



电子、语音版

·综述·

## 沉默信息调节因子1在创伤性颅脑损伤中 发挥神经保护作用的研究进展

吴济良, 张刚利

山西医科大学附属山西省人民医院神经外科, 山西太原 030012

**摘要:** 创伤性颅脑损伤的发病率、致死率和致残率相对较高, 公共卫生负担大, 寻找创伤性颅脑损伤新的治疗方法具有重要意义。沉默信息调节因子家族是控制能量稳态的关键调节因子, 沉默信息调节因子1(SIRT1)在神经系统疾病中发挥神经保护作用。该文介绍SIRT1对创伤性颅脑损伤的神经保护作用机制, 并总结以SIRT1为靶点治疗创伤性颅脑损伤的药物研究。

**关键词:** 创伤性颅脑损伤; 沉默信息调节因子1; 神经炎症; 细胞凋亡; 氧化应激

中图分类号: R651.15

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.04.008

### Research advances in the neuroprotective effect of sirtuin 1 in traumatic brain injury

WU Jiliang, ZHANG Gangli

Department of Neurosurgery, Shanxi People's Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Corresponding author: ZHANG Gangli, Email: Zhanggangli1973@163.com

**Abstract:** Patients with traumatic brain injury tend to have high morbidity, mortality, and disability rates, posing a heavy burden on public health, and it is of great importance to explore new treatment methods for traumatic brain injury. The sirtuin family members are crucial regulators of energy homeostasis, among which sirtuin 1 (SIRT1) exerts a neuroprotective effect in various nervous system diseases. This article introduces the neuroprotective mechanism of SIRT1 in traumatic brain injury and summarizes the pharmaceutical research on the treatment of traumatic brain injury by targeting SIRT1.

**Keywords:** traumatic brain injury; sirtuin 1; neuroinflammation; cell apoptosis; oxidative stress

创伤性颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)在神经系统疾病中发病率高, 并有极高的致死率和致残率, 全世界每年有5 000多万人罹患TBI, 其全球发病率为每年200例/10万人左右, 约有一半的人在其一生中会发生1次或多次TBI<sup>[1]</sup>, TBI的总体病死率由30年前的50%降低到目前的30%左右, 但在存活患者中, 10%的轻度损伤患者会遗留永久的残疾, 而在中度和重度患者中这一比例分别达66%和100%<sup>[2]</sup>, 这构成了巨大的公共卫生负担。治疗TBI多采用对症支持治疗来控制颅内压及改善

脑功能<sup>[3]</sup>, 包括稳定血流动力学、监测和治疗颅内压、维持脑灌注压、支持充分的氧合和通气、使用高渗剂和/或镇静剂、营养支持和预防癫痫发作<sup>[4]</sup>。但目前还没有一种公认可以有效治疗TBI的药物, 因此迫切需要探索TBI的治疗新靶点。原发性脑损伤很难干预, 所以重点放在减少继发性脑损伤, 后续出现的继发性脑损伤涉及众多的细胞和分子机制, 如炎症反应、细胞凋亡、氧化应激、胶质细胞活化、细胞代谢以及自噬等<sup>[5]</sup>, 对这些病理机制的干预能减轻继发性脑损伤, 起到脑保护作用。

基金项目: 山西省自然科学基金面上项目(202203021211060)。

收稿日期: 2024-09-22; 修回日期: 2025-03-17

作者简介: 吴济良(1999—), 男, 硕士研究生, 研究方向为颅脑损伤与修复。Email: 1076696151@qq.com。

通信作者: 张刚利(1973—), 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 山西省人民医院科教处处长, 研究方向为神经重症、颅脑肿瘤临床与基础研究。

Email: Zhanggangli1973@163.com。

沉默信息调节因子(Sirtuin, SIRT),是一个高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)依赖性酶家族,作为控制能量稳态的关键调节因子在新陈代谢和衰老中发挥调控作用<sup>[6]</sup>。作为SIRT家族中最具特征性的分子,沉默信息调节因子1(SIRT1)的相关研究最多<sup>[7]</sup>。SIRT1通过NAD<sup>+</sup>水平感知细胞能量水平,去乙酰化并调节许多转录调节因子[包括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 $\alpha$ )、固醇调节元件结合蛋白1、法尼醇X受体、叉头框蛋白O家族(Forkhead box O, FOXO)、核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)和过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ ]的活性,进而调控多种生理功能,包括细胞凋亡、DNA修复、炎症反应、代谢、肿瘤和应激等<sup>[5]</sup>,在急性和慢性神经系统疾病发挥神经保护作用。本文就SIRT1在TBI中发挥的神经保护作用及其机制进行综述,并探讨以SIRT1为靶点的潜在治疗药物在TBI治疗中的潜力。

