

引文格式:毕雪,李轩. Sirt1 治疗后发性白内障的研究进展[J]. 眼科新进展,2020,40(7):686-690.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0157

【文献综述】

Sirt1 治疗后发性白内障的研究进展[△]

毕雪 李轩

作者简介:毕雪,女,1986年6月出生,辽宁沈阳人,在读博士研究生。研究方向:白内障。E-mail: bixue86@163.com; ORCID: 0000-0003-0827-0139
通信作者:李轩,女,1966年11月出生,辽宁沈阳人,博士,主任医师。研究方向:角膜病及眼表疾病。E-mail: xuanli08@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-1052-4222
收稿日期:2019-05-16
修回日期:2019-07-16
本文编辑:王燕
△基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81670837);天津市应用基础与前沿技术研究计划项目(编号:15JCZDJC35300);天津市卫生行业重点攻关项目(编号:14KGL33)
作者单位:300020 天津市,天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科医院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 天津市眼科研究所

【摘要】 Sirt1 是 sirtuin 家族中研究较为广泛和深入的成员。Sirt1 如交通枢纽一般,连接上游 microRNA 及下游各种转录因子,在抗衰老、细胞凋亡、氧化应激和 DNA 损伤方面发挥显著作用。后发性白内障 (posterior capsular opacification, PCO) 是导致白内障患者术后视力下降最常见的并发症。目前国内外研究尚未有 Sirt1 对 PCO 的发生发展的体内、外相关研究。本文综述了 Sirt1 生物学作用的主要路径以及 Sirt1 在后发性白内障治疗中的前景展望。

【关键词】 Sirt1; microRNA; 后发性白内障

【中图分类号】 R776.1

sirtuins 是第 3 类组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs), 以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 为辅助因子, 催化组蛋白乙酰赖氨酸残基的去乙酰化。除脱乙酰酶活性外, sirtuins 还具有 ADP-核糖基转移酶活性^[1]。沉默信息调节剂 2 (silence information regulator 2, Sir2) 最早在酵母中描述, 是在 sirtuin 家族中发现的第 1 个基因^[2]。到目前为止, 已经确定了 7 个 Sir2 同系物, 存在于原核生物和真核生物中, 这些同系物被指定为 Sirt1 至 Sirt7^[3]。本文综述了 Sirt1 生物学作用主要路径的前沿研究和调节 Sirt1 相关信号转导和下游效应可能在治疗后发性白内障方面具有潜在的应用价值。

1 Sirt1 的生物学结构及功能

Sirtuins 家族共享的同一个保守的催化核心, 是由一个罗斯曼褶皱组成的大区域构成^[4]。Sirt1 是研究最多的人类亚型, 它含有 747 个氨基酸, 具有扩展的 N-和 C-末端, 非常灵活和无结构, 这使得它能够提供更多的活性调节位点 (如翻译后修饰、与蛋白质和配体的相互作用)^[4]。Sirt1 维持染色质沉默状态和基因组稳定性^[5], 与各种生理和病理过程以及条件有关。Sirt1 在限制卡路里的抗衰老作用^[6]、限制热量对神经退行性疾病的保护作用^[7]、增强大鼠海马神经元干细胞增殖状态^[8]以及参与保护细胞氧化应激和 DNA 损伤方面发挥了显著作用^[9]。

2 Sirt1 在眼球的分布

Sirtuins 的细胞定位、活性和功能不同, 可分为 4 类 (I ~ IV)^[3], Sirt1 属于 I a 类。Sirt1 蛋白定位于细胞核和细胞质中^[10], 很大一部分是与常染色质相关的。Jaliffa 等^[11]通过免疫组织化学染色和 Western blot 分析检测 Sirt1 在成年小鼠眼中的分布, 发现 Sirt1 定位于包括角膜、晶状体、虹膜、睫状体和视网膜在内的所有正常眼结构的细胞核和细胞质中^[11]。在人眼中, Sirt1 在老年性白内障患者晶状体上皮^[12]及视网膜^[13]中有表达。对于健康人角膜上皮, Alves

