

## 综述

## SIRT1基因在抑郁症中的作用及机制研究进展

国威<sup>1, #</sup>, 肖溪<sup>1, #</sup>, 田裕涛<sup>1</sup>, 杨佳佳<sup>1, 2, \*</sup>天津大学<sup>1</sup>医学工程与转化医学研究院; <sup>2</sup>精密仪器与光电子工程研究院, 天津 300072

**摘要:** 抑郁症是一类高致残率且难治愈的精神类疾病, 目前其临床诊断和治疗都面临很大的困难, 因此研究抑郁症患病机制, 寻找抑郁症的潜在治疗靶点, 并开发有效临床治疗手段刻不容缓。沉默信息调节因子2同源体1 (silent mating type information regulator 2 homolog 1, SIRT1)作为一种去乙酰化酶, 参与细胞衰老、癌症、心血管疾病等多种生物学过程。近年来, 越来越多的研究发现SIRT1基因在抑郁症发病过程中发挥了重要的作用, 但是其机制尚不明确。本文主要总结了海马、前额叶皮层、杏仁核、下丘脑视交叉上核脑区和伏隔核中SIRT1基因影响抑郁症病理过程的相关研究进展, 以期为抑郁症机制研究和抗抑郁药物的研发提供一定的参考和帮助。

**关键词:** SIRT1; 抑郁症; 海马; 前额叶皮层; 杏仁核

**中图分类号:** R749; Q189

## The role and mechanism of SIRT1 gene in depression

GUO Wei<sup>1, #</sup>, XIAO Xi<sup>1, #</sup>, TIAN Yu-Tao<sup>1</sup>, YANG Jia-Jia<sup>1, 2, \*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Medical Engineering & Translational Medicine; <sup>2</sup>School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China

**Abstract:** As a kind of mental illness, depression produces great difficulties in clinical diagnosis and treatment, and has a high disability rate. It is urgent to clarify the mechanism of depression to find potential therapeutic targets and effective clinical treatment methods. As a deacetylase, silent mating type information regulator 2 homolog 1 (SIRT1) is involved in many biological processes such as cell aging, cancer, and cardiovascular disease. In recent years, more and more studies have found that SIRT1 gene plays an important role in the pathogenesis of depression, but the mechanism is still unclear. Therefore, this review mainly summarizes the relevant research progress on the role and mechanism of SIRT1 gene in the hippocampus, prefrontal cortex, amygdala, hypothalamic suprachiasmatic nucleus, and nucleus accumbens in depression, in order to provide new ideas for exploring the mechanism and prevention of depression.

**Key words:** SIRT1; depression; hippocampus; prefrontal cortex; amygdala

抑郁症是一种由多因素引起的慢性精神疾病, 患病率高、难治愈并且有较高自杀率。情绪低落是其主要临床特征, 抑郁症发病时常伴有思维迟缓、认知功能损伤、睡眠障碍等症状。世界卫生组织在2017年最新发布的报告中指出, 全球抑郁症患者人数约3.22亿, 患病率约为4.4%, 我国抑郁症患病

率约为4.2%<sup>[1]</sup>。抑郁症作为世界第四大疾病, 影响着各个年龄段群体的正常生活。目前抑郁症的发病已经呈现低龄化的趋势, 越来越多的青少年由于学业压力、无法处理与同龄人及父母关系等问题导致了抑郁的发生<sup>[2]</sup>。同时, 随着人口老龄化的加剧, 老年抑郁症患病率也迅速增加<sup>[3]</sup>。然而, 关于抑郁

Received 2020-09-18 Accepted 2020-12-24

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81871517) and the China Post-doctoral Science Foundation (No. 2020M670645).

<sup>#</sup>These authors contributed equally to this review.

