

• 综 述 •

SIRT1 在慢性肾脏病中的研究进展*

苏 洪,高电萨 综述,左 中[△]审校

重庆医科大学附属第一医院心血管内科,重庆 400016

摘 要:沉默信息调节因子 1(SIRT1)是一种去乙酰化酶,当肾脏疾病发生时,可通过调节水钠平衡、调控自噬及抗氧化应激、抗纤维化等生物学效应保护肾脏。慢性肾脏病病程长且缺乏有效治疗手段,威胁着患者的生命健康。寻找有效的药物作用靶点对于改善患者预后具有重要意义。近年来,SIRT1 与慢性肾脏病关系及其激动剂药用价值的深入研究,为慢性肾脏病的治疗带来新思路。该文就 SIRT1 及其在慢性肾脏病中作用的研究进展进行综述。

关键词:SIRT1; 慢性肾脏病; 肾脏保护

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.13.027

中图法分类号:R692

文章编号:1673-4130(2021)13-1646-04

文献标志码:A

Research progress of SIRT1 in chronic kidney disease*

SU Hong,GAO Diansa,ZUO Zhong[△]

Department of Cardiology,the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China

Abstract:Silence information regulator 1(SIRT1) is a kind of deacetylase,which can protect the kidney by regulating water-sodium balance,regulating autophagy,anti-oxidative stress,anti-fibrosis and other biological effects when kidney diseases occur. Chronic kidney disease has a long course and lack of effective treatment,threatening the life and health of patients. Finding effective drug targets is of great significance to improve the prognosis of patients. In recent years,in-depth studies on the relationship between SIRT1 and chronic kidney disease and the medicinal value of SIRT1 agonists have brought new ideas for the treatment of chronic kidney disease. This article reviews the research progress of SIRT1 and its role in chronic renal disease.

Key words:silence information regulator 1; chronic kidney disease; kidney protection

慢性肾脏病(CKD)已成为世界范围公认的主要公共卫生问题,其发病率随着年龄的增加而增加。糖尿病、高血压是 CKD 的重要病因,且影响 CKD 的进展,增加心血管疾病患病风险;终末期肾病及 CKD 并发的心血管疾病增加了住院率和病死率^[1]。沉默信息调节因子 1(SIRT1)是一种去乙酰化酶,在肾脏、心脏、肝脏等重要脏器都有所表达。SIRT1 参与细胞凋亡、器官代谢功能和肿瘤发生等过程。近年来,越来越多的研究关注 SIRT1 的肾脏保护作用,但 SIRT1 在 CKD 中的作用机制尚不明确,本文就 SIRT1 及其在 CKD 中作用的研究进展进行综述。

1 SIRT1 基因及其蛋白概述

1986 年,IVY 等^[2]在发芽酵母中发现了沉默信息调节因子 Sir2 基因,过表达 Sir2 可延长酵母寿命^[3]。人类 sirtuin 家族是酵母 Sir2 基因的同源物,其中 SIRT1 序列与酿酒酵母 Sir2 蛋白的同源性最接

近^[4]。人类 SIRT1 基因定位于第 10 号染色体 q21.3 区,该基因编码烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性蛋白脱乙酰酶 sirtuin-1 蛋白,其属于Ⅲ类组蛋白脱乙酰基酶。SIRT1 蛋白主要表达于细胞核、线粒体和细胞质溶胶,可将转录调控直接与细胞内能量相关联,并参与多种细胞功能的调控,如细胞周期、对 DNA 损伤的反应、代谢、细胞凋亡和自噬等。

2 SIRT1 在肾脏疾病中的肾脏保护作用

近期研究发现,SIRT1 可通过多种方式发挥肾脏保护作用,当肾脏疾病发生时,上调或激活 SIRT1 的表达及活性,有助于延缓疾病进程。(1)SIRT1 与肾脏氧化应激:亲代雌鼠孕期肥胖及高脂饮食导致后代 SIRT1 活性受到抑制,进而引发后代肾脏脂质代谢紊乱,诱发氧化应激,而过表达 SIRT1 后代小鼠的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)及环氧合酶 2(COX2)较野生型后代降低,细胞氧化应激标志物 8-羟基脱氧鸟苷

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81701384)。

[△] 通信作者,E-mail:zzuo-cq@hotmail.com。

本文引用格式:苏洪,高电萨,左中. SIRT1 在慢性肾脏病中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(13):1646-1649.

