

SIRT1 在骨代谢过程中的调控作用及其在骨质疏松症中的应用研究进展

张荣伟¹, 文皓楠¹(综述), 宋敏^{2*}(审校)

(1. 甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学中医临床学院
中医骨伤基础教研室, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨微结构破坏为特征的代谢性骨病,严重影响患者的生活质量。近年来,沉默信息转录调节因子1(silent information regulator of transcription 1, SIRT1)在骨代谢调控中的作用受到广泛关注。SIRT1是一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)的Ⅲ型组蛋白去乙酰化酶,广泛参与细胞代谢、氧化应激、凋亡和自噬等过程,并通过调节成骨细胞和破骨细胞的活性以及骨髓间充质干细胞的分化,维持骨代谢平衡。研究表明,SIRT1在绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)、糖尿病骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DOP)、糖皮质激素性骨质疏松症(glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP)和酒精性骨质疏松症(alcohol-induced osteoporosis, AOP)等多种骨质疏松症类型中发挥重要作用,其调控机制涉及AMPK/SIRT1/PGC1 α 、SIRT1/NF- κ B/NLRP3等信号通路。然而,SIRT1在骨代谢中的具体作用机制尚未完全明确,其作为OP治疗靶点的潜力仍需进一步探索。本文综述了SIRT1在骨代谢中的调控作用及其在骨质疏松症中的应用进展,旨在为SIRT1在OP的进一步研究提供参考。

[关键词] 骨质疏松; 沉默住处转录因子1; 骨代谢; 作用机制 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.08.019

[中图分类号] R681 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)08-0983-06

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种慢性、全身性、增龄性骨代谢性疾病,随着骨量丢失、骨微结构破坏,临床表现为腰背疼痛,严重者出现脊柱变形,更甚者发生骨质疏松性骨折等严重病变。目前,我国OP发病人群主要集中在65岁以上,且女性发病率明显高于男性,这主要由于女性绝经后雌激素水平明显降低所致^[1]。近年,随着对OP研究的不断深入,OP的发病机制、治疗方法被不断提出总结更新。其中研究发现沉默信息转录调节因子1(silent information regulator of transcription 1, SIRT1)可调节成骨细胞凋亡与自噬及破骨细胞增殖、分化,在代谢性骨疾病中发挥着重要的调控作用^[2]。本文就SIRT1对骨代谢的调控及SIRT1在各类型OP治疗中的应用进行归纳总结,探讨SIRT1治疗OP的作用机制,以期OP的临床治

疗提供新思路。

1 SIRT1生物学特征

Sirtuin家族蛋白广泛分布于生物体内,在哺乳动物中,Sirtuin家族蛋白有7个成员,分别为SIRT1-7,根据其核心结构域序列以及分布位置不同,其作用影响也有所不同,具体可见表1。Sirtuins各成员在生物体的能量代谢、炎症和衰老中发挥着重要作用^[3]。

Sirtuin家族多成员通过多种途径参与骨代谢的调节。其中,SIRT2主要分布在细胞质、线粒体和细胞核中,能够调控线粒体自噬,抑制氧化应激,并促进细胞凋亡。研究表明,SIRT2通过抑制氧化应激和调控细胞凋亡,对骨代谢产生影响,具有促进骨形成和抑制骨吸收的作用^[4-5]。SIRT3是一种线粒体脱乙酰酶,在线粒体稳态、代谢调节、基因转录、应激反应和基因稳定性中起关键作用。有研究进一步证实,SIRT3能够上调抗氧化酶以对破骨细胞发挥抑制作用^[3]。此外,SIRT4主要定位于线粒体,其功能主要集中在抑制氧化应激、抑制软骨细胞凋亡和自噬方面。研究表明,SIRT4通过保护软骨细胞免受氧化应激损伤,对骨代谢起到一定的调节作用^[6]。SIRT5也主要分布在细胞的线粒体中,参与

[收稿日期]2024-05-30

[基金项目]甘肃省高等学校产业支撑计划项目(2022CYZC-52);甘肃中医药大学成果转化培育项目(2023CGZH-1)

