

· 糖尿病心脏病专题研究 ·

糖尿病心肌病的发病机制、治疗及沉默信息调节因子6的调控机制



扫描二维码
查看更多

张浩¹, 贾志毅¹, 李文静¹, 田晓晨², 刘玉胜¹, 邝江莹¹, 鹿庆华¹

【摘要】 糖尿病心肌病(DCM)指由糖尿病引起的,不能用冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压心脏病、瓣膜性心脏病及其他心脏病变解释的心肌病变,其表现为舒张或收缩功能障碍,最终发展为心力衰竭,与糖尿病患者的高死亡率密切相关。DCM的发病机制复杂,尚缺少特异性治疗方法。沉默信息调节因子6(SIRT6)是新近发现的DCM的治疗靶点,其可广泛参与DNA修复、端粒维持、糖脂代谢、炎症反应等多种生理活动。本文主要综述了DCM的发病机制、治疗,并分析了SIRT6调控DCM的机制:减轻心肌纤维化和脂毒性、抗氧化应激和抗炎、调控线粒体功能,以期DCM的治疗提供一定参考。

【关键词】 糖尿病心肌病;发病机制;治疗;沉默信息调节因子6;综述

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.017

Pathogenesis and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and the Regulatory Mechanism by SIRT6 ZHANG Hao¹, JIA Zhiyi¹, LI Wenjing¹, TIAN Xiaochen², LIU Yusheng¹, KUANG Jiangying¹, LU Qinghua¹

1. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

2. Department of Cardiology, the Fourth People's Hospital of Jinan, Jinan 250031, China

Corresponding author: KUANG Jiangying, E-mail: 710887707@qq.com; LU Qinghua, E-mail: lucardiac@163.com

【Abstract】 Diabetic cardiomyopathy (DCM) is caused by diabetes, which cannot be explained by coronary atherosclerotic heart disease, hypertensive heart disease, valvular heart disease and other heart diseases. It is characterized by diastolic or systolic dysfunction and eventually develops into heart failure, which is closely related to the high mortality of diabetic patients. The pathogenesis of DCM is complex, and there is still a lack of specific treatment. Silent information regulator 6 (SIRT6) is a newly discovered target for the treatment of DCM, which is widely involved in various physiological activities such as DNA repair, telomere maintenance, glycolipid metabolism, and inflammatory response. This paper mainly reviews the pathogenesis and treatment of DCM, and illustrates the mechanisms of SIRT6 regulating DCM: reducing myocardial fibrosis and lipotoxicity, anti-oxidative stress and anti-inflammation, and regulating mitochondrial function, in order to provide some references for the treatment of DCM.

【Key words】 Diabetic cardiomyopathy; Pathogenesis; Treatment; SIRT6; Review

1972年, RUBLER等^[1]首次通过尸检证实了糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)的存在。DCM指由糖尿病引起的,不能用冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压心脏病、瓣膜性心脏病及其他心脏病解释的心肌病变^[2]。自1972年RUBLER等^[1]首次提出DCM的概念以来,国内外学者针对DCM进行了大量的基础研究和临床研究。本文主要综述了DCM的发病机制、治疗及沉默信息调节因子6(silent information regulator 6, SIRT6)的调控机制,以期DCM的治疗提供一定参考。

1 DCM的流行病学

糖尿病是世界范围内发病率较高的慢性代谢综合征,也是21世纪最严重的公共卫生问题之一^[3]。心力衰竭作为糖尿病的严重并发症之一,是糖尿病患者发病和死亡的首要原因,其在糖尿病患者中的发病率高达19%~26%^[2]。Framingham研究^[4]入选了5 209例糖尿病患者并对其随访18年,结果显示,在校正其他风险因素(包括年龄、冠状动脉疾病和高血压)后,女性糖尿病患者心力衰竭发生率明显高于男性。一项长达43个月的观察性研究发现,糖尿病患者心力衰竭发生风险高于无糖尿病患者($OR=1.3$)^[2]。RAEV^[5]研究结果显示,1型糖尿病患者发生心脏舒张功能障碍较收缩功能障碍更常见。一项包括20 985例1型糖尿病患者的观察性研究结果显示,HbA_{1c}每增加1%,心力衰竭发生风险就会增加30%^[6]。一项纳入25 958例男性和22 900例女性2型糖尿病患者的观察性研究表明,HbA_{1c}每增加1%,心力衰

