

芹菜素对糖尿病肾病小鼠肾损伤的保护作用

覃春美¹, 李 刚², 卢 华¹, 王茜茜¹, 赵 艳¹

(1. 四川省泸州市人民医院肾病内科, 四川 泸州 646000; 2. 四川省泸州市人民医院肿瘤科, 四川 泸州 646000)

摘要: **目的** 探讨芹菜素对糖尿病肾病 (DKD) 小鼠肾损伤的保护作用。**方法** 体内实验, 通过高脂饮食联合链脲佐菌素腹腔注射建立 DKD 小鼠模型并分为模型组、芹菜素组, 同时设正常组, 芹菜素组灌胃给予 50 mg/kg 芹菜素干预 8 周后处死小鼠, 检测小鼠尿白蛋白肌酐比 (UACR)、空腹血糖 (FBG)、血肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN) 和总胆固醇 (TC) 水平, 采用 HE、PAS 及 Masson 染色观察小鼠肾脏组织病理改变, ELISA 法检测肾组织炎症因子 TNF- α 和 IL-6 水平, 免疫组化检测肾组织 Sirt6 及 Nrf2 表达情况, Western blot 法检测肾组织 Sirt6、Nrf2、TNF- α 和 IL-6 蛋白表达。体外实验, 人肾小球内皮细胞分为对照组、高糖组、si-Sirt6 组、芹菜素组、芹菜素+si-Sirt6 组, Western blot 法检测细胞 Sirt6、Nrf2、TNF- α 和 IL-6 蛋白表达。**结果** 动物实验结果显示, 与模型组比较, 芹菜素组小鼠 UACR、FBG、SCr、BUN 和 TC 水平均降低 ($P<0.05$), 肾组织病理损伤减轻; 肾组织 Sirt6、Nrf2 蛋白表达升高 ($P<0.05$), TNF- α 、IL-6 表达降低 ($P<0.05$)。细胞实验结果显示, 与模型组比较, 芹菜素组 Sirt6、Nrf2 蛋白表达升高 ($P<0.05$), TNF- α 、IL-6 蛋白表达降低 ($P<0.05$), 而沉默 Sirt6 可逆转芹菜素对高糖诱导的 Nrf2 表达及炎症损伤的作用 ($P<0.05$)。**结论** 芹菜素可通过靶向 Sirt6/Nrf2 信号通路, 改善 DKD 肾小球内皮细胞炎症损伤。

关键词: 芹菜素; 糖尿病肾病; 肾小球内皮细胞; Sirt6; Nrf2

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)06-2048-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.06.046

糖尿病肾脏疾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病最常见、最严重的慢性微血管并发症之一, 已成为终末期肾病的主要原因, 同时被认为是诸多心血管疾病的独立危险因素^[1-2]。DKD 的病理机制极其复杂, 涉及炎症、氧化应激、肾纤维化等过程。

芹菜素是一种具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗癌特性的天然类黄酮^[3-4], 已被证明在 DKD 中发挥保护作用^[5-7]。芹菜素可改善糖尿病大鼠肾纤维化和促炎基因表达^[6], 通过抑制 Nrf2 途径的氧化应激和炎症来保护肾小管上皮细胞免受高糖诱导的损伤^[7]。然而, 芹菜素对 DKD 肾小球内皮细胞的作用及机制尚不清楚。Sirt6 是具有抗炎、抗氧化、维持葡萄糖稳态和调节自噬等重要作用的组蛋白^[8]。研究发现, 足细胞特异性 Sirt6 缺失可加重 DKD 小鼠足细胞损伤和蛋白尿^[9]; 而 Sirt6 过表达可减轻高糖诱导的足细胞凋亡和氧化应激, 表明 Sirt6 可能是干预 DKD 的新靶点^[10-11]。此外, 有报道称, 芹菜素可调控癌细胞 Sirt6 蛋白的表达^[12], 然而芹菜素是否可调控肾小球内皮细胞 Sirt6 的表达尚不清楚。因此, 本研究重点探索芹菜素是否可通过调控 Sirt6 信号通路对 DKD 肾小球内皮细胞发挥保护作用, 旨在为 DKD 的治疗提供新的方向和线索, 并为芹菜素治疗 DKD 提供基础证据。

