

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.18.006
文章编号: 1005-8982 (2024) 18-0033-07

子宫疾病专题·综述

SIRT1与子宫内膜异位症发病机制 相关的研究进展*

张海霞¹, 冯晓玲²

(1. 黑龙江中医药大学 研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学
附属第一医院 妇科, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 子宫内膜异位症(EMs)是一种妇科常见的良性疾病,其病因复杂多样且因异位内膜病灶具有增殖、黏附、侵袭、迁移等恶性肿瘤的特征,严重影响妇女患者的身心健康。EMs具体发病机制尚不明确,EMs的发病与炎症、氧化应激、血管生成等病理学发展过程密切相关。沉默信息调节因子1(SIRT1)作为一种组蛋白脱乙酰酶,可能通过调节组蛋白和关键转录因子的乙酰化过程介导免疫炎症反应、血管生成、氧化应激、细胞凋亡及自噬、上皮-间质转化等过程参与EMs发生、发展。近年来研究发现,一些天然产物可能通过靶向SIRT1及其相关途径来预防和治疗EMs,有可能成为临床中EMs的潜在治疗剂。该文综述SIRT1参与EMs发病潜在机制并讨论SIRT1作为EMs治疗靶点的潜力以及相关天然产物作为临床药物或膳食补充剂的有效性,以期寻找EMs新的治疗靶点和开发具有良好药效学特性的抗EMs药物提供一些新的思路 and 方向。

关键词: 子宫内膜异位症; 沉默信息调节因子1; 发病机制

中图分类号: R711.71

文献标识码: A

Research progress on the correlation between SIRT1 and the pathogenesis of endometriosis*

Zhang Hai-xia¹, Feng Xiao-ling²

(1. Graduate School, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China)

Abstract: Endometriosis (EMs) is a common benign gynecological disease, with a complex and diverse etiology. Ectopic endometrial lesions exhibit characteristics of malignant tumors, such as proliferation, adhesion, invasion, and migration, which seriously affect the physical and mental health of female patients. The specific pathogenesis of EMs is not yet clear, and previous studies have shown that the development of EMs is closely related to pathological processes including inflammation, oxidative stress, and angiogenesis. Silent information regulator 1 (SIRT1), as a histone deacetylase, may mediate immune inflammatory response, angiogenesis, oxidative stress, apoptosis, autophagy, epithelial-mesenchymal transition, and other processes by regulating the acetylation of histones and key transcription factors, and therefore play roles in the occurrence and development of EMs. In recent years, researches have found that some natural products may be able to prevent and treat EMs by targeting SIRT1

收稿日期: 2024-01-08

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:81973894, No:82174421); 黑龙江省自然科学基金(No:ZD2021H006); 黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”项目(No:2018RCL12)

[通信作者] 冯晓玲, E-mail: doctorfxl@163.com; Tel: 13604800585

and its related pathways, and could be potential therapeutic agents for EMs in clinical practice. We summarize the underlying mechanisms by which SIRT1 is involved in the pathogenesis of EMs and discuss the potential of SIRT1 as a therapeutic target for EMs, as well as the effectiveness of related natural products as clinical drugs or dietary supplements, in order to provide new ideas and directions for identifying novel therapeutic targets for EMs and developing drugs with favorable pharmacodynamic properties against EMs.

Keywords: endometriosis; SIRT1; pathogenesis

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)是以子宫内膜的腺体及间质出现在子宫腔以外的部位为特征的一种临床常见妇科疾病。有活性的子宫内膜细胞可经输卵管种植于盆腔或子宫腔之外的部位形成内膜异位病灶,临床主要表现为周期性的痛经、月经异常、慢性盆腔疼痛等症状^[1]。EMs在育龄期女性中发病率高达10%~15%,且复发率较高,25%~50%的EMs患者可合并不孕^[2]。子宫内膜异位病灶可种植在身体各个部位,以卵巢、子宫直肠凹陷、宫骶韧带等最常见,因其内膜异位病灶具有增殖、黏附、侵袭、迁移等与恶性肿瘤相似的特征,又被称为“良性转移癌”^[3]。根据发病机制和病理不同EMs可分为腹膜型、深部浸润型和囊肿型,其中内含血液和子宫内膜组织的囊肿型EMs最为常见。EMs具体发病机制尚不明确,先前的研究证明与免疫炎症反应、氧化应激、血管生成等因素密切相关,有活性的子宫内膜通过黏附、侵袭和血管生成的“三部曲”形成内膜异位病灶是EMs发病的关键环节^[4]。

沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)是一种Ⅲ类组蛋白脱乙酰酶,可通过去乙酰化相关靶蛋白和激活转录因子,从而参与诸多重要的生物调节过程。血清SIRT1高表达可以抑制组织氧化和炎症应激水平、抑制细胞凋亡、减轻组织损伤^[5]。临床研究发现与正常育龄期女性相比,EMs患者血清中SIRT1水平显著升高,且EMs患者子宫内膜上皮细胞中SIRT1存在显著过表达^[6]。因此,SIRT1可能成为治疗EMs的潜在新靶点。本文基于对SIRT1的相关功能以及SIRT1参与EMs发生、发展的潜在作用进行综述,以期临床中EMs的治疗寻找新靶点及抗EMs药物提供新参考依据。

1 SIRT1概述

Sirtuins是一组受烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)调控的高度

保守的组蛋白脱乙酰酶。Sirtuins蛋白大家族由SIRT1~SIRT7组成,在细胞抗氧化、细胞凋亡、能量代谢、DNA修复、血管生成、炎症反应、神经元信号传递等生物学过程中具有重要作用,故Sirtuins也被称为长寿蛋白^[7]。SIRT1作为Sirtuins的成员之一,定位于细胞质和细胞核中,基因主要定位于染色体10q22-3,基因长度约33 kb。SIRT1主要通过去乙酰化调控下游转录因子参与氧化应激、炎症反应及血管生成等过程,对抗炎活性、抗衰细胞凋亡、细胞自噬及抑制癌症因子发挥积极作用^[8]。

2 SIRT1参与EMs发生、发展的机制

2.1 SIRT1与炎症反应

EMs是一种妇科常见的慢性炎症疾病。有活性的子宫内膜细胞在异位种植的过程中,局部组织炎症细胞浸润产生炎症反应,导致周围组织纤维化形成子宫内膜异位结节,这是EMs发病的重要病理学过程。白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)和IL-6作为引起EMs慢性炎症的关键细胞因子,参与子宫内膜基质细胞的增殖、黏附、迁移和侵袭等重要过程。研究发现与健康女性相比,EMs患者血清炎症因子,如 γ 干扰素诱导蛋白16、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平显著升高,且血清IL-6水平随EMs严重程度的增加而逐步升高^[9]。核转录因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)及其信号通路被认为是炎症反应的关键,炎症反应发生时NF- κ B被I κ B磷酸化所释放,通过乙酰化rela/p65来激活NF- κ B的转录并增强参与炎症通路的基因表达^[10]。SIRT1通过调控核因子红细胞系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和NF- κ B之间的串扰,降低炎症细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的水平^[11]。NOD样受体家族热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)参与炎症反应、免疫调节等过程,当机体受到内源性或外源性刺激后NLRP3炎症小

体被激活,促使下游促炎因子如 IL-1 β 、IL-18 等释放,导致机体产生一系列免疫炎症反应。研究发现与正常在位子宫内膜相比,异位内膜中炎症小体复合物 NLRP3 表达显著增加,提示 NLRP3 炎症小体与 EMs 发病密切相关^[12]。SIRT1 可以通过激活 NLRP3 炎症小体自噬通路抑制炎症反应及细胞凋亡。EMs 患者存在血管内皮细胞受损,血清转化生长因子- β_1 、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和血栓素水平显著升高,这诱导异位病灶局部血管炎症反应加重^[13]。PGE2 是一种致痛物质,具有较强的血管舒张作用,并可以增强组胺等炎症刺激作用,使 EMs 患者疼痛加剧。SIRT1 可通过调节多种蛋白靶点增强内皮依赖性血管舒张,抑制平滑肌细胞迁移和增殖,以及抑制炎症反应,减少 PGE2 的形成,缓解血管损伤和改善血管僵硬^[14]。SIRT1 通过去乙酰化过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子 1 α (PGC-1 α) 并抑制转录因子 AP-1 的转录活性及其下游环氧合酶 2 的表达来发挥抗炎作用^[15]。