## 1 SIRT1在TBI中的作用机制

### 1.1 SIRT1减轻TBI后神经炎症反应的可能机制

天然免疫系统在维持大脑稳态中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。小胶质细胞是大脑中主要的先天免疫细胞,在维持组织稳态方面发挥着重要作用。神经系统过度的炎症反应是TBI导致继发性脑损伤的关键因素<sup>[8]</sup>。小胶质细胞的过度活化与神经炎症的发展有关<sup>[9]</sup>。颅脑损伤发生后,小胶质细胞活化,分泌增强细胞毒性的促炎因子<sup>[10]</sup>,如肿瘤坏死因子、白细胞介素、干扰素等,引起炎症级联反应,导致神经元死亡。星形胶质细胞也是参与调节神经炎症的关键先天免疫细胞<sup>[11]</sup>。SIRT1在神经炎症过程中的调控机制涉及NF- $\kappa$ B通路、NOD样受体热蛋白结构域蛋白3(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体通路、Toll样受体通路以及促分裂原活化的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路等,在TBI中,前2个通路的研究较为集中,以下为NF- $\kappa$ B通路及NLRP3炎症小体通路在TBI中调控炎症反应的主要机制。

#### 1.1.1 SIRT1能调控NF- $\kappa$ B通路减轻TBI后炎症反应

转录因子NF- $\kappa$ B家族调控多个基因的表达参与炎症过程<sup>[12]</sup>,由NF- $\kappa$ B复合物p65/p50介导的相关通路通常被定义为经典NF- $\kappa$ B通路。未被激活时,NF- $\kappa$ B位于细胞质中,与核因子 $\kappa$ B抑制蛋白(inhibitor of  $\kappa$ B, I $\kappa$ B)绑定,从而被保持在非活化状态。当细胞受到特定信号的刺激时,I $\kappa$ B被磷酸化并随后降解,从而释放NF- $\kappa$ B,其转移到细胞核中,激活目标基因的转录<sup>[13]</sup>。越来越多的研究<sup>[5]</sup>表明SIRT1介导的NF- $\kappa$ B参与炎症反应和疾病的调控。在TBI的研究中,Chen等<sup>[14]</sup>发现增加SIRT1活性能

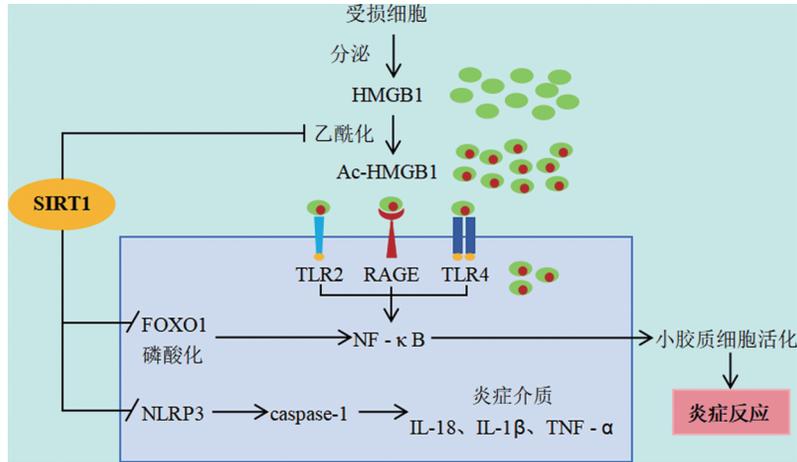
够减轻TBI后炎症反应,具有神经保护的作用;研究表明SIRT1活性增高可抑制小胶质细胞活化,使得促炎M1表型向抗炎M2表型转变,从而减少TBI诱导产生的炎症因子;对于机制的研究表明,高迁移率族蛋白B1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)的转位、释放和NF- $\kappa$ B信号通路的激活是小胶质细胞活化及其诱导炎症反应的关键;进一步研究显示,通过增加TBI后SIRT1的活性,抑制HMGB1的乙酰化,阻断HMGB1介导的NF- $\kappa$ B信号通路的激活,从而抑制小胶质细胞活化及随后的炎症反应。另外,Song等<sup>[15]</sup>通过小鼠控制性皮质撞击(controlled cortical impactor, CCI)模型证明促进SIRT1表达可抑制小胶质细胞的激活和促炎细胞因子的产生,减轻TBI介导的小鼠神经损伤;研究表明在体外促进AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和SIRT1表达,抑制叉头框蛋白O1(forkhead box O1, FOXO1)-NF- $\kappa$ B磷酸化,抑制NLRP3表达,可减轻炎症反应,即通过AMPK-SIRT1-FOXO1-NF- $\kappa$ B通路可减弱小胶质细胞介导的炎症反应。

