PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2026, 53(1): 77~91
www.pibb.ac.cn

沉默信息调节因子家族在脊髓损伤中的作用机制与治疗前景*

杜海林[1,2)**] 张 健[2)**] 李泓儒[3)] 崔银洁[1,2)***] 郑晨光[1)***]

([1)] 天津大学医学工程与转化医学研究院，天津 300072；[2)] 天津中医药大学医学技术学院，天津 301617；
[3)] 天津中医药大学实验针灸研究中心，天津 301617）

摘要 脊髓损伤（spinal cord injury，SCI）是一种高致残性中枢神经系统创伤，其病理进程复杂且多机制交织，涉及神经免疫炎症过度激活、氧化应激损伤、神经细胞凋亡、自噬紊乱及能量代谢失衡等关键环节，严重破坏脊髓神经功能完整性，显著降低患者生活质量。目前临床针对SCI的神经修复策略疗效有限，难以实现多病理环节的协同干预，因此探索新型核心治疗靶点与精准干预方案成为该领域的迫切需求。沉默信息调节因子（silence information regulator，Sirtuin，SIRT）家族（SIRT1~SIRT7）作为NAD^+依赖的去乙酰化酶，在细胞代谢调控、免疫稳态维持、应激损伤修复等关键生物学过程中发挥核心作用，已被证实是神经系统疾病的潜在干预靶点。本文系统梳理了Sirtuins家族各成员的细胞定位与核心生物学功能，重点综述其在SCI病理进程中的调控作用及分子机制：SIRT1、3、5、6通过去乙酰化修饰抑制核因子κB（NF-κB）通路过度激活、阻断NLR家族pyrin结构域包含蛋白3（NLRP3）炎症小体组装，参与SCI后神经免疫炎症的调节，同时通过激活核因子E2相关因子2（Nrf2）抗氧化通路、提升超氧化物歧化酶（SOD）、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）等抗氧化酶活性，减轻脊髓组织氧化应激损伤，形成“抗炎-抗氧化”协同保护；SIRT7通过促进DNA损伤修复、抑制凋亡信号通路，延缓神经细胞凋亡；SIRT3与SIRT5则靶向线粒体功能，通过调控三羧酸循环、氧化磷酸化相关酶的修饰状态，改善线粒体能量代谢，同时调节叉头盒O3a（FOXO3a）、AMP依赖的蛋白激酶（AMPK）的乙酰化水平，恢复自噬稳态，为神经修复提供代谢支撑。总结发现，多种天然中药成分（如白藜芦醇、苦参碱）及合成化合物（如SRT1720、AGK2）可通过靶向调控Sirtuins家族成员，影响SCI病理进展。因此，以Sirtuins为靶点的联合治疗策略（如联合干细胞移植、神经因子补充、抗氧化剂干预等）有望突破单一疗法的局限，通过多机制协同作用提升SCI的修复效果。综上，Sirtuins家族在SCI的病理生理进程中具有关键作用机制及潜在干预价值，本文总结并展望了靶向Sirtuins的新型治疗策略，以期为该领域的基础研究与临床转化提供新思路。

关键词 脊髓损伤，沉默信息调节因子蛋白，炎症反应，氧化应激，神经凋亡，自噬，能量代谢
中图分类号 R34，R74 **DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0377 **CSTR**：32369.14.pibb.20250377

脊髓损伤（spinal cord injury，SCI）是一种严重危害人类健康的神经系统创伤性疾病，导致患者损伤平面及以下的运动、感觉和/或自主神经功能受损[1]。世界卫生组织（World Health Organization，WHO）流行病学统计数据显示，全球超1 500万人患有SCI。据统计每个SCI患者的终身康复、护理成本超过300万美元[2]。这给患者家庭以及社会造成沉重负担。尽管目前已有药物治疗（如甲泼尼龙、布洛芬等）、外科减压手术、运动康复、细胞移植治疗与生物材料支架植入等多种治疗手段，但因受限于有限的神经细胞再生能力，目前尚无任何治疗手段能够实现SCI后神经功能的完全重建[3]。因此开发安全、高效的新型SCI治疗策略，是全球范围内极具挑战性的临床难题与公共卫生课题。

沉默信息调节因子（silence information regulator，Sirtuin，SIRT）是哺乳动物III类组蛋白

* 国家自然科学基金（82105019，T2322021，82271218）资助项目。
** 并列第一作者。
*** 通讯联系人。
崔银洁 Tel：022-59596298，E-mail：whylittlee@163.com
郑晨光 Tel：022-83612123，E-mail：cgzheng@tju.edu.cn
收稿日期：2025-08-12，接受日期：2025-11-19

去乙酰化酶（histone deacetylases，HDACs）家族成员[4]，属于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD^+）依赖性去乙酰化酶，其酶活性受NAD^+水平调控。在哺乳动物体内，该家族包含7个成员（SIRT1~SIRT7）[5]。研究证实，Sirtuins可在炎症反应、物质代谢、细胞自噬、氧化应激及细胞凋亡等多种细胞生物学过程中发挥关键调控作用，因此被视为代谢性疾病、神经退行性疾病、心血管疾病及癌症等多种疾病的潜在治疗靶点[6]。尤其在神经系统疾病领域，Sirtuins家族部分成员已在脑卒中、阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）等疾病模型中明确展现出神经保护效应[7-8]。然而，目前关于该家族在SCI病理生理过程中的调控作用，尚未有系统性论述。鉴于此，本文旨在全面综述Sirtuins在SCI中可能的作用及具体分子机制，同时探讨靶向调控Sirtuins治疗SCI的研究策略，以期为SCI的靶向干预提供全新研究视角。

1　Sirtuins蛋白的结构与功能

Sirtuins蛋白的典型结构是由大约270个氨基酸组成的保守催化核心结构域（catalytic core domain）和两端调节结构域（N端和C端）组成（图1）。催化核心结构域的序列与结构高度保守，包含Rossmann折叠结构域（NAD^+/NADH结合特征）和锌结合结构域，二者通过环连接，形成细长的催化核心[9]；N端和C端区域长度与序列可变，不同Sirtuins亚型的N端和C端长度差异显著[10]。高度保守的催化核心确保了Sirtuins家族统一执行依赖NAD^+的去乙酰化/ADP-核糖基转移酶活性，而可变的N端/C端使Sirtuins与不同底物结合，发挥多种作用[10]。

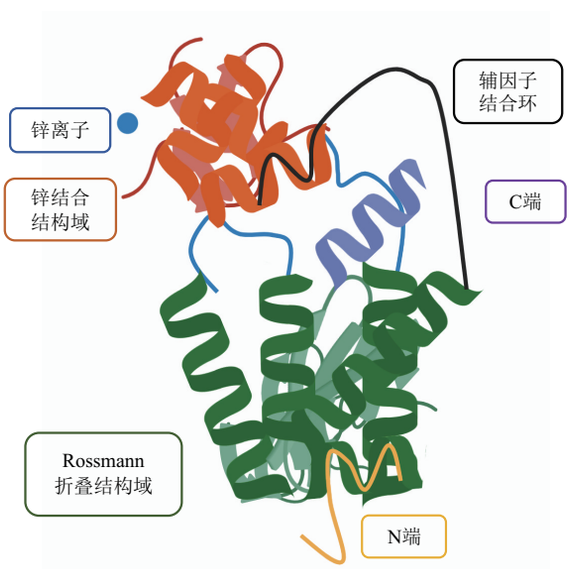


Fig. 1　Overall structure of Sirtuin deacetylases

图1　去乙酰化酶的整体结构

Rossmann折叠结构域以绿色表示，锌结合结构域以橙色表示，辅因子结合环以黑色表示，Zn离子以蓝色表示，N端区域以黄色表示，C端区域以紫色表示。

Sirtuins家族成员的亚细胞定位具有高度特异性。SIRT1存在于细胞核和细胞质中；SIRT2主要存在于细胞质中；SIRT3、SIRT4和SIRT5分布于线粒体；SIRT6和SIRT7定位于细胞核内。这种空间分布的多样性决定了它们可分别参与能量代谢、基因组稳定、应激应答及细胞衰老等关键生物学过程（表1，图2）。具体而言，SIRT1是目前研究最深入的成员，其通过去乙酰化肿瘤蛋白p53、过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1α（peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha，PGC-1α）、叉头框蛋白O（forkhead box O，FOXO）和核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）等底物，在氧化应激抵抗、神经炎症调控与线粒体功能调节以及DNA损伤修复过程中发挥重要作用[11]。SIRT2主要定位于细胞质，可在细胞周期G2/M（gap 2 to mitosis）期进入

Table 1　Cellular localization and functions of the Sirtuin family

表1　Sirtuins家族在细胞中的定位与功能

Sirtnins	定位	酶活性	去乙酰化靶标	功能	文献
SIRT1	细胞核和细胞质	去乙酰	p53、PGC-1α、FOXO、NF-κB	氧化应激、神经炎症、线粒体功能障碍、DNA损伤	［11］
SIRT2	细胞核和细胞质	去乙酰	PEPCK1、NF-κB、FOXO、6PGD	细胞周期、细胞稳态、炎症、氧化应激	［12］
SIRT3	线粒体	去乙酰	AceCS2、SDH、SOD2、GDH、FOXO3a、IDH2、OPA1	代谢、氧化应激、炎症、线粒体功能障碍、蛋白质稳态	［13］
SIRT4	线粒体	去乙酰、ADP-核糖基转移	GDH、IDE、ANT、MCD	胰岛素分泌、脂质代谢	［13］
SIRT5	线粒体	去乙酰、去丙二酰、去琥珀酰、去戊二酰	CPS1、GAPDH、SOD1、IDH2	氨代谢、糖酵解、氧化应激	［14］
SIRT6	细胞核	去乙酰、ADP-核糖基转移	HIF1α、PARP1、CtIP	端粒维护、DNA损伤修复、基因组稳定性	［15］
SIRT7	核仁	去乙酰	RNA聚合酶PolII、p53	核糖体RNA转录、DNA损伤修复、细胞代谢	［15］

p53：肿瘤蛋白53；PGC-1α：过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1α；FOXO：叉头框蛋白O；NF-κB：核因子κB；PEPCK1：磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶1；6PGD：6-磷酸葡萄糖脱氢酶；AceCS2：乙酰辅酶A合成酶2；SDH：琥珀酸脱氢酶；SOD：超氧化物歧化酶；GDH：谷氨酸脱氢酶；IDH2：异柠檬酸脱氢酶2；OPA1：视神经萎缩蛋白1；IDE：胰岛素降解酶；ANT：腺嘌呤核苷酸转运蛋白；MCD：丙二酰辅酶A脱羧酶；CPS1：氨甲酰磷酸合成酶1、GAPDH：甘油醛-3-磷酸脱氢酶；HIF1α：缺氧诱导因子1α；PARP1：聚腺苷二磷酸核糖聚合酶；CtIP：C端结合蛋白相互作用蛋白。

