

万金金,尹艳玲,刘丽敏. 线粒体SIRTs在神经退行性疾病中的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(9): 1373-1380.

WAN J J, YIN Y L, LIU L M. Research progress on mitochondrial SIRTs involved in neurodegenerative diseases [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(9): 1373-1380.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.09.012

线粒体SIRTs在神经退行性疾病中的研究进展

万金金,尹艳玲,刘丽敏*

(首都医科大学基础医学院,北京 100069)

【摘要】 神经退行性疾病是以脑和/或脊髓神经元慢性进行性退变为主要病理特征的一类疾病,其病因不清、发病机制复杂,至今尚无有效的治疗方法。近年来,线粒体定位的沉默信息调节因子(silent information regulators, SIRTs)家族成员SIRT3、SIRT4、SIRT5在神经退行性疾病中的作用日益受到关注。研究表明它们通过调节线粒体功能、炎症反应等参与了神经元变性的许多重要环节。本文综述了线粒体SIRTs在阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩侧索硬化症等神经退行性疾病中的研究进展,以期为阐明疾病的发病机制与防治提供新的思路。

【关键词】 神经退行性疾病;线粒体;SIRTs;神经元变性

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2025)09-1373-08

Research progress on mitochondrial SIRTs involved in neurodegenerative diseases

WAN Jinjin, YIN Yanling, LIU Limin*

(School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Corresponding author: LIU Limin. E-mail: liulimin2008@163.com

【Abstract】 Neurodegenerative diseases are a group of disorders characterized by chronic progressive degeneration of neurons in the brain and/or spinal cord. Their etiology remains unclear, the pathogenesis is complex, and no effective treatments exist. Importantly, the roles of mitochondria-localized silent information regulator (SIRT) family members, including SIRT3, SIRT4, and SIRT5, in neurodegenerative diseases are attracting increasing attention. Accumulating evidence demonstrates their involvement in critical processes of neuronal degeneration by regulating, for example, mitochondrial function and inflammatory responses. This review summarizes the research advances on mitochondrial SIRTs in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis, and aims to provide new insights for elucidating disease pathogenesis and developing prevention/therapeutic strategies.

【Keywords】 neurodegenerative diseases; mitochondrion; SIRTs; neuronal degeneration

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

[基金项目]北京市教育委员会科技发展计划一般项目(KM201810025003)。

Funded by Scientific Research Common Program of Beijing Municipal Commission of Education (KM201810025003).

[作者简介]万金金,女,在读本科生,研究方向:帕金森病发病机制及防治。Email:2052892479@qq.com

[通信作者]刘丽敏,女,博士,副教授,研究方向:帕金森病发病机制及防治。Email:liulimin2008@163.com

神经退行性疾病是以脑和/或脊髓神经元慢性进行性退变为主要特征的一类疾病,主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer disease's, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等。神经退行性疾病的发病率随着年龄增长而升高,随着世界人口老龄化,神经退行性疾病患者数量不断增长^[1]。由于此种疾病致残率高、病程长、治疗效果差、费用昂贵,已成为影响我国和世界人口健康水平、阻碍经济发展的重大社会问题。神经退行性疾病的病因不清、机制不明,至今尚无有效的治疗方法。近年来的研究表明线粒体定位的沉默信息调节因子(silent information regulators, SIRTs)在神经退行性疾病的发生发展中发挥着重要作用^[2]。本文将对线粒体 SIRTs 在 AD、PD 和 ALS 中的研究现状进行综述,以期为阐明疾病的发病机制与防治提供新的思路。

1 线粒体 SIRTs 简介

SIRTs 是一类进化上高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的组蛋白去乙酰化酶,共包括 SIRT1 ~ SIRT7 七个成员,每个成员在细胞内的定位和功能有所不同。SIRT1、SIRT6 和 SIRT7 主要位于细胞核内, SIRT2 主要位于细胞质中, SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 主要分布于线粒体基质中,被称为线粒体 SIRTs。SIRT3 的去乙酰化酶活性较强,SIRT4 不仅具有去乙酰化酶活性,还具有 ADP-核糖基转移酶活性。SIRT5 的去乙酰化酶活性较弱,但具有较强的去琥珀酰化酶、去丙二酰化酶和去戊二酰化酶活性^[3]。目前研究表明线粒体 SIRTs 不仅可通过调节线粒体功能而且可通过调节炎症反应、氧化应激、凋亡和自噬等多种生理病理过程参与神经退行性疾病的发生发展,见表 1。

