

SIRT1 与眼科疾病的研究进展

徐可可,李志坚

基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(No. D201254)

作者单位:(150001)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学第一附属医院眼科医院

作者简介:徐可可,在读硕士研究生,研究方向:白内障、青光眼。

通讯作者:李志坚,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障、青光眼. lzj6515@sina.com

收稿日期:2015-02-05 修回日期:2015-04-14

Research progress of SIRT1 with eye diseases

Ke-Ke Xu, Zhi-Jian Li

Foundation item: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province, China (No. D201254)

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Zhi-Jian Li. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. lzj6515@sina.com

Received:2015-02-05 Accepted:2015-04-14

Abstract

• Silent information regulator protein 1 (SIRT1) is a kind of histone deacetylases class III on which cell metabolism coenzyme NAD⁺ is dependent. By the transcriptional regulation, it participates in the regulation of gene transcription, energy metabolism and cell aging process, which can prolong the lifespan of organisms and delay the development of various age-related diseases and has attracted much attention in the field of anti-aging research. In recent years, studies have shown that SIRT1 occupies an important position in the pathogenesis of many ophthalmic diseases, especially in ocular surface diseases, glaucoma, cataracts, uveitis, and ocular fundus diseases, etc. There is a possibility that the promotion of SIRT1 activity would be the new drug target of ophthalmic therapy. The paper will review studies on SIRT1 and ophthalmic diseases.

• **KEYWORDS:** silent information regulator protein 1; eye diseases; regulation

Citation: Xu KK, Li ZJ. Research progress of SIRT1 with eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(5):803-806

摘要

沉默信息调节因子相关酶 1 (sirtuin type1, SIRT1) 是一种细胞代谢辅酶 NAD⁺ 依赖的 III 类组蛋白去乙酰化酶,通过转录调控,参与基因转录、能量代谢以及细胞衰老过程的

调节,具有延长生物寿命和延缓多种年龄相关性疾病发展的作用,在抗衰老研究领域备受关注。近年的研究显示 SIRT1 在眼科多种疾病的发病机制中占有重要的地位,尤其是眼表疾病、青光眼、白内障、葡萄膜炎以及眼底病等,针对 SIRT1 活性的促进可能成为眼科新型药物的治疗靶点。本文将对 SIRT1 与眼科疾病的研究报道进行综述。

关键词: 沉默信息调节因子相关酶 1; 眼科疾病; 调控

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.5.15

引用: 徐可可,李志坚. SIRT1 与眼科疾病的研究进展. 国际眼科杂志 2015;15(5):803-806

0 引言

SIRT1 是一种细胞代谢辅酶 NAD⁺ 依赖的 III 类组蛋白去乙酰化酶,具有延长低等生物寿命和延缓多种年龄相关性疾病发展的作用,在抗衰老研究领域备受关注^[1-4]。SIRT1 在眼部组织的大多数细胞核和细胞质中表达,包括有角膜、虹膜、晶状体和视网膜等,SIRT1 的表达在眼科多种疾病的发生、发展及转归中占有重要的角色,如白内障、葡萄膜炎、视神经病变以及视网膜退行性疾病^[5]。近年来有关 SIRT1 与眼科疾病的研究报道也逐渐增多,针对 SIRT1 活性的促进可能成为眼科新型药物的治疗靶点。

1 SIRT1 家族的概述

沉默信息调节因子相关酶类 (SIRT1s) 是 NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶,从细菌到人类广泛分布,是一类在进化中高度保守的蛋白质家族,通过去乙酰化组蛋白和非组蛋白,在细胞的生存、凋亡、肿瘤的发生发展、代谢性疾病以及抗衰老等方面扮演着非常重要的角色。最初在酵母中被发现鉴定并命名为沉默信息调节因子 2 相关酶类 (Sir2)。目前在人类已经发现 7 个 Sir2 的同源物蛋白,分别命名为 SIRT1-SIRT7,每个蛋白都有不同的细胞靶标和细胞定位。SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT5 具有组蛋白去乙酰化酶活性,而 SIRT4, SIRT6, SIRT7 则不具备这种酶活性。其中 SIRT1 是家族中研究最为深入的一员,研究表明在衰老与年龄相关性疾病中扮演着重要角色^[1-4,6]。故本文主要介绍 SIRT1 与眼科相关疾病的研究,及其作为潜在治疗靶标的意义。

