

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.24.004

从干预 SIRT1 表达探究急性应激影响糖尿病小鼠葡萄糖代谢和脂肪代谢的机制 *

宋宇龙 王亚亚 张世平 朱利娟 王 臻[△]

(陕西省人民医院麻醉科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:从干预组蛋白去乙酰化酶(Sirtuin1, SIRT1)表达探究急性应激影响糖尿病小鼠葡萄糖代谢和脂肪代谢的机制。**方法:**以 30 只 C57BL/6 小鼠为研究对象,通过高脂饮食和链脲佐菌素腹腔注射诱导的 T2DM 模型小鼠,然后随机分为对照组(正常小鼠+柠檬酸盐缓冲液灌胃)、糖尿病组(糖尿病小鼠+柠檬酸盐缓冲液注射)和 SIRT1 干预组(糖尿病小鼠+SIRT1720 的载体缓冲液灌胃)。通过血糖仪和胰岛素 ELISA 试剂盒分别检测小鼠空腹血糖、胰岛素水平。使用血液化学自动分析仪检测小鼠血清甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白(LDL)-胆固醇和高密度脂蛋白(HDL)-胆固醇水平。收集小鼠白色脂肪组织冲洗并称重比较。通过 RT-PCR 分析脂肪生成转录因子 PPAR γ 和 SREBP-1c、脂肪酸合成因子 Fas 和 Ap2、脂肪酸分解因子 Hsl 的 mRNA 表达。通过蛋白印迹分析 AMPK-SIRT1-PGC-1 通路蛋白的表达。**结果:**糖尿病组较对照组空腹血糖、胰岛素水平升高($P<0.05$),SIRT1 干预组较糖尿病组空腹血糖、胰岛素水平降低($P<0.05$)。糖尿病组较对照组血清甘油三酯、总胆固醇、HDL-胆固醇和 LDL-胆固醇升高($P<0.05$)。糖尿病组较对照组附睾、腹膜后、肠系膜和腹股沟脂肪的重量升高($P<0.05$),SIRT1 干预组较糖尿病组的白色脂肪重量降低($P<0.05$)。SIRT1 干预组较糖尿病组降低($P<0.05$)。糖尿病组较对照组的血糖水平在 30、60 和 120 分钟时升高($P<0.05$),SIRT1 干预组较糖尿病组各时间点血糖水平降低($P<0.05$)。糖尿病组较对照组 PPAR γ 、SREBP-1c、Fas、Ap2 的 mRNA 表达升高($P<0.05$),HslmRNA 降低($P<0.05$),SIRT1 干预组较糖尿病组 PPAR γ 、SREBP-1c、Fas、Ap2 的 mRNA 表达升高,HslmRNA 降低($P<0.05$)。糖尿病组较对照磷酸化 AMPK、SIRT1 和 PGC-1 的表达降低($P<0.05$),SIRT1 干预组较糖尿病组磷酸化 AMPK、SIRT1 和 PGC-1 的表达升高($P<0.05$)。**结论:**调控 SIRT1 高表达可激活糖尿病小鼠 AMPK/PGC-1 α 信号通路,同时促进脂肪分解和抑制脂肪合成而表现出抗肥胖作用。

关键词:SIRT1;急性应激;葡萄糖代谢;脂肪分解;糖尿病

中图分类号:R-33;R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)24-4623-05

Exploring the Mechanism of Acute Stress Affecting Glucose and Fat Metabolism in Diabetic Mice from the Intervention of SIRT1 Expression*

SONG Yu-long, WANG Ya-ya, ZHANG Shi-ping, ZHU Li-juan, WANG Zhen[△]