2.2 SIRT1 与氧化应激及细胞凋亡、自噬

2.2.1 SIRT1 与氧化应激

氧化应激是指人体内产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过多导致抗氧化系统失衡,从而引起组织损伤。STAT1 被认为是不同类型细胞中的肿瘤抑制因子,参与机体氧化应激和细胞自噬过程。EMs 发病过程中局部异位病灶处于持续氧化及炎症应激状态,细胞核中的 SIRT1 可促进组蛋白 H3 脱乙酰化,并抑制氧化应激诱导的细胞死亡^[16]。CHENG 等^[17]证明激活 SIRT1 基因能够抑制 ROS 自由基的表达,并明显降低脑组织的氧化应激水平。EMs 发病机制研究中“经血逆流学说”最被广泛接受,逆流的经血发生溶血及异位病灶周期性出血,引起红细胞分解产物和含铁血黄素等物质蓄积。当铁过载时氧化还原循环会催化自由基的产生从而加剧了内膜细胞的氧化损伤及异位内膜细胞的黏附及增殖^[18]。SIRT1 通过脱乙酰化激活 Nrf2,抑制铁死亡进程,研究发现激活 SIRT1/Nrf2 信号通路可以抑制 EMs 大鼠铁死亡并改善异位子宫内膜组织的病理损伤^[19]。LIAO 等^[20]研究表明 SIRT1-SIRT3 轴的表达异常使线粒体泛素化受损以及自噬平衡被破坏,最终导致铁离子沉积和 ROS 增多并诱导铁死亡发生率升高。叉头框转录因子 O 亚族 1 (forkhead box O1, FOXO1) 通过调控下游靶基因,

如锰超氧歧化物酶、过氧化氢酶等来清除过量的 ROS,从而减轻细胞氧化应激损伤。SIRT1 作为 FOXO1 的上游分子,可以通过抑制 FOXO1 磷酸化从而减轻过氧化氢导致的细胞氧化应激损伤^[21]。

SIRT1 通过辅酶 I NAD⁺/NADH 的氧化还原反应调节细胞内环境的变化,去乙酰化 FOXO1 和 PGC-1 α 从而参与抗炎和抗氧化应激过程^[22]。SIRT1 可通过去乙酰化使转录因子 NF- κ B 与 I κ B α 相结合,抑制 NF- κ B 的转录活性,从而减少氧化应激损伤。氧化还原稳态的转录因子 2 是一种在氧化应激中起重要作用的因子,SIRT1 通过调节其来消除线粒体过度融合相关的细胞凋亡抑制^[23]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (the role of NADPH oxidase 4, NOX4) 通过调节 EMs 子宫内膜基质细胞中氧化应激标志物的表达来调节氧化应激从而参与 EMs 的发病。抑制 SIRT1 活性能显著上调还原型辅酶 II 氧化酶衍生的 ROS 水平,并增强 NADPH 氧化酶活性以及 NOX4 mRNA 的表达^[24]。

2.2.2 SIRT1 与细胞凋亡、自噬

自噬可以促进子宫内膜基质细胞在缺氧条件下的迁移和侵袭。先前诸多研究认为自噬是 EMs 的抑制因素,细胞的程序性凋亡、自噬可以帮助免疫系统清除病灶及减缓 EMs 病灶纤维化的过程。JIN 等^[25]研究发现,位于细胞核的 SIRT1 主要通过去乙酰化 p53、DNA 修复因子 Ku70 以及 FOXO 家族蛋白等来抑制细胞凋亡;位于细胞质中的 SIRT1 主要通过 Caspase 途径促进细胞凋亡。P53 是一种应激反应转录因子,通过调节靶蛋白如还原型烟酰胺腺等促进氧化应激损伤,诱导细胞凋亡^[26]。SIRT1 通过 NAD⁺ 依赖的酶催化活性去乙酰化转录因子 p53、FOXO、p38MAP 并抑制相关靶蛋白通路表达减缓子宫内膜上皮细胞损伤及凋亡^[27]。

2.3 SIRT1 与血管生成

异位子宫内膜组织局部血管的生成是 EMs 发病的关键环节。POTENTE 等^[28]发现 SIRT1 缺陷的子宫内膜基质细胞表现出异常的血管生成行为,其通过去乙酰化降低血管生成负调节分子 FOXO1 的转录活性,从而使子宫内膜血管生成减弱。SIRT1 作为一种血管内皮稳态、血管生成和内皮功能障碍的关键调节因子,具有减少内皮芽的形成、迁移和原始血管网络的组装功能。子宫内膜基质细胞及上

