

Sirtuins 在肾脏疾病中的研究进展

范燕琴 丁国华

摘要 Sirtuins 家族蛋白是一类高度保守的 NAD⁺ 依赖性去乙酰化酶,具有多种细胞生物学功能,参与调节包括肾脏疾病在内的多种疾病的发生、发展。哺乳动物表达 SIRT1 – SIRT7 7 种蛋白,具有不同的亚细胞定位。本文重点概述了 Sirtuins 家族蛋白调节肾脏的生理学机制基础,详细介绍了 Sirtuins 家族蛋白在多种不同类型的肾脏疾病中的研究进展及相关作用分子机制,并总结了目前关于 Sirtuins 蛋白的几类激活方法。

关键词 Sirtuins 去乙酰化酶 慢性肾脏病 急性肾损伤 衰老 激活剂

中图分类号 R941

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.06.039

慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 是一个全球性的健康问题,其发生率及病死率呈现增加趋势。引起慢性肾脏疾病包括各种原发的、继发的肾小球肾炎、肾小管损伤和肾血管的病变等,同时衰老亦是加重肾脏疾病进展的危险因素之一。因此,研究原发性肾脏疾病发生、发展中的关键分子,并在此基础上发现新的治疗靶点,对于防治慢性肾脏疾病意义重大。

Sirtuins 蛋白是一类进化上保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 依赖的组蛋白去乙酰化酶,是介导热量限制,延长寿命或延迟衰老相关疾病的主要分子,因而该家族蛋白可改善或延缓与衰老相关的疾病,如糖尿病、神经退行性疾病、心血管疾病及肾脏疾病。Sirtuins 蛋白发挥着多种重要的细胞生物学作用,参与细胞应激反应、脂质代谢、自噬、细胞凋亡、炎症反应、氧化应激、纤维化及线粒体内稳态等多种细胞功能活动^[1]。肾脏亦是一个与衰老密切相关的器官,老年人群发展为 CKD 的易感性高^[2]。多种研究证实 Sirtuins 蛋白参与肾脏疾病的发生及发展,其中 SIRT1、SIRT3 和 SIRT6 分子在肾脏领域的研究进展较多,参与急性肾损伤、糖尿病肾病、高血压肾病、狼疮性肾炎等疾病的致病过程,本文主要探讨 Sirtuins 家族分子的肾脏保护作用。

一、Sirtuins 家族蛋白的简介

沉默信息调节因子 2 (silent information regulator

2, Sir2) 是一类最初在酵母中发现的,从古细菌到高等生物人类都高度保守的基因家族,具有保守的催化机制。真核生物中与酵母 Sir2 同源性的蛋白称为 Sirtuins 蛋白。哺乳动物 Sirtuins 家族包括 SIRT1 ~ SIRT7 7 个成员,广泛分布于细胞,并具有不同的亚细胞定位。SIRT1、SIRT6 和 SIRT7 主要位于细胞核内,SIRT1 主要与常染色质有关,SIRT6 与异染色质有关,而 SIRT7 主要位于核仁中;SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 均分布于细胞线粒体中;SIRT2 主要存在于细胞质中。Sirtuins 属于 III 类组蛋白去乙酰化酶,SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT5、SIRT6 和 SIRT7 均具有 NAD⁺ 依赖的蛋白去乙酰化酶活性;SIRT4 和 SIRT6 具有 ADP – 核糖基转移酶活性;除此之外,SIRT6 还具有去脂肪酰化酶活性^[3~5]。Sirtuins 家族蛋白具有不同的作用底物,发挥多种生物学功能,在凋亡、DNA 修复、增殖、氧化应激反应、胰岛素分泌、线粒体生物合成、脂质代谢、脂肪酸氧化和衰老等不同的细胞生物过程中都发挥着重要作用。

