

去乙酰化酶 Sirtuins 与糖尿病视网膜病变的相关性

高健 综述 许亚静 刘伦 审校

230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院眼科

通信作者:刘伦,Email:13956956362@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.09.016

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病的严重并发症之一,也是主要致盲原因之一,对 DR 发病机制及有效防治的研究是该领域的重要课题。近年来,对哺乳动物细胞内沉默调节蛋白 Sirtuins 的研究进展迅速,并发现 Sirtuins 与多种代谢性疾病及年龄相关性疾病有关。在肿瘤、糖尿病肾病等疾病的研究中,Sirtuins 已成为一大热点,Sirtuins 与多种 DR 相关机制,包括缺氧、氧化应激、炎症等存在密切联系。本文对 Sirtuins 在 DR 中的作用做一综述,为理解 DR 的发病机制及制定治疗策略提供新的思路。

【关键词】 糖尿病视网膜病变;沉默调节蛋白;缺氧;氧化应激;炎症

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(8170040845)

Research progress of the relationship between Sirtuins and diabetic retinopathy Gao Jian, Xu Yajing, Liu Lun

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: Liu Lun, Email: 13956956362@163.com

【Abstract】 As one of the serious complications of diabetes mellitus, diabetic retinopathy (DR) is one of the major causes of blindness. It is urgent to figure out the mechanism of DR and identify an effective therapeutic target to prevent it. Sirtuins is a major catabolic pathway involved in degrading and recycling damaged organelles and macromolecules to maintain intracellular homeostasis. The study of Sirtuins in mammalian systems has been advancing rapidly and revealed that Sirtuins is involved in the pathogenesis of various metabolic and age-related diseases. The study of Sirtuins in such diseases as tumors, diabetic nephropathy, has been currently under intense investigation. Moreover, there is also a close relationship between Sirtuins and DR related factors including hypoxia, oxidative stress, inflammation, and so on. In this paper, recent research progress in Sirtuins and its application in DR are reviewed, so as to provide a new perspective on pathogenesis and therapy of DR.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Sirtuins; Hypoxia; Oxidative stress; Inflammation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (8170040845)

近年来,糖尿病的发病率在全球范围内持续增长。长期糖尿病可引起微血管形态改变及功能失调,导致严重并发症,包括糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)及糖尿病神经病变等^[1-2]。近年来,在 DR 基础研究方面已有了相应进展,在传统致病通路上发现了各致病通路的共同启动因子,提出了统一机制学说^[3-4]。DR 早期视网膜血管渗漏和无灌注与炎症反应过程中白细胞黏附、聚集关系密切^[5]。但是,这些进展尚不能完全解释 DR 的发病机制。

衰老在所有器官中普遍存在,年龄相关的细胞内环境紊乱会导致器官功能失调及抗氧化应激能力下降。近年来,具有抗衰老作用的沉默调节蛋白家族(Sirtuins)已成为年龄相关性疾病研究的一大热点。大量研究结果表明,Sirtuins 是哺乳动物体内重要的能量传感器,可以调节多个代谢途径,其可能参与调

节 DR 中缺氧、氧化应激、新生血管生成等过程。本文就 Sirtuins 的生物学功能及其在 DR 相关机制的联系等进展进行简要综述。

1 Sirtuins 的概况

Sirtuins 是依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)的Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶家族,广泛存在于原核生物和真核生物中^[6]。Sirtuins 家族蛋白在进化上高度保守,在衰老过程中有重要作用,可能与糖尿病、肿瘤、心血管疾病、神经组织退化等年龄相关性疾病密切相关^[7]。哺乳动物 Sirtuins 家族蛋白有 7 个成员,其中 SIRT1、SIRT6 和 SIRT7 定位于细胞核, SIRT2 定位于细胞质, SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 定位于线粒体,它们通过去乙酰化细胞内多种关键酶,在转录、信号转导、染色质稳定、DNA 修复等过程中起重要作用,

调节代谢与衰老^[8]。

2 Sirtuins 的生物学功能

2.1 细胞核内的 Sirtuins

SIRT1 定位于细胞核,具有组蛋白去乙酰化作用,可直接去乙酰化组蛋白 H4K16、H3K9、H3K14 和 H1K26,降低其转录活性,与细胞存活、代谢、增生、衰老和凋亡等生命活动密切相关^[9]。相较于组蛋白,SIRT1 更多的是调节多种转录因子和共激活因子的功能,参与介导胰岛素分泌、细胞缺氧、炎症等生理、病理过程。