<sup>\*</sup>Corresponding author. E-mail: jjia.jia.yang@tju.edu.cn

症的发病机制尚无定论, 目前被广泛接受的是单胺类神经递质假说<sup>[4]</sup>。临床中常用的抗抑郁药物大多数是基于上述假说, 包括单胺氧化酶抑制剂类抗抑郁药 (monoamine oxidase inhibitor drugs, MAOID)、三环类抗抑郁药 (tricyclic antidepressive agents, TCA) 和新型抗抑郁药——选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)。这些药物通过抑制突触间隙单胺类神经递质的降解和再摄取, 从而提高突触间隙中单胺类神经递质的浓度, 产生抗抑郁作用。然而由于需要较长的服用周期以及患者服用后出现困倦、口干、视物模糊、便秘、心跳加快、排尿困难和体位性低血压等多种不良反应, 所以目前抑郁症的药物治疗效果并不理想, 临床治疗依然面临很多困难与挑战。一项基因组学研究将 13.5 万名抑郁症患者的基因组与近 35 万名无抑郁症患者的基因组进行比较, 发现了 44 个独立显著的基因位点与重度抑郁症患者的临床特征相关<sup>[5]</sup>。其中部分基因 (*DRD2*、*GRIK5* 等) 参与调控脑神经递质 (多巴胺和肾上腺素) 的传递, 而另一部分基因与脑神经递质传递过程完全无关, 这可能是基于单胺类神经递质假说开发的抗抑郁药物仅能够缓解部分患者抑郁症状的原因之一。因此, 研究抑郁症的病理学机制, 开发新型抗抑郁药物刻不容缓。

2015 年, 研究者通过全基因组关联研究确定了沉默信息调节因子 2 同源体 1 (silent mating type information regulator 2 homolog 1, 又名 Sirtuin 1, *SIRT1*) 基因变异与重度抑郁症的病理机制相关<sup>[6]</sup>。因此, *SIRT1* 被认为可能具有调控抑郁症的作用。尽管 *SIRT1* 在大脑中广泛表达, 但是 *SIRT1* 对抑郁症发病过程的影响及作用机制尚不明确。本文通过总结 *SIRT1* 在抑郁症领域的研究, 综述了海马、前额叶皮层、杏仁核、下丘脑视交叉上核脑区和伏隔核等不同脑区 *SIRT1* 对抑郁症病理机制的影响, 探讨了不同脑区 *SIRT1* 在抑郁症中可能发挥的作用及其机制。

## 1 *SIRT1*与抑郁症

*SIRT1* 是一种  $\text{NAD}^+$  依赖的去乙酰化酶, 主要存在于细胞核内<sup>[7]</sup>, 其通过去乙酰化作用影响组蛋白 (H1, H3, H4) 或非组蛋白, 参与细胞抗逆性、能量代谢、细胞凋亡和衰老等多种生物学过程<sup>[8]</sup>, 导致心血管疾病<sup>[9]</sup>、代谢疾病<sup>[10]</sup>、癌症<sup>[11]</sup>、炎症<sup>[12]</sup>

等疾病发生。近年来有研究表明, *SIRT1* 在药物成瘾<sup>[13]</sup>、突触可塑性、神经疾病等脑功能障碍中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。

2010 年, Kishi 等人研究发现日本人群 *SIRT1* 基因的 rs10997875 突变与抑郁症患者之间存在正相关性<sup>[15]</sup>。2015 年, 中国 - 牛津 - 弗吉尼亚联邦大学 - 实验性基因流行病学研究团队完成了对 5 303 名中国汉族女性重度抑郁症患者及 5 337 名对照者的 DNA 序列分析, 结果发现了两个与抑郁症相关的突变位点, *SIRT1* 基因位点就是其中之一<sup>[6]</sup>。2016 年, Luo 等人对 50 名重度抑郁症患者血液进行检测, 发现与对照组相比, 重度抑郁症患者外周血中 *SIRT1* 基因的表达降低了 37%<sup>[16]</sup>。上述临床研究结果显示, 抑郁症的发病与 *SIRT1* 基因的表达密切相关。因此, *SIRT1* 在抑郁症中发挥的作用引起了研究人员的高度关注。此外, 有大量动物研究显示, *SIRT1* 基因的缺失与小鼠的抑郁样行为密切相关。例如在前脑谷氨酸能神经元中敲除 *SIRT1* 基因, 雄性小鼠表现出抑郁样行为, 且其内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 锥体神经元兴奋性及突触传递与野生型小鼠相比明显降低<sup>[17]</sup>。在海马脑区的研究中也得到了类似的结论, 经历慢性不可预测温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 小鼠海马齿状回的 *SIRT1* 活性降低, 若通过药理学或遗传学手段抑制 *SIRT1* 信号的活性将导致小鼠抑郁样行为的增加, 反之激活 *SIRT1* 则阻止了这种抑郁相关表型的发展<sup>[18]</sup>。因此, 上述结果说明 *SIRT1* 基因与抑郁症密切相关。

