

去乙酰化酶家族成员2的研究进展

黄铁增¹, 潘豪¹, 张勇^{2*}

¹华中科技大学同济医学院, 湖北 武汉

²华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年4月10日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月18日

摘要

SIRT2作为Sirtuins家族的一员, 基因位于常染色体19q13.2上, 与细胞质中的微管蛋白共定位, 主要存在于胰腺、肝脏、肌肉、脑等代谢相关组织中; 是经典的III型组蛋白去乙酰化酶。研究表明, SIRT2主要通过对其靶基因的翻译后修饰调控代谢通路; 调节多种细胞功能, 如有丝分裂、细胞分化、应激反应、细胞存活、和稳态, 因此在健康和疾病中发挥着重要作用。目前针对SIRT2在诸如二型糖尿病、神经系统疾病、心血管疾病、癌症等中的研究已有众多的报道, 但其在多种疾病中都表现出了双重性作用, 既有保护性的, 亦有伤害性的, 这为临床治疗提供靶点带来了相当大的难题。我们综述了近年来国内外的相关文献, 拟对SIRT2相关的临床疾病及分子机制作进一步阐述, 期望对未来相关临床提供参考。

关键词

SIRT2, 去乙酰化, 肿瘤, 非酒精性脂肪肝病, 系统综述

Research Progress of Sirtuin2

Tiezen Huang¹, Hao Pan¹, Yong Zhang^{2*}

¹Tongji Medical School, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

²Union Hospital Affiliated to Tongji Medical School, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Apr. 10th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 18th, 2023

Abstract

As a member of the Sirtuins family, SIRT2 gene is located on autochromosome 19q13.2, colocalized with tubulin in cytoplasm, and mainly exists in metabolism related tissues such as pancreas, liver, muscle and brain. It's a classic type III histone deacetylase. Studies have shown that SIRT2

*通讯作者。

regulates metabolic pathways mainly through posttranslational modification of target genes. Regulates a variety of cellular functions, such as mitosis, cell differentiation, stress response, cell survival, and homeostasis, and thus plays an important role in health and disease. At present, there have been numerous reports on SIRT2's role in such diseases as type 2 diabetes, nervous system diseases, cardiovascular diseases, cancer, etc. However, SIRT2 has shown dual effects in a variety of diseases, including both protective and harmful effects, which brings considerable difficulties in providing targets for clinical treatment. We reviewed relevant literatures at home and abroad in recent years, and planned to further elaborate the clinical diseases and molecular mechanisms related to SIRT2, hoping to provide reference for future clinical studies.

Keywords

SIRT2, Deacetylation, Tumor, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Systematic Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Sirtuins (SIRT)s是一个 III 型组蛋白去乙酰化酶(HDACs)家族, 由 7 个成员组成, 广泛表达于哺乳动物中。除了 SIRT2 有 7 个 α -螺旋外, 大多数 SIRTs 的大结构域彼此相似, 为具有由 6 个 α -螺旋包围的 β -薄片。SIRTs 的催化核心由一个小的锌结合域、一个大的结构域和几个将这些结构域结合在一起的柔性环组成[1]。其它几个 Sirtuin 成员或在细胞核, 或在线粒体, 或者在细胞内多个结构, 而 SIRT2 主要位于细胞质中[1] [2] [3] [4] [5]; 在某些条件下, 如细胞分裂或应激, 一些 SIRTs 可能会改变它们原先的位置[2]。

所有 7 种 SIRTs 都使用类似的机制来催化赖氨酸去乙酰化; 但由于底物袋的不同, 各 SIRTs 催化的酰基底物也不同。其中 SIRT2 倾向于去除乙酰基、长链脂肪酰、4-氧壬基和苯甲酰基[2]。SIRTs 主要参与代谢稳态、DNA 损伤修复、细胞存活和分化, 以及其他与癌症相关的生物学过程。越来越多的证据表明, SIRTs 在慢性退行性疾病中起着关键作用, 比如: SIRT1 和 SIRT6 在与血管稳态、心血管疾病、心功能障碍和糖尿病相关的慢性炎症中起着至关重要的作用; 线粒体 SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 也参与了糖尿病的发病机制, 通过调节葡萄糖摄取和耐受, 控制胰岛素分泌和敏感性以及脂肪酸代谢[4]。它们能够催化直接代谢反应, 从而调节多种生理功能, 如能量代谢、应激反应、炎症、细胞存活、DNA 修复、组织再生、神经元信号、甚至昼夜节律[3]。

