

SIRT1 诱导慢性炎症致肺癌发生发展的研究进展

张 敏¹, 杨 晓², 徐笑红¹

(1.浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022; 2.杭州师范大学附属医院, 浙江 杭州 310015)

摘 要:沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)可能通过影响机体免疫系统,从而作用于细胞增殖以及恶性转化的炎症微环境,最终影响到肺癌的发生和发展。因此, SIRT1 成为临床治疗肺癌的潜在新靶点。全文主要针对 SIRT1 诱导肺慢性炎症导致肺癌发生发展的分子机制做一综述。

关键词:沉默信息调节因子 1; 炎症; 肺癌; 信号转导通路

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2016)02-0107-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.02.A007

Research Progress in Mechanism of Chronic Inflammation-driven Lung Cancer Induced by SIRT1

ZHANG Min¹, YANG Xiao², XU Xiao-hong¹

(1. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China;

2. The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China)

Abstract: Silent Information Regulator 1 (SIRT1) acts on the microenvironment of cell proliferation and malignant transformation, via affecting human immune system. Therefore, SIRT1 might be a novel therapeutic target in lung cancer. This review aims at making a summary about the mechanism of SIRT1 inducing lung cancer caused by chronic inflammation.

Key words: SIRT1; inflammation; lung cancer; signal transduction pathway

肺癌是发生于支气管黏膜上皮组织的恶性疾病,亦被称为支气管癌,包括小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC,约占 85%)。SCLC 可能源于神经内分泌细胞,而 NSCLC 源自肺上皮细胞。中国卫生部第三次居民死亡原因调查结果表明肺癌已经取代肝癌,成为我国首位恶性肿瘤死因,20 世纪 90 年代与 70 年代相比,肺癌死亡率上升了 465%,占全部恶性肿瘤死亡人数的 22.7%。同时,由于缺乏有效的早期发现手段,中晚期病例治疗花费大而且收获小,5 年生存率仅约 10%,使得肺癌防治成为癌症防治的重中之重、难中之难^[1,2]。因此,肺癌的防治面临着前所未有的严酷形势,发现并阐明参与肺癌发

生发展的分子机制对于肺癌的防治显得至关重要。

大量研究已经阐述了肺癌与众多因素之间的关系,包括吸烟、环境因素和遗传等。随着研究的不断深入以及肺癌发病率的持续升高,慢性炎症在肺癌发生发展中的调控机制得到了越来越多研究者的关注,慢性炎症已被证明能够促进肿瘤的发生发展,可能与 20% 的癌症发病相关。同时,慢性炎症导致肿瘤的发生发展可能与炎性细胞和炎性调控因子(包括细胞因子、趋化因子、酶)组成的炎症微环境有关^[3]。炎症微环境在抑制肿瘤生长的同时,也能通过不同信号转导通路促进肿瘤的发生发展^[4,5]。

SIRT1 作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 依赖性的组蛋白脱乙酰化酶,能够通过调控多种蛋白质发生去乙酰化作用,参与到细胞迁移/侵袭、基因表达调控以及机体免疫炎症反应等多种生物学功能

收稿日期:2015-08-31;修回日期:2015-12-04

基金项目:浙江省医药卫生科研基金资助(2016KYB039)

通讯作者:徐笑红, E-mail: zjhxxh@163.com

的调控过程中。研究发现 SIRT1 能够通过调控炎症因子的表达,从而参与机体炎症免疫系统调控肿瘤发生发展的过程中^[6-10]。全文将就 SIRT1 在诱导慢性炎症微环境形成的信号转导机制,以及 SIRT1 在肺癌发生发展过程中的调控作用展开论述。

1 SIRT1 概况

1.1 SIRT 基因家族的生物学功能

哺乳动物中,SIRT 基因家族成员 (SIRT1-7) 被发现与酵母染色质沉默因子 (Silent Information Regulator 2,Sir2) 具有同源性,被认为与 Sir2 具有许多相似的生物学功能。SIRT 家族蛋白具有 NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶活性,消耗 NAD⁺,并且将 NAD⁺ 和目标蛋白作为共代谢基质,发挥去乙酰化效应。SIRT 家族蛋白介导的去乙酰化生物学效应包括转录水平的调控、细胞生长、应激耐受和代谢^[7]。