二、Sirtuins 与肾脏病理生理

在肾脏中,SIRT1 主要分布于肾小球足细胞和肾小管细胞,同时有研究表明 SIRT1 亦分布位于大鼠远端肾单位的水通道 -2 阳性细胞中,参与肾脏水钠平衡的调节。SIRT1 通过与甲基转移酶相互作用减少上皮细胞的钠离子重吸收,最终抑制肾内髓质集合管细胞上皮钠通道 (epithelial sodium channel, ENaC) 的 α 亚基转录,SIRT1 对 ENaC 启动子的抑制作用与其去乙酰化酶活性无关。最新研究证实过表达 SIRT1 可下调血管平滑肌细胞的血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R),SIRT1 下调则增加足细胞 AT1R 的转录水平,提示 SIRT1 可抑制肾

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81570617)

作者单位:430060 武汉大学人民医院肾内科

通讯作者:丁国华,电子信箱:ghxding@gmail.com

素-血管紧张素系统的激活^[6]。同时有研究表明 SIRT1 可上调内皮细胞一氧化氮合酶,作用于平滑肌,最终扩张血管使血压下降。综上所述,SIRT1 可通过作用于肾脏参与机体血压的调控。肾小管间质纤维化与慢性肾脏病的发展和预后有密切的相关性,是慢性肾脏疾病发生、发展过程的中心环节。小鼠肾髓间质细胞中 SIRT1 表达丰富,研究提示该分子可提高细胞的抗氧化应激能力。敲除小鼠 SIRT1 基因或予以去乙酰化酶抑制小鼠 SIRT1 表达后行单侧输尿管梗阻操作,肾小管细胞凋亡率和纤维化程度均增加,而予以 SIRT1 激活剂白藜芦醇预处理小鼠则出现组织凋亡和纤维化程度减弱。有研究提示 SIRT1 通过抑制 TGF β 信号通路发挥抗纤维化作用。

SIRT3 已被证实具有重要的肾脏保护作用。该分子广泛分布于肾脏近端及远端肾小管细胞,大量研究提示 SIRT3 可调控肾小管细胞线粒体能量稳态,并参与细胞抗氧化防御。线粒体属于高度可移动性细胞器,处于分裂和融合的动态平衡中^[7-9]。当线粒体过度分裂成体积较小的细胞器时,则更易于遭受氧化损伤和膜去极化,并可被线粒体自噬机制清除;而线粒体融合则更利于产生互相关联的线粒体网络,以便于发挥抗氧化作用,有利于能量的持续产生^[7]。SIRT3 是调节肾小管细胞线粒体动力学平衡的关键分子,有促进线粒体融合倾向,可维持肾小管细胞内稳态^[10]。SIRT3 被描述为调控肾小管上皮细胞间功能性线粒体的微管网络依赖性交通,保留了适当的细胞生物能量分析和抗氧化能力^[11]。

SIRT6 对于调控肾脏内稳态具有重要作用。SIRT6 基因缺失小鼠出现严重的肾小球损伤,尤其是足细胞功能损伤较重,包括足细胞裂孔隔膜蛋白及足突消失,SIRT6 缺失可加速肾脏肥大和蛋白尿的进展。该分子亦是一种关键酶,对于维持肾小球选择性滤过血浆蛋白发挥重要作用。同时,研究提示 SIRT6 亦可调控肾脏纤维化程度,敲除 SIRT6 的小鼠正常喂养至 7 个月时,肾脏纤维化标记分子胶原 IV 和纤维连接蛋白的表达较野生型小鼠比较明显增加,肾脏纤维化程度加重^[12]。

有研究证实 SIRT7 可调节肾脏的酸碱平衡及电解质紊乱。SIRT7 可作用于集合小管闰细胞基底外侧膜上的钾氯协同转运蛋白 4 (kalium chloride co-transporters, KCC4),并对 KCC4 进行去乙酰化作用,维持集合管室的 pH 值平衡^[13]。

三、Sirtuins 与肾脏疾病

不同的 Sirtuins 蛋白参与肾脏不同的生理学调节过程,越来越多的研究关注于 Sirtuins 家族蛋白在肾脏疾病中的作用。SIRT1 在肾脏方面的研究较早,本文重点讨论该分子在肾脏领域的最新研究结果。除了 SIRT1 以外,SIRT3 和 SIRT6 在肾脏疾病中的体内外研究亦较多,涉及参与多种急、慢性肾脏疾病的发生与发展。