[作者简介]张荣伟(1998-),男,内蒙古清水河人,甘肃中医药大学中医临床学院医学硕士研究生,从事中医药防治骨伤科疾病研究。

* 通信作者。E-mail:sm@gszy.edu.cn

调节线粒体代谢,并通过抑制氧化应激发挥作用。研究发现,SIRT5可能通过调节破骨细胞的分化和活性,促进骨吸收,从而对骨代谢平衡产生影响^[7]。此外,Zhang等^[8]发现SIRT6敲除小鼠血液中的骨钙素浓度较低且抗酒石酸酸性磷酸酶5b(tartrate resistant acid phosphatase 5b,TRAP5b)浓度较高,骨吸收强于骨形成,骨小梁和皮质骨的骨质明显减

少,骨矿物质密度降低,证明SIRT6可以直接调节成骨细胞的增殖和分化。Fukuda等^[9]发现SIRT7敲除小鼠骨形成减少,降低了成骨细胞分化,促进了破骨细胞活性增加,表明SIRT7通过调节锌指转录因子SP7/Osterix(OSX)的去乙酰化,发挥对骨代谢的调控作用。

表1 SIRT1-7分布及在骨代谢中的作用影响

Sirtuins	分布	作用	对骨代谢的影响	参考文献
SIRT1	细胞核	减轻氧化应激	促进骨形成	Chen等 ^[10]
	细胞质	促进细胞凋亡	抑制骨吸收	Cai等 ^[11]
	线粒体	调节自噬		Wang等 ^[12]
SIRT2	细胞质	调控线粒体自噬	促进骨形成	Fang等 ^[13]
	线粒体	抑制氧化应激	抑制骨吸收	Fang等 ^[14]
	细胞核	促进细胞凋亡		
SIRT3	线粒体	抑制氧化应激	促进骨形成	Pan等 ^[15]
		促进线粒体自噬		
SIRT4	线粒体	抑制氧化应激,抑制软骨细胞凋亡和自噬	保护软骨细胞	Sun等 ^[6]
SIRT5	线粒体	调节线粒体代谢,抑制氧化应激	促进破骨细胞分化,增加骨吸收	Zhu等 ^[7]
SIRT6	细胞核	促进破骨细胞凋亡	促进骨形成	Chen等 ^[16]
SIRT7	细胞核	减少自噬	加速软骨细胞退化	Lagunas-Rangel ^[17]

SIRT1是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide,NAD⁺)的Ⅲ型组蛋白去乙酰化酶,相对分子质量最大,研究最广泛,与代谢调节联系较紧密^[18],SIRT1在细胞代谢,如肿瘤、氧化应激、细胞凋亡、衰老、炎症等疾病中发挥着重要作用^[19]。王奇等^[20]研究发现,与模型组相比,二苯乙烯苷组的骨小梁分离度降低,血清中微小RNA-34a(miR-34a)过表达(miR-34a-agomir)和丙二醛(malondialdehyde,MDA)的表达也降低,而骨组织中的骨小梁数和骨密度增加,血清中谷胱甘肽过氧化物酶和SIRT1蛋白的表达升高。相反,miR-34a-agomir组的骨小梁分离度和血清中miR-34a、MDA的表达进一步升高,骨组织中的骨小梁数和骨密度降低,血清中谷胱甘肽过氧化物酶和SIRT1蛋白的表达进一步降低。因此,二苯乙烯苷可能通过抑制miR-34a的表达,上调SIRT1蛋白的表达,从而抑制氧化应激条件下成骨细胞的凋亡,促进成骨分化,改善OP大鼠的骨量和骨组织结构。Gurt等^[21]研究发现,SRT2183和SRT3025作为SIRT1的激活剂,能够在体外激活SIRT1,抑制核因子κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)活化体受体配体(receptor activator of nuclear factor-κB ligand,RANKL)诱导的破骨细胞的分化、融合和再吸收能力,但不影响其增殖活性,能够有效调控骨代谢,维持骨稳态。提示,SIRT1可对骨代谢正向调控,从而增加骨量,维持骨稳态,是OP的重要治疗