1.2 SIRT1 分子结构

利用 X 射线晶体衍射技术,发现 SIRT 家族成员之一的 SIRT1 催化域由三部分组成:①一个大的结构域,主要由 Rossmann 折叠构成,其保守性较高;②一个小的结构域,包括一个锌指结构和一个螺旋构件,其保守性低于较大的结构域;③在大小结构域之间形成的一个裂隙,底物就结合于此,并发生催化反应。人类 SIRT1 蛋白包含约 747 个氨基酸,预测蛋白分子量为 81kDa,测量蛋白分子量为 120 kDa^[11]。

1.3 SIRT1 生物学功能

SIRT1 在细胞核和细胞质中广泛分布,被认为与一系列的生理调控过程有关,包括细胞增殖、凋亡、神经保护、卡路里限制适应和肿瘤生成等^[7,12]。

SIRT1 能够催化 H3 组蛋白 9 位点赖氨酸(Histone H3 lysine 9,H3K9)、H4 组蛋白 16 位点赖氨酸(H4K16)和 H1 组蛋白 26 位点赖氨酸(H1K26)发生乙酰化作用。SIRT1 同样能够催化非组蛋白发生去乙酰化作用,包括:(1)转录因子,包括 p53、p73、雄激素受体、叉头转录因子(FOX)、E2F1、肿瘤高甲基化-1(HIC1)和核转录因子(NF- κ B);(2)信号分子,包括 Smad7(mothers against decapentaplegic homolog 7)和内皮性一氧化氮合成酶;(3)DNA 修复蛋白,包括 Ku-70^[12,13]。

当前,研究数据已经揭示了大量 SIRT1 的下游分子,包括 p53、FOXO1、FOXO3 和 FOXO4 等,都直接或间接受到 SIRT1 的调控。与此同时,SIRT1 的活性也会被其上游分子调控,包括 p53、HIC1、E2F1、膀胱癌缺失基因 1(DBC1)、HuR(human antigen R)和 AROS(active regulator of SIRT1)。值得注意的是,一些 SIRT1 下游蛋白,包括 E2F1 和 p53,同样被认为是 SIRT1 的上游蛋白^[14,15]。

SIRT1 及其上下游分子的相互作用是 SIRT1 生物学功能多样性的重要原因,对 SIRT1 在细胞中发挥调控功能至关重要。

2 SIRT1 诱导肺部炎症反应的分子机制

2.1 炎症和肿瘤

除了香烟烟气和大气污染等环境因素外,宿主因素(如遗传和表观遗传等)在肺癌发生发展的过程中也发挥了重要作用,例如,慢性肺部炎症与肺癌的发生发展之间存在着密切联系。研究显示,抗炎类药物能够降低小鼠模型中肺癌的发生比例。同时,也能降低肺癌(尤其是肺腺癌)发生的可能性。吸烟不仅能够通过引起支气管上皮细胞 DNA 损伤和突变促进肺癌的发生发展,同时也能通过诱导肺慢性炎症促进肺癌的发生发展。值得注意的是,在非吸烟者中,肺癌的发生发展也与肺慢性炎症密切相关^[16,17]。因此,研究者认为慢性炎症在肺癌发生发展中发挥了极其重要的促进作用。

炎症是指具有血管系统的活体组织对不同内部或外部损伤因子的刺激所产生的防御反应。通常情况下,炎症反应对机体稳态是发挥保护作用的,炎症反应能够促进致病因子在炎症部位聚集,从而不会发生全身组织扩散。同时,炎症反应具有消除大多数损伤因子、修复或者再生组织等功能。然而,当机体处于慢性炎症激活状况时,炎症可能成为潜在的致病因素,导致肿瘤的发生,包括肺癌、膀胱癌、胃癌等^[18]。

当前,关于炎症和肿瘤之间相互关联的假说主要有两种:一是反应假说,认为宿主的免疫反应是肿瘤发生发展的结果;二是诱导假说,认为慢性炎症可以诱导细胞级联反应活化和细胞恶性增殖,从而引起持续性刺激、DNA 不可逆性损伤和炎症,导致启