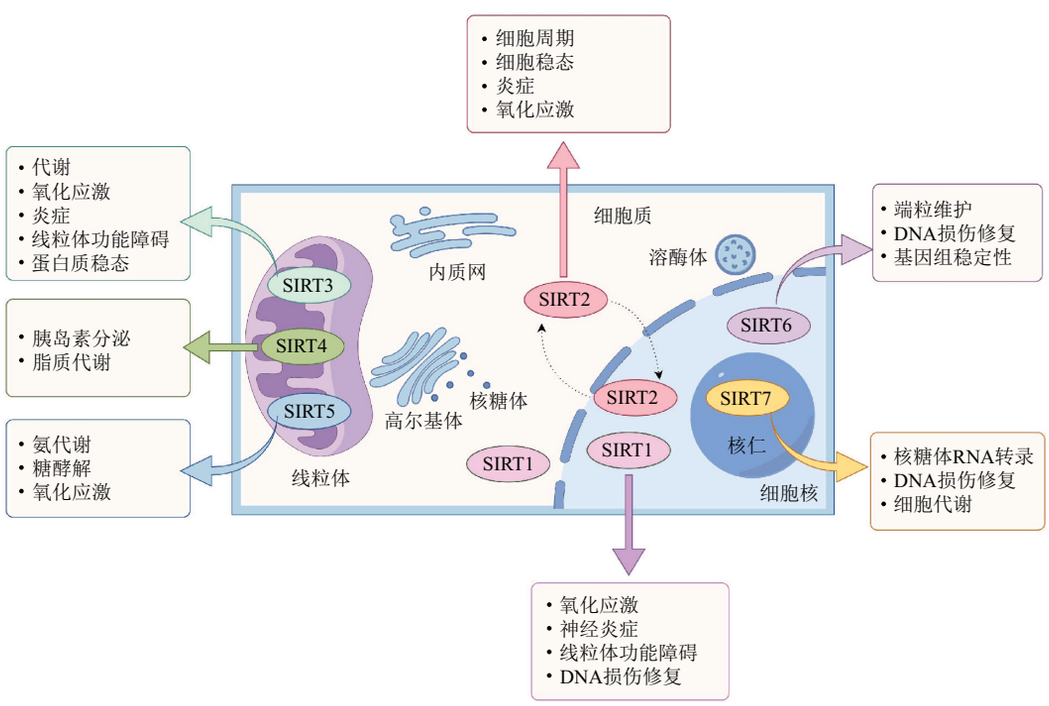


Fig. 2　Cellular localization and functions of the Sirtuin family

图2　Sirtuins家族在细胞中的定位与功能

SIRT1存在于细胞核和细胞质中；SIRT2主要存在于细胞质中；SIRT3、SIRT4和SIRT5分布于线粒体；SIRT6和SIRT7定位于细胞核内。SIRT1在氧化应激抵抗、神经炎症调控与线粒体功能调节以及DNA损伤修复过程发挥重要作用；SIRT2主要存在于细胞质，可在G2/M期进入细胞核调控细胞周期，参与调控炎症、氧化应激、细胞稳态等生物学过程；SIRT3、4、5共同维持线粒体功能稳态；SIRT6和7参与DNA修复和维持DNA基因组稳定。

细胞核调控细胞周期进程，并通过去乙酰化特定底物影响神经系统疾病和癌症的发生发展[12]。SIRT3具有最强的线粒体去乙酰酶活性，SIRT4则具有较强的ADP-核糖基转移酶活性，二者共同在抗氧化防御调节、物质代谢及胰岛素分泌过程中发挥关键作用[13]。SIRT5的去乙酰酶活性虽然较弱，但具备强去琥珀酰化、丙二酰化及戊二酰化活性，因此主要参与氨代谢、糖酵解等生物过程的调控[14]。细胞核内的SIRT6与SIRT7则协同参与脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）修复及基因组稳定性维持，进而调控细胞生长[15]。综上，Sirtuins家族成员通过对不同底物的特异性修饰，发挥多样化的重要生物学功能，是多种疾病干预的关键潜在靶点。

2 Sirtuins家族成员在SCI中的作用与可能的调控机制

2.1 Sirtuins家族调控SCI中免疫炎症反应的作用与机制

研究表明，SCI后病变部位的SIRT1蛋白表达水平下降，且其表达量与炎性细胞因子水平升高、运动功能障碍程度呈现出负相关。进一步功能验证表明，通过药理学手段激活SIRT1（使用SIRT1激动剂），可上调其表达，不仅能有效改善SCI后的运动功能，还可抑制过度炎症反应，反之，基因敲除*SIRT1*则会显著加剧炎症相关基因的表达[16]，证实了SIRT1在SCI后抑制炎症反应中的核心作用。机制层面，NF-κB和NOD样受体热蛋白结构域包含蛋白3（NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3，NLRP3）等信号通路被认为可能是Sirtuins家族调控SCI后免疫炎症反应的关键下游效应分子。

2.1.1 NF-κB信号通路

NF-κB通路的激活在SCI后的过度神经炎症反应中发挥关键作用[17]。SCI后NF-κB通路迅速激活，进而触发促肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）、白介素（interleukin，IL）-6等促炎因子大量转录，引发过度神经炎症[18]。抑制NF-κB信号通路的激活，可显著减轻SCI损伤局部的炎症反应程度，对损伤后的神经功能修复产生积极作用[19-20]。研究发现，SCI后SIRT1蛋白表达的升高能够下调p-p65/p65比值，促进SCI后神经功能的恢复[21]。机制上，SIRT1通过直接结合NF-κB的p65亚基，特异性去乙酰化其赖氨酸310位点，降低RelA/p65的DNA结合能力，最终抑制促炎基因的转录过程[22]。药理[23]或高压氧疗[24]均可促进SIRT1的表达，有效抑制SCI后NF-κB信号通路激活，从而改善运动功能障碍。

SIRT2可能具备一定的神经保护作用，多项研究表明，SIRT2蛋白表达的增加与髓鞘生成、少突胶质细胞分化过程密切相关[25-26]。然而，在中枢神经创伤性疾病中，SIRT2的促炎或抗炎效应仍存在争议，具体表现为不同研究中的结果差异。例如，使用抑制剂抑制SIRT2会导致NF-κB p65乙酰化水平升高、活化增强，进而使神经炎症因子表达增加、血脑屏障破坏加剧，最终导致神经行为缺陷恶化[27]。但另有研究报道，SIRT2可能具有促进炎症反应的作用。例如，*SIRT2*基因敲除小鼠可减轻TBI大鼠的脑水肿程度、缓解血脑屏障破坏，并抑制颅脑损伤小鼠脑细胞焦亡[28]。我们认为，SIRT2在炎症调节中的这种双向作用，可能与细胞类型特异性及实验设计的差异有关。

SIRT4和SIRT6参与中枢与外周神经的免疫炎症反应，且各成员作用机制具有明显特异性。其中，SIRT4可通过影响SCI后脊髓组织中浸润的调节性T细胞（regulatory T cell，Treg cell）功能参与炎症调控。具体而言，当*SIRT4*基因表达被抑制时，Treg细胞会生成更多抗炎因子，包括IL-10、叉头框蛋白P3（FoxP3）和转化生长因子β（transforming growth factor-beta，TGF-β），与之形成对比的是，SIRT6对Treg细胞功能几乎无影响[29-30]。因此，深入解析SIRT4-Treg细胞通路的调控机制，可能为精准控制神经损伤后的致病性免疫反应、强化神经保护性免疫反应提供新的研究途径。此外，SIRT6有望成为周围神经损伤的有利治疗靶点。SIRT6可通过抑制NF-κB与TNF-α的表达，一方面抑制巨噬细胞的迁移与吞噬活性，另一方面促进巨噬细胞向抗炎的M2型极化，最终推动周围神经的修复进程[31]。

2.1.2 NLRP3炎症小体

当机体遭受感染或损伤时，NLRP3炎症小体被激活，进而促进胱天蛋白酶1（cysteine aspartic acid specific pretease 1，caspase-1）活化形成成熟的caspase-1。一方面，成熟的caspase-1可推动IL-1β、IL-18等炎症因子的成熟与释放，启动炎症反应，通过募集免疫细胞清除病原体及损伤相关分子，促进组织修复与愈合[32]。另一方面，其还能将Gasdermin D（GSDMD）切割为成熟的N端片段

