

SIRT1 作为靶点治疗年龄相关性视网膜病变的研究进展

张燕^{1,2}, 卢博喻², 张慧敏², 魏世辉¹

作者单位:¹(100039)中国北京市,中国人民解放军总医院眼科;²(100700)中国北京市,北京军区总医院眼科

作者简介:张燕,在读博士研究生,副主任医师,北京军区总医院眼科主任,研究方向:神经眼科、眼部整形、眼表疾病、小儿斜弱视。

通讯作者:魏世辉,主任医师,研究方向:神经眼科、眼底疾病。
weishihui706@hotmail.com

收稿日期:2014-12-04 修回日期:2015-01-12

Research progress of SIRT1 as a target for the treatment of age - related retinal disease

Yan Zhang^{1,2}, Bo-Yu Lu², Hui-Min Zhang², Shi-Hui Wei¹

¹Department of Ophthalmology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China; ²Department of Ophthalmology, Beijing Military General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100700, China

Correspondence to: Shi-Hui Wei. Department of Ophthalmology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China.
weishihui706@hotmail.com

Received:2014-12-04 Accepted:2015-01-12

Abstract

• Silent information regulator protein 1 (SIRT1) is one of the sirtuins and belongs to histone deacetylase. Its activity depends on nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) and is regulated by NAD⁺. Experimental and clinical studies have shown the neuro-protective effect of SIRT1 in the pathogenesis of age-related eye diseases. In this review, the relationship between SIRT1 activator and apoptosis in the retinal cells were discussed. The review also points to SIRT1 as a potential therapeutic target for the clinical management of age-related retinal disease.

• KEYWORDS: silent information regulator protein 1; neuro - protective effect; research progression; age - related retinal disease

Citation: Zhang Y, Lu BY, Zhang HM, et al. Research progress of SIRT1 as a target for the treatment of age-related retinal disease. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(2):233-237

摘要

沉默信号调节蛋白1(silent information regulator protein 1,

SIRT1)是 sirtuins 成员之一,属于组蛋白去乙酰化酶,它的活性依赖尼克酰胺腺苷酸二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)并受其调节。实验及临床研究表明 SIRT1 在年龄相关性眼病中的神经保护作用。本综述对于 SIRT1 激动剂-白藜芦醇(RES)与视网膜细胞凋亡之间的关系进行了探讨,并提出 SIRT1 成为常见年龄相关性视网膜病潜在的治疗靶点。

关键词: SIRT1; 神经保护; 研究进展; 年龄相关性视网膜病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.2.12

引用:张燕,卢博喻,张慧敏,等. SIRT1 作为靶点治疗年龄相关性视网膜病变的研究进展. *国际眼科杂志* 2015;15(2):233-237

0 引言

沉默信息调节因子相关酶 1 (sirtuin type 1, SIRT1)是一种细胞代谢辅酶 NAD⁺ 依赖的 III 类组蛋白去乙酰化酶,具有延缓多种细胞衰老的作用,在作为多种年龄相关性疾病的潜在治疗靶标的相关研究领域备受关注^[1-3]。体外培养及动物实验发现,该基因及其同源基因的高表达具有神经保护作用^[4-9]。临床研究发现,通过其血清中表达水平的变化可能成为多种神经变性疾病早期诊断、预后进展或复发的生物标记物^[10-12]。SIRT1 激动剂或抑制剂可通过其治疗靶点的作用实现对于神经退行性疾病的干预^[13],如亨廷顿病的治疗药物 SIRT1 高度特异性抑制剂 EX-527 现已进入 I 期临床试验阶段。SIRT1 在眼部各层组织中几乎均有表达,眼内作用主要表现在视网膜及视神经退行性变化的保护作用^[14,15]。糖尿病视网膜病变、老年性黄斑变性、青光眼是我国主要的累及视网膜或视神经的年龄相关性眼病^[16-20]。本文就 SIRT1 作为上述三种常见年龄相关性眼病的潜在治疗靶点的相关研究进展做一综述。

