·综述·

叉头框蛋白 O3a 在老年心力衰竭合并认知衰弱中的研究进展

李心平[1],余湖斌[1],王莎[1],赖秀玲[1],鄢云[1],苏铭恒[1],刘东敏[1,2*],张佩云[3],刘磊[4]
([1]陕西中医药大学中西医结合临床医学系,陕西 咸阳 712000;[2]陕西中医药大学附属医院心血管内科,陕西 咸阳 712000;西安大兴医院:[3]老年病科,[4]中医科,西安 710000)

【摘 要】 心力衰竭合并认知衰弱是一组机制复杂且发病率高的临床综合征,其综合不良结局风险比一般人群增加1.55倍。叉头框蛋白O3a是一种与人类衰老性疾病有关的核心复制遗传因子,近年来研究发现其在调节细胞应激反应、代谢稳态及神经保护等方面发挥着重要作用,可通过多种途径参与心力衰竭和认知衰弱的发生发展。研究叉头框蛋白O3a在心力衰竭合并认知衰弱中的作用机制,对于预防措施的建立和针对性治疗具有重要意义。

【关键词】 叉头框蛋白O3a;心力衰竭;认知衰弱
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.08.136

Research progress in forkhead box protein O3a in elderly heart failure complicated with cognitive frailty

Li Xinping[1], Yu Hubin[1], Wang Sha[1], Lai Xiuling[1], Yan Yun[1], Su Mingheng[1], Liu Dongmin[1,2*], Zhang Peiyun[3], Liu Lei[4]
([1]Clinical Medicine Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China; [2]Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China; [3]Department of Geriatrics, [4]Department of Traditional Chinese Medicine, Xi'an Daxing Hospital, Xi'an 710000, China)

【Abstract】 Heart failure complicated with cognitive frailty is a group of clinical syndromes with complex mechanisms and high incidence. The risk of comprehensive adverse outcomes is 1.55 times higher than that of the general population. Forkhead box protein O3a (FOXO3a) is a core replication genetic factor related to human aging diseases. In recent years, studies have found that it plays an important role in regulating cellular stress response, metabolic homeostasis, and neuroprotection. It can participate in the pathogenesis and progression of heart failure and cognitive frailty through multiple pathways. Investigating the mechanisms of FOXO3a in heart failure complicated with cognitive frailty is of great significance for the establishment of preventive measures and targeted treatment.

【Key words】 forkhead box protein O3a; heart failure; cognitive frailty
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82074380).
Corresponding author: Liu Dongmin, E-mail: liudongmindr@163.com

心力衰竭(heart failure,HF)是心脏结构或功能性异常引起的临床综合征,其发病率和患病率随年龄的增长而增高,已成为危害老年人健康的主要慢性疾病之一[1]。HF机制复杂,可通过不同途径影响到包括大脑在内的多器官功能,从而出现脑卒中、认知衰弱(cognitive frailty,CF)、焦虑抑郁、中枢睡眠呼吸暂停等多种疾病。CF是躯体衰弱和认知障碍(cognitive disorder,CD)同时存在的一种临床综合征,是衰弱的一种亚型,表现为记忆力下降、注意力减退、执行功能受损等症状。HF合并CF是一组机制复杂的临床综合征,研究发现23%的老年HF患者同时患有CF,与没有CF的患者相比,综合不良结局(死亡率和1年内HF再入院率)的风险高1.55倍[2]。

叉头框蛋白O3a(forkhead box protein O3a,FOXO3a)是叉头框蛋白家族的一种保守的转录因子,通过调控氧化应激、细胞凋亡、自噬、细胞周期和DNA损伤修复,影响多种疾病和衰老进程[3]。FOXO3a在心脏和脑组织中高表达,对抑制心肌细

收稿日期:2024-11-04;接受日期:2024-12-19
基金项目:国家自然科学基金(82074380)
通信作者:刘东敏,E-mail:liudongmindr@163.com

胞凋亡和维持脑稳态及发育意义重大[4]。近年来，大量研究证实 FOXO3a 能够调节循环系统和中枢神经系统的线粒体功能和代谢重塑，在 HF 合并 CF 发病机制中发挥重要作用[5]。此外，FOXO3a 也可作用于髓样细胞 2 上表达的触发受体从而对抗炎症和神经元损伤，以改善 HF 和 CF[6]。鉴于此，本文对 FOXO3a 在 HF 合并 CF 发生发展中作用机制的研究进展进行综述，以期为其发病机制研究以及新药研发提供参考。

