

SIRT2 在代谢功能障碍相关脂肪性肝病中的作用机制

董凯旋^{1,2}, 郑亚^{2,3}, 王玉平^{2,3}, 郭庆红^{2,3}

¹ 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000

兰州大学第一医院 ² 消化科 ³ 甘肃省消化系疾病临床医学研究中心, 兰州 730000

通信作者: 郭庆红, E-mail: gqh@lzu.edu.cn

【摘要】 代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) 以肝脏脂质异常沉积为特征, 发病机制与胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、氧化应激及肠肝轴异常等因素密切相关, 目前临床尚缺乏有效的治疗手段。沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, SIRT2) 是一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 的去乙酰化酶, 通过与不同底物相互作用而发挥多种病理生理功能, 如参与改善代谢平衡、缓解肝脏炎症、促进肝脏再生、延缓 MASLD 进展。本文就 SIRT2 在 MASLD 中的作用机制作一综述, 以阐述 SIRT2 作为 MASLD 治疗靶点的潜在价值。

【关键词】 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 沉默信息调节因子 2; 胰岛素抵抗; 炎症反应

【中图分类号】 R575.5; R332 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2024)06-1382-07

DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0103

Mechanism of SIRT2 in Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease

DONG Kaixuan^{1,2}, ZHENG Ya^{2,3}, WANG Yuping^{2,3}, GUO Qinghong^{2,3}

¹The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

²Department of Gastroenterology, ³Gansu Province Clinical Research Center for Digestive Diseases, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: GUO Qinghong, E-mail: gqh@lzu.edu.cn

【Abstract】 Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is characterized by abnormal lipid deposition in the liver and its mechanism is closely related to insulin resistance, lipid metabolism disorders, oxidative stress, and abnormalities of the gut-liver axis. Currently, there is no effective treatment for this disease. Silent information regulator 2 (SIRT2) is a nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)-dependent deacetylase which performs various pathophysiological functions by interacting with different substrates. For example, it is involved in improving metabolic homeostasis, alleviating liver inflammation, promoting liver regeneration, and delaying the progression of MASLD. In this paper, we present a review of the mechanism of action of SIRT2 in MASLD to analyze the potential value of SIRT2 as a therapeutic target in MASLD.

【Key words】 metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; silent information regulator 2; insulin resistance; inflammation response

Funding: Gansu Province Joint Scientific Research Fund Major Project (23JRRA1487)

Med J PUMCH, 2024,15(6):1382-1388

基金项目: 甘肃省联合科研基金重大项目 (23JRRA1487)

引用本文: 董凯旋, 郑亚, 王玉平, 等. SIRT2 在代谢功能障碍相关脂肪性肝病中的作用机制 [J]. 协和医学杂志, 2024, 15 (6): 1382-1388. doi: 10.12290/xhyxzz.2024-0103.

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是最常见的慢性肝病, 近年来其全球患病率呈逐年增长趋势。NAFLD 的主要病变特点为肝脂肪变性, 其诊断需排除大量饮酒及其他继发性肝损伤原因^[1]。鉴于有学者指出 NAFLD 的定义不能准确反映肝脂肪变性与全身代谢紊乱的联系, 2020 年国际专家共识提出“代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)”的新概念。与 NAFLD 不同, MAFLD 诊断标准中纳入了代谢功能障碍。尽管 MAFLD 受到一些学者的认可, 但更多研究者认为 MAFLD 的诊断与酒精摄入量无关, 可能导致对异质性病因的忽视, 且“fatty”一词可能污名化肥胖患者。因此, 欧美肝脏协会建议将 MAFLD 重新命名为代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)。为强调脂肪毒性对肝脏脂肪变性进展的影响, 用更准确的术语“steatotic”取代了口语化的“fatty”^[2]。学界普遍倾向于用“多重打击”理论解释 MASLD 的发病机制, 即在胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、氧化应激 (oxidative stress, OS)、内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 和脂毒性等多种因素的共同作用下诱发 MASLD, 并可进一步发展代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)、肝纤维化甚至肝癌^[3]。目前, 尚缺乏针对 MASLD 的特效干预手段, 临床治疗以生活方式管理为主^[4], 因此亟待探寻潜在的分子标志物, 以辅助 MASLD 的早期诊断、疗效评估及预后预测。

沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, SIRT2) 是一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 的去乙酰化酶^[5], 表达于包括肝脏在内的多个器官, 广泛参与多种病理生理过程^[6-7]。既往针对 SIRT2 信号通路的研究表明, SIRT2 与多种肝脏疾病存在密切关联^[8], 且对 MASLD 具有抑制作用^[9]。本文主要针对 SIRT2 在 MASLD 发生发展中的可能作用机制作一综述, 以期对 MASLD 分子标志物的遴选提供新思路。

1 SIRT2 概述

沉默信息调节因子 (sirtuins, SIRTs) 家族是一类在细胞中广泛存在的去乙酰化蛋白, 主要分布在细胞质、细胞核及线粒体, 并具有不同的亚细胞定位^[10-11], 目前在哺乳动物中发现了 7 个 SIRTs 家族

成员, 其均由约 275 个氨基酸构成, 具有保守的催化核心结构域和 NAD⁺ 结合结构域, 且 N 端与 C 端序列结构域的序列与长度不同, 该结构有利于其与细胞骨架蛋白、转录因子和组蛋白等底物相结合, 从而参与调节体内多种生物学过程^[12-14]。编码 SIRT2 蛋白的基因位于染色体 19q13.2 位点^[15], SIRT2 蛋白主要存在于细胞质, 最初认为其在调控基因组稳定与细胞代谢中发挥作用, 被定义为促微管蛋白去乙酰化蛋白^[16]。随后研究发现, SIRT2 在调节细胞周期、能量代谢、骨代谢及炎症反应中具有显著作用^[17-19]。近年来大量研究发现, SIRT2 在乙型病毒性肝炎、肝癌及 MASLD 等肝脏疾病中呈异常表达^[20-21], 并通过多条生物代谢途径影响 MASLD 进程^[9, 22]。笔者主要从鸢尾素、糖代谢、脂质代谢、肠道菌群、ERS、炎症反应等方面阐述 SIRT2 与 MASLD 之间可能的潜在关联机制。

2 SIRT2 与 MASLD 之间潜在的关联机制

2.1 SIRT2 与鸢尾素

鸢尾素是一种经运动刺激后肌肉分泌的氧化物, 可由纤连蛋白 III 型结构域蛋白 5 (fibronectin type III domain containing 5, Fndc5) 中裂解并进入血液循环, 通过刺激线粒体解耦连蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 表达以促进白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 棕色化。研究发现, 血液中鸢尾素水平适度上调可导致机体能量消耗增加, 有助于改善肥胖和葡萄糖稳态^[23]。AMPK/mTOR 是脂肪分解的重要路径, 可将细胞质内容物递送至溶酶体以促进脂肪分解, 并通过 AMPK 依赖性途径缓解高脂饮食喂养大鼠的 IR 程度, 改善代谢紊乱状态, 该通路异常可能是 MASLD 的促进因素^[24-25]。研究证明, NAD⁺ 增强疗法有助于恢复 AMPK/mTOR 介导的脂肪分解效应, 缓解高脂饮食喂养小鼠的 MASLD 病理特征, 其机制与该疗法可刺激 SIRT2 对 Fndc5 的去乙酰化作用而抑制 Fndc5 泛素化降解, 继而导致鸢尾素在血液循环中持续释放, 稳定分解脂肪相关^[26]。

2.2 SIRT2 与糖代谢

2.2.1 SIRT2 促进胰岛素信号传导

IR 是因机体对胰岛素的敏感性下降而造成的葡萄糖利用障碍及其继发的脂质代谢紊乱, 大量研究表明, IR 可促进 WAT 分解并激活新生脂肪生成 (de novo lipogenesis, DNL) 途径, 进而释放大量游

离脂肪酸 (free fatty acids, FFAs)、合成甘油三酯沉积于肝脏, 是 MASLD 的主要危险因素^[27-28]。蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 是胰岛素信号传导的关键下游因子, 其表达异常可引起肿瘤、心血管疾病、2 型糖尿病及自身免疫性疾病^[29]。研究表明, SIRT2 过表达可通过增强 Akt 及其下游因子的效应, 以提高机体对胰岛素的敏感性。该过程依赖于 AMPK 直接或间接磷酸化 SIRT2 的苏氨酸 101 位点, 促使该位点结构域发生改变并加速 SIRT2 与 Akt 的结合^[30]。此外, 动物实验发现, 敲除高脂饮食喂养小鼠的 SIRT2 基因将导致骨骼肌中 Akt 磷酸化水平下调和 IR 的发生, 增加 MASLD 的易感性^[31]。