动细胞向侵袭性状态发展,最终导致肿瘤的发生发展和免疫抑制。

参与调控炎症基因活性表达的信号通路主要包括 NF- κ B 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3Ks)信号通路等。SIRT1 能够通过对这些信号通路的活性进行调控,进而促进或者抑制肺部炎症反应相关炎症因子的表达^[7,19]。

2.2 NF- κ B 信号通路在 SIRT1 诱导肺部炎症反应中的调控机制

NF- κ B 作为转录因子家族成员中极其重要的一员,在众多细胞应激反应介导的信号转导通路中起核心作用,其调控炎症基因表达及相应调控机制一直是医学界研究的焦点之一^[20]。NF- κ B 基因的表达活性能够被 TNF- α 激活,并且会通过正反馈途径激活诱导更多的 TNF- α 表达^[21]。TNF- α 作为重要的炎症因子,主要由活化的巨噬细胞和单核细胞产生,能够促进髓样白血病细胞向巨噬细胞分化,并能参与某些自身免疫疾病的病理损伤中。研究发现,SIRT1 表达水平的异常能够造成 NF- κ B 信号通路的紊乱,从而导致抗炎症功能的紊乱^[22]。SIRT1 能够通过诱导 NF- κ B 家族成员中表达量最高的 p65 蛋白的 Lys310 亚基发生去乙酰化,从而与 p65 蛋白直接结合,导致 p65 基因的转录活性受到抑制。体外实验利用内皮细胞和巨噬细胞证明 SIRT1 能够通过去乙酰化 p65,进而下调各种促炎因子(如 TNF- α)的表达^[23]。Rajendrasozhan 等研究发现,小鼠暴露于香烟烟气环境中时,支气管肺泡灌洗液和肺部组织中 NF- κ B 依赖的促炎性调控因子表达量升高,与此同时,炎性细胞中 SIRT1 的表达量降低^[24]。以上研究表明,SIRT1 可能通过与 NF- κ B 相互作用,共同在炎症气道疾病中发挥重要作用。

2.3 MAPKs 信号通路在 SIRT1 诱导肺部炎症反应中的调控机制

MAPKs 信号通路高度保守,与细胞分化、转化、增殖及凋亡等重要机体活动相关。在哺乳动物中,MAPKs 家族包括四个亚家族,前三个亚族分别是细胞外信号调节蛋白激酶(ERKs 或 p42/44MAPK)、c-Jun N 末端蛋白激酶(JNKs)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)。ERK5 尽管在结构上与典型的 ERK 具有同源性,但其上游 MEK 和下游的磷酸化

底物存在较大差异,所以被单独列为第四个亚族。Alexander 等研究人员发现 SIRT1 能够抑制脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)活化诱导的炎症信号通路和炎症相关基因的表达。LPS 是革兰氏阴性菌的重要组成部分,被认为是微生物活性的调控因素,能够激活促炎症级联反应,并且在多种炎症相关疾病中发挥关键重要。研究报道称在小鼠巨噬细胞系 RAW264 中敲低 SIRT1 的表达,能够显著性促进 LPS 诱导的 c-Jun 和 JNK 磷酸化水平。同时,LPS 诱导的 I κ B 激酶(IKK)的磷酸化程度同样伴随着 SIRT1 的敲低而升高,并且伴随着 I κ B 的降解和 NF- κ B 的激活^[25]。

2.4 PI3Ks 信号通路在 SIRT1 诱导肺部炎症反应中的调控机制

PI3Ks 信号通路参与细胞分化、凋亡和增殖等多种机体功能的调控过程中,研究认为 PI3Ks 与其下游分子蛋白激酶 B(PKB 或 Akt)组成的信号转导通路与多种肿瘤的发生发展有关^[26,27]。Busch 等^[28]研究提示在人肌腱细胞中,SIRT1 最强的激活剂白藜芦醇能够通过激活 SIRT1 的表达,进而抑制 IL-1 β 诱导的 NF- κ B 和 PI3K 活化,最终发挥重要的抗炎作用。并且,研究者认为其机制可能涉及 SIRT1 对 PI3K 和 NF- κ B 蛋白的活性抑制作用和去乙酰化效应。

