

综述

SIRT1 信号通路对于骨代谢的调节作用

杨宜锜, 汤亭亭

上海交通大学医学院附属第九人民医院骨科, 上海市骨科内植物重点实验室, 上海 200011

[摘要] 骨质疏松是一种以骨矿物含量下降、骨微细结构破坏为特征的骨骼疾病, 其发病机制与骨骼系统衰老和能量代谢紊乱有关。沉默交配型信息调节因子 2 同源蛋白 1 (silent mating-type information regulator 2 homolog 1, SIRT1) 是一类烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 依赖的去乙酰化酶, 是生物体内细胞衰老、能量代谢和骨骼重塑 3 个重要生理过程的汇合点。SIRT1 不仅能被单磷酸腺苷活化蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]、c-Jun 氨基末端激酶 1 (c-Jun N-terminal kinase 1, JNK1) 和酪蛋白激酶 2 (casein kinase 2, CK2) 等激酶激活, 还能被白藜芦醇等小分子药物激活。这些激酶与药物均能影响骨代谢。且研究证实 SIRT1 信号通路也能直接调控骨代谢过程, 但其中的具体调节机制尚不明确。该文就 SIRT1 的结构、功能和在骨代谢各个环节中的作用作一综述, 并分析 SIRT1 信号通路作为骨质疏松治疗新靶点的潜力。

[关键词] 沉默交配型信息调节因子 2 同源蛋白 1; 去乙酰化; 骨代谢; 骨质疏松

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.11.020 **[中图分类号]** R681 **[文献标志码]** A

SIRT1 signaling pathway in bone metabolism

YANG Yi-qi, TANG Ting-ting

Shanghai Key Laboratory of Orthopedic Implants, Department of Orthopedic Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

[Abstract] Osteoporosis is a bone disease characterized by low bone mass and deteriorated bone microstructure, which could be related to the disorders of energy metabolism and bone senescence. Silent mating-type information regulator 2 homolog 1 (SIRT1) is a nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)-dependent deacetylase that regulates cell senescence, energy metabolism and bone remodeling. SIRT1 could be activated not only by adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK), c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) and casein kinase 2 (CK2), but also by small-molecular drugs such as resveratrol. All these kinases and drugs can affect bone metabolism. Recent findings indicate that SIRT1 signaling pathway plays a direct role in bone metabolism, but the underlying mechanism remains unclear. This paper reviews the structure and function of SIRT1, and the role of SIRT1 in bone metabolism, and discusses the potential of SIRT1 signaling pathway as a new therapeutic target in osteoporosis.

[Key words] silent mating-type information regulator 2 homolog 1 (SIRT1); deacetylation; bone metabolism; osteoporosis

随着我国人口老龄化进程的加快, 骨质疏松正威胁着越来越多老年人的健康^[1]。原发性骨质疏松是一种多因素参与的复杂疾病, 其机制与骨骼微环境衰老、能量代谢异常和骨代谢失代偿有关^[2]。队列研究^[3]显示, 体内炎症因子水平较高者发生骨质疏松并发骨折的风险是正常对照的 1.5 ~ 2 倍, 进一步说明原发性骨质疏松与衰老相关的慢性炎症关系密切。另一方面, 调控炎症与衰老的多条信号通路也是调节成骨分化过程的重要通路, 其内部关键蛋白存在复杂的交叉调节关系。

沉默交配型信息调节因子 2 同源蛋白 1 (silent mating-type information regulator 2 homolog 1, SIRT1) 是一类烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 依赖的第 3 类组蛋白去乙酰化酶, 是生物寿命长度调节的重要因子^[4]。SIRT1 在骨组织生理活动中发挥着重要作用。体外实验^[5]显示, SIRT1 能促进间充质干细胞成骨分化, 抑制破骨细胞介导的骨吸收。在体实验^[6]显示, SIRT1 敲除小鼠出现低骨量表型, 但其中具体信号通路并不明确。因此, 作为细胞衰老、能量代谢和骨代谢的

[基金项目] 国家自然科学基金 (81672205) (National Natural Science Foundation of China, 81672205)。

[作者简介] 杨宜锜 (1995—), 男, 博士生; 电子信箱: yuqi1995@163.com。

[通信作者] 汤亭亭, 电子信箱: tingtingtang@hotmail.com。

汇合点, *SIRT1* 对于骨质疏松的发病机制研究具有重要意义。本文就 *SIRT1* 对于骨系细胞分化和衰老的调节作用进行综述, 总结在骨质疏松发病机制中 *SIRT1* 参与的信号通路, 对未来将 *SIRT1* 信号通路作为治疗骨代谢疾病的潜在靶点进行展望。

