

## · 综述 ·

## SIRT1 与糖尿病相关肿瘤的关系

张立戈 常宝成 单春艳 孔岩 刘海逸 杨菊红

**【摘要】** 糖尿病不仅增加肿瘤的患病风险,而且促进肿瘤的复发和转移。沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 是机体的能量感受器,具有调节糖、脂代谢,抑制慢性非特异性炎症反应,改善胰岛素抵抗等作用,其表达及活性异常参与了糖尿病及其并发症的发生。同时近期研究发现 SIRT1 也与肿瘤的发生、发展密切相关。通过去乙酰化调节机制 SIRT1 可调控大量转录因子及组蛋白的活性,从而参与染色质沉默、细胞凋亡、自噬途径及 DNA 损伤修复的调控,是联系细胞能量代谢与染色质结构的关键蛋白,因而可能是联系糖尿病及糖尿病相关肿瘤的重要中介。积极干预糖尿病患者中 SIRT1 信号途径异常,可能具有降低肿瘤风险的作用。

**【关键词】** 沉默信息调节因子 1; 2 型糖尿病; 恶性肿瘤; 高胰岛素血症; 慢性炎症

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81373864, 81473472, 81603461); 天津市自然科学基金重点项目 (15JCYBJC50300)

**Association of SIRT1 with diabetes-related tumors** Zhang Liyi, Chang Baocheng, Shan Chunyan, Kong Yan, Liu Haiyi, Yang Juhong. Department of Diabetic Nephrology, The Metabolic Disease Hospital of Tianjin Medical University, Key Laboratory of the Ministry of Health of Hormones and Development, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Yang Juhong, Email: megii0315@126.com

**【Abstract】** It is reported that diabetes increases the prevalence of tumors and promotes the recurrence and metastasis of tumors. Silent information regulator 1 (SIRT1), the energy sensor of cells, play important roles in the regulations of glucolipid metabolism, inhibition of chronic non-specific inflammatory response, the improvement of insulin resistance. The abnormal expression and activities of SIRT1 play roles in diabetes and its complications. Recent studies also have found that SIRT1 acts in the initiation and progress of tumors. Through its deacetylation regulatory mechanism, SIRT1 regulates the activities of many transcription factors and histone, and therefore is involved in a large number of physiologic process of cells including chromatin silencing, apoptosis, autophagy, and the repair of DNA damage. SIRT1 is a key protein in the coupling of energy metabolism and chromatin structure. Therefore, SIRT1 may be a key player bridging diabetes and diabetes-related tumors, and active intervention targeting the abnormal SIRT1 signaling pathways may reduce the risk of tumor in diabetes.

**【Key words】** Silent information regulator 1; Type 2 diabetes mellitus; Malignant tumor; Hyperinsulinemia; Chronic inflammation

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81373864, 81473472, 81603461); Natural Science Foundation of Tianjin (15JCYBJC50300)

随着人们生活方式的改变和人口的老龄化,糖尿病的患病率逐渐增加,严重危害人类的健康。糖尿病引起的恶性肿瘤也越来越引起人们的重视。研究发现,糖尿病不仅增加患者肿瘤的患病风险,而且

促进肿瘤的复发和转移。其中,糖、脂代谢紊乱,慢性炎症反应,胰岛素抵抗,脂肪细胞因子异常等可能是糖尿病及其相关肿瘤的“共同土壤”。沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 作为机体的能量感受器具有调节糖、脂代谢,慢性炎症反应和胰岛素抵抗等作用。此外, SIRT1 可调控大量转录因子及组蛋白的活性,从而参与染色质沉默、细胞凋亡、DNA 损伤修复及自噬途径的调控,是联系细胞能量代谢与染色质结

构的关键蛋白,因而SIRT1可能在联系糖尿病与肿瘤中具有重要的中介作用。

## 1 SIRT1 简介

SIRT1 是一种具有多种功能的蛋白去乙酰化酶,位于第 10 号染色体且进化保守,在结构和功能上与酵母沉默信息调节因子 2 (SIR2) 保持着较高同源性<sup>[1]</sup>。SIRT1 的作用范围广泛,靶蛋白包括:(1) 转录因子 p53、叉头转录因子 (FOXO1)、FOXO3a、核因子- $\kappa$ B、c-MYC、N-MYC、E2F1 及低氧诱导因子 (HIF)-1 $\alpha$ /HIF-2 $\alpha$ <sup>[2]</sup>。(2) DNA 修复元件包括 Ku70、RAD51、NBS1、APE1、XPA/C 及 WRN。(3) 核受体、生物钟及相关因子如肝脏 X 受体 (LXR) 和胆汁酸受体 (FXR)、雌激素受体  $\alpha$  (ER $\alpha$ )、雄激素受体 (AR)、过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )、生物钟基因 (CLOCK)、周期基因 (PER2)。(4) 组蛋白修饰酶如 SUV39H1、p300、TIP60、PCAF。(5) 细胞信号分子,如信号转导与转录激活因子 (STAT) 3、 $\beta$ -catenin 及 SMAD7。