#### 1.1.2 SIRT1能抑制NLRP3炎症小体通路减轻TBI后炎症反应

NLRP3炎症小体的激活与神经系统炎症反应有关<sup>[5]</sup>,SIRT1可以通过抑制NLRP3的激活来调节TBI后的神经炎症。NLRP3是炎症小体的一种,炎症小体是胞质内分子复合物,由胞质传感器(NLR蛋白或黑色素瘤缺乏因子2样受体)、含CARD结构域的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和前半胱氨酸蛋白酶-1组成。受到外来刺激时,NLR蛋白对细胞内信号做出反应形成炎症小体复合物,调节活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cysteine-specific proteinase-1, caspase-1),释放促炎细胞因子如白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和白细胞介素-18(Interleukin-18, IL-18)<sup>[16]</sup>,激活炎症反应。Shaheen等<sup>[17]</sup>发现在TBI小鼠模型中可以通过减轻神经炎症反应起到脑保护作用;在研究中,TBI后通过药物预处理可以使损伤侧皮质NLRP3的mRNA表达和蛋白水平降低以及NLRP3相关基因ASC、caspase-1、IL-1 $\beta$ 和IL-18的mRNA表达降低;进一步研究表明是通过增强TBI后损伤皮质SIRT1的表达,减弱了NLRP3炎症小体信号激活。Zou等<sup>[18]</sup>也发现可以通过减轻神经炎症反应来减轻TBI的程度;研究表明TBI后NLRP3、caspase-1激活,增加了炎症细胞因子和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生;研究中通过药物促进SIRT1活化,抑制了NLRP3和caspase-1的活化,减少了炎症因子和ROS的产生;进一步研究显示,药物对NLRP3炎症小体和ROS的抑制作用可被SIRT1抑制剂sirtinol阻断,即NLRP3炎症小体和ROS的影响也可能是依赖SIRT1的。

综上所述,SIRT1通过调控NF-κB通路,抑制NLRP3炎症小体通路等机制减轻TBI后炎症反应(图1),随着在TBI后SIRT1介导炎症反应的影响研究工作进一步深入,

越来越多SIRT1参与TBI后神经炎症反应新机制将被揭示。



HMGB1:高迁移率族蛋白1; TLR:Toll样受体; RAGE:晚期糖基化终末产物特异性受体; TNF-α:肿瘤坏死因子α。

图1 SIRT1参与TBI后神经炎症反应的机制图

### 1.2 SIRT1抑制TBI后神经元凋亡的可能机制

细胞凋亡是研究最多的细胞程序性死亡形式,在TBI的病理生理学中起着重要作用,对神经细胞凋亡的抑制可能有助于减轻TBI,利于神经功能恢复<sup>[19]</sup>。SIRT1在神经元凋亡过程中的调控机制依靠caspase的激活以及调节神经元线粒体的功能障碍;自噬与炎症反应也是影响神经元凋亡的重要机制。

#### 1.2.1 SIRT1能抑制caspase-3的活化并减轻TBI后神经元凋亡

细胞凋亡的启动依赖于一系列caspase的激活,caspase-3参与细胞凋亡执行,能被上游的启动子激活,激活后作用于特异性底物,使细胞发生生化及形态学改变,导致细胞凋亡。Zhao等<sup>[20]</sup>采用体外横断模型和体内重物坠落模型来模拟TBI,证明SIRT1可以保护神经元免受机械创伤诱导的细胞凋亡,发挥神经保护作用;研究表明SIRT1抑制剂salemide或SIRT1 siRNA可抑制SIRT1,促进神经元凋亡,这是通过增加cleaved caspase-3表达导致的;进一步研究显示SIRT1介导了神经元机械损伤后的MAPK/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路,下调SIRT1能降低ERK1/2的激活,进而增加cleaved caspase-3表达,促进TBI后的神经元凋亡。

