

# 去乙酰化酶 6 在颈动脉狭窄中的研究进展

曲广泽(综述) 毛建辉(审校)

【中图分类号】 R743.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)04-0387-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.04.018

动脉粥样硬化性颈内动脉狭窄或闭塞是引起缺血性脑卒中的常见原因,是导致脑卒中患者严重残疾和死亡的主要类型<sup>[1]</sup>。目前,颈动脉狭窄治疗主要有非手术治疗和手术治疗,非手术治疗包括降压、降糖、降脂、抗血小板聚焦等药物治疗<sup>[2]</sup>。在对颈动脉粥样硬化产生及发展中人们发现了去乙酰化酶 6(Sirtuin-6, SIRT6), SIRT6 是去乙酰化酶家族烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖脱乙酰酶的成员,由于其复杂的功能,去乙酰化酶被认为是一把双刃剑<sup>[3]</sup>。有大量研究指出 SIRT6 可通过减少泡沫细胞的形成来改善动脉粥样硬化。但有最新研究表明与稳定颈动脉斑块比较, SIRT6 在人类不稳定颈动脉斑块中显著过表达,这一结果表明 SIRT6 在动脉粥样硬化中的作用更为复杂<sup>[4]</sup>。关于 SIRT6 参与颈动脉粥样硬化的发生和发展过程,本研究对近些年来其在斑块形成发生发展过程的研究进展进行综述,重点对 SIRT6 在颈动脉狭窄中的作用进行分析。

## 1 SIRT6 概述

SIRT6 是Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶 Sirtuin 家族的成员,目前已鉴定出 7 个成员,从 SIRT1-SIRT7<sup>[5]</sup>。这些蛋白质定位于不同的细胞结构发挥着生理作用。SIRT1 同时存在于细胞核和细胞质中,而 SIRT2 主要存在于细胞质中。SIRT3, SIRT4 和 SIRT5 是线粒体蛋白,而 SIRT6 和 SIRT7 仅局限于细胞核<sup>[6-7]</sup>,在 7 个 SIRT 家族成员中 SIRT6 特异性地修饰组蛋白 H3 来调控寿命和一些控制衰老的基本过程。SIRT6 主要通过在其靶基因启动子区去乙酰化组蛋白 3 而发挥作用<sup>[8]</sup>,包括那些调控 DNA 损伤、端粒维持、炎症、衰老、葡萄糖和脂质代谢的关键通路<sup>[9]</sup>。但 SIRT6 在颈动脉斑块内的复杂性也与动脉粥样硬化的不稳定性有关, SIRT6 对颈动脉粥样硬化斑块的作用机制以及 SIRT6 的表达对人类颈动脉斑块稳定性是否具有保护作用尚不清楚。

## 2 SIRT6 在颈动脉斑块中的作用

2.1 颈动脉斑块稳定性的相关因素 已有大量文献证实斑块内出血、富含脂质的坏死核心及纤维帽破裂已被证明会增加斑块的不稳定性<sup>[10]</sup>。斑块内出血和富含脂质的坏死核心在有缺血性心血管疾病史的患者中更为普遍<sup>[11]</sup>。含有斑块

内出血、富含脂质及纤维膜破裂的颈动脉斑块发生同侧缺血性事件的可能性显著增加,富含脂质的风险率(Hazard Rate, HR)约为 3,至纤维帽破裂的 HR 约为 6,这种增加的风险存在于各种狭窄严重程度<sup>[12]</sup>。颈动脉粥样硬化斑块中斑块内出血的存在是脑卒中的独立危险因素。有研究结果表明斑块内出血有望作为亚临床动脉粥样硬化健康人群斑块易损的标志物<sup>[5]</sup>。

