

Sirtuins 在肝星状细胞能量代谢中的作用

Roles of Sirtuins in energy metabolism of hepatic stellate cells

尹晓春, 陈璐, 施瑞华

(东南大学附属中大医院 消化科, 江苏 南京 210009)

YIN Xiao - chun, CHEN Lu,
SHI Rui - hua(Department of Gastroenterology,
Zhongda Hospital, Medical School,
Southeast University, Nanjing 210009,
Jiangsu Province, China)基金项目: 中国博士后科学基金资助项目
(2024M760449)作者简介: 尹晓春(1993 -), 女, 医师, 主要从事
肝疾病的相关研究通信作者: 施瑞华, 教授, 博士生导师
MP: 13951799326

E - mail: Ruihuashi@126.com

摘要: 肝纤维化是由各种慢性损伤和代谢紊乱引起的。肝硬化是进行性肝纤维化的终末期, 估计影响全球 1% ~ 2% 的人口, 每年导致全球超过 100 万人死亡。肝星状细胞(HSCs)激活及维持活化是肝纤维化的主要驱动因素。同时, HSCs 转分化过程中涉及到能量代谢重编程, 是细胞生长所必需的一个关键代谢特征。目前的研究发现, Sirtuins 蛋白家族在肝纤维化的进展中起着重要作用, 尤其是对 HSCs 活化和能量代谢方面具有调控作用。能量代谢重编程涉及到多种细胞, 包括肝细胞、HSCs 以及免疫细胞等, 通过靶向细胞内代谢限制纤维化进展是目前的研究热点。本文对 Sirtuin 蛋白家族在 HSCs 中能量代谢的调控作用进行综述。

关键词: 肝纤维化; 肝星状细胞; 沉默信息调节蛋白; 代谢重编程**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.05.026**中图分类号:** R97 **文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2025)05-0732-05

Abstract: Liver fibrosis is caused by various chronic injuries and metabolic disorders. Cirrhosis is the end stage of progressive liver fibrosis, which is estimated to affect 1% - 2% of the global population and cause more than 1 million deaths worldwide every year. Activation and maintenance of hepatic stellate cells (HSCs) are the main driving factors in liver fibrosis. At the same time, the process of trans - differentiation of HSCs involves reprogramming of energy metabolism, which is a key metabolic feature necessary to promote cell growth. Current studies found that Sirtuin protein family plays an important role in the progress of liver fibrosis, and further found that in the progress of liver fibrosis, especially after HSCs activation. Energy metabolism reprogramming involves various cells, including liver cells, HSCs, and immune cells. Targeting intracellular metabolism to limit fibrosis progression is currently a research hotspot. This article reviews the regulatory role of the Sirtuin protein family in energy metabolism in HSCs.

Key words: liver fibrosis; hepatic stellate cells; silencing signaling regulatory proteins; metabolic reprogramming

慢性肝病是全球主要的健康负担, 每年导致全球约 200 万人死亡^[1], 肝硬化目前更是全球第 11 大常见死因。纤维化与肝病进展相关, 是肝病不良结局和肝细胞癌发生风险的主要危险因素。尽管原发性肝损伤和疾病特异性细胞反应的机制不同, 但纤维化肝病的进展遵循主要肝病病因的共同模式。肝星状细胞(hepatic stellate cells,

HSCs)在肝纤维化的形成中起着至关重要的作用,HSCs的激活是肝纤维化的关键步骤^[2]。尽管人们已对HSCs活化的机制进行了大量研究,并发现了以TGF- β /Smads为代表的信号网络,但后续研究未能确定行之有效的治疗路径^[3]。因此,以活化HSCs为切入点进一步探讨肝纤维化发生和逆转的新机制新分子意义重大。研究发现Sirtuin蛋白家族在肝纤维化的进展中发挥重要作用,本文将对Sirtuin蛋白家族在HSCs中能量代谢的调控作用进行综述。

