

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2018 年 7 月 18 日      第 26 卷      第 20 期      (Volume 26 Number 20)**



**20 / 2018**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



### 述评

1219 Sirt家族与肠道疾病

林思睿, 张群, 吴巧凤

1225 你眼中的“循证医学”是循证医学吗?

陈凤媛

### 基础研究

1229 OR2W3在人胰腺癌中的表达及临床意义

石程剑, 赵炎, 王敏, 田锐, 李旭, 郭兴军, 彭丰, 张航, 冯业晨, 秦仁义

1234 FXR和TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏中的表达变化

张洋, 张桂信, 汪凯, 谭用, 詹晨

### 临床研究

1241 奥曲肽联合奥美拉唑对急性胰腺炎患者胃肠激素及肠道黏膜屏障功能的影响

马志兰, 姚杰, 高润民

1247 TPF-DM对急性重症胰腺炎伴肠道菌群移位患者免疫功能的影响

王博, 陈飞翔, 孙崖霄, 张存海

1253 原发性小肠肿瘤临床症状与病理类型相关性分析

邵永顺, 樊晓金, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 王依明

### 文献综述

1259 胃食管反流病的中西医治疗概况及展望

耿囡囡, 王凡, 东红升

1263 Th9细胞与IL-9在炎症性肠病中的作用

吴梦瑶, 王冬, 李辉, 张晓岚

### 临床实践

1268 聚乙二醇电解质散不同联合方案对于老年便秘患者肠道准备的效果观察

俞志斌, 姜景平, 屈志英

## 消 息

- 1240 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1252 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
1258 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

## 封面故事

沙杰, 博士, 副主任医师, 214500, 江苏省靖江市中洲路28号, 靖江市人民医院消化科主任, 擅长消化道肿瘤的诊治及消化内镜技术, 江苏省“333高层次人才培养工程”培养对象, 江苏省中青年学术技术带头人, 《世界华人消化杂志》编委, 主要从事消化道早期肿瘤诊治的研究, 2016年受邀在美国消化疾病周(Digestive Disease Week, DDW)作学术报告, 论文多次在美国DDW大会壁报交流, 目前主持省级科研项目一项, 市级科研项目二项, 在国内外期刊发表论文20余篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-07-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 26 Number 20 July 18, 2018

## EDITORIAL

- 1219 Sirtuins and intestinal diseases

*Lin SR, Zhang Q, Wu QF*

- 1225 What is the true face of evidence-based medicine?

*Chen FY*

## BASIC RESEARCH

- 1229 Clinical significance of expression of olfactory receptor family 2 subfamily W member 3 in human pancreatic cancer

*Shi CJ, Zhao Y, Wang M, Tian R, Li X, Guo XJ, Peng F, Zhang H, Feng YC, Qin RY*

- 1234 Obstructive jaundice induced kidney damage is mediated by down-regulation of bile acid receptors FXR and TGR5

*Zhang Y, Zhang GX, Wang K, Tan Y, Zhan C*

## CLINICAL RESEARCH

- 1241 Impact of octreotide combined with omeprazole on gastrointestinal hormones and intestinal mucosal barrier function in patients with acute pancreatitis

*Ma ZL, Yao J, Gao RM*

- 1247 Effect of enteral nutrition suspension on immune function in severe acute pancreatitis patients with intestinal bacterial translocation

*Wang B, Chen FX, Sun YL, Zhang CH*

- 1253 Correlation between clinical symptoms and pathological types in 197 cases of primary small intestinal tumors

*Gao YS, Fan XJ, Huang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Wang YM*

## REVIEW

- 1259 Overview of treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine and Western medicine

*Geng NN, Wang F, Dong HS*

- 1263 Role of Th9 cells and IL-9 in inflammatory bowel disease

*Wu MY, Wang D, Li H, Zhang XL*

## CLINICAL PRACTICE

- 1268 Effects of polyethylene glycol electrolyte powder combined with different agents in bowel preparation for colonoscopy in elderly patients with constipation

*Yu ZB, Jiang JP, Qu ZY*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 20 July 18, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jie Sha, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jingjiang People's Hospital. No. 28, Zhongzhou Road, Jingjiang 214500, Jiangsu Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** July 18, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



## Sirt家族与肠道疾病

林思睿, 张群, 吴巧凤

林思睿, 张群, 吴巧凤, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

林思睿, 张群, 吴巧凤, 成都中医药大学针灸与内稳态调节研究所 四川省成都市 610075

林思睿, 研究生在读, 主要从事针灸调整神经-内分泌-免疫机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81373737, 81330087; 四川省科技厅课题, No. 18YYJC0999; 四川省教育厅课题, No. 18TD0018.

作者贡献分布: 本文述评的撰写由林思睿与吴巧凤完成; 文献收集资料查询由林思睿和张群共同完成; 此文章设计和审核由吴巧凤完成.

通讯作者: 吴巧凤, 研究员, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. [rwqfrwqf@163.com](mailto:rwqfrwqf@163.com)

收稿日期: 2018-04-13

修回日期: 2018-05-29

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-07-18

### Sirtuins and intestinal diseases

Si-Rui Lin, Qun Zhang, Qiao-Feng Wu

Si-Rui Lin, Qun Zhang, Qiao-Feng Wu, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Si-Rui Lin, Qun Zhang, Qiao-Feng Wu, Institute of Acupuncture and Homeostasis, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373737 and No. 81330087; Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 18YYJC0999; Education Department of Sichuan Province, No. 18TD0018.

