doi:10.11659/jjssx.08E022099

·基础研究·

SIRT5 通过促进 IDH2 去琥珀酰化增加 COPD 小鼠肺上皮细胞的抗氧化能力

蒙 婷[1,2],米叶斯尔·买买提艾力[2],徐 丹[3],李 争[3],李风森[1,3] (1.新疆医科大学中医学院,新疆 乌鲁木齐 830011;2.新疆维吾尔自治区第八人民医院内科,新疆 乌鲁木齐 830000;3.新疆医科大学第四附属医院国家中医临床研究基地,新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘 要] **目的** 探讨去乙酰化酶5(SIRT5)对慢性阻塞性肺病(COPD)中肺上皮细胞抗氧化能力的调节作用及机制。**方法** 体外实验:肺上皮细胞 MLE-12 经 H_2O_2、SIRT5 过表达质粒(SIRT5-OE)或空载体(EV)处理后分为 control 组、H_2O_2组、SIRT5-OE 组、EV 组、H_2O_2 + SIRT5-OE 组、H_2O_2 + EV 组。在体实验:用烟草烟雾(CS)和脂多糖(LPS)诱导小鼠 COPD 模型,并分为正常组(小鼠不进行任何处理)、CS 组(模型小鼠)、CS + saline 组(生理盐水静脉注射到模型小鼠中)、CS + rhSIRT5 组(将 rhSIRT5 静脉注射到模型小鼠中)、CS + rhSIRT5 + SIRT5 inhibitor 1 组(将 rhSIRT5 和 SIRT5 抑制剂共同注射到模型小鼠中)。按照说明书检测各组肺细胞/肺组织中丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的水平;流式细胞术检测细胞凋亡水平。免疫沉淀法和蛋白免疫印迹法检测柠檬酸脱氢酶2(IDH2)的琥珀酰化水平和 SIRT5 蛋白表达。**结果** 与 EV 组相比,SIRT5-OE 组抑制 IDH2 的琥珀酰化水平降低,SIRT5 蛋白表达增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 control 组相比,H_2O_2组中 IDH2 的琥珀酰化、凋亡率、MDA、ROS 的水平都增加/高($P<0.05$)。与 H_2O_2 + EV 组相比,H_2O_2 + SIRT5-OE 组的琥珀酰化和细胞凋亡率降低,且 SOD 和 GSH-Px 水平增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与正常组相比,CS 组肺组织中 IDH2 的琥珀酰化、MDA、ROS 的水平均增加/高($P<0.05$)。与 CS + saline 组相比,CS + rhSIRT5 组中 IDH2 的琥珀酰化减少,而 SOD 和 GSH-Px 水平均增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 CS + rhSIRT5 组相比,CS + rhSIRT5 + SIRT5 inhibitor 1 组中 MDA、ROS 的水平均增加,SOD、GSH-Px 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** SIRT5 通过促进 IDH2 去琥珀酰化增加 COPD 小鼠肺上皮细胞的抗氧化能力。

[关键词] 去琥珀酰化;去乙酰化酶5;慢性阻塞性肺病;小鼠;肺上皮细胞;柠檬酸脱氢酶2

[中图分类号] R563.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-08-17

SIRT5 increasing the antioxidant capacity of COPD mouse lung epithelial cells by promoting IDH2 desuccinylation

MENG Ting[1,2], Miyesier Maimaiti Aili[2], XU Dan[3], LI Zheng[3], LI Feng-sen[1,3] (1. College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830000, China; 2. Department of Internal Medicine, Eighth People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang 830000, China; 3. National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine, Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830000, China)

Abstract: Objective To investigate the regulatory effect of sirtuin 5 (SIRT5) on the antioxidant capacity of lung epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its mechanism. **Methods** In vitro experiment: lung epithelial cells MLE-12 were treated with H_2O_2, SIRT5 over-expression (SIRT5-OE) or empty vector (EV) and then divided into the control group, H_2O_2 group, SIRT5-OE group, EV group, H_2O_2 + SIRT5-OE group and H_2O_2 + EV group. In vivo experiment: the mice were treated by cigarette smoke (CS) and lipopolysaccharide (LPS) for inducing the establishment of COPD model, and they were divided into the normal group (mice without any treatment), CS group (model mice), CS + saline group (injected saline intravenously after modeling), CS + rhSIRT5 group (injected rhSIRT5 intravenously after modeling) and CS + rhSIRT5 + SIRT5 inhibitor 1 group (co-injected rhSIRT5 and SIRT5 inhibitor after modeling). The levels of malondialdehyde (MDA), reactive oxygen species (ROS), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in lung cells/tissues of each group were detected according to the instructions. The level of apoptosis was detected by flow cytometry. The succinylation level of isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) and expression of SIRT5 protein were detected by immunoprecipitation and Western blot. **Results** Compared with the EV group, the inhibitation of the succinylation level of IDH2 in the SIRT5-OE group was decreased, and the expression of SIRT5 protein were increased, with statistically significant difference ($P<0.05$). Compared with the control group, the levels of IDH2 succinylation, apoptosis rate, MDA and ROS in the H_2O_2 group were all increased ($P<0.05$). Compared with the H_2O_2 + EV group, the succinylation and apoptosis rate of the H_2O_2 + SIRT5-OE group were decreased, and the levels of SOD and GSH-Px were increased, with