皮细胞的异位生长导致局部组织缺血缺氧,因此诱导缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 通路被激活^[29]。SIRT1/VEGF 通路作为调节血管新生的重要通路之一,激活 SIRT1/VEGF 通路能促进内皮细胞存活和血管新生^[30]。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloprotein-9, MMP-9)、MMP-14 是属锌金属内肽酶家族的分泌型成员,参与子宫内膜重塑和血管生成过程,这两者表达水平升高可以促进内膜异位病灶的浸润与发展,SIRT1 的敲除会导致 MMP-14 表达的降低而改变萌发血管生成的水平^[31]。p53 可以通过增加抗血管生成因子的产生或抑制促血管生成因子来负向调节血管生成,SIRT1 通过赖氨酸去乙酰化降低 p53 的转录活性来调节新生血管形成^[32]。SIRT1 负向调节 Delta 样配体 4/Notch 通路,通过激活真核起始因子 2 激酶使真核延伸因子 2 失活,并最终抑制血管内皮细胞的增殖和迁移^[33]。

2.4 SIRT1 介导上皮-间充质转化

上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在子宫内膜异位病灶的扩散中发挥重要作用。EMT 相关通路激活后子宫内膜上皮细胞表现出迁移力及侵袭能力的增强^[34],这为子宫内膜异位病灶的植入及生长创造了有利条件。WANG 等^[35]证明 SIRT1 在 EMs 小鼠模型中过表达,并且 SIRT1 通过抑制 p53 和 p38MAPK 通路抑制子宫内膜上皮细胞衰老,诱导子宫内膜 EMT。LIU 等^[36]发现 EMs 患者内膜中 HIF-1 α 、间充质细胞标志物波形蛋白的表达显著升高,上皮细胞标志物 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达降低。EMT 的特征是上皮标志物 E-cadherin 的丢失,以及间充质标志物波形蛋白和 N-钙黏蛋白的获得。SIRT1 可使组蛋白 H3 去乙酰化并抑制 E-cadherin 的表达^[37]。SIRT1 的下调导致 Smad 家族成员 4 的过度乙酰化和 MMP-7 的过度激活,从而导致 E-cadherin 的降解^[38]。

2.5 其他

2.5.1 SIRT1 与 microRNA 微 RNA (microRNA, miRNA) 是真核生物中广泛存在的一种内源性非编码 RNA 分子,在细胞发育、凋亡、分化等生物学过程中发挥重要作用。先前的研究已证实 EMs 患者异位内膜组织中存在多个异常表达的 miRNA,这些

miRNA 可能通过调控靶基因的表达参与 EMs 的发病。Sirtuins 通过 RNA 结合蛋白 (RNA binding protein, RBP) 和小的非编码 RNA 分子进行精确有效的转录后水平调控。miR-34a 通过靶向 SIRT1 来延缓内皮祖细胞介导的血管生成,从而提高乙酰化 FOXO1 的水平,导致内皮细胞衰老和细胞周期停滞^[39]; miR-125b、miR-451 在 EMs 患者血液中显著升高,被认为是诊断早期 EMs 的潜在生物标志物,主要通过影响 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 表达水平参与炎症反应^[40]。miR-217 通过在 SIRT1 依赖性机制中调节乙酰 FOXO1 的水平来诱导内皮细胞衰老^[40]; miR-23a 从肿瘤细胞集落的水平转移可以通过靶向受体内皮细胞中的 SIRT1 来诱导血管生成^[41]; miR-138 是血管生成关键微调节分子,miR-138 通过靶向内皮细胞中的 SIRT1 表现出抗血管生成特性^[42]。

2.5.2 SIRT1 参与性激素及其受体调节 EMs 是妇科常见的激素依赖性疾病,雌二醇 (Estradiol, E₂) 可以通过雌激素受体 2 诱导环氧合酶 II -PGE2 反馈环使其表达水平升高,E₂ 表达水平升高可能是由于 EMs 病灶存活率升高和炎症加重^[43]。雌激素还可以通过激活 NLRP3 炎症小体并诱导正常子宫内膜基质细胞分泌 IL-1 β ,引起炎症反应参与 EMs 的发病^[44]。SIRT1 充当雌激素相关受体 α (Estrogen receptor α , ER α) 共激活因子,SIRT1 能够直接 ER α 结合,抑制 SIRT1 活性能够抑制 ER α 表达及下游基因的转录。E₂-ER α 通路被激活后,p300 通过乙酰化稳定 ER α 转录组复合物,该过程可以被 SIRT1 逆转^[45]。

