

沉默信息调节因子 1 在风湿免疫性疾病中的研究进展*

赵旭^{1,2} 综述 帅世全^{1,2} 审校

(南充市中心医院·川北医学院第二临床医学院 1. 风湿免疫科; 2. 炎症与免疫南充市重点实验室, 四川 南充 637000)

【摘要】 风湿免疫性疾病是一组累及骨、关节及周围软组织的慢性炎症性疾病。近年来,越来越多的研究表明,组蛋白乙酰化和免疫系统异常在风湿免疫性疾病的发生和发展过程中扮演了重要的角色。沉默信息调节因子 1(Sirt1)是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖性Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶,通过去乙酰化修饰来调节转录因子和炎症分子的活性,以及调控免疫细胞的功能和活性,进而通过对免疫系统的调节在风湿免疫性疾病中发挥重要作用。本文就近几年 Sirt1 在风湿免疫性疾病中的研究进展做一综述。

【关键词】 Sirt1; 风湿免疫性疾病; 组蛋白乙酰化; 免疫系统

【中图分类号】 R593.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2026. 01. 026

Research progress of Sirt1 in rheumatic immune-mediated diseases

ZHAO Xu^{1,2} reviewing SHUAI Shiquan^{1,2} checking

(1. Department of Rheumatology and Immunology, Nanchong Central Hospital, The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. Nanchong Key Laboratory of Inflammation and Immunization, Nanchong Central Hospital, The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Rheumatic immune-mediated diseases comprise a group of chronic inflammatory conditions affecting the bones, joints, and surrounding soft tissues. In recent years, mounting evidence suggests that histone acetylation and immune system dysregulation play pivotal roles in the pathogenesis and progression of these diseases. Sirt1, a nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)-dependent class III histone deacetylase, modulates the activity of transcription factors and inflammatory molecules through deacetylation modifications, thereby regulating the functionality and activity of immune cells. Consequently, Sirt1 plays a crucial role in the modulation of the immune system in rheumatic immune-mediated diseases. This review summarizes the recent research progress on Sirt1 in rheumatic immune-mediated diseases.

【Key words】 Sirt1; Rheumatic immune-mediated diseases; Histone acetylation; Immune system

沉默信息调节因子 1(Silent information regulator 1, sirt 1)是一种 NAD⁺依赖性Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶,属于酵母类蛋白去乙酰化酶家族,主要存在于细胞核和细胞质^[1]。Sirt1 的结构复杂,包括四个结构域:保守的催化结构域、NAD⁺结合结构域,以及两侧边可变的 N 端域和 C 端嵌入膜域。其中,保守的催化结构域和 NAD⁺结合结构域是其核心结构域,负责

Sirt1 的酶活性与底物结合,通过去乙酰化底物来发挥其功能^[2]。Sirt1 具有多样的生理功能,可以通过去乙酰化调节 p53、核转录因子-κB (NF-κB)、Nrf2、HIF1α、Notch、FoxOs、PGC-1α、PPARγ 等多种转录因子活性^[3]。通过这些作用, Sirt1 具有调节细胞分化、凋亡、自噬、代谢和炎症^[4-8]等多种生理功能。风湿免疫性疾病的发生和进展源于自身免疫系统的异常激活,导致自身组织受到攻击。这一过程中,免疫细胞和免疫因子起着关键作用。Sirt1 在自身免疫系统中发挥着重要生理作用,通过去乙酰化作用来调节免疫细胞的活化、增殖以及免疫因子的激活和释放。在固有免疫方面, Sirt1 通过抑制 NF-κB、激活蛋白-1 (AP-1) 通路以及调控 X 盒结合蛋白 (XBP1) 的表达,来调节巨噬细胞的炎症反应^[9-11]。在获得性免疫方面, Sirt1 通过调控 T 细胞的增殖、分化,以及 B 细胞的分

基金项目:国家自然科学基金资助项目(青年科学基金)(82002289); 2022 南充市科技计划项目(22JCYJPT0013)