Correspondence to: Qiao-Feng Wu, Researcher, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shi Er Qiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. [rwqfrwqf@163.com](mailto:rwqfrwqf@163.com)

Received: 2018-04-13

Revised: 2018-05-29

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-07-18

### Abstract

Sirtuins (Sirts) are a family of histone deacetylases relying on highly conservative nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>). Sirts are involved in gene expression silencing, metabolism, apoptosis, repair of DNA damage, and other cellular life processes. In recent years, studies have found that Sirts play an important role in the process of multisystem diseases. In the gut, Sirts are involved in intestinal inflammation, repair of intestinal barrier damage, regulating intestinal dynamics and so on. Sirts regulate the occurrence and development of intestinal diseases (e.g., inflammatory bowel disease and colorectal cancer) at the levels of gene transcription, protein expression, and post-translational modification. This article reviews the role of Sirts in the development of intestinal diseases.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sirtuins; Histone deacetylase; Intestinal diseases

Lin SR, Zhang Q, Wu QF. Sirtuins and intestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(20): 1219-1224 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1219.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1219>

### 摘要

Sirtuins蛋白家族(Sirt家族)是一类高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)依赖的去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC). Sirts家族参与了基因表达沉默、新陈代谢、细胞凋亡、DNA损伤修复等细胞生命过程. 近年来研究发现, Sirts家族蛋白在多系统疾病的发生发展过程中扮

演了重要角色. 在肠道研究领域, 现研究认为Sirts家族蛋白参与肠道炎症反应、肠屏障损伤修复以及调节肠道动力等多个过程, 在基因转录、蛋白表达及修饰等多水平调控炎症性肠病、结直肠癌等肠道疾病的发生和发展. 本文就Sirt家族在肠道疾病发生、发展过程中所起的作用作一述评.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Sirt家族; 去乙酰化酶; 肠道疾病

**核心提要:** 近年来, 研究认为Sirt家族蛋白参与肠道炎症反应、肠屏障损伤修复以及调节肠道动力等多个过程. 本文结合文献研究, 对Sirt家族在溃疡性结肠炎、结直肠癌等肠道疾病中的作用进行了综述, 对揭示相关疾病的发病机理、筛选疾病的临床标志物、鉴定药物的靶点等方面具有重要意义及参考价值.

林思睿, 张群, 吴巧凤. Sirt家族与肠道疾病. 世界华人消化杂志 2018; 26(20): 1219-1224 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i20/1219.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1219>

## 0 引言

Sirtuins蛋白家族(Sirt家族), 是沉默信息调节因子2(silence information regulator 2, Sir2)在哺乳动物中的同源蛋白. Sir2<sup>[1]</sup>最早在酵母菌中被发现, 其作为染色质上的一种调节因子, 能够导致基因表达沉默. Sirt家族共包含7种Sirt蛋白, 分别被命名为Sirt1-7. Sirt蛋白分布于细胞各结构中<sup>[2]</sup>: 其中Sirt1、Sirt6和Sirt7主要分布在细胞核中, Sirt2定位于细胞质, Sirt3、Sirt4、Sirt5则定位于线粒体.

对Sirts的结构研究发现, Sirtuins是一类高度保守的去乙酰化酶, 并具有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)依赖的特性. NAD<sup>+</sup>是一种辅酶, 为细胞能量代谢所必需. 在细胞的节律、衰老、癌变和凋亡等重大生命过程中, NAD<sup>+</sup>的水平产生直接影响并发挥重要作用. Sirt结构中包含高度保守的NAD<sup>+</sup>结合域和催化域. Sirt家族蛋白利用NAD<sup>+</sup>中的ADP-核糖基, 结合已经乙酰化的蛋白质中的赖氨酸, 形成一个烟酰胺(Nam)和乙酰化蛋白质, 乙酰化的ADP-核糖基可以自身重组形成乙酰化的ADP-核糖<sup>[3]</sup>, 从而参与到基因表达沉默、新陈代谢、细胞凋亡、DNA损伤修复等细胞生命过程.

近年来, 大量研究表明, Sirt家族蛋白在心血管系统、呼吸系统、神经系统等多系统疾病的发展过程中

扮演了重要角色, 特别是在多种肿瘤疾病中都检测到了Sirt家族蛋白的异常表达. 在肠道疾病研究领域, Sirt家族也正在成为一个新的研究热点, 现研究认为Sirt家族蛋白参与肠道炎症反应、肠屏障损伤修复以及调节肠道动力等多个过程.

## 1 Sirt1与肠道疾病

Sirt1是目前研究和报道最多的Sirt家族成员(表1)<sup>[2,4]</sup>. 研究认为, Sirt1在发育及细胞分化、转录调节、染色质修饰和能量代谢等方面发挥了重要作用. 在肠道方面, 现研究认为Sirt1参与肠屏障损伤修复、抑制肠上皮细胞增殖、降低肠动力等过程. 在肠道疾病的研究中, 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)与Sirt1的相关报道最多.

