

· 新进展 ·

白藜芦醇诱导沉默信息调节因子1改善阿尔茨海默病记忆能力的研究进展

何小艺^{1, 2, 3}, 于海兵¹, 闫妍^{1, 2, 3}, 何玉清³, 丁元林¹, 孔丹莉^{1*}

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)以进行性认知功能障碍和记忆能力损伤为主,是一种中枢神经系统退行性疾病。由于AD的病因以及发病机制未明,所以尚无有效治疗药物。近年来相关研究表明白藜芦醇可有效预防AD的发生及发展。白藜芦醇具有神经保护作用,可改善AD动物模型记忆能力,但具体机制未明。白藜芦醇可以诱导沉默信息调节因子1(SIRT1),而且SIRT1具有调节记忆能力的作用,故白藜芦醇可能通过激活SIRT1来提高AD患者记忆能力。本文综述白藜芦醇诱导SIRT1改善AD记忆能力的研究进展,为白藜芦醇防治AD提供参考依据。

【关键词】 阿尔茨海默病;白藜芦醇;记忆;SIRT1

【中图分类号】 R 745.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.00.153

何小艺, 于海兵, 闫妍, 等. 白藜芦醇诱导沉默信息调节因子1改善阿尔茨海默病记忆能力的研究进展[J].

中国全科医学, 2018, 21(23): 2891-2894. [www.chinagp.net]

HE X Y, YU H B, YAN Y, et al. Recent advances in resveratrol-induced SIRT1 for the improvement of memory impairment in patients with Alzheimer's disease [J]. Chinese General Practice, 2018, 21(23): 2891-2894.

Recent Advances in Resveratrol-induced SIRT1 for the Improvement of Memory Impairment in Patients with Alzheimer's Disease HE Xiao-yi^{1, 2, 3}, YU Hai-bing¹, YAN Yan^{1, 2, 3}, HE Yu-qing³, DING Yuan-lin¹, KONG Dan-li^{1*}

1. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

2. Dongguan Environmental Medicine Key Laboratory, Dongguan 523808, China

3. Dongguan Institute of Medical Systems Biology, Dongguan 523808, China

*Corresponding author: KONG Dan-li, Professor, Master supervisor; E-mail: 272085320@qq.com

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a central nervous system degenerative disease characterized by gradual decline in cognitive and memory performance. Due to unknown etiology and pathogenesis, there is yet no effective medication for AD. Recent studies have proved that resveratrol plays a role in preventing the occurrence and progression of AD. With neuroprotective effect, resveratrol has been confirmed to be effective for improving the memory impairment in animal models of AD, but the mechanism of action is unknown. SIRT1, a regulator of memory performance, can be activated for improving the memory impairment of AD patients by resveratrol. The relevant recent developments were reviewed in this paper, with a view to providing a reference for treating AD with resveratrol.

【Key words】 Alzheimer disease; Resveratrol; Memory; SIRT1

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年期痴呆最常见的类型,是一种以记忆障碍、认知功能障碍等神经精神症状为主的中枢神经系统变性疾病,现有的研究对于AD的

发病机制、病因还未明了。AD是一种在大脑中以 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)积累、老年斑、神经纤维缠结以及神经变性,并伴有突触丢失为主要病理特征的神经退行性疾病^[1],而且患者的记忆能力、认知功能与神经突触数目的丢失以及突触功能的丧失有很大的关联性^[2]。在目前的研究中,有多种AD发病机制的假说被研究者提出来。A β 与炎症之间相互作用而引起神经系统的一些毒性反应被认为是AD发病过程中最重要的病理机制,该学说认为引起AD形成和发展的关键因素为A β 沉积^[3-4]。

白藜芦醇(resveratrol)是一种天然的多酚类物质,具有抑制血小板聚集,可以防治心脑血管疾病的作用。一些研究

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(S2012010008271);广东省东莞市高等院校科技计划项目(2012108102058);广东医学院2011博士启动基金项目(B2011013);广东省中医药局2016中医药常规科研项目(20162078);建博科技创新团队培育项目(STIF201121)