1 *SIRT1* 的特点和活性调节方式

1.1 *SIRT1* 的结构特点

哺乳动物体内 sirtuin 家族的 7 位成员 (*SIRT1* ~ 7) 都具有高度保守性的 NAD^+ 依赖性去乙酰化酶结构域, 但它们在细胞内的分布与功能不尽相同^[4]。其中与代谢调节联系较紧密的是 *SIRT1*。人类 *SIRT1* 基因在进化过程中更为稳定, 定位于第 10 号染色体上, 全长约 33 000 bp, 编码蛋白由 747 个氨基酸残基组成, 无剪切变异体。其结构由 2 个部分组成: 大结构域包含一个 Rossmann 折叠构件, 是连接 NAD^+/NADH 的结构区域; 小结构域包含锌带结构和螺旋构件。*SIRT1* 的活性中心位于第 254 ~ 489 位氨基酸之间, 能在结合 NAD^+ 的同时发挥催化作用^[7]。

1.2 *SIRT1* 的催化功能及活性调节机制

真核细胞中, *SIRT1* 定位于细胞核, 发挥去乙酰化酶的作用, 能将 NAD^+ 转化为烟酰胺同时生成乙酰化 ADP 核糖; 之后烟酰胺在烟酰胺磷酸核糖转移酶与烟酰胺单核苷酸转移酶的催化下生成 NAD^+ , 形成自身循环。*SIRT1* 去乙酰化酶的底物主要为组蛋白与非组蛋白, 后者包括 P53、叉形头转录因子的 O 亚型 (forkhead box O, FOXO) 和过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 等。*SIRT1* 具有的催化作用使其能够调节蛋白活性或对基因表达进行表观遗传学调控。

SIRT1 的活性调节机制主要包含以下 3 个层面: ①底物水平调节。 NAD^+/NADH 的比率高低是直接影响反应快慢的重要因素。②翻译后修饰调节。质谱实验^[8]显示在 *SIRT1* 的结构中至少存在 13 个丝氨酸/苏氨酸磷酸化位点, 单磷酸腺苷活化蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]、c-Jun 氨基末端激酶 1 (c-Jun N-terminal kinase 1, JNK1) 和酪蛋白激酶 2 (casein kinase 2, CK2) 等激酶的磷酸化修饰能增强 *SIRT1* 对某些底物的亲和力。③基因转录水平调节。*SIRT1* 基因的启动子序列中有多个能与转录因子结合的位点, 例如转录因子环单磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-

response element binding protein, CREB) 和叉形头转录因子的 O 亚型 1 (forkhead box O1, FOXO1) 都能促进 *SIRT1* 的表达^[9]。以上各种调节方式不是相互独立的, 而是相互影响、互为前提, 共同保证了 *SIRT1* 的正常生理功能。

2 *SIRT1* 在骨组织中的表达谱

SIRT1 在骨系细胞内广泛表达, 且其表达量与衰老程度直接相关^[10-11]。不同研究中 *SIRT1* 在衰老骨系细胞中的表达情况并不一致甚至互为矛盾。Edwards 等^[11]发现月龄 16 个月的小鼠长骨骨系细胞中 *SIRT1* 的表达水平明显低于月龄 2 个月的小鼠。但 Zainabadi 等^[6]的研究却发现, 月龄 3 个月、12 个月和 24 个月的小鼠头盖骨的骨系细胞中 *SIRT1* 的表达水平差异无统计学意义。这一矛盾可能有 2 种解释: ① Edwards 等^[11]的实验中骨系细胞样本来自长骨, 与扁骨不同, 长骨样本可能包含了更多造血干细胞来源的细胞, 这对 *SIRT1* 的表达水平测定产生了一定的影响。② Edwards 等^[11]的实验中所用的阴性对照是基因 *Gapdh* (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, 甘油醛-3-磷酸脱氢酶), 而 Zainabadi 等^[6]的实验中所用的阴性对照是基因 *Rpl19* (ribosomal protein L19, 核糖体蛋白 L19), 两者的表达水平可能受到衰老的影响程度不同。因此 *SIRT1* 在骨组织中的表达谱仍有待更深入的研究。