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01A143);2022 年新疆维吾尔自治区青年岐黄学者项目

[通信作者] 李风森,E-mail:fengsen602@163.com

statistically significant differences ($P<0.05$). Compared with the normal group, the levels of IDH2 succinylation, MDA and ROS in the lung tissue in the CS group were all increased ($P<0.05$). Compared with the CS + saline group, the level of IDH2 succinylation was decreased in the CS + rhSIRT5 group, while the levels of SOD and GSH-Px were increased, with statistically significant differences ($P<0.05$). Compared with the CS + rhSIRT5 group, the levels of MDA and ROS in the CS + rhSIRT5 + SIRT5 inhibitor 1 group were all increased, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** SIRT5 increases the antioxidant capacity of lung epithelial cells in COPD mice by promoting IDH2 desuccinylation.

Keywords: desuccinylation; sirtuin 5; chronic obstructive pulmonary disease; mouse; lung epithelial cell; isocitrate dehydrogenase 2

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)通常是由吸烟引起的一种肺部疾病,其特征是肺功能不可逆损伤,并伴随慢性炎症反应[1]。越来越多的证据表明,与健康人群相比,COPD 患者肺组织中有明显的内皮细胞和上皮细胞凋亡及氧化损伤[2]。去乙酰化酶 5(sirtuin 5, SIRT5)是 sirtuins 家族的重要成员,其在线粒体中被发现,可参与细胞生理动态调节,SIRT5 的去乙酰化酶活性低,而去琥珀酰化的活性较高[3],并在细胞抗氧化中发挥重要作用[4]。线粒体异柠檬酸脱氢酶 2(isocitrate dehydrogenase 2, IDH2)通过产生 NADPH 调节线粒体氧化还原平衡,并减少氧化应激诱导的细胞损伤,这主要是受 SIRT5 的去琥珀酰化调控[4-5]。然而,COPD 肺上皮细胞的氧化损伤是否受 SIRT5 调控及 SIRT5 调节 IDH2 去琥珀酰化在 COPD 肺上皮细胞氧化损伤中的作用和价值尚未明确。因此,本文拟通过在体内外研究 SIRT5 对 COPD 肺上皮细胞氧化损伤的影响并基于 SIRT5 介导的去琥珀酰化探讨其机制,以期为 COPD 的药物研发和治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

小鼠肺上皮细胞 MLE-12 购自上海弘顺生物科技有限公司。胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)和 DMEM 培养基购自美国 Gibco 公司。Lipofectamine 2000 购自美国 Invitrogen 公司。H_2O_2、M2 亲和树脂、荧光染料 2',7'-二氯荧光素二乙酸酯(H2DCF-DA)购自美国 Sigma-Aldrich 公司。SIRT5 一抗、GAPDH 一抗、泛琥珀酰赖氨酸购自美国 Cell Signaling Technology 公司。Flag 购自上海基因公司。重组人 SIRT5 蛋白(rhSIRT5)购自英国 Abcam 公司。75 只 SPF 级 8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠(体质量 21 ~ 24 g)购自新疆医科大学实验动物中心[合格证号:SCXK(新)2018-0002]。SIRT5 过表达质粒(SIRT5 over-expression, SIRT5-OE)和空载体(empty vector, EV)由上海吉玛公司构建。

