

淫羊藿苷对脓毒症相关性脑病的作用机制研究

李剑¹ 徐鑫¹ 郭慧¹ 李旭蕊² 齐惠军¹ 申张顺¹ 李明泉¹ 李建国^{1,2} 李素彦²

河北省人民医院¹急诊科,²全科医疗科,河北石家庄 050000

通信作者:李素彦, Email: giky114@sina.com

【摘要】目的 观察淫羊藿苷(ICA)对大鼠海马组织中沉默信息调节因子 6(SIRT6)的激活作用及对脓毒症相关性脑病(SAE)的影响,并探讨其作用机制。**方法** 将 60 只成年雄性 SD 大鼠按随机数字表法分为假手术组(Sham 组)、模型组(脂多糖(LPS 组))、LPS+ICA 组,每组 20 只。采用尾静脉注射 LPS 10 mg/kg 的方法制备脓毒症大鼠模型,Sham 组同途径给予等量生理盐水。LPS+ICA 组注射 LPS 后腹腔注射 ICA 注射液(50 mg·kg⁻¹·d⁻¹),每日 1 次;LPS 组及 Sham 组同途径给予等量生理盐水。于制模后 2、4、6 d 监测大鼠脑电图变化,计算脑电图各波形比例。6 d 后处死大鼠取脑组织,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测海马组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量,采用免疫组化法及蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测海马组织中 SIRT6 的表达。**结果** 与 Sham 组比较,LPS 组制模后 2 d 开始脑电图 δ 波百分比即明显增加,至 6 d 仍明显高于制模前,说明 SAE 模型制备成功。而 LPS+ICA 组制模后各时间点脑电图 δ 波百分比均较 LPS 组明显减少,以 6 d 差异最为显著[(12.92±0.62)%比(17.48±0.39)%, $P<0.05$],说明 ICA 干预有效。LPS 组海马组织中 TNF- α 水平较 Sham 组明显升高(ng/L:178.40±7.35 比 12.76±0.93, $P<0.05$),SIRT6 蛋白水平较 Sham 组明显下降(SIRT6/ β -actin:0.62±0.03 比 1.35±0.05, $P<0.05$);LPS+ICA 组海马组织中 TNF- α 水平较 LPS 组明显下降(ng/L:82.31±7.97 比 178.40±7.35, $P<0.05$),SIRT6 蛋白水平较 LPS 组明显升高(SIRT6/ β -actin:1.14±0.06 比 0.62±0.03, $P<0.05$)。**结论** ICA 通过上调海马组织中 SIRT6 蛋白表达,可减轻海马组织的炎症反应及 SAE 严重程度。

【关键词】 脓毒症; 脓毒症相关性脑病; 沉默信息调节因子 6; 淫羊藿苷

基金项目: 河北省卫计委医学科学研究课题计划项目(20170261, 20170262); 河北省科技计划项目(17277720D); 河北省中医药管理局中药药类科研计划课题(2017060)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.007

Mechanism of icariin on sepsis associated encephalopathy Li Jian¹, Xu Xin¹, Guo Hui¹, Li Xurui², Qi Huijun¹, Shen Zhangshun¹, Li Mingquan¹, Li Jianguo^{1,2}, Li Suyan²

¹Department of Emergency, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; ²Department of General Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