2.2.2 SIRT2 促进糖酵解

糖尿病是 MASLD 最重要的代谢危险因素之一, 糖尿病患者因 IR 与糖利用障碍可造成肝脏脂肪异常沉积, 而激活糖酵解途径有助于缓解高脂饮食诱导的肥胖及肝脂肪变性^[32]。葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 是糖酵解的关键酶, 经翻译过程后的葡萄糖激酶调节蛋白 (glucokinase regulatory protein, GKR) 可与 GK 相结合, 并使后者停留于细胞核中, 继而无法参与细胞胞质中进行的糖酵解, 是糖代谢紊乱的促进因素。文献报道, 糖尿病小鼠肝脏中存在高度乙酰化的 GKR, 从而不利于自身的泛素化降解^[33]。日本一项研究表明, SIRT2 可促进赖氨酸 126 位点上的 GKR 去乙酰化以改善肥胖合并糖尿病小鼠肝脏葡萄糖摄取受损状态, 证明 SIRT2 可通过抑制 GKR/GK 途径以促进糖酵解, 可能是 2 型糖尿病的治疗靶点并有望缓解 MASLD 病情进展^[34]。但也有研究发现, SIRT2 通过诱导糖异生关键酶磷酸烯醇式丙酮羧激酶 1 (phosphoenolpyruvate carboxykinase 1, PEPCK-1) 去乙酰化而促进糖异生进程^[35-36], 而糖异生是糖酵解的相反生物学过程, 其异常活化是糖尿病的重要表现。此种相矛盾的生物学现象可能是受细胞微环境与不同实验条件的影响, 提示 SIRT2 在葡萄糖代谢中具有复杂的调控机制, 进一步阐明其作用机理, 并根据需要实施精准诱导, 有望为糖尿病、MASLD 的预防和干预提供新选择。

2.3 SIRT2 与脂质代谢

2.3.1 SIRT2 促进脂肪酸 β 氧化

脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation, FAO) 是机体提供能量的重要路径, 并可大量消耗循环系统中的 FFAs 以缓解其对肝脏的脂毒性。既往研究证实, 转

录共激活因子过氧化物酶体增殖激活受体辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator 1 α , PGC-1 α) 可显著促进脂肪组织表达 FAO 基因, 且 PGC-1 α 去乙酰化状态是保持其转录共激活功能的决定性因素^[37]。一项针对基因数据库的研究发现, MASH 患者肝脏 PGC-1 α 水平显著下调, 进一步研究发现 SIRT2 与 PGC-1 α 相互作用有利于保持后者的去乙酰化状态, 敲除 SIRT2 后可加速甲硫氨酸-胆碱缺乏饮食喂养小鼠的 MASH 病情进展^[38]。Krishnan 等^[39]发现, SIRT2 介导 PGC-1 α 去乙酰化受缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF1 α) 的抑制, 可能的机制是 HIF1 α 与 SIRT2 启动子的缺氧反应元件 (hypoxia response element, HRE) 相结合后拮抗 SIRT2 转录, 当使用他莫昔芬特异性灭活脂肪细胞中 HIF1 α 时, 高脂饮食喂养小鼠的脂肪组织中 SIRT2 表达上调, FAO 与全身能量消耗速率增加。与一般人群相比, 肥胖者 WAT 中 HIF1 α 表达水平增加并伴 SIRT2 水平下调^[39], 抑制 HIF1 α 以上调 SIRT2, 为治疗 MASLD 的一条非 AMPK 依赖性途径^[24]。另一项动物实验发现, SIRT2 水平下调对 FAO 存在抑制作用, 其机制与 SIRT2 去乙酰化作用缺失导致 FAO 的关键酶肉碱棕榈酰转移酶 1 α (carnitine palmitoyltransferase 1 α , CPT-1 α) 高度乙酰化, 从而降解速率显著加快有关^[40]。一项基于 STRING 数据库中资料进行的研究发现, 肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α) 是脂质和葡萄糖代谢基因表达的主要调节因子, 而 SIRT2 可使赖氨酸 458 位点上的 HNF4 α 去乙酰化以抑制其降解, 并促进 HNF4 α 靶基因表达 CPT-1 α , 最终缓解肝脂肪变性, 提示 HNF4 α 有望作为 SIRT2 的潜在靶点, 辅助 MASLD 的治疗^[41]。

