘草素是从甘草中分到的黄酮类化合物，被证明通过激活 SIRT1，防止 H_2O_2 诱导的细胞死亡，并降低凋亡细胞和 ROS 的水平，起到神经保护作用[48]。

3.1.3 皂苷类 人参皂苷 Rg1 通过靶向抑制 FGR 表达，在 $A\beta_{1-42}$ 处理的 HT22 细胞及 AD 小鼠中明显上调 SIRT1 蛋白水平，降低 BACE1 和自噬标志物 LC3 表达，同时提升 p62 水平，进而抑制 Aβ 沉积、减少细胞凋亡与自噬水平，改善海马神经元存活及空间记忆功能[49]。

人参皂苷 MC 通过调节 AMPK/SIRT1/NF-κB 信号通路，降低线粒体 ROS 水平和膜去极化，抑制 IL-1β、白细胞介素-10（interleukin 10，IL-10）和 TNF-α 水平，减少 $A\beta_{1-42}$ 诱导大鼠模型海马的 Aβ 积累，改善认知功能[50]。

西洋参皂苷通过 SIRT1/PGC-1α 途径促进 PTEN 诱导假定激酶 1（PTEN-induced putative kinase 1，Pink1）/帕金蛋白（E3 泛素连接酶）（Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase，Parkin）介导的有丝分裂，增加了细胞内线粒体自噬水平，减轻了 D-半乳糖诱导的 HT22 细胞死亡，并激活了 SAMP8AD 小鼠体内的线粒体自噬机制，明显改善认知缺陷，减轻 AD 样病理特征[51]。

3.1.4 萜类 广藿香醇是一种三环倍半萜。在 STZ 诱导的 AD 大鼠模型的研究中，广藿香醇明显上调 SIRT1 水平、降低 APP 蛋白表达、抑制 STZ 诱导的 tau 过度磷酸化和 Aβ 沉积，以及减轻神经炎症和 tau 病理[52]。

京尼平是栀子的主要成分之一，属于环烯醚萜类化合物。实验证明在 N1a/SweAPP 细胞中，京尼平可能通过下调周期蛋白依赖性激酶 5（cyclin-dependent kinase 5，CDK5）和 GSK-3β 的表达来抑制 tau 磷酸化，并通过 SIRT1/LKB1/AMPK 信号通路在 tau 过表达细胞中激活 mTOR 依赖性自噬，减少 tau 过度磷酸化，改善 AD[53]。

丹参酮 IIA 是二萜醌类化合物。TanIIA 可以通过靶向激活 SIRT1，在 APP/PS1 转基因 AD 小鼠模型及 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 bEnd.3 脑微血管内皮细胞模型中明显减轻内质网应激，上调低密度脂蛋白受体相关蛋白 1（low-density lipoprotein receptor-related protein 1，LRP1）表达并抑制晚期糖基化终末产物受体（receptor for advanced glycation end products，RAGE）介导的 Aβ 滞留，从而促进血脑屏障功能恢复与 Aβ 清除，最终改善认知缺陷[54]。

3.1.5 醌类 大黄酸是一种蒽醌类化合物。大黄酸通过激活 SIRT1/PGC-1α 信号轴，在 $A\beta_{1-42}$ 寡聚体诱导的 AD 模型中上调 SIRT1 及 PGC-1α 蛋白表达，驱动核呼吸因子 1（nuclear-respiratoryfactor1，NRF1）介导的线粒体生物发生，并通过增强细胞色素 C 氧化酶（cytochrome C oxidase，CytOx）与 SOD 活性，协同清除 ROS、稳定线粒体膜电位，增强线粒体调控，起到神经保护作用[55]。

乙酰紫草素是一种主要提取自中药材紫草的萘醌衍生物。在 D-gal 诱导的 AD 小鼠模型中，乙酰紫草素*通过*上调 SIRT1 表达来降低 OS，从而明显增强 SOD 的活性并降低 MDA 含量，并对 p53（衰老调节因子）具有明显的抑制作用，从而减少细胞凋亡并延缓衰老，起到对大脑衰老的神经保护作用[56]。

3.1.6 其他类 红景天苷是一种主要存在于红景天根部的苯乙醇苷类化合物。红景天苷可以通过 SIRT1/NF-κB 信号通路，降低乙酰化的核因子 κB p65 亚基（acetylated NF-κB p65，Ac-NF-κBp65）、磷酸化的 κB 抑制蛋白 α（phosphorylated IκBα，pi-κBα）、磷酸化的 IKKα（phosphorylated IKKα，p-IKKα）、磷酸化的 IKKβ（phosphorylated IKKβ，p-IKKβ）表达，改善 D-半乳糖诱导的 AD 大鼠模型的学习和记忆障碍[57]。

牛磺酸属于氨基酸衍生物。实验证明牛磺酸通过激活 SIRT1 来阻止 $A\beta_{1-42}$ 诱导的线粒体功能障碍，减弱 $A\beta_{1-42}$ 诱导的细胞内 Ca^{2+} 和 ROS 的产生，并抑制 mPTP 开放逆转线粒体功能[58]。