Corresponding author: Li Suyan, Email: giky114@sina.com

【Abstract】Objective To observe the effect of icariin (ICA) on the activation of silent information regulator 6 (SIRT6) in rat hippocampus and on sepsis associated encephalopathy (SAE), and to explore the possible mechanism. **Methods** Sixty adult male SD rats were randomly divided into sham operation (Sham) group, model (lipopolysaccharide, LPS) group, and LPS+ICA group, with 20 rats in each group. The rat model of sepsis was made by injecting LPS 10 mg/kg into tail vein. The rats in Sham group were given the same amount of normal saline (NS). After LPS injection, ICA (50 mg·kg⁻¹·d⁻¹) was intraperitoneally injected once daily in LPS+ICA group; the same amount of NS was given in LPS group and Sham group. The electroencephalogram (EEG) changes of rats were monitored on day 2, 4 and 6 after model establishment, and the proportion of each waveform was calculated. After 6 days, the rats were killed to take brain tissue. The content of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in hippocampus was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the expression of SIRT6 in hippocampus was tested by immunohistochemistry and Western Blot. **Results** Compared with Sham group, the percentage of δ wave of EEG in LPS group increased significantly after 2 days of modeling, and it was still significantly higher than that before modeling after 6 days of modeling, which indicated that SAE model was successfully prepared. The percentage of δ wave of EEG in LPS+ICA group was significantly lower than that in LPS group at each time point after modeling, and the difference was the most significant on day 6 [(12.92±0.62)% vs. (17.48±0.39)%, $P<0.05$], which indicated that ICA intervention was effective. The level of TNF- α in LPS group was significantly higher than that in Sham group (ng/L: 178.40±7.35 vs. 12.76±0.93, $P<0.05$), and the level of SIRT6 protein was significantly lower than that in Sham group (SIRT6/ β -actin: 0.62±0.03 vs. 1.35±0.05, $P<0.05$). The level of TNF- α in hippocampus of LPS+ICA group was significantly lower than that of LPS group (ng/L: 82.31±7.97 vs. 178.40±7.35, $P<0.05$), and the level of SIRT6 protein was significantly higher than that in LPS group (SIRT6/ β -actin: 1.14±0.06 vs. 0.62±0.03, $P<0.05$). **Conclusion** ICA can reduce the degree of inflammation and SAE by up-regulating SIRT6 protein expression in hippocampus.

【Key words】 Sepsis; Sepsis associated encephalopathy; Silent information regulator 6; Icariin

Fund program: Medical Science Research Project of Health Commission of Hebei Province (20170261, 20170262); Program of Hebei Science and Technology Plan (17277720D); Traditional Chinese Medicine Research Program of Hebei Administration of Traditional Chinese Medicine (2017060)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.007

文献报道显示,约 70% 的脓毒症患者可发生脓毒症相关性脑病(SAE),合并 SAE 使脓毒症病死率增加 50% 以上,目前 SAE 缺乏特异性的治疗手段^[1-2]。脓毒症患者体内炎症反应失衡,血清及脑组织中炎症介质表达升高是 SAE 的主要发病机制,其严重程度与海马组织中的炎症介质水平密切相关^[3]。研究证实,多种炎症介质与 SAE 发病有关,脓毒症患者脑组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含量升高,可导致脑水肿及神经细胞损伤,亦可导致 5-羟色胺合成减少,使患者出现抑郁及认知功能障碍^[4]。

沉默信息调节因子 6(SIRT6)蛋白是 Sirtuin 家族的一员,可通过对组蛋白和非组蛋白去乙酰化或对部分蛋白底物核糖基化发挥调控炎症反应等重要作用^[5]。研究证实,SIRT6 可通过多种途径调控炎症反应,SIRT6 可在转录后水平调控 TNF- α , TNF- α 还可控制核转录因子- κ B(NF- κ B)下游基因,进一步调控白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等炎症因子^[6]。Lappas^[7]研究发现,向脐带的血管内皮细胞中加入脂多糖(LPS),可降低细胞中 SIRT6 的表达,细胞中的 NF- κ B、TNF- α 、IL-6、白细胞介素-8(IL-8)、IL-1 β 等炎症因子表达增强;敲除血管内皮细胞 SIRT6 基因,细胞中炎症因子表达亦增强。上述研究证明,SIRT6 过表达可降低炎症反应。近年来研究显示,SIRT6 在阿尔兹海默症、抑郁症、痴呆等炎症相关性脑病中均有重要作用,SIRT6 可通过降低炎症反应,改善上述脑部疾病的认知功能障碍,发挥保护脑功能的作用^[8-10]。

淫羊藿苷(ICA)被证实为 SIRT6 受体的激动剂,有研究表明,ICA 可通过上调 SIRT6 的表达,降低机体炎症反应^[11]。目前,ICA 对 SAE 的作用及可能机制鲜有报道。本实验拟探讨 ICA 对大鼠海马组织中 SIRT6 表达的影响,观察其是否对 SAE 大鼠具有神经保护作用并探讨其可能机制,为 SAE 的治疗提供中医药的方法和理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组:清洁级成年雄性 SD 大鼠 60 只,体质量 200~250 g,由河北医科大学动物实验中心提供,本实验方案经河北省人民医院动物实验伦理委员会审核批准(审批号:[2014]0401)。60 只大鼠按随机数字表法分为假手术组(Sham 组)、模型组(LPS 组)、LPS+ICA 组,每组 20 只。

1.2 动物模型制备及处理^[2-4]:腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉大鼠。LPS 组及 LPS+ICA 组尾静脉注射 10 mg/kg LPS(O55:B5,美国 Sigma 公司)制备脓毒症

