

Sirtuins 家族蛋白及其在糖脂代谢中的作用

韦 晓,汪奇峰,陈 煜,杨 雪,陈国芳*,刘 超*

(南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科 江苏省中医药研究院癯病证治重点研究室,南京 210028)

中图分类号:R589

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2019)05-0845-05

摘要:热量限制可有效改善糖脂代谢紊乱,此过程被激活的 Sirtuins 家族蛋白是影响糖脂代谢的重要分子。Sirtuins 家族蛋白是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的去乙酰化酶,普遍存在于各种细胞中,广泛参与了糖类和脂类的代谢,通过影响 AMP 活化的蛋白激酶、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α 、叉头蛋白转录因子 O1 等蛋白的表达和活性影响糖脂类代谢,维持体内的代谢平衡。因此,通过增加 Sirtuins 家族蛋白的表达,可以改善糖脂代谢紊乱,降低患衰老性疾病的风险。

关键词:Sirtuins;糖代谢;脂代谢;糖脂代谢紊乱

Sirtuins Family Proteins and Its Role in Regulating Glycolipid Metabolism WEI Xiao, WANG Qifeng, CHEN Yu, YANG Xue, CHEN Guofang, LIU Chao. (Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Nanjing University of Chinese Medicine/Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

Abstract: Caloric restriction can effectively improve glucolipid metabolic disorder, and sirtuins family proteins activated in this process are important molecules affecting the glycolipid metabolism. Sirtuins are NAD-dependent deacetylases, widespread in a variety of cells, and widely involved in the metabolisms of carbohydrates and lipids. Sirtuins regulate glycolipid metabolism to maintain the metabolic balance by affecting the expression and activity of AMP-activated protein kinase, peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1α , and forkhead box protein O1. Therefore, increasing the expression of sirtuins can improve the glycolipid metabolism disorder and reduce the risk of aging diseases.

Key words: Sirtuins; Glycometabolism; Lipid metabolism; Glycolipid metabolism disorder

随着现代医学的发展,人类的寿命正在延长,但寿命延长也会导致很多疾病如心血管疾病、糖尿病、阿尔茨海默病等患病率的增加,延缓衰老已成为生命科学研究的热点之一。糖脂代谢紊乱是影响以上疾病发生发展的重要因素,如何调节代谢平衡已成为对抗衰老的关键。代谢平衡是人体内一系列精确调节的过程,此过程包含能量的摄取、利用和储存。当食物充足,多余的能量会被储存起来,以备能量不足时使用。人体中有一套经长期进化而来的精确调控系统,其中涉及许多信号通路,包括胰岛素、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1)、

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、AMP 活化的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)以及 Sirtuins 信号通路^[1]。限制热量已被证实可以对抗衰老性疾病^[2],而热量限制可以激活 Sirtuins 家族蛋白,从而发挥重要作用^[3]。Sirtuins 是一种去乙酰化酶,在细胞核和细胞质中均发挥作用,如去乙酰化核酸、去乙酰化胞质蛋白、去乙酰化线粒体内蛋白,其可以从细胞层面调控糖脂代谢的相关分子,整体改善寿命和生存时间^[4]。在代谢研究领域, Sirtuins 蛋白的激活剂如白藜芦醇、SRT(sirtuin modulator)已成为研究热点,通过发挥类似热量限制的作用缓解代谢性疾病的进展^[5]。现就 Sirtuins 蛋白与糖脂代谢的关系进行综述,旨在总结 Sirtuins 蛋白调节糖脂代谢的分子机制。

DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2019.05.003

基金项目:国家自然科学基金(81800756, 81600600)

*通信作者 E-mail:chengguofang9801@163.com(陈国芳);liuchao@nfmcn.com(刘超)