基金项目:山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH042)

1.250033山东省济南市,山东大学第二医院心血管内科

2.250031山东省济南市第四人民医院心血管内科

通信作者:邝江莹, E-mail: 710887707@qq.com

鹿庆华, E-mail: lucardiac@163.com

竭发生风险就会增加8%^[7]。一项回顾性研究表明, HbA_{1c}每降低1%, 心力衰竭发生风险就会降低16%^[8]。

上述研究表明, 女性糖尿病患者DCM发生风险高于男性, 而血糖控制效果与DCM发生风险相关。

2 DCM的发病机制

DCM的发病机制十分复杂, 主要包括心肌代谢紊乱、心脏胰岛素转导信号受损、氧化应激与炎症、线粒体功能障碍、内质网应激与细胞内钙离子处理异常及肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 激活等^[9-10]。

2.1 心肌代谢紊乱 研究表明, 高血糖能够促进晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 形成、沉积及心肌细胞蛋白的O-乙酰葡萄糖胺糖基化修饰 (O-GlcNAcylation), 而AGEs可以诱导氧化应激与炎症反应, 增加结缔组织交联和心肌纤维化, 进而导致心脏僵硬和心脏舒张功能损伤; 同样, O-GlcNAcylation能够诱导线粒体功能紊乱及左心室功能损伤^[9]。

在胰岛素抵抗和/或2型糖尿病状态下, 血液中的游离脂肪酸含量增加, 心肌利用葡萄糖的能力降低, 但利用脂肪酸的能力增强; 这种能量转换增加了心肌耗氧量, 降低了心脏效率, 同时脂肪酸摄取和 β -氧化的不匹配还会使心肌细胞中的脂质过量堆积, 导致心肌脂毒性; 此外, 心脏组织中脂肪酸的过量摄取及其脂毒性增加不仅直接影响心肌细胞代谢和收缩功能, 还可以通过减少生理性自噬、增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成和促进内质网应激而促进心肌细胞凋亡^[9]。

2.2 心脏胰岛素转导信号受损 肥胖和RAAS的不适当激活可通过增强哺乳动物雷帕霉素/S6激酶1信号通路的激活而损伤心脏胰岛素代谢信号, 减少胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate Irs, IRS) -1/2的酪氨酸磷酸化, 进而抑制磷酸肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, Akt) 通路的激活, 降低冠状动脉血管内皮一氧化氮合酶的活性、抑制NO生成、增加细胞内钙离子浓度, 进而导致心室壁僵硬和舒张功能障碍^[10]。

2.3 氧化应激与炎症 高血糖与胰岛素抵抗均可导致ROS的生成增加, 而增加的ROS又会直接导致参与DCM发生发展的主要通路被激活, 即多元醇通路、AGEs通路、蛋白激酶C通路及己糖胺通路, 而这些通路本身也是ROS的额外来源。炎症是DCM发生发展的主要机制之一, 而氧化应激可引起炎症, 进而导致心肌纤维化、细胞凋亡和心脏功能障碍^[9]。

2.4 线粒体功能障碍 线粒体结构和功能异常在DCM发生发展中起关键作用, 其常出现在DCM发展早期。研究表明, 心肌细胞中约90%的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 是由线粒体氧化磷酸化产生^[9]。线粒体结构与功能异常可导致ATP生成减少、氧化应激增加、线粒体钙处理异常及细胞凋亡, 进而促进DCM的发生发展^[9]。

2.5 内质网应激与细胞内钙离子再摄取障碍 氧化应激、炎症、脂毒性及未折叠蛋白的沉积均可导致内质网应激, 进而抑制细胞蛋白的合成、错误折叠或受损蛋白的降解, 最终促

进细胞凋亡和自噬^[9]。

研究表明, 细胞内钙离子在调控细胞代谢、肌肉收缩及细胞信号转导等方面发挥着重要的生理作用^[9]。在DCM中, 肌浆网钙泵活性降低导致了心肌细胞内钙离子再摄取障碍, 进而延长了动作电位的持续时间及舒张期松弛时间, 最终导致心肌收缩与舒张功能损伤^[9]。

