

DOI: 10.13376/j.cblls/2018102

文章编号: 1004-0374(2018)08-0862-06

SIRT1调节2型糖尿病代谢的研究进展

陆海英, 李志杰, 张悦*

(上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: SIRT1 是存在于不同代谢组织中保守的依赖 NAD^+ 的去乙酰化酶, 是糖代谢和胰岛素分泌的关键调控因子。在肝脏、胰腺、肌肉、下丘脑和脂肪等许多组织中, SIRT1 在代谢调节等方面起着至关重要的作用。增强 SIRT1 活性已被证明可以控制血糖和提高胰岛素敏感性, 尽管其机制在很大程度上仍然是未知的。现综述近年来 SIRT1 参与调节糖脂代谢的研究进展。

关键词: 2 型糖尿病; SIRT1; 去乙酰化

中图分类号: Q75; Q78; R392; R587.2 **文献标志码:** A

Overview of current researches on SIRT1 regulating type 2 diabetes

LU Hai-Ying, LI Zhi-Jie, ZHANG Yue*

(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: SIRT1 is a conserved NAD^+ -dependent deacetylase, occurring in various metabolic tissues. SIRT1 has emerged as a key metabolic regulator of glucose homeostasis and insulin secretion. SIRT1 plays a critical role in metabolic regulation by deacetylating many target protein in numerous tissues, including liver, pancreas, muscle, hypothalamus and adipose tissue. Enhanced SIRT1 activity has been shown to control blood sugar and improve insulin sensitivity, although the mechanisms remain largely unknown. The present review summarizes the recent progresses of SIRT1 being involved in regulating glucose and lipid metabolism.

Key words: type 2 diabetes mellitus (T2DM); SIRT1; deacetylation

糖尿病是严重危害人类健康的最常见疾病之一。2013 年一项慢性病的横断面研究提示, 我国成年人群糖尿病患病率为 10.9%, 糖尿病前期约为 35.7%^[1]。糖尿病可伴发多种并发症, 如心血管疾病、肾脏病、眼病、神经损害、糖尿病足和妊娠并发症, 并增加与此相关的死亡率。全球各种原因的死亡病例每 12 例中有 1 例死于糖尿病相关疾病, 而且女性略高于男性^[2]。

胰岛素除可以降低血糖外, 还能够促进糖、脂肪和蛋白质的合成。胰岛素促进周围组织对葡萄糖的摄取, 促进肝脏糖原合成, 抑制糖异生, 促进脂肪合成, 抑制脂肪氧化。激活一种靶蛋白导致类胰岛素效应被认为是治疗 2 型糖尿病的新策略。去乙酰化酶 1 (Sirtuin1, SIRT1) 作为葡萄糖调节体内平衡器, 在能源体内平衡相关通路上可视为胰岛素分泌的调节因子^[3]。糖尿病是糖脂代谢紊乱性疾病,

SIRT1 参与糖脂代谢的调节过程, 有可能成为治疗糖尿病的靶点。

1 SIRT1的结构

沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, SIR2) 在 1979 年于芽殖酵母菌中被 Klar 等首次发现, SIR2 同源的基因普遍存在于哺乳动物、植物、细菌、蠕虫、鸟类和鱼类中。人类和啮齿类动物有 7 种 SIR2 同源基因, 分别命名为 SIRT1~SIRT7。这些基因在哺乳动物的所有器官中几乎都有表达, 但定位于不同的亚细胞结构^[4]。哺乳动物的 SIRT1 (120

收稿日期: 2017-10-19; 修回日期: 2017-12-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(1173406)