#### 1.2.2 SIRT1能减轻线粒体功能障碍并抑制TBI后神经元凋亡

线粒体是细胞凋亡调控中心,TBI后受损的线粒体释放过量的ROS,导致进一步的氧化应激和线粒体功能障碍。线粒体功能障碍反过来损害膜通透性,引起线粒体

凋亡相关蛋白的过量释放,这些蛋白均促进caspase依赖的神经元凋亡<sup>[21]</sup>。在脑缺血和神经退行性疾病中,激活SIRT1可以挽救线粒体功能并阻断神经元凋亡<sup>[22-24]</sup>。Yang等<sup>[25]</sup>在TBI的研究中发现在侧向液压冲击脑损伤大鼠模型中,SIRT1能够减轻TBI后神经元凋亡,起到神经保护作用;研究中使用SIRT1抑制剂sirtinol预处理会导致TBI诱导的线粒体损伤加剧,并促进神经元凋亡;进一步研究发现SIRT1通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶通路减轻线粒体损伤来调节神经元凋亡。另外,Cui等<sup>[26]</sup>发现20-HETE能诱导神经细胞凋亡在TBI中发挥有害作用;研究表明抑制20-HETE的合成减少了TBI后线粒体结构的损伤和神经元的凋亡;在分子水平上进一步研究表明20-HETE通过下调SIRT1/PGC-1α通路破坏线粒体形态和功能,增强神经元凋亡。

#### 1.2.3 SIRT1能诱导自噬并抑制TBI后神经元凋亡

自噬是将细胞组分如大分子蛋白甚至整个细胞器滞留在溶酶体中降解的过程。根据包裹物质及运送方式的不同可将自噬分为巨自噬、微自噬及分子伴侣介导的自噬,一般情况下包括本文所提及的自噬是指巨自噬。自噬可以基于多种机制抑制细胞凋亡,包括增加自噬清除受损的线粒体或失活蛋白<sup>[27-28]</sup>。TBI后增强自噬可降低神经元凋亡相关下游分子cleaved caspase-3、B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)和Bcl-2相关X蛋白的表达<sup>[29-30]</sup>,抑制神经元凋亡,而SIRT1在其中起着重要作用。Chen等<sup>[31]</sup>在研究中发现能够通过抑制神经细胞凋亡,发挥神经保护作用;研究表明与TBI组相比,通过补充ω-3多不饱和脂肪酸(omega-3 polyunsaturated fatty

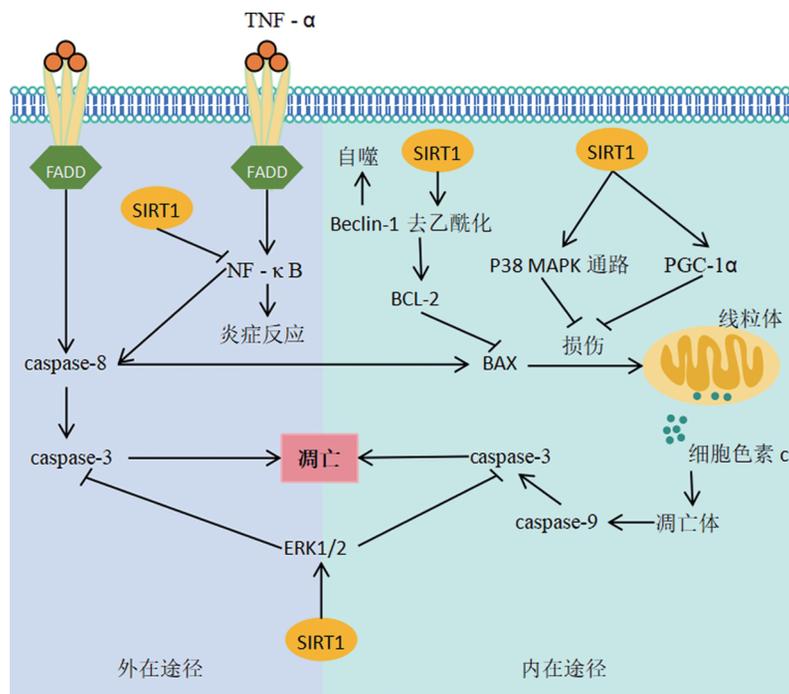
acids,  $\omega$ -3PUFA)增强TBI后的自噬途径,Beclin-1等自噬标志物的表达显著增加,自噬的上调可以减轻TBI诱导的氧化应激和神经元凋亡;进一步研究表明补充 $\omega$ -3PUFA能增加SIRT1活性,增加Beclin-1去乙酰化及其核外运,并诱导细胞质Beclin-1与Bcl-2之间的直接相互作用,随后抑制神经元凋亡。总的来说,通过上调SIRT1介导的Beclin-1去乙酰化,诱导自噬途径,从而减轻TBI诱导的神经元凋亡。