SIRT6 是一个高度保守的组蛋白去乙酰化酶,在生理状态下可促进机体维持正常的染色体结构与功能,如端粒酶与基因组稳定。*SIRT6* 基因缺失小鼠出现明显的衰老表型改变和寿命缩短^[10]。Kidi 等^[11]研究发现,SIRT6 与 C-端结合蛋白(C-terminal binding protein, CtBP)、CtBP 结合反应蛋白(C-terminal binding protein interacting protein, CtBP)协同作用,使得 SIRT6 有利于 DNA 双螺旋解链与碱基同源配对重组,从而促进 DNA 末端碱基切除修复,维持基因组稳定性。

2.2 线粒体内 Sirtuins

SIRT3 是线粒体中主要的去乙酰化酶,新近研究采用质谱分析显示线粒体内 65% 以上的蛋白质存在赖氨酸乙酰化修饰,这意味着乙酰化和去乙酰化修饰在线粒体内发挥重要的调节作用^[12]。因此,SIRT3 在线粒体基础生物学,包括能量生成、代谢、细胞凋亡和细胞内信号控制方面均可能发挥重要作用。SIRT3 可通过去乙酰化作用激活长链特异性酰基辅酶 A 脱氢酶(long-chain-specific acyl-coenzyme A dehydrogenase, LCAD),增强脂肪分解代谢。*SIRT3* 基因缺失小鼠体内乙酰化状态 LCAD 累积,脂肪酸氧化代谢缺陷,脂肪肝发展加速^[13]。SIRT3 还可能通过与三羧酸循环中的关键酶琥珀酸脱氢酶、异构柠檬酸脱氢酶相互作用来调节三羧酸循环活性^[14-15]。

相较于 SIRT3,SIRT4 和 SIRT5 在线粒体内的调节作用尚不清晰。能量限制时,SIRT4 被激活,可通过抑制谷氨酸脱氢酶活性来调控氨基酸代谢^[16]。SIRT5 也是线粒体酶,可通过去乙酰化尿素循环中的限速酶氨甲酰磷酸合成酶来发挥调节作用^[17]。SIRT3 和 SIRT5 可分别调节尿素循环中的不同步骤,以清除能量限制时过量生成的氨,从而防止其毒性作用。

3 DR 与 Sirtuins 的关系及调节作用

DR 的发生机制复杂,其中,已被广泛证明并认可的发病机制是氧化应激、炎症、缺氧、代谢记忆、新生血管生成等。视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞损伤也在 DR,尤其是增生性 DR 发生和发展过程中发挥重要作用^[18]。

Sirtuins 保守的核心区域包括一个 NAD⁺结合结构域和催化结构域,调节依赖于 NAD⁺去乙酰化靶蛋白的功能^[8]。细胞内的 NAD⁺水平随细胞营养水平的变化而波动,因此 Sirtuins 可作为传感器反应不同营养环境下的代谢状况。细胞营养丰富时,糖酵解过程增强,ATP 生成增加,NAD⁺转换成 NADH,导致 Sirtuins 酶活性受到抑制。糖尿病患者的细胞长期处于高糖、高

游离脂肪酸的环境下,Sirtuins 活性明显受到抑制^[19]。Calabrese 等^[20]亦在 2 型糖尿病患者体内检测到 SIRT1 和 SIRT2 表达下调,这提示 Sirtuins 作为营养代谢的中央传感器,可能在糖尿病及其并发症的发生和发展过程中有重要调控作用。正因为如此,近年来 Sirtuins 逐渐成为糖尿病相关研究领域的新热点、新方向。结合其他领域的研究成果,将 DR 相关因素与 Sirtuins 的可能关联总结如下:

