

白藜芦醇对 SIRT1 的调节作用及 SIRT 家族对代谢综合症的防治意义

高 洋, 庞广昌 *

(天津市食品生物技术重点实验室, 天津商业大学生物技术与食品科学学院, 天津 300134)

摘 要: 代谢综合症是由一系列代谢紊乱所导致的心血管疾病和 II 型糖尿病等疾病的统称, 是饮食紊乱和不正确的生活方式所造成的。随着人们年龄的增长发病率逐渐升高, 并且在全球呈现流行趋势。二氢尿嘧啶脱氢酶(NAD⁺)依赖的 SIRT 家族调节细胞和器官的代谢, 对代谢综合症具有明显的调节作用。本文重点从分子水平阐述白藜芦醇介导的 SIRT1, 以及 SIRT 家族其他成员对代谢的调节作用, 为开发白藜芦醇类的功能性食品提供科学依据。SIRT 家族的乙酰化调节也为由于代谢和饮食紊乱所导致的代谢综合症和癌症治疗方法的发展提供新的途径。

关键词: 白藜芦醇; 乙酰化; 代谢综合症; SIRT

Regulatory Role of Resveratrol on SIRT1-mediated Metabolic Syndrome and Significance of SIRT Family Proteins for Prevention and Treatment of Metabolic Syndrome: A Review

GAO Yang, PANG Guang-chang*

(Tianjin Key Laboratory of Food Biotechnology, College of Biotechnology and Food Science, Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China)

Abstract: The metabolic syndrome (MS) is a cluster of metabolic abnormalities leading to cardiovascular diseases and type-2 diabetes, which are caused by dietary disorder and unhealthy lifestyle. The prevalence of these diseases which are becoming a global epidemic has been shown to increase with increasing age. NAD⁺-dependent sirtuin deacetylases can regulate cellular and organism metabolism, and play a distinct role in the regulation of metabolic syndrome. This paper focuses on the elucidation of the regulatory roles of resveratrol on the mediation of metabolic syndrome by SIRT1 and the roles of other SIRT family proteins on metabolic regulation at the molecular level with the purpose of providing scientific references for the development of resveratrol-based functional foods. In addition, sirtuin deacetylases can be as attractive targets for therapeutic intervention of metabolic syndrome and cancer caused by metabolic dysregulation.

Key words: resveratrol; acetylation; metabolic syndrome; SIRT

中图分类号: Q251; Q555.3

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2011)23-0352-06

白藜芦醇(又名 3,4,5- 三羟基芪, 分子式如图 1)是一种多酚类物质, 存在于在不同植物中。富含天然白藜芦醇最多的是虎杖, 虎杖的根在中医具有药用价值。在其他植物, 如花生、野豆、葡萄藤、红葡萄中, 也发现了大量的白藜芦醇^[1-2]。除了从日常饮食中获取, 白藜芦醇也被推荐作为一种营养补充剂。在过去的几年, 对白

藜芦醇的研究越来越热, 也已经从分子水平证实了它具有广泛的生物活性。白藜芦醇具有抗氧化^[3]、抑制炎症、保护心脏^[4-5]、抗癌^[6]等诸多功能。法国人的饮食具有高热量高脂肪的特点, 但是其心血管疾病的发病率和死亡率却明显低于其他欧洲国家, 这得益于其日常大量饮用红酒。作为红酒中的成分, 白藜芦醇可能起保护作用^[7]。

收稿日期: 2011-07-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(30871951)

作者简介: 高洋(1984—), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品生物技术。E-mail: fruit20042008@sina.com

* 通信作者: 庞广昌(1956—), 男, 教授, 博士, 研究方向为食品生物技术。E-mail: pgc@tjcu.edu.cn

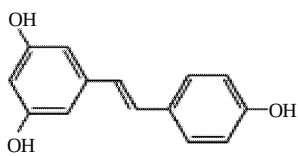
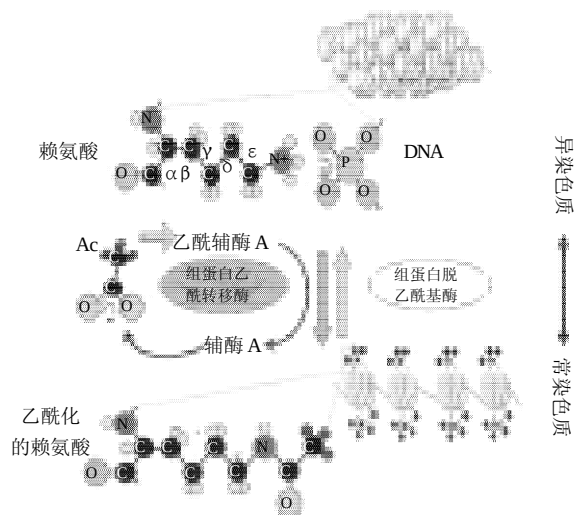


