

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.01.011

慢性乙型肝炎患者外周血 SIRT1、SIRT3 与 HBV-DNA 载量和氧化应激的相关性分析 *

雷勘錡 陈姝谕 周雨欣 刘一妍 颜学兵[△]

(徐州医科大学附属医院感染性疾病科 江苏 徐州 221002)

摘要 目的:分析慢性乙型肝炎(CHB)患者外周血沉默信息调节因子(SIRT)1、SIRT3 与乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量、氧化应激的相关性。**方法:**选择 2021 年 2 月至 2024 年 1 月于本院就诊的 190 例 CHB 患者,采用实时荧光定量聚合酶链反应技术法(RQ-PCR)测定 HBV DNA 载量及 SIRT1、SIRT3 mRNA 表达,酶联免疫吸附法测定氧化应激指标[丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)、NADPH 氧化酶 2 (NOX2)]。按照 HBV-DNA 载量将 CHB 患者分为低载量组(n=64)、中载量组(n=81)、高载量组(n=45),对比 3 组上述指标,采用 Spearman 或 Pearson 相关性分析外周血 SIRT1mRNA、SIRT3mRNA 与 HBV-DNA 载量、氧化应激的关系。**结果:**高载量组 SIRT1 mRNA 表达最高,其次为中载量组、低载量组,高载量组 SIRT3 mRNA 表达最低,其次为中载量组、低载量组($P<0.05$);高载量组 MDA、NOX2 最高,其次为中载量组、低载量组,高载量组 GSH、SOD 最低,其次为中载量组、低载量组 ($P<0.05$);Spearman 或 Pearson 相关性分析发现,HBV-DNA 载量、MDA、NOX2 与 SIRT1 mRNA 表达呈正相关($P<0.05$),与 SIRT3 mRNA 表达呈负相关($P<0.05$);GSH、SOD 与 SIRT1 mRNA 表达呈负相关($P<0.05$),与 SIRT3 mRNA 表达呈正相关($P<0.05$)。 **结论:**随着 HBV-DNA 载量增加,CHB 患者 SIRT1 mRNA 表达呈升高趋势、SIRT3 呈降低趋势,且 SIRT1、SIRT3mRNA 表达与氧化应激密切相关。

关键词:慢性乙型肝炎;沉默信息调节因子 1;沉默信息调节因子 3;乙肝病毒脱氧核糖核酸载量;氧化应激
中图分类号:R512.62 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2025)01-80-07

Correlation Analysis of SIRT1 and SIRT3 in Peripheral Blood with HBV-DNA Load and Oxidative Stress in Patients with Chronic Hepatitis B*

LEI Ao-qi, CHEN Shu-yu, ZHOU Yu-xin, LIU Yi-yan, YAN Xue-bing[△]

(Department of Infectious Diseases, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University,
Xuzhou, Jiangsu, 221002, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the correlation between silent information regulator (SIRT) 1 and SIRT3 in peripheral blood of patients with chronic hepatitis B (CHB) and hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV-DNA) load and oxidative stress. **Methods:** A total of 190 patients with CHB who were treated in our hospital from February 2021 to January 2024 were selected. The HBV DNA load and the expression of SIRT1 and SIRT3 mRNA were determined by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). The oxidative stress indexes [malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), NADPH oxidase 2 (NOX2)] were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. According to HBV-DNA load, CHB patients

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(20KJB320012)

作者简介:雷勘錡(1996-),女,硕士,住院医师,研究方向:感染性疾病及肝病,E-mail:18882125281@163.com

[△] 通讯作者:颜学兵(1967-),男,博士,主任医师,研究方向:感染性疾病及肝病,E-mail:yxbxuzhou@126.com

(收稿日期:2024-07-29)