等^[14]报道, 有 50% 的人表现出 Sirt1 的阴性表达, 30% 的人角膜上皮呈弱表达, 20% 的人角膜标本被认为具有明显的免疫阳性反应。

3 Sirt1 生物学作用的主要路径

Sirt1 具有多种生理功能, 在病理环境中具有广泛的作用。这是由于其上游有众多联系紧密的 microRNA 进行调控, 以下仅总结了 microRNA 与晶状体上皮细胞 (lens epithelial cell, LEC) 相关的一些研究。此外, Sirt1 下游有大量的靶标, 其中包含许多在细胞生存和重要代谢方面起关键作用的相关转录因子。

3.1 microRNA 与 Sirt1

3.1.1 microRNA-34a 与 Sirt1 microRNA-34a (miR-34a) 是 miR-34 家族成员之一, miR-34a 的编码基因位于 1p36.2, 在多种肿瘤组织中呈低水平表达^[15], 促进 miR-34a 的表达可使多种肿瘤细胞发生凋亡^[16], miR-34a 可通过调控心肌细胞凋亡和纤维化, 参与心室重塑和修复, 提示 miR-34a 参与细胞凋亡和衰老过程。Sirt1 已被大量研究证实是 miR-34a 的靶作用基因之一。

Lamoke 等^[17]研究发现, 与成年和衰老大鼠相比, 糖尿病大鼠中 miR-34a 的视网膜水平显著升高, 从而抑制了 Sirt1 表达, 其脱乙酰酶活性的丧失导致

转录因子核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的持续乙酰化/活化以及随后的促炎基因的表达。Li 等^[18]首次发现氧化应激增加了 miR-34a 的表达; miR-34a 的过表达抑制了 Sirt1 的表达,提示 miR-34a 诱导 LEC 凋亡的途径之一是抑制 Sirt1 的表达, Sirt1 在 LEC 中的表达降低可能是其发生年龄相关性白内障 (age-related cataract, ARC) 的危险因素之一。季青山等^[19]研究发现 Sirt1 在晶状体增龄过程中起重要保护作用, Sirt1 表达水平同 miR-34a 表达呈负相关, miR-34a/Sirt1 可以通过调控 p53 的去乙酰化比例而参与白内障的发生发展。

3.1.2 miR-211 与 Sirt1 miR-211 属于一组在人玻璃体中高表达的特异性 miRNA^[20]。Lu 等^[21]发现 miR-211 在老年性白内障患者晶状体前囊中的表达显著增加, Sirt1 表达水平显著下降。miR-211 与 Sirt1 表达呈显著负相关, miR-211 可以根据荧光素酶系统与 Sirt1 特异结合^[22], Sirt1 是 miR-211 的直接靶点。miR-211 通过 Sirt1 的表达诱导 LEC 凋亡, 提示 miR-211 可能在白内障的发生发展中起关键作用^[21-22]。

3.1.3 miR-204 与 Sirt1 miR-204 在哺乳动物眼部表达丰富且分布广泛, 高表达于角膜上皮细胞、睫状体、晶状体以及视网膜色素上皮细胞。miR-204 通过靶向作用于 Sirt1 基因调控细胞凋亡、增殖、迁移等过程, 参与多种疾病的发生发展与转归^[23]。Kubo 等^[24]利用芯片研究进一步证实, 白内障大鼠与正常大鼠的晶状体相比, 100 种 microRNA 的表达具有显著性差异, 而其中 miR-204 为上调最为明显的 4 种 microRNA 之一。解晓丹等^[25]研究发现, 在人晶状体上皮细胞系 SRAO1/04 的体外凋亡模型中, miR-204 的表达量显著高于正常对照组细胞。同时发现 Sirt1 基因的表达水平与 miR-204 呈显著负相关。结果表明, miR-204 极有可能通过 Sirt1 基因调控人 LEC SRAO1/04 的凋亡过程。