*通信作者: E-mail: zhangyue-42@163.com; Tel: 021-51322154

kDa)主要定位于细胞核,也定位于细胞浆;SIRT2 (43 kDa)主要定位于细胞浆,也定位于细胞核;SIRT3 (28 kDa /44 kDa)、SIRT4 (35 kDa)和 SIRT5 (34 kDa)均定位于线粒体;SIRT6 (37 kDa)和 SIRT7 (45 kDa)均定位于细胞核^[5]。SIRT1 是依赖于 NAD⁺ 的去乙酰化酶,属第三类组蛋白去乙酰化家族,从原核生物到人类中均高度保守,在许多细胞代谢过程中发挥重要作用。SIRT1 活性唯一由 C 端控制(C-terminal regulatory segment, CTR),SIRT1 的催化核心由 277 个氨基酸残基组成,分成两个子域,较大子域是以罗斯曼折叠为主的 NAD⁺ 结合区,较小的子域由螺旋区和 Zn²⁺ 结合区组成,两者插入到 NAD⁺ 的结合区^[6]。SIRT1 通过去乙酰化关键靶蛋白分子,在不同代谢过程中发挥重要作用^[7]。

在哺乳动物中,SIRT1 去乙酰化不同组蛋白的特异赖氨酸残基,如 H1K26 (histone H1 lysine26)、H3K9 和 H4K16。SIRT1 也乙酰化大量非组蛋白的底物,如肿瘤抑制因子 P53 (tumor suppressor gene),抑制 P53 依赖的凋亡来应对 DNA 损伤和氧化应激。其底物还包括其他肿瘤抑制因子、转录因子、信号蛋白、酶、核激素受体,如公认的涉及细胞周期和凋亡的肿瘤抑制因子 P73 (tumor suppressor gene);FOXO1 (forkhead box O1)、FOXO3a、FOXO4;TGF- β 诱导的信号蛋白 smad7;NF- κ B (nuclear transcription factor κ B);过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助因子 1 α (peroxisome proliferators activated receptor γ co-activator 1 α , PGC-1 α) 等。

2 SIRT1的生物学活性

在不同细胞和组织的不同区域,有多种转录后修饰参与调节基因的表达,如乙酰化、磷酸化、甲基化、泛素化、丙酰化、丁酰化、羧基化和 ADP 核糖基化,从而调节不同基因的表达^[8]。组蛋白乙酰化减少组蛋白与 DNA 的结合,使 DNA 结构松散,这样各种转录因子和多聚酶易与 DNA 结合,启动基因的转录。相反,组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 移去乙酰基,使组蛋白与 DNA 结合更紧密而不允许转录因子结合并调节 DNA 区域,从而抑制基因的表达^[9]。SIRT1 能与许多种靶蛋白相互作用,涉及代谢、炎症、基因组稳定性、细胞衰老和凋亡等方面。SIRT1 通过催化移去这些靶蛋白的乙酰基,能直接改变蛋白的催化活性或充当表观遗传信号改变蛋白质的稳定性而发挥作用。SIRT1 在代谢方面的调节包括调节糖异生、增加脂

肪酸氧化、降低脂肪生成、增加胰岛素分泌和调节自噬以延长寿命^[10]。

SIRT1 是能量探测器,SIRT1 的活性与 NAD⁺ 浓度直接相关,NAD⁺/NADH 比值越大,SIRT1 的活性越高。在体内维持 NAD⁺ 水平有两条途径,生物合成和补救合成,在大多数组织中,主要通过补救合成途径。烟酸和色氨酸是 NAD⁺ 生物合成的主要前体,而烟碱是补救合成途径的主要前体。AMP 蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 是细胞能量稳态的关键调节因子,通过细胞内 AMP/ATP 比值调节细胞的新陈代谢。当细胞内能量不足,AMP/ATP 比值降低时,AMPK 表达升高。SIRT1 和 AMPK 互相协同,发挥作用。如 PGC-1 α 作为共同底物,SIRT1 去乙酰化和 AMPK 磷酸化同时能上调其转录活性,促进线粒体的合成和脂肪酸氧化。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,有两种功能和结构不同的复合物形式,mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) 和 mTORC2 (mammalian target of rapamycin complex 2)。mTORC1 对吞噬体形成和成熟起抑制作用,当能量不足时,mTORC1 的活性受抑制,促进细胞自噬作用,维持细胞的稳态。SIRT1 正向激活 mTORC2 活性,而 SIRT1 和 mTORC1 相互负向调节^[10]。AMPK 和 mTOR 在细胞内交互调控能量平衡。

