

Sirt1 与糖稳态

张梨¹, 杨永玉², 张政¹, 胡长平¹

(1.中南大学药学院药理学系,湖南省长沙市 410078;2.中南大学湘雅二医院药学部,湖南省长沙市 410011)

[关键词] Sirt1; 糖稳态; 胰岛β细胞; 胰岛素敏感性

[摘要] 持续高血糖是胰岛素抵抗和糖尿病的主要特征,糖稳态失衡引起代谢失调,导致糖尿病及其并发症。Sirt1 是哺乳动物中一种 NAD 依赖性的Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶,在能量代谢和胰岛素抵抗中发挥重要作用。Sirt1 通过降低 PGC-1α、NF-κB、Foxo1、Akt 等蛋白分子的乙酰化水平来保护胰岛β细胞功能,提高胰岛素敏感性,改善炎症反应,使机体血糖维持在稳定水平。本文就 Sirt1 调节糖稳态的最新研究进展进行综述。

[中图分类号] R563

[文献标识码] A

Sirt1 and glucose homeostasis

ZHANG Li¹, YNAG Yong-Yu², ZHANG Zheng¹, HU Chang-Ping¹

(1.Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China; 2.Department of Pharmacy, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Sirt 1; Glucose homeostasis; Pancreatic β cells; Insulin sensitivity

[ABSTRACT] Sustained hyperglycemia is the basic feature of insulin resistance and type 2 diabetes. Disorders of glucose homeostasis lead to metabolic dysfunction, thus provoking diabetes and diabetic complications. Sirtuin 1 (Sirt1), a mammalian NAD-dependent protein deacetylase, plays a critical role in energy metabolism and insulin resistance. Recent studies suggest that activation of Sirt1 deacetylates various proteins such as PGC-1α, NF-κB, Foxo1 and Akt, which in turn protects pancreatic β cell functions, improves insulin sensitivity, attenuates inflammation and subsequently maintains glucose homeostasis. This review summarizes recent advances in the role of Sirt1 in regulating glucose homeostasis.

糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病,可分为 1 型糖尿病(胰岛素依赖型糖尿病)和 2 型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病)。目前全球糖尿病(特别是 2 型糖尿病)的发病率明显增加。长期高血糖可以通过上调糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)、激活多元醇通路、氧化应激等机制引起血管、肌肉、肝脏、脂肪、胰腺等器官组织的结构功能改变,诱发心脑血管疾病、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性肾病等多种糖尿病并发症。糖尿病并发症已成为糖尿病患者致残和致死的主要原因。

正常情况下,人体血糖浓度在 3.89 ~ 6.11 mmol/L 范围内波动,处于动态平衡。血糖平衡是维持机体内环境稳态的重要条件。胰岛素和胰高血糖素在调节糖稳态中发挥重要作用。空腹时,胰高

血糖素作用于肝脏,上调葡萄糖 6 磷酸酶(glucose 6 phosphatase, G6pase)、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)等糖异生相关基因的表达,促进肝糖原、肌糖原转化成葡萄糖,升高血糖。进食后,胰岛素分泌增加,促进肝脏、脂肪组织、肌肉等外周组织摄取利用葡萄糖,抑制糖异生作用,降低血糖浓度。随着年龄的增长,机体调节糖代谢能力逐渐降低。在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病时,高血糖加重内皮功能障碍,诱发动脉粥样硬化和糖尿病相关的血管病变。

Sirtuin 1 (Sirt1) 是哺乳动物中一种 NAD⁺ 依赖性的Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶,在胎儿脑组织和成人多种组织(包括肝脏、肾脏、脂肪组织、肌肉、脑组织、胰岛组织等)中广泛表达。Sirt1 上第 363 位赖

[收稿日期] 2016-02-25

[修回日期] 2016-06-01

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81473209 和 91439105)

[作者简介] 张梨,硕士研究生,研究方向为心血管药理学,E-mail 为 zhang2013li@163.com。通讯作者胡长平,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管药理学和呼吸药理学,E-mail 为 huchangping@yahoo.com。