2 线粒体 SIRTs 在神经退行性疾病中的作用

2.1 线粒体 SIRTs 与 AD

AD 是一种以慢性进行性认知功能障碍为主要特征的中枢神经系统退行性疾病。其主要病理变化为 β 淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)在细胞

外积聚形成老年斑和过度磷酸化的 Tau 蛋白在细胞内沉积形成神经原纤维缠结,进而引发神经元死亡。关于 AD 的发病机制目前比较公认的是 A β 级联假说和 Tau 蛋白过度磷酸化假说。此外,线粒体功能异常、免疫炎症、氧化应激等也促进了 AD 的发生和发展^[4]。

2.1.1 SIRT3 与 AD

大多数研究表明 AD 患者皮层 SIRT3 mRNA 及蛋白的表达水平下调,且 SIRT3 的下调程度和 AD 患者认知障碍程度呈正相关,与 A β 斑块和神经原纤维缠结水平呈负相关^[5~6]。淀粉样前体蛋白/早老素 1(amyloid precursor protein/presenilin 1, APP/PS1)双转基因 AD 模型小鼠皮层 SIRT3 mRNA 及蛋白的表达水平也出现下调,学习和记忆功能受损^[7]。厚朴酚^[8~9]、姜黄素^[10]等可通过上调 SIRT3 表达或增加 SIRT3 去乙酰化酶活性缓解神经元死亡及改善模型小鼠的认知障碍。

线粒体稳态异常被认为是 AD 最上游的病理改变。AD 患者及模型中可观察到线粒体形态、分布、动力异常、ATP 产量下降、活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增多等^[11]。SIRT3 作为线粒体中主要的蛋白质去乙酰化调控因子,在维持线粒体稳态方面起着非常重要的作用。载脂蛋白 E4(apolipoprotein E4, APOE4)基因是目前已知的与 AD 发病及预后关联最强的风险基因^[12~13]。YIN 等^[14~15]的研究表明与未携带此基因的 AD 患者相比,携带此基因的 AD 患者皮层 SIRT3 蛋白表达水平明显降低,线粒体生物合成关键蛋白过氧化物酶体增殖激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)、线粒体动力相关蛋白和线粒体特异性抗氧化酶超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD2)水平明显降低。APOE4 转基因小鼠皮层及海马 SIRT3 表达也明显降低,PGC-1 α 表达、ATP 产量及 SOD2 水平也明显降低。过表达 SIRT3 或通过药理学方法上调 SIRT3 的表达可以改善 APOE4 引起的这种变化^[16~17]。研究人员认为 APOE4 对线粒体功能的影响可能是通过降低 PGC-1 α -SIRT3 通路的活动引起的^[15]。

A β 毒性作用是引发 AD 的另一个重要的因素。PERONE 等^[18]的研究表明 A β 和 SIRT3 之

表 1 线粒体 SIRTs 在神经系统退行性疾病中的作用
Table 1 Role of mitochondrial SIRTs in neurodegenerative diseases

