

· 论 著 ·

SIRT1 在 TNF-α 介导的肠上皮屏障破坏中的作用及机制研究\*

马远航,杨松巍,孙礼刚,于 敏,孙力华,王文生,杨 桦<sup>△</sup>

(第三军医大学新桥医院普通外科,重庆 400037)

**摘 要:****目的** 观察沉默信息调节因子 1(SIRT1)对肿瘤坏死因子-α(TNF-α)介导的肠上皮 Caco-2 细胞屏障功能破坏的影响并探讨其分子机制。**方法** 将 Caco-2 细胞分 3 组处理:对照组、TNF-α 100 ng/mL 24 h 处理组(TNF-α 组)及 TNF-α 100 ng/mL 24 h 处理+白芦藜醇(Resveratrol) 40 μm 预处理 12 h 组(TNF-α+Res 组)。分别检测跨上皮电阻(TER)、SIRT1 及紧密连接蛋白:ZO-1、occludin 的蛋白表达。**结果** 对照组、TNF-α 组、TNF-α+Res 组的 SIRT1 蛋白相对表达量分别为 0.81±0.02、0.43±0.04、0.60±0.03。3 组的 TER 分别为(154.00±5.00)、(97.00±4.00)、(128.00±6.00)Ohm/cm<sup>2</sup>。TNF-α 组 SIRT1 的蛋白表达较对照组下降 47.00%,TER 降低 37.00%,经白芦藜醇预处理使 TER 较 TNF-α 组升高 32.00%。对照组、TNF-α 组、TNF-α+Res 组的 ZO-1 和 occludin 蛋白相对表达量分别为 0.62±0.06 和 0.57±0.03、0.23±0.05 和 0.33±0.04、0.41±0.03 和 0.50±0.02。TNF-α 处理后紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 表达显著降低( $P<0.05$ ),而白芦藜醇预处理可缓解该现象,蛋白表达较 TNF-α 组分别升高 78.00%、51.00%( $P<0.05$ )。**结论** TNF-α 处理条件下 SIRT1 水平降低,而升高 SIRT1 水平可增加肠道紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 蛋白水平的表达,从而减轻 TNF-α 对 Caco-2 细胞构成的上皮屏障功能的损伤。

**关键词:**沉默信息调节因子 1;上皮;肿瘤坏死因子-α;跨上皮电阻;紧密连接蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.16.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)16-1969-03

Action machanism of SIRT1 involves TNF-α-induced intestinal epithelial barrier destroy\*

Ma Yuanhang, Yang Songwei, Sun Ligang, Yu Min, Sun Lihua, Wang Wensheng, Yang Hua<sup>△</sup>

(Department of General Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract:****Objective** To observe the influence of silent information regulator factor 1(SIRT1) on TNF-α induced intestinal epithelial Caco-2 cell barrier function destroy and to investigate its molecular machenism. **Methods** Caco-2 cells were randomly divided into three groups; normal control group (control), TNF-α group (TNF-α, 100 ng/mL for 24 h) and 100 ng/mL plus 40 μm resveratrol group (TNF-α+Res). Transepithelial electrical resistance (TER) was determined, SIRT1 and the protein expressions of ZO-1, occludin were examined by using Western blot. **Results** The relative expression amounts of SIRT1 protein were 0.81±0.02, 0.43±0.04 and 0.60±0.03 respectively. TER of three groups were (154.00±5.00), (97.00±4.00) and (128.00±6.00) Ohm/cm<sup>2</sup> respectively. Compared with the control group, the expression of SIRT1 protein was reduced by 47% and TER was decreased by 37.00% in the TNF-α group. After resveratrol precondition, TER was increased by 32.00% compared with the TNF-α group. The relative expression amounts of ZO-1 and occludin protein in the control group, TNF-α group and TNF-α+Res group were (0.62±0.06, 0.57±0.03), (0.23±0.05, 0.33±0.04) and (0.41±0.03, 0.50±0.02) respectively. After TNF-α treatment, the expressions of ZO-1 and occludin protein were significantly deceased ( $P<0.05$ ), but the resveratrol precondition could attenuate this phenomenon, compared with TNF-α group, the protein expression was increased by 78.00% and 51.00% respectively ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** Under the condition of TNF-α treatment, the SIRT1 level is decreased, but increasing SIRT1 level could increase the intestinal tight junction protein ZO-1 and occludin protein expression, thus alleviate the damage of TNF-α on the epithelial barrier function constituted by Caco-2 cells.

