

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.22.002

文章编号: 1005-8982 (2018) 22-0007-06

SIRT1 通过降低 NF- κ B p65 表达减轻 异烟肼致人肝细胞损伤的研究*

张一杨, 李莹淑, 李金凤, 李标, 崇英之, 郑国颖, 孙淑丰, 冯福民

[华北理工大学公共卫生学院(河北省煤矿卫生与安全重点实验室), 河北 唐山 063000]

摘要: **目的** 探讨沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 在异烟肼致人肝细胞损伤中的作用。**方法** 培养人正常肝细胞 HL-7702, 实验分为 6 组: 空白对照组、异烟肼组、异烟肼+SIRT1 激动剂组、SIRT1 激动剂对照组、异烟肼+SIRT1 抑制剂组、SIRT1 抑制剂对照组。取各组细胞上清液测定丙氨酸转氨酶 (ALT)、天门冬氨酸转氨酶 (AST) 含量; 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测肝细胞 SIRT1、NF- κ B p65 mRNA 表达水平; 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 SIRT1、核转录因子 κ B (NF- κ B p65)、白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 蛋白表达水平。**结果** 与空白对照组比较, 异烟肼组细胞 SIRT1 的 mRNA 和蛋白表达下降 ($P < 0.05$), 其下游靶基因 NF- κ B p65 的 mRNA 和蛋白表达升高 ($P < 0.05$), 炎症因子 IL-6、TNF- α 蛋白表达水平升高 ($P < 0.05$)。加入 SIRT1 激动剂可减轻异烟肼引起的炎症反应, 加入 SIRT1 抑制剂可使 NF- κ B p65、IL-6、TNF- α 表达水平进一步升高从而加重细胞的炎症损伤。**结论** 异烟肼诱导肝细胞损伤过程中, 降低 SIRT1 水平, 增加炎症因子的表达。SIRT1 的激活可以通过降低 NF- κ B p65 表达进而减轻肝细胞损伤的发生。

关键词: 沉默信息调节因子 1; NF- κ B p65; 异烟肼; 肝损伤

中图分类号: R575

文献标识码: A

SIRT1 protects human liver cells from Isoniazid-induced injury by decreasing expression of NF- κ B p65*

Yi-yang Zhang, Ying-shu Li, Jin-feng Li, Biao Li, Ying-zhi Chong,
Guo-ying Zheng, Shu-feng Sun, Fu-min Feng

[School of Public Health (Hebei Province Key Laboratory of Occupational Health and Safety for Coal Industry), North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China]

Abstract: Objective To investigate the effect of silent information regulator 1 (SIRT1) on liver injury induced by Isoniazid (INH) in human normal liver cells HL-7702. **Methods** HL-7702 cells were cultured in RPMI 1640 supplemented with 10% FBS and divided into 6 groups including a control group, an INH group, an INH+SIRT1720 group, a SRT1720 group, an INH+EX527 group and an EX527 group. The content of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in cell supernatant was determined. The expressions of SIRT1 and nuclear factor kappa B p65 (NF- κ B p65) mRNAs were analyzed by qRT-PCR. The concentrations of SIRT1 and NF- κ B p65 proteins, interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF- α) were detected by ELISA. **Results** Compared with the control group, the expressions of SIRT1 at mRNA and protein levels were decreased ($P < 0.05$), the expression levels of NF- κ B p65 mRNA and protein were significantly increased ($P < 0.05$), and the secretion of IL-6 and TNF- α

收稿日期: 2017-12-10

* 基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (No: H2016209300)

[通信作者] 冯福民, E-mail: fm_feng@sina.com; Tel: 13931482536

also increased ($P < 0.05$) in the INH group. Adding SIRT1720 could relieve the inflammatory reaction caused by INH. However, the expression levels of NF- κ B p65, IL-6 and TNF- α were significantly enhanced by a SIRT1 inhibitor EX527. **Conclusions** Isoniazid can bring out the liver injury, decrease the level of SIRT1 and increase the levels of inflammatory factors. The activation of SIRT1 can inhibit the expressions of NF- κ B p65 and inflammatory factors, then reduce the occurrence of hepatocyte injury.