2 SIRT1 眼部的分布及功能

Jaliffa 等^[7]在成年鼠的角膜、晶状体、葡萄膜、睫状体和视网膜发现了 SIRT1 的表达。在鼠的角膜组织里, SIRT1 主要定位于角膜上皮的细胞核和细胞质,角膜基质细胞和内皮细胞的细胞核中;在睫状体中,主要定位于睫状突细胞的细胞核中;在晶状体中主要定位于上皮细胞及成纤维细胞中;在视网膜中主要定位于色素上皮层的细胞核中,同时也发现在外核层、内核层及神经节细胞层有 SIRT1 的表达。Zheng 等^[8]发现 SIRT1 在人的晶状体上皮细胞中有表达。也有相关研究表明 SIRT1 在人的角膜和视网膜中有表达^[9,10]。

SIRT1 以组蛋白和非组蛋白为底物发挥着一系列的生理作用。SIRT1 可去乙酰化 H1 组蛋白 26 位点赖氨酸、H3 组蛋白 9 位点赖氨酸以及 H4 组蛋白 16 位点赖氨酸,而抑制癌基因转录和翻译从而导致细胞衰老凋亡^[11]。SIRT1 也能通过脱乙酰基作用调节非组蛋白 P53、核因子- κ B (NF- κ B) 和叉头转录因子 (FOXOs) 等转录因子的活性,在延长寿命、抵抗氧化应激、代谢疾病等活动中发挥重要作用^[6,12]。正常情况下 P53 处于休眠状态,当细胞处于 DNA 损伤等应激条件下时,p53 N 末端的多个位点磷酸化,C 末端的多个赖氨酸位点乙酰化,此时 P53 处于活化状态,刺激下游多种靶基因转录,行使其诱导细胞凋亡功能,SIRT1 对 P53 的去乙酰化作用可以抑制细胞的凋亡。NF- κ B 作为一种重要的炎性调控分子,在免疫反应的早期和炎症反应各阶段的许多分子都受其调控。Yeung 等^[13] 研究发现,SIRT1 通过去乙酰化 NF- κ B 的 p65 亚基第 310 位的赖氨酸残基,从而抑制其表达。转录因子 FOXOs 家族成员是和生物的生命、代谢、发育、细胞周期停滞、凋亡、应激反应以及胰岛素下游基因转录等细胞进程有关的转录辅激活因子。已证实人类有四个同源基因,分别为 FOXO1, FOXO2, FOXO3, FOXO4, SIRT1 在不同条件下可上调或下调 FOXOs 的活性,从而调节细胞增殖及细胞凋亡的动态平衡。

3 SIRT1 与眼科疾病

3.1 SIRT1 与角膜疾病 角膜疾病是眼科疾病中最常见的致盲眼病之一。角膜上皮是抵御病原微生物侵袭角膜的第一道屏障,上皮遭受损伤后,无论是外界的还是内源性的,极容易发生感染性角膜炎。史大领^[14] 通过研究鼠发现 SIRT1 主要集中表达于角膜上皮层,并通过对比自发性糖尿病小鼠模型和正常同类型的小鼠模型,发现 SIRT1 在糖尿病小鼠的角膜上皮细胞中表达显著减少。提示 SIRT1 可能参与糖尿病角膜病变,其表达的减少可能是导致角膜上皮细胞功能障碍的原因之一。Wang 等^[15] 在损伤角膜上皮的小鼠结膜下注射 SIRT1 重组腺病毒,可以使小鼠局部组织过量表达 SIRT1 蛋白,发现其可以促进角膜上皮的愈合,过量表达 SIRT1 时,乙酰化 P53 下降。并证实了 SIRT1 通过抑制 P53 乙酰化调控 IGFBP3/IGF-1R/AKT 通路,进而促进角膜上皮修复,对糖尿病角膜病变有保护作用。可见 SIRT1 的高表达可以提高角膜上皮层的防御能力,对未来角膜疾病的防治及治疗提供了一种新型的靶点。