1 SIRT1 的分子构成

沉默信息调节因子相关酶类(SIRTs)是 NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶,是一类具有高度保守性的蛋白质家族,通过去乙酰化组蛋白和非组蛋白调节细胞的许多功能如基因修复、寿命、代谢以及氧化应激等。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 也称为 NAD⁺ 依赖第三类组蛋白去乙酰化酶 1,属于 SIRTs 家族中被研究最为深入的一员,人类 SIRT1 包含 747 个氨基酸,预测蛋白质分子量为 81kDa,测量蛋白质分子量为 120kDa。其分子包括一个保守的催化功能域和一个 NAD⁺ 结合结构域,其组蛋白去乙酰化酶活性受 NAD⁺ 的调节。

2 SIRT1 在眼内组织中的表达

迄今为止, Mimura 等^[15]对于 SIRT1 在眼内组织的表达与分布做了较为全面的描述。通过对成年小鼠不同层次眼部组织的免疫组织化学和免疫印迹分析, Jalliffa 等^[14]发现 SIRT1 在正常眼部各层组织的细胞核或细胞质中均有表达, 包含角膜、晶状体、虹膜、睫状体以及视网膜(图1): 角膜组织: 角膜上皮细胞的胞核及胞质、角膜基质细胞及角膜上皮细胞中胞核, 而角膜基质非细胞部分未见表达; 睫状体: 主要表达于睫状突细胞及睫状体色素上皮层及非色素上皮层细胞的胞核; 晶状体: 主要表达于晶状体上皮细胞及纤维细胞的胞核, 晶状体囊未见表达。视网膜: 视网膜色素上皮层及黑色素细胞的胞核, 脉络膜血管内皮细胞的胞质。并且, Jalliffa 等^[14]通过原位杂交技术发现在视网膜神经节细胞层、内核层、外核层检测到 SIRT1 mRNA 的表达。人眼中, SIRT1 在晶状体上皮细胞及视网膜中均可见表达^[21,22]。在 Alves 等^[23]报道的 10 例正常人角膜上皮中, 50% 的标本显示为 SIRT1 阴性表达, 30% 的标本呈现弱表达, 20% 的标本免疫反应具有显著性。

3 SIRT1 在视网膜神经保护中的主要作用通路

SIRT1 作为一种多功能转录调节因子, 通过其上游或下游多条信号传导通路的调节, 广泛参与体内多种组织的代谢过程。既往研究表明, SIRT1 主要通过以下三种途径在抵抗氧化应激损伤、维持视网膜结构与功能稳态中发挥重要作用。

3.1 通过组蛋白去乙酰化作用调节 P53 转录因子的活性而影响视网膜细胞的凋亡

正常情况下 p53 处于休眠状态, DNA 损伤等应激条件使 p53 乙酰化, 处于活化状态, 刺激下游多种靶基因转录, 诱导细胞凋亡。SIRT1 可通过去乙酰化 P53 而减少 P53 介导的细胞凋亡过程。实验表明, SIRT1 缺失的小鼠模型中, 视网膜多层组织出现细胞数减少, 细胞分布紊乱, 同时 p53 过度乙酰化^[24]。视网膜变性小鼠模型的视网膜未能检测到 SIRT1 的表达, 表明 SIRT1 的表达缺失可能与视网膜变性存在着密切联系。上述结果表明 SIRT1 在维护视网膜各组织的正常构型具有一定保护作用^[25]。另有文献报道, SIRT1 上游转录因子 E2Fs 的缺失亦可通过 SIRT1 下调, p53 的过度乙酰化而促进视网膜细胞凋亡^[26]。

3.2 SIRT1 通过调节叉头转录因子 (FOXOs) 影响细胞寿命

转录因子 FOXOs 家族成员是和寿命、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 4 个 FOXO 同源基因, 分别为 FOXO1, FOXO2, FOXO3, FOXO4。研究表明, SIRT1 在不同应激条件下通过对不同 FOXO 的活性的双向调节, 从而调节细胞增殖及细胞凋亡的动态平衡。Wu 等^[27]发现, 在氧化应激损伤的视网膜色素上皮细胞中, 干扰素 γ 活性降低从而抑制了补体因子 H (CFH), 而 SIRT1 表达增高, 通过乙酰化 FOXO3 从而延长其 CFH 启动子结合时间, 提高 CFH 的转录而抵抗氧化应激损伤。