3.2 Sirt1 与相关转录因子

3.2.1 Sirt1 与 p53 p53 是通过众多细胞凋亡来保护基因组完整性的真正的肿瘤抑制因子, 参与多种生物学功能^[26]。Sirt1 通过拮抗 p53 乙酰化作用, 抑制 DNA 损伤后细胞的死亡^[27]。Carloni 等^[28]研究发现, 在缺氧缺血新生鼠模型中, 褪黑素通过增加 Sirt1 的表达和活性、增加 p53 的表达和减少其乙酰化以及自噬激活, 使 BAX 向线粒体的易位减少和保存细胞色素 C 的线粒体表达, 从而使内在凋亡早期阶段的激活减少。Xu 等^[29]发现随着 Sirt1 表达的增加, p53 在糖尿病性白内障 (diabetic cataract, DC) 晶状体中的表达较对照组增加, Sirt1 的上调既抑制了 p53 的转录活性, 又抑制了 p53 依赖的凋亡。

3.2.2 Sirt1 与 FOXO 家族 哺乳动物的叉头转录因子 O (the forkhead box class O, FOXO) 家族有 4 个成员: FOXO1、FOXO3a、FOXO4 和 FOXO6。这些蛋

白质具有高度的进化保守性, 尤其是在叉头 DNA 结合区^[30]。FOXO1 过表达在 G0/G1 期明显抑制胶质母细胞瘤细胞株 (LN18 和 T98G) 细胞增殖, 抑制细胞周期^[31], 降低 Sirt1 的表达, 可导致 FOXO3a 的表达和乙酰化增加^[32], Sirt1 去乙酰化 FOXOs, 导致细胞凋亡和自噬加强或抑制^[33]。此外, 在某些条件下, sirtuins 和 FOXO 转录因子可能存在协同作用, 提高神经细胞的存活率^[33]。FOXO 蛋白结合 Sirt1 通路可能具有保护抵御 β 淀粉样蛋白 (amyloid protein β , A β) 的毒性作用^[34], 而且 FOXO3a 依赖于 Sirt1 来减轻 A β 引起的线粒体氧化应激和细胞损伤^[35]。

3.2.3 Sirt1 与 NF- κ B 通过进化, 天然免疫和能量代谢的调节通过共同的信号机制紧密联系在一起, NF- κ B 信号系统是免疫防御的主要介质, 是负责上调控制细胞存活的基因产物, 而 Sirt1 则是能量代谢和细胞存活的重要调节因子。Sirt1 基因的启动子序列包含了许多与 NF- κ B 转录因子结合的位点^[36]。Sirt1 与 NF- κ B 的 RelA/p65 亚基发生物理作用, 通过在赖氨酸 310 处去乙酰化 RelA/p65 来抑制转录^[37]。Sirt1 对炎症的影响取决于 Sirt1 的水平, 早期低水平 Sirt1 通过增加 NF- κ B 复合物 RelA/p65 活性, 引起急性炎症相关的自身毒性; 晚期炎症时 Sirt1 的长时间增加可引起免疫抑制并增加病死率^[38]。

3.2.4 Sirt1 与 AMP 活化蛋白激酶 Sirt1 和 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是在细胞进化过程中共存的易感分子, 在调节能量代谢和炎症方面有密切的互扰, 因为它们可以相互促进对方的活动^[39]。Sirt1 过表达降低了肝激酶 (liver kinase B1, LKB1) 的赖氨酸乙酰化, 同时增加了其活性、细胞质/核比以及 LKB1 激活物 STRAD 的关联, 增加了 AMPK 和乙酰辅酶 α 羧化酶磷酸化, 相反, RNA 干扰介导的 Sirt1 敲低降低了 AMPK 和另一个 LKB1 靶点 MARK1 的磷酸化^[40], AMPK 促进 Sirt1 活性所需的 NAD 的合成^[41]。