氨酸是维持去乙酰化酶活性的必需基团, Sirt1 去乙酰化作用还依赖于 NAD^+/NADH 比值, 当 NAD^+/NADH 比值升高时, Sirt1 去乙酰化酶活性增强, 反之则降低。Sirt1 通过去乙酰化多种蛋白质参与基因转录、细胞生长周期、细胞凋亡、神经保护、癌症、衰老、胰岛素分泌及能量代谢等多种生理病理过程, 并在葡萄糖代谢、胰岛素分泌、脂质代谢中发挥着重要的作用。研究发现激活 Sirt1 可改善机体胰岛素敏感性, 降低内皮损伤, 抑制血栓形成, 改善糖尿病性动脉粥样硬化^[1-2]。本文就 Sirt1 在改善胰岛 β 细胞功能, 促进肝脏、脂肪组织、骨骼肌等代谢组织的葡萄糖摄取利用, 改善炎症反应中的作用进行综述, 阐述 Sirt1 调节血糖浓度, 维持机体糖稳态的相关机制。

1 Sirt1 与胰岛素分泌

β 细胞通过分泌胰岛素维持机体糖稳态。 β 细胞的葡萄糖传感在胰岛素分泌过程中发挥着重要的作用。血糖浓度升高时, β 细胞膜上的葡萄糖转运体 2 (glucose transport 2, Glut2) 会将葡萄糖运送至细胞内进行糖酵解。糖酵解生成的丙酮酸进入线粒体后通过三羧酸循环生成 ATP, 上调 ATP/ADP 比值, 关闭 ATP 依赖性的 K^+ 通道, 导致细胞膜去极化, 促进电压门控 Ca^{2+} 通道开放使 Ca^{2+} 内流, 促使胰岛素颗粒外排。胰岛素可以促进肌肉、肝脏和脂肪组织摄取葡萄糖, 抑制肝糖生成, 进而降低血糖浓度。

β 细胞线粒体功能失调时, ATP 生成受阻, 葡萄糖刺激的胰岛素分泌被抑制。Sirt1 敲除影响线粒体功能相关基因如过氧化体增殖物激活型受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)、细胞色素 C 氧化酶 7a (cytochrome c oxidase 7a, COX7a) 的表达, 减少葡萄糖刺激胰岛素分泌^[3]。解偶联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2) 通过调节线粒体内质子渗漏抑制 ATP 生成, 降低葡萄糖刺激胰岛素分泌。Sirt1 与 UCP2 的启动子区域结合抑制 UCP2 表达, 上调 ATP/ADP 比值, 促进 β 细胞分泌胰岛素^[4]。与正常小鼠相比, β 细胞特异性过表达 Sirt1 的小鼠胰岛组织中 UCP2 含量降低, 葡萄糖刺激胰岛素分泌增加。此外, Sirt1 还可以通过二甲基精氨酸二甲胺水解酶 2 (dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2, DDAH2)/促泌素信号通路促进胰岛素

分泌^[5]。白藜芦醇通过激活 Sirt1 上调 Glut2、胰十二指肠同源盒 1 (pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1) 等与 β 细胞功能密切相关的基因, 促进糖酵解和胰岛素分泌^[6]。

2 Sirt1 与 β 细胞存活率

长期高血糖、高血脂会引起氧化应激, 促进细胞色素 C 释放, 激活 Caspase 信号通路, 诱导 β 细胞凋亡^[7]。糖尿病小鼠 β 细胞的凋亡率远高于正常小鼠, β 细胞中 Sirt1 的表达也低于正常小鼠。热量限制可以提高 Sirt1 的表达, 抑制 β 细胞凋亡, 促进胰岛素分泌进而维持糖稳态^[8]。棕榈酸处理 INS-1 胰岛瘤细胞抑制 Sirt1 的表达, 葡萄糖刺激胰岛素分泌也随之下降, Sirt1 过表达可以显著改善上述现象^[9]。转录因子肌腱膜纤维肉瘤癌基因同系物 A (v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A, MafA) 特异性表达于 β 细胞, 可与 PDX-1、 β 细胞 E 盒反式激活因子 2 (β -cell E-box transactivator 2, BETA2) 协同激活胰岛素基因的启动子。Sirt1 通过去乙酰化 PDX-1 启动子上的 FOXA2, 促进 PDX-1 转录^[10]。当 Sirt1 被抑制时, MafA、PDX-1 的表达下调, 胰岛素分泌也随之降低。