冬虫夏草素属于核苷类似物。实验证明冬虫夏草素通过 SIRT1 依赖性机制，在人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞模型中明显上调 SIRT1 及 ADAM10 表达，抑制 APP、PS1/PS2 生成并减少 APP 分泌，同时激活抗氧化酶 GSH-Px、SOD 及自噬相关基因 LC3、ATG5/ATG12，从而协同缓解 APP 异常代谢介导的氧化应激与神经元变性[59]。

此外，苦参碱可能与抑制 AMPK/SIRT1 通路的激活有关，减轻 $A\beta_{25-35}$ 诱导 PC12 细胞氧化损伤和炎症反应，并抑制细胞凋亡[60]。反式肉桂醛是肉桂的主要成分，在 5×FAD 小鼠中，TCA 通过激活 SIRT1-PGC-1α 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator-activated receptor gamma，PPARγ）通路降低 BACE1 水平，减少 Aβ 沉积，导致 AD 病理改善[61]。

综上所述，中药有效成分通过激活 SIRT1 及其下游多条信号通路，综合调控了 Aβ 沉积、炎症反应、氧化应激、神经细胞凋亡、线粒体功能及突触可塑性等多个关键环节，从而为 AD 的多途径、多靶点治疗奠定了坚实的药理基础。白藜芦醇作为目前研究最为广泛的 SIRT1 激活剂，已显示出明显的神经保护效应。然而，白藜芦醇低生物利用度和靶向性不足的问题限制了其临床转化，未来可能需要依托纳米递送系统（如白藜芦醇-硒纳米颗粒）或通过结构修饰（例如甲基化衍生物）来突破这一瓶颈[62]。与此同时，紫檀芪、姜黄素、槲皮素等其他天然化合物对 SIRT1 的调控作用也逐渐受到关注，这些药物在抗氧化、抗炎和改善线粒体功能等方面展现出良好前景，但目前其作用机制的相对贡献比例尚未明确，且较少有研究结合 SIRT1 抑制剂验证及网络药理学分析以系统支撑其作用。因此，未来的研究应进一步细化各有效成分在

SIRT1信号通路中所占比重，完善机制验证，并拓展至临床前及临床试验，以全面评估其治疗潜力。

3.2 中药复方

现有研究表明，多种中医复方可通过激活*AMPK/SIRT1*、*SIRT1/PGC-1α*、*SIRT1/NF-κB*、*SIRT1/FoxO*等信号通路，在不同AD模型中发挥神经保护作用，主要体现在以下4个方面（表2）。

3.2.1 减少Aβ生成与tau过度磷酸化 复智散通过上调SIRT1表达，在N2a-APP695细胞（Aβ代谢异常）中，抑制BACE1基因转录与翻译，减少Aβ生成[63]；同时在PC12细胞（$A\beta_{25-35}$损伤）中，激活ADAM10/SIRT1-FoxO通路，促进sAPPα分泌，降低sAPPβ、Aβ40/42水平，从而缓解$A\beta_{25-35}$诱导的神经毒性，增强突触可塑性，发挥神经保护作用[64]。人参首乌汤通过激活SIRT1/NF-κB、SIRT1/AMPK及SIRT1/p53信号级联，在SAMP8小鼠模型中减少tau过度磷酸化及Aβ斑块沉积，改善记忆障碍[65]。天麻钩藤饮通过调节SIRT1/AMPK/固醇调节元件结合蛋白2（sterol regulatory element-binding protein 2，SREBP2）轴，在TgCRND8及5×FAD小鼠模型中，降低Aβ聚集物水平，减轻tau病变及神经炎症[66]。

3.2.2 改善线粒体功能与能量代谢 黄连解毒汤通过上调SIRT1及AMPK表达，在AD大鼠模型中，协同增强抗氧化酶（SOD、GSH-Px）活性，降低MDA含量，改善氧化应激及能量