1 FOXO3a 概述

叉头盒蛋白 O（forkhead box protein O，FOXO）属于 Forkhead 转录因子的 O 类，由叉头 DNA 结合结构域、核定位信号（nuclear localization signal，NLS）、C 端反式激活结构域和 2 个输出序列组成。在哺乳动物中，FOXO 包括 4 个亚型，FOXO1、FOXO3a、FOXO4 和 FOXO6，其中 FOXO3a 是迄今发现的与人类衰老性疾病有关的核心复制遗传因子，在心脏和脑组织（包括海马体、大脑皮层和小脑）中高表达[4]。FOXO3a 激活或失活可引起氧化应激、自噬、凋亡、细胞周期停滞和炎症变化[7]。FOXO3a 通过增加和调节自噬相关基因的转录来刺激自噬，骨骼肌、造血干细胞、心肌细胞和癌细胞中均能观察到 FOXO3a 介导的自噬[8]。FOXO3a 的去乙酰化会增加超氧化物歧化酶 2 的水平，进而抑制活性氧（reactive oxygen species，ROS）的表达，同时也能在氧化应激作用下反式激活过氧化氢酶。

2 FOXO3a 调控 HF 发生发展的分子机制

2.1 抑制心肌细胞凋亡

应激源激活心肌细胞内传导信号，心肌细胞持续凋亡且心脏功能单位进行性丧失，严重抑制心脏的收缩功能，心脏重塑，这是 HF 进展的基础。FOXO3a 是磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶信号通路下游的重要转录因子，当通路被抑制时，大部分去磷酸化的 FOXO3a 进入细胞核，调节不同的凋亡靶目标，导致细胞凋亡。FOXO3a 的转录靶标（促凋亡蛋白 *Bim*）是心肌细胞凋亡的关键诱导剂，而 FOXO3a 的去乙酰化下调 *Bim* 的转录，阻止了细胞凋亡[9]。芒果苷是一种天然葡萄糖基氧杂蒽酮，可通过上调小鼠心肌细胞 FOXO3a 的去乙酰化缓解心肌细胞凋亡，延缓 HF 进展[10]。动物实验表明，大豆苷元能通过沉默信息因子 3（sirtuin-3，SIRT3）/FOXO3a 信号通路调控 FOXO3a 的活化，减少心肌细胞凋亡，在治疗 HF 中具有潜在作用[11]。姜黄素是一种多作用靶点的酚类化合物，可提高 SIRT3/FOXO3a 通路表达，抑制氧化应激，从而减少细胞凋亡，最终改善 HF[12]。以上研究均表明 FOXO3a 介导的信号通路在心肌细胞凋亡中发挥着重要的作用。

2.2 调控心肌细胞自噬

自噬是真核生物中一种普遍存在的分子过程，旨在通过自噬途径降解细胞器和其他细胞内成分，心肌细胞可依赖自噬以维持稳态和功能。错误折叠的蛋白质和受损的细胞器蓄积会使心肌细胞肥大，自噬能有效清除这些蛋白质和受损细胞器从而抑制心肌细胞肥大。安石榴苷具有强大的抗炎活性，可通过下调 FOXO3a 表达来抑制细胞自噬，进而下调升高的炎症细胞因子，保护心肌细胞[13]。研究发现，川陈皮素通过增加 FOXO3a 的表达及核易位，减少了胞质溶胶中蛋激酶 B 和 FOXO3a 的磷酸化，诱导细胞自噬，减轻细胞损伤[14]。小檗碱能够增强 SIRT1/FOXO3a 信号通路诱导自噬途径，调节自噬相关蛋白表达，减轻 HF 心肌细胞损伤[15]。

2.3 抑制氧化应激

氧化应激指 ROS 产生与内源性抗氧化防御机制失衡，过量 ROS 诱导左心室扩张、收缩功能障碍和左心室重塑，最终加速 HF 进展，而 FOXO3a 可调控氧化应激介导的心肌细胞损害。实验研究发现，黄芩素可通过促进肥大心肌中的 FOXO3a 表达来激活过氧化氢酶以消除 ROS，延缓 HF 进程[16]。FOXO3a 活性受 ROS 和 SIRT3 脱乙酰化的影响，FOXO3a 与抗氧化基因上的反应元件结合，并启动超氧化物歧化酶 2 和过氧化氢酶的转录，这表明 SIRT3/FOXO3a 信号通路能够抑制氧化应激减轻心肌损伤进而改善 HF[17]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶是一种在氧化应激发展中起重要作用的酶，夹竹桃麻素通过恢复 SIRT3/FOXO3a 通路改善心肌活性氧过量和线粒体功能，从而减轻氧化应激，降低糖尿病心肌病的发病率[18]。