白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 通过上调胰岛组织诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达, 促进一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生成, 损伤胰岛组织功能。此外, 上述细胞因子可抑制 β 细胞中 Sirt1 的表达。过表达 Sirt1 或提高 Sirt1 活性均可抑制 NO 生成, 保护 β 细胞免受细胞因子的伤害^[11]。核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 的亚单位 p65 赖氨酸乙酰化水平可以调节 NF- κB 转录, 细胞因子通过上调 p65 乙酰化水平促进 NF- κB 移位至细胞核中与 DNA 结合, 诱导 NO 生成。Sirt1 可去乙酰化 p65, 抑制 NF- κB 信号通路, 降低 NO 的合成。NO 既可以促使 DNA 双链断裂氧化, 又可以通过叉头转录因子 O1 (forkhead box O1, FoxO1) 刺激生长阻滞和 DNA 损伤诱导蛋白 45 (growth arrested and DNA damage inducible protein 45, GADD45 α) 的表达, 修复受损的 DNA。当 Sirt1 被抑制时, NO 刺激的 DNA 修复功能降低, 同时 FoxO1 还会激活 Caspase 3 信号通路促进 β 细胞凋亡^[12]。

3 Sirt1 与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗和持续高血糖是 2 型糖尿病的主要

特征。胰岛素主要通过抑制肝糖合成,促进骨骼肌细胞和脂肪细胞的糖摄取来降低血糖。胰岛素抵抗是指脂肪组织、肌肉组织和肝脏等外周组织对正常浓度的胰岛素产生反应不足的现象,亦即这些细胞需要更高的胰岛素浓度才能产生相同的胰岛素作用。Sirt1 通过激活胰岛素信号通路,促进肌肉、脂肪组织、肝脏对葡萄糖的摄取利用,降低炎症反应提高机体胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,使血糖浓度维持在正常范围内。

3.1 Sirt1 与胰岛素信号通路

胰岛素受体 (insulin receptor, IR)、胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS)、蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)、糖原合成激酶 3β (glycogen synthase kinase 3β, GSK3β) 的磷酸化在胰岛素信号传导通路中发挥重要作用。当 Sirt1 的表达被抑制时, IRS、Akt、GSK3β 的磷酸化水平均降低^[13]。Sirt1 还能通过 PI3K 调节胰岛素信号通

路^[14]。蛋白酪氨酸激酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP-1B) 是酪氨酸蛋白磷酸酶家族成员,可以抑制胰岛素受体磷酸化。Sirt1 通过去乙酰化组蛋白 H3,阻碍组蛋白 H3 与 PTP-1B 启动子结合,抑制 PTP-1B 表达,进而降低胰岛素受体的去磷酸化,提高胰岛素敏感性^[15]。

活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 可以阻碍胰岛素信号通路传导。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 上调肝脏细胞线粒体中 ROS 水平,激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1),降低胰岛素刺激的 IRS-1 酪氨酸磷酸化,导致胰岛素抵抗。活化 Sirt1 及过表达 Sirt1 都可以抑制 ROS 生成,改善氧化应激相关的胰岛素抵抗^[16]。由此可见,Sirt1 可以作用于胰岛素信号通路中的不同分子,提高胰岛素敏感性 (图 1)。

