

·综述·

# Sirt1 及其相关信号通路蛋白调节胰岛素敏感性的研究进展

赵娟, 尚文斌\*, 于希忠

(南京中医药大学 第一临床医学院, 中国江苏 南京 210023)

**摘要:** Sirt1 是哺乳动物长寿基因 *Sir2* 的同源蛋白, 越来越多研究表明 Sirt1 在糖脂代谢和胰岛素敏感性调节中起重要作用。Sirt1 具有 NAD 依赖的去乙酰化酶的作用, 可通过一系列底物去乙酰化, 参与调节胰岛素敏感性。它通过影响胰岛素敏感性密切相关的信号蛋白, 包括 PGC-1 $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、PTP1B、NF $\kappa$ B/JNK 等, 影响其下游信号分子的表达或活性, 调节糖脂代谢, 抑制脂肪组织低级炎症, 进而对胰岛素敏感性起着重要的调节作用。Sirt1 还通过 NAD<sup>+</sup>水平与 AMPK 相互调节, 维持细胞的能量平衡。Sirt1 可能成为改善胰岛素抵抗潜在的药物作用靶点。

**关键词:** Sirt1; 胰岛素抵抗; 信号通路

中图分类号: R-1; R589

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2014)04-0372-05

## Research Progresses on Sirt1 and Its Responsive Signal Pathway Proteins in Regulation of Insulin Sensitivity

ZHAO Juan, SHANG Wen-bin\*, YU Xi-zhong

(The First Clinical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu, China)

**Abstract:** Sirt1 is mammalian orthologue of *Sir2*, which is induced in response to nutrient deprivation and is thought to mediate the effects of caloric restriction on longevity. In addition, increasing evidences reveal that Sirt1 plays important roles in the regulation of insulin sensitivity, lipid and glucose metabolism. Sirt1 is a NAD-dependent deacetylase that can deacetylate a range of substrates, including PGC-1 $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , PTP1B and NF $\kappa$ B/JNK proteins, resulting in a pronounced effect on glucose homeostasis, insulin sensitivity and inflammation. In addition, AMPK regulates SIRT1 activity by increasing intracellular NAD<sup>+</sup> levels to maintain energy homeostasis. Sirt1 maybe become a new target of medicine to improve insulin resistance.

**Key words:** Sirt1; insulin resistance; signal pathway

(*Life Science Research*, 2014, 18(4): 372~376)

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病、肥胖等代谢紊乱综合征及衰老的重要病理基础和特征, 近年来的研究表明 sirtuin1 蛋白(sirtuin1, Sirt1)的表达或活性降低可能是胰岛素抵抗发生的原因。Sirt1 是哺乳动物中长寿基因 *Sir2* 族同源蛋白, 可通过调节

热量限制延长寿命。Sirt1 具有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(picotinamide adenine dinucleotide, NAD)依赖的去乙酰化酶作用, 它可以使一系列底物蛋白去乙酰化, 包括过氧化物酶体激动受体共激活子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator activator receptor gamma

收稿日期: 2013-08-16; 修回日期: 2014-03-27

基金项目: 南京中医药大学中医学一级学科开放课题项目(YS2012ZYX104); 国家自然科学基金资助项目(81073110; 81303277); 江苏省自然科学基金资助项目(BK2012455); 教育部博士点新教师基金资助项目(20123237120007)

作者简介: 赵娟 (1979-), 女, 山东临沂人, 博士, 助理研究员, 主要从事中药有效成分治疗 2 型糖尿病研究, E-mail: zhaojuannj@outlook.com; \* 通讯作者: 尚文斌 (1966-), 男, 江苏南京人, 南京中医药大学副教授, 硕士生导师, 主要从事中药有效成分治疗 2 型糖尿病研究, Tel: 025-85811146, E-mail: wbshang@hotmail.com。

coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ), 蛋白酪氨酸磷酸化酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)、核转录因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF $\kappa$ B)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun-amino-terminal kinase, JNK)等蛋白, 进而通过这些信号通路蛋白影响下游信号分子, 对胰岛素敏感性和葡萄糖代谢进行调节<sup>[1, 2]</sup>; 同时 Sirt1 也是真核生物体内重要的能量监测器, 通过 NAD 水平与 AMP 蛋白激酶 (AMP-activated kinase, AMPK)相互调节活性, 维持细胞内的能量平衡。本文对 Sirt1 及其相关的信号通路蛋白对胰岛素敏感性的调节作用进行了分析和总结。