**Key words:** silent information regulator factor 1; epithelium; tumor necrosis factor-α; transepithelial electrical resistance; tight junction protein

肠黏膜屏障是机体防御的重要屏障,多种病理条件,如手术应激、烧伤、创伤等可致肠黏膜损伤,引起肠黏膜通透性增高,使正常情况下不能通透的各种微生物、毒性物质进入肠壁,诱发炎症反应。研究表明,炎症因子肿瘤坏死因子-α(TNF-α)在该过程中起重要作用,炎症肠病患者 TNF-α 明显增高,应用 TNF-α 拮抗剂可以降低患者肠黏膜屏障的通透性<sup>[1]</sup>。沉默信息调节因子 1(silent information regulator factor 1, SIRT1)是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)的去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC),在维持稳态和细胞生存中起关

键作用<sup>[2]</sup>。相关研究表明, SIRT1 的激动剂白芦藜醇(Resveratrol)预处理可减轻炎性肠病的肠黏膜损伤<sup>[3]</sup>。有关 SIRT1 能否减轻 TNF-α 对肠屏障功能的损伤目前尚不清楚。本研究旨在观察 SIRT1 对 TNF-α 介导的肠上皮 Caco-2 细胞屏障功能破坏的影响,并初步探讨其作用的分子机制。

1 材料与方法

**1.1 材料** 人结肠癌上皮 Caco-2 细胞株,来源于中国科学院细胞库;常规细胞培养箱购自日本 Sanyo 公司,缺氧培养箱购

\* 基金项目:国家自然科学基金重点资助项目(NSFC 81330013);国家自然科学基金面上资助项目(NSFC 81272078);国家教育部创新团队资助项目(IRT 13050)。 作者简介:马远航(1987—),硕士,主要从事肠黏膜屏障方面的研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail:hwbyang@126.com。

自美国 Thermo 公司;小牛血清、MEM 培养基购自美国 Hyc-Clone 公司;胰蛋白酶购自美国 BBI 公司;SIRT1 抗体购自美国 Abcam 公司;ZO-1 抗体、单克隆鼠抗 occludin 购自美国 Santa Cruz 公司;聚偏二氟乙烯(PDVF)膜购自美国 Millipore 公司;PCR 电泳仪、WB 垂直电泳仪和半干电转仪购自美国 Bio-Rad 公司;辣根过氧化物酶(HRP)标记二抗、化学发光检测试剂盒、RIPA 裂解液、蛋白测定试剂盒和 SDS-PAGE 凝胶配置试剂盒均购自武汉博士德生物工程公司;凝胶成像分析系统购自美国 Kodak 公司;SIRT1 激动剂 Resveratrol 购自成都 MUST 公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养、分组及处理** 将 Caco-2 细胞培养在 6 孔板中,于 37℃、5%CO<sub>2</sub> 饱和湿度的条件下用含 20%胎牛血清、1%非必需氨基酸、1%双抗的 MEM 培养基中培养 5~7 d。细胞融合约 80%,换用不含胎牛血清、非必需氨基酸及双抗的 MEM 培养基培养后,分 3 组处理:对照组、TNF-α 100 ng/mL 24 h 处理组(TNF-α 组)及 TNF-α 100 ng/mL 24 h 处理+Resveratrol 40 μm 预处理 12 h 组(TNF-α+Res 组)。

**1.2.2 蛋白抽提及免疫印迹检测** 接种到 6 孔板内的各组细胞处理 24 h 后,以 PBS 漂洗 3 次,每孔加入预冷混有 1 mmol/L 的苯甲基磺酰氟(PMSF)的 RIPA 裂解液 1 mL,冰浴 15 min,12 000×g 4℃离心 15 min。用蛋白测定试剂盒测定上清液蛋白水平。蛋白上样后 80 V 电泳 2 h,100 V 恒压湿转 1 h 至 PVDF 膜,转膜结束后用 50 g/L 的脱脂奶粉封闭 1 h,加入一抗后置于 4℃冰箱过夜。TBST 洗膜 3 次,每次 10 min。然后加入二抗后室温孵育 1 h。TBST 洗膜 3 次,每次 10 min。加入 ECL 化学发光试剂显影,采用图像分析系统采集发光信号,经 Kodak Molecular Imaging 软件行密度分析,以目的蛋白与甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)灰度比值作为目的蛋白表达量。