（N-GSDMD），该片段通过形成跨膜孔道导致细胞膨胀、破裂，最终引发细胞焦亡，加剧神经细胞损伤[33]。Sirtuins家族成员（尤其是SIRT1、SIRT3、SIRT5）可通过调控NLRP3炎症小体与细胞焦亡过程发挥抗炎作用。SIRT1介导NF-κB去乙酰化，抑制NLRP3炎症小体激活[34-35]。SIRT3则通过调控内源性自噬相关基因5（autophagy-related gene 5，ATG5）的乙酰化，抑制自噬与线粒体稳态、影响NLRP3炎症小体的组装与激活[36]。目前关于SIRT5的研究多集中于脑血管疾病领域，缺乏其与SCI直接关联的研究，但已有研究显示，电针可通过调节SIRT5，阻碍NIMA相关激酶7（NIMA-related kinase 7，NEK7）在K81位点的琥珀酰化修饰，从而在脑缺血损伤模型中抑制NLRP3依赖的细胞焦亡[37]。鉴于SIRT5在氧化应激与能量代谢中的调控作用，未来可验证SIRT5中SCI中能否延续抑制细胞焦亡作用，及其对小胶质、星形胶质细胞活化和神经元能量代谢的影响，为SCI治疗提供新靶点。

2.2　Sirtuins家族调控SCI中氧化应激的作用与机制

高水平活性氧类（reactive oxygen species，ROS）的产生和抗氧化机制之间的不平衡是引发氧化应激的主要因素[38]。SCI后组织缺血缺氧、线粒体功能障碍等病理变化迅速引发超氧阴离子（O_2^-）、过氧化氢（H_2O_2）及氢氧化物（OH^-）等ROS爆发式释放[39-40]。同时，内源性抗氧化系统如谷胱甘肽过氧化酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）、抗氧化酶如超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）等代偿不足，致使ROS持续累积。这种氧化应激级联反应导致脂质过氧化、蛋白质变性和DNA损伤，神经细胞死亡[41]。因此，抑制ROS生成并重塑氧化还原稳态，是SCI神经保护治疗重要调控靶点之一。Sirtuins家族成员（SIRT1~5）通过多维度调控氧化应激通路，抑制ROS表达，在SCI中发挥保护作用。

2.2.1　Nrf2/ARE信号通路

核因子E2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）通路是机体内关键的抗氧化防御系统之一[42]。该通路激活可显著减轻SCI后的氧化应激反应，发挥神经保护作用[43-44]。在生理状态下，Nrf2与Kelch样ECH相关蛋白1（Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1）结合形成二聚体滞留于细胞质[45]。然而，在细胞受到刺激如氧化应激时，SIRT1作为Nrf2上游调控因子，可通过去乙酰化修饰激活Nrf2，削弱Nrf2-Keap1相互作用，显著增强Nrf2核转位效率与ARE结合能力[46-47]，继而启动一系列抗氧化基因的转录表达[48-49]。除SIRT1外，在脊髓损伤动物模型中鞘内注射SIRT2重组腺病毒可增加Nrf2表达，减轻氧化应激损伤，从而缓解SCI后常见的慢性神经性疼痛并发症[50-51]。SIRT5[52]和SIRT6[53]则通过促进Nrf2介导的抗氧化信号在脑血管疾病中展现出潜在神经保护作用。

2.2.2　抗氧化相关酶

SOD是一类关键抗氧化酶，能够将O_2^-转化为H_2O_2，而过氧化氢酶（catalase，CAT）和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GPx）进一步将H_2O_2分解为H_2O和O_2，从而清除细胞内过多的ROS[54]。SOD2活性受赖氨酸（Lys）乙酰化修饰的严格调控。正常生理状态下，SOD2保持较低的乙酰化水平而维持高效的抗氧化活性。然而，在氧化应激（如SCI）条件下，SOD2的Lys68[55]和Lys122[56]等位点发生乙酰化修饰，这种乙酰化修饰会降低SOD2的抗氧化活性，导致其与O_2^-的亲和力下降，进而削弱线粒体对ROS的清除能力，致使ROS在细胞内累积，加重氧化应激损伤。研究发现，SIRT3作为SOD2的关键上游调控因子，能够通过使这些关键赖氨酸残基去乙酰化，恢复SOD2的酶活性，增强其将O_2^-转化为H_2O_2的效率，有效阻断ROS级联反应，减轻细胞氧化应激损伤[55-56]。SCI动物模型中也证实，SIRT3[57]、SIRT6[58]对SOD2的靶向去乙酰化修饰，有效减轻氧化应激损害，改善损伤后神经功能恢复。

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，reduced form，NADPH）是细胞内重要还原剂，可增强抗氧化酶活性并维持抗氧化分子的还原状态，从而高效清除活ROS。研究表明，SIRT5通过分别对异柠檬酸脱氢酶2（isocitrate dehydrogenase 2，IDH2）和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（glucose-6-phosphate dehydrogenase，G6PD）进行去琥珀酰化与脱谷氨酸化修饰，激活这两个NADPH生成的关键酶，提升细胞内NADPH水平，以保护细胞免受氧化应激损伤[59]。在SCI模型中的研究进一步证实了该调控机制：损伤早期，IDH2琥珀酰化水平

异常升高，导致NADPH生成不足，ROS大量积累，氧化应激损伤持续加重；激活SIRT5有效降低IDH2的琥珀酰化水平，恢复其活性，促进NADPH合成，进而抑制ROS累积，缓解细胞氧化损伤[60]。

综上所述，SIRT1、SIRT2激活Nrf2/ARE通路，SIRT3、SITRT5、SIRT6调控抗氧化相关酶，在SCI导致的氧化应激防御中形成多层次保护网络。值得注意的是，定位于线粒体的SIRT4善于调控线粒体能量供应。最新的研究成果发现，SCI小鼠植入热敏水凝胶能够促进线粒体融合、减少病理性的线粒体碎片化，激活p21通路激酶1（p21-activated kinase 1，PAK1）和SIRT4蛋白的表达，从而改善线粒体功能，增加线粒体能量供应，减轻丙二醛（malondialdehyde，MDA）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）和ROS的产生，促进SCI神经功能修复[61]。

2.3 Sirtuins家族抑制SCI后神经凋亡的作用与机制

SCI的核心病理特征为运动功能障碍，这主要归因于运动神经元凋亡导致其不可逆性损伤[62]。神经元凋亡直接导致轴突网络断裂与神经环路破坏，是造成SCI永久性神经功能缺损的关键因素之一[63]。SIRT1、SIRT7主要通过调控p53、FoxO3a转录因子以及改善DNA损伤修复发挥抗凋亡的神经保护作用。

p53与FoxO3a转录因子是细胞命运决策的核心控制器。它通过整合多种应激信号，在“修复生存”与“程序性死亡”之间做出精确抉择，是机体抵御癌症和发展最重要的防线之一。SCI发生后，细胞内应激信号被激活，p53、FoxO3a等转录因子表达与活性迅速上升[64]，二者可上调Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）等促凋亡基因的转录[65-66]。p53的转录激活高度依赖于其乙酰化修饰[67]。SIRT1直接结合p53，并对其C端赖氨酸残基（如Lys382）去乙酰化，抑制p53转录活性，减少下游促凋亡蛋白的表达[68]。研究进一步证实，在SCI小鼠模型中，过表达SIRT1或使用其激动剂（如白藜芦醇（resveratrol））处理，介导p53 Lys382位点的去乙酰化，有效促进神经元存活，显著改善SCI小鼠运动功能[69]。SIRT1对FoxO3a的调控则呈现出双重效应。一方面，SIRT1可通过去乙酰化修饰FoxO3a，调控凋亡相关基因表达，缓解神经元凋亡[70]。例如，芝麻素和芝麻酚[71]、α山竹素[72]以及酚酸和羧酸[73]等酚类物质处理使SIRT1的表达上调，有效降低FoxO3a的乙酰化水平，降低Bax/Bcl-2的表达比，减轻神经元细胞损伤。另一方面，SIRT1去乙酰化修饰激活FoxO3a，与抗氧化酶基因（如*SOD2*、*CAT*、*GPx*）的启动子区域结合，增强这些酶的表达，提高细胞抵抗氧化应激的能力，从而间接抑制凋亡[74-75]。

SIRT7主要定位于细胞核中核仁及染色质区域，具有增强DNA损伤修复、减少损伤累积、维持基因组稳定的作用。SCI后的DNA损伤以单链断裂和双链断裂为核心，前者源于氧化应激和碱基损伤，后者源于机械力和炎症介导的核酸酶激活，两类损伤共同导致神经元基因组不稳定和功能丧失。SIRT7调控致癌基因表达程序的表观遗传维持、线粒体稳态以及核糖体生成，通过特定位点的去乙酰化作用对一种与损伤相关的组蛋白标记H3K18Ac进行调控，促进基因组稳定性和DNA修复[76]。现有研究已发现，SIRT7促进实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠海马区新生成神经元的存活[77]，增强DNA损伤修复能力，减少神经元因DNA损伤介导的细胞凋亡。Kiran等[78-79]的研究同样证实，SIRT7下调了DNA损伤相关因子的累积、降低p53乙酰化水平抑制其转录激活功能，从而抑制神经元凋亡。

2.4 Sirtuins家族调控SCI中自噬平衡的作用与机制

自噬是细胞内一种重要的自我保护机制，通过将细胞内受损细胞器、错误折叠的蛋白质以及细胞内病原体等物质经溶酶体水解酶降解，维持细胞内环境的稳定[80]。自噬在SCI的病理生理中发挥双重作用：在SCI早期，自噬激活清除受损线粒体和蛋白质，减轻氧化应激，减少神经元死亡；至亚急性期及慢性期，持续的能量应激和炎症刺激使得自噬处于高强度激活状态，导致自噬依赖性细胞坏死，加重SCI损伤[81]。因此，精准调控SCI后自噬平衡对于防止损伤加重，保护神经元存活至关重要。

在SCI动物模型中，SIRT1的激活调节AMPK进而抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）活性，从而诱导自噬的发生，促进SCI后神经功能恢复[82-85]。SIRT3和SIRT5通过促进自噬，抑制氧化应激，缓解小胶质细胞和星形胶质细胞的激活，降低AD大脑和神经元的炎症，改善认知功能[86-87]。机制上，SIRT3调节FOXO3a的活性[88]以及AMPK/mTOR轴[89]来