3.2.5 Sirt1 与 PGC-1 α 调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator1 α , PGC-1 α) 是 Sirt1/AMPK 信号通路的重要下游靶点, 可诱导线粒体生物发生, 从而促进氧化代谢^[42]。Sirt1 可以去乙酰化 PGC-1 α , 其随后可以激活或抑制多种转录因子的反式激活^[42]。Sirt1 去乙酰化的 PGC-1 α 可以作为 PPAR α 复合物中的共激活剂, 控制多个代谢基因的表达^[43]。

4 Sirt1 与 PCO 的可能关联

PCO 是由白内障手术引起的组织损伤导致的炎症反应, 从而引起的一种纤维化状态, 并伴随着对植入人工晶状体的异物反应^[44]。PCO 反应是 LECs 增殖、迁移和转分化的结果, 这些细胞通常位于晶状体前囊内侧的单层, 白内障手术后仍留在囊袋中^[45]。

LECs的增殖率在手术后3~4 d最高,且与年龄有关^[46]。其机制可能与炎症反应引起的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分和生长因子的变化有关^[47]。第二个过程是LECs向后囊的迁移,可能是细胞黏附分子参与细胞-细胞和细胞-ECM接触的形成和破坏所致^[48]。此外,在PCO形成过程中,LECs发生了跨分化,赤道的LECs可分化为类似于正常晶体纤维的细胞^[48],后囊前侧的LECs可转分化为肌成纤维细胞,导致PCO^[49]。

上皮向间充质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)是上皮细胞转分化为间充质细胞的过程。这一过程可由炎症反应引起^[50]。受损的眼组织释放趋化因子,吸引免疫系统的细胞,以去除受损的组织并促进随后的组织修复。临床上,其特点是前房存在细胞和耀斑^[51]。伤口愈合反应会影响LECs的增殖、迁移和分化,从而导致PCO。PCO与术后炎症的确切机制尚未完全清楚,但炎症与EMT之间的关系已在其他组织中描述过^[50]。EMT活跃于各种过程,如形态发生、器官发生(通过干细胞)、稳态(组织再生、炎症和伤口愈合)以及疾病(如器官纤维化和癌症)^[52]。

4.1 Sirt1与LECs的相关研究 Sirt1在LECs中的表达随着年龄增长而降低,但是相较于无白内障人群,白内障患者的Sirt1在LECs中的表达是升高的^[53]。Kondo等^[54]发现Sirt1的房水水平与ARC的进展呈正相关。p53通路的活化在ARC时降低,提示p53可能是因为Sirt1的表达升高而受到抑制,而FOXO通路被激活,表明Sirt1可能在ARC的形成中起保护作用^[53]。

金尚丽等^[55]研究中各组LECs中Sirt1的基因及蛋白均有表达,外伤性白内障(tramatic cataract, TC)患者LECs中Sirt1 mRNA及蛋白相对表达量均高于年龄相关和糖尿病白内障患者,且DC患者LECs中表达最低,与TC组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这可能与患者的年龄具有一定的相关性,TC组患者年龄相对年轻,而ARC组患者的年龄较大,随着年龄增加,Sirt1 mRNA和蛋白水平下降^[56]。而DC组患者不但是因为年龄增加,而且血糖升高进一步下调LECs中Sirt1的基因及蛋白的表达;因此年龄和血糖升高均可能是影响LECs中Sirt1基因及蛋白下调的因素,促进LECs细胞凋亡的诱因^[55]。