靶点,对OP的发生与发展的具有积极作用。Sirtuins家族成员可通过调节成骨细胞和破骨细胞的活性、影响骨髓间充质干细胞的分化以及调控氧化应激和细胞凋亡等途径,参与骨代谢相关疾病的发病机制和治疗过程。其中,SIRT1通过保护成骨细胞免受氧化应激损伤以及抑制破骨细胞活性,发挥双重调控作用,展现出其在骨代谢平衡中的重要作用。

2 SIRT1调控骨代谢的机制

骨密度及骨脆性受到SIRT1表达水平的影响,SIRT1通过对成骨细胞凋亡与自噬的调控,减少破骨细胞的增殖与分化,降低骨髓间充质干细胞的凋亡,来调节骨形成和再吸收之间的平衡,以维持骨稳态^[22]。SIRT1可能成为全身性骨代谢和骨相关疾病的潜在治疗靶点,在OP的发生发展的全过程中扮演重要角色。

2.1 SIRT1与成骨细胞(osteoblast,OB) OB是由间充质干细胞(mesenchymal stem cell,MSC)分化而来,对骨量的增加及维持骨代谢平衡发挥着重要的作用^[23]。SIRT1通过多种途径促进OB增殖与分化,并对OB凋亡与自噬进行调控。唐家国等^[24]通过实验证实,与未进行基因敲除的空白组小鼠相比,特异性敲除SIRT1基因的小鼠骨量体积百分比和骨小梁数量明显降低,且OB的增殖与分化能力也显著下调。这一结果表明,SIRT1对成骨细

胞的调控具有积极作用,是维持骨代谢平衡的关键因素。进一步的细胞实验表明,SIRT1在不同环境下对成骨细胞的作用机制存在差异。Xu等^[25]则通过细胞实验发现SIRT1在微重力环境下促进OB的增殖同时抑制了OB的凋亡,而使用miR-138-5p对SIRT1进行抑制后微重力环境下OB活性则显著下降,促进了细胞凋亡,所以,一定程度上SIRT1可促进OB增殖且对OB凋亡进行调控。此外,Wang等^[26]对OB进一步研究,发现与空白组相比,雌二醇诱导的SIRT1能够上调抗凋亡蛋白(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)的表达,同时下调凋亡相关蛋白半胱氨酸蛋白酶3(Caspase-3)的表达,从而抑制OB的凋亡。此外,SIRT1还能上调微管相关蛋白3(microtubule-associated protein light chain 3,LC3)和Bcl-2相互作用蛋白1(Beclin-1)的表达,促进OB的自噬过程,进而维持骨稳态。Yang等^[27]发现白藜芦醇通过介导SIRT1上调了OP模型大鼠OB中SIRT1、LC3和Beclin-1的表达,促进了OB自噬,显著改善了OP模型大鼠的骨密度。以上研究表明,SIRT1可通过促进增殖、抑制凋亡以及调节自噬等多种途径维持骨代谢的平衡。

2.2 SIRT1与破骨细胞(osteoclast,OC)

OC源于造血干细胞,与单核细胞和巨噬细胞关系密切。OC的形成主要依赖于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)家族成员RANKL。RANKL由OB、T细胞、B细胞以及骨髓基质细胞大量分泌,并通过激活其受体RANK促进OC的分化和成熟。RANK主要表达于破骨细胞及其前体细胞表面。在RANKL诱导的RANK刺激后,几种关键的调节转录因子和酶被诱导,从而促进OC的分化、增殖、多核化、活化和存活,进一步加强骨吸收作用^[28]。因此,破骨细胞的活性调控是维持骨代谢平衡的关键环节。近年来,研究发现SIRT1在调控破骨细胞活性中发挥重要作用。Shen等^[29]通过体外实验发现,微小RNA(miR)-128水平依赖于OC分化的活性,与基因敲除miR-128的OC相比,miR-128过表达的OC增殖活性增加,使用SIRT1干预后这一结果更加显著;体内实验研究发现,同空白组相比,miR-128基因敲除小鼠OC的增殖被抑制,使用SIRT1干预后OC活性进一步降低,显著增加了小鼠骨量。这表明miR-128/SIRT1信号轴通过调节破骨细胞的生成和活性,进而影响骨吸收和骨代谢平衡。此外,Thiyagarajan等^[30]研究发现,SIRT1激活化合物SRT2183和SRT1720通过破坏成熟OC的肌动蛋白带来抑制骨吸收。因此,在OC中,