此外,研究发现在巨噬细胞中,SIRT1 能够通过抑制转录激活因子(AP-1)的转录活性及其下游基因诱导型环氧合酶 2(COX-2)的表达水平,从而影响细胞分泌前列腺素 E 的表达量,COX-2 是调控炎症反应的关键酶,是决定细胞炎症反应程度的重要细胞因子之一。另外,SIRT1 的敲低会诱导促炎性因子,如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达^[19,24,25]。

3 SIRT1 诱导肺癌发生发展的分子机制

3.1 SIRT1 在肿瘤发生发展中的作用

与大量肿瘤相关细胞因子的多效性相似,SIRT1 在肿瘤发生发展过程中的功能较为复杂。一方面,SIRT1 表达量被发现在许多癌症组织,包括人类前列腺癌、急性髓性白血病和原发性结肠癌中显著性升高,例如 Hida 等人通过免疫组织化学分析技术检测了 SIRT1 在不同类型皮肤癌中的蛋白表达水平,

发现在几乎所有的非黑瘤性皮肤癌,包括鳞状细胞癌、基底细胞癌、博文氏病和光化性角化病中,SIRT1的表达量均明显升高。同时,SIRT1能够降低肿瘤抑制蛋白的表达水平和DNA损伤修复蛋白的活性^[7,12,29-32]。因此,SIRT1被认为是一种促癌基因。

另一方面,研究发现SIRT1在一些其他类型的癌症组织中表达量降低,并且SIRT1缺陷会导致遗传不稳定性和肿瘤形成,从而使得SIRT1发挥抑癌基因效应^[7,12]。Wang等人通过分析已经发表的数据发现,相比与正常组织,SIRT1在某些类型的癌症中表达量降低,包括恶性胶质瘤、膀胱癌和卵巢癌等。他们进一步分析了44例乳腺癌和263例肝癌,同样发现SIRT1的表达量降低^[33]。

SIRT1在肿瘤发生发展中的双重作用可能与其蛋白、组蛋白和染色体的表观遗传修饰在基因表达、癌症形成和寿命调控过程中发挥的不同作用有关。

3.2 SIRT1在肺癌发生发展中的作用机制

吸烟被认为是肺癌的最主要诱因,这可能与香烟中所含化学物质,如苯并芘,引发的肺部组织炎症反应相关。但是,目前的研究对于SIRT1在肺癌中的作用尚未阐述清楚,SIRT1到底发挥何种作用仍然存在着较大争议。

大量研究认为,SIRT1是一种促肺癌基因^[7]。Noh等通过开展免疫组织化学实验和评估SIRT1在临床病理学中的意义,对144例非小细胞肺癌和19例原位肺腺癌患者情况进行了分析,研究结果发现在侵袭性非小细胞肺癌中SIRT1的阳性标本数高达67%(96/144),并且与不良临床病理表现相关,包括肿瘤大小、淋巴结转移和晚期肿瘤侵袭^[34]。Chen等利用免疫组织化学实验方法检测了SIRT1蛋白在125例原代肺腺癌中的表达水平,发现SIRT1在20.8%(16/128)患者的肺部组织标本中表达量升高,并且与Ki67增殖指数、低氧诱导因子1(HIF1)蛋白表达量、淋巴结转移(TNM)、肺静脉入侵和淋巴瘤受侵等临床病理因素密切相关。在SIRT1阳性组中,SIRT1高表达与高Ki67增殖指数、高TNM分期、特别是恶性淋巴转移、恶性肺静脉受侵相关。另外,SIRT1蛋白阴性表达率与HIF1阴性表达率相一致。研究结果表明SIRT1过表达在肺腺癌的发生发展过程中具有重要作用,并且其表达水平与癌细胞的侵袭和转移程度密切相关^[35]。Liu等的研究表明SIRT1抑

制剂Salermide能够通过上调非小细胞肺癌中的死亡受体5(DR5)的表达量,进而提高聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶(PARP)等相关促凋亡蛋白的活性^[36]。因此,SIRT1可能在肺癌的发生发展中发挥了重要的促进作用。