1.1 Sirt1与IBD IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一类慢性非特异性肠道炎性疾病, 其病因尚未明确. IBD的发病率在全球范围内逐年上升, 据有资料估算, 到2025年在中国将会有超过150万的IBD病例<sup>[5]</sup>. 对IBD发病机制的研究认为, 遗传、环境(包括微生物环境)及免疫等多因素与其相关<sup>[6]</sup>.

在遗传病因研究方面, 与健康人群比较, 溃疡性结肠炎患者的肠组织中Sirt1 mRNA表达水平明显上升<sup>[7]</sup>. Sirt1的缺陷表达诱导肠道炎性通路. 潘氏细胞(Paneth)和肠杯状细胞在肠中的功能障碍被认为是导致IBD和结肠炎相关性结肠直肠癌(colitis-associated colorectal cancer, CAC)的原因之一. 研究发现<sup>[8]</sup>, 以野生型小鼠作为对照, 具有肠道特异性Sirt1缺陷的小鼠(*Sirt1<sup>int/-</sup>*)的Paneth和杯状细胞数量增多, 并伴随核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)应激通路的激活, 发生自发性炎症. 小鼠肠细胞成熟由Sirt1介导的SPDEF(Paneth和杯状细胞的主要调节因子)的乙酰化水平所决定<sup>[8]</sup>. Wei等<sup>[9]</sup>研究认为, 横波蛋白(3,3', 5-trihydroxy-4'-methoxystilbene-3-O-glucoside, Rhapontin)依赖于Sirt1激活, 能够阻断NLRP3启动级联反应, 改善结肠上皮功能.

另一方面, 肠道菌群失调和肠内抗原应激反应被认为是触发IBD和导致其复发的关键原因之一. Wellman等<sup>[7]</sup>研究认为, Sirt1可能是宿主微生物组相互作用的重要介质. 与对照组小鼠相比, Sirt1基因敲除小鼠肠道菌群发育不良, 结肠炎症较对照组更为严重.

在免疫异常相关的研究中, IBD的发病机制被认为与各免疫细胞、免疫因子关系密切. 主要由活化的巨噬细胞和单核细胞产生的肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)是一种促炎性细胞因子, 与各种炎症性疾病的发病有密切联系. TNF-α导致肠屏障功能障碍是

表 1 Sirt家族成员简况表<sup>[2,4]</sup>

Sirt	亚细胞定位	酶活性	功能参与
Sirt1	细胞核、细胞质	去乙酰化酶	发育及细胞分化、转录调节、染色质修饰和能量代谢
Sirt2	细胞质、核仁	去乙酰化酶	细胞周期的调控、氧化应激反应和微管动力学
Sirt3	线粒体	去乙酰化酶	脂肪酸氧化、酮体生成、三羧酸循环以及氧化应激
Sirt4	线粒体	ADP-核糖转移酶	胰岛素分泌的调节、脂肪酸氧化
Sirt5	线粒体	去乙酰化酶、去丙二醛基酶、去琥珀酰基酶	尿素循环、三羧酸循环的调节
Sirt6	细胞核	ADP-核糖转移酶、去乙酰化酶	维持基因的稳定、DNA损伤的修复、肿瘤抑制
Sirt7	核仁	去乙酰化酶	rDNA转录

其诱导肠渗透性增加的结果。研究认为, Sirt1对肠屏障具有保护作用。TNF- $\alpha$ 处理后的肠道组织中Sirt1表达水平降低, 而上调Sirt1水平可促进闭锁小带蛋白ZO-1、Occludin蛋白的表达, 从而减轻TNF- $\alpha$ 对肠上皮Caco-2细胞构成的上皮屏障功能的损伤<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$ 转换酶(TACE)能够促膜上TNF- $\alpha$ 的释放。Sharma等<sup>[11]</sup>研究认为TACE参与了结肠炎症的发生, 白藜芦醇作为Sirt1激活剂能够显著升高Sirt1的表达, 并抑制TACE mRNA表达, 直接或间接改善结肠炎症状。岩白菜素(bergenin)<sup>[12]</sup>可以通过调节PPAR $\gamma$ /SIRT1/NF- $\kappa$ B-p65通路抑制巨噬细胞的活化来改善小鼠结肠炎症状。

在葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的肠易激综合征小鼠模型中, 药物抑制Sirt1表达, 结果促进了iTreg细胞的生成, 并缓解了结肠炎症状。Akimova等<sup>[13]</sup>将野生型(C57BL/6)或*fl-Sirt1/CD4cre*小鼠的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>效应T细胞移植到*B6/Rag1*<sup>-/-</sup>小鼠中, 并对小鼠进行监测。与野生型TE细胞移植的小鼠相比, 敲除Sirt1的TE细胞移植的*B6/Rag1*<sup>-/-</sup>小鼠, iTreg细胞数目增加了2.8倍, 且结肠炎相关症状及体重下降程度缓解。在IBD小鼠模型实验中, 与接受多周期的DSS与纯净水交替饮用的对照组小鼠相比, 接受循环DSS和Sirt1抑制剂(EX-527)的交替饮用的实验组小鼠体重下降程度减轻, 且iTreg细胞数量增加。因此认为, 抑制Sirt1的表达可能诱导iTreg细胞的生成和分化。