1 Sirtuins 信号通路

Sirtuins 自发现以来就成为代谢研究的热点,甚至被命名为长寿蛋白。沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, *Sir2*) 基因首先在酵母菌中发现,认为具有激活端粒酶和核糖体 DNA、延长寿命的作用^[6],其通过去乙酰化组蛋白发挥功能。哺乳动物中发现的 *Sir2* 同源蛋白被命名为 Sirtuins, Sirtuins 是一种具有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 依赖性的组蛋白去乙酰化酶^[7]。随着研究的深入发现, Sirtuins 不仅是能量代谢的调控器,还可以作为基因转录的调控因子,调控除组蛋白外其他代谢相关分子的乙酰化^[8],如 Sirtuins 可以直接激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)、叉头蛋白转录因子 O1 (fork-head box protein O1, FOXO1) 的表达^[9],通过影响代谢相关酶的表达和活性,影响细胞对糖脂的代谢功能。因此,研究 Sirtuins 信号通路对缓解代谢类疾病具有重要作用。

2 Sirtuins 的种类与功能

Sirtuins 家族蛋白包括 SIRT1 ~ SIRT7,其在器官和组织中普遍表达。基于氨基酸序列 Sirtuins 家族蛋白可分为 4 型, SIRT1 ~ SIRT3 为 1 型, SIRT4 为 2 型, SIRT5 为 3 型, SIRT6、SIRT7 为 4 型^[10]。SIRT1 在器官和组织中广泛分布,主要存在于胞质,需进入细胞核内才能发挥作用。有些药物可通过抑制 SIRT1 入核,调控一些基因的表达^[11]。SIRT2 存在于胞质中,在 G₂ 期向 M 期过度时入核,影响细胞周期^[12]。SIRT3、SIRT4、SIRT5 具有线粒体信号肽序列,可进入线粒体影响细胞内的能量平衡。SIRT6 和 SIRT7 存在于细胞核内,其对代谢的作用还需要进行更深入的研究。

Sirtuins 最初是作为 NAD 依赖的去乙酰酶被发现的,不仅在细胞核内具有去乙酰化功能,也可以去乙酰化胞质内的一些蛋白^[11]。如 SIRT4 和 SIRT6 可以去乙酰化 ADP-核糖体转移酶, SIRT5 可以去乙酰化氨甲酰磷酸合酶 1 (carbamoyl phosphate synthetase 1, CPS1)^[13]。Sirtuins 的酶促反应需要以 NAD⁺ 作为底物, NAD⁺ 可以被 Sirtuins 转化为烟酰胺,高水平的烟酰胺会非竞争性抑制 Sirtuins 的活性,从而形成负反馈调节^[11]。

2.1 SIRT1 SIRT1 作为热量限制的靶蛋白已进行了大量研究,其活化可有效缓解代谢性疾病。SIRT1 可以去乙酰化组蛋白,也可以去乙酰化其他胞质蛋白。p53 蛋白是第 1 个发现的 SIRT1 的胞质靶蛋白^[14],乙酰化的 p53 蛋白会增加与 DNA 的结合能力,并通过激活下游靶基因的转录抑制细胞增殖。在 DNA 损伤或氧化应激的情况下, SIRT1 会去乙酰化 p53 蛋白, p53 蛋白去乙酰化会降低自身的活性,激活细胞周期的表达,增加细胞增殖率^[15]。p53 蛋白属于抑癌蛋白,其活性的降低有可能会导导致肿瘤的发生,但目前并未发现 SIRT1 具有致癌作用^[12]。PGC-1 α 也可被 SIRT1 去乙酰化, SIRT1 可通过调控 PGC-1 α , 控制线粒体内的氧化还原反应,影响线粒体功能^[16]。SIRT1 还可以调控 FOXO1 的乙酰化。FOXO1 是糖脂代谢过程中的关键调控因子,其乙酰化调节不同于磷酸化调节,不是对 FOXO1 活性的激活或抑制,而是改变 FOXO1 作用的底物,从而影响其功能^[17]。