调节自噬，保护神经元免受氧糖剥夺损伤，可用于保护神经元免受脑缺血的损害。

Sirtuins家族调控自噬平衡是当前神经修复领域的研究热点。然而，关于Sirtuins家族与自噬的相关研究目前存在如下难点：不同Sirtuins亚型（如SIRT1 *vs* SIRT6）在神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中的调控网络存在显著差异；自噬平衡窗口期狭窄，过度激活自噬可能导致细胞凋亡且Sirtuins的活性受NAD^+水平波动影响，难以精准控制。因此，需结合单细胞多组学技术解析细胞异质性，开发亚型特异性激动剂/抑制剂。进一步探索Sirtuins介导的表观遗传调控（如自噬基因启动子区去乙酰化）与代谢重编程的协同机制多维度干预自噬平衡节点。

2.5　Sirtuin家族在SCI能量代谢中的作用与机制

SCI后常伴随一系列代谢紊乱，包括糖酵解异常、脂质代谢失衡及线粒体功能障碍等[90]。线粒体作为能量代谢的核心细胞器，是三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle，TAC）、氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）和脂质代谢的关键场所，其功能障碍直接损害神经元能量供应，导致SCI后神经组织死亡和再生失败[91-92]。SCI发生后，神经细胞线粒体膜电位崩溃、线粒体通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore，mPTP）开放，电子传递和氧化磷酸化功能被阻断，ATP合成受阻[93]，无法满足神经细胞的修复与再生的能量需求。另一方面，线粒体作为ROS产生的主要场所，其结构受损后ROS清除能力下降，而内源性抗氧化系统代偿不足，致使ROS在细胞内大量累积，触发氧化应激级联反应[94]。挽救线粒体功能障碍已被证实可有效维持神经元能量代谢和功能完整性，保护受损脊髓组织，促进SCI后运动功能恢复[95-96]。

Sirtuins通过感知细胞内能量状态（如NAD^+/NADH比率）在代谢调控中发挥核心作用[12]。SIRT3作为首个被确认定位于线粒体基质的成员，是线粒体能量代谢的关键调控因子，也被视为调控SCI后继发性损伤的重要靶点[12]。研究表明，人参皂苷能够通过激活SIRT3促进神经元代谢重编程，增强糖酵解活性并提高ATP产量，从而促进SCI大鼠前角运动神经元存活与后肢运动能力[97]。机制上，SIRT3主要在3方面为损伤后的脊髓组织提供稳定的能量支持，包括调控线粒体能量代谢、维持线粒体动力学与自噬平衡，以及缓解氧化应激[57, 98]。因此，靶向激活SIRT3有望维持线粒体功能、提升代谢效率、保障ATP供应，最终增强神经元在SCI后的存活能力。除SIRT3外，SIRT5也被报道参与调节线粒体动态平衡与免疫代谢。例如，SIRT5可通过调控钙超载影响线粒体动态[99]或通过调节丙酮酸化增强巨噬细胞的代谢重编程[100]以应对脑卒中等病理状态。基于这些发现，未来在SCI基础研究中可进一步探讨SIRT5对神经细胞代谢重编程的潜在作用。

SCI代谢紊乱导致轴突再生失败、瘢痕积累和小胶质细胞激活。Sirtuins家族在重建代谢耦合以及针对线粒体调控方面具有一定的优势，可能改变细胞命运启动代谢重编程。代谢重编程为脊髓损伤提供了一种潜在的更温和、持久且高效的治疗选择，通过靶向代谢紊乱中涉及的关键酶、代谢底物和基因，可以实现更精确的治疗，减少副作用[90]。该领域的研究为利用代谢治疗脊髓损伤开辟了可能性。

3　靶向Sirtuins的治疗策略

Sirtuins广泛参与细胞代谢、炎症、氧化应激、凋亡及自噬等多种病理生理过程。因而，靶向Sirtuins的治疗策略展现出显著的神经保护潜力，为开发有效的SCI疗法提供了新方向。

3.1　药理激活剂/抑制剂

3.1.1　激活剂

白藜芦醇是首个被发现的SIRT1激活剂[101]。广泛存在于葡萄、桑葚、花生等植物中，具有抗氧化、抗炎、抗衰老及神经保护等多重生物学活性[102]。在SCI模型中，白藜芦醇一方面通过调节SIRT1/AMPK信号通路激活自噬、抑制细胞凋亡[85]，另一方面可经由SIRT1/NF-κB通路减轻神经炎症级联反应，为神经修复营造有利的微环境[103]。除白藜芦醇外，多种中药来源的天然成分也被证实可通过激活SIRT1发挥神经保护作用。例如，槲皮素与苦参碱均能通过激动SIRT1，介导抗氧化、抗炎和抗凋亡等效应[104]。苦参碱可通过激活SIRT1/AMPK信号通路，增强SCI后的自噬水平，进而减少神经元凋亡[83]。此外，绿原酸[105]、红景天苷[106]以及姜黄素[107]等天然产物也被报道为SIRT1的激活剂，进一步扩展了SIRT1靶向治疗的天然分子资源。这些研究共同提示，以SIRT1为分子靶点的天然产物，尤其是中药活性成分，在调控自噬、凋亡与炎症等关键病理过程中展现出多途

径协同的神经保护潜力，为SCI的辅助治疗提供了具有转化前景的候选策略。

除天然产物外，一系列人工合成的SIRT1激活剂在SCI治疗中也展现出良好的应用前景。其中，SRT1720作为一种高选择性SIRT1激活剂，特异性结合并增强SIRT1的去乙酰化酶活性，激活下游Nrf2信号通路，改善氧化应激与线粒体功能障碍[108]。该化合物还参与调节ROS介导的NLRP3炎性小体活化，促进小胶质细胞向抗炎M2型极化[109]，抑制SIRT1/NF-κB信号通路，减轻神经炎症，并促进SCI后运动功能恢复[16]。另一种SIRT1激活剂SRT2104，被认为是目前最具特异性及高效性的SIRT1激动剂，且已进入临床转化阶段[110]，在多种神经系统退行性疾病模型中均显示出神经保护潜力[111-112]，为其在SCI领域的进一步应用提供了重要依据。

3.1.2 药理抑制剂

在SIRT2的药理抑制方面，多种选择性抑制剂已显示出神经保护潜力。AGK2作为一种选择性SIRT2抑制剂，参与调控神经炎症与凋亡通路发挥神经保护作用[113-115]。另一具有良好脑渗透性的SIRT2选择性抑制剂苯甲酰胺（AK-7）在亨廷顿病小鼠模型中被证实能够减轻神经元萎缩，产生神经保护效应[116]。

综上所述，无论是天然来源的中药活性成分（如白藜芦醇、苦参碱等），还是人工合成的化合物（如SRT1720、AGK2等），均能通过调控Sirtuins在神经系统疾病中发挥神经保护作用，其中以激活SIRT1为代表的策略尤为引人关注。然而，尽管前景广阔，该策略的临床转化仍面临关键挑战：部分天然成分存在生物利用度低、组织靶向性差等问题，制约了其体内疗效的稳定发挥[117-118]。同时，许多调控剂对Sirtuins亚型的选择性不足，可能导致脱靶效应及其他副作用。因此，需要着力于优化化合物性质、提升亚型选择性，以推动其向临床治疗的有效迈进。

3.2 联合治疗策略

近年来，干细胞移植因其在SCI神经修复中具备包括促进神经元分化与轴突再生、改善髓鞘形成、抑制胶质瘢痕过度增生及调节免疫微环境等多重优势，成为一种重要的治疗策略[119]。临床研究证实，间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）等移植治疗SCI安全可行，并能显著改善患者的运动功能与后遗症[120]。然而，持续炎症反应与氧化应激造成的有害微环境严重制约了移植细胞的存活，甚至诱导其凋亡，限制了干细胞移植治疗SCI的临床效果。在此背景下，Sirtuins与干细胞移植的联合应用显示出协同潜力。SIRT1、SIRT3等成员通过抑制NF-κB通路、激活Nrf2/ARE抗氧化通路等机制，增强细胞内抗氧化能力，为移植干细胞提供代谢支持并改善其存活微环境。此外，有研究提示，SIRT5缺失会影响脂肪来源间充质干细胞（adipose-derived mesenchymal stem cells，ADMSCs）的增殖与衰老进程，其机制与葡萄糖代谢重编程密切相关[121]。Chen等[122]的研究进一步表明，与单纯骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BM-MSCs）移植相比，联合白藜芦醇预处理可在运动功能恢复和神经元存活方面取得更优效果。除与干细胞联合治疗外，Sirtuins调控剂也可与神经营养因子及外源性抗氧化剂联用。例如，SIRT1激活剂联合神经生长因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）增强神经保护与轴突再生[123]。同时，SIRT1/SIRT3激活剂配合抗氧化剂的使用，可形成“内外协同”的抗氧化防御体系，更有效地改善损伤微环境。

综上所述，以Sirtuins为节点的联合治疗策略——涵盖干细胞移植、神经营养因子及抗氧化微环境调控，有望突破单一疗法的局限，通过多机制协同提升SCI修复效果。未来需进一步开展系统研究，在明确协同机制的基础上，评估其有效性与安全性，推动此类组合策略向临床转化。

4 总结与展望

本文系统总结了Sirtuins家族成员的细胞定位与生物学功能，并深入梳理其在SCI病理生理过程中的调控机制。Sirtuins家族主要通过参与调节氧化应激、炎症反应、神经细胞凋亡、自噬及能量代谢等关键环节，影响SCI后的神经修复进程。本文还详细归纳了SCI基础研究中靶向Sirtuins的治疗策略，这些策略展现出良好的应用前景，为SCI治疗提供了新的方向（表2）。然而，当前关于Sirtuins家族在SCI中作用的研究仍存在明显局限性，具体体现在以下3方面。其一，Sirtuins与星形胶质细胞增生的关联机制尚未阐明。星形胶质细胞虽可通过分泌炎症因子、形成神经胶质瘢痕参与SCI修复，但过度的反应性星形胶质细胞激活会导致广泛瘢痕形成，阻碍神经再生。已有研究发现，SIRT1、SIRT3可降低胶质纤维酸性蛋白（GFAP）