SIRT1与肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、NF- κ B、RANKL等OC相关的细胞因子密切相关,能调节骨吸收,对维持骨量平衡发挥着重要作用。

2.3 SIRT1与骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,BMSCs)

BMSCs是一种具有自我更新和多向分化能力的多功能干细胞,在特定的诱导因子作用下可发生成骨分化,对促进骨重建、维持骨平衡发挥积极的作用。研究^[31]发现,SIRT1主要在BMSCs中表达,对BMSCs的多向分化起调节作用。在骨重建过程中,SIRT1促进BMSCs成骨分化。Louvet等^[32]对神经性厌食症模型小鼠中的BMSCs进行提取,发现给予SIRT1干预后细胞中Runt-相关转录因子2(runt-related transcription factor 2,RUNX2)的表达显著上升,同时小鼠胫骨的骨密度及骨小梁厚度明显上升,而在使用SIRT1激动剂白藜芦醇治疗后则恢复了胫骨的骨密度并减少了骨髓脂肪生成,所以,SIRT1能够决定BMSCs的谱系分化,促进其向成骨分化,抑制其向脂肪分化。然而,这种调控机制在病理状态下可能受到干扰。Deng等^[33]进一步发现,2型糖尿病患者的BMSCs成骨分化能力显著低于健康志愿者,但通过白藜芦醇干预后,患者的SIRT1表达显著增加,BMSCs凋亡率显著降低,成骨分化能力得到恢复。这表明SIRT1表达水平的上调可能是恢复病理状态下BMSCs成骨分化能力的重要机制。故,SIRT1通过多种机制调控BMSCs的成骨分化,包括上调RUNX2表达、抑制BMSCs凋亡以及促进其向OB分化。

3 SIRT1与OP

3.1 SIRT1与绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis,PMOP)

PMOP是由雌激素水平骤降引发的代谢性骨病,其核心病理机制为骨吸收与骨形成动态平衡破坏,表现为骨量显著降低、骨微结构退化及骨脆性增加。雌激素替代治疗是目前治疗PMOP的主要方案之一^[34]。因此,寻找新的治疗靶点和机制成为研究的热点。近年来,SIRT1在PMOP中的作用逐渐受到关注,研究表明雌激素可以通过调节SIRT1蛋白表达,进而调控骨代谢。

Yousefi等^[35]研究发现卵巢切除术大鼠股骨组织中SIRT1表达下降,干预雌激素后其表达量上调,表明SIRT1的表达水平与雌激素呈正相关。这一结果提示,SIRT1可能是雌激素调节骨代谢的关键靶点之一。进一步的研究表明,SIRT1通过激活

AMPK/SIRT1 信号通路,能够调节骨代谢,改善骨微结构。例如,万文渊等^[36]发现,具有益肾健骨功效的龟甲胶能够通过激活 AMPK/SIRT1 通路,上调过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α 的表达,从而减缓 PMOP 大鼠的子宫萎缩程度,改善骨微结构,调节骨代谢水平,显示出对 PMOP 治疗的潜在价值。

安方玉等^[37-38]从 SIRT1 调控 OB 和 OC 两个层面,对藤黄健胃胶囊治疗 PMOP 的作用机制进行了系统研究。结果显示,藤黄健胃胶囊能够显著上调 OB 中 SIRT1 和 Nrf2 的表达,同时降低凋亡相关蛋白 Caspase-3 的表达水平,表明藤黄健胃胶囊通过 SIRT1/PGC-1 α /Nrf2 信号通路抑制成骨细胞凋亡。另一方面,藤黄健胃胶囊还能通过抑制 SIRT1/NF- κ B/NLRP3 信号通路的激活,减轻炎症反应,从而抑制破骨细胞分化。这些结果表明,SIRT1 在调控骨代谢平衡中发挥双重作用:一方面通过促进成骨细胞存活和功能,增加骨形成;另一方面通过抑制破骨细胞活性,减少骨吸收。综上所述,SIRT1 在 PMOP 的发生和发展中扮演着重要角色。雌激素通过调节 SIRT1 蛋白表达,维持骨代谢平衡,而 SIRT1 则通过调控成骨细胞和破骨细胞的活性,影响骨形成和骨吸收。