**1.2.3 免疫荧光** 取同代细胞接种于盖玻片上,待细胞生长融合,加入处理因素,取出盖玻片,PBS 漂洗 3 次(每次 10 min)后,用 40 g/L 多聚甲醛固定 15 min,PBS 漂洗,加入 5 g/L Triton X-100 处理 10 min,PBS 漂洗,100 mL/L 小牛血清清蛋白室温封闭 1 h,加入 ZO-1 抗体(1:50)、occludin 抗体(1:50),4℃过夜,PBS 漂洗后加入 FITC 标记二抗(1:200)室温孵育 1 h,再用 PBS 漂洗,蒸馏水洗后用甘油封片,激光共聚焦显微镜下观察。

**1.2.4 肠上皮细胞跨上皮电阻(trans epithelial electrical resistance,TER)测定** 细胞以 2×10<sup>5</sup> 个/孔接种到 24 孔板的 transwell 小室内,每 2 d 更换培养基,并用 Millicell ERS-2 电阻测定仪测定 TER,待 TER 稳定后(约培养 5 d),说明体外肠屏障模型建立成功,分别进行上述处理,检测处理前后的 TER 值。按照公式:rcell monolayer=rsample-rblank,即以原始数值减去空白对照(transwell 小室内未接种细胞)数值表示,结果以处理后的 TER 值占处理前的百分比表示。每组做 3 复孔,实验重复 3 次。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析进行组间比较,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 3 组 Caco-2 细胞 SIRT1 表达比较** 免疫印迹检测结果显 示:对照组、TNF-α 组、TNF-α+Res 组的 SIRT1 相对表达量 分别为 0.81±0.02、0.43±0.04、0.60±0.03。TNF-α 组相对

照组下降 47.00%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),TNF-α+Res 组蛋白质较 TNF-α 组升高 40.00%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),结果见图 1。

**2.2 肠上皮细胞紧密连接蛋白的变化** 采用免疫印迹法检测对照组、TNF-α 组及 TNF-α+Res 组的紧密连接蛋白表达变化,结果见图 2。紧密连接蛋白选用:ZO-1、occludin,对照组两种紧密连接蛋白相对表达量分别为 0.62±0.06、0.57±0.03。该 2 种分子在 TNF-α 处理组蛋白水平(0.23±0.05、0.33±0.04)均较对照组下降,分别下降约 63.00%、42.00%( $P<0.05$ )。而 TNF-α+Res 组的上述 2 种紧密连接蛋白分子的蛋白水平(0.41±0.03、0.50±0.02),与 TNF-α 组比较,分别升高 78.00%、51.00%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),结果见图 2。免疫荧光染色结果:对照组 ZO-1、occludin 蛋白主要沿细胞膜分布,呈蜂巢状线性荧光。TNF-α 组 ZO-1、occludin 蛋白荧光信号明显减弱。与 TNF-α 组相比,TNF-α+Res 组 ZO-1、occludin 荧光信号增强,见图 3、4。