3 靶向 SIRT1 的药物与 EMs 治疗

先前已有研究表明 SIRT1 的激活对 EMs 的病理发生、发展具有改善作用,这些发现可以为抗 EMs 药物研究提供部分理论参考依据。靶向 SIRT1 的天然化合物和人工合成药物通过调控 EMs 致病机制中的多条信号通路,从而在 EMs 中发挥潜在正向作用,其可能会成为 EMs 的潜在治疗剂。

3.1 靶向 SIRT1 的外源性激活剂

近年来,天然产物因其安全性和有效性而在药物开发引发关注,体外研究及人体临床试验已证明一些天然合成物如白藜芦醇、槲皮素等,能够通过靶向 SIRT1 及其相关信号通路表现出对 SIRT1 的激

活能力。白藜芦醇是一种多酚和植物雌激素化合物,作为最重要的 SIRT1 激活剂具有抗氧化、抗炎、抗血管生成和抗雌激素等特性。高剂量的白藜芦醇可以降低子宫异位内膜组织生长评分,以及显著增加凋亡基因 P53、Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 的表达,抑制人 EMs 异位内膜病灶的生长与血管生成^[46]。白藜芦醇通过抑制 NF- κ B 活化和降低 TNF- α 诱导的 I κ B- α 降解,减少促炎黏附分子和趋化因子产生,从而减轻血管内皮炎症,对血管结构具有保护作用^[47]。动物实验表明,与生理盐水处理的对照组相比,白藜芦醇处理过的 EMs 大鼠血浆中 VEGF 及腹膜液中的单核细胞趋化蛋白 1 表达水平显著降低^[48]。TAGUCHI 等^[49]用白藜芦醇预处理子宫内膜异位基质细胞,结果显示白藜芦醇明显抑制 IL-8 mRNA 表达水平,白藜芦醇通过抑制炎症细胞因子 IL-8 表达来改善 EMs 的局部炎症。

槲皮素是饮食中最常见和最广泛分布的天然黄烷醇化合物。在体外研究中,槲皮素降低了衰老相关 β -半乳糖苷酶、主动脉中血清细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子 1 及 IL-6 的表达,以剂量依赖性方式减少细胞凋亡及 ROS 的生成^[50]。邹清靖等^[51]临床研究发现,槲皮素通过上调 miR-340-5p 的表达来抑制人异位子宫内膜细胞 End1/E6E7 增殖,经过槲皮素处理的 EMs 异位子宫内膜组织的细胞凋亡率以及 Bax 蛋白水平明显升高。研究表明,槲皮素可增加 SIRT1 的表达并且槲皮素通过激活 SIRT1/AMPK 信号通路抑制内质网应激^[52]。综上所述,天然化合物白藜芦醇和槲皮素通过外源性激活 SIRT1 参与血管保护、抗氧化、抗炎等过程,对预防与治疗 EMs 有较大潜在效果。

3.2 靶向 SIRT1 药物对 EMs 潜在治疗作用

SIRT1 作为一种组蛋白脱乙酰酶,通过去乙酰化调控多种靶蛋白及信号通路。LI 等^[53]研究表明传统中药方剂“补肾温阳化瘀汤”通过 SIRT1-FOXO-1 信号通路表达显著降低了 EMs 大鼠自噬活性,SIRT1 特异性抑制剂 EX527 处理的对照组自噬体数量明显增加,这证明了 SIRT1 可能是 EMs 的潜在治疗靶点。正丁酸酯通过抑制 G 蛋白偶联受体和组蛋白脱乙酰酶活性来抑制子宫内膜异位上皮细胞活性小分子 G 蛋白 RAPI 的表达水平,从而缓解子宫内膜异位病灶的存活与生长^[54]。EISALOU 等^[55]评估了在手术诱

导的 EMs 大鼠模型中的 SIRT1 蛋白质印迹表达,结果表明与内膜对照组相比, γ -谷维素-6000 处理组的 SIRT1 蛋白表达水平显著升高,SIRT1 蛋白表达的增加诱导 EMs 大鼠细胞凋亡,从而缓解 EMs 的病理发展。

