

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.030>

## Sirt1在呼吸系统疾病中的研究进展

郑成功<sup>1,2</sup> 综述 胡瑞成<sup>1,2</sup>, 戴爱国<sup>1</sup> 审校

(1. 南华大学附属省马王堆医院呼吸内科, 长沙 410016; 2. 湖南省人民医院呼吸内科, 长沙 410016)

**[摘要]** 沉默信息调节因子2相关酶1(silent information regulator 2 homolog 1, Sirt1)在生物体中广泛表达, 属于第III类组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)。它可通过氧化应激、炎症、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)等机制影响细胞的凋亡和衰老, 广泛参与多种疾病的发生与发展。

**[关键词]** 沉默信息调节因子2相关酶1; 氧化应激; 炎症; 内质网应激; 慢性阻塞性肺疾病; 支气管哮喘; 肺癌

## Research progress of Sirt I in the respiratory diseases

ZHENG Chenggong<sup>1,2</sup>, HU Ruicheng<sup>1,2</sup>, DAI Aiguo<sup>1</sup>

(1. Department of Respiratory, Provincial Mawangdui Hospital Affiliated to University of South China, Changsha 410016;

2. Department of Respiratory, Hunan Province People's Hospital, Changsha 410016, China)

**Abstract** The Silent information regulator 2 related enzymes 1 (Sirt1) is widely expressed in organisms, which belongs to class III histone deacetylase (histone deacetylase, HDAC). It can affect cell apoptosis and senescence through oxidative stress, inflammation and endoplasmic reticulum stress, widely involved in the occurrence and development of various diseases.

**Keywords** Sirt1; oxidative stress; inflammation; endoplasmic reticulum stress; chronic obstructive pulmonary disease; bronchial asthma; lung cancer

沉默信息调节因子2相关酶1(silent information regulator 2 homolog 1, Sirt1)是广泛存在于人类组织细胞中的一种蛋白, 目前在呼吸系统疾病中已备受关注。随着研究文献的增加, 人们对Sirt1功能及作用的认识逐步深刻, 本文将进一步阐述其作用及其在呼吸系统相关疾病中的研究进展。

### 1 Sirt1 的发现及结构

1986年, Ivy等<sup>[1]</sup>在研究酵母的实验过程中发现了一种与细胞长寿有关的基因, 随后在果虫和蝇的体内也发现了这种基因, 并命名为沉默信息调节因子2(silent information regulator 2, Sir2)。此

收稿日期 (Date of reception): 2017-02-21

通信作者 (Corresponding author): 胡瑞成, Email: huruicheng@hotmail.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81070035); 湖南省科技计划 (2009JT3054); 湖南省卫生厅科研基金 (B2008-026)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81070035), the Science and Technology Plan Program of Hunan Province (2009JT3054) and the Project of Medicine and Public Health of Hunan Province (B2008-026), China.

后, 科学家在研究高等动物细胞的过程中陆续发现并鉴定出与Sir2同源的一个蛋白质家族, 统一命名为Sirtuins(SIRTs)家族。其中, Frye等<sup>[2]</sup>在人体中首先发现的SIRTs蛋白被称为Sirt1, 其他依次命名为Sirt2~7。在SIRTs家族中, Sirt1与酵母中Sir2同源性最高<sup>[3]</sup>, 与呼吸系统疾病的关系最密切, 同时也是被人们所广泛研究的。

研究<sup>[4]</sup>发现: 人类的Sirt1编码基因位于染色体10q22.1, 其基因长度为33 kb, 编码蛋白质的相对分子质量约为120 kD; 它主要定位在细胞核中, 并且在真核细胞及多数原核生物中都有表达, 由500个氨基酸残基组成, 其作用的必需基因为第363位的组氨酸。除此之外, Sirt1在胞质中也有一定表达, 并且有核-胞质的穿梭运动, 以便于调节机体各方面的平衡与稳态。

## 2 Sirt1 的功能及作用

### 2.1 Sirt1 与氧化应激

氧化应激是机体细胞损伤的一个重要因素, 当机体发生氧化应激时, 体内的氧化与抗氧化的平衡遭到破坏, 产生大量的氧自由基可导致生物体细胞内的蛋白质氧化以及细胞膜的脂质过氧化作用, 从而引起细胞的凋亡和衰老, 进而影响机体正常的生理功能。Sirt1作为生物细胞内的一种去乙酰化酶, 参与氧化与抗氧化基因的转录和修饰。近年来的多项研究<sup>[5-8]</sup>表明: Sirt1可以通过去乙酰化FOXO3来调节机体内细胞抗氧化基因和酶的表达, 从而减少氧化应激产物对细胞的损伤, 延缓细胞的凋亡与衰老。研究<sup>[9]</sup>表明: 机体细胞发生氧化应激时, FOXO被p300, CBP等具有乙酰化作用的酶修饰, 乙酰化的FOXO(Ac-FOXO)在细胞核内积聚, 并与核小体结合, 以抑制其转录活性, 而细胞核内的Sirt1可以对Ac-FOXO去乙酰化来增加FOXO的转录, 从而调节其下游抗氧化基因及酶的表达, 如锰超氧化物歧化酶(MnSoD), 血红素加氧酶(HO-1)和醌氧化还原酶(NQO-1)等<sup>[5,10]</sup>, 减轻细胞内的氧化应激反应, 对细胞产生保护作用。此外, Kao等<sup>[11]</sup>利用siRNA干扰HUVECs细胞中的Sirt1的表达, 发现细胞的抗氧化能力明显受到影响。因此, Sirt1是调节生物体内氧化应激的一种关键因子, 可对细胞内的抗氧化基因等非组蛋白进行去乙酰化修饰<sup>[12]</sup>, 如果抑制其表达, 细胞内的氧化应激将会增强, 加速细胞的衰老和损伤<sup>[13-14]</sup>, 最终影响机体

细胞的正常生理功能。

### 2.2 Sirt1 与炎症

NF- $\kappa$ B是炎症反应中一种极为关键的转录因子, 在炎症的发生与发展中具有极其重要的作用<sup>[15]</sup>, 也是目前研究的最为热门的一条炎症通路。NF- $\kappa$ B在机体受到炎症因子刺激时, 会启动众多炎症因子的转录。组蛋白乙酰化酶可引起促炎因子的释放, 而Sirt1作为细胞内一种重要的去乙酰化酶, 可负性调节炎症因子的释放<sup>[16-17]</sup>。有研究<sup>[18]</sup>表明: 在炎症发生时, Sirt1对NF- $\kappa$ B的亚单位p65直接进行去乙酰化修饰, 通过其去乙酰化的作用, 降低了NF- $\kappa$ B亚单位p65的乙酰化水平, 从而抑制NF- $\kappa$ B的转录, 发挥其特殊的抗炎效果<sup>[19]</sup>。此外, 利用RNA干扰技术抑制人单核细胞系中Sirt1基因的表达后, 香烟烟雾可导致NF- $\kappa$ B活性和促炎性介质的释放都有所增加, 而在小鼠中敲除Sirt1基因也可证实这一结果<sup>[20]</sup>。因此, Sirt1在炎症的发生与发展中也发挥了重要的作用, 在炎症发生期间, 如能维持体内的乙酰化与去乙酰化作用的平衡, 或许能对炎症的减轻或控制发挥明显有益的作用。

### 2.3 Sirt1 与内质网应激

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是细胞适应外界环境的变化而产生的一种生理性适应过程, 适度的ERS可使细胞适应外界环境的变化, 维持细胞的生存; 但是一旦ERS过强, 就会启动凋亡途径使细胞凋亡<sup>[21]</sup>。研究<sup>[22]</sup>表明: Sirt1在调节ERS方面也发挥了重要的作用, 它可通过调控内质网相关分子ORP150减轻或者缓解ERS。ORP150可直接结合ERS的传感器PERK和eIF2 $\alpha$ , 使他们处在非活跃状态, 从而抑制UPR和ERS。Tae等<sup>[23]</sup>研究Sirt1在改善胰岛素抵抗的机制中发现: Sirt1的激动剂白藜芦醇可以对棕榈盐导致的ERS产生重大的抑制作用, 导致抗ERS和胰岛素抵抗的保护效应, 并证明了Sirt1通过ORP150来调控ERS, 从而改善棕榈酸盐造成的HepG2细胞的胰岛素抵抗。此外, 在实验中敲除HBEpC细胞的ORP150, 然后用Sirt1的激动剂白藜芦醇刺激细胞, 发现其抗凋亡的作用明显减弱, 且细胞凋亡明显增加, 同时ERS性凋亡的标志蛋白CHOP表达也增加<sup>[24-25]</sup>。因此, 目前的研究认为Sirt1可通过ORP150负性调控ERS, 从而使细胞适应外界不利的环境。

### 3 Sirt1 与呼吸系统疾病

#### 3.1 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)

COPD是长期慢性炎症而导致的一种常见呼吸系统疾病,其明显特征为持续气流受限,且气流受限多呈进行性发展,但是其发病的准确机制现在还处于广泛的研究之中,吸烟是其发病的一种极为重要的危险因素。早在2008年,Rajendrasozhan等<sup>[26]</sup>发现在非吸烟者、吸烟者和吸烟合并COPD的患者肺部Sirt1的表达出现明显的差异,吸烟合并COPD患者肺部组织Sirt1的表达明显降低,而吸烟者Sirt1的表达又次于非吸烟者,这暗示着Sirt1对肺部组织损伤起了重要的保护作用,它可能参与到COPD的发病机制之中。Yao等<sup>[5]</sup>在实验中证明了Sirt1保护香烟烟雾导致的肺部氧化应激,其机制是通过Sirt1去乙酰化FOXO3。与此同时,Sirt1还可调整COPD患者肺部的TIMP-1/MMP-9的比例<sup>[27-29]</sup>,以减慢COPD及肺气肿的发生与发展。因此,Sirt1可通过对氧化应激、炎症等过程的调整,发挥对COPD患者肺部细胞的保护作用,延缓细胞的衰老与死亡<sup>[30]</sup>,其在肺部细胞的表达水平可作为COPD等慢性疾病的一种治疗目标<sup>[31]</sup>。在临床上,监测患者肺部组织中的Sirt1水平,可能为我们的治疗提供一种新的思路。

白藜芦醇是Sirt1的一种天然激动剂,它对肺部组织细胞具有重要的保护作用,同时也是目前研究Sirt1最常见的一种激动剂。近年来,研究者发现白藜芦醇能够减弱香烟烟雾导致的气道上皮细胞ERS性凋亡<sup>[24]</sup>,能够减弱COPD气道平滑肌细胞暴露于脂磷壁酸后炎症因子的释放<sup>[32]</sup>,但是其准确的分子作用机制尚不清楚,积极研究其激动剂及其药物的开发,将会对临床产生深远的影响。此外,烟酰胺、sirtinol作为Sirt1的一种功能抑制剂,在呼吸系统疾病的相关研究甚少,积极探究烟酰胺、sirtinol在呼吸系统疾病中的作用,开发其相关的药物,对于维持机体乙酰化与去乙酰化的平衡同样也具有十分重要的意义。

#### 3.2 支气管哮喘

在临床实践中已经证实:支气管哮喘(bronchial asthma)是一种气道的慢性炎症性疾病,糖皮质激素对哮喘的控制具有明显的疗效。然而,哮喘的复发率较高,皮质类固醇激素的不良反应较大且有耐药的形成,积极寻找糖皮质激素的替代药品成了临床工作者所面临的重要问题。

近来研究<sup>[33]</sup>表明:Sirt1在控制哮喘方面也发挥重要的作用,其激动剂白藜芦醇能结合到Sirt1缩氨酸的基底催化区域的别构部位,从而增加乙酰化基底的亲和力,对哮喘的控制产生一定的影响。Ichikawa等<sup>[34]</sup>利用Sirt1的激动剂SRT1720和白藜芦醇处理OVA诱导的过敏性哮喘鼠,发现他们能通过抑制炎症细胞的浸润和炎症因子的产生,从而对哮喘鼠造成有益的影响。但Aich等<sup>[35]</sup>认为:白藜芦醇通过Sirt1上调INPP4A来抑制PI3K-AKT通路,从而发挥其改善鼠哮喘症状的作用。最近的研究发现,磷酸酶和张力蛋白同源的10号染色体上的基因缺失(P TEN)也参与了哮喘的发病,且其在哮喘发病过程中低表达代表着一种独立的因素。Guo等<sup>[36]</sup>利用卵清蛋白诱导小鼠哮喘模型,确定了Sirt1的激动剂白藜芦醇对哮喘具有明显的治疗效果,其作用机制可能是通过Sirt1促进PTEN上调实现的。与之相反是,研究者在运用吸入OVA诱导小鼠支气管哮喘模型中,却在注射Sirt1抑制剂sirtinol后缓解了哮喘发作,并认为其可能减弱OVA诱导的HIF-1 $\alpha$ 的表达,从而减弱抗原介导的气道炎症和气道高反应性有关。因此,Sirt1的作用在哮喘中目前仍没有统一的意见,其发挥哮喘的准确机制还需要进一步探索。

#### 3.3 肺癌

Sirt1对肺癌的影响具有两个相互矛盾的观点。一是Sirt1可促进肺癌细胞的生长。Sirt1可去乙酰化p53蛋白的第382位赖氨酸残基,从而减弱p53的转录激活,促进肿瘤发生<sup>[37-38]</sup>;但Sirt1也受其上游基因的调控,影响其本身的转录活性,如肿瘤抑制蛋白HIC1可以与Sirt1的启动子结合,直接抑制Sirt1的转录,增强p53蛋白的乙酰化作用,进而诱导p53依赖的生长抑制和凋亡。Chen等<sup>[39]</sup>敲掉HIC1基因后,发现肺癌组织中的Sirt1表达明显增高,并且Sirt1表达增高/低p53乙酰化/HIC1表达降低的癌症患者预后明显变差<sup>[40]</sup>;除此之外,Sirt1还可通过下调DLL4/Notch信号,去乙酰化N1IC,促进肺癌血管内皮细胞分支和增殖,增加血管密度,促进肿瘤细胞生长<sup>[41]</sup>。二是Sirt1抑制肿瘤细胞的生长。研究<sup>[42]</sup>表明:利用Sirt1抑制剂后能上调人非小细胞肺癌(non-small-cell lung carcinoma, NSCLC)中死亡受体S(death receptor, DR5)的表达,从而引起肺癌细胞的凋亡。此外,最近的研究表明:Sirt1与肿瘤细胞的转移也密切相关<sup>[43]</sup>,可作为肺癌患者治疗目标<sup>[44]</sup>,其表达也可以作为NSCLC治疗后的预后指标之一<sup>[45]</sup>。由此



可见, Sirt1在肺癌的发生、发展、治疗及预后中具有重要作用, 但其准确的作用机制现在仍未明确, 需要进一步深入研究。

### 3.4 其他

研究<sup>[30,46-48]</sup>表明: Sirt1在肺部炎症性疾病中也发挥了其独特的作用。它可通过抑制炎症因子的产生来发挥抗炎功能, 从而减轻肺部组织细胞的损伤。Gao等<sup>[49]</sup>利用小鼠盲肠结扎并穿刺导致的败血症模型发现, Sirt1<sup>-/-</sup>敲除后导致肺促炎症细胞因子增加和肺部炎性损伤, 并认为这与NF- $\kappa$ B、活化转录因子3(STAT3)、ERK1/2的活性增加有关; 此外, Sirt1<sup>-/-</sup>敲除后, 肺组织中ICAM-1和HMGB1的表达也增加, 而这进一步加重了肺组织损伤。因此, Sirt1可明显减轻肺部炎症性损伤, 对肺部炎症性疾病具有明显的抵抗作用。如Bhakti等<sup>[50]</sup>利用Sirt1的激动剂白藜芦醇联合地塞米松治疗大鼠肺部炎症, 可比单独运用地塞米松的治疗效果更加明显。

## 4 结语

综上所述, Sirt1作为细胞内的一种去乙酰化酶, 它可通过调控基因的转录来抵抗氧化应激、炎症以及ERS, 对肺部细胞产生重要的保护效应, 可抑制或者延缓呼吸系统疾病的发生与发展。关于Sirt1在呼吸系统疾病中的研究已成为一个热点, 其天然激动剂白藜芦醇在呼吸系统疾病中的作用也逐渐凸显出来。近年来, ERS机制在呼吸系统疾病中的研究成为一个热点, 其激动剂白藜芦醇也可明显减轻肺部细胞的ERS, 从而减少肺部细胞凋亡, 但其发挥作用的准确靶点现在还不明确。因此, 积极探索Sirt1在调节呼吸系统疾病中的发病机制及其发挥作用的准确靶点, 积极开发其激动剂及抑制剂在临床上的运用具有广阔的前景。

### 参考文献

- Ivy JM, Klar AJ, Hicks JB. Cloning and characterization of four SIR genes of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Mol Cell Biol*, 1986, 6(2): 688-702.
- Frye RA. 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.
- Blander G, Guarente L. The Sir2 family of protein deacetylases[J]. *Annu Rev Biochem*, 2004, 73: 417-435.
- Davenport AM, Huber FM, Hoelz A. Structural and functional analysis of human SIRT1[J]. *J Mol Biol*, 2014, 426(3): 526-541.
- Yao H, Sundar IK, Ahmad T, et al. SIRT1 protects against cigarette smoke-induced lung oxidative stress via a FOXO3-dependent mechanism[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(9): L816-L828.
- Cheng Y, Takeuchi H, Sonobe Y, et al. Sirtuin 1 attenuates oxidative stress via upregulation of superoxide dismutase 2 and catalase in astrocytes[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 269(1/2): 38-43.
- Yun JM, Chien A, Jialal I, et al. Resveratrol up-regulates SIRT1 and inhibits cellular oxidative stress in the diabetic milieu: mechanistic insights[J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(7): 699-705.
- Yao H, Chung S, Hwang JW, et al. SIRT1 protects against emphysema via FOXO3-mediated reduction of premature senescence in mice[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(6): 2032-2045.
- Wątroba M, Maślińska D, Maśliński S. Current overview of functions of FoxO proteins, with special regards to cellular homeostasis, cell response to stress, as well as inflammation and aging[J]. *Adv Med Sci*, 2012, 57(2): 183-195.
- Di Emidio G, Falone S, Vitti M, et al. SIRT1 signalling protects mouse oocytes against oxidative stress and is deregulated during aging[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(9): 2006-2017.
- Kao CL, Chen LK, Chang YL, et al. Resveratrol protects human endothelium from H(2)O(2)-induced oxidative stress and senescence via Sirt1 activation[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(9): 970-979.
- Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Crosstalk between oxidative stress and SIRT1: impact on the aging process[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(2): 3834-3859.
- Zhang H, Zhai Z, Wang Y, et al. Resveratrol ameliorates ionizing irradiation-induced long-term hematopoietic stem cell injury in mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 54: 40-50.
- Zarzuelo MJ, López-Sepúlveda R, Sánchez M, et al. SIRT1 inhibits NADPH oxidase activation and protects endothelial function in the rat aorta: implications for vascular aging[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(9): 1288-1296.
- Lan W, Petznick A, Heryati S, et al. Nuclear factor- $\kappa$ B: central regulator in ocular surface inflammation and diseases[J]. *Ocul Surf*, 2012, 10(3): 137-148.
- Breitenstein A, Stein S, Holy EW, et al. Sirt1 inhibition promotes in vivo arterial thrombosis and tissue factor expression in stimulated cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(2): 464-472.
- Stein S, Schäfer N, Breitenstein A, et al. SIRT1 reduces endothelial activation without affecting vascular function in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J].

- Aging (Albany NY), 2010, 2(6): 353-360.
18. 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.
  19. Yao H, Rahman I. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2011, 254(2): 72-85.
  20. Yang SR, Wright J, Bauter M, et al. Sirtuin regulates cigarette smoke-induced proinflammatory mediator release via RelA/p65 NF-kappaB in macrophages in vitro and in rat lungs in vivo: implications for chronic inflammation and aging[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 292(2): L567-L576.
  21. Lin JH, Li H, Yasumura D, et al. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response[J]. Science, 2007, 318(5852): 944-949.
  22. Kuwabara K, Matsumoto M, Ikeda J, et al. Purification and characterization of a novel stress protein, the 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150), from cultured rat astrocytes and its expression in ischemic mouse brain[J]. J Biol Chem, 1996, 271(9): 5025-5032.
  23. Jung TW, Lee KT, Lee MW, et al. SIRT1 attenuates palmitate-induced endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in HepG2 cells via induction of oxygen-regulated protein 150[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 422(2): 229-232.
  24. Zhang L, Guo X, Xie W, et al. Resveratrol exerts an anti-apoptotic effect on human bronchial epithelial cells undergoing cigarette smoke exposure[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3): 1752-1758.
  25. Wu YB, Li HQ, Ren MS, et al. CHOP/ORP150 ratio in endoplasmic reticulum stress: a new mechanism for diabetic peripheral neuropathy[J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 32(2): 367-379.
  26. Rajendrasozhan S, Yang SR, Kinnula VL, et al. SIRT1, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(8): 861-870.
  27. Yao H, Hwang JW, Sundar IK, et al. SIRT1 redresses the imbalance of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9 in the development of mouse emphysema and human COPD[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2013, 305(9): L615-L624.
  28. Nakamaru Y, Vuppusetty C, Wada H, et al. A protein deacetylase SIRT1 is a negative regulator of metalloproteinase-9[J]. FASEB J, 2009, 23(9): 2810-2819.
  29. Trocme C, Deffert C, Cachat J, et al. Macrophage-specific NOX2 contributes to the development of lung emphysema through modulation of SIRT1/MMP-9 pathways[J]. J Pathol, 2015, 235(1): 65-78.
  30. Hwang JW, Yao H, Caito S, et al. Redox regulation of SIRT1 in inflammation and cellular senescence[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 61: 95-110.
  31. Rahman I, Kinnula VL, Gorbunova V, et al. SIRT1 as a therapeutic target in inflammaging of the pulmonary disease[J]. Prev Med, 2012, 54(Suppl): S20-S28.
  32. Knobloch J, Wahl C, Feldmann M, et al. Resveratrol attenuates the release of inflammatory cytokines from human bronchial smooth muscle cells exposed to lipoteichoic acid in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014, 114(2): 202-209.
  33. Farghali H, Kutinová Canová N, et al. Resveratrol and related compounds as antioxidants with an allosteric mechanism of action in epigenetic drug targets[J]. Physiol Res, 2013, 62(1): 1-13.
  34. Ichikawa T, Hayashi R, Suzuki K, et al. Sirtuin 1 activator SRT1720 suppresses inflammation in an ovalbumin-induced mouse model of asthma[J]. Respirology, 2013, 18(2): 332-339.
  35. Aich J, Mabalirajan U, Ahmad T, et al. Resveratrol attenuates experimental allergic asthma in mice by restoring inositol polyphosphate 4 phosphatase (INPP4A)[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(4): 438-443.
  36. Chen G, Tang J, Ni Z, et al. Antiasthmatic effects of resveratrol in ovalbumin-induced asthma model mice involved in the upregulation of PTEN[J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(4): 507-513.
  37. Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance[J]. Annu Rev Pathol, 2010, 5(1): 253-295.
  38. Yi J, Luo J. SIRT1 and p53, effect on cancer, senescence and beyond[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1804(8): 1684-1689.
  39. Chen WY, Wang DH, Yen RC, et al. Tumor suppressor HIC1 directly regulates SIRT1 to modulate p53-dependent DNA-damage responses[J]. Cell, 2005, 123(3): 437-448.
  40. Tseng RC, Lee CC, Hsu HS, et al. Distinct HIC1-SIRT1-p53 loop deregulation in lung squamous carcinoma and adenocarcinoma patients[J]. Neoplasia, 2009, 11(8): 763-770.
  41. Xie M, Liu M, He CS. SIRT1 regulates endothelial Notch signaling in lung cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45331.
  42. Liu G, Su L, Hao X, et al. Salermide upregulates death receptor 5 expression through the ATF4-ATF3-CHOP axis and leads to apoptosis in human cancer cells [J]. J Cell Mol Med, 2011, 16(7): 1618-1628.
  43. Han L, Liang XH, Chen LX, et al. SIRT1 is highly expressed in brain metastasis tissues of non-small cell lung cancer (NSCLC) and in positive regulation of NSCLC cell migration[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(11): 2357-2365.
  44. Lu J, Zhang M, Huang Z, et al. SIRT1 in B[a]P-induced lung tumorigenesis[J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 27113-27129.
  45. Lin SY, Peng F. Association of SIRT1 and HMGA1 expression in non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 11(1): 782-788.
  46. Cao L, Liu C, Wang F, et al. SIRT1 negatively regulates amyloid-beta-

- induced inflammation via the NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2013, 46(8): 659-669.
47. Fu Y, Wang Y, Du L, et al. Resveratrol inhibits ionising irradiation-induced inflammation in MSCs by activating SIRT1 and limiting NLRP-3 inflammasome activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(7): 14105-14118.
48. Moon MH, Jeong JK, Lee YJ, et al. SIRT1, a class III histone deacetylase, regulates TNF- $\alpha$ -induced inflammation in human chondrocytes[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(3): 470-480.
49. Gao R, Ma Z, Hu Y, et al. Sirt1 restrains lung inflammasome activation in a murine model of sepsis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(8): L847-L853.
50. Sadarani BN, Majumdar AS. Resveratrol potentiates the effect of dexamethasone in rat model of acute lung inflammation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 773-779.

**本文引用:** 郑成功, 胡瑞成, 戴爱国. Sirt1在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(4): 825-830. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.030

**Cite this article as:** ZHENG Chengong, HU Ruicheng, DAI Aiguo. Research progress of Sirt1 in the respiratory diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(4): 825-830. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.030