3.2 SIRT1 与白内障 年龄相关性白内障 (ARC) 又称老年性白内障,是在中老年开始的晶状体混浊,目前已成为首位致盲眼病,世界范围内约半数的盲是由其导致的。目前已公认氧化损伤是白内障发生的始动环节,而这一过程的病理学基础,主要表现在晶状体上皮细胞 (LECs) 的凋亡。Zheng 等^[8] 发现 SIRT1 在人的 LECs 中表达,随着年龄的增长其表达量减少,并且发现年龄在 50 ~ 70 岁患有 ARC 的患者较同年龄段未患 ARC 的患者,SIRT1 的表达反应性上调。在氧化损伤的环境下,通过增强 SIRT1 在 LECs 的表达,可以对 LECs 的凋亡起到抑制作用,并且呈剂量依赖性。同时证实了 P53 通路是氧化应激条件下 SIRT1 发挥保护功能的重要下游通路。SIRT1 通过去乙酰化 P53 后减少 P53 介导的转录激活,从而保护 LECs 免于凋亡。可见通过促进 SIRT1 的表达可以在一定程度上抑制 ARC 的发展。

3.3 SIRT1 与青光眼 青光眼是以特征性慢性进行性视神经萎缩并伴有视野缺损为共同特征的一组疾病,其视神经萎缩及视野缺损的改变是不可逆的,其中主要的危险因素是病理性升高的眼压。目前青光眼的治疗原则仍以降低眼内压为主,延缓视网膜神经节细胞的丢失,治疗手段有药物治疗、激光治疗及手术治疗。但常用药物副作用及并发症很多,手术疗法的术后效果也不甚理想。有报道称,小梁网内皮细胞酷似血管内皮细胞,当氧化应激时,小梁网在氧化损伤的情况下可以直接改变细胞外基质成分,诱发眼压升高,从而导致青光眼的发生^[16,17]。而 SIRT1 与氧化应激的中间复合物密切相关。任朋亮等^[18] 通过研究 SIRT1 与青光眼小梁网细胞 (GTM) DNA 双链损伤修复能力与细胞衰老的关系,证实了 SIRT1 表达活性的下调可能是诱发青光眼的因素之一。SIRT1 的天然激动剂白藜芦醇 (Resveratrol, Res) 能显著增强正常的小梁网细胞 (HTM) 中 SIRT1 的表达活性,上调的 SIRT1 能促进 HTM 细胞 DNA 双链损伤修复的能力,维持细胞基因组的稳定性,进而减缓细胞的衰老。可见 SIRT1 在青光眼的发生中起着一定的作用。郑恬^[19] 采集青光眼滤过手术患者,在术中切除的球筋膜组织,通过体外培养该细胞,发现 SIRT1 的天然激动剂 Res 在人眼 TENON 囊成纤维细胞中,能抑制成纤维细胞的增殖,并且这种效应是呈浓度-时间依赖性。这就为 Res 在未来治疗青光眼滤过手术后的滤过泡瘢痕化,堵塞滤过通道导致手术失败提供了理论基础,但该作用是否是通过增强 SIRT1 在成纤维细胞中的表达,来抑制该细胞的增殖还有待进一步的研究。近年来,线粒体功能障碍在青光眼所引起的视网膜神经节细胞的丢失发病机制引起越来越多的关注,Chen 等^[20] 通过对视网膜神经节细胞 RGC-5 的研究发现,SIRT1 的天然激动剂白藜芦醇可以稳定线粒体的膜电位,下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (caspase-3),抑制细胞色素 C 的释放,来抑制细胞的凋亡。上调的 SIRT1 通过促进 PGC-1 α 从胞浆进核以及下游转录因子的表达,来减弱 RGC-5 的凋亡。可以得出在线粒体水平,通过促进 SIRT1 的表达来为延缓青光眼所带来的视网膜神经节细胞的丢失提供可能性。

3.4 SIRT1 与眼底疾病

3.4.1 SIRT1 与糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病最常见、最严重的微血管病变之一,为发达国家工作年龄人群中致盲率最高的疾病。DR 的发病基础是视网膜血管微循环障碍,其最早出现的病理变化是周细胞缺失,其基本病理改变是血-视网膜屏障破坏及新生血管形成,而周细胞的丢失与细胞凋亡密切相关。Luo 等^[21] 发现 SIRT1 能使促凋亡因子 p53 蛋白的 lys382 去乙酰化,抑制 p53 与靶 DNA 顺式作用原件结合,减少由 p53 诱导的氧化应激反应及 DNA 损伤导致的细胞凋亡,从而使视网膜细胞的存活率升高。SIRT1 的过量表达可以逆转辐射诱导的 p53 乙酰化,并且降低 p53 靶蛋白 p21 的水平,有降低大鼠视网膜周细胞凋亡及延长视网膜细胞寿命的可能。Mortuza 等^[22] 通过对糖尿病视网膜病变的研究发现,高糖培养的人类视网膜微血管内皮细胞 (human retinal microvascular ECs, HRECs) SIRT1 的表达明显下降,通过促进 SIRT1 的表达,可以在一定水平上减弱 HRECs 的凋亡程度,从而减轻 DR 所引起的微循环障碍。张笃贞等^[23] 研究发现高糖状态下大鼠视网膜中 SIRT1 mRNA 的表达明显减少,p53 蛋白及 mRNA 水平的