大鼠模型,Sham 组同途径给予等量生理盐水。LPS+ICA 组经腹腔注射 ICA 注射液(50 mg·kg⁻¹·d⁻¹)^[11],每日 1 次;Sham 组及 LPS 组给予等量生理盐水。

1.3 观察指标

1.3.1 皮质脑电图记录:Sham 组直接描记清醒状态下脑电图,其余各组在注射 LPS 后 2、4、6 d 描记脑电图。时间常数 0.3,滤波 30 Hz,增益 500 μ V,采样时间 10 min,选取最后 20 s 波形进行分析。

1.3.2 海马组织 TNF- α 和 SIRT6 水平测定

1.3.2.1 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测大鼠海马组织 TNF- α 水平:用酶标仪测得吸光度(A)值,操作按试剂盒说明书步骤进行,采用 Curve Expert 1.3 曲线制作软件计算样品浓度,单位以 ng/L 表示。

1.3.2.2 海马组织 SIRT6 表达:用 Western Blot 法检测海马组织 SIRT6 蛋白水平,使用 NIH image 1.59 计算机软件分析条带灰度值,以 SIRT6 与内参 β -肌动蛋白(β -actin)的灰度值比值作为 SIRT6 的蛋白表达量。用免疫组化染色法检测海马组织 SIRT6 表达,操作按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法:应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

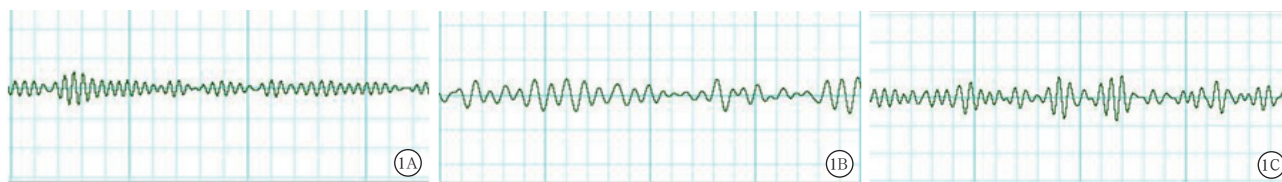
2 结果

2.1 动物存活数:制模后 6 d,Sham 组 20 只大鼠均存活,LPS 组存活 9 只,LPS+ICA 组存活 12 只。

2.2 脑电图改变的比较(图 1,表 1):Sham 组为正常脑电图;LPS 组大鼠脑电图中 δ 波所占百分比明显增加, α 波明显减少;LPS+ICA 组 α 波较 LPS 组明显增加, δ 波、 θ 波、三相波、爆发抑制波形所占百分比均明显减少,未监测到癫痫样波。LPS 组制模后 2、4、6 d 脑电图 δ 波百分比均较同时间点 Sham 组明显增加(均 $P < 0.05$)。LPS+ICA 组制模后 2、4、6 d 脑电图 δ 波百分比均较同时间点 LPS 组明显减少(均 $P < 0.05$)。

2.3 海马组织中 TNF- α 水平比较:LPS 组海马组织 TNF- α 较 Sham 组明显升高(ng/L:178.40 \pm 7.35 比 12.76 \pm 0.93, $P < 0.05$);LPS+ICA 组海马组织中 TNF- α 较 LPS 组明显下降(ng/L:82.31 \pm 7.97 比 178.40 \pm 7.35, $P < 0.05$)。

2.4 海马组织中 SIRT6 蛋白表达比较(图 2~3):LPS 组海马组织中 SIRT6 蛋白表达较 Sham 组明显下降($P < 0.05$);LPS+ICA 组海马组织中 SIRT6 蛋白表达较 LPS 组明显升高($P < 0.05$)。