Keywords: SIRT1; NF- κ B p65; Isoniazid; liver injury

异烟肼 (Isoniazid, INH) 是抗结核治疗的一线药物, 其主要副作用是抗结核药物性肝损伤 (anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ADLI)^[1]。目前认为异烟肼药物代谢引起的炎症反应在肝损伤发生过程中起重要作用, 并可能成为 ADLI 防治的重要靶点^[2]。

组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 作为催化核心组蛋白和非组蛋白发生去乙酰化作用的重要酶类物质, 在调控细胞生长、参与氧化应激反应及炎症基因表达等方面发挥着重要功能^[3-4]。沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 依赖性的 III 型组蛋白去乙酰化酶, 与细胞衰老、抗氧化应激以及抑制炎症等细胞多种功能活动有关^[5]。近年来有研究表明, 转化生长因子 1 (TGF- β_1) 在肾小球系膜细胞中发挥作用的过程中, 沉默 SIRT1 可使 TGF- β 诱导的纤维连接蛋白、I 型胶原和细胞外基质的表达及 Smad3 的乙酰化水平增加; 加入白藜芦醇能够激活 SIRT1, 使其与 Smad3 结合而增加 Smad3 的去乙酰化水平, 进而抑制 Smad3 表达, 减轻肾脏纤维化的发生^[6]。另外, NF- κ B 是 SIRT1 的靶分子, 故推测在异烟肼致肝损伤过程中由 NF- κ B 介导的促炎症反应增强也可能与 SIRT1 的表达变化有关。

本研究通过异烟肼刺激人正常肝细胞, 观察在异烟肼致肝细胞损伤过程中 SIRT1 的表达变化, 并通过加入 SIRT1 的激动剂和抑制剂影响 SIRT1 表达, 观察其对炎症因子的影响, 从而探讨 SIRT1 在异烟肼致人肝细胞损伤中的调控作用, 为 ADLI 的预防和结核病患者的保肝治疗研究提供依据。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

人正常肝细胞株 HL-7702 引自上海中科院细胞所, 异烟肼 (批号: YSMXE-OM)、二甲基亚砜 (批号: W30KK-MI) 购自日本 TCI 公司, 青霉素与链霉素 (批号: 1634678) 购自德国 BI 公司, 0.25% 胰蛋白酶 (批号: 25200-072) 购自美国 Gibco 公司, SIRT1 激动剂 SRT1720 (批号: S112906)、抑制剂 EX527 (批号:

S154103) 购自美国 Selleck 公司, Prime Script™ RT Master Mix 试剂盒 (批号: AK4601)、SYBR® Premix Ex Taq™ II PCR 试剂盒 (批号: AK4602) 购自大连宝生物工程公司, TRI pure Reagent 总 RNA 抽提试剂盒 (批号: 0020161010) 购自北京百泰克生物技术有限公司, ALT、AST 试剂盒 (批号: 20170301) 购自南京建成生物工程研究所, SIRT1、NF- κ B p65、TNF- α ELISA 检测试剂盒 (批号: 201612) 购自北京冬歌伟业生物技术有限公司, IL-6 ELISA 检测试剂盒 (批号: 210660124) 购自杭州联科生物技术有限公司, Heraeus 高速冷冻离心机购自德国 Thermo Scientific 公司, CA94089 型连续光谱酶标仪购自美国 Molecular Devices 公司, C1000PCR 扩增仪购自美国 Bio-Rad 公司, 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 仪购自美国 Applied Biosystems 公司。

1.2 细胞培养

用含 90% RPMI 1640 (批号: 24916002, 美国 CORNING 公司)、10% 胎牛血清 (批号: JC50166, 美国 CLARK 公司)、1% 双抗的培养液作为 HL-7702 细胞的培养基, 将细胞放置于浓度为 5% 的二氧化碳、37°C 的细胞培养箱中进行培养。取对数生长期细胞, 调整细胞浓度为 1×10^5 个/ml, 接种到 6 孔板上, 每孔为 2 ml。接种预培养 24 h 后更换培养基并给予相应处理, 再次培养 48 h 后分别收集细胞及上清液。

