

· 综 述 ·

Sirt1 与代谢综合征

陶婷婷 林细华 李红

代谢综合征主要表现为中心性肥胖、高血糖、高血脂及高血压。自1949年Himsworth首次在柳叶刀杂志上提出“糖尿病综合征”的概念^[1],人类开始了对于代谢综合征漫长的探索与认知。1998年世界卫生组织经研究讨论正式认同“代谢综合征”这一命名并提出全面论述^[2],从此开启了代谢综合征研究的新纪元。代谢综合征目前已成为全球公共卫生问题,近年来随着我国经济水平发展,国内代谢综合征发病率逐渐增高。1992年一项大型流行病学研究调查显示我国代谢综合征患病率为13.3%^[3],然而10年后我国代谢综合征患病率增高至16.5%,且发病年龄趋于年轻化^[4]。代谢综合征是一种多因素疾病,其发生机制复杂,目前认为由环境因素及遗传因素共同作用所致,胰岛素抵抗是其核心环节,中心性肥胖是其启动因素。目前关于代谢综合征的遗传因素研究主要集中于脂质代谢、葡萄糖与能量代谢相关候选基因。沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, Sirt1)基因已被多项研究证实与糖脂代谢、胰岛素分泌、氧化应激等多种代谢综合征相关路径密切相关,但关于其与代谢综合征的全面研究或总结目前较少。

1 Sirt1概述

Sirt1已被大量研究证实控制在能量摄入的条件下与寿命密切相关,其哺乳动物同源物Sirtuin家族目前已发现7位成员(Sirt1~Sirt7)。Sirt1基因定位于人类染色体10q22.1,序列长度约为33 kb,由9个外显子和8个内含子组成。

相较于其他成员,目前关于Sirt1研究最为全

面,其通过调节烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖的去乙酰化活性参与DNA损伤及修复进而在延长寿命及预防肿瘤发生中发挥重要作用。Sirt1在肝脏、骨骼肌及脂肪组织中广泛表达,通过对PGC1- α ,UCP2,NF κ B,FoxO1蛋白修饰乙酰化调节糖代谢及胰岛素分泌^[5-7]。另外Sirt1通过核受体PPAR γ 调节白色脂肪组织脂质形成及存储^[8]、肝脏糖脂代谢^[9]、骨骼肌细胞分化^[10]。上述作用机制均提示Sirt1可能与胰岛素抵抗相关,在代谢综合征发病机制中起到重要作用,Sirt1可能是一个防治代谢综合征的非常有前景的治疗靶点。

2 Sirt1与脂联素、炎症反应、线粒体功能关系

脂联素、炎症反应、线粒体功能在胰岛素抵抗机制中占据重要地位,本文将阐述Sirt1与这三者的关系及其在胰岛素敏感组织及器官中发挥的作用,进一步解释Sirt1与代谢综合征密切相关。

2.1 Sirt1与脂联素 脂联素是一种脂肪细胞产生的脂肪因子,在肝脏和骨骼肌中大量表达,已被研究证实可防止代谢综合征、胰岛素抵抗及2型糖尿病发生^[11]。Sirt1通过修饰乙酰化FoxO1,加强其与C/EBP α 相互作用,同时促进脂肪细胞编码脂联素的两组相关转录因子形成^[12]。有研究在胰岛素抵抗及2型糖尿病的转基因小鼠模型中也发现通过FoxO1介导的Sirt1过表达可提高脂联素分泌水平^[13]。因此,从目前研究来看,Sirt1可能通过增加脂联素表达改善胰岛素抵抗。

2.2 Sirt1与炎症反应 越来越多学者认为慢性或亚急性炎症状态与胰岛素抵抗相关疾病如代谢综合征、2型糖尿病、肥胖密切相关。炎症因子及其介导的炎症反应在胰岛素抵抗的病理过程中发挥重要作用。

NF κ B,尤其是它的亚基-转录因子p65,调节胞间黏附分子1、肿瘤坏死因子等炎症因子的表达。

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.02.022

作者单位:313100 浙江湖州,湖州市长兴县人民医院内分泌科(陶婷婷);浙江大学医学院附属邵逸夫医院内分泌科(林细华、李红)