近年在肠道炎症中对细胞自噬作用的研究方兴未艾。细胞自噬是受内外环境中胁迫信号所诱导, 在饥饿状态下胞质中部分细胞器及可溶性蛋白被降解成氨基酸等小分子物质, 用于保障供能和生物合成的一种自我保护机制。自噬功能初始激活能消除受损细胞器或异常蛋白质, 以此降低机体受损伤的风险。自噬功能障碍与天然和适应性免疫反应、细菌清除缺陷和杯状细胞功能障碍有关, 这些异常变化都与IBD和CRC发病有关<sup>[14]</sup>。而在对IL-10缺陷小鼠模型的研究中<sup>[15]</sup>, Sirt1-AMPK-自噬通路被认为参与了慢性炎症发生。IL-10缺陷小鼠结肠中Sirt1低水平表达可能与TNF- $\alpha$ 水平升高

及严重炎症和恶性肿瘤相关。但具体Sirt1功能与自噬通路影响IBD等疾病的相关机制还有待进一步研究阐明。另有研究认为<sup>[16]</sup>, 提高Sirt1活性, 促进FoxO1去乙酰化以激活FoxO1活性, 上调FoxO1表达, 能够降低结肠肌性细胞自噬活性, 调节肌性细胞数量, 改变结肠动力。

1.2 Sirt1与结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床常见恶性肿瘤之一, 多项临床研究表明<sup>[16-21]</sup>Sirt1在CRC组织中高表达, 肿瘤浸润深度、临床分期、淋巴结转移情况、多药耐药性等都与表达水平相关, 被认为可能参与了CRC的发生发展及耐药作用。在包括CRC<sup>[19]</sup>在内的多种癌症中, Sirt1被认为是肿瘤启动因子。肿瘤细胞耐药作用的产生可能与Sirt1靶向调节肿瘤抑制因子(p53、p73、E2F1和FOXO3a)的活性有关, 即转录因子的Sirt依赖性去乙酰化调节基因表达的功能被肿瘤细胞所利用以逃避对化疗作用导致的细胞增殖抑制和细胞凋亡<sup>[22]</sup>。

而李军等<sup>[23]</sup>在研究中发现, *Sirt1*作为miRNA-34a的靶基因, Sirt1的表达影响结肠癌细胞的生物学行为, 上调miRNA-34a激活Sirt1的表达能够抑制结肠癌细胞的生长。而二十二碳六烯酸(docosahexenoic acid, DHA)可以通过上调Sirt1来抑制胰岛素诱导的SREBP-1的激活和COX-2的表达, 从而预防肥胖相关的炎症和结肠癌<sup>[24]</sup>。

白藜芦醇能抑制CRC细胞的增殖和侵袭, 而Sirt1-ASO瞬时转染后的CRC细胞, 白藜芦醇对CRC细胞的抗肿瘤作用被消除, 证明了Sirt1在白藜芦醇信号通路中的重要作用。白藜芦醇的抗肿瘤作用至少部分通过靶向瞄准Sirt1及抑制NF- $\kappa$ B的激活<sup>[25]</sup>。

## 2 Sirt2与肠道疾病

主要位于细胞质中的Sirt2被认为参与了细胞有丝分裂、氧化应激反应和微管动力学等调控过程, 并且研究认为Sirt2可能是一种高效广谱抗癌长寿蛋白。

通过同源重组, 删除编码部分Sirt2去乙酰化酶域的外显子5-7, 构成Sirt2缺失的小鼠(*Sirt2*<sup>-/-</sup>)<sup>[26]</sup>。DSS诱导年龄、性别等因素基线一致的*Sirt2*<sup>-/-</sup>和*Sirt2*<sup>+/+</sup>小鼠



形成结肠炎模型. *Sirt2*<sup>-/-</sup>小鼠与野生型小鼠相比, 在DSS结肠炎造模后临床症状和组织学表现皆更为典型. 但在基础条件下, *Sirt2*缺陷不影响基础表型和肠道形态, 但影响巨噬细胞极化, 在免疫细胞中产生促炎环境. 实验证明, *Sirt2*缺失会促进炎症反应, 其机制可能与NF- $\kappa$ B乙酰化增加、减少M2抗炎通路相关, 故认为*Sirt2*在炎症过程中对肠道组织具有保护作用.

在外源性褪黑素(melatonin, MLT)对衰老过程中*Sirt2*、NF- $\kappa$ B和FoXO1的水平变化以及结肠黏膜的氧化参数的变化的影响研究中<sup>[27]</sup>, 分别使用3 mo龄和24 mo龄的雄性Wistar大鼠, 采用随机化法分为对照组和MLT治疗组. 3 mo龄组与24 mo龄组相比, 后者结肠黏膜的脂质过氧化产物丙二醛(malonaldehyde, MDA)水平与*Sirt2*表达显著增加, 但24 mo龄组FoXO1转录因子水平显著降低. 实验结果证明, MLT能够降低*Sirt2*的表达, 从而抑制结肠组织的衰老.