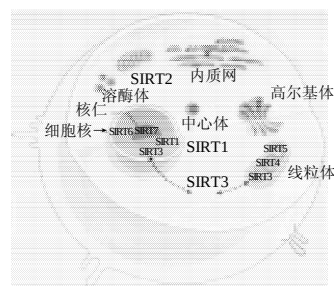
图1 反式白藜芦醇的化学结构式

Fig.1 Chemical structure of trans-resveratrol

图2 从异染色质到常染色质中, 组蛋白的乙酰化和转移, 以及赖氨酸乙酰化和去乙酰化的分子机理^[8]Fig.2 Histone acetylation and transition of heterochromatin to euchromatin^[8]

如同磷酸化、泛素化一样, 乙酰化也是一种蛋白质翻译后的修饰方法, 主要发生在核组蛋白 N 端碱性氨基酸集中区的特定赖氨酸残基上(图 2), 它调控细胞凋亡、亚细胞的定位、DNA 和蛋白质相互作用、DNA 复制和修复、DNA 转录的活性及蛋白质的稳定性等蛋白质相关过程。

组蛋白的乙酰化是在组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HAT)的催化作用下发生, 其脱乙酰化反应在组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylases, HDAC)的催化作用下发生。HAT 和 HDAC 分为许多家族, HATs 包括 CBP /P300、CREBBP(CBP)和 P/CAF 等^[9]。在人体已经发现了 18 种 HDAC, 根据与酵母 HDAC 同源性, 这些酶可以归为 3 类: HDAC-I, 包括 HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8, 它们的分子质量在 22~55kD 之间, 与酵母去乙酰化酶 RPD3 有相似的催化位点; HDAC-II, 包括 HDAC4、HDAC5、HDAC6 和 HDAC9, 分子质量在 120~135kD 之间, 包括两个催化位点; III 类 HDAC 是二氢尿嘧啶脱氢酶(NAD⁺)依赖的去乙酰化酶家族(图 3), 包括 SIRT1~SIRT7, 不能被 I、II 类 HDAC 的抑制剂所抑制。不同的 HDAC 参与不同的抑制和活化作用。

图3 SIRT 家族在细胞中的分布^[10]Fig.3 Subcellular localization of sirtuin proteins^[10]

代谢综合征, 被认为是心血管疾病的风险指标, 是当今世界公共健康所面临的最重大的挑战之一^[11]。1988 年, Reaven 第一个提出这个概念^[12], 将胰岛素抵抗、高胰岛素血症、糖耐量异常、高甘油三酯血症和高血压统称为“X 综合征”。现在医学界一般说的代谢综合征, 就是指 Reaven 综合征。代谢综合征是伴随肥胖、以胰岛素抵抗、循环系统中游离脂肪酸升高以及炎症状态的代谢紊乱症候群, 机体的代谢失衡是其根本原因。由于肥胖和代谢综合征在全球呈爆发流行趋势, 且与 II 型糖尿病和心血管疾病的发生密切相关, 目前已受到医学界的高度重视^[13]。

1 白藜芦醇对 SIRT1 介导的代谢综合征的调节作用

许多研究已经证实 SIRT1 具有调节脂联素的表达^[14-15], 抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferative activated receptor gamma, PPAR- γ) 的活性^[16], 调节胰岛素的分泌^[17], 降低血糖水平和改善胰岛素敏感性以及调节^[18]氧气消耗量和线粒体功能的^[19-20]作用。而在肥胖的形成过程中, 对这些代谢参数的调节通常会失去控制。许多文章已经对 SIRT 蛋白质在衰老^[21], 细胞自身适应^[22]及内分泌信号传导方面^[23]的作用作了详细的介绍。这里将介绍在最近的研究中, sirtuin 蛋白质家族在肥胖、II 型糖尿病或其他病理生理中的作用。SIRT1 主要通过通过对组蛋白 / 非组蛋白的去乙酰化作用影响基因转录, 还可通过使许多其他下游靶基因去乙酰化或与其相互作用^[24]。目前已被证实受 SIRT1 影响的靶基因或转录因子主要有如下几种(图 4)。