通信作者:帅世全,主任医师, E-mail: 200899539@qq.com

引用本文:赵旭,帅世全. 沉默信息调节因子 1(Sirt1)在风湿免疫性疾病中的研究进展[J]. 西部医学, 2026, 38(1): 152-156. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2026. 01. 026

化等,从而调控炎症反应的发生^[12-14]。本文将详细阐述 Sirt1 在类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症和痛风性关节炎中的研究进展。

1 Sirt1 与类风湿关节炎

类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种自我耐受的 systemic 破坏和免疫介导的炎症性疾病,其病理特征包括滑膜增生、软骨降解、成纤维细胞样滑膜细胞(FLSs)浸润软骨和骨表面以及软骨下骨侵蚀,最终导致关节畸形和功能丧失^[15]。FLSs 和免疫细胞组成的滑膜免疫微环境在 RA 的发生、进展和延续过程中起核心作用。Sirt1 主要通过去乙酰化抑制 NF- κ B 等炎症信号通路的活性、滑膜细胞的活性和炎症反应,以及调节免疫细胞功能参与 RA 的炎症调控。Li 等^[16]利用 RA 患者滑膜组织和 FLSs 研究显示,Sirt1 在 RA 滑膜和 FLSs 中的表达下调。Sirt1 通过去乙酰化 NF- κ B p65 抑制 RA-FLSs 的增殖、迁移、侵袭和诱导了 RA-FLSs 凋亡,以及降低 RA-FLSs 分泌的 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-1 β 等促炎细胞因子减轻炎症反应。但是,另一项研究显示,在 RA 病理状态下,RA-FLSs 具有抗凋亡能力,并分泌大量细胞因子、趋化因子和血管生成因子起促炎作用^[17]。因此,Sirt1 在 RA-FLSs 中的作用仍然存在争议,尽管其上调可能带来一些益处,但也存在潜在风险^[18]。RA 患者的滑膜组织中富含丰富的巨噬细胞,巨噬细胞是 RA 发病的关键参与者^[19-20]。Park 等^[21]关于 RA 患者巨噬细胞中的 M1/M2 极化的研究表明,Sirt1 阻止了 NF- κ B p65 乙酰化,从而降低了 M1 极化发挥抗炎活性,减少 RA 中的炎症反应。近期,一项有关小鼠 CIA 模型的多组学研究表明,该模型血浆中存在大量的衣康酸,这是一种促炎巨噬细胞活化的标志物。同时,在模型的爪子中也检测到了显著增加的髓过氧化物酶(MPO),这是中性粒细胞活化的标志。通过对上游调控分析,本研究还发现 Sirt1 的活性受到了抑制,导致了其下游靶点 NF- κ B 的激活,以及促炎细胞因子的释放。所有这些变化最终导致了 RA 患者的巨噬细胞和滑膜组织的失衡情况^[22]。CD4⁺T 细胞在 RA 自身免疫反应中也起着关键作用。在免疫微环境的改变下,原始 CD4⁺T 细胞会分化为 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞亚群。其中,Th1/Th2 和 Th17/Treg 细胞之间的平衡被认为与 RA 的发生密切相关^[23-24]。Sirt1 激活有助于促进抗炎的 Th2 和 Treg 细胞的发育,并抑制它们的竞争对手^[18]。Sirt1 沉默时,T 细胞更容易被激活并分化为效应 T 细胞,导致 AP-1 和 NF- κ B 调控基因的上调^[25]。另外一项实验研究表明,Sirt1 的激活剂白藜芦醇可以有效抑制 CD4⁺T 细胞的增殖,并降低 CD69 和 CD71 的表达,从而通过减少 Th1/Th2 比值来展现出良好的抗炎活性^[26]。当前的研究表明,Sirt1 在 RA 中可能通过多种途径发挥保护作用,但也有一些研究结果暗示其可能具有促炎作用。这种差异可能是因为不同的环境下,Sirt1 具有双向调节的效应。然而,本研究对 Sirt1 在 RA 中确切的作用机制了解还不够深入,因此需要进一步的研究来深入探索这个问题。