表达均明显增多,表明在 DR 早期 SIRT1, p53 的平衡状态已受到破坏,其表达量的变化进一步诱导了 DR 病情的发展,同时通过早期应用 SIRT1 的天然激动剂 Res 可提高 SIRT1 酶的活性,改善和延缓 DR 的发展。Jing 等认为,口服 Res 即能起到保护视网膜的作用,通过抑制 VEGF 的表达及视网膜内皮细胞新生血管的活性,来减少视网膜新生血管性损伤的发生^[24]。而刘妹林^[25]研究发现 DR 患者纤维血管膜中 SIRT1 阳性率高于非 DR 对照组,提示 SIRT1 可能与纤维血管膜形成有一定关系。

3.4.2 SIRT1 与视神经疾病 创伤性视神经损伤 (traumatic optic neuropathy, TON) 容易继发于颅脑损伤患者中,预后较差,是颅脑外伤致残率较高的重要原因之一。目前 TON 的临床救治尚无统一的治疗规范,视神经损伤和再生的研究是当今医学界研究的热点和难点之一。神经元死亡、神经损伤和退行性变是神经系统疾病的常见现象,均与神经元细胞脂代谢紊乱密切相关。SIRT1 在进化中高度保守,对调节脂代谢关键基因起着至关重要的作用^[26]。张燕等^[27]通过研究大鼠视神经损伤模型发现,损伤模型大鼠的视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGCs) 的存活数量以及视神经胆固醇含量均明显减少;同时 SIRT1 的 mRNA 和蛋白表达水平均下降,并呈时间依赖关系。应用 SIRT1 的激动剂 Res 治疗组的视神经胆固醇含量以及 SIRT1 的 mRNA 和蛋白表达水平,以及 RGCs 存活数量均明显回升。证实了 Res 通过上调 SIRT1 的表达,可进一步促进神经元细胞的胆固醇合成,以及视网膜神经节细胞的损伤后修复过程。可见 SIRT1 在视神经损伤后修复过程中起着至关重要的作用,为视神经损伤后的修复提供了一个新的治疗靶点。

3.4.3 SIRT1 与视网膜光损伤疾病 视网膜是接受光能、产生视觉的重要组织结构,光的刺激是其产生视觉的重要基础,如果光强度或光照时间等超过了视网膜的承受力,会造成视网膜损伤。光损伤主要表现在视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelial, RPE) 细胞和光感受器细胞等的损伤,该病理过程与年龄相关性黄斑变性及视网膜色素变性有许多相似之处,因此对视网膜光损伤的深入研究有着重要的临床和理论价值。Kubota 等^[28]通过对光损伤的 BALB/c 鼠的视网膜研究发现,SIRT1 在光损伤视网膜组织中表达下调,视网膜外核层细胞大量凋亡,外核层明显变薄,视网膜电图 (electroretinography, ERG) 的 a 波和 b 波的振幅下降,而白藜芦醇可以通过促进 SIRT1 的表达,抑制激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 的活化,从而抑制光损伤所导致的一系列视网膜变性及其退化,以此来改善视网膜的功能障碍。这一研究为 SIRT1 的天然激动剂白藜芦醇治疗一些视网膜退行性疾病提供了理论依据。

3.5 SIRT1 与葡萄膜炎 葡萄膜炎是一种易反复发作的自身免疫性眼病,多发于青壮年,由于其发病及复发机制尚不完全清楚,故其预防无从着手,治疗效果也很不理想。目前有研究表明,核转录因子 κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 与葡萄膜炎的炎症反应有密切的关系,抑制 NF- κ B 的活化可能成为治疗葡萄膜炎新的作用靶点^[29]。Kubato 等^[30]通过对内毒素诱导的葡萄膜炎 (EIU) 鼠模型的观察发现,Res 能通过提高 SIRT1 的表达和抗氧化剂的作用,来抑制 NF- κ B 的活化,进而抑制炎症因子,诸如细胞间黏附因子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 及单核细胞趋化蛋白-1