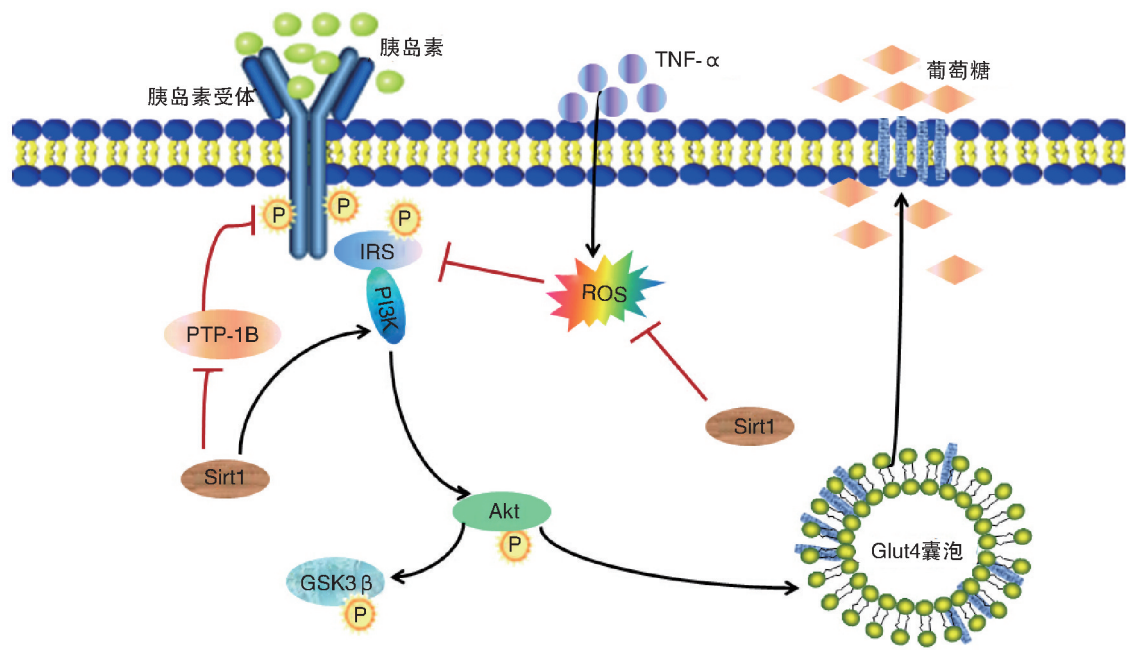


图 1. Sirt1 和胰岛素信号通路
Figure 1. Sirt1 and insulin signaling pathway

3.2 Sirt1 与胰岛素敏感器官

脂肪组织、肌肉组织、肝脏是代谢葡萄糖的主要组织器官,也是胰岛素发挥作用的主要靶器官。脂肪组织摄取葡萄糖后,通过一系列反应转化成甘油三酯。肌肉是葡萄糖氧化供能的主要器官,肌肉组织还可以合成肌糖原将其储存起来。肝脏是调节血糖浓度的最主要器官。血糖浓度过高时,肝细