2.2 SIRT6 在炎症表达中发挥的作用 肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 和核因子- $\kappa$ B (Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 是参与炎症反应的 2 个最重要的促炎因子<sup>[13-14]</sup>。SIRT6 在炎症疾病中的独特调控作用主要取决于酶对 TNF- $\alpha$  和 NF- $\kappa$ B 的活性以及其他一些调节 TNF- $\alpha$  和 NF- $\kappa$ B 的因子。关于 SIRT6 对炎症影响以抑炎作用为主,但也有促炎的相关报道。

2.2.1 SIRT6 的抑炎作用 Kawahara 等<sup>[15]</sup> 人的研究揭示了 SIRT6 通过调节另 1 个促炎因子 NF- $\kappa$ B 的抗炎作用。SIRT6 减弱动脉粥样硬化炎症的 1 个重要机制是通过调节核转录因子 NF- $\kappa$ B 的活性来实现<sup>[16]</sup>。在后来的研究中 SIRT6 已被证明与 NF- $\kappa$ B 启动子区结合,抑制转录活性<sup>[15]</sup>,从而抑制炎症。所以, SIRT6 主要是通过抑制 NF- $\kappa$ B 靶基因和其他促炎细胞因子的表达而被定义为抗炎蛋白。

2.2.2 SIRT6 的促炎作用 SIRT6 作为一种脂肪酰化酶,能够去除 TNF- $\alpha$  的 K19 和 K20 上的脂肪酰修饰,从而促进 TNF- $\alpha$  的分泌<sup>[17-18]</sup>,一项单独的研究也发现 SIRT6 可以通过其去乙酰化功能来激活  $Ca^{2+}$  信号,从而增高炎症细胞因子[如 TNF- $\alpha$  以及白介素 8 (Interleukin-8, IL-8)] 的 mRNA 水平,从而增强 TNF- $\alpha$  的产生<sup>[19]</sup>。SIRT6-野生型(SIRT6-wild type, WT)分泌 TNF- $\alpha$  的效率明显高于 SIRT6-清除(SIRT6-knockout, KO),细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)有利于 TNF- $\alpha$  的合成<sup>[17]</sup>。上述结果表明, SIRT6 在 TNF- $\alpha$  以及 IL-8 促炎细胞因子表达中的作用。

2.3 颈动脉斑块内 SIRT6 与氧化应激的相互作用 氧化应激是心血管疾病相关的病理条件的共同特征,包括动脉粥样硬化、心力衰竭、高血压病、衰老、糖尿病和其他与血管系统相关的疾病<sup>[15]</sup>。形成氧化应激的原因有许多,氧化和亚硝化应激是内皮功能障碍的关键决定因素<sup>[20-21]</sup>,其与炎症紧密相关,在动脉粥样硬化的发生发展中起着共同促进的作用<sup>[22]</sup>。SIRT6 和氧化还原之间的关系很有趣,有研究表明 SIRT6 不仅可以抑制氧化应激,氧化应激同样也抑制 SIRT6 的生成<sup>[23]</sup>。

基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(GZ2020086)

作者单位:053000 河北医科大学(曲广泽);哈励逊国际和平医院[毛建辉(通信作者)]

2.3.1 氧化应激减少内皮细胞中的 SIRT6 生成 氧化应激过程中  $H_2O_2$  是主要的氧化物,而且在氧化应激相关研究中也广泛被用于应激诱导剂<sup>[24-25]</sup>。Rong Liu 等<sup>[26]</sup>人测定了  $H_2O_2$  处理的人内皮细胞 (Endothelial cells, ECs) 中 SIRT6 蛋白的水平,结果显示与载体处理的细胞比较,  $H_2O_2$  处理的细胞中 SIRT6 蛋白水平显著降低 (38%)。