3 *SIRT1* 对于骨质疏松相关信号通路的调节作用

骨骼是人体一类特殊的矿化器官, 不仅能支撑保护人体, 还能起到免疫调节、钙磷调节等功能。为了维持自身稳态, 骨骼处于持续自我更新之中, 即通过破骨细胞介导的骨吸收 (bone absorption) 和成骨细胞介导的骨形成 (bone formation) 实现新骨对旧骨的替代, 从而修复骨的微损伤, 这一过程称为骨重建 (bone remodelling)^[12]。骨重建不仅涉及一系列骨系细胞 (成骨细胞、破骨细胞、骨细胞等), 还受到神经、血管等的调节, 骨重建的稳态对于维持机体的健康十分重要。在动态的骨重建中, *SIRT1* 不仅能促进成骨细胞分化、抑制破骨细胞分化, 还能抑制破骨细胞的骨吸收功能, 通过多条途径保证骨代谢的正平衡和骨量增加 (图 1)。目前在骨骼领域 *SIRT1* 的研究主要集中在以下几个方面。

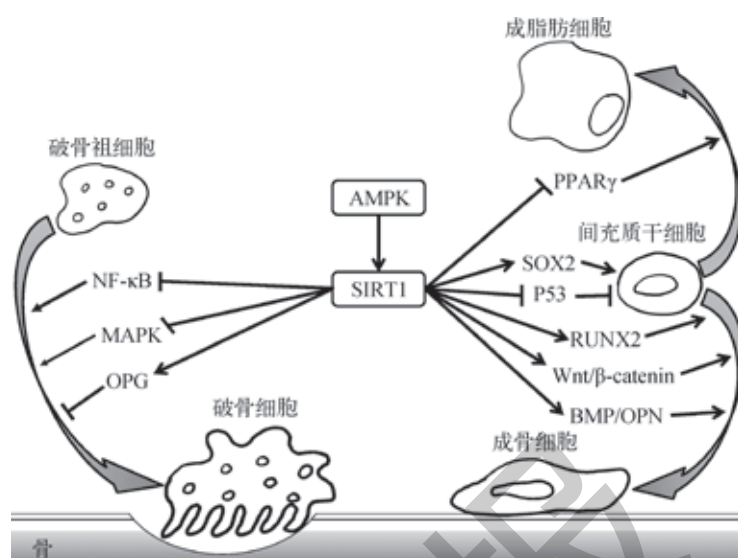


图1 SIRT1 信号通路调节骨重建的机制

Fig 1 Illustration of SIRT1 signaling pathway in bone remodeling

3.1 SIRT1 对于间充质干细胞干性维持信号通路的调节

骨髓来源的间充质干细胞 (bone marrow-mesenchymal stem cells, BM-MSCs) 是一类用于研究成骨分化能力的细胞。SOX2 (sex determining region Y-box 2) 是 BM-MSCs 保持干细胞多向分化潜力的关键转录因子。研究^[13]发现 SIRT1 能使 SOX2 转录因子去乙酰化, 促进终末分化细胞重编程获得细胞干性。Yoon 等^[5]的研究发现抑制 *SIRT1* 基因会促进 SOX2 蛋白的乙酰化和泛素化, 加快 SOX2 向细胞核外运输降解, 进一步抑制 BM-MSCs 的增殖和成骨分化能力。这显示 SIRT1 可通过直接使 SOX2 去乙酰化促进 BM-MSCs 增殖与三系分化 (成骨、成脂肪及成软骨分化) 能力来调控骨重建。P53 是一种公认的抑癌基因, 其编码的蛋白直接参与细胞周期的启动。SIRT1 能直接使 P53 蛋白 C 端 Lys382 残基去乙酰化, 使 P53 蛋白失活, 促进细胞增殖^[14]。一方面, 在衰老过程中可观察到 P53 蛋白高表达的现象并伴有成骨活动受到抑制; 另一方面, *P53*^{-/-} 小鼠表现出高骨量的表型。这些证据表明 P53 蛋白的激活不利于成骨活动。其机制可能有两方面: 一是 P53 能够激活 microRNA-34 家族, 间接抑制成骨转录因子 RUNX2 (runt-related transcription factor 2) 的活性^[15]; 二是 P53 能够直接作用于成骨转录因子 osterix 的启动子, 抑制其表达^[16]。因此激活 SIRT1 后可能同时通过 SIRT1/P53/RUNX2 和 SIRT1/P53/osterix 2 条作用轴促进成骨细胞分化。