1 材料

1.1 动物和细胞 SPF 级雄性 7 周龄 C57BL/6J 小鼠, 体重 20~25 g, 购自西南医科大学实验动物中心, 饲养于西南医科大学实验动物中心 [实验动物使用许可证号 SYXK(川) 2018-17], 环境温度 22~25 $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 40%~60%, 12 h/12 h 光照/黑暗交替循环, 适应性喂养 7 d 后进行实验。人肾小球内皮细胞 (human renal glomerular endothelial cells, HRGECs) 购自北京北纳创联生物技术研究院。

1.2 药物与试剂 芹菜素 (上海源叶生物科技有限公司, 货号 B20981)。Sirt6、Nrf2 一抗 (武汉三鹰生物技术有限公司, 批号 13572-1-AP、80593-1-RR); TNF- α 、IL-6 一抗 (杭州华安生物技术有限公司, 批号 ER65189、EM1701-45); 链脲佐菌素 (美国 Sigma 公司, 批号 S0130); DAB 显色液 (大连美仑生物技术有限公司, 货号 MB9885); 苏木素染色液 (北京中杉金桥生物技术有限公司, 货号 ZLI-9618); Masson 改良三色染色液、TNF- α 、IL-6 ELISA 试剂盒 (上海酶联科技生物有限公司, 货号 ml093351、mlC50536-1、ml098430); DMEM 培养基、青霉素链霉素溶液 (北京沃凯生物科技有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组、造模与给药 随机选取 20 只小鼠, 通过

收稿日期: 2024-03-13

基金项目: 泸州市科技计划项目 (2021-JYJ-80, 2021-JYJ-81)

作者简介: 覃春美 (1987—), 女, 博士生, 研究方向糖尿病肾病。Tel: 15883073775, E-mail: 269386723@qq.com

高脂高糖饲料喂养 4 周，再连续 5 d 腹腔注射 55 mg/kg 链脲佐菌素建立 DKD 模型；另取 10 只小鼠作为正常组，以基础饲料喂养，同时给予相应剂量的柠檬酸钠缓冲液腹腔注射。注射结束 1 周后测量小鼠随机血糖和 24 h 尿蛋白，以血糖 ≥ 16.7 mmol/L，且 24 h 尿蛋白 ≥ 30 mg 为 DKD 小鼠模型建立成功标准，将模型小鼠并随机分为模型组和芹菜素组，每组 10 只。芹菜素组小鼠灌胃给予芹菜素 50 mg/kg，正常组和模型组灌胃给予等量蒸馏水，药物干预 8 周。留取尿液、血液，使用颈椎脱臼法处死后取材，留取肾脏组织，部分置于包埋盒中准备包埋，部分置于-80℃保存备用。

2.2 细胞处理与分组 HRGECs 用含 5.6 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 培养基培养，作为对照组；用含 30 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 培养基培养，作为高糖组；将 Sirt6 小分子干扰 RNA (si-Sirt6) 转染至 HRGECs 后用 30 mmol/L 葡萄糖处理，作为 si-Sirt6 组；用 10 μ mol/L 芹菜素和 30 mmol/L 葡萄糖处理 HRGECs 细胞，作为芹菜素组；将 si-Sirt6 转染至 HRGECs 后用 10 μ mol/L 芹菜素和 30 mmol/L 葡萄糖处理，作为芹菜素+si-Sirt6 组。细胞分组干预 24 h 后进行后续相关指标检测。