### 3 *Sirt3*与肠道疾病

*Sirt3*是位于线粒体中的去乙酰化酶, 其功能可能与生热作用相关. 多项临床研究表明<sup>[28,29]</sup>, *Sirt3*在CRC组织中呈低水平表达, 且CRC组织中*Sirt3*表达水平明显低于癌旁正常组织. 大肠组织的浸润程度与*Sirt3*的表达水平负相关; 大肠癌的分化程度与*Sirt3*的表达水平正相关; 临床分期越与*Sirt3*的表达水平负相关. 在结直肠腺瘤性息肉中, *Sirt3*可以作为结直肠息肉恶变的参考指标, 结直肠息肉组织中*Sirt3*的阳性表达率与绒毛含量负相关<sup>[30]</sup>. 故认为*Sirt3*在CRC中可能起到保护作用, 但具体机制仍有待进一步研究. 此外, 有实验研究发现<sup>[31]</sup>, *Sirt3*在肠神经元中表达, 但不参与氧化应激反应.

### 4 *Sirt4*与肠道疾病

与其他*Sirt*蛋白相比, 主要位于线粒体中的*Sirt4*的酶活性及其在代谢过程中的总体作用机制尚不明确的. 研究认为<sup>[32]</sup>, *Sirt4*是一种控制着亮氨酸代谢和胰岛素分泌的赖氨酸脱酰酶. 与正常结直肠组织相比, *Sirt4*在CRC组织的表达量中明显降低, 且*Sirt4*表达水平与病理分化程度、术后总体生存率正相关. 激活*Sirt4*过表达能抑制结直肠癌细胞在体外和体内的增殖. *Sirt4*通过抑制CRC细胞的谷氨酰胺代谢, 与糖酵解抑制剂产生协同效应, 从而诱导CRC细胞死亡<sup>[33]</sup>. 此外, *Sirt4*还可以通过抑制细胞周期增加结直肠癌细胞对化疗药物5-氟尿嘧啶的敏感性, 取得更好的化疗效果.

### 5 *Sirt5*与肠道疾病

*Sirt5*是目前Sirtuin家族中研究最少的成员. 目前研究认

为, *Sirt5*是一种NADH依赖的蛋白质赖氨酸脱酰酶和脱硫酶<sup>[34]</sup>. 与Sirts家族成员相比较, *Sirt5*功能更为丰富, 不仅具有去乙酰化作用, 还参与涉及包括尿素循环等多种代谢过程中关键酶的去琥珀酰化修饰<sup>[35]</sup>. 在肿瘤转移中上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的作用一直是肿瘤研究领域的热点, 已有研究证据证明, 结肠癌细胞的迁移和侵袭等过程与EMT密切相关<sup>[36,37]</sup>. 王佳琪等<sup>[38]</sup>研究认为, *Sirt5*-siRNA可以降低*Sirt5*在结肠癌高转移细胞株LoVo中的表达, 以此调控EMT, 抑制基质金属蛋白酶的表达, 从而影响结肠癌细胞迁移和侵袭的能力. 新近实验研究<sup>[39]</sup>表明, 在CRC中, *Sirt5*通过激活谷氨酸脱氢酶1(glutamate dehydrogenase 1, GLUD1)来补充谷氨酰胺进入三羧酸(tricarboxylic-acid, TCA)循环.

### 6 *Sirt6*与肠道疾病

*Sirt6*通过脱酰基作用和ADP核糖基化作用两个酶催化作用执行其功能, *Sirt6*表现出对细胞内稳态的调节作用, 其机制可能涉及DNA修复、新陈代谢及影响端粒染色质结构. 齐佳等<sup>[40]</sup>研究发现, 与癌旁正常组织相比, *Sirt6*在结直肠癌组织中的表达水平显著降低. 在mRNA水平, 利用实时荧光定量PCR技术检测*Sirt6*基因的表达, 发现与癌旁正常组织相比, *Sirt6* mRNA在结直肠癌组织中的表达显著降低, 结果与蛋白水平的表达趋势一致. 由此证明, 结直肠癌的多基因改变中可能存在*Sirt6*基因突变, *Sirt6*基因及蛋白表达的缺失参与了结直肠癌的发生. 而井浩人等<sup>[41]</sup>研究认为, *Sirt6*是miR-33a的一个靶基因, miR-33a可以通过抑制*Sirt6*的表达来促进结直肠癌细胞的增殖. 另有研究<sup>[42]</sup>发现miR-34c-5p也能够减少*Sirt6*表达, 并通过JAK2/STAT3信号通路抑制细胞凋亡促进结直肠癌增殖.

### 7 *Sirt7*与肠道疾病

随着当前研究的深入, 发现对*Sirt7*对特定底物具有脱乙酰化酶的活性, 可通过多种途径参与基因转录、蛋白质合成、细胞氧化应激和染色体重构等过程的调节<sup>[43]</sup>. Yu等<sup>[44]</sup>应用逆转录PCR法检测发现*Sirt7* mRNA在结肠癌组织中明显高于癌旁组织, 提示*Sirt7*过表达可能与结肠癌相关; 经进一步应用免疫组织化学法检测, 发现在结肠癌组织中*Sirt7*蛋白高表达, *Sirt7*蛋白与TNM分期和淋巴结转移成正相关; 对相关患者的预后情况进行分析发现, *Sirt7*蛋白高表达者总体生存率较*Sirt7*蛋白低表达者明显下降. 而临床研究<sup>[45]</sup>发现, 化疗药物5-氟尿嘧啶能够有效降解*Sirt7*并导致结直肠癌细胞的放射增敏性增强. 5-氟尿嘧啶处理导致*Sirt7*降解, 结直肠癌患者治疗效果更好.