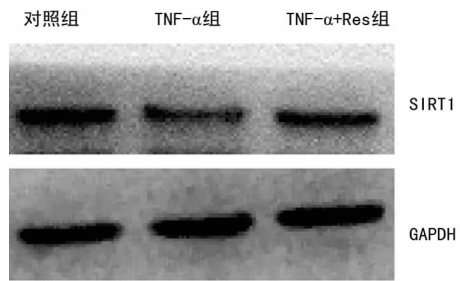


图 1 SIRT1 蛋白的表达

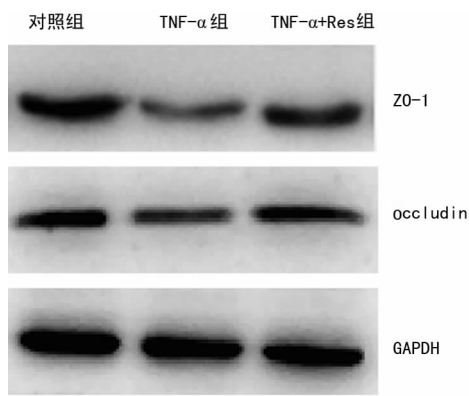


图 2 ZO-1、occludin 蛋白的表达

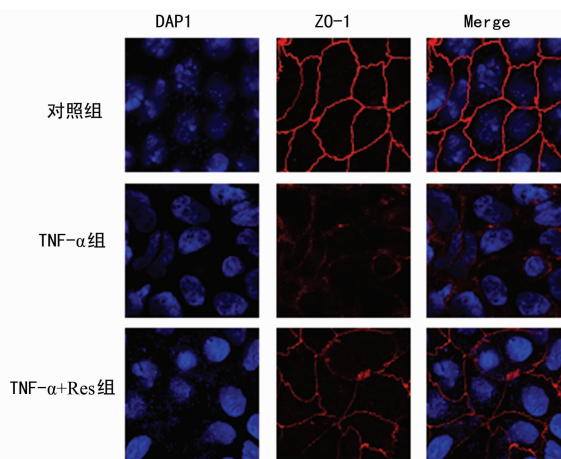


图 3 ZO-1 免疫荧光染色结果

**2.3 肠上皮 TER 的变化** 对照组、TNF-α 组、TNF-α+Res

组的 TER 分别为(154.00±5.00)、(97.00±4.00)、(128.00±6.00)Ohm/cm<sup>2</sup>。TNF-α 组下降约 37.00%，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与 TNF-α 组比较，TNF-α+Res 组回升约 32.00%，但仍低于常氧组，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

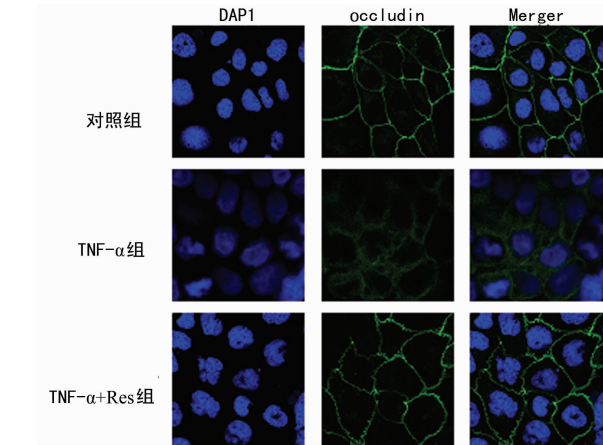


图 4 occludin 免疫荧光染色结果

3 讨 论

肠黏膜屏障是机体防御的重要屏障，其功能主要在于防止肠道内细菌和内毒素移位。大量研究表明多种病理条件下，TNF-α 表达增高，可诱导肠上皮细胞大量凋亡，参与黏膜固有层炎性反应和上皮细胞脱落，从而增加肠道上皮细胞通透性，引起肠屏障功能损害，导致肠源性感染的发生<sup>[4]</sup>。

SIRT1 是一种依赖于 NAD<sup>+</sup> 的 HDAC，属于第三类组蛋白去乙酰化酶 sirtuin 蛋白家族的一员，具有高度保守的催化结构域，通过对多种底物进行去乙酰化作用在机体内参与一系列生物学活动<sup>[5-6]</sup>。SIRT1 能通过减少炎症因子的产生及减轻炎症因子作用后细胞的病理损伤两种途径来抑制炎症反应<sup>[7-9]</sup>。但目前对 SIRT1 是否参与肠道屏障功能的维持，特别是 SIRT1 能否减轻 TNF-α 对肠屏障功能损伤目前尚不清楚。

本研究结果显示，TNF-α 处理后，Caco-2 细胞的紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 水平均下降。ZO-1、occludin 免疫荧光同样显示，对照组可见沿细胞膜分布的蜂巢状线性荧光，而 TNF-α 组荧光信号明显减弱。与此同时，本研究发现 TNF-α 处理后肠上皮细胞内 SIRT1 水平比对照组低。TNF-α+Res 组肠上皮细胞内 SIRT1 水平较 TNF-α 组增高，肠上皮细胞内 ZO-1、occludin 等紧密连接蛋白分子的表达都较 TNF-α 组明显上调，说明 TNF-α 处理后可抑制 SIRT1 的表达，而 SIRT1 的激活则可以减轻 TNF-α 诱导的紧密连接蛋白表达的破坏。与对照组相比，TNF-α 组肠屏障功能破坏，TER 明显增高。TNF-α+Res 组肠上皮屏障较 TNF-α 组破坏较轻，使得 TNF-α+Res 组肠上皮细胞 TER 明显增高。说明 SIRT1 的激活可减轻 TNF-α 引起的肠上皮屏障的破坏，稳定了肠上皮通透性，发挥了明显的保护作用。有研究表明，SIRT1 不仅能够减少炎症因子的释放，还能够抑制炎症因子与其相应的细胞受体间的相互作用，从而抑制炎症因子介导的细胞毒性反应<sup>[10-11]</sup>，这与本文中 SIRT1 在 Caco-2 细胞构成的肠上皮屏障破坏中所起到的保护作用一致。