3.1 血糖

研究发现,波动性高血糖可显著增加糖尿病微血管病变危险,血糖波动越大,发生慢性并发症的危险性就越大,进展就越快^[21]。血糖波动与胰腺 β 细胞功能及胰岛素分泌密切相关,目前 SIRT1 已证实参与 β 细胞胰岛素分泌:在 β 细胞 SIRT1 过表达模型小鼠中,可观察到胰岛素反应性分泌,而在 *SIRT1* 基因敲除动物中,胰岛素分泌明显降低^[22]。有研究证明,SIRT1 通过抑制解耦联蛋白 2(uncoupling protein-2, UCP2)的作用来提高胰岛素分泌水平^[22]。SIRT1 也可通过调节胰岛素受体底物-2(insulin receptor substrate-2, IRS-2)增加组织的胰岛素敏感性^[23]。在能量限制时,SIRT1 通过去乙酰化糖异生中环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cyclic AMP response element binding protein regulated transcription coactivator 2, CRTC2)使其经泛素途径降解^[24],同时 SIRT1 还可以通过去乙酰化激活糖异生过程中的 2 个关键转录调节酶过氧化物酶体增生激活受体 γ 共激活因子 1α(peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α, PGC-1α)和叉头因子 O1(forkhead box O1, FOXO1)来减弱胰高血糖素的作用,从而抑制糖异生过程^[25-26]。因此,SIRT1 是早期到晚期能量限制过程中调节糖异生代谢的开关。由此可见,SIRT1 可能通过促进胰岛素分泌、提高胰岛素受体敏感性、调节糖异生过程等维持血糖平衡,从而保护视网膜避免受到血糖波动的影响。

SIRT6 在血糖的稳定中也发挥重要的调节作用。*SIRT6* 基因缺失小鼠表现出严重的低血糖和过早死亡,进一步研究发现这些小鼠代谢缺陷是由于肝脏和骨骼肌过度摄取葡萄糖所致^[27]。而 SIRT6 在糖尿病及其并发症中的作用尚未被清晰揭示。

3.2 缺氧和新生血管生成

缺氧在 DR 与糖尿病肾病发病中的作用已得到广泛认可。有研究发现,缺氧在 DR 视网膜毛细血管结构性损伤前即出现^[28]。缺氧状态下,机体可通过自身机制调节来降低组织耗氧量,包括血管收缩、间质增生、增加氧扩散距离等,最终诱导新生血管生成,发展至增生性 DR 病变期。因此可见,缺氧和新生血管生成是 DR 发生和发展过程中的重要环节。缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 是机体在缺氧状态下重要的转录调节因子,通过上调促红细胞生成素、血管发生和抗氧化酶的表达使细胞适应缺氧环境^[29]。Lim 等^[30]报道,在缺氧条件下 SIRT1 可通过去乙酰化 Lys674 抑制 HIF-1α 的转录活性,这提示 SIRT1 可能通过调控 HIF-1α 的活性在糖尿病微血管病变中发挥作用。但在高糖环境下,SIRT1 在 DR 中是否对 HIF-1α 的乙酰化水平具有调控作用以及这种调控作用是否可

缓解缺氧对视网膜血管内皮细胞的损伤仍待进一步研究。

此外,也有研究发现,缺氧环境下,提高 SIRT3 水平可抑制人脑微血管内皮细胞中 HIF-1 α 及 VEGF 水平,从而缓解因缺氧引起的血-脑屏障损伤,为脑水肿治疗提供了参考^[31]。提高 SIRT3 水平是否在视网膜内皮细胞中也存在类似保护作用仍有待进一步研究。

3.3 氧化应激

在高糖环境下,视网膜血管内皮细胞线粒体电子传递链受到抑制,膜电位超极化,线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加,而抗氧化系统超氧化物歧化酶等活性下降,使得 ROS 清除减少,ROS 作为信号分子,使得 DNA 修复酶聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)过度激活,启动多元醇通路、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)、磷脂肌醇(protein kinase C system, PKC)信号通路、氨基己糖通路及致炎因子通路等瀑布样级联反应引起视网膜血管组织损伤和神经组织变性^[3]。因此,如何抑制线粒体 ROS 生成增加、缓解线粒体功能损伤是 DR 防治研究的重要环节。