## 2 不同脑区中*SIRT1*与抑郁症

### 2.1 海马

海马位于大脑丘脑和内侧颞叶之间, 作为边缘系统的一部分在学习、记忆的形成和巩固过程中起着重要的作用。早有研究显示, 经历 CUMS 的小鼠或抑郁症患者均出现海马体积缩小、神经元密度降低以及树突棘结构复杂性降低等现象<sup>[19-21]</sup>。而本研究组前期研究中也显示, CUMS 小鼠在经过尼古丁治疗后, 齿状回 (dentate gyrus, DG) 区神经元数目明显回升, 抑郁样行为及学习记忆能力均得到改善。因此, 海马结构受损被认为是抑郁症患者出现学习记忆功能障碍的原因之一<sup>[22]</sup>。

越来越多的证据表明, 海马区 *SIRT1* 缺乏可损害认知功能和突触可塑性。海马 *SIRT1* 基因敲除小

鼠在短期和长期海马依赖性记忆中都表现出显著的缺陷, 且其神经元树突的分支长度和复杂度降低, 同时海马 Schaffer 侧枝-CA1 通路突触可塑性受损<sup>[14]</sup>。经 CUMS 建模的抑郁大鼠表现出认知和记忆功能障碍的同时, SIRT1 表达也下调<sup>[23]</sup>。上述结果证明了 SIRT1 可能通过影响认知功能参与抑郁症的形成。那么 SIRT1 是如何参与介导海马功能异常的呢? 目前研究发现 SIRT1 在海马中能够通过 SIRT1/microRNA-134 信号通路影响海马神经元突触可塑性和认知功能<sup>[23, 24]</sup>。例如 Shen 等人发现丰富环境可通过 SIRT1 microRNA-134 信号通路逆转 CUMS 小鼠的抑郁样行为和认知障碍<sup>[23]</sup>。MicroRNA-134 是 SIRT1 的下游分子, 是一种能够被 SIRT1 负调控的脑特异性 microRNA。CUMS 大鼠海马区 SIRT1 的缺乏导致 microRNA-134 表达上调, 并直接抑制环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) mRNA 的翻译, 使脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 下调<sup>[25, 26]</sup>; 同时降低了突触蛋白 SYN 和 PSD95 的表达<sup>[23]</sup>, 有效地调节海马的树突结构和突触形态, 包括突触棘密度、分支数和突触后密度, 从而调控海马树突棘体积<sup>[27]</sup>。除此以外, SIRT1 还可以通过去乙酰化作用改变离子通道的功能, 从而对海马颗粒细胞功能产生影响。Yu 等人发现在离体脑片中激活 SIRT1 信号能够去乙酰化 BK 通道的  $\alpha$  亚基, 促进 BK 通道的内化, 减少其在细胞膜上的分布, 调节小鼠 DG 颗粒细胞的突触特性。而在经过慢性变化压力 (chronic variable stress, CVS) 的小鼠 DG 中注射 SIRT1 抑制剂, 会导致小鼠在旷场中心区域停留时间减少, 出现显著的焦虑样行为。而其机制可能是 SIRT1 抑制剂降低了 DG 细胞膜上 BK 通道的表达水平, 进而改变 DG 颗粒细胞的谷氨酸能突触传递, 上述现象能够被 BK 通道阻断剂蕈青霉素所阻断<sup>[28]</sup>。

上述研究结果提示, 海马中 SIRT1 具有抗抑郁的作用, 且其抗抑郁作用机制主要包括两个方面。一是通过 SIRT1/microRNA-134 信号通路负向调节 BDNF 和相关突触蛋白的表达, 从而影响海马神经元突触的形态和功能。二是 SIRT1 的去乙酰化功能, 直接改变离子通道的功能, 从而影响了海马神经元的兴奋性。目前 SIRT1/microRNA-134 信号通路的研究只集中在对海马形态和功能的影响, 对于其他脑区突触数量及结构是否产生影响还需要进一步的

研究和讨论。

## 2.2 前额叶皮层

mPFC 是大脑中重要的思维和行为调节神经中枢, 对抑郁症的发病具有重要的调控作用<sup>[29]</sup>。研究显示, 抑郁症患者前额叶皮层体积缩小, 其中的可能原因是神经元和神经胶质细胞萎缩<sup>[30, 31]</sup>。Moda-Sava 等在皮质酮抑郁模型的小鼠中发现, 其 mPFC 脑区的树突棘消失速度增加、新生速度降低, 而在给予单次氯胺酮治疗后 mPFC 脑区的树突棘消失速度及新生速度恢复至正常水平<sup>[32]</sup>。