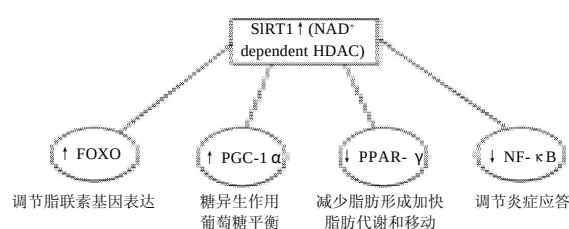


图4 SIRT1 在心血管系统的主要靶基因和蛋白

Fig.4 Major targets in the cardiovascular system for SIRT1

1)与线粒体功能和生物转化有关的基因PPAR- γ 和辅激活蛋白(PGC-1 α)^[25-26]具有特殊功能。SIRT1调节PPAR- γ 和PGC-1 α 的活性^[27-28]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子1(peroxisome proliferators activated receptor-gammaproactivator 1, PGC-1)家族有3个成员:PGC-1 α 、PGC-1 β 和PGC-1相关因子PRC,其中PGC-1 α 在调节线粒体的生成和功能方面具有重要的作用^[29]。SIRT1催化PGC-1 α ,使其去乙酰化并激活^[30]。实验证明,白藜芦醇对于高脂肪饲料喂养的小鼠具有良好的效果,这个过程伴随着SIRT1活性的升高,而在敲出了SIRT1的小鼠胚胎成纤维细胞中,白藜芦醇似乎不能降低PGC-1 α 的乙酰化程度,也不能调节靶基因PGC-1 α 的表达^[31]。在接受白藜芦醇喂养的ob/ob小鼠棕色脂肪组织中,PGC-1 α 的表达增加^[32]。此外,其他研究也证实了,与白藜芦醇效果类似,在SIRT1过表达的模型中,对由于高脂肪饮食所诱发的不利反应具有减轻的作用^[33]。众所周知,能量限制本身会增加SIRT1的表达^[34-35],这更进一步支持了在白藜芦醇作用机理中,对SIRT1的活化作用非常关键。他们发现在鼠胰岛 β 细胞(RIN)和单独的胰岛细胞中,过表达的SIRT1和使用白藜芦醇活化的SIRT1,均能有效地抑制由细胞因子所引发的细胞毒性。给与小鼠SIRT1的激动剂白藜芦醇可通过PGC1减轻饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗及继发心脏改变^[24]。已有研究证实,小鼠心脏过度表达SIRT1可通过介导PGC1,防止与衰老有关的心肌肥厚、凋亡、心功能下降和衰老标志物的表达^[24]。

PPAR γ 在人体内涉及调节脂质合成、糖类代谢,以及脂肪细胞的分化^[36]。在脂肪组织,SIRT1抑制脂肪细胞的分化主要通过脂肪形成调节因子PPAR γ 基因来控制,在3T3-L1前体脂肪细胞中SIRT1过表达可减少脂肪的形成,相反用RNA干扰技术使SIRT1基因表达下降则结果恰恰相反^[37]。

2)叉头蛋白FOXO(Forkheadbox Class O,FOXO)转录因子,特别是FOXO1,在调节整个机体能量代谢方面发挥着重要作用^[38]。SIRT1已经被证实可以使FOXO1去乙酰化。在细胞核中存在大量去乙酰化的FOXO1,在肝细胞中,FOXO1可以激活它的靶基因,这些靶基因涉及糖异生作用^[39]。敲除了SIRT1基因的糖尿病小鼠肝脏中,FOXO1乙酰化程度大大增加,涉及糖异生作用的相关基因表达量也下降^[40]。FOXO1除了可以促进与糖异生作用有关基因的转录,并且对糖尿病、胰岛素抵抗和血管功能具有保护或损害双重作用^[24]。另有研究显示SIRT1通过FOXO4抑制转化的上皮细胞中前凋亡蛋白水解酶Caspase-3和Caspase-7^[24]。

3)核因子NF- κ B(Nuclear Factor-Kappa B, NF- κ B)是调节机体炎症的一个关键因子^[41]。SIRT1可使NF- κ B

的亚基p65去乙酰化,以此来抑制其转录活性^[42]。最近发现,SIRT1介导的NF- κ B去乙酰化具有保护胰岛 β 细胞抵抗细胞毒素的作用^[35]。在SIRT1过表达,或是采用白藜芦醇激活SIRT1的情况下,能减少NF- κ B的乙酰化程度,并阻止NF- κ B激活它的靶基因——诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达^[35]。

越来越多的证据表明慢性,低程度的炎症会引起外周胰岛素抵抗^[43]。基因类或者化学类的NF- κ B抑制剂可以改善胰岛素抵抗情况^[44-45]。SIRT1介导的去乙酰化,对NF- κ B具有类似的抑制作用。在脂肪细胞中,SIRT1也可以使NF- κ B去乙酰化以阻止其结合到靶基因的启动子上^[46]。相反,敲除SIRT1基因后,则出现相反的效果^[46]。此外,由于NF- κ B在细胞因子信号通路具有枢纽的重要作用,因此SIRT1可以通过抑制NF- κ B^[47],达到抑制炎症细胞因子(TNF, MCP-1)和黏附分子(VCAM-1)的作用,因为它们是促进动脉粥样硬化和心血管疾病过程的主要细胞因子^[24]。