## 1 Sirt1 与 PGC-1 $\alpha$

PGC-1 $\alpha$  是一种代谢共激活因子, 它与转录因子相互作用, 诱导线粒体的生物合成和呼吸作用<sup>[3]</sup>。在人骨骼肌细胞和小鼠胰岛素抵抗模型中<sup>[4]</sup>, PGC-1 $\alpha$  的基因表达降低, 同时线粒体基因 *CoX1* 表达降低, 这表明其线粒体功能已受损, 这可能是胰岛素抵抗形成的原因; PGC-1 $\alpha$  的表达降低直接影响了胰岛素的活性。因而提高 PGC-1 $\alpha$  活性, 使线粒体效率提高, 即可改善胰岛素抵抗<sup>[5]</sup>。这可能成为治疗 2 型糖尿病的新策略。

Sirt1 使 PGC-1 $\alpha$  的赖氨酸残基去乙酰化使 PGC-1 $\alpha$  被激活, 进而促进线粒体合成相关基因的转录<sup>[6]</sup>, 从而调节线粒体功能。Sirt1 可能作为 PGC-1 $\alpha$  上游调控蛋白成为调节胰岛素敏感性的药物靶点。白藜芦醇是 Sirt1 激活剂<sup>[7]</sup>, 可通过激活 Sirt1 调节胰岛素敏感性。肥胖模型小鼠<sup>[7]</sup>和骨骼肌细胞<sup>[8]</sup>经白藜芦醇处理, Sirt1 和 PGC-1 $\alpha$  表达均提高, 同时肌细胞中线粒体的数量增加, 胰岛素抵抗显著改善; 白藜芦醇还可通过激活 Sirt1-PGC-1 $\alpha$  通路, 抑制糖尿病肾病鼠肾脏中由于脂毒性引起的细胞凋亡和氧化胁迫<sup>[9]</sup>; 而通过 RNA 干扰抑制 Sirt1 表达, PGC-1 $\alpha$  对线粒体基因表达的促进作用即被抑制<sup>[8]</sup>。这进一步验证了 Sirt1 作为上游调节因子对 PGC-1 $\alpha$  的调节作用。

## 2 Sirt1 与 FoxO1/FoxO3a

叉头转录因子(forkhead box O, FoxO)家族蛋白参与多种生理活动, 包括对细胞周期、凋亡的调节和维持葡萄糖内环境的稳定, 其中 FoxO1 和 FoxO3a 蛋白在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病发病机制中起到重要的作用。

FoxO1 是参与调节糖异生的关键转录因子,

它可以结合到糖异生基因启动子的胰岛素响应元件(IRES)上; FoxO1 可在翻译后水平上被乙酰化修饰, 而 FoxO1 的乙酰化会直接改变它与 DNA 的结合能力和对磷酸化的敏感性<sup>[10]</sup>, 从而影响它的下游因子的表达; 因此 Sirt1 对 FoxO1 的去乙酰化修饰间接调控 FoxO1 下游的相关基因的表达, 包括肝脏糖异生的两个关键酶, 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶的活性, 间接影响糖代谢。白藜芦醇通过激活 Sirt1, 使 FoxO1 去乙酰化, 促进糖异生相关基因的表达<sup>[11]</sup>。值得注意的是, 白藜芦醇在胞质中对胰岛素信号通路的抑制是与 Sirt1 无关的, 它会干扰胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS)与它的下游蛋白间的相互作用, 抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT)的磷酸化。

