

SIRT6在肺部疾病中的研究进展：从基础到临床的全面综述

曹 晶*, 李 勇, 陈 斌, 刘文广, 喻廷凤

益阳市中心医院呼吸内科, 湖南 益阳

收稿日期: 2025年5月6日; 录用日期: 2025年7月28日; 发布日期: 2025年8月6日

摘 要

本文全面综述了SIRT6在肺部疾病中的研究进展, 涵盖基础理论、流行病学、病理机制、诊断、治疗等多个方面。在基础理论部分, 阐述了SIRT6的分子结构与功能及其在肺部疾病中的生物学作用和相关信号通路。流行病学研究分析了SIRT6表达水平与肺部疾病的关联、不同人群中的发病率及遗传易感性。病理机制方面, 探讨了SIRT6在肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病和肺癌发展中的作用。诊断应用上, 评估了SIRT6作为生物标志物的潜力、相关诊断技术现状及早期检测前景。治疗策略包括SIRT6靶向治疗进展、激活剂的临床试验及与现有治疗方法的联合应用。同时, 讨论了SIRT6研究中的争议与挑战, 并对未来研究方向进行了展望。这些研究为深入理解肺部疾病的发病机制及开发基于SIRT6的治疗策略提供了重要参考。

关键词

SIRT6, 肺部疾病, 诊断, 治疗

Research Progress on SIRT6 in Pulmonary Diseases: A Comprehensive Review from Bench to Bedside

Jing Cao*, Yong Li, Bin Chen, Wenguang Liu, Tingfeng Yu

Department of Respiratory Medicine, Yiyang Central Hospital, Yiyang Hunan

Received: May 6th, 2025; accepted: Jul. 28th, 2025; published: Aug. 6th, 2025

Abstract

This comprehensive review systematically summarizes research advances on SIRT6 in pulmonary

*通讯作者。

文章引用: 曹晶, 李勇, 陈斌, 刘文广, 喻廷凤. SIRT6 在肺部疾病中的研究进展: 从基础到临床的全面综述[J]. 亚洲心脑血管病例研究, 2025, 13(3): 19-29. DOI: 10.12677/acrvvm.2025.133003

diseases, encompassing fundamental theories, epidemiological findings, pathological mechanisms, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. The theoretical foundations section elucidates SIRT6's molecular structure and functions, along with its biological roles and associated signaling pathways in pulmonary pathologies. Epidemiological investigations analyze correlations between SIRT6 expression levels and pulmonary diseases, disease incidence across populations, and genetic susceptibility factors. Regarding pathological mechanisms, the review examines SIRT6's involvement in pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and lung cancer progression. Diagnostic applications evaluate SIRT6's potential as a biomarker, current diagnostic technologies, and prospects for early detection. Therapeutic approaches include recent advances in SIRT6-targeted interventions, clinical trials of activators, and combination strategies with existing treatments. The review also addresses current controversies and challenges in SIRT6 research, while proposing future research directions. These collective findings provide crucial references for understanding disease pathogenesis and developing SIRT6-based therapeutic approaches for pulmonary disorders.

Keywords

SIRT6, Pulmonary Diseases, Diagnosis, Prognosis

Copyright © 2025 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

Sirtuin 6 (SIRT6)是 NAD⁺依赖的去乙酰化酶家族成员之一,自 Frye 等人[1]于 2000 年首次鉴定以来,其多方面的生物学功能逐渐被揭示。SIRT6 由 355 个氨基酸组成,在哺乳动物组织的细胞核中广泛表达,参与调控衰老、转录沉默、糖脂代谢、DNA 修复、炎症反应及癌症等多种生理和病理过程[2]-[5]。近年来, SIRT6 在呼吸系统疾病中的作用备受关注。研究表明, SIRT6 在哮喘患者的气道炎症中表达升高,可能发挥保护性作用[6]。此外, SIRT6 与多种肺部疾病的发生发展密切相关[7]。然而, SIRT6 在不同肺部疾病中的具体作用机制尚不完全清楚,其在诊断和治疗中的应用潜力也有待进一步探索。本文系统综述 SIRT6 在肺部疾病中的研究进展,以期对相关领域的研究提供参考。

2. SIRT6 在肺部疾病中的基础理论

2.1. SIRT6 的分子结构与功能

SIRT6 属于进化上保守的 sirtuin 家族,是 NAD⁺依赖的蛋白质去乙酰化酶,在基因组稳定性和葡萄糖代谢的转录控制中发挥作用[8]。早期研究认为 SIRT6 具有 ADP-核糖基化作用,而近期研究表明其主要功能是作为组蛋白去乙酰化酶。通过生化、动力学和结构研究发现, SIRT6 依赖的组蛋白去乙酰化产生 O-乙酰-ADP-核糖的速率比其他高活性 sirtuins 慢约 1000 倍[8]。其晶体结构显示,人类 SIRT6 具有独特特征,如张开的锌结合结构域,缺乏连接锌结合基序和 Rossmann 折叠结构域的螺旋束,且缺少保守的、高度灵活的 NAD⁺结合环,取而代之的是稳定的单螺旋[8]。这些差异使得 SIRT6 能在无乙酰化底物时结合 NAD⁺,且结合亲和力较高($K_d = 27 \pm 1 \mu M$) [8]。此外, SIRT6 的 N-末端延伸(NTE)对其染色质结合和内在催化活性至关重要,而 C-末端延伸(CTE)有助于其正确的核定位,但对酶活性并非必需[9]。

除了组蛋白去乙酰化酶活性, SIRT6 还具有其他功能。研究发现 SIRT6 可通过招募 TIP60 乙酰转移酶使 GATA4 在 K328/330 位点乙酰化,从而增强其染色质结合能力,促进抗凋亡基因表达,这一功能不