3.2 SIRT1 与糖尿病骨质疏松症 (diabetic osteoporosis, DOP) DOP 是继发于糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 后的一种骨代谢疾病。近年来的研究揭示了 SIRT1 在 DOP 中的重要作用,尤其是在调控自噬和细胞凋亡方面。王云飞等^[39]通过体内实验发现,在 2 型糖尿病性骨质疏松症 (type2 diabetic osteoporosis, T2DOP) 大鼠模型中,骨组织中 SIRT1、LC3 和 Beclin-1 的表达水平显著降低,同时 AMPK 磷酸化水平下降,而 mTOR 磷酸化水平增加。这些变化表明,T2DOP 大鼠中自噬过程受到抑制。然而,当给予金丝桃苷 (hyperforin, HYP) 干预时,SIRT1、LC3 和 Beclin-1 的表达以及 AMPK 磷酸化水平显著上调,mTOR 的活化则减少。进一步的实验表明,使用 SIRT1 抑制剂 EX-527 可以消除 HYP 对自噬的诱导作用,并减弱其对骨代谢和骨微结构的改善效果。这表明 HYP 可能通过激活 SIRT1/AMPK 信号通路诱导自噬,从而改善 T2DOP 大鼠的骨代谢和骨微结构。Ren 等^[40]的研究进一步揭示了 SIRT1 在高葡萄糖 (high glucose, HG) 环境下的作用机制。他们发现,HG 干预后的间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 表现出较低的蛋白激酶 B 磷酸化水平,同时

SIRT1 的 mRNA 和蛋白表达显著降低。然而,通过 SIRT1 激活剂 SRT1720 干预后,细胞凋亡率显著降低(从 10% 降至 5%),促凋亡蛋白肿瘤抑制蛋白 p53、Bcl-2 相关 X 蛋白和 caspase3 的表达减少,而抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Twist 蛋白的表达增加。相反,SIRT1 抑制则显著促进 p53、Bax 和 caspase3 的表达,降低 Bcl-2 和 Twist 的表达。这些结果表明,AKT-SIRT1 通路在保护 MSCs 免受高葡萄糖诱导的凋亡中发挥重要作用,而高葡萄糖可能通过下调 AKT/SIRT1/TWIST 通路诱导 MSCs 凋亡并增强成骨分化。因此,SIRT1 在糖尿病骨质疏松症的病理生理机制中扮演着关键角色,其通过调节自噬和细胞凋亡,影响骨代谢的平衡。

3.3 SIRT1 与糖皮质激素性骨质疏松症 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP) GIOP 是一种由糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 过量使用导致的骨代谢疾病。GCs 是继发性 OP 最常见的原因,GIOP 是使用 GCs 的最严重的并发症之一。Xiao 等^[41]的研究发现,丝氨酸/苏氨酸激酶 11 过表达可通过激活 AMPK/SIRT1/PGC1 α 信号通路抑制 GC 诱导的 OP。具体而言,STK11 在骨组织中表达下调,而其过表达则减弱了地塞米松介导的成骨分化抑制,并显著增强了 AMPK/SIRT1/PGC1 α 通路的激活。这一结果表明,STK11 通过调节 AMPK/SIRT1/PGC1 α 轴,对 GIOP 具有显著的抑制作用。进一步的研究表明,长非编码 RNA TRG-AS1 也在 GIOP 的发病机制中发挥重要作用。Liu 等^[42]发现,TRG-AS1 过表达可显著抑制地塞米松诱导的成骨分化抑制,同时促进 CAB39/AMPK/SIRT1 的表达,并抑制 NF- κ B 的活性。相反,miR-802 的过表达则降低了 TRG-AS1 对 OP 的抑制作用,而 AMPK 或 SIRT1 的抑制则减弱了 CAB39 对成骨分化的促进作用。TRG-AS1 的过表达显著减轻了地塞米松诱导的 GIOP 大鼠模型的骨质疏松症状。这些结果表明,TRG-AS1 通过调节 miR-802 介导的 CAB39/AMPK/SIRT1/NF- κ B 信号轴,对 GIOP 具有保护作用。综上所述,SIRT1 通过调控 AMPK/PGC1 α 和 NF- κ B 等信号通路,在 GIOP 的发病机制中发挥重要作用。这些研究揭示了 SIRT1 在糖皮质激素诱导的 OP 中的潜在病理生理机制,并提示其可能成为 GIOP 治疗的重要靶点。