疾病 Disease	沉默信息 调节因子 SIRTs	表达水平 Expression level	保护作用 Protective role	机制 Mechanism
AD	SIRT3	大多数下调; 少数上调 Mostly downregulated; a few upregulated	是 Yes	激活 PGC-1α-SIRT3 通路, 维持线粒体稳态 ^[15] ; 抑制 Aβ 积聚 ^[18] ; 抑制 GABA 能神经元变性, 防止神经网络过度兴奋 ^[19] Maintaining mitochondrial homeostasis by activating the PGC-1α-SIRT3 pathway ^[15] ; inhibiting Aβ accumulation ^[18] ; preventing neural network hyperexcitability by inhibiting degeneration of GABAergic neurons ^[19]
	SIRT4	上调 Upregulated	否 No	激活 STAT2-SIRT4-mTOR 通路, 促进细胞凋亡和 Aβ 沉积 ^[22] Promoting apoptosis and Aβ deposition by activating the STAT2-SIRT4-mTOR pathway ^[22]
	SIRT5	下调 Downregulated	是 Yes	减少氧化应激和细胞凋亡; 抑制 Aβ 积聚; 增强自噬 ^[23-24] Reducing oxidative stress and apoptosis; inhibiting Aβ accumulation; enhancing autophagy ^[23-24]
PD	SIRT3	下调 Downregulated	是 Yes	通过去乙酰化 SOD2 和 ATP 合成酶 β 维持线粒体稳态 ^[36] ; 抑制 α-syn 聚集 ^[26,38] Maintaining mitochondrial homeostasis by deacetylating SOD2 and ATP synthase β ^[36] ; inhibiting α-syn aggregation ^[26,38]
	SIRT4	下调 Downregulated	是 Yes	调节脂肪酸氧化 ^[40] ; 增加对 DA 能神经元起保护作用的相关通路的基因表达 ^[41] Regulating fatty acid oxidation ^[40] ; enhancing the expression of genes in neuroprotective pathways for DA ^[41]
	SIRT5	下调 Downregulated	是 Yes	保护线粒体的功能; 减少 ROS 积聚 ^[43] Protecting mitochondrial function; reducing ROS accumulation ^[43]
ALS	SIRT3	上调、下调或无显著变化 Upregulated, downregulated, or no significant change	是 Yes	改善 SOD1 突变导致的线粒体形态功能异常 ^[47-49] ; 抑制突变型星形胶质细胞对运动神经元的毒性 ^[52] ; 缓解 C9orf72 突变毒性 ^[53] Improving mitochondrial morphology and function caused by SOD1 mutations ^[47-49] ; suppressing toxicity of mutant astrocytes toward motor neurons ^[52] ; alleviating C9orf72 mutation toxicity ^[53]
	SIRT4	无显著变化 No significant change	不明确 Unclear	研究较少 Limited studies available
	SIRT5	上调或无显著变化 Upregulated or no significant change	是 Yes	调节线粒体功能 ^[51] Modulating mitochondrial function ^[51]

间存在着相互作用。SIRT3 敲低后可加速 Aβ 积聚, Aβ 积聚又可使 SIRT3 的表达降低、线粒体功能异常、细胞凋亡增加等。过表达或用厚朴酚等药物上调 SIRT3 表达可以明显减少 Aβ 积聚, 缓解由 Aβ 引起的 AD 细胞及动物模型的线粒体功能异常、细胞凋亡等^[8-9,16]。

神经网络过度兴奋是 AD 早期的病理表现之一。与 APP/PS1 小鼠相比, SIRT3 基因单倍剂量不足(SIRT3^{+/−})的 APP/PS1 转基因小鼠大脑皮层及海马中 Aβ 斑块积聚加速, γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)能中间神经元更易变性, 并导致相关神经元网络的过度兴奋, 从而出

现癫痫样脑电活动和癫痫发作。用富含酮酯的饮食喂养此种小鼠增加 SIRT3 的表达, 可防止 GABA 能神经元变性和癫痫发作^[18-19]。

与上述 SIRT3 在 AD 中的表达下调结果相矛盾的是, WEIR 等^[20]研究发现 AD 患者颞叶皮层 SIRT3 mRNA 及蛋白的表达水平显著上调。小鼠海马原代神经元受到氧化应激刺激后, SIRT3 mRNA 表达也出现上调。过表达携带 V717F 变异的人类 APP 的 AD 转基因小鼠海马中 SIRT3 mRNA 在 6 个月时上调, 26 月龄时与对照组相比无明显差异, 而皮层中 SIRT3 mRNA 在 6 个月时与对照组相比没有明显差异, 在 26 月龄时明显上

调。海马和皮层中的这种变化与 A β 在海马和皮层中的沉积时间和程度有关。在此种 AD 转基因小鼠中 A β 沉积先发生于海马,后发生于皮层。他们认为 SIRT3 表达上调可保护神经元免受 A β 沉积和氧化应激等的损伤。

以上研究结果提示,在 AD 的发生发展过程中 SIRT3 对神经元起到保护作用。在不同实验中 SIRT3 的表达水平出现差异的原因可能是不同研究者使用的实验动物和细胞模型不同。另外,不同研究者检测的时间点也存在差异。SIRT3 在 AD 的发生发展过程中会出现动态变化,在不同的时间点检测可能会得到不同的结果。

2.1.2 SIRT4 与 AD

与 SIRT3 在 AD 中的保护作用相反,现有的研究显示 SIRT4 可能促进了 AD 的发生发展。WENCZ 等^[21]的研究表明 A β 42 寡聚体可以上调 PC12 细胞中 SIRT4 mRNA 水平。XING 等^[22]的研究表明在 A β 42 处理的 HT-22 细胞及 APP/PS1 转基因小鼠海马中,SIRT4 mRNA 及蛋白的表达上调。敲除 SIRT4 缓解了 HT-22 细胞的凋亡及 APP/PS1 小鼠海马 A β 的沉积、神经元的凋亡及学习和记忆损伤。这一作用可能是通过信号转导和转录激活因子 2 (signal transducer and activator of transcription 2, STAT2)-SIRT4-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路介导的。