2.3.2 SIRT6 过表达可减轻氧化应激诱导的内皮细胞衰老 Rong Liu 等<sup>[23]</sup>人也通过观察细胞衰老的 1 个特征性物质  $\beta$ -半乳糖苷酶水平的变化,发现在过度表达 SIRT6 的细胞中增殖细胞的百分比增加到 10.5%,用增殖标记物增殖细胞核抗原 (Proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 染色细胞也可以观察到类似的结果。使用  $H_2O_2$  抑制内皮细胞的生长,过表达 SIRT6 显著阻断其作用。这些结果表明 SIRT6 负向调节氧化应激诱导的内皮细胞衰老。

2.3.3 SIRT6 抑制氧化应激诱导的衰老途径的激活 视网膜母细胞瘤 (Retinoblastoma, Rb) 蛋白在诱导细胞衰老中起着至关重要的作用。Rb 蛋白被周期蛋白激酶 (Cyclin-dependent kinases, CDKs) 磷酸化,并使细胞周期进入 DNA 合成期 (S 期)。然而,当 CDKs 被周期蛋白激酶 (Cyclin-dependent kinase, CDK) 抑制剂抑制时使 Rb 蛋白去磷酸化和激活,并且阻止 E2F 蛋白家族转录,最终细胞周期停止于 G1 期并形成衰老表型<sup>[26]</sup>。

2.4 SIRT6 减少泡沫细胞形成和稳定粥样斑块 巨噬细胞吞噬大量胆固醇后形成泡沫细胞,是动脉粥样硬化的典型病理变化。因此,促进巨噬细胞胆固醇酯降解和胆固醇流出对于减少泡沫细胞的形成和减弱动脉粥样硬化的进展至关重要。SIRT6 主要通过降低低密度脂蛋白胆固醇、减少泡沫细胞的形成或防止内皮功能障碍三种方式在动脉粥样硬化中起着保护作用<sup>[27-28]</sup>。

2.4.1 SIRT6 在脂质代谢中 SIRT6 在低密度脂蛋白胆固醇中的调节是一种有效保护动脉粥样硬化的方式。早期研究发现 SIRT6 通过降低胆固醇调节元件结合蛋白 1 (Sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1) 和 SREBP2, 激活腺苷酸活化蛋白激酶 (Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 通路来降低胆固醇水平。为了支持这一作用,有实验观察到 SIRT6 被 FOXO3 (Forkhead box O3, FoxO3) 蛋白招募到胆固醇调节元件结合蛋白 2 (Sterol regulatory element-binding protein-2, SREBP2) 基因中,通过组蛋白 3 赖氨酸 9 (Histone 3 lysine 9, H3K9) 和组蛋白 3 赖氨酸 56 (Histone 3 lysine 56, H3K56) 去乙酰化形成来抑制染色质状态,抑制 SREBP2 基因的表达<sup>[29]</sup>。此外, FoxO3 对 SIRT6 的募集也导致了人前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (Proprotein convertase subtilisin kexin type, Pcsk9) 基因表达的抑制,从而降低了低密度脂蛋白胆固醇水平<sup>[30]</sup>。

2.4.2 SIRT6 减少泡沫细胞形成 SIRT6 通过自噬依赖途径而发挥抑制作用。SIRT6 过度诱导自噬,并通过降低微 RNA-33 (microRNA-33, miR-33) 及其宿主基因 SREBP2 的表达来促进胆固醇外泄<sup>[31]</sup>。最近的研究也显示, SIRT6 能促进巨噬细胞自噬减少,减少交互巨噬细胞的浸润,因此有

助于动脉粥样硬化斑块的稳定<sup>[32]</sup>。值得注意的是, SIRT6 诱导的自噬可能被髓系细胞触发受体 1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1) 介导的凋亡作用逆转,从而导致内皮细胞炎症和动脉粥样硬化的发展。