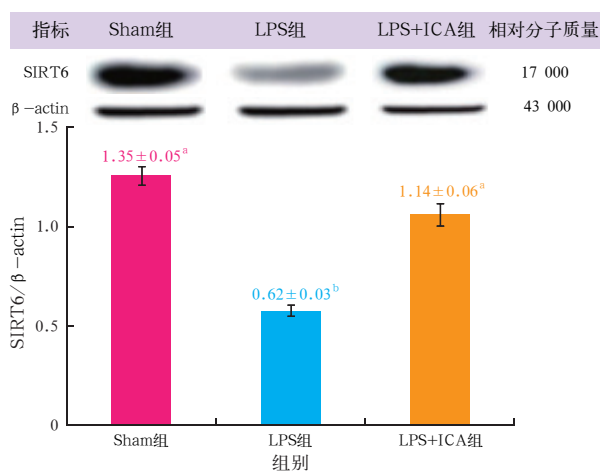
注：A为Sham组，B为LPS组，C为LPS+ICA组

图1 各组大鼠脂多糖(LPS)制备脓毒症后6d典型脑电图比例改变及与假手术(Sham)组和淫羊藿苷(ICA)干预后的比较

表1 制模后6d各组存活大鼠的脑电图改变及制模后2、4、6d脑电图δ波所占百分比比较

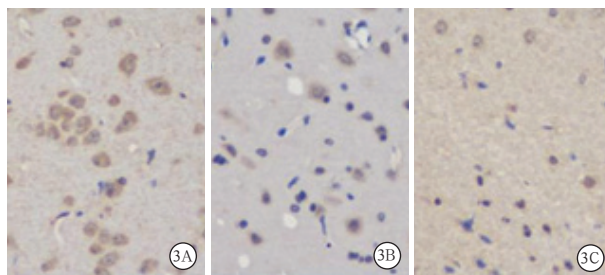
组别	动物数 (只)	6d脑电图改变图(只)							制模后δ波百分比(%， $\bar{x} \pm s$)			
		δ	优势波θ	优势波	低电压	爆发抑制	癫痫样波	三相波	同期性放电	2d	4d	6d
Sham组	20	0	0	0	0	0	0	0	0	10.52 ± 0.56 ^b	9.98 ± 0.48 ^b	10.35 ± 0.52 ^b
LPS组	9	7 ^a	7 ^a	6 ^a	7 ^a	7 ^a	2 ^a	1 ^a		16.32 ± 0.70 ^a	17.53 ± 0.12 ^a	17.48 ± 0.39 ^a
LPS+ICA组	12	1 ^b	1 ^b	2 ^b	1 ^b	0 ^b	2 ^b	1 ^b		12.39 ± 0.14 ^b	13.54 ± 0.60 ^b	12.92 ± 0.62 ^b

注：与Sham组比较，^a $P < 0.05$ ；与LPS组比较，^b $P < 0.05$



注：与LPS组比较，^a $P < 0.05$ ；与Sham组比较，^b $P < 0.05$

图2 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测各组大鼠海马组织中沉默信息调节因子6(SIRT6)蛋白表达比较



注：A为Sham组，B为LPS组，C为LPS+ICA组

图3 各组大鼠海马组织中沉默信息调节因子6(SIRT6)表达(免疫组化染色 高倍放大)

3 讨论

SAE的主要发病机制为机体过度的炎症反应，目前西方医学缺乏特异性治疗方法^[12]。祖国医学是中华民族的宝贵财富，据《本草纲目》记载，淫羊藿可“益精气，强心力”，ICA为淫羊藿茎及叶中提取的有效药理成分，有调控机体免疫及炎症反应的

作用^[13]。本研究从炎症反应的角度，探讨ICA对SAE的作用及可能的机制。

SAE目前常用的诊断方法为脑电图监测，可表现为弥漫性可逆性慢波，δ波和θ波增多，α波减少，严重者出现三相波或爆发抑制，还可出现癫痫样波^[14]，Young等^[15]研究证实，δ波比例增加可作为脓毒症脑功能出现异常的指标。Azabou等^[16]研究证实，如脓症患者脑电图表现为三相波、爆发性抑制、α波绝对减少、频发癫痫样波，均提示患者脑功能受损严重，预后不良。本研究表明，LPS组大鼠脑电图中δ波所占比例明显增加，α波明显减少，部分大鼠可见三相波、爆发抑制波形及频发癫痫样波，提示LPS组大鼠脑功能受损。LPS+ICA组大鼠脑电图较LPS组α波明显增加，δ波、θ波、三相波、爆发抑制波形所占比例均明显减少，未监测到癫痫样波，提示LPS+ICA组大鼠脑功能明显改善，说明ICA可改善SAE。