## 2 SIRT1 与糖尿病及其相关肿瘤的关系

与糖尿病相关的肿瘤主要包括胰腺癌、肝癌、乳腺癌、结直肠癌及女性生殖器官肿瘤等。研究显示,与对照人群相比,糖尿病使肝癌的风险增加 1 倍,子宫内膜癌的风险增加 80%<sup>[3]</sup>。其次是胰腺癌、卵巢癌、结直肠癌、膀胱癌<sup>[4]</sup>。Toriola 等<sup>[5]</sup>报道了一项前瞻性队列研究发现,相对于对照组,糖尿病使胰腺癌患者死亡风险增加 52%。Meyerhardt 等<sup>[6]</sup>研究显示,糖尿病使结肠癌的治愈率降低 11%,总体生存率降低 9%,复发率增加 8%,生存时间减少 5.3 年。而且糖尿病也是非肌层浸润性膀胱癌复发和进展的独立危险因素。

在肥胖、糖尿病相关肿瘤组织中存在 SIRT1 的表达及活性下调。Wang 等<sup>[7]</sup>发现,SIRT1 在 BRCA1 相关乳腺癌中的表达高于非 BRCA1 相关乳腺癌;进一步研究表明,使用 SIRT1 激活剂白藜芦醇能够促进这些细胞的凋亡。Howitz 等<sup>[8]</sup>研究也表明,当恢复 BRCA1 突变癌细胞中 SIRT1 水平时,肿瘤细胞的增殖被明显抑制。此外,研究发现 2 型糖尿病合并乳腺癌患者肿瘤组织中,SIRT1 表达阳性率进一步降低<sup>[9]</sup>。不仅如此,SIRT1 的表达下降与肿瘤的高度恶性有关,且促进肿瘤的复发与转移。在结直肠癌患者中,75% 的 I ~ III 期肿瘤中 SIRT1 表达无下降,而 IV 期肿瘤患者中 SIRT1 的阳性率明显下降<sup>[10]</sup>。研究发现,细胞核中 SIRT1 高表达患者的存活时间长

且肿瘤复发几率降低<sup>[11]</sup>。SIRT1 的低表达也被证明使前列腺癌的复发率增高<sup>[12]</sup>。此外,在结肠组织的不断恶性变过程中,即组织由正常 $\rightarrow$ 腺瘤 $\rightarrow$ 腺癌 $\rightarrow$ 转移过程中,SIRT1 蛋白表达逐渐降低<sup>[13]</sup>。以上临床研究强有力的证实了 SIRT1 的活性下降与肿瘤的发生、发展有关。

而动物实验进一步证实 SIRT1 可减少肿瘤的风险。在 TP53<sup>+/+</sup> 小鼠中 SIRT1 敲除杂合子小鼠的肿瘤风险明显增加。在 SIRT1<sup>-/-</sup> 小鼠中,缺失 SIRT1 可促使前列腺上皮细胞恶性转化,细胞及细胞核均出现明显异型性,且腺体增生及细胞增殖加速。而 Herranz 等<sup>[14]</sup>研究发现,SIRT1 高表达 3 年后可降低自发性癌症小鼠的癌症风险。同时,Cho 等<sup>[15]</sup>研究发现,SIRT1 通过抑制  $\beta$ -catenin 可抑制胰腺癌细胞的增殖。