1 代谢重编程在肝纤维化中的作用

肝是众多营养素代谢的关键枢纽。肝以糖原的形式储存葡萄糖,并通过糖异生途径参与生成葡萄糖。肝氧化分解脂质,同时也包装和转运多余的脂质。另外,肝是蛋白质和氨基酸代谢的主要处理者。HSCs是常驻的非实质肝周细胞,参与调节碳水化合物、线粒体、脂质和类视黄醇的代谢稳态。HSCs转分化过程是个高耗能过程,需要代谢重编程满足高增殖需要,表现为糖酵解和氧化磷酸化水平上调,谷氨酰胺分解增加,并通过自噬促进自身视黄醇酯的分解。最近的研究表明,代谢重编程对HSCs活化具有生物学作用。

1.1 葡萄糖代谢重编程

HSCs在激活过程中发生的代谢变化与癌细胞有许多共同特征,如细胞增殖强、生物合成过程增加、快速适应以满足更高的能量需求。在这些代谢变化中,Warburg效应是关键代谢特征之一。研究发现,HSCs从静止状态激活或转分化为分泌细胞外基质的增殖性、运动性肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFB)时,糖酵解上调^[4],与葡萄糖转运蛋白[尤其是葡萄糖转运蛋白1(glucosetransportertype1, GLUT1)]和糖酵解酶[如己糖激酶2、丙酮酸激酶M2(pyruvatekinaseM2, PKM2)或6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶-3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3, PFKFB3)]的升高相关,同时伴有乳酸积累。FSTL1促进PKM2磷酸化和核易位,减少PKM2泛素化以增强PKM2依赖性糖酵解并增加巨噬细胞M1极化^[5]。除此以外,一些其他因素如外泌体的分泌和表观遗传修饰等,也通过糖酵解途径影响HSCs的活化,例如有研究发现来自活化的HSCs的外泌体含有GLUT1和PKM2,诱导静止状态的HSCs(quiescent hepatic stellate cells, q-HSCs)转分化,Hif-1可抑制外泌体传递的糖酵解效应^[6]。糖酵解产生丙酮酸,丙酮酸通过乳酸脱氢酶A催化的反应转化为乳酸,而要转分化肌成纤维细胞,HSCs必须激活糖

酵解以积累细胞内乳酸,Hedgehog信号通过重新编程其代谢来指导HSCs转分化^[7]。

1.2 氨基酸代谢重编程

谷氨酰胺是哺乳动物血浆中最丰富的氨基酸,HSCs转分化过程中有类似癌细胞谷氨酰胺上瘾的现象。谷氨酰胺分解可作为非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的潜在代谢生物标志物^[8]。谷氨酰胺成瘾的细胞需要增加谷氨酰胺的摄取以进行氨基酸交换,以确保维持ATP的产生。越来越多的证据表明,诱导谷氨酰胺分解是代谢重编程的关键组成部分。在HSCs分化过程中观察到谷氨酰胺分解的激活,谷氨酰胺剥夺或直接抑制GLS1可抑制HSCs的生长和纤维化活性。在q-HSCs转分化为MFB的过程中,调节谷氨酰胺分解代谢的基因表达增加,谷氨酰胺剥夺或途径抑制剂(BPTES, CB-839, EGCG和AOA)破坏了细胞中的谷氨酰胺分解,抑制线粒体呼吸。Hedgehog介导的YAP活化在HSCs中谷氨酰胺酶的表达中起重要作用^[9]。谷氨酰胺代谢过程会产生大量的氨,目前研究表明,氨水平升高与肝合成白蛋白的能力降低以及促进HSCs的活化有关^[10]。