1.523808 广东省东莞市,广东医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室

2.523808 广东省东莞市环境医学重点实验室

3.523808 广东省东莞市医学系统生物学研究所

*通信作者:孔丹莉,教授,研究生导师;

E-mail: 272085320@qq.com

证明,白藜芦醇具有抗氧化、抗癌症、免疫调节等广泛的生物学活性^[5-7],具有神经保护作用,可明显延缓神经轴突变性^[8],可抑制海马神经元凋亡,改善AD动物模型的记忆障碍、认知功能障碍^[9]。有研究表明由于白藜芦醇在进入血液与葡萄糖苷形成结合物后,容易进入到血-脑脊液屏障中,故白藜芦醇在预防AD以及帕金森病等神经退行性疾病中有重要作用^[10]。

沉默信息调节因子1(silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1)是一种NAD⁺依赖性去乙酰化酶,可调节细胞氧化应激、炎症反应及细胞自噬,在维持细胞稳态中具有重要作用,并与细胞增殖、分化、衰老、凋亡和代谢密切相关。白藜芦醇在新陈代谢、癌症、延缓衰老等中发挥着极其重要的作用,是SIRT1唯一的激活剂。SIRT1对突触可塑性和正常的认知功能至关重要。本文综述白藜芦醇诱导SIRT1改善AD记忆能力的研究进展,以期对白藜芦醇的进一步开发研究和其在神经保护方面的深入研究提供参考作用。

1 诱导SIRT1

多项研究表明白藜芦醇可以提升AD认知功能,但是机制不明,结合相关文献,有以下机制可能改善记忆能力,分别为:SIRT1的诱导、环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)磷酸化、抑制海马炎症因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白介素(IL)-1 β 的产生、降低海马P-tau蛋白、抑制海马 β 淀粉样前体蛋白(β -APP)表达、抑制磷酸二酯酶4(PDE 4)和刺激环磷腺苷(cAMP)及抑制神经元型一氧化氮合酶(nNOS)活力等,然而这些机制均未得到验证。

JULIEN等^[11]研究表明SIRT1可以调节AD的衰老和代谢过程,SIRT1的丢失与A β 沉积和疾病进展密切相关。WANG等^[12]研究表明,在AD中,激活SIRT1很可能是防止A β 沉积以及神经变性的一个很有前景的方法。FENG等^[13]研究表明,白藜芦醇上调SIRT1的表达,可以抑制脑内A β 沉积,从而保护AD中神经元免受A β 的毒性损伤;而且白藜芦醇可增强细胞活力,降低细胞内Ca²⁺水平和减少A β ₂₅₋₃₅诱导的细胞凋亡;A β 在AD的发生、发展中越来越引起人们的重视,是近年来的研究热点。可知,SIRT1可能是治疗AD的一个潜在的重要目标。大鼠A β ₁₋₄₂海马区的空间学习、记忆和突触可塑性受损,与SIRT1的下调和分子磷酸化有关,而且SIRT1被证实通过CREB调节学习和记忆能力的作用^[5]。SIRT1通过mir-134介导转录后调节CREB来调节记忆能力^[14-15]。诱导SIRT1被认为是白藜芦醇保护作用的基础。在ICV-STZ处理过的小鼠中,白藜芦醇激活SIRT1可以减弱脑中高度磷酸化的Tau蛋白以及记忆能力损伤^[16]。故SIRT1可能是白藜芦醇治疗AD的一个重要靶点,为AD治疗提供重要依据。

然而,相关研究所得的结论仅限于动物模型。探索白藜芦醇对老年化的神经退行性疾病影响的人体试验仍然有限^[17]。AD不仅对社会经济各方面造成严重的影响,还对患者家庭经济以及个人的生存质量造成严重的影响,所以研究此病发病机制及其防治措施非常重要。