2. SIRT2 概述

SIRT2 作为 SIRT 家族的一员, 是经典的 III 型去乙酰酶, 并依赖 NAD⁺起作用[6]。SIRT2 基因位于常染色体 19q13.2 上, 与细胞质中的微管蛋白共定位, 主要在胰腺、肝脏、肌肉、脑等代谢相关组织中表达[7] [8]。尽管 SIRT2 主要定位于细胞质, 但在某些情况下, 比如有丝分裂或细菌感染时, 它会穿梭进入细胞核[9]。

SIRT2 在 sirtuins 中是独特的, 因为它是唯一具有强大的去乙酰酶活性的原发细胞质酶[9]。SIRT2 调节多种细胞功能, 如细胞分化、细胞存活、和稳态, 因此在细胞生理过程中发挥着重要作用[10]。越来越多的研究表明 SIRT2 主要通过对靶基因的翻译后修饰参与调控基因表达, 调控代谢通路中的信号转导;

因此, SIRT2 已成为代谢途径中的关键中心[8]。

3. SIRT2 在各系统疾病中的研究进展

3.1. SIRT2 在肝脏疾病中的研究进展

3.1.1. SIRT2 在非酒精性脂肪性肝病中的研究进展

NAFLD 正成为越来越常见的慢性肝病,特别是在中央型肥胖、血脂异常和代谢综合征患者中。NAFLD 发病和进展的机制尚未完全明了,其炎症反应是由多种刺激引起的,包括脂毒性代谢物的积累、氧化和内质网应激的出现、组织缺氧和窦性内皮细胞功能障碍的发展[6] [11]-[19]。关于非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的研究表明,SIRT2 能与纤维连接蛋白 III 型结构域 5 (Fncl5)相互作用,使 Fncl5 去乙酰化,从而降低 Fncl5 的泛素化并使其稳定,来逆转 NAFLD 的进展;其中 Fncl5 的赖氨酸位点 K127/131 和 K185/187/189 可能参与了去乙酰化和去泛素化[20]。SIRT2 还可以通过逆转 NLRP3 炎症小体的激活,特异性地参与水飞蓟宾对抗棕榈酸盐饮食(饮食中含有丰富的饱和脂肪酸)或高脂肪饮食引发的炎症,从而缓解 NAFLD 等代谢综合征[21]。肝脏 SIRT2 缺失可加重高脂肪饮食诱导的肥胖,具体表现为: SIRT2 缺失促进葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗、SIRT2 缺失促进肝脏脂肪变性并改变关键脂肪生成基因的表达、而 SIRT2 过表达减弱棕榈酸盐饮食诱导的脂质过载、SIRT2 与内质网应激和肝脂堆积有关、肝癌细胞中 SIRT2 缺失增加脂质沉积、SIRT2 在肝癌细胞中的过表达减弱了棕榈酸盐诱导的内质网应激激活[22]。进一步实验发现: SIRT2 通过 HNF4 α 去乙酰化调节肝脏脂肪变性和相关代谢障碍[23]。除了 SIRT2-HNF4 α 信号通路外,其他机制也有可能有助于 sirt2 介导的肝脏脂肪变性的保护。例如, p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通过 HNF4 α 磷酸化,进而对胆汁酸的合成产生影响。HNF4 α 的一些上游调控因子,包括 G 蛋白 α 12 和 amp 活化蛋白激酶(AMPK),也是已知的代谢途径的主要调控因子。而这些因子中的大多数(AMPK 和 MAPK)也位于 SIRT2 的下游。表明这些信号通路与 SIRT2-HNF4 α 之间存在潜在的关联。多种信号通路可能参与 sirt2-hnf4 α 介导的脂肪肝病和相关代谢紊乱的调节[23]。