Lei 等人研究显示, 选择性地敲除成年雄性小鼠 mPFC 中的 *SIRT1* 使其表现出显著的快感缺乏和行为绝望等抑郁样行为。同时在离体实验中发现, *SIRT1* 敲除小鼠 mPFC V 层锥体神经元的兴奋性以及自发兴奋性突触传递降低, 而这些现象可以通过激活该区域的 SIRT1 得到一定改善<sup>[17]</sup>。此外, 在野生型小鼠的前额叶皮层或侧脑室注入 SIRT1 激活剂 (SRT2104) 还能够逆转由 CUMS 诱发的快感缺乏和绝望行为<sup>[17]</sup>。这些结果显示, SIRT1 在 mPFC 锥体神经元兴奋性及突触传递过程中发挥重要作用, 且激活 SIRT1 表现出抗抑郁的效果。在对 mPFC 脑区 SIRT1 抗抑郁机制的研究中发现, 使用 SIRT1 激活剂白藜芦醇 (resveratrol, RSV) 提高了 SIRT1 蛋白活性, 从而改善了小鼠恐惧记忆的形成, 而这种改善作用在 *SIRT1* 突变小鼠中被阻断。在 mPFC 中过表达 microRNA-124 导致小鼠出现抑郁样行为, 而使用 RSV 能够降低 microRNA-124 的表达<sup>[33]</sup>, 同时上调 CREB1 表达<sup>[34]</sup>。另外, 也有研究发现 SIRT1/单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAO-A) 通路的调控可能是治疗抑郁症的新途径。MAO-A 在中枢神经系统存在于神经元和星形胶质细胞中, 能够催化大脑和周围组织中单胺类神经递质的氧化脱胺作用, 从而使单胺类神经递质 (5-羟色胺、去甲肾上腺素等) 失活<sup>[35]</sup>。SIRT1 过表达激活了 MAO-A, 而 *SIRT1* 敲除小鼠则表现出较低的 MAO-A 水平<sup>[36]</sup>。MAO-A 活动的上调则会降低 5-羟色胺水平, 从而造成了情绪和行为的异常<sup>[37]</sup>。此外, SIRT1 可以通过参与线粒体生物发生及动力学相关基因的表达发挥作用<sup>[17]</sup>。例如过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 是 SIRT1 去乙酰化作用的一个主要靶点, SIRT1 通过去乙酰化可以直接影响 PGC-1 的转录活性<sup>[38]</sup> 以及随后参与线粒体生物发

生和功能的靶基因的表达<sup>[39]</sup>。这些发现为 mPFC 的线粒体功能障碍可能导致抑郁症状的发展提供了新的证据。

综上所述,前额叶皮层中 *SIRT1* 具有抗抑郁的作用,主要通过调控 CREB、MAO-A 以及线粒体生物发生这三种途径参与抑郁症的发生。

### 2.3 杏仁核

杏仁核是大脑的边缘区域,在情绪反应、情感状态以及习得性恐惧、焦虑和抑郁等障碍中起着关键作用<sup>[40]</sup>。杏仁核也是调节情感维度疼痛反应的重要大脑中心。杏仁核中央侧囊部(也被称为伤害性杏仁核)的过度活跃导致了与疼痛相关的情绪反应和焦虑样的行为。

在动物实验中,有研究发现高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 的摄入除了导致肥胖和代谢性疾病,还与焦虑和抑郁有关。高架十字迷宫以及明暗箱实验显示,经过 4 周 HFD 的小鼠与对照组小鼠相比焦虑样行为减少,并且其杏仁核中 *SIRT1* 的水平降低<sup>[41]</sup>。在疼痛状态下容易出现焦虑样和抑郁样行为的动物,其杏仁核中央的 *SIRT1* 蛋白水平降低。研究显示,*SIRT1* 可以通过去乙酰化中央杏仁核 (central amygdaloid nucleus, CeA) 兴奋性神经元中钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II ( $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin dependent protein kinase II, CaMKII) 启动子的组蛋白 H3K9 来抑制 CaMKII 的表达。在慢性疼痛导致的抑郁个体中,*SIRT1* 很可能是通过 CaMKII 途径增强了负性情感的发展,导致了抑郁行为<sup>[42]</sup>。

综上所述,目前 *SIRT1* 在杏仁核中的作用研究更多的集中在药物成瘾方面,针对其在抑郁症中的作用研究发现 *SIRT1* 具有诱发抑郁相关症状的作用,但是其中机制仍需要进一步研究。