2.6 RAAS激活 高血糖与胰岛素抵抗诱导的局部及系统RAAS激活是DCM及心力衰竭的重要发病机制。有大型随机对照试验表明, 通过阻断盐皮质激素受体激活而抑制醛固酮活性可降低糖尿病患者轻/中度心力衰竭的发病率及死亡率; RAAS激活可促进心肌胰岛素抵抗、增强氧化应激与炎症反应, 从而导致心肌纤维化与心肌功能障碍^[9]。

2.7 其他 研究表明, 继发于糖尿病的心脏自主神经病变及微血管功能障碍均与DCM的病理学改变有关, 其最初表现为心肌细胞肥大、心肌功能降低、弥漫性心肌纤维化及心脏舒张功能障碍, 逐渐进展为心脏收缩功能障碍, 最终发展为心力衰竭^[10]。

3 DCM的治疗

DCM的发病机制复杂, 目前尚无特异性治疗方法。高血糖是导致DCM的始动因素, 故控制血糖是防治DCM的基石, 同时需要控制血压、血脂等因素。此外, 对于由DCM引起的心力衰竭患者, 应依据指南尽早启动抗心力衰竭治疗^[11]。既往研究表明, 强化降血糖并没有降低糖尿病患者心力衰竭风险或心力衰竭住院风险, 在某种情况下, 甚至还增加了其心力衰竭风险或心力衰竭住院风险^[12]。近年来随着研究深入, 临床上发现了DCM新的治疗靶点, 如SIRT6, 其是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 依赖性组蛋白去乙酰化酶, 在衰老相关疾病如癌症、骨丢失、肾脏病、心血管疾病和神经退行性疾病中起关键作用^[13]。

4 SIRT6的结构与功能

SIRT6仅存在于细胞核中^[14], 其是由N端、C端和保守的中心结构组成, N端的有序化有助于增强其催化活性, C端含有的核定位信号、中心结构域至关重要, 只要一个组氨酸突变就能使其丧失催化活性和与染色质结合的能力^[15]。与Sirtuins其他家族成员不同, SIRT6可诱导自身ADP-核糖基化, 但不发挥其他生理功能^[14]。研究表明, SIRT6可催化PARP1的K521残基ADP-核糖基化, 进而促进氧化应激下的DNA修复^[16], 但其催化的KAP1 ADP-核糖基化在细胞中的生理作用尚不清楚。直到2008年, SIRT6的第一个特异性去乙酰化底物H3K9被发现, 随后其另一个同类底物H3K56被发现^[16]。近年研究发现, SIRT6可以去乙酰化H3K18及非组蛋白, 其通过靶基因启动子上的组蛋白H3K9、H3K56和H3K18去乙酰化来调节转录因子, 并控制下游基因表达, 从而维持细胞内环境稳定^[13]。研究表明, SIRT6的乙酰化酶活性较Sirtuins家族其他成员低近1 000倍^[17]。除了具有ADP-核糖基转移酶活性和NAD⁺依赖的去乙酰化酶活性外, SIRT6还具有催化长链脂肪去酰基化酶活性^[18]以及肿瘤坏死因子 α 和多种分泌蛋白的脱酰基酶活性^[19]。

5 SIRT6调控DCM的机制

5.1 减轻心肌纤维化 在糖尿病状态下,为了适应代谢改变,心肌细胞及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)会发生一系列重构,主要表现为心肌细胞肥大及心肌纤维化。心肌纤维化指心肌间质内ECM蛋白过度沉积和发生基质交联,导致心脏结构重构和肌壁僵硬增加,从而影响心脏舒张功能,甚至发生心律失常和心力衰竭,是DCM发展后期的主要病理学特征之一^[20-21]。WONG等^[22]通过磁共振成像评估糖尿病患者心肌ECM体积分数,发现间质纤维化增加与糖尿病患者心力衰竭病死率和住院率升高相关。