## 8 结论

Sirt家族是广泛存在于机体各项生理过程中的调节因子, 为维持细胞内环境稳定中发挥了重要作用。目前, 在肠道疾病研究领域, Sirt1是Sirts中研究最多的沉默蛋白, 对于其他Sirts蛋白的研究较少或研究尚未深入。对于肠道疾病的研究, IBD和CRC报道最多。

在IBD中Sirts家族成员多呈为低水平表达, 激活Sirts蛋白可能对机体有益。Sirts家族, 尤其是Sirt1, 能够通过乙酰化NF- $\kappa$ B RelA/p65 310位点赖氨酸, 抑制PPAR $\gamma$ 活性, 诱导HIF $\alpha$ 抑制慢性炎症疾病所致促炎因子的产生, 减少氧化应激反应的发生, 维持机体免疫代谢稳态。推测Sirts家族其他成员在慢性炎症疾病中可能发挥与Sirt1相类似的作用, 引起炎症和代谢的变化。而Sirts在包括结直肠癌在内的多种肿瘤发生及发展中的作用尚未形成共识, 在有的报道中, 其被认为是为致癌基因/肿瘤激活蛋白, 与之相对的部分研究认为Sirts是抑癌基因/肿瘤抑制蛋白。例如, Sirt1被看做作为肿瘤启动因子, 其介导了p53、p73、E2F1和FOXO3a等肿瘤抑制蛋白的脱乙酰化, 包括从而拮抗肿瘤细胞的凋亡。但是Sirt1也被认为是抑癌基因, 能够通过如NF- $\kappa$ B的脱乙酰化作用, 诱导敏感细胞凋亡。此外, Sirt1已经被证明能够抑制包括结肠癌细胞HCT116在内的多种癌细胞的生长。但除Sirt1以外, 其他Sirts蛋白与各肠道肿瘤(包括结直肠癌)相关试验及实验报道较少, 尚无有力证据阐明Sirts在肠道肿瘤中的作用。除IBD与CRC外, 有研究认为, Sirt1在调节肠道动力方面起重要作用, 但有待进一步深入研究, 并可探索其他Sirts是否有类似作用。

在Sirts与肠道疾病相关研究中, 尚有大量科学问题待进一步解决, 如肠道组织中怎样调控Sirts基因表达; 肠道组织中各Sirts蛋白活动怎样互相协调; 肠道组织Sirts的翻译后修饰对其活性有什么影响; 肠道菌群的新陈代谢对于肠道疾病的影响是否取决于Sirts的功能; Sirts在肠道肿瘤及其他疾病发生的什么阶段表达开始下调以及怎样下调Sirts是否还有其他别的生物学作用, 等等。

因此, 对Sirts的研究认识仍有待进一步挖掘, 深入研究Sirts家族生物学特性、功能, 将为肠道疾病的基础研究和临床实践提供更多的参考和借鉴。

## 9 参考文献

- 1 Klar AJ, Fogel S, Macleod K. MAR1-a Regulator of the HMA and HMalpha Loci in SACCHAROMYCES CEREVISIAE. *Genetics* 1979; 93: 37-50 [PMID: 17248968]
- 2 崔清明, 彭英林. Sirt2和Sirt3基因的研究进展. *猪业科学* 2017; 34: 110-113
- 3 Imai S, Armstrong CM, Kaeberlein M, Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an