3.4 SIRT1 与酒精性骨质疏松症 (alcohol-induced osteoporosis, AOP) AOP 是由长期过量饮酒引起的骨代谢紊乱性疾病,其主要危险因素包括长期大

量饮酒、营养不良(如维生素 D 和钙摄入不足)、内分泌失调(如性激素水平降低)以及遗传易感性等^[38]。临床上,AOP 的主要表现为骨量减少、骨微结构破坏以及骨折风险显著增加,严重影响患者的生活质量和预后。近年来,研究逐渐揭示了 SIRT1 在 AOP 发生和发展中的重要作用,为深入理解其发病机制提供了新的视角。酒精代谢过程中产生的乙醛和活性氧(reactive oxygen species,ROS)是诱导氧化应激的关键因素,它们能够损伤骨细胞,抑制成骨细胞的增殖和分化,同时激活破骨细胞的活性,从而加速骨质流失^[39]。此外,酒精还可能通过干扰内分泌系统(如降低性激素水平)和营养吸收(如维生素 D 和钙的缺乏),进一步加剧骨代谢紊乱。这些因素共同作用,导致骨量减少和骨微结构破坏,增加了骨折的风险。

有研究^[40]通过体外实验研究,将人骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)暴露于不同浓度(10~250 mmol/L)的乙醇中,评估了乙醇对细胞衰老和成骨分化的影响。实验检测了衰老相关 β -半乳糖苷酶活性、细胞周期分布、细胞增殖、ROS 水平以及 OB 特异性基因表达。此外,研究还通过白藜芦醇激活 SIRT1,以探究其对乙醇诱导的细胞衰老和成骨抑制的潜在保护作用。乙醇通过诱导 BM-MSCs 的早衰和抑制 SIRT1 表达,损害其成骨分化能力,从而促进 AOP 的发生。SIRT1 的激活能够有效改善乙醇诱导的细胞衰老表型,并恢复成骨分化能力。因此,SIRT1 在 AOP 中发挥着关键作用,其通过调节细胞衰老和氧化应激,维持 BMSCs 的成骨潜力。SIRT1 的激活能够有效改善乙醇诱导的细胞衰老表型,并恢复成骨分化能力,为 AOP 的防治提供了潜在的新策略。

4 总结与展望

本文综述了 SIRT1 在骨代谢中的调控作用及其在 OP 中的潜在应用价值。SIRT1 作为一种依赖 NAD⁺ 的 III 型组蛋白去乙酰化酶,在细胞代谢、氧化应激、细胞凋亡和衰老等生理过程中发挥重要作用。近年来的研究表明,SIRT1 通过调节成骨细胞和破骨细胞的活性,以及影响 BMSCs 的分化,对骨代谢平衡具有显著的调控作用。在 PMOP、DOP、GIOP 和 AOP 等多种 OP 类型中,SIRT1 的表达水平和功能受到不同程度的影响,其调控机制涉及多种信号通路,如 AMPK/SIRT1/PGC1 α 、SIRT1/NF- κ B/NLRP3 等,为 SIRT1 作为 OP 治疗靶点提供了理

论基础。然而,SIRT1 在骨代谢中的具体作用机制尚未完全明确,其与其他信号通路的交互作用、激活剂和抑制剂的临床应用前景以及在人群中表达差异等问题仍需进一步研究。未来的研究应聚焦于深入解析 SIRT1 在骨代谢中的分子机制,开发高效、特异性的 SIRT1 调节剂,并探索其在多系统疾病中的应用价值,以期 OP 的治疗提供新的策略和靶点。