3.3 SIRT1 通过调节 NF- κ B 影响细胞的敏感性

核转录因子- κ B (NF- κ B) 是一种具有多向转录调节作用的蛋白质, 作为一种重要的炎症因子存在于多种细胞, 参与

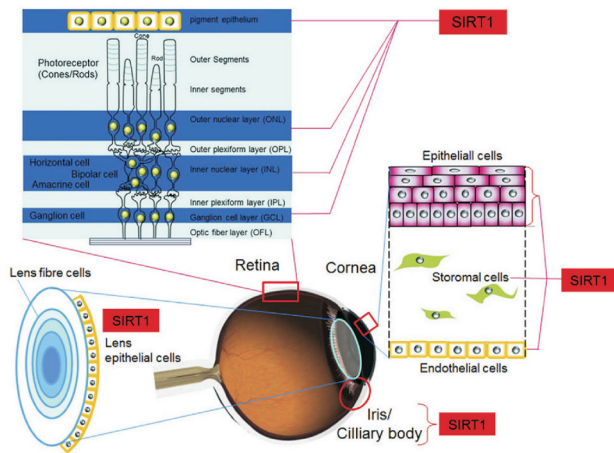


图1 SIRT1 在成年小鼠眼组织中的表达。

调控免疫和炎症细胞增殖等多种生理、病理过程的基因转录。Yeung 等^[28]研究发现, NF- κ B 的活性受到 SIRT1 的调节, SIRT1 可将其 p65 亚基第 310 位的赖氨酸残基去乙酰化。另外, SIRT1 通过与不同的非组蛋白和组蛋白相互作用完成不同的信号传导功能, 这些蛋白包括: Ku70, Smad7, AR, E2F1, Tat, PGC-1 α , NcoR, p300, H1, H3, H4 等。

4 SIRT1 靶点制剂与常见年龄相关性视网膜病

白藜芦醇 (RES) 是目前 SIRT1 靶点制剂中应用最广泛的一种, 是在葡萄酒中发现的一种多酚类化合物, 具有抗氧化、抗衰老、抗炎等作用, 对心血管疾病、代谢性疾病、炎症以及神经退行性疾病均有治疗作用^[29]。大量研究表明, 其生物活性是通过活化生物体内的 SIRT1 而发挥的。研究表明, 在视网膜氧化应激损伤中, RES 亦通过 SIRT1 发挥其保护作用。因此, 在各种 SIRT1 靶点制剂中, 此部分仅主要阐述 RES 在常见年龄相关性视网膜疾病基础研究中的作用机制。

4.1 年龄相关性黄斑变性

年龄相关性黄斑变性 (AMD) 属于进行性视网膜色素上皮层 (RPE) 功能异常引起的黄斑区视网膜代谢异常和光感受器退行性改变, 严重影响患者的视力。Bhattacharya 等^[30]对不同年龄阶段的捐赠者视网膜 RPE 中 p53 的活性表达与年龄之间的关系进行评价, 通过细胞凋亡蛋白酶 (半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 Caspases) 的激活及 DNA 碎片评价细胞凋亡情况, 通过基因特异性小分子 RNA 干扰技术用于消除 p53 在 RPE 中的表达, 进而考察下调 p53 表达对 RPE 细胞凋亡的逆转。结果发现人 RPE 年龄相关性改变中 p53 依赖性细胞凋亡率升高, p53 活性的增高可通过多种机制促进 RPE 细胞凋亡, 其中抑制 SIRT1 可通过上调游离的乙酰化 p53 进而诱导细胞凋亡。我们通过在白藜芦醇 (RES 组) 预处理 RPE 细胞, 发现与对照组相比, RES 组可通过上调 SIRT1 使乙酰化 p53 水平降低, 维持细胞的稳定性而延缓 RPE 凋亡, 上述结果表明为 SIRT1 可能是 AMD 的治疗重要的分子靶点。Kubota 等^[31]将视网膜光损伤小鼠予以口服白藜芦醇预处理 5d 后 (预处理剂量: 50mg/kg), 以原位缺口末端标记法 (TdT-mediated dUTP nick-end labeling)、外核层形态测量法、视网膜电图分析光损伤后