2.3 小鼠肾功能、糖脂代谢指标检测 在处死之前，将小鼠单独放置于代谢笼，留取尿液，采用试剂盒检测各组小鼠尿白蛋白肌酐比 (UACR)；将小鼠禁食 12 h 后称量体质量，并使用血糖仪测定各组小鼠空腹血糖 (FBG) 水平；小鼠眼球取血，分离得到血清，采用自动生化分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司，型号 BS-240VET) 检测血清总胆固醇 (TC)、血肌酐 (SCr) 及尿素氮 (BUN) 水平。

2.4 小鼠肾脏组织病理改变观察 取部分小鼠肾组织，用 4% 多聚甲醛固定，经石蜡包埋、切片后，分别进行 HE、PAS 及 Masson 染色，通过 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件，评估肾小球基质面积占肾小球面积的百分比。

2.5 ELISA 法检测小鼠肾脏组织中炎症因子水平 于低温条

件下将小鼠肾组织制成匀浆液，按照 ELISA 试剂盒说明书操作，检测小鼠肾组织炎症因子 TNF- α 、IL-6 水平。

2.6 免疫组化染色检测肾组织 Sirt6、Nrf2 蛋白表达 小鼠肾组织石蜡切片常规脱蜡水化后，热修复抗原，山羊血清封闭非特异抗原，分别滴加稀释后的 Sirt6 (1:50)、Nrf2 (1:100) 抗体，4℃孵育过夜，次日滴加二抗，DAB 显色后苏木素染核，经脱水、透明后封片。以光镜下出现棕黄色颗粒为阳性信号。通过 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件评估肾小球阳性区域占肾小球面积的百分比。

2.7 Western blot 法检测肾组织和细胞 Sirt6、Nrf2、TNF- α 、IL-6 蛋白表达 取各组小鼠肾组织和细胞样本，加入裂解液裂解样本，离心后收集上清液，BCA 法测定总蛋白浓度。100℃沸水浴加热 6 min 使蛋白变性，上样后进行十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳，转膜，5% 脱脂奶粉溶液封闭 1 h，加入 Sirt6、Nrf2、TNF- α 、IL-6 一抗 (1:1000) 4℃孵育过夜，次日于室温孵育 1 h，加入二抗摇床振荡孵育 1 h，TBST 缓冲液漂洗 3 次后，使用增强化学发光试剂在暗室曝光。以 Tubulin 为内参，并采用 Image J 软件分析各条带灰度值。

2.8 统计学分析 通过 SPSS 26.0 软件进行处理，计量资料以均 ($\bar{x}\pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 芹菜素对小鼠一般状态、肾功能及糖脂代谢指标的影响 模型组小鼠出现体态消瘦，皮毛晦暗，活动迟缓，精神萎靡及饮水、尿量增多等变化，芹菜素组以上情况均有不同程度的改善。与正常组比较，模型组小鼠体质量降低 (*P*<0.05)，UACR、FBG、SCr、BUN 和 TC 水平均升高 (*P*<0.05)；与模型组比较，芹菜素组小鼠体质量升高 (*P*<0.05)，UACR、FBG、SCr、BUN 和 TC 水平均降低 (*P*<0.05)，见表 1。

表 1 各组小鼠体质量、肾功能及糖脂代谢指标比较 ($\bar{x}\pm s$ ，*n*=10)

组别	体质量/g	UACR/($\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$)	FBG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	SCr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
正常组	26.33±3.89	13.49±2.04	6.22±0.74	1.72±0.27	10.18±0.94	17.80±4.26
模型组	19.24±3.19 [*]	106.29±18.91 [*]	28.69±3.20 [*]	3.72±0.85 [*]	13.80±2.29 [*]	34.07±10.64 [*]
芹菜素组	23.20±2.80 [#]	67.53±10.44 [#]	20.08±3.86 [#]	2.74±0.74 [#]	11.80±1.49 [#]	24.42±4.894 [#]