除了在翻译后水平上 Sirt1 对 FoxO1 的修饰作用, 也有研究认为 FoxO1 和 FoxO3a 在胰岛素抵抗和糖尿病状态下表达量显著增加<sup>[12]</sup>。目前虽有研究认为 FoxO3a 与脂代谢和胰岛素抵抗密切相关, 但还缺乏 Sirt1 通过直接调节 FoxO3a 改善胰岛素抵抗的证据; 另外有证据表明 Sirt1 在其他组织中对 FoxO3a 具有调节作用, 如促进肌肉发育<sup>[13]</sup>, 促进骨生成<sup>[14]</sup>等。因此推测在胰岛素靶组织中 Sirt1 对 FoxO3a 的调控与其改善胰岛素抵抗具有一定的相关性, 但还需要做进一步深入研究。

## 3 Sirt1 与 PPAR $\gamma$

过氧化物酶体激动受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)是核受体超家族的成员, PPAR $\alpha$  主要在与脂肪酸氧化相关的组织和器官中表达, 例如肝脏、肾脏和骨骼肌, 在脂肪组织中也有表达。PPAR $\gamma$  在脂肪组织中大量表达, 它可被噻唑烷二酮(thiazolidinediones, TZDs)类化合物激活, 可调节脂肪利用和储存、脂蛋白代谢相关的基因表达, 调节脂肪细胞分化及胰岛素的活性<sup>[15]</sup>。PPAR $\gamma$  由于对多个代谢过程的具有重要的调节作用, 已成为筛选治疗代谢紊乱类疾病的药物的靶点。现在已有的研究表明, PPAR $\gamma$  作为 Sirt1 的靶蛋白<sup>[16]</sup>受 Sirt1 调控, 在代谢类疾病的调节中具有重要作用。

Sirt1 对 PPAR $\gamma$  的调控在不同组织中有差异。肥胖小鼠在热量限制(禁食)状态下体内脂肪动员与 Sirt1 有关。其白色脂肪组织中 Sirt1 通过

结合 PPAR $\gamma$  的辅因子抑制 PPAR $\gamma$  的转录活性, 抑制脂肪组织的分化和储存<sup>[17]</sup>, 并促进脂解以释放脂肪酸; 白藜芦醇促进高度分化成熟的 3T3-L1 脂肪细胞中 Sirt1 表达, 抑制 PPAR $\gamma$ , 抑制脂肪合成, 同时促进细胞脂解, 使脂肪含量降低<sup>[17]</sup>; RNA 干扰实验证明抑制 Sirt1 表达即增加脂肪生成。热量限制下 Sirt1 对脂肪组织中的 PPAR $\gamma$  具有抑制作用, 这可能是节食延长寿命的分子机制。

而在肝细胞中, Sirt1 通过促进 PPAR $\gamma$  的表达调节糖脂代谢。体外培养的 HepG2 细胞中, 迷迭香提取物可显著提高葡萄糖消耗量<sup>[18]</sup>, 同时激活 Sirt1、PPAR $\gamma$ 、PGC-1 $\alpha$  基因的表达, AMPK 及其底物乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 的磷酸化程度显著提高。而 PPAR $\gamma$  的抑制剂 GW9662 处理细胞, 迷迭香提取物对葡萄糖消耗的刺激作用消失, 这说明它对葡萄糖代谢的调节作用至少部分与 PPAR $\gamma$ -AMPK 和 Sirt1 通路有关。另外, 有研究认为降压药替米沙坦以配体激活的方式激活 PPAR $\gamma$ , 提高 Sirt1 的基因表达, 同时使 AMPK 磷酸化激活, 表明替米沙坦至少部分通过 PPAR $\gamma$ /Sirt1 通路, 改善了胰岛素抵抗<sup>[19]</sup>。

#### 4 Sirt1 与 PTP1B

在肥胖和 2 型糖尿病中, 蛋白酪氨酸磷酸化酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 是近几年中被鉴定的胰岛素信号通路的负调节子, 可导致胰岛素抵抗。PTP1B 是广泛表达的磷酸酶, 可在体内调节多种生长因子信号通路。