不同时间视网膜细胞发生凋亡的情况,组蛋白脱乙酰酶荧光测定法测量评价视网膜 SIRT1 的活性,发现与对照组相比,RES 可上调视网膜中 SIRT1 的表达,显著抑制上述参数的变化,证实 RES 在视网膜光损伤中的潜在治疗作用。同时,研究表明白藜芦醇具有抑制 AMD 中脉络膜新生血管形成的潜力治疗效应。Balaiya 等^[32]通过体外培养实验研究了 SIRT1 在不同低氧环境下视网膜神经节细胞细胞凋亡中的作用:以水溶性四氮唑法(WST-1 法)评价低氧诱导细胞的细胞活力,通过 SIRT1 抑制剂(Sirtinol)间接评价其促进细胞活力的情况;通过应激活化蛋白激酶途径/c-Jun 氨基末端激酶途径(SAPK/JNK)及细胞凋亡蛋白酶-3(caspase-3)活性评价低氧诱导细胞情况,测量血管内皮生长因子(VEGF)以确定 SIRT1 对其的影响作用。结果发现在氯化钴诱导的缺氧或者 Sirtinol 抑制 SIRT1 条件下,神经节细胞株通过 SAPK/JNK 通路激活和 caspase-3 活性增加而凋亡,血管内皮生长因子(VEGF)释放明显增加,因而间接提示了 SIRT1 促进神经节细胞在缺氧条件下的存活。以后极部脉络膜-RPE-视网膜整体功能紊乱为特征的 AMD 中,人 RPE 细胞株中白藜芦醇通过抑制炎症细胞因子、TGF- β 和缺氧诱导的 VEGF 分泌,减少 RPE 损害^[33]。另一方面,Wu 等^[27]发现,在氧化应激损伤的 RPE 细胞中,干扰素 γ 活性降低从而抑制了补体因子 H(CFH),而 SIRT1 表达增高,通过乙酰化 FOXO3 从而延长其与 CFH 启动子结合时间,提高 CFH 的转录而抵抗氧化应激损伤,进一步表明 SIRT1 激活剂具有抗氧化应激作用。

4.2 糖尿病视网膜病变 糖尿病是以胰岛素分泌相对或绝对不足和(或)胰岛素抵抗导致的一组以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。氧化应激可通过损伤胰岛 β 细胞和降低外周组织对胰岛素的敏感性,导致糖尿病的发生发展。在氧化应激损伤机制中,基质金属蛋白酶 9(MMP-9)通过损伤视网膜线粒体而激活凋亡机制。MMP-9 的转录通过核转录因子(NF- κ B)调节,核转录因子通过其 p65 亚基的乙酰化而活化,SIRT1 作为脱乙酰酶,在 p65 的乙酰化过程起着重要作用^[34-37]。Kowluru 等^[38]通过观察野生型小鼠、超氧化物歧化酶(Sod2)过度表达或 MMP-9 缺失的糖尿病小鼠视网膜、DR 患者视网膜中 SIRT1、p65 及 MMP-9 三者的表达水平变化及其联系,并通过过氧化氢(H_2O_2)的细胞培养结果评价氧化应激损伤对于 SIRT1 的调控作用及其下游信号传导通路的影响。结果发现,高血糖可抑制 SIRT1 活性、促进 p65 活化;RES 通过抑制 p65 乙酰化及其诱导的 MMP-9 活化信号传导过程,从而减少线粒体损伤及细胞凋亡。过氧化氢环境致细胞 SIRT1 表达水平下调,MMP-9 显著增加。野生型糖尿病小鼠视网膜、DR 患者视网膜均呈现出 SIRT1 的降低,而超氧化物歧化酶(SOD2)过度表达或 MMP-9 缺失的糖尿病小鼠视网膜 SIRT1 正常表达。结果表明,在糖尿病中,由于氧化应激损伤对于 SIRT1 的抑制,导致 p65 的高度乙酰化,由此触发 MMP-9 信号传导通路上调而促进细胞凋亡。预防因氧化应激损伤导致的 SIRT1 因