were divided into low load group (n=64), medium load group (n=81) and high load group (n=45). Compare the above three groups. Spearman or Pearson correlation was used to analyze the relationship between peripheral blood SIRT1 mRNA, SIRT3 mRNA and HBV-DNA load, oxidative stress. **Results:** The expression of SIRT1 mRNA in the high load group was the highest, followed by the medium load group and the low load group, and the expression of SIRT3 mRNA in the high load group was the lowest, followed by the medium load group and the low load group ($P<0.05$). MDA and NOX2 in the high load group were the highest, followed by the medium load group and the low load group. GSH and SOD in the high load group were the lowest, followed by the medium load group and the low load group ($P<0.05$). Spearman or Pearson correlation analysis showed that HBV-DNA load, MDA and NOX2 were positively correlated with SIRT1 mRNA expression ($P<0.05$), and negatively correlated with SIRT3 mRNA expression ($P<0.05$). GSH and SOD were negatively correlated with SIRT1 mRNA expression ($P<0.05$), and positively correlated with SIRT3 mRNA expression ($P<0.05$). **Conclusion:** With the increase of HBV-DNA load, the expression of SIRT1 mRNA in CHB patients showed an increasing trend and SIRT3 showed a decreasing trend, and the expression of SIRT1 and SIRT3 mRNA are closely related to oxidative stress.

Key words: Chronic hepatitis B; Silent information regulator 1; Silent information regulator 3; Hepatitis B virus deoxyribonucleic acid load; Oxidative stress

Chinese Library Classification(CLC): R512.62 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2025)01-80-07

前言

慢性乙型肝炎 (CHB) 是由乙肝肝炎病毒 (HBV) 感染所致的肝脏炎症性疾病, 患者常伴有肝区疼痛、乏力、头晕等表现^[1]。世界卫生组织报道, 2019 年全球感染 HBV 人群共 2.96 亿, 82 万人死于肝硬化、肝癌等乙肝相关疾病^[2]。CHB 发病机制复杂, 其中 HBV 脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 病毒复制是 CHB 的始动因素, 而氧化应激则会损伤肝细胞并参与肝纤维化的形成, 是加重 HBV 感染的重要因素^[3,4]。沉默信息调节因子 (SIRT) 是一类进化保守的蛋白质, 常见包括 SIRT1、SIRT3 等成员, 可以在调节氧化应激、炎症反应、纤维化、能量平衡等过程中发挥作用^[5,6]。国内一项细胞研究发现, SIRT1 表达下降或使用 SIRT1 抑制剂均可抑制 HBV 复制, 改善肝功能^[7]。另一项研究报道, SIRT3 可调控 HBV 共价闭合环状 DNA (HBV cccDNA) 微染色体组蛋白的甲基化、乙酰化水平, 抑制转录因子与 RNA 聚合酶结合, 减弱 cccDNA 转录活性, 从而阻止 HBV 复制、转录^[8]。由此推测, SIRT1、SIRT3 可能是防治 HBV 感染的潜在靶点, 但尚需临床试验去验证。本研究通过测定不同 HBV-DNA 载量的 CHB 患者外周血 SIRT1、SIRT3 mRNA 表达, 并分析 SIRT1、SIRT3 mRNA 表达与 HBV-DNA 载量、氧化应激的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2021 年 2 月至 2024 年 1 月于本院就诊的 190 例 CHB 患者, 男 110 例, 女 80 例; 年龄 21-62 岁, 病程 1-5 年, 体质量指数 (BMI) (20.15 ± 3.82) kg/m², Child-pugh 肝功能分级: A 级 84 例, B 级 106 例。纳入标准: (1) Child-pugh 肝功能分级为 A、B 级; (2) 符合 CHB 诊断标准^[9]: HBV DNA 和 (或) 乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 阳性时间至少 6 个月, 存在肝脏炎症; (3) 入组 6 个月内未接受抗纤维化、抗病毒治疗; (4) 无艾滋病、肺结核等其他传染性疾病; (5) 患者知晓本研究, 并自愿于知情书上签字。排除标准: (1) 合并酒精性肝病、慢性丙型肝炎、慢性甲型肝炎、代谢性肝病或自身免疫性肝病; (2) 终末期肝病, 如肝癌、肝硬化等; (3) 胆道完全阻塞、肝胆结石; (4) 哺乳期或妊娠期; (5) 血液系统疾病; (6) 因毒物、药物及其他原因所致的慢性肝炎; (7) 不明原因肝损伤。按照 HBV DNA 载量差异^[10], 将 CHB 患者分为低载量组 64 例 ($<1 \times 10^5$ copies/mL)、中载量组 81 例 (1×10^5 copies/mL - 1×10^7 copies/mL)、高载量组 45 例 ($>1 \times 10^7$ copies/mL)。不同载量 CHB 患者一般资料对比无差异, 见表 1。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 采集患者空腹状态下 6 mL 外周静脉血,均分为两份,一份置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,存储于 -80℃ 冰箱中。另一份置于 EP 管内,离心 10 min(离心半径、离心率分别为 6 cm、2500 r/min),收集上清液,存储于 -80℃ 冰箱中。