3.1.2. SIRT2 在肝脏其他疾病中的研究进展

急性肝损伤(ALI)通常是由有毒化学物质、药物或病原体感染引起的一种危及生命的临床综合征。一项研究表明:SIRT2 似乎在 ALI 中起着有害的作用。SIRT2 的抑制剂 AK-1 可以通过激活 Nrf2 和抑制 JNK 信号,部分地减轻了 ALI 模型中的氧化应激和细胞死亡,推测抑制 SIRT2 可能是治疗 ALI 的潜在方法[24]。慢性乙肝(CHB)是肝硬化和肝癌的主要原因之一。有研究表明在 HBV 感染的 HepG2-Na+/牛磺胆酸共转运多肽细胞和原代人肝细胞中, SIRT2 过表达显著增加 HBV 的 RNA、DNA 的含量;相反,降低 SIRT2 表达则抑制了 HBV 的转录和复制。临床样本结果也显示 SIRT2 表达与 HBV 感染呈正相关。我们进一步发现 SIRT2 通过下调 p53 的表达来增强 HBV 增强子 I/HBx 启动子(EnI/Xp)和增强子 II/HBc 启动子(EnII/Cp)的活性,从而提高乙肝病毒共价闭合环状 DNA 的转录活性。表明干预 SIRT2 和 HBV 的相互作用可能是一种有前途的抗病毒策略[25]。另一项关于乙肝(HBV)和乙肝继发肝细胞癌(HCC)的研究发现, HBV 或乙肝病毒 x 可以靶向 SIRT2 使其表达增高; SIRT2 在 HBV 存在的细胞中促进乙肝病毒的复制; HBx 增加了肝癌细胞系中 SIRT2 蛋白,并通过 SIRT2 加剧 HCC 的增殖、迁移和侵袭。阐明了 SIRT2 在 HBV 复制和 HBV 诱导的 HCC 中的积极功能作用,为 HBV 及 HCC 的治疗提供了新的前景[26]。在一项有关结肠癌的研究中,揭示了 Sirt2 依赖的异柠檬酸脱氢酶 1(IDH1)去乙酰化调节细胞代谢并抑制结肠癌肝转移的新机制: Sirt2 通过 IDH1 酶活性和 HIF1 α -SRC 转录轴在结肠癌细胞模型中去乙酰化 IDH1,进而降低肿瘤转移概率[27]。在一项酒精性肝病(ALD)的实验中证实: Sirt2 介导的 CCAAT/增强子结合蛋白 β (C/EBP β)的去乙酰化 - 去泛素化开关可以预防 ALD, 激活 SIRT2-C/EBP β -LCN2 信号通路是一种潜

在的 ALD 治疗方法[28]。另一项研究发现：SIRT2 是活化 T 细胞核因子 4 (NFATc4)的一种新型负调控因子；NFATc4 是一种乙酰化蛋白，已被证明是非酒精性脂肪性肝炎的主要驱动因素，在细胞死亡(如凋亡)方面发挥着关键的作用；紫檀芪(PTS)通过调节 SIRT2 抑制 NFATc4，进而保护肝细胞免受乙醇诱导的 ripk3 依赖性坏死，为预防 ALD 提供了重要参考意义[29]。

3.2. SIRT2 在肿瘤方面的研究

SIRT2 在不同肿瘤中的表现是多样的，比如：SIRT2 在葡萄膜黑色素瘤、肾细胞癌等癌症中表达升高，而在胶质瘤、颈部鳞状细胞癌等癌症中表达降低[5] [9]。同时，SIRT2 在同一种癌症中很多时候又发挥着双重作用[2] [5] [9]。

SIRT2 在非小细胞肺癌(NSCLC)中具有促癌和抑癌双重作用。一些研究表明其具有抑癌作用，比如：NSCLC 中 SIRT2 的 mRNA 和蛋白表达水平下调；SIRT2 通过使 ATP-柠檬酸裂合酶去乙酰化来减弱 ATP-柠檬酸裂合酶的致癌活性；SIRT2 对醛酮还原酶家族 1 成员 C1 (AKR1C1)的去乙酰化抑制了 AKR1C1 与 STAT3 的结合，从而减少了 STAT3 的转录，抑制了 NSCLC 细胞的迁移；SIRT2 可结合 JMJD2A 启动子，抑制 JMJD2A 表达，从而抑制 NSCLC [9] [30]。然而另一些研究表明 SIRT2 在 NSCLC 中具有促癌作用，比如：SIRT2 蛋白在肺原发肿瘤中的含量较正常组织显著升高；SIRT2 在 NSCLC 中的促癌作用主要通过 Kras 和表皮生长因子受体(EGFR)以及 Myc 通路来实现的；SIRT2 通过催化 Kras-k104 的去乙酰化或 K-Ras4a 的脂肪脱乙酰化正调控 Kras 活性；SIRT2 缺失会导致 NSCLC 对 EGFR 抑制剂产生耐药性；SIRT2 通过抑制神经元表达的发育下调 4 (NEDD4) E3 泛素蛋白连接酶基因表达来稳定 Myc 癌蛋白[9]。