白藜芦醇存在于干红葡萄酒、蓝莓、花生等食物中^[18],可以激活 SIRT1 通路,对糖尿病、肥胖、阿尔茨海默病以及帕金森病等具有改善作用^[19]。

2.2 SIRT3 SIRT3 是线粒体内最重要的去乙酰化酶,其作用的底物在代谢过程中发挥了重要作用^[20]。*Sirt3* 基因敲除小鼠会出现脂肪代谢障碍^[21]。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶 2 参与了酮体的生成,血糖降低时体内酮体的含量会升高,为大脑直接供能,其乙酰化位点可以被 SIRT3 去乙酰化^[22]。热量限制可以促进 SIRT3 去乙酰化草酰琥珀酸脱羧酶 2 和谷氨酸脱氢酶,这两种酶均参与了三羧酸循环^[23]。此外,热量限制会通过 SIRT3 提高超氧化物歧化酶 2 的活性,减少活性氧类,缓解细胞内的氧化应激,调节细胞内氧化还原反应^[24]。

2.3 其他 Sirtuins 相对于 SIRT1 和 SIRT3,其他 Sirtuins 家族成员研究的较少。胞质内的 SIRT2 可以去乙酰化微管蛋白^[25],还可以去乙酰化蛋白酶激活受体 3,减少有活性的蛋白激酶 C,这种作用会影响神经鞘细胞髓鞘的形成^[26]。SIRT2 可通过去乙酰化磷酸烯醇丙酮酸羧激酶调节代谢过程^[27]。FOXO1 也会被 SIRT2 去乙酰化,进而改变催化活性^[26]。

SIRT4 存在于线粒体内,有研究显示, *Sirt4* 基因敲除小鼠血清胰岛素的水平较正常小鼠低^[28]。

SIRT4 可以调节肝脏和肌肉的脂肪酸氧化,但 SIRT4 与 SIRT3 对谷氨酸脱氢酶的调节作用是相反的。SIRT5 最初不是作为去乙酰化酶被发现的,而是作为 CPS1 的琥珀酰化和丙二酰化酶被发现的^[29]。在热量限制期间,SIRT5 通过激活 CPS1 启动尿素循环。SIRT6 与基因组 DNA 的稳定性相关,在新陈代谢和衰老过程中起着修复 DNA 的作用。*Sirt6* 基因敲除小鼠 IGF1 的水平降低,并发生严重低血糖症^[30]。这可能与敲除小鼠的肌肉和棕色脂肪组织大量摄取葡萄糖,导致血糖降低有关^[31]。选择性沉默神经细胞中 *Sirt6* 基因表达的小鼠出生体型小,并出现追赶生长的现象,在成年后更易发生肥胖,这种现象可能与组蛋白 H3 的去乙酰化相关^[32]。SIRT7 可以去乙酰化 p53 蛋白,*Sirt7* 基因敲除小鼠会表现出心脏肥大,这可能是 p53 过度乙酰化的结果,但此过程不能排除 SIRT1 的影响^[33]。

3 Sirtuins 与糖代谢

Sirtuins 对维持血糖的稳定十分重要,可对肝脏、肌肉、脂肪以及胰腺进行细胞水平的调控,影响各个器官对胰岛素信号的敏感性,调节对糖类的摄取和利用,参与血糖的稳定。摄入能量不足或消耗能量增加时,如热量限制、进行锻炼时肝脏会增加葡萄糖的合成,SIRT1 在此过程中扮演双重角色。一方面,可通过去乙酰化降低环腺苷酸效应元件结合蛋白调节转录辅助激活因子 2 的活性,抑制肝糖原的生成;另一方面,SIRT1 通过增加 FOXO1 和 PGC-1 α 的表达,增加糖异生,抑制糖酵解^[34]。但 SIRT1 引起 PGC-1 α 表达的变化,导致糖原合成增加的作用微弱。目前仍需要证明环腺苷酸效应元件结合蛋白调节转录辅助激活因子 2、FOXO1 以及 PGC-1 α 在糖异生中的作用,才能更好地揭示 SIRT1 所扮演的角色。从已知的研究看,SIRT1 的功能倾向于将血糖维持在一个稳定的水平。