### 2.4 下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)

SCN 是哺乳动物最重要的昼夜节律起搏器,它调整着哺乳动物一系列生理行为和活动,诸如新陈代谢和睡眠/觉醒周期等振荡功能<sup>[43]</sup>。昼夜节律是生物体的各种生理机能为适应外界环境的昼夜变化而建立起的规律周期。睡眠与情绪症状之间的关系是双向的,睡眠障碍是抑郁症患者常见的症状之一<sup>[44]</sup>。同时有报道称失眠的人患重度抑郁症的几率是不失眠的人的 3 倍<sup>[45]</sup>,对重度抑郁患者死后大脑的研究显示,昼夜节律基因 (*BMAL1*、*PER1-3* 等) 表达较弱,且个体时钟基因之间的相位关系受损<sup>[46]</sup>。

在小鼠的 SCN 特异性敲低昼夜节律因子 *BMAL1* 后,SCN 的昼夜节律减弱,小鼠在旷场实验、悬尾实验和习得性无助实验中引起行为绝望和焦虑样行为<sup>[47]</sup>。

研究显示,*SIRT1* 通过激活大脑中两个主要的昼夜节律调节因子 *BMAL1* 和 *CLOCK* 的转录来控制中央昼夜节律控制。*SIRT1* 通过 *PGC-1 $\alpha$*  直接激活 *BMAL1* 的转录,增加 *BMAL1* 及其他昼夜节律调节蛋白在 SCN 的表达<sup>[48]</sup>。

综上所述,尽管 *SIRT1* 能够调控昼夜节律因子且昼夜节律的异常将会导致抑郁的发生,但是目前还没有研究将大脑中 *SIRT1* 对昼夜节律的调控与抑郁症联系起来,仍然需要进一步的证据。

### 2.5 伏隔核(nucleus accumbens, NAc)

NAc 位于基底核与边缘系统交界处,是奖励系统的重要组成部分,常与食物、性和药物滥用的奖励和动机效应有关<sup>[49]</sup>。研究发现通过药理学或遗传学的方法改变 NAc 中 *SIRT1* 的活性,能够产生和调节焦虑和抑郁样行为。使用渗透微型泵将 RSV 双侧注入 NAc 连续 14 天后,*SIRT1* 活性水平升高,并且观察到小鼠在旷场中心的时间和在高架十字迷宫中开放臂的时间减少,焦虑样行为增加。同时,注入 RSV 后也降低了小鼠的蔗糖偏爱性,抑郁程度也有所增加。相反,在 NAc 内注入 *SIRT1* 拮抗剂 EX-527 可以减少小鼠的焦虑或抑郁样行为。此外,通过病毒干扰技术提高 NAc 中 *SIRT1* 基因的表达水平,观察到小鼠抑郁和焦虑样行为增加<sup>[50]</sup>。进一步的研究显示,在多巴胺 D1 受体高表达的神经元中过表达 *SIRT1* 能够产生类似于焦虑和抑郁的效果,然而多巴胺 D2 受体高表达的神经元中过表达 *SIRT1* 并没有出现这种结果<sup>[50]</sup>,说明在 NAc 中 *SIRT1* 能够特异性地调控多巴胺系统从而产生抑郁和焦虑样行为。尽管在与奖赏相关的小鼠模型中发现 *SIRT1* 过表达增加了 NAc 中的 BDNF 的表达<sup>[51]</sup>,但这是否为 NAc 中 *SIRT1* 异常诱发抑郁症的原因之一,还有待进一步的研究。

## 3 总结与展望

通过以上文献调研,我们发现 *SIRT1* 在不同脑区主要通过以下几种途径参与抑郁症的发病(表 1)。(1) *SIRT1* 能够通过 microRNA 影响相关蛋白的表达。例如 *SIRT1* 通过 microRNA-134 和 microRNA-124 影响 BDNF、CREB 和相关突触蛋白的表达,进而影响神经元功能。(2) *SIRT1* 通过影响 BK 离子通道改

表1. 不同脑区中SIRT1的作用机制

Table 1. Mechanisms of SIRT1 in different brain regions

Brain region	Way of action	Effect	Modeling	Species	References
Hippocampus	SIRT1/microRNA-134	Affect the expression of BDNF, synapse-related protein SYN, PSD95	CUMS	Rat	[23]
			3xTg-AD gene mouse	Mice	[24]
			CUMS	Rat	[25]
			CRS	Rat	[26]
Hippocampus	BK channel $\alpha$ subunits	Affect BK $\alpha$ subunit surface distribution	CVS	Mice	[28]
Prefrontal cortex	SIRT1/microRNA-124	Affect the expression of CREB	Resveratrol	Mice	[33]
			CUMS	Mice	[34]
Prefrontal cortex	SIRT1/MAO-A	Affect monoamine neurotransmitters	<i>SIRT1</i> knockout	Mice	[36]
Prefrontal cortex	SIRT1/PGC-1 $\alpha$	Mitochondrial biogenesis	<i>SIRT1</i> knockout	Mice	[17]
Amygdala	SIRT1/CaMK II	Affect calcium ion release	<i>SIRT1</i> knockout	Rat, Mice	[42]
Suprachiasmatic nucleus	Circadian rhythm regulators BMAL1 and CLOCK	Abnormal circadian rhythm	<i>Bmal1</i> knockout	Mice	[47]
Nucleus accumbens	Dopamine D1 receptor	Regulation of the dopamine system	Chronic social defeat stress	Mice	[50]