#### 1.2.4 SIRT1能抑制炎症反应并减轻TBI后神经元凋亡

研究表明,TBI后的炎症反应与神经元凋亡密切相关<sup>[32]</sup>。SIRT1能够减轻TBI后神经炎症诱导的神经元凋

亡。Wei等<sup>[33]</sup>发现TBI后释放大量的炎症因子(NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$ ),导致显著的神经元凋亡;进一步研究中用sirtinol抑制SIRT1,加重了继发性炎症反应对神经元的损伤;相反,给予SIRT1激动剂A3可减轻NF- $\kappa$ B的乙酰化,缓解炎症反应;该实验提示SIRT1可能通过抑制神经炎症诱导的神经元凋亡途径,在TBI后发挥神经保护作用。

总之,SIRT1可以通过抑制caspase活化、减轻线粒体功能障碍、诱导自噬、抑制炎症反应等机制减少TBI后神经元凋亡,起到神经保护作用(图2)。TBI后SIRT1介导的细胞凋亡与其他潜在机制之间的关系值得进一步研究。



FADD: Fas 相关死亡域蛋白; Beclin-1:一种自噬相关基因,属于Bcl-2家族;BAX:一种与细胞凋亡密切相关的蛋白质(BCL-2-associated X protein),属于BCL-2基因家族。

图2 SIRT1参与TBI后神经元凋亡的机制图

#### 1.3 SIRT1缓解TBI后氧化应激损伤的机制

氧化应激在TBI导致神经细胞死亡过程中起关键作用。TBI后神经元突触处的谷氨酸会立即增加,激活相应的N-甲基-D-天冬氨酸和 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体,促进过量的钙离子内流进入神经元,引起钙超载,导致细胞自由基清除系统受损,超氧化物、一氧化氮自由基等ROS产生过多,导致氧化应激的产生<sup>[3,34]</sup>。氧化应激持续地促进线粒体功能障碍以及对脂质、蛋白质和DNA造成广泛损伤。相关研究表明,SIRT1通过去乙酰化调节叉头框蛋白O3a(forkhead box O3a, FOXO3a)的转录活性,在抑制细胞凋亡、抗氧化应激损伤、延长细胞寿命等方面发挥重要作用<sup>[35-36]</sup>。Xu等<sup>[37]</sup>在TBI小鼠模

型研究中发现可以通过抑制氧化应激,减少细胞内ROS生成来改善神经功能障碍,减轻脑损伤;研究表明可以通过调控SIRT1/FOXO3a/Bcl-2相关死亡促进因子(Bcl-2-associated death promoter, BAD)通路来抑制氧化应激诱导的PC12细胞损伤;进一步分子研究揭示通过上调脱乙酰酶SIRT1的表达促进FOXO3a的脱乙酰化,反过来抑制Bcl-2样蛋白11(Bcl-2-like protein 11, Bim)的表达,抑制氧化应激,减轻TBI后小鼠的神经损伤,改善症状。总的来说,通过上调SIRT1可以抑制氧化应激,减少ROS生成,减轻TBI后神经元损伤,起到神经保护作用。SIRT1抑制氧化应激反应的内在机制及其可以发挥的治疗效果值得进一步研究。

## 2 以SIRT1为靶点治疗TBI的药物

SIRT1在TBI后继发性脑损伤的发生和进展中起到关键作用,已被认为是一个有潜力的治疗靶点。寻找调控SIRT1的药物对于TBI的治疗具有重要意义。

白藜芦醇(Resveratrol, Res)被认为是最有效的SIRT1激动剂,在TBI的治疗中显示出巨大的潜力。Zou等<sup>[18]</sup>使用Res预处理自由落体装置建立的闭合性颅脑损伤大鼠,经腹腔注射100 mg/kg Res能降低脑水肿、炎症细胞浸润、氧化应激等病理学改变;可降低TBI大鼠血清神经元特异性烯醇化酶水平,降低TBI后大鼠大脑皮质NLRP3和caspase-1的mRNA和蛋白表达水平,降低大脑皮质IL-1 $\beta$ 和IL-18等炎症因子水平,ROS生成减少,证实SIRT1可以通过减轻炎症反应,抑制氧化应激来减轻TBI。此外,Yu等<sup>[38]</sup>在小鼠实验中于TBI后3 h腹腔注射5 mg/kg Res,发现Res可以改善TBI后的认知功能障碍;研究中使用Res后小鼠在Y迷宫实验中认知功能明显提升;进一步研究表明Res激活SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 通路,突触素含量增高,与认知行为学结果一致。