1.3 细胞分组及干预

实验按以下分组处理: 空白对照组 (1640 培养基)、异烟肼组 (含 800 μ g/ml 异烟肼的 1640 培养基, INH)、异烟肼+SIRT1 激动剂组 (含 800 μ g/ml 异烟肼和 1 μ mol/L SIRT1 激动剂 SRT1 720 的 1640 培养基, INH+SRT1 720)、SIRT1 激动剂对照组 (含 1 μ mol/L SIRT1 激动剂 SRT1 720 的 1640 培养基, SRT1 720)、异烟肼+SIRT1 抑制剂组 (含 800 μ g/ml 异烟肼和 1 μ mol/L SIRT1 抑制剂 EX527 的 1640 培养基, INH+EX527)、SIRT1 抑制剂对照组 (含 1 μ mol/L SIRT1 抑制剂 EX527 的 1640 培养基, EX527)。

1.4 细胞上清液中 ALT、AST 含量检测

收集细胞培养的上清液, 严格按照商品化的丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 检测试剂盒说明书进行操作, 测定各指标含量。

1.5 肝细胞中 SIRT1、NF- κ B p65 mRNA 表达水平的检测

采用 qRT-PCR 方法检测肝细胞中 SIRT1、NF- κ B p65 mRNA 表达水平。收集细胞用 Trizol 提取 RNA, 检测并计算 RNA 的纯度和浓度; 取 RNA 在逆转录酶的作用下合成 cDNA。利用 SYBR Green 嵌合荧光法进行实时 PCR 扩增。逆转录、qRT-PCR 技术严格参照试剂盒说明书进行操作。逆转录条件为 37°C 15 min, 85°C 5 s, 4°C 1 min。mRNA 表达水平的检测以 GAPDH 为内参, 反应条件: 95°C 30 s, 95°C 5 s, 60°C 30 s 共 40 个循环, 荧光引物均由生工生物工程 (上海) 股份有限公司负责设计与合成。引物序列如下: GAPDH 正向引物 5'-GAAGGTCGGAGTCAACGGATT-3', 反向引物 5'-CCTGGAAGATGCTGATGGGAT-3'; SIRT1 正向引物 5'-CATAGACACGCTGGAACAGG-3', 反向引物 5'-TTGAGGGAAGACCCAATAACA-3'; NF- κ B p65 正向引物 5'-GCCGAGAGGAGCACAGATAC C-3', 反向引物 5'-GCACAGCATTTCAGGTCGTAG-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 mRNA 表达水平。

1.6 肝细胞中 SIRT1、NF- κ B p65、IL-6、TNF- α 蛋白表达水平的检测

采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测肝细胞中 SIRT1、NF- κ B p65、IL-6、TNF- α 蛋白表达水平, 严格参照试剂盒的说明书进行操作。

1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析比较各组间的差异, 两两比较用 SNK- q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组细胞上清液中 ALT 和 AST 含量的比较

异烟肼诱导引起 HL-7702 细胞上清液 ALT、AST 含量增加, 与空白对照组比较差异有统计学意义 ($q = 22.490$ 和 17.330 , 均 $P = 0.000$), 表明异烟肼组肝细胞发生损伤。SIRT1 激动剂对照组和抑制剂对照组与空白对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示激动剂和

抑制剂对培养的人肝细胞无毒作用。异烟肼组之间比较, 异烟肼 + SIRT1 激动剂组 ALT、AST 含量降低, 异烟肼 + SIRT1 抑制剂组则进一步升高, 差异有统计学意义 ($q = 9.951$ 、 20.234 、 12.908 和 16.741 , 均 $P = 0.000$), 表明 SIRT1 激动剂的加入减轻异烟肼引起的肝细胞损伤而 SIRT1 抑制剂的加入进一步加重了肝细胞损伤的发生。见附表。