2 Sirt1 与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种累及多系统的自身免疫性炎症性的结缔组织病,其病理特

点包括免疫复合物的循环和组织沉积、异常自身抗体的产生和消除障碍、免疫系统功能异常和持续的炎症反应^[27]。越来越多的研究表明,通过调节基因表达,表观遗传修饰参与自身免疫性疾病的发病,其中包括 SLE^[28]。其涉及的修饰类型主要有 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA(ncRNA)修饰,特别是组蛋白修饰在其中起着重要作用^[29]。它们影响了染色质结构和功能,进而增强细胞凋亡,导致凋亡细胞清除不足,最终导致核自身抗原的呈递,从而诱导自身抗体的产生并驱动异常免疫反应^[30-31]。Sirt1 是 NAD 依赖性 III 类组蛋白去乙酰化酶,通过去乙酰化对蛋白质进行修饰,以及调节免疫细胞的凋亡、增殖和免疫功能,从而发挥其抗炎的作用^[32]。Wang 等^[33]采用小鼠 B 淋巴细胞 BaF3 进行了一项研究,他们将 Sirt1 基因转染入细胞,或者使用特定的 shRNA 技术抑制 Sirt1 基因的表达。研究结果揭示,Sirt1 的过表达可能通过调节 NF- κ B 通路促进 BaF3 细胞的增殖,抑制细胞凋亡,以及促炎细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α 释放,这些发现暗示了 Sirt1 可能与 SLE 的发病相关,可能在其中充当了一种潜在的危险因素。T 细胞及其所释放的细胞因子是 SLE 的发病过程中扮演着至关重要的角色。在 CD4⁺T 细胞亚群中,Th17 细胞及其释放的细胞因子,比如 IL-17A,在 SLE 中吸引中性粒细胞的聚集,从而加强炎症细胞对组织的浸润,进一步刺激自身抗体的生成和炎症反应^[34]。与此同时,调节性 T 细胞(Tregs)则具备独特的能力,可以抑制免疫反应,有助于维持自身的耐受性,以防止过度免疫反应和自身免疫性疾病的发生。且 Tregs 的发育和成熟受到 IL-2 水平的高度调控^[35]。一项狼疮易感小鼠过继性转移实验的研究结果显示,Tregs 的转移可以有效预防疾病进展,包括改善肾脏病理和降低狼疮小鼠的死亡率。相反,在年轻狼疮易感小鼠中注射消耗性抗 cd25 抗体后,Tregs 的减少会导致狼疮症状的加速发展^[36]。然而,目前尚未明确 Sirt1 是否通过干扰 IL-2 的合成和调控 Tregs 与 Th17 细胞之间的平衡来直接参与 SLE 的发病,还需要进一步的研究来阐明这一点。在 CD4⁺T 细胞向 Th17 或 Tregs 分化成熟过程中,芳烃受体(AhR)是不可缺少的转录调控因子。Dorgham 等^[37]研究发现,SLE 活动期患者的外周血中 AhR 的激活水平明显增高,Th17 和 Th22 细胞显著扩增。Sirt1 可以逆转 AhR 诱导的 Th17 和 Tregs 不平衡状态,并减少 CD4⁺T 细胞中 IL-17A 和 IL-22 的产生水平,减轻炎症反应^[38-39]。针对狼疮 CD4⁺T 细胞的研究还发现,紫外线 B 的强烈照射会激活 AhR,并通过与 Sirt1 启动子结合,导致 Sirt1 表达水平降低^[40]。综上,Sirt1 在 SLE 中作用机制复杂而多样,进一步分子机制的解析和开发针对 Sirt1 的药物可能为 SLE 的治疗提供可靠的依据。