2.3.2 SIRT2 抑制新生脂肪生成

生理情况下, DNL 可将多余的碳水化合物酯化形成甘油三酯并储存在肝细胞中。IR 状态下, 肝脏中 FFAs 增多可引起 FAO 受损和线粒体功能障碍, 诱导 DNL 过度激活并造成肝脏脂质沉积^[42]。ATP 柠檬酸裂解酶 (ATP-citrate lyase, ACLY) 是参与 DNL 的关键酶之一, 在脂肪变性的肝脏中表达水平明显上调, 有研究表明, 赖氨酸 540 546 554 (ACLY-3K) 位点上的 ACLY 被乙酰化后可拮抗其自身泛素化降解, 进而促进肺癌细胞中脂质合成^[43]。在经高脂肪/蔗糖 (high fat/high sugar, HFS) 喂养的小鼠肝脏中可同样观察到该结果, 且 SIRT2 对 ACLY 的去乙酰化作

用可逆转此种现象,提示 SIRT2 可抑制 DNL 继而减少脂质沉积,对 MASLD 病情进展具有缓解作用,具有潜在的应用价值^[44]。

2.4 SIRT2 与肠道菌群

定植在肠道中的菌群在宿主消化免疫和物质代谢中发挥关键调控作用。有研究证实,肠道菌群失调可诱导代谢紊乱与免疫失衡,是 MASLD 发生发展的重要危险因素^[45]。不恰当的饮食习惯可改变肠道菌群的分布特征,从而增加 MASLD 患病风险^[46]。我国 2023 年一项研究发现,敲除 SIRT2 基因后 HFS 喂养小鼠的肠道拟杆菌和真杆菌数目及细菌丰富度显著减少,其肝脏保护性代谢物质(如磷脂酰胆碱和肾上腺素)水平显著下降,促纤维化代谢物质(如 L-脯氨酸)水平升高,最终导致 MASLD 进展为 MASH^[47]。拟杆菌和真杆菌均有改善肠道菌群紊乱与延缓肝脏脂质沉积的作用,此外拟杆菌可降低胆固醇水平,真杆菌可显著增强肝脏 FAO 基因活性,二者又可通过影响肾上腺素释放以调控肝脏中 $\beta 3$ 受体活性继而促进脂肪分解。L-脯氨酸是参与肝胶原合成的主要氨基酸,其代谢途径可刺激免疫反应产生^[48]。提示 SIRT2 缺乏可引起肠道菌群失调,进而导致代谢紊乱,促进 MASLD 进展。

2.5 SIRT2 与 ERS

ERS 是病理因素刺激下的细胞自身保护性反应,可通过活化未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)以维持蛋白质代谢平衡^[49],但若激活 UPR 无法缓解内质网压力时,ERS 相关促凋亡途径将会启动并促使细胞死亡。研究显示,ERS 可影响内质网膜中松散的脂质结构,进而促进脂肪合成,肥胖啮齿动物的脂肪生成转录因子固醇调节元件结合蛋白 1c(sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c)的激活与肝脂肪变性均继发于 ERS 失调^[50]。最新临床研究表明,MASLD 患者发展为 MASH 的过程中存在 ERS 异常^[51]。近年来,通过 SIRT2 抑制 ERS 的生理学功能可能为 MASLD 的治疗提供了具有潜在应用价值的路径,动物实验证实,在脂质超载条件下 SIRT2 过表达对棕榈酸酯诱导的 ERS 具有阻碍作用,而敲除小鼠的 SIRT2 基因后 ERS 标志物葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78, GRP78)表达增加且该现象不受饮食的影响^[9]。这印证了相关毒理学实验:ERS 诱导剂毒胡萝卜素可触发人类肝癌细胞中脂质积累,而 SIRT2 过表达可抵消此种效应^[52]。