SIRT2、SIRT3、SIRT4 可增加糖异生^[35]。SIRT2 可增加糖异生相关酶的水平,而 SIRT3 和 SIRT4 可在热量限制过程中上调糖异生。SIRT1、SIRT3 和 SIRT6 可通过抑制缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 的转录,抑制糖酵解过程。SIRT1 通过去乙酰作用抑制 HIF-1 α 的活性^[36],而 SIRT3 通过激活超氧化物歧化酶 2 以及增加谷胱甘肽的水平抑制 HIF-1 α 的表达,提高抗氧化作用^[37]。SIRT6

与 HIF-1 α 可协同降低糖酵解^[38]。Sirtuins 参与糖异生和糖酵解的过程,对血糖的稳定至关重要。

SIRT1 除影响细胞内的糖酵解与糖异生外,还参与了胰岛素对血糖的调节。胰岛素可以增加器官对血糖的吸收,促进糖原合成,阻止糖异生过程,是体内最重要的降血糖激素。体内实验证实,激活 SIRT1 可提高胰岛素的敏感性,还可增加胰岛素的分泌,这些作用可能是通过降低解偶联蛋白 2 的活性实现的^[39]。*Sirt3* 基因的缺失可能导致线粒体功能紊乱和胰岛素抵抗。以上研究提示,Sirtuins 可作为治疗糖尿病的一个潜在靶点。

在血糖的调控过程中 AMPK 具有重要作用。AMPK 是一个异源三聚体,由 α 、 β 以及 γ 亚基构成,其中 α 亚基为催化亚基,具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶位点。AMPK 广泛存在于真核生物中,是能量代谢过程中的一种重要激酶,受 AMP/ATP 比值的调节,当细胞耗能增加、储存能量减少时,AMP/ATP 比例升高,AMPK 被激活,ATP 的消耗降低合成增加,维持细胞内能量代谢的正常进行,因此 AMPK 又被称为“细胞内能量检测器”。

Yang 等^[40]发现,在 C57BL/J 小鼠肝脏和 HepG2 细胞中, α -硫辛酸可以增强 SIRT1 去乙酰化酶的活性,通过去乙酰化肝脏激酶 1,激活 SIRT1/肝脏激酶 1/AMPK 信号通路,发挥调节代谢的作用。Wang 等^[41]发现,成纤维细胞生长因子 21 的抗氧化作用是通过 SIRT1 的去乙酰化作用实现的,成纤维细胞生长因子 21 可以通过激活 SIRT1 使肝脏激酶 1 去乙酰化,继而激活 AMPK 信号通路。但也有研究认为,AMPK 可作为 SIRT1 的上游蛋白调节其活性^[42]。Chang 等^[42]发现,AMPK 磷酸化激活后可以磷酸化甘油醛-3-磷酸脱氢酶,磷酸化后的甘油醛-3-磷酸脱氢酶可以进入细胞核,使 SIRT1 与其抑制蛋白乳腺癌抑制基因 1 蛋白解离,诱导 SIRT1 活化,激活其生物学功能。目前仍需要更深入的研究阐明 SIRT1 与 AMPK 在代谢中的相关性。

4 Sirtuins 与脂代谢

脂类代谢包括脂类的合成、储存和消耗,脂类在体内的代谢受严格调控。营养过剩时,胰岛素会增加肝脏脂类的合成;营养不足时,胰高血糖素和肾上腺素会增加脂肪的氧化分解。肝脏 X 受体 (liver X receptor, LXR) 是调控脂类代谢的重要转录因子,