子抑制,可能延缓 DR 的病程进展。

糖尿病病因中炎症学说认为,糖尿病是一种自然免疫和低度炎症性疾病,即炎症相关性疾病。AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)能感受细胞的能量信号变化,在不同的组织中协调物质的合成代谢和分解代谢。研究显示,AMPK 和 SIRT1 相互之间存在复杂的调节关系,在调节能量代谢过程中起着重要的调控作用^[39]。SIRT1 激活剂 RES 可同时激活 SIRT1 和 AMPK^[40]。Kubota 等^[41]观察了糖尿病视网膜小鼠模型中口服 AMPK 激活剂 RES 及 5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷酸(AICAR)对病程的影响,发现 RES 或 AICAR 可逆转糖尿病诱导的 AMPK 的脱磷酸化过程,并能显著逆转 DR 诱导的 SIRT1 失活及 NF- κ B 磷酸化过程。同时,RES 可减少 DM 诱导的视网膜白细胞粘附,以及细胞间粘附分子(ICAM-1)及 VEGF 的表达。结果表明,在糖尿病诱导的视网膜炎源于 AMPK 通路的下调,而导致后续的 SIRT1 失活及 NF- κ B 通路的激活。研究再次提示了 RES 作为 DR 潜在治疗药物的前景。

DR 以缺血、缺氧导致新生血管生成为特点。Chen 等^[42]在氧诱导血管增殖性视网膜病变小鼠模型中发现,上调缺血区视网膜神经 SIRT1 的表达水平,通过去乙酰化而稳定 HIF1a 和 HIF2a 调节血管生成因子,诱导无血管区血管的正常发育形成,然而条件性消减神经元 SIRT1 的表达则抑制无血管区血管的正常发育而促进病理性新生血管的发生,说明了 SIRT1 对视网膜血管正常形态的重要作用。然而,Michan 的另一项动物实验中发现,病变小鼠模型中视网膜神经元巢蛋白中 SIRT1 的过度表达,或在其血管内皮细胞及单核/巨噬细胞的血管生成素受体 2(Tie-2)增加 SIRT1 的表达,对病变区视网膜的去血管化或病理性新生血管的生成、神经元的退行性变均无明显影响。提示尽管内源性 SIRT1 是视网膜神经元应激反应时重要的保护因子,但小分子激动剂的治疗量在小鼠视网膜病变中并未提供额外的保护作用,对于 SIRT1 在预防或治疗视网膜病变方面的潜在效应仍需进一步研究^[43]。

4.3 青光眼性视神经病变青光眼 以相对性高眼压造成视神经损伤、视野改变而致盲,是全球紧随白内障排名第二的致盲性眼病。青光眼性视神经病变也被认为是与年龄相关的一种视神经变性疾病^[15]。既往研究表明,氧化应激损伤可改变小梁网细胞外基质成分,从而诱发眼内压升高。SIRT1 与氧化应激中间产物存在复杂关联^[44,45]。以此推断,SIRT1 与青光眼视神经病理改变两者之间亦可能存在联系。Ren 等^[46]通过 RT-PCR 和 Western blot 检测正常小梁网细胞(HTM)与青光眼小梁网细胞(GTM)之间 SIRT1 表达的差异,发现 SIRT1 在正常人眼小梁网组织中的表达显著高于青光眼患者小梁网组织。而 RES 干预细胞后,可显著增强 HTM 细胞中 SIRT1 的表达,SIRT1 上调可减少氧化应激导致的双链 DNA 的损伤而起着保护青光眼小梁网组织的作用。Chen 等^[47]在视网膜神经节细胞系 RGC-5 的研究中发现,

SIRT1 激动剂 RES 通过稳定线粒体膜电位、下调 caspase-3 水平,抑制细胞色素 C 的释放提高细胞的存活率, RES 还可促进线粒体生物合成及 DNA 复制,口服 RES 可上调 SIRT1 的表达水平,并促进 PGC-1 α 从胞浆进核并上调相关转录调节因子而延缓血清剥夺的 RGC-5 细胞凋亡。