注：与正常组比较，^{*}*P*<0.05；与模型组比较，[#]*P*<0.05。

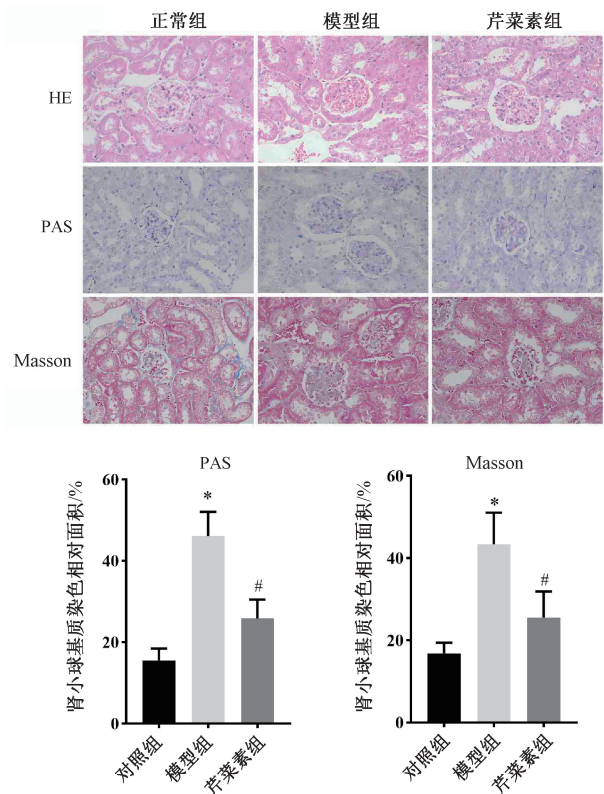
3.2 芹菜素对 DKD 小鼠肾脏组织病理损伤的影响 HE 染色显示，与正常组比较，模型组小鼠肾小球体积增大、肾小管萎缩；PAS 染色及 Masson 染色显示，模型组小鼠肾组织 PAS 阳性区域及 Masson 阳性区域较正常组增多，提示模型组小鼠肾脏糖原沉积及肾脏纤维化程度较正常组小鼠加重，而芹菜素干预后可以改善 DKD 模型小鼠肾小管萎缩、肾脏糖原沉积及胶原纤维增生等，见图 1。

3.3 芹菜素对 DKD 小鼠肾皮质中 Sirt6、Nrf2 蛋白表达的影响 免疫组化结果显示，与正常组比较，模型组小鼠肾小球中 Sirt6 及 Nrf2 表达均降低 (*P*<0.05)；与模型组比

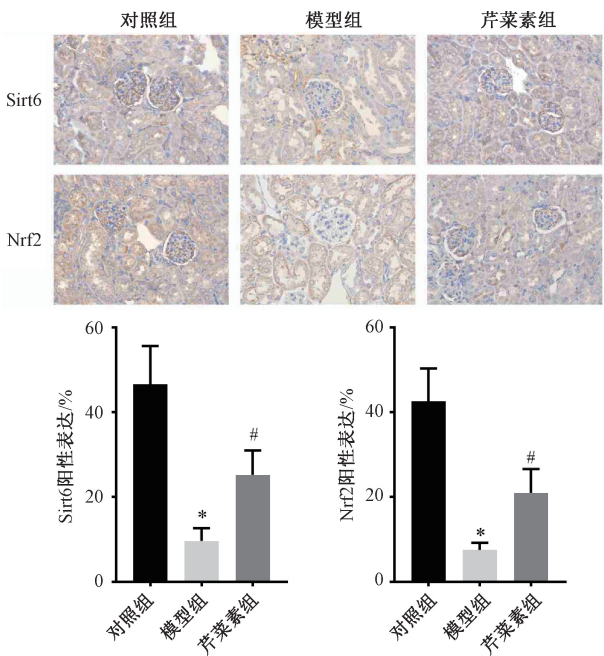
较，芹菜素组小鼠肾小球 Sirt6、Nrf2 表达均升高 (*P*<0.05)，见图 2。