- NAD-dependent histone deacetylase. *Nature* 2000; 403: 795-800 [PMID: 10693811 DOI: 10.1038/35001622]
- 4 Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 225-238 [PMID: 22395773 DOI: 10.1038/nrm3293]
- 5 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
- 6 于海食, 洪纛, 王玉蓉. 溃疡性结肠炎发病机制. *实用医学杂志* 2010; 26: 323-325
- 7 Wellman AS, Metukuri MR, Kazgan N, Xu X, Xu Q, Ren NSX, Czopik A, Shanahan MT, Kang A, Chen W, Azcarate-Peril MA, Gulati AS, Fargo DC, Guarente L, Li X. Intestinal Epithelial Sirtuin 1 Regulates Intestinal Inflammation During Aging in Mice by Altering the Intestinal Microbiota. *Gastroenterology* 2017; 153: 772-786 [PMID: 28552621 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.022]
- 8 Lo Sasso G, Ryu D, Mouchiroud L, Fernando SC, Anderson CL, Katsyuba E, Piersigilli A, Hottiger MO, Schoonjans K, Auwerx J. Loss of Sirt1 function improves intestinal antibacterial defense and protects from colitis-induced colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e102495 [PMID: 25013930 DOI: 10.1371/journal.pone.0102495]
- 9 Wei W, Wang L, Zhou K, Xie H, Zhang M, Zhang C. Rhapontin ameliorates colonic epithelial dysfunction in experimental colitis through SIRT1 signaling. *Int Immunopharmacol* 2017; 42: 185-194 [PMID: 27930969 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.11.024]
- 10 马远航, 杨松巍, 孙礼刚. Sirt1在TNF- $\alpha$ 介导的肠上皮屏障破坏中的作用及机制研究. *重庆医学* 2014; 43: 1969-1971, 1974
- 11 Sharma M, Mohapatra J, Wagh A, Patel HM, Pandey D, Kadam S, Argade A, Deshpande SS, Shah GB, Chatterjee A, Jain MR. Involvement of TACE in colon inflammation: a novel mechanism of regulation via SIRT-1 activation. *Cytokine* 2014; 66: 30-39 [PMID: 24548422 DOI: 10.1016/j.cyt.2013.12.010]
- 12 Wang K, Li YF, Lv Q, Li XM, Dai Y, Wei ZF. Berberine, Acting as an Agonist of PPAR $\gamma$ , Ameliorates Experimental Colitis in Mice through Improving Expression of SIRT1, and Therefore Inhibiting NF- $\kappa$ B-Mediated Macrophage Activation. *Front Pharmacol* 2018; 8: 981 [PMID: 29375382 DOI: 10.3389/fphar.2017.00981]
- 13 Akimova T, Xiao H, Liu Y, Bhatti TR, Jiao J, Eruslanov E, Singhal S, Wang L, Han R, Zacharia K, Hancock WW, Beier UH. Targeting sirtuin-1 alleviates experimental autoimmune colitis by induction of Foxp3+ T-regulatory cells. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 1209-1220 [PMID: 24549276 DOI: 10.1038/mi.2014.10]
- 14 García-Mauriño S, Alcaide A, Domínguez C. Pharmacological control of autophagy: therapeutic perspectives in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3853-3873 [PMID: 22632751]
- 15 Talero E, Alcaide A, Ávila-Román J, García-Mauriño S, Vendramini-Costa D, Motilva V. Expression patterns of sirtuin 1-AMPK-autophagy pathway in chronic colitis and inflammation-associated colon neoplasia in IL-10-deficient mice. *Int Immunopharmacol* 2016; 35: 248-256 [PMID: 27085036 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.03.046]
- 16 马静静, 郭淑芹, 张云良. 结直肠癌中沉默信息调节因子1与耐药基因的表达及临床意义. *临床荟萃* 2012; 27: 2145-2148, 2112
- 17 曹琼, 黄朝凤, 金戈. Sirt1表达与结肠癌细胞多药耐药性的关系. *中国老年学杂志* 2012; 32: 339-340
- 18 马静静, 张云良, 李志红. 结直肠癌中Sirt1和Survivin的表达及临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2013; 29: 74-77
- 19 齐晓莹, 蒋中秀, 刘洋. 沉默信息调节因子2相关酶1在直肠癌中的表达及临床意义. *中国医科大学学报* 2015; 44: 606-609, 613
- 20 王静, 崔敏, 张骞. Sirt1在结直肠癌组织中的表达及其与MDR-1