以往研究表明 $\omega$ 3-脂肪酸促进脑外伤后机体功能恢复及改善认知表现的潜能<sup>[39]</sup>。在Chen等<sup>[14,31]</sup>的研究中,给重物打击装置造成的TBI大鼠腹腔注射2 mL/kg  $\omega$ -3PUFA后,大鼠的神经功能缺损(neurological severity score, NSS)评分和转棒试验都表明 $\omega$ -3PUFA起到神经保护作用;使用 $\omega$ -3PUFA后,大鼠脑含水量降低,TBI后脑水肿程度降低;Evans 蓝染色评估说明使用 $\omega$ -3PUFA后大鼠血脑屏障破坏程度减轻;进一步研究证明 $\omega$ -3PUFA通过上调SIRT1,诱导自噬途径来减轻神经元

凋亡,调节小胶质细胞活化从而减弱炎症反应。

另外,有研究发现橙皮素(Hesperetin, Hes)以及藏红花提取物(saffron extract)可以通过增强TBI后损伤皮质SIRT1的表达,调节小胶质细胞活化或者炎症小体信号通路来减轻炎症反应,进而起到神经保护作用。Song等<sup>[15]</sup>通过小鼠CCI模型造成TBI损伤,于伤后1 h腹腔注射50 mg/kg Hes,连续3 d治疗,能显著降低TBI小鼠的改良神经功能缺损评分(modified neurological severity scores, mNSS),延长转棒试验的跌倒潜伏期,小鼠TBI后运动能力提升;采用干湿重法测定术后小鼠损伤侧脑组织含水量证明Hes给药减轻了TBI小鼠的脑水肿;Shaheen等<sup>[17]</sup>则是在rmTBI小鼠模型中使用50 mg/kg 藏红花预处理后,NSS下降为0,小鼠恢复了正常的神经行为。

同样作为从传统中药中分离出的活性成分,去氢吴茱萸碱(Dehydroevodiamine, DEDM)能有效地改善TBI后的氧化应激和神经元凋亡,减轻小鼠的神经功能障碍和脑损伤。Xu等<sup>[37]</sup>发现给TBI小鼠分别以0.25、0.50和1.00 mg/kg的剂量腹腔注射DEDM后,NSS评分随着剂量的增加而降低;旋转棒法、悬挂实验和平衡木行走实验显示小鼠运动表现得到改善;海马区尼氏染色细胞计数(每视野)显著增加,表明细胞损伤减轻;伊文思蓝染色(评估血脑屏障完整性)显示DEDM组的渗漏减少,减轻血脑屏障的损伤;进一步研究揭示DEDM通过上调脱乙酰酶SIRT1的表达促进FOXO3a的脱乙酰化,从而抑制Bim的表达,抑制氧化应激,减轻TBI后小鼠的神经损伤,改善症状。

表1 SIRT1相关药物对TBI的影响及其可能机制

| 药物                  | 给药剂量                 | 靶标                                   | 神经保护作用                    | 参考文献                               |
|---------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Res                 | 100 mg/kg            | 抑制NLRP3炎症小体通路                        | 减轻神经炎症反应,减少氧化应激损伤,显著降低脑水肿 | Zou, et al,2018 <sup>[18]</sup>    |
|                     | 5 mg/kg              | 激活SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 通路            | 突触素含量增高,改善TBI后的认知功能障碍     | Yu ,et al,2022 <sup>[38]</sup>     |
| $\omega$ -3PUFA 补充剂 | 2 mL/kg              | 诱导自噬途径,调节小胶质细胞活化                     | 减弱炎症反应,减轻血脑屏障破坏程度,降低脑水肿程度 | Chen,et al,2018 <sup>[14,31]</sup> |
| Hes                 | 50 mg/kg             | 调控 AMPK-SIRT1-FOXO1-NF- $\kappa$ B通路 | 减轻炎症反应,降低脑水肿,提升运动能力       | Song,et al,2022 <sup>[15]</sup>    |
| 藏红花提取物              | 50 mg/kg             | 抑制NLRP3炎症小体通路                        | 减轻炎症反应                    | Shaheen,et al,2021 <sup>[17]</sup> |
| DEDM                | 0.25、0.50和1.00 mg/kg | 调控SIRT1/FOXO3a/Bim通路                 | 减轻氧化应激损伤,减轻血脑屏障损伤,改善运动障碍  | Xu,et al,2024 <sup>[37]</sup>      |