SIRT3 已被证明可以从多个分子水平上抑制 ROS 生成从而提高细胞抗氧化应激能力:首先, SIRT3 可通过去乙酰化作用提高线粒体中的关键抗氧化酶锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)活性^[32];其次, SIRT3 可激活异枸橼酸脱氢酶及谷氨酸脱氢酶,提高线粒体内 NADPH 水平,而 NADPH 是谷胱甘肽发挥抗氧化作用的必需因素^[33];另外, SIRT3 可通过与线粒体电子传递链中复合物酶 I、复合物酶 II 及复合物酶 III 相互作用,促进电子有效流动,降低线粒体膜电位,从而抑制 ROS 生成^[13];其他研究还发现, SIRT3 可以减缓氧化应激引起的螺旋神经节细胞及感觉毛细胞损伤,防止老年性失聪的发生^[15]。Sirtuins 的这些保护作用能否拓展到 DR 的细胞中值得进一步研究与探讨。

3.4 炎症

视网膜血管渗漏和无灌注是早期 DR 的主要病理表现,这 2 种病理改变与炎症反应过程相关。炎症反应参与了 DR 的发生和发展,炎症过程的控制可能是治疗 DR 的潜在方法。

核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是一类重要的、具有多向转录调节作用的核蛋白因子,其激活可调节单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、细胞间黏附分子-1(interceller adhesion molecule, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule, VCAM-1)的表达,影响体内细胞炎症反应过程^[34]。目前有研究发现, NF- κ B p65 亚基存在数个赖氨酸乙酰化位点,在这些 NF- κ B p65 的赖氨酸残基中, Lys310 的乙酰化可显著促进 NF- κ B 的转录活性^[35],而 Lys310 已被发现是 SIRT1 的靶点之一^[36]。因此, SIRT1 可能通过 p65 亚基 Lys310 的去乙酰化来抑制 NF- κ B 的活性。Kitada 等^[37]在糖尿病大鼠肾脏中,发现 SIRT1 水平显著下降,而 NF- κ B 的乙酰化水平及下游相关炎症因子,如 ICAM-1、VCAM-1 和 MCP-1 水平升高,通过恢复 SIRT1 水平可明显抑制糖尿病大鼠肾脏的炎症反应。那么,在高糖环境中, SIRT1 在视网膜相关细

胞中是否也存在类似的调节作用?是否能通过上调 SIRT1 表达抑制视网膜中的炎症反应从而保护其免受炎症损伤?这些问题值得探究。

3.5 代谢记忆

研究表明,若视网膜内皮细胞一定时间处于高血糖状态,即使之后血糖水平降至正常, DR 仍继续发展,这种现象被称为高血糖代谢记忆^[38]。Zheng 等^[39]发现,二甲双胍可通过上调 SIRT1 水平活化 LKB1/AMPK 通路,减少高糖诱导的线粒体 ROS 生成,从而抑制代谢记忆现象。但 SIRT1 是否只能通过减少线粒体 ROS 的生成参与代谢记忆, Sirtuins 家族其他成员是否也有类似的作用?其中的具体机制有待进一步探索。

3.6 RPE 损伤

RPE 细胞是血-视网膜屏障的重要组成部分,在维持视网膜生理功能方面起重要作用。长期高血糖可造成 RPE 细胞损伤,影响血-视网膜外屏障的完整性,引起黄斑水肿、渗出等眼底改变,从而影响患者视力^[18]。Li 等^[40]发现在氧化应激条件下, SIRT1 可抑制 STAT3 上调,保护 RPE 细胞免受氧化应激损伤。在高糖环境下,视网膜组织中 SIRT1 的表达被抑制^[40]。那么, DR 发生和发展过程中 PRE 细胞的损伤以及血-视网膜屏障的功能是否与 SIRT1 下调有关呢?这仍然需要进一步探讨。

4 展望

基于现有研究结果,我们推测 Sirtuins 在 DR 发生和发展中的作用不容忽视, Sirtuins 活性及水平的改变可能与 DR 密切相关。在 DR 早期,高糖、高脂环境可能通过抑制 Sirtuins 表达,导致 ROS 累积;随着 DR 的发生和发展,会造成 RPE 损伤。那么,为什么糖尿病患者的视网膜细胞对各种刺激的承受能力会大大减弱?视网膜细胞中的 Sirtuins 表达下调是否与之有关?如果有关,又该如何在高糖环境下保护视网膜细胞免受损伤?以上这些问题都亟需进一步研究和探索。对 Sirtuins 与 DR 关系的研究可为阐明 DR 的发病机制提供新的思路,提高 Sirtuins 的表达水平可能成为 DR 治疗的新途径。