目前SIRT1的诱导可能是今后治疗AD的研究方向。PASINETTI等^[18]研究采用SIRT1激活剂白藜芦醇治疗轻度AD患者($n=119$)52周,口服,2次/d,可降低脑脊液

(CSF)A β ₄₀水平;表明:白藜芦醇降低CSF基质金属蛋白酶9(MMP-9),调节神经炎症,并诱导适应性免疫;SIRT1激活可能是用于治疗或预防神经变性疾病的可靶靶标;尽管白藜芦醇治疗并不影响CSF,但白藜芦醇显著降低了AD患者CSF A β ₄₂和A β ₄₀水平,并减弱了认知功能的下降。值得注意的是,VINGTDEUX等^[19]研究表明,白藜芦醇可能促进胞内A β 间隙,部分通过激活自噬和磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(AMPK)信号通路;LEE等^[20]研究的终极目标是防治AD甚至在临床症状出现之前提供新策略,该研究发现白藜芦醇将对AD的预防产生重大影响,也可通过抑制神经病理A β 生成和异常A β 寡聚化,并通过调节 τ 神经病理、 τ 磷酸化的抑制和 τ 聚合;该研究提供了基础调查转化临床研究探索发展中选择多酚预防AD的可行性;该临床研究正在进行中,探索白藜芦醇治疗痴呆患者的好处,特别是轻度认知障碍(MCI)最终发展到AD,提出了白藜芦醇具有治疗潜力神经退行性疾病。

2 酪氨酸转移核糖核酸合成酶(TyrRS)-聚腺苷酸二磷酸调核糖转移酶1(PARP1)-SIRT1通路

白藜芦醇具有抗炎、抗氧化、保护细胞的作用^[21],也是SIRT1去乙酰化酶最强的激活剂。科学研究证实,SIRT1在白藜芦醇的健康保护效应中起关键作用^[5, 22],激活其是白藜芦醇的主要药理学目标^[23-24],但是众多研究发现白藜芦醇并不直接激活SIRT1,SAJISH等^[22]研究发现白藜芦醇的直接生物学目标是TyrRS,白藜芦醇与TyrRS上位点直接结合,进而激活以NAD⁺为依赖性的PARP1,最后再引起SIRT1激活。有研究表明白藜芦醇具有激活自噬的特性,可通过调控自噬发挥健康保护效应^[25]。自噬是除去由AD所引起的A β 和聚合的蛋白质的重要途径。白藜芦醇通过引发自噬来减弱各种细胞的健康条件下的代谢压力和促进细胞生长,相关研究证明在自噬抑制剂或小干扰RNA(siRNAs)作用下,白藜芦醇保护作用消失,表明自噬是白藜芦醇细胞保护所必须存在的因素^[26-28]。所以,越来越多研究者关注自噬作为一个潜在的治疗目标。SIRT1通过调节一些相关自噬蛋白质(Atg5或Atg7)表达,扮演着一个积极的自噬调节器,因此,经过A β ₂₅₋₃₅处理的PC12细胞中,白藜芦醇可能通过刺激SIRT1诱导Atg5或Atg7表达,引起自噬^[29]。白藜芦醇诱导细胞,引起自噬,进而改善A β ₂₅₋₃₅引起的神经毒性,其中,SIRT1发挥着重要作用^[30]。白藜芦醇通过TyrRS-PARP1-SIRT1通路引起自噬进而减弱A β ₂₅₋₃₅引起的神经毒性,也很可能通过这个通路诱导自噬信号通路来保护神经系统以及改善认知功能。

3 AMPK-SIRT1通路

AMPK,一个新兴的关键调节器,可以调节全身新陈代谢,也可以激活SIRT1。既往研究者认为通过激活SIRT1白藜芦醇实现其生物学作用,然而,一些研究者却发现AMPK作为白藜芦醇的下游效应,在白藜芦醇的生物学作用中也起着重要的作用^[31-32],也有一些研究者表明在大脑中,白藜芦醇调解生物学反应是通过激活AMPK来实现的^[33]。SONG等^[34]发现白藜芦醇的生物学作用中,AMPK-SIRT1通路发挥重要神经保护作用。故白藜芦醇很有可能通过AMPK-SIRT1通路来改善认知功能障碍。