2.6 SIRT2 与炎症反应

炎症反应是以白细胞分泌炎症介质为特征的感染源防御反应,其过度激活将会对机体产生损害作用^[53]。诸多研究表明,SIRT2 可通过抑制核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)和 NLR 家族 pyrin 结构域蛋白 3(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)通路信号传导以缓解炎症反应^[54-55]。NF- κB 是转录因子家族成员,参与调节炎症和免疫基因表达,其中以 NF- κB p65 的作用最为突出。p65 通常位于细胞质,在外源性刺激下可转位至细胞核,从而激活其靶基因表达并启动 NF- κB 通路依赖性炎症反应。研究表明,肿瘤坏死因子等炎性介质的刺激可促进 p65 在赖氨酸 310 位点上的乙酰化,从而增强炎症反应,而 SIRT2 可通过在相同位点上使 p65 去乙酰化以抑制 NF- κB 促炎通路^[56]。除作用于 NF- κB p65 通路外,SIRT2 还具有使 NLRP3 去乙酰化并抑制炎症小体形成的作用,该机制在动物模型中证实可改善老年小鼠的炎症、IR 等 MASLD 相关病理特征^[57]。水飞蓟宾是广泛应用于肝脏疾病治疗的保肝药物,研究发现其作用机制是通过提升肝脏 NAD⁺ 浓度以促进 SIRT2 表达,从而抑制上述 2 条促炎信号通路,最终缓解肝脏脂肪变性、炎症反应和纤维化^[58-59]。

3 小结

MASLD 与机体物质代谢紊乱密切相关^[42]。基础研究显示,SIRT2 可维持糖脂代谢平衡并改善 IR,通过调节 PGC-1 α 、鸢尾素、HNF4 α 和 ACLY 等下游因子的活性对 MASLD 的病理特征具有缓解作用(图 1)。临床研究表明,MASLD 患者肝脏中 SIRT2 水平呈减低状态,水飞蓟宾与阿卡地新等药物通过上调 SIRT2 水平可延缓 MASLD 进展,提示 SIRT2 有望作为 MASLD 治疗的新靶点。然而一些研究也报道了 SIRT2 可诱导加重肝纤维化^[22],表明 SIRT2 生理作用的复杂性。鉴于目前针对 SIRT2 在 MASLD 治疗中作用的研究以动物模型为主,未来需进一步阐明 SIRT2 在不同环境下的作用机制,并针对特定人群开展临床研究,以期为 SIRT2 的临床应用提供更多高级别循证医学证据,并促进 SIRT2 的临床转化,以期为 MASLD 的干预提供有益参考。

作者贡献:董凯旋负责文献检索和论文撰写;郑亚、王玉平、郭庆红负责论文修订。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

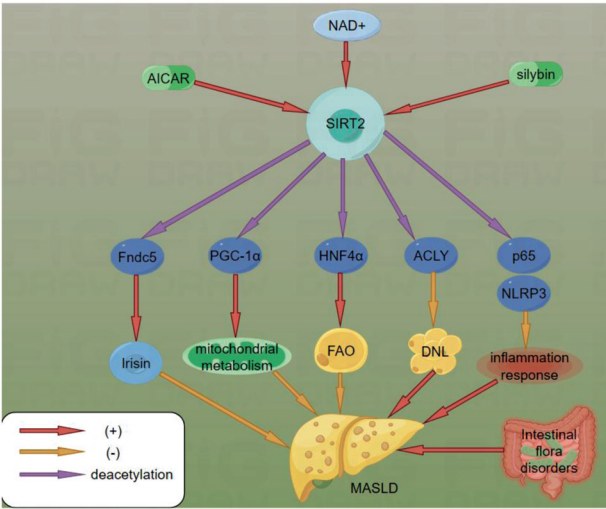


图 1 SIRT2 在 MASLD 中的作用机制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the mechanism of action of SIRT2 in MASLD

NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide): 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; SIRT2 (silent information regulator 2): 沉默信息调节因子 2; AICAR (5-aminoimidazole-4-carboxamide): 5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷酸; silybin: 水飞蓟宾; Fndc5 (fibronectin type III domain containing 5): 纤连蛋白 III 型结构域蛋白 5; Irisin: 鸢尾素; PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator 1α): 过氧化物酶体增殖激活受体辅激活因子 1α; mitochondrial metabolism: 线粒体代谢; HNF4α (hypoxia-inducible factor 1α): 肝细胞核因子 4α; FAO (fatty acid oxidation): 脂肪酸 β 氧化; DNL (de novo lipogenesis): 新生脂肪生成; ACLY (ATP-citrate lyase): ATP 柠檬酸裂解酶; p65 (nuclear factor-κB p65): 核因子 κB 65; NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3): NLR 家族 pyrin 结构域蛋白 3; inflammation response: 炎症反应; Intestinal flora disorders: 肠道菌群紊乱; MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease): 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; deacetylation: 去乙酰化

参 考 文 献

[1] Manikat R, Ahmed A, Kim D. Up-to-date global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2023, 12 (6): 956-959.