在乳腺癌的研究中，SIRT2 同样扮演着相反的角色。SIRT2 抑癌表现在：SIRT2 可抑制过氧还蛋白-1 (Prdx-1)活性，增强乳腺癌对活性氧的易感性，从而促进乳腺癌细胞凋亡；而 SIRT2 促癌又表现在：在 er 阴性乳腺癌中，癌细胞核高表达的 SIRT2 蛋白与较短的无病生存期相关[9] [30]。

SIRT2 除了直接影响癌细胞的细胞周期外，SIRT2 还可以通过改变肿瘤微环境来影响肿瘤细胞的渗透和迁徙。研究发现 SIRT2 可使乳酸脱氢酶(LDH)脱乙酰，增加其活力，加剧乳酸堆积，恶化肿瘤细胞繁殖；SIRT2 可抑制肿瘤细胞产生血管内皮生长因子和结缔组织生长因子，从而抑制肿瘤细胞的发育[30]。

SIRT2 在癌症方面的研究还有很多，例如：SIRT2 在肝癌细胞中过表达可调节蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 β / β -catenin (Akt/GSK-3 β / β -catenin)信号通路，促进上皮向间充质改变，从而促进肝癌的发生发展。在胃癌中，SIRT2 可通过 RAS/ERK 通路改变磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 1 的代谢水平，促进胃癌的恶化[30]。SIRT2 已被确定为侵袭性宫颈癌的候选血浆生物标志物[9]。

3.3. SIRT2 在神经系统疾病中的研究

SIRT2 对大部分神经系统疾患具有不利影响，通过抑制 SIRT2，敲除 SIRT2，或沉默 siRNA 可以保护大脑[31] [32]。证据表明，SIRT1 和 SIRT2 可能与与炎症有关的抑郁症中起着重要作用，SIRT1 和 SIRT2 抑制剂可能作为当前抗抑郁治疗方案的辅助药物发挥作用[33]。SIRT2 与帕金森病和阿尔茨海默病之间的关系越来越清晰，抑制 SIRT2 是这些疾病的关键治疗策略[34]。

研究表明：阿尔兹海默症病人脑实质细胞中 SIRT2 的 mRNA 表达水平显著升高，细胞自噬现象减少；AK1 可通过抑制 SIRT2 增加微管蛋白的乙酰化，增加细胞自噬；AK1 亦可通过抑制 SIRT2 下调 MAPK 和 FOXO3 通路，而起到保护神经的作用[32] [35]；抑制 SIRT2 可通过降低 IL-1 β 、IL-6、GFAP 和 TNF- α 水平来防止过度神经炎症[35]。

在对帕金森氏病(PD)的研究中，SIRT2 促使 α -Syn 蛋白汇聚，同时促使氧化应激损伤，进而使得帕金森发病；SIRT2 还可以促进细胞自噬而诱发帕金森，而此种自噬是依赖 p53 的[32]。SIRT2 参与 PD 发

病过程,包括 α -syn 的聚集、炎症等等[35]; SIRT2 去乙酰化酶的敲除增强了 α -微管蛋白乙酰化,促进了错误折叠蛋白的运输和清除。但同时, SIRT2 通过去乙酰化 FOXO3a 已被证明可以增加抗氧化防御机制。这些结果证明了 SIRT2 在帕金森病中既具有神经保护作用又具有副性作用[32]。