4 结语

以记忆能力损伤为特征的AD的治疗还处于探索阶段,临床中所运用的治疗药物只是改善AD的记忆能力损伤,但对病程无任何影响,给临床上的防治带来很多困难。随着人类生活水平不断提升,医疗水平也快速发展,人口老龄化越来越严重,痴呆症的患病率呈逐年上升的趋势^[35]。因此,研究防治AD措施刻不容缓。

故本文综述白藜芦醇诱导SIRT1改善AD认知功能障碍可能的作用机制,以期进一步推进白藜芦醇的开发研究及白藜芦醇在记忆能力保护方面的深入研究提供参考依据,白藜芦醇可能通过TyrRS-PARP1-SIRT1信号通路进而诱导自噬信号通路减弱 $A\beta_{25-35}$ 引起神经毒性,若自噬被抑制,白藜芦醇一些保护作用失效^[26-28],也有可能通过另一个信号通路AMPK-SIRT1发挥白藜芦醇神经保护作用,故激活SIRT1很有可能是白藜芦醇改善记忆能力损失的一个机制。

AD的发病机制异常复杂,当前尚无明确的发病机制,现阶段也无有效方法可以防治。由于白藜芦醇有生物活性,具有神经保护作用,有希望治疗AD、帕金森病等疾病。随着社会科学的发展,白藜芦醇已广泛被应用作为一种膳食补充剂,对一般健康和认知功能是有益的。白藜芦醇还可以改善AD导致的认知功能障碍和记忆能力损伤,但白藜芦醇提升记忆能力的作用机制也是不明的。一些研究者根据研究结果,提出一些假设作用机制。根据一些研究可以得出SIRT1具有改善记忆能力的功能,而SIRT1是白藜芦醇通过TyrRS-PARP1信号通路来激活的,进而进行自噬,从而保护细胞、神经,也有可能是通过AMPK-SIRT1信号通路来激活,所以激活SIRT1很有可能是白藜芦醇改善认知功能的一个重要机制。同样,白藜芦醇通过激活SIRT1改善记忆能力的机制多次被国内外研究者提出,但此作用机制尚未得到确定,还需要深入科学研究。因此,进一步研究在体内诱导SIRT1对AD患者记忆能力的影响十分必要。同样地,也应充分关注和研究自噬对白藜芦醇潜在神经退行性保护作用的影响。然而一些研究者发现AMPA在突触活动和突触可塑性有着至关重要的作用,提高AMPA表达和突触传递在调解白藜芦醇生物学作用的发挥起重要作用,有利于提高大脑功能,包括学习、记忆和认知^[36]。因此,也需要对AMPA进行关注,关注其对AD等神经退行疾病的保护作用。由于在人体中的研究较少,因此,增加AD的临床研究更有助于防治措施的研究。综上所述,应该对SIRT1对AD患者记忆能力影响的作用机制进行深入的研究和探讨,以期对AD及其他神经系统疾病的临床治疗起到理论指导作用。

本文文献检索策略:

以白藜芦醇、阿尔茨海默病、记忆、SIRT1、Resveratrol、Alzheimer's disease为中、英文关键词检索中国知网、PubMed,纳入在白藜芦醇、阿尔茨海默病、记忆、SIRT1 4个关键词中,对其中两个或以上的关键词进行相关研究分析的中英文文献。