3 SIRT1调节2型糖尿病代谢

体内能量平衡是由能量摄入、储存和消耗 3 个过程组成。任何异常过程都会通过其他两个过程来调节,达到健康者的体内平衡。能量消耗异常可能是致胰岛素抵抗的首要原因。胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足是 2 型糖尿病发病的主要因素。涉及 2 型糖尿病发病的信号通路包括胰岛素受体通路、糖原合成、脂肪酸氧化、肥胖和能量限制 (calorie restriction, CR)。SIRT1 在不同组织中参与代谢调节,通过调节 P300 (乙酰转移酶) 的活性来调节基因的表达。SIRT1 也是 p300/CBP 相关因子 (p300/CBP-associated factor, PCAF) 和 p300/CBP 相关因子组蛋白乙酰基转移酶 (general control of nucleotidesynthesis 5, GCN5) 两种乙酰转移酶的调节因子,其通过 PCAF/CBP 的介导,抑制肌分化因子 (myoblast determination protein 1, MyoD) 的表达。SIRT1 还调节各种靶基因,如 FOXO、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome

proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ)、PGC-1- α 、AMPK, 这些都与 2 型糖尿病有关。

3.1 SIRT1 调节肝脏糖脂代谢

在营养和激素信号通路上, 肝脏在调节糖类和脂肪的代谢方面起关键作用。在能量不足时, 肝脏糖异生可生成葡萄糖, 为脑细胞和血细胞等提供必要的葡萄糖供应。SIRT1 通过 PGC-1 α 激活转录因子 FOXO, 抑制核因子 (NF- κ B) 依赖的炎症反应, 促进糖异生、脂肪酸氧化和线粒体的生物合成来增强抗应激能力和调节代谢^[11]。特异性敲除肝细胞中的 SIRT1 将削弱 PPAR γ 信号, 降低脂肪酸的 β -氧化, 而过表达 SIRT1 将诱导 PPAR γ 表达。通过激活 PGC-1 α , SIRT1 和 PPAR γ 相互作用, SIRT1 和 PGC-1 α 形成稳定的复合物, SIRT1 调节 PGC-1 α 活性和乙酰化。实验表明, 在 2 型糖尿病和高脂饮食诱导的肾损伤模型中, PPAR γ 的激活削弱或抑制了血管损伤, 包括脂毒性、炎症反应、活性氧生成、内皮功能障碍、血管生成和血栓形成。2011 年, Wang 等^[12] 研究提示, SIRT1 通过调节 AKT 磷酸化增强胰岛素信号通路。肝特异性敲除 SIRT1 基因 (Sirt1^{LKO}) 的小鼠可自发出现肝脂肪变性, 内源性肝葡萄糖的产生过多, 胰岛素敏感性降低以及多器官的氧化损伤等症状。

3.2 SIRT1 调节胰岛 β 细胞胰岛素分泌

胰岛 β 细胞功能紊乱是 2 型糖尿病进展的重要病理因素。由于营养过剩, 导致甘油三酯积聚, 多余的细胞内脂肪酸导致 β 细胞功能障碍和胰岛素分泌受损。在胰岛 β 细胞中, 去乙酰化酶 SIRT1 调节控制代谢偶联的特异线粒体相关基因的表达, β 细胞 SIRT1 的表达减少, 使得葡萄糖感应减弱, 胰岛素的分泌减少^[13]。胰岛素是胰腺 β 细胞在餐后分泌, 葡萄糖通过葡萄糖转运蛋白 2 (glucose transporter 2, GLUT2) 运输进入胰岛 β 细胞, 经氧化将能量传递给 ATP。ATP 的增加使 ATP/K⁺ 通道关闭, 导致细胞膜的去极化和封闭的 Ca²⁺ 通道开放, 从而导致胰岛素的分泌。在 β 细胞特异性过表达 SIRT1 小鼠模型中, SIRT1 促进餐后胰岛素的分泌并提高糖耐量, 而在 SIRT1 敲除小鼠模型中, 胰岛素的分泌明显降低。线粒体解偶联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2) 是调节胰腺细胞分泌胰岛素的关键调节因子。SIRT1 通过直接结合 UCP2 的启动子从而抑制 UCP2 的转录。UCP2 启动子部位基因的多态性与 2 型糖尿病的发生发展相关, UCP2 表达增加可抑制胰岛素的分泌。在 SIRT1 敲除小鼠中, UCP2 的表