表2 中药复方调节SIRT1信号通路干预AD的作用机制

复方名称	复方出处	复方组成	功效	作用SIRT1相关靶点	作用机制	实验模型
复智散	现代改良方	人参、当归、黄芩、节菖蒲	益智安神、清热化痰	SIRT1、BACE1	Aβ沉积↓	N2a-APP695细胞
				ADAM10/SIRT1-FoxO	Aβ沉积↓、突触可塑性↑	PC12细胞模型
人参首乌汤	现代改良方	人参、何首乌	补气养血、益精	SIRT1、NF-κB、AMPK、p53	tau磷酸化↓、Aβ沉积↓、炎症反应↓	SAMP8小鼠模型
天麻钩藤饮	中医内科杂病证治新义	天麻、钩藤、生决明、山栀、黄芩、川牛膝、杜仲等	平肝熄风、清热活血、补益肝肾	SIRT1/AMPK/SREBP2	Aβ聚集↓、tau病变↓、炎症反应↓	TgCRND8及5×FAD小鼠
黄连解毒汤	肘后备急方	黄连、黄芩、黄柏、栀子	清热解毒、泻火燥湿	SIRT1、AMPK	氧化应激↓、能量代谢改善↑	AD大鼠模型
抵挡汤	伤寒杂病论	桃仁、大黄、水蛭、虻虫	破血逐瘀、通下瘀热	SIRT1、Akt/Nrf2/HO-1	氧化应激↓、细胞凋亡↓	$AlCl_3$诱导神经细胞模型
地黄饮子	圣济总录	熟地黄、巴戟天、山茱萸、石斛、肉苁蓉、附子、五味子、官桂、白茯苓、麦门冬、菖蒲、远志	滋肾阴、补肾阳、开窍化痰	AMPK/SIRT1/PGC-1α	线粒体功能↑	SAMP8小鼠模型
养血清脑丸	现代改良方	当归、川芎、白芍、熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、决明子、珍珠母、延胡索、细辛	养血平肝、活血通络	AMPK/SIRT1	线粒体功能↑、Aβ水平↓、血液循环改善↑	D-半乳糖及5×FAD小鼠
酸枣仁汤	金匮要略	酸枣仁、甘草、知母、茯苓、川芎	养血安神、清热除烦	SIRT1/AMPK/PGC-1α	ATP生成↑、氧化应激↓、Aβ沉积↓	APP/PS1小鼠
当归芍药散	金匮要略	当归、芍药、茯苓、白术、泽泻、川芎	调和肝脾、养血祛湿	SIRT1、p-AMPK、PGC-1α	线粒体稳态恢复↑、细胞凋亡↓	STZ诱导AD大鼠
洗心汤	医学心悟	人参、茯神、生枣仁、半夏、陈皮、神曲、甘草、附子、菖蒲	养心安神、化痰开窍	SIRT1、NF-κB/NLRP3	Aβ沉积↓、炎症反应↓	SAMP8小鼠模型
大补元煎	景岳全书	人参、熟地黄、山茱萸、山药、枸杞子、杜仲、当归、炙甘草	补益元气、滋阴填精	AMPK/SIRT1	炎症反应↓、神经元存活↑	APP/PS1小鼠
天地转气汤	现代改良方	制首乌、天麻、五味子、熟地黄、紫河车、党参、陈皮、山药等	补肾益精、活血通窍	SIRT1、NF-κB	凋亡凋亡↓、炎症反应↓	$A\beta_{1-42}$诱导AD大鼠
开心散	备急千金要方	远志、人参、茯苓、菖蒲	益智宁心、化痰定志	SIRT1/FSP1	线粒体功能↑、神经元铁死亡↓	APP/PS1转基因小鼠
黑逍遥散	太平惠民和剂局方	柴胡、甘草、白芍、白术、茯苓、当归、熟地黄	疏肝解郁、养血健脾	SIRT1/p53/SLC7A11	铁死亡↓、神经细胞保护↑	$A\beta_{1-42}$诱导AD小鼠
酸枣仁汤	金匮要略	酸枣仁、甘草、知母、茯苓、川芎	养血安神、清热除烦	SIRT1/AMPK/PGC-1α	ATP生成↑、氧化应激↓、Aβ沉积↓	APP/PS1小鼠
导痰洗心汤	现代改良方	人参、法半夏、化橘红、远志、炙甘草、附子、茯神、苍术	化痰开窍、健脾宁心	AMPK/SIRT1/NF-κB	少突胶质细胞凋亡↓、炎症反应↓	$A\beta_{1-42}$诱导MO3.13细胞模型
脉络宁	现代改良方	牛膝、玄参、石斛、金银花	养阴清热、活血通络	SIRT1	Aβ沉积↓、认知功能↑	D-半乳糖诱导AD大鼠

注：↑，促进或增强；↓，抑制或减弱

代谢紊乱，从而缓解 AD 病理进程[67]。抵挡汤通过激活 SIRT1 介导的 Akt/Nrf2/HO-1 通路，在 AlCl3 诱导的神经细胞模型中，抑制氧化应激损伤与凋亡，恢复线粒体功能[68]。地黄饮子通过上调 AMPK/SIRT1/PGC-1α 通路，在 SAMP8 小鼠模型中促进线粒体融合蛋白 MFN1、MFN2 表达，抑制裂变蛋白 DRP1、FIS1 水平，改善线粒体形态与认知功能[69]。养血清脑丸通过激活 AMPK/SIRT1 通路，在 D-半乳糖诱导大鼠模型及 5×FAD 小鼠模型中减轻线粒体功能障碍，降低海马 $A\beta_{1-42}$ 水平，增加脑血流量[70]。酸枣仁汤通过 SIRT1/AMPK/PGC-1α 轴，在 APP/PS1 小鼠模型中提升 ATP 含量，减少 ROS 及 Aβ 沉积，修复线粒体结构损伤[71]。当归芍药散同样可以通过上调 p-AMPK、SIRT1 及 PGC-1α 蛋白，在 STZ 诱导 AD 大鼠模型中，抑制 Drp1 表达，恢复线粒体稳态，减少细胞凋亡[72]。

3.2.3 降低炎症水平 洗心汤通过上调海马 SIRT1 表达，在 SAMP8 小鼠模型中，抑制 NF-κB/NLRP3 炎症小体活性，降低 $A\beta_{1-42}$ 水平及神经炎症因子（TNF-α、IL-1β），改善空间学习记忆能力[73]。大补元煎通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路，在 APP/PS1 小鼠模型中，减少神经元丢失及神经炎症，改善认知损伤[74]。天地转气汤通过激活 SIRT1/NF-κB 信号通路，在 $A\beta_{1-42}$ 诱导 AD 大鼠模型中，抑制炎症反应及神经元凋亡，保护海马神经元形态[75]。