CUMS: chronic unpredictable mild stress; CRS: chronic restraint stress; CVS: chronic variable stress; MAO-A: monoamine oxidase A; PGC-1 $\alpha$ : peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; SYN: synaptophysin; PSD95: postsynaptic density-95; CREB: cAMP-response element binding protein.

变神经元兴奋性。(3) SIRT1 通过去乙酰化作用影响 PGC-1 $\alpha$ , 从而导致线粒体生物发生障碍并导致氧化应激反应水平提高, 起到对神经元的保护作用。

SIRT1 是目前研究最为广泛的 Sirtuin 蛋白, 也是近年来一个热门的药物设计靶点, 参与了 2 型糖尿病、心血管疾病、代谢综合征、炎症和衰老等多种疾病的发病过程。SIRT1 能够作用的底物复杂多样, 包括 FOXO1/3/4、NF- $\kappa$ B、p53、PGC-1 $\alpha$ 、UCP2/3 等。SIRT1 与不同底物相互作用从而发挥不同的功能。例如, SIRT1 能够去乙酰化 NF- $\kappa$ B, 进而减少炎症因子的产生<sup>[52]</sup>, SIRT1 还能够通过抑制 FOXO1 抑制氧化应激过程, 减少细胞损伤<sup>[53]</sup>。而其是否在大脑中具备同样的功能, 以及是否能通过抑制炎症反应、抗氧化应激以及参与自噬等不同的功能影响抑郁症还有待进一步的研究和讨论。

由此可见, SIRT1 在抑郁症中作用的研究还有很多的问题有待解决, SIRT1 在不同脑区的作用机制可能会为抑郁症的治疗提供新的靶点和思路, 未来在这一领域尚需要广大研究人员进行深入探究。

### 参考文献

1 World Health Organization (WHO). Depression and Other

Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization 2017; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

- Hauenstein EJ. Depression in adolescence. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003; 32(2): 239–248.
- Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J Clin Neurosci* 2018; 47: 1–5.
- Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr* 2017; 27: 101–111.
- Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, *et al*; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 2018; 50(5): 668–681.
- CONVERGE consortium. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature* 2015; 523(7562): 588–591.
- Tanno M, Sakamoto J, Miura T, Shimamoto K, Horio Y. Nucleocytoplasmic shuttling of the NAD<sup>+</sup>-dependent histone deacetylase SIRT1. *J Biol Chem* 2007; 282(9): 6823–6832.
- Oberdoerffer P, Michan S, McVay M, Mostoslavsky R, Vann J, Park SK, Hartlerode A, Stegmuller J, Hafner A, Loerch P,