2.1.3 SIRT5 与 AD

CIEŚLIK 等^[23]的研究发现 A β 42 寡聚体可使 SH-SY5Y 细胞中 SIRT5 mRNA 水平下调,过表达 SIRT5 缓解了 A β 42 导致的氧化应激及细胞凋亡。WU 等^[24]的研究发现在 APP/PS1 转基因小鼠中,SIRT5 的 mRNA 及自噬水平下调,氧化应激及炎症标志物增加,海马及皮层 A β 积聚,神经元死亡率增加,小鼠的学习及记忆能力下降。而在此小鼠中过表达 SIRT5,明显逆转了这些变化。这些研究提示 SIRT5 对 AD 起保护作用。

2.2 线粒体 SIRTs 与 PD

PD 的主要病理变化为黑质致密部多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元的渐进性死亡及残存神经元内路易小体的形成,从而导致静止性震颤、运动迟缓、僵直以及姿势不稳等运动症状和嗅觉障碍、失眠等非运动症状。PD 病因和发病机制

复杂,线粒体功能障碍、氧化应激、 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -syn) 异常聚集、免疫炎症等在 PD 发生发展中起着非常重要的作用^[25]。

2.2.1 SIRT3 与 PD

研究表明 PD 患者黑质部位 SIRT3 蛋白表达明显降低^[26]。6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA)、鱼藤酮、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 等神经毒素诱导的 PD 动物模型和细胞模型中 SIRT3 蛋白的表达或去乙酰化酶活性也明显降低^[27-29]。*SIRT3* 敲除后加重了 MPTP、鱼藤酮等导致的神经元变性,过表达则提高了细胞的存活率^[30-31]。苦茶碱、淫羊藿等可通过上调 SIRT3 的表达或增强 SIRT3 的去乙酰化酶活性改善模型动物的运动症状、缓解黑质 DA 能神经元的死亡^[32-33]。

与 AD 类似,线粒体稳态异常也是 PD 发生的一个重要原因。PD 患者及模型可出现线粒体生物合成、形态、动力、代谢异常等^[34]。许多影响线粒体稳态的蛋白是 SIRT3 的底物。CUI 等^[35]的研究表明 MPTP 的毒性代谢物 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP $^+$) 可通过降低 SH-SY5Y 细胞中 SIRT3 的表达使两种主要的线粒体酶 (柠檬酸合酶和异柠檬酸脱氢酶) 的乙酰化水平升高,从而导致神经元死亡。ZHANG 等^[36]的研究发现,在 MPP $^+$ 诱导的细胞模型及 MPTP 诱导的小鼠模型中,SIRT3 可通过去乙酰化线粒体抗氧化酶 SOD2 和 ATP 合成酶 β 降低 ROS 的产生和增加 ATP 的合成。DUAN 等^[32]和 LUO 等^[37]的研究表明在鱼藤酮、6-OHDA、MPTP/MPP $^+$ 诱导的 PD 动物和细胞模型中,苦茶碱和罗汉果苷 V 可通过上调 SIRT3 增加 SOD2 的去乙酰化、减少 ROS 的产生、增加 ATP 的合成、恢复线粒体膜电位、增加氧耗量等对 DA 能神经元产生保护作用。

错误折叠和异常积聚的 α -syn 是黑质 DA 能神经元死亡的另一个重要原因。过表达或通过药理学方法上调 SIRT3 的表达可以减少 PD 模型大鼠黑质部位 α -syn 的聚集^[26,38]。在 α -syn 基因突变的 PD 模型小鼠中,SIRT3 可通过稳定线粒体能量代谢保护黑质 DA 能神经元^[39]。

上述研究表明,SIRT3 可通过调节线粒体稳

态,减少 α -syn 聚集等对 DA 能神经元产生保护作用。

2.2.2 SIRT4 与 PD

SIRT4 在 PD 发病中作用的报道很少。BRAIDY 等^[40]的研究发现随着年龄的增长大鼠海马和额叶皮层 SIRT4 mRNA 及蛋白表达水平明显下调,这种下调伴随着脂肪酸氧化水平的增加。WENG 等^[41]的研究表明,在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型和 DJ-1 基因敲除的 PD 大鼠模型中,SIRT4 表达显著改变。在 SH-SY5Y 细胞中过表达 SIRT4 增加了对 DA 能神经元起保护作用的相关通路的基因的表达。这些研究表明 SIRT4 对 PD 起保护作用。