1.2 细胞培养、转染和处理

将 MLE-12 细胞置于含 10% FBS、100 U/mL 青霉素和 100 μg/mL 链霉素的 DMEM 培养基,并在 37 ℃、5% CO_2的培养箱中培养,取对数生长期细胞进行后续实验。将 MLE-12 细胞分为 control 组(细胞常规培养,不进行任何处理)、H_2O_2组(用 250 μmol/L H_2O_2诱导 24 h)、SIRT5-OE 组(转染 SIRT5-OE 24 h)、EV 组(转染 EV 24 h)、H_2O_2 + SIRT5-OE 组(250 μmol/L H_2O_2 + 转染 SIRT5-OE 24 h)、H_2O_2 + EV 组(250 μmol/L H_2O_2 + 转染 EV 24 h)。

1.3 动物实验

所有小鼠自由饮食和饮水,在 20 ~ 23 ℃、45% ~ 60% 的 SPF 级环境中饲养 2 周,然后将小鼠置于小室,暴露于烟草烟雾(cigarette smoke, CS)中 90 d,每次 10 支,每 2 h 1 次,每天 2 次,每周 6 d,并于第 1 天和第 14 天气管内注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)7.5 μg/50 μL,建立 COPD 小鼠模型。香烟购自中国延安烟草工业公司,每根香烟含有 11 mg 焦油、0.9 mg 尼古丁和 12 mg 一氧化碳。本研究方案均经新疆医科大学动物伦理委员会批准(ICACUC20201116-46)。

75 只小鼠随机分为正常组(小鼠仅暴露于室内空气中,不进行 CS 暴露及任何药物的静脉注射,$n=8$)、CS 组(小鼠暴露于 CS 中90 d,$n=8$)、CS + rhSIRT5 组[小鼠经 CS 联合 LPS 处理后,于第 60 天静脉注射 rhSIRT5(30 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$),$n=8$]、CS + saline 组(小鼠经 CS 联合 LPS 处理后,于第 60 天静脉注射无菌生理盐水 5 mL/d,$n=8$)、CS + rhSIRT5 + SIRT5 inhibitor 1 组[小鼠经 CS 联合 LPS 处理后,于第 60 天静脉注射 rhSIRT5(30 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)及 SIRT5 inhibitor 1(20 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$),$n=8$]。于第 91 天处死所有小鼠,收集肺组织。

1.4 免疫沉淀和蛋白免疫印迹检测 IDH2 的琥珀酰化水平

免疫沉淀实验:将各组细胞在 4 ℃的 NP-40 缓冲液[50 mmol/L Tris-HCl (pH = 7.4)、150 mmol/L NaCl、0.1% NP-40 和蛋白酶抑制剂]中裂解。将细胞裂解物、带 Flag 标记的 IDH2 抗体、琥珀酰 CoA 抗体及

带有抗 Flag 标记的 M2 亲和树脂在 4 ℃下共同孵育 3 h。将各组收集的肺组织在 4 ℃的 NP-40 缓冲液中裂解,将肺组织的裂解物、带 Flag 标记的 IDH2 抗体、琥珀酰 CoA 抗体及带有抗 Flag 标记的 M2 亲和树脂在4 ℃下共同孵育 3 h。随后用 4 ℃的 NP-40 缓冲液清洗 3 次,通过 SDS-PAGE 和蛋白免疫印迹进行分析。

1.5 氧化损伤指标检测

严格按照说明书,使用 H2DCF-DA 检测细胞内活性氧(reactive oxygen species,ROS)的含量;使用谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)试剂盒检测 GSH-Px 水平;采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)的含量;采用硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛(malondialdehyde,MDA)。

1.6 流式细胞术检测细胞的凋亡水平

严格按照说明书,使用 Annexin V-FITC 和碘化丙啶(PI)标记物检测细胞凋亡情况。收集各组细胞用胰蛋白酶消化并离心。用 PBS 洗涤细胞沉淀,然后悬浮在 100 μL 结合缓冲液中。将 5 μL Annexin V-FITC 和 5 μL PI(10 μg/mL)添加到细胞悬液中,并在 1.5 mL不透明的 Eppendorf 管中室温孵育 15 min。将 400 μL 的 Annexin V 结合缓冲液添加到试管中,然后置于 CytomicsFC500 流式细胞仪中进行检测。该检测量化了 4 种细胞群:非凋亡细胞(Annexin V^-/PI^-)、早期凋亡细胞(Annexin V^+/PI^-)、晚期凋亡细胞(Annexin V^+/PI^+)和坏死细胞(Annexin V^-/PI^+)。