表 1 不同载量 CHB 患者一般资料对比
Table 1 Comparison of clinical data of CHB patients with different loads

Groups	n	Male/female	Child-pugh liver function classification (A/B)	Age (years)	Body mass index (kg/m ²)	Course of disease (year)
Low load group	64	36/28	28/36	42.36± 5.85	20.35± 1.42	3.95± 1.25
Medium load group	81	47/34	36/45	41.58± 4.98	20.48± 1.31	3.64± 1.28
High load group	45	27/18	20/25	41.28± 5.81	21.02± 1.88	3.71± 1.57
F/ χ^2		0.153	0.008	0.599	2.864	0.993
P		0.926	0.996	0.551	0.060	0.372

1.2.2 HBV DNA 载量 取 1.2.1 中的上清液,利用实时荧光定量 PCR 仪器(型号:CFX384,美国 Biorad 公司)测定 HBV DNA 载量,HBV 核酸检测试剂盒购自上海沪震实业有限公司(货号:HZ-P1093),检测下限为 5.0×10^2 copies/mL。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计与合成,PCR 反应条件:50℃ 2 min,94℃ 5 min,94℃ 15 s,57℃ 30 s,45 个循环,25℃ 10 s,以 GAPDH 为内参,获取 HBV DNA 载量结果。GAPDH 上游引物为 5'-CTGGGCTACACTGAG-CACC-3',下游引物为 5'-AAGTGGTCGTTG-AGGGCAATG-3';HBV-DNA 上游引物为 5'-CATCAGGATTCC TAGGACCCCT-3',下游引物为 5'-AGGACAAACGGGCAACATAC-3'。

1.2.3 SIRT1、SIRT3 表达 取 1.2.1 中的外周血,用 Trizol 试剂(上海善然生物科技有限公司,货号:15596018)提取外周血中总 RNA,利用逆转录试剂盒(上海研卉生物科技有限公司,货号:FSQ-101)将 RNA 反转录为 cDNA,将 cDNA 作为模板进行反应。利用实时荧光定量 PCR 仪器扩增产物,反应总体积为 20 μ L,扩增条件:94℃ 15 s,55℃ 30 s,72℃ 30 s,共 40 个循环。将 β -actin 作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法测定外周血 SIRT1、SIRT3 表达量,引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计与合成。SIRT1 上游引物为 5'-CGGAAACAATACCTCCACCTGA-3',下游引物为 5'-GAAGTCTACAGCAAGGCCGAGCA-3';SIRT3 上游引物为 5'-ACCCAGTGGCATTCCA-GAC-3',下游引物为 5'-GGCTTGGGGTTGTGAAA-

GAAG-3'; β -actin 上游引物为 5'-ACTCGTCAT-ACTCCTGCT-3',下游引物为 5'-GAAACTAC-CTTCAACTC-3'。

1.2.4 氧化应激指标与肝功能指标 取 1.2.1 中的上清液,通过酶联免疫吸附法测定血清丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)、NADPH 氧化酶 2(NOX2),MDA、GSH、SOD 试剂盒均购自上海广锐生物科技有限公司,货号分别为 2014-0840、GRR13-510、2013-13475;NOX2 试剂盒购自江西江蓝纯生物试剂有限公司,货号为 JLC12207。

1.3 统计学方法

采用统计学软件 SPSS26.0 处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间用单因素方差分析,两两比较用 LSD-t 检验;计数资料以 n (%)表示,采用 χ^2 检验;采用 Spearman 或 Pearson 相关性分析外周血 SIRT1、SIRT3 与 HBV-DNA 载量、氧化应激的关系,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同载量 CHB 患者 SIRT1、SIRT3 表达对比

高载量组 SIRT1 mRNA 表达载量最高,其次为中载量组、低载量组,高载量组 SIRT3 mRNA 表达最低,其次为中载量组、低载量组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 不同载量患者氧化应激指标对比