研究表明,核转录因子(nuclear factor, NF)- κ B转录活性增加与心肌纤维化密切相关,而SIRT6介导的H3K9乙酰化可降低NF- κ B转录活性,从而减轻心肌纤维化程度^[23]。转录生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)通路是心肌纤维化的经典通路,活化的TGF- β 可结合膜受体并启动一系列磷酸化依赖性信号级联,最终激活SMAD家族转录因子。研究表明,SIRT6能通过去乙酰化Smad3而抑制TGF- β 信号通路的激活,进而抑制心肌纤维化^[24]。血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)被认为是肾素-血管紧张素系统抑制剂治疗高血压和心力衰竭的潜在治疗靶点,其可将血管生成素(Angiogenin, Ang) II转化为Ang1-7,进而对抗Ang II的分子和细胞效应。研究表明,AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)能够上调ACE2表达,而SIRT6能通过AMPK/ACE2通路而减轻心肌纤维化^[25]。近年有研究表明,内皮细胞是肌成纤维细胞的重要来源,而在内皮向间充质细胞转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT)过程中,内皮细胞增殖和迁移能力逐渐增加,并获得了间充质标志性—— α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),失去了内皮细胞标志物CD31^[26]。高血糖、脂肪酸氧化及炎症均能激活EndMT过程,因此EndMT可能是DCM的一个治疗靶点。有动物模型实验表明,特异性敲除内皮细胞SIRT6能加重小鼠血管周围纤维化及心功能不全严重程度^[26]。一项高糖高棕榈酸培养的内皮细胞模型表明,敲除SIRT6能够增强内皮细胞的迁移能力和增殖能力,并诱导间充质标志物 α -SMA的表达^[26]。

上述研究表明,SIRT6可能通过NF- κ B、TGF- β 、ACE2通路而减轻心肌纤维化,进而干预DCM进展。

5.2 减轻心肌脂毒性 研究表明,SIRT6在糖脂代谢中具有重要的调控作用^[27],但其调控糖尿病心肌脂质代谢的具体机制尚不完全清楚。有报道,在高脂喂养的小鼠模型中,特异性敲除心肌细胞中的SIRT6基因能够促进小鼠心脏脂质积聚并诱导肉碱棕榈酰转移酶1A(carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT-1A)表达减少^[28]。CPT-1A可将长链脂肪酸转运到线粒体,是脂肪酸氧化的关键酶。在棕榈酸诱导的心肌细胞体外模型中,SIRT6能够通过转录后调控核酸内切酶G(endonuclease G, ENDOG)和超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)的表达而减轻心肌细胞中脂质积聚及氧化应激,但具体机制尚不清楚^[28]。脂肪酸摄取在脂质积累中起关键作用,心脏对脂肪酸的摄取主要通过被动摄取或各种

转运蛋白摄取,如脂肪酸转运酶、脂肪转运蛋白1(fatty acid transport protein 1, FATP-1)和小窝蛋白1。KHAN等^[29]研究发现,SIRT6能够负调控心肌细胞中脂肪酸转运蛋白的表达,进而减少脂肪酸的摄取及心肌脂质积聚。

上述研究表明,SIRT6可作为减轻心脏脂毒性损伤的潜在靶点。

5.3 抗氧化应激与抗炎 SIRT6具有潜在的抗氧化应激、抗炎作用。一项心肌缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤体外模型研究表明,SIRT6过表达可通过AMPK-FOXO3a轴上调内源性抗氧化基因表达,进而减轻氧化应激、保护心肌细胞免受I/R损伤^[30]。研究显示,在阿霉素诱导的体内及体外心肌损伤模型中,SIRT6能通过上调内源性抗氧化剂水平而减轻心肌细胞损伤^[31]。NF- κ B是炎症反应的中心环节,SIRT6缺乏可增加内皮细胞NF- κ B转录活性,进而诱导大量炎症因子合成^[32]。SIRT6可减轻糖尿病氧化应激、炎症导致的心肌纤维化及减少心肌细胞凋亡^[33]。Nrf2是SIRT6抗氧化应激的重要靶点,其可通过与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合而促进许多抗氧化基因的转录,如血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1),进而在诱导机体抗氧化应答中起重要作用^[34]。Nrf2与Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1)结合是调节其活性的主要机制之一,KEAP1可与Cul3和Rbx1组装成功能性E3泛素连接酶复合物,进而降解Nrf2、抑制Nrf2依赖的相关基因的转录^[35]。KANWAL等^[36]研究发现,在棕榈酸处理的心肌细胞和高糖高脂诱导的代谢综合征小鼠模型中,SIRT6过表达能稳定心肌细胞中Nrf2水平,进而稳定Nrf2依赖性抗氧化基因的表达,包括SIRT3、HO1等。在高脂诱导的代谢综合征小鼠模型中,SIRT6可通过ENDO G/SOD2通路而减轻心脏脂质沉积、氧化应激、心肌细胞肥大及心肌纤维化^[29]。ENDO G是一种在细胞核编码并位于线粒体的DNA酶,其可调节线粒体生物发生,其缺乏可诱导心肌细胞线粒体氧化应激水平升高,而心肌细胞中的SIRT6能够诱导ENDO G表达,增加ATP合成,进而减轻线粒体氧化应激和功能障碍^[29]。在链脉佐菌素诱导的1型糖尿病小鼠模型中,SIRT6特异性抑制剂OSS-128167增加了糖尿病导致的心肌炎症、氧化应激、心肌细胞凋亡及心肌纤维化程度;在H9c2细胞中,OSS-128167增加了高糖诱导的炎症、氧化应激及细胞凋亡程度^[33]。