糖尿病肾病(DN)是临床常见和多发的糖尿病并发症。是糖尿病最严重的并发症之一,也是糖尿病主要的死亡原因之一。在糖尿病大鼠肾脏中发现SIRT1含量的减少^[48]。研究结果还表明,间歇禁食阻碍了I型糖尿病肾病的进一步恶化,并且提高SIRT1表达量,更为重要的是极大的改善了与糖尿病有关的生化指标。此外,几项研究已经显示,在肥胖和II型糖尿病体内,具有抗炎作用的脂肪类衍生激素和脂联素含量减少^[49]。有趣的是,已经证明在脂肪细胞内,SIRT1对于脂联素的转录^[15]和分泌^[15]起主要的调节作用。另外,在采用瘦素基因突变方法建立的II型糖尿病db/db小鼠模型中,发现小鼠的附睾脂肪组织中,SIRT1蛋白质水平显著偏低^[50]。最近的研究证明了醛糖还原酶抑制剂Fidarestat对于糖尿病的有益作用,它能提高db/db糖尿病肥胖老鼠的心肌细胞收缩功能,而Fidarestat的这种功能依赖于功能性SIRT1的存在^[51]。这些研究为SIRT1如何改善与II型糖尿病有关的细胞和组织的存活提供了一个新的视角。

2 SIRT3和SIRT4对代谢的调节作用

许多癌症细胞需要高水平的谷氨酸^[52]。不管是谷氨酸的利用还是合成,都需要谷氨酸脱氢酶(GDH),它可逆的催化谷氨酸和NAD⁺转化为还原型NADH、 α -酮戊二酸和氨。事实上,根据研究报道抑制GDH的活性会增强恶性胶质瘤细胞对葡萄糖的^[53]剥夺。在肝脏组织中,GDH有11个赖氨酸残基被乙酰化^[54-56],在对癌症小鼠的研究中发现,GDH的乙酰化程度也有所增加^[53]。此外,GDH的功能获得性突变,可以造成婴儿先天性的

高胰岛素血症, 患者表现为低血糖和高氨血的症状^[57]。

事实上, 两种信息沉默调节因子 SIRT3 和 SIRT4, 共同调节 GDH 的活性, 这就提供了第一个例子, 即一种代谢酶不只由一种 SIRT 因子来调节, 这样就可以使细胞更好的适应多种营养环境。在体外, 通过 SIRT3 调节使得 GDH 去乙酰化后^[58], 发现 GDH 的活性增强, 这就证明乙酰化对 GDH 具有抑制作用。此外, 通过对敲除了 SIRT3 基因的小鼠进行分析, 进一步验证了 SIRT3 对 GDH 乙酰化的调节作用^[59]。质谱检测证明在 SIRT3 基因敲除的老鼠肝脏中, GDH 表现为极为显著的乙酰化。此外, 抗赖氨酸乙酰化的抗体与 SIRT3 基因敲除肝脏中的 GDH 发生免疫沉淀, 而在 wild-type 的肝脏组织中则无此现象发生。这些资料强有力的支持 GDH 是在肝脏中被乙酰化, 而 SIRT3 是一种主要的 GDH 去乙酰化酶。

SIRT4 存在于线粒体, 与其他 SIRT 家族成员不同, SIRT4 不具有 NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶活性^[60]。相反, SIRT4 具有 NAD⁺ 依赖的 ADP-核糖基化活性, 同时尼克酰胺对 SIRT4 的抑制作用也非常明显。在体外, SIRT4 可以作用于 GDH 并使其产生 ADP-核糖基化^[61]。事实上, 在 SIRT4 被敲除的细胞中 GDH 的 ADP-核糖基化会发生改变。这些结果显示 GDH 受两种不同的 SIRT 调控, 即: SIRT3 催化 GDH 乙酰化上调其活性, SIRT4 使 GDH 发生 ADP-核糖基化下调其活性。

乙酰化对 TCA 循环的另一种酶, 琥珀酸脱氢酶黄素蛋白(SDHA, 它催化琥珀酸氧化为延胡索酸)的活性表现出抑制作用^[62], 在 SIRT3(是一种线粒体 NAD 依赖的去乙酰化酶, 具有去乙酰基酶活性, 定位在 11 号染色体)被敲除的小鼠中, SDHA 的乙酰化程度升高, 活性降低, 从而证实了 SIRT3 作为 SDHA 的去乙酰化酶, 起到了激活 SDHA 的作用。异柠檬酸脱氢酶 2(IDH2)尽管不直接参加 TCA 循环, 但在线粒体内, 它催化 NADP⁺ 依赖型的异柠檬酸氧化脱羧为 α -酮戊二酸, 乙酰化似乎也抑制其活性^[63]。SIRT3 介导的 IDH2 脱乙酰化使得 IDH2 的活性增强, 证明乙酰化抑制 IDH2 的活性。