(8-OHdG) 积累受到抑制, 巨噬细胞标志物 F4/80 表达减少, 肾脏氧化应激及炎症减轻, 应用 SIRT1 激动剂于过表达 SIRT1 后代小鼠及野生型后代也得到同样的效应^[5]。(2) SIRT1 与急性肾损伤: 自噬在急性肾损伤发生时具有保护性作用^[6], 对于缺血/再灌注诱导的大鼠急性肾损伤, 肾脏 SIRT1 代偿性上调, 降低血尿素氮(BUN)和血肌酐(Scr), 借助于增加自噬相关蛋白 LC3-II/LC3-I 和 beclin1 表达水平来发挥肾脏保护作用, 激活 SIRT1 表达能减少急性肾损伤造成的肿瘤内皮细胞(TECs)及缺氧/复氧引发的人近端小管上皮细胞(HK-2 细胞)凋亡^[7];(3) SIRT1 与水钠失调: 肾脏局部可能存在 Ghrelin/SIRT1/AQP1/AQP2 途径参与水钠平衡, 上调或激活 SIRT1 能够增加水平衡失调相关疾病有关的水通道蛋白 2(AQP2)表达, 抑制水平衡紊乱^[8-9]。然而, 对于狼疮性肾炎来说, SIRT1 rs3758391 T 等位基因是其发展的危险因素^[10], 并且 SIRT1 能够增加肾移植小鼠 T 细胞介导的免疫排斥反应, 不利于移植肾的存活^[11]。因此, SIRT1 对于肾脏的作用还有待进一步研究。

3 SIRT1 在 CKD 中的作用机制

3.1 SIRT1 与肾小球损伤 衰老是增加 CKD 发病率与患病率的重要因素。CHUANG 等^[12]研究发现, 老年小鼠足细胞数量伴随着 SIRT1 阳性细胞数量减少而减少, 而足细胞 SIRT1 表达降低, 加重了肾小球硬化与蛋白尿, 使得肾小球衰老标志物 p19ARF 和 p16INK4 表达显著升高, 肾小球过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1 α (PGC-1 α)、叉头框转录因子 3(FOXO3)、叉头框转录因子 4(FOXO4)和核因子- κ B(NF- κ B)乙酰化水平升高, 8-OHdG 表达增加, 足细胞标志物 synaptopodin、podocin、nephrin 和 WT1 表达显著降低。

晚期糖基化终产物(AGEs)是糖尿病肾病的重要因素, 能够抑制足细胞 SIRT1 的表达, 进而导致糖尿病 db/db 小鼠肾小球及人足细胞 p65 和信号转导及转录激活因子 3(STAT3)乙酰化水平增加, 足细胞特异性 SIRT1 基因缺陷糖尿病小鼠出现了更为严重的蛋白尿、肾小球系膜扩张和足细胞丢失^[13]。

这些研究提示衰老及糖尿病可引发 SIRT1 的减少, 而这种减少又加剧了肾小球与足细胞损伤, 进一步加重了肾小球硬化及肾脏衰老, 导致整体肾小球功能的降低, 加重了 CKD 的进展。

3.2 SIRT1 与肾小管损伤 肾脏缺氧是 CKD 的常见特征, 缺氧作为独立因素可引发肾脏疾病^[14]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)主要表达于肾小管上皮, 在急性肾损伤发生时发挥肾脏保护的作用, 然而 HIF-1 α 的慢性持续性活化将会促进肾小管损伤^[15]。最近的研究发现, 肾小管细胞特异性 HIF-1 α 过表达的年轻及老年小鼠, HIF-1 α 靶基因 Bnip3 的表达增加, 肾皮质中 I/IV 型胶原和纤维粘连蛋白增多, 肾小管间质

区的胶原沉积和 TUNEL 阳性凋亡细胞数量明显高于野生型小鼠^[16]。SIRT1 可以直接调节 HIF-1 α 的功能: 免疫共沉淀观察到, 在 HEK293T 细胞^[17]及缺氧的 HK-2 细胞^[16]中, SIRT1 与 HIF-1 α 结合。随着 SIRT1 的表达降低, HIF-1 α 乙酰化水平增加, I/IV 型胶原蛋白和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)表达上调, 利用 SIRT1 抑制剂及靶向敲除 SIRT1 基因也得到同样的结果; SIRT1 激活剂与 SIRT1 过表达能够降低缺氧条件下 HIF-1 α 乙酰化水平, 降低 HIF-1 α 靶基因的转录活性, 减弱线粒体肿胀, 增加线粒体密度及呼吸链相关蛋白的表达, 减少活性氧(ROS)生成^[16]。由此可见, SIRT1 与 HIF-1 α 在 CKD 中的相互作用成为肾小管损伤的关键因素。