3.2.4 抑制细胞凋亡与铁死亡 开心散通过激活 SIRT1/铁死亡抑制蛋白 1（ferroptosis suppressor protein 1，FSP1）通路，在 APP/PS1 转基因小鼠模型中，抑制神经元铁死亡，修复线粒体损伤，明显改善学习记忆缺陷[76]。黑逍遥散通过调控 SIRT1/P53/溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）通路，在 $A\beta_{1-42}$ 诱导 AD 小鼠模型中，干预氧化应激并抑制铁死亡，改善认知障碍[77]。导痰洗心汤通过激活 AMPK/SIRT1/NF-κB 通路，在 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 MO3.13 细胞模型中，抑制少突胶质细胞凋亡，降低 Caspase3 表达[78]。此外，脉络通可以通过上调颞叶皮层 SIRT1mRNA 及蛋白表达，在 D-半乳糖诱导 AD 大鼠模型中，缩短总逃避潜伏期，改善认知功能[79]。中医复方在调控 SIRT1 方面的研究主要集中在降低 Aβ 水平、减少 tau 磷酸化、改善线粒体功能、抑制细胞凋亡以及降低氧化应激与炎症反应上，而对神经突触可塑性的考察相对不足。复方功效集中在益智、填精、开窍、化痰、通络、养血、清热等方面，这与当代中医学对 AD 病因病机的认识相契合。然而，现有研究在 AD 模型的选择中对辩证分型和病程分期的细致区分尚不充分，未能充分说明中医复方因证、因期施治的独特优势。未来，应在临床及动物实验中引入更精细的分型研究，结合现代分子生物学与网络药理学手段，全面解析复方中各成分的协同作用及其对 SIRT1 通路的调控机制，从而为中医复方在 AD 治疗中的应用提供更为扎实的科学依据和临床指导。

3.3 *针灸与联合治疗*

近年研究表明，针灸在 AD 防治中展现出潜力，机制研究提示，SIRT1 信号通路的调控可能是其发挥神经保护作用的关键途径之一。实验证据显示，采用“通督启神”电针法刺激 AD 模型小鼠“百会”“印堂”“水沟”穴位，可明显上调 SIRT1 蛋白表达水平并增强 FOXO3A 转录活性，进而改善模型小鼠空间学习记忆能力及海马-前额叶皮层神经元突触可塑性[80]。在针药联合治疗策略中，电针刺激与天麻素联合干预表现出明显的协同增效作用，其机制可能与协同上调额叶皮质区 BDNF 及 SIRT1 蛋白表达密切相关，通过增强脑组织抗氧化应激能力，实现对 AD 模型大鼠的神经保护[81]。进一步机制解析显示，该疗法可能通过激活 SIRT1/PGC-1α 信号通路，增强组织抗氧化防御系统，从而发挥对神经元保护作用[81]。尽管这些结果初步揭示了针灸调控 SIRT1 以改善 AD 病理的可能机制，目前相关研究仍较有限，未来需进一步系统验证不同穴位及给药组合对 SIRT1 通路的调控效应，为针灸在 AD 治疗中的应用提供更坚实的实验和临床依据。

4 小结与展望

AD 的发病机制十分复杂，涉及多个信号通路和生物过程，目前尚无有效治愈的方法。中医药在治疗 AD 时强调整体观念和辨证论治，通过发挥中药多途径、多靶点的整合作用，有助于改善记忆力减退和认知障碍等症状。SIRT1 作为一种关键的去乙酰化酶，能够调控多种蛋白的表达，参与细胞代谢、炎症调控、氧化应激、细胞凋亡等多个环节，其在 AD 发病机制中扮演了重要角色，并充分显示出作为治疗靶点的潜力。中医药在 AD 治疗中具有独特优势：中草药经千年临床筛选与现代验证，安全性较高。特别，一些中药天然分子可以通过对多种靶点的温和、低效激活实现稳态双向调控，例如异黄酮类植物雌激素可在雌激素受体 α/β 上表现出激动或拮抗效应，既能补充不足又能抑制过度活化，从而调节机体平衡[82]；而中药复方则凭借多靶点协同和辨证论治的优势，在整体调节中起到独特作用。此外，针灸等外治手段因其双向调控特性、毒副作用低和临床操作简便，也为 AD 的治疗提供了积极意义。如何深入解析这些内在机制，进而更好地指导临床手段的选择，对于推动中医学与现代医学的融合发展具有重要意义。

尽管已有大量体内外研究表明，中药活性成分、复方及外治法可通过调控 SIRT1 通路对 AD 产生神经保护作用，但当前研究尚存在以下几方面不足：①目前关于中药有效成分调控 SIRT1 治疗 AD 的研究虽有一定进展，但从中医中药认识出发开展调控 SIRT1 治疗 AD 的验证工作并不充足。②有效成分与复方的对接研究也不充分，部分复方中含有有效成分的药物出现频率较低，这可能反映了对各药物具体作用机制的考察尚不全面。③现有中医复方研究在 AD 模型的选择上，对辩证分型和病程分期的细致区分仍不足，未能充分体现中医因证施治、因期论治的独特优势。④缺乏中医特色功法对 SIRT1 的长期调控作用的探索，而这些干预可能通过表观遗传修饰更敏感地调节机体稳态。⑤选择治疗手法与穴位的中医学依据也应得到进一步补充。

总体而言，现有研究主要停留在基础层面，向临床应用的转化较少，难以准确评估中医药在 AD 治疗中的疗效和安全性，也无法确定最佳治疗方案和剂量。网络药理学等前沿技术正在为中药活性成分与复方组分的靶点预测提供理论依据。未来应继续深化中医学理论与现代药物研究的融合，精确揭示中医药对 SIRT1 的调控模式与通路，以探索更科

学、合理的综合治疗策略，为AD的临床治疗开辟新思路。

参 考 文 献

[1] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease[J]. Euro J Neurology, 2018, 25(1): 59-70.