依赖其去乙酰化酶活性[10]。同时, SIRT6 能通过增加 Nrf2 蛋白水平发挥抗氧化功能, 具体机制为 SIRT6 与 Nrf2 相互作用, 减少 Nrf2 与 Keap1 的结合, 从而抑制 Nrf2 的降解[11]。在代谢调节方面, SIRT6 可通过激活 PPAR α 促进肝脏 β -氧化, 调节全身呼吸交换比和肝脏脂肪含量[12]。

2.2. SIRT6 在肺部疾病中的生物学作用

在肺部疾病中, SIRT6 发挥着多方面的生物学作用。在急性肺损伤(ALI)中, SIRT6 过表达可减轻脂多糖(LPS)诱导的肺病理损伤、肺水肿和 BALF 细胞比例增加, 同时减弱炎症反应和细胞凋亡[13]。研究表明, SIRT6 通过调节 ACE2/STAT3/PIM1 信号通路来发挥上述作用, LPS 诱导的 BEAS-2B 细胞中 SIRT6 表达降低, 而抑制 ACE2 表达可逆转 SIRT6 过表达对该信号通路及细胞炎症反应和凋亡的抑制作用[13]。

在非小细胞肺癌(NSCLC)中, SIRT6 的作用较为复杂。一方面, 有研究显示 SIRT6 的 mRNA 和蛋白水平在 NSCLC 组织和细胞系中降低, 过表达 SIRT6 可抑制 NSCLC 细胞增殖, 其机制可能是通过下调 Twist1 表达实现的[14]。另一方面, 也有研究表明高表达的 SIRT6 与肺腺癌患者的不良预后相关, 尤其是在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中, SIRT6 通过 HIF-1 α /HK2 信号轴增加糖酵解, 诱导对厄洛替尼的耐药性[15]。

在肺纤维化方面, SIRT6 具有保护作用。通过对人肺组织的单细胞测序数据库分析发现, SIRT6 主要在肺泡上皮细胞中表达[16]。在体外, SIRT6 可保护肺泡上皮细胞免受博来霉素诱导的损伤, 在体内可减轻小鼠肺纤维化[16]。机制上, SIRT6 通过增强脂质降解改善博来霉素诱导的异位脂毒性, 增加能量供应并减少脂质过氧化物水平, 且过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 对 SIRT6 介导的脂质分解代谢、抗炎反应和抗纤维化信号至关重要[16]。

2.3. SIRT6 与肺部疾病相关信号通路

SIRT6 在肺部疾病中参与多种信号通路。在 ALI 中, SIRT6 通过 ACE2/STAT3/PIM1 信号通路发挥作用[13]。动物实验表明, SIRT6 过表达影响该信号通路中相关因子如 ACE2、STAT3、p-STAT3 和 PIM1 的表达, 从而减轻 LPS 诱导的肺上皮细胞炎症和凋亡[13]。

在 NSCLC 中, SIRT6 与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路密切相关。研究发现, SIRT6 在 NSCLC 肿瘤组织和细胞系中低表达, 放疗后其表达显著增加[17]。过表达 SIRT6 可抑制 A549 和 NCI-H23 细胞的增殖、迁移能力并促进凋亡, 同时下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活性[17]。体内实验显示, 过表达 SIRT6 可增强放疗对 NSCLC 异种移植瘤生长的抑制作用[17]。

此外, SIRT6 还通过 HIF-1 α /HK2 信号轴促进 NSCLC 细胞的糖酵解并诱导对厄洛替尼的耐药性[15]。在耐厄洛替尼的细胞中, SIRT6 表达增加, 抑制 SIRT6 可促进厄洛替尼诱导的凋亡并抑制糖酵解[15]。同时, HIF-1 α 阻断剂 PX478-2HCL 可减弱 SIRT6 诱导的糖酵解和耐药性[15]。

在慢性阻塞性肺疾病(COPD)相关的细胞衰老过程中, SIRT6 通过抑制胰岛素样生长因子(IGF)-Akt 信号通路来诱导自噬, 从而调节人支气管上皮细胞衰老[18]。研究表明, COPD 患者肺匀浆中 SIRT6 表达水平降低, 且与 1 秒用力呼气容积/用力肺活量的百分比显著相关[18]。香烟烟雾提取物(CSE)抑制人支气管上皮细胞中 SIRT6 的表达, 而 SIRT6 过表达可抑制 CSE 诱导的细胞衰老, 其机制是通过减弱 IGF-Akt-mTOR 信号通路来诱导自噬[18]。

3. SIRT6 与肺部疾病的流行病学

3.1. SIRT6 表达水平与肺部疾病的流行病学关联

多项研究探讨了 SIRT6 表达水平与肺部疾病的关联。在 NSCLC 患者中, SIRT6 的表达情况与预后

及化疗敏感性相关。一项对 98 例 NSCLC 临床标本的免疫组织化学分析发现,高细胞质表达和低核表达的 SIRT6 患者具有更具侵袭性的癌症,总体生存期和无复发生存期更短($P < 0.05$) [19]。体外分析显示,SIRT6 敲低的肺腺癌细胞系对紫杉醇的敏感性提高($P < 0.05$),且核因子 κ B 和自噬标记物 Beclin1 的表达水平降低[19]。

另一项针对中国汉族 NSCLC 患者的研究表明,与正常肺组织相比,NSCLC 组织中 SIRT6 的 mRNA 和蛋白水平下调,且 SIRT6 水平与 H3K56 水平呈负相关[20]。SIRT6 的阳性率与细胞分化程度、TNM 分期、淋巴结转移、总生存期和无转移生存期显著相关,提示 SIRT6 表达下调可能促进 NSCLC 的恶性进展[20]。