[2] Rinella M E, Lazarus J V, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature [J]. J Hepatol, 2023, 79 (6): 1542-1556.

[3] Staufer K, Stauber R E. Steatotic liver disease; metabolic

dysfunction, alcohol, or both? [J]. Biomedicines, 2023, 11 (8): 2108.

[4] Branković M, Dukić M, Gmizić T, et al. New therapeutic approaches for the treatment of patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and increased cardiovascular risk [J]. Diagnostics (Basel), 2024, 14 (2): 229.

[5] Afzaal A, Rehman K, Kamal S, et al. Versatile role of sirtuins in metabolic disorders: from modulation of mitochondrial function to therapeutic interventions [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2022, 36 (7): e23047.

[6] Li B Y, Peng W Q, Liu Y, et al. HIGD1A links SIRT1 activity to adipose browning by inhibiting the ROS/DNA damage pathway [J]. Cell Rep, 2023, 42 (7): 112731.

[7] Lin L S, Guo Z Y, He E J, et al. SIRT2 regulates extracellular vesicle-mediated liver-bone communication [J]. Nat Metab, 2023, 5 (5): 821-841.

[8] Wang Y, Yang J Q, Hong T T, et al. SIRT2: controversy and multiple roles in disease and physiology [J]. Ageing Res Rev, 2019, 55: 100961.

[9] Leal H, Cardoso J, Valério P, et al. SIRT2 deficiency exacerbates hepatic steatosis via a putative role of the ER stress pathway [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (12): 6790.

[10] Imai S, Armstrong C M, Kaeberlein M, et al. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase [J]. Nature, 2000, 403 (6771): 795-800.

[11] Aventaggiato M, Vernucci E, Barreca F, et al. Sirtuins' control of autophagy and mitophagy in cancer [J]. Pharmacol Ther, 2021, 221: 107748.

[12] Zhang T C, Wang L N, Duan X P, et al. Sirtuins mediate mitochondrial quality control mechanisms: a novel therapeutic target for osteoporosis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1281213.

[13] Kim Y, Kang B E, Gariani K, et al. Loss of hepatic Sirt7 accelerates diethylnitrosamine (DEN) -induced formation of hepatocellular carcinoma by impairing DNA damage repair [J]. BMB Rep, 2024, 57 (2): 98-103.

[14] Wei W X, Li T, Chen J L, et al. SIRT3/6: an amazing challenge and opportunity in the fight against fibrosis and aging [J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81 (1): 69.

[15] Vaquero A, Scher M B, Lee D H, et al. SirT2 is a histone deacetylase with preference for histone H4 Lys 16 during mitosis [J]. Genes Dev, 2006, 20 (10): 1256-1261.

[16] Carmona B, Marinho H S, Matos C L, et al. Tubulin post-translational modifications: the elusive roles of acetylation [J]. Biology (Basel), 2023, 12 (4): 561.