1.3 脂代谢重编程

HSCs的脂质代谢与其激活密切相关。正常情况下HSCs呈静止状态,q-HSCs将富含维生素A的类视黄醇物质储存在脂滴(lipiddroplets, LDs)中,在肝中储存脂肪,参与维生素A代谢。活化HSCs中的脂质代谢的特征是含类视黄醇物质的脂滴的丢失和过量的细胞外基质的产生。FXR上调Perilipin-1(FXR的直接靶基因)以稳定脂滴,从而防止HSCs活化^[11]。在活化过程中,HSCs脂滴的内容物被代谢以提供脂肪酸进行氧化代谢。脂肪酸 β 氧化是HSCs活化的重要能量来源,抑制线粒体脂肪酸分解代谢可阻断HSCs活化。脂肪生成由限速酶乙酰辅酶C羧化酶(acetyl-Coacarbonylase, ACC)催化,ACC的小分子抑制剂(GS-0976)可以通过降低肝细胞中的脂毒性和阻止HSCs活化来减轻纤维化,为治疗NASH引起的晚期肝纤维化患者提供依据^[12]。许多针对肝的治疗方法,包括FXR激动药(例如奥贝胆酸、环丙替索、GS-9674和EDP305)正在进行临床试验^[13]。然而,大多数这些药物的总体疗效一直很低,原因在于代谢微环境与代谢物局部富集的作用使治疗干预复杂化。因此,需要在所有肝驻留细胞类型的背景下仔细评估各种靶向治疗对HSCs代谢的调节。

2 Sirtuin家族与能量代谢的关系

自本世纪初以来,哺乳动物Sirtuin蛋白家族(包

括 SIRT1 – SIRT7) 因其调节作用而受到广泛关注, 主要是在新陈代谢和衰老方面。它们具有保守的 NAD⁺ – 结合和催化结构域, NAD⁺ 依赖性脱乙酰基酶和腺苷二磷酸 – 核糖基转移酶, 已成为治疗代谢紊乱和其他疾病 (包括癌症) 的新疗法的候选靶标。Sirtuins 在不同的细胞区室中起作用, 酶活性和靶标方面有所不同。

2.1 SIRT1

哺乳动物 sirtuin 家族中研究最多的成员是 SIRT1。SIRT1 通过刺激线粒体活动, 从而改善新陈代谢和预防疾病。此外, SIRT1 通过脱乙酰化 PGC1 α , HIF1 α , CRTC2 和 FOXO1 调节肝葡萄糖的产生^[14]。SIRT1 也控制脂质代谢, 并通过 SREBP – 1c 抑制脂质合成, 通过 PGC1 α 和 PPAR α 促进脂质利用来降低脂质积累^[15]。另外, 通过 SIRT1 依赖性 PPAR γ 脱乙酰化对白色脂肪组织的棕色重塑, 促进能量消耗。SIRT1 还可以直接降低 SREBP – 1c 的蛋白表达, 并下调脂肪酸合成^[16]。

2.2 SIRT2

SIRT2 在重编程过程中始终下调并调节糖酵解开关。SIRT2 敲除小鼠表现出线粒体耗竭, 导致能量衰竭和氧化还原失调^[17]。研究表明 SIRT2 调节糖异生的限制酶 PECK1 表达, SIRT2 敲减后导致肝中 PECK1 的降解并降低血液中的葡萄糖水平^[18]。此外, SIRT2 降低了线粒体数量, 能量消耗和脂肪酸分解代谢。脂肪细胞中与饮食肥胖相关的 Hif1 α 通过抑制 Sirt2 – NAD⁺ 系统来限制脂肪酸氧化和能量消耗^[19]。