3.2 SIRT1 对于 Wnt 信号通路的调节

Wnt 是一类富含半胱氨酸的分泌型蛋白, Wnt/β-连

环蛋白 (β-catenin) 信号通路在骨组织中主要影响 BM-MSCs 的分化平衡。研究^[17]证实激活 *SIRT1* 基因能同时促进 BM-MSCs 成骨分化而抑制其成脂肪分化。Simic 等^[18]的研究显示, *SIRT1*^{-/-} 小鼠来源的 BM-MSCs 成骨分化能力显著下降, 且 SIRT1 可以使 β-catenin 去乙酰化并将其聚集在细胞核内, 由此进一步激活 Wnt 通路促进成骨分化。关于 SIRT1 调节 β-catenin 的作用机制, Iyer 等^[19]发现 SIRT1 除了能直接作用于 β-catenin, 还可使 FOXO 去乙酰化抑制其对 β-catenin 的结合作用, 由此释放更多 β-catenin 进一步促进 Wnt 信号通路的活性。

3.3 SIRT1 对于 RUNX2 信号通路的调节

RUNX2 是启动成骨转录程序的主要早期转录因子, SIRT1 能上调 RUNX2 下游信号通路分子的表达, 促进成骨细胞早期分化。Zainabadi 等^[20]在体外成骨细胞中敲除 *SIRT1* 后发现 RUNX2 下游分子 [osterix 和骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)] 的表达水平显著下调; 后续实验提示 SIRT1 能够与 RUNX2 直接结合, 激活其功能, 但对 RUNX2 的自身表达水平无影响。Tseng 等^[21]发现 SIRT1 可独立通过 SIRT1/FOXO3A 途径促进 *RUNX2* 基因的表达。SIRT1 激活后能独立上调 FOXO3A 的表达水平, 进而与其形成活性复合物 SIRT1/FOXO3A, 这一活性复合物能够在核内作用于 *RUNX2* 基因启动子上游的 FOXO 反应元件序列 (-1 269 ~ -1 263; ATAAATA) 进而上调 *RUNX2* 基因的表达。因此, SIRT1 可通过直接和间接途径激活转录因子 RUNX2, 促进早期 BM-MSCs 向成骨细胞分化。

3.4 SIRT1 对于骨形态发生蛋白信号通路的调节

骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 和 OPN 能够促进骨系细胞分化与骨的形成。Casarin 等^[22]在大鼠骨损伤模型中发现, 使用 SIRT1 激活剂能够显著上调 BMP-2、BMP-7 和 OPN 基因的表达水平, 促进骨修复。在 Kondo 等^[23]的实验中, SIRT1 激活剂白藜芦醇能通过使前成骨细胞 MC3T3-E1 中 BMP-4 去乙酰化来抑制 p70-S6 激酶的磷酸化激活, 抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在成骨细胞中的合成与释放。目前 SIRT1 能否直接修饰激活 BMP 和 OPN 还不清楚, 其所涉及的信号通路有可能成为治疗骨骼退行性疾病的新靶点。

3.5 SIRT1 对于核因子 κ B 受体活化因子配体信号通路的调节

核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 能够激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路和核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路, 两者共同促进破骨细胞的分化与成熟。骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 是一类分泌型糖蛋白, 主要通过 OPG 配体结合抑制破骨细胞生成和骨吸收功能。RANKL/OPG 比值在骨吸收期会升高。Gurt 等^[24]发现, SIRT1 激活剂 SRT2183 能抑制破骨细胞分化成熟和功能。一方面 SIRT1 能通过激活 AMPK 来抑制核因子 κ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 的降解; 另一方面 SIRT1 能够直接使 P65 分子第 310 位的赖氨酸残基去乙酰化, 这 2 个机制共同下调了 NF- κ B 信号通路的活性, 抑制了骨吸收过程。反之, 细胞内高浓度的 NF- κ B 信号通路亚单位蛋白能够直接与 SIRT1 的启动子结合, 抑制 SIRT1 的表达水平, 降低细胞内 SIRT1 的 mRNA 浓度, 形成一个负反馈调节^[25]。Yamamoto 等^[26]的实验发现, 激活 SIRT1 可显著下调 p44/p42 MAPK 和 p38 MAPK 的磷酸化水平, 通过抑制前列腺素的表达, 进而抑制 MAPK 信号通路活性, 促进 OPG 的表达。基于此, 未来有望通过靶向前列腺素来调控骨重建。