Western blot 结果显示，与正常组比较，模型组小鼠肾组织 Sirt6、Nrf2 蛋白表达均降低 (*P*<0.05)；与模型组比较，芹菜素组小鼠肾组织 Sirt6、Nrf2 蛋白表达均升高 (*P*<0.05)，见图 3。

3.4 芹菜素对 DKD 小鼠肾组织炎症因子 TNF- α 、IL-6 分泌和蛋白表达的影响 Western blot 结果显示，与正常组比较，模型组小鼠肾组织 TNF- α 、IL-6 蛋白表达均升高 (*P*<0.05)；与模型组比较，芹菜素组小鼠肾组织 TNF- α 、IL-6



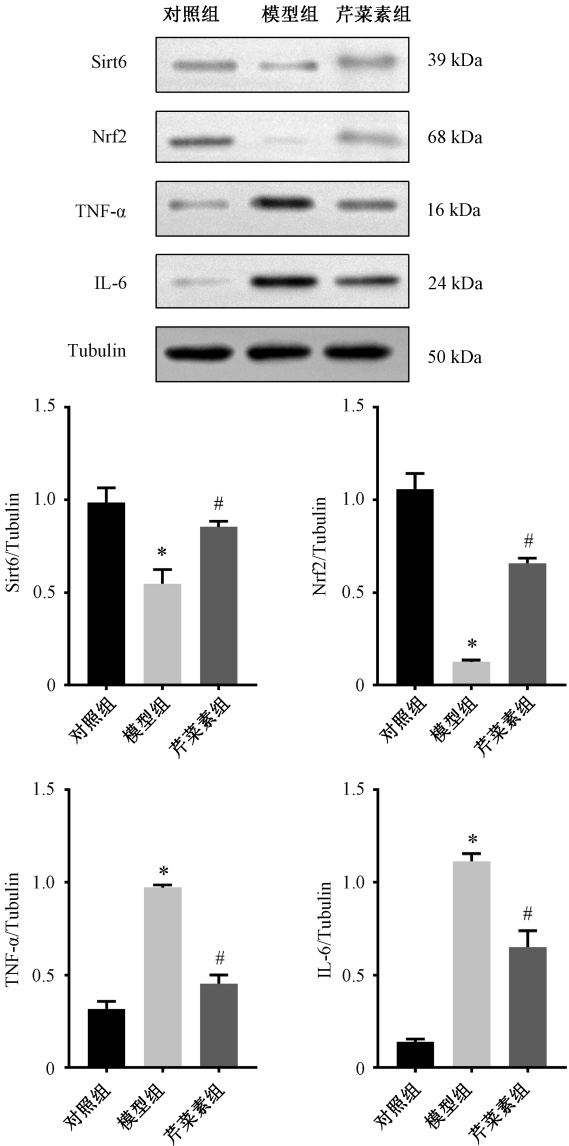
注：与正常组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ 。
图 1 芹菜素对 DKD 小鼠肾脏组织病理损伤的影响 ($\times 400$, $\bar{x}\pm s$, $n=10$)



注：与正常组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ 。
图 2 芹菜素对 DKD 小鼠肾皮质中 Sirt6、Nrf2 蛋白表达的影响 ($\times 400$, $\bar{x}\pm s$, $n=10$)

蛋白表达均降低 ($P<0.05$)，见图 3。

ELISA 结果显示，与正常组比较，模型组小鼠肾组织



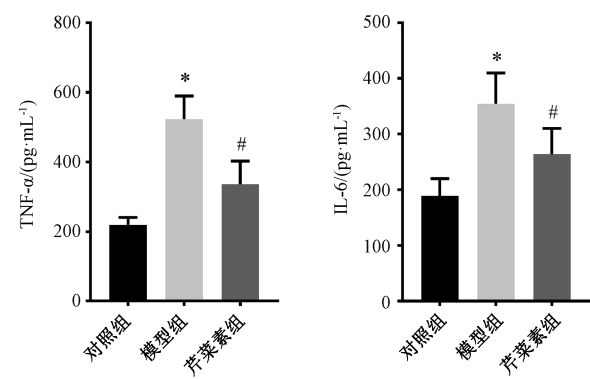
注：与正常组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ 。
图 3 芹菜素对 DKD 小鼠肾组织 Sirt6、Nrf2、TNF-α 和 IL-6 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

