

DOI: 10.13376/j.cbls/2014053

文章编号: 1004-0374(2014)04-0362-07

能量敏感的AMPK-SIRT1通路与炎症调控

代洁¹, 张晓明², 林玲³, 艾青⁴, 张力^{3*}

(1 重庆文理学院医院, 重庆 402160; 2 湖北中医药大学针灸骨伤学院, 武汉 430061; 3 重庆医科大学病理生理学教研室, 重庆 400016; 4 重庆医科大学生理学教研室, 重庆 400016)

摘要: 腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是参与调节细胞能量代谢的关键激酶, 也可通过沉默信息调节因子 1 (silent information regulator of transcription 1, SIRT1) 依赖的途径发挥抗炎效应。AMPK 激活 SIRT1 的机制在于 AMPK 促进了 SIRT1 的激活因子 NAD⁺ 的生成, 并解除了 DBC1 对 SIRT1 活性及 p53 对 SIRT1 表达的抑制效应; 而 SIRT1 则通过催化 NF- κ B、AP-1 和组蛋白的去乙酰化反应而降低转录因子活性、恢复染色质致密构象, 这可抑制炎症相关基因的转录。此外, AMPK 激活剂及临床常用降糖药二甲双胍均可通过激活 AMPK 而在多种炎症相关性疾病模型中发挥有效保护作用。因而, AMPK-SIRT1 通路有望成为抗炎治疗的新靶点。

关键词: 腺苷酸活化蛋白激酶; 炎症; 沉默信息调节因子 1; 能量代谢

中图分类号: Q55; R364.5 **文献标志码:** A

Energy-sensitive AMPK-SIRT1 pathway and the regulation of inflammation

DAI Jie¹, ZHANG Xiao-Ming², LIN Ling³, AI Qing⁴, ZHANG Li^{3*}

(1 Hospital of Chongqing University of Arts and Sciences, Chongqing 402160, China; 2 College of Acupuncture and Orthopedics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 3 Department of Pathophysiology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 4 Department of Physiology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: AMP-activated protein kinase (AMPK) is a crucial kinase involved in the modulation of cellular energy metabolism, and it also has SIRT1-dependent anti-inflammatory activity. The mechanisms through which AMPK activate SIRT1 include promoting the generation of SIRT1 activator NAD⁺, relieving the suppressive effects on the activity of SIRT1 by DBC1 and on the expression of SIRT1 by p53. SIRT1 then modulates the inflammatory response through deacetylating nuclear factor kappa B (NF- κ B), activator protein 1 (AP-1) and histones, thus leading to suppressed transcriptional activities of transcription factors, altered conformation of chromatin, and eventually, transcriptional repression of inflammation-related genes. In addition, AMPK activator and the clinic antidiabetic metformin have protective benefits in various animal models with inflammation-related disorders through activating AMPK. Thus, AMPK-SIRT1 pathway might become a novel target for anti-inflammatory therapy.

Key words: AMPK; inflammation; silent information regulator of transcription 1; energy metabolism

炎症是机体抵抗病原入侵、修复组织损伤的重要防御反应,也是多种疾病发生发展的关键致病机制。炎症本质上是涉及趋化因子、细胞因子等众多炎症介质的复杂而有序的分子反应,调控这些炎症介质生成的分子信号机制目前已有大量而深入的研究;而近年来的一系列研究也提示,炎症介质的生成是高耗能的过程,细胞的能量代谢状态与炎症的

发生发展关系极为密切^[1],腺苷酸激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)-沉默信息调

收稿日期: 2013-10-08; 修回日期: 2013-12-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(81370179), 重庆市自然科学基金项目(cstc2012jjA10041); 重庆市高等学校青年骨干教师资助计划(渝教人[2001]31号)

*通信作者: E-mail: zhangli@cqmu.edu.cn

节因子 1 (silent information regulator of transcription 1, SIRT1) 等能量敏感通路的激活对炎症分子反应有着重要而显著的调控效应^[2]。