(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 的表达,从而抑制葡萄膜炎所引起的炎症反应对眼部正常结构和组织的破坏。作为 SIRT1 的靶激动剂 Res 可能成为治疗葡萄膜炎的一新型药物。

4 SIRT1 表达的调控

SIRT1 在组织或者是细胞水平的表达量的变化,对一些眼科疾病的发生转归起着重要的作用。因此在一定水平上促进 SIRT1 的表达,可能成为治疗眼科相关疾病的新的靶标。白藜芦醇是一种在葡萄酒中发现的多酚类化合物,是目前发现的天然植物成分中作用最强的 SIRT1 的激动剂,在微摩尔水平即对 SIRT1 的活性具有明显的刺激作用。目前认为其激活 SIRT1 的机制为:(1)可能作为 SIRT1 的变构效应因子,通过改变底物和酶的亲和力来发挥作用;(2)可上调 SIRT1 mRNA 的转录和表达。另有一些新型的小分子作为 SIRT1 的激动剂被发现,有 SIRT1 720, SIRT2 183 以及 SIRT1 460,并且发现其激动作用比白藜芦醇的要高达 1000 倍^[31,32]。近年来有研究表明 MicroRNA (miRNA) 能从转录后水平调控 SIRT1 的表达,miRNA 是一组广泛存在于真核生物中的、短小的、不编码蛋白质的单链 RNA。有研究表明 miRNA-138, miRNA-181a, miRNA-181b 可直接抑制 SIRT1 的表达,促进细胞的凋亡^[33]。Mortuza 等^[22]通过对糖尿病视网膜病变的研究发现,高糖培养的人类视网膜微血管内皮细胞 (human retinal microvascular ECs, HRECs) miRNA-195 的表达上调,而 SIRT1 的表达明显下降。同时通过对 HRECs 转染 miRNA-195 的拮抗剂可以促进 SIRT1 的表达,证实了 miRNA-195 可以下调 SIRT1 的表达。Laura 等^[34]发现,在小鼠胚胎干细胞早期通过沉默 miRNA-9 可明显升高 SIRT1 的水平。因此可以推断出在基因水平通过敲除或者沉默与 SIRT1 的相关的 miRNA 的表达,可以提高 SIRT1 的表达,以此来治疗由于 SIRT1 表达下调所致的一系列眼科疾病。

5 总结及展望

众多研究表明,SIRT1 对多种眼科疾病具有保护作用,但其在眼科疾病中的具体机制及治疗价值依然有很多问题等待解决。在治疗方面,将来的临床治疗需要高效、高特异性的 SIRT1 激动剂,而且目前的研究多集中在实验动物模型,是否在灵长类及人类的眼科疾病中发挥同样的保护作用还需进一步的研究。

参考文献

- Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J* 2007;404(1):1-13
- Longo VD, Kennedy BK. Sirtuins in aging and age-related disease. *Cell* 2006;126(2):257-268
- Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL, et al. The biochemistry of sirtuins. *Annu Rev Biochem* 2006;75:435-465
- Marmorstein R. Structure and chemistry of the Sir2 family of NAD⁺ dependent histone/protein deacetylases. *Biochem Soc Trans* 2004;32(6):904-909
- Mimura T, Kaji Y, Noma H, et al. The role of SIRT1 in ocular aging. *Exp Eye Res* 2013;116:17-26
- Zeng L, Chen R, Liang F, et al. Silent information regulator, Sirtuin 1, and age-related diseases. *Geriatrics Gerontol Int* 2009;9(1):7-15
- Jaliffa C, Ameqrane I, Dansault A, et al. Sirt1 involvement in rd10 mouse retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(8):3562-3572
- Zheng T, Lu Y. Changes in SIRT1 expression and its downstream

pathways in age-related cataract in humans. *Current Eye Res* 2011;36(5):449-455

9 Alves LFA, Fernandes BF, Burnier JV, et al. Expression of SIRT1 in ocular surface squamous neoplasia. *Cornea* 2012;31(7):817-819