SIRT1具有抑制肺癌发生发展的生物学效应,大量文献表明上皮-间质细胞转化(EMT)与恶性肿瘤的转移、侵袭、细胞基质粘附、血液或淋巴液外渗以及细胞存活等生物体生命活动密切相关。EMT在上皮细胞丧失细胞粘附机能、提高细胞移动速率、促进间质细胞标志物和基质金属蛋白酶表达水平,进而促进肿瘤细胞侵袭和转移等过程中发挥重要作用^[37]。体外实验研究发现SIRT1活化能够通过抑制EMT,从而降低肺癌细胞的迁移率。利用白藜芦醇进行研究,同样能够显著性抑制体内肺癌细胞的转移率^[38]。Zhang等研究发现在人肺齿槽上皮细胞HPAECs中,利用白藜芦醇上调SIRT1的表达,能够抑制活性氧簇(ROS)的生成,从而缓解氧化应激导致的肺损伤^[39]。

综上所述,SIRT1在肺癌的发生发展中具有双重作用,相关信号通路及其机制有待后续研究进一步阐明。

3.3 SIRT1在肺癌预后中的作用及其机制

SIRT1除了与肺癌的发生发展相关外,还在肺癌的预后中发挥重要作用。Tseng等通过检测HIC1-SIRT1-p53信号轴在118例肺癌患者中的表达量,以用来确定该信号轴在肺癌发病中的作用,结果发现在肺鳞癌病人中,p53乙酰化和SIRT1表达量均处于低水平时,HIC1的表达量也较低,表明HIC1-SIRT1-p53信号轴在临床标本中表达下调。为了进一步阐明HIC1-SIRT1-p53信号轴的改变在非小细胞肺癌预后中发挥的作用,研究者运用了Kaplan-Meier法进行了生存分析,结果表明SIRT1高表达组与非SIRT1高表达组相比,病人的预后较差(25.9 vs 43.5个月)^[40]。同时,Li等对SIRT1在肺腺癌预后中的作用进行了探索,其运用组织芯片技术,检测了SIRT1在肺腺癌及其相对于正常组织标本中的表达量。结果发现相对于在正常标本中6.7(5/75)($P<0.005$)的表达量,SIRT1在肺腺癌中的表达量明显升高74.4(56/75)。更重要的是,SIRT1被发现与较差的总存活期相关(104.5 vs 67.0个月; $P=0.005$)^[41]。

4 结语和展望

SIRT1 在诱导肺慢性炎症和肺癌发生发展的过程中发挥了双重作用,这可能与组织背景、SIRT1 作用时间和上下游调控因子作用机制不同有关,但其具体作用机制有待阐述清楚。众所周知,SIRT1 可使多种蛋白质发生去乙酰化,从而参与多种生物学功能的调控。因此,对 SIRT1 在不同肿瘤环境中发挥作用机制的进一步研究,在肺慢性炎症和肺癌的防治中至关重要。

肿瘤如果能够做到早发现、早治疗,患者 5 年生存率可能上升至 67%。然而,目前只有 16% 的临床肺癌患者能够达到,这主要与基因表达水平和活性受到多种因素调控,使得其提供的结果并不可靠有关。随着研究技术的不断改进,以及 SIRT1 及其上下游信号通路调控机制的逐渐清晰,我们对 SIRT1 在肺癌发生发展中发挥作用及其机制的认识将不断加深。SIRT1 可能成为临床肺癌防治的新靶点,产生较大的社会和经济影响。

参考文献:

- [1] Yang D,Zhang PT. Research progress in lung cancer stem cells[J]. China Cancer,2015,24(7):574-580. [杨栋,张培彤.肺癌干细胞研究进展[J].中国肿瘤,2015,24(7):574-580.]
- [2] Lv JY,Zhang M,Jin HL,et al. Advances on molecular mechanism of chronic inflammation driven lung cancer induced by environmental carcinogens[J]. Progress in Biochemistry and Biophysics,2014,41(1):41-51. [吕建伟,张敏,金红蕾,等.环境致癌物诱导慢性炎症致肺癌发生发展的研究进展[J].生物化学与生物物理进展,2014,41(1):41-51.]
- [3] Greenberg AK,Tsay JC,Tchou-wong KM,et al. Chemo-prevention of lung cancer:prospects and disappointments in human clinical trials[J]. Cancers,2013,5(1):131-148.
- [4] Hamilton G,Rath B. Smoking,inflammation and small cell lung cancer:recent developments [J]. Wien Med Wochenschr,2015,Epub ahead of print.
- [5] Li LH,Shi J. Research progress on the correlation of tumor micro-environment and lung cancer[J]. China Cancer,2015,24(6):501-504. [李丽华,史健.肿瘤微环境与肺癌相关性研究进展[J].中国肿瘤,2015,24(6):501-504.]
- [6] Zhao L,An R,Yang Y,et al. Melatonin alleviates brain injury in mice subjected to cecal ligation and puncture via attenuating inflammation,apoptosis,and oxidative stress: the role of SIRT1 signaling [J]. J Pineal Res,2015,59(2):230-239.
- [7] Yang H,Bi Y,Xue L. Multifaceted modulation of SIRT1 in cancer and inflammation [J]. Crit Rev Oncog,2015,20(1-2):49-64.
- [8] Debelec-butuner B,Ertunc N,Korkmaz KS. 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),2015,12:12.
- [9] Gao R,Chen J,Hu Y,et al. Sirt1 deletion leads to enhanced inflammation and aggravates endotoxin-induced acute kidney injury[J]. PLoS One,2014,9(6):e98909.
- [10] Gao R,Ma Z,Hu Y,et al. Sirt1 restrains lung inflammatory activation in a murine model of sepsis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2015,308(8):847-853.
- [11] Huhtiniemi T,Wittekindt C,Laitinen T,et al. Comparative and pharmacophore model for deacetylase SIRT1 [J]. J Comput Aided Mol Des,2006,20(9):589-599.
- [12] Rahman S,Islam R. Mammalian Sirt1:insights on its biological functions[J]. Cell Commun Signal,2011,9:11.
- [13] Chen IC,Chiang WF,Huang HH,et al. Role of SIRT1 in regulation of epithelial-to-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma metastasis [J]. Mol Cancer,2014,13:254.
- [14] Yi J,Luo J. SIRT1 and p53,effect on cancer,senescence and beyond [J]. Biochim Biophys Acta,2010,1804(8):1684-1689.
- [15] Yi YW,Kang HJ,Kim HJ,et al. Targeting mutant p53 by a SIRT1 activator YK-3-237 inhibits the proliferation of triple-negative breast cancer cells [J]. Oncotarget,2013,4(7):984-994.
- [16] Lu JY,Zhang M,Huang ZY,et al. SIRT1 in B[a]P-induced lung tumorigenesis[J]. Oncotarget,2015,6(29):2113-2129.
- [17] Bauer AK,Rondini EA. Review paper:the role of inflammation in mouse pulmonary neoplasia [J]. Vet Pathol,2009,46(3):369-390.
- [18] Vendramini-costa DB,Carvalho JE. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer [J]. Curr Pharm Des,2012,18(26):3831-3852.
- [19] Qu L,Qiu LH. Research progress of SIRT1 in suppressing inflammatory response [J]. Chinese Journal of Practical Stomatology,2013,6(9):566-570. [曲柳,仇丽鸿.SIRT1 抑制炎症反应的研究进展 [J]. 中国实用口腔科杂志,2013,6(9):566-570.]