通过增加固醇反应性元素结合蛋白 1c 的水平调节脂类代谢^[43]。SIRT1 可通过激活 LXR 的转录因子, 增强 LXR 的表达; 也可通过去乙酰化作用降低固醇反应性元素结合蛋白 1c 的表达, 抑制脂肪酸的合成, 这种双重作用类似于 SIRT1 对血糖平衡的调节, 旨在将脂类代谢稳定在一个平衡水平^[44]。除 SIRT1 之外, SIRT6 也参与了脂肪酸的合成, *Sirt6* 基因沉默小鼠肝脏内高表达与三酰甘油合成相关的基因^[45], 推测 SIRT6 可以反馈调控三酰甘油的合成。

脂类的储存受过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的调控, SIRT1 可促进 PPAR γ 转录因子复合物的组装, 调控 PPAR γ 转录起始位点与反式作用因子结合^[46], 进而增加细胞对脂类的利用。除此之外, SIRT1 还可以通过激活 FOXO1 间接激活 PPAR γ 的转录^[47]。

营养不足时, SIRT1 可通过激活脂肪酸的氧化磷酸化途径生成能量, 此过程需要激活 PPAR γ 和 PGC-1 α ^[48]。PPAR γ 和 PGC-1 α 在 *Sirt1* 基因沉默小鼠的肝脏中低水平表达, 高脂饮食下会诱发小鼠肝脏脂肪性病变^[49]。此结果证实 SIRT1 调节了肝脏的脂肪代谢。其他 Sirtuins 家族蛋白, 如 SIRT3、SIRT4 和 SIRT6 也参与了肝脏脂肪代谢过程, 但其机制需要进一步研究。

5 小结

Sirtuins 家族蛋白是依赖于 NAD⁺ 的去乙酰化酶, 可调控多种与代谢相关的转录因子。Sirtuins 活化具有潜在的治疗肥胖、降低癌症风险、改善应激反应的作用。如 Sirtuins 的表达降低或被抑制, 会严重影响细胞内的代谢平衡; 增强 Sirtuins 的表达或功能, 可以一定程度地对抗肥胖等疾病。热量限制作为对抗衰老的手段, 可以改善代谢水平, 如增加胰岛素敏感性, 调节生理节律, 提高基因组稳定性、抑制肿瘤、减轻炎症、保护神经细胞、缓解焦虑等, Sirtuins 家族蛋白的活化可能是发挥这些作用的分子机制。白藜芦醇是 SIRT1 的激活剂, 可以改善代谢延缓衰老, 可能对缓解代谢类疾病和延缓衰老有积极作用^[50]。Sirtuins 被认为是治疗代谢与衰老性疾病的潜在靶点, 但其确切的作用仍需要更多的临床研究证明。

参考文献

[1] Cetrullo S, D' Adamo S, Tantini B, *et al.* mTOR, AMPK, and Sirt1: Key players in metabolic stress management [J]. Crit Rev

Eukaryot Gene Expr, 2015, 25(1): 59-75.