- Wright SM, Mills KD, Bonni A, Yankner BA, Scully R, Prolla TA, Alt FW, Sinclair DA. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell* 2008; 135(5): 907–918.
- 9 Potente M, Ghaeni L, Baldessari D, Mostoslavsky R, Rossig L, Dequiedt F, Haendeler J, Mione M, Dejana E, Alt FW, Zeiher AM, Dimmeler S. SIRT1 controls endothelial angiogenic functions during vascular growth. *Genes Dev* 2007; 21(20): 2644–2658.
- 10 Pfluger PT, Herranz D, Velasco-Miguel S, Serrano M, Tschöp MH. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(28): 9793–9798.
- 11 Liu T, Liu PY, Marshall GM. The critical role of the class III histone deacetylase SIRT1 in cancer. *Cancer Res* 2009; 69(5): 1702–1705.
- 12 Chung HT, Joe Y. Antagonistic crosstalk between SIRT1, PARP-1, and -2 in the regulation of chronic inflammation associated with aging and metabolic diseases. *Integr Med Res* 2014; 3(4): 198–203.
- 13 Renthall W, Kumar A, Xiao G, Wilkinson M, Covington HE, Maze I, Sikder D, Robison AJ, Laplant Q, Dietz DM. Genome-wide analysis of chromatin regulation by cocaine reveals a role for sirtuins. *Neuron* 2009; 62(3): 335–348.
- 14 Michan S, Li Y, Chou MM, Parrella E, Ge H, Long JM, Allard JS, Lewis K, Miller M, Xu W, Mervis RF, Chen J, Guerin KI, Smith LE, McBurney MW, Sinclair DA, Baudry M, de Cabo R, Longo VD. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. *J Neurosci* 2010; 30(29): 9695–9707.
- 15 Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Fukuo Y, Naitoh H, Umene-Nakano W, Inada T, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. SIRT1 gene is associated with major depressive disorder in the Japanese population. *J Affect Disord* 2010; 126(1–2): 167–173.
- 16 Luo XJ, Zhang C. Down-Regulation of SIRT1 gene expression in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2016; 10(173): 1046.
- 17 Lei Y, Wang J, Wang D, Li C, Liu B, Fang X, You J, Guo M, Lu XY. SIRT1 in forebrain excitatory neurons produces sexually dimorphic effects on depression-related behaviors and modulates neuronal excitability and synaptic transmission in the medial prefrontal cortex. *Mol Psychiatry* 2020; 25(5): 1094–1111.
- 18 Abe-Higuchi N, Uchida S, Yamagata H, Higuchi F, Hobarata T, Hara K, Kobayashi A, Watanabe Y. Hippocampal sirtuin 1 signaling mediates depression-like behavior. *Biol Psychiatry* 2016; 80(11): 815–826.
- 19 Morais M, Santos PA, Mateus-Pinheiro A, Patricio P, Pinto L, Sousa N, Pedroso P, Almeida S, Filipe A, Bessa JM. The effects of chronic stress on hippocampal adult neurogenesis and dendritic plasticity are reversed by selective MAO-A inhibition. *J Psychopharmacol* 2014; 28(12): 1178–1183.
- 20 Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY, Uylings HBM, Friedman L, Rajkowska G. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry* 2004; 56(9): 640–650.
- 21 Qiao H, An SC, Xu C, Ma XM. Role of proBDNF and BDNF in dendritic spine plasticity and depressive-like behaviors induced by an animal model of depression. *Brain Res* 2017; 1663: 29–37.
- 22 Xiao X, Shang X, Zhai B, Zhang H, Zhang T. Nicotine alleviates chronic stress-induced anxiety and depressive-like behavior and hippocampal neuropathology via regulating autophagy signaling. *Neurochem Int* 2018; 114: 58–70.
- 23 Shen J, Li Y, Qu C, Xu L, Sun H, Zhang J. The enriched environment ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and cognitive impairment by activating the SIRT1/miR-134 signaling pathway in hippocampus. *J Affect Disord* 2019; 248: 81–90.
- 24 Corpas R, Revilla S, Ursulet S, Castro-Freire M, Kaliman P, Petegnief V, Giménez-Llort L, Sarkis C, Pallàs M, Sanfeliu C. SIRT1 overexpression in mouse hippocampus induces cognitive enhancement through proteostatic and neurotrophic mechanisms. *Mol Neurobiol* 2016; 54(7): 5604–5619.
- 25 Shen J, Xu L, Qu C, Sun H, Zhang J. Resveratrol prevents cognitive deficits induced by chronic unpredictable mild stress: Sirt1/miR-134 signalling pathway regulates CREB/BDNF expression in hippocampus *in vivo* and *in vitro*. *Behav Brain Res* 2018; 349: 1–7.
- 26 Wang X, Xie Y, Zhang T, Bo S, Bai X, Liu H, Li T, Liu S, Zhou Y, Cong X. Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: involvement of BDNF level, ERK phosphorylation and expression of Bcl-2 and Bax in rats. *Brain Res Bull* 2016; 125: 134–143.
- 27 Schratt GM, Tuebing F, Nigh EA, Kane CG, Greenberg ME. A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. *Nature* 2006; 439(7074): 283–289.
- 28 Yu D, Homiack DR, Sawyer EJ, Schrader LA. BK channel deacetylation by SIRT1 in dentate gyrus regulates anxiety and response to stress. *Commun Biol* 2018; 1: 82.
- 29 Treadway MT, Waskom ML, Dillon DG, Holmes AJ, Park MTM, Chakravarty MM, Dutra SJ, Polli FE, Iosifescu DV, Fava M, Gabrieli JDE, Pizzagalli DA. Illness progression, recent stress, and morphometry of hippocampal subfields and medial prefrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 2015; 77(3): 285–294.