2.3 SIRT3

SIRT3 是维持线粒体功能的关键参与者, 其主要诱导糖酵解和脂肪酸生物合成。先前的研究表明, SIRT3 通过 SIRT3 – HIF1A 轴调节细胞代谢重编程, 抑制乳腺癌细胞中的糖酵解和增殖, 为肿瘤抑制提供了代谢机制^[20]。SIRT3 还通过调节乙酰酮和丙酮酸脱氢酶复合物 (pyruvate dehydrogenase, PDH) 参与 ATP 的产生。褪黑素显著增强了线粒体能量代谢, 通过刺激 SIRT3 增加 PDH 活性来逆转 Warburg 效应, 抑制肺癌发展^[21]。SIRT3 敲低可增强 PDH 复合物和 ATP 合酶的乙酰化来抑制心脏能量代谢^[22]。另一方面, SIRT3 通过促进脂肪酸氧化和氨基酸分解代谢在代谢控制中发挥作用。在热量限制期间, 小鼠 SIRT3 缺乏会导致长链脂肪酸的积累和脂肪酸氧化的减少^[23]。SIRT3 的另一个代谢控制水平涉及三羧酸循环, 调控线粒体有氧呼吸的最后阶段。

2.4 SIRT4

SIRT4 的研究主要集中在谷氨酰胺代谢上。SIRT4 通过腺苷二磷酸 – 核糖基化抑制葡萄糖脱氢酶, 阻断氨基酸诱导的胰岛素分泌, 并作为胰腺中的脱乙酰酶调节胰岛素敏感性^[24]。SIRT4 是 UHRF1 的下游靶标, 并负调节有氧糖酵解、细胞增殖和肿瘤生长^[25]。SIRT4 是胰腺癌有氧糖酵解的负调节因子, Goetzman 报道, 在高糖条件下, SIRT4 表现出抗 Warburg 效应^[26]。SIRT4 还调节肝细胞和肌细胞中的脂肪酸氧化, shRNA 介导的肝 SIRT4 敲低增加了脂肪酸氧化^[27], SIRT4 过表达增加脂肪生成并减少脂肪酸氧化。

2.5 SIRT5

SIRT5 参与糖酵解、三羧酸循环、脂肪酸氧化、电子传递链、酮体形成、氮代谢和 ROS 解毒等过程^[28]。SIRT5 去丙二酰化 GAPDH 和其他糖酵解酶, 从而促进糖酵解通量, SIRT5KO 原代肝细胞中的糖酵解通量始终降低^[29]。据报道, SIRT5 表达受两种主要的代谢细胞调节因子调节, PGC – 1 α 和 AMPK。PGC – 1 α 过表达或食物戒断增加了小鼠原代肝细胞中的 SIRT5 mRNA 和蛋白质水平, 而过表达或二甲双胍介导的 AMPK 激活抑制了 SIRT5 的表达^[30]。研究发现在小鼠心脏中发现了许多功能上重要的 SIRT5 靶标, 并且 SIRT5 介导的去琥珀酰化在维持心脏能量代谢方面有潜在作用^[31]。

2.6 SIRT6

SIRT6 通过多种复杂过程调节葡萄糖稳态, 包括细胞水平的糖原合成和糖原分解、葡萄糖摄取、胰岛素敏感性、胰岛素分泌和糖异生。Sirt6 – / – 小鼠在生命早期死亡, IGF1 水平降低, SIRT6 缺乏导致参与糖酵解和脂质代谢的基因表达改变, 在进食和禁食条件下都会增加糖酵解^[32]。据报道 SIRT6 也与控制脂肪酸合成, 参与脂肪酸氧化以及脂肪酸氧化的基因的表达。细胞质 SIRT6 脱乙酰化 ACSL5 促进肝脂肪酸氧化来抑制 NAFLD 的发生和发展^[33]。SIRT6 对肥胖和糖尿病有保护作用。SIRT6 在促进胰腺 β 细胞中葡萄糖刺激的胰岛素分泌和 ATP 产生方面起着重要作用, 其缺乏与脂肪生成和脂肪酸摄取增加有关, 失调导致肥胖和糖尿病^[34], SIRT3 缺陷小鼠和肝特异性小鼠 Sirt6 – / – 小鼠更容易患肝脂肪变性。

2.7 SIRT7

SIRT7 的生理作用目前尚不明确, 主要是对脂质代谢的调控作用。研究表明, SIRT7 对靶蛋白去乙酰化在代谢中发挥各种作用。SIRT7 主要是通过直接或者间接调控 PPAR γ 的乙酰化来控制脂肪细胞的脂肪生成和脂质代谢。而 SIRT7 和 SIRT7 在脂质积累中