参考文献

- [1] Tan GS, Cheung N, Simó R, et al. Diabetic macular oedema [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5 (2): 143-155. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30052-3.
- [2] 陈淑惠, 张敏, 孟倩丽, 等. 东莞市 2 型糖尿病住院患者糖尿病视网膜病变的危险因素分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34 (10): 947-951. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.10.018. Chen SH, Zhang M, Meng QL, et al. Analysis of risk factors of diabetic retinopathy inpatients with type 2 diabetes in the city of Dongguan [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34 (10): 947-951. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.10.018.
- [3] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. *Diabetes*, 2005, 54 (6): 1615-1625.
- [4] Kowluru RA, Mishra M. Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852 (11): 2474-2483. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.08.001.
- [5] Xu H, Chen M. Diabetic retinopathy and dysregulated innate immunity [J]. *Vision Res*, 2017, 139: 39-46. DOI: 10.1016/j.visres.2017.04.

- 013.
- [6] Burnett C, Valentini S, Cabreiro F, et al. Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila* [J]. *Nature*, 2011, 477(7365): 482–485. DOI: 10.1038/nature10296.
- [7] Guarente L, Franklin H. Epstein Lecture: Sirtuins, aging, and medicine [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(23): 2235–2244. DOI: 10.1056/NEJMr1100831.
- [8] Imai S, Armstrong CM, Kaeberlein M, et al. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase [J]. *Nature*, 2000, 403(6771): 795–800. DOI: 10.1038/35001622.
- [9] Vaquero A, Scher M, Lee D, et al. Human SirT1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin [J]. *Mol Cell*, 2004, 16(1): 93–105. DOI: 10.1016/j.molcel.2004.08.031.
- [10] Tasselli L, Xi Y, Zheng W, et al. SIRT6 deacetylates H3K18ac at pericentric chromatin to prevent mitotic errors and cellular senescence [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(5): 434–440. DOI: 10.1038/nsmb.3202.
- [11] Kaidi A, Weinert BT, Choudhary C, et al. Human SIRT6 promotes DNA end resection through CtIP deacetylation [J]. *Science*, 2010, 329(5997): 1348–1353. DOI: 10.1126/science.1192049.
- [12] Zhao S, Xu W, Jiang W, et al. Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation [J]. *Science*, 2010, 327(5968): 1000–1004. DOI: 10.1126/science.1179689.
- [13] Hirschey MD, Shimazu T, Goetzman E, et al. SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 121–125. DOI: 10.1038/nature08778.
- [14] Cimen H, Han MJ, Yang Y, et al. Regulation of succinate dehydrogenase activity by SIRT3 in mammalian mitochondria [J]. *Biochemistry*, 2010, 49(2): 304–311. DOI: 10.1021/bi901627u.
- [15] Someya S, Yu W, Hallows WC, et al. Sir3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction [J]. *Cell*, 2010, 143(5): 802–812. DOI: 10.1016/j.cell.2010.10.002.
- [16] Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM, et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells [J]. *Cell*, 2006, 126(5): 941–954. DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.057.
- [17] Nakagawa T, Lomb DJ, Haigis MC, et al. SIRT5 Deacetylates carbamoyl phosphate synthetase 1 and regulates the urea cycle [J]. *Cell*, 2009, 137(3): 560–570. DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.026.
- [18] 侯定善, 李睿姝, 范妍, 等. 高糖条件下人视网膜色素上皮细胞的上皮-间质转化 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(1): 21–26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.005.
Hou DS, Li RS, Fan Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition of human retinal pigment epithelial cells under the high glucose condition *in vitro* [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(1): 21–26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.005.
- [19] Mortuza R, Chen S, Feng B, et al. High glucose induced alteration of SIRT6 in endothelial cells causes rapid aging in a p300 and FOXO regulated pathway [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54514 [2018-06-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23342163>. DOI: 10.1371/journal.pone.0054514.
- [20] Calabrese V, Cornelius C, Leso V, et al. Oxidative stress, glutathione status, sirtuin and cellular stress response in type 2 diabetes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(5): 729–736. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.12.003.