Table 2　Regulatory roles of the Sirtuin family in spinal cord injury（SCI）

表2　Sirtuins家族在SCI中的调控作用

Sirtuins	干预	模型	机制/信号通路	功能	文献
SIRT1	SRT1720	小鼠SCI模型	SIRT1/NF-κB	抗神经炎症、抑制神经凋亡	［16］
	芝麻酚	小鼠SCI模型	SIRT1/NF-κB	抑制神经炎症，并抑制神经元细胞凋亡	［21］
	四甲基吡嗪和黄芪甲苷IV	大鼠SCI模型	SIRT1/NF-κB	抑制神经炎症	［23］
	高压氧	大鼠SCI模型	SIRT1/NF-κB	抑制炎症级联反应和细胞凋亡	［24］
	芝麻素和芝麻酚	H_2O_2诱导的人神经母细胞瘤细胞	SIRT1/FOXO3a	抑制神经元细胞死亡	［71］
	酚酸和羧酸	H_2O_2诱导的人神经母细胞瘤细胞	SIRT1/FOXO3a	抑制神经元细胞死亡	［73］
	白藜芦醇	大鼠SCI模型	SIRT1/AMPK	增强自噬并抑制细胞凋亡	［85］
	白藜芦醇	大鼠SCI模型	SIRT1/NF-κB	抑制神经炎症并增加神经营养因子	［103］
	白藜芦醇和BM-MSCs	大鼠SCI模型	SIRT1/NF-κB	抑制神经炎症并减少细胞凋亡	［122］
	氧化苦参碱	大鼠SCI模型	SIRT1/AMPK	促进自噬并抑制神经元凋亡	［83］
	褪黑激素	大鼠SCI模型	SIRT1/AMPK	激活神经细胞自噬并抑制凋亡	［84］
	H-MSCs-EV	大鼠SCI模型	SIRT1/Nrf2/HO-1	抗氧化应激和神经元凋亡	［47］
	MSC-sEV	大鼠SCI模型	SIRT1/AMPK	增加自噬并减少细胞死亡	［82］
SIRT2	Ad-SIRT2	神经性疼痛	SIRT2/Nrf2	减轻氧化应激，改善神经疼痛	［50］
	Ad-SIRT2	神经性疼痛	SIRT2/Nrf2	减轻氧化应激，改善神经疼痛	［51］
SIRT3	锌	小鼠SCI模型	SIRT3/SOD2	抗氧化应激并促进线粒体自噬	［57］
	人参皂苷Rb1	小鼠SCI模型	SIRT3/SOD2	抑制氧化应激、促进神经元代谢重编程增加糖酵解活性和ATP产生	［97］
SIRT6		大鼠SCI模型	下调TNF-α、IL-1β、IL-6、ROS	抗炎症和氧化应激并抑制细胞凋亡	［58］

NF-κB：核因子κB；BM-MSCs：骨髓间充质干细胞；H-MSCs-EV：人骨髓间充质干细胞外泌体；MSC-sEV：间充质干细胞来源的小细胞外囊泡；AMPK：腺苷酸活化蛋白激酶；Nrf2：核因子E2相关因子2；HO-1：血红素加氧酶1；SOD2：超氧化物歧化酶2；TNF-α：肿瘤坏死因子α；IL：白介素；ROS：活性氧类；ATP：三磷酸腺苷。

的表达，促进SCI后星形胶质细胞从毒性A1型向有益A2型转化，并减少促炎性细胞因子的产生，但其具体作用机制仍不明确，且二者是否能减少SCI后胶质瘢痕形成，目前尚无相关探索。其二，SCI具有显著的时空特异性，SCI急性期以机械损伤、缺血缺氧、氧化应激及过度炎症为主要病理特征，进入亚急性期后，病理核心则转向胶质瘢痕形成与轴突再生障碍。但现有研究多孤立探讨Sirtuins的单一功能，未与不同病理阶段的核心矛盾建立关联，且不同Sirtuins成员在同一时期的表达变化是否存在协同或拮抗作用（如SIRT1的抗炎作用与SIRT3的抗凋亡作用是否存在配合），目前仍不明确。其三，Sirtuins家族成员在SCI损伤区域的“细胞特异性分布”尚未完全揭示。同一Sirtuins成员常在多种组织和细胞中广泛分布，若采用全身激活方式，易引发多器官副作用。以SIRT1为例，其在神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞中均有表达，全身激活SIRT1可能在抑制小胶质细胞炎症反应的同时，干扰星形胶质细胞的正常活化，导致“保护效应”与“副作用”难以平衡——这种“细胞类型依赖性”的功能差异，是SCI靶向治疗中需解决的独特挑战，而现有研究尚未构建Sirtuins在SCI不同细胞类型中的功能图谱。此外，SCI病理进程涉及神经元保护、炎症调控、胶质瘢痕抑制、轴突再生促进等多个环节，不同Sirtuins成员在各环节中的作用存在差异：如SIRT3侧重神经元线粒体保护，SIRT7侧重DNA损伤修复，SIRT1可能参与炎症调控。若仅选择性靶向单

一 Sirtuins 亚型，难以覆盖 SCI 的多病理环节；而同时靶向多个亚型，又面临“交叉反应”的风险。

基于上述问题，未来研究可从以下方向突破。a. 开发适配 SCI 的靶向递送系统与多靶点调节剂。一方面，研发 SCI 损伤区域特异性递药载体，利用 SCI 后损伤区域血管通透性增加、炎症细胞富集的特点，设计“炎症响应型纳米载体”负载 Sirtuins 调节剂，实现药物在损伤区域的精准释放；另一方面，结合“细胞特异性靶向”策略，例如在载体表面修饰星形胶质细胞特异性受体，使 SIRT1 调节剂仅作用于活化的星形胶质细胞，减少对神经元、小胶质细胞的非特异性影响，降低多器官副作用。同时，研发可同时激活 SIRT1（抗炎、调控瘢痕）与 SIRT3（保护线粒体）的双靶点调节剂，通过协同作用覆盖 SCI 的多病理环节。b. 推动研究技术突破，构建适配 SCI 的临床转化模型，开发人脊髓类器官 SCI 模型，更精准地验证 Sirtuins 调节剂的有效性，减少临床转化中的“脱靶”风险。通过人脊髓类器官等技术优化研究模型，开发损伤区域特异性递药系统与多靶点调节剂，最终可搭建起基础研究与临床应用的桥梁，推动 Sirtuins 家族在 SCI 治疗中的临床价值转化。

致谢 感谢 BioGDP、Figdraw 提供的图片素材。

参 考 文 献

[1] Anjum A, Yazid M D, Fauzi Daud M, *et al*. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms. Int J Mol Sci, 2020, **21**(20): 7533

[2] Gu H Y, Liu N. Mechanism of effect and therapeutic potential of NLRP3 inflammasome in spinal cord injury. Exp Neurol, 2025, **384**: 115059

[3] Yari D, Saberi A, Salmasi Z, *et al*. Recent advances in the treatment of spinal cord injury. Arch Bone Jt Surg, 2024, **12**(6): 380-399

[4] Chen H, Xie C, Chen Q, *et al*. HDAC11, an emerging therapeutic target for metabolic disorders. Front Endocrinol, 2022, **13**: 989305

[5] Jin Q, Ma F, Liu T, *et al*. Sirtuins in kidney diseases: potential mechanism and therapeutic targets. Cell Commun Signal, 2024, **22**(1): 114

[6] Wu Q J, Zhang T N, Chen H H, *et al*. The sirtuin family in health and disease. Signal Transduct Target Ther, 2022, **7**(1): 402

[7] Liu Y, Wang L, Yang G, *et al*. Sirtuins: promising therapeutic targets to treat ischemic stroke. Biomolecules, 2023, **13**(8): 1210

[8] Pandya K, Roul K, Tripathi A, *et al*. Alzheimer’s disease: a review of molecular mechanisms and therapeutic implications by targeting sirtuins, caspases, and GSK-3. ACS Chem Neurosci, 2025, **16**(12): 2178-2195

[9] Tao Z, Jin Z, Wu J, *et al*. Sirtuin family in autoimmune diseases. Front Immunol, 2023, **14**: 1186231

[10] Liu Y P, Wen R, Liu C F, *et al*. Cellular and molecular biology of sirtuins in cardiovascular disease. Biomed Pharmacother, 2023, **164**: 114931

[11] Thapa R, Moglad E, Afzal M, *et al*. The role of sirtuin 1 in ageing and neurodegenerative disease: a molecular perspective. Ageing Res Rev, 2024, **102**: 102545

[12] Nowacka A, Śniegocka M, Śniegocki M, *et al*. Sirtuins in central nervous system tumors-molecular mechanisms and therapeutic targeting. Cells, 2025, **14**(14): 1113

[13] Sharma A, Mahur P, Muthukumaran J, *et al*. Shedding light on structure, function and regulation of human sirtuins: a comprehensive review. 3 Biotech, 2023, **13**(1): 29

[14] Yu Q, Zhang J, Li J, *et al*. Sirtuin 5-mediated desuccinylation of ALDH2 alleviates mitochondrial oxidative stress following acetaminophen-induced acute liver injury. Adv Sci (Weinh), 2024, **11**(39): e2402710

[15] Shen H, Qi X, Hu Y, *et al*. Targeting sirtuins for cancer therapy: epigenetics modifications and beyond. Theranostics, 2024, **14**(17): 6726-6767

[16] Chen H, Ji H, Zhang M, *et al*. An agonist of the protective factor SIRT1 improves functional recovery and promotes neuronal survival by attenuating inflammation after spinal cord injury. J Neurosci, 2017, **37**(11): 2916-2930

[17] Ding Y, Chen Q. The NF-κB pathway: a focus on inflammatory responses in spinal cord injury. Mol Neurobiol, 2023, **60**(9): 5292-5308