发挥明显相反的作用。FANG 等^[35]报道, SZRT1 通过抑制 SIRT1 间接调节 PPAR γ 活性, 促进脂肪生成。与野生型 (WT) 小鼠相比, *SIRT7* 基因敲除小鼠表现出更好的葡萄糖耐量对脂肪肝的抵抗力和改善的胰岛素敏感性, 并且在肝特异性 *Sirt7* 基因敲除小鼠中肝三酰甘油积累也减弱。

3 讨论

肝纤维化由于其患病率的上升和缺乏有效的治疗策略, 构成了全球健康挑战。更详细地了解 HSCs 在纤维化的初始和慢性阶段所经历的代谢变化对于开发靶向干预以逆转 HSCs 激活或触发 HSCs 凋亡非常重要。目前研究表明 Sirtuin 蛋白家族多与肿瘤的能量代谢有关, 关于 Sirtuin 对 HSCs 的调控作用尚不明确, 而在这方面, 可以利用活化 HSCs 的代谢足迹与癌细胞的代谢足迹的相似性, 探究 Sirtuin 蛋白在 HSCs 生物学行为调控中的作用, 筛选新的诊断生物标志物及有效的治疗靶点, 探讨能量代谢重编程在 HSCs 活化过程中的意义, 利用生物信息学预测下游靶基因, 并验证对 HSCs 的调控作用及在肝纤维发生发展的作用机制。这些研究结果将揭示肝纤维化过程中 HSCs 活化的新机制, 有助于从新的视角探索肝纤维化逆转的新方法, 为临床治疗肝纤维化提供新的理论和实验依据。

参考文献:

- [1] ASRANI S K, DEVARBHAVI H, EATON J, *et al.* Burden of liver diseases in the world[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 151—171.
- [2] HIGASHI T, FRIEDMAN S L, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 27—42. 2017-11-01[2024-08-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506744/>.
- [3] TSUCHIDA T, FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 397—411.
- [4] GAJENDIRAN P, VEGA L I, ITOH K, *et al.* Elevated mitochondrial activity distinguishes fibrogenic hepatic stellate cells and sensitizes for selective inhibition by mitotrophic doxorubicin[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2210—2219.
- [5] RAO J, WANG H, NI M, *et al.* FSTL1 promotes liver fibrosis by reprogramming macrophage function through modulating the intracellular function of PKM2[J]. *Gut*, 2022, 71(12): 2539—2550.
- [6] WAN L, XIA T, DU Y, *et al.* Exosomes from activated hepatic stellate cells contain GLUT1 and PKM2: A role for exosomes in metabolic switch of liver nonparenchymal cells[J]. *FASEB J*, 2019, 33(7): 8530—8542.
- [7] CHEN Y, CHOI S S, MICHELOTTI G A, *et al.* Hedgehog controls hepatic stellate cell fate by regulating metabolism[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5): 1319—1329.
- [8] GARCIA W A, TITCHENELL P M. Glutamine breakdown as a potential metabolic biomarker for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 10(1): 195—196.
- [9] DU K, HYUN J, PREMONT R T, *et al.* Hedgehog – YAP signaling pathway regulates glutaminolysis to control activation of hepatic stellate cells[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5): 1465—1479.
- [10] KATAYAMA K. Clinical significance of the latency period of abnormal ammonia metabolism in chronic liver disease; Proposal of a new concept[J]. *Hepatol Res*, 2022, 52(1): 75—80.
- [11] ZHOU J, CUI S, HE Q, *et al.* SUMOylation inhibitors synergize with FXR agonists in combating liver fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 240.
- [12] TAMURA YO, SUGAMA J, IWASAKI S, *et al.* Selective acetyl – CoA carboxylase 1 inhibitor improves hepatic steatosis and hepatic fibrosis in a preclinical nonalcoholic steatohepatitis model[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 379(3): 280—289.
- [13] LEMOINNE S, FRIEDMAN S L. New and emerging anti – fibrotic therapeutics entering or already in clinical trials in chronic liver diseases[J/OL]. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 49: 60—70. 2019-12-01[2024-01-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590120/>.
- [14] HAN H S, CHOI B H, KIM J S, *et al.* Hepatic Crtc2 controls whole body energy metabolism via a miR – 34a – Fgf21 axis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1878.
- [15] YE X, LI M, HOU T, *et al.* Sirtuins in glucose and lipid metabolism[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 1845—1859.
- [16] GUO W W, WANG X, CHEN X Q, *et al.* Flavonones from penthorum chinense ameliorate hepatic steatosis by activating the SIRT1/AMPK pathway in HepG2 cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2555.
- [17] FOURCADE S, MORATO L, PARAMESWARAN J, *et al.* Loss of SIRT2 leads to axonal degeneration and locomotor disability associated with redox and energy imbalance[J]. *Aging Cell*, 2017, 16(6): 1404—1413.
- [18] JIANG W, WANG S, XIAO M, *et al.* Acetylation regulates gluconeogenesis by promoting PEPCK1 degradation via recruiting the UBR5 ubiquitin ligase[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(1): 33—44.
- [19] KRISHNAN J, DANZER C, SIMKA T, *et al.* Dietary obesity – associated Hif1 α activation in adipocytes restricts fatty acid oxidation and energy expenditure via suppression of the Sirt2 – NAD + system[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(3): 259—270.
- [20] FINLEY L W, CARRACEDO A, LEE J, *et al.* SIRT3 opposes reprogramming of cancer cell metabolism through HIF1 α destabilization[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(3): 416—428.
- [21] CHEN X, HAO B, LI D, *et al.* Melatonin inhibits lung cancer development by reversing the Warburg effect via stimulating the SIRT3/PDH axis[J/OL]. *J Pineal Res*, 2021, 71(2): e12755. 2021-07-30[2024-08-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34214200/>.
- [22] ZHANG X, JI R, LIAO X, *et al.* MicroRNA – 195 regulates metabolism in failing myocardium via alterations in Sirtuin 3 expression and mitochondrial protein acetylation[J]. *Circulation*, 2018, 137(19): 2052—2067.