[参考文献]

- [1] 赵东峰,唐德志.骨质疏松症中西医结合诊疗专家共识[J].世界中医药,2023,18(7):887-894.
- [2] Wang Y, Mei R, Hao S, et al. Up-regulation of SIRT1 induced by 17 β -estradiol promotes autophagy and inhibits apoptosis in osteoblasts[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(20): 23652-23671.
- [3] Pan B, Chen C, Zhao Y, et al. SIRT3: A potential target of different types of osteoporosis[J]. Cell Biochem Biophys, 2024, 82(2): 489-500.
- [4] Fang X, Xia W, Qi Y, et al. SIRT2 regulates apoptosis by inducing mitophagy in sheep cumulus cells [J]. Theriogenology, 2024, 218: 163-173.
- [5] Fang S, He T, You M, et al. Glucocorticoids promote steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by down-regulating serum alpha-2-macroglobulin to induce oxidative stress and facilitate SIRT2-mediated BMP2 deacetylation[J]. Free Radic Biol Med, 2024, 213: 208-221.
- [6] Sun K, Wu Y, Zeng Y, et al. The role of the sirtuin family in cartilage and osteoarthritis: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. Arthritis Res Ther, 2022, 24(1): 286.
- [7] Zhu K, Sheng C, Zhang L, et al. The SIRT5-JIP4 interaction promotes osteoclastogenesis by modulating RANKL-induced signaling transduction[J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1): 26.
- [8] Zhang DM, Cui DX, Xu RS, et al. Phenotypic research on senile osteoporosis caused by SIRT6 deficiency[J]. Int J Oral Sci, 2016, 8(2): 84-92.
- [9] Fukuda M, Yoshizawa T, Karim MF, et al. SIRT7 has a critical role in bone formation by regulating lysine acylation of SP7/Osterix[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2833.
- [10] Chen Y, Zhou F, Liu H, et al. SIRT1, a promising regulator of bone homeostasis[J]. Life Sci, 2021, 269: 119041.
- [11] Cai M, Chen Y, Lin Y, et al. SIRT1 Asn346 sugar chain promoting collagen deacetylation protective effect on osteoblasts under stress [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 682: 148-155.
- [12] Wang J, Zhang Y, Cao J, et al. The role of autophagy in bone metabolism and clinical significance[J]. Autophagy, 2023, 19(9): 2409-2427.
- [13] Fang X, Xia W, Qi Y, et al. SIRT2 regulates apoptosis by inducing mitophagy in sheep cumulus cells [J].