TNF-α、IL-6 水平均升高 ($P<0.05$)；与模型组比较，芹菜素组小鼠肾组织 TNF-α、IL-6 水平均降低 ($P<0.05$)，见图 4。

3.5 芹菜素对高糖诱导 HRGECs 细胞 Sirt6/Nrf2 通路和炎性损伤的影响 如图 5 所示，与对照组比较，高糖组细胞 Sirt6、Nrf2 蛋白表达降低 ($P<0.05$)，TNF-α、IL-6 蛋白表达升高 ($P<0.05$)；与高糖组比较，芹菜素组细胞 Sirt6、Nrf2 蛋白表达表达升高 ($P<0.05$)，TNF-α、IL-6 蛋白表达降低 ($P<0.05$)；与芹菜素组比较，芹菜素+si-Sirt6 组细胞 Sirt6、Nrf2 蛋白表达降低 ($P<0.05$)，TNF-α、IL-6 蛋白表达升高 ($P<0.05$)，提示芹菜素可部分逆转高糖对 HRGECs 细胞 Sirt6/Nrf2 通路的抑制作用，改善 HRGECs 细胞炎性损伤。

4 讨论

DKD 是糖尿病最常见的微血管并发症，其发病机制复

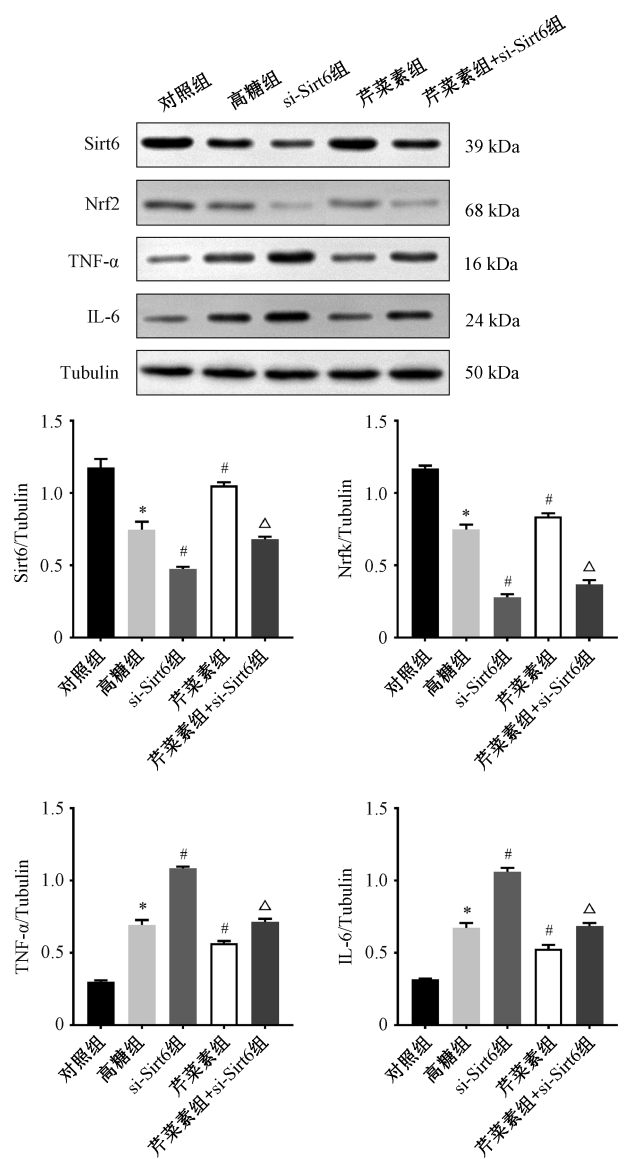


注：与正常组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ 。

图 4 芹菜素对 DKD 小鼠肾组织炎症因子 TNF- α 、IL-6 分泌的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