2.4.3 SIRT6 防止内皮细胞功能障碍 内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化发生的早期病理特征<sup>[33]</sup>。早期研究表明 SIRT6 在体外和体内减少内皮细胞衰老,揭示了调节内皮细胞功能的关键作用。可以预见的是,内皮依赖的血管舒张损伤在全细胞和内皮特异性的 SIRT6 缺失小鼠中均表现出来;相反, SIRT6 过表达促进组蛋白 H3K9 去乙酰化,下调多个动脉粥样硬化相关基因的表达<sup>[34]</sup>。在其他模型实验中经胆固醇晶体处理的内皮细胞出现一系列内皮细胞功能障碍的病理特征,包括一氧化氮 (Nitric oxide, NO) 和内皮一氧化氮合酶 (Endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的抑制,粘附分子的上调和单核细胞对内皮细胞粘附的增强<sup>[35]</sup>。SIRT6 过表达可以通过核因子  $\epsilon$ 2 相关因子 (Nuclear factor- $\epsilon$ 2 related factor2, Nrf2) 激活的方式来缓解胆固醇晶体诱导的内皮功能障碍。此外, SIRT6 还通过转录抑制自然杀伤细胞 3 (Natural killer cell-3, NK3) 同源 box 2 (NK3 homeobox 2, Nkx3.2), 增强新型血压调节因子 GATA 结合蛋白 5 (GATA binding protein 5, GATA5) 的表达,从而防止内皮细胞损伤, GATA5 在高血压病中也起保护作用<sup>[36]</sup>。

2.4.4 SIRT6 在颈动脉斑块中的促血管再生及出血 最近 Zhou 等<sup>[4]</sup>人的研究关于 SIRT6 在颈动脉斑块稳定性中有着新的观点, SIRT6 在缺氧条件下通过缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (Hypoxia inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ ) 来促进斑块内血管生成; SIRT6 在氧化应激下通过 ROS 来促进新生血管的损伤。正是这个持续生长和损伤的过程导致了颈动脉斑块的出血,揭示了 SIRT6 未知的危险,也说明了 SIRT6 在颈动脉斑块稳定中并非完全为有利因素。

### 3 SIRT6 在斑块中的相关通路

SIRT6 在人体控制稳态、寿命、心血管疾病及多种慢性炎症中发挥多种作用,背后有多种机制,目前尚未完全清楚。本研究主要讲述其在血管病理生理条件下所涉及的机制。SIRT6 在细胞结构中的分布不仅位于细胞核中,也被证明 SIRT6 在应激反应中细胞质也会被定位<sup>[37]</sup>。SIRT6 具有多种酶活性,包括 NAD<sup>+</sup> 依赖的去乙酰酶活性、乙酰基和长链酰基的单 ADP 核糖体转移酶活性<sup>[38]</sup>。特别注意的是,组蛋白 H3 的赖氨酸 9 (Lysine 9 of histone H3, H3K9) 和组蛋白 H3 的赖氨酸 56 (Lysine 56 of histone H3, H3K56) 上 NAD<sup>+</sup> 依赖的去乙酰酶活性导致染色质对转录因子的可及性降低<sup>[39-40]</sup>。

3.1 内皮细胞中 SIRT6 相关通路 内皮细胞是血管的活性内层,在血管功能障碍中起着中心作用。所以,预防心血管疾病,修复受损的内皮细胞是至关重要的。有研究表明在内皮细胞中 SIRT6 可以抑制促炎细胞因子的表达,抑制 NF- $\kappa$ B 的转录活性在抗炎过程中尤为重要。当内皮细胞暴露于高糖和过氧化氢时这个信号通路被精细调控<sup>[41]</sup>。SIRT6 被招募到 NF- $\kappa$ B 的亚基 RelA 的启动子上,使启动子