- [21] Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1349–1354. DOI: 10.2337/db08-0063.
- [22] Aditya R, Kiran AR, Varma DS, et al. A review on SIRTuins in diabetes [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(16): 2299–2307. DOI: 10.2174/1381612823666170125153334.
- [23] Zhang J. The direct involvement of SirT1 in insulin-induced insulin receptor substrate-2 tyrosine phosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(47): 34356–34364. DOI: 10.1074/jbc.M706644200.
- [24] Koo SH, Flechner L, Qi L, et al. The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism [J]. *Nature*, 2005, 437(7062): 1109–1111. DOI: 10.1038/nature03967.
- [25] Rodgers JT, Lerin C, Haas W, et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1 [J]. *Nature*, 2005, 434(7029): 113–118. DOI: 10.1038/nature03354.
- [26] Daitoku H, Hatta M, Matsuzaki H, et al. Silent information regulator 2 potentiates FoxO1-mediated transcription through its deacetylase activity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(27): 10042–10047. DOI: 10.1073/pnas.0400593101.
- [27] Zhong L, D'Urso A, Toiber D, et al. The histone deacetylase Sirt6 regulates glucose homeostasis via Hif1alpha [J]. *Cell*, 2010, 140(2): 280–293. DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.041.
- [28] Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis? [J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23(7): 1496–1508. DOI: 10.1038/eye.2009.108.
- [29] Huang H, He J, Johnson D, et al. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1alpha-VEGF pathway inhibition [J]. *Diabetes*, 2015, 64(1): 200–212. DOI: 10.2337/db14-0016.
- [30] Lim JH, Lee YM, Chun YS, et al. Sirtuin 1 modulates cellular responses to hypoxia by deacetylating hypoxia-inducible factor 1alpha [J]. *Mol Cell*, 2010, 38(6): 864–878. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.05.023.
- [31] Yang F, Zhou L, Wang D, et al. Minocycline ameliorates hypoxia-induced blood-brain barrier damage by inhibition of HIF-1alpha through SIRT3/PHD-2 degradation pathway [J]. *Neuroscience*, 2015, 304: 250–259. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.051.
- [32] Zhu Y, Park SH, Ozden O, et al. Exploring the electrostatic repulsion model in the role of Sirt3 in directing MnSOD acetylation status and enzymatic activity [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(4): 828–833. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.06.020.
- [33] Lombard DB, Alt FW, Cheng HL, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(24): 8807–8814. DOI: 10.1128/MCB.01636-07.
- [34] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling [J]. *Cell*, 2008, 132(3): 344–362. DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.020.
- [35] Kiernan R, Brès V, Ng RW, et al. Post-activation turn-off of NF-kappaB-dependent transcription is regulated by acetylation of p65 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(4): 2758–2766. DOI: 10.1074/jbc.M209572200.
- [36] Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase [J]. *EMBO J*, 2004, 23(12): 2369–2380. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600244.
- [37] Kitada M, Takeda A, Nagai T, et al. Dietary restriction ameliorates diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects and regulation of the autophagy via restoration of Sirt1 in diabetic Wistar fatty (fa/fa) rats: a model of type 2 diabetes [J/OL]. *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011: 908185 [2018-03-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21949662>. DOI: 10.1155/2011/908185.
- [38] Zhao S, Li T, Li J, et al. miR-23b-3p induces the cellular metabolic memory of high glucose in diabetic retinopathy through a SIRT1-dependent signalling pathway [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(3): 644–654. DOI: 10.1007/s00125-015-3832-0.
- [39] Zheng Z, Chen H, Li J, et al. Sirtuin 1-mediated cellular metabolic memory of high glucose via the LKB1/AMPK/ROS pathway and therapeutic effects of metformin [J]. *Diabetes*, 2012, 61(1): 217–228. DOI: 10.2337/db11-0416.
- [40] Li L, Wei W, Zhang Y, et al. SirT1 and STAT3 protect retinal pigmented epithelium cells against oxidative stress [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2231–2238. DOI: 10.3892/mmr.2015.3570.

(收稿日期: 2017-06-30 修回日期: 2018-07-25)

(本文编辑: 张宇)