1 AMPK与炎症

1.1 AMPK简介

AMPK 是真核生物中广泛存在的能量敏感性丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶。在低能量状态下, ADP/ATP 和 AMP/ATP 比值升高, AMPK 被激活, 通过磷酸化下游靶蛋白而增强糖酵解、脂肪酸氧化等产能代谢反应并抑制蛋白质、脂肪合成等耗能代谢途径, 以维持细胞内能量稳态, 因此, AMPK 又被称为“细胞能量监测器”^[3]。AMPK 是由 α 、 β 、 γ 等 3 个亚基组成的三聚体, α 亚基为催化反应亚单位, Thr¹⁷² 的磷酸化修饰是调节其催化活性的关键方式; β 亚基含有 α 亚基和 γ 亚基的结合位点, 在 3 个亚基形成复合物及 α 亚基的磷酸化激活中具有重要作用; γ 亚基为调节亚单位, 具有结合 ATP、ADP 和 AMP 的位点, 在轻度能量应激状态下, ADP 升高并结合于 γ 亚基, 可通过促进 α 亚基磷酸化或阻止其去磷酸化而激活 AMPK, 而在重度能量应激时 AMP 水平的升高还可进一步变构激活 AMPK^[4-5]。

1.2 AMPK的抗炎效应

除在代谢方面的调节效应外, 越来越多的体内外实验研究发现 AMPK 也在炎症过程中扮演重要角色。在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 或游离脂肪酸刺激的小鼠巨噬细胞中, 过表达持续激活型 AMPK (constitutively active AMPK) 可明显抑制 NF- κ B 的活性及促炎基因 TNF- α 的表达; 而干扰 AMPK 表达或过表达显性失活突变型 AMPK (dominant-negative AMPK) 则可明显增强 TNF- α 的表达^[6]。在大鼠腹腔巨噬细胞和小胶质细胞中, 转染 AMPK 反义寡核苷酸或过表达显性失活突变型 AMPK 也可增强 LPS 诱导的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 iNOS 的表达^[7]; 而剔除星形胶质细胞和小胶质细胞中的 AMPK 可明显增强 IFN- γ 诱导的 TNF- α 、CXCL10 和 CCL2 的表达^[8]。此外, 与野生型小鼠相比较, 在 AMPK 敲除的小鼠中, 卵清蛋白诱导的嗜酸性粒细胞浸润更为严重。博来霉素也可诱导更为严重的肺损伤, 表现为肺泡灌洗液中蛋白质含量和细胞数目都明显增高^[9]; 与此一致, AMPK 敲除也可明显加重 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤^[10]。

5-氨基咪唑-4-甲酰胺核苷酸 (5-amino-4-imidazolecarboxamide-riboside, AICAR) 是研究中应用

较多的 AMPK 激活剂。AICAR 是腺苷的类似物, 被细胞摄取后在腺苷激酶的磷酸化作用下转换为环腺苷-磷酸衍生物 (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranosyl-5-monophosphate, ZMP), ZMP 是 AMP 的类似物, 具有激活 AMPK 的作用。研究表明, AMPK 激活剂 AICAR 具有显著的抗炎效应, 可显著下调 LPS 暴露小鼠血中促炎性细胞因子水平及脑组织中炎症相关基因的表达^[11], 明显抑制缺血-再灌注小肠中白细胞与血管内皮细胞之间的黏附^[12], 有效减轻 LPS 诱导的中性粒细胞在小鼠肺组织中的浸润^[13]。此外, 临床上广泛应用的降糖药二甲双胍可通过抑制线粒体呼吸链复合体 I (respiratory chain complex I) 而减少 ATP 的生成、抑制 AMP 脱氨酶而减少 AMP 的清除等途径增加 AMP/ATP 的比值而激活 AMPK^[14]。近期研究表明, 二甲双胍激活 AMPK 后对炎症反应也有显著的抑制作用^[15], 而我们近期也证实二甲双胍可有效抑制内毒素诱导的肝内炎症, 减轻组织损伤并提高实验动物生存率^[16]。

1.3 AMPK抗炎的可能机制

虽然越来越多的实验研究证实了 AMPK 的良好抗炎效应, 但其背后的分子信号机制目前并不十分清楚。相关研究表明, AMPK 的抗炎效应与 SIRT1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α)、p53、FoxO 转录因子 3a (Forkhead box O3a, FoxO3a)、固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding protein, SREBP) 等有关^[14,17]。这些下游靶点中, PGC-1 α 、p53、FoxO3a、SREBP 参与炎症调控的机制目前尚不十分清楚, 只有 SIRT1 的抗炎效应及其作用机制研究得较为清晰。

2 SIRT1与炎症

2.1 SIRT1简介

SIRT1 是与机体代谢状态关系密切的另一代谢调节酶, 具有尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 依赖的蛋白质去乙酰化酶 (protein deacetylase) 活性, 通过调节组蛋白及相关转录因子、信号转导分子的乙酰化修饰水平而参与调节基因的转录及相关代谢酶的活性^[18]。在低能量代谢状态下, NAD⁺ 含量增加, NAD⁺/NADH 比值升高, SIRT1 被激活, 通过增强肝糖异生、增强脂肪分解而调节能量代谢^[19]。SIRT1 与 AMPK 均对机体的能量代谢状态敏感, 两者常常发挥协同效