4.2 Sirt1与EMT的相关研究 目前,对Sirt1与EMT的研究多在肿瘤等相关疾病中展开。Sun等^[57]报告了Sirt1通过自噬促进E-cadherin降解,并促进黑色素瘤转移,从而诱导EMT。Li等^[58]报道Sirt1高表达慢病毒载体可诱导Sirt1的过度表达,从而保护非小细胞肺癌细胞免受骨桥蛋白(osteopontin, OPN)诱导的NF- κ B p65乙酰化和EMT相关标记和细胞形态的改变。由于OPN通过激活NF- κ B信号

而诱导非小细胞肺癌细胞EMT,OPN诱导的Sirt1下调可能通过NF- κ B信号在非小细胞肺癌细胞EMT中发挥重要作用。由此,推测Sirt1在PCO发生过程中对于EMT的作用也是有存在的可能。

5 总结

本文综述了Sirt1生物学作用的主要路径以及Sirt1在后发性白内障治疗中的前景。许多动物研究表明,Sirt1在ARC及DC中的重要作用。然而,目前国内外的研究中尚未有Sirt1对PCO发生发展的体内、外相关研究。PCO是导致白内障患者术后视力下降最常见的并发症,其中成人的发病率为12%~67%,而儿童的发病率接近100%^[59]。因此若能寻找新型的作用靶点对PCO进行防治,临床前景将一片光明。

参考文献

- [1] RODRIGUEZ R M, FRAGA M F. Aging and cancer: are sirtuins the link[J]. *Future Oncol*, 2010, 6(6): 905-915.
- [2] SHORE D, SQUIRE M, NASMYTH K A. Characterization of two genes required for the position-effect control of yeast mating-type genes[J]. *EMBO J*, 1984, 3(12): 2817-2823.
- [3] FRYE R A. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 273(2): 793-798.
- [4] BALAIYA S, ABU-AMERO K K, KONDKAR A A, CHALAM K V. Sirtuins expression and their role in retinal diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3187594.
- [5] XU Y, LI F, LYU L, LI T, ZHOU X, DENG C X, et al. Oxidative stress activates SIRT2 to deacetylate and stimulate phosphoglycerate mutase[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(13): 3630-3642.
- [6] GOMES B A Q, SILVA J P B, ROMEIRO C F R, DOS SANTOS S M, RODRIGUES C A, GONCALVES P R, et al. Neuroprotective mechanisms of resveratrol in alzheimer's disease: role of SIRT1[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8152373.
- [7] LIMA L C F, SALIBA S W, ANDRADE J M O, CUNHA M L, CASSINI-VIEIRA P, FELTENBERGER J D, et al. Neurodegeneration alters metabolic profile and Sirt1 signaling in high-fat-induced obese mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3465-3475.
- [8] TORRES G, DILEO J N, HALLAS B H, HOROWITZ J M, LEHESTE J R. Silent information regulator 1 mediates hippocampal plasticity through presenilin1[J]. *Neuroscience*, 2011, 179: 32-40.
- [9] WANG G, WANG F, REN J, QIU Y, ZHANG W, GAO S, et al. SIRT1 involved in the regulation of alternative splicing affects the DNA damage response in neural stem cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(2): 657-669.
- [10] CHALKIADAKI A, GUARENTE L. The multifaceted functions of sirtuins in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(10): 608-624.
- [11] JALIFFA C, AMEQRANE I, DANAULT A, LEEMPUT J, VIEIRA V, LACASSAGNE E, et al. Sirt1 involvement in Rd10 mouse retinal degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(8): 3562-3572.
- [12] KANG L, ZHAN W, ZHANG G, WU J, GUAN H. Acetylated 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 and its relationship with p300 and SIRT1 in lens epithelium cells from age-related cataract[J]. *Exp Eye Res*, 2015, 135: 102-108.
- [13] TONG P, PENG Q H, GU L M, XIE W W, LI W J. LncRNA-MEG3 alleviates high glucose induced inflammation and apoptosis of retina epithelial cells via regulating miR-34a/SIRT1 axis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 107: 102-109.
- [14] ALVES L F, FERNANDES B F, BURNIER J V, MANSURE J J, MALONEY S, ODASHIRO A N, et al. Expression of SIRT1 in ocular surface squamous neoplasia[J]. *Cornea*, 2012, 31(7): 817-819.