- [20] Sun XF,Zhang H. NF κ B and NF κ BI polymorphisms in relation to susceptibility of tumour and other diseases [J]. *Histol Histopathol*,2007,22(12):1387-1398.
- [21] Teocchi MA,Ferreira AÉ,da Luz de Oliveira EP,et al. Hippocampal gene expression dysregulation of Klotho,nuclear factor kappa B and tumor necrosis factor in temporal lobe epilepsy patients[J]. *J Neuroinflammation*,2013,10:53.
- [22] Locksley RM,Killeen N,Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies:integrating mammalian biology [J]. *Cell*,2001,104(4):487-501.
- [23] Stein S,Matter CM. Protective roles of SIRT1 in atherosclerosis[J]. *Cell Cycle*,2011,10(4):640-647.
- [24] Rajendrasozhan S,Yang SR,Kinnula VL,et al. SIRT1,an antiinflammatory and antiaging protein,is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2008,177(8):861-870.
- [25] Alexander C,Rietschel ET. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity[J]. *J Endotoxin Res*,2001,7(3):167-202.
- [26] Ali AK,Nandagopal N,Lee SH. IL-15-PI3K-AKT-mTOR: A Critical Pathway in the Life Journey of Natural Killer Cells[J]. *Front Immunol*,2015,20(6):355.
- [27] Guo H,German P,Bai S,et al. The PI3K/AKT pathway and renal cell carcinoma [J]. *J Genet Genomics*,2015,42(7):343-353.
- [28] Busch F,Mobasheri A,Shayan P,et al. Resveratrol modulates interleukin-1 β -induced phosphatidylinositol 3-kinase and nuclear factor κ B signaling pathways in human tenocytes[J]. *J Biol Chem*,2012,287(45):38050-38063.
- [29] Xie J,Zhang X,Zhang L. Negative regulation of inflammation by SIRT1 [J]. *Pharmacological Research*,2013,67(1):60-67.
- [30] Lovaas JD,Zhu L,Chiao CY,et al. SIRT1 enhances matrix metalloproteinase-2 expression and tumor cell invasion in prostate cancer cells[J]. *Prostate*,2013,73(5):522-530.
- [31] Sasca D,Hähnel PS,Szybinski J,et al. SIRT1 prevents genotoxic stress-induced p53 activation in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*,2014,124(1):121-133.
- [32] Hida Y,Kubo Y,Murao K,et al. Strong expression of a longevity-related protein,SIRT1,in Bowen's disease [J]. *Arch Dermatol Res*,2007,299(2):103-106.
- [33] Wang RH,Sengupta K,Li C,et al. Impaired DNA damage response,genome instability,and tumorigenesis in SIRT1 mutant mice[J]. *Cancer Cell*,2008,14(4):312-323.
- [34] Noh SJ,Baek HA,Park HS,et al. Expression of SIRT1 and cortactin is associated with progression of non-small cell lung cancer[J]. *Pathol Res Pract*,2013,209(6):365-370.
- [35] Chen X,Hokka D,Maniwa Y,et al. Sirt1 is a tumor promoter in lung adenocarcinoma [J]. *Oncology Letters*,2014,8(1):387-393.
- [36] Liu G,Su L,Hao X,et al. Salermide up-regulates death receptor 5 expression through the ATF4-ATF3-CHOP axis and leads to apoptosis in human Cancer cells[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*,2012,16(7):1618-1628.
- [37] Nowrin K,Sohal SS,Peterson G,et al. Epithelial-mesenchymal transition as a fundamental underlying pathogenic process in COPD airways;fibrosis,remodeling and cancer[J]. *Expert Rev Respir Med*,2014,8(5):547-559.
- [38] Sun L,Li H,Chen J,et al. A SUMOylation-dependent pathway regulates SIRT1 transcription and lung cancer metastasis[J]. *J Natl Cancer Inst*,2013,105(12):887-898.
- [39] Zhang CY,Li QP,Kang L,et al. Resveratrol inhibits hyperoxia-induced cell apoptosis through up-regulating SIRT1 expression in HPAECs[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*,2015,31(5):590-595. [张春艳,李清平,康兰,等.白藜芦醇上调人肺泡上皮细胞 SIRT1 表达抑制高氧诱导的细胞凋亡 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*,2015,31(5):590-595.]
- [40] Tseng RC,Lee CC,Hsu HS,et al. Distinct HIC1-SIRT1-p53 loop deregulation in lung squamous carcinoma and adenocarcinoma patients[J]. *Neoplasia*,2009,11(8):763-770.
- [41] Li C,Wang L,Zheng L,et al. SIRT1 expression is associated with poor prognosis of lung adenocarcinoma [J]. *Onco Targets Ther*,2015,8:977-984.