- 的关系. *山东医药* 2016; 56: 17-19
- 21 Lv L, Shen Z, Zhang J, Zhang H, Dong J, Yan Y, Liu F, Jiang K, Ye Y, Wang S. Clinicopathological significance of SIRT1 expression in colorectal adenocarcinoma. *Med Oncol* 2014; 31: 965 [PMID: 24816737 DOI: 10.1007/s12032-014-0965-9]
  - 22 莫兴兴, 葛勤敏. 去乙酰化酶在慢性炎症中的作用. *上海交通大学学报(医学版)* 2016; 36: 1800-1803
  - 23 李军, 许荣华, 周晓华. 上调miRNA-34a表达对人结肠癌细胞体外生长的影响. *中国普通外科杂志* 2016; 25: 524-528
  - 24 Song NY, Na HK, Baek JH, Surh YJ. Docosahexaenoic acid inhibits insulin-induced activation of sterol regulatory-element binding protein 1 and cyclooxygenase-2 expression through upregulation of SIRT1 in human colon epithelial cells. *Biochem Pharmacol* 2014; 92: 142-148 [PMID: 25199460 DOI: 10.1016/j.bcp.2014.08.030]
  - 25 Buhmann C, Shayan P, Popper B, Goel A, Shakibaei M. Sirt1 Is Required for Resveratrol-Mediated Chemopreventive Effects in Colorectal Cancer Cells. *Nutrients* 2016; 8: 145 [PMID: 26959057 DOI: 10.3390/nu8030145]
  - 26 Lo Sasso G, Menzies KJ, Mottis A, Piersigilli A, Perino A, Yamamoto H, Schoonjans K, Auwerx J. SIRT2 deficiency modulates macrophage polarization and susceptibility to experimental colitis. *PLoS One* 2014; 9: e103573 [PMID: 25072851 DOI: 10.1371/journal.pone.0103573]
  - 27 Olmos Y, Brosens JJ, Lam EW. Interplay between SIRT proteins and tumour suppressor transcription factors in chemotherapeutic resistance of cancer. *Drug Resist Updat* 2011; 14: 35-44 [PMID: 21195657 DOI: 10.1016/j.drug.2010.12.001]
  - 28 康昆波, 黄小伟, 黄箕然. 去乙酰化酶3在大肠癌组织中的表达及临床意义. *医疗装备* 2017; 30: 40-41
  - 29 俞文秀, 朱海杭, 乐安君. Sirt3和Skp2在结直肠癌中的表达及意义. *国际消化病志* 2015; 35: 431-433
  - 30 俞文秀. Sirt3、Skp2在结直肠息肉、结直肠癌中的表达及临床意义. 江苏省: 扬州大学, 2016
  - 31 Bubenheimer RK, Brown IA, Fried DE, McClain JL, Gulbransen BD. Sirtuin-3 Is Expressed by Enteric Neurons but It Does not Play a Major Role in Their Regulation of Oxidative Stress. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 73 [PMID: 27047337 DOI: 10.3389/fncel.2016.00073]
  - 32 Anderson KA, Huynh FK, Fisher-Wellman K, Stuart JD, Peterson BS, Douros JD, Wagner GR, Thompson JW, Madsen AS, Green MF, Sivley RM, Ilkayeva OR, Stevens RD, Backos DS, Capra JA, Olsen CA, Campbell JE, Muoio DM, Grimsrud PA, Hirschey MD. SIRT4 Is a Lysine Deacylase that Controls Leucine Metabolism and Insulin Secretion. *Cell Metab* 2017; 25: 838-855.e15 [PMID: 28380376 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.03.003]
  - 33 Huang G, Cheng J, Yu F, Liu X, Yuan C, Liu C, Chen X, Peng Z. Clinical and therapeutic significance of sirtuin-4 expression in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2016; 35: 2801-2810 [PMID: 26986234 DOI: 10.3892/or.2016.4685]
  - 34 Du J, Zhou Y, Su X, Yu JJ, Khan S, Jiang H, Kim J, Woo J, Kim JH, Choi BH, He B, Chen W, Zhang S, Cerione RA, Auwerx J, Hao Q, Lin H. Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase. *Science* 2011; 334: 806-809 [PMID: 22076378 DOI: 10.1126/science.1207861]
  - 35 Gertz M, Steegborn C. Function and regulation of the mitochondrial sirtuin isoform Sirt5 in Mammalia. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1804: 1658-1665 [PMID: 19766741 DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.09.011]
  - 36 Wu ZH, Wang XL, Tang HM, Jiang T, Chen J, Lu S, Qiu GQ, Peng ZH, Yan DW. Long non-coding RNA HOTAIR is a powerful predictor of metastasis and poor prognosis and is associated with epithelial-mesenchymal transition in colon cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 395-402 [PMID: 24840737 DOI: 10.3892/or.2014.3186]
  - 37 Shi L, Jackstadt R, Siemens H, Li H, Kirchner T, Hermeking H. p53-induced miR-15a/16-1 and AP4 form a double-negative feedback loop to regulate epithelial-mesenchymal transition and metastasis in colorectal cancer. *Cancer Res* 2014; 74: 532-542 [PMID: 24285725 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2203]
  - 38 王佳琪, 张萌, 张迪. Sirt5基因沉默对结肠癌细胞的迁移和侵袭能力的影响. *华南国防医学杂志* 2017; 2017: 225-228
  - 39 Wang YQ, Wang HL, Xu J, Tan J, Fu LN, Wang JL, Zou TH, Sun DF, Gao QY, Chen YX, Fang JY. Sirtuin5 contributes to colorectal carcinogenesis by enhancing glutaminolysis in a deglutarylation-dependent manner. *Nat Commun* 2018; 9: 545 [PMID: 29416026 DOI: 10.1038/s41467-018-02951-4]
  - 40 齐佳, 崔春晖, 陈日红. Sirt6在结直肠癌组织中的表达及其临床意义. *安徽医科大学学报* 2017; 52: 281-285
  - 41 井浩人, 周毅. miR-33a通过抑制Sirt6的表达促进结直肠癌细胞的增殖. *临床医学研究与实践* 2017; 2: 5-8
  - 42 Li N, Mao D, Cao Y, Li H, Ren F, Li K. Downregulation of SIRT6 by miR-34c-5p is associated with poor prognosis and promotes colon cancer proliferation through inhibiting apoptosis via the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Int J Oncol* 2018; 52: 1515-1527 [PMID: 29512698 DOI: 10.3892/ijo.2018.4304]
  - 43 韩艳艳, 于世鹏. Sirt7研究进展. *济宁医学院学报* 2016; 39: 353-356, 361
  - 44 Yu H, Ye W, Wu J, Meng X, Liu RY, Ying X, Zhou Y, Wang H, Pan C, Huang W. Overexpression of sirt7 exhibits oncogenic property and serves as a prognostic factor in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 3434-3445 [PMID: 24771643 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2952]
  - 45 Tang M, Lu X, Zhang C, Du C, Cao L, Hou T, Li Z, Tu B, Cao Z, Li Y, Chen Y, Jiang L, Wang H, Wang L, Liu B, Xu X, Luo J, Wang J, Gu J, Wang H, Zhu WG. Downregulation of SIRT7 by 5-fluorouracil induces radiosensitivity in human colorectal cancer. *Theranostics* 2017; 7: 1346-1359 [PMID: 28435470 DOI: 10.7150/thno.18804]
  - 46 颜帅, 甄曙光, 乐音子. 通便汤调节Sirt1通路恢复慢传输型便秘大鼠结肠动力的机制研究. *辽宁中医杂志* 2017; 44: 1539-1543

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