[18] Wang J H, Sheng H B, Li J K. Relaxin-2 ameliorates spinal cord injury by inhibiting microglia activation. Kaohsiung J Med Sci, 2025, **41**(9): e70041

[19] Fan Z, Ye L, Wang S, *et al*. Xanthoxylin regulating the inflammatory microenvironment after spinal cord injury through inhibition of the NF-κB signaling pathway. Neuromolecular Med, 2025, **27**(1): 47

[20] Wu J, Lin F, Chen B. Daphnoretin inhibited SCI-induced inflammation and activation of NF-κB pathway in spinal dorsal horn. Aging, 2024, **16**(11): 9680-9691

[21] Feng X, Chen X, Zaeem M, *et al*. Sesamol attenuates neuroinflammation by regulating the AMPK/SIRT1/NF-κB signaling pathway after spinal cord injury in mice. Oxid Med Cell Longev, 2022, **2022**: 8010670

[22] Yeung F, Hoberg J E, Ramsey C S, *et al*. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. EMBO J, 2004, **23**(12): 2369-2380

[23] Rao Y, Li J, Qiao R, *et al*. Synergistic effects of tetramethylpyrazine and astragaloside IV on spinal cord injury *via* alteration of astrocyte A1/A2 polarization through the Sirt1-NF-κB pathway. Int Immunopharmacol, 2024, **131**: 111686

[24] Chen H, Xing R, Yin X, *et al*. Activation of SIRT1 by hyperbaric oxygenation promotes recovery of motor dysfunction in spinal cord injury rats. Int J Neurosci, 2025, **135**(1): 52-62

[25] Ji S, Doucette J R, Nazarali A J. Sirt2 is a novel *in vivo* downstream target of Nkx2.2 and enhances oligodendroglial cell differentiation. J Mol Cell Biol, 2011, **3**(6): 351-359

[26] Jastorff A M, Haegler K, Maccarrone G, *et al*. Regulation of

proteins mediating neurodegeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. Proteomics Clin Appl, 2009, **3**(11): 1273-1287

[27] Yuan F, Xu Z M, Lu L Y, *et al*. SIRT2 inhibition exacerbates neuroinflammation and blood-brain barrier disruption in experimental traumatic brain injury by enhancing NF- κB p65 acetylation and activation. J Neurochem, 2016, **136**(3): 581-593

[28] Wang W, Gong Q Y, Cai L, *et al*. Knockout of *Sirt2* alleviates traumatic brain injury in mice. Neural Regen Res, 2023, **18**(2): 350-356

[29] Lin W, Chen W, Liu W, *et al*. Sirtuin4 suppresses the anti-neuroinflammatory activity of infiltrating regulatory T cells in the traumatically injured spinal cord. Immunology, 2019, **158**(4): 362-374

[30] Milling S, Edgar J M. How T'reg-ulate healing of the injured spinal cord?. Immunology, 2019, **158**(4): 253-254

[31] Zou Y, Zhang J, Xu J, *et al*. SIRT6 inhibition delays peripheral nerve recovery by suppressing migration, phagocytosis and M2-polarization of macrophages. Cell Biosci, 2021, **11**(1): 210

[32] Otálora-Alcaraz A, Reilly T, Oró -Nolla M, *et al*. The NLRP3 inflammasome: a central player in multiple sclerosis. Biochem Pharmacol, 2025, **232**: 116667

[33] Hu Z, Xuan L, Wu T, *et al*. Taxifolin attenuates neuroinflammation and microglial pyroptosis *via* the PI3K/Akt signaling pathway after spinal cord injury. Int Immunopharmacol, 2023, **114**: 109616

[34] Wang C, Qin L, Zhang X, *et al*. Robinin attenuates cardiac hypertrophy in pulmonary heart disease by modulating SIRT1/NF-κB signaling and inhibiting oxidative stress and the NLRP3 inflammasome. Hum Exp Toxicol, 2025, **44**: 9603271251361892

[35] Li Q, Zuo Z, Pan Y, *et al*. Salvianolic acid B alleviates myocardial ischemia injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation *via* SIRT1-AMPK-PGC-1α signaling pathway. Cardiovasc Toxicol, 2022, **22**(9): 842-857

[36] Liu P, Huang G, Wei T, *et al*. Sirtuin 3-induced macrophage autophagy in regulating NLRP3 inflammasome activation. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, **1864**(3): 764-777

[37] Ma L, Zhang M, Chen T, *et al*. Electroacupuncture inhibits neuronal pyroptosis in ischemic brain injury through modulating SIRT5-mediated NEK7 succinylation. Brain Res Bull, 2025, **220**: 111173

[38] Houldsworth A. Role of oxidative stress in neurodegenerative disorders: a review of reactive oxygen species and prevention by antioxidants. Brain Commun, 2024, **6**(1): fcad356

[39] Jia Z, Zhu H, Li J, *et al*. Oxidative stress in spinal cord injury and antioxidant-based intervention. Spinal Cord, 2012, **50**(4): 264-274

[40] Liu D, Liu J, Sun D, *et al*. The time course of hydroxyl radical formation following spinal cord injury: the possible role of the iron-catalyzed Haber-Weiss reaction. J Neurotrauma, 2004, **21**(6): 805-816

[41] Shen Y J, Huang Y C, Cheng Y C. Advancements in antioxidant-based therapeutics for spinal cord injury: a critical review of strategies and combination approaches. Antioxidants, 2025, **14**(1): 17

[42] Xiao C L, Lai H T, Zhou J J, *et al*. Nrf2 signaling pathway: focus on oxidative stress in spinal cord injury. Mol Neurobiol, 2025, **62**(2): 2230-2249

[43] Li X, Yu H, Liu R, *et al*. Activation of the Nrf2 signaling pathway by tetrahydroberberine suppresses ferroptosis and enhances functional recovery following spinal cord injury. Mol Neurobiol, 2025, **62**(7): 8439-8456

[44] Han Y, Wang X, Yu D. Roflumilast inhibits neuronal ferroptosis *via* AMPK/Nrf2/HO-1 signaling and promotes motor function recovery after spinal cord injury in rats. Cell Signal, 2025, **134**: 111930

[45] Tao L, Li H, Wang J, *et al*. Vitamin K2 inhibits PGE2-mediated osteoblast ferroptosis by upregulation of CBR1 *via* the Nrf2/Keap1 pathway. Commun Biol, 2025, **8**(1): 1116

[46] Mao H, Wang L, Xiong Y, *et al*. Fucoxanthin attenuates oxidative damage by activating the Sirt1/Nrf2/HO-1 signaling pathway to protect the kidney from ischemia-reperfusion injury. Oxid Med Cell Longev, 2022, **2022**: 7444430

[47] Rao J, Xie H, Liang Z, *et al*. Hypoxic-preconditioned mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles inhibit neuronal death after spinal cord injury by regulating the SIRT1/Nrf2/HO-1 pathway. Front Pharmacol, 2024, **15**: 1419390

[48] Ni L, Lu B, Peng G, *et al*. Exercise-preconditioning attenuates TAC-induced cardiac hypertrophy and myocardial injury through activating NRF2. Free Radic Biol Med, 2025, **239**: 80-90

[49] Mahmoud A A A, Mahmoud A M, Abdel-Moneim A, *et al*. Selenium nanoparticles mitigate chlorpyrifos-induced nephrotoxicity by modulating oxidative stress, inflammation, and the SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling pathway. J Mol Histol, 2025, **56**(4): 249

[50] Zhao M, Zhang X, Tao X, *et al*. Sirt2 in the spinal cord regulates chronic neuropathic pain through Nrf2-mediated oxidative stress pathway in rats. Front Pharmacol, 2021, **12**: 646477

[51] Zhang X, Song T, Zhao M, *et al*. Sirtuin 2 alleviates chronic neuropathic pain by suppressing ferroptosis in rats. Front Pharmacol, 2022, **13**: 827016

[52] Li J, Wei G, Song Z, *et al*. SIRT5 regulates ferroptosis through the Nrf2/HO-1 signaling axis to participate in ischemia-reperfusion injury in ischemic stroke. Neurochem Res, 2024, **49**(4): 998-1007

[53] Zhang W, Wei R, Zhang L, *et al*. Sirtuin 6 protects the brain from cerebral ischemia/reperfusion injury through NRF2 activation. Neuroscience, 2017, **366**: 95-104

[54] Ding D, Li N, Ge Y, *et al*. Current status of superoxide dismutase 2 on oral disease progression by supervision of ROS. Biomed Pharmacother, 2024, **175**: 116605

[55] Chen Y, Zhang J, Lin Y, *et al*. Tumour suppressor SIRT3 deacetylates and activates manganese superoxide dismutase to scavenge ROS. EMBO Rep, 2011, **12**(6): 534-541

[56] Qiu X, Brown K, Hirschey M D, *et al*. Calorie restriction reduces oxidative stress by SIRT3-mediated SOD2 activation. Cell Metab, 2010, **12**(6): 662-667

[57] Jiang D, Yang X, Ge M, *et al*. Zinc defends against Parthanatos and promotes functional recovery after spinal cord injury through SIRT3-mediated anti-oxidative stress and mitophagy. CNS Neurosci Ther, 2023, **29**(10): 2857-2872

[58] Chen Z, Wu S. Protective effects of SIRT6 against inflammation, oxidative stress, and cell apoptosis in spinal cord injury.