在急性肺损伤中,动物实验表明,LPS 诱导的肺损伤模型中,SIRT6 表达降低,而过表达 SIRT6 可减轻肺损伤、炎症反应和细胞凋亡[13]。在人类肺微血管内皮细胞中,虽然 LPS 处理不影响 SIRT6 蛋白表达,但腺病毒介导的 SIRT6 过表达或 SIRT6 激活剂 UBCS039 可减轻 LPS 诱导的 VCAM1 基因和蛋白表达,减少单核细胞与内皮细胞的黏附,表明 SIRT6 在肺部炎症反应中具有保护作用[21]。

3.2. 不同人群中 SIRT6 与肺部疾病的发病率

不同人群中 SIRT6 与肺部疾病的发病率存在一定关联。在 NSCLC 患者中,研究发现 SIRT6 表达水平与患者的临床特征相关。如上述提到的对中国汉族 NSCLC 患者的研究,SIRT6 表达与肿瘤的分化程度、TNM 分期、淋巴结转移等密切相关,这些因素均影响着疾病的发生发展及患者预后[20]。

在急性肺损伤的动物模型研究中,通过构建携带 SIRT6 基因的慢病毒重组表达载体(Lent-SIRT6),发现 SIRT6 过表达可降低 LPS 诱导的肺病理损伤、肺水肿及 BALF 细胞比例,减轻炎症反应和细胞凋亡,提示 SIRT6 可能在急性肺损伤的发生发展中起重要作用,影响其发病率及严重程度[13]。

然而,目前关于不同种族、年龄、性别等特定人群中 SIRT6 与肺部疾病发病率的大规模流行病学研究相对较少,仍需更多研究来进一步明确其在不同人群中的具体关联,为针对性的预防和治疗提供依据。

3.3. SIRT6 与肺部疾病的遗传易感性

目前虽无直接针对 SIRT6 与肺部疾病遗传易感性的大规模研究,但相关基因多态性研究为该领域提供了一定参考。例如,在对慢性阻塞性肺疾病(COPD)的研究中,发现 TSPYL-4 基因的 rs3749893 SNP 的 G 等位基因和 NT5DC1 基因的 rs1052443 SNP 的 A 等位基因在 COPD 患者中的频率显著高于对照组($P = 0.032$, $P < 0.05$, OR = 0.692, 95% CI 0.495~0.970; $P = 0.0205$, $P < 0.05$, OR = 0.670, 95% CI 0.477~0.941) [22],提示这些基因多态性与 COPD 的易感性相关。

在肺癌方面,研究发现 HOXB 基因簇中的遗传变异 rs10853100 与肺癌易感性相关,该 SNP 与 HOXB2 基因表达水平相关,且肺癌组织中 HOXB2 的 mRNA 和蛋白水平显著低于非肿瘤肺组织,提示遗传变异可能通过调节 HOXB2 表达影响肺癌易感性[23]。虽然这些研究未直接涉及 SIRT6,但为进一步探究 SIRT6 在肺部疾病遗传易感性中的作用提供了思路,未来需深入研究 SIRT6 相关基因变异与肺部疾病遗传易感性的关系。

4. SIRT6 在肺部疾病中的病理机制

4.1. SIRT6 在肺纤维化中的作用机制

肺纤维化是一种慢性且严重的间质性肺疾病,SIRT6 在其中发挥重要作用。研究表明,SIRT6 主要在肺泡上皮细胞中表达,对博来霉素诱导的肺泡上皮细胞损伤及小鼠肺纤维化具有保护作用[16]。通过高通量测序发现,Sirt6 过表达的肺组织中脂质分解代谢富集,SIRT6 通过增强脂质降解改善博来霉素诱导

的异位脂毒性, 增加能量供应并减少脂质过氧化物水平, 从而减轻肺纤维化[16]。

进一步研究发现, PPAR α 对 SIRT6 介导的脂质分解代谢、抗炎反应和抗纤维化信号至关重要[16]。在机制上, SIRT6 可能通过与 PPAR α 及其共激活剂 NCOA2 相互作用, 降低 NCOA2 K780 位点的乙酰化水平, 从而刺激 PPAR α 的激活, 促进脂质代谢相关基因的转录, 发挥抗纤维化作用[12]。

此外, 在多壁碳纳米管(MWCNTs)诱导的人支气管上皮细胞的上皮-间充质转化(EMT)过程中, SIRT6 也发挥抑制作用[24]。研究发现, MWCNTs 暴露可使 BEAS-2B 细胞中 SIRT6 蛋白水平升高, 过表达 SIRT6 可显著抑制 MWCNTs 诱导的 EMT 及 EMT 样细胞行为, 其机制是通过抑制 TGF- β 1/Smad2 信号通路, 且该作用依赖于 SIRT6 的去乙酰化酶活性[24]。

4.2. SIRT6 与慢性阻塞性肺疾病的病理联系

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流受限为特征的慢性炎症性疾病, SIRT6 与 COPD 的病理过程存在一定联系。研究表明, SIRT6 与 COPD 患者的肺功能及疾病进展相关。在 COPD 患者的肺匀浆中, SIRT6 表达水平降低, 且与 1 秒用力呼气容积/用力肺活量的百分比显著相关[18]。

香烟烟雾提取物(CSE)可抑制人支气管上皮细胞中 SIRT6 的表达, 而 SIRT6 过表达可抑制 CSE 诱导的细胞衰老, 其机制是通过抑制胰岛素样生长因子(IGF)-Akt-mTOR 信号通路来诱导自噬[18]。这表明 SIRT6 可能通过调节细胞衰老和自噬过程, 在 COPD 的病理发展中发挥作用。