2.4 调控线粒体功能

线粒体是几乎所有真核生物中都存在的双膜封闭细胞器，主要通过氧化磷酸化过程产生三磷酸腺苷，线粒体功能异常是 HF 的重要诱因之一，心肌严重缺血缺氧可引起线粒体受损并产生大量 ROS，从而导致心肌细胞死亡、成纤维细胞增殖和三磷酸腺苷供能减少[19]。Chaanine 等[20] 实验研究发现，FOXO3a 通过凋亡抑制基因/腺病毒蛋白相互作用

调节 HF 中的线粒体形态和功能,在 HF 进程中发挥重要作用。在线粒体含量丰富的心肌细胞中,FOXO3a 反式激活微小核糖核酸簇-484 表达靶向分裂蛋白 1,抑制其表达,从而抑制线粒体分裂,减弱小鼠的细胞凋亡和心肌梗死[21]。小檗碱可通过沉默信息因子 6/腺苷酸活化蛋白激酶/FOXO3a 信号通路改善线粒体生物发生和磷酸酯酶与张力蛋白同源物诱导激酶 1-帕金蛋白依赖性线粒体自噬,从而减轻慢性间歇性缺氧诱导的心肌损伤[22]。

3 FOXO3a 调控 CF 发生发展的分子机制

3.1 减轻炎症反应

较高的炎症水平造成老年 CF 患者的几种负面结果,如高死亡率、住院率和合并症等。FOXO3a 作为小胶质细胞的核心成分,不仅可以控制炎症激活和增殖,还可以导致小胶质细胞的最终死亡,在衰老和神经退行性疾病中发挥重要作用。实验研究表明,褪黑激素治疗能够显著消除脂多糖诱导的氧化应激和神经炎症,以及 FOXO3a 相关信号传导的炎症损伤,这与逆转 FOXO3a 信号传导有关[23]。虎耳草素是从虎耳草中提取的活性成分,具有抗炎、抗氧化、保肝、抗心律失常等作用,通过增强 SIRT1/FOXO3a 通路显著改善大脑中动脉闭塞模型小鼠的认知、学习和运动功能,减少脑水肿,阻碍炎症因子和氧化应激介质的产生,并抑制神经元凋亡[24]。

3.2 抑制氧化应激

ROS 是生理功能所必需的代谢副产物,氧化应激是导致身体衰弱和神经退行性疾病的潜在机制之一。Yang 等[25]实验研究证实,吡仑帕奈能改善蛛网膜下腔出血患者预后,这与其通过 SIRT3/FOXO3a 通路减轻氧化应激和细胞焦亡发挥神经保护作用密切相关。金雀异黄素可以通过 SIRT1-*p*66*shc*-FOXO3a 通路阻止氧化低密度脂蛋白诱导的线粒体氧化应激和衰老,在 CF 发生发展中起重要作用[26]。芝麻素和芝麻酚是从芝麻中提取的天然抗氧化化合物,能够作用于 SIRT1-SIRT3-FOXO3a 信号通路,抑制氧化应激、减少神经细胞死亡,对神经退行性疾病如阿尔兹海默病、CD、帕金森病等起预防作用[27]。

3.3 减轻血管损伤

高血压、血管内皮功能障碍、脑灌注减少等造成的血管损伤均可增加 CF 风险。FOXO3a 是富含半胱氨酸的血管生成蛋白 61 的新型负调节因子,通过抑制富含半胱氨酸的血管生成蛋白 61 增殖和减少血管平滑肌细胞的迁移有助于减少新内膜增生,发挥保护血管作用[28]。实验发现柚皮素能增加 SIRT1 靶基因 FOXO3a 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子的脱乙酰化和蛋白表达,改善血管衰老和动脉粥样硬化,改善脑灌注,有效延缓 CF 进程[29]。高胰岛素水平能够激活丝裂原活化蛋白激酶途径,促进内皮素-1 分泌进而收缩血管,从而使血压升高、脑灌注减少、血管内皮功能障碍,造成大脑神经细胞不可逆的损害,最终导致 CF 风险增加[30]。