(Department of Anesthesiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To explore the mechanism of acute stress affecting glucose and fat metabolism in diabetic mice from the intervention of histone deacetylase (Sirtuin1, SIRT1) expression. **Methods:** Thirty C57BL/6 mice were used as research objects. T2DM model mice were induced by high-fat diet and intraperitoneal injection of streptozotocin. Then they were randomly divided into control group (normal mice + citrate buffer solution gavage), diabetes group (diabetic mice + citrate buffer injection) and SIRT1 intervention group (diabetic mice + SIRT1720 carrier buffer gavage). The fasting blood glucose and insulin levels of mice were detected by blood glucose meter and insulin ELISA kit respectively. An automatic blood chemistry analyzer was used to detect serum triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol and high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels. Collect mouse white adipose tissue for washing and weighing for comparison. The mRNA expression of lipogenic transcription factors PPAR γ and SREBP-1c, fatty acid synthesis factors Fas and Ap2, fatty acid decomposition factor Hsl was analyzed by RT-PCR. The expression of AMPK-SIRT1-PGC-1 pathway protein was analyzed by Western blot. **Results:** Compared with the control group, the diabetes group had higher fasting blood glucose and insulin levels($P<0.05$), and the SIRT1 intervention group had lower fasting blood glucose and insulin levels than the diabetes group ($P<0.05$). Compared with the control group, the diabetes group had higher serum triglycerides, total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol ($P<0.05$). The weight of epididymis, retroperitoneum, mesenteric and inguinal fat in the diabetic group was higher than that in the control group ($P<0.05$), and the weight of white fat in the SIRT1 intervention group was lower than that in the diabetic

* 基金项目:陕西省自然科学研究基础计划项目(2014JM4181);陕西省自然科学基金基础计划(2018JM7121)

作者简介:宋宇龙(1976-),男,硕士,副主任医师,研究方向:糖尿病动物进行腹部外科手术,电话:15319798528,E-mail:sxsylong1234@163.com

[△] 通讯作者:王臻(1979-),男,本科,主治医师,研究方向:围术期脑保护,电话:13991312257,E-mail:sxsylong1234@163.com

(收稿日期:2021-04-22 接受日期:2021-05-18)

group ($P<0.05$). The SIRT1 intervention group was lower than the diabetes group ($P<0.05$). The blood glucose level of the diabetes group was higher than that of the control group at 30, 60 and 120 minutes ($P<0.05$), and the blood glucose level of the SIRT1 intervention group was lower than that of the diabetes group at each time point ($P<0.05$). Compared with the control group, the mRNA expression of PPAR γ , SREBP-1c, Fas, and Ap2 in the diabetes group was increased ($P<0.05$), and Hs1mRNA was decreased ($P<0.05$). Compared with the control group, the mRNA expression of PPAR γ , SREBP-1c, Fas, and Ap2 in the SIRT1 intervention group was higher. Increased, Hs1mRNA decreased ($P<0.05$). Compared with the control group, the expression of phosphorylated AMPK, SIRT1 and PGC-1 was lower in the diabetes group ($P<0.05$), and the expression of phosphorylated AMPK, SIRT1 and PGC-1 in the SIRT1 intervention group was higher than that in the diabetes group ($P<0.05$). **Conclusion:** Regulating the high expression of SIRT1 can activate AMPK/PGC-1 α signaling pathway in diabetic mice, and at the same time promote lipolysis and inhibit fat synthesis, thus exhibiting anti-obesity effects.

Key words: SIRT1; Acute stress; Glucose metabolism; Lipolysis; Diabetes

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)24-4623-05

前言

2型糖尿病 (Type 2 diabetes, T2DM) 是一种慢性代谢性疾病, 主要以胰岛 β 细胞功能障碍和靶器官胰岛素抵抗引起的相对胰岛素缺乏为特征^[1,2]。肝脏是控制血糖的一个特别重要的代谢器官, 约90%的内源性葡萄糖由肝脏系统产生, 其可通过调节糖异生、糖原分解、糖原等多种途径来维持血糖平衡^[3,4]。研究表明, 抑制肝脏糖异生可以改善 T2DM 患者的血糖^[5,6]。虽然胰岛素抵抗的确切发病机制仍然不明确, 但已经提出有几个因素在这一过程中起作用, 例如脂肪因子、胰岛素信号通路缺陷^[7,9]。此外, 已有研究证实: SIRT1 表达或活性的降低可能与胰岛素抵抗相关疾病的发病机制有关, 可对葡萄糖稳态和胰岛素敏感性产生有益影响^[10,11]。另外, SIRT1 调节许多参与代谢过程的基因表达, 如糖异生、脂肪酸氧化和线粒体功能, 控制肝脏中的脂质和葡萄糖代谢以及脂肪生成^[12,13]。活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 通过增加细胞内 NAD⁺来增强 SIRT1 活性, 并控制 SIRT1 介导的去乙酰化及其代谢作用^[14,16]。本研究通过高脂肪饮食/链脲佐菌素诱导小鼠 T2DM 模型, 使用 SIRT1 激活剂 SRT1720 调控 SIRT1 高表达, 探讨对 T2DM 模型小鼠葡萄糖代谢和脂肪代谢的机制。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验小鼠 30只 C57BL/6 小鼠 (雄性, 5~6 周龄, 20 ± 2 g) 购自斗治生物科技有限公司 (韩国首尔)。所有小鼠饲养在 $25\pm 2^\circ\text{C}$ 、12/12 h 光/暗循环的恒定环境下。

1.1.2 模型建立及分组 适应一周后, 通过持续 4 周饲喂含 60% kcal 脂肪的高脂饮食建立 T2DM 的 C57BL/6 小鼠模型, 同时注射链脲佐菌素 (25 mg/kg 溶于 100 mM 柠檬酸盐缓冲液 (pH 4.4), 每隔一天腹腔注射 (ip) 一次。对照组给予相同体积的载体柠檬酸盐缓冲液。STZ 注射后 2 周, 将成功建立的动物模型 (空腹血糖 ≥ 200 mg/dL 或 ≥ 11.1 mmol/mL) 随机分为糖尿病组 ($n=10$) 和 SIRT1 干预组 ($n=10$)。对于 SIRT1 干预组, SRT1720 在载体 (2% HPMC + 0.2% DOSS) 中以 10 mg/kg 的指定剂量通过口服管饲法施用于 C57BL/6 雄性小鼠, 每天一次, 持续三周。实验结束时, 所有小鼠禁食 16 小时, 用叔戊醇稀释的三溴乙醇麻醉。从眼眶静脉收集血液, 通过在 4°C 下以 3,000 rpm

离心 20 min 获得血清。脂肪组织被迅速切除、冲洗并称重。

1.2 实验方法

1.2.1 血糖、胰岛素和口服葡萄糖耐量测试 药物治疗的最后 1 周, 前一天晚上动物禁食过夜 (12 h), 第二天早上测量血糖浓度, 并从尾静脉在肝素化毛细管中采集血样。该样品在 13,000 rpm 下离心 5 分钟, 血浆储存在 -80°C 下用于分析。使用血糖仪 (购自江苏鱼跃医疗设备股份有限公司) 测量空腹血糖水平。通过胰岛素 ELISA 试剂盒 (购自武汉华美生物工程有限公司) 检测血浆胰岛素水平。小鼠禁食过夜 12 h 后 30 min 内用 50% 2 g/kg 葡萄糖灌胃进行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)。在葡萄糖负荷后 0.5、1 或 2 h 测定血糖水平。

1.2.2 血清生化分析 甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白 (LDL)- 胆固醇和高密度脂蛋白 (HDL)- 胆固醇的血清水平, 用血液化学自动分析仪 (型号: KoneLab 20XT, 厂家: 美国赛默飞世尔科技公司)。

1.2.3 定量逆转录 PCR (RT-qPCR) 根据制造商的说明, 使用 Trizol 从附睾脂肪组织中提取总 RNA。使用微量分光光度计测量 RNA 含量和纯度。然后使用 Rotor-Gene 3000 仪器和 Rotor-GeneTM SYBR Green 试剂盒进行 RT-qPCR。热循环为: 94°C 3 分钟、 95°C 10 秒、 60°C 15 秒和 72°C 20 秒的 40 个循环。使用 Rotor-Gene 6000 系列系统软件程序第 6 版分析结果, 并将目标 mRNA 水平标准化为 3-磷酸甘油醛脱氢酶的水平。

1.2.4 蛋白质印迹分析 附睾脂肪组织制备为组织匀浆, 并用于蛋白质印迹分析。使用 BCA 蛋白质测定试剂盒测量裂解物的蛋白质含量, 并按照常规步骤进行蛋白质印迹分析。针对抗 p-AMPK- α (1:1000)、抗 SIRT1 (1:1000)、抗 PGC-1 α (1:1000)、 β -肌动蛋白、抗兔 IgG HRP 和抗小鼠 IgG HRP 均购自美国 Cell Signal Technology。使用 HRP 底物检测印迹。使用 ImageQuantTM LAS 500 成像系统观察并计算蛋白相对表达。

1.3 统计分析

所有结果均表示为平均值 $\pm$ 标准差。使用 STATA 14.0 通过单向方差分析确定组间统计显著性, 统计显著性设置为 $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 SIRT1 过表达对空腹葡萄糖和胰岛素的影响

糖尿病组较对照组空腹血糖、胰岛素水平升高, SIRT1 干预组较糖尿病组空腹血糖、胰岛素水平降低 ($P<0.05$)。(表 1)。

表 1 小鼠空腹血糖和胰岛素检测

Table 1 Detection of fasting blood glucose and insulin in mice

Groups	FBG(mmol/L)	Insulin(mIU/L)
Control group	6.45± 0.48	0.34± 0.02
Diabetes group	14.26± 1.14	0.55± 0.03
The SIRT1 intervention group	9.10± 1.16	0.40± 0.03
F	11.439	9.123
P	<0.001	<0.001

2.2 SIRT1 过表达对血清脂质水平的影响

和 LDL- 胆固醇升高, SIRT1 干预组较糖尿病组降低($P<0.05$)。

糖尿病组较对照组血清甘油三酯、总胆固醇、HDL- 胆固醇 (表 2)。

表 2 血清生化分析

Table 2 Serum biochemical analysis

Groups	TG(mg/dL)	TC(mg/dL)	HDL-C(mg/dL)	LDL-C(mg/dL)
Control group	35.72± 5.27	96.33± 11.59	63.25± 7.33	25.24± 6.31
Diabetes group	72.38± 8.62	127.96± 22.35	88.30± 13.44	37.56± 5.17
The SIRT1 intervention group	53.47± 6.45	105.83± 13.19	79.52± 8.44	24.82± 4.39
F	9.103	11.273	14.068	13.117
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 SIRT1 过表达对脂肪组织重量的影响

重量升高, SIRT1 干预组较糖尿病组的白色脂肪重量降低

糖尿病组较对照组附睾、腹膜后、肠系膜和腹股沟脂肪的 ($P<0.05$)。(表 3)。

表 3 SIRT1 过表达对脂肪组织重量的影响

Table 3 Effects of SIRT1 overexpression on the weight of fatty tissue

Groups	Andidymal fat(g)	Retroperitoneal fat(g)	Enterenteric fat(g)	Ggroin Fat(g)
Control group	0.94± 0.37	0.55± 0.14	0.71± 0.18	0.35± 0.12
Diabetes group	2.53± 0.34	1.59± 0.19	1.89± 0.37	0.59± 0.08
The SIRT1 intervention group	2.13± 0.21	1.05± 0.08	1.05± 0.18	0.36± 0.71
F	13.131	9.398	10.642	9.543
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 葡萄糖耐量试验

口服葡萄糖后,对照组的血糖水平在灌胃后 30 min 达到最大值,然后逐渐下降,糖尿病组较对照组的血糖水平在 30、60 和 120 min 时升高, SIRT1 干预组较糖尿病组各时间点血糖水平降低($P<0.05$)。(表 4)。

2.5 SIRT1 过表达对脂肪生成和脂肪氧化关键因子表达的影响

糖尿病组较对照组 PPAR γ 、SREBP-1c、Fas、Ap2 的 mRNA 表达升高, HslmRNA 降低 ($P<0.05$), SIRT1 干预组较糖尿病 PPAR γ 、SREBP-1c、Fas、Ap2 的 mRNA 表达升高, HslmRNA 降低($P<0.05$)。(表 5)。

表 4 OGTT 试验

Table 4 The OGTT test

Groups	0(min)	30(min)	60(min)	120(min)
Control group	11.36± 2.25	17.49± 2.73	9.10± 1.77	7.78± 1.36
Diabetes group	13.18± 2.68	28.16± 3.24	25.13± 2.46	23.05± 2.60
The SIRT1 intervention group	12.39± 2.24	21.75± 2.83	19.55± 2.33	16.57± 1.61
F	5.412	11.521	14.231	13.321
P	0.024	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 RT-PCR 分析脂肪代谢因子的 mRNA 表达

Table 5 RT-PCR analyzed the mRNA expression of fat metabolic factors

Groups	PPAR γ	SREBP-1c	Fas	Ap2	Hsl
Control group	1.03 $\pm$ 0.03	1.12 $\pm$ 0.04	1.15 $\pm$ 0.07	1.05 $\pm$ 0.02	1.97 $\pm$ 0.13
Diabetes group	2.15 $\pm$ 0.22	2.05 $\pm$ 0.19	1.89 $\pm$ 0.17	2.12 $\pm$ 0.24	1.14 $\pm$ 0.06
The SIRT1 intervention group	1.28 $\pm$ 0.15	1.24 $\pm$ 0.17	1.23 $\pm$ 0.12	1.11 $\pm$ 0.32	1.85 $\pm$ 0.15
F	10.622	9.195	12.326	13.561	10.827
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.6 蛋白印迹分析 AMPK-SIRT1-PGC-1 通路

糖尿病组较对照磷酸化 AMPK、SIRT1 和 PGC-1 的表达

降低, SIRT1 干预组较糖尿病组磷酸化 AMPK、SIRT1 和 PGC-1 的表达升高($P<0.05$)。(表 5)。

表 6 AMPK-SIRT1-PGC-1 通路蛋白表达

Table 6 Expression of the AMPK-SIRT1-PGC-1 pathway protein

Groups	SIRT1	p-AMPK	PGC-1
Control group	1.82 $\pm$ 0.167	1.96 $\pm$ 0.17	1.95 $\pm$ 0.16
Diabetes group	1.13 $\pm$ 0.12	1.06 $\pm$ 0.09	1.03 $\pm$ 0.07
The SIRT1 intervention group	2.16 $\pm$ 0.32	2.05 $\pm$ 0.19	1.93 $\pm$ 0.16
F	9.613	11.125	13.379
P	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

高脂肪饲养会增加小鼠血糖,而调控 SIRT1 高表达后会降低血糖, SIRT1 的这些降血糖作用已在其他研究中报道^[17,18]。研究中同时发现, SIRT1 高表达也抑制了高脂肪诱导引起的血清甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平的升高。SIRT1 是一种 NAD⁺ 依赖性蛋白质脱乙酰酶, 已成为各种代谢组织中的关键代谢调节剂,包括脂肪储存、糖异生、脂肪酸氧化、脂肪生成、胰岛素分泌等^[19,20]。

相关研究显示: FaS 是脂肪生成的关键酶, 当被激活时, 它会增加脂肪组织中的脂肪酸合成和胰岛素抵抗^[21]。Ap2 也称为脂肪酸结合蛋白, 被用作代谢综合征的早期生物标志物, 阻断这种蛋白质可以治疗各种慢性疾病, 包括心脏病、糖尿病和肥胖症^[22,23]。在本研究中, SIRT1 升高抑制了糖尿病小鼠 PPAR γ 和 SREBP-1c mRNA 表达的增加, 且 SIRT1 干预组抑制了高脂肪诱导的 Fas 和 Ap2 mRNA 表达的增加, 减少脂肪酸生物合成, 并且抑制了高脂肪诱导的 Hsl mRNA 的减少, SIRT1 高表达促进了脂肪组织中脂肪酸氧化和脂肪分解, 结合 Furukawa N^[24]和 Abduraman MA^[25]的研究分析其原因在于: SIRT1 基因可改善肥胖大鼠和肥胖人类的血脂水平, 其可调控脂肪组织的代谢, 具有有效的抗肥胖作用。

在禁食后期, Crtc2 (即 torC2) 的失活和降解抑制了糖异生, SIRT1 则通过其脱乙酰酶活性参与了这一过程, 因此, SIRT1 激活剂介导的抑制糖异生的机制可能反映了在禁食晚期, SIRT1 对糖异生的抑制作用^[26,27]。进一步的体内研究表明, SIRT1 是维持肝脏葡萄糖和脂质稳态所必需的。肝脏特异性抑

制 SIRT1 不仅会增加全身葡萄糖和胰岛素敏感性, 还会增加肝脏游离脂肪酸和胆固醇水平。然而, SIRT1 的过度表达会刺激培养的肝细胞和小鼠中的基础 AMP 活化蛋白激酶肝脏, 可防止由高血糖引起的脂肪酸合酶诱导和脂质积累。因此, SIRT1 的中度过度表达可能会防止由高脂肪饮食引起的代谢紊乱和肝脂肪变性, 其作用的基础是抗氧化蛋白线粒体超氧化物歧化酶和 NRF-1 的表达增加, 以及通过下调 NF κ B 活性降低促炎细胞因子的表达, 与上述研究结果一致。

AMPK 属于 RD(Arg-Asp) 激酶, 它被称为丝氨酸 / 苏氨酸激酶, 作为细胞内能量传感器, 参与调节葡萄糖和脂肪酸代谢, 并在维持能量稳态和对能量应激的适应性反应中起着重要作用, 在低能量条件下, AMPK 磷酸化特定的酶和生长控制节点, 以增加 ATP 生成并减少 ATP 消耗^[28,29]。ATP 水解为 ADP 为驱动几乎所有与活细胞相关的过程提供能量。维持充足的能量供应是生存的必要条件。AMPK 在维持真核细胞的能量稳态方面起着重要作用。通过激活 AMPK, 该通路可以改善 2 型糖尿病的症状, 目前 SIRT1 通过增强 AMPK 介导的信号传导活性来增强胰岛素敏感性。SIRT1 即组蛋白去乙酰化酶, 其通常在多种生物代谢过程机制中过度表达, 是包括肝脏在内的多个器官炎症的主要抑制因子^[30]。SIRT1 作用于 AMPK 通路, 调节糖原合成和糖异生, PGC-1 α 是 SIRT1 的直接底物, 通过调节参与葡萄糖代谢的基因的转录来维持血糖浓度和胰岛素敏感性。最近来自不同体内转基因模型的见解清楚地表明, AMPK、SIRT1 和 PGC-1 α 可能充当协调网络以改善代谢健康, 这些途径的失调将导致代谢疾病, 如 T2DM 和肥胖症。

综上所述, 当前的研究证明, SIRT1 过度表达可以降低

T2DM 小鼠体内的空腹血糖水平,增加胰岛素敏感性,促进脂肪分解和抑制脂肪合成表现出抗肥胖作用。

参考文献(References)

- [1] Puigoriol-Illamola D, Leiva R, et al. 11 β -HSD1 Inhibition Rescues SAMP8 Cognitive Impairment Induced by Metabolic Stress [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 57(6): 551-565
- [2] Pal PB, Sonowal H, Shukla K, et al. Aldose reductase regulates hyperglycemia-induced HUVEC death via SIRT1/AMPK- α 1/mTOR pathway[J]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 63(1): 11-25
- [3] Higuchi I, Kimura Y, Kobayashi M, et al. Relationships between plasma lactate, plasma alanine, genetic variations in lactate transporters and type 2 diabetes in the Japanese population [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 35(1): 131-138
- [4] Dibe HA, Townsend LK, McKie GL, et al. Epinephrine responsiveness is reduced in livers from trained mice [J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(3): e14370
- [5] Zhu Y, Qian X, Li J, et al. Astragaloside-IV protects H9C2 (2-1) cardiomyocytes from high glucose-induced injury via miR-34a-mediated autophagy pathway[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 4172-4181
- [6] 黄东毅, 贺巍, 李小露, 等. 格列美脲与沙格列汀联合治疗对2型糖尿病患者血糖控制、胰岛素抵抗及血脂的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(1): 83-86
- [7] Zhang Q, Feng R, Chaudhary O, et al. Cardiopulmonary Bypass Suppresses Forkhead Box O3 and Downstream Autophagy in the Diabetic Human Heart[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 111(3): 937-944
- [8] Hong SH, Choi KM. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 494
- [9] Li X, Zhang D, Vatner DF, et al. Mechanisms by which adiponectin reverses high fat diet-induced insulin resistance in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(51): 32584-32593
- [10] 陈霞, 何航辉, 苏悦, 等. SIRT1/AMPK 通路在利拉鲁肽早期干预缓解高脂饮食导致的大鼠非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(4): 588-597
- [11] Wang X, Huang H, Su C, et al. Cilostazol ameliorates high free fatty acid (FFA)-induced activation of NLRP3 inflammasome in human vascular endothelial cells [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3704-3710
- [12] Mohammad G, Abdelaziz GM, Siddiquei MM, et al. Cross-Talk between Sirtuin 1 and the Proinflammatory Mediator High-Mobility Group Box-1 in the Regulation of Blood-Retinal Barrier Breakdown in Diabetic Retinopathy[J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44(10): 1133-1143
- [13] Ren BC, Zhang YF, Liu SS, et al. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12355-12367
- [14] Rehman K, Haider K, Jabeen K, et al. Current perspectives of oleic acid: Regulation of molecular pathways in mitochondrial and endothelial functioning against insulin resistance and diabetes [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21(4): 631-643
- [15] Liu L, Liu C, Fang L. AMPK-SIRT1 pathway dysfunction contributes to neuron apoptosis and cognitive impairment induced by sevoflurane [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 56
- [16] Wang SW, Wang W, Sheng H, et al. Hesperetin, a SIRT1 activator, inhibits hepatic inflammation via AMPK/CREB pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt B): 107036
- [17] Zhou Y, Cai LJ, Xu LH, et al. The role of sirt1 in the retinal ganglion cells cultured by high glucose [J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41 (3): 845-852
- [18] Mishra JS, Zhao H, Hattis S, et al. Elevated Glucose and Insulin Levels Decrease DHA Transfer across Human Trophoblasts via SIRT1-Dependent Mechanism[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1271
- [19] Mahmood E, Jeganathan J, Feng R, et al. Decreased PGC-1 α Post-Cardiopulmonary Bypass Leads to Impaired Oxidative Stress in Diabetic Patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(2): 467-476
- [20] 张路遥. 能量代谢分子 SIRT1 在运动改善 2 型糖尿病骨代谢中的作用机制[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 895(02): 118-123
- [21] Sun B, Zhou J, Gao Y, et al. Fas-Associated Factor 1 Promotes Hepatic Insulin Resistance via JNK Signaling Pathway [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 15(1): 1-10
- [22] Tousian H, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Effects of alpha-mangostin on memory senescence induced by high glucose in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23 (10): 1261-1267
- [23] Furuhashi M. Fatty Acid-Binding Protein 4 in Cardiovascular and Metabolic Diseases[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(3): 216-232
- [24] Furukawa N, Koitabashi N, Matsui H, et al. DPP-4 inhibitor induces FGF21 expression via sirtuin 1 signaling and improves myocardial energy metabolism[J]. *Heart Vessels*, 2021, 36(1): 136-146
- [25] Abduraman MA, Azizan NA, Teoh SH, et al. Ketogenesis and SIRT1 as a tool in managing obesity [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2021, 15(1): 10-18
- [26] Jia G, Aroor AR, Jia C, et al. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(2): 1802-1809
- [27] 王娜, 薛鹏, 李子怡, 等. 组蛋白去乙酰化酶 Sirtuin 1 在糖尿病和骨代谢中的研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(3): 234-237
- [28] Li T, Liu J, Guo G, et al. Synphilin-1 Interacts with AMPK and Increases AMPK Phosphorylation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4352
- [29] 杨洋, 王芸芸, 李小川, 等. 噻唑衍生物 WSF-SN-10 激活 AMPK 的机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(13): 2401-2406
- [30] Xu C, Wang L, Fozouni P, et al. SIRT1 is downregulated by autophagy in senescence and ageing [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(10): 1170-1179