[2] Mortby ME, Black SE, Gauthier S, et al. Dementia clinical trial implications of mild behavioral impairment[J]. Int Psychogeriatr, 2018, 30(2): 171-175.

[3] Eshraghi M, Adlimoghaddam A, Mahmoodzadeh A, et al. Alzheimer's disease pathogenesis: role of autophagy and mitophagy focusing in microglia[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3330.

[4] Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD^+ in the development and treatment of metabolic and cardiovascular diseases[J]. Circ Res, 2018, 123(7): 868-885.

[5] Thapa R, Moglad E, Afzal M, et al. The role of sirtuin 1 in ageing and neurodegenerative disease: a molecular perspective[J]. Ageing Res Rev, 2024, 102: 102545.

[6] Prasad K, Kaul SC, Wadhwa R, et al. Cellular oxidative stress and sirtuins mediate regulation of senescence and neuronal differentiation by withaferin A[J]. Free Radic Biol Med, 2025, 233: 174-185.

[7] Xu J, Jackson CW, Khoury N, et al. Brain SIRT1 mediates metabolic homeostasis and neuroprotection[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 702.

[8] Bononi G, Citi V, Lapillo M, et al. Sirtuin 1-activating compounds: discovery of a class of thiazole-based derivatives[J]. Molecules, 2022, 27(19): 6535.

[9] Zhang J, Liu Y, Li HJ, et al. Stellate ganglion block improves postoperative cognitive dysfunction in aged rats by SIRT1-mediated white matter lesion repair[J]. Neurochem Res, 2022, 47(12): 3838-3853.

[10] Pande S, Raisuddin S. Molecular and cellular regulatory roles of sirtuin protein[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2023, 63(29): 9895-9913.

[11] Shen P, Deng X, Chen Z, et al. SIRT1: a potential therapeutic target in autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2021, 12: 779177.

[12] Jia Z, Xu K, Li R, et al. The critical role of Sirt1 in ischemic stroke[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1425560.

[13] Furuya TK, da Silva PNO, Payão SLM, et al. SORL1 and SIRT1 mRNA expression and promoter methylation levels in aging and Alzheimer's Disease[J]. Neurochem Int, 2012, 61(7): 973-975.

[14] Yuan Y, Cruzat VF, Newsholme P, et al. Regulation of SIRT1 in aging: roles in mitochondrial function and biogenesis[J]. Mech Ageing Dev, 2016, 155: 10-21.

[15] Thonda S, Puttapaka SN, Kona SV, et al. Extracellular-signal-regulated kinase inhibition switches APP processing from β-to α-secretase under oxidative stress: modulation of ADAM10 by SIRT1/NF-κB signaling[J]. ACS Chem Neurosci, 2021, 12(21): 4175-4186.

[16] Hohman TJ, Bush WS, Jiang L, et al. Discovery of gene-gene interactions across multiple independent data sets of late onset Alzheimer disease from the Alzheimer Disease Genetics Consortium[J]. Neurobiol Aging, 2016, 38: 141-150.

[17] Qin WP, Chachich M, Lane M, et al. Calorie restriction attenuates Alzheimer's disease type brain amyloidosis in Squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*)[J]. J Alzheimers Dis, 2006, 10(4): 417-422.

[18] 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.

[19] Islam F, Nafady MH, Islam MR, 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.

[20] Li MZ, Zheng LJ, Shen J, et al. SIRT1 facilitates amyloid beta peptide degradation by upregulating lysosome number in primary astrocytes[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(11): 2005-2013.

[21] Corpas R, Revilla S, Ursulet S, et al. SIRT1 overexpression in mouse hippocampus induces cognitive enhancement through proteostatic and neurotrophic mechanisms[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(7): 5604-5619.

[22] Cohen TJ, Guo JL, Hurtado DE, et al. The acetylation of tau inhibits its function and promotes pathological tau aggregation[J]. Nat Commun, 2011, 2: 252.

[23] Min SW, Cho SH, Zhou YG, et al. Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy[J]. Neuron, 2010, 67(6): 953-966.

[24] Min SW, Chen X, Tracy TE, et al. Critical role of acetylation in tau-mediated neurodegeneration and cognitive deficits[J]. Nat Med, 2015, 21(10): 1154-1162.

[25] 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.

[26] Watroba M, Szukiewicz D. Sirtuins promote brain homeostasis, preventing Alzheimer's disease through targeting neuroinflammation[J]. Front Physiol, 2022, 13: 962769.

[27] Zhang HX, Cao YZ, Chen LX, et al. A polysaccharide from *Polygonatum sibiricum* attenuates amyloid-β-induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. Carbohydr Polym, 2015, 117: 879-886.