3.6 SIRT1 对于 AMPK 信号通路的调节

AMPK 是细胞内重要的能量感受分子, 能在细胞内 ATP 浓度下降时开启分解代谢通路并抑制合成代谢通路。SIRT1 通过 AMPK 信号通路参与细胞内能量代谢, 同时以 AMPK 依赖的方式来调节骨代谢。Wang 等^[27]的研究显示, AMPK 能通过 AMPK/GFI1 (growth factor independent 1 transcriptional repressor) /OPN 途径促进前成骨细胞

MC3T3-E1 的成骨分化, 同时 AMPK α 2 亚基过表达细胞模型的成骨分化能力显著上升。以上 AMPK 对于骨代谢的调节作用是 SIRT1 相互激活为前提的, SIRT1 能够去乙酰化激活 AMPK 上游激酶 LKB1 (liver kinase B1), 反之 AMPK 激活后能上调 NAD⁺/NADH 比率进一步活化 SIRT1, 进而形成一个能量代谢的正循环; 同时 mTOR (mammalian target of rapamycin) 信号通路可能是 SIRT1 与 AMPK 两者之间相互沟通的桥梁^[28]。近些年来, 能量代谢对于骨代谢的影响逐渐受到了研究人员的重视, 但目前此方面仍有许多难题需要攻克。

4 SIRT1 的激活剂及其应用

热量限制饮食 (calorie-restricted diet) 是一种生理性激活 SIRT1 的重要方式; 除此之外, 具有特殊结构的小分子药物也能激活 SIRT1^[29]。目前在骨骼系统激活 SIRT1 的方式主要有以下几种。

4.1 热量限制饮食

热量限制饮食是指在保证生物体不发生营养不良情况下限制每日总热量摄入的饮食模式。研究^[30]发现在动物生长期进行热量限制饮食会降低动物脊柱及四肢长骨的骨密度与骨结构精细程度。但在肥胖动物模型中, 热量限制饮食能够显著提高骨密度, 挽救骨量下降表型^[31]。在一项长期观察实验中, Colman 等^[32]对 30 只恒河猴长期研究发现, 低热量饮食组骨量随年龄下降的速率略慢于对照组。这些研究提示热量限制饮食虽在生长期不利于骨骼发育, 但在衰老和疾病状态下可能对骨量损失有保护作用, 具体机制还有待进一步研究。

4.2 白藜芦醇

白藜芦醇是一类在葡萄中发现的多酚化合物, 也是人类最早发现的 SIRT1 经典激活剂。其作用机制可能是通过结合 SIRT1 分子 N 末端第 183 ~ 225 氨基酸位点使 SIRT1 分子产生构象改变, 进一步提高了 SIRT1 的酶活性^[33]。Feng 等^[34]研究发现高剂量的白藜芦醇 [45 mg/(kg · d)] 可以通过去乙酰化 NF- κ B 信号通路挽救双侧卵巢切除大鼠模型的骨量下降表型。但白藜芦醇作为 SIRT1 的激活剂仍存在不可回避的缺点: 一方面, 白藜芦醇的生物利用度较差, 不能产生持续性的激活作用; 另一方面, 白藜芦醇作为激活剂特异性较差, 有可能产生脱靶效应。因此为了进一步探究 SIRT1 信号通路, 高特异性、高靶向性的激活剂有待进一步研究。

4.3 SIRT1 特异性小分子激活剂

SRT2104 是 SIRT1 特异性激活剂, 目前该药物已经进入了探索性临床试验阶段。有研究^[35]发现使用 SRT2104 饲养健康小鼠, 能使小鼠平均寿命显著提升, 同时在小鼠骨骼肌废用性萎缩模型中 SRT2104 饮食能够显著增强肌肉和骨骼的密度, 这样的效果与适量的运动相似。Iyer 等^[19]的研究发现 *SIRT1*^{-/-} 小鼠骨皮质内骨骼形成率和成骨细胞的数量较 *SIRT1*^{+/+} 小鼠显著下降, 但在松质骨和骨膜部位这 2 个参数并没有显著差异。该研究还发现与 *SIRT1*^{+/+} 小鼠相比 *SIRT1*^{-/-} 小鼠长骨中成骨细胞的数量显著下降, 但破骨细胞的数量却无显著差异; 另外使用 SRT2104 处理样本后, 骨组织碱性磷酸酶水平显著上升。由此推测 SRT2104 激活 SIRT1 促进骨量上升主要是通过促进成骨细胞分化过程所致。