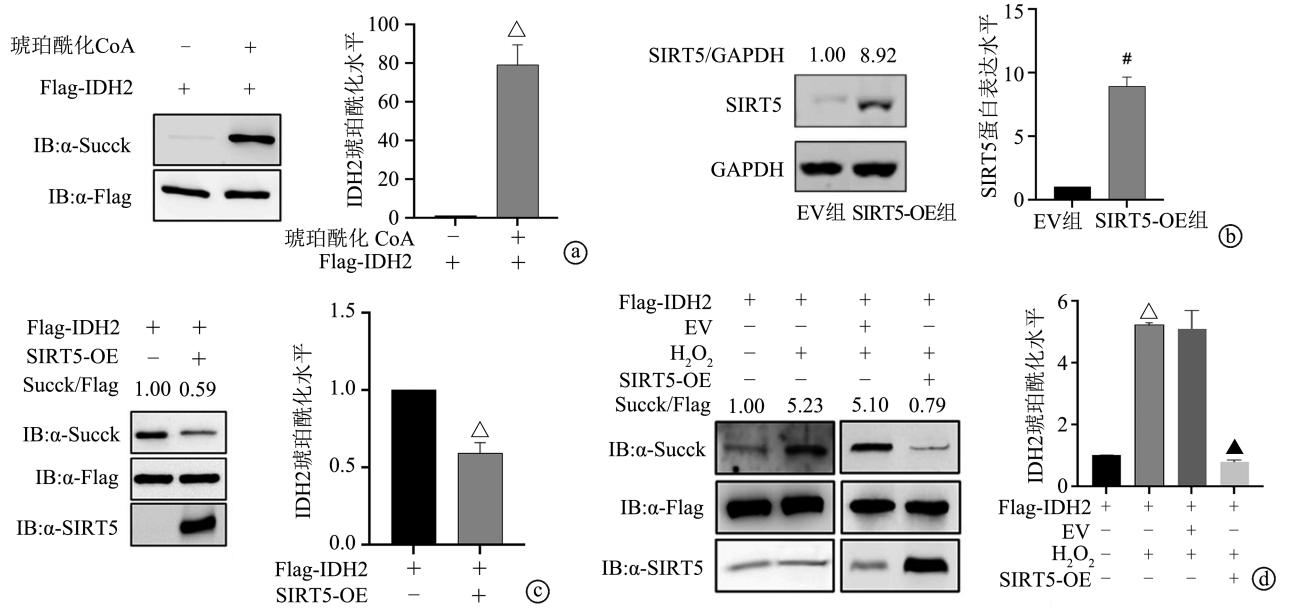
1.7 统计学分析

采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据录入和统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析(*ANOVA*),两两比较采用 *LSD-t* 检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SIRT5 对 IDH2 琥珀酰化的影响

免疫沉淀结果显示,与只存在 Flag-IDH2 相比,同时存在琥珀酰 CoA 和 Flag-IDH2 时 IDH2 的琥珀酰化水平明显增加($P=0.000\ 2$),见图 1a。与 EV 组相比,SIRT5-OE 组 SIRT5 蛋白表达量显著增加($P<0.05$),见图 1b。与只存在 Flag-IDH2 相比,同时存在 SIRT5-OE 和 Flag-IDH2 时 IDH2 的琥珀酰化水平被显著抑制($P<0.05$),见图 1c。与只存在 Flag-IDH2 相比,同时存在 Flag-IDH2 和 H_2O_2时 IDH2 的琥珀酰化水平显著增加($P<0.05$);与同时存在 Flag-IDH2、H_2O_2、EV 时相比,同时存在 Flag-IDH2、H_2O_2、SIRT5-OE 时 IDH2 的琥珀酰化水平显著降低($P<0.05$),见图 1d,表明 SIRT5 可以导致 IDH2 去琥珀酰化。

