

SIRT1 及 SIRT3 介导老龄患者发生术后认知功能障碍的研究进展

夏煜鑫, 刘琳, 徐志鹏

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.05.038

【中图分类号】 R741 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)05-0690-03

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是手术麻醉后常见的一种中枢神经系统并发症,其影响因素涉及围术期多个方面,老龄与手术是其中两个独立危险因素^[1-2]。研究证明,线粒体功能受损会导致神经退行性疾病的发生,如帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿疾病(HD)和肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等^[3]。POCD 老龄患者常伴有中枢线粒体失衡,但打破线粒体平衡的具体机制尚不明确。Sirtuin 家族同线粒体一样也参与了细胞能量代谢和凋亡等通路的调控,故推断其与线粒体之间存在某种联系,该家族成员 SIRT1 和 SIRT3 极可能通过调节线粒体参与老年患者 POCD 的发生、发展^[4]。本文拟对 SIRT1 和 SIRT3 介导老龄患者发生术后 POCD 的研究进展进行综述。

1 SIRT1 及 SIRT3 概述

Sirtuin 家族又称长寿蛋白家族,是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖的组蛋白去乙酰化酶,与在酿酒酵母中发现的沉默信息调节因子 2(silent information regulator 2, SIR2)同源,被称为沉默信息因子。哺乳动物中 Sirtuin 家族共包含了 7 个成员(SIRT1 ~ 7),其中 SIRT 1 ~ 3 具有较强的去乙酰化酶活性,而 SIRT4 ~ 7 则较弱或检测不到去乙酰化酶活性,所以对 SIRT1 ~ 3 的研究最为广泛。

SIRT1 是一种核酶,通常存在于核仁、核常染色质、异染色质及内膜中。它与酵母 SIR2 在核心结构区域存在高度相似性,能通过去乙酰化作用参与染色质修饰、炎症和应激反应,调节细胞及器官老化的过程^[5-6]。SIRT3 仅存在于线粒体中,能直接作用于线粒体调节许多代谢酶的活性,进而影响线粒体的功能^[7],与癌症、衰老、心血管疾病、神经损害的发生存在密切联系,是调控能量代谢的一个重要机制。有研究发现 SIRT1 可以与环磷酸腺苷(cAMP)依赖性激酶联合作用,通过 AMPK-PGC-1 α 途径调控下游 SIRT3 的表达,进一步影响线粒体功能^[8]。

2 SIRT1 和 SIRT3 参与 POCD 病理进程的发生、发展

2.1 调控炎症反应 研究表明,SIRT1 可以显著降低炎症因子的表达。如在肿瘤坏死因子- α (TNF- α)刺激的人支气管上皮样细胞(16-HBE 细胞)中,用岩白菜素(Bergenin)激活 SIRT1,能明显抑制白介素-6(IL-6)和白介素-8(IL-8)的表达水平^[9];杨梅素可以通过激活 SIRT1 来抑制 TNF- α 诱导的 A549 细胞炎症^[10],黄芩苷可通过 SIRT1 通路改善认知障碍并保护小胶质细胞免受脂多糖(LPS)诱导的神经炎症。目前认为,SIRT1 主要是通过下调核因子 κ B(NF- κ B)、激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)及组蛋白的乙酰化修饰水平来发挥抗炎效应^[11]。

NF- κ B 是转录因子,其 p65 亚单位及 p50 亚单位可在多个赖氨酸位点发生乙酰化修饰,增强 NF- κ B 的转录活性。AP-1 也是重要的转录因子,由 Jun 和 Fos 蛋白组成的异源二聚体。固醇调节元件结合蛋白(SREBP)是一种调控胆固醇代谢的转录因子,在维持脂质稳态、胰岛素信号传导和先天免疫中发挥着重要作用。研究发现,SREBP 可上调 NOD 样受

基金项目: 国家自然科学基金(82071179)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(夏煜鑫);宁波大学附属妇女儿童医院(刘琳);上海市浦东医院、复旦大学医学院附属浦东医院(徐志鹏)

通信作者: 刘琳,Email: 104797809@qq.com

体蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 的表达激活炎性小体,抑制 SREBP 则能减轻炎症反应^[12]。SIRT1 可以下调 SREBP 的乙酰化水平,去乙酰化后的 SREBP 稳定性及 DNA 结合力均下降,能抑制相关炎性小体的激活并抑制白介素-1 β (IL-1 β)的加工分泌^[13]。