上的 H3K9 去乙酰化,从而抑制 RelA 转录,H3K9 去乙酰化以减少 p65 亚基对启动子的占据,进而抑制 NF- $\kappa$ B 表达<sup>[42]</sup>。此外,在内皮细胞衰老的过程中 SIRT6 的高表达使细胞间粘附分子-1(Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和纤溶酶原激活物抑制物-1(Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)表达减少、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)水平升高,从而对血管内皮细胞起到保护作用<sup>[43]</sup>。对 SIRT6 潜在靶基因的分析表明,SIRT6 与促动脉粥样硬化的肿瘤坏死因子超家族成员-4(TNF superfamily member 4, TNFSF4)基因启动子结合,使 H3K9 去乙酰化,导致内皮细胞中依赖于 SIRT6 的 TNFSF4 转录的抑制<sup>[34]</sup>。

**3.2 血管平滑肌细胞中 SIRT6 相关通路** 血管平滑肌细胞位于血管壁的中层,其会在静止收缩表型和合成表型之间转换,这种转换可能会导致高血压、动脉粥样硬化和再狭窄,使得动脉粥样硬化斑块的形成。SIRT6 在响应循环应变的血管平滑肌细胞分化调控中的新作用已经被证实。当管腔内压力增加时可激活平滑肌细胞上的转化生长因子- $\beta$ 1(Transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1),从而激活“TGF- $\beta$ 1-磷酸化的果蝇母亲对抗十脊瘫痪蛋白 2(Phosphorylation drosophila mothers against decapentaplegic protein, pSmad2)-SIRT6”通路,诱导果蝇母亲对抗十脊瘫痪蛋白 2/5(Phosphorylation drosophila mothers against decapentaplegic protein 2/5, Smad2/5)和 Smad4 磷酸化,然后一起转位到核内影响 SIRT6,诱导平滑肌细胞分化,然而分化的平滑肌细胞会上调原癌基因 c-Fos 和 ICAM-1 表达<sup>[44]</sup>。

**3.3 SIRT6 对巨噬细胞的作用** Zhang 等人的研究显示,SIRT6 杂合子小鼠在巨噬细胞和内皮细胞中的自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)、白介素 6(Interleukin-6, IL-6)以及单核细胞化学引诱物蛋白 1(Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)表达增加,导致自然杀伤细胞激活和炎症细胞因子水平升高<sup>[45]</sup>。有研究表明,在人脐静脉内皮细胞中 SIRT6 的减少会促进单核细胞粘附增加<sup>[46]</sup>。

## 4 结束语

SIRT6 及其活性在颈动脉粥样硬化的发生发展中的具体作用机制尚未明确。关于炎症作用的方面,普遍认为 SIRT6 在心血管疾病中起到抑炎作用,但同时也有多篇文献报道 SIRT6 可上调 TNF- $\alpha$  以及 IL-8,且在颈动脉斑块中的机制尚未明确。在斑块稳定性方面 SIRT6 主要通过降低低密度脂蛋白胆固醇、减少泡沫细胞的形成或防止内皮功能障碍三种方式在动脉粥样硬化中起着保护作用,但在人颈动脉斑块的研究中 SIRT6 在缺氧条件下通过 HIF-1 $\alpha$  来促进斑块血管生成及出血,进而导致斑块不稳定。故在不同的生理或者病理条件下 SIRT6 可能会发挥着不同的作用,虽然之前有很多研究表明 SIRT6 在血管疾病中作为保护因子,但从人颈动脉斑块中得出结论的文章很少,最近也有揭示 SIRT6 的危险因素。仍需进一步的了解 SIRT6 在稳定及不稳定斑块中所发挥的作用及其机制,以便为今后治疗不同类型颈动脉狭窄提供新的思路。