应，共同维持机体的能量稳态。

2.2 SIRT1的抗炎效应

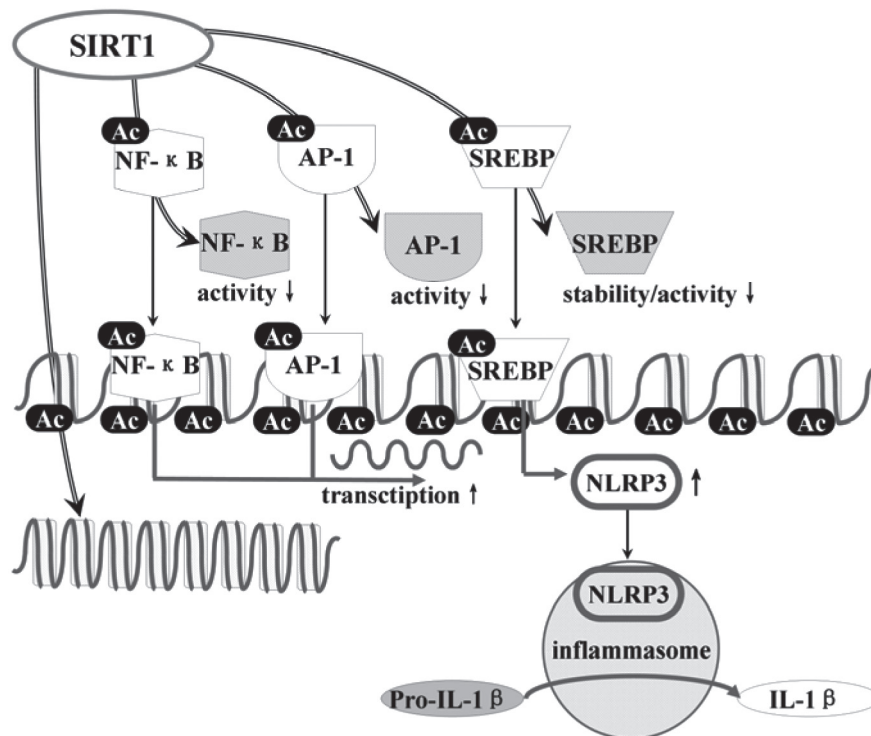
一系列实验研究发现，SIRT1可显著下调炎症基因的表达。在烟草提取物(cigarette smoke extract, CSE)刺激的人单核巨噬细胞中，过表达SIRT1可明显抑制IL-8的表达，而干扰SIRT1表达则可增强IL-8表达^[20]。过表达SIRT1还可抑制佛波酯(phorbol ester, PMA)诱导的基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)的表达，而干扰SIRT1表达则增强其表达^[21]。与野生型小鼠相比较，SIRT1敲除小鼠脂肪组织中巨噬细胞明显增多，高脂饮食可诱导肝内的炎症反应^[22]。此外，髓样细胞SIRT1敲除的小鼠对局部和全身LPS刺激高度敏感，表现为促炎基因的表达水平明显增强^[23]；反之，在SIRT1转基因小鼠，自身免疫诱导的脑脊髓炎则明显减轻^[24]。

2.3 SIRT1抗炎的机制

目前认为，SIRT1主要通过下调转录因子NF-

κB、AP-1及组蛋白的乙酰化修饰水平而发挥抗炎效应。NF-κB是炎症反应中至关重要的转录因子，NF-κB的p65亚单位及p50亚单位可在多个赖氨酸位点发生乙酰化修饰，这些修饰可增强NF-κB的转录活性，提升NF-κB与靶基因启动子区的结合力或阻碍NF-κB与其抑制因子IκBα的结合^[25]。近期研究发现，SIRT1可直接作用于NF-κB并降低p65亚单位Lys³¹⁰的乙酰化水平，抑制其转录活性，下调促炎基因的表达(图1)^[26]；而敲除SIRT1可导致NF-κB过度乙酰化并伴有炎症反应增强^[27]，提示SIRT1是催化NF-κB去乙酰化的关键酶，这也是其抗炎效应的关键机制。

AP-1是炎症过程中另一个重要转录因子，是由Jun(c-Jun、Jun B、Jun D)和Fos(c-Fos、Fos B、Fra-1、Fra-2)蛋白组成的异源二聚体。近期研究发现，c-Jun的Lys²⁷¹可发生乙酰化修饰，这一修饰可增强AP-1的转录活性，而SIRT1可直接作用于c-Jun，抑制AP-1的转录活性并下调MMP9的表达