3 Sirt1 与系统性硬化症

系统性硬化症(Systemic Sclerosis, SSc)是一种严重的累及多系统的自身免疫性疾病,其病理特征包括血管受损和內皮功能障碍、免疫系统紊乱和自身抗体的生成、以及成纤维细胞(FBs)的激活^[41-42]。临床上表现为雷诺现象、难治性缺血性手指溃疡(DU)、肺动脉高压(PAH)和肾脏危象,同时伴有皮肤和內脏纤维化^[43]。在 SSc 中,DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和甲基化,以及 ncRNA 的改变均被报道参与 SSC 的发病,其中组蛋

白乙酰化是最为研究广泛的一种修饰方式^[44]。Sirt1 通过多种机制参与 SSc 的发病。Wei 等^[45]采用博来霉素诱导小鼠硬皮病模型,将其分为博来霉素组和白藜芦醇(一种 Sirt1 激动剂)+博来霉素组。结果显示,白藜芦醇处理小鼠皮肤厚度的增加明显改善,且 qRT-PCR 显示,博来霉素处理小鼠皮肤中 Sirt1 mRNA 水平显著下降,白藜芦醇处理逆转了这种下降。免疫荧光显示,病变真皮中 Sirt1 和双阳性肌成纤维细胞 α -SMA 数量减少。一项建立在 SSc 患者队列($n=1$)和健康对照组($n=3$)的酶联免疫吸附试验表明,与对照组相比,SSc 患者的 Sirt1 血清水平均显著降低,且与甲襞毛细血管异常的严重程度、皮肤受累程度、肺纤维化以及肺功能差有关^[43]。另一项全基因组数据分析显示,SSc 皮肤活检样本中 Sirt1 信使 RNA(mRNA)水平选择性降低,Sirt1 mRNA 与皮肤评分呈负相关^[45]。此外,激活 Sirt1 已被证明是治疗肺纤维化的早期(炎症期)和晚期(纤维化期)阶段的有效方法^[46]。大量研究表明,具有自身反应性 T 细胞和 B 细胞产生自身抗体的适应性免疫系统在 SSc 发病机制中起核心作用^[47]。在 SSc 患者的 B 细胞中,组蛋白 H4 整体上处于高乙酰化状态,这与 SSc 的活动程度呈正相关^[48]。B 细胞可通过多种机制促进纤维化,包括直接细胞间接触和产生刺激性细胞因子(如 IL-6),同时 B 细胞产生过量 IL-6 可导致自身抗体产生,以及产生高水平的 TGF- β 参与纤维化过程^[49]。Sirt1 可以降低 NF- κ B 乙酰化和抑制 TGF- β 相关信号传导来减轻纤维化过程^[50]。CD4 T 细胞在 SSc 早期的发病机制中起着关键作用,特别是 Treg 细胞的致病作用。在 SSc 中,Treg 细胞数量和功能降低,导致免疫反应失衡。但是,近期的一项研究表明,在 SSc 患者的早期阶段,Treg 细胞有所增加,Treg 细胞分泌转化生长因子- β (TGF- β)促进肌成纤维细胞活化和纤维化。此外,SSc 早期阶段 Treg 细胞的功能障碍导致自身免疫和炎症的发展^[51]。综上所述,Sirt1 在 SSc 中具有重要的作用,主要涉及免疫调节、炎症调控和纤维化等方面。虽然目前的研究表明 Sirt1 在系统性硬化症中具有一些正面的影响,但其确切的作用机制仍然需要在研究中得到进一步探索。