- 30 Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science* 2012; 338(6103): 68–72.
- 31 McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology* 2012; 62(1): 3–12.
- 32 Moda-Sava RN, Murdock MH, Parekh PK, Fetcho RN, Huang BS, Huynh TN, Witztum J, Shaver DC, Rosenthal DL, Alway EJ, Lopez K, Meng Y, Nellissen L, Grosenick L, Milner TA, Deisseroth K, Bito H, Kasai H, Liston C. Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation. *Science* 2019; 364(6436): eaat8078.
- 33 Zhao Y, Li W, Li F, Zhang Z, Dai Y, Xu A, Qi C, Gao J, Gao J, Communications BR. Resveratrol improves learning and memory in normally aged mice through microRNA-CREB pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 435(4): 597–602.
- 34 Gu Z, Pan J, Chen L. MiR-124 suppression in the prefrontal cortex reduces depression-like behavior in mice. *Biosci Rep* 2019; 39(9): BSR20190186. doi: 10.1042/BSR20190186.
- 35 Naoi M, Riederer P, Maruyama W. Modulation of monoamine oxidase (MAO) expression in neuropsychiatric disorders: genetic and environmental factors involved in type A MAO expression. *J Neural Transm (Vienna)* 2016; 123(2): 91–106.
- 36 Libert S, Pointer KB, Bell EL, Das A, Cohen DE, Asara JM, Kapur K, Bergmann S, Preisig M, Otowa T. SIRT1 activates MAO-A in the brain to mediate anxiety and exploratory drive. *Cell* 2011; 147(7): 1459–1472.
- 37 Nordquist N, Orelund L. Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders - a review. *Ups J Med Sci* 2010; 115(1): 2–10.
- 38 Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 $\alpha$  and SIRT1. *Nature* 2005; 434(7029): 113–118.
- 39 Lagouge M, Argmann CA, Gerharthines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne JC, Lambert PD, Elliott P. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 $\alpha$ . *Cell* 2006; 127(6): 1109–1122.
- 40 Neugebauer V. Amygdala pain mechanisms. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 227: 261–284.
- 41 Xu L, Xu S, Lin L, Gu X, Fu C, Fang Y, Li X, Wang X. High-fat diet mediates anxiolytic-like behaviors in a time-dependent manner through the regulation of SIRT1 in the brain. *Neuroscience* 2018; 372: 237–245.
- 42 Zhou C, Wu Y, Ding X, Shi N, Cai Y, Pan ZZ. SIRT1 decreases emotional pain vulnerability with associated CaMKII $\alpha$  deacetylation in central amygdala. *J Neurosci* 2020; 40(11): 2332–2342.
- 43 Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet* 2017; 18(3): 164–179.
- 44 Peterson MJ, Benca RM. Sleep in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29(4): 1009–1032.
- 45 Johnson EO, Roth T, Breslau N. The association of insomnia with anxiety disorders and depression: Exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res* 2006; 40(8): 700–708.
- 46 Li J, Bunney BG, Meng F, Hagenauer MH, Walsh DM, Vawter MP, Evans SJ, Choudary PV, Cartagena P, Barchas JD. Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(24): 9950–9955.
- 47 Landgraf D, Long JE, Proulx CD, Barandas R, Malinow R, Welsh DK. Genetic disruption of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus causes helplessness, behavioral despair, and anxiety-like behavior in mice. *Biol Psychiatry* 2016; 80(11): 827–835.
- 48 Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell* 2013; 153(7): 1448–1460.
- 49 Nestler EJ, Barrot M, Dileone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34(1): 13–25.
- 50 Kim HD, Hesterman J, Call T, Magazu S, Keeley E, Armenta K, Kronman H, Neve RL, Nestler EJ, Ferguson D. SIRT1 mediates depression-like behaviors in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2016; 36(32): 8441–8452.
- 51 Ferguson D, Koo JW, Feng J, Heller EA, Rabkin J, Heshmati M, Renthal W, Neve RL, Liu X, Shao N. Essential role of SIRT1 signaling in the nucleus accumbens in cocaine and morphine action. *J Neurosci* 2013; 33(41): 16088–16098.
- 52 Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, Kaarniranta K, Salminen A. Antagonistic crosstalk between NF- $\kappa$ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders. *Cell Signal* 2013; 25(10): 1939–1948.
- 53 Mo X, Wang X, Ge Q, Bian F. The effects of SIRT1/FoxO1 on LPS induced INS-1 cells dysfunction. *Stress* 2019; 22(1): 70–82.