[28] de Mingo Á, de Gregorio E, Moles A, et al. Cysteine cathepsins control hepatic NF-κB-dependent inflammation *via* sirtuin-1 regulation[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(11): e2464.

[29] Min SW, Sohn PD, Cho SH, et al. Sirtuins in neurodegenerative diseases: an update on potential mechanisms[J]. Front Aging Neurosci, 2013, 5: 53.

[30] Dong YT, Cao K, Tan LC, 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 Alzheimers Dis, 2018, 63(1): 283-301.

[31] Liu LJ, Li SW, Yuan WX, et al. Downregulation of SUN2 promotes metastasis of colon cancer by activating BDNF/TrkB signalling by interacting with SIRT1[J]. J Pathol, 2021, 254(5): 531-542.

[32] Silvennoinen M, Ahtiainen JP, Hulmi JJ, et al. *PGC*-1 isoforms and their target genes are expressed differently in human skeletal muscle following resistance and endurance exercise[J]. Physiol Rep, 2015, 3(10): e12563.

[33] Zhang MM, Tang ZY. Therapeutic potential of natural molecules against Alzheimer's disease *via* SIRT1 modulation[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114474.

[34] 曹 坤，向 洁，董阳婷，等. 白藜芦醇通过激活SIRT1在阿尔茨海默病发病机制中的神经保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2019，33(6)：423.

Cao K, Xiang J, Dong YT, et al. Neuroprotective effect of resveratrol on the pathogenesis of Alzheimer's disease by activating SIRT1[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2019, 33(6): 423.

[35] Qi Y, Shang L, Liao ZZ, et al. Intracerebroventricular injection of resveratrol ameliorated Aβ-induced learning and cognitive decline in mice[J]. Metab Brain Dis, 2019, 34(1): 257-266.

[36] Feng XW, Liang N, Zhu DX, et al. Resveratrol inhibits β-amyloid-induced neuronal apoptosis through regulation of SIRT1-ROCK1 signaling pathway[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59888.

[37] Zhu L, Lu FJ, Zhang XR, 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.

[38] Sun QR, Jia N, Wang WX, 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.

[39] Doggui S, Belkacemi A, Paka GD, et al. Curcumin protects neuronal-like cells against acrolein by restoring Akt and redox signaling pathways[J]. Mol Nutr Food Res, 2013, 57(9): 1660-1670.

[40] Han YF, Yang HY, Li LB, et al. Schisanhenol improves learning and memory in scopolamine-treated mice by reducing acetylcholinesterase activity and attenuating oxidative damage through SIRT1-PGC-1α-Tau signaling pathway[J]. Int J Neurosci, 2019, 129(2): 110-118.

[41] Song L, Piao ZY, Yao LF, et al. Schisandrin ameliorates cognitive deficits, endoplasmic reticulum stress and neuroinflammation in streptozotocin (STZ)-induced Alzheimer's disease rats[J]. Exp Anim, 2020, 69(3): 363-373.

[42] 万航娟，罗 丽，何 蔚. 欧前胡素对阿尔茨海默病模型小鼠SIRT1和磷酸化PERK/eIF2α及CHOP蛋白表达的影响[J]. 赣南医学院学报，2022，42(5)：443-449.
Wan HJ, Luo L, He W. Effects of imperatorin on the SIRT1 and phosphorylated PERK/eIF2α and CHOP protein expressions in Alzheimer's disease model mice[J]. J Gannan Med Univ, 2022, 42(5): 443-449.

[43] Yu XJ, Li YC, Mu XH. Effect of quercetin on PC12 Alzheimer's disease cell model induced by $A\beta_{25-35}$ and its mechanism based on Sirtuin1/Nrf2/HO-1 pathway[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 8210578.

[44] Ho CL, Kao NJ, Lin CI, et al. Quercetin increases mitochondrial biogenesis and reduces free radicals in neuronal SH-SY5Y cells[J]. Nutrients, 2022, 14(16): 3310.

[45] He PD, Yan SK, Zheng JJ, et al. Eriodictyol attenuates LPS-induced neuroinflammation, amyloidogenesis, and cognitive impairments *via* the inhibition of NF-κB in male C57BL/6J mice and BV2 microglial cells[J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(39): 10205-10214.

[46] El-Maraghy SA, Reda AY, Essam RM, 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.

[47] Hao F, Zeng M, Cao B, et al. Neobavaisoflavone ameliorates memory deficits and brain damage in $A\beta_{25-35}$-induced mice by regulating SIRT1[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(10): e70068.

[48] Gay NH, Suwanjang W, Ruankham W, et al. Butein, isoliquiritigenin, and scopoletin attenuate neurodegeneration *via* antioxidant enzymes and SIRT1/ADAM10 signaling pathway[J]. RSC Adv, 2020, 10(28): 16593-16606.

[49] Quan QK, Ma XX, Feng JJ, et al. Ginsenoside Rg1 improves autophagy dysfunction to ameliorate Alzheimer's disease *via* targeting FGR proto-oncogene[J]. Neuropeptides, 2025, 111: 102514.

[50] Yuan Q, Yang ZK. Unraveling the therapeutic potential of ginsenoside compound Mc1 in Alzheimer's disease: Exploring the role of AMPK/SIRT1/NF-κB signaling pathway and mitochondrial function[J]. Adv Clin Exp Med, 2024, 33(10): 1105-1114.