高载量组 MDA、NOX2 最高,其次为中载量组、低载量组,高载量组 GSH、SOD 最低,其次为中载量组、低载量组($P < 0.05$)。见表 3,图 1-2。

2.3 外周血 SIRT1、SIRT3 与 HBV-DNA 载量和氧化应激相关性分析

Spearman 相关性发现, HBV-DNA 载量、MDA、NOX2 与 SIRT1 mRNA 表达呈正相关 ($P < 0.05$), 与 SIRT3 mRNA 表达呈负相关 ($P < 0.05$); GSH、SOD 与 SIRT1 mRNA 表达呈负相关 ($P < 0.05$), 与 SIRT3 mRNA 表达呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4 与图 1-10。

表 2 不同载量 CHB 患者 SIRT1、SIRT3 mRNA 表达对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of SIRT1 and SIRT3 mRNA expression in CHB patients with different loads ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SIRT1 mRNA	SIRT3 mRNA
Low load group	64	2.58 ± 0.26	3.15 ± 0.64
Medium load group	81	4.05 ± 0.57	2.40 ± 0.57
High load group	45	7.16 ± 1.68	1.85 ± 0.48
<i>F/P</i>		340.534/0.000	70.603/0.000
<i>t₁/P₁</i>		9.672/0.000	7.792/0.000
<i>t₂/P₂</i>		25.906/0.000	11.611/0.000
<i>t₃/P₃</i>		18.406/0.000	5.140/0.000

Note: 1 indicates that the low load group compared with the medium load group, 2 indicates that the low load group compared with the high load group, 3 indicates that the medium load group compared with the high load group.

表 3 不同载量 CHB 患者氧化应激指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of oxidative stress indexes in CHB patients with different loads ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	MDA (nmol/mL)	GSH (ng/mL)	SOD (U/mL)	NOX2 (pg/mL)
Low load group	64	12.06 ± 3.26	10.26 ± 2.05	138.59 ± 13.25	1856.39 ± 115.25
Medium load group	81	16.85 ± 3.84	5.35 ± 1.16	126.25 ± 11.74	2560.74 ± 205.28
High load group	45	23.18 ± 15.28	3.41 ± 0.79	99.48 ± 12.58	3102.25 ± 341.84
<i>F/P</i>		25.214/0.000	336.998/0.000	133.246/0.000	426.908/0.000
<i>t₁/P₁</i>		3.557/0.001	20.077/0.000	5.920/0.000	18.835/0.000
<i>t₂/P₂</i>		7.099/0.000	24.079/0.000	16.129/0.000	28.640/0.000
<i>t₃/P₃</i>		4.229/0.000	7.136/0.000	11.552/0.000	13.026/0.000

Note: Consistent with Table 2.

表 4 外周血 SIRT1、SIRT3 与 HBV-DNA 载量和氧化应激相关性分析

Table 4 Correlation analysis of SIRT1 and SIRT3 in peripheral blood with HBV-DNA load and oxidative stress

Indexs	Coefficient	HBV-DNA	MDA	GSH	SOD	NOX2
SIRT1 mRNA	<i>r</i>	0.829	0.405	-0.687	-0.680	0.761
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
SIRT3 mRNA	<i>r</i>	-0.623	-0.301	0.580	0.444	-0.575
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

《慢性乙型肝炎防治指南》于 2019 年指出, HBV-DNA 载量不仅是监测 HBV 感染转录、复

制水平的客观指标,也是评估疗效、判断抗病毒治疗适应症的可靠标准。研究发现,HBV 感染、氧化应激反应在 CHB 发病机制中相互作用,一方面 HBV 的前 S 蛋白或 S 蛋白经线粒体、内质

网等途径可诱发氧化应激损伤；另一方面氧化应激反应会造成肝脂质过氧化，致使肝细胞凋亡、损伤，增加 HBV 感染发生风险^[11,12]。本研究发现，高载量组 MDA、NOX2 最高，其次为中载量组、低载量组，高载量组 GSH、SOD 最低，其次为中载量组、低载量组，表明随着 HBV-DNA

载量的上升，CHB 患者抗氧化 / 氧化因子失衡及氧化应激损伤不断加重，证实 HBV-DNA 载量与氧化应激密切相关。因此，说明降低 CHB 患者在 HBV 介导中氧化应激损伤，有助于辅助临床诊治 HBV。