在上述炎症反应中常伴有染色质结构松散, SIRT1 可以恢复染色质的致密构象,这也从侧面有助于抑制相关炎症基因的转录,减轻炎症损伤^[14]。

2.2 参与神经保护作用 SIRT1 在大脑海马组织中广泛表达,是重要的神经保护因子,可与多种蛋白协调作用发挥神经保护功能。SIRT1 除靶向组蛋白外,还作用于多种非组蛋白质,如转录因子和蛋白激酶。P53 是一种肿瘤抑制因子,与细胞的增殖和凋亡有关,它一方面能增加促凋亡蛋白 Bax 和 PUMA 等的表达,称之为 P53 介导的转录依赖性细胞凋亡;另一方面能抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-x1 的活性,称之为 P53 介导的非转录依赖性细胞凋亡^[15]。SIRT1 可从两种层面对 P53 进行调节:(1)转录层面。被白藜芦醇激活的 SIRT1 可以作用于 H3K9,它是 P53 基因启动子区的组蛋白靶点,通过降低其乙酰化并增加其三甲基化从而直接抑制 P53 的转录,增强神经保护作用^[16];(2)翻译后修饰层面。乙酰化的 P53 能扩大与 DNA 的结合区域并招募共激活因子来增强 P53 对其下游基因的反式激活作用。白藜芦醇能通过激活 SIRT1 下调 P53 的乙酰化进而抑制细胞凋亡^[17]。

研究发现, SIRT1 能通过诱导 Arf 抑制 MDM2 对 P53 的泛素化活性,进而减轻肝缺血再灌注损伤 (ischemia/reperfusion injury, IRI) 中的炎症和细胞损伤^[18];巨噬细胞中的血红素加氧酶-1 (HO-1) 也能通过激活 SIRT1 恢复 P53 信号通路来调节巨噬细胞活化进而调节肝 IRI 的无菌性炎症^[19]。

FOXO 家族是转录调节因子,人类有 4 个 FOXO 同源基因 (FOXO1、FOXO2、FOXO3 及 FOXO4)。氧化应激时 SIRT1 能与 FOXO3a 结合并影响后者的乙酰化程度,去乙酰化的 FOXO3a 可促进自身降解并发挥抗凋亡效应^[20]。FOXO3a 还具有许多下游的靶基因, SIRT1 不仅能增强 FOXO3a 抗应激性靶基因 GADD45 的表达,还能抑制 FOXO3a 促凋亡靶基因 BIM、PUMA 等的表达, Huo 等^[21]发现 Bim 或 PUMA 的

下调可以抑制 B10 诱导的 Bax 表达增加,减少细胞凋亡。在外界应激的病理条件下, SIRT1 能诱导自噬并抑制细胞凋亡,下调 SIRT1 表达后,自噬体的形成减少。

2.3 调控线粒体平衡 SIRT1 通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂-1 α (PGC-1 α) 激活下游的 SIRT3, SIRT3 不仅参与线粒体蛋白的合成,还能调节线粒体活性及细胞能量代谢。研究表明,过表达 SIRT1 能够抑制胞质动力蛋白家族成员 (dynamin related protein 1, Drp1) 和分裂蛋白 1 (fission 1, Fis1), 进而改善脓毒 Fis1 性心肌病的线粒体功能障碍^[22];而干扰 SIRT1、Drp1 和 Fis1 的蛋白表达均上调,线粒体分裂增加。SIRT3 能通过激活 AMPK 相关的线粒体生物发生来减少脓毒症诱导的心肌损伤,沉默 SIRT3 后可以使线粒体分裂相关蛋白 Drp1 和 Fis1 下调,抑制线粒体分裂^[23],故 SIRT1 和 SIRT3 都可以降低线粒体分裂减少线粒体碎片化。

研究表明,线粒体分裂会引发线粒体自噬, SIRT1、SIRT3 与自噬蛋白 LC3 之间都存在相互作用, SIRT1 能明显降低微管相关蛋白轻链-3 (LC3-II) 的水平。SIRT3 也能通过 LC3 激活自噬逆转 Ang II 诱导的心肌能量代谢异常^[24], SIRT1 ~ 3 轴能通过 PINK1/Parkin 信号通路调控线粒体自噬的动态平衡来减少缺氧状态下心肌细胞的损伤^[25]。

2.4 调控线粒体功能 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是线粒体和细胞代谢的副产物,过多 ROS 积聚可破坏线粒体形态和功能,同时也会促进 ROS 生成和线粒体自噬,自噬又能清除细胞内的线粒体碎片和 ROS,形成一个调节闭环。

SIRT3 能延缓游离脂肪酸蓄积引起的胰岛素抵抗等代谢综合征,也能提高线粒体中谷胱甘肽还原型或氧化型 (GSH/GSSG) 的比率下调细胞内 ROS 水平,还能增强抗氧化系统中各种酶的活性,比如使乙酰化的锰超氧化物歧化酶 (Mn-SOD) 脱乙酰基,提高机体对线粒体 ROS 的清除能力,或者使 FOXO3a 脱乙酰化,提高依赖于 FOXO3a 的 CAT 的 mRNA 表达水平,减少细胞内 ROS 的蓄积^[26]。