胞加快摄取葡萄糖并将葡萄糖转化成肝糖原以降低血糖浓度;血糖浓度偏低时,肝脏通过糖原分解和糖异生升高血糖浓度。

3.2.1 Sirt1 与脂肪组织 脂肪细胞因其产生脂肪因子和储存多余糖脂的能力在胰岛素抵抗中发挥重要作用。脂肪因子是一类调节胰岛素作用和胰岛素敏感性的细胞因子。脂联素通过抑制

PEPCK、G6pase 表达,降低内源性葡萄糖生成,提高肝脏和脂肪组织的胰岛素敏感性。脂联素与 2 型糖尿病肥胖患者胰岛素抵抗的发生发展密切相关^[17]。在胰岛素抵抗模型中,激活 Sirt1 可促进脂联素表达,提高机体胰岛素敏感性^[18]。Sirt1 去乙酰化激活 FoxO1,促使 FoxO1 和 CCAAT 增强子结合蛋白 α (CCAAT enhancer binding protein α , C/EBP α) 与脂联素启动子形成复合物,上调脂肪细胞脂联素的合成。肥胖人群皮下脂肪组织中 Sirt1 的表达较低^[19]。Sirt1 可以抑制前脂肪细胞增殖,促进脂肪细胞分化。过表达 Sirt1 可以增强棕色脂肪组织的功能(维持体温和能量平衡),改善机体胰岛素敏感性和糖耐量^[20]。3T3-L1 脂肪细胞敲除 Sirt1 后,IRS-1 第 307 位丝氨酸的磷酸化上调,抑制胰岛素下游信号传导,降低胰岛素刺激的 Glut4 转位和糖摄取。此外,Sirt1 通过去乙酰化 PGC-1 α 和固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c) 促进线粒体合成,抑制脂肪生成,阻止脂肪累积进而对高脂饮食诱导的胰岛素抵抗产生保护作用^[21]。TNF- α 诱导脂肪细胞发生胰岛素抵抗时,Sirt1 活性降低,PTP1B 表达升高,胰岛素信号通路转导受抑制^[22]。

3.2.2 Sirt1 与肌肉组织 肌肉组织是胰岛素刺激糖摄取和利用的主要组织。棕榈酸和葡萄糖胺诱导 C2C12 心肌细胞发生胰岛素抵抗时,Sirt1 表达下调;过表达 Sirt1 可以提高胰岛素敏感性^[15]。在骨骼肌细胞中,PGC-1 α 与线粒体功能障碍有关,而线粒体功能障碍会导致胰岛素抵抗。PGC-1 α 受 Sirt1 调节,骨骼肌中 Sirt1 诱导的 PGC-1 α 去乙酰化可以激活线粒体中脂肪酸氧化基因,维持饥饿状态时的能量代谢^[23]。提高 PGC1 α 活性和线粒体功能可以改善高脂饮食诱导的胰岛素抵抗。PGC-1 α 还能上调 Glut4 表达,促进骨骼肌细胞糖摄取,改善胰岛素敏感性^[24]。持续高血糖会损伤骨骼肌线粒体功能,Sirt1 通过 Sirt3 提高线粒体复合物 I 活性,改善线粒体功能,提高骨骼肌胰岛素敏感性^[25]。

3.2.3 Sirt1 与肝脏 肝脏通过摄取葡萄糖、合成肝糖原、生成肝糖维持血糖稳定。Sirt1 在肝脏调节葡萄糖代谢中发挥重要作用^[26]。Sirt1 可以抑制雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 活性,降低内质网应激,阻碍肝脏糖异生,改善机体糖耐受^[27]。肝脏特异性敲除 Sirt1 的小鼠,肝糖生成上调,随着年龄的增长,血糖浓度持续升高,最终导致全身胰岛素抵抗。其机制为 Sirt1 被敲除后, mTORC2 合成受阻, Akt-S473、

FoxO1-S253 磷酸化水平降低,上调 FoxO1 活性,促进糖异生基因表达,肝糖合成增多。血糖升高时 ROS 生成增多,最终诱发胰岛素抵抗。此外 ROS 生成增多反过来会导致 mTORC2 合成受阻,进一步促进胰岛素抵抗^[28]。虽然十二指肠不是胰岛素敏感器官,但是十二指肠中 Sirt1 活化可以通过肠-脑-肝神经轴提高下丘脑胰岛素敏感性,减少肝糖生成,改善胰岛素抵抗大鼠的糖稳态^[29]。