综上,Res、 $\omega$ -3PUFA补充剂、Hes、藏红花提取物和DEDM可以通过SIRT1来减轻TBI后的神经炎症、氧化应激和神经元凋亡(表1)。但上述研究多在动物及细胞水平,仍需进一步探索这些药物以便更加科学地在临床上进行应用。

## 3 小结

综上所述,SIRT1可能通过减轻神经炎症、减轻神经

细胞凋亡、诱导自噬、缓解氧化应激而在TBI后发挥神经保护作用,因而上调SIRT1能够缓解TBI。目前以SIRT1为靶点的治疗药物主要有Res、 $\omega$ -3PUFA补充剂、Hes、藏红花提取物和DEDM。然而,TBI的病理生理机制十分复杂,SIRT1在其中的作用机制研究还并不深入,比如小胶质细胞相关炎症的研究较多,而对巨噬细胞及内皮细胞等炎症相关细胞的影响有待研究;另外还需进一步探究

SIRT1在Toll样受体通路以及MAPK信号通路等不同通路中发挥的作用。目前,关于SIRT1在TBI中相关的药物研究仍局限于动物和细胞水平。进一步深入探索其作用机制,并科学推动这些药物向临床应用转化,有望为TBI患者提供新的治疗策略。笔者期待更多研究致力于阐明SIRT1在TBI中的神经保护机制,推进临床验证,从而开发出新型药物,为TBI的临床治疗提供更多有效选择。

#### 参 考 文 献

- [1] MAAS AIR, MENON DK, MANLEY GT, et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(11): 1004-1060.
- [2] 许丙洋,袁波,娄志刚. 脑创伤患者预后的影响因素及与凝血酶-抗凝血酶复合物的相关性[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2023, 50(1): 15-20.
- [3] RANA A, SINGH S, SHARMA R, et al. Traumatic brain injury altered normal brain signaling pathways: implications for novel therapeutics approaches[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(7): 614-629.
- [4] YAN A, TORPEY A, MORRISROE E, et al. Clinical management in traumatic brain injury[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(4): 781.
- [5] JIAO FZ, GONG ZJ. The beneficial roles of *SIRT1* in neuroinflammation-related diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6782872.
- [6] MISHRA P, MITTAL AK, KALONIA H, et al. *SIRT1* promotes neuronal fortification in neurodegenerative diseases through attenuation of pathological hallmarks and enhancement of cellular lifespan[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(7): 1019-1037.
- [7] HOUTKOOPER RH, PIRINEN E, AUWERX J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 225-238.
- [8] HU YJ, ZHOU H, ZHANG HX, et al. The neuroprotective effect of dexmedetomidine and its mechanism[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 965661.
- [9] NAVABI SP, BADREH F, KHOMBI SHOOSHTARI M, et al. Microglia-induced neuroinflammation in hippocampal neurogenesis following traumatic brain injury[J]. *Heliyon*, 2024, 10(16): e35869.
- [10] SUBHRAMANYAM CS, WANG C, HU QD, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 112-120.
- [11] LI L, ACIOGLU C, HEARY RF, et al. Role of astroglial toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 740-755.
- [12] EL-SAHAR AE, SHIHA NA, SAYED NSEL, et al. Alogliptin attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in mice through modulation of TLR4/MYD88/NF- $\kappa$ B and miRNA-155/SOCS-1 signaling pathways[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(2): 158-169.
- [13] OECKINGHAUS A, HAYDEN MS, GHOSH S. Crosstalk in NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(8): 695-708.
- [14] CHEN XR, CHEN CN, FAN SN, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid attenuates the inflammatory response by modulating microglia polarization through SIRT1-mediated deacetylation of the HMGB1/NF- $\kappa$ B pathway following experimental traumatic brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 116.
- [15] SONG H, DING ZY, CHEN JL, et al. The AMPK-SIRT1-FoxO1-NF- $\kappa$ B signaling pathway participates in hesperetin-mediated neuroprotective effects against traumatic brain injury via the NLRP3 inflammasome[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(6): 970-983.
- [16] RATHINAM VAK, FITZGERALD KA. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions[J]. *Cell*, 2016, 165(4): 792-800.
- [17] SHAHEEN MJ, BEKDASH AM, ITANI HA, et al. Saffron extract attenuates neuroinflammation in mTBI mouse model by suppressing NLRP3 inflammasome activation via *SIRT1*[J]. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0257211.
- [18] ZOU P, LIU XX, LI G, et al. Resveratrol pretreatment attenuates traumatic brain injury in rats by suppressing NLRP3 inflammasome activation via *SIRT1*[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 3212-3217.
- [19] UNNISA A, GREIG NH, KAMAL MA. Inhibition of caspase 3 and caspase 9 mediated apoptosis: a multimodal therapeutic target in traumatic brain injury[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(4): 1001-1012.
- [20] ZHAO YB, LUO P, GUO QD, et al. Interactions between *SIRT1* and MAPK/ERK regulate neuronal apoptosis induced by traumatic brain injury *in vitro* and *in vivo*[J]. *Exp Neurol*, 2012, 237(2): 489-498.
- [21] WU L, JI N N, WANG H, et al. Domino effect of interleukin-15 and CD8 T-cell-mediated neuronal apoptosis in experimental traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(10): 1450-1463.
- [22] LALLA R, DONMEZ G. The role of sirtuins in Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5: 16.
- [23] SUN QR, HU HT, WANG WX, et al. Taurine attenuates amyloid  $\beta$  1-42-induced mitochondrial dysfunction by activating of *SIRT1* in SK-N-SH cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 447(3): 485-489.
- [24] JAYASENA T, POLJAK A, SMYTHE G, et al. The role of polyphenols in the modulation of sirtuins and other pathways involved in Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(4): 867-883.
- [25] YANG H, GU ZT, LI L, et al. *SIRT1* plays a neuroprotective role in traumatic brain injury in rats via inhibiting the p38 MAPK pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(2): 168-181.
- [26] CUI W X, WU X, SHI Y W, et al. 20-HETE synthesis inhibition