此外, 在 COPD 的发生发展中, 存在肠道-肺轴的相互作用, 肠道屏障损伤可导致肠道和全身炎症增加, 促进 COPD 进展[25]。虽然目前尚未有直接研究表明 SIRT6 在这一相互作用中的具体机制, 但鉴于 SIRT6 在炎症调节中的作用, 推测其可能参与其中, 未来需进一步深入研究。

4.3. SIRT6 在肺癌发展中的调控作用

在肺癌发展过程中, SIRT6 发挥着复杂的调控作用。在 NSCLC 中, 部分研究表明 SIRT6 具有肿瘤抑制作用。如 SIRT6 的 mRNA 和蛋白水平在 NSCLC 组织和细胞系中降低, 过表达 SIRT6 可抑制 NSCLC 细胞增殖, 其机制可能是通过下调 Twist1 表达实现的[14]。

然而, 也有研究显示 SIRT6 在肺癌中具有促癌作用。例如, 高表达的 SIRT6 与肺腺癌患者的不良预后相关, 尤其是在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中, SIRT6 通过 HIF-1 α /HK2 信号轴增加糖酵解, 诱导对厄洛替尼的耐药性[15]。此外, SIRT6 还可通过 SIRT6/Snail/KLF4 轴促进 NSCLC 细胞的上皮-间充质转化(EMT)和转移, 具体机制为 SIRT6 使 Snail 去乙酰化并防止其蛋白酶体降解, 进而抑制 KLF4 表达, 促进细胞侵袭和转移[26]。

在肺癌的发生发展中, 还存在其他与 SIRT6 相关的调控机制。如 MOF 介导的 SIRT6 乙酰化可破坏 SIRT6 与 FOXA2 的相互作用, 通过上调 ZEB2 抑制 SIRT6 的肿瘤抑制功能, 从而促进 NSCLC 进展[27]。这些研究表明 SIRT6 在肺癌发展中的作用具有复杂性, 受多种因素调控, 深入研究其具体机制对于肺癌的治疗具有重要意义。

5. SIRT6 在肺部疾病诊断中的应用

5.1. SIRT6 作为肺部疾病生物标志物的潜力

SIRT6 在肺部疾病中展现出作为生物标志物的潜力。在 NSCLC 患者中, 其表达水平与预后及化疗敏感性相关, 可作为潜在的预后标志物和预测化疗敏感性的指标。研究发现, 高细胞质表达和低核表达的 SIRT6 患者具有更具侵袭性的癌症, 总体生存期和无复发生存期更短($P < 0.05$), 且 SIRT6 敲低的肺腺癌细胞系对紫杉醇的敏感性提高($P < 0.05$), 提示 SIRT6 表达情况可反映 NSCLC 的恶性程度及对化疗药物

的反应[19]。

此外，在急性肺损伤中，SIRT6 的表达变化也与疾病的发生发展相关。动物实验表明，LPS 诱导的肺损伤模型中，SIRT6 表达降低，而过表达 SIRT6 可减轻肺损伤、炎症反应和细胞凋亡，这表明 SIRT6 可能作为急性肺损伤诊断和病情评估的生物标志物[15]。

在肺纤维化方面，SIRT6 主要在肺泡上皮细胞中表达，且对博来霉素诱导的肺纤维化具有保护作用，其表达水平的变化可能与肺纤维化的进程相关，有望成为肺纤维化诊断和监测的生物标志物，但仍需进一步研究验证。

5.2. SIRT6 相关诊断技术的现状

目前针对 SIRT6 相关的诊断技术主要围绕检测其表达水平展开。在临床研究中，常采用免疫组织化学分析检测 NSCLC 患者组织中 SIRT6 的表达和定位，以评估其与疾病预后及化疗敏感性的关系[19]。同时，通过 RT-qPCR 和 western blot 等方法可检测 SIRT6 在 mRNA 和蛋白水平的表达，如在对汉族 NSCLC 患者的研究中，利用这些技术发现 NSCLC 组织中 SIRT6 的 mRNA 和蛋白水平下调[20]。

在细胞实验中，也常运用这些技术来研究 SIRT6 在不同处理条件下的表达变化，如在 LPS 诱导的急性肺损伤细胞模型中，通过 RT-qPCR 和 western blot 检测 SIRT6 在 BEAS-2B 细胞中的表达[13]。然而，目前尚未有专门针对 SIRT6 的标准化、广泛应用的诊断技术，仍需进一步开发和优化，以提高检测的准确性和便捷性，使其能更好地应用于临床诊断。

5.3. SIRT6 在肺部疾病早期检测中的应用前景

SIRT6 在肺部疾病早期检测方面具有潜在应用前景。在 NSCLC 中，由于其表达水平与疾病的恶性程度和预后相关，检测 SIRT6 的表达情况有助于早期发现具有高风险的患者。例如，通过检测组织或体液中 SIRT6 的表达，结合其他临床指标，可能提高 NSCLC 的早期诊断准确性。

在急性肺损伤中，早期检测 SIRT6 的表达变化，有助于及时发现疾病并采取干预措施。动物实验已证明 SIRT6 在 LPS 诱导的急性肺损伤中的重要作用，若能在临床中实现对 SIRT6 的早期检测，有望为急性肺损伤的早期诊断和治疗提供依据。

此外，对于肺纤维化等疾病，虽然目前相关研究较少，但鉴于 SIRT6 在肺纤维化病理过程中的作用，未来有望通过检测 SIRT6 相关指标实现疾病的早期检测，为疾病的早期干预和治疗争取时间，改善患者预后。然而，要将 SIRT6 应用于肺部疾病的早期检测，还需进一步深入研究其在疾病早期的变化规律，并开发出灵敏、特异的检测方法。