PTP1B 作为胰岛素受体磷酸酶直接抑制胰岛素作用, 也可通过瘦素<sup>[20]</sup>促进肥胖, 间接地负调节胰岛素作用。小鼠骨骼肌中 PTP1B 表达的稍提高即足够导致胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>。相反的, 在胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 杂合和 IRS-1 缺陷小鼠中, PTP1B 缺陷可改善胰岛素和糖尿病<sup>[22]</sup>。因此, PTP1B 涉及体内胰岛素抵抗的发病机理, 并成为治疗如 2 型糖尿病等代谢疾病的潜在靶点。

Sirt1 和 PTP1B 表达可能是相互调节的<sup>[23]</sup>, 这种相互调节作用类似于跷跷板。发生胰岛素抵抗时, Sirt1 的表达下调, PTP1B 基因表达上调, 胰岛素靶组织中胰岛素受体磷酸化受损, 是胰岛素敏感性下降的原因。虽然现在还缺乏不同组织中 Sirt1 直接调节 PTP1B 表达的证据, 但 Sirt1 在骨骼肌、肝脏、脂肪组织、胰腺等组织中表达与调节

胰岛素信号或 PTP1B 的表达具有密切相关性。在动物实验和体外实验中, 白藜芦醇都可活化 Sirt1, 抑制 PTP1B 基因的表达, 使胰岛素受体磷酸化和胰岛素信号均增强, 胰岛素敏感性提高。若敲除或抑制 Sirt1 基因表达即诱导胰岛素抵抗。因此 Sirt1 通过抑制 PTP1B 的表达至少可部分改善胰岛素敏感性。

#### 5 Sirt1 与炎症信号通路 NF $\kappa$ B、JNK

最近的研究报道表明, 在胰岛素抵抗等代谢综合征的发展过程中, 炎症及相关的炎症因子起到非常关键的作用<sup>[24]</sup>, 脂肪组织对于肥胖引发的炎症反应具有重要激发作用。Sirt1 可能通过调节 NF $\kappa$ B、JNK 等炎症信号通路蛋白抑制炎症, 改善胰岛素抵抗。

脂肪组织间的免疫细胞是炎症细胞因子的主要来源, 多种炎症因子如细胞粘附分子-1 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 在炎症状态表达均上调, 并以内分泌的方式降低胰岛素的敏感性。而研究表明白藜芦醇使 Sirt1 活化, NF $\kappa$ B 的亚基 p65 被去乙酰化修饰<sup>[25, 26]</sup>, 可抑制这些炎症因子的表达<sup>[27]</sup>。抑制脂肪细胞 Sirt1 的表达, 即可增加 NF $\kappa$ B 的乙酰化程度, 导致 NF $\kappa$ B 调控的炎症基因表达上调<sup>[26, 28]</sup>。不管是活化 Sirt1 或抑制 NF $\kappa$ B 表达都能降低这些炎症基因的表达, 抑制 TNF- $\alpha$  诱导的炎症反应<sup>[26, 28]</sup>。这表明 NF $\kappa$ B 介导的炎症基因是 Sirt1 调节胰岛素活性的下游调控蛋白, Sirt1 可通过调节 NF $\kappa$ B 去乙酰化抑制炎症, 提高胰岛素敏感性。

除慢性低级炎症是肥胖相关的代谢紊乱的发病原因, 巨噬细胞浸润是引起脂肪组织炎症的根源。研究表明抑制小鼠巨噬细胞 RAW264.7 细胞系及腹腔巨噬细胞中 Sirt1 的表达激活了 JNK 和 I $\kappa$ B 激酶 (I $\kappa$ B kinase, IKK) 炎症通路, 促进了 TNF- $\alpha$  的分泌<sup>[29]</sup>, 同时基因表达图谱显示抑制 Sirt1 的表达导致多个炎症基因的表达。Sirt1 的激活剂可抑制脂多糖诱导的炎症因子 TNF- $\alpha$  的分泌<sup>[29]</sup>。在动物实验中也表明白藜芦醇可抑制炎症因子的表达, 降低脂肪组织中巨噬细胞的数量, 显著改善胰岛素抵抗, 提高胰岛素敏感性。总之, 这些结果表明 Sirt1 可通过调节胰岛素抵抗状态下巨噬细胞炎症反应, 改善胰岛素抵抗。以 Sirt1 为靶点抑制脂肪组织间炎症, 将成为治疗代谢性疾病的另一研究热点。