作者贡献:何小艺负责文章的构思与设计,文章的可行性分析,文献资料收集、整理,撰写论文;于海兵、闫妍负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理;何玉清、丁元林、孔丹莉进行论文修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SELKOE D J. Alzheimer's disease is a synaptic failure [J]. *Science*, 2002, 298 (5594): 789-791. DOI: 10.1126/science.1074069.
- [2] ERTEN-LYONS D, WOLTJER R L, DODGE H, et al. Factors associated with resistance to dementia despite high Alzheimer disease pathology [J]. *Neurology*, 2009, 72 (4): 354-360. DOI: 10.1212/01.wnl.0000341273.18141.64.
- [3] WISNIEWSKI T, GOÑI F. Immunotherapeutic approaches for Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2015, 85 (6): 1162-1176. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.064.
- [4] 李明刚, 邓媛媛, 龚其海. 白藜芦醇抗神经退行性疾病的研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35 (10): 699-703. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2016.10.004.
LI M G, DENG Y Y, GONG Q H. Research progress of resveratrol antineurodegenerative disease [J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2016, 35 (10): 699-703. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2016.10.004.
- [5] KUMAR A, NEGI G, SHARMA S S. Neuroprotection by resveratrol in diabetic neuropathy: concepts & mechanisms [J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20 (36): 4640-4645. DOI: 10.2174/09298673113209990151.
- [6] WANG B, SUN J, LI X, et al. Resveratrol prevents suppression of regulatory T-cell production, oxidative stress, and inflammation of mice prone or resistant to high-fat diet-induced obesity [J]. *Nutr Res*, 2013, 33 (11): 971-981. DOI: 10.1016/j.nutres.2013.07.016.
- [7] KIM T H, SHIN Y J, WON A J, et al. Resveratrol enhances chemosensitivity of doxorubicin in multidrug-resistant human breast cancer cells via increased cellular influx of doxorubicin [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840 (1): 615-625. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.10.023.
- [8] ARAKI T, SASAKI Y, MILBRANDT J. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration [J]. *Science*, 2004, 305 (5686): 1010-1013. DOI: 10.1126/science.1098014.
- [9] LEE Y S, KIM H Y, KIM Y, et al. Small molecules that protect against β -amyloid-induced cytotoxicity by inhibiting aggregation of β -amyloid [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20 (16): 4921-4935. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.06.045.
- [10] BAUR J A, SINCLAIR D A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5 (6): 493-506. DOI: 10.1038/nrd2060.
- [11] JULIEN C, TREMBLAY C, EMOND V, et al. Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68 (1): 48-58. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3181922348.
- [12] 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. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.11.015.