Sirt1 不仅可以促进葡萄糖摄取利用,降低血糖浓度,还能激活糖异生相关基因表达,升高禁食状态下的血糖浓度。禁食状态下,Sirt1 表达上调,去乙酰化 PGC-1 α 可以上调糖异生基因 PEPCK 和 G6pase 的表达,上调皮质酮和胰高血糖素水平,同时降低胰岛素作用,促进肝脏糖异生,升高血糖浓度^[30]。FoxO1 也能促进糖异生基因的表达,信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 可以抑制 PGC-1 α 和 FoxO1 基因的转录,Sirt1 通过去乙酰化 STAT3 赖氨酸位点抑制 STAT3 的活性,促进肝糖生成^[31]。此外,Sirt1 还能直接作用于与 DNA 结合的转录因子,调节转录因子的活性。Sirt1 去乙酰化甲状腺激素受体 β 1 (thyroid hormone receptor β 1, TR β 1),促进 TR β 1 与 G6pase 启动子结合,水解肝脏中葡萄糖-6-磷酸释放葡萄糖入血,提高血糖浓度^[32]。进食后,血糖浓度升高,Sirt1 表达降低,糖异生被抑制,血糖浓度维持在恒定范围内。然而持续高血糖会激活聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP), PARP 通过消耗 NAD⁺ 抑制 Sirt1 的表达,降低机体胰岛素敏感性,诱导胰岛素抵抗^[33]。在棕榈酸诱导的胰岛素抵抗模型中,过表达 Sirt1 可以促进胰岛素刺激的糖摄取,激活糖原合酶活性,促进糖原合成^[15]。

糖耐量是指机体对血糖浓度的调节能力,以机体吸收代谢葡萄糖的速度表示。糖耐量受损是介于糖稳态与糖尿病高血糖之间的状态,是 2 型糖尿病高风险的预示因素。提高糖耐量可以促进葡萄糖的吸收利用,降低血糖浓度,减少高血糖对机体的损伤。Sirt1 通过抑制肝糖生成、上调脂联素水平、促进葡萄糖利用等方式提高机体糖耐量。长期高脂饮食会损伤胰岛素的降糖能力,Sirt1 的特异性激动剂 SRT1720 可改善高脂饮食小鼠的糖耐量。Sirt1 过表达小鼠血浆中胰岛素、葡萄糖水平低于正常小鼠,表现出更好的糖耐受^[34]。Sirt1 和腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 有许多共同的激动剂和作用

靶点,且 Sirt1 与 AMPK 也能相互作用。Sirt1 可以激活 AMPK,而 AMPK 也能上调 Sirt1 的活性。AMPK 缺失会损伤热量限制提高糖耐受的能力,这一现象与 Sirt1 含量降低密切相关^[35]。

4 Sirt1 与炎症

促炎因子和炎症调节因子可以诱发胰岛素抵抗。2 型糖尿病患者血清中炎症因子的水平显著高于正常人群^[36]。TNF- α 是主要的促炎因子,TNF- α 可以抑制 Sirt1 的表达,上调炎症因子分化抗原 40 (cluster of differentiation 40, CD40) 的表达,诱发炎症反应进而导致胰岛素抵抗。过表达 Sirt1 可抑制 TNF- α 诱导的炎症反应^[37]。TNF- α 还能上调 NF- κ B 亚基 p65 的乙酰化水平;Sirt1 通过去乙酰化 p65 降低 NF- κ B 活性,抑制炎症因子表达,改善胰岛素抵抗^[38]。脂肪组织中的巨噬细胞在肥胖相关的炎症和胰岛素抵抗中发挥重要作用。Sirt1 可以改善肥胖诱导的炎症和胰岛素抵抗^[39]。槲皮素通过 AMPK α 1-Sirt1 信号通路抑制肥大细胞和巨噬细胞浸润,调节 M1/M2 巨噬细胞比例,降低促炎细胞因子水平^[40]。

5 结论与展望

高血糖扰乱机体内环境稳态,引起一系列生理病理改变。长期高血糖导致多组织器官发生病变,引发多种急性或慢性并发症,如胰腺功能衰竭、电解质紊乱、抵抗力下降、微血管病变等。Sirt1 通过提高 β 细胞存活率、促进胰岛素分泌、改善胰岛素抵抗和炎症反应等方式调节机体糖稳态。糖尿病、肥胖、冠心病等常见疾病与高血糖密切相关,故 Sirt1 有望成为治疗与高血糖相关疾病的潜在靶点。

[参考文献]