Inflammation, 2020, **43**(5): 1751-1758

[59] Zhou L, Wang F, Sun R, *et al*. SIRT5 promotes IDH2 desuccinylation and G6PD deglutarylation to enhance cellular antioxidant defense. EMBO Rep, 2016, **17**(6): 811-822

[60] 郑羽晨, 章健, 张睿, 等. 上调长链非编码RNA SNHG12表达减轻过氧化氢诱导的神经细胞活性下降及细胞凋亡和过度自噬. 中国组织工程研究, 2023, **27**(24): 3773-3779
Zheng Y C, Zhang J, Zhang R, *et al*. Chin J Tissue Eng Res, 2023, **27**(24): 3773-3779

[61] Li Y, Yang L, Hu F, *et al*. Novel thermosensitive hydrogel promotes spinal cord repair by regulating mitochondrial function. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, **14**(22): 25155-25172

[62] Liu S, Liu H, Gong C, *et al*. miR-10b-5p regulates neuronal autophagy and apoptosis induced by spinal cord injury through UBR7. Neuroscience, 2024, **543**: 13-27

[63] Kim H N, McCrea M R, Li S. Advances in molecular therapies for targeting pathophysiology in spinal cord injury. Expert Opin Ther Targets, 2023, **27**(3): 171-187

[64] Kotipatruni R R, Dasari V R, Veeravalli K K, *et al*. p53- and Bax-mediated apoptosis in injured rat spinal cord. Neurochem Res, 2011, **36**(11): 2063-2074

[65] Nakano K, Vousden K H. *PUMA* a novel proapoptotic gene, is induced by p53. Mol Cell, 2001, **7**(3): 683-694

[66] Miyashita T, Reed J C. Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. Cell, 1995, **80**(2): 293-299

[67] Sykes S M, Mellert H S, Holbert M A, *et al*. Acetylation of the p53 DNA-binding domain regulates apoptosis induction. Mol Cell, 2006, **24**(6): 841-851

[68] Vaziri H, Dessain S K, Eaton E N, *et al*. hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. Cell, 2001, **107**(2): 149-159

[69] Kim D, Nguyen M D, Dobbin M M, *et al*. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. EMBO J, 2007, **26**(13): 3169-3179

[70] Sang Y, Li W, Zhang G. The protective effect of resveratrol against cytotoxicity induced by mycotoxin, Zearalenone. Food Funct, 2016, **7**(9): 3703-3715

[71] Ruankham W, Suwanjang W, Wongchitrat P, *et al*. Sesamin and sesamol attenuate H_2O_2-induced oxidative stress on human neuronal cells *via* the SIRT1-SIRT3-FOXO3a signaling pathway. Nutr Neurosci, 2021, **24**(2): 90-101

[72] Ruankham W, Suwanjang W, Phopin K, *et al*. Modulatory effects of alpha-mangostin mediated by SIRT1/3-FOXO3a pathway in oxidative stress-induced neuronal cells. Front Nutr, 2021, **8**: 714463

[73] Gay N H, Phopin K, Suwanjang W, *et al*. Neuroprotective effects of phenolic and carboxylic acids on oxidative stress-induced toxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Neurochem Res, 2018, **43**(3): 619-636

[74] Yao H, Sundar I K, Ahmad T, *et al*. SIRT1 protects against cigarette smoke-induced lung oxidative stress *via* a $FOXO_3$-dependent mechanism. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, **306**(9): L816-L828

[75] Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, *et al*. Sirt1 protects against oxidative stress-induced renal tubular cell apoptosis by the bidirectional regulation of catalase expression. Biochem Biophys Res Commun, 2008, **372**(1): 51-56

[76] Paredes S, Chua K F. SIRT7 clears the way for DNA repair. EMBO J, 2016, **35**(14): 1483-1485

[77] Burg N, Bittner S, Ellwardt E. Role of the epigenetic factor Sirt7 in neuroinflammation and neurogenesis. Neurosci Res, 2018, **131**: 1-9

[78] Kiran S, Oddi V, Ramakrishna G. Sirtuin 7 promotes cellular survival following genomic stress by attenuation of DNA damage, SAPK activation and p53 response. Exp Cell Res, 2015, **331**(1): 123-141

[79] Lv J, Tian J, Zheng G, *et al*. Sirtuin7 is involved in protecting neurons against oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced injury through regulation of the p53 signaling pathway. J Biochem Mol Toxicol, 2017, **31**(10): e21955

[80] Yamamoto H, Zhang S, Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease. Nat Rev Genet, 2023, **24**(6): 382-400

[81] Liao H Y, Wang Z Q, Ran R, *et al*. Biological functions and therapeutic potential of autophagy in spinal cord injury. Front Cell Dev Biol, 2021, **9**: 761273

[82] Li K, Liu Z, Wu P, *et al*. Micro electrical fields induced MSC-sEVs attenuate neuronal cell apoptosis by activating autophagy *via* lncRNA MALAT1/miR-22-3p/SIRT1/AMPK axis in spinal cord injury. J Nanobiotechnology, 2023, **21**(1): 451

[83] Li J, Cao Y, Li L N, *et al*. Neuroprotective effects of oxymatrine *via* triggering autophagy and inhibiting apoptosis following spinal cord injury in rats. Mol Neurobiol, 2023, **60**(8): 4450-4471

[84] Gao K, Niu J, Dang X. Neuroprotection of melatonin on spinal cord injury by activating autophagy and inhibiting apoptosis *via* SIRT1/AMPK signaling pathway. Biotechnol Lett, 2020, **42**(10): 2059-2069

[85] Zhao H, Chen S, Gao K, *et al*. Resveratrol protects against spinal cord injury by activating autophagy and inhibiting apoptosis mediated by the SIRT1/AMPK signaling pathway. Neuroscience, 2017, **348**: 241-251

[86] Wang Y, Ge Y, Hua S, *et al*. Aloe-emodin improves mitophagy in Alzheimer's disease *via* activating the AMPK/PGC-1α/SIRT3 signaling pathway. CNS Neurosci Ther, 2025, **31**(3): e70346

[87] Wang Q, Wang Y, Li S, *et al*. PACAP-Sirtuin3 alleviates cognitive impairment through autophagy in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther, 2023, **15**(1): 184

[88] Zhou Y, Zhao Q, Zhang Y, *et al*. A new andrographolide derivative ADA targeting SIRT3-FOXO3a signaling mitigates cognitive impairment by activating mitophagy and inhibiting neuroinflammation in Apoe4 mice. Phytomedicine, 2024, **124**: 155298

[89] Dai S H, Chen T, Li X, *et al*. Sirt3 confers protection against neuronal ischemia by inducing autophagy: involvement of the AMPK-mTOR pathway. Free Radic Biol Med, 2017, **108**: 345-353

[90] Chen J, Chen J, Yu C, *et al*. Metabolic reprogramming: a new option for the treatment of spinal cord injury. Neural Regen Res, 2025, **20**(4): 1042-1057

[91] Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. Cell, 2012, **148**(6): 1145-1159

[92] Dolci S, Mannino L, Bottani E, *et al*. Therapeutic induction of energy metabolism reduces neural tissue damage and increases microglia activation in severe spinal cord injury. Pharmacol Res, 2022, **178**: 106149

[93] Cheng L, Cai B, Lu D, *et al*. The role of mitochondrial energy metabolism in neuroprotection and axonal regeneration after spinal cord injury. Mitochondrion, 2023, **69**: 57-63

[94] He Z, Zhang C, Liang J X, *et al*. Targeting mitochondrial oxidative stress: potential neuroprotective therapy for spinal cord injury. J Integr Neurosci, 2023, **22**(6): 153

[95] Patel S P, Sullivan P G, Lyttle T S, *et al*. Acetyl-L-carnitine treatment following spinal cord injury improves mitochondrial function correlated with remarkable tissue sparing and functional recovery. Neuroscience, 2012, **210**: 296-307

[96] Wang Q, Wang X, Shang Z, *et al*. Mechanism and prospects of mitochondrial transplantation for spinal cord injury treatment. Stem Cell Res Ther, 2024, **15**(1): 457

[97] Wen S, Zou Z R, Cheng S, *et al*. Ginsenoside Rb1 improves energy metabolism after spinal cord injury. Neural Regen Res, 2023, **18**(6): 1332-1338

[98] Li Y, Li J, Wu G, *et al*. Role of SIRT3 in neurological diseases and rehabilitation training. Metab Brain Dis, 2023, **38**(1): 69-89

[99] Liu Z, Yin M, Li J, *et al*. Buyang Huanwu Decoction restores the balance of mitochondrial dynamics after cerebral ischemia-reperfusion through calcium overload reduction by the PKCε -Nampt-Sirt5 axis. J Ethnopharmacol, 2025, **338**(Pt 3): 119003

[100] Zhang L, Lv T, Hou P, *et al*. Sirt5-mediated polarization and metabolic reprogramming of macrophage sustain brain function following ischemic stroke. Brain Res, 2025, **1857**: 149613

[101] Zhu L, Yang M, Fan L, *et al*. Interaction between resveratrol and SIRT1: role in neurodegenerative diseases. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025, **398**(1): 89-101

[102] Gao Y, Wang Y Y, Wang B D, *et al*. Mechanism of action of resveratrol affecting the biological function of breast cancer through the glycolytic pathway. World J Oncol, 2025, **16**(4): 375-387

[103] Zhao H, Mei X, Yang D, *et al*. Resveratrol inhibits inflammation after spinal cord injury *via* SIRT-1/NF-κB signaling pathway. Neurosci Lett, 2021, **762**: 136151

[104] Cui Z, Zhao X, Amevor F K, *et al*. Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism. Front Immunol, 2022, **13**: 943321

[105] Zheng Y, Li L, Chen B, *et al*. Chlorogenic acid exerts neuroprotective effect against hypoxia-ischemia brain injury in neonatal rats by activating Sirt1 to regulate the Nrf2-NF-κB signaling pathway. Cell Commun Signal, 2022, **20**(1): 84

[106] Wang X, Zhang Y, Hou Y, *et al*. Mechanistic insights into salidroside's mitochondrial protection *via* AMPK/Sirt1/HIF-1α pathway in hypoxic HT22 cells. J Vis Exp, 2025(218): e66923

[107] Sadek M A, Rabie M A, El Sayed N S, *et al*. Neuroprotective effect of curcumin against experimental autoimmune encephalomyelitis-induced cognitive and physical impairments in mice: an insight into the role of the AMPK/SIRT1 pathway. Inflammopharmacology, 2024, **32**(2): 1499-1518