达增加, 胰岛素的分泌降低^[14-15]。SIRT1 抑制 UCP2 的活性从而增加胰岛素水平, 防止空腹时胰岛素的分泌。

3.3 SIRT1 调节骨骼肌代谢

SIRT1 被认为是细胞代谢的调节大师, 经与特异的抑制因子直接作用, 调节脂肪合成和糖原合成。SIRT1 在调节食物摄入和调节生物钟方面起主要作用, 通过营养感应器 (nutrient-sensing) 调节代谢。营养感应通路在真核生物中高度保守, 证据表明改变该通路和哺乳动物胰岛素敏感器官的细胞损伤都参与了 2 型糖尿病的病理改变。调节营养感应通路是糖尿病肾病的治疗靶标。这些通路在维持细胞的内稳态, 抵御饥饿, 最大程度地利用营养以及促进细胞生长和增殖、线粒体功能、自噬和生存中起重要作用。营养感应通路通过靶蛋白的翻译后修饰将底物和细胞稳态及应激联系起来, 常见的如 mTOR、AMPK 和 SIRT1 通路。SIRT1 广泛参与糖代谢、脂肪代谢和体重调节。在低能量条件下, AMPK 和 SIRT1s 随着细胞内 AMP 和 NAD⁺ 水平的提高而激活^[15]。在能量限制时, 增加细胞内 NAD⁺ 水平激活 SIRT1, 导致能量代谢改变以及激活抗压力通路, 如抗氧化、DNA 修复、维持端粒和自噬。在转基因小鼠中过表达 SIRT1, 小鼠体重下降, 代谢更加活跃, 体内糖和脂肪水平减少^[16]。相反, 高脂饮食诱导的胰岛素抵抗和高糖均降低 SIRT1 的表达和激活^[17]。能量限制增加胰岛素的敏感性, 而严格控制能量的摄入, 在肌肉特异性删除 SIRT1 基因 (Sirt1LKO) 小鼠中, 胰岛素的敏感性不能增加^[18]。增加葡萄糖耐受和胰岛素敏感性是 SIRT1 的有益效应。在骨骼肌中特异性过表达 SIRT1 不能增加胰岛素的敏感性^[19]。这表明, 在全身 SIRT1 过表达小鼠中, 胰岛素敏感性增强主要来源于其他关键器官对胰岛素敏感性的增强作用。高脂饮食饲养的 SIRT1 转基因小鼠, 主要是由于增加的肝胰岛素敏感性而不是胰岛素刺激增加葡萄糖利用来调节葡萄糖体内平衡^[14]。

3.4 SIRT1 调节下丘脑代谢

下丘脑在能量代谢调节中发挥重要作用, 促进食欲的神经元如刺鼠相关蛋白 (agouti-related peptide, AgRP) 和抑制食欲的阿片促黑色素原 (pro-opiomelanocortin, POMC) 位于下丘脑弓状核, 类固醇生成因子 (steroidogenic factor 1, SF1) 位于下丘脑腹内侧核。这些神经元能监测代谢信号 (如瘦素或葡萄糖) 波动, 并协调如食物摄入、能量消耗等反应,