- [13] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0059888.
- [14] WANG R, ZHANG Y, LI J, et al. Resveratrol ameliorates spatial learning memory impairment induced by A β 1-42 in rats [J]. *Neuroscience*, 2017, 344: 39-47. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.051.
- [15] GAO J, WANG W Y, MAO Y W, et al. A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134 [J]. *Nature*, 2010, 466 (7310): 1105-1109. DOI: 10.1038/nature09271.
- [16] DU L L, XIE J Z, CHENG X S, et al. Activation of sirtuin 1 attenuates cerebral ventricular streptozotocin-induced tau hyperphosphorylation and cognitive injuries in rat hippocampi [J]. *Age (Dordr)*, 2014, 36 (2): 613-623. DOI: 10.1007/s11357-013-9592-1.
- [17] WU Y, LI X, ZHU J X, et al. Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease [J]. *Neurosignals*, 2011, 19 (3): 163-174. DOI: 10.1159/000328516.
- [18] PASINETTI G M, WANG J, HO L, et al. Roles of resveratrol and other grape-derived polyphenols in Alzheimer's disease prevention and treatment [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852 (6): 1202-1208. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.10.006.
- [19] VINGTDEUX V, DAVIES P, DICKSON D W, et al. AMPK is abnormally activated in tangle- and pre-tangle-bearing neurons in Alzheimer's disease and other tauopathies [J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121 (3): 337-349. DOI: 10.1007/s00401-010-0759-x.
- [20] LEE J, TOROSYAN N, SILVERMAN D H. Examining the impact of grape consumption on brain metabolism and cognitive function in patients with mild decline in cognition: a double-blinded placebo controlled pilot study [J]. *Exp Gerontol*, 2016, 87 (Pt A): 121-128. DOI: 10.1016/j.exger.2016.10.004.
- [21] DIAZ-GEREVINI G T, REPOSSI G, DAIN A, et al. Beneficial action of resveratrol: how and why? [J]. *Nutrition*, 2016, 32 (2): 174-178. DOI: 10.1016/j.nut.2015.08.017.
- [22] SAJISH M, SCHIMMEL P A. A human tRNA synthetase is a potent PARP1-activating effector target for resveratrol [J]. *Nature*, 2015, 519 (7543): 370-373. DOI: 10.1038/nature14028.
- [23] 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. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601758.
- [24] LAGOUGE M, ARGMANN C, GERHARTHINES Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α [J]. *Cell*, 2006, 127 (6): 1109-1122. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.013.
- [25] NIXON R A. Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120 (Pt 23): 4081-4091. DOI: 10.1242/jcs.019265.
- [26] MORSELLI E, MAIURI M C, MARKAKI M, et al. Caloric restriction and resveratrol promote longevity through the Sirtuin-1-dependent induction of autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2010, 1: e10. DOI: 10.1038/cddis.2009.8.
- [27] MORSELLI E, GALLUZZI L, KEPP O, et al. Autophagy mediates pharmacological lifespan extension by spermidine, and resveratrol [J]. *Aging (Albany NY)*, 2009, 1 (12): 961-970. DOI: 10.18632/aging.100110.
- [28] WANG M, YU T, ZHU C, et al. Resveratrol triggers protective autophagy through the ceramide/Akt/mTOR pathway in melanoma B16 cells [J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66 (3): 435-440. DOI: 10.1080/01635581.2013.878738.
- [29] LEE H R, SHIN H K, PARK S Y, et al. Cilostazol upregulates autophagy via SIRT1 activation: reducing Amyloid- β peptide and APP-CTF β levels in neuronal cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (8): e0134486. DOI: 10.1371/journal.pone.0134486.
- [30] 邓皓月, 糜漫天. 白藜芦醇通过上调 SIRT1/自噬通路改善 A β 25-35 对 PC12 细胞增殖的抑制作用 [J]. 第三军医大学学报, 2016, 38 (6): 619-622. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201507141.
- [31] DENG H Y, MI M T. Resveratrol attenuates A β 25-35 induced neurotoxicity via activation of SIRT1/autophagy signaling pathway [J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2016, 38 (6): 619-622. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201507141.
- [32] CHUNG J H, MANGANIELLO V, DYCK J R. Resveratrol as a calorie restriction mimetic: therapeutic implications [J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22 (10): 546-554. DOI: 10.1016/j.tcb.2012.07.004.
- [33] CHO K S, LEE E J, KWON K J, et al. Resveratrol down-regulates a glutamate-induced tissue plasminogen activator via Erk and AMPK/mTOR pathways in rat primary cortical neurons [J]. *Food Funct*, 2014, 5 (5): 951-960. DOI: 10.1039/c3fo60397k.
- [34] PASINETTI G M, WANG J, HO L, et al. Roles of resveratrol and other grape-derived polyphenols in Alzheimer's disease prevention and treatment [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852 (6): 1202-1208. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.10.006.
- [35] SONG Y, WANG J. Overview of Chinese research on senile dementia in mainland China [J]. *Ageing Res Rev*, 2010, 9 (Suppl 1): S6-12. DOI: 10.1016/j.arr.2010.08.007.
- [36] MOUSSA C, HEBRON M, HUANG X, et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14 (1): 1-10. DOI: 10.1186/s12974-016-0779-0.
- [37] WANG G, AMATO S, GILBERT J, et al. Resveratrol up-regulates AMPA receptor expression via AMP-activated protein kinase-mediated protein translation [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 95: 144-153. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.03.003.

(收稿日期: 2017-11-29; 修回日期: 2018-03-18)

(本文编辑: 贾萌萌)