2.2.3 SIRT5 与 PD

KHOJAH 等^[42]的研究发现在蛋白激酶 C γ 单基因突变导致的 PD 模型大鼠中,与 2 月龄大鼠相比,12 月龄大鼠大脑皮层和基底神经节区域 SIRT5 mRNA 表达明显下降。BRAIDY 等^[40]的研究也发现随着年龄的增长大鼠海马和额叶皮层 SIRT5 mRNA 及蛋白的表达明显下调。LIU 等^[43]的研究发现 MPTP 处理后,与野生型小鼠相比敲除 SIRT5 的小鼠出现明显的运动症状,黑质 DA 能神经元死亡率明显增加,线粒体抗氧化酶 SOD2 明显下调,这表明 SIRT5 可能通过保护线粒体的功能,减少 ROS 的积聚,提高机体的抗氧化能力来保护黑质 DA 能神经元。

2.3 线粒体 SIRTs 与 ALS

ALS 俗称“渐冻症”,其主要病理变化为大脑皮层、脑干和脊髓运动神经元的渐进性死亡,从而导致进行性肌无力和肌萎缩。ALS 病因复杂,遗传和环境因素都参与了 ALS 的发病。目前公认的 ALS 发病机制包括线粒体功能异常、免疫炎症、氧化应激等^[44]。

2.3.1 SIRT3 与 ALS

迄今为止发现了 30 多种与 ALS 发病有关的致病基因,其中由 SOD1 基因突变引起的 ALS 约占家族性 ALS 的 20%。在 ALS 患者中已经确定了 170 多种不同的 SOD1 基因突变^[45]。目前科研中最常用的 ALS 动物模型是 SOD1-G93A 转基因小鼠模型。此小鼠脊髓运动神经元可出现顺向和逆向轴突运输障碍,线粒体缩短、变圆、碎片化,神经元死亡率增加^[46-47]。大多数研究表明

SOD1-G93A 转基因小鼠皮层、脑干或脊髓中 SIRT3 mRNA、蛋白或去乙酰化功能下调,过表达 SIRT3 或通过药物上调 SIRT3 的表达可在一定程度上恢复 SOD1 突变引起的线粒体形态和功能异常,从而减轻神经元死亡^[47-49]。BUCK 等^[50]的研究也发现 SOD1-G93A 转基因小鼠脊髓和脑干中 SIRT3 mRNA 及去乙酰化功能出现时间依赖性下调,但 SIRT3 蛋白水平在 60 d 时高于对照组,随后下降,130 d 时(疾病晚期)降到对照组水平。ALS 患者皮层 SIRT3 mRNA 及蛋白表达无变化而脊髓中出现上调。HARLAN 等^[49]和 KÖRNER 等^[51]的研究发现 ALS 患者运动皮层和脊髓中 SIRT3 mRNA 及蛋白表达水平与正常对照组无明显差异。不同研究出现这种差异的原因还不是很清楚,可能是在不同的发病阶段 SIRT3 的表达水平不同,人类和大鼠的表达模式也有差异,其具体的机制还需要进一步研究。

星形胶质细胞在 ALS 神经元死亡中也发挥着重要作用。ALS 患者脊髓星形胶质细胞或 SOD1-G93A 转基因小鼠皮层或脊髓星形胶质细胞与正常脊髓运动神经元共培养引起了神经元死亡。而在此小鼠星形胶质细胞中过表达 SIRT3,则降低了其对运动神经元的毒性。这表明 SIRT3 可以显著缓解 SOD1 突变型星形胶质细胞引起的运动神经元损伤^[52]。

9 号染色体开放阅读框架 72 基因(C9orf72)内非编码六核苷酸(GGGGCC)的异常重复是导致 ALS 最常见的遗传因素。此六核苷酸的异常重复可产生五种致病二聚体多肽。在非人灵长类动物中表达其中之一的精氨酸-脯氨酸二聚体多肽能够导致动物出现典型的 ALS 症状。FU^[53]研究发现在小鼠 NSC-34 运动神经元细胞系中表达精氨酸-脯氨酸二聚体多肽可导致神经元死亡,果胶苷元可通过激活 SIRT3 调节线粒体功能对神经元起到保护作用。