3.4. SIRT2 在心血管疾病中的研究进展

SIRT2 在心血管疾病中也发挥着双向作用。

SIRT2 的保护性作用体现在: SIRT2 在调节病理性心肌肥厚的发生发展中起负向作用,可以抑制病理性心肌肥厚的形成,防止各种心肌疾病的发生发展,亦可减轻因其引起的心力衰竭的严重程度。具体表现为: SIRT2 保护细胞面受氧化应激的损坏; SIRT2 可预防糖尿病相关的心功能障碍; SIRT2 可防止血管功能障碍并保持其完整性[10]。SIRT2 扭转心肌肥厚的可能性机制包括: SIRT2 激活 AMPK,从而抑制衰老相关和/或血管紧张素 II (Ang II)诱导的病理性心肌肥厚,增强二甲双胍介导的心脏保护作用; SIRT2 使 FOXO1 和 PGC1- α 去乙酰化从而抑制病理性心肌肥大; SIRT2 可使 NFATc2 去乙酰化,抑制 NFATc2 活性,进而抑制病理性心肌肥大的发生; SIRT2 的过表达可以抑制 p53 乙酰化,从而抑制 TLR4 对心肌的破坏;在高糖诱导的血管内皮损伤实验中, SIRT2 可以通过抑制 p53 和 NF- κ B 通路来预防血管内皮损伤;此外 SIRT2 对病理性心肌肥厚的保护作用中, LKB1-AMPK 信号通路亦起着至关重要的作用[36]。

SIRT2 的伤害性作用体现在: PHF19 通过表观遗传抑制 SIRT2 表达促进心脏肥厚的证据[37]; 血浆 SIRT2 水平较高的 AMI 患者在住院期间和出院后随访中心功能较差,发生 MACE (主要心血管不良事件)的风险较高。血浆 SIRT2 水平越高,恶性心律失常和心脏骤停的比例越高[38]; SIRT2 敲除小鼠的心脏在缺血-再灌注(I/R)和压力过载(PO)后显示出更好的心功能[39]。

3.5. SIRT2 在其他疾病中的研究进展

SIRT1 和 SIRT2 调节人脂肪干细胞 ASC 的分化。SIRT1 和 SIRT2 表达的降低可能增强了肥胖患者内脏 ASC 的分化能力,促进内脏脂肪组织的扩张 expansion [40]。最近, SIRT2 被认为与保护胰岛素敏感性、葡萄糖稳态有关。在胰岛素抵抗的肝脏组织中, SIRT2 蛋白含量减少[1]。在糖尿病大鼠肾脏和肝脏中, SIRT1 和 SIRT2 基因表达均较空白对照组明显降低[41]。

4. 总结

SIRT2 作为经典的 III 型组蛋白去乙酰化酶,已被证实多个系统里发挥着非常重要的作用,其作用可以是保护性的,也可以是损害性的,在一些情况下甚至可以是双向性的。例如,在保护胰岛素敏感性、葡萄糖稳态方面, SIRT2 起到保护作用;在大部分神经系统相关疾病中, SIRT2 起到加重病情的作用;而在非小细胞肺癌中, SIRT2 既可以作为肿瘤抑制因子,也可以作为癌基因,这取决于实验条件。可见 SIRT2 的作用机制是相当复杂的。考虑到 SIRT2 上游和下游众多的通路线索,推测其仍存与在其他信号通路的关联可能。相信在科研团队的不懈努力下,一定会有更多更有意义地针对 SIRT2 的发现被运用到临床中去,让更多病人获益。

参考文献

- [1] Song, J., Yang, B., Jia, X., et al. (2018) Distinctive Roles of Sirtuins on Diabetes, Protective or Detrimental? *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article 724. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00724>
- [2] Hong, J.Y. and Lin, H. (2021) Sirtuin Modulators in Cellular and Animal Models of Human Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 735044. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.735044>
- [3] Ungurianu, A., Zanfirescu, A. and Margina, D. (2022) Regulation of Gene Expression through Food-Curcumin as a Sirtuin Activity Modulator. *Plants*, **11**, Article No. 1741. <https://doi.org/10.3390/plants11131741>

