

# 沉默信息调节蛋白 1 对神经变性疾病的神经保护作用研究进展

刘晔, 王俊娟 综述 吴云成 审校

上海交通大学医学院附属第一人民医院神经内科, 上海市 200080

**摘要:**随着人类寿命延长, 神经变性疾病的发生率明显增高, 对个人、家庭和社会都造成巨大负担。目前治疗神经变性疾病的手段有限, 且效果不佳。最近研究结果显示, 沉默信息调节蛋白 1 (SIRT1) 可能具有治疗神经变性疾病潜能。SIRT1 有广泛的生物学作用, 能够提高神经元对毒性物质 (如 MPTP、淀粉样蛋白和突变的 SOD 等) 的抵抗力, 促进神经网络的形成。本文就 SIRT1 在神经变性疾病中可能治疗机制进行综述。

**关键词:**神经变性疾病; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 亨廷顿舞蹈病; 肌萎缩侧索硬化症; 沉默信息调节蛋白 1; 神经保护; 异常蛋白沉积

神经变性疾病 (neurodegenerative disease, ND) 是一组特定神经元与机体整体情况不同步地集体过早凋亡的疾病, 常见的病因是异常蛋白堆积, 如阿尔采默病和帕金森病, 也可以是蛋白功能异常, 如超氧化物歧化酶 (SOD) 变异造成肌萎缩侧索硬化症, 或者其他尚不明确的原因。神经变性病是造成患者功能丧失的重要原因, 并导致社会和家庭重大的经济和精神负担。因此, 研究神经变性病的发生机制、探索其治疗方法已成为神经科学领域的重要课题<sup>[1]</sup>。最近, 沉默信息调节蛋白 1 (silent information regulation 2 homolog 1, SIRT1) 受到了愈来愈多的关注<sup>[2]</sup>。

## 1 SIRT1 的功能

SIRT1 的主要功能是对底物进行乙酰化/去乙酰化修饰, 这是众多共价修饰中最重要的一种<sup>[2]</sup>。在生命活动的调控转录中发挥关键作用<sup>[2]</sup>。SIRT1 在动物中是高度保守, 无论小鼠还是人类当中, SIRT1 基因都位于 10 号染色体。人类 SIRT 家族编码隶属于 I-IV 的七个基因 (SIRT1-7), 其中 SIRT1 是在哺乳动物细胞中发现的与酵母沉默信息调节蛋白 2 (Sir2) 同源性最高的同系物, 是 SIRT 家族成员中最具有特征的一类去乙酰化酶<sup>[2]</sup>。SIRT1 能调节下游很多重要基因和酶, 可影响的生理活动包括能量代谢, 比如通过多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 (poly (ADP-ribose) polymerase1, PARP1)、单

磷酸腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK); 调节线粒体功能, 如通过过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR- $\gamma$ ) 和它的共同激活物过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 $\alpha$ )、解偶联蛋白 2/3 (uncoupling protein2/3, UCP2/3); 调节染色体修复, 通过毛/增强子的分裂相关与 YRCW 主题蛋白 2 (hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif protein 2, HEY2)、组蛋白 (histones) 1、3、4; 增加细胞存活, 通过 notch、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、p53、活化的 B 细胞产生的核因子 kappa 轻链增强子 (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B) 等<sup>[3, 4]</sup>。目前认为 SIRT1 可能对年龄相关的疾病, 如 2 型糖尿病、肥胖、肿瘤及神经变性疾病, 具有潜在的保护作用<sup>[5-7]</sup>。

## 2 SIRT1 与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是与年龄密切相关的神经变性疾病, 患者脑内可见  $\beta$ -样淀粉蛋白聚积、老年斑、神经元纤维缠结和颗粒空泡变性, 损害最严重的是海马和海马旁区, 氧化应激和线粒体功能障碍在疾病发展过程中起重要

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目 (81171205); 国家重点基础研究发展计划 (973) 项目 (2011cb707506); 上海市浦江人才计划 (11PJJD019); 上海市卫生局科研课题面上项目 (201010106)