SIRT1可催化组蛋白去乙酰化，恢复染色质的致密状态，下调众多炎症相关基因的表达；SIRT1也可催化转录因子NF-κB和AP-1的去乙酰化反应，降低其乙酰化修饰水平，抑制其转录活性，下调促炎基因的表达；SIRT1还可下调SREBP的乙酰化水平，降低其稳定性及DNA结合力，从而抑制炎症小体的激活及IL-1β等的加工分泌。Ac: 乙酰基；AP-1: 激活蛋白1；IL-1β: 白细胞介素-1β；inflammasome: 炎症小体；NF-κB: 核因子κB；NLRP3: NOD样受体蛋白3；SIRT1: 沉默信息调节因子1；SREBP: 固醇调节元件结合蛋白。

图1 SIRT1抗炎机制

(图1)^[28]。此外,在巨噬细胞中,SIRT1可降低p300诱导的AP-1乙酰化修饰,与此同时,AP-1的转录活性明显降低,促炎基因环加氧酶-2的表达显著受抑^[29]。因而,AP-1也是SIRT1的作用靶点,催化AP-1的去乙酰化可能是SIRT1抗炎效应的另一重要机制。

组蛋白乙酰化修饰也是基因转录调控的重要环节,LPS或TNF- α 等诱导炎症基因转录的同时常伴随靶基因组蛋白N端赖氨酸残基乙酰化水平的提高^[30-31],这可中和组蛋白上的正电荷,减弱其与DNA的静电吸引力,促使染色质结构趋于松散,便于NF- κ B等转录因子的结合而启动基因的转录^[25]。SIRT1则可逆转这些修饰,当募集至染色质后,SIRT1可催化组蛋白H1上的Lys²⁶、H4上Lys¹⁴、H4上Lys¹⁶的去乙酰化,恢复染色质的致密状态,下调众多炎症相关基因的表达(图1)^[32];此外,转染SIRT1在抑制PMA诱导的MMP-9表达的同时可下调MMP-9启动子区H3上Lys¹⁴的乙酰化水平,提示组蛋白H3也是SIRT1的作用靶点^[28]。

此外,SIRT1还可调节SREBP等代谢相关转录因子的乙酰化水平,而近期的研究也表明,这些转录因子也参与炎症的调控。SREBP是调控胆固醇代谢相关基因转录的重要转录因子^[33],新近研究发现,SREBP还可通过上调NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)表达而激活炎性小体(inflammasome)、促进炎性细胞因子IL-1 β 等的加工分泌^[34]。SREBP的Lys²⁸⁹和Lys³⁰⁹可在p300的作用下发生乙酰化修饰,而SIRT1可降低SREBP的乙酰化水平,且去乙酰化后的SREBP稳定性及DNA结合力下降^[35]。因而,SIRT1可能也通过抑制SREBP而发挥其抗炎效应(图1)。

3 SIRT1介导AMPK的抗炎效应

3.1 AMPK的抗炎效应依赖SIRT1

AMPK活性的改变常影响到SIRT1的含量及活性,两者之间具有一定正相关,如在链脲左菌素(streptozotocin)诱导的糖尿病小鼠中,AMPK激活剂AICAR在增强视网膜AMPK磷酸化水平的同时,也显著提升SIRT1的活性^[36]。此外,在肾小球系膜细胞,AMPK激活剂AICAR和二甲双胍在激活AMPK同时还增加SIRT1的蛋白含量^[37]。与此一致,在小鼠RAW264.7细胞,AICAR处理可明显增强SIRT1的含量,过表达持续激活突变型AMPK也显著提升SIRT1含量^[6]。这些资料表明,AMPK可激