4 Sirt1 与痛风性关节炎

痛风性关节炎(Gouty Arthritis,GA)是一种由尿酸单钠晶体(MSU)在关节沉积而引起炎症性关节炎,其特征是炎症细胞浸润、关节肿胀和剧烈疼痛^[52]。在炎症反应的过程中,固有免疫系统的单核/巨噬细胞通过产生炎症因子如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等介导炎症反应,启动 GA 炎症过程,并通过 B 细胞转录因子 NF- κ B 和异源二聚体转录因子 AP-1 的调节,控制促炎细胞因子的表达^[53-55]。Sirt1 通过去乙酰化调节多种转录因子活性,包括 PGC-1 α 、NF- κ B、HIF1 α 、PPAR γ 等,还抑制 AP-1 的转录活性并减少下游基因 COX-2 的表达,从而调控巨噬细胞介导的炎症反应^[56-57]。Wang 等^[58]通过建立小鼠 GA 模型进行 Sirt1 的作用机制研究,结果显示,Sirt1 激动剂通过显著促进 PPAR γ 的表达,降低了 MSU 诱导的关节炎细胞中 IL-1 β 、IL-1 α 、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)以及趋化因子(CXCL-1、CXCL-5、CCL-22)的表达,从而显著抑制了痛风性关节炎的发病和关节炎细胞的浸润。但在阻断

PPAR γ 后,Sirt1 激动剂的抗炎作用消失,促炎分子的表达没有明显降低。Qian 等^[59]通过建立大鼠高尿酸血症(HUA)模型和 GA 模型,探究苍术在 HUA 和 GA 中的作用机制,结果揭示,苍术可以通过抑制腺苷脱氨酶(ADA)和黄嘌呤氧化酶(XOD)水平来减少尿酸的产生,并可改善肾脏损伤。此外,苍术可以通过激活 AMPK/Sirt1 信号通路,抑制 NF- κ B 的激活以及抑制巨噬细胞向促炎表型的极化,降低 IL-1 β 和 TNF- α 水平,减轻炎症反应。一项体内/体外的关于白藜芦醇在痛风患者的抗炎机制研究,将患者分为急性痛风、急性间期痛风(IG)和健康对照(HC)组,分别检测其外周血单核细胞(PBMCs)中的 Sirt1 和 NF- κ B p65 的 mRNA 和蛋白水平。在体外实验中,暴露于含或不白藜芦醇的 MSU 的 IG 患者 PBMCs 中,检测与自噬相关的基因以及痛风炎症通路相关的关键基因。结果显示,痛风患者 PBMCs 中的 Sirt1 mRNA 和蛋白水平较健康对照下调,白藜芦醇以剂量依赖的方式恢复 MSU 晶体诱导的 Sirt1 蛋白水平下调,降低炎症细胞因子 IL-1 β 的释放,并调节 NLRP3 和 NF- κ B p65 mRNA 水平,促进痛风患者外周血细胞自噬来改善痛风炎症^[60]。综上,Sirt1 在痛风中通过抑制炎症反应、调节细胞自噬、影响代谢等多种途径发挥作用,有望成为痛风治疗的一个潜在靶点。然而,需要进一步的研究来深入了解其在痛风病理生理中的确切作用机制以及潜在的治疗应用。

5 小结与展望

Sirt1 在风湿免疫性疾病中的作用机制复杂而多样。它参与了免疫调节的多个途径,包括调节炎症反应、免疫细胞功能和细胞自噬等过程。首先,Sirt1 可以抑制炎症反应,通过调节炎症介质的产生和细胞信号传导来减轻炎症过程。其次,Sirt1 对免疫细胞的活化、增殖、分化和功能发挥起关键作用,从而影响免疫应答和自身免疫反应。最后,Sirt1 通过调节细胞自噬的进行,维持细胞稳态和免疫功能。然而,目前对于 Sirt1 在风湿免疫性疾病中的确切作用和机制仍有很多未知之处。未来可能会深入探究 Sirt1 对特定靶基因和蛋白质的调控,以及其在细胞自噬的调节机制。同时,我们也可以考虑开发一些 Sirt1 的调节剂药物,这些药物可能成为治疗风湿免疫性疾病的潜在药物。随着对 Sirt1 功能的进一步揭示,我们有望开发出更精确、有效的治疗方法,为风湿免疫性疾病的患者带来更好的治疗效果和生活质量。