以上研究提示 SIRT3 可能通过调节线粒体功能、缓解突变星形胶质及致病二聚体多肽毒性等对 ALS 起保护作用。

2.3.2 SIRT4/SIRT5 与 ALS

SIRT4/SIRT5 在 ALS 中的研究较少。KÖRNER 等^[51]对 ALS 患者运动皮层和脊髓灰质中 SIRTs 的表达进行了分析,结果发现 ALS 患者

运动皮层和脊髓中 SIRT4 mRNA 及蛋白表达水平与正常对照组无明显差异。运动皮层中 SIRT5 mRNA 水平尽管有所升高但与正常组相比也没有明显差异。而运动皮层中 SIRT5 蛋白表达水平、脊髓灰质中 SIRT5 mRNA 及蛋白表达水平明显上调,这种上调可能通过调节线粒体功能对运动神经元起保护作用。

3 结论和展望

综上所述,线粒体 SIRTs 在神经退行性疾病中发挥着重要的调控作用,它们可通过调节线粒体功能、炎症反应、氧化应激、凋亡和自噬等多种生理病理过程参与神经退行性疾病的发生发展。但研究人员应当看到:(1)神经退行性疾病的发病原因和机制非常复杂,涉及的网络及信号转导途径非常多,现有研究大多局限于某一单一因素或通路;(2)神经退行性疾病的发展是一个渐进的过程,SIRTs 在不同的病理阶段和不同细胞中的表达水平和所起作用可能不同,当前研究大多只聚焦于某一病理阶段或某几种细胞,缺乏对其时空动态性与病理阶段关联性的研究;(3)目前研究大多是在动物或细胞模型上进行的,这些模型在模拟人类疾病特征方面存在局限性,所得结果在人类疾病中的适用性仍需进一步验证。以上这些问题限制了针对 SIRTs 相关治疗方法和药物的研发进程。为了解决这些问题,需要进一步加强跨学科合作、完善动物模型、优化实验设计,从整体、细胞和分子水平更全面地剖析其在神经退行性疾病中的作用,从而突破当前研究碎片化的困境,为基于 SIRTs 调控的神经保护疗法提供精准靶点。

参 考 文 献(References)

- [1] WILSON D M 3rd, COOKSON M R, VAN DEN BOSCH L, et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases [J]. Cell, 2023, 186(4) : 693–714.
- [2] WU Q J, ZHANG T N, CHEN H H, et al. The sirtuin family in health and disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1) : 402.
- [3] PANDE S, RAISUDDIN S. Molecular and cellular regulatory roles of sirtuin protein [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2023, 63(29) : 9895–9913.
- [4] SCHELTON P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2021, 397 (10284) : 1577–1590.
- [5] SONG S, LI B, JIA Z, et al. Sirtuin 3 mRNA expression is downregulated in the brain tissues of Alzheimer's disease patients: a bioinformatic and data mining approach [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e923547.
- [6] YIN J, HAN P, SONG M, et al. Amyloid- β increases tau by mediating sirtuin 3 in Alzheimer's disease [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(11) : 8592–8601.
- [7] YANG W, ZOU Y, ZHANG M, et al. Mitochondrial Sirt3 expression is decreased in APP/PS1 double transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neurochem Res, 2015, 40(8) : 1576–1582.
- [8] HOU M, BAO W, GAO Y, et al. Honokiol improves cognitive impairment in APP/PS1 mice through activating mitophagy and mitochondrial unfolded protein response [J]. Chem Biol Interact, 2022, 351: 109741.
- [9] LI H, SUN J, WU Y, et al. Honokiol relieves hippocampal neuronal damage in Alzheimer's disease by activating the SIRT3-mediated mitochondrial autophagy [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(8) : e14878.
- [10] LIU M, ZHANG X, WANG Y. Curcumin alleviates A β 42-induced neuronal metabolic dysfunction via the thrb/SIRT3 axis and improves cognition in APP_{TC} mice [J]. Neurochem Res, 2021, 46(12) : 3166–3178.
- [11] JAVADPOUR P, ABBASZADEH F, AHMADIANI A, et al. Mitochondrial transportation, transplantation, and subsequent immune response in Alzheimer's disease: an update [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(9) : 7151–7167.
- [12] KOUTSODENDRIS N, NELSON M R, RAO A, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: findings, hypotheses, and potential mechanisms [J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17: 73–99.
- [13] MAHLEY R W. Apolipoprotein E4 targets mitochondria and the mitochondria-associated membrane complex in neuropathology, including Alzheimer's disease [J]. Curr Opin Neurobiol, 2023, 79: 102684.
- [14] YIN J, REIMAN E M, BEACH T G, et al. Effect of ApoE isoforms on mitochondria in Alzheimer disease [J]. Neurology, 2020, 94(23) : e2404–e2411.
- [15] YIN J, NIELSEN M, CARCIONE T, et al. Apolipoprotein E regulates mitochondrial function through the PGC-1 α -sirtuin 3 pathway [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(23) : 11148–11156.
- [16] YIN J, LI S, NIELSEN M, et al. Sirtuin 3 attenuates amyloid- β induced neuronal hypometabolism [J]. Aging (Albany NY), 2018, 10(10) : 2874–2883.
- [17] YIN J, NIELSEN M, LI S, et al. Ketones improves Apolipoprotein E4-related memory deficiency via sirtuin 3 [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(13) : 4579–4586.