[108] Chao C C, Huang C L, Cheng J J, *et al*. SRT1720 as an SIRT1 activator for alleviating paraquat-induced models of Parkinson's disease. Redox Biol, 2022, **58**: 102534

[109] Xia D Y, Yuan J L, Jiang X C, *et al*. SIRT1 promotes M2 microglia polarization *via* reducing ROS-mediated NLRP3 inflammasome signaling after subarachnoid hemorrhage. Front Immunol, 2021, **12**: 770744

[110] Chang N, Li J, Lin S, *et al*. Emerging roles of SIRT1 activator, SRT2104, in disease treatment. Sci Rep, 2024, **14**(1): 5521

[111] Liu H, Zhang Y, Zhang H, *et al*. Aβ-induced damage memory in hCMEC/D3 cells mediated by sirtuin-1. Int J Mol Sci, 2020, **21**(21): 8226

[112] Wu X, Ren Y, Wen Y, *et al*. Deacetylation of ZKSCAN3 by SIRT1 induces autophagy and protects SN4741 cells against MPP(+)-induced oxidative stress. Free Radic Biol Med, 2022, **181**: 82-97

[113] Fan Z, Bin L. Will sirtuin 2 be a promising target for neuroinflammatory disorders?. Front Cell Neurosci, 2022, **16**: 915587

[114] She D T, Wong L J, Baik S H, *et al*. SIRT2 inhibition confers neuroprotection by downregulation of FOXO3a and MAPK signaling pathways in ischemic stroke. Mol Neurobiol, 2018, **55**(12): 9188-9203

[115] Wang B, Zhang Y, Cao W, *et al*. SIRT2 plays significant roles in lipopolysaccharides-induced neuroinflammation and brain injury in mice. Neurochem Res, 2016, **41**(9): 2490-2500

[116] Chopra V, Quinti L, Kim J, *et al*. The sirtuin 2 inhibitor AK-7 is neuroprotective in Huntington's disease mouse models. Cell Rep, 2012, **2**(6): 1492-1497

[117] Trofin A M, Scripcariu D V, Filipiuc S I, *et al*. From nature to nanomedicine: enhancing the antitumor efficacy of Rhein, curcumin, and resveratrol. Medicina (Kaunas), 2025, **61**(6): 981

[118] Łanoszka K, Vlčková N. Natural Sirtuin1 activators and atherosclerosis: an overview. Curr Atheroscler Rep, 2023, **25**(12): 979-994

[119] Zhang W J, Zhang J. Application and current challenges of neural stem cells transplantation in clinical trials of spinal cord injury. Int J Surg, 2025, **111**(8): 5325-5336

[120] Akhlaghpasand M, Tavanaei R, Hosseinpoor M, *et al*. Neurological, functional, and quality of life outcomes following combined mesenchymal stem cell and Schwann cell therapy in spinal cord injury: a 9-year experience. Stem Cell Res Ther, 2025, **16**(1): 226

[121] Ou T, Yang W, Li W, *et al*. SIRT5 deficiency enhances the proliferative and therapeutic capacities of adipose-derived mesenchymal stem cells *via* metabolic switching. Clin Transl Med, 2020, **10**(5): e172

[122] Chen H, Zhao H. Resveratrol enhances the efficacy of combined BM-MSCs therapy for rat spinal cord injury *via* modulation of the sirt-1/NF-κB signaling pathway. Neurochem Res, 2024, **50**(1): 12

[123] Chen F, Zhou C C, Yang Y, *et al*. GM1 ameliorates lead-induced cognitive deficits and brain damage through activating the SIRT1/CREB/BDNF pathway in the developing male rat hippocampus. Biol Trace Elem Res, 2019, **190**(2): 425-436

Mechanisms and Therapeutic Prospects of The Sirtuins Family in Spinal Cord Injury*

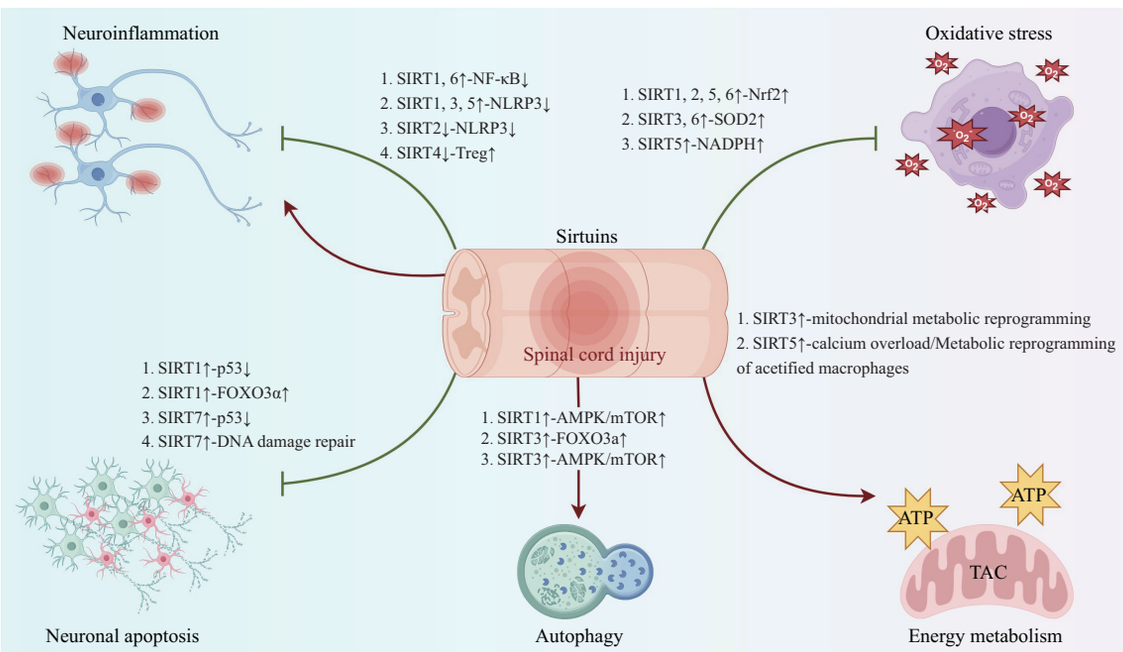
DU Hai-Lin[1,2)**], ZHANG Jian[2)**], LI Hong-Ru[3)], CUI Yin-Jie[1,2)***], ZHENG Chen-Guang[1)***]

([1)]*Institute of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin* 300072, China;

[2)]*School of Medical Technology, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin* 301617, China;

[3)]*Experimental Acupuncture Research Center, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin* 301617, China)

Graphical abstract



Abstract　Spinal cord injury (SCI) is a highly disabling trauma of the central nervous system, characterized by a complex pathological process involving intertwined multiple mechanisms. Key pathological events include excessive activation of neuroinflammation, oxidative stress injury, neuronal apoptosis, autophagic dysfunction, and energy metabolism imbalance, which severely disrupt the integrity of spinal cord neural function and significantly reduce patients' quality of life. Currently, clinical neurorepair strategies for SCI have limited efficacy and are difficult to achieve synergistic intervention targeting multiple pathological links. Therefore, exploring novel core therapeutic targets and precise intervention regimens has become an urgent need in this field.

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82105019, T2322021, 82271218).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

CUI Yin-Jie. Tel：86-22-59596298，E-mail：whylittlee@163.com

ZHENG Chen-Guang. Tel：86-22-83612123，E-mail：cgzheng@tju.edu.cn

Received：August 12，2025　Accepted：November 19，2025

The Sirtuins family (SIRT1−SIRT7), as NAD^+-dependent deacetylases, play a central role in critical biological processes such as cellular metabolism regulation, immune homeostasis maintenance, and stress injury repair, and have been identified as potential intervention targets for neurological diseases. This review systematically summarizes the cellular localization and core biological functions of each member of the Sirtuins family, with a focus on their regulatory roles and molecular mechanisms in the pathological process of SCI: SIRT1, 3, 5, and 6 inhibit the excessive activation of the NF-κB pathway and block NLRP3 inflammasome assembly through deacetylation modification, thereby participating in the regulation of neuroinflammation after SCI; meanwhile, they alleviate oxidative stress injury in spinal cord tissues by activating the Nrf2 antioxidant pathway and enhancing the activity of antioxidant enzymes such as SOD and NADPH, forming a “anti-inflammatory-antioxidant” synergistic protective effect. SIRT7 delays neuronal apoptosis by promoting DNA damage repair and inhibiting apoptotic signaling pathways. SIRT3 and SIRT5 target mitochondrial function, improve mitochondrial energy metabolism by regulating the modification status of enzymes involved in the tricarboxylic acid cycle and oxidative phosphorylation, and restore autophagic homeostasis by modulating the acetylation levels of FOXO3a and AMPK, providing metabolic support for neural repair. We summarize that a variety of natural Chinese herbal components (*e. g*., resveratrol, matrine) and synthetic compounds (*e. g*., SRT1720, AGK2) can influence the pathological progression of SCI by targeting and regulating members of the Sirtuins family. We propose that Sirtuins-targeted combined therapeutic strategies (*e. g*., combined with stem cell transplantation, neurotrophic factor supplementation, or antioxidant intervention) are expected to break through the limitations of single therapies and enhance the repair effect of SCI through multi-mechanism synergistic actions. In conclusion, the Sirtuins family exhibits critical mechanisms of action and potential intervention value in the pathophysiological process of SCI. This review summarizes and prospects novel Sirtuins-targeted therapeutic strategies, aiming to provide new insights for basic research and clinical translation in this field.

Key words spinal cord injury, Sirtuins proteins, inflammatory response, oxidative stress, neural apoptosis, autophagy, energy metabolism

DOI：10.3724/j.pibb.2025.0377 **CSTR**：32369.14.pibb.20250377