5.4 调控线粒体功能 SIRT6可调控DCM的线粒体功能。线粒体的融合、分裂、生物发生、自噬及其错综复杂的相互作用构成了线粒体的质量控制系统。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (PPAR γ coactivator 1 α , PGC-1 α)是线粒体生物发生的主要调节因子,其可由发育信号、内部和环境刺激激活。线粒体发生融合、分裂的过程也被称为线粒体动力学,是线粒体的常态生理过程,其分别受线粒体融合蛋白(mitofusin, MFN)1、MFN2、视神经萎缩蛋白1(atrophy protein 1, OPA1)和动力相关蛋白1(dynamin related protein 1, Drp-1)的调控^[37]。线粒体分裂可以分离受损的线粒体,并通过线粒体自噬作用被充分清除。研究表明,随着DCM的发展,心肌细胞中线粒体分裂逐渐增多,生

物发生及线粒体自噬减少^[38-40]。

AMPK是调节细胞能量代谢及线粒体功能的重要分子^[41], AMPK-PGC-1 α 通路激活可通过抑制Drp-1 ser616磷酸化而减少糖尿病患者心脏中线粒体分裂^[42-43];此外,蛋白激酶C也可通过抑制Drp-1 ser616磷酸化而减少线粒体分裂^[44]。AMPK-PGC-1 α 介导的Nrf1-Tfam通路激活促进了糖尿病患者心脏中线粒体的生物发生^[45], AMPK激活可通过增强线粒体自噬而减少心肌I/R损伤^[46],但目前AMPK在线粒体自噬中的调节机制尚不明确。YU等^[40]研究报道,在高脂饮食联合小剂量链脲佐菌素诱导的2型糖尿病小鼠模型中, SIRT6可通过激活AMPK-PGC-1 α -AKT通路而抑制Drp-1 ser616磷酸化,提高了线粒体氧化磷酸化复合物I、II、IV及FUNDC1和Parkin蛋白表达水平,进而抑制了线粒体分裂,促进了线粒体生物发生和自噬,最终减轻了DCM及心肌I/R损伤。此外, SIRT6还能调控线粒体融合的MFN1、OPA1的表达,在棕榈酸处理的心肌细胞和高糖高脂诱导的代谢综合征小鼠模型中, SIRT6过表达提高了MFN1、OPA1的表达水平,减轻了线粒体功能损伤^[29]。

6 小结与展望

DCM是糖尿病患者死亡的首要原因,已成为威胁人类生命健康的危险因素之一。目前,DCM的发病机制尚不清楚,强化降糖并未能进一步改善患者预后,因此还需要寻求新的治疗靶点。SIRT6是新近发现的治疗DCM的基因靶点,其可通过减轻心肌纤维化和脂毒性、抗氧化应激和抗炎、调控线粒体功能而延缓DCM的发生发展,有望成为治疗DCM的新靶点。