**收稿日期:**2012-08-30; **修回日期:**2012-11-16

**作者简介:**刘晔 (1980-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事神经变性疾病临床与基础研究。

**通讯作者:**吴云成 (1972-), 男, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事帕金森病和阿尔茨海默病的发病机制及神经保护治疗研究。E-mail: yunchw@medmail.com.cn。

作用,  $\beta$ -样淀粉蛋白可诱发小胶质细胞和星形胶质细胞释放活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)与炎症细胞因子<sup>[8]</sup>, ROS 可损伤膜磷脂、蛋白、DNA、RNA 等大分子物质,并导致其功能丧失,还能使细胞色素 C 释放诱发细胞凋亡<sup>[9]</sup>。SIRT1 可以通过以下几个途径改善 AD 的病程。

## 2.1 减少毒性产物生成

SIRT1 可以直接和通过维甲酸受体  $\beta$  间接激活整合素和金属蛋白酶域含蛋白质 10(disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10, ADAM10)基因转录翻译合成  $\alpha$ -分泌酶。体外和体内实验均已表明  $\alpha$ -分泌酶通过诱导淀粉样  $\beta$  蛋白前体(amyloid- $\beta$  protein precursor, APP)的代谢途径,即进入非淀粉样代谢途径,而减少有毒性的  $\beta$  淀粉样蛋白在神经元中的生成<sup>[10]</sup>。 $\beta$ -淀粉样蛋白沉积主要位于大脑中需氧糖酵解增加的部位,这种现象可能与氧化型烟酰胺二核苷酸( $\text{NAD}^+$ )的消耗有关,通过 SIRT1、 $\text{NAD}^+$  含量、氧化型烟酰胺二核苷酸/还原型烟酰胺二核苷酸( $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ )三者之间的相互作用调节可能会影响 APP 的非淀粉样代谢途径<sup>[11]</sup>。SIRT1 还能促进 tau 蛋白去乙酰化,进而促进 tau 泛素化,可便捷地被泛素蛋白酶系统(ubiquitin proteasome system, UPS)降解,从而减少神经原纤维纠结(neurofibrillary tangles, NFT)的产生<sup>[12]</sup>。

## 2.2 抗炎、抗氧化应激、改善线粒体功能

氧化应激是神经系统变性病中重要的机制之一<sup>[13]</sup>,抗氧化作用是一种重要的神经保护方式,可以通过 NeuroD6-PGC-1 $\alpha$ -SIRT1 轴实现<sup>[14]</sup>。NeuroD6 是神经源性分化蛋白(neurogenic differentiation, NeuroD)家族中的一员,可以在氧化应激的时候保护线粒体,还可以维持表达调节过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活子 1 $\alpha$ (peroxisome-proliferator-activated receptor  $\gamma$  co-activator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )的产生<sup>[15]</sup>。NeuroD6 还可以激活 SIRT1<sup>[14]</sup>。SIRT1 还被发现可以抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )诱导的炎症反应<sup>[16]</sup>,并和干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , INF- $\gamma$ )也有相互作用<sup>[17]</sup>。另外, SIRT1 激动剂还可以抑制内皮细胞的炎症反应<sup>[18]</sup>,并且通过激活细胞凋亡抑制因子-2(cell inhibitor of apoptosis-2, cIAP-2)从而抑制活化 B 细胞核因子卡帕轻链增强因子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B)引起的细胞凋亡反应<sup>[19]</sup>。对于  $\beta$  淀粉样蛋白沉积引起的小胶质细

胞激活, SIRT1 也被证明有抑制作用<sup>[20]</sup>。SIRT1 这种广泛抑制炎症的能力可以稳定内环境,对于改善病程是有益的。

## 2.3 抗凋亡、促修复作用

SIRT1 可能通过去乙酰化作用抑制 p53、激活叉头蛋白家族(Forkhead box proteins, FOXOs)蛋白从而使神经细胞免于凋亡<sup>[21]</sup>。SIRT1 的抗凋亡能力可能源于 SIRT1 对多聚腺苷二磷酸核糖多聚酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)的影响,后者能促进损伤 DNA 的修复<sup>[22]</sup>。SIRT1 能抑制 p25 而减少细胞周期依赖激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)引起的神经元凋亡<sup>[23]</sup>。此外, SIRT1 还可以作用于 NF- $\kappa$ B 的 RelA/p65 亚基,使 310 上的赖氨酸残基去乙酰化,从而抑制 NF- $\kappa$ B,减少神经细胞的凋亡<sup>[24]</sup>。SIRT1 对 Notch 基因及受体有激活作用,可能也会通过这个途径促进神经损伤的修复<sup>[10]</sup>。此外 SIRT1 对哺乳动物的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)有抑制作用,减少下游靶蛋白核糖体 p70S6 激酶,从而减少细胞凋亡<sup>[25]</sup>。