- Theriogenology, 2024, 218:163-173.
- [14] Fang S, He T, You M, et al. Glucocorticoids promote steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by down-regulating serum alpha-2-macroglobulin to induce oxidative stress and facilitate SIRT2-mediated BMP2 deacetylation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 213:208-221.
- [15] Pan B, Chen C, Zhao Y, et al. SIRT3: A potential target of different types of osteoporosis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 82(2):489-500.
- [16] Chen S, Jin J, Xu Z, et al. Catalpol attenuates osteoporosis in ovariectomized rats through promoting osteoclast apoptosis via the Sirt6-ERalpha-FasL axis[J]. *Phytomedicine*, 2024, 123:155262.
- [17] Lagunas-Rangel FA. SIRT7 in the aging process[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6):297.
- [18] 杨宜筠, 汤亭亭. SIRT1 信号通路对于骨代谢的调节作用[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(11):1335-1340.
- [19] Wu QJ, Zhang TN, Chen HH, et al. The sirtuin family in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):402.
- [20] 王奇, 杨鹏, 孙建军, 等. 二苯乙烯苷调控 miR-34a/SIRT1 对骨质疏松大鼠的作用及机制研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(2):185-191.
- [21] 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):e134391.
- [22] Wang S, Deng Z, Ma Y, et al. The role of autophagy and mitophagy in bone metabolic disorders[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14):2675-2691.
- [23] Marie PJ, Kassem M. Osteoblasts in osteoporosis: past, emerging, and future anabolic targets[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(1):1-10.
- [24] 唐家园, 覃松, 王凯, 等. 软骨特异性敲除 SIRT1 基因对小鼠椎体骨质疏松的影响及机制分析[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2021, 18(3):30-35.
- [25] Xu L, Zhang X, Li G, et al. Inhibition of SIRT1 by miR-138-5p provides a mechanism for inhibiting osteoblast proliferation and promoting apoptosis under simulated microgravity[J]. *Life Sci Space Res (Amst)*, 2023, 36:59-69.
- [26] Wang Y, Mei R, Hao S, et al. Up-regulation of SIRT1 induced by 17beta-estradiol promotes autophagy and inhibits apoptosis in osteoblasts[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(20):23652-23671.
- [27] Yang X, Jiang T, Wang Y, et al. The role and mechanism of SIRT1 in resveratrol-regulated osteoblast autophagy in osteoporosis rats[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):18424.
- [28] Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future[J]. *Lancet*, 2011, 377(9773):1276-1287.
- [29] Shen G, Ren H, Shang Q, et al. miR-128 plays a critical role in murine osteoclastogenesis and estrogen deficiency-induced bone loss[J]. *Theranostics*, 2020, 10(10):4334-4348.
- [30] Thiyagarajan R, Gonzalez MR, Zaw C, et al. SRT2183 and SRT1720, but not resveratrol, inhibit osteoclast formation and resorption in the presence or absence of sirt1[J]. *J Bone Res*, 2023, 11(4):1000235.
- [31] 张薇, 熊斌彬, 李冰枝, 等. 骨质疏松症相关信号通路的研究进展[J]. *福建中医药*, 2022, 53(9):59-63.
- [32] Louvet L, Leterme D, Delplace S, et al. Sirtuin 1 deficiency decreases bone mass and increases bonemarrow adiposity in amouse model of chronic energy deficiency[J]. *Bone*, 2020, 136:115361.
- [33] Deng X, Deng L, Xu M, et al. Effects of sIRT1 on osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in type 2 diabetic patients[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2023, 23(8):1077-1086.
- [34] Lu L, Tian L. Postmenopausal osteoporosis coexisting with sarcopenia: the role and mechanisms of estrogen [J]. *J Endocrinol*, 2023, 259(1):e230116.
- [35] Yousefi H, Alihemmati A, Karimi P, et al. Effect of genistein on expression of pancreatic SIRT1, inflammatory cytokines and histological changes in ovariectomized diabetic rat[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(4):423-429.
- [36] 万文渊, 罗娟, 彭真灵, 等. 龟甲胶对绝经后骨质疏松大鼠骨代谢的影响及机制研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2024, 32(4):18-23.
- [37] 安方玉, 颜春鲁, 孙柏, 等. 藤黄健骨胶囊通过 SIRT1/NF- κ B/NLRP3 信号通路调节绝经后骨质疏松大鼠破骨细胞分化[J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(11):2044-2052.
- [38] 安方玉, 王霞霞, 颜春鲁, 等. 藤黄健骨胶囊通过 SIRT1/PGC-1 α /Nrf2 信号通路抑制绝经后骨质疏松大鼠成骨细胞凋亡[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2024, 40(3):383-392.
- [39] 王云飞, 王会方, 史栋梁, 等. 金丝桃苷激活 Sirt1/AMPK 自噬通路改善糖尿病骨质疏松大鼠骨代谢和骨结构的机制研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(3):434-444.
- [40] Ren W, Chai M, Jiang M, et al. High glucose mediates apoptosis and osteogenesis of MSCs via downregulation of AKT-Sirt1-TWIST[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(4):2723-2733.
- [41] Xiao J, Li W, Li G, et al. STK11 overexpression prevents glucocorticoid-induced osteoporosis via activating the AMPK/SIRT1/PGC1 α axis[J]. *Hum Cell*, 2022, 35(4):1045-1059.
- [42] Liu W, Li G, Li J, et al. Long noncoding RNA TRG-AS1 protects against glucocorticoid-induced osteoporosis in a rat model by regulating miR-802-mediated CAB39/AMPK/SIRT-1/NF-kappaB axis[J]. *Hum Cell*, 2022, 35(5):1424-1439.

(本文编辑:刘斯静)