- [2] Dong D, Cai GY, Ning YC, *et al.* Alleviation of senescence and epithelial-mesenchymal transition in aging kidney by short-term caloric restriction and caloric restriction mimetics via modulation of AMPK/mTOR signaling [J]. Oncotarget, 2017, 8(10): 16109-16121.
- [3] Giblin W, Skinner ME, Lombard DB. Sirtuins: Guardians of mammalian healthspan [J]. Trends Genet, 2014, 30(7): 271-286.
- [4] Baur JA, Ungvari Z, Minor RK, *et al.* Are sirtuins viable targets for improving healthspan and lifespan? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(6): 443-461.
- [5] Zhang J, Chen L, Zheng J, *et al.* The protective effect of resveratrol on islet insulin secretion and morphology in mice on a high-fat diet [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 97(3): 474-482.
- [6] Wieman MB, Smith JS. Yeast sirtuins and the regulation of aging [J]. FEMS Yeast Res, 2014, 14(1): 73-88.
- [7] Chang HC, Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism [J]. Trends Endocrinol Metab, 2014, 25(3): 138-145.
- [8] Mendes KL, Lelis DF, Santos SHS. Nuclear sirtuins and inflammatory signaling pathways [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 38: 98-105.
- [9] Wu L, Zhang Y, Ma X, *et al.* The effect of resveratrol on FoxO1 expression in kidneys of diabetic nephropathy rats [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(9): 9085-9093.
- [10] Costantini S, Sharma A, Raucci R, *et al.* Genealogy of an ancient protein family: The sirtuins, a family of disordered members [J]. BMC Evol Biol, 2013, 13: 60.
- [11] Imai S, Guarente L. NAD⁺ and sirtuins in aging and disease [J]. Trends Cell Biol, 2014, 24(8): 464-471.
- [12] Kaufmann T, Kukulj E, Brachner A, *et al.* SIRT2 regulates nuclear envelope reassembly through ANKLE2 deacetylation [J]. J Cell Sci, 2016, 129(24): 4607-4621.
- [13] 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.
- [14] Volonte D, Zou H, Bartholomew JN, *et al.* Oxidative stress-induced inhibition of Sirt1 by caveolin-1 promotes p53-dependent premature senescence and stimulates the secretion of interleukin 6 (IL-6) [J]. J Biol Chem, 2015, 290(7): 4202-4214.
- [15] Jang J, Huh YJ, Cho HJ, *et al.* SIRT1 enhances the survival of human embryonic stem cells by promoting DNA repair [J]. Stem Cell Reports, 2017, 9(2): 629-641.
- [16] Fakouri NB, Durhuus JA, Regnell CE, *et al.* Author Correction: Rev1 contributes to proper mitochondrial function via the PARP-NAD⁺-SIRT1-PGC1 α axis [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4245.
- [17] Liu H, Xing R, Cheng X, *et al.* De-novo NAD⁺ synthesis regulates SIRT1-FOXO1 apoptotic pathway in response to NQO1 substrates in lung cancer cells [J]. Oncotarget, 2016, 7(38): 62503-62519.
- [18] Price NL, Gomes AP, Ling AJ, *et al.* SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function [J]. Cell Metab, 2012, 15(5): 675-690.