## 2.4 对认知功能和情绪有调节功能

SIRT1 在海马表达,影响着该处神经元的染色体塑形、DNA 修复、细胞存活和神经再生,所以影响了学习和记忆的发生<sup>[26, 27]</sup>。有报道显示, SIRT1 通过 miR-134(一种微小 RNA)的机制调节神经突触的形成<sup>[26]</sup>, miR-134 可以抑制 BDNF 等下游基因的表达,阻碍神经生长和存活。SIRT1 则可以抑制 miR-134 的功能,促进神经网络的发育<sup>[26]</sup>。缺少 SIRT1 会影响认知能力,包括瞬时记忆,经典的条件记忆和空间记忆<sup>[27]</sup>。研究表明,缺少 SIRT1 的小鼠神经元的突触形成会有缺陷,其树突无论在长度、密度和分支能力上都大大下降<sup>[27]</sup>。SIRT1 还会影响情绪,有动物研究<sup>[28]</sup>发现 SIRT1 可以通过去乙酰化脑特异性转录因子不可知的螺旋环螺旋 2(nescient helix loop helix 2, NHLH2),使单胺氧化酶(monoamine oxidase A, MAO)基因表达上调,在小鼠身上有抗焦虑和驱动探索行为的作用。有研究发现, SIRT1 的基因多态性和人的焦虑发病风险相关<sup>[28]</sup>。所以 SIRT1 具备促进认知、对抗焦虑的能力,对脑健康有积极作用,从一定意义上能够减少认知衰退和痴呆的发生。

## 3 SIRT1 与帕金森病

帕金森病(PD)是仅次于 AD 的第二常见的神

经退行性疾病<sup>[6]</sup>。虽然目前关于帕金森患者多巴胺神经元退化的病因尚未明确,但目前已证实错误折叠和聚集蛋白(misfolded and aggregated proteins),如 $\alpha$ -突触核蛋白的累积,加上神经毒素或某些变异蛋白,如富亮氨酸重复激酶2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)导致的线粒体功能障碍等与PD的发病有关<sup>[29,30]</sup>,通常这些异常蛋白可通过AMPK-SIRT1-自噬作用清除,当自噬作用减弱时,异常蛋白累积最终引起PD<sup>[30,32]</sup>。有研究表明SIRT1可刺激增加自噬作用,表明SIRT1在调节自噬过程和对PD细胞模型的神经保护作用中的重要性<sup>[29]</sup>。SIRT1还可以减少 $\alpha$ -突触核蛋白的合成以及削弱 $\alpha$ -突触核蛋白的细胞毒性<sup>[10]</sup>。白藜芦醇是SIRT1基因激动剂,可以增加SIRT1在体内的合成<sup>[31]</sup>。当抑制腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein Kinase, AMPK)和/或SIRT1会导致LC3-11蛋白水平下降,白藜芦醇在鱼藤酮诱发的细胞凋亡过程中的保护作用也会因此下降<sup>[32]</sup>。

除了异常蛋白清除障碍,氧化应激也是PD的重要发病机制。PGC-1 $\alpha$ 是在抗氧化应激系统中起关键作用的转录调节因子,主要是调节氧化应激和线粒体代谢。有实验通过基因工程使PGC-1 $\alpha$ 在小鼠神经元过度表达,同时用神经毒素MPTP诱发细胞退化,并以线粒体抗氧化剂超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)和Trx2在黑质细胞中的水平作为神经元生存能力指标证明PGC-1 $\alpha$ 过度表达可以保护神经元免于1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)导致的多巴胺丢失<sup>[9]</sup>。而SIRT1的去乙酰化作用可以阻止蛋白酶降解PGC-1 $\alpha$ ,从而上调抗氧化作用,起到保护神经细胞的作用<sup>[33]</sup>。