- [18] PERONE I, GHENA N, WANG J, et al. Mitochondrial SIRT3 deficiency results in neuronal network hyperexcitability, accelerates age-related A β pathology, and renders neurons vulnerable to A β toxicity [J]. *Neuromolecular Med*, 2023, 25(1): 27–39.
- [19] CHENG A, WANG J, GHENA N, et al. SIRT3 haploinsufficiency aggravates loss of GABAergic interneurons and neuronal network hyperexcitability in an Alzheimer's disease model [J]. *J Neurosci*, 2020, 40(3): 694–709.
- [20] WEIR H J M, MURRAY T K, KEHOE P G, et al. CNS SIRT3 expression is altered by reactive oxygen species and in Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48225.
- [21] WENCZEL P L, LUKIW W J, STROZNAJDER J B, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase-1 enhances gene expression of selected sirtuins and APP cleaving enzymes in amyloid beta cytotoxicity [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(6): 4612–4623.
- [22] XING D, ZHANG W, CUI W, et al. SIRT4 promotes neuronal apoptosis in models of Alzheimer's disease via the STAT2-SIRT4-mTOR pathway [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 326(6): C1697–C1709.
- [23] CIEŚLIK M, CZAPSKI G A, WÓJTOWICZ S, et al. Alterations of transcription of genes coding anti-oxidative and mitochondria-related proteins in amyloid β toxicity: relevance to Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(3): 1374–1388.
- [24] WU S, WEI Y, LI J, et al. SIRT5 represses neurotrophic pathways and $\alpha\beta$ production in Alzheimer's disease by targeting autophagy [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(23): 4428–4437.
- [25] MORRIS H R, SPILLANTINI M G, SUE C M, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2024, 403(10423): 293–304.
- [26] TRINH D, ISRAWI A R, BRAR H, et al. Parkinson's disease pathology is directly correlated to SIRT3 in human subjects and animal models: implications for AAV. SIRT3-myc as a disease-modifying therapy [J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 187: 106287.
- [27] JAMALI-RAEUFY N, MOJARRAB Z, BALUCHNEJADMOJARAD T, et al. The effects of simultaneous inhibition of dipeptidyl peptidase-4 and P2X7 purinoreceptors in an *in vivo* Parkinson's disease model [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(3): 539–548.
- [28] SHEN Y, WANG X, NAN N, et al. SIRT3-mediated deacetylation of SDHA rescues mitochondrial bioenergetics contributing to neuroprotection in rotenone-induced PD models [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(7): 4402–4420.
- [29] REN Y, YE D, DING Y, et al. Ginsenoside Rk1 prevents 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease via activating silence information regulator 3-mediated Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2023, 42: 9603271231220610.
- [30] LIU L, PERITORE C, GINSBERG J, et al. SIRT3 attenuates MPTP-induced nigrostriatal degeneration via enhancing mitochondrial antioxidant capacity [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(3): 600–608.
- [31] LEE S, JEON Y M, JO M, et al. Overexpression of SIRT3 suppresses oxidative stress-induced neurotoxicity and mitochondrial dysfunction in dopaminergic neuronal cells [J]. *Exp Neurobiol*, 2021, 30(5): 341–355.
- [32] DUAN W J, LIANG L, PAN M H, et al. Theacrine, a purine alkaloid from kucha, protects against Parkinson's disease through SIRT3 activation [J]. *Phytomedicine*, 2020, 77: 153281.
- [33] ZENG R, WANG X, ZHOU Q, et al. Icariin protects rotenone-induced neurotoxicity through induction of SIRT3 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 379: 114639.
- [34] KANDY A T, CHAND J, BABA M Z, et al. Is SIRT3 and mitochondria a reliable target for Parkinson's disease and aging? A narrative review [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(6): 6898–6912.
- [35] CUI X X, LI X, DONG S Y, et al. SIRT3 deacetylated and increased citrate synthase activity in PD model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(4): 767–773.
- [36] ZHANG X, REN X, ZHANG Q, et al. PGC-1 α /ERR α -Sirt3 pathway regulates DAergic neuronal death by directly deacetylating SOD2 and ATP synthase β [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(6): 312–328.
- [37] LUO H, PENG C, XU X, et al. The protective effects of mogroside V against neuronal damages by attenuating mitochondrial dysfunction via upregulating sirtuin3 [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(4): 2068–2084.
- [38] PARK J H, BURGESS J D, FAROOQI A H, et al. Alpha-synuclein-induced mitochondrial dysfunction is mediated via a sirtuin 3-dependent pathway [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 5.
- [39] GLEAVE J A, ARATHOON L R, TRINH D, et al. Sirtuin 3 rescues neurons through the stabilisation of mitochondrial biogenetics in the virally-expressing mutant α -synuclein rat model of Parkinsonism [J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 106: 133–146.
- [40] BRAIDY N, POLJAK A, GRANT R, et al. Differential expression of sirtuins in the aging rat brain [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 167.
- [41] WENG H, SONG W, FU K, et al. Proteomic profiling reveals the potential mechanisms and regulatory targets of sirtuin 4 in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-