## 参 考 文 献

- [1] 臧琳,樊露,仇建婷,等. 症状性颈内动脉狭窄患者脑卒中复发影响因素的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(6): 668-670.
- [2] 王陇德,刘建民,杨弋,等.《中国脑卒中防治报告 2017》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 11(11): 611-617.
- [3] Vitiello M, Zullo A, Servillo L, et al. Multiple pathways of SIRT6 at the crossroads in the control of longevity, cancer, and cardiovascular diseases[J]. Ageing Res Rev, 2017, 35: 301-311.
- [4] Yang Z, Huang Y, Zhu L, et al. SIRT6 promotes angiogenesis and hemorrhage of carotid plaque via regulating HIF-1 $\alpha$  and reactive Oxygen species[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1): 77.
- [5] Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins[J]. Nature, 2009, 460(7255): 587-591.
- [6] Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins—emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction[J]. Genes Dev, 2006, 20(21): 2913-2921.
- [7] Chang AR, Ferrer CM, Mostoslavsky R. SIRT6, a mammalian deacetylase with multitasking abilities[J]. Physiol Rev, 2020, 100(1): 145-169.
- [8] Tian X, Firsanov D, Zhang Z, et al. SIRT6 is responsible for more efficient DNA Double-Strand break repair in Long-Lived species[J]. Cell, 2019, 177(3): 622-638. e22.
- [9] Naiman S, Huynh FK, Gil R, et al. SIRT6 promotes hepatic Beta-Oxidation via activation of PPAR $\alpha$ [J]. Cell Rep, 2019, 29(12): 4127-4143. e8.
- [10] Zavodni AE, Wasserman BA, McClelland RL, et al. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. Radiology, 2014, 271(2): 381-389.
- [11] Selwaness M, Bos D, van den Bouwhuisen Q, et al. Carotid atherosclerotic plaque characteristics on magnetic resonance imaging relate with history of stroke and coronary heart disease[J]. Stroke, 2016, 47(6): 1542-1547.
- [12] Bos D, Arshi B, Van Den Bouwhuisen QJA, et al. Atherosclerotic carotid plaque composition and incident stroke and coronary events[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(11): 1426-1435.
- [13] Zelová H, Hošek J. TNF- $\alpha$  signalling and inflammation: interactions between old acquaintances[J]. Inflamm Res, 2013, 62(7): 641-651.
- [14] Liu T, Zhang L, Joo D, et al. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation [Z], 2017.
- [15] Mendes KL, Lelis DF, Santos S. Nuclear sirtuins and inflammatory signaling pathways[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 38: 98-105.
- [16] Sosnowska B, Mazidi M, Penson P, et al. The sirtuin family members SIRT1, SIRT3 and SIRT6; their role in vascular biology and atherogenesis[J]. Atherosclerosis, 2017, 265: 275-282.
- [17] Jiang H, Khan S, Wang Y, et al. SIRT6 regulates TNF-alpha secretion through hydrolysis of long-chain fatty acyllysine[J]. Nature, 2013, 496(7443): 110-113.