3.3 SIRT1 与肾脏纤维化 纤维化是 CKD 的最终共同途径和组织学表现^[18]。肾小管周毛细血管(PTC)的稀疏以及间质纤维化是 CKD 的主要标志之一, PTC 密度与肾脏纤维化的严重程度呈负相关^[19]。SIRT1 在内皮细胞表达较高, 其去乙酰化酶活性有助于维持内皮细胞血管生成^[20]。内皮 SIRT1 缺陷型小鼠基质金属蛋白酶 14(MMP-14)的表达及活性降低, 表现出受损的内皮依赖性血管舒张和血管生成, 并且在早期就自发低水平的纤维化^[21]。

通过 CKD 小鼠模型发现, 小鼠内皮 SIRT1 的功能丧失加重了单侧输尿管梗阻(UUO)诱导肾损伤的 PTC 密度降低, 导致肾微血管内皮细胞增殖能力下降和凋亡增加, 血小板源性生长因子受体 β (PDGFR β)、周细胞群增多, 肾脏 α -平滑肌肌动蛋白(α SMA)、由瘢痕形成肌成纤维细胞占据形成的区域和胶原沉积增加, Notch1 信号通路激活, Notch1 及其配体 Delta 样配体 4(DLL4) mRNA 表达升高, Notch 靶基因 Hey1 和 Hes1 也在肾微血管内皮细胞中上调^[22]。内皮细胞 SIRT1 功能受损导致 Notch1 信号传导增强, 加重了 PTC 稀疏与肾脏纤维化。

4 SIRT1 激动剂在 CKD 中潜在药用价值

越来越多的研究证实了 SIRT1 激动剂应用于治疗 CKD 的药用价值: 二甲双胍同时激活 SIRT1 和 AMPK 可改善足细胞的胰岛素抵抗^[23]; 甘草酸通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 途径减少了肾脏脂质积累, 减轻了肾损伤及肾脏纤维化^[24]; Rikkunshito 通过 Ghrelin/SIRT1 途径改善了 Ang II 诱导的肾脏 SIRT1 表达下降及肾脏纤维化, 减少肾脏氧化应激及炎症反应^[25]。

也有研究证实, SIRT1 激动剂具有改善 CKD 并发心血管疾病的作用。CKD 患者血清 Klotho 水平下降, 增加了动脉硬化和高血压的患病率^[26]。SIRT1 激动剂 SRT1720 能够减弱了 KL^{+/-} 小鼠的动脉硬化和高血压, 改善主动脉管腔狭窄^[27]。此外, SIRT1 激动剂 SRT2104 能抑制糖尿病大鼠心肌梗死, 减少心肌损伤, 改善血管功能^[28]。SIRT1 激动剂的应用, 对

于治疗并发心血管疾病的 CKD 患者具有重要意义。

然而,对 SIRT1 激动剂的不良反应也应当予以重视。白藜芦醇是 SIRT1 的经典激动剂,但高剂量白藜芦醇加重了 UUO 小鼠肾脏纤维化,减少 HK-2 细胞线粒体长度与密度,促进 HK-2 细胞凋亡^[29]。不良反应较少的 SIRT1 激动剂的研发或将成为研究热点。

5 小 结

慢性肾脏病由于其病因复杂、病程较长,在治疗上缺乏有效手段。多种分子机制参与了慢性肾脏病的发生与发展,这些分子机制在其他重要脏器也发挥着作用,SIRT1 就是其中具有代表性的分子。慢性肾脏病能够导致 SIRT1 表达减少,SIRT1 缺乏亦可引发肾脏疾病。SIRT1 具有肾脏保护作用,围绕 SIRT1 及其参与的信号通路进行研究,有助于进一步阐明慢性肾脏病的发病机制,提供新的预防与治疗思路。SIRT1 激动剂的应用,将改善慢性肾脏病患者肾脏损害及心血管并发症,在治疗肾脏疾病的同时保护心血管健康。因此,SIRT1 与 CKD 发病机制、SIRT1 激动剂潜在的药物不良反应及合理开发将是值得深入研究的方向。