6. SIRT6 在肺部疾病治疗中的策略

6.1. SIRT6 靶向治疗的研究进展

针对 SIRT6 的靶向治疗在肺部疾病研究中取得了一定进展。在 NSCLC 中，研究发现 SIRT6 可通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响肿瘤的进展和放疗敏感性[17]。过表达 SIRT6 可抑制 NSCLC 细胞的增殖、迁移并促进凋亡，同时增强放疗对肿瘤生长的抑制作用，提示通过调节 SIRT6 的表达或活性可能成为 NSCLC 治疗的新策略。

此外，一些研究致力于开发 SIRT6 的小分子调节剂。例如，发现了一系列新的小分子 SIRT6 激活剂，如 2-(1-苯并呋喃-2-基)-N-(二苯甲基)喹啉-4-甲酰胺(12q)，其对 SIRT6 依赖的肽去乙酰化具有较高的活性和选择性，能显著抑制胰腺导管腺癌细胞的增殖和迁移，并在肿瘤异种移植模型中抑制肿瘤生长，展现出良好的应用前景[28]。

同时,利用 RNA 干扰技术沉默 SIRT6 的表达也在研究中,如在 NSCLC 细胞系中,沉默 SIRT6 可导致细胞周期停滞和凋亡,为 SIRT6 靶向治疗提供了另一种思路[29]。然而,目前 SIRT6 靶向治疗仍面临一些挑战,如如何提高调节剂的特异性和有效性,以及减少潜在的副作用等,需要进一步深入研究。

6.2. SIRT6 激活剂在肺部疾病中的临床试验

目前虽缺乏大规模的 SIRT6 激活剂在肺部疾病中的临床试验,但已有一些相关的前期研究。在急性肺损伤的动物模型中,使用 SIRT6 激活剂 UBCS039 可减轻 LPS 诱导的肺微血管炎症,表现为抑制 LPS 诱导的 VCAM1 基因和蛋白表达,减少单核细胞与内皮细胞的黏附,表明 SIRT6 激活剂可能对急性肺损伤具有治疗作用[21]。

在肺癌方面,虽然尚未有 SIRT6 激活剂直接用于肺癌治疗的临床试验报道,但相关的细胞和动物实验为其临床应用提供了理论基础。例如,在 NSCLC 细胞系中,激活 SIRT6 可通过调节相关信号通路影响细胞的增殖、凋亡和迁移等生物学行为,提示 SIRT6 激活剂可能成为肺癌治疗的潜在药物[17]。

此外,在其他疾病模型中,如在硫代乙酰胺诱导的急性肝衰竭小鼠模型中,SIRT6 激活剂 UBCS039 可改善肝脏损伤,包括减轻炎症反应和氧化应激,这也为 SIRT6 激活剂在肺部疾病中的应用提供了参考,表明其可能通过调节炎症和氧化应激等机制发挥治疗作用,但仍需进一步开展临床试验验证其在肺部疾病中的安全性和有效性。

6.3. SIRT6 与现有肺部疾病治疗方法的联合应用

SIRT6 与现有肺部疾病治疗方法的联合应用具有潜在优势。在肺癌治疗中,对于使用化疗药物如顺铂(DDP)出现耐药的情况,研究发现联合使用 isoorientin (IO)和 DDP 可通过 SIRT6/Nrf2/GPX4 信号通路促进铁死亡,从而逆转肺癌细胞对 DDP 的耐药性[30]。这表明将针对 SIRT6 的治疗与传统化疗相结合,可能为克服肺癌化疗耐药提供新途径。

在急性肺损伤治疗中,虽然目前无直接的联合治疗研究,但鉴于 SIRT6 在减轻炎症和细胞凋亡方面的作用,与现有的支持治疗或抗炎药物联合使用,可能进一步改善患者的病情。例如,在 LPS 诱导的急性肺损伤模型中,SIRT6 过表达可减轻肺损伤,若与现有的治疗措施联合,有望增强治疗效果。

此外,对于 COPD 等慢性肺部疾病,SIRT6 通过调节细胞衰老和自噬等过程发挥作用,与现有的支气管扩张剂、抗炎药物等联合使用,可能从不同机制上改善疾病进程,提高治疗效果,但这些联合应用仍需进一步的研究和验证。

7. SIRT6 在肺部疾病研究中的争议与挑战

7.1. SIRT6 功能研究中的争议点

SIRT6 的功能研究存在一些争议点。首先,关于 SIRT6 在肿瘤中的作用存在争议。部分研究表明 SIRT6 在 NSCLC 中具有肿瘤抑制作用,如过表达 SIRT6 可抑制 NSCLC 细胞增殖,下调 Twist1 表达[14]。然而,也有研究显示 SIRT6 在肺癌中具有促癌作用,如通过 HIF-1 α /HK2 信号轴增加糖酵解,诱导对厄洛替尼的耐药性,与肺腺癌患者的不良预后相关[15]。这种矛盾的结果可能与肿瘤的异质性、研究方法的差异以及 SIRT6 在不同肿瘤微环境中的复杂调控机制有关。

其次,SIRT6 的酶活性及底物特异性也存在争议。虽然 SIRT6 被认为主要是一种组蛋白去乙酰化酶,但早期研究还提出其具有 ADP-核糖基化作用[8]。此外,对于其底物特异性,虽然已发现一些底物,但可能还有未被鉴定的底物,这使得对 SIRT6 具体功能机制的理解存在一定困难。

另外,SIRT6 在不同组织和细胞中的功能也存在差异。例如,在骨骼肌中,SIRT6 通过激活 AMPK

调节代谢稳态,而在心肌细胞中,SIRT6 具有独立于去乙酰化酶的功能,通过促进 GATA4 乙酰化发挥抗凋亡作用。这些差异增加了全面理解 SIRT6 功能的复杂性。