[17] 师艳红, 刘玉玲, 任凯利, 等. 人 SIRT2 基因结构和功能

- 的生物信息分析及原核表达 [J]. 生物化工, 2023, 9 (6): 10-16.
- Shi Y H, Liu Y L, Ren K L, et al. Bioinformatics analysis on structure and function of human silent information regulator 2 gene and its prokaryotic expression [J]. Biol Chem Eng, 2023, 9 (6): 10-16.
- [18] 朱蕊, 武幸濡, 邸杰, 等. SIRT2 去乙酰化酶活性位点突变体的构建及活性鉴定 [J]. 生物技术, 2023, 33 (2): 135-142.
- Zhu R, Wu X R, Di J, et al. Plasmid construction and deacetylase activity detection of SIRT2 enzyme mutants [J]. Biotechnology, 2023, 33 (2): 135-142.
- [19] Yang S, Yang G Y, Wang X Y, et al. SIRT2 alleviated renal fibrosis by deacetylating SMAD2 and SMAD3 in renal tubular epithelial cells [J]. Cell Death Dis, 2023, 14 (9): 646.
- [20] Li S, Guo L. The role of sirtuin 2 in liver-AN extensive and complex biological process [J]. Life Sci, 2024, 339: 122431.
- [21] Piracha Z Z, Saeed U, Piracha I E, et al. Decoding the multifaceted interventions between human sirtuin 2 and dynamic hepatitis B viral proteins to confirm their roles in HBV replication [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1234903.
- [22] Park S, Chung M J, Son J Y, et al. The role of sirtuin 2 in sustaining functional integrity of the liver [J]. Life Sci, 2021, 285: 119997.
- [23] Boström P, Wu J, Jedrychowski M P, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis [J]. Nature, 2012, 481 (7382): 463-468.
- [24] Zineldeen D H, Tahoon N M, Sarhan N I. AICAR ameliorates non-alcoholic fatty liver disease via modulation of the HGF/NF- κ B/SNARK signaling pathway and restores mitochondrial and endoplasmic reticular impairments in high-fat diet-fed rats [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (4): 3367.
- [25] Russo G L, Russo M, Ungaro P. AMP-activated protein kinase; a target for old drugs against diabetes and cancer [J]. Biochem Pharmacol, 2013, 86 (3): 339-350.
- [26] Li D J, Sun S J, Fu J T, et al. NAD⁺-boosting therapy alleviates nonalcoholic fatty liver disease via stimulating a novel exerkine Fndc5/irisin [J]. Theranostics, 2021, 11 (9): 4381-4402.
- [27] Jung I, Koo D J, Lee W Y. Insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: clinical and experimental perspective [J]. Diabetes Metab J, 2024, 48 (3): 327-339.
- [28] Zeng P, Cai X S, Yu X Z, et al. Markers of insulin resistance associated with non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic population [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1): 20470.
- [29] Manning B D, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network [J]. Cell, 2017, 169 (3): 381-405.
- [30] Ramakrishnan G, Davaakhuu G, Kaplun L, et al. Sirt2 deacetylase is a novel AKT binding partner critical for AKT activation by insulin [J]. J Biol Chem, 2014, 289 (9): 6054-6066.
- [31] Lantier L, Williams A S, Hughey C C, et al. SIRT2 knockout exacerbates insulin resistance in high fat-fed mice [J]. PLoS One, 2018, 13 (12): e0208634.
- [32] Dong T, Hu G G, Fan Z Q, et al. Activation of GPR3- β -arrestin2-PKM2 pathway in Kupffer cells stimulates glycolysis and inhibits obesity and liver pathogenesis [J]. Nat Commun, 2024, 15 (1): 807.
- [33] Park J M, Kim T H, Jo S H, et al. Acetylation of glucokinase regulatory protein decreases glucose metabolism by suppressing glucokinase activity [J]. Sci Rep, 2015, 5: 17395.
- [34] Watanabe H, Inaba Y, Kimura K, et al. Sirt2 facilitates hepatic glucose uptake by deacetylating glucokinase regulatory protein [J]. Nat Commun, 2018, 9 (1): 30.
- [35] Ren Y R, Ye Y L, Feng Y, et al. SL010110, a lead compound, inhibits gluconeogenesis via SIRT2-p300-mediated PEPCK1 degradation and improves glucose homeostasis in diabetic mice [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42 (11): 1834-1846.
- [36] Zhang M M, Pan Y D, Dorfman R G, et al. Sirtinol promotes PEPCK1 degradation and inhibits gluconeogenesis by inhibiting deacetylase SIRT2 [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 7.
- [37] Nie T, Wang X, Li A, et al. The promotion of fatty acid β -oxidation by hesperidin via activating SIRT1/PGC1 α to improve NAFLD induced by a high-fat diet [J]. Food Funct, 2024, 15 (1): 372-386.
- [38] Shen W Y, Wan X Y, Hou J H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α maintains NAD⁺ bioavailability protecting against steatohepatitis [J]. Life Med, 2022, 1 (2): 207-220.
- [39] Krishnan J, Danzer C, Simka T, et al. Dietary obesity-associated Hif1 α activation in adipocytes restricts fatty acid oxidation and energy expenditure via suppression of the Sirt2-NAD⁺ system [J]. Genes Dev, 2012, 26 (3): 259-270.
- [40] Helsley R N, Park S H, Vekaria H J, et al. Ketohexokinase-C regulates global protein acetylation to decrease carnitine palmitoyltransferase 1 α -mediated fatty acid oxidation [J]. J Hepatol, 2023, 79 (1): 25-42.
- [41] Ren H H, Hu F Q, Wang D, et al. Sirtuin 2 prevents liver