[51] Zhao W, Yang R, Meng X, et al. *Panax* quinquefolium saponins protects neuronal activity by promoting mitophagy in both *in vitro* and *in vivo* models of Alzheimer's disease[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 340: 119250.

[52] Xu QQ, Su ZR, Hu Z, et al. Patchouli alcohol ameliorates the learning and memory impairments in an animal model of Alzheimer's disease *via* modulating SIRT1[J]. Phytomedicine, 2022, 106: 154441.

[53] Li MT, Cai N, Gu L, et al. Genipin attenuates tau phosphorylation and aβ levels in cellular models of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(8): 4134-4144.

[54] Wan C, Liu XQ, Chen M, et al. Tanshinone IIA ameliorates Aβ transendothelial transportation through SIRT1-mediated endoplasmic reticulum stress[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 34.

[55] Yin ZH, Geng XY, Zhang ZY, et al. Rhein relieves oxidative stress in an $A\beta_{1-42}$ oligomer-burdened neuron model by activating the SIRT1/PGC-1α-regulated mitochondrial biogenesis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 746711.

[56] Li QS, Zeng JC, Su ML, et al. Acetylshikonin from Zicao attenuates cognitive impairment and hippocampus senescence in d-galactose-induced aging mouse model *via* upregulating the expression of SIRT1[J]. Brain Res Bull, 2018, 137: 311-318.

[57] Gao J, Zhou R, You XT, et al. Salidroside suppresses inflammation in a D-galactose-induced rat model of Alzheimer's disease *via* SIRT1/NF-κB pathway[J]. Metab Brain Dis, 2016, 31(4): 771-778.

[58] Sun QR, Hu HT, Wang WX, et al. Taurine attenuates amyloid β_{1-42}-induced mitochondrial dysfunction by activating of SIRT1 in SK-N-SH cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 447(3): 485-489.

[59] Soraksa N, Heebkaew N, Promjantuek W, et al. Cordycepin, a bioactive compound from *Cordyceps spp.*, moderates Alzheimer's disease-associated pathology *via* anti-oxidative stress and autophagy activation [J]. J Asian Nat Prod Res, 2024, 26(5): 583-603.

[60] 刘景祎，李富慧，宋 彦. 基于AMPK/SIRT1通路探究苦参碱对阿尔茨海默病$A\beta_{25-35}$诱导PC12细胞氧化损伤和凋亡的影响[J]. 中国医科大学学报，2024，53(8)：741-746，751.
Liu JY, Li FH, Song Y. To explore the effect of matrine on oxidative damage and apoptosis of PC12 cells induced by Alzheimer's disease $A\beta_{25-35}$ based on the AMPK/SIRT1 pathway [J]. J China Med Univ, 2024, 53(8): 741-746, 751.

[61] Do J, Kim N, Jeon SH, et al. Trans-cinnamaldehyde alleviates amyloid-beta pathogenesis *via* the SIRT1-PGC1α-PPARγ pathway in 5XFAD transgenic mice[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): E4492.

[62] Abozaid OAR, Sallam MW, El-Sonbaty S, et al. Resveratrol-selenium nanoparticles alleviate neuroinflammation and neurotoxicity in a rat model of Alzheimer's disease by regulating Sirt1/miRNA-134/GSK3β expression[J]. Biol Trace Elem Res, 2022, 200(12): 5104-5114.

[63] Gao R, Wang Y, Pan QG, et al. Fuzhisan, a Chinese herbal medicine, suppresses beta-secretase gene transcription *via* upregulation of SIRT1 expression in N2a-APP695 cells[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(5): 7231-7240.

[64] Guo P, Wang DS, Wang XM, et al. Effect and mechanism of fu-

zhisan and donepezil on the sirtuin 1 pathway and amyloid precursor protein metabolism in PC12 cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(4): 3539-3546.

[65] Liu JJ, Yang JB, Wang Y, et al. Integrating network pharmacology and experimental validation to investigate the effects and mechanism of Renshen Shouwu decoction for ameliorating Alzheimer's disease[J]. Pharm Biol, 2024, 62(1): 767-780.

[66] Zhong M, Xu QQ, Hu Z, et al. Tianma-Gouteng pair ameliorates the cognitive deficits on two transgenic mouse models of Alzheimer's disease[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 328: 118113.

[67] Gu XR, Zhao HY, Zhou JY, et al. Effects of Huang-Lian-Jie-du decoction on oxidative stress and AMPK-SIRT1 pathway in Alzheimer's disease rat[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 6212907.

[68] Lu J, Huang QX, Zhang DM, et al. The protective effect of Di-Dang Tang against $AlCl_3$-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cells through the activation of SIRT1-mediated Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 466.

[69] Zhu C, Zhang Z, Zhu YS, et al. Study on the role of Dihuang Yinzi in regulating the AMPK/SIRT1/PGC-1α pathway to promote mitochondrial biogenesis and improve Alzheimer's disease[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337(Pt 2): 118859.

[70] Wang X, Yang JN, Zhang XL, et al. An endophenotype network strategy uncovers YangXue QingNao Wan suppresses Aβ deposition, improves mitochondrial dysfunction and glucose metabolism[J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156158.