- induced Parkinson's mouse model [J]. *Front Neurosci*, 2023, 16: 103544.
- [42] KHOJAH S M, PAYNE A P, MCGUINNESS D, et al. Segmental aging underlies the development of a parkinson phenotype in the AS/AGU rat [J]. *Cells*, 2016, 5(4): 38.
- [43] LIU L, PERITORE C, GINSBERG J, et al. Protective role of SIRT5 against motor deficit and dopaminergic degeneration in MPTP-induced mice model of Parkinson's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 281: 215–221.
- [44] FELDMAN E L, GOUTMAN S A, PETRI S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1363–1380.
- [45] FANG T, JE G, PACUT P, et al. Gene therapy in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Cells*, 2022, 11(13): 2066.
- [46] PEGGION C, SCALCON V, MASSIMINO M L, et al. SOD1 in ALS: taking stock in pathogenic mechanisms and the role of glial and muscle cells [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(4): 614.
- [47] SONG W, SONG Y, KINCAID B, et al. Mutant SOD1G93A triggers mitochondrial fragmentation in spinal cord motor neurons: neuroprotection by SIRT3 and PGC-1 α [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 51: 72–81.
- [48] MAGRÌ A, LIPARI C L R, CACCAMO A, et al. AAV-mediated upregulation of VDAC1 rescues the mitochondrial respiration and sirtuins expression in a SOD1 mouse model of inherited ALS [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 178.
- [49] HARLAN B A, KILLOY K M, PEHAR M, et al. Evaluation of the NAD $^+$ biosynthetic pathway in ALS patients and effect of modulating NAD $^+$ levels in hSOD1-linked ALS mouse models [J]. *Exp Neurol*, 2020, 327: 113219.
- [50] BUCK E, BAYER H, LINDENBERG K S, et al. Comparison of sirtuin 3 levels in ALS and Huntington's disease-differential effects in human tissue samples vs. transgenic mouse models [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 156.
- [51] KÖRNER S, BÖSELT S, THAU N, et al. Differential sirtuin expression patterns in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) postmortem tissue: neuroprotective or neurotoxic properties of sirtuins in ALS? [J]. *Neurodegener Dis*, 2013, 11(3): 141–152.
- [52] HARLAN B A, PEHAR M, SHARMA D R, et al. Enhancing NAD $^+$ salvage pathway reverts the toxicity of primary astrocytes expressing amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant superoxide dismutase 1 (SOD1) [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(20): 10836–10846.
- [53] FU R H. Pectolinarigenin improves oxidative stress and apoptosis in mouse NSC-34 motor neuron cell lines induced by C9-ALS-associated proline-arginine dipeptide repeat proteins by enhancing mitochondrial fusion mediated via the SIRT3/OPA1 axis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(11): 2008.

[收稿日期] 2024-07-18