维持正常体重和葡萄糖平衡。持续高热量饮食将改变下丘脑神经元维持正常能量和葡萄糖平衡的代谢感受器(瘦素或葡萄糖感受器),导致自我平衡的损伤和适应不良,引起肥胖和2型糖尿病的发生。来自POMC和SF1神经元的SIRT1是避免饮食导致的代谢失衡的关键因子,SIRT1选择性地调节能量消耗来防御饮食引起的肥胖,但不能调节食物摄入^[20]。在小鼠SF1神经元中,过表达SIRT1通过增加能量消耗和胰岛素敏感性,抵御饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗,而这些神经元中缺乏SIRT1易发展为糖尿病^[21]。

3.5 SIRT1调节脂肪组织代谢

人类含有两种脂肪组织,白色脂肪组织以甘油三酯形式储存过剩能量,褐色脂肪组织以热量形式消耗储存的能量。将白色脂肪转为褐色脂肪可作为治疗肥胖和2型糖尿病的新策略。瘦素是脂肪细胞分泌的一种脂肪因子,调节体内能量代谢平衡。瘦素和胰岛素作用于下丘脑POMC神经元,促进白色脂肪棕色化^[22]。SIRT1不足可刺激体内脂肪组织中的巨噬细胞积聚,而过表达SIRT1阻止脂肪组织中巨噬细胞的积聚,并抑制促炎因子的转录。SIRT1选择性诱导典型棕色脂肪组织,促进白色脂肪棕色化,抑制前脂肪细胞的分化成熟。在分化的脂肪细胞中,SIRT1表达上调,减少脂肪堆积,促进脂肪分解^[23]。观察减肥术和低热量饮食干预6个月后的两组肥胖患者,随着BMI和总脂肪量明显下降,血浆SIRT1的水平明显升高,提示负氮平衡刺激SIRT1的表达,血浆SIRT1升高可作为脂肪量下降的一个参数^[24]。脂肪细胞由多能干细胞分化而成,PPAR γ 在脂肪细胞分化过程中起主要调节作用,调节多种转录过程,是促进脂肪形成的重要增强剂。PPAR γ 的激活发生在前脂肪细胞生命周期的早期,并受各种脂质的调节,如甘油三酯、酯类和固醇类。在白色脂肪细胞中,SIRT1去乙酰化PPAR γ ,抑制PPAR γ 活性,促进脂肪动员,减少脂肪沉积。

在肝脏中,SIRT1通过调节PGC-1 α 和FOXO的转录活性,促进糖异生,增加胰岛素敏感性;在胰腺 β 细胞,SIRT1抑制UCP2,增加胰岛素分泌;在脂肪细胞中,SIRT1通过激活PPAR γ ,促进白色脂肪棕色化,促进脂肪分解;在下丘脑和骨骼肌中,SIRT1增加胰岛素的敏感性。

4 能量限制和SIRT1激动剂调节SIRT1

SIRT1对代谢和内分泌的调节受到广泛关注,

调节2型糖尿病的机制也值得深入探讨,SIRT1作为2型糖尿病的治疗靶标,具有广泛的应用前景。寻找能改善代谢不平衡和调节内分泌紊乱的措施和药物是研究的热点。能量限制促进机体分解代谢增加,改善组织器官的能量代谢和线粒体功能。模仿能量限制,药理学上运用天然来源的白藜芦醇和人工合成SIRT1激动剂改善代谢性疾病,如2型糖尿病、肥胖和其他代谢综合征等,近几年受到广泛关注。高脂饮食的小鼠给予白藜芦醇和SRT1720均能提高代谢率,改善葡萄糖体内平衡和减少肥胖^[26]。