SRT1720 是小分子 SIRT1 激活剂, 能特异并高效激活 SIRT1 分子。2011 年美国国家衰老研究所的一项研究^[36]发现, 在高脂高糖的糖尿病小鼠模型中, 服用高剂量 SRT1720 的实验组的平均寿命较对照组提高 18%, 最长寿命较对照组提高 5%。Zainabadi 等^[6]的研究发现使用 SRT1720 能有效缓解 *SIRT1* 基因在成骨细胞中特异性敲除后导致的松质骨骨量下降。

SRT3025 是另一类口服 SIRT1 小分子激活剂, 可抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化, 而不影响其生存。Artsi 等^[37]的研究发现, 使用骨硬化蛋白 (sclerostin) 的中和抗体可以有效挽救 *SIRT1* 敲除小鼠 BM-MSCs 成骨能力下降的表型, 同时利用 SRT3025 可以显著下调骨硬化蛋白的分泌表达。未来随着药物筛选技术和动物模型的改进, 将会有更多高效的 SIRT1 选择性激活剂进入临床研究。

5 SIRT1 信号通路作为骨质疏松治疗新靶点的潜力

骨质疏松是以骨量丢失、骨微结构破坏和脆性骨折风险显著增加为特征的一种多因素参与的全身性骨骼代谢疾病。以上的实验证据均提示 SIRT1 信号通路可以影响骨代谢: 体外实验显示激活 SIRT1 可促进成骨细胞分化并抑制骨吸收过程, 在体实验也显示 *SIRT1* 基因敲除小鼠表现出低骨量的表型, 并且使用 SIRT1 激活剂喂养小鼠能促进骨骼形成。因此, SIRT1 有望成为治疗骨质疏松的新靶点。

El-Haj 等^[38]研究发现, 骨质疏松性骨折的女性患者

骨组织表达的 SIRT1 水平显著下降; 对分离培养的 BM-MSCs 应用 SIRT1 激动剂 SRT3025 刺激后可显著下调骨硬化蛋白的表达水平, 同时挽救干细胞成骨分化表型。2014 年, Godfrin-Valnet 等^[39]的一项前瞻性单中心临床研究共纳入了 16 名确诊骨质疏松的女性患者, 其外周血单核细胞中 SIRT1 的活性与其血浆 I 型胶原蛋白 C 末端交联肽 (C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, CTX) 水平呈负相关关系, 提示骨质疏松患者中 SIRT1 活性下降与其骨吸收水平上升有关。同年, 丹麦的一项随机双盲安慰剂对照临床试验探究了白藜芦醇对骨密度的影响^[40]; 共入组了 74 名社区中年男性 (平均年龄 49 岁), 结果显示白藜芦醇干预 16 周后患者腰椎骨密度显著上升, 且上升幅度与白藜芦醇剂量相关, 在高剂量组 (1 000 mg/d) 平均骨密度上升了 2.6%, 同时人体内骨吸收过程未受到显著影响。骨特异性碱性磷酸酶 (bone-specific alkaline phosphatase, BAP) 是人体内成骨活跃程度的标志性血液指标; 在 2014 年的另一项临床试验中, 研究人员发现 4 周低剂量口服白藜芦醇 (500 mg/d) 能够使患者体内 BAP 指标显著上升, 骨组织形成和矿化增加^[41]。

为了进一步明确 SIRT1 激活剂对于骨质疏松的预防和治疗作用, 未来的研究重点将集中在以下几个方面: ①开发更多高特异性、高生物利用度的 SIRT1 激活剂, 排除现有激活剂的脱靶效应。②延长临床干预的随访时间, 探究 SIRT1 激活剂对于人体的远期效果和生物安全性。③临床试验需纳入更多骨质疏松患者和高危人群 (高龄老人和绝经后女性等)。④临床试验加强控制变量, 排除实验过程中饮食和维生素 D 等混杂因素的影响。⑤进一步探究 SIRT1 激活剂对于骨骼系统影响的分子生物学机制, 在临床中实现有理论基础的精准医疗。