4 小结与展望

综上所述,先前的研究已证明 EMs 的发生、发展与免疫炎症反应、血管生成、细胞凋亡及自噬、氧化应激、EMT 等过程密切相关。EMs 具体发病机制尚未得到阐明,由于 EMs 患病率的逐年上升及治疗药物的单一局限性,因此提高对 EMs 发病机制的认识至关重要。SIRT1 作为一种去乙酰化酶可能通过调节组蛋白和关键转录因子的乙酰化过程介导免疫炎症反应、促血管生成、抗氧化应激、抑制细胞凋亡及自噬、抑制 EMT 等过程参与 EMs 发病。先前的研究表明 SIRT1 对子宫内膜异位组织病变具有正向作用,SIRT1 有可能作为预防及治疗 EMs 潜在的新靶点。此外,尽管先前的研究已经证明天然产物如白藜芦醇及槲皮素等可以通过激活包括 SIRT1 在内的多个靶基因来防治疾病,但由于其在临床试验中的稀有性,是否可以通过激活 SIRT1 及其相关途径在人体和体外细胞实验中改善 EMs 的发生、发展,目前仍缺乏直接实验及临床依据。SIRT1 天然激动剂虽然不能直接应用于临床,但其为开发更有利的药代动力学和药效学特性的抗 EMs 药物提供了新思路。

参考文献:

- [1] SAUNDERS P T K, HORNE A W. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects[J]. Cell, 2021, 184(11): 2807-2824.
- [2] NI Z X, LI Y S, SONG D, et al. Iron-overloaded follicular fluid increases the risk of endometriosis-related infertility by triggering granulosa cell ferroptosis and oocyte dysmaturity[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(7): 579.
- [3] KONINCKX P R, USSIA A, ADAMYAN L, et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory[J]. Fertil Steril, 2019, 111(2): 327-340.
- [4] ROLLA E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. F1000Res, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-529.
- [5] 钱龙杰, 苏文利, 朱文献, 等. 沉默信息调节因子 1 激活剂 SIRT1720 减轻大鼠急性颅脑损伤的机制[J]. 中国组织工程研