3.4 减轻突触损伤

学习和记忆等认知功能取决于大脑某些区域的突触效率,当突触暴露于聚集在细胞内和细胞外间隙的病理修饰蛋白质时可能会诱导脆弱大脑区域的突触连接丧失,进一步诱发神经退行性疾病。miR-128 通过调节 FOXO3a 的激活以防止突触前末端蛋白突触素和突触后致密蛋白 *PSD*-95 的下调,促进突触生长,减少神经元细胞凋亡,改善神经退行性疾病[31]。脑组织内吞蛋白-A 是一种特征明确的突触小泡循环所必需的内吞接头蛋白,通过调节 FOXO/组织肌肉萎缩相关基因 1/内吞蛋白网络作用与神经突触,改善神经退行性疾病和共济失调[32]。研究表明,半夏泻心汤能够调节 *c-Jun* 氨基末端激酶/沉默信息因子 1/FOXO3a 信号通路,进而控制突触可塑性和传导、抑制细胞凋亡、减少炎症,改善 CF[33]。

4 HF 合并 CF 的研究现状与进展

CF 包括 CD 和身体衰弱,多种心血管疾病如 HF、高血压、心房颤动和冠状动脉疾病等均可导致 CF,CF 与 HF 恶化单独相关,与此同时 CF 增加患 HF 风险并影响其预后。据统计,56%和 37%的老年 HF 患者分别存在身体衰弱和 CD,23%的老年 HF 患者存在 CF[34]。HF 与 CF 间存在双向关系,机制复杂,涉及血流动力学、电生理及内分泌信号传导等方面。近年来,研究者们致力于开发针对 FOXO3a 的小分子调节剂,通过精确调控其活性对 HF 合并 CF 起到治疗作用。这类药物可能通过影响 FOXO3a 的磷酸化状态、核定位或与 DNA 的结合能力,从而调节其下游基因的表达。有实验研究发现,突变的 *U2AF1* 基因 *S34F* 可以抑制体外培养的髓系白血病细胞增殖,增加促炎因子的表达,减少抗炎因子的表达,其作用机制可能与 FOXO3a-*Bim* 信号通路相关[35]。干细胞来源的外泌体能通过环状 RNA 同源域相互作用蛋白激酶 3/FOXO3a 通路防止细胞

焦亡并修复缺血性损伤,在 HF 合并 CF 中发挥重要作用[36]。未来研究可聚焦于小分子药物和基因治疗等方式调控 FOXO3a 在治疗疾病中所发挥的优势,增强临床的实用性。

5 小结

随着老年化进程加快,我国老年人口占比越来越大,HF 与 CF 作为最常见的老年性疾病,严重威胁老年人的身体健康。FOXO3a 是人类衰老性疾病有关的核心复制遗传因子,在 HF 合并 CF 的发生发展中起关键作用,可通过多种途径参与 HF 与 CF 的进程,但目前研究仍存在一些问题:(1)目前的研究仍处于初级阶段,未来的研究需要更多的临床证据来支持 FOXO3a 在 CH 合并 CF 治疗中的有效性和安全性;(2)FOXO3a 在 HF 合并 CF 不同病理阶段(如急性心力衰竭与慢性心力衰竭)是否存在差异仍待深入研究;(3)因患者存在年龄、性别、其他伴随疾病的差异,FOXO3a 的调控网络在不同个体是否存在差异有待研究。综上所述,深入探索 FOXO3a 在 CH 合并 CF 的具体作用机制、活性调节方式、在不同阶段和患者群体中的作用差异以及与其他因素的相互作用等,将是该领域的重要研究方向。与此同时,未来研究应建立在坚实的细胞与动物实验基础上,创造性地引入基因编辑技术,如利用基因敲除或过表达小鼠模型,通过精确操控特定信号通路揭示 FOXO3a 在 HF 合并 CF 中的具体作用机制,这将有助于推动该领域研究的快速发展,并为患者带来更有效的治疗策略。

【参考文献】

[1] Savarese G, Becher PM, Lund LH, *et al*. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology[J]. Cardiovasc Res, 2023, 118(17): 3272-3287. DOI: 10.1093/cvr/cvac013.