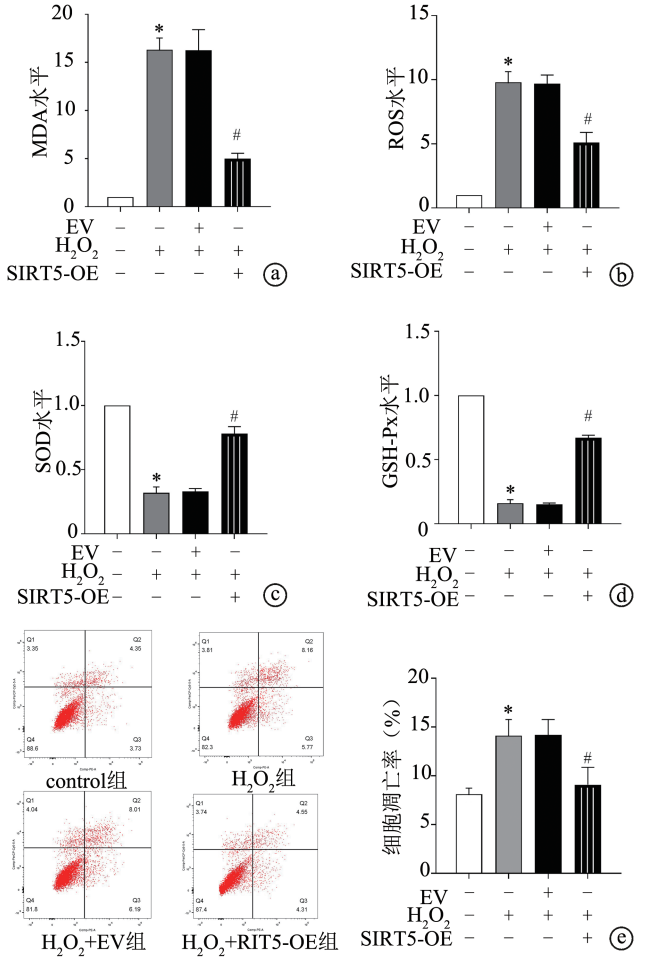


a:免疫沉淀检测 IDH2 的琥珀酰化(α-Succk 为带有 α-Flag 标记的琥珀酰赖氨酸);b:蛋白免疫印迹法检测 SIRT5 蛋白表达;c:SIRT5过表达对 IDH2 琥珀酰化的影响;d:H_2O_2联合 SIRT5 过表达对 IDH2 琥珀酰化的影响 △:与只存在 Flag-IDH2 相比,$P<0.05$;#:与 EV 组相比,$P<0.05$;▲:与同时存在 Flag-IDH2、EV、H_2O_2相比,$P<0.05$

图 1 SIRT5 抑制 IDH2 的琥珀酰化

2.2 SIRT5 对 H_2O_2 诱导的肺上皮细胞氧化损伤的影响

与 control 组相比，H_2O_2 组可明显观察到肺上皮细胞中 MDA 和 ROS 水平显著增高（$P<0.05$），而 SOD、GSH-Px 的水平降低（$P<0.05$）。与 H_2O_2 + EV 组相比，H_2O_2 + SIRT5-OE 组细胞中 MDA 和 ROS 水平明显降低（$P<0.05$），而 SOD、GSH-Px 的水平明显增加（$P<0.05$），见图 2a～d。与 control 组相比，H_2O_2 组的细胞凋亡率升高（$P<0.05$）；与 H_2O_2 + EV 组相比，H_2O_2 + SIRT5-OE 组的细胞凋亡率降低（$P<0.05$），见图 2e。

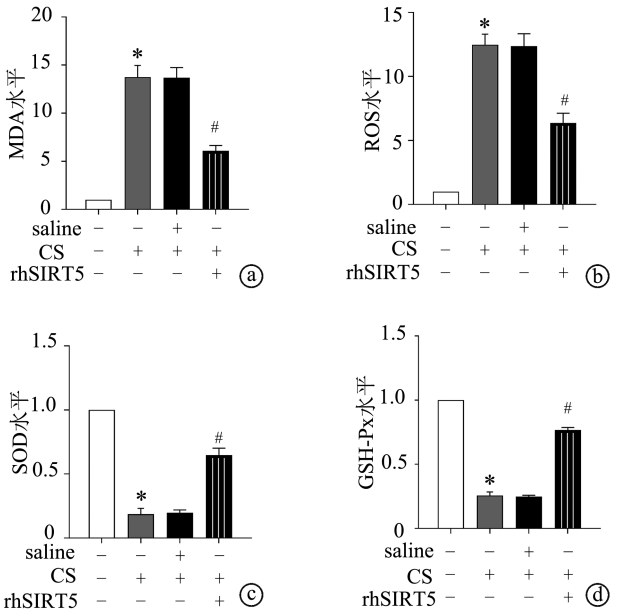


a～d：肺上皮细胞中 MDA、ROS、SOD、GSH-Px 的表达；e：流式细胞术检测细胞凋亡水平 *：与 control 组相比，$P<0.05$；#：与 H_2O_2 + EV 组相比，$P<0.05$