但是 SIRT1 发挥肠上皮屏障保护效应的机制及具体信号通路尚不清楚。目前研究表明，SIRT1 可能通过 NF-κB 信号通路来抑制 TNF-α 引起的肠上皮屏障的破坏。TNF-α 介导肠黏膜屏障破坏的过程中，可促进 NF-κB 的活化，活化的 NF-κB

可正反馈增加 TNF-α 分泌，使炎症过程持续和放大<sup>[12-13]</sup>。SIRT1 通过去乙酰化作用降低 NF-κB p65 乙酰化水平，从而抑制其对于下游因子的转录调控<sup>[14-15]</sup>。通过这条通路，SIRT1 发挥维持上皮屏障功能，调节上皮通透性及保护紧密连接蛋白的作用。这为进一步研究 SIRT1 调控肠上皮紧密连接蛋白表达的机制提供了实验依据。

本实验研究结果表明，在肠上皮细胞 TNF-α 处理模型中，SIRT1 信号的激活对维持肠屏障功能、降低肠黏膜通透性、上调紧密连接蛋白分子中发挥了重要作用，该生物学作用也与慢性炎症条件下 SIRT1 可减轻组织损伤一致，证实了病理条件下 SIRT1 表达减少是肠黏膜屏障损伤的重要原因。

参考文献：

[1] Deepak P, Stobaugh DJ, Ehrenpreis ED. Infectious complications of TNF-α inhibitor monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in inflammatory bowel disease: analysis of the food and drug administration adverse event reporting system[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2013, 22(3): 269-276.

[2] Milner J. Cellular regulation of SIRT1 [J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(1): 39-44.

[3] Singh UP, Singh NP, Singh B, et al. Resveratrol (trans-3, 5, 4'-trihydroxystilbene) induces silent mating type information regulation-1 and down-regulates nuclear transcription factor-kappaB activation to abrogate dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 332(3): 829-839.

[4] 严瑾, 欧阳钦, 刘卫平, 等. 肿瘤坏死因子-α 在溃疡性结肠炎中的表达及其作用探讨[J]. 胃肠病学, 2005, 10(5): 269-272.

[5] Frye RA. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast Sir2 gene; Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 260(1): 273-279.

[6] Hsu CP, Zhai P, Yamamoto T, et al. Silent information regulator 1 protects the heart from ischemia/reperfusion [J]. Circulation, 2010, 122(21): 2170-2182.

[7] Lee SI, Min KS, Bae WJ, et al. Role of SIRT1 in heat stress and lipopolysaccharide induced immune and defense gene expression in human dental pulp cell[J]. J Endod, 2011, 37(11): 1525-1530.

[8] Lee JH, Song MY, Song EK, et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-κB signaling pathway [J]. Diabetes, 2009, 58(2): 344-351.

[9] Lei M, Wang JG, Xiao DM, et al. Resveratrol inhibits interleukin1β mediated inducible nitric oxide synthase expression in articular chondrocytes by activating SIRT1 and thereby suppressing nuclear factor-κB activity[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 674(2/3): 73-79.

[10] Huang W, Shang WL, Wang HD, et al. (下转第 1974 页)

VEGF 与临床分期、病理分级有关。在喉癌发生及发展过程中,血管为肿瘤提供营养和转移途径,在没有新的血管形成以前,肿瘤只能缓慢生长,不易出现转移<sup>[12-13]</sup>。在新血管形成以后,肿瘤呈指数倍生长,转移概率提高。低分化肿瘤更容易发生转移。本研究结果表明,MMP-2 的表达与临床分期、病理分级、淋巴结转移有关,而同时 VEGF 在增加血管通透性的同时,也能促进肿瘤细胞的转移,并且 VEGF 与 MMP-2 二者的表达具有正相关性<sup>[14-15]</sup>。

综上所述,本文通过对 VEGF 和 MMP-2 的分析表明,在喉癌的侵袭过程中,二者存在一定的相关性。VEGF 和 MMP-2 可能成为临床及病理学判定的重要生物学指标,并为头颈部恶性肿瘤提供实验及理论依据,但二者之间相互作用的机制还有待深入研究。