- [18] Zhang Xiaoyu, Spiegelman NA, Nelson OD, et al. SIRT6 regulates Ras-related protein R-Ras2 by lysine defatty-acylation [J]. *Life*, 2017, 13(6): e25158.
- [19] Bauer I, Grozio A, Lasigliè D, et al. The NAD<sup>+</sup>-dependent histone deacetylase SIRT6 promotes cytokine production and migration in pancreatic cancer cells by regulating Ca<sup>2+</sup> responses[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(49): 40924-40937.
- [20] Van Meter M, Simon M, Tomblin 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.
- [21] El Assar M AJ, Rodríguez-Mañas L. Oxidative stress and vascular inflammation in aging[Z], 2013; 380-401.
- [22] D'Onofrio N, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular disease Protection [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(8): 711-732.
- [23] Liu R, Liu H, Ha Y, et al. Oxidative stress induces endothelial cell senescence via downregulation of Sirt6 [J]. *Bio Med Research International*, 2014; 902842.
- [24] Ota H, Eto M, Kano MR, et al. Cilostazol inhibits oxidative stress-induced premature senescence via upregulation of Sirt1 in human endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(9): 1634-1639.
- [25] Gutiérrez-Uzquiza G, Álvaro. p38 $\alpha$  mediates cell survival in response to oxidative stress via induction of antioxidant genes; effect on the p70S6K pathway[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(4): 2632-2642.
- [26] Takahashi A, Ohtani N, Hara E. Irreversibility of cellular senescence; dual roles of p16INK4a/Rb-pathway in cell cycle control[J]. *Cell Div*, 2007, 2(1): 10.
- [27] Arsiwala T, Pahla J, Van Tits LJ, et al. Sirt6 deletion in bone marrow-derived cells increases atherosclerosis-Central role of macrophage scavenger receptor 1[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 139: 24-32.
- [28] Wang T, Sun C, Hu L, et al. Sirt6 stabilizes atherosclerosis plaques by promoting macrophage autophagy and reducing contact with endothelial cells [J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(2): 120-129.
- [29] Elhanati S, Kanfi Y, Varvak A, et al. Multiple regulatory layers of SREBP1/2 by SIRT6 [J]. *Cell Rep*, 2013, 4(5): 905-912.
- [30] Tao R, Xiong X, Depinho RA, et al. Hepatic SREBP-2 and cholesterol biosynthesis are regulated by FoxO3 and Sirt6 [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(10): 2745-2753.
- [31] He J, Zhang G, Pang Q, et al. SIRT6 reduces macrophage foam cell formation by inducing autophagy and cholesterol efflux under ox-LDL condition [J]. *FEBS J*, 2017, 284(9): 1324-1337.
- [32] Zi Y, Yi-An Y, Bing J, et al. Sirt6-induced autophagy restricts TREM-1-mediated pyroptosis in ox-LDL-treated endothelial cells; relevance to prognostication of patients with acute myocardial infarction [Z], 2019; 88.
- [33] Gimbrone J, Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 620-636.
- [34] Xu S, Yin M, Koroleva M, et al. SIRT6 protects against endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(5): 1064-1082.
- [35] D'onofrio N, Vitiello M, Casale R, et al. Sirtuins in vascular diseases; Emerging roles and therapeutic potential [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(7): 1311-1322.
- [36] Jedrusik-Bode M, Studencka M, Smolka C, et al. The sirtuin SIRT6 regulates stress granule formation in C. elegans and mammals. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 22): 5166-5177.
- [37] Simeoni F, Tasselli L, Tanaka S, et al. Proteomic analysis of the SIRT6 interactome; novel links to genome maintenance and cellular stress signaling [Z], 2013; 3085.
- [38] Pan PW, Feldman JL, Devries MK, et al. Structure and biochemical functions of SIRT6 [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(16): 14575-14587.
- [39] Yang B, Zwaans BM, Eckersdorff M, et al. The sirtuin SIRT6 deacetylates H3 K56Ac in vivo to promote genomic stability [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(16): 2662-2663.
- [40] Michishita E, Mccord RA, Berber E, et al. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin [J]. *Nature*, 2008, 452(7186): 492-496.
- [41] Lappas M. Anti-inflammatory properties of sirtuin 6 in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2012; 597514.
- [42] Tilstra JS, Clauson CL, Niedernhofer LJ, et al. NF- $\kappa$ B in aging and disease [J]. *Aging Dis*, 2011, 2(6): 449-465.
- [43] Cardus A, Uryga AK, Walters G, et al. SIRT6 protects human endothelial cells from DNA damage, telomere dysfunction, and senescence [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 97(3): 571-579.
- [44] Yao QP, Zhang P, Qi YX, et al. The role of SIRT6 in the differentiation of vascular smooth muscle cells in response to cyclic strain [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 49: 98-104.
- [45] Zq Z, Ren SC, Tan Y, et al. Epigenetic regulation of NKG2D ligands is involved in exacerbated atherosclerosis development in Sirt6 heterozygous mice [Z], 2016; 23912.
- [46] Liu Z, Wang J, Huang X, et al. Deletion of sirtuin 6 accelerates endothelial dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Transl Res*, 2016, 172: 18-29, e2.

(2022-02-11 收稿)