1. Sirtuins 与急性肾损伤:急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是一个病死率较高的公共健康问题,一部分急性肾损伤患者会发展为慢性肾脏疾病或产生其他类型的器官功能障碍。肾小管上皮细胞在缺血或毒性药物所致的 AKI 中发挥重要作用^[14]。线粒体功能紊乱是 AKI 发生的关键环节,表现为线粒体出现过度分裂,呈碎片状,伴随着线粒体膜去极化及促凋亡因子的泄露^[7]。线粒体结构的完整性遭到破坏后出现 ATP 分解及 ROS 的产生,细胞骨架发生变化,破坏细胞与基质、细胞与细胞间的相互作用,最终出现肾小管上皮细胞的凋亡及脱落^[7]。

大量研究证实 SIRT1 在 AKI 中发挥肾保护作用,线粒体内稳态参与 SIRT1 的肾保护功能^[15, 16]。肾小管细胞特异性过表达 SIRT1 可抑制顺铂诱导的小鼠发展为 AKI, SIRT1 的肾脏保护作用可能与其增强线粒体 β 氧化限速酶-中链酰基辅酶 A 脱氢酶的活性有关。在肾缺血再灌注损伤的 AKI 模型中, SIRT1 基因下调后可进一步加剧肾功能恶化,加重肾小管损伤及细胞凋亡^[17]。研究表明 SIRT1 可激活过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1 α (α subunit of peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1 α) 的表达,促进线粒体生物合成和氧化呼吸过程,最终促进近端小管细胞的自我修复^[18]。

最新研究表明 SIRT3 亦在 AKI 中发挥肾脏保护作用,与该分子的线粒体调节机制相关^[19]。顺铂诱导的 AKI 小鼠存在严重的氧化应激相关性线粒体损伤,并伴随近端小管 SIRT3 表达减少。与野生型小鼠比较, SIRT3 基因沉默后顺铂诱导的 AKI 小鼠出现更为严重的肾损伤及更高的致死率。予以腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 激活剂 AICAR 预处理小鼠,可缓解顺铂诱导的肾功能损害;而 SIRT3 基因敲除后,给予上述相同处理,小鼠肾功能无明显改善。顺铂诱导的近端小管细胞功能障碍与 SIRT3 的表达减少有关, SIRT3 下调后线粒体

动力相关蛋白(dynamin related protein 1, Drp1)募集到线粒体膜上,线粒体视神经萎缩症蛋白(optic atrophy1, OPA1)表达下调,共同促进线粒体过度分裂及片段化。线粒体过度分裂导致线粒体膜通透性丢失,并通过帕金森病相关蛋白(PTEN - induced putative kinase, PINK)依赖的线粒体自噬途径清除细胞器。予以 SIRT3 的天然激活物姜黄素预处理小鼠,可改善 AKI 小鼠的线粒体超微结构、线粒体动力学紊乱及氧化应激损伤,进一步阐明 SIRT3 在肾脏中的保护机制^[19]。

多项研究证实间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)注入可促进 AKI 小鼠肾组织再生,而 MSCs 的肾脏保护作用是否依赖 SIRT3 介导的生物途径仍需要探究^[19]。研究表明人脐带 MSCs 处理 AKI 小鼠可促进线粒体生物发生,包括通过上调 PGC1 α 的表达、促进 NAD1 的生物合成以及上调 SIRT3 来增强抗氧化活性和 ATP 的产生。人脐带 MSCs 通过 SIRT3 发挥肾脏保护作用的机制依赖于 Sirtuins 可通过富含微管蛋白的突起促进相邻肾小管细胞之间线粒体转移的能力,从而诱导受损细胞的整体代谢重编以维持能量供应。