4.1 SIRT1与能量限制

动物实验表明,能量限制延缓肾损伤,这些作用与SIRT1上调表达有关^[27]。能量限制,即减少30%~50%的热量摄入而不减少其他营养,能降低人类的代谢率^[28]。数十年来,从较低的真核生物到灵长类动物的研究证实,能量限制是延长寿命最可靠的实验途径,但其分子机制一直难以捉摸^[29]。衰老是影响所有器官的普遍进程,衰老破坏细胞的体内平衡,引起器官功能的下降。作为长寿基因,SIRT1、SIRT3和SIRT6在能量限制的条件下被诱导。SIRT1作为NAD⁺依赖的去乙酰化酶,通过多个信号通路调节细胞能量代谢和氧化还原反应。缺氧或氧化应激等状态导致SIRT1不足,引起衰老相关疾病,如糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病和肾脏病发生。在肾脏中,SIRT1可以抑制肾细胞的凋亡、炎症和纤维化,调节脂代谢、自噬、血压和钠平衡^[30]。衰老和NAD⁺不足导致的SIRT1功能紊乱,以及高糖诱导的代谢和血液动力学改变可启动和促进糖尿病肾病进展,因此、激活SIRT1能抑制糖尿病肾病。

4.2 白藜芦醇(resveratrol, Res)

Res是广泛存在于葡萄、葛根等水果和植物中的一种植物多酚,具有抗氧化、抗炎等多种作用,预防老年相关疾病,如2型糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病的病理性进展。Res激活SIRT1和AMPK,随后激活PGC-1 α 、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和FOXO,促进新陈代谢,激活线粒体,促进血管形成和增强细胞存活能力。Res模拟能量限制,抑制cAMP磷酸二酯酶(phosphodiesterases, PDEs)。能量限制和锻炼提高胰高血糖素和儿茶酚胺水平,激活腺苷酸环化酶,增加cAMP的产量。Res不增加cAMP的产量,而是通过抑制水解cAMP为AMP的cAMP磷酸二酯酶,提高cAMP水平。磷酸化蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)激活转录因子cAMP反应连接蛋白(cyclic-AMP response

binding protein, CREB), 诱导 PGC-1 α 和 SIRT1 的转录。另外, Res 在肝内激活 AMPK, 减少葡萄糖合成, 增加骨骼肌等周围组织对葡萄糖的摄取来改善线粒体功能^[31]。Res 增加脂联素、cAMP 信号, 激活 AMPK, 抑制转录因子固醇调节元件结合蛋白 -1 (sterol regulatory element-binding proteins 1, SREBP-1) 表达。SREBP-1 促进甘油三酯合成, 内脏成脂增加伴随肝脏脂质蓄积, 发展为肝硬化, 诱导肝脏胰岛素抵抗。Res 通过激活 SIRT1-AMPK-FOXO1 通路, 导致 FOXO1 去磷酸化和核转录, 有降血脂作用^[32]。Res 诱导凋亡, 促进脂类分解, 降低脂类聚集。Res 调节高脂饮食的小鼠代谢紊乱和延长寿命的分子机制除了与 SIRT1、AMPK 有关, 还与其有抗氧化、抗炎症和植物雌激素的作用有关。高糖饮食诱导的前糖尿病动物模型除了代谢障碍, 还出现过度焦虑等情绪障碍, 白藜芦醇 10 mg/(kg·d) 治疗 8 周后, 明显改善氧化应激状况和小鼠焦虑样行为, 可能由于 Res 激活了 SIRT1 和 SIRT7, 协同发挥神经保护作用^[33]。Res 400 mg/(kg·d) 连续灌胃高脂饮食的小鼠 3 个月, 通过减弱内质网应激和炎症, 抑制脂肪细胞的肥大和胰岛素抵抗, 从而增加 SIRT1 的表达和减少脂肪因子的表达, 提示 Res 在代谢综合征的防治中有重要作用^[34]。但是, Res 临床研究数据比较有限, 由于实验设计不同, 白藜芦醇的用量、持续时间和年龄等不同, 得出的结果也不同。药理学研究发现, 人类口服白藜芦醇后快速吸收, 峰值为 0.8~1.5 h, 单剂量给药的半衰期是 1~3 h, 重复给药的半衰期是 2~5 h^[35]。在一些动物研究中, 剂量范围为 2.5~400 mg/(kg·d) 的 Res 主要改善糖耐量和胰岛素敏感性。对 388 位糖尿病患者的 11 项随机对照研究进行 meta 分析显示, 白藜芦醇能显著控制糖尿病患者的血糖和提高胰岛素敏感性^[36]。