6 结语

过去几十年的研究揭示了 SIRT1 对于人类衰老和寿命的影响。人们逐渐发现 SIRT1 在肥胖症、胰岛素抵抗、癌症中具有重要的生理调节作用。已有的证据提示, SIRT1 信号通路能调控骨代谢, 是生物衰老、能量代谢和骨骼重塑 3 个重要生理过程的汇合点, 也是骨质疏松相关信号通路的重要调节分子。为了阐明 SIRT1 对于骨骼系统在时间和空间上的调控机制、在个体水平是否有累积效应、与其他系统如何交互作用等问题, 未来还需要进行更加深入、细致的研究。

参·考·文·献

- [1] Yu B, Wang CY. Osteoporosis: the result of an "aged" bone microenvironment[J]. Trends Mol Med, 2016, 22(8): 641-644.
- [2] Ensrud KE, Crandall CJ. Osteoporosis[J]. Ann Intern Med, 2017, 167(3): 17-32.
- [3] Barbour KE, Lui LY, Ensrud KE, et al. Inflammatory markers and risk of hip fracture in older white women: the study of osteoporotic fractures[J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(9): 2057-2064.
- [4] Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins[J]. Nature, 2009, 460(7255): 587-591.
- [5] Yoon DS, Choi Y, Jang Y, et al. SIRT1 directly regulates SOX2 to maintain self-renewal and multipotency in bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells, 2014, 32(12): 3219-3231.
- [6] Zainabadi K, Liu CJ, Caldwell ALM, et al. SIRT1 is a positive regulator of *in vivo* bone mass and a therapeutic target for osteoporosis[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0185236.
- [7] Cai Y, Xu L, Xu H, et al. SIRT1 and neural cell fate determination[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(5): 2815-2825.
- [8] Vinciguerra M, Santini MP, Martinez C, et al. mIGF-1/JNK1/Sirt1 signaling confers protection against oxidative stress in the heart[J]. Aging Cell, 2012, 11(1): 139-149.
- [9] Xiong S, Salazar G, Patrushev N, et al. FoxO1 mediates an autocrine feedback loop regulating SIRT1 expression[J]. J Biol Chem, 2011, 286(7): 5289-5299.
- [10] Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging[J]. Cell, 2013, 153(7): 1448-1460.
- [11] Edwards JR, Perrien DS, Fleming N, et al. Silent information regulator (Sirt1) inhibits NF- κ B signaling to maintain normal skeletal remodeling[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(4): 960-969.
- [12] Martin T, Gooi JH, Sims NA. Molecular mechanisms in coupling of bone formation to resorption[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2009, 19(1): 73-88.
- [13] Mu WL, Wang YJ, Xu P, et al. Sox2 deacetylation by Sirt1 is involved in mouse somatic reprogramming[J]. Stem Cells, 2015, 33(7): 2135-2147.
- [14] Lee JT, Gu W. Sirt1: regulator of p53 deacetylation[J]. Genes Cancer, 2013, 4(3/4): 112-117.
- [15] He Y, de Castro LF, Shin MH, et al. p53 loss increases the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells[J]. Stem Cells, 2015, 33(4): 1304-1319.
- [16] Wang X, Kua HY, Hu Y, et al. p53 functions as a negative regulator of osteoblastogenesis, osteoblast-dependent osteoclastogenesis, and bone remodeling[J]. J Cell Biol, 2006, 172(1): 115-125.
- [17] Shakibaei M, Shayan P, Busch F, et al. Resveratrol mediated modulation of Sirt-1/Runx2 promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: potential role of Runx2 deacetylation[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35712.
- [18] Simic P, Zainabadi K, Bell E, et al. SIRT1 regulates differentiation of mesenchymal stem cells by deacetylating β -catenin[J]. EMBO Mol Med, 2013, 5(3): 430-440.
- [19] Iyer S, Han L, Bartell SM, et al. Sirtuin1 (Sirt1) promotes cortical bone formation by preventing β -catenin sequestration by FoxO transcription factors in osteoblast progenitors[J]. J Biol Chem, 2014, 289(35): 24069-24078.
- [20] Zainabadi K, Liu CJ, Guarente L. SIRT1 is a positive regulator of the master osteoblast transcription factor, RUNX2[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0178520.
- [21] Tseng PC, Hou SM, Chen RJ, et al. Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by upregulating *RUNX2* gene expression via the SIRT1/FOXO3A axis[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(10): 2552-2563.