5 小结

综上所述,SIRT1 在眼部各层组织中几乎均有表达,眼内作用主要表现在视网膜及视神经退行性变化的保护作用。在眼病与 SIRT1 关系的研究领域,RES 作为 SIRT1 激动剂,是近年来研究的热点,然而,SIRT 作为潜在的治疗靶点,在年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、青光眼三种常见的年龄相关性眼病研究中结论不尽相同。这可能与不同病因机制导致的 SIRT1 表达水平的变化、不同通路的激活延缓视网膜 RPE 细胞或神经节细胞的凋亡有关。可明确的是,尽管内源性 SIRT1 是视网膜神经元应激反应时重要的保护因素,但部分动物实验研究所示激动剂的使用未提供额外的保护作用,提示 SIRT1 在糖尿病视网膜病变,尤其在病理性新生血管生成方面,其潜在预防或治疗效应仍需进一步研究。另一方面,在青光眼方面,SIRT1 在不同类型的青光眼中视神经保护方面的作用仍需要深入证实。

参考文献

- 1 Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J* 2007;404(1):1-13
- 2 Longo VD, Kennedy BK. Sirtuins in aging and age-related disease. *Cell* 2006;126(2):257-268
- 3 Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL, et al. The biochemistry of sirtuins. *Annu Rev Biochem* 2006;75:435-465
- 4 Wareski P, Vaarmann A, Choubey V, et al. PGC-1 $\{\alpha\}$ and PGC-1 $\{\beta\}$ regulate mitochondrial density in neurons. *J Biol Chem* 2009;284(32):21379-21385
- 5 Lofrumento DD, Nicolardi G, Cianciulli A, et al. Neuroprotective effects of resveratrol in an MPTP mouse model of Parkinson's-like disease: possible role of SOCS-1 in reducing pro-inflammatory responses. *Innate Immun* 2014;20(3):249-260
- 6 Shin JA, Lee KE, Kim HS, et al. Acute resveratrol treatment modulates multiple signaling pathways in the ischemic brain. *Neurochem Res* 2012;37(12):2686-2696
- 7 Wang LM, Wang YJ, Cui M, et al. A dietary polyphenol resveratrol acts to provide neuroprotection in recurrent stroke models by regulating AMPK and SIRT1 signaling, thereby reducing energy requirements during ischemia. *Eur J Neurosci* 2013;37(10):1669-1681
- 8 Raval AP, Dave KR, Perez-Pinzon MA. Resveratrol mimics ischemic preconditioning in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26(9):1141-1147
- 9 Duan W, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 1999;57(2):195-206
- 10 Revilla S, Sunol C, Garcia-Mesa Y, et al. Physical exercise improves synaptic dysfunction and recovers the loss of survival factors in 3xTg-AD mouse brain. *Neuropharmacology* 2014;81:55-63

- 11 Kumar R, Chaterjee P, Sharma PK, et al. Sirtuin1: a promising serum protein marker for early detection of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013;8(4):e61560
- 12 Tegla CA, Azimzadeh P, Andrian-Albescu M, et al. SIRT1 is decreased during relapses in patients with multiple sclerosis. *Exp Mol Pathol* 2014;96(2):139-148
- 13 Zeng L, Chen R, Liang F, et al. Silent information regulator, Sirtuin 1, and age-related diseases. *Geriatr Gerontol Int* 2009;9(1):7-15
- 14 Jaliffa C, Ameqrane I, Dansault A, et al. Sirt1 involvement in rd10 mouse retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(8):3562-3572
- 15 Mimura T, Kaji Y, Noma H, et al. The role of SIRT1 in ocular aging. *Exp Eye Res* 2013;116:17-26
- 16 Liang YB, Friedman DS, Wong TY, et al. Prevalence and causes of low vision and blindness in a rural Chinese adult population: the Handan Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115(11):1965-1972
- 17 Wang FH, Liang YB, Zhang F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in rural China: the Handan Eye Study. *Ophthalmology* 2009;116(3):461-467
- 18 Yang K, Liang YB, Gao LQ, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a rural Chinese population: the Handan Eye Study. *Ophthalmology* 2011;118(7):1395-1401
- 19 Liang YB, Friedman DS, Zhou Q, et al. Prevalence of primary open angle glaucoma in a rural adult Chinese population: the Handan eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):8250-8257
- 20 Liang Y, Friedman DS, Zhou Q. Prevalence and characteristics of primary angle-closure diseases in a rural adult Chinese population: the Handan Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(12):8672-8679
- 21 Zheng T, Lu Y. Changes in SIRT1 expression and its downstream pathways in age-related cataract in humans. *Curr Eye Res* 2011;36(5):449-455
- 22 Maloney SC, Anteck E, Odashiro AN, et al. Expression of SIRT1 and DBC1 in Developing and Adult Retinas. *Stem Cells Int* 2012;2012:908183
- 23 Alves LF, Fernandes BF, Burnier JV, et al. Expression of SIRT1 in ocular surface squamous neoplasia. *Cornea* 2012;31(7):817-819
- 24 Cheng HL, Mostoslavsky R, Saito S, et al. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(19):10794-10799
- 25 Shindler KS, Ventura E, Rex TS, et al. SIRT1 activation confers neuroprotection in experimental optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(8):3602-3609
- 26 Chen D, Pacal M, Wenzel P, et al. Division and apoptosis of E2f-deficient retinal progenitors. *Nature* 2009;462(7275):925-929
- 27 Wu Z, Lauer TW, Sick A, et al. Oxidative stress modulates complement factor H expression in retinal pigmented epithelial cells by acetylation of FOXO3. *J Biol Chem* 2007;282(31):22414-22425
- 28 Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J* 2004;23(12):2369-2380
- 29 Valenzano DR, Terzibas E, Genade T, et al. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol* 2006;16(3):296-300
- 30 Bhattacharya S, Chaum E, Johnson DA, et al. Age-related susceptibility to apoptosis in human retinal pigment epithelial cells is