4.3 人工合成化合物

最近大量文献报道, 人工合成化合物如 SRT1720、SRT2183、SRT1460 均是 SIRT1 激动剂。SRT1720 改善全身葡萄糖体内平衡和胰岛素敏感性, 减轻线粒体损伤, 减少氧化应激^[37], 但也有学者解释这些小分子化合物可能并不直接激活 SIRT1, 而是依赖底物或变构结合形成的小分子激动剂间接激活 SIRT1。SIRT1 的激活过程是通过变构机制, 间接激活由激动剂和肽键底物荧光部分相互结合形成的复合物, 增加 SIRT1 的表达^[38]。在骨髓巨噬细胞中, SRT2183 激活 AMPK、增加 Sirt1 的表达、降低 RelA/

p65 第 310 位赖氨酸的乙酰化水平, 对 NF- κ B 的激活和 SIRT 治疗靶标的建立有关键作用^[39]。

5 展望

随着 SIRT1 家族研究的深入, SIRT1 在年龄相关的多种代谢性疾病中的作用不断被报道, 许多疾病的发生和进展与 SIRT1 的表达不足密切相关。这些研究较多出现的动物和细胞水平, 而在人群的大范围研究中数据还相对较少。相关 SIRT1 激动剂的研究不久将给广大人群带来福音, 可能通过日常服用 SIRT1 相关激动剂的药品维持体内代谢稳态, 延缓衰老, 缓解糖尿病、肿瘤、退行性病变病程, 将有广阔的市场前景。另外, 将 NAD⁺ 添加剂加入到 SIRT1 相关激动剂中可能发挥协同作用, 促进健康。

[参 考 文 献]

- [1] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*, 2017, 317: 2515-23
- [2] IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109: 461-5
- [3] Rodgers JT, Lerin C, Haas W, et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature*, 2005, 434: 113-8
- [4] Coppari R. Metabolic actions of hypothalamic SIRT1. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23: 179-85
- [5] Kitada M, Kume S, Takeda-Watanabe A, et al. Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy. *Clin Sci*, 2013, 124: 153-64
- [6] Davenport AM, Huber FM, Hoelz A. Structural and functional analysis of human SIRT1. *J Mol Biol*, 2014, 426: 526-41
- [7] Chen Q, Yang X, Zhang H, et al. Metformin impairs systemic bile acid homeostasis through regulating SIRT1 protein levels. *Biochim Biophys Acta* 2017, 1864: 101-12
- [8] Pulla VK, Battu MB, Alvala M, et al. Can targeting SIRT-1 to treat type 2 diabetes be a good strategy? A review. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16: 819-32
- [9] Rajendran R, Garva R, Krstic-Demonacos M, et al. SIRTuins: molecular traffic lights in the crossroad of oxidative stress, chromatin remodeling, and transcription. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 368276
- [10] Yu A, Dang W. Regulation of stem cell aging by SIRT1-Linking metabolic signaling to epigenetic modifications. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 455: 75-82
- [11] 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: 204-17
- [12] Wang RH, Kim HS, Xiao C, et al. Hepatic Sirt1 deficiency in mice impairs mTorc2/Akt signaling and results in