- [23] HIRSCHEY M D, SHIMAZU T, GOETZMAN E, *et al.* SIRT3 regulates mitochondrial fatty - acid oxidation by reversible enzyme deacetylation [J]. *Nature*, 2010, 464 (7285) : 121—125.
- [24] HAIGIS M C, MOSTOSLAVSKY R, HAIGIS K M, *et al.* SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells [J]. *Cell*, 2006, 126 (5) : 941—954.
- [25] HU Q, QIN Y, JI S, *et al.* UHRF1 promotes aerobic glycolysis and proliferation via suppression of SIRT4 in pancreatic cancer [J/OL]. *Cancer Lett*, 2019, 452: 226—236. 2019 - 06 - 28 [2024 - 08 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905812/>.
- [26] DE MOURA M B, UPPALA R, ZHANG Y, *et al.* Overexpression of mitochondrial sirtuins alters glycolysis and mitochondrial function in HEK293 cells [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9: e106028. 2014 - 08 - 28 [2024 - 08 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25165814/>.
- [27] NASRIN N, WU X, FORTIER E, *et al.* SIRT4 regulates fatty acid oxidation and mitochondrial gene expression in liver and muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (42) : 31995—32002.
- [28] BRINGMAN - RODENBARGER L R, GUO A H, LYSSIOTIS C A, *et al.* Emerging roles for SIRT5 in metabolism and cancer [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28 (8) : 677—690.
- [29] NISHIDA Y, RARDIN M J, CARRICO C, *et al.* SIRT5 regulates both cytosolic and mitochondrial protein malonylation with glycolysis as a major target [J]. *Mol Cell*, 2015, 59 (2) : 321—332.
- [30] BULER M, AATSINKI S M, IZZI V, *et al.* SIRT5 is under the control of PGC - 1alpha and AMPK and is involved in regulation of mitochondrial energy metabolism [J]. *FASEB J*, 2014, 28 (7) : 3225—3237.
- [31] CHANG X, ZHANG T, WANG J, *et al.* SIRT5 - related desuccinylation modification contributes to quercetin - induced protection against heart failure and high - glucose - prompted cardiomyocytes injured through regulation of mitochondrial quality surveillance [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5876841. 2021 - 09 - 23 [2024 - 08 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34603599/>.
- [32] KIM H S, XIAO C, WANG R H, *et al.* Hepatic - specific disruption of SIRT6 in mice results in fatty liver formation due to enhanced glycolysis and triglyceride synthesis [J]. *Cell Metab*, 2010, 12 (3) : 224—236.
- [33] HOU T, TIAN Y, CAO Z, *et al.* Cytoplasmic SIRT6 - mediated ACSL5 deacetylation impedes nonalcoholic fatty liver disease by facilitating hepatic fatty acid oxidation [J]. *Mol Cell*, 2022, 82 (21) : 4099—4115.
- [34] KUANG J, ZHANG Y, LIU Q, *et al.* Fat - specific Sirt6 ablation sensitizes mice to high - fat diet - induced obesity and insulin resistance by inhibiting lipolysis [J]. *Diabetes*, 2017, 66 (5) : 1159—1171.
- [35] FANG J, IANNI A, SMOLKA C, *et al.* Sirt7 promotes adipogenesis in the mouse by inhibiting autocatalytic activation of Sirt1 [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114 (40) : E8352—E8361. 2017 - 10 - 03 [2024 - 08 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28923965/>.

(收稿日期 2024 - 12 - 10)

· 科学文摘 ·

184个国家中含糖饮料导致的2型糖尿病和心血管疾病负担

引自: LARA - CASTOR L, O' HEARN M, CUDHEA F, *et al.* Burdens of type 2 diabetes and cardiovascular disease attributable to sugar - sweetened beverages in 184 countries [J/OL]. *Nat Med*, 2025. 2025 - 01 - 06 [2025 - 01 - 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39762424/>.

饮用含糖饮料(sugar - sweetened beverages, SSBs)与2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)和心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)相关。然而,对全球范围内由含糖饮料导致的疾病负担进行更新且全面的评估仍然少见。在此,我们综合了来自全球饮食数据库,按年龄、性别、教育程度和城市化程度联合分层的数据,估算了1990年和2020年全球、区域及各国由含糖饮料导致的2型糖尿病和心血管疾病负担。2020年,全球有220万例(95%不确定区间为200~230万)新增2型糖尿病病例以及120万例(95%不确定区间为110~130万)新增心血管疾病病例可归因于含糖饮料,分别占有新增病例的9.8%和3.1%。在全球范围内,男性相比女性、年轻人相比老年人、受教育程度高的成年人相比受教育程度低的成年人,以及城市地区的成年人相比农村地区的成年人,由含糖饮料导致的疾病负担占比更高。就世界各地区而言,由含糖饮料导致的疾病负担百分比最高的地区是拉丁美洲及加勒比地区(2型糖尿病:24.4%;心血管疾病:11.3%)以及撒哈拉以南非洲地区(2型糖尿病:21.5%;心血管疾病:10.5%)。从1990年到2020年,撒哈拉以南非洲地区由含糖饮料导致的新增2型糖尿病和心血管疾病病例的占比增幅最大(分别为+8.8%和+4.4%)。本研究凸显了受含糖饮料消费相关的心脏代谢疾病影响最严重的国家和亚人群,有助于制定有效的政策和干预措施,以减轻全球范围内的这些负担。