2. Sirtuins 与糖尿病肾病:糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)被认为是世界上导致终末期肾脏疾病的首要原因,也是一个导致糖尿病患者高致死率的独立危险因素之一^[20]。目前越来越多的研究关注于 Sirtuins 在治疗糖尿病并发症方面的作用^[21]。体外予以高糖诱导近端肾小管细胞可出现 SIRT1 的表达下调及紧密连接蛋白克劳丁-1(claudin 1, CLDN1)的表达上调,进一步在 DN 患者的肾穿刺组织中发现肾小球及肾小管细胞 SIRT1 表达均减少,为 SIRT1 参与人类 DN 疾病的发生提供了潜在证据。在多种糖尿病动物模型中均证实 SIRT1 分子的激动剂对于改善葡萄糖耐量、空腹血糖水平及胰岛素抵抗等代谢参数均有明显效果。过表达 SIRT1 可抑制 DN 模型中肾小球足细胞损伤,而条件性敲除糖尿病 db/db 小鼠足细胞 SIRT1 基因可上调 NF- κ B 基因的 p65 亚基乙酰化水平,导致小鼠尿蛋白排泄水平增加,同时伴随严重的线粒体功能紊乱和肾功能损害加重。SIRT1 下调可促进促凋亡因子 Bcl2 样蛋白 11(bcl2 like protein 11, Bcl2L11)的产生和转录因子叉头框蛋白 O4(forkhead box O4, FOXO4)分子乙酰化水平增加,从而加重凋亡的产生。深入研究表明 SIRT1 可以介导近端肾小管和肾小球之间复杂的功能性相互作用,

DN 小鼠近端肾小管 SIRT1 靶向破坏后导致 CLDN1 在足细胞中异位表达,进一步产生蛋白尿和肾功能损害。

关于 SIRT3 在 DN 中的研究相对较少。过表达 SIRT3 可通过转录因子叉头框蛋白 O1(forkhead box O1, FOXO1)信号通路拮抗高糖诱导的细胞衰老,并增强细胞对氧化应激损伤的耐受性。而在 DN 动物模型中,通过 G 蛋白偶联胆汁酸受体激活 SIRT3 后可预防氧化应激损伤和脂质沉积^[22]。在高脂饮食诱导的 DN 大鼠中,绿茶多酚可恢复大鼠肾脏 SIRT3 蛋白的表达及酮体的生成,并同时减弱肾脏氧化应激损伤,提示增强 SIRT3 的表达具有肾脏保护作用。

Liu 等^[1]研究发现 SIRT6 在 DN 患者肾穿刺组织肾小球中的表达含量,较癌旁对照组明显减少,SIRT6 的 mRNA 转录水平与肾小球滤过率呈正相关,与 24h 尿蛋白定量呈负相关,上述研究结果提示 SIRT6 与疾病严重程度有关。在 DN 小鼠模型中,足细胞 SIRT6 基因特异性敲除后加重小鼠足细胞损伤及蛋白尿总量;予以高糖刺激人足细胞后出现 SIRT6 表达减少,进一步下调足细胞 SIRT6 后细胞的炎性分子表达增加,细胞骨架重排紊乱程度加重,伴随细胞自噬能力减弱,最终导致足细胞凋亡增加。深入研究发现 SIRT6 通过与 Notch1 及 Notch4 分子的启动子区结合,下调启动子区组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸残基乙酰化(histone H3, acetylated at lysine 9, H3K9ac)水平,抑制 Notch 信号通路并缓解足细胞损伤。上述研究为今后临床上治疗糖尿病肾病提供了一个潜在的分子靶点及可以干预的信号通路。

3. Sirtuins 与高血压性肾损害:高血压肾病是目前发生率较高的一种继发性肾病,后期可发展为慢性肾脏疾病,甚至进展为终末期肾病。在血管紧张素 II 灌注的高血压肾病小鼠模型中,SIRT3 敲除可加重小鼠肾功能损伤及肾脏纤维化,而过表达 SIRT3 可缓解小鼠上述损伤^[23]。予以 SIRT3 的激活剂和厚朴酚预处理血管紧张素 II 灌注的小鼠,可一定程度上缓解高血压肾损伤及肾纤维化。研究证实 SIRT3 与细胞外基质蛋白合成负调节剂(kruppel-like factor 15, KLF15)存在共定位关系,SIRT3 对 KLF15 产生去乙酰化作用,导致乙酰化水平的 KLF15 下降,从而介导肾脏保护作用。