- 究, 2024, 28(28): 4447-4454.
- [6] 马园园, 陈良凤, 梁娜. 子宫内异位症患者血清 KRAS 和 SIRT1 水平与疾病进展的关系及其诊断价值分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(4): 822-826.
- [7] QIU Y Q, ZHOU X Y, LIU Y, et al. The role of sirtuin-1 in immune response and systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 632383.
- [8] ALHAZZAZI T Y, KAMARAJAN P, VERDIN E, et al. SIRT3 and cancer: tumor promoter or suppressor? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1816(1): 80-88.
- [9] KOKOT I, PIWOWAR A, JĖDRYKA M, et al. Diagnostic significance of selected serum inflammatory markers in women with advanced endometriosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2295.
- [10] TAK P P, FIRESTEIN G S. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(1): 7-11.
- [11] LIU S Y, QIN T, ZOU F K, et al. Pseudolaric acid B exerts an antifungal effect and targets SIRT1 to ameliorate inflammation by regulating Nrf2/NF-κB pathways in fungal keratitis[J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(2): 1133-1146.
- [12] AHN S H, KHALAJ K, YOUNG S L, et al. Immune-inflammation gene signatures in endometriosis patients[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(6): 1420-1431.e7.
- [13] 赵娜, 周灵雪, 杨向荣. 桂枝茯苓胶囊联合戈舍瑞林对子宫内异位症患者子宫动脉血流动力学及 Th1/Th2 细胞因子的影响[J]. 陕西中医, 2022, 43(4): 446-449.
- [14] 贲涵芝, 邱丙全, 杨洋. SIRT1 调控其下游非组蛋白分子乙酰化修饰影响细胞凋亡的分子机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, 37(10): 1281-1289.
- [15] TAKIZAWA Y, KOSUGE Y, AWAJI H, et al. Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS), silent mating type information regulation 2 homologue 1 (SIRT1) and autophagy-related genes by repeated treatments with resveratrol in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Br J Nutr*, 2013, 110(12): 2150-2155.
- [16] TANNO M, KUNO A, YANO T, et al. Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(11): 8375-8382.
- [17] CHENG S, CHEN C, WANG L L. Gelsemine exerts neuroprotective effects on neonatal mice with hypoxic-ischemic brain injury by suppressing inflammation and oxidative stress via Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(5): 1305-1319.
- [18] NG S W, NORWITZ S G, TAYLOR H S, et al. Endometriosis: the role of iron overload and ferroptosis[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(7): 1383-1390.
- [19] 胡晓英, 吴建发, 王鹰, 等. 汉黄芩素调节 SIRT1/Nrf2 信号通路对子宫内异位症大鼠铁死亡的影响[J]. 遵义医科大学学报, 2023, 46(10): 943-949.
- [20] LIAO Y F, KE B, LONG X Y, et al. Abnormalities in the SIRT1-SIRT3 axis promote myocardial ischemia-reperfusion injury through ferroptosis caused by silencing the PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 582.
- [21] YAO H L, YAO Z, ZHANG S C, et al. Upregulation of SIRT1 inhibits H₂O₂-induced osteoblast apoptosis via FoxO1/β-catenin pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6681-6690.
- [22] CARLOMOSTI F, D'AGOSTINO M, BEJI S, et al. Oxidative stress-induced miR-200c disrupts the regulatory loop among SIRT1, FOXO1, and eNOS[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(6): 328-344.
- [23] PATRA S, SINGH A, PRAHARAJ P P, et al. SIRT1 inhibits mitochondrial hyperfusion associated mito-bulb formation to sensitize oral cancer cells for apoptosis in a mtROS-dependent signalling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 732.
- [24] ZARZUELO M J, LÓPEZ-SEPÚLVEDA R, SÁNCHEZ M, et al. SIRT1 inhibits NADPH oxidase activation and protects endothelial function in the rat aorta: implications for vascular aging[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(9): 1288-1296.
- [25] JIN Q H, YAN T T, GE X J, et al. Cytoplasm-localized SIRT1 enhances apoptosis[J]. *J Cell Physiol*, 2007, 213(1): 88-97.
- [26] LIU X Y, FAN L H, LU C R, et al. Functional role of p53 in the regulation of chemical-induced oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6039769.
- [27] HISHIDA T, NOZAKI Y, NAKACHI Y, et al. Sirt1, p53, and p38(MAPK) are crucial regulators of detrimental phenotypes of embryonic stem cells with max expression ablation[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(8): 1634-1644.
- [28] POTENTE M, GHAENI L, BALDESSARI D, et al. SIRT1 controls endothelial angiogenic functions during vascular growth[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(20): 2644-2658.
- [29] ZHANG L, XIONG W Q, LI N, et al. Estrogen stabilizes hypoxia-inducible factor 1α through G protein-coupled estrogen receptor 1 in eutopic endometrium of endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(2): 439-447.
- [30] ZHOU Z W, ZHENG L J, REN X, et al. LncRNA NEAT1 facilitates survival and angiogenesis in oxygen-glucose deprivation (OGD)-induced brain microvascular endothelial cells (BMECs) via targeting miR-377 and upregulating SIRT1, VEGFA, and BCL-XL[J]. *Brain Res*, 2019, 1707: 90-98.
- [31] YANA I, SAGARA H, TAKAKI S, et al. Crosstalk between neovessels and mural cells directs the site-specific expression of MT1-MMP to endothelial tip cells[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 9): 1607-1614.
- [32] LYNCH C J, SHAH Z H, ALLISON S J, et al. SIRT1 undergoes alternative splicing in a novel auto-regulatory loop with p53[J]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13502.
- [33] XIE M, LIU M, HE C S. SIRT1 regulates endothelial notch signaling in lung cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45331.
- [34] CHEN M H, ZHOU Y L, XU H, et al. Bioinformatic analysis reveals the importance of epithelial-mesenchymal transition in the development of endometriosis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8442.
- [35] WANG M H, WU Y Q, HE Y B, et al. SIRT1 upregulation promotes epithelial-mesenchymal transition by inducing