[71] 龙清华，朱麒行，麦合丽娅·艾斯卡尔，等. 酸枣仁汤通过激活AMPK/SIRT1/PGC-1α信号通路改善阿尔茨海默病模型小鼠线粒体功能障碍[J]. 中国药理学通报，2023，39(7)：1256-1262.

Long QH, Zhu QX, Mahelia Eshar, et al. Suanzao Ren Decoction improves mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease model mice by activating the AMPK/SIRT1/PGC-1α signaling pathway[J]. Chin Pharm Bull, 2023, 39(7): 1256-1262.

[72] 杨 苗，于文静，贺春香，等. 当归芍药散对AD大鼠线粒体稳态及AMPK/SIRT1/PGC-1α信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(3)：9-16.

Yang M, Yu WJ, He CX, et al. The effects of Danggui Shaoyao Powder on mitochondrial homeostasis and the AMPK/SIRT1/PGC-1α signaling pathway in AD rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(3): 9-16.

[73] Zhao EL, Diwu YC, Zhang H, et al. Xixin Decoction improves learning and memory ability of SAMP8 by enhancing neuroprotective effect and inhibiting neuroinflammation[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2023, 48(18): 5032-5040.

[74] 田梦杰，龙清华，曾楚华，等. 基于网络药理学研究大补元煎防治AD的作用机制及AMPK/SIRT1信号通路验证[J]. 中国免疫学杂志，2024，40(8)：1692-1700.

Tian MJ, Long QH, Zeng CH, et al. Based on network pharmacology, the mechanism of Dabuyuan Decoction in preventing and treating AD and the verification of AMPK/SIRT1 signal pathway were studied[J]. China Ind Econ, 2024, 40(8): 1692-1700.

[75] 殷聚波. 天地转气汤对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力及海马SIRT1、NF-κB、IκBα蛋白水平的影响[D]. 长沙：湖南中医药大学，2023.

Yin JB. Effects of Tiandi Zhuanqi Decoction on learning and memory ability and protein levels of SIRT1, NF-κB and IκBα in hippocampus of rats with Alzheimer's disease[D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2023.

[76] Yan CC, Yang S, Shao SM, et al. Exploring the anti-ferroptosis mechanism of Kai-Xin-San against Alzheimer's disease through integrating network pharmacology, bioinformatics, and experimental validation strategy *in vivo* and *in vitro*[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 326: 117915.

[77] 杨 娇，陈怡琴，裴文丽，等. 黑逍遥散调控SIRT1/p53/SLC7A11信号通路抑制铁死亡改善阿尔茨海默病模型大鼠认知功能障碍[J]. 中国实验方剂学杂志，2025，31(9)：116-123.

Yang J, Chen YQ, Pei WL, et al. Black Xiaoyao Powder regulates the SIRT1/p53/SLC7A11 signaling pathway to inhibit ferroptosis and improve cognitive dysfunction in Alzheimer's disease model rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(9): 116-123.

[78] 汤子钦，卢建政，文晓东，等. 导痰洗心汤调控AMPK/SIRT1/NF-κB信号通路蛋白表达抑制阿尔茨海默病少突胶质细胞凋亡[J]. 中国中西医结合杂志，2024，44(8)：966-973.

Tang ZQ, Lu JZ, Wen XD, et al. Dianchuan Huixin Decoction Regulates AMPK/SIRT1/NF-κB Signaling Pathway Protein Expression to Inhibit Oligodendrocyte Apoptosis in Alzheimer's Disease[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2024, 44(8): 966-973.

[79] 程 念，胡进中，田玲玲，等. 脉络宁对老年性痴呆模型大鼠脑组织SIRT1基因表达的影响[J]. 中国老年学杂志，2012，32(16)：3462-3464.

Cheng N, Hu JZ, Tian LL, et al. Influence of Mailuoning on SIRT1 expression of brain tissue in Alzheimer's disease rat model[J]. Chin J Gerontol, 2012, 32(16): 3462-3464.

[80] 刘奕志，王 鑫，孙润权，等. 电针对APP/PS1小鼠学习记忆及海马SIRT1、FOXO3A蛋白表达的影响[J]. 环球中医药，2022，15(10)：1767-1773.

Liu YZ, Wang X, Sun RQ, et al. Effects of electroacupuncture on learning memory and hippocampal SIRT1 and FOXO3A protein expression in APP/PS1 mice[J]. Glob Tradit Chin Med, 2022, 15(10): 1767-1773.

[81] 黄 锐，吴 锋，赵 健，等. 电针联合天麻素对阿尔茨海默病大鼠海马CA 1区沉默信息调节因子2同源蛋白1和过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活子1α表达的影响[J]. 针刺研究，2018，43(3)：140-145.

Huang R, Wu F, Zhao J, et al. The effect of electroacupuncture combined with gastrohedrin on the expression of silencing information regulator 2 homologous protein 1 and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α in the hippocampal CA 1 region of Alzheimer's disease rats[J]. Zhen Ci Yan Jiu, 2018, 43(3): 140-145.

[82] Liu HX, Wang Y, Lu Q, et al. Bidirectional regulation of angiogenesis by phytoestrogens through estrogen receptor-mediated signaling networks[J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(4): 241-254.

（收稿：2025-04-08；修回：2025-06-19；录用：2025-06-30）

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

赵腾宇，潘鹏宇，周禹含，等. 中医药调控SIRT1治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(12)：1634-1643.