附表 各组细胞上清液中 ALT 和 AST 含量的比较
(μL , $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | ALT | AST |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 空白对照组 | 4.95 \pm 0.25 | 7.58 \pm 0.52 |
| 异烟肼组 | 10.45 \pm 0.62 ¹⁾ | 12.89 \pm 0.54 ¹⁾ |
| 异烟肼 + SIRT1 激动剂组 | 8.02 \pm 0.38 ²⁾ | 10.74 \pm 0.54 ²⁾ |
| SIRT1 激动剂对照组 | 5.03 \pm 0.24 | 7.90 \pm 0.27 |
| 异烟肼 + SIRT1 抑制剂组 | 13.61 \pm 0.63 ²⁾ | 15.96 \pm 1.08 ²⁾ |
| SIRT1 抑制剂对照组 | 5.01 \pm 0.17 | 8.07 \pm 0.45 |
| F 值 | 430.288 | 176.924 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 |

注: 1) 与空白对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与异烟肼组比较, $P < 0.05$

2.2 激动剂 SRT1720 对 SIRT1 的激动作用

异烟肼刺激造成 HL-7702 细胞的 SIRT1 mRNA 和蛋白表达降低, NF- κ B p65 的 mRNA 和蛋白及 TNF- α 、IL-6 的蛋白表达升高, 与空白对照组比较差异有统计学意义 ($q = 2.564$ 、 15.132 、 5.582 、 11.431 、 14.816 和 16.318 , $P = 0.019$ 、 0.000 、 0.002 、 0.000 、 0.000 和 0.000), 提示异烟肼组细胞发生了炎症反应。激动剂对照组与空白对照组炎症因子表达的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示激动剂对细胞无毒作用。SIRT1 激动剂 SRT1720 的联用可以抑制异烟肼刺激引起的 NF- κ B p65 mRNA 和蛋白及 TNF- α 、IL-6 蛋白表达上升, 与异烟肼组比较差异有统计学意义 ($q = 2.849$ 、 7.581 、 9.081 和 16.528 , $P = 0.012$ 、 0.000 、 0.000 和 0.000), 提示 SIRT1 的激活可以通过降低 NF- κ B p65 表达进而减少 IL-6、TNF- α 表达, 减轻异烟肼引起的炎症反应。见图 1 ~ 3。

2.3 抑制剂 EX527 对 SIRT1 的抑制作用

SIRT1 抑制剂 EX527 的联用可引起 NF- κ B p65 mRNA 和蛋白及 TNF- α 、IL-6 蛋白表达进一步上升, 与异烟肼组比较差异有统计学意义 ($q = 2.736$ 、 8.142 、 8.917 和 18.454 , $P = 0.015$ 、 0.000 、 0.000 和 0.000), 说明 SIRT1 的抑制可以通过增加 NF- κ B p65 表达进而

使 TNF- α 、IL-6 表达上升,加重异烟肼导致的炎症反应。抑制剂对照组与空白对照组炎症因子表达的差异无统计学意义($P > 0.05$),提示抑制剂对细胞无毒作用。见图 4 ~ 6。