4. Sirtuins 与狼疮性肾炎:狼疮性肾炎是一种常见的自身免疫性疾病,自身免疫性抗体的产生是其发病过程中的关键环节。SIRT1 基因敲除小鼠出现明

显的免疫缺陷,同时可发现 IgM 和 IgG 免疫复合物沉积在小鼠的肾脏和肝脏中,呈现狼疮样症状^[15]。SIRT1 可使 p65 和激活子蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 去乙酰化,抑制 NF- κ B 信号通路 AP-1 的转录活性和环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 的表达。此外 SIRT1 还可调节巨噬细胞介导的炎症反应,减少巨噬细胞的促炎表型。体内研究提示骨髓细胞 SIRT1 特异性敲除可促进 NF- κ B 高度乙酰化,导致促炎靶基因的转录激活。骨髓细胞 SIRT1 特异性敲除小鼠予以高脂饮食处理后,小鼠肝脏和脂肪组织中出现大量活化的巨噬细胞。综上所述,SIRT1 在调节炎症反应和机体自身免疫反应中起关键作用,可能参与狼疮性肾炎的致病过程。

5. Sirtuins 与肾病综合征:肾病综合征是一种主要表现为大量蛋白尿、低白蛋白血症、水肿及高脂血症的一组临床表现相似的综合征。阿霉素肾病模型是目前较为经典的模拟肾病综合征的动物模型。肾脏 SIRT1 下调可诱导阿霉素肾病小鼠出现更为严重的蛋白尿,同时肾小球硬化程度加重并伴随线粒体自噬受损;在阿霉素肾病的疾病早期阶段恢复 SIRT1 表达,可延缓线粒体及肾小球损伤,但无法逆转蛋白尿的进展,提示 SIRT1 可能参与肾病综合征的发生、发展。与野生型小鼠比较,足细胞 SIRT6 特异性敲除后导致阿霉素肾病小鼠足细胞的损伤及肾小球硬化程度更加严重;通过慢病毒肾内注射方法使小鼠肾脏 SIRT6 过表达后,阿霉素肾病小鼠的肾损伤明显有所缓解,研究证实 SIRT6 通过调节 Notch 信号通路参与调控肾损伤。目前仍需要加大 Sirtuins 家族蛋白在这方面的研究,为临床治疗肾病综合征提供理论基础。

6. Sirtuins 与肾脏衰老:人口老龄化已成为当今社会面临的重要问题,越来越多研究证实老年人更易罹患肾脏相关疾病,衰老是慢性肾脏疾病发生的危险因素之一。研究表明 Sirtuins 家族蛋白可拮抗与衰老相关的肾损害。老年小鼠体内 NAD^+ 含量减少及线粒体功能障碍与小鼠肾脏的 SIRT1 活性下降有关。足细胞 SIRT1 特异性敲除小鼠较快出现与衰老相关的蛋白尿和肾小球硬化^[24]。SIRT3 在老年小鼠肾组织标本中表达减少,在 At1r 缺失小鼠中,上调肾脏 SIRT3 和尼克酰胺磷酸核糖转移酶 (nicotinamide phosphoribosyl transferase, NAMPT) 的表达可促进小鼠出现长寿表型,提示 SIRT3 可能与衰老有关。Huang 等^[12]最新研究发现 SIRT6 基因敲除小鼠在正常衰老过程中出现肾小球功能进行性下降,小鼠喂养

至 7 个月时出现严重的足细胞损伤,同时肾组织中伴随大量炎性细胞浸润和肾组织纤维化,最终产生大量蛋白尿及肾功能下降,研究发现炎症信号通路 NF- κ B 参与 SIRT6 介导的衰老相关性肾损伤。