7.2. SIRT6 在肺部疾病治疗中的潜在副作用

在肺部疾病治疗中,SIRT6 相关治疗可能存在潜在副作用。在 NSCLC 患者中,虽然 SIRT6 的表达与预后和化疗敏感性相关,但对其进行干预可能影响其他正常生理过程。例如,SIRT6 参与多种细胞代谢和信号通路的调控,过度激活或抑制 SIRT6 可能干扰细胞的正常代谢和生理功能。

在放疗过程中,研究发现 SIRT6 表达与放射性肺炎(RP)的发生风险相关,低表达的 SIRT6 与较高的 RP 发生风险相关(aOR = 0.32, 95% CI 0.15~0.96 在放疗前;aOR = 0.32, 95% CI 0.18~0.99 在放疗后)[31]。这提示在使用 SIRT6 相关治疗时,可能需要考虑其对放疗副作用的影响,避免因 SIRT6 的调节而增加 RP 等放疗相关并发症的发生风险。

此外,在其他疾病模型中,如在肾脏疾病中,Sirt6 缺乏会加重足细胞损伤和蛋白尿,提示 SIRT6 相关治疗可能对肾脏等器官产生潜在不良影响[32]。因此,在开发基于 SIRT6 的肺部疾病治疗方法时,需要充分评估其潜在副作用,以确保治疗的安全性。

7.3. SIRT6 相关研究的未来方向与挑战

未来 SIRT6 相关研究面临诸多方向与挑战。在基础研究方面,需要进一步明确 SIRT6 在不同肺部疾病中的具体分子机制,尤其是解决其功能争议点。例如,深入研究 SIRT6 在肿瘤中发挥不同作用的具体条件和调控机制,明确其酶活性及底物特异性的详细信息,以更好地理解其在肺部疾病发生发展中的作用。

在临床研究方面,需要开展更多大规模、多中心的临床试验,验证 SIRT6 作为生物标志物的准确性和可靠性,以及 SIRT6 靶向治疗和激活剂在肺部疾病治疗中的安全性和有效性。同时,开发更加特异性和高效的 SIRT6 调节剂,提高治疗效果并减少副作用,也是未来研究的重要方向。

此外,还需关注 SIRT6 与其他信号通路和分子的相互作用,以及在不同人群中的差异,为个性化治疗提供依据。同时,结合新兴技术如基因编辑、纳米技术等,探索 SIRT6 在肺部疾病治疗中的新应用,也是未来研究的潜在方向,但这需要跨学科的合作与创新,以克服技术和临床转化等方面的挑战。

8. SIRT6 在肺部疾病研究中的未来展望

8.1. SIRT6 在肺部疾病研究中的新兴技术

在肺部疾病研究中,针对 SIRT6 的新兴技术不断涌现。基因编辑技术如 CRISPR/Cas9 系统,可用于精准调控 SIRT6 基因的表达,在细胞和动物模型中深入研究其功能及在肺部疾病中的作用机制。通过构建 SIRT6 基因敲除或过表达的动物模型,能够更准确地模拟疾病状态,为研究 SIRT6 在肺部疾病发生发展中的作用提供有力工具。

纳米技术也为 SIRT6 相关研究带来新机遇。例如,可设计纳米载体实现 SIRT6 调节剂的靶向递送,提高治疗效果并减少副作用。在肺癌治疗中,利用纳米颗粒将 SIRT6 激活剂或抑制剂精准递送至肿瘤部位,可增强对肿瘤细胞的作用,同时降低对正常组织的影响。

此外,单细胞测序技术可在单细胞水平分析 SIRT6 在肺部不同细胞类型中的表达和功能,有助于揭示 SIRT6 在肺部复杂微环境中的作用机制。通过对肺组织进行单细胞测序,可明确 SIRT6 在肺泡上皮细胞、免疫细胞等不同细胞中的表达差异及功能特点,为针对性治疗提供更精准的理论基础。这些新兴技术的应用将推动 SIRT6 在肺部疾病研究中的深入发展。

8.2. SIRT6 研究的潜在临床转化

SIRT6 研究具有潜在的临床转化价值。在诊断方面,若能进一步验证 SIRT6 作为肺部疾病生物标志物的可靠性,可开发基于 SIRT6 检测的诊断试剂盒,用于早期疾病筛查、病情监测和预后评估。例如,通过检测血液、痰液或组织中 SIRT6 的表达水平,结合其他临床指标,提高 NSCLC、肺纤维化等疾病的早期诊断准确性,为患者争取最佳治疗时机。

在治疗方面, SIRT6 靶向治疗和激活剂的研究成果有望转化为临床应用。若能开发出安全有效的 SIRT6 调节剂,可作为单一疗法或与现有治疗方法联合使用,为肺部疾病患者提供新的治疗选择。如在肺癌治疗中,针对 SIRT6 相关信号通路的靶向药物可能克服肿瘤耐药问题,提高治疗效果。同时,对于急性肺损伤和肺纤维化等疾病, SIRT6 激活剂可能通过调节炎症和细胞修复过程,改善患者病情,具有广阔的临床应用前景。

8.3. SIRT6 在肺部疾病中的长期研究方向

长期来看, SIRT6 在肺部疾病中的研究需深入多个方向。首先,进一步明确 SIRT6 在不同肺部疾病中的具体作用机制,尤其是在复杂的疾病微环境中与其他分子和信号通路的相互作用。例如,在 COPD 中,研究 SIRT6 与肠道-肺轴相互作用的具体机制,以及在肺癌中,探究 SIRT6 与肿瘤免疫逃逸的关系,为开发更有效的治疗策略提供理论基础。