- [15] THOR T, KUNKELE A, PAJTLER K W, WEFERS A K, STEPHAN H, MESTDAGH P, *et al.* MiR-34a deficiency accelerates medulloblastoma formation in vivo[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(10):2293-2303.
- [16] LI L. Regulatory mechanisms and clinical perspectives of miR-34a in cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(4):805-810.
- [17] LAMOKE F, SHAW S, YUAN J, ANANTH S, DUNCAN M, MARTIN P, *et al.* Increased oxidative and nitrate stress accelerates aging of the retinal vasculature in the diabetic retina[J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(10):e0139664.
- [18] LI Q L, ZHANG H Y, QIN Y J, MENG Q L, YAO X L, GUO H K. MicroRNA-34a promotes apoptosis of human lens epithelial cells through down-regulation of B-cell lymphoma-2 and silent information regulator[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(11):1555-1560.
- [19] 季青山, 俞茜, 孙思勤, 温跃春, 柯根杰. miR-34a/SIRT1 表达水平与大鼠白内障发生的相关性研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, (13):1982-1986.
- [20] JI Q S, YU X, SUN S Q, WEN Y C, KE G J. Relationship between miR-34a/SIRT1 expression and cataract in rats[J]. *Chin J Clinician (Elec Edit)*, 2017, (13):1982-1986.
- [21] RAGUSA M, CALTABIANO R, RUSSO A, PUZZO L, AVITABILE T, LONGO A, *et al.* MicroRNAs in vitreous humor from patients with ocular diseases[J]. *Mol Vis*, 2013, 19:430-440.
- [22] LU B, CHRISTENSEN I T, MA L W, WANG X L, JIANG L F, WANG C X, *et al.* miR-211 promotes lens epithelial cells apoptosis by targeting silent mating-type information regulation 2 homolog 1 in age-related cataracts[J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(2):201-207.
- [23] ZENG K, FENG Q G, LIN B T, MA D H, LIU C M. Effects of microRNA-211 on proliferation and apoptosis of lens epithelial cells by targeting SIRT1 gene in diabetic cataract mice[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4):BSR20170695.
- [24] AN J, CHEN X, CHEN W, LIANG R, REINACH P S, YAN D, *et al.* MicroRNA expression profile and the role of miR-204 in corneal wound healing[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(6):3673-3683.
- [25] KUBO E, HASANOVA N, SASAKI H, SINGH D P. Dynamic and differential regulation in the microRNA expression in the developing and mature cataractous rat lens[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(9):1146-1159.
- [26] 解晓丹, 赵江月, 赵芳坤, 秦宇, 张劲松. miR-204 调控 SIRT1 在人晶状体上皮细胞凋亡中机制研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2017, 35(5):527-532.
- [27] XIE X D, ZHAO J Y, ZHAO F K, QIN Y, ZHANG J S. Regulation mechanism of miR-204 targeted SIRT1 in human lens epithelial cell apoptosis[J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2017, 35(5):527-532.
- [28] LAPTENKO O, PRIVES C. p53: master of life, death, and the epigenome[J]. *Genes Dev*, 2017, 31(10):955-956.
- [29] CONRAD E, POLONIO-VALLON T, MEISTER M, MATT S, BITOMSKY N, HERBEL C, *et al.* HIPK2 restricts SIRT1 activity upon severe DNA damage by a phosphorylation-controlled mechanism[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(1):110-122.
- [30] CARLONI S, RIPARINI G, BUONOCORE G, BALDUINI W. Rapid modulation of the silent information regulator 1 by melatonin after hypoxia-ischemia in the neonatal rat brain[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(3):10.
- [31] XU K, WU S, LI Z, LOU H, YAO J, SUN H, *et al.* Expression of SIRT1 and p53 in rat lens epithelial cells in experimentally Induced DM[J]. *Curr Eye Res*, 2018, 43(4):493-498.
- [32] TSAI K L, SUN Y J, HUANG C Y, YANG J Y, HUNG M C, HSIAO C D. Crystal structure of the human FOXO3a-DBD/DNA complex suggests the effects of post-translational modification[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(20):6984-6994.
- [33] YAN H, WU A. FOXO1 is crucial in glioblastoma cell tumorigenesis and regulates the expression of SIRT1 to suppress senescence in the brain[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2):2535-2542.
- [34] HUO L, BAI X, WANG Y, WANG M. Betulinic acid derivative B10 inhibits glioma cell proliferation through suppression of SIRT1, acetylation of FOXO3a and upregulation of Bim/PU-MA[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92:347-355.