四、Sirtuins 的调节剂

Sirtuins 是一类代谢调节因子,将蛋白质乙酰化与能量代谢联系起来,发挥肾脏保护作用。尽管对于不同 Sirtuins 分子在调控肾脏功能方面的认识尚处于早期阶段,但对于 Sirtuins 在细胞保护和再生机制中涉及的靶分子的相关研究已取得一些进展。以上的研究结果有助于发现更多 Sirtuins 的激活物。大多数 Sirtuins 激活物属于多酚类天然产物,白藜芦醇是被发现的能够使 SIRT1 活性增加 10 倍的第一种化合物,该物质是在红酒中被发现的一种变构调节剂,可导致基质的构象变化,从而增加他们对 Sirtuins 的亲合力,已在急性肾损伤模型中被证实具有线粒体功能保护及抗氧化作用。和厚朴酚和姜黄素均为 SIRT3 的特异性激活剂,前者通过抗炎、抗氧化作用介导肾脏保护作用,后者通过维持机体氧化还原平衡、线粒体生物合成及线粒体动力学平衡从而发挥肾脏保护作用。类黄酮、芪类、花青素和查耳酮等均是可调节 Sirtuins 的天然化合物。

在已发现的天然化合物基础上,将其作为模板可指导计算搜索和化学设计出效果更好、特异性更强的 Sirtuins 激活物,选择性增强 Sirtuins 的去乙酰化酶活性。SRT1720、SRT2183 及 SRT3025 是运用上述方法人工合成的可特异性增强 SIRT1 活性的化合物,已在单侧输尿管梗阻模型中被证实可抑制肾小球硬化及肾间质纤维化。

由于 Sirtuins 的酶活性是 NAD^+ 依赖的,补充 NAD^+ 合成途径中所需的中间物质,或外源性使用 NAD^+ 属于一类新的激活 Sirtuins 的方法,因其可维持机体氧化还原平衡,已被证实具有心脏和肾脏保护作用^[25,26]。烟酰胺单核苷酸 (nicotinamide mononucleotide, NMN), 是一种体内 NAD^+ 从头合成途径中最直接的前体,在顺铂诱导的 AKI 模型中,外源性使用该物质可延缓小鼠发展为 AKI,保护肾功能,抑制肾小管损伤及凋亡,同时可维持线粒体密度。关注调节 NAD^+ 生物合成过程中的关键酶有助于发现新的 Sirtuins 激活物, NAMPT 是一种 NAD^+ 合成的限速酶, NAMPT 的细胞水平在不同的病理生理条件下可调节 Sirtuins 的活性。另一方面靶向抑制 NAD^+ 消耗途径中的关键酶亦可以有效的保留与维持 Sirtuins 的活性。

以上方法均是通过调控 NAD⁺ 水平来影响 Sirtuins 的活性和生物学功能,仍有待于进一步深入的研究。

五、展 望

Sirtuins 家族蛋白是一类重要的生理调节因子,广泛的参与机体多种细胞生物学过程的调节,在维持细胞内环境稳定中发挥重要作用。Sirtuins 家族成员功能不尽相同,SIRT1、SIRT3、SIRT4 及 SIRT6 在肾脏疾病中的研究较多,已被证实参与多种急、慢性肾脏疾病的发生与发展,主要通过调控细胞凋亡、氧化应激、线粒体生物合成、炎症反应及纤维化等机制来发挥肾脏保护作用。目前已发现的 Sirtuins 分子的特异性激活剂的种类仍较少,特异性亦相对较低,同时缺乏深入的体内研究及临床应用,仍是目前研究的一大难题,深入了解 Sirtuins 家族各成员在疾病中参与的信号通路及分子作用靶点将有助于发现更多的特异性激活剂及靶向药物,为今后临床上治疗肾脏疾病提供新的策略。

因此深入研究 Sirtuins 家族蛋白的生物学特性及功能,不仅能提供更多有关细胞生命过程调控的信息,还可为包括肾脏疾病在内的多种代谢性疾病、衰老相关性疾病预防提供临床诊断与治疗的依据及新方法。