#### 4 SIRT1与其他神经变性疾病

SIRT1在其他神经变性疾病中也有相关研究。Milbrandt小组的成员实验证明,在急性神经轴突损伤时,NAD<sup>+</sup>表达增高的合成基因的变异鼠(WldS鼠)较普通鼠发生华勒变性的几率大大降低,从而推测烟酰胺核苷酸腺苷酰转移酶(NMNAT)增加NAD<sup>+</sup>的合成和SIRT1的活化在神经元保护过程中起到必要作用<sup>[22]</sup>。

亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's disease, HD)是一种致命的神经退行性疾病,是由于CAG三核苷酸重复序列过度扩张,形成亨廷顿蛋白(huntingtin,

HTT)聚集于脑内导致的疾病。体外实验提示,SIRT1可以阻止HTT导致的脑神经营养因子(BDNF)浓度及BDNF受体信号下降,还可以恢复纹状体中的多巴胺浓度<sup>[34]</sup>。在SIRT1作用下,转录共激活因子(transducer of regulated CREB 1, TORC1)上调反应元件结合蛋白(CREB)基因的表达,起到促进BDNF生成<sup>[35]</sup>。Li等<sup>[36]</sup>的研究发现,SIRT1可以去乙酰化Ku70,然后影响Q79C,从而抑制过度扩增谷氨酸诱导的细胞凋亡。SIRT1调节PGC-1 $\alpha$ 活性,增加脑内神经元细胞内的线粒体,减少线粒体凋亡和细胞凋亡,从而达到缓解HD的效果<sup>[37]</sup>。

此外,SIRT1的神经保护作用对缓解肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)进展也起着积极作用<sup>[38]</sup>。体外实验发现SIRT1能够改善SOD突变引起的线粒体功能障碍,增强ALS模型细胞的耐受能力<sup>[39]</sup>。SIRT1也可以去乙酰化雄激素受体(androgen receptor, AR)受体上的630/632/633位点上的赖氨酸,提供神经保护作用,抵抗重复的含Q的尾部(poly Q)过度扩增的AR的毒性<sup>[5]</sup>。

#### 5 展望

SIRT1在参与多种神经系统相关调节通路,虽然目前SIRT1在神经细胞的具体作用机制未完全明确,仍存在一些未解决的问题,但SIRT1的活化表现出的类似热量限制的生理现象,表现出一定抗衰老、抗氧化、抗神经变性疾病、抗肿瘤的作用,对于延长人的寿命和生命质量有一定意义。我们可以进一步研究增强SIRT1基因表达的药物,比如白藜芦醇对于防治各种神经变性疾病中的作用;也可以经由SIRT1影响的神经通路,进一步了解这些通路对于人体的影响。

#### 参 考 文 献

- [1] Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ.  $\alpha$ -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature*, 2011, 477(7362): 107-110.
- [2] Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 2009, 460(7255): 587-591.
- [3] Kelly GS. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: part 2. *Altern Med Rev*, 2010, 15(4): 313-328.
- [4] Kelly G. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: part 1. *Altern Med Rev*, 2010, 15(3): 245-263.