参考文献

- [1] ZHANG L,ZHAO MH,ZUO L,et al. China Kidney Disease Network (CK-NET) 2015 annual data report[J]. *Kidney Int Suppl*,2019,9(1):e1-e81.
- [2] IVY J M,KLAR A J,HICKS J B. Cloning and characterization of four SIR genes of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Mol Cell Biol*,1986,6(2):688-702.
- [3] KAEBERLEIN M,MCVEY M,GUARENTE L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms [J]. *Genes Dev*,1999,13(19):2570-2580.
- [4] FRYE R A. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene; Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,1999,260(1):273-279.
- [5] NGUYEN L T,MAK C H,CHEN H,et al. SIRT1 attenuates kidney disorders in male offspring due to maternal high-fat diet[J]. *Nutrients*,2019,11(1):146.
- [6] HOU X,XIAO H,ZHANG Y,et al. Transient receptor potential channel 6 knockdown prevents apoptosis of renal tubular epithelial cells upon oxidative stress via autophagy activation[J]. *Cell Death Dis*,2018,9(10):1015.
- [7] GONG L,HE J,SUN X,et al. Activation of sirtuin1 protects against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury[J]. *Biomed Pharmacother*,2020,125:110021.
- [8] LIN Q,GENG Y,LIN S,et al. Sirtuin1 (SIRT1) regulates tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha-induced) Aquaporin-2 (AQP2) expression in renal medullary collecting duct cells through inhibiting the NF-kappaB path-

- way[J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2016,22:165-174.
- [9] REZZANI R,FRANCO C,FAVERO G,et al. Ghrelin-mediated pathway in Apolipoprotein-E deficient mice: a survival system[J]. *Am J Transl Res*,2019,11(7):4263-4276.
- [10] CONSIGLIO C R,JULIANA DA SILVEIRA S,MONTEICIELO O A,et al. SIRT1 promoter polymorphisms as clinical modifiers on systemic lupus erythematosus[J]. *Mol Biol Rep*,2014,41(7):4233-4239.
- [11] LEVINE M H,WANG Z,XIAO H,et al. Targeting Sirtuin-1 prolongs murine renal allograft survival and function[J]. *Kidney Int*,2016,89(5):1016-1026.
- [12] CHUANG P Y,CAI W,LI X,et al. Reduction in podocyte SIRT1 accelerates kidney injury in aging mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*,2017,313(3):F621-F628.
- [13] LIU R,ZHONG Y,LI X,et al. Role of transcription factor acetylation in diabetic kidney disease[J]. *Diabetes*,2014,63(7):2440-2453.
- [14] FRIEDERICH-PERSSON M,THORN E,HANSELL P,et al. Kidney hypoxia, attributable to increased oxygen consumption, induces nephropathy independently of hyperglycemia and oxidative stress[J]. *Hypertension*,2013,62(5):914-919.
- [15] HIGGINS D F,KIMURA K,BERNHARDT W M,et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*,2007,117(12):3810-3820.
- [16] RYU D R,YU M R,KONG K H,et al. Sirt1-hypoxia-inducible factor-1alpha interaction is a key mediator of tubulointerstitial damage in the aged kidney [J]. *Aging Cell*,2019,18(2):e12904.
- [17] LIM J H,LEE Y M,CHUN Y S,et al. Sirtuin 1 modulates cellular responses to hypoxia by deacetylating hypoxia-inducible factor 1alpha[J]. *Mol Cell*,2010,38(6):864-878.
- [18] BROSIUS F C,ALPERS C E,BOTTINGER E P,et al. Mouse models of diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*,2009,20(12):2503-2512.
- [19] KIDA Y,TCHAO B N,YAMAGUCHI I. Peritubular capillary rarefaction: a new therapeutic target in chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*,2014,29(3):333-342.
- [20] KIDA Y,GOLIGORSKY M S. Sirtuins, cell senescence, and vascular aging[J]. *Can J Cardiol*,2016,32(5):634-641.
- [21] VASKO R,XAVIER S,CHEN J,et al. Endothelial sirtuin 1 deficiency perpetrates nephrosclerosis through downregulation of matrix metalloproteinase-14: relevance to fibrosis of vascular senescence[J]. *J Am Soc Nephrol*,2014,25(2):276-291.
- [22] KIDA Y,ZULLO J A,GOLIGORSKY M S. Endothelial sirtuin 1 inactivation enhances capillary rarefaction and fibrosis following kidney injury through Notch activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2016,478(3):1074-

1079.