- senescence escape in endometriosis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 12302.
- [36] LIU H W, DU Y, ZHANG Z B, et al. Autophagy contributes to hypoxia-induced epithelial to mesenchymal transition of endometrial epithelial cells in endometriosis[J]. *Biol Reprod*, 2018, 99(5): 968-981.
- [37] ZHAO G, CUI J, ZHANG J G, et al. SIRT1 RNAi knockdown induces apoptosis and senescence, inhibits invasion and enhances chemosensitivity in pancreatic cancer cells[J]. *Gene Ther*, 2011, 18(9): 920-928.
- [38] SERRANO-GOMEZ S J, MAZIVEYI M, ALAHARI S K. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15: 18.
- [39] ZHAO T, LI J, CHEN A F. MicroRNA-34a induces endothelial progenitor cell senescence and impedes its angiogenesis via suppressing silent information regulator 1[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(1): E110-E116.
- [40] 陈渝, 夏晓梦. MicroRNA 早期诊断子宫内膜异位症的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(6): 49-55.
- [41] SRUTHI T V, EDATT L, RAJI G R, et al. Horizontal transfer of miR-23a from hypoxic tumor cell colonies can induce angiogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 3498-3514.
- [42] TIAN F, YUAN C, YUE H M. MiR-138/SIRT1 axis is implicated in impaired learning and memory abilities of cerebral ischemia/reperfusion injured rats[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 367(2): 232-240.
- [43] WU M H, LU C W, CHUANG P C, et al. Prostaglandin E2: the master of endometriosis? [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2010, 235(6): 668-677.
- [44] CHOI J Y, JO M W, LEE E Y, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome by progesterone is attenuated by abnormal autophagy induction in endometriotic cyst stromal cells: implications for endometriosis[J]. *Mol Hum Reprod*, 2022, 28(4): gaac007.
- [45] DARVISHZADEH MAHANI F, KHAKSARI M, RAJI-AMIRHASANI A. Renoprotective effects of estrogen on acute kidney injury: the role of SIRT1[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(11): 2299-2310.
- [46] KHAZAEI M R, RASHIDI Z, CHOBSAZ F, et al. Inhibitory effect of resveratrol on the growth and angiogenesis of human endometrial tissue in an in vitro three-dimensional model of endometriosis[J]. *Reprod Biol*, 2020, 20(4): 484-490.
- [47] NALLASAMY P, KANG Z Y, SUN X L, et al. Natural compound resveratrol attenuates TNF-alpha-induced vascular dysfunction in mice and human endothelial cells: the involvement of the NF-κB signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12486.
- [48] ERGENOĞLU A M, YENIEL A Ö, ERBAŞ O, et al. Regression of endometrial implants by resveratrol in an experimentally induced endometriosis model in rats[J]. *Reprod Sci*, 2013, 20(10): 1230-1236.
- [49] TAGUCHI A, WADA-HIRAIKE O, KAWANA K, et al. Resveratrol suppresses inflammatory responses in endometrial stromal cells derived from endometriosis: a possible role of the sirtuin 1 pathway[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(3): 770-778.
- [50] JIANG Y H, JIANG L Y, WANG Y C, et al. Quercetin attenuates atherosclerosis via modulating oxidized LDL-induced endothelial cellular senescence[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 512.
- [51] 邹清靖, 甘露, 吴小玲, 等. 槲皮素通过调控 miR-340-5p 影响子宫内膜异位症细胞的增殖和凋亡[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31(7): 1360-1365.
- [52] FENG K, CHEN Z X, PENGCHENG L, et al. Quercetin attenuates oxidative stress-induced apoptosis via SIRT1/AMPK-mediated inhibition of ER stress in rat chondrocytes and prevents the progression of osteoarthritis in a rat model[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18192-18205.
- [53] LI Y, AN M L, FU X P, et al. Bushen wenyang huayu decoction inhibits autophagy by regulating the SIRT1-FoxO-1 pathway in endometriosis rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 308: 116277.
- [54] CHADCHAN S B, POPLI P, AMBATI C R, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids protect against the progression of endometriosis[J]. *Life Sci Alliance*, 2021, 4(12): e202101224.
- [55] EISALOU M Y, FARAHPOUR M R. Effectiveness of gamma oryzanol on prevention of surgical induced endometriosis development in rat model[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 2816.

(李科 编辑)

本文引用格式: 张海霞, 冯晓玲. SIRT1 与子宫内膜异位症发病机制相关的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(18): 33-39.

Cite this article as: ZHANG H X, FENG X L. Research progress on the correlation between SIRT1 and the pathogenesis of endometriosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(18): 33-39.