【参考文献】

- [1] CHANG A R, FERRER C M, MOSTOSLAVSKY R. SIRT6, a mammalian deacetylase with multitasking abilities[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(1): 145-169.
- [2] JIAO F Z, GONG Z J. The beneficial roles of SIRT1 in neuroinflammation-related diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6782872.
- [3] SHEN P, DENG X, CHEN Z, *et al*. SIRT1: a potential therapeutic target in autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 779177.
- [4] TATOMIR A, RAO G, BOODHOO D, *et al*. Histone deacetylase SIRT1 mediates C5b-9-induced cell cycle in oligodendrocytes [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 619.

- [5] HE F, LI Q S, SHENG B, *et al.* SIRT1 inhibits apoptosis by promoting autophagic flux in human nucleus pulposus cells in the key stage of degeneration *via* ERK signal pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8818713.
- [6] XU C Y, WANG L, FOZOUNI P, *et al.* SIRT1 is downregulated by autophagy in senescence and ageing[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(10): 1170-1179.
- [7] HU Y H, HAN J, WANG L, *et al.* α -mangostin alleviated inflammation in rats with adjuvant-induced arthritis by disrupting adipocytes-mediated metabolism-immune feedback [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 692806.
- [8] RADA P, PARDO V, MOBASHER M A, *et al.* SIRT1 controls acetaminophen hepatotoxicity by modulating inflammation and oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(13): 1187-1208.
- [9] LIU M Y, ZHANG M J, XIE M J. Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of AMPK [J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2018, 70(3): 329-334.
- [10] ZHAO Z, HEIER C, PANG H M, *et al.* The patatin-like phospholipase domain containing protein 7 regulates macrophage classical activation through SIRT1/NF- κ B and p38 MAPK pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14983.
- [11] YU M X, ZHOU M, LI J H, *et al.* Notch-activated mesenchymal stromal/stem cells enhance the protective effect against acetaminophen-induced acute liver injury by activating AMPK/SIRT1 pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 318.
- [12] YU Q, DONG L, LI Y, *et al.* SIRT1 and HIF1 α signaling in metabolism and immune responses[J]. *Cancer Lett*, 2018, 418: 20-26.
- [13] HU T Y, FAN X Q, MA L, *et al.* TIM4-TIM1 interaction modulates Th2 pattern inflammation through enhancing SIRT1 expression[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(5): 1504-1510.
- [14] GAN H Q, SHEN T, CHUPP D P, *et al.* B cell Sirt1 deacetylates histone and non-histone proteins for epigenetic modulation of AID expression and the antibody response [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(14): eaay2793.
- [15] MCINNES I B, SCHETT G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(23): 2205-2219.
- [16] LI G Q, XIA Z B, LIU Y, *et al.* SIRT1 inhibits rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte aggressiveness and inflammatory response *via* suppressing NF- κ B pathway[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3): BSR20180541.
- [17] WU Z W, MA D, YANG H L, *et al.* Fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: surface markers and phenotypes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 93: 107392.