此外, 代谢在癌症的发展与预防上是很重要的^[64]。癌细胞代谢活跃并且需要 ATP 来维持生长、繁殖和生存^[65-66]。更重要的是, 癌细胞会偏向使用糖无氧酵解作用取代一般正常细胞的有氧循环, 这被称为瓦尔堡效应^[67-68]。因此, 只确定一种代谢途径作为治疗的靶点可能不够充分, 因为这可能会导致耐药性和更具侵略性的癌症表型^[69-70]。线粒体是能量调节、代谢平衡、细胞寿命的重要因素^[71-73], 在线粒体中, SIRT3 调控许多代谢过程, 例如脂肪酸的氧化、氧化磷酸化、TCA 循环。这些发现显示 SIRT3 应是癌症的一个关键调节因子。一些研究强调了 SIRT3 在代谢和体内平衡中的作用, 并发现了一些新的依赖 SIRT3 的去乙酰化作用的靶点和底

物^[74-75]。SIRT3 能使 HIF1- α 的代谢紊乱, HIF1- α 是一种在癌细胞中调节代谢转向糖酵解方向的因子, 其增长水平与肿瘤的发生相关联^[76-77]。

3 SIRT1 和 SIRT3 与能量限制

能量限制(calorie restriction, CR)是在保证机体基本营养需求前提下, 降低机体约 30%~40% 的能量摄入, CR 可以显著延长生物寿命^[78]。对 CR 健康人群为期 2 年的观察发现, 长期 CR 可显著降低动脉粥样硬化的发生率^[79]。能量限制可以显著降低小鼠动脉中衰老标志分子 P53 和 P21 的表达水平, 提示能量限制对血管细胞衰老有抑制作用。SIRT1 转基因小鼠出现了类似 CR 的表型^[80]; 而对 SIRT1 敲除鼠进行能量限制, 小鼠不会出现活动能力增强的表现^[81]。我们发现, SIRT1 在动脉中的表达随年龄降低; CR 则能够显著增加 SIRT1 的表达, 提示 CR 可能通过 SIRT1 发挥抑制血管细胞衰老的作用, 抑制血管的功能障碍, 降低了动脉粥样硬化的发生^[78]。

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种无过量饮酒史肝实质细胞脂肪性变和脂肪贮积为特征的临床病理综合征。病程包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎和脂肪性肝纤维化, 最后可能演变成肝硬化和肝癌^[82]。目前 NAFLD 的发病机制还不十分清楚。高能量饮食包括高脂肪和高碳水化合物的摄入, 是 NAFLD 一个很明确的病因, 相反限制饮食即提供充足的维生素及微量元素但是限制总能量的摄入, 被认为是治疗 NAFLD 有效的方法。最近研究显示 CR 的生理效应是通过激活 SIRT1 而起作用的^[78]。

4 结 语

过量进食和静坐的生活方式导致的代谢疾病已成为威胁人类健康, 降低生活质量, 增加心血管疾病发病率和死亡率的重要杀手。理解乙酰化与代谢研究中的一些问题, 将有助于我们更好地认识代谢调节, 了解心血管疾病、糖尿病, 肥胖患者的代谢途径是如何发生改变的, 这为开发代谢调节的药物提供了新的思路, 为包括肿瘤在内的代谢疾病新的治疗手段的发展提供了可能。越来越多的研究表明, 在营养代谢调节方面和应激状态下细胞存活调节方面, SIRT1 蛋白都发挥非常重要的作用。因此, SIRT 家族将成为代谢综合征的潜在治疗靶点。白藜芦醇作为最早发现的具有调节 SIRT1 活性的多酚类天然产物, 在许多代谢相关疾病中显示出良好的防治效果, 如心血管疾病、II 型糖尿病。如果能对白藜芦醇等其他植物非营养成分进行深入的研究, 达到调控乙酰化, 从而调控代谢的目的, 那么就意味着可以调控疾病, 而这必将造福整个人类。

参考文献:

- [1] BURNS J, YAKOTA T, ASHIHARA H, et al. Plant foods and herbal sources of resveratrol[J]. *Agric Food Chem*, 2002, 50: 3337-3340.
- [2] PERVAIZ S. Resveratrol: from grapevines to mammalian biology[J]. *FASEB*, 2003, 17: 1975-1985.
- [3] de la LASTRA C A, VILLEGAS I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications[J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35: 1156-1160.
- [4] HUNG L M, CHEN J K, HUANG S S, et al. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 47: 549-555.
- [5] DAS S, ALAGAPPAN V K, BAGCHI D, et al. Coordinated induction of iNOS-VEGF- KDR-eNOS after resveratrol consumption: a potential mechanism for resveratrol preconditioning of the heart[J]. *Vasc Pharmacol*, 2005, 42: 281-289.
- [6] ATTEN M J, ATTAR B M, MILSON T, et al. Resveratrol-induced inactivation of human gastric adenocarcinoma cells through a protein kinase C-mediated mechanism[J]. *Biochem Pharmacol*, 2001, 62: 1423-1432.
- [7] KOPP P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the 'French paradox'?[J]. *Eur J Endocrinol*, 1998, 138: 619-620.
- [8] KHAN S N, KHAN A U. Role of histone acetylation in cell physiology and diseases: an update[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2010, 411: 1401-1411.
- [9] PERISSI V, ROSEN FELD M G. Controlling nuclear receptors: the circular logic of cofactor cycles[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(7): 542-545.
- [10] ALHAZZAZI T Y, KAMARAJAN P, VERDIN E, et al. SIRT3 and cancer: tumor promoter or suppressor[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011, 1816: 80-88.
- [11] ZIMMET P, ALBERTI K G M M, SHAW J. Global and societal implications of the diabetes epidemic[J]. *Nature*, 2001, 414: 782-787.
- [12] REAVEN G M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease[J]. *Diabetes*, 1988, 37: 1595-607.
- [13] 解雪芬, 朱毅. AMPK 与代谢综合征[J]. *基础医学与临床*, 2006, 26(1): 27-32.
- [14] LI Qiang, WANG Hong, FARMER S R. Adiponectin secretion is regulated by SIRT1 and the endoplasmic reticulum oxidoreductase Ero1-L alpha[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27: 4698-4707.
- [15] QIAO L, SHAO J. SIRT1 regulates adiponectin gene expression through oxo1-C/enhancer-binding protein alpha transcriptional complex[J]. *Biol Chem*, 2006, 281: 39915-39924.
- [16] PICARD F, KURTEV M, CHUNG N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma[J]. *Nature*, 2004, 429: 771-776.
- [17] BORDONE L, MOTTA M C, PICARD F, et al. Sirt1 regulates insulin secretion by repressing UCP2 in pancreatic beta cells[J]. *PLoS Biol*, 2006, 4: 210-220.
- [18] RAMSEY K M, MILLS K F, SATOH A, et al. Age-associated loss of Sirt1-mediated enhancement of glucose-stimulated insulin secretion in beta cell-specific Sirt1-overexpressing (BESTO) mice[J]. *Aging Cell*, 2008, 7: 78-88.
- [19] NEMOTO S, FERGUSSON M M, FINKEL T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1{alpha}[J]. *Biol Chem*, 2005, 280: 16456-16460.
- [20] NISOLI E, TONELLO C, CARDILE A, et al. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS[J]. *Science*, 2005, 310: 314-317.
- [21] LONGO V D, KENNEDY B K. Sirtuins in aging and age-related disease[J]. *Cell*, 2006, 126: 257-268.