## 6 Sirt1 与 AMPK

能量代谢的有效调节对细胞的代谢平衡状态具有非常重要的意义。AMPK是真核生物进化上保守的代谢“燃油表”,它可感受到细胞内AMP/ATP的比值<sup>[30]</sup>,维持代谢和能量的平衡。AMPK现在被认为是Sirt1的上游激活因子之一,AMPK可通过提高细胞内NAD<sup>+</sup>的水平提高Sirt1的活性<sup>[31]</sup>,导致包括转录因子PGC-1 $\alpha$ 等Sirt1的靶蛋白去乙酰化并活化,调节线粒体功能,促进线粒体相关基因表达<sup>[32]</sup>,维持细胞的能量平衡。

多项研究表明AMPK与Sirt1在炎症与肥胖状态下均相互调节。在炎症状态及肥胖状态下AMPK主要的亚基 $\alpha$ 在脂肪组织和巨噬细胞中的表达均下调,导致脂肪细胞的胰岛素信号通路被抑制,葡萄糖摄取量下降;而NAD<sup>+</sup>含量升高后,Sirt1活化,AMPK同时被活化,使胰岛素抵抗状态得到改善<sup>[33]</sup>。这表明AMPK对炎症的抑制作用是通过Sirt1实现的。

Sirt1还可通过调节AMPK活性改善小鼠的线粒体功能。白藜芦醇使小鼠Sirt1活化,线粒体功能提高,AMPK同时活化;而Sirt1基因敲除的模式小鼠体内无上述现象。这表明白藜芦醇激活AMPK是以Sirt1依赖的方式进行的,Sirt1在AMPK激活过程中都起到重要的作用<sup>[34]</sup>。

总之,AMPK与Sirt1通过相互作用,直接或间接调控更多能量和代谢相关蛋白的表达,这将成为胰岛素抵抗相关的代谢紊乱综合征的研究热点。

## 7 问题与展望

目前越来越多的研究表明Sirt1的表达或活性降低,均会导致胰岛素抵抗的病理状态。以Sirt1为药物靶点,通过激活Sirt1或提高其表达,改善胰岛素抵抗,将成为治疗2型糖尿病的新手段。

白藜芦醇是目前已知的天然Sirt1基因的强效激动剂。白藜芦醇是一种天然的多酚类化合物,存在于多种中草药和其他植物中。近年来研究发现,白藜芦醇具有降低血糖,改善胰岛素抵抗的作用;其作用正是通过调节Sirt1基因的表达对上述多个细胞内信号转导通路的调节实现的。白藜芦醇可能成为治疗2型糖尿病及其代谢紊乱相关综合征的新型药物。除白藜芦醇外,多种人工合成的小分子Sirt1激动剂在临床和科研中受到关注,如SRT1720、SRT2183、SRT1460。

SRT1720可激活非酒精性脂肪肝小鼠的Sirt1表达,改善脂肪生成的基因表达,改善脂肪肝<sup>[35]</sup>。寻找天然药物中的Sirt1激动剂或人工合成小分子Sirt1激动剂,将成为改善机体的糖脂代谢、治疗2型糖尿病的新研究方向。

此外,Sirt1虽已被证实可通过调节多种蛋白的活性在代谢类疾病中起重要作用,但其在细胞内的精细调控远未清晰,Sirt1还可能通过细胞内复杂的信号通路网络与其他蛋白相互调节,Sirt1参与的信号通路调节也有待进一步地研究。