[2] Gou D, Min C, Peng X, *et al*. Associating factors of cognitive frailty among older people with chronic heart failure: based on LASSO-logistic regression[J]. J Adv Nurs, 2025, 81(3): 1399-1411. DOI: 10.1111/jan.16352.

[3] Chen X, Liu W, Xiao J, *et al*. FOXO3a accumulation and activation accelerate oxidative stress-induced podocyte injury[J]. FASEB J, 2020, 34(10): 13300-13316. DOI: 10.1096/fj.202000783R.

[4] Lee JW, Nam H, Kim LE, *et al*. TLR4 (toll-like receptor 4) activation suppresses autophagy through inhibition of FOXO3 and impairs phagocytic capacity of microglia[J]. Autophagy, 2019, 15(5): 753-770. DOI: 10.1080/15548627.2018.1556946.

[5] Chaanine AH, Joyce LD, Stulak JM, *et al*. Mitochondrial morphology, dynamics, and function in human pressure overload or ischemic heart disease with preserved or reduced ejection fraction[J]. Circ Heart Fail, 2019, 12(2): e005131. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005131.

[6] Wang Y, Lin Y, Wang L, *et al*. TREM2 ameliorates neuroinflammatory response and cognitive impairment *via* PI3K/AKT/FoxO3a signaling pathway in Alzheimer's disease mice[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(20): 20862-20879. DOI: 10.18632/aging.104104.

[7] Hao XD, Liu JX, Zhang JS. Longevity factor FOXO3a: a potential therapeutic target for age-related ocular diseases[J]. Life Sci, 2024, 350: 122769. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122769.

[8] Zheng Y, Wu S, Ke H, *et al*. Secretion of IL-6 and IL-8 in the senescence of bone marrow mesenchymal stem cells is regulated by autophagy *via* FoxO3a[J]. Exp Gerontol, 2023, 172: 112062. DOI: 10.1016/j.exger.2022.112062.

[9] 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. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.07.363.

[10] Chen L, Li S, Zhu J, *et al*. Mangiferin prevents myocardial infarction-induced apoptosis and heart failure in mice by activating the Sirt1/FoxO3a pathway[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(6): 2944-2955. DOI: 10.1111/jcmm.16329.

[11] Li H, Zhang M, Wang Y, *et al*. Daidzein alleviates doxorubicin-induced heart failure *via* the SIRT3/FOXO3a signaling pathway[J]. Food Funct, 2022, 13(18): 9576-9588. DOI: 10.1039/d2fo00772j.

[12] 李星, 钟毅, 陈雪. 姜黄素通过调节 SIRT3/FOXO3a 通路改善糖尿病心肌病的机制研究[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(6): 401-406. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20231129.003.

[13] Cao Y, Chen J, Ren G, *et al*. Punicalagin prevents inflammation in LPS-induced RAW264.7 macrophages by inhibiting FoxO3a/autophagy signaling pathway[J]. Nutrients, 2019, 11(11): 2794. DOI: 10.3390/nu11112794.

[14] 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. DOI: 10.1038/s12276-019-0245-z.

[15] 曹雯, 徐玉祥, 范丽, 等. 川陈皮素通过激活 SIRT1/FOXO3a 信号来减轻肾缺血再灌注损伤[J]. 世界中医药, 2023, 18(15): 2134-2141. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2023.15.005.

[16] Liu BY, Li L, Liu GL, *et al*. Baicalein attenuates cardiac hypertrophy in mice *via* suppressing oxidative stress and activating autophagy in cardiomyocytes[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(5): 701-714. DOI: 10.1038/s41401-020-0496-1.

[17] Peng ML, Fu Y, Wu CW, *et al*. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 907757. DOI: 10.3389/fendo.2022.907757.

[18] Qiu J, Liu D, Li P, *et al*. NADPH oxidase mediates oxidative stress and ventricular remodeling through SIRT3/FOXO3a pathway

in diabetic mice[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(9): 1745. DOI: 10.3390/antiox11091745.

[19] Yu H, Yu M, Li Z, *et al*. Identification and analysis of mitochondria-related key genes of heart failure[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 410. DOI: 10.1186/s12967-022-03605-2.

[20] Chaanine AH, Kohlbrenner E, Gamb SI, *et al*. FOXO3a regulates BNIP3 and modulates mitochondrial calcium, dynamics, and function in cardiac stress[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 311(6): H1540-H1559. DOI: 10.1152/ajpheart.00549.2016.