- [18] WU Y J, FANG W J, PAN S, *et al.* Regulation of Sirt1 on energy metabolism and immune response in rheumatoid arthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A): 108175.
- [19] ORR C, VIEIRA-SOUSA E, BOYLE D L, *et al.* Synovial tissue research: a state-of-the-art review[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(8): 463-475.
- [20] JIAO P, WANG X P, LUORENG Z M, *et al.* miR-223: an effective regulator of immune cell differentiation and inflammation [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9): 2308-2322.
- [21] PARK S Y, LEE S W, LEE S Y, *et al.* SIRT1/adenosine monophosphate-activated protein kinase α signaling enhances macrophage polarization to an anti-inflammatory phenotype in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1135.
- [22] LI L Z, FREITAG J, ASBRAND C, *et al.* Multi-omics profiling of collagen-induced arthritis mouse model reveals early metabolic dysregulation *via* SIRT1 axis [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11830.
- [23] CHEMIN K, GERSTNER C, MALMSTRÖM V. Effector functions of CD4⁺ T cells at the site of local autoimmune inflammation—lessons from rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 353.
- [24] HU X X, WU Y J, ZHANG J, *et al.* T-cells interact with B cells, dendritic cells, and fibroblast-like synoviocytes as hub-like key cells in rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 428-434.
- [25] WU X Y, KONG X C, CHEN D W, *et al.* SIRT1 links CIITA deacetylation to MHC II activation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(22): 9549-9558.
- [26] MCPHERSON J P, SARRAS H, LEMMERS B, *et al.* Essential role for *Belaf1* in lung development and immune system function[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(2): 331-339.
- [27] KIRIAKIDOU M, CHING C L. Systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(11): ITC81-ITC96.
- [28] MAZZONE R, ZWERGEL C, ARTICO M, *et al.* The emerging role of epigenetics in human autoimmune disorders[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 34.
- [29] LONG H, YIN H, WANG L, *et al.* The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2016, 74: 118-138.
- [30] MISTRY P, KAPLAN M J. Cell death in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. *Clin Immunol*, 2017, 185: 59-73.
- [31] PIETERSE E, VAN DER VLAG J. Breaking immunological tolerance in systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 164.
- [32] 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.
- [33] WANG Q, YAN C, XIN M M, *et al.* Sirtuin 1 (Sirt1) overexpression in BaF3 cells contributes to cell proliferation promotion, apoptosis resistance and pro-inflammatory cytokine production[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1477-1482.
- [34] SIPPL N, FAUSTINI F, RÖNNELID J, *et al.* Arthritis in systemic lupus erythematosus is characterized by local IL-17A and IL-6 expression in synovial fluid[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 205(1): 44-52.
- [35] AMEER M A, CHAUDHRY H, MUSHTAQ J, *et al.* An overview of systemic lupus erythematosus (SLE) pathogenesis, classification, and management [J]. *Cureus*, 2022, 14(10): e30330.
- [36] LA CAVA A. Tregs in SLE: an update[J]. *Curr Rheumatol*