活SIRT1,而SIRT1可通过改变转录因子等的乙酰化修饰状态而发挥抗炎作用。

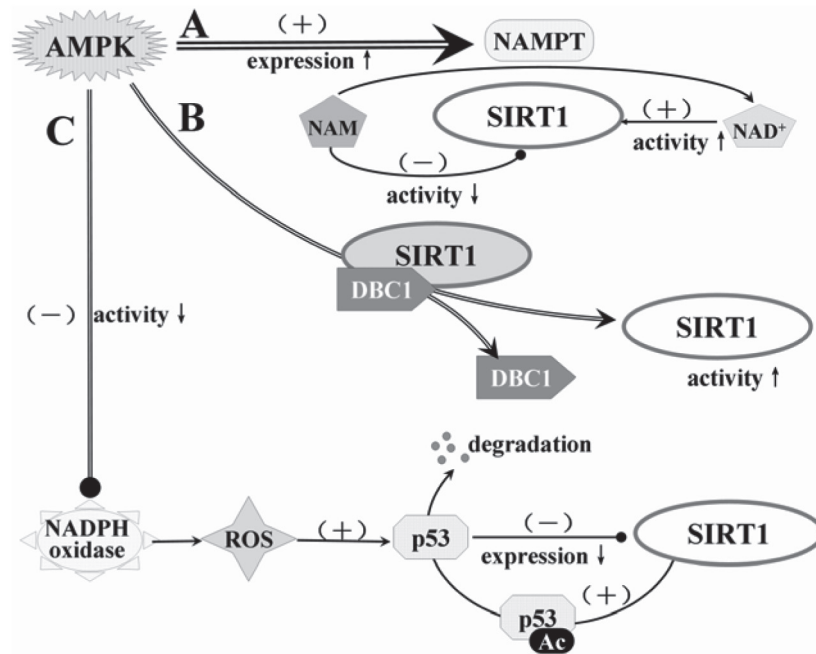
也有研究表明,AMPK的抗炎效应依赖于SIRT1。在巨噬细胞中,过表达持续激活突变型AMPK可明显增强SIRT1的表达及其活性,这一效应伴随有NF- κ B乙酰化水平、转录活性及促炎基因表达的降低;SIRT1而非AMPK才具有蛋白质去乙酰化酶活性,干扰SIRT1表达后,持续激活突变型AMPK丧失抑制NF- κ B乙酰化水平及其转录活性的作用^[6]。此外,AMPK激活剂可显著抑制高脂饮食诱导的TNF- α 、IL- β 、IL-6等的表达,但在敲除髓系细胞SIRT1的小鼠,AMPK激活剂对这些促炎基因的表达不再具有抑制作用^[38]。这些资料提示AMPK对炎症反应的抑制效应是由SIRT1介导的。

3.2 AMPK增强SIRT1的机制

SIRT1发挥去乙酰化酶活性需要其辅因子NAD⁺的参与,NAD⁺含量的升高可明显刺激SIRT1的活性。在催化蛋白质去乙酰化的反应中,NAD⁺被代谢生成尼克酰胺(nicotinamide, NAM),NAM可以竞争结合SIRT1上的NAD⁺结合位点、抑制SIRT1活性^[39]。尼克酰胺磷酸核糖转移酶(nicotina-mide phosphoribosyltransferase, NAMPT)是NAD⁺补救合成途径的限速酶,可催化NAM转化为尼克酰胺腺嘌呤单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN),后者可进一步转化为NAD⁺^[39]。AMPK激活后可明显上调NAMPT的表达,从而降低SIRT1抑制因子NAM的含量并提升其激活因子NAD⁺的含量,从而增强SIRT1的活性^[40-41]。AMPK上调NAMPT表达的机制并不清楚,NAMPT基因调控序列包含FOXO转录因子结合位点,而AMPK可磷酸化并激活FOXO^[42],但这一机制是否介导了AMPK对NAMPT表达的上调作用需进一步的研究(图2)。

AMPK也可在不改变NAD⁺浓度的情况下迅速激活SIRT1,这一效应与DBC1(deleted in breast cancer 1)有关^[43]。DBC1因最初被发现在乳腺癌组织中表达缺失而被命名,现发现DBC1在肝癌、肺癌、结肠癌等多种癌细胞中都呈表达缺失状态,与肿瘤的发生发展关系密切^[44]。DBC1可直接结合SIRT1的催化区域,通过阻碍底物的结合而抑制SIRT1的活性^[45-47];而AMPK激活后可促使DBC1-SIRT1复合体解离,从而解除了DBC1对SIRT1的抑制作用,导致SIRT1活性的增强(图2)^[43]。