## 3 SIRT1 可改善糖尿病相关肿瘤的危险因素及基因组稳定性

3.1 SIRT1 可改善糖、脂代谢紊乱 高血糖增加恶性肿瘤的发生风险。研究显示,糖化血红蛋白大于 8.5% 时血糖与恶性肿瘤的发生风险呈线性正相关<sup>[16]</sup>。持续的高血糖使细胞发生恶性转化,成为糖酵解能力较强的恶性肿瘤细胞。另外,高血糖可促使机体产生大量的自由基,诱导活性氧簇大量蓄积,通过激发多元醇通路、己糖胺、蛋白激酶 C 和晚期糖基化终末产物 4 种途径,造成 DNA 的损伤和突变,当损伤程度超出机体自我修复能力时,引起基因突变,致使细胞无限增殖,诱发癌变。体内研究表明,SIRT1 可以维持葡萄糖和脂肪代谢的动态平衡。在肝脏中沉默 SIRT1 不仅导致血糖、血脂升高,而且导致胰岛素抵抗<sup>[17]</sup>。而体外实验发现,鼠肝细胞中 SIRT1 的过表达使 AMP 活化蛋白激酶活性增强,能对抗脂肪酸合酶诱导的和脂质堆积引起的高血糖。此外,利用转基因技术升高 SIRT1 的表达或者应用 SIRT1 激动剂可以预防糖尿病的发生<sup>[18]</sup>。

3.2 SIRT1 可改善高胰岛素血症 高胰岛素血症及胰岛素抵抗是恶性肿瘤高发的重要原因之一<sup>[19]</sup>。胰岛素作为体内重要的促生长因子,与胰岛素受体 A 结合后,通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B 信号转导通路,激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路,促进细胞的增殖。研究表明,许多恶性肿瘤细胞都存在胰岛素受体 A 的过度表达,后者介导了胰岛素的促细胞分裂、增殖作用<sup>[20]</sup>。胰岛素样生长因子与胰岛素具有同源的结构。其主要下游信号通路

包括:丝裂原活化蛋白激酶信号通路、PI3K 信号通路和蛋白酪氨酸激酶/STAT 信号通路。丝裂原活化蛋白激酶信号活化促进肿瘤细胞增殖,PI3K 信号活化促进蛋白合成并抑制凋亡,蛋白酪氨酸激酶/STAT 信号活化上调大量基因转录因子发挥促肿瘤作用<sup>[21]</sup>。SIRT1 及 SIRT1 激动剂白藜芦醇均具有明显的改善胰岛素抵抗的作用<sup>[22-23]</sup>。

**3.3 SIRT1 可抑制炎症反应** 慢性炎症反应与肿瘤的发生和进展密切相关。核因子- $\kappa$ B 是一种广泛存在并具有多向性调节作用的蛋白质分子。目前已证实,核因子- $\kappa$ B 可高效率地诱导多种细胞因子白细胞介素-1、6、8 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、黏附分子和急性期反应蛋白的基因表达,是炎症反应和细胞生存的枢纽环节。研究表明,在肿瘤发生及发展过程中,核因子- $\kappa$ B 的活性显著增加。抑制核因子- $\kappa$ B 可抑制炎症反应及肿瘤转移,从而改善患者的预后。有研究发现,糖尿病患者外周血单核细胞中核因子- $\kappa$ B 的活性明显升高。而 SIRT1 可以去乙酰化核因子- $\kappa$ B 的 RelA/p65 而抑制其转录,进而抑制核因子- $\kappa$ B 的下游炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  等的产生。此外,研究证实,白藜芦醇可通过降低核因子- $\kappa$ B 活性,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[24]</sup>。

**3.4 SIRT1 具有稳定染色质 DNA 的作用** 除以上作用外,SIRT1 还通过直接的抗氧化应激、染色质沉默、DNA 修复、细胞自噬等机制而稳定染色质 DNA,降低肿瘤风险。在 C57BL/6 小鼠中,野生型和 SIRT1<sup>-/-</sup> 小鼠胚胎干细胞表现出相似水平的染色体异常,但 SIRT1<sup>-/-</sup> 小鼠胚胎干细胞在氧化应激下更易于发生基因组不稳定,损伤 DNA 附近的  $\gamma$ H2AX 形成减少,同时 DNA 损伤修复因子的募集减少。此外,体内、外研究显示,SIRT1 敲除导致线粒体膜超极化、PINK1 裂解、线粒体自噬缺陷,最终导致细胞 DNA 修复异常。SIRT1 也具有显著的抗氧化应激作用。缺失 SIRT1 导致活性氧簇增加,同时超氧化物歧化酶活性下降,最终导致线粒体自噬异常,促进肿瘤的发生<sup>[12]</sup>。同时,SIRT1 可通过作用于核因子- $\kappa$ B/G1/S-特异性周期蛋白-D1NFKB1/CCND1 信号通路而使细胞静止于 G1 期,从而抑制癌细胞增殖<sup>[25]</sup>。因此,SIRT1 是细胞染色质稳定性的关键蛋白。糖尿病环境下 SIRT1 的表达及活性下降增加了 DNA 不稳定性,导致突变增加,不仅增加了肿瘤的发生风险,更促进了具有高转移活性克隆细胞的产生,从而促进了肿瘤的转移。