图 2 SIRT5 抑制 H_2O_2 诱导的肺上皮细胞氧化损伤

2.3 SIRT5 对 COPD 小鼠肺组织氧化损伤的影响

与正常组相比，CS 组小鼠肺组织中 MDA 和 ROS 水平显著增高（$P<0.05$），而 SOD、GSH-Px 水平降低（$P<0.05$）。与 CS + saline 组相比，CS + rhSIRT5 组 MDA 和 ROS 水平明显降低（$P<0.05$），而 SOD、GSH-Px水平明显增加（$P<0.05$），见图 3。



a～d：肺组织中 MDA、ROS、SOD、GSH-Px 的水平 *：与正常组相比，$P<0.05$；#：与 CS + saline 组相比，$P<0.05$

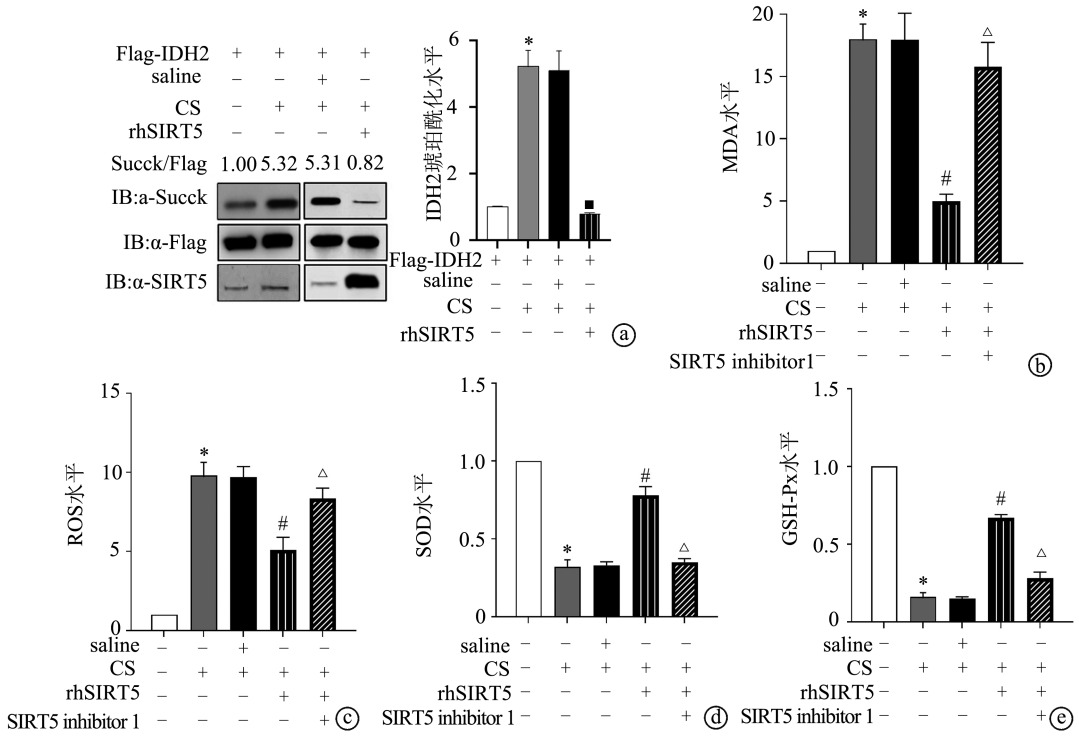
图 3 SIRT5 抑制小鼠肺组织的氧化损伤

2.4 SIRT5 通过促进 IDH2 的去琥珀酰化抑制肺组织的氧化损伤

与只加入 Flag-IDH2 相比，加入 Flag-IDH2 和 CS 后肺组织中 IDH2 的琥珀酰化水平显著增加（$P<0.05$）；与 Flag-IDH2 联合 CS 和 saline 相比，Flag-IDH2 联合 CS 和 rhSIRT5 的 IDH2 琥珀酰化水平均显著降低（$P<0.05$）。与对照组相比，CS 组 MDA 和 ROS 水平明显增高（$P<0.05$），SOD、GSH-Px 水平明显降低（$P<0.05$）。与 CS + rhSIRT5 组相比，CS + rhSIRT5 + SIRT5 inhibitor 1 组 MDA 和 ROS 水平明显增高（$P<0.05$），SOD、GSH-Px 水平明显降低（$P<0.05$），见图 4。