其次,开展更多关于 SIRT6 在不同人群中的研究,包括不同种族、年龄、性别等,明确其在不同人群中的表达差异和功能特点,以实现个性化治疗。同时,加强 SIRT6 相关治疗的安全性和有效性研究,通过大规模临床试验评估 SIRT6 调节剂的长期疗效和潜在副作用,为临床应用提供可靠依据。

此外,关注 SIRT6 在肺部疾病预防中的作用,探索通过调节 SIRT6 表达或活性预防疾病发生的可能性。例如,对于高风险人群,能否通过早期干预 SIRT6 相关通路降低肺部疾病的发病风险。综合这些长期研究方向,有望全面深入了解 SIRT6 在肺部疾病中的作用,为肺部疾病的防治带来新的突破。

9. 总结

综上所述,本文系统综述了 SIRT6 在肺部疾病中的研究进展。作为 NAD⁺依赖的去乙酰化酶, SIRT6 通过调控基因组稳定性、代谢平衡和炎症反应参与肺纤维化、COPD 和肺癌等多种肺部疾病的病理过程。研究表明, SIRT6 具有作为诊断标志物和治疗靶点的潜力,其激活剂如 UBCS039 在动物模型中显示出治疗前景。然而, SIRT6 在肿瘤中的双重作用和潜在副作用仍需进一步研究。未来需结合基因编辑、纳米技术等新兴方法,推动 SIRT6 从基础研究向临床应用转化,为肺部疾病诊疗提供新策略。

基金项目

益阳市中心医院院级科研课题一般项目(2025YB08)。

参考文献

- [1] Frye, R.A. (2000) Phylogenetic Classification of Prokaryotic and Eukaryotic Sir2-Like Proteins. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **273**, 793-798. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3000>
- [2] Farber, B.F., Broome, C.V. and Hopkins, C.C. (1984) Fulminant Hospital-Acquired Toxic Shock Syndrome. *The American Journal of Medicine*, **77**, 331-332. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90711-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90711-3)
- [3] Li, Y., Jin, J. and Wang, Y. (2022) SIRT6 Widely Regulates Aging, Immunity, and Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 861334. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.861334>
- [4] Akter, R., Afrose, A., Rahman, M.R., Chowdhury, R., Nirzhor, S.S.R., Khan, R.I., et al. (2021) A Comprehensive Analysis into the Therapeutic Application of Natural Products as SIRT6 Modulators in Alzheimer's Disease, Aging, Cancer,

- Inflammation, and Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 4180. <https://doi.org/10.3390/ijms22084180>
- [5] Bai, L., Lin, G., Sun, L., Liu, Y., Huang, X., Cao, C., *et al.* (2016) Upregulation of SIRT6 Predicts Poor Prognosis and Promotes Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer via the ERK1/2/MMP9 Pathway. *Oncotarget*, **7**, 40377-40386. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9750>
 - [6] Wawrzyniak, P., Wawrzyniak, M., Wanke, K., Sokolowska, M., Bendelja, K., Rückert, B., *et al.* (2017) Regulation of Bronchial Epithelial Barrier Integrity by Type 2 Cytokines and Histone Deacetylases in Asthmatic Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**, 93-103. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.050>
 - [7] 李昊龙, 赖天文, 吴斌. SIRT6 在呼吸系统疾病中的作用研究进展[J]. 中华全科医学, 2019, 17(6): 1008-1013.
 - [8] Pan, P.W., Feldman, J.L., Devries, M.K., Dong, A., Edwards, A.M. and Denu, J.M. (2011) Structure and Biochemical Functions of Sirt6. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 14575-14587. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.218990>
 - [9] Tennen, R.I., Berber, E. and Chua, K.F. (2010) Functional Dissection of SIRT6: Identification of Domains That Regulate Histone Deacetylase Activity and Chromatin Localization. *Mechanisms of Ageing and Development*, **131**, 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2010.01.006>
 - [10] Peng, L., Qian, M., Liu, Z., Tang, X., Sun, J., Jiang, Y., *et al.* (2020) Deacetylase-Independent Function of SIRT6 Couples GATA4 Transcription Factor and Epigenetic Activation against Cardiomyocyte Apoptosis. *Nucleic Acids Research*, **48**, 4992-5005. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa214>
 - [11] Liu, X., Ren, S., Li, Z., Hao, D., Zhao, X., Zhang, Z., *et al.* (2023) SIRT6 Mediates Antioxidative Functions by Increasing Nrf2 Abundance. *Experimental Cell Research*, **422**, Article 113409. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113409>
 - [12] Naiman, S., Huynh, F.K., Gil, R., Glick, Y., Shahar, Y., Touitou, N., *et al.* (2019) SIRT6 Promotes Hepatic Beta-Oxidation via Activation of PPAR α . *Cell Reports*, **29**, 4127-4143.E8. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.067>
 - [13] Yang, J. and Chen, X. (2023) SIRT6 Attenuates LPS-Induced Inflammation and Apoptosis of Lung Epithelial Cells in Acute Lung Injury through ACE2/STAT3/PIM1 Signaling. *Immunity, Inflammation and Disease*, **11**, e809. <https://doi.org/10.1002/iid3.809>
 - [14] Han, Z., Liu, L., Liu, Y., *et al.* (2014) Sirtuin SIRT6 Suppresses Cell Proliferation through Inhibition of Twist1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **7**, 4774-4781.
 - [15] You, Q., Wang, J., Yu, Y., Li, F., Meng, L., Chen, M., *et al.* (2022) The Histone Deacetylase SIRT6 Promotes Glycolysis through the HIF-1 α /HK2 Signaling Axis and Induces Erlotinib Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Apoptosis*, **27**, 883-898. <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01751-y>
 - [16] He, J., Yu, C., Shen, Y., Huang, J., Zhou, Y., Gu, J., *et al.* (2023) Sirtuin 6 Ameliorates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis via Activation of Lipid Catabolism. *Journal of Cellular Physiology*, **239**, e31027. <https://doi.org/10.1002/jcp.31027>
 - [17] Xiong, L., Tan, B., Lei, X., Zhang, B., Li, W., Liu, D., *et al.* (2021) SIRT6 through PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway to Enhance Radiosensitivity of Non-Small Cell Lung Cancer and Inhibit Tumor Progression. *IUBMB Life*, **73**, 1092-1102. <https://doi.org/10.1002/iub.2511>
 - [18] Takasaka, N., Araya, J., Hara, H., Ito, S., Kobayashi, K., Kurita, Y., *et al.* (2014) Autophagy Induction by SIRT6 through Attenuation of Insulin-Like Growth Factor Signaling Is Involved in the Regulation of Human Bronchial Epithelial Cell Senescence. *The Journal of Immunology*, **192**, 958-968. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302341>
 - [19] Azuma, Y., Yokobori, T., Mogi, A., Altan, B., Yajima, T., Kosaka, T., *et al.* (2015) SIRT6 Expression Is Associated with Poor Prognosis and Chemosensitivity in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **112**, 231-237. <https://doi.org/10.1002/jso.23975>
 - [20] Zhu, B., Yan, Y., Shao, B., Tian, L. and Zhou, W. (2018) Downregulation of SIRT6 Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of International Medical Research*, **46**, 1517-1527. <https://doi.org/10.1177/0300060517750298>
 - [21] Wang, J., Luo, J., Rotili, D., Mai, A., Steegborn, C., Xu, S., *et al.* (2024) SIRT6 Protects against Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Human Pulmonary Lung Microvascular Endothelial Cells. *Inflammation*, **47**, 323-332. <https://doi.org/10.1007/S10753-023-01911-5>
 - [22] Guo, Y., Gong, Y., Shi, G., Yang, K., Pan, C., Li, M., *et al.* (2012) Single-Nucleotide Polymorphisms in the TSPYL-4 and NT5DC1 Genes Are Associated with Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Molecular Medicine Reports*, **6**, 631-638. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.964>
 - [23] Clemenceau, A., Boucherat, O., Landry-Truchon, K., Lamontagne, M., Biardel, S., Joubert, P., *et al.* (2018) Lung Cancer Susceptibility Genetic Variants Modulate HOXB2 Expression in the Lung. *The International Journal of Developmental Biology*, **62**, 857-864. <https://doi.org/10.1387/ijdb.180210yb>
 - [24] Chen, P., Tian, K., Tu, W., Zhang, Q., Han, L. and Zhou, X. (2019) Sirtuin 6 Inhibits MWCNTs-Induced Epithelial-