- [ 5 ] Montie HL, Pestell RG, Merry DE. SIRT1 modulates aggregation and toxicity through deacetylation of the androgen receptor in cell models of SBMA. *J Neurosci*, 2011, 31(48): 17425-17436.
- [ 6 ] Wu Y, Le W, Jankovic J. Preclinical biomarkers of Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 2011, 68(1): 22-30.
- [ 7 ] Raghavan A, Shah ZA. Sirtuins in neurodegenerative diseases: a biological-chemical perspective. *Neurodegener Dis*, 2012, 9(1): 1-10.
- [ 8 ] Magrone T, Marzulli G, Jirillo E. Immunopathogenesis of neurodegenerative diseases: Current therapeutic models of neuroprotection with special reference to natural products. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(1): 34-42.
- [ 9 ] Miller RL, James-Kracke M, Sun GY, et al. Oxidative and inflammatory pathways in Parkinson's disease. *Neurochem Res*, 2009, 34(1): 55-65.
- [ 10 ] Donmez G, Wang D, Cohen DE, et al. SIRT1 suppresses beta-amyloid production by activating the alpha-secretase gene ADAM10. *Cell*, 2010, 142(2): 320-332.
- [ 11 ] Bonda DJ, Lee HG, Camins A, et al. The sirtuin pathway in ageing and Alzheimer disease mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*, 2011, 10(3): 275-279.
- [ 12 ] Min SW, Cho SH, Zhou Y, et al. Acetylation of Tau Inhibits Its Degradation and Contributes to Tauopathy. *Neuron*, 2010, 67(6): 953-966.
- [ 13 ] 潘静, 陈生弟. 氧化应激与神经退行性疾病. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2008, 35(2): 143-145.
- [ 14 ] Uittenbogaard M, Baxter K, Chiaramello A. The neurogenic basic helix-loop-helix transcription factor NeuroD6 confers tolerance to oxidative stress by triggering an antioxidant response and sustaining the mitochondrial biomass. *ASN Neuro*, 2010, 2(2): e00034. 115-133.
- [ 15 ] Geist B, Vorwerk B, Coiro P, et al. PRG-1 transcriptional regulation independent from Nex1/Math2-mediated activation. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(4): 651-661.
- [ 16 ] Zhu X, Liu Q, Wang M, et al. Activation of Sirt1 by Resveratrol Inhibits TNF- $\alpha$  Induced Inflammation in Fibroblasts. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27081.
- [ 17 ] Li P, Zhao Y, Wu X, et al. Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) disrupts energy expenditure and metabolic homeostasis by suppressing SIRT1 transcription. *Nucleic Acids Res*, 2012, 44(4): 1609-1620.
- [ 18 ] Orecchia A, Scarponi C, Di Felice F, et al. Sirtinol treatment reduces inflammation in human dermal microvascular endothelial cells. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24307.
- [ 19 ] Anekonda TS, Reddy PH. Neuronal protection by sirtuins in Alzheimer's Disease. *J Neurochem*, 2006, 96(2): 305-313.
- [ 20 ] Chen J, Zhou Y, Mueller-Steiner S, et al. SIRT1 Protects against Microglia-dependent Amyloid- $\beta$  Toxicity through Inhibiting NF- $\kappa$ B Signaling. *J Biol Chem*, 2005, 280(48): 40364-40374.
- [ 21 ] Baur JA. Biochemical effects of SIRT1 activators. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1804(8): 1626-1634.
- [ 22 ] Araki T, Sasaki Y, Milbrandt J. Increased Nuclear NAD Biosynthesis and SIRT1 Activation Prevent Axonal Degeneration. *Science*, 2004, 305(5686): 1010-1013.
- [ 23 ] Cruz JC, Tseng HC, Goldman JA, et al. Aberrant Cdk5 Activation by p25 Triggers Pathological Events Leading to Neurodegeneration and Neurofibrillary Tangles. *Neuron*, 2003, 40(3): 471-483.
- [ 24 ] Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 253-295.
- [ 25 ] Guo W, Qian L, Zhang J, et al. Sirt1 overexpression in neurons promotes neurite outgrowth and cell survival through inhibition of the mTOR signaling. *J Neurosci Res*, 2011, 89(11): 1723-1736.
- [ 26 ] Gao J, Wang WY, Mao YW, et al. A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. *Nature*, 2010, 466(7310): 1105-1109.
- [ 27 ] Michan S, Li Y, Chou MM, et al. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. *J Neurosci*, 2010, 30(29): 9695-9707.
- [ 28 ] Libert S, Pointer K, Bell EL, et al. SIRT1 activates MAO-A in the brain to mediate anxiety and exploratory drive. *Cell*, 2011, 147(7): 1459-1472.
- [ 29 ] Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4(11): 600-609.
- [ 30 ] Wu Y, Li X, Zhu JX, et al. Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease. *Neurosignals*, 2011, 19(3): 163-174.
- [ 31 ] Sun AY, Wang Q, Simonyi A, et al. Resveratrol as a therapeutic agent for neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol*, 2010, 41(2-3): 375-383.
- [ 32 ] Pallàs M, Pizarro JG, Gutierrez-Cuesta J, et al. Modulation of SIRT1 expression in different neurodegenerative models and human pathologies. *Neuroscience*, 2008, 154(4): 1388-1397.
- [ 33 ] Buler M, Aatsinki SM, Skoumal R, et al. Energy sensing factors PGC-1 $\alpha$  and SIRT1 modulate PXR expression and function. *Biochemical Pharmacology*, 2011, 82(12): 2008-2015.
- [ 34 ] Jiang M, Wang J, Fu J, et al. Neuroprotective role of Sirt1 in mammalian models of Huntington's disease through activation of multiple Sirt1 targets. *Nat Med*, 2011, 18(1): 153-158.