通讯作者:李红,Email:srrshnm@zju.edu.cn

Sirt1 通过修饰去乙酰化转录因子 p65 参与炎症反应;Sirt1 水平的降低往往增加了 p65 乙酰化作用^[14]。同时另外一项研究表明 Sirt1 激动剂白藜芦醇可抑制上述炎症因子的分泌^[15]。近期 Yoshizaki 等^[16]研究也发现 Sirt1 激动剂可直接减少肿瘤坏死因子介导的炎症反应。该研究同时也发现 Sirt1 基因敲除 3T3-L1 细胞系中 NFκB 乙酰化作用增强,进而促进 NFκB 相关炎症基因表达。总结文献[14~16]发现,激活 Sirt1 或抑制 NFκB 均可导致炎症相关基因表达下降,提示 Sirt1 可能是代谢综合征中抗炎治疗的研究靶点。

2.3 Sirt1 与线粒体功能 Sirt1 通过调节线粒体功能在胰岛素分泌与胰岛素抵抗中发挥作用,分述如下。

2.3.1 Sirt1 与 PGC1α PGC1α 是一种代谢性共激活剂,与转录因子相互作用,参与线粒体生物合成与线粒体呼吸。研究表明 Sirt1 可脱去 PGC1α 亮氨酸残基处乙酰基,进而激活线粒体生物合成的靶向基因^[17],同时也间接地说明 Sirt1 活性与线粒体数量相关。事实上,Lagouge 等^[18]经过研究也证实了经 Sirt1 激动剂白藜芦醇喂养的小鼠其骨骼肌细胞线粒体数量明显增多。2007 年英国学者 Gerhart-Hines 等^[19]的研究进一步发现敲低 Sirt1 后 PGC1α 介导的线粒体脂肪酸氧化相关基因表达下降。近期也有研究表明 PGC1α 在氧化应激及热卡限制过程中的转录活性依赖于 Sirt1 介导的核内聚集反应水平^[20]。一项动物实验发现,在高脂喂养的胰岛素抵抗小鼠模型中,骨骼肌细胞内 PGC1α 水平降低,而脂肪酸氧化代谢产物乙酰基水平升高,该研究提示增强 PGC1α 活性或线粒体效率可改善脂代谢紊乱所致的胰岛素抵抗^[21]。

然而,Koo 等^[22]发现 PGC1α 表达缺陷小鼠中肝细胞的胰岛素敏感性明显增强。禁食小鼠模型敲除 Sirt1 基因后肝糖输出减少,且 Sirt1 过表达可导致糖耐量降低^[9]。这一系列结果明显与骨骼肌细胞中 Sirt1 及 PGC1α 的作用相反,说明 Sirt1 的作用可能具有组织特异性。

2.3.2 Sirt1 与氧化应激 目前一些分子机制层面的研究显示 Sirt1 可通过调节胰岛素抵抗产生的活性氧影响线粒体功能。研究发现 Sirt1 过表达可减少细胞氧耗^[17],同时 Sirt1 激动剂也被证实可抑制活性氧生成。因此,一些学者指出 Sirt1 可通过减少活性氧生成干预线粒体合成。近期一项研究进一步证

实了该假设。H₂O₂作用下细胞内产生大量活性氧,导致 FoxO3a 转运至细胞核内,通过 Sirt1 作用脱去其乙酰基,使得过氧化氢酶过表达产生大量氧气及水^[23]。因此 Sirt1 可通过减少活性氧生成防御细胞氧化应激反应,改善活性氧相关的胰岛素抵抗。