- steatosis and metabolic disorders by deacetylation of hepatocyte nuclear factor 4 α [J]. *Hepatology*, 2021, 74 (2): 723-740.
- [42] Guo X Y, Yin X Z, Liu Z J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (24): 15489.
- [43] Lin R T, Tao R, Gao X, et al. Acetylation stabilizes ATP-citrate lyase to promote lipid biosynthesis and tumor growth [J]. *Mol Cell*, 2013, 51 (4): 506-518.
- [44] Guo L, Guo Y Y, Li B Y, et al. Enhanced acetylation of ATP-citrate lyase promotes the progression of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294 (31): 11805-11816.
- [45] Vallianou N, Christodoulatos G S, Karampela I, et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and perspectives [J]. *Biomolecules*, 2021, 12 (1): 56.
- [46] Comejo-Pareja I, Amiar M R, Ocaña-Wilhelmi L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with morbid obesity: the gut microbiota axis as a potential pathophysiology mechanism [J]. *J Gastroenterol*, 2024, 59 (4): 329-341.
- [47] Li X Y, Du Y M, Xue C Y, et al. SIRT2 deficiency aggravates diet-induced nonalcoholic fatty liver disease through modulating gut microbiota and metabolites [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (10): 8970.
- [48] Wen J J, Li M Z, Gao H, et al. Polysaccharides from fermented *Momordica charantia* L. with *Lactobacillus plantarum* NCU116 ameliorate metabolic disorders and gut microbiota change in obese rats [J]. *Food Funct*, 2021, 12 (6): 2617-2630.
- [49] Li W, Cao T, Luo C Y, et al. Crosstalk between ER stress, NLRP3 inflammasome, and inflammation [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104 (14): 6129-6140.
- [50] Flamment M, Kammoun H L, Hainault I, et al. Endoplasmic reticulum stress: a new actor in the development of hepatic steatosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21 (3): 239-246.
- [51] Hong S H, Hong Y, Lee M J, et al. Natural product skatole ameliorates lipotoxicity-induced multiple hepatic damage under hyperlipidemic conditions in hepatocytes [J]. *Nutrients*, 2023, 15 (6): 1490.
- [52] DeZwaan-McCabe D, Sheldon R D, Gorecki M C, et al. ER stress inhibits liver fatty acid oxidation while unmitigated stress leads to anorexia-induced lipolysis and both liver and kidney steatosis [J]. *Cell Rep*, 2017, 19 (9): 1794-1806.
- [53] Schuster S, Cabrera D, Arrese M, et al. Triggering and resolution of inflammation in NASH [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15 (6): 349-364.
- [54] Zhang Y Q, Anoopkumar-Dukie S, Davey A K. SIRT1 and SIRT2 modulators: potential anti-inflammatory treatment for depression? [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (3): 353.
- [55] Yuan F, Xu Z M, Lu L Y, et al. SIRT2 inhibition exacerbates neuroinflammation and blood-brain barrier disruption in experimental traumatic brain injury by enhancing NF- κ B p65 acetylation and activation [J]. *J Neurochem*, 2016, 136 (3): 581-593.
- [56] Rothgiesser K M, Erener S, Waibel S, et al. Correction: SIRT2 regulates NF- κ B-dependent gene expression through deacetylation of p65 Lys310 [J]. *J Cell Sci*, 2019, 132 (8): jcs232801.
- [57] He M, Chiang H H, Luo H Z, et al. An acetylation switch of the NLRP3 inflammasome regulates aging-associated chronic inflammation and insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2020, 31 (3): 580-591. e5.
- [58] Zhang B L, Xu D, She L L, et al. Silybin inhibits NLRP3 inflammasome assembly through the NAD⁺/SIRT2 pathway in mice with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *FASEB J*, 2018, 32 (2): 757-767.
- [59] Zhang R, Xu D, Zhang Y R, et al. Silybin restored CYP3A expression through the sirtuin 2/nuclear factor κ -B pathway in mouse nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Drug Metab Dispos*, 2021, 49 (9): 770-779.

(收稿: 2024-02-20 录用: 2024-04-10 在线: 2024-05-10)

(本文编辑: 董 哲)