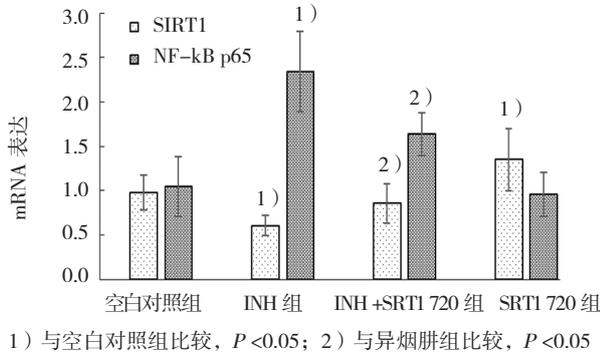


图 1 各组 SIRT1、NF-kB p65 的 mRNA 表达

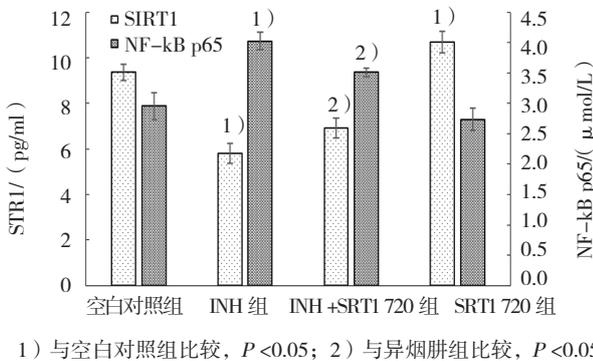


图 2 各组 SIRT1、NF-kB p65 的蛋白表达

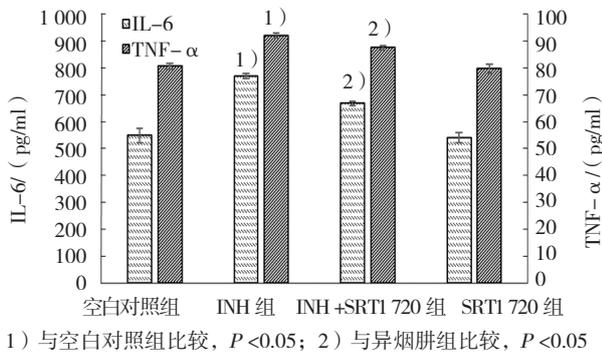


图 3 各组 IL-6、TNF- α 的蛋白表达

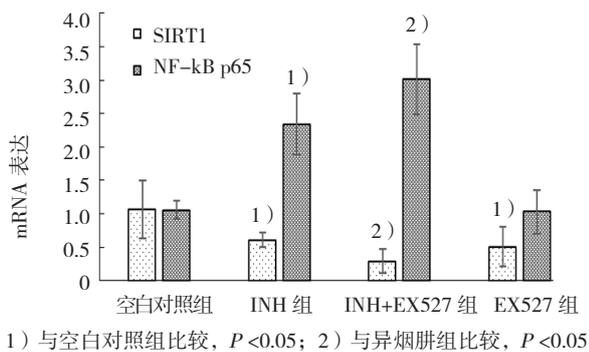


图 4 各组 SIRT1、NF-kB p65 的 mRNA 表达

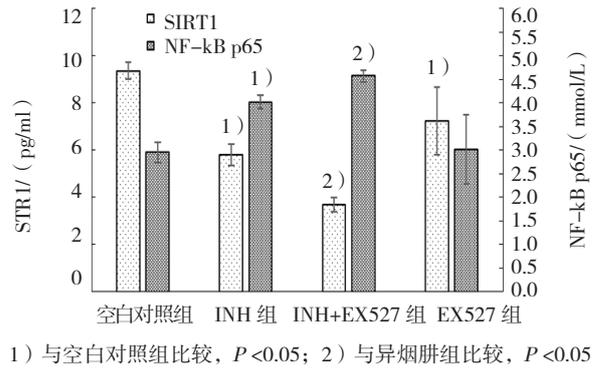


图 5 各组 SIRT1、NF-kB p65 的蛋白表达

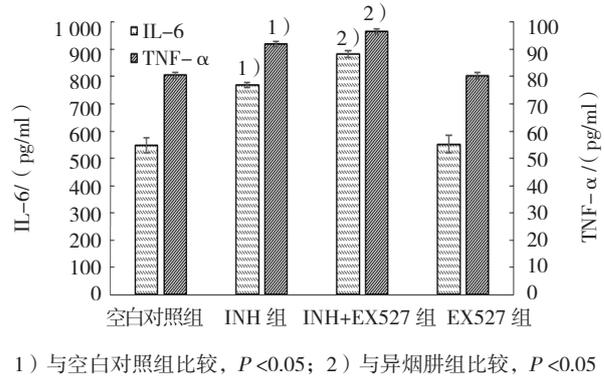


图 6 各组 IL-6、TNF- α 的蛋白表达

3 讨论

随着抗结核药物性肝损伤研究的深入,越来越多的研究发现药物代谢引起的炎症反应在其发生发展过程中起着重要作用,但由于其机制十分复杂,目前为止尚不明确其损伤作用。NF-kB 是 1 个蛋白二聚体,由 p50、p65 两种蛋白亚基组成,它存在于多种细胞中且是细胞中多条信号通路的汇集点,并在炎症的发生、发展中具有至关重要的作用^[7]。研究表明,NF-kB 的高表达与肝脏疾病的发病密切相关:在运用活性氧诱导肝细胞癌的过程中会使 NF-kB 表达增加,而刺激活性氧增加会使 NF-kB 表达进一步增加,从而促进肝细胞癌的发生,这提示在肝癌发生的过程中,NF-kB 可能起着重要作用^[8];此外,使用抗炎药物治疗胆汁淤积性肝损伤的大鼠,NF-kB 水平会随着治疗时间延长而明显下降,这同样表明其与肝脏疾病的关系十分密切^[9]。课题组前期研究发现,异烟肼致小鼠肝损伤发生过程中,NF-kB 通路被激活,促炎因子 TNF- α 过量产生^[10]。本研究结果显示,异烟肼引起的肝细胞损伤中 NF-kB p65 的表达升高,炎症因子 IL-6、TNF- α 也随之表达上升,进一步提示药物代谢引起的炎症反应在 ADLI 发生过程中的重要作用。