- Mesenchymal Transition in Human Bronchial Epithelial Cells via Inactivating TGF- β 1/Smad2 Signaling Pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **374**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.04.013>
- [25] Tao, L., Zhang, Q., Liu, L., Wang, K., Wang, J., Liu, X., *et al.* (2024) Inhibition of AhR Disrupts Intestinal Epithelial Barrier and Induces Intestinal Injury by Activating NF- κ B in COPD. *The FASEB Journal*, **38**, e70256. <https://doi.org/10.1096/fj.202402320r>
- [26] Han, L.L., Jia, L.J. and Zan, Y. (2020) Long Intergenic Noncoding RNA smad7 (Linc-smad7) Promotes the Epithelial-Mesenchymal TRANSITION of HCC by Targeting the miR-125b/SIRT6 Axis. *Cancer Medicine*, **9**, 9123-9137. <https://doi.org/10.1002/cam4.3515>
- [27] Zhao, K., Zheng, M., Su, Z., Ghosh, S., Zhang, C., Zhong, W., *et al.* (2023) MOF-Mediated Acetylation of SIRT6 Disrupts SIRT6-FOXA2 Interaction and Represses SIRT6 Tumor-Suppressive Function by Upregulating ZEB2 in NSCLC. *Cell Reports*, **42**, Article 112939. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112939>
- [28] Chen, X., Sun, W., Huang, S., Zhang, H., Lin, G., Li, H., *et al.* (2020) Discovery of Potent Small-Molecule SIRT6 Activators: Structure-Activity Relationship and Anti-Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 10474-10495. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01183>
- [29] Krishnamoorthy, V. and Vilwanathan, R. (2020) Silencing Sirtuin 6 Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Non-Small Cell Lung Cancer Cell Lines. *Genomics*, **112**, 3703-3712. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.04.027>
- [30] Feng, S., Li, Y., Huang, H., Huang, H., Duan, Y., Yuan, Z., *et al.* (2023) Isoorientin Reverses Lung Cancer Drug Resistance by Promoting Ferroptosis via the SIRT6/Nrf2/GPX4 Signaling Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **954**, Article 175853. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175853>
- [31] Yu, F., Gong, Z., Li, Y., Naseem, D.F., Li, C., Wen, M., *et al.* (2025) Association of SIRT6 Expression with Risk of Pneumonitis Induced by Radiotherapy in Cancer Patients. *Molecular Carcinogenesis*, **64**, 1104-1118. <https://doi.org/10.1002/mc.23900>
- [32] Liu, M., Liang, K., Zhen, J., Zhou, M., Wang, X., Wang, Z., *et al.* (2017) SIRT6 Deficiency Exacerbates Podocyte Injury and Proteinuria through Targeting Notch Signaling. *Nature Communications*, **8**, Article No. 413. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00498-4>