p53是重要的肿瘤抑制因子,与细胞增殖和凋亡关系密切。p53敲除小鼠SIRT1表达明显增强,



A: NAMPT可催化NAM转化为 NAD^+ , AMPK激活后可上调NAMPT的表达, 这可降低SIRT1抑制因子NAM的含量并提升其激活因子 NAD^+ 的含量和增强SIRT1的活性, 这是AMPK激活SIRT1的主要机制。B: DBC1可结合SIRT1并抑制SIRT1的活性, AMPK激活后可促使DBC1-SIRT1复合体的解离, 通过解除DBC1对SIRT1的抑制作用而增强SIRT1的活性。C: AMPK还可通过抑制NADPH氧化酶、降低活性氧生成而下调活性氧对p53表达的诱导作用, SIRT1也可催化p53上Lys³⁸²的去乙酰化, 促进p53的泛素化降解, 这些可解除p53对SIRT1表达的抑制效应, 促进SIRT1的表达; 此外, AMPK可通过增强SIRT1活性间接促进p53的降解、进而促进SIRT1表达。Ac: 乙酰基; AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; DBC1: Deleted in breast cancer 1; NAD^+ : 尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸; NAM: 尼克酰胺; NAMPT: 尼克酰胺磷酸核糖转移酶; P: 磷酸基; SIRT1: 沉默信息调节因子1。

图2 AMPK增强SIRT1机制

提示 p53 对 SIRT1 的表达有抑制效应^[48]。而 AMPK 可通过抑制 NADPH 氧化酶, 降低活性氧生成而下调活性氧对 p53 表达的诱导作用, 这也解除高糖环境下 p53 对 SIRT1 表达的抑制, 促进 SIRT1 的表达^[49-50]。此外, SIRT1 可催化 p53 上 Lys³⁸² 的去乙酰化, 促进 p53 的泛素化降解, 解除 p53 对 SIRT1 表达的抑制效应; AMPK 则可通过增强 SIRT1 活性间接促进 p53 的降解, 进而促进 SIRT1 表达(图2)^[51]。

4 结语

AMPK 是对细胞能量代谢状态敏感的蛋白激酶, 可通过 SIRT1 下调 NF- κ B、AP-1、组蛋白等靶点的乙酰化水平, 从而下调转录因子活性, 恢复染色质致密构象, 下调炎症相关基因表达, 减轻炎症损伤。目前的研究显示, 糖尿病、肥胖等代谢紊乱性疾病常伴有持续的轻度炎症状态^[52], 二甲双胍治疗后, 糖尿病患者血中炎症因子和 C 反应蛋白水平显著降低^[53-54], 提示二甲双胍在降糖的同时也可抑

制患者体内的炎症反应, 这可能也是其防治糖尿病并发症的药理机制。此外, 二甲双胍还可有效减轻小鼠非酒精性肝炎、博来霉素诱导的气道炎症以及免疫性脑脊髓炎等炎症相关性疾病模型中的炎症反应水平及组织损伤程度^[9,55-56]; 更为特异的 AMPK 激活剂及一些天然化合物也可通过 AMPK 抑制炎症反应并减轻炎症损伤^[14,57]。虽然在炎症发生发展过程中 AMPK-SIRT1 通路有怎样的变化规律, AMPK、SIRT1 的含量与活性在炎症相关性疾病中是否有异常, 这些异常与炎症失控有无因果关联等问题仍有待进一步研究, 目前的资料已提示 AMPK 及其下游 SIRT1 等介导的抗炎通路将有望成为抗炎药物开发新靶点。

[参 考 文 献]

- [1] McGettrick AF, O'Neill LA. How metabolism generates signals during innate immunity and inflammation. *J Biol Chem*, 2013, 288(32): 22893-8
- [2] O'Neill LA, Hardie DG. Metabolism of inflammation

- limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature*, 2013, 493(7432): 346-55
- [3] Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMP-activated protein kinase: a target for drugs both ancient and modern. *Chem Biol*, 2012, 19(10): 1222-36
- [4] Carling D, Thornton C, Woods A, et al. AMP-activated protein kinase: new regulation, new roles? *Biochem J*, 2012, 445(1): 11-27
- [5] Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 251-62
- [6] Yang Z, Kahn BB, Shi H, et al. Macrophage $\alpha 1$ AMP-activated protein kinase (alpha1AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1. *J Biol Chem*, 2010, 285(25): 19051-9
- [7] Giri S, Nath N, Smith B, et al. 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside inhibits proinflammatory response in glial cells: a possible role of AMP-activated protein kinase. *J Neurosci*, 2004, 24(2): 479-87
- [8] Meares GP, Qin H, Liu Y, et al. AMP-activated protein kinase restricts IFN- γ signaling. *J Immunol*, 2013, 190(1): 372-80
- [9] Park CS, Bang BR, Kwon HS, et al. Metformin reduces airway inflammation and remodeling via activation of AMP-activated protein kinase. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(12): 1660-70
- [10] Xing J, Wang Q, Coughlan K, et al. Inhibition of AMP-activated protein kinase accentuates lipopolysaccharide-induced lung endothelial barrier dysfunction and lung injury *in vivo*. *Am J Pathol*, 2013, 182(3): 1021-30
- [11] Sag D, Carling D, Stout RD, et al. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype. *J Immunol*, 2008, 181(12): 8633-41
- [12] Gaskin FS, Kamada K, Zuidema MY, et al. Isoform-selective 5'-AMP-activated protein kinase-dependent preconditioning mechanisms to prevent postischemic leukocyte-endothelial cell adhesive interactions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(4): H1352-60
- [13] Zhao X, Zmijewski JW, Lorne E, et al. Activation of AMPK attenuates neutrophil proinflammatory activity and decreases the severity of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 295(3): L497-504
- [14] 姚峰, 汲广岩, 张力. 腺苷酸活化蛋白激酶: 炎症调控新靶点. *生理学报*, 2012, 64(3): 341-5
- [15] Mahmood K, Naeem M, Rahimnadjad NA. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug. *Eur J Int Med*, 2013, 24(1): 20-6
- [16] Yuan H, Li L, Zheng W, et al. Antidiabetic drug metformin alleviates endotoxin-induced fulminant liver injury in mice. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(4): 682-8
- [17] Li Y, Xu S, Jiang B, et al. Activation of sterol regulatory element binding protein and NLRP3 inflammasome in atherosclerotic lesion development in diabetic pigs. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67532
- [18] 史记, 孟爱民, 侯琦. 沉默信息调节因子2相关酶与肺部疾病. *药学学报*, 2012, 47(4): 417-20
- [19] Xie J, Zhang X, Zhang L. Negative regulation of inflammation by SIRT1. *Pharmacol Res*, 2013, 67(1): 60-7
- [20] Rajendrasozhan S, Yang SR, Kinnula VL, et al. SIRT1, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(8): 861-70
- [21] Nakamaru Y, Vuppusetty C, Wada H, et al. A protein deacetylase SIRT1 is a negative regulator of metalloproteinase-9. *FASEB J*, 2009, 23(9): 2810-9
- [22] Purushotham A, Schug TT, Xu Q, et al. Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation. *Cell Metab*, 2009, 9(4): 327-38
- [23] Schug TT, Xu Q, Gao H, et al. Myeloid deletion of SIRT1 induces inflammatory signaling in response to environmental stress. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(19): 4712-21
- [24] Nimmagadda VK, Bever CT, Vattikunta NR, et al. Overexpression of SIRT1 protein in neurons protects against experimental autoimmune encephalomyelitis through activation of multiple SIRT1 targets. *J Immunol*, 2013, 190(9): 4595-607
- [25] 何菲, 刘娟, 张力. 乙酰化: 炎症调控新靶点. *生命的化学*, 2011, 31(6): 814-7
- [26] Matsushita T, Sasaki H, Takayama K, et al. The overexpression of SIRT1 inhibited osteoarthritic gene expression changes induced by interleukin-1 β in human chondrocytes. *J Orthop Res*, 2013, 31(4): 531-7
- [27] Lin QQ, Yan CF, Lin R, et al. SIRT1 regulates TNF- α -induced expression of CD40 in 3T3-L1 adipocytes via NF- κ B pathway. *Cytokine*, 2012, 60(2): 447-55
- [28] Gao Z, Ye J. Inhibition of transcriptional activity of c-JUN by SIRT1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376(4): 793-6
- [29] Zhang R, Chen HZ, Liu JJ, et al. SIRT1 suppresses activator protein-1 transcriptional activity and cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *J Biol Chem*, 2010, 285(10): 7097-110
- [30] Zhang HN, He YH, Zhang GS, et al. Endogenous glucocorticoids inhibit myocardial inflammation induced by lipopolysaccharide: involvement of regulation of histone deacetylation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 60(1): 33-41
- [31] Rahman I, Gilmour PS, Jimenez LA, et al. Oxidative stress and TNF- α induce histone acetylation and NF- κ B/AP-1 activation in alveolar epithelial cells: potential mechanism in gene transcription in lung inflammation. *Mol Cell Biochem*, 2002, 234-235(1-2): 239-48
- [32] Vaquero A, Sternglanz R, Reinberg D. NAD⁺-dependent deacetylation of H4 lysine 16 by class III HDACs. *Oncogene*, 2007, 26(37): 5505-20
- [33] Shao W, Espenshade PJ. Expanding roles for SREBP in metabolism. *Cell Metab*, 2012, 16(4): 414-9.
- [34] Xiao H, Lu M, Lin TY, et al. Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility. *Circulation*, 2013, 128(6): 632-42