3 讨论

研究报道，SIRT5 可通过调控乙酰化或琥珀酰化作用参与炎症反应、氧化应激及肺损伤等过程[6-7]，但是 SIRT5 是否在肺上皮细胞中直接调节 IDH2 的琥珀酰化尚不明确。本研究结果表明，SIRT5 通过促进 IDH2 去琥珀酰化，明显降低 MDA 和 ROS 水平，并提高 SOD 和 GSH-Px 水平，说明其可改善 H_2O_2 诱导的肺上皮细胞的氧化应激反应。有研究发现，CS 暴露联合 LPS 灌注会加速肺部炎症和肺细胞损伤，从而诱导 COPD[8]。因此，本研究通过 CS 暴露和 LPS 灌注，并按照 Li 等[9] 的方法成功建立了 COPD 小鼠模型，



a:SIRT5 过表达或抑制 SIRT5 对 COPD 小鼠肺组织中 IDH2 琥珀酰化的影响;b~e:肺组织中 MDA、ROS、SOD、GSH-Px 的水平 ▲:与只存在 Flag-IDH2 相比,$P<0.05$;■:与同时存在 Flag-IDH2、CS、saline 相比,$P<0.05$;*:与正常组相比,$P<0.05$;#:与 CS+saline 组相比,$P<0.05$;△:与 CS+rhSIRT5 组相比,$P<0.05$

图 4 SIRT5 通过促进 IDH2 的去琥珀酰化抑制肺上皮细胞的氧化损伤

并观察到 SIRT5 可以改善肺组织的氧化损伤,过表达 SIRT5 不仅减少了 H_2O_2 诱导的肺上皮细胞凋亡,还显著抑制了肺上皮细胞和小鼠肺组织中 MDA 和 ROS 水平,增加了 SOD 和 GSH-Px 水平;过表达 SIRT5 在体内外均显著抑制了 IDH2 的琥珀酰化,表明过表达 SIRT5 可促进 IDH2 去琥珀酰化,SIRT5 可能是 COPD 潜在的治疗靶点。

去乙酰化酶存在于哺乳动物细胞中,具有多个亚细胞定位,可调节多种代谢途径、应激反应、衰老、新陈代谢和其他疾病的生物学活动[10]。SIRT5 定位于线粒体基质,除去乙酰化酶活性外,还表现出脱丙二酰酶和去琥珀酰酶活性[11]。本研究观察到 SIRT5 可显著抑制 CODP 中 IDH2 的琥珀酰化。以往关于 SIRT5 对 COPD 的改善作用报道较少。但有较多的证据表明,SIRT1 和 SIRT6 对 COPD 有改善作用。在肺组织中,SIRT1 通过将 NAD 作为共底物对靶蛋白进行去乙酰化,在抑制自噬、细胞衰老、纤维化和炎症中起关键作用,从而调控氧化还原反应,进而改善或减缓 COPD[12]。而本研究在体内外均观察到 SIRT5-OE 和 rhSIRT5 均可明显抑制氧化损伤,且 IDH2 的琥珀酰化亦被抑制。此外,本研究使用 SIRT5 inhibitor 抑制 SIRT5 的去琥珀酰化作用后,小鼠肺组织中 MDA 和 ROS 的水平都明显增高,而 SOD 和 GSH-Px 的水平显著降低,表明 SIRT5 可以抑制 IDH2 的琥珀酰化改善 CS 诱导的肺上皮细胞氧化损伤。

IDH2 同样定位于线粒体中,并在异柠檬酸脱羧为 α-酮戊二酸的过程中将 $NADP^+$ 还原为 NADPH。因此,IDH2 被广泛认为是线粒体中 NADPH 的关键生成器。也有研究表明,IDH2 对维持线粒体的氧化还原平衡至关重要[13-15]。本研究观察到 SIRT5 可明显抑制 IDH2 的琥珀酰化,SIRT5 过表达可抑制氧化损伤导致的肺上皮细胞凋亡。有研究发现,SIRT5 促进 IDH2 的去琥珀酰化可以明显提高 IDH2 的活性[4],IDH2 缺失可加剧小鼠肺损伤,使用线粒体抗氧化治疗可减轻肺细胞的氧化损伤[16]。本研究表明,IDH2 活性的增加可能是抑制肺上皮细胞氧化损伤的关键,与以上研究结果基本一致。

综上所述,本研究发现,SIRT5 在介导氧化损伤过程中使 IDH2 发生去琥珀酰化,而 IDH2 的去琥珀酰化是 SIRT5 防止氧化损伤的关键机制。因此,SIRT5 通过促进 IDH2 去琥珀酰化增加 COPD 小鼠肺上皮细胞的抗氧化能力。

[参考文献]

[1] Chikuma K, Arima K, Asaba Y, et al. The potential of lipid-polymer nanoparticles as epigenetic and ROS control approaches for COPD[J].