[23] ROGACKA D, AUDZEYENKA I, RYCHLOWSKI M, et al. Metformin overcomes high glucose-induced insulin resistance of podocytes by pleiotropic effects on SIRT1 and AMPK[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018,1864(1):115-125.

[24] HOU S, ZHANG T, LI Y, et al. Glycyrrhizic acid prevents diabetic nephropathy by activating AMPK/SIRT1/PGC-1α signaling in db/db mice[J]. J Diabetes Res, 2017,2017:2865912.

[25] AZUSHIMA K, UNEDA K, WAKUI H, et al. Effects of rikkunshito on renal fibrosis and inflammation in angiotensin II-infused mice[J]. Sci Rep, 2019,9(1):6201.

[26] 李蕾芳,李芳华. 慢性肾脏病患者血清 Klotho 水平、炎症状态、氧化应激指标与肾功能的关系[J]. 山东医药, 2018,58(34):68-70.

[27] GAO D, ZUO Z, TIAN J, et al. Activation of SIRT1 attenuates klotho deficiency-induced arterial stiffness and hypertension by enhancing AMP-activated protein kinase activity[J]. Hypertension, 2016,68(5):1191-1199.

[28] LIU X, YANG R, BAI W, et al. Exploring the role of orexin B-sirtuin 1-HIF-1α in diabetes-mellitus induced vascular endothelial dysfunction and associated myocardial injury in rats[J]. Life Sci, 2020,254:117041.

[29] LIU S, ZHAO M, ZHOU Y, et al. Resveratrol exerts dose-dependent anti-fibrotic or pro-fibrotic effects in kidneys: a potential risk to individuals with impaired kidney function[J]. Phytomedicine, 2019,57:223-235.

(收稿日期:2020-09-02 修回日期:2021-05-17)

• 综 述 •

循环肿瘤 DNA 在恶性肿瘤早期诊断和预后的研究进展*

蔡一丹¹, 易帆²综述, 谢小兵^{3△}审校

1. 湖南中医药大学医学院, 湖南长沙 410208; 2. 湖南航天医院检验科, 湖南长沙 410205;
3. 湖南中医药大学第一附属医院检验与病理中心, 湖南长沙 410007

摘 要:癌症是威胁人类健康的主要疾病之一。肿瘤的早发现和精准治疗是人类面临的世界性医学难题, 基于痕量、无创、实时快速检测技术, 检测患者循环肿瘤 DNA(ctDNA), 分析患者表观遗传学特点, 在分子水平为临床医生提供精细的分类及诊断, 可实现对患者提供个性化精准治疗的解决方案。近年来, 日益发展的各种基于血浆 ctDNA 的分子诊断技术可为恶性肿瘤的早期诊断、预后评估和用药指导提供有重要价值的生物标志, 为恶性肿瘤的临床精准治疗提供新的途径。

关键词:循环肿瘤 DNA; 恶性肿瘤; 第二代高通量测序; 磁珠捕获技术; 微滴式数字 PCR 技术

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 13. 028 **中图法分类号:**R730. 4

文章编号:1673-4130(2021)13-1649-05 **文献标志码:**A

Progress of circulating-tumor DNA in early diagnosis and prognosis for the malignancy*

CAI Yidan¹, YI Fan², XIE Xiaobing^{3△}

1. Medical College of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;
2. Department of Clinical Laboratory, Hunan Aerospace Hospital, Changsha, Hunan 410205,
China; 3. Department of Medical Laboratory and Pathology, the First Affiliated Hospital of
Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

Abstract: Cancer is one of the main diseases threatening human health. Early detection and accurate treatment of tumor is a worldwide medical problem. Based on trace, non-invasive, real-time and rapid detection technology, we can detect the circulating tumor DNA (ctDNA) in the plasma of patients, analyze the epigenetics and clinical characteristics of patients, provide precise classification and diagnosis for clinicians at the molecular level, and realize the solution of personalized precise treatment for patients. In recent years, various molecular diagnostic techniques based on plasma ctDNA have provided important biomarkers for the early diagnosis, prognosis evaluation and medication guidance of malignant tumors, and provided a new approach for clinical precision treatment of malignant tumors.

* 基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2020JJ4481)。

△ 通信作者, E-mail: xxiaobing888@163. com。

本文引用格式: 蔡一丹, 易帆, 谢小兵. 循环肿瘤 DNA 在恶性肿瘤早期诊断和预后的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(13): 1649-