- [4] Colloca, A., Balestrieri, A., Anastasio, C., Balestrieri, M.L. and D'Onofrio, N. (2022) Mitochondrial Sirtuins in Chronic Degenerative Diseases: New Metabolic Targets in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 3212. <https://doi.org/10.3390/ijms23063212>
- [5] Ezhilarasan, D., Lakshmi, T., Subha, M., *et al.* (2022) The Ambiguous Role of Sirtuins in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Oral Diseases*, **28**, 559-567. <https://doi.org/10.1111/odi.13798>
- [6] Pugliese, N., Plaz Torres, M.C., Petta, S., *et al.* (2022) Is There an 'ideal' Diet for Patients with NAFLD? *European Journal of Clinical Investigation*, **52**, e13659. <https://doi.org/10.1111/eci.13659>
- [7] Roshdy, E., Mustafa, M., Shaltout, A.E., *et al.* (2021) Selective SIRT2 Inhibitors as Promising Anticancer Therapeutics: An Update from 2016 to 2020. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **224**, Article ID: 113709. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113709>
- [8] Elkhwanky, M.-S. and Hakkola, J. (2018) Extranuclear Sirtuins and Metabolic Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, **28**, 662-676. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7270>
- [9] Zheng, M., Hu, C., Wu, M. and Chin, Y.E. (2021) Emerging Role of SIRT2 in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology Letters*, **22**, Article No. 731. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12992>
- [10] Taneja, A., Ravi, V., Hong, J.Y., Lin, H. and Sundaresan, N.R. (2021) Emerging Roles of Sirtuin 2 in Cardiovascular Diseases. *The FASEB Journal*, **35**, e21841. <https://doi.org/10.1096/fj.202100490R>
- [11] Pouwels, S., Sakran, N., Graham, Y., *et al.* (2022) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Review of Pathophysiology, Clinical Management and Effects of Weight Loss. *BMC Endocrine Disorders*, **22**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
- [12] Scorletti, E. and Carr, R.M. (2022) A New Perspective on NAFLD: Focusing on Lipid Droplets. *Journal of Hepatology*, **76**, 934-945. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.009>
- [13] Shah, P.A., Patil, R. and Harrison, S.A. (2023) NAFLD-Related Hepatocellular Carcinoma: The Growing Challenge. *Hepatology*, **77**, 323-338. <https://doi.org/10.1002/hep.32542>
- [14] Chen, B., Tang, W.H.W., Rodriguez, M., *et al.* (2022) NAFLD in Cardiovascular Diseases: A Contributor or Comorbidity? *Seminars in Liver Disease*, **42**, 465-474. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757712>
- [15] Li, W., Liu, J., Cai, J., *et al.* (2022) NAFLD as a Continuous Driver in the Whole Spectrum of Vascular Disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **163**, 118-132. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.10.007>
- [16] Wong, V.W.S., Zelber-Sagi, S., Cusi, K., *et al.* (2022) Management of NAFLD in Primary Care Settings. *Liver International*, **42**, 2377-2389. <https://doi.org/10.1111/liv.15404>
- [17] Yang, M. and Wei, L. (2022) Impact of NAFLD on the Outcome of Patients with Chronic Hepatitis B in Asia. *Liver International*, **42**, 1981-1990. <https://doi.org/10.1111/liv.15252>
- [18] Nakatsuka, T., Tateishi, R. and Koike, K. (2022) Changing Clinical Management of NAFLD in Asia. *Liver International*, **42**, 1955-1968. <https://doi.org/10.1111/liv.15046>
- [19] Chauhan, M., Singh, K. and Thuluvath, P.J. (2022) Bariatric Surgery in NAFLD. *Digestive Diseases and Sciences*, **67**, 408-422. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07317-3>
- [20] Li, D.-J., Sun, S.-J., Fu, J.-T., *et al.* (2021) NAD⁺-Boosting Therapy Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease via Stimulating a Novel Exerkine Fndc5/Irisin. *Theranostics*, **11**, 4381-4402. <https://doi.org/10.7150/thno.53652>
- [21] Zhang, B., Xu, D., She, L., *et al.* (2018) Silybin Inhibits NLRP3 Inflammasome Assembly through the NAD⁺/SIRT2 Pathway in Mice with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The FASEB Journal*, **32**, 757-767. <https://doi.org/10.1096/fj.201700602R>
- [22] Leal, H., Cardoso, J., Valerio, P., *et al.* (2022) SIRT2 Deficiency Exacerbates Hepatic Steatosis via a Putative Role of the ER Stress Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 6790. <https://doi.org/10.3390/ijms23126790>
- [23] Ren, H., Hu, F., Wang, D., *et al.* (2021) Sirtuin 2 Prevents Liver Steatosis and Metabolic Disorders by Deacetylation of Hepatocyte Nuclear Factor 4alpha. *Hepatology*, **74**, 723-740. <https://doi.org/10.1002/hep.31773>
- [24] Zhou, Z., Qi, J., Kim, J.-W., *et al.* (2020) AK-1, a Sirt2 Inhibitor, Alleviates Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity *in Vivo* and *in Vitro*. *Toxicology Mechanisms and Methods*, **30**, 324-335. <https://doi.org/10.1080/15376516.2020.1729915>
- [25] Wu, D.-Q., Ding, Q.-Y., Tao, N.-N., *et al.* (2022) SIRT2 Promotes HBV Transcription and Replication by Targeting Transcription Factor p53 to Increase the Activities of HBV Enhancers and Promoters. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article 836446. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.836446>
- [26] Cheng, S.-T., Ren, J.-H., Cai, X.-F., Jiang, H. and Chen, J. (2018) HBx-Elevated SIRT2 Promotes HBV Replication and Hepatocarcinogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **496**, 904-910.