- attenuates traumatic brain injury-induced mitochondrial dysfunction and neuronal apoptosis via the *SIRT1*/PGC-1 $\alpha$  pathway: a translational study[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(2): e12964.
- [27] DUAN YF, ZHANG W, OUYANG Y, et al. Proton sponge nanocomposites for synergistic tumor elimination via autophagy inhibition-promoted cell apoptosis and macrophage repolarization-enhanced immune response[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(14): 17285-17299.
- [28] CHEN RC, ZOU J, ZHONG X, et al. HMGB1 in the interplay between autophagy and apoptosis in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2024, 581: 216494.
- [29] LIU CL, CHEN SY, DIETRICH D, et al. Changes in autophagy after traumatic brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(4): 674-683.
- [30] MARQUEZ RT, XU L. Bcl-2: beclin 1 complex: multiple, mechanisms regulating autophagy/apoptosis toggle switch[J]. *Am J Cancer Res*, 2012, 2(2): 214-221.
- [31] CHEN XR, PAN ZG, FANG ZN, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid attenuates traumatic brain injury-induced neuronal apoptosis by inducing autophagy through the upregulation of *SIRT1*-mediated deacetylation of Beclin-1[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 310.
- [32] WANG J, HOU YS, ZHANG LX, et al. Estrogen attenuates traumatic brain injury by inhibiting the activation of microglia and astrocyte-mediated neuroinflammatory responses[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(3): 1052-1061.
- [33] WEI G, WANG JW, WU YB, et al. Sirtuin 1 alleviates neuroinflammation-induced apoptosis after traumatic brain injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(9): 4478-4486.
- [34] KHATRI N, THAKUR M, PAREEK V, et al. Oxidative stress: major threat in traumatic brain injury[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(9): 689-695.
- [35] SUN C Q, BAI S Y, LIANG Y M, et al. The role of Sirtuin 1 and its activators in age-related lung disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114573.
- [36] HARDIANY NS, REMIFTA PUTRA MA, PENANTIAN RM, et al. Effects of fasting on *FOXO3* expression as an anti-aging biomarker in the liver[J]. *Heliyon*, 2023, 9(2): e13144.
- [37] XU M, ZHAO YL, GONG MJ, et al. Dehydroevodiamine ameliorates neurological dysfunction after traumatic brain injury in mice via regulating the *SIRT1*/*FOXO3a*/*Bim* pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 125: 155321.
- [38] YU D, ZHAO XY, MENG QP, et al. Resveratrol activates the *SIRT1*/PGC-1 pathway in mice to improve synaptic-related cognitive impairment after TBI[J]. *Brain Res*, 2022, 1796: 148109.
- [39] LIN L, ZHENG SR, LAI JQ, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect neurological function after traumatic brain injury by suppressing microglial transformation to the proinflammatory phenotype and activating exosomal NGF/*TrkA* signaling[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(10): 5592-5606.

责任编辑:王荣兵