- [1] Breitenstein A, Stein S, Holy EW, et al. Sirt1 inhibition promotes in vivo arterial thrombosis and tissue factor expression in stimulated cells[J]. Cardiovasc Res, 2011, 89 (2): 464-472.
- [2] Vedantham S, Thiagarajan D, Ananthakrishnan R, et al. Aldose reductase drives hyperacetylation of Egr-1 in hyperglycemia and consequent upregulation of proinflammatory and prothrombotic signals[J]. Diabetes, 2014, 63 (2): 761-774.
- [3] Luu L, Dai FF, Prentice KJ, et al. The loss of Sirt1 in mouse pancreatic beta cells impairs insulin secretion by disrupting glucose sensing[J]. Diabetologia, 2013, 56 (9): 2010-2020.
- [4] Pinho AV, Bensellam M, Wauters E, et al. Pancreas-specific Sirt1-deficiency in mice compromises beta-cell function without development of hyperglycemia[J]. PLoS One, 2015, 10 (6): e0128012.
- [5] Hasegawa K, Wakino S, Kimoto M, et al. The hydrolase DDAH2 enhances pancreatic insulin secretion by transcriptional regulation of secretagogin through a Sirt1-dependent mechanism in mice[J]. FASEB J, 2013, 27 (6): 2301-315.
- [6] Vetterli L, Brun T, Giovannoni L, et al. Resveratrol potentiates glucose-stimulated insulin secretion in INS-1E beta-cells and human islets through a SIRT1-dependent mechanism[J]. J Biol Chem, 2011, 286 (8): 6049-060.
- [7] Liu Z, Stanojevic V, Brindamour LJ, et al. GLP1-derived nonapeptide GLP1 (28-36) amide protects pancreatic β -cells from glucolipotoxicity[J]. J Endocrinol, 2012, 213 (2): 143-154.
- [8] Deng X, Cheng J, Zhang Y, et al. Effects of caloric restriction on SIRT1 expression and apoptosis of islet beta cells in type 2 diabetic rats[J]. Acta Diabetol, 2010, 47 (Suppl 1): 177-185.
- [9] Wu L, Zhou L, Lu Y, et al. Activation of SIRT1 protects pancreatic β -cells against palmitate-induced dysfunction[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822 (11): 1815-825.
- [10] Wang RH, Xu X, Kim HS, et al. SIRT1 deacetylates FOXA2 and is critical for Pdx1 transcription and β -cell formation[J]. Int J Biol Sci, 2013, 9 (9): 934-946.
- [11] Lee JH, Song MY, Song EK, et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway[J]. Diabetes, 2009, 58 (2): 344-351.
- [12] Hughes KJ, Meares GP, Hansen PA, et al. FoxO1 and SIRT1 regulate beta-cell responses to nitric oxide[J]. J Biol Chem, 2011, 286 (10): 8338-348.
- [13] Zhou B, Li C, Qi W, et al. Downregulation of miR-181a upregulates sirtuin-1 (SIRT1) and improves hepatic insulin sensitivity[J]. Diabetologia, 2012, 55 (7): 2032-043.
- [14] FröjdöS, Durand C, Molin L, et al. Phosphoinositide 3-kinase as a novel functional target for the regulation of the insulin signaling pathway by SIRT1[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 335 (2): 166-176.
- [15] Sun C, Zhang F, Ge X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B[J]. Cell Metab, 2007, 6 (4): 307-319.
- [16] Haohao Z, Guijun Q, Juan Z, et al. Resveratrol improves high-fat diet induced insulin resistance by rebalancing sub-