综上所述,Sirt1及其相关的信号通路蛋白可能在胰岛素抵抗相关的疾病研究中作为新的治疗靶点受到更多关注。研究多种不同的中药有效成分对Sirt1及其相关信号通路的调节作用,对研究中药多靶点、多药效治疗糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化等以糖脂代谢紊乱为特点的代谢疾病,具有临床指导意义,同时也为进一步开展中医药治疗2型糖尿病及其相关疾病的研究提供了思路和方法。

## 参考文献(References):

- [1] RODGERS J T, LERIN C, HAAS W, *et al.* Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 $\alpha$  and SIRT1[J]. *Nature*, 2005, 434(7029): 113-118.
- [2] KITAMURA Y I, KITAMURA T, KRUSE J P, *et al.* FoxO1 protects against pancreatic beta cell failure through NeuroD and MafA induction[J]. *Cell Metabolism*, 2005, 2(3): 153-163.
- [3] FINCK B N, KELLY D P. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116(3): 615-622.
- [4] HEILBRONN L K, GAN S K, TURNER N, *et al.* Markers of mitochondrial biogenesis and metabolism are lower in overweight and obese insulin-resistant subjects[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007, 92 (4): 1467-1473.
- [5] KOVES T R, LI P, AN J, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  co-activator 1 $\alpha$ -mediated metabolic remodeling of skeletal myocytes mimics exercise training and reverses lipid-induced mitochondrial inefficiency[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(39): 33588-33598.
- [6] NEMOTO S, FERGUSSON M, FINKEL T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$ [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(16): 16456.
- [7] LAGOUGE M, ARGMANN C, GERHART-HINES Z, *et al.* Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 $\alpha$ [J]. *Cell*, 2006, 127(6): 1109-1122.
- [8] GERHART-HINES Z, RODGERS J T, BARE O, *et al.* Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1 $\alpha$ [J]. *The EMBO Journal*, 2007, 26(7): 1913-1923.
- [9] KIM M Y, LIM J H, YOUN H H, *et al.* Resveratrol prevents renal lipotoxicity and inhibits mesangial cell glucotoxicity in a