- [35] GU X, HAN D, CHEN W, ZHANG L, LIN Q, GAO J, *et al.* SIRT1-mediated FoxOs pathways protect against apoptosis by promoting autophagy in osteoblast-like MC3T3-E1 cells exposed to sodium fluoride[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40):65218-65230.
- [36] MAIESE K. SIRT1 and stem cells: In the forefront with cardiovascular disease, neurodegeneration and cancer[J]. *World J Stem Cells*, 2015, 7(2):235-242.
- [37] LIN C L, HUANG W N, LI H H, HUANG C N, HSIEH S, LAI C, *et al.* Hydrogen-rich water attenuates amyloid β -induced cytotoxicity through upregulation of Sirt1-FoxO3a by stimulation of AMP-activated protein kinase in SK-N-MC cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 240:12-21.
- [38] VOELTER-MAHLKNECHT S, MAHLKNECHT U. Cloning and structural characterization of the human histone deacetylase 6 gene[J]. *Int J Mol Med*, 2003, 12(1):87-93.
- [39] YEUNG F, HOBERG J E, RAMSEY C S, KELLER M D, JONES D R, FRYE R A, *et al.* Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase[J]. *EMBO J*, 2004, 23(12):2369-2380.
- [40] LIU T F, BROWN C M, EL GAZZAR M, MCPHAIL L, MILLET P, RAO A, *et al.* Fueling the flame: bioenergy couples metabolism and inflammation[J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 92(3):499-507.
- [41] RUDERMAN N B, XU X J, NELSON L, CACICEDO J M, SAHA A K, LAN F, *et al.* AMPK and SIRT1: a long-standing partnership[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(4):E751-760.
- [42] LAN F, CACICEDO J M, RUDERMAN N, IDO Y. SIRT1 modulation of the acetylation status, cytosolic localization, and activity of LKB1. Possible role in AMP-activated protein kinase activation[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(41):27628-27635.
- [43] MELEY D, BAUVY C, HOUBEN-WEERTS J H, DUBBELHUIS P F, HELMOND M T, CODOGNO P, *et al.* AMP-activated protein kinase and the regulation of autophagic proteolysis[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(46):34870-34879.
- [44] FERNANDEZ-MARCOS P J, AUWERX J. Regulation of PGC-1 α , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(4):884-890.
- [45] SUGDEN M C, CATON P W, HOLNESS M J. PPAR control: it's SIRTainly as easy as PGC[J]. *J Endocrinol*, 2010, 204(2):93-104.
- [46] ELDERED J A, DAWES L J, WORMSTONE I M. The lens as a model for fibrotic disease[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2011, 366(1568):1301-1319.
- [47] RAJ S M, VASAVADA A R, KAID J S, VASAVADA V A, VASAVADA V A. Post-operative capsular opacification[J]. *Nepal J Ophthalmol*, 2009, 1(1):43-59.
- [48] DAWES L J, DUNCAN G, WORMSTONE I M. Age-related differences in signaling efficiency of human lens cells underpin differential wound healing response rates following cataract surgery[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1):333-342.
- [49] NISHI O. Other factors in PCO prevention[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2012, 38(5):924-925.
- [50] MCLEAN S M, MATHEW M R, KELLY J B, MURRAY S B, BENNETT H G, WEBB L A, *et al.* Detection of integrins in human cataract lens epithelial cells and two mammalian lens epithelial cell lines[J]. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89(11):1506-1509.
- [51] DE IONGH RU, WEDERELL E, LOVICU F J, MCAVOY J W. Transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition in the lens: a model for cataract formation[J]. *Cells Tissues Organs*, 2005, 179(1-2):43-55.
- [52] LOPEZ-NOVOA J M, NIETO M A. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression[J]. *EMBO Mol Med*, 2009, 1(6-7):303-314.
- [53] PANDE M V, SPALTON D J, KERR-MUIR M G, MARSHALL J. Postoperative inflammatory response to phacoemulsification and extracapsular cataract surgery: aqueous flare and cells[J]. *J Cataract Refract Surg*, 1996, 22(Suppl 1):770-774.
- [54] MARCANTONIO J M, SYAM P P, LIU C S, DUNCAN G. Epithelial transdifferentiation and cataract in the human lens[J]. *Exp Eye Res*, 2003, 77(3):339-346.
- [55] ZHENG T, LU Y. Changes in SIRT1 expression and its downstream pathways in age-related cataract in humans[J]. *Curr*