- sarcolemmal mitochondrial oxidation and antioxidation [J]. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(1): 121-131.
- [17] 王学军, 姜志胜, 黄佳克, 等. 2 型糖尿病合并糖尿病患者脂联素水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(7): 535-539.
- [18] Chen S, Li J, Zhang Z, et al. Effects of resveratrol on the amelioration of insulin resistance in KKAy mice [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90(2): 237-242.
- [19] Jukarainen S, Heinonen S, Rämö JT, et al. Obesity is associated with low NAD⁺/SIRT pathway expression in adipose tissue of BMI-discordant monozygotic twins [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 101(1): 275-283.
- [20] Boutant M, Joffraud M, Kulkarni SS, et al. SIRT1 enhances glucose tolerance by potentiating brown adipose tissue function [J]. *Mol Metab*, 2015, 4(2): 118-131.
- [21] de Lange P, Cioffi F, Senese R, et al. Nonthyrototoxic prevention of diet-induced insulin resistance by 3,5-diiodo-L-thyronine in rats [J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 2730-739.
- [22] Gouranton E, Romier B, Marcotorchino J, et al. Visfatin is involved in TNF α -mediated insulin resistance via an NAD⁺/Sirt1/PTP1B pathway in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Adipocyte*, 2014, 3(3): 180-189.
- [23] Gerhart-Hines Z, Rodgers JT, Bare O, et al. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1 α [J]. *EMBO J*, 2007, 26(7): 1913-923.
- [24] Chan MC, Arany Z. The many roles of PGC-1 α in muscle-recent developments [J]. *Metabolism*, 2014, 63(4): 441-451.
- [25] Zhang HH, Ma XJ, Wu LN, et al. SIRT1 attenuates high glucose-induced insulin resistance via reducing mitochondrial dysfunction in skeletal muscle cells [J]. *Exp Biol Med*, 2015, 240(5): 557-565.
- [26] Caron AZ, He X, Mottawea W, et al. The SIRT1 deacetylase protects mice against the symptoms of metabolic syndrome [J]. *FASEB J*, 2014, 28(3): 1306-316.
- [27] Li Y, Xu S, Giles A, et al. Hepatic overexpression of SIRT1 in mice attenuates endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver [J]. *FASEB J*, 2011, 25(5): 1664-679.
- [28] 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]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4477-490.
- [29] Côté CD, Rasmussen BA, Duca FA, et al. Resveratrol activates duodenal Sirt1 to reverse insulin resistance in rats through a neuronal network [J]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 498-505.
- [30] Pérez-Mendoza M, Rivera-Zavala JB, Díaz-Muñoz M. Daytime restricted feeding modifies the daily variations of liver gluconeogenesis: Adaptations in biochemical and endocrine regulators [J]. *Chronobiol Int*, 2014, 31(7): 815-828.
- [31] Nie Y, Erion DM, Yuan Z, et al. STAT3 inhibition of gluconeogenesis is downregulated by Sirt1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(4): 492-500.
- [32] Suh JH, Sieglaff DH, Zhang A, et al. SIRT1 is a direct coactivator of thyroid hormone receptor β 1 with gene-specific actions [J]. *PloS One*, 2013, 8(7): e70097.
- [33] Pang J, Gong H, Xi C, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 is involved in glucose toxicity through SIRT1 modulation in HepG2 hepatocytes [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(1): 299-306.
- [34] Kitada M, Koya D. SIRT1 in type 2 diabetes: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Diabetes Metab J*, 2013, 37(5): 315-325.
- [35] Silvestre MFP, Viollet B, Caton PW, et al. The AMPK-SIRT signaling network regulates glucose tolerance under calorie restriction conditions [J]. *Life Sci*, 2014, 100(1): 55-60.
- [36] 陈燕铭, 熊肇军, 尹琼丽, 等. 2 型糖尿病患者血清炎症因子和脂联素水平与动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(10): 842-846.
- [37] 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 [J]. *Cytokine*, 2012, 60(2): 447-455.
- [38] Xu W, Deng YY, Yang L, et al. Metformin ameliorates the proinflammatory state in patients with carotid artery atherosclerosis through sirtuin 1 induction [J]. *Transl Res J Lab Clin Med*, 2015, 166(5): 451-458.
- [39] Yang Z, Wang X, He Y, et al. The full capacity of AICAR to reduce obesity-induced inflammation and insulin resistance requires myeloid SIRT1 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49935.
- [40] Dong J, Zhang X, Zhang L, et al. Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: a mechanism including AMPK α 1/SIRT1 [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(3): 363-374.

(此文编辑 文玉珊)