- manner dependent on the AMPK-SIRT1-PGC1alpha axis in *db/db* mice[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(1): 204-217.
- [10] MATSUZAKI H, DAITOKU H, HATTA M, *et al.* Acetylation of Foxo1 alters its DNA-binding ability and sensitivity to phosphorylation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2005, 102(32): 11278-11283.
- [11] PARK J M, KIM T H, BAE J S, *et al.* Role of resveratrol in FOXO1-mediated gluconeogenic gene expression in the liver[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, 403(3-4): 329-334.
- [12] 李玉秀, 王姮, 曾静波, 等. 转录因子 FOXO1、FOXO3A 在 KKAY 胰岛素抵抗糖尿病小鼠肌肉和肝组织中的表达[J]. *基础医学与临床* (LI Yu-xiu, WANG Heng, ZENG Jing-bo, *et al.* Transcription factors FoxO1 and FoxO3a expression on muscle and liver adipose tissue of KKAY diabetic mice[J]. *Basic & Clinical Medicine*), 2006, 26(8): 860-862.
- [13] NEDACHI T, KADOTANI A, ARIGA M, *et al.* Ambient glucose levels qualify the potency of insulin myogenic actions by regulating SIRT1 and FoxO3a in C2C12 myocytes[J]. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2008, 294(4): E668-678.
- [14] TSENG P C, HOU S M, CHEN R J, *et al.* Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by up-regulating *RUNX2* gene expression via the SIRT1/FOXO3A axis[J]. *American Society for Bone and Mineral Research*, 2011, 26(10): 2552-2563.
- [15] EVANS R M, BARISH G D, WANG Y X. PPARs and the complex journey to obesity[J]. *Nature Medicine*, 2004, 10(4): 355-361.
- [16] CHAUDHARY N, PFLUGER P T. Metabolic benefits from Sirt1 and Sirt1 activators[J]. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2009, 12(4): 431-437.
- [17] PICARD F, KURTEV M, CHUNG N, *et al.* Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma[J]. *Nature*, 2004, 429(6993): 771-776.
- [18] TU Z, MOSS-PIERCE T, FORD P, *et al.* *Rosemary* (*Rosmarinus officinalis* L.) extract regulates glucose and lipid metabolism by activating AMPK and PPAR pathways in HepG2 cells[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 64(44): 2803-2810.
- [19] SHIOTA A, SHIMABUKURO M, FUKUDA D, *et al.* Telmisartan ameliorates insulin sensitivity by activating the AMPK/SIRT1 pathway in skeletal muscle of obese *db/db* mice[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2012, 11: 139.
- [20] DUBE N, TREMBLAY M L. Involvement of the small protein tyrosine phosphatases TC-PTP and PTP1B in signal transduction and diseases: from diabetes, obesity to cell cycle, and cancer[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2005, 1754(1-2): 108-117.
- [21] ZABOLOTNY J M, HAJ F G, KIM Y B, *et al.* Transgenic overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in muscle causes insulin resistance, but overexpression with leukocyte antigen-related phosphatase does not additively impair insulin action[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(23): 24844-24851.
- [22] XUE B, KIM Y B, LEE A, *et al.* Protein-tyrosine phosphatase 1B deficiency reduces insulin resistance and the diabetic phenotype in mice with polygenic insulin resistance[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(33): 23829-23840.
- [23] SUN C, ZHANG F, GE X, *et al.* SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B[J]. *Cell Metabolism*, 2007, 6(4): 307-319.
- [24] CAI D, YUAN M, FRANTZ D F, *et al.* Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB[J]. *Nature Medicine*, 2005, 11(2): 183-190.
- [25] YOSHIZAKI T, MILNE J C, IMAMURA T, *et al.* SIRT1 exerts anti-inflammatory effects and improves insulin sensitivity in adipocytes[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2009, 29(5): 1363-1374.
- [26] YEUNG F, HOBERG J E, RAMSEY C S, *et al.* Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase[J]. *The EMBO Journal*, 2004, 23(12): 2369-2380.
- [27] CSISZAR A, LABINSKY N, PODLUTSKY A, *et al.* Vaso-protective effects of resveratrol and SIRT1: attenuation of cigarette smoke-induced oxidative stress and proinflammatory phenotypic alterations[J]. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 2008, 294(6): 2721-2735.
- [28] YANG S, WRIGHT J, BAUTER M, *et al.* Sirtuin regulates cigarette smoke-induced proinflammatory mediator release via RelA/p65 NF-kappa B in macrophages *in vitro* and in rat lungs *in vivo*: implications for chronic inflammation and aging[J]. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2007, 292(2): 567-576.
- [29] YOSHIZAKI T, SCHENK S, IMAMURA T. Sirt1 inhibits inflammatory pathways in macrophages and modulates insulin sensitivity[J]. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2010, 298(3): 419-428.
- [30] HARDIE D G. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy[J]. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 2007, 8(10): 774-785.
- [31] CANTO C, GERHART-HINES Z, FEIGE J N, *et al.* AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD+ metabolism and SIRT1 activity[J]. *Nature*, 2009, 458(7241): 1056-1060.
- [32] CANTO C, JIANG L Q, DESHMUKH A S, *et al.* Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle[J]. *Cell Metabolism*, 2010, 11(3): 213-219.
- [33] YANG Z G, KAHN B B, SHI H, *et al.* Macrophage alpha 1 AMP-activated protein kinase (alpha 1AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(25): 19051-19059.
- [34] PRICE N L, GOMES A P, LING A J, *et al.* SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function[J]. *Cell Metabolism*, 2012, 15(5): 675-690.
- [35] YAMAZAKI Y, USUI I, KANATANI Y, *et al.* Treatment with SIRT1720, a SIRT1 activator, ameliorates fatty liver with reduced expression of lipogenic enzymes in MSG mice[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2009, 297(5): 1179-1186.