SAE发病机制与炎症反应密切相关，SAE大鼠脑组织TNF-α、IL-6、IL-1β水平均明显升高^[17]。Khaertynov等^[18]发现给大鼠静脉注射TNF-α，可诱导海马等脑组织中中性粒细胞增多，引起脑水肿及认知功能障碍。Flierl等^[19]也发现静脉注射TNF-α可引起大鼠脑组织中5-羟色胺表达下降，出现焦虑和抑郁症状。还有研究显示炎症因子TNF-α、IL-6、IL-1β等可在海马及皮质组织中诱发氧化应激反应，导致线粒体功能障碍，引起神经元凋亡，从而导致认知功能障碍^[20]；敲除TNF-α及其受体TNFR1基因，LPS诱导的炎症反应减轻，大脑细胞凋亡减少^[3]。本研究显示脓毒症大鼠海马组织中TNF-α表达升高，ICA可降低脓毒症大鼠海马组织中炎症反应，改善SAE，与上述研究一致。

研究证明, SIRT6 表达水平与抑郁、脑缺血再灌注损伤、糖尿病致脑损伤等多种炎症相关性脑病有关^[9-11]。ICA 是 SIRT6 的激动剂之一, 有多项研究显示, ICA 可通过上调心肌细胞和内皮细胞中 SIRT6 表达, 作用于 NF- κ B 通路, 抑制下游炎症因子靶基因的表达, 减少炎症因子的释放, 从而减轻炎症反应^[21]。目前多项研究证实, SIRT6 在调节炎症反应中有重要作用。Lee 等^[22]研究表明, 采用烟雾提取物刺激滑膜成纤维细胞, 细胞中 SIRT6 水平升高, 与敲除 SIRT6 基因的细胞相比, 其细胞内炎症因子 TNF- α 、IL-6 等的表达明显下降。有研究证实, SIRT6 过表达可降低血清中 IL-6、TNF- α 等炎症介质的水平, 抑制小鼠炎症反应^[23]。SIRT6 还参与肝脏疾病的炎症发展过程。Zhang 等^[24]研究表明, 敲除小鼠肝脏的 SIRT6 基因, 肝脏细胞中 IL-6、TNF- α 等炎症介质增多, 2 个月后发展为慢性肝炎。海马组织参与记忆、学习过程, 在认知功能方面发挥重要的作用。有研究表明, SIRT6 在海马组织中表达降低, 可引起海马组织中炎症因子升高, 导致抑郁症加重^[17]。因此, 海马组织中的 SIRT6 水平与炎症反应以及 SAE 的程度密切相关。本研究证实, LPS 组大鼠海马组织中 SIRT6 表达水平明显降低; 而 ICA 可上调海马组织中 SIRT6 表达, 减轻脓毒症大鼠海马组织的炎症反应, 从而改善 SAE。