triggered by disruption of p53-Mdm2 association. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(13):8350-8366

31 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

32 Balaiya S, Ferguson LR, Chalam KV. Evaluation of sirtuin role in neuroprotection of retinal ganglion cells in hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(7):4315-4322

33 Nagineni CN, Raju R, Nagineni KK, *et al.* Resveratrol Suppresses Expression of VEGF by Human Retinal Pigment Epithelial Cells; Potential Nutraceutical for Age-related Macular Degeneration. *Aging Dis* 2014;5(2):88-100

34 Kowluru RA. Role of matrix metalloproteinase-9 in the development of diabetic retinopathy and its regulation by H-Ras. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(8):4320-4326

35 Kowluru RA, Mohammad G, dos Santos JM, *et al.* Abrogation of MMP-9 gene protects against the development of retinopathy in diabetic mice by preventing mitochondrial damage. *Diabetes* 2011;60(11):3023-3033

36 Mohammad G, Kowluru RA. Diabetic retinopathy and signaling mechanism for activation of matrix metalloproteinase-9. *J Cell Physiol* 2012;227(3):1052-1061

37 Zhong Q, Kowluru RA. Regulation of matrix metalloproteinase-9 by epigenetic modifications and the development of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2013;62(7):2559-2568

38 Kowluru RA, Santos JM, Zhong Q. Sirt1, a negative regulator of matrix metalloproteinase-9 in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(9):5653-5360

39 张红胜, 周玥, 许菲. AMPK, SIRT1 与能量代谢. 国际病理科学与临床杂志 2009;29(3):202-206

40 Ajmo JM, Liang X, Rogers CQ, *et al.* Resveratrol alleviates alcoholic fatty liver in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295(4):G833-842

41 Kubota S, Ozawa Y, Kurihara T, *et al.* Roles of AMP-activated protein kinase in diabetes - induced retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(12):9142-9148

42 Chen J, Michan S, Juan AM, *et al.* Neuronal sirtuin1 mediates retinal vascular regeneration in oxygen-induced ischemic retinopathy. *Angiogenesis* 2013;16(4):985-992

43 Michan S, Juan AM, Hurst CG, *et al.* Sirtuin1 over-expression does not impact retinal vascular and neuronal degeneration in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *PLoS One* 2014;9(1):e85031

44 Sacca 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

45 Izzotti A, Cartiglia C, De Flora S, *et al.* Methodology for evaluating oxidative DNA damage and metabolic genotypes in human trabecular meshwork. *Toxicol Mech Methods* 2003;13(3):161-168

46 Ren PL, Fan XJ, Yang XL, *et al.* SIRT1 promote GTM cell DSBs repair and resist cellular senescence. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014;45(4):572-577

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