Free Radic Res, 2020, 54 (11 - 12): 829 - 840. doi: 10. 1080/10715762. 2019. 1696965.

[2] Sun X, Feng X, Zheng D, et al. Ergosterol attenuates cigarette smoke extract-induced COPD by modulating inflammation, oxidative stress and apoptosis in vitro and in vivo[J]. Clin Sci, 2019, 133(13): 1523 - 1536. doi: 10. 1042/CS20190331.

[3] Verdin E, Hirschey MD, Finley LWS, et al. Sirtuin regulation of mitochondria: energy production, apoptosis, and signaling [J]. Trends Biochem Sci, 2010, 35(12): 669 - 675. doi: 10. 1016/j. tibs. 2010. 07. 003.

[4] Zhou L, Wang F, Sun R, et al. SIRT5 promotes IDH2 desuccinylation and G6PD deglutarylation to enhance cellular antioxidant defense[J]. EMBO Rep, 2016, 17(6): 811 - 822. doi: 10. 15252/embr. 201541643.

[5] Han YK, Kim JS, Lee GB, et al. Oxidative stress following acute kidney injury causes disruption of lung cell cilia and their release into the bronchoaveolar lavage fluid and lung injury, which are exacerbated by Idh2 deletion[J]. Redox Biol, 2021, 46: 102077. doi: 10. 1016/j. redox. 2021. 102077.

[6] Qin K, Han C, Zhang H, et al. NAD^+ dependent deacetylase Sirtuin 5 rescues the innate inflammatory response of endotoxin tolerant macrophages by promoting acetylation of p65[J]. J Autoimmun, 2017, 81: 120 - 129. doi: 10. 1016/j. jaut. 2017. 04. 006.

[7] Mazumder S, Barman M, Bandyopadhyay U, et al. Sirtuins as endogenous regulators of lung fibrosis: a current perspective[J]. Life Sci, 2020, 258: 118201. doi: 10. 1016/j. lfs. 2020. 118201.

[8] Lee JW, Ryu HW, Lee SU, et al. Protective effect of polyacetylene from dendropanax morbifera leveille leaves on pulmonary inflammation induced by cigarette smoke and lipopolysaccharide[J]. J Funct Foods, 2017, 32: 358 - 366. doi: 10. 1016/j. jff. 2017. 03. 007.

[9] Li D, Wang J, Sun D, et al. Tanshinone ⅡA sulfonate protects against cigarette smoke-induced COPD and down-regulation of CFTR in mice [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1 - 13. doi: 10. 1038/s41598 - 017 - 18745 - 5.

[10] Liu M, Yu J, Jin H, et al. Bioinformatics analysis of the SIRT family members and assessment of their potential clinical value[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 2635. doi: 10. 2147/OTT. S298616.

[11] Zhang R, Wang C, Tian Y, et al. SIRT5 promotes hepatocellular carcinoma progression by regulating mitochondrial apoptosis[J]. J Cancer, 2019, 10(16): 3871 - 3882. doi: 10. 7150/jca. 31266.

[12] Chun P. Role of sirtuins in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Arch Pharm Res, 2015, 38(1): 1 - 10. doi: 10. 1007/s12272 - 014 - 0494 - 2.

[13] Park JH, Ku HJ, Lee JH, et al. Disruption of IDH2 attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation and lung injury in an α-ketoglutarate-dependent manner [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(2): 798 - 802. doi: 10. 1016/j. bbrc. 2018. 06. 078.

[14] Kim YR, Baek JI, Kim SH, et al. Therapeutic potential of the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ in mitochondrial-ROS induced sensorineural hearing loss caused by Idh2 deficiency[J]. Redox Biol, 2019, 20: 544 - 555. doi: 10. 1016/j. redox. 2018. 11. 013.

[15] 陆国辉, 李艳茹. 金银花对 H_2O_2 诱导的 PC12 细胞氧化损伤的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 111 - 115. doi: 10. 13412/j. cnki. zyyl. 2017. 05. 029.

[16] Han YK, Kim JS, Lee GB, et al. Oxidative stress following acute kidney injury causes disruption of lung cell cilia and their release into the bronchoaveolar lavage fluid and lung injury, which are exacerbated by Idh2 deletion[J]. Redox Biol, 2021, 46: 102077. doi: 10. 1016/j. redox. 2021. 102077.

(编辑: 龙小芬)