- <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.127>
- [27] Wang, B., Ye, Y., Yang, X., *et al.* (2020) SIRT2-Dependent IDH1 Deacetylation Inhibits Colorectal Cancer and Liver Metastases. *EMBO Reports*, **21**, e48183. <https://doi.org/10.15252/embr.201948183>
- [28] Zhang, Y., Long, X., Ruan, X., *et al.* (2021) SIRT2-Mediated Deacetylation and Deubiquitination of C/EBP β Prevents Ethanol-Induced Liver Injury. *Cell Discovery*, **7**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00326-6>
- [29] Shao, Y., Wang, X., Zhou, Y., *et al.* (2021) Pterostilbene Attenuates RIPK3-Dependent Hepatocyte Necroptosis in Alcoholic Liver Disease via SIRT2-Mediated NFATc4 Deacetylation. *Toxicology*, **461**, Article ID: 152923. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152923>
- [30] Chen, G., Huang, P. and Hu, C. (2020) The Role of SIRT2 in Cancer: A Novel Therapeutic Target. *International Journal of Cancer*, **147**, 3297-3304. <https://doi.org/10.1002/ijc.33118>
- [31] Chen, X., Lu, W. and Wu, D. (2021) Sirtuin 2 (SIRT2): Confusing Roles in the Pathophysiology of Neurological Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, **15**, Article 614107. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.614107>
- [32] Manjula, R., Anuja, K. and Alcain, F.J. (2020) SIRT1 and SIRT2 Activity Control in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 585821. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.585821>
- [33] Zhang, Y., Anoopkumar-Dukie, S. and Davey, A.K. (2021) SIRT1 and SIRT2 Modulators: Potential Anti-Inflammatory Treatment for Depression? *Biomolecules*, **11**, Article No. 353. <https://doi.org/10.3390/biom11030353>
- [34] Kaitisuka, T., Matsushita, M. and Matsushita, N. (2021) Regulation of Hypoxic Signaling and Oxidative Stress via the MicroRNA-SIRT2 Axis and Its Relationship with Aging-Related Diseases. *Cells*, **10**, Article No. 3316. <https://doi.org/10.3390/cells10123316>
- [35] Fan, Z. and Bin, L. (2022) Will Sirtuin 2 Be a Promising Target for Neuroinflammatory Disorders? *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **16**, Article 915587. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.915587>
- [36] Wu, B., You, S., Qian, H., *et al.* (2021) The Role of SIRT2 in Vascular-Related and Heart-Related Diseases: A Review. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 6470-6478. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16618>
- [37] Gu, W., Cheng, Y., Wang, S., Sun, T. and Li, Z. (2021) PHD Finger Protein 19 Promotes Cardiac Hypertrophy via Epigenetically Regulating SIRT2. *Cardiovascular Toxicology*, **21**, 451-461. <https://doi.org/10.1007/s12012-021-09639-0>
- [38] Zheng, M., Du, X., Zhao, L., *et al.* (2021) Elevated Plasma Sirtuin2 Level Predicts Heart Failure after Acute Myocardial Infarction. *Journal of Thoracic Disease*, **13**, 50-59. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2234>
- [39] Yang, X., Chang, H.-C., Tatekoshi, Y., *et al.* (2023) SIRT2 Inhibition Protects against Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.01.25.525524>
- [40] Perrini, S., Porro, S., Nigro, P., *et al.* (2020) Reduced SIRT1 and SIRT2 Expression Promotes Adipogenesis of Human Visceral Adipose Stem Cells and Associates with Accumulation of Visceral Fat in Human Obesity. *International Journal of Obesity*, **44**, 307-319. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0436-7>
- [41] Arab Sadeghabadi, Z., Ziamajidi, N., Abbasalipourkabir, R., *et al.* (2018) Garlic (*Allium sativum*) Increases SIRT1 and SIRT2 Gene Expressions in the Kidney and Liver Tissues of STZ- and STZ+Niacinamide-Induced Diabetic Rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, **29**, 463-467. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0079>