[21] 李杰, 张丽, 汪晓寒, 等. FoxO3a对线粒体功能的调控作用及机制[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(5): 806-810. DOI: 10.12360/CPB202307050.

[22] Zhou Z, Zhao Q, Huang Y, *et al*. Berberine ameliorates chronic intermittent hypoxia-induced cardiac remodelling by preserving mitochondrial function, role of SIRT6 signalling[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(12): e18407. DOI: 10.1111/jcmm.18407.

[23] Ali T, Rahman SU, Hao Q, *et al*. Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation[J]. J Pineal Res, 2020, 69(2): e12667. DOI: 10.1111/jpi.12667.

[24] Zhang X, Zhang F, Yao F, *et al*. Bergenin has neuroprotective effects in mice with ischemic stroke through antioxidative stress and anti-inflammation *via* regulating Sirt1/FOXO3a/NF-kappaB signaling[J]. Neuroreport, 2022, 33(13): 549-560. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001789.

[25] Yang H, Ding C, Cheng M, *et al*. Perampanel attenuates oxidative stress and pyroptosis following subarachnoid hemorrhage *via* the SIRT3/FOXO3a pathway[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 21320. DOI: 10.1038/s41598-023-48802-1.

[26] Zhang H, Pang X, Yu H, *et al*. Genistein suppresses ox-LDL-elicited oxidative stress and senescence in HUVECs through the SIRT1-p66shc-Foxo3a pathways[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2022, 36(1): e22939. DOI: 10.1002/jbt.22939.

[27] Ruankham W, Suwanjang W, Wongchitrat P, *et al*. Sesamin and sesamol attenuate H_2O_2-induced oxidative stress on human neuronal cells *via* the SIRT1-SIRT3-FOXO3a signaling pathway[J]. Nutr Neurosci, 2021, 24(2): 90-101. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1596613.

[28] Lee HY, Chung JW, Youn SW, *et al*. Forkhead transcription factor FOXO3a is a negative regulator of angiogenic immediate early gene CYR61, leading to inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia[J]. Circ Res, 2007, 100(3): 372-380. DOI: 10.1161/01.RES.0000257945.97958.77.

[29] Wang J, Wu R, Hua Y, *et al*. Naringenin ameliorates vascular senescence and atherosclerosis involving SIRT1 activation[J]. J Pharm Pharmacol, 2023, 75(8): 1021-1033. DOI: 10.1093/jpp/rgad053.

[30] 梁财, 陶娅, 蒲凤, 等. 糖尿病患者认知衰弱的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2024, 23(7): 557-560. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.07.122.

[31] Bhattacharyya P, Biswas A, Biswas SC. Brain-enriched miR-128: reduced in exosomes from Parkinson's patient plasma, improves synaptic integrity, and prevents 6-OHDA mediated neuronal apoptosis[J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 1037903. DOI: 10.3389/fncel.2022.1037903.

[32] Gowrisankaran S, Houy S, Del CJ, *et al*. Endophilin-A coordinates priming and fusion of neurosecretory vesicles *via* intersectin[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1266. DOI: 10.1038/s41467-020-14993-8.

[33] Shi Y, Sheng P, Guo M, *et al*. Banxia Xiexin Decoction prevents HT22 cells from high glucose-induced neurotoxicity *via* JNK/SIRT1/FOXO3a signaling pathway[J]. Curr Comput Aided Drug Des, 2024, 20(6): 911-927. DOI: 10.2174/1573409920666230822110258.

[34] Gou D, Min C, Peng X, *et al*. Associating factors of cognitive frailty among older people with chronic heart failure: based on LASSO-logistic regression[J]. J Adv Nurs, 2025, 81(3): 1399-1411. DOI: 10.1111/jan.16352.

[35] 朱屿倩, 吴凌云. U2AF1基因突变调控FOXO3a-Bim信号通路对SKM-1细胞炎症因子表达的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(6): 1858-1863. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.06.028.

[36] Yan B, Zhang Y, Liang C, *et al*. Stem cell-derived exosomes prevent pyroptosis and repair ischemic muscle injury through a novel exosome/circHIPK3/FOXO3a pathway[J]. Theranostics, 2020, 10(15): 6728-6742. DOI: 10.7150/thno.42259.

(编辑: 郑真真)