作者贡献:张浩、鹿庆华进行文章的构思与设计;刘玉胜、邝江莹进行研究的实施与可行性分析;张浩、贾志毅、李文静、田晓晨进行文献收集;张浩进行文献整理,论文撰写;邝江莹进行论文的修订;邝江莹、鹿庆华负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] RUBLER S, DLUGASH J, YUCEOGLU Y Z, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis [J]. *Am J Cardiol*, 1972, 30 (6): 595-602. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90595-4.
- [2] DILLMANN W H. Diabetic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (8): 1160-1162. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665.
- [3] ZIMMET P Z, MAGLIANO D J, HERMAN W H, et al. Diabetes: a 21st century challenge [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2 (1): 56-64. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70112-8.
- [4] KANNEL W B, HJORTLAND M, CASTELLI W P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study [J]. *Am J Cardiol*, 1974, 34 (1): 29-34. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
- [5] RAEV D C. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 1994, 17 (7): 633-639. DOI: 10.2337/diacare.17.7.633.
- [6] LIND M, BOUNIAS I, OLSSON M, et al. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20, 985 patients with type 1 diabetes: an observational study [J]. *Lancet*, 2011, 378 (9786): 140-146. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60471-6.
- [7] IRIBARREN C, KARTER A J, GO A S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes [J]. *Circulation*, 2001, 103 (22): 2668-2673. DOI: 10.1161/01.cir.103.22.2668.
- [8] STRATTON I M, ADLER A I, NEIL H A, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study [J]. *BMJ*, 2000, 321 (7258): 405-412. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.405.
- [9] JIA G H, WHALEY-CONNELL A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (1): 21-28. DOI: 10.1007/s00125-017-4390-4.
- [10] JIA G H, HILL M A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity [J]. *Circ Res*, 2018, 122 (4): 624-638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
- [11] ALONSO N, MOLINER P, MAURICIO D. Pathogenesis, clinical features and treatment of diabetic cardiomyopathy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1067: 197-217. DOI: 10.1007/5584_2017_105.
- [12] KENNY H C, ABEL E D. Heart failure in type 2 diabetes mellitus [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (1): 121-141. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
- [13] LIU G, CHEN H Y, LIU H, et al. Emerging roles of SIRT6 in human diseases and its modulators [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41 (2): 1089-1137. DOI: 10.1002/med.21753.
- [14] FELDMAN J L, DITTENHAFFER-REED K E, DENU J M. Sirtuin catalysis and regulation [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (51): 42419-42427. DOI: 10.1074/jbc.R112.378877.
- [15] GERTLER A A, COHEN H Y. SIRT6, a protein with many faces [J]. *Biogerontology*, 2013, 14 (6): 629-639. DOI: 10.1007/s10522-013-9478-8.
- [16] VAN METER M, SIMON M, TOMBLINE G, et al. JNK phosphorylates SIRT6 to stimulate DNA double-strand break repair in response to oxidative stress by recruiting PARP1 to DNA breaks [J]. *Cell Rep*, 2016, 16 (10): 2641-2650. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.08.006.
- [17] PAN P W, FELDMAN J L, DEVRIES M K, et al. Structure and biochemical functions of SIRT6 [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (16): 14575-14587. DOI: 10.1074/jbc.M111.218990.
- [18] 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. DOI: 10.1038/nature12038.
- [19] ZHANG X Y, KHAN S, JIANG H, et al. Identifying the functional contribution of the defatty-acylase activity of SIRT6 [J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12 (8): 614-620. DOI: 10.1038/nchembio.2106.
- [20] JIA G H, DEMARCO V G, SOWERS J R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12 (3): 144-153. DOI: 10.1038/nrendo.2015.216.
- [21] RUSSO I, FRANGOIANNIS N G. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic

- opportunities [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 90: 84–93. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.011.
- [22] WONG T C, PIEHLER K M, KANG I A, et al. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (10): 657–664. DOI: 10.1093/eurheartj/eh1193.
- [23] TIAN K M, LIU Z P, WANG J J, et al. Sirtuin-6 inhibits cardiac fibroblasts differentiation into myofibroblasts via inactivation of nuclear factor κ B signaling [J]. *Transl Res*, 2015, 165 (3): 374–386. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.08.008.
- [24] MAITY S, MUHAMED J, SARIKHANI M, et al. Sirtuin 6 deficiency transcriptionally up-regulates TGF- β signaling and induces fibrosis in mice [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295 (2): 415–434. DOI: 10.1074/jbc.RA118.007212.
- [25] ZHANG Z Z, CHENG Y W, JIN H Y, et al. The sirtuin 6 prevents angiotensin II-mediated myocardial fibrosis and injury by targeting AMPK-ACE2 signaling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (42): 72302–72314. DOI: 10.18632/oncotarget.20305.
- [26] ZHANG Y, DONG Y, XIONG Z Y, et al. Sirt6-mediated endothelial-to-mesenchymal transition contributes toward diabetic cardiomyopathy via the Notch1 signaling pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 4801–4808. DOI: 10.2147/DMSO.S287287.
- [27] KUANG J Y, 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.
- [28] GAO S Y, YANG Q C, PENG Y, et al. SIRT6 regulates obesity-induced oxidative stress via ENDOG/SOD2 signaling in the heart [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022. [Online ahead of print]. DOI: 10.1007/s10565-022-09735-z.
- [29] KHAN D, ARA T, RAVI V, et al. SIRT6 transcriptionally regulates fatty acid transport by suppressing PPAR γ [J]. *Cell Rep*, 2021, 35 (9): 109190. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109190.
- [30] WANG X X, WANG X L, TONG M M, et al. SIRT6 protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by augmenting FoxO3 α -dependent antioxidant defense mechanisms [J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111 (2): 13.
- [31] WU S S, LAN J, LI L Y, et al. Sirt6 protects cardiomyocytes against doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting P53/Fas-dependent cell death and augmenting endogenous antioxidant defense mechanisms [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021. [Online ahead of print]. DOI: 10.1007/s10565-021-09649-2.
- [32] LAPPAS M. Anti-inflammatory properties of sirtuin 6 in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 597514. DOI: 10.1155/2012/597514.
- [33] HUANG Y B, ZHANG J K, XU D D, et al. SIRT6-specific inhibitor OSS-128167 exacerbates diabetic cardiomyopathy by aggravating inflammation and oxidative stress [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23 (5): 367. DOI: 10.3892/mmr.2021.12006.
- [34] LIAO C Y, KENNEDY B K. SIRT6, oxidative stress, and aging [J]. *Cell Res*, 2016, 26 (2): 143–144. DOI: 10.1038/cr.2016.8.
- [35] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865 (5): 721–733. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.02.010.
- [36] KANWAL A, PILLAI V B, SAMANT S, et al. The nuclear and mitochondrial sirtuins, Sirt6 and Sirt3, regulate each other's activity and protect the heart from developing obesity-mediated diabetic cardiomyopathy [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (10): 10872–10888. DOI: 10.1096/fj.201900767R.
- [37] LIANG Q R, KOBAYASHI S. Mitochondrial quality control in the diabetic heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 95: 57–69. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.025.
- [38] HU L, DING M G, TANG D S, et al. Targeting mitochondrial dynamics by regulating Mfn2 for therapeutic intervention in diabetic cardiomyopathy [J]. *Theranostics*, 2019, 9 (13): 3687–3706. DOI: 10.7150/thno.33684.
- [39] TONG M M, SAITO T, ZHAI P Y, et al. Mitophagy is essential for maintaining cardiac function during high fat diet-induced diabetic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (9): 1360–1371. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314607.
- [40] YU L M, DONG X, XUE X D, et al. Melatonin attenuates diabetic cardiomyopathy and reduces myocardial vulnerability to ischemia-reperfusion injury by improving mitochondrial quality control: role of SIRT6 [J]. *J Pineal Res*, 2021, 70 (1): e12698. DOI: 10.1111/jpi.12698.
- [41] BAIRWA S C, PARAJULI N, DYCK J R B. The role of AMPK in cardiomyocyte health and survival [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862 (12): 2199–2210. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.07.001.
- [42] LIU J X, YAN W, ZHAO X J, et al. Sirt3 attenuates post-infarction cardiac injury via inhibiting mitochondrial fission and normalization of AMPK-Drp1 pathways [J]. *Cell Signal*, 2019, 53: 1–13. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.09.009.
- [43] ZHOU H, WANG S Y, ZHU P J, et al. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission [J]. *Redox Biol*, 2018, 15: 335–346. DOI: 10.1016/j.redox.2017.12.019.
- [44] RIBEIRO M, ROSENSTOCK T R, OLIVEIRA A M, et al. Insulin and IGF-1 improve mitochondrial function in a PI-3K/Akt-dependent manner and reduce mitochondrial generation of reactive oxygen species in Huntington's disease knock-in striatal cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 74: 129–144. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.06.023.
- [45] ZHANG C L, FENG H, LI L, et al. Globular CTRP3 promotes mitochondrial biogenesis in cardiomyocytes through AMPK/PGC-1 α pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861 (1 Pt A): 3085–3094. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.10.022.
- [46] ZHANG Y, WANG Y, XU J N, et al. Melatonin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via improving mitochondrial fusion/mitophagy and activating the AMPK-OPA1 signaling pathways [J]. *J Pineal Res*, 2019, 66 (2): e12542. DOI: 10.1111/jpi.12542.

(收稿日期: 2022-09-26; 修回日期: 2022-12-05)

(本文编辑: 谢武英)