SIRT1 作为一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的组蛋白去乙酰化酶, 能够调控多种蛋白质发生去乙酰化, 从而参与到基因表达调控及机体免疫炎症反应等许多生物学功能的调控过程中。例如应用丹酚酸 B 上调 SIRT1 表达, 使 p53 去乙酰化水平增加, 进而抗氧化酶活性提高, 致乙醇诱导的急性肝损伤程度减轻^[11]。另有研究发现, 在代谢相关的肝癌小鼠模型中, 上调 SIRT1 表达, 肝癌的发生率可明显降低, 并且 SIRT1 表达升高后, 也会明显降低肝脏的高脂损伤^[12]。本研究结果显示 SIRT1 在异烟肼致人正常肝细胞损伤的过程中呈低表达状态, 提示其可能参与到异烟肼致人正常肝细胞损伤的过程中。

研究证实 SIRT1 可以通过调控炎症因子的表达情况, 进而参与到机体免疫系统调节肿瘤发生和发展的过程中^[13-14]。SIRT1 抑制炎症反应的相关机制目前并不十分清楚, 但大多数观点认为它与抑制炎症信号通路有关。其中, 研究最多的是 SIRT1 对 NF- κ B 信号通路的抑制作用。早有研究指出, SIRT1 表达水平的异常可以引起 NF- κ B 信号通路的紊乱, 进而导致抗炎功能的紊乱^[15]。近年来有研究发现, NF- κ B p65 亚单位自身需要经过一系列的修饰才可发挥它转录因子的功能, 其中乙酰化修饰是其最重要的修饰途径之一^[16]。有研究证实, SIRT1 可使 NF- κ B 的亚基 RelA/p65 去乙酰化, 致 NF- κ B 表达减少, 这可能阻止了炎症反应发生及随后的心肌重构^[17]。WANG 等^[18]研究发现, SIRT1 可以对生物钟基因 Per2 启动子区组蛋白 H4K16 进行去乙酰化从而抑制其转录, 且其作用强于对组蛋白 H3K9 的去乙酰化作用, 进而调节生物钟与机体老龄化的平衡状态。由此可猜测, 在异烟肼致人肝细胞损伤过程中, SIRT1 作用于 NF- κ B p65 的机制可能是其使 NF- κ B p65 靶基因启动子区组蛋白发生去乙酰化, 进而抑制基因转录, 减轻肝损伤的发生, 这还有待于进一步研究。

本研究结果表明, 与空白对照组比较, 异烟肼引起的肝细胞损伤中 SIRT1 表达减少, NF- κ B p65 的表达升高。SIRT1 激动剂的加入可降低异烟肼诱导的 NF- κ B p65 的表达, 减少 IL-6、TNF- α 等炎症因子的产生; 加入 SIRT1 抑制剂后, 可使 NF- κ B p65 表达进一步升高。以上结果表明, 激活 SIRT1 对异烟肼诱导的肝细胞具有保护作用, 它的机制可能是 SIRT1 通过作用于 NF- κ B p65, 减少 NF- κ B 与核内炎症基因结