- Rep, 2018, 20(2): 6.
- [37] DORGHAM K, AMOURA Z, PARIZOTC, *et al.* Ultraviolet light converts propranolol, a nonselective β -blocker and potential lupus-inducing drug, into a proinflammatory AhR ligand[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(11): 3174-3187.
- [38] GUO N H, FU X, ZI F M, *et al.* The potential therapeutic benefit of resveratrol on Th17/Treg imbalance in immune thrombocytopenic Purpura[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 73: 181-192.
- [39] DELMAS D, LIMAGNE E, GHIRINGHELLI F, *et al.* Immune Th17 lymphocytes play a critical role in the multiple beneficial properties of resveratrol[J]. Food Chem Toxicol, 2020, 137: 111091.
- [40] WU Z W, MEI X Y, YING Z L, *et al.* Ultraviolet B inhibition of DNMT1 activity via AhR activation dependent SIRT1 suppression in CD4⁺ T cells from systemic lupus erythematosus patients[J]. J Dermatol Sci, 2017, 86(3): 230-237.
- [41] ALTOROK N, ALMESHAL N, WANG Y Q, *et al.* Epigenetics, the holy grail in the pathogenesis of systemic sclerosis[J]. Rheumatology, 2015, 54(10): 1759-1770.
- [42] ALTOROK N, KAHALEH B. Epigenetics and systemic sclerosis[J]. Semin Immunopathol, 2015, 37(5): 453-462.
- [43] MANETTI M, ROSA I, FIORETTO B S, *et al.* Decreased serum levels of SIRT1 and SIRT3 correlate with severity of skin and lung fibrosis and peripheral microvasculopathy in systemic sclerosis[J]. J Clin Med, 2022, 11(5): 1362.
- [44] TSOU P S, SAWALHA A H. Unfolding the pathogenesis of Scleroderma through genomics and epigenomics[J]. J Autoimmun, 2017, 83: 73-94.
- [45] WEI J, GHOSH A K, CHU H Y, *et al.* The histone deacetylase sirtuin 1 is reduced in systemic sclerosis and abrogates fibrotic responses by targeting transforming growth factor β signaling[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(5): 1323-1334.
- [46] LI X H, CHEN C, TU Y, *et al.* Sirt1 promotes axonogenesis by deacetylation of Akt and inactivation of GSK3[J]. Mol Neurobiol, 2013, 48(3): 490-499.
- [47] LAURENT P, SISIRAK V, LAZARO E, *et al.* Innate immunity in systemic sclerosis fibrosis: recent advances[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1702.
- [48] WANG Y Y, YANG Y, LUO Y Y, *et al.* Aberrant histone modification in peripheral blood B cells from patients with systemic sclerosis[J]. Clin Immunol, 2013, 149(1): 46-54.
- [49] BEESLEY C F, GOLDMAN N R, TAHER T E, *et al.* Dysregulated B cell function and disease pathogenesis in systemic sclerosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 999008.
- [50] CHU H Y, JIANG S, LIU Q M, *et al.* Sirtuin1 protects against systemic sclerosis-related pulmonary fibrosis by decreasing proinflammatory and profibrotic processes[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018, 58(1): 28-39.
- [51] KOBAYASHI S, NAGAFUCHI Y, SHODA H, *et al.* The pathophysiological roles of regulatory T cells in the early phase of systemic sclerosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 900638.
- [52] DALBETH N, GOSLING A L, GAFFO A, *et al.* Gout[J]. Lancet, 2021, 397(10287): 1843-1855.
- [53] WANG L, ZHU L R, DUAN C, *et al.* Total saponin of *Dioscorea collettii* attenuates MSU crystal-induced inflammation via inhibiting the activation of the NALP3 inflammasome and caspase-1 in THP-1 macrophages[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(6): 2466-2474.
- [54] HU T Y, JU J M, MO L H, *et al.* Anti-inflammation action of xanthenes from *Swertia chirayita* by regulating COX-2/NF- κ B/MAPKs/Akt signaling pathways in RAW 264. 7 macrophage cells[J]. Phytomedicine, 2019, 55: 214-221.
- [55] PHAM T H, KIM M S, LE M Q, *et al.* Fargesin exerts anti-inflammatory effects in THP-1 monocytes by suppressing PKC-dependent AP-1 and NF- κ B signaling[J]. Phytomedicine, 2017, 24: 96-103.
- [56] SAMIMI F, BAAZM M, EFTEKHAR E, *et al.* Possible antioxidant mechanism of coenzyme Q10 in diabetes: impact on Sirt1/Nrf2 signaling pathways[J]. Res Pharm Sci, 2019, 14(6): 524-533.
- [57] YANG C M, CHEN Y W, CHI P L, *et al.* Resveratrol inhibits BK-induced COX-2 transcription by suppressing acetylation of AP-1 and NF- κ B in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 132: 77-91.
- [58] WANG J, CHEN G L, LU L J, *et al.* Sirt1 inhibits gouty arthritis *via* activating PPAR γ [J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(11): 3235-3242.
- [59] QIAN X, JIANG Y, LUO Y Y, *et al.* The anti-hyperuricemia and anti-inflammatory effects of *Atractylodes Macrocephala* in hyperuricemia and gouty arthritis rat models[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2023, 26(5): 950-964.
- [60] YANG Q B, HE Y L, ZHONG X W, *et al.* Resveratrol ameliorates gouty inflammation via upregulation of sirtuin 1 to promote autophagy in gout patients[J]. Inflammopharmacology, 2019, 27(1): 47-56.

(收稿日期:2024-10-08; 修回日期:2025-11-01; 编辑:张翰林)