#### 参考文献:

- [1] 林雁,张京晶,刘世喜,等. 内皮素 A 受体拮抗剂在人喉癌种植瘤的实验研究[J]. 华西医学, 2009, 24(10): 2674-2676.
- [2] Johanna MP, Kirsi MR, Vesa VK, et al. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-2 in breast cancer with a special reference to activator protein-2, HER2, and prognosis[J]. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10(22): 7621-7628.
- [3] Kitadai Y, Haruma K, Tokutomi T. Significance of vessel count and vascular endothelial growth factor in human esophageal carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(9): 2195-2200.
- [4] Partyka R, Gonciarz M, Jalowiecki P, et al. VEGF and metalloproteinase-2 (MMP-2) expression in gastric cancer tissue[J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(4): 130-134.
- [5] Akhavan MM, Karimi M, Ghodrati M, et al. AT1 receptors activation enhances the expression of MMP-2, MMP-13 and VEGF but not MMP-9 in B16F10 melanoma cells[J]. *Pak J Biol Sci*, 2011, 14(17): 821-830.
- [6] Desch A, Strozzyk EA, Bauer AT, et al. Highly invasive melanoma cells activate the vascular endothelium via an MMP-2/integrin alphavbeta5-induced secretion of VEGF-A[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(2): 693-705.
- [7] Adya R, Tan BK, Punna A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK

and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(2): 356-365.

- [8] Misra S, Fu AA, Puggioni A, et al. Increased shear stress with upregulation of VEGF-A and its receptors and MMP-2, MMP-9, and TIMP-1 in venous stenosis of hemodialysis grafts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(5): H2219-2230.
- [9] Tian X, Cong M, Zhou W, et al. Relationship between protein expression of VEGF-C, MMP-2 and lymph node metastasis in papillary thyroid cancer[J]. *J Int Med Res*, 2008, 36(4): 699-703.
- [10] Doyle JL, Haas TL. Differential role of beta-catenin in VEGF and histamine-induced MMP-2 production in microvascular endothelial cells[J]. *J Cell Biochem*, 2009, 107(2): 272-283.
- [11] Misra S, Shergill U, Yang B, et al. Increased expression of HIF-1alpha, VEGF-A and its receptors, MMP-2, TIMP-1, and ADAMTS-1 at the venous stenosis of arteriovenous fistula in a mouse model with renal insufficiency[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21(8): 1255-1261.
- [12] Chetty C, Lakka SS, Bhoopathi P, et al. MMP-2 alters VEGF expression via alpha beta3 integrin-mediated PI3K/AKT signaling in A549 lung cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(5): 1081-1095.
- [13] Sun HY, Wei SP, Xu RC, et al. Sphingosine-1-phosphate induces human endothelial VEGF and MMP-2 production via transcription factor ZNF580: novel insights into angiogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 395(3): 361-366.
- [14] Pratheeshkumar P, Kuttan G. Vernolide-A inhibits radiation induced hypoxia mediated tumor angiogenesis by regulating HIF-1alpha, MMP-2, MMP-9, and VEGF [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2011, 30(2): 139-151.
- [15] Peng ZH, Wan DS, Li LR, et al. Expression of COX-2, MMP-2 and VEGF in stage II and III colorectal cancer and the clinical significance[J]. *Hepato gastroenterology*, 2011, 58(106): 369-376.

(收稿日期: 2013-11-08 修回日期: 2014-02-27)

(上接第 1971 页)

- SIRT1 overexpression protects murine osteoblasts against TNF- $\alpha$ -induced injury in vitro by suppressing the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(5): 668-674.
- [11] Jung YJ, Lee JE, Lee AS, et al. SIRT1 overexpression decreases cisplatin induced acetylation of NF- $\kappa$ B p65 subunit and cytotoxicity in renal proximal tubule cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 419(2): 206-210.
  - [12] Visekruna A, Joeris T, Seidel D, et al. Proteasome mediated degradation of IkappaB alpha and processing of p105 in crohn disease and ulcerative colitis[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(12): 3195-3203.

- [13] Berndt U, Bartsch S, Philipsen L, et al. Proteomic analysis of the inflamed intestinal mucosa reveals distinctive immune response profiles in Crohns disease and ulcerative colitis[J]. *J Immunol*, 2007, 179(1): 295-304.
- [14] Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. Modulation of NF-kappaB dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase[J]. *EMBO J*, 2004, 23(12): 2369-2380.
- [15] Yoshizaki T, Milne JC, Imamura T, et al. SIRT1 exerts anti-inflammatory effects and improves insulin sensitivity in adipocytes[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(5): 1363-1374.

(收稿日期: 2013-12-08 修回日期: 2014-02-22)