杂，糖脂代谢异常和血流动力学变化是驱动 DKD 肾损伤的基础，众多炎症介质及细胞因子参与 DKD 的发生发展。研究表明，芹菜素作为一种天然生物活性物质，具有降糖调脂作用^[13-15]。芹菜素不仅可以改善高脂喂养小鼠模型的脂质代谢紊乱^[13]，还可改善 2 型糖尿病大鼠的糖脂代谢以及内皮功能障碍^[14]。本研究采用高脂饮食联合腹腔注射链脲佐菌素构建了 DKD 小鼠模型，发现模型组小鼠 FBG、TC 水平升高，而芹菜素干预有效地逆转了 DKD 模型组小鼠的糖脂代谢紊乱。有研究发现，芹菜素还具有抗炎作用^[16-18]。芹菜素可通过调控 NF- κ B 信号途径抑制炎症反应，改善链脲佐菌素诱导 DKD 大鼠肾损伤^[17]。本实验结果显示，芹菜素可下调 DKD 小鼠肾组织促炎细胞因子 TNF- α 及 IL-6 的表达，降低 DKD 小鼠尿蛋白、尿素氮及肌酐水平，改善小鼠肾组织病理损伤，表明芹菜素具有降糖、调脂、抗炎作用，可改善 DKD 炎性损伤，发挥肾脏保护作用。

Sirt6 是一种染色质相关组蛋白去乙酰化酶，其在内皮细胞中高度表达，Sirt6 缺乏可增加内皮细胞促炎细胞因子、细胞外基质重塑酶和粘附分子的表达^[19]。Sirt6 过表达则可减轻 DKD 炎性损伤^[10]。研究表明，Sirt6 可通过激活 AMPK 途径减弱高糖诱导的足细胞线粒体功能障碍和细胞凋亡^[11]。然而，Sirt6 在 DKD 肾小球内皮细胞中的表达及其在肾小球内皮细胞损伤中的作用尚不清楚。本研究发现 Sirt6 在肾小球内皮细胞中表达，且在高糖刺激下 Sirt6 的表达下调；芹菜素可下调高糖诱导的炎症因子表达；而敲低 Sirt6 表达可增加经芹菜素处理的 HRGECs 的炎症因子表达，表明 Sirt6 在芹菜素的抗活性中起关键作用。既往研究报道称，过表达 Sirt6 可增加内皮细胞 Nrf2 及其靶基因的表达，而下调 Sirt6 则会降低 Nrf2 及其靶基因的表达^[20]。Sirt6 可通过调控 Nrf2 的表达，缓解 LPS 诱导的人脐静脉内皮细胞炎症反应^[21]。但尚不清楚芹菜素是否可通过调控 Sirt6/Nrf2 通路发挥 DKD 保护作用。本实验发现 DKD 小鼠肾组织 Sirt6 表达下降的同时伴有 Nrf2 表达下调，芹菜素干预后可上调 DKD 小鼠 Sirt6 及 Nrf2 蛋白表达；在高糖环境下，敲低 Sirt6 可下调 Nrf2 蛋白表达，而芹菜素干预亦可上调肾小球内皮细胞 Sirt6 及 Nrf2 蛋白表达。以上结果表明 Sirt6/Nrf2 信号通路



注：与对照组比较，* $P<0.05$ ；与高糖组比较，# $P<0.05$ ；与芹菜素组比较， Δ $P<0.05$ 。

图 5 芹菜素对高糖诱导 HRGECs 细胞 Sirt6、Nrf2、TNF- α 、IL-6 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

可能参与了 DKD 的发生发展，芹菜素可通过调控 Sirt6/Nrf2 信号通路来改善 DKD 肾小球内皮细胞炎性损伤。

综上所述，本研究首次提出了芹菜素可通过干预 Sirt6/Nrf2 信号通路，减轻 DKD 肾小球内皮细胞炎性损伤，发挥肾脏保护作用，提示芹菜素可能是未来防治 DKD 的一种有前途的药物。

参考文献：

[1] Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(2): 117-124.