合, 进而减少 IL-6、TNF- α 等炎症因子的产生。

综上所述, SIRT1 在异烟肼药物的刺激下呈低表达状态, 可能参与到异烟肼致人正常肝细胞损伤的过程中。尽管本研究推测出 SIRT1 低表达与异烟肼致人正常肝细胞损伤的关系, 但是本研究只运用一种正常人肝细胞系 HL-7702 进行试验, 未考虑到细胞系的多样性, 也不能证实相关机制是否具有普遍性, 仍需在其他人正常肝细胞系中进行验证和比较以及更深层次的体内外和临床实验研究来明确两者的相关机制, 为今后的 ADLI 的预防性治疗提供更详尽的依据。

参 考 文 献:

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2015[M]. World Health Organization, 2015.
- [2] MOURIK B C, LEENEN P J, DE KNEGT G J, et al. Immunotherapy added to antibiotic treatment reduces relapse of disease in a mouse model of tuberculosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(2): 233-241.
- [3] BERTHIAUME M, BOUFAIED N, MOISAN A, et al. High levels of oxidative stress globally inhibit gene transcription and histone acetylation[J]. *Dna & Cell Biology*, 2006, 25(2): 124-134.
- [4] SWYGERT S G. Chromatin dynamics: Interplay between remodeling enzymes and histone modifications[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1839(8): 728-736.
- [5] KONG X X, WANG R, LIU X J, et al. Function of SIRT1 in physiology[J]. *Biochemistry(Mosc)*, 2009, 74(7): 703-708.
- [6] HUANG X Z, WEN D, ZHANG M, et al. Sirt1 activation ameliorates renal fibrosis by inhibiting the TGF- β /Smad3 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(5): 996-1005.
- [7] LAN W, PETZNICK A, HERIATI S, et al. Nuclear factor- κ B: central regulator in ocular surface inflammation and disease[J]. *Ocul Surf*, 2012, 10(3): 137-148.
- [8] KASTL L, SAUER S W, RUPPERT T, et al. TNF- α mediates mitochondrial uncoupling and enhances ROS-dependent cell migration via NF- κ B activation in liver cells[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(1): 175-183.
- [9] JIN F, CHENG D, TAO J Y, et al. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of corilagin in a rat model of acute cholestasis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13(1): 1-10.
- [10] 史哲. 一线抗结核药物诱导小鼠肝损伤对肝细胞 NF- κ B 表达的影响[D]. 唐山: 华北理工大学, 2015.
- [11] LI M, LU Y, HU Y, et al. Salvianolic acid B protects against acute ethanol-induced liver injury through SIRT1-mediated deacetylation of p53 in rats[J]. *Toxicol Lett*, 2014, 228(2): 67-74.
- [12] HERRANZ D, MUNOZ-MARTIN M, CANAMERO M, et al. Sirt1 improves healthy ageing and protects from metabolic syndrome-associated cancer[J]. *Nat Commun*, 2010, 1(1): 3.

- [13] YANG H, BI Y, XUE L. Multifaceted modulation of SIRT1 in cancer and inflammation[J]. *Crit Rev Oncog*, 2015, 20(1/2): 49-64.
- [14] DEBELEC-BUTUNER B, ERTUNC N, KORKMAZ K S. Inflammation contributes to NKX3.1 loss and augments DNA damage but does not alter the DNA damage response via increased SIRT1 expression[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2015, 12(1): 12.
- [15] LOCKSLEY R M, KILLEEN N, LENARDO M J. The TNF and TNF receptor superfamilies: Integrating mammalian biology[J]. *Cell*, 2001, 104(4): 487-501.
- [16] GHIZZONI M, HAISMA H J, MAARSINGH H, et al. Histone acetyltransferases are crucial regulators in NF-kB mediated inflammation[J]. *Drug Discov Today*, 2011, 16(11/12): 504-511.
- [17] NADTOCHIY S M, YAO H, MCBURNEY M W, et al. SIRT1-mediated acute cardioprotection[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(4): H1506-1512.
- [18] WANG R H, ZHAO T, CUI K, et al. Negative reciprocal regulation between Sirt1 and Per2 modulates the circadian clock and aging[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(6): 28633.

(张西倩 编辑)