## 4 争议

值得注意的是,研究发现某些癌症组织中具有高表达的 SIRT1,且 SIRT1 的高表达与患者的预后差明显相关<sup>[26]</sup>。虽然具体的机制尚不十分明确,但一致的观点认为在正常细胞及癌细胞中,SIRT1 分别扮演抑制癌症或促进癌症的双重作用。一方面,在正常细胞中,SIRT1 是维护基因组稳定性的“看护人”,是重要的抑癌蛋白;因此,任何抑制 SIRT1 表达及活性的因素如糖尿病、SIRT1 失活突变均增加肿瘤的风险。而在肿瘤细胞中,突变的癌基因或抑癌基因可升高 SIRT1 的表达,以调节肿瘤细胞的代谢、抗氧化、降低细胞凋亡、甚至通过维护基因组稳定性及表观修饰作用,促进癌细胞增殖和转移。因此,SIRT1 的促癌或抑癌作用依赖于不同的细胞类型及不同的分子背景。

## 5 前景展望

随着糖尿病发病率逐渐增加,糖尿病引发的一系列病理生理改变可能是启动恶性肿瘤发生的内环境基础。同时二者发病又有着众多相似的外环境因素。SIRT1 在大量动物实验中展现出来的强大保护机制,给我们防治糖尿病相关肿瘤带来了很大的希望。但深入的研究必将进一步揭示 SIRT1 与肿瘤的相关关系,从而为如何预防糖尿病相关肿瘤提供理论基础。

## 参考文献

- [1] Palu RA, Thummel CS. Sir2 acts through hepatocyte nuclear factor 4 to maintain insulin signaling and metabolic homeostasis in drosophila[J]. PLoS Genet, 2016, 12(4): e1005978. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005978.
- [2] Meng X, Tan J, Li M, et al. Sirt1: role under the condition of ischemia/hypoxia[J]. Cell Mol Neurobiol, 2017, 37(1): 17-28. DOI: 10.1007/s10571-016-0355-2.
- [3] Zhang ZH, Su PY, Hao JH, et al. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(2): 294-303. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182718430.
- [4] Fang H, Yao B, Yan Y, et al. Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies[J]. Diabetes Technol Ther, 2013, 15(11): 914-922. DOI: 10.1089/dia.2013.0131.
- [5] Toriola AT, Stolzenberg-Solomon R, Dalidowicz L, et al. Diabetes and pancreatic cancer survival: a prospective cohort-based study[J]. Br J Cancer, 2014, 111(1): 181-185. DOI: 10.1038/bjc.2014.224.
- [6] Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer[J]. J Clin