- hyperglycemia, oxidative damage, and insulin resistance. *J Clin Invest*, 2011, 121: 4477-90
- [13] Luu L, Dai FF, Prentice KJ, et al. The loss of Sirt1 in mouse pancreatic β cells impairs insulin secretion by disrupting glucose sensing. *Diabetologia*, 2013, 56: 2010-20
- [14] Banks AS, Kon N, Knight C, et al. SirT1 gain of function increases energy efficiency and prevents diabetes in mice. *Cell Metab*, 2008, 8: 333-41
- [15] Shinji K, Merlin CT, Daisuke K. Nutrient sensing, autophagy, and diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2012, 61: 23-9
- [16] Bordone L, Cohen D, Robinson A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. *Aging Cell*, 2007, 6: 759-67
- [17] Imai S, Guarente L. Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, 31: 212-20
- [18] Schenk S, McCurdy CE, Philp AV, et al. Sirt1 enhances skeletal muscle insulin sensitivity in mice during caloric restriction. *J Clin Invest*, 2011, 121: 4281-8
- [19] White AT, McCurdy CE, Philp A, et al. Skeletal muscle-specific overexpression of SIRT1 does not enhance whole-body energy expenditure or insulin sensitivity in young mice. *Diabetologia*, 2013, 56: 1629-37
- [20] Coppari R. Metabolic actions of hypothalamic SIRT1. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23: 179-85
- [21] Ramadori G, Fujikawa T, Anderson J, et al. SIRT1 deacetylase in SF1 neurons protects against metabolic imbalance. *Cell Metab*, 2011, 14: 301-12
- [22] Dodd GT, Decherf S, Loh K, et al. Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. *Cell*, 2015, 160: 88-104
- [23] Gillum MP, Kotas ME, Erion DM, et al. SirT1 regulates adipose tissue inflammation. *Diabetes*. 2011, 60: 3235-45
- [24] Mariani S, Fiore D, Persichetti A, et al. Circulating SIRT1 increases after intragastric balloon fat loss in obese patients. *Obes Surg*, 2016, 26: 1215-20
- [25] Azhar Y, Parmar A, Miller CN, et al. Phytochemicals as novel agents for the induction of browning in white adipose tissue. *Nutr Metab*, 2016, 13: 89
- [26] Svensson K, Schnyder S, Albert V, et al. Resveratrol and SRT1720 elicit differential effects in metabolic organs and modulate systemic parameters independently of skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor co-activator 1 (PGC-1). *J Biol Chem*, 2015, 290: 16059-76
- [27] Wickman C, Kramer H. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. *Semin Nephrol*, 2013, 33: 14-22
- [28] Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, 295: 1539-48
- [29] Chen D, Steele AD, Lindquist S, et al. Increase inactivity during calorie restriction requires Sirt1. *Science*, 2005, 310: 1641
- [30] Kitada M, Kume S, Takeda-Watanabe A, et al. Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy. *Clin Sci*, 2013, 124: 153-64
- [31] Chung JH, Manganiello V, Dyck JR. Resveratrol as a calorie restriction mimetic: therapeutic implication. *Trends Cell Biol*, 2012, 22: 546-54
- [32] Liu X, Zhao H, Jin Q, et al. Resveratrol induces apoptosis and inhibits adipogenesis by stimulating the SIRT1-AMPKa-FOXO1 signalling pathway in bovine intramuscular adipocytes. *Mol Cell Biochem*, 2018, 439: 213-23
- [33] Reddy BR, Maitra S, Jhelum P, et al. Sirtuin 1 and 7 mediate resveratrol-induced recovery from hyper-anxiety in high-fructose-fed prediabetic rats. *J Biosci*, 2016, 41: 407-17
- [34] Chen L, Wang T, Chen G, et al. Influence of resveratrol on endoplasmic reticulum stress and expression of adipokines in adipose tissues/adipocytes induced by high-calorie diet or palmitic acid. *Endocrine*, 2017, 55: 773-85
- [35] Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, et al. Resveratrol bioavailability and toxicity in human. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54: 7-16
- [36] Liu K, Zhou R, Wang B, et al. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2014, 99: 1510-9
- [37] Yamazaki Y, Usui I, Kanatani Y, et al. Treatment with SRT1720, a SIRT1 activator, ameliorates fatty liver with reduced expression of lipogenic enzymes in MSG mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297: E1179-86
- [38] Pacholec M, Bleasdale JE, Chrnyk B, et al. SRT1720, SRT2183, SRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J Biol Chem*, 2010, 285: 8340-51
- [39] Gurt I, Artsi H, Cohen-Kfir E, et al. The sirt1 activators SRT2183 and SRT3025 inhibit RANKL-induced osteoclastogenesis in bone marrow-derived macrophages and down-regulate Sirt3 in Sirt1 null cells. *PLoS One*, 2015, 10: e0134391