3 结语和展望

尽管 POCD 发病机制尚未完全明确,但 SIRT1、SIRT3 对缓解老龄患者发生 POCD 具有重要意义,

具体与减少炎症介质的释放、降低细胞凋亡和神经元变性以及改善线粒体功能有关。SIRT1、SIRT3可能通过调控线粒体动态平衡、影响线粒体功能,降低炎症因子和促进神经保护,最终缓解POCD发生,这将会为老龄患者POCD的防治提供新的方向。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] LIN X, CHEN Y, ZHANG P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people[J]. *Exp Gerontol*, 2020, 130: 110791.
- [2] CHEN K, SUN Y, DONG W, et al. Activated A7nahr improves postoperative cognitive dysfunction and intestinal injury induced by cardiopulmonary bypass in rats: Inhibition of the proinflammatory response through the Th17 immune response[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(3): 1175-1188.
- [3] 张仁娟,周远忠,申旭波.线粒体功能障碍在阿尔茨海默症中的研究进展[J].*中国实用神经疾病杂志*,2022,25(4):518-522.
- [4] YANG Y, LIU Y, ZHU J, et al. Neuroinflammation-mediated mitochondrial dysregulation involved in postoperative cognitive dysfunction[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 178: 134-146.
- [5] YOU Y, LIANG W. SIRT1 and SIRT6: The role in aging-related diseases[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(7): 166815.
- [6] YE J S, CHEN L, LU Y Y, et al. SIRT3 activator honokiol ameliorates surgery/anesthesia-induced cognitive decline in mice through anti-oxidative stress and anti-inflammatory in hippocampus[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(3): 355-366.
- [7] LIAO Y, KE B, LONG X, et al. Abnormalities in the SIRT1-SIRT3 axis promote myocardial ischemia-reperfusion injury through ferroptosis caused by silencing the PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 582.
- [8] CHEN M, CHEN C F, GAO Y, et al. Bergenin-activated SIRT1 inhibits TNF- α -induced proinflammatory response by blocking the NF- κ B signaling pathway[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 62: 101921.
- [9] CHEN M, CHEN Z Y, HUANG D, et al. Myricetin inhibits TNF- α -induced inflammation in A549 cells via the SIRT1/NF- κ B pathway[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 65: 102000.
- [10] 代洁,张晓明,林玲,等.能量敏感的 AMPK-SIRT1 通路炎症调控[J].*生命科学*,2014,26(4):362-368.
- [11] 刘玉嫣,汪丹丹,王昕,等.草薢总皂苷调控 AMPK/SREBP-1c/ACC 信号通路改善小鼠非酒精性脂肪性肝炎 [J]. *中国实验方剂学杂志*,2024,30(8):41-48.
- [12] XIAO H, LU M, LIN T Y, et al. Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility [J]. *Circulation*, 2013, 128(6): 632-642.
- [13] ZHANG T, KRAUS W L. SIRT1-dependent regulation of chromatin and transcription: Linking NAD(+) metabolism and signaling to the control of cellular functions[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1804(8): 1666-1675.
- [14] MORADIPOUR A, DARIUSHNEJAD H, AHMADIZADEH C, et al. Dietary flavonoid carvacrol triggers the apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells via the p53/Bax/Bcl-2 axis[J]. *Med Oncol*, 2022, 40(1): 46.
- [15] FENG Y, LIU T, DONG S Y, et al. Rotenone affects p53 transcriptional activity and apoptosis via targeting SIRT1 and H3K9 acetylation in SH-SY5Y cells[J]. *J Neurochem*, 2015, 134(4): 668-676.
- [16] WANG A J, TANG Y, ZHANG J, et al. Cardiac SIRT1 ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by targeting sestrin 2[J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102310.
- [17] NAKAMURA K, KAGEYAMA S, KE B B, et al. Sirtuin 1 attenuates inflammation and hepatocellular damage in liver transplant ischemia/Reperfusion: From mouse to human[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(10): 1282-1293.
- [18] NAKAMURA K, ZHANG M, KAGEYAMA S, et al. Macrophage heme oxygenase-1-SIRT1-p53 axis regulates sterile inflammation in liver ischemia-reperfusion injury[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(6): 1232-1242.
- [19] 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.
- [20] HUO L, BAI X, WANG Y, et al. Betulinic acid derivative B10 inhibits glioma cell proliferation through suppression of SIRT1, acetylation of FOXO3a and upregulation of Bim/PUMA[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 347-355.
- [21] 闫鹏. AMPK-SIRT1 信号通路在脊髓损伤后神经细胞自噬和细胞凋亡调节中的作用[D].沈阳:中国医科大学,2018.
- [22] HAILESELAASSIE B, MUKHERJEE R, JOSHI A U, et al. Drp1/Fis1 interaction mediates mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 130: 160-169.
- [23] XIN T, LU C. SirT3 activates AMPK-related mitochondrial biogenesis and ameliorates sepsis-induced myocardial injury[J]. *Aging (Albany NY)*,2020,12(16):16224-16237.
- [24] WANG H N, LI J L, XU T, et al. Effects of Sirt3-autophagy and resveratrol activation on myocardial hypertrophy and energy metabolism[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 1342-1350.
- [25] 廖云飞. SIRT1-SIRT3 轴通过 PINK1/Parkin 信号通路调控线粒体自噬相关铁死亡保护心肌细胞抵抗缺血再灌注损伤[D].南昌:南昌大学,2023.
- [26] ALLEN A R, JONES A', LOBIANCO F V, et al. Effect of Sirt3 on hippocampal MnSOD activity, mitochondrial function, physiology, and cognition in an aged murine model[J]. *Behav Brain Res*, 2023, 444: 114335.

收稿日期:2024-01-22

(本文编辑:钟美春)