10 Maloney SC, Anteck E, Odashiro AN, et al. Expression of SIRT1 and DBC1 in developing and adult retinas. *Stem Cells Int* 2012;2012:908103

11 Liu T, Liu PY, Marshall GM. The critical role of the class III histone deacetylase SIRT1 in cancer. *Cancer Res* 2009;69(5):1702-1705

12 Gan L, Mucke L. Paths of convergence: sirtuins in aging and neurodegeneration. *Neuron* 2008;58(1):10-14

13 Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *TEMBO J* 2004;23(12):2369-2380

14 史大领. 沉默信号调控因子1蛋白促进高糖环境下角膜上皮细胞损伤修复的实验研究. 青岛大学 2013

15 Wang Y, Zhao X, Shi D, et al. Overexpression of SIRT1 Promotes High Glucose-Attenuated Corneal Epithelial Wound Healing via p53 Regulation of the IGFBP3/IGF-1R/AKT Pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(5):3806-3814

16 Saccà SC, Pascotto A, Camicione P, et al. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork; clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123(4):458-463

17 Izzotti A, Saccà SC, Cartiglia C, et al. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am J Med* 2003;114(8):638-646

18 任朋亮, 范雪娇, 杨晓龙, 等. SIRT1 增强青光眼小梁网细胞 DSBs 修复能力及抗细胞衰老的研究. 四川大学学报(医学版) 2014;4:572-577

19 郑恬. 白藜芦醇对人 Tenon's 囊成纤维细胞增殖的影响及机制研究. 华中科技大学 2013

20 Chen S, Fan Q, Li A, et al. Dynamic mobilization of PGC-1 α mediates mitochondrial biogenesis for the protection of RGC-5 cells by resveratrol during serum deprivation. *Apoptosis* 2013;18(7):786-799

21 Luo J, Nikolaev AY, Imai S, et al. Negative control of p53 by Sir- α promotes cell survival under stress. *Cell* 2001;107(2):137-148

22 Mortuza R, Feng B, Chakrabarti S. miR-195 regulates SIRT1-mediated changes in diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2014;57(5):

1037-1046

23 张笃贞, 张涤, 孙鹏, 等. 白藜芦醇对糖尿病大鼠视网膜中 SIRT1 基因表达的干预作用. 眼科新进展 2014;4:322-325

24 Hua J, Guerin KI, Chen J, et al. Resveratrol inhibits pathologic retinal neovascularization in Vldlr-/-Mice. *Invest Ophthalmology Vis Sci* 2011;52(5):2809-2816

25 刘姝林. 糖尿病视网膜病变患者纤维血管膜中 SIRT1 的表达及其相关机制初步研究. 北京协和医学院 2013

26 Liu YR, Ye WL, Zeng XM, et al. K+ channels and the cAMP-PKA pathway modulate TGF- β 1-induced migration of rat vascular myofibroblasts. *J Cell Physiol* 2008;216(3):835-843

27 张燕, 李红阳, 曹咏梅. 沉默信息调节因子1调控胆固醇合成对大鼠视神经损伤后 RGCs 修复的作用机制. 国际眼科杂志 2014;14(10):1760-1764

28 Kubota S, Kurihara T, Ebinuma M, et al. Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation. *Am J Pathol* 2010;177(4):1725-1731

29 Iwata D, Kitaichi N, Miyazaki A, et al. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis with nuclear factor- κ B inhibitor dehydroxy methyl epoxyquinomicin in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(4):2077-2084

30 Kubota S, Kurihara T, Mochimaru H, et al. Prevention of Ocular Inflammation in Endotoxin-Induced Uveitis with Resveratrol by Inhibiting Oxidative Damage and Nuclear Factor- κ B Activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(7):3512-3519

31 Milne JC, Lambert PD, Schenk S, et al. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature* 2007;450(7170):712-716

32 Dittenhafer-Reed KE, Feldman JL, Denu JM. Catalysis and mechanistic insights into sirtuin activation. *ChemBiochem* 2011;12(2):281-289

33 Pia Rivetti di Val Cervo, Lena AM, Nicoloso M, et al. p63-microRNA feedback in keratinocyte senescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(4):1133-1138

34 Laura RS, Amar DS, Jamie T, et al. miRNAs regulate SIRT1 expression during mouse embryonic stem cell differentiation and in adult mouse tissues. *Aging (Albany NY)* 2010;2(7):415-431