- Eye Res*, 2011, 36(5):449-455.
- [54] KONDO A, GOTO M, MIMURA T, MATSUBARA M. Silent information regulator T1 in aqueous humor of patients with cataract[J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10:307-312.
- [55] 金尚丽, 郭海科, 陈智慧. SIRT1 基因在糖尿病性白内障患者晶状体上皮细胞表达的初步研究[J]. 国际眼科杂志, 2015, (6):968-971.
Jin S L, GUO H K, CHEN Z H. Preliminary study on expression of SIRT1 gene in lens epithelial cells of diabetic cataract patients[J]. *Int Eye Sci*, 2015, 15(6):968-971.
- [56] QIN Y, ZHAO J, MIN X, WANG M, LUO W, WU D, *et al*. MicroRNA-125b inhibits lens epithelial cell apoptosis by targeting p53 in age-related cataract[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(12 Pt A):2439-2447.
- [57] SUN T, JIAO L, WANG Y, YU Y, MING L. SIRT1 induces epithelial-mesenchymal transition by promoting autophagic degradation of E-cadherin in melanoma cells[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):136.
- [58] LI X, JIANG Z, LI X, ZHANG X. SIRT1 overexpression protects non-small cell lung cancer cells against osteopontin-induced epithelial-mesenchymal transition by suppressing NF- κ B signaling[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:1157-1171.
- [59] ZHANG Z, HUANG W, LEI M, HE Y, YAN M, ZHANG X, *et al*. Laser-triggered intraocular implant to induce photodynamic therapy for posterior capsule opacification prevention[J]. *Int J Pharm*, 2016, 498(1-2):1-11.

The research advances of Sirt1 in the treatment of posterior capsular opacification

Bi Xue, Li Xuan

Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin Eye Hospital, Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin Institute of Ophthalmology, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Li Xuan, E-mail: xuanli08@yahoo.com

[Abstract] Sirt1 is an extensive and in-depth member of the sirtuin family. Like a transportation hub, it connects upstream microRNA and various downstream transcription factors, and plays an important role in anti-aging, cell apoptosis, oxidative stress and DNA damage. Posterior capsular opacification (PCO) is the most common complication of postoperative visual acuity loss in cataract patients. At present, there are no *in vivo* and *in vitro* studies on the occurrence and development of PCO by Sirt1. This article provides a review on the main pathways of biological action of Sirt1 and the prospect of Sirt1 in the treatment of PCO.

[Key words] Sirt1; microRNA; posterior capsular opacification