[2] Furuya F, Ishii T, Kitamura K. Chronic inflammation and progression of diabetic kidney disease [J]. *Contrib Nephrol*,

2019, 198: 33-39.

[3] Hostetler G L, Ralston R A, Schwartz S J. Flavones: food sources, bioavailability, metabolism, and bioactivity [J]. *Adv Nutr*, 2017, 8(3): 423-435.

[4] Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, et al. The therapeutic potential of apigenin [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1305.

[5] Malik S, Suchal K, Khan S I, et al. Apigenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via MAPK-NF-κB-TNF-α and TGF-β1-MAPK-fibronectin pathways [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(2): F414-F422.

[6] Ogura Y, Kitada M, Xu J, et al. CD38 inhibition by apigenin ameliorates mitochondrial oxidative stress through restoration of the intracellular NAD⁺/NADH ratio and Sirt3 activity in renal tubular cells in diabetic rats [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(12): 11325-11336.

[7] Zhang J C, Zhao X M, Zhu H L, et al. Apigenin protects against renal tubular epithelial cell injury and oxidative stress by high glucose via regulation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2) pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5280-5288.

[8] Kitada M, Kume S, Takeda-Watanabe A, et al. Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(3): 153-164.

[9] Liu M, Liang K L, Zhen J H, et al. Sirt6 deficiency exacerbates podocyte injury and proteinuria through targeting Notch signaling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 413.

[10] Ji L Q, Chen Y F, Wang H Q, et al. Overexpression of Sirt6 promotes M2 macrophage transformation, alleviating renal injury in diabetic nephropathy [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(1): 103-115.

[11] Fan Y Q, Yang Q, Yang Y J, et al. Sirt6 suppresses high glucose-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in podocytes through AMPK activation [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(3): 701-713.

[12] Sharma A, Sinha S, Keswani H, et al. Kaempferol and apigenin suppresses the stemness properties of TNBC cells by modulating sirtuins [J]. *Mol Divers*, 2022, 26(6): 3225-3240.

[13] Wu L L, Guo T D, Deng R X, et al. Apigenin ameliorates insulin resistance and lipid accumulation by endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c/SREBP-2 pathway in palmitate-induced HepG2 cells and high-fat diet-fed mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 377(1): 146-156.

[14] Ren B, Qin W W, Wu F H, et al. Apigenin and naringenin regulate glucose and lipid metabolism, and ameliorate vascular dysfunction in type 2 diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 773: 13-23.

[15] 郭丛丛, 姚金铭, 范正媛, 等. 芹菜素治疗糖尿病及其并发症作用机制概述 [J]. 山东中医杂志, 2019, 38(10): 990-995.

[16] Wu Q J, Li W, Zhao J, et al. Apigenin ameliorates doxorubicin-induced renal injury via inhibition of oxidative stress and inflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111308.

[17] 奚丹, 苏卿. 芹菜素对糖尿病大鼠肾功能的保护作用及机制研究 [J]. 中成药, 2023, 45(2): 630-634.

[18] 李海涛, 李沁, 蔡飞, 等. 芹菜素对小鼠 RAW264.7 巨噬细胞极化和炎症反应的作用及其机制 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2023, 49(3): 549-556.

[19] Lappas M. Anti-inflammatory properties of sirtuin 6 in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 597514.

[20] He Y H, Yang G D, Sun L J, et al. SIRT6 inhibits inflammatory response through regulation of NRF2 in vascular endothelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107926.

[21] Qin Y, Cao L, Hu L. Sirtuin 6 mitigated LPS-induced human umbilical vein endothelial cells inflammatory responses through modulating nuclear factor erythroid 2-related factor 2 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(7): 11305-11317.