- Oncol, 2003, 21 (3) : 433-440. DOI: 10. 1200/jco. 2003. 07. 125.
- [7] Wang RH, Zheng Y, Kim HS, et al. Interplay among BRCA1, SIRT1, and Survivin during BRCA1-associated tumorigenesis [J]. Mol Cell, 2008, 32 (1) : 11-20. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2008. 09. 011.
- [8] Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* life span [J]. Nature, 2003, 425 (6954) : 191-196. DOI: 10. 1038/nature 01960.
- [9] Brighton CA, Rievaj J, Kuhre RE, et al. Bile acids trigger GLP-1 release predominantly by accessing basolaterally located G protein-coupled bile acid receptors [J]. Endocrinology, 2015, 156 (11) : 3961-3970. DOI: 10. 1210/en. 2015-1321.
- [10] Kabra N, Li Z, Chen L, et al. SirT1 is an inhibitor of proliferation and tumor formation in colon cancer [J]. J Biol Chem, 2009, 284 (27) : 18210-18217. DOI: 10. 1074/jbc. M109. 000034.
- [11] Benard A, Goossens-Beumer IJ, van Hoesel AQ, et al. Nuclear expression of histone deacetylases and their histone modifications predicts clinical outcome in colorectal cancer [J]. Histopathology, 2015, 66 (2) : 270-282. DOI: 10. 1111/his. 12534.
- [12] Di Sante G, Pestell TG, Casimiro MC, et al. Loss of Sirt1 promotes prostatic intraepithelial neoplasia, reduces mitophagy, and delays PARK2 translocation to mitochondria [J]. Am J Pathol, 2015, 185 (1) : 266-279. DOI: 10. 1016/j. ajpath. 2014. 09. 014.
- [13] Jang SH, Min KW, Paik SS, et al. Loss of SIRT1 histone deacetylase expression associates with tumour progression in colorectal adenocarcinoma [J]. J Clin Pathol, 2012, 65 (8) : 735-739. DOI: 10. 1136/jclinpath-2012-200685.
- [14] Herranz D, Muñoz-Martin M, Cañamero M, et al. Sirt1 improves healthy ageing and protects from metabolic syndrome-associated cancer [J]. Nat Commun, 2010, 1 : 3. DOI: 10. 1038/ncomms1001.
- [15] Cho IR, Koh SS, Malilas W, et al. SIRT1 inhibits proliferation of pancreatic cancer cells expressing pancreatic adenocarcinoma up-regulated factor (PAUF), a novel oncogene, by suppression of  $\beta$ -catenin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 423 (2) : 270-275. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2012. 05. 107.
- [16] Dabrowski M, Szymańska-Garbacz E, Miszczyszyn Z, et al. Risk factors for cancer development in type 2 diabetes: a retrospective case-control study [J]. BMC Cancer, 2016, 16 (1) : 785. DOI: 10. 1186/s12885-016-2836-6.
- [17] Ye X, Li M, Hou T, et al. Sirtuins in glucose and lipid metabolism [J]. Oncotarget, 2017, 8 (1) : 1845-1859. DOI: 10. 18632/oncotarget. 12157.
- [18] Kitada M, Kume S, Kanasaki K, et al. Sirtuins as possible drug targets in type 2 diabetes [J]. Curr Drug Targets, 2013, 14 (6) : 622-636.
- [19] Sun W, Lu J, Wu S, et al. Association of insulin resistance with breast, ovarian, endometrial and cervical cancers in non-diabetic women [J]. Am J Cancer Res, 2016, 6 (10) : 2334-2344.
- [20] 张果, 李小平, 王建六, 等. 子宫内膜癌细胞和组织中胰岛素受体亚型的表达及作用的初步探讨 [J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47 (11) : 839-845. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-567x. 2012. 11. 009.
- [21] 余娇娇, 花芳, 胡卓伟. 糖尿病促进肿瘤发生发展的研究进展 [J]. 药学报, 2016, 51 (7) : 1017-1024. DOI: 10. 16438/j. 0513-4870. 2016\_0254.
- [22] Cao Y, Jiang X, Ma H, et al. SIRT1 and insulin resistance [J]. J Diabetes Complications, 2016, 30 (1) : 178-183. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2015. 08. 022.
- [23] Côté CD, Rasmussen BA, Duca FA, et al. Resveratrol activates duodenal Sirt1 to reverse insulin resistance in rats through a neuronal network [J]. Nat Med, 2015, 21 (5) : 498-505. DOI: 10. 1038/nm. 3821.
- [24] Yang P, Guo L, Duan ZJ, et al. Histone methyltransferase NSD2/MMSET mediates constitutive NF- $\kappa$ B signaling for cancer cell proliferation, survival, and tumor growth via a feed-forward loop [J]. Mol Cell Biol, 2012, 32 (15) : 3121-3131. DOI: 10. 1128/MCB. 00204-12.
- [25] Yang Q, Wang B, Gao W, et al. SIRT1 is downregulated in gastric cancer and leads to G1-phase arrest via NF- $\kappa$ B/cyclin d1 signaling [J]. Mol Cancer Res, 2013, 11 (12) : 1497-1507. DOI: 10. 1158/1541-7786. MCR-13-0214.
- [26] Jiang K, Lyu L, Shen Z, et al. Overexpression of SIRT1 is a poor prognostic factor for advanced colorectal cancer [J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127 (11) : 2021-2024.

(收稿日期: 2016-12-11)

## • 消息 •

### 2018 年第 1 期部分文题介绍

1. 2 型糖尿病合并肥胖患者血清 Irisin 和 SFRP5 水平变化 2. 肠道菌群及其代谢产物与肥胖症的关系 3. Semaphorin3A 及其受体与糖尿病微血管并发症的关系 4. Periostin 与代谢性疾病的研究进展 5. 中性粒细胞胞外捕网在痛风性关节炎中的作用机制研究 6. *Akkermansia muciniphila* 菌与宿主代谢的研究进展 7. 细胞因子与妊娠糖尿病 8. IGF-1 在代谢性疾病中的作用 9. 自拟脉痹方对糖尿病大鼠后肢动脉 LOX-1 表达的影响 10. 二甲双胍降糖机制再认识 11. 二甲双胍对糖尿病肾脏的保护作用及机制

本刊编辑部