- [35] Ponugoti B, Kim DH, Xiao Z, et al. SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism. *J Biol Chem*, 2010, 285(44): 33959-70
- [36] Kubota S, Ozawa Y, Kurihara T, et al. Roles of AMP-activated protein kinase in diabetes-induced retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(12): 9142-8
- [37] Kim MY, Lim JH, Youn HH, et al. Resveratrol prevents renal lipotoxicity and inhibits mesangial cell glucotoxicity in a manner dependent on the AMPK-SIRT1-PGC1 α axis in db/db mice. *Diabetologia*, 2013, 56(1): 204-17
- [38] Yang Z, Wang X, He Y, et al. The full capacity of AICAR to reduce obesity-induced inflammation and insulin resistance requires myeloid SIRT1. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49935
- [39] 吴梦然, 张红胜. NAD⁺和Namt与SIRT1的研究进展. *医学综述*, 2010, 16(7): 968-71
- [40] Fulco M, Cen Y, Zhao P, et al. Glucose restriction inhibits skeletal myoblast differentiation by activating SIRT1 through AMPK-mediated regulation of Nampt. *Dev Cell*, 2008, 14(5): 661-73
- [41] Canto C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature*, 2009, 458(7241): 1056-60
- [42] Greer EL, Oskoui PR, Banko MR, et al. The energy sensor AMP-activated protein kinase directly regulates the mammalian FOXO3 transcription factor. *J Biol Chem*, 2007, 282(41): 30107-19
- [43] Nin V, Escande C, Chini CC, et al. Role of deleted in breast cancer 1 (DBC1) protein in SIRT1 deacetylase activation induced by protein kinase A and AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 2012, 287(28): 23489-501
- [44] Kim W, Kim JE. Deleted in breast cancer 1 (DBC1) deficiency results in apoptosis of breast cancer cells through impaired responses to UV-induced DNA damage. *Cancer Lett*, 2013, 333(2): 180-6
- [45] Kim JE, Chen J, Lou Z. DBC1 is a negative regulator of SIRT1. *Nature*, 2008, 451(7178): 583-6
- [46] Escande C, Chini CC, Nin V, et al. Deleted in breast cancer-1 regulates SIRT1 activity and contributes to high-fat diet-induced liver steatosis in mice. *J Clin Invest*, 2010, 120(2): 545-58
- [47] Yuan J, Luo K, Liu T, et al. Regulation of SIRT1 activity by genotoxic stress. *Genes Dev*, 2012, 26(8): 791-6
- [48] Kanfi Y, Peshti V, Gozlan YM, et al. Regulation of SIRT1 protein levels by nutrient availability. *FEBS Lett*, 2008, 582(16): 2417-23
- [49] Eid AA, Ford BM, Block K, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) negatively regulates Nox4-dependent activation of p53 and epithelial cell apoptosis in diabetes. *J Biol Chem*, 2010, 285(48): 37503-12
- [50] Wang S, Zhang M, Liang B, et al. AMPK α 2 deletion causes aberrant expression and activation of NAD(P)H oxidase and consequent endothelial dysfunction *in vivo*: role of 26S proteasomes. *Circ Res*, 2010, 106(6): 1117-28
- [51] Nelson LE, Valentine RJ, Cacicedo JM, et al. A novel inverse relationship between metformin-triggered AMPK-SIRT1 signaling and p53 protein abundance in high glucose-exposed HepG2 cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 303(1): C4-C13
- [52] Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*, 2010, 53(1): 10-20
- [53] Schondorf T, Musholt PB, Hohberg C, et al. The fixed combination of pioglitazone and metformin improves biomarkers of platelet function and chronic inflammation in type 2 diabetes patients: results from the PIOfix study. *J Diabetes Sci Technol*, 2011, 5(2): 426-32
- [54] Chakraborty A, Chowdhury S, Bhattacharyya M. Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93(1): 56-62
- [55] Kita Y, Takamura T, Misu H, et al. Metformin prevents and reverses inflammation in a non-diabetic mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS One*, 2012, 7(9): e43056
- [56] Nath N, Khan M, Paintlia MK, et al. Metformin attenuated the autoimmune disease of the central nervous system in animal models of multiple sclerosis. *J Immunol*, 2009, 182(12): 8005-14
- [57] Ji G, Zhang Y, Yang Q, et al. Genistein suppresses LPS-induced inflammatory response through inhibiting NF- κ B following AMP kinase activation in RAW 264.7 macrophages. *PLoS One*, 2012, 7(12): e53101