参考文献

- Liu M, Liang K, Zhen J, *et al.* Sirt6 deficiency exacerbates podocyte injury and proteinuria through targeting Notch signaling[J]. Nat commun, 2017, 8(1): 413
- Shiels PG, McGuinness D, Eriksson M, *et al.* The role of epigenetics in renal ageing[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(8): 471–482
- Jiang H, Khan S, Wang Y, *et al.* SIRT6 regulates TNF- α secretion through hydrolysis of long-chain fatty acyl lysine[J]. Nature, 2013, 496(7443): 110–113
- Feldman JL, Baeza J, Denu JM. Activation of the protein deacetylase SIRT6 by long-chain fatty acids and widespread deacylation by mammalian sirtuins[J]. J Biol Chem, 2013, 288(43): 31350–31356
- Tasselli L, Zheng W, Chua KF. SIRT6: Novel mechanisms and links to aging and disease[J]. Trends Endocrinol Metab, 2017, 28(3): 168–185
- Chandel N, Ayasolla K, Wen H, *et al.* Vitamin D receptor deficit induces activation of renin angiotensin system via SIRT1 modulation in podocytes[J]. Exp Mol Pathol, 2017, 102(1): 97–105
- Zhan M, Brooks C, Liu F, *et al.* Mitochondrial dynamics: regulatory mechanisms and emerging role in renal pathophysiology[J]. Kidney Int, 2013, 83(4): 568–581
- Benigni A, Perico L, Macconi D. Mitochondrial dynamics is linked to longevity and protects from end-organ injury: the emerging role of sirtuin 3[J]. Antioxid Redox Sign, 2016, 25(4): 185–199
- Perico L, Morigi M, Benigni A. Mitochondrial sirtuin 3 and renal diseases[J]. Nephron, 2016, 134(1): 14–19

- Morigi M, Perico L, Rota C, *et al.* Sirtuin 3-dependent mitochondrial dynamic improvements protect against acute kidney injury[J]. J Clin Invest, 2015, 125(2): 715–726
- Perico L, Morigi M, Rota C, *et al.* Human mesenchymal stromal cells transplanted into mice stimulate renal tubular cells and enhance mitochondrial function[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 983
- Huang W, Liu H, Zhu S, *et al.* Sirt6 deficiency results in progression of glomerular injury in the kidney[J]. Aging(Albany NY), 2017, 9(3): 1069–1083
- Masroor M, Javid J, Mir R, *et al.* Prognostic significance of serum ERBB3 and ERBB4 mRNA in lung adenocarcinoma patients[J]. Tumour Biol, 2016, 37(1): 857–863
- Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer[J]. Kidney Int, 2013, 84(3): 457–467
- Dong YJ, Liu N, Xiao Z, *et al.* Renal protective effect of sirtuin 1[J]. J Diabetes Res, 2014, 2014: 843786
- Guan Y, Hao CM. SIRT1 and kidney function[J]. Kidney Dis, 2016, 1(4): 258–265
- Fan H, Yang HC, You L, *et al.* The histone deacetylase, SIRT1, contributes to the resistance of young mice to ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2013, 83(3): 404–413
- Tran MT, Zsengeller ZK, Berg AH, *et al.* PGC1 α drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection[J]. Nature, 2016, 531(7595): 528–532
- Ortega-Dominguez B, Aparicio-Trejo OE, Garcia-Arroyo FE, *et al.* Curcumin prevents cisplatin-induced renal alterations in mitochondrial bioenergetics and dynamic[J]. Food Chem Toxicol, 2017, 107(Pt A): 373–385
- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, *et al.* Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference[J]. Diabetes Care, 2014, 37(10): 2864–2883
- Kitada M, Kume S, Takeda-Watanabe A, *et al.* Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy[J]. Clin Sci, 2013, 124(3): 153–164
- Wang XX, Edelstein MH, Gafer U, *et al.* G Protein-coupled bile acid receptor TGR5 activation inhibits kidney disease in obesity and diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(5): 1362–1378
- Li N, Zhang J, Yan X, *et al.* SIRT3-KLF15 signaling ameliorates kidney injury induced by hypertension[J]. Oncotarget, 2017, 8(24): 39592–39604
- Chuang PY, 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
- Bonkowski MS, Sinclair DA. Slowing ageing by design: the rise of NAD(+) and sirtuin-activating compounds[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(11): 679–690
- Morigi M, Perico L, Benigni A. Sirtuins in renal health and disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(7): 1799–1809

(收稿日期:2018-08-18)

(修回日期:2018-09-21)