- [22] Casarin RC, Casati MZ, Pimentel SP, et al. Resveratrol improves bone repair by modulation of bone morphogenetic proteins and osteopontin gene expression in rats[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2014, 43(7): 900-906.
- [23] Kondo A, Otsuka T, Kuroyanagi G, et al. Resveratrol inhibits BMP-4-stimulated VEGF synthesis in osteoblasts: suppression of S6 kinase[J]. Int J Mol Med, 2014, 33(4): 1013-1018.
- [24] Gurt I, Artsi H, Cohen-Kfir E, et al. The Sirt1 activators SRT2183 and SRT3025 inhibit RANKL-induced osteoclastogenesis in bone marrow-derived macrophages and down-regulate Sirt3 in Sirt1 null cells[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0134391.
- [25] Katto J, Engel N, Abbas W, et al. Transcription factor NF κ B regulates the expression of the histone deacetylase SIRT1[J]. Clin Epigenetics, 2013, 5(1): 11.
- [26] Yamamoto N, Otsuka T, Kuroyanagi G, et al. Resveratrol reduces prostaglandin E1-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts: suppression of stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2015, 116/117: 57-63.
- [27] Wang YG, Han XG, Yang Y, et al. Functional differences between AMPK α 1 and α 2 subunits in osteogenesis, osteoblast-associated induction of osteoclastogenesis, and adipogenesis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32771.
- [28] Cetrullo S, D'adamo S, Tantini B, et al. mTOR, AMPK, and Sirt1: key players in metabolic stress management[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2015, 25(1): 59-75.
- [29] Revollo JR, Li X. The ways and means that fine tune Sirt1 activity[J]. Trends Biochem Sci, 2013, 38(3): 160-167.
- [30] Devlin MJ, Brooks DJ, Conlon C, et al. Daily leptin blunts marrow fat but does not impact bone mass in calorie-restricted mice[J]. J Endocrinol, 2016, 229(3): 295-306.
- [31] Shen CL, Han J, Wang S, et al. Green tea supplementation benefits body composition and improves bone properties in obese female rats fed with high-fat diet and caloric restricted diet[J]. Nutr Res, 2015, 35(12): 1095-1105.
- [32] Colman RJ, Beasley TM, Allison DB, et al. Skeletal effects of long-term caloric restriction in rhesus monkeys[J]. Age, 2012, 34(5): 1133-1143.
- [33] Yang H, Baur JA, Chen A, et al. Design and synthesis of compounds that extend yeast replicative lifespan[J]. Aging Cell, 2007, 6(1): 35-43.
- [34] Feng J, Liu S, Ma S, et al. Protective effects of resveratrol on postmenopausal osteoporosis: regulation of SIRT1-NF- κ B signaling pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2014, 46(12): 1024-1033.
- [35] Mercken EM, Mitchell SJ, Martin-Montalvo A, et al. SRT2104 extends survival of male mice on a standard diet and preserves bone and muscle mass[J]. Aging Cell, 2014, 13(5): 787-796.
- [36] Minor RK, Baur JA, Gomes AP, et al. SRT1720 improves survival and healthspan of obese mice[J]. Sci Rep, 2011, 1: 70.
- [37] Artsi H, Cohen-Kfir E, Gurt I, et al. The Sirtuin1 activator SRT3025 down-regulates sclerostin and rescues ovariectomy-induced bone loss and biomechanical deterioration in female mice[J]. Endocrinology, 2014, 155(9): 3508-3515.
- [38] El-Haj M, Gurt I, Cohen-Kfir E, et al. Reduced Sirtuin1 expression at the femoral neck in women who sustained an osteoporotic hip fracture[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(7): 2373-2378.
- [39] Godfrin-Valnet M, Khan KA, Guillot X, et al. Sirtuin 1 activity in peripheral blood mononuclear cells of patients with osteoporosis[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2014, 20: 142-145.
- [40] Ornstrup MJ, Harslof T, Kjaer TN, et al. Resveratrol increases bone mineral density and bone alkaline phosphatase in obese men: a randomized placebo-controlled trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(12): 4720-4729.
- [41] Poulsen MM, Ornstrup MJ, Harslof T, et al. Short-term resveratrol supplementation stimulates serum levels of bone-specific alkaline phosphatase in obese non-diabetic men[J]. J Funct Foods, 2014, 6: 305-310.

[收稿日期] 2019-04-08

[本文编辑] 崔黎明