[35] Jeong H, Cohen DE, Cui L, et al. Sirt1 mediates neuroprotection from mutant huntingtin by activation of the TORC1 and CREB transcriptional pathway. Nat Med, 2011, 18(1): 159-165.

[36] Li Y, Yokota T, Gama V, et al. Bax-inhibiting peptide protects cells from polyglutamine toxicity caused by Ku70 acetylation. Cell Death Differ, 2007, 14(12): 2058-2067.

[37] 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.

[38] Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. EMBO J, 2007, 26(13): 3169-3179.

[39] Wang J, Zhang Y, Tang L, et al. Protective effects of resveratrol through the up-regulation of SIRT1 expression in the mutant hSOD1-G93A-bearing motor neuron-like cell culture model of amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett, 2011, 503(3): 250-255.

## 解读 ESMO《高级别胶质瘤的诊断、治疗与随访指南》

范存刚 综述 张庆俊\* 审校  
北京大学人民医院神经外科,北京 100044

**摘要:**高级别胶质瘤主要指胶质母细胞瘤、间变性星形细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤和间变性少突星形细胞瘤,具有高复发率、致残率和致死率的特点。本文结合最新文献,对欧洲肿瘤内科学会制定的高级别胶质瘤指南中所涉及的流行病学、病理分型、分子标志、预后因素、治疗策略和缓解评估等细则进行详细介绍和解读。

**关键词:**高级别胶质瘤;恶性胶质瘤;胶质母细胞瘤;放疗;替莫唑胺

高级别胶质瘤(也称恶性胶质瘤)约占中枢神经系统原发性恶性肿瘤的70%。其中,胶质母细胞瘤占60%~70%,间变性星形细胞瘤占10%~15%,间变性少突胶质细胞瘤和间变性少突星形细胞瘤各占10%,间变性室管膜瘤和间变性节细胞胶质瘤等相对少见<sup>[1,2]</sup>。

由于高级别胶质瘤呈浸润性生长,即使予以手术、放疗和化疗等综合治疗仍会复发。间变性胶质

瘤的平均生存期为2~3年,而胶质母细胞瘤仅为12~15个月<sup>[2]</sup>。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, EMSO)在文献系统回顾和评价的基础上,参照美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology)的证据类型(表1)和推荐等级(表2)制定了“高级别胶质瘤的诊断、治疗与随访指南”<sup>[3]</sup>,现解读如下,供临床参考。

表1 美国临床肿瘤学会使用的证据水平 [I-V]

水平	证据类型
I级	证据来自多项、设计良好的对照研究的meta分析或假阳性和假阴性错误较低(高效力)的随机试验。
II级	证据来自至少一项设计良好的试验研究或有较高的假阳性和/或假阴性错误(低效力)的随机试验。
III级	证据来自设计良好的准试验研究,如非随机对照单组研究、前-后队列时间配比的病例对照研究。
IV级	证据来自设计良好的非试验研究,如比较研究、相关性描述研究和案例研究。
V级	证据来自病例报告和临床案例。

基金项目:国家自然科学基金青年项目(项目编号:81001009)  
收稿日期:2012-9-02;修回日期:2012-12-13  
作者简介:范存刚(1978-),男,硕士,主治医师,研究方向:脑胶质瘤的诊断和治疗、干细胞移植治疗中枢神经系统疾病。  
\*通讯作者:张庆俊,男,教授、博士生导师,医学博士,主要研究方向为脑血管病和颅内肿瘤的显微外科治疗。