目前大量研究已证实线粒体功能紊乱与胰岛素抵抗密切相关,但线粒体功能紊乱在代谢综合征中确切详细的作用机制仍需大量研究揭示。

综上所述,Sirt1 通过促进脂联素分泌,改善氧化应激反应,调节线粒体功能从而改善胰岛素抵抗,Sirt1 与代谢综合征密切相关。

参考文献

- 1 Himsworth HP. The syndrome of diabetes mellitus and its causes[J]. Lancet, 1949, 1(6551): 465-473.
- 2 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.
- 3 脑卒中、冠心病发病危险因素进一步研究协作组. 11 省市队列人群代谢综合征的流行病学研究[J]. 中华预防医学杂志, 2002, 50(5): 11-13.
- 4 Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S.[J]. Diabetes Care, 2005, 28(11): 2745-2749.
- 5 Rodgers JT, Lerin C, Haas W, et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1α and SIRT1[J]. Nature, 2005, 434(7029): 113-118.
- 6 Kitamura YI, Kitamura T, Kruse JP, et al. FoxO1 protects against pancreatic beta cell failure through NeuroD and MafA induction[J]. Cell Metab, 2005, 2(3): 153-163.
- 7 Moynihan KA, Grimm AA, Plueger MM, et al. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice[J]. Cell Metab, 2005, 2(2): 105-117.
- 8 Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-γ[J]. Nature, 2004, 429(6993): 771-776.
- 9 Rodgers JT, Puigserver P. Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin 1[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(31): 12861-12866.
- 10 Fulco M, Schiltz RL, Iezzi S, et al. Sir2 regulates skeletal muscle differentiation as a potential sensor of the redox state[J]. Mol Cell, 2003, 12(1): 51-62.
- 11 Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin

- and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome[J]. J Clin Invest, 2006, 116(7): 1784-1792.
- 12 Qiao L, Shao J. SIRT1 regulates adiponectin gene expression through Foxo1-C/enhancer-binding protein alpha transcriptional complex[J]. J Biol Chem, 2006, 281(52): 39915-39924.
- 13 Gao P, Xu TT, Lu J, et al. Overexpression of SIRT1 in vascular smooth muscle cells attenuates angiotensin II-induced vascular remodeling and hypertension in mice[J]. J Mol Med (Berl), 2014, 92(4): 347-357.
- 14 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.
- 15 Csiszar A, Labinskyy N, Podlutzky A, et al. Vasoprotective effects of resveratrol and SIRT1: attenuation of cigarette smoke-induced oxidative stress and proinflammatory phenotypic alterations[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(6): H2721-2735.
- 16 Yoshizaki T, Milne JC, Imamura T, et al. SIRT1 exerts anti-inflammatory effects and improves insulin sensitivity in adipocytes[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(5): 1363-1374.
- 17 Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1{alpha} [J]. J Biol Chem, 2005, 280(16): 16456-16460.
- 18 Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha [J]. Cell, 2006, 127(6): 1109-1122.
- 19 Gerhart-Hines Z, Rodgers JT, Bare O, et al. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1alpha[J]. EMBO J, 2007, 26(7): 1913-1923.
- 20 Anderson RM, Barger JL, Edwards MG, et al. Dynamic regulation of PGC-1alpha localization and turnover implicates mitochondrial adaptation in calorie restriction and the stress response[J]. Aging Cell, 2008, 7(1): 101-111.
- 21 Koves TR, Li P, An J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma co-activator 1alpha-mediated metabolic remodeling of skeletal myocytes mimics exercise training and reverses lipid-induced mitochondrial inefficiency[J]. J Biol Chem, 2005, 280(39): 33588-33598.
- 22 Koo SH, Satoh H, Herzig S, et al. PGC-1 promotes insulin resistance in liver through PPAR-alpha-dependent induction of TRB-3[J]. Nat Med, 2004, 10(5): 530-534.
- 23 Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, et al. Sirt1 protects against oxidative stress-induced renal tubular cell apoptosis by the bidirectional regulation of catalase expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 372(1): 51-56.

(收稿日期 2018-08-27)

(本文编辑 蔡华波)

欢迎投稿

欢迎征订