- [19] Kulashekar M, Stom SM, Peuler JD. Resveratrol's potential in the adjunctive management of cardiovascular disease, obesity, diabetes, Alzheimer disease, and cancer [J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2018, 118(9):596-605.
- [20] Nakamura MT, Yudell BE, Loor JJ. Regulation of energy metabolism by longchain fatty acids [J]. *Prog Lipid Res*, 2014, 53:124-144.
- [21] Hirsche MD, Shimazu T, Jing E, et al. SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome [J]. *Mol Cell*, 2011, 44(2):177-190.
- [22] Shimazu T, Hirsche MD, Hua L, et al. SIRT3 deacetylates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase 2 and regulates ketone body production [J]. *Cell Metab*, 2010, 12(6):654-661.
- [23] Xu Y, Liu L, Nakamura A, et al. Studies on the regulatory mechanism of isocitrate dehydrogenase 2 using acetylation mimics [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9785.
- [24] Fu Y, Kinter M, Hudson J, et al. Aging promotes SIRT3-dependent cartilage SOD2 acetylation and osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(8):1887-1898.
- [25] Skoge RH, Dölle C, Ziegler M. Regulation of SIRT2-dependent α -tubulin deacetylation by cellular NAD levels [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2014, 23:33-38.
- [26] Nikolettou V, Markaki M, Palikaras K, et al. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12):3448-3459.
- [27] Zhang M, Pan Y, Dorfman RG, et al. Sirtinol promotes PEPCK1 degradation and inhibits gluconeogenesis by inhibiting deacetylase SIRT2 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7-16.
- [28] Brun T, Scarcia P, Li N, et al. Changes in mitochondrial carriers exhibit stress-specific signatures in INS-1E β -cells exposed to glucose versus fatty acids [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e82364.
- [29] Polletta L, Vernucci E, Carnevale I, et al. SIRT5 regulation of ammonia-induced autophagy and mitophagy [J]. *Autophagy*, 2015, 11(2):253-270.
- [30] Kanfi Y, Naiman S, Amir G, et al. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice [J]. *Nature*, 2012, 483(7388):218-221.
- [31] Toiber D, Erdel F, Bouazoune K, et al. SIRT6 recruits SNF2H to sites of DNA breaks, preventing genomic instability through chromatin remodeling [J]. *Mol Cell*, 2013, 51(4):454-468.
- [32] Schwer B, Schumacher B, Lombard DB, et al. Neural sirtuin 6 (Sirt6) ablation attenuates somatic growth and causes obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(50):21790-21794.
- [33] Vakhrusheva O, Smolka C, Gajawada P, et al. Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice [J]. *Circ Res*, 2008, 102(6):703-710.
- [34] Han HS, Choi BH, Kim JS, et al. Hepatic Crt2 controls whole body energy metabolism via a miR-34a-Fgf21 axis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1878.
- [35] Ye X, Li M, Hou T, et al. Sirtuins in glucose and lipid metabolism [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1):1845-1859.
- [36] Joo HY, Yun M, Jeong J, et al. SIRT1 deacetylates and stabilizes hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) via direct interactions during hypoxia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 462(4):294-300.
- [37] Zeng H, Vaka VR, He X, et al. High-fat diet induces cardiac remodelling and dysfunction: Assessment of the role played by SIRT3 loss [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(8):1847-1856.
- [38] Carreras A, Zhang SX, Almendros I, et al. Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced macrophage migration to visceral white adipose tissue and insulin resistance in male mice [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(2):437-443.
- [39] 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.
- [40] Yang Y, Li W, Liu Y, et al. Alpha-lipoic acid improves high-fat diet-induced hepatic steatosis by modulating the transcription factors SREBP-1, FoxO1 and Nrf2 via the SIRT1/LKB1/AMPK pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(11):1207-1217.
- [41] Wang S, Wang Y, Zhang Z, et al. Cardioprotective effects of fibroblast growth factor 21 against doxorubicin-induced toxicity via the SIRT1/LKB1/AMPK pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8):e3018.
- [42] Chang C, Su H, Zhang D, et al. AMPK-dependent phosphorylation of GAPDH triggers sirt1 activation and is necessary for autophagy upon glucose starvation [J]. *Mol Cell*, 2015, 60(6):930-940.
- [43] Hammer SS, Beli E, Kady N, et al. The mechanism of diabetic retinopathy pathogenesis unifying key lipid regulators, Sirtuin 1 and liver X receptor [J]. *EBioMedicine*, 2017, 22:181-190.
- [44] Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: Activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(9):1125-1131.
- [45] Kim HS, Xiao C, Wang RH, et al. Hepatic-specific disruption of SIRT6 in mice results in fatty liver formation due to enhanced glycolysis and triglyceride synthesis [J]. *Cell Metab*, 2010, 12(3):224-236.
- [46] Imamura H, Nagayama D, Ishihara N, et al. Resveratrol attenuates triglyceride accumulation associated with upregulation of Sirt1 and lipoprotein lipase in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2017, 12:44-50.
- [47] Mayoral R, Osborn O, McNelis J, et al. Adipocyte SIRT1 knockout promotes PPAR γ activity, adipogenesis and insulin sensitivity in chronic-HFD and obesity [J]. *Mol Metab*, 2015, 4(5):378-391.
- [48] Wang WR, Liu EQ, Zhang JY, et al. Activation of PPAR alpha by fenofibrate inhibits apoptosis in vascular adventitial fibroblasts partly through SIRT1-mediated deacetylation of FoxO1 [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 338(1):54-63.
- [49] Purushotham A, Schug TT, Xu Q, et al. Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation [J]. *Cell Metab*, 2009, 9(4):327-338.
- [50] Han S, Bal NB, Sadi G, et al. The effects of resveratrol and exercise on age and gender-dependent alterations of vascular functions and biomarkers [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 110:191-201.