- [22] ANASTASIOU D, KREK W. SIRT1: linking adaptive cellular responses to aging-associated changes in organismal physiology[J]. *Physiology(Bethesda)*, 2006, 21: 404-410.
- [23] YANG T, FU M, PESTELL R, et al. SIRT1 and endocrine signaling[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2006, 17: 186-191.
- [24] 胡亦新, 崔华, 范利. 沉默信息调节因子在心血管系统作用方面的研究进展[J]. *军医进修学院学报*, 2010, 31(4): 393-396.
- [25] MOOTHA V K, LINDGREN C M, ERIKSSON K F, et al. PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes[J]. *Nat Genet*, 2003, 34: 267-273.
- [26] SPARKS L M, XIE H, KOZA R A, et al. A high-fat diet coordinately downregulates genes required for mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle[J]. *Diabetes*, 2005, 54: 1926-1933.
- [27] BORDONE L, COHEN D, ROBINSON A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction[J]. *Aging Cell*, 2007, 6: 759-767.
- [28] RODGERS J T, PUIGSERVER P. Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin 1[J]. *Proc Natl Acad Sci U. S. A*, 2007, 104: 12861-12866.
- [29] 吉红, 卢荣华, 常志光, 等. 转录辅助活化因子 PGC-1 家族的生物学特性及功能[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2010, 26(7): 596-603.
- [30] RODGERS J T, LER C, HAAS W, et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1[J]. *Nature*, 2005, 434: 113-118.
- [31] LAGOUGE M, ARGMANN C, GRHART-HINES Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1{alpha}[J]. *Cell*, 2006, 127: 1-14.
- [32] MAYERS J R, ILIFF B W, SWOAP S J. Resveratrol treatment in mice does not elicit the bradycardia and hypothermia associated with calorie restriction[J]. *FASEB*, 2009, 23: 1032-1040.
- [33] PFLUGER P T, HERRANZ D, VELASCO-MIGUEL S, et al. SIRT1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage[J]. *Proc Natl Acad Sci U. S. A*, 2008, 105: 9793-9798.
- [34] COHEN H Y, MILLER C, BITTERMAN K J, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase[J]. *Science*, 2004, 305: 390-392.
- [35] LEE J H, SONG M Y, SONG E K, et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway[J]. *Diabetes*, 2009, 58: 344-351.
- [36] 曾芬, 曾庆乐. PPAR- α/γ 双重激动剂的研究新进展[J]. *海峡药学*, 2011, 23(5): 11-14.
- [37] 李莉萍, 曾卫民, 郭明日. SIRT1 的生物学功能及其在胰岛素抵抗中的作用[J]. *生命科学研究*, 2010, 14(4): 372-375.
- [38] GROSS D N, VANDENHEUVEL A P, BIRNBAUM M J. The role of foxo in the regulation of metabolism[J]. *Oncogene*, 2008, 27: 2320-2336.
- [39] FRESCAS D, VALENTI L, ACCILI D. Nuclear trapping of the forkhead transcription factor foxo1 via sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenetic genes[J]. *Biol Chem*, 2005, 280: 20589-20595.
- [40] ERION D M, YONEMITSU S, NIE Y, et al. Sirt1 knockdown in liver decreases basal hepatic glucose production and increases hepatic insulin responsiveness in diabetic rats[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 11288-11293.
- [41] TAK P P, FIRESTEIN G S. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases[J]. *Clin Invest*, 2001, 107: 7-11.
- [42] YEUNG F, HOBERG J E, RAMSEY C S, et al. Modulation of NF-kappa B-dependent transcription and cell survival by the sirt1 deacetylase[J]. *EMBO J*, 2004, 23: 2369-2380.

- [43] SHOELSON S E, LEE J, GOLDFINE A B. Inflammation and insulin resistance[J]. Clin Invest, 2006, 116: 1793-1801.
- [44] ARKAN M C, HEVENER A L, GRETEN F R, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance[J]. Nat Med, 2005, 11: 191-198.
- [45] SHOELSON S E, LEE J, YUAN M. Inflammation and the IKK beta/i kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance [J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003, 27(3): 49-52.
- [46] YOSHIZAKI T, MILNE J C, IMAMURA T, et al. Sirt1 exerts anti-inflammatory effects and improves insulin sensitivity in adipocytes[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29: 1363-1374.
- [47] BRUNET A, SWEENEY L B, STURGILL J F, et al. Stress dependent regulation of foxo transcription factors by the sirt1 deacetylase[J]. Science, 2004, 303: 2011-2015.
- [48] TIKOO K, TRIPATHI D N, KABRA D G, et al. Intermittent fasting prevents the progression of type I diabetic nephropathy in rats and changes the expression of Sir 2 and p53[J]. FEBS Lett, 2007, 581: 1071-1078.
- [49] LAGO F, DIEGUEZ C, GOMEZ-REINO J, et al. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation[J]. Nat Clin Pract Rheumatol, 2007, 3: 716-724.
- [50] QIAO Liping, SHAO Jianhua. SIRT1 regulates adiponectin gene expression through Foxo1-C/enhancer-binding protein alpha transcriptional complex[J]. Biol Chem, 2006, 281: 39915-39924.
- [51] DONG Feng, REN Jun. Fidarestat improves cardiomyocyte contractile function in db/db diabetic obese mice through a histone deacetylase Sir2-dependent mechanism[J]. Hypertens, 2007, 25: 2138-2147.
- [52] DEBERARDINIS R J, SAYED N, DITSWORTH D, et al. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth[J]. Genet Dev, 2008, 18: 54-61.
- [53] YANG Chendong, SUDDERTH J, DANG T, et al. Glioblastoma cells require glutamate dehydrogenase to survive impairments of glucose metabolism or Akt signaling[J]. Cancer Res, 2009, 69: 7986-7993.
- [54] CHOUDHARY C, GNAD F, REHMAN M, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions[J]. Science, 2009, 325: 834-840.
- [55] SCHWER B, ECKERSDORFF M, FERMIN D, et al. Calorie restriction alters mitochondrial protein acetylation[J]. Aging Cell, 2009, 8: 604-606.
- [56] GUARENTE L. Sirtuins as potential targets for metabolic syndrome[J]. Nature, 2006, 444: 868-874.
- [57] STANLEY C A, LIEU Y K, BURLINA A B, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene[J]. N Engl J Med, 1998, 338: 1352-1357.
- [58] SCHLICKER C, PAPATHEODOROU P, KACHHOLZ B, et al. Substrates and regulation mechanisms for the human mitochondrial sirtuins SIRT3 and Sirt5[J]. Mol, Biol, 2008, 382: 790-801.
- [59] LOMBARD D B, BUNKENBORG J, STREEPER R S, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation [J]. Mol Cell Biol, 2007, 27: 8807-8814.
- [60] BLANDER G, GUARENTE L. The Sir2 family of protein deacetylases [J]. Biochem, 2004, 73: 417-435.
- [61] HAIGIS M C, MOSTOSLAVSKY R, HAIGIS K M, et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells[J]. Cell, 2006, 126: 941-954.
- [62] CIMEN H, KOC H, KOC E C, et al. Regulation of succinate dehydrogenase activity by SIRT3 in mammalian mitochondria[J]. Biochemistry, 2010, 49: 304-311.
- [63] GUAN Kunliang, XIONG Yue. Regulation of intermediary metabolism by protein acetylation[J]. Trends in Biochemical Sciences, 2010, 327: 1000-1004.
- [64] RESENDIS-ANTONIO O, CHECA A, ENCARNACION S. Modeling core metabolism in cancer cells: surveying the topology underlying the Warburg effect[J]. PLoS One, 2010, 5: 12383.
- [65] MADHOK B M, YELURI S, PERRY S L, et al. Targeting glucose metabolism: an emerging concept for anticancer therapy[J]. Am J Clin Oncol, 2011, 34(6): 628-635.
- [66] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144: 646-674.
- [67] WARBURG O, WIND F, NEGELEIN E. The metabolism of tumors in the body[J]. Gen Physiol, 1927, 8: 519-530.
- [68] FERREIRA L M. Cancer metabolism: the Warburg effect today[J]. Exp Mol Pathol, 2010, 89: 372-380.
- [69] BUZZAI M, BAUER D E, JONES R G, et al. The glucose dependence of Akt-transformed cells can be reversed by pharmacologic activation of fatty acid beta-oxidation[J]. Oncogene, 2005, 24: 4165-4173.
- [70] LIU Y. Fatty acid oxidation is a dominant bioenergetic pathway in prostate cancer[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2006, 9: 230-234.
- [71] LANZA I R, NAIR K S. Mitochondrial function as a determinant of life span[J]. Pflugers Arch, 2010, 459: 277-289.
- [72] TSUJIMOTO Y. Apoptosis and necrosis: intracellular ATP level as a determinant for cell death modes[J]. Cell Death Differ, 1997, 4: 429-434.
- [73] OSIEWACZ H D. Role of mitochondria in aging and age-related disease [J]. Exp Gerontol, 2010, 45: 465.
- [74] HUANG Jingyi, HIRSCHEY M D, SHIMAZU T, et al. Mitochondrial sirtuins[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1804: 1645-1651.
- [75] VERDIN E, HIRSCHEY M D, FINLEY L W, et al. Sirtuin regulation of mitochondria: energy production, apoptosis, and signaling[J]. Trends Biochem Sci, 2010, 35: 669-675.
- [76] FINLEY L W, CARRACEDO A, LEE J, et al. SIRT3 opposes reprogramming of cancer cell metabolism through HIF1alpha destabilization [J]. Cancer Cell, 2011, 19: 416-428.
- [77] BELL E L, EMERLING B M, RICOULT S J, et al. SIRT3 suppresses hypoxia inducible factor 1alpha and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production[J]. Oncogene, 2011, 30(26): 2986-2996.
- [78] 周爽, 陈厚早, 万言珍, 等. 长期能量限制增加去乙酰化酶 SIRT1 表达和降低小鼠血管的衰老[J]. 基础医学与临床, 2010, 30(11): 1158-1162.
- [79] 陈厚早, 张祝琴, 韦玉生, 等. 去乙酰化酶 SIRT1 的研究进展[J]. 中国医学科学院报, 2007, 29: 441-447.
- [80] BORDONE L, COHEN D, ROBINSON A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction[J]. Aging Cell, 2007, 6: 759-767.
- [81] CHEN D, STEELE A D, LINDQUIST S, et al. Increase in activity during calorie restriction requires Sirt1[J]. Science, 2005, 310: 1641.
- [82] 李秀丽, 王蒙. 非酒精性脂肪肝病发病机制的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(10): 2647-2648.