综上所述, 本实验观察到 ICA 可增加脓毒症大鼠海马组织中 SIRT6 的表达, 同时导致脓毒症的核心炎症因子 TNF- α 表达下降, 大鼠脑电图明显改善。提示 ICA 可通过调控 SIRT6 改善 SAE。本研究也存在局限性和不足之处, 本研究为动物实验, 该结论需临床及体外实验进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李龙艳, 袁世炎, 尚游. 脓毒症相关性脑病的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (10): 766-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.024.
Li LY, Yuan SY, Shang Y. Research progress of sepsis related encephalopathy [J]. Chin Critic Care Med, 2014, 26 (10): 766-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.024.
- [2] Mazeraud A, Bozza FA, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy is septic [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197 (6): 698-699. DOI: 10.1164/rccm.201712-2593ED.
- [3] Molnár L, Fülesdi B, Németh N, et al. Sepsis-associated encephalopathy: a review of literature [J]. Neurol India, 2018, 66 (2): 352-361. DOI: 10.4103/0028-3886.227299.
- [4] Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis associated encephalopathy [J]. Adv Med, 2014, 2014: 762320. DOI: 10.1155/2014/762320.
- [5] Kaluski S, Portillo M, Besnard A, et al. Neuroprotective functions for the histone deacetylase SIRT6 [J]. Cell Rep, 2017, 18 (13): 3052-3062. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.03.008.
- [6] Okun E, Marton D, Cohen D, et al. Sirt6 alters adult hippocampal neurogenesis [J]. PLoS One, 2017, 12 (6): e0179681. DOI: 10.1371/journal.pone.0179681.
- [7] Lappas M. Anti-inflammatory properties of sirtuin 6 in human umbilical vein endothelial cells [J]. Mediators Inflamm, 2012, 15 (3): 89-95. DOI: 10.1155/2012/597514.
- [8] Zhang W, Wei R, Zhang L, et al. Sirtuin 6 protects the brain from cerebral ischemia/reperfusion injury through NRF2 activation [J]. Neuroscience, 2017, 366: 95-104. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.09.035.
- [9] Chen YH, Kuo TT, Huang YK, et al. Effect of traumatic brain injury on nicotine-induced modulation of dopamine release in the striatum and nucleus accumbens shell [J]. Oncotarget, 2018, 9 (11): 10016-10028. DOI: 10.18632/oncotarget.24245.
- [10] Kuang J, Chen L, Tang Q, et al. The role of Sirt6 in obesity and diabetes [J]. Front Physiol, 2018, 9: 135. DOI: 10.3389/fphys.2018.00135.
- [11] 李军, 李曼菲, 谭玉萍. 脓毒症相关性脑病中西医结合治疗研究现状 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (3): 328-330. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.030.
Li J, Li MF, Tan YP. The research status of the treatment of sepsis related encephalopathy with integrated Chinese and Western Medicine [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (3): 328-330. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.030.
- [12] Chen Y, Sun T, Wu J, et al. Icaritin intervenes in cardiac inflammation through upregulation of SIRT6 enzyme activity and inhibition of the NF- κ B pathway [J]. Biomed Res Int, 2015, 23 (5): 78-81. DOI: 10.1155/2015/895976.
- [13] 张琴, 欧阳林旗, 杨磊, 等. 不同炮制方法对黔羊蒿化学成分及产品质量的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20 (1): 52-56. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2018.01.12.
Zhang Q, Ouyang LQ, Yang L, et al. Effects of Different Processing Methods on Chemical Constituents and Product Quality of Epimedium [J]. J Hubei Univ Chin Med, 2018, 20 (1): 52-56. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2018.01.12.
- [14] Gilmore EJ, Gaspard N, Choi HA, et al. Acute brain failure in severe sepsis: a prospective study in the medical intensive care unit utilizing continuous EEG monitoring [J]. Intensive Care Med, 2015, 41 (4): 686-694. DOI: 10.1007/s00134-015-3709-1.
- [15] Young GB, Bolton CF, Austin TW, et al. The encephalopathy associated with septic illness [J]. Clin Invest Med, 1990, 13 (6): 297-304.
- [16] Azabou E, Magalhaes E, Braconnier A, et al. Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients [J]. PLoS One, 2015, 10 (10): e0139969. DOI: 10.1371/journal.pone.0139969.
- [17] Gao R, Ji MH, Gao DP, et al. Neuroinflammation-induced downregulation of hippocampal neuregulin 1-ErbB4 signaling in the parvalbumin interneurons might contribute to cognitive impairment in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy [J]. Inflammation, 2017, 40 (2): 387-400. DOI: 10.1007/s10753-016-0484-2.
- [18] Khaertynov KS, Boichuk SV, Khaiboullina SF, et al. Comparative assessment of cytokine pattern in early and late onset of neonatal sepsis [J]. J Immunol Res, 2017, 2017: 8601063. DOI: 10.1155/2017/8601063.
- [19] Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, et al. Pathophysiology of septic encephalopathy--an unsolved puzzle [J]. Crit Care, 2010, 14 (3): 165. DOI: 10.1186/cc9035.
- [20] McGill BE, Barve RA, Maloney SE, et al. Abnormal microglia and enhanced inflammation-related gene transcription in mice with conditional deletion of Cx36 in Camk2a-Cre-Expressing neurons [J]. J Neurosci, 2018, 38 (1): 200-219. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0936-17.2017.
- [21] Yang L, Zhang J, Yan C, et al. SIRT1 regulates CD40 expression induced by TNF- α via NF- κ B pathway in endothelial cells [J]. Cell Physiol Biochem, 2012, 30 (5): 1287-1298. DOI: 10.1159/000343318.
- [22] Lee HS, Ka SO, Lee SM, et al. Overexpression of sirtuin 6 suppresses inflammatory responses and bone destruction in mice with collagen-induced arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2013, 65 (7): 1776-1785. DOI: 10.1002/art.37963.
- [23] Feng Y, Liang J, Zhai Y, et al. Autophagy activated by SIRT6 regulates A β induced inflammatory response in RPEs [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496 (4): 1148-1154. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.159.
- [24] Zhang S, Jiang S, Wang H, et al. SIRT6 protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by inhibiting apoptosis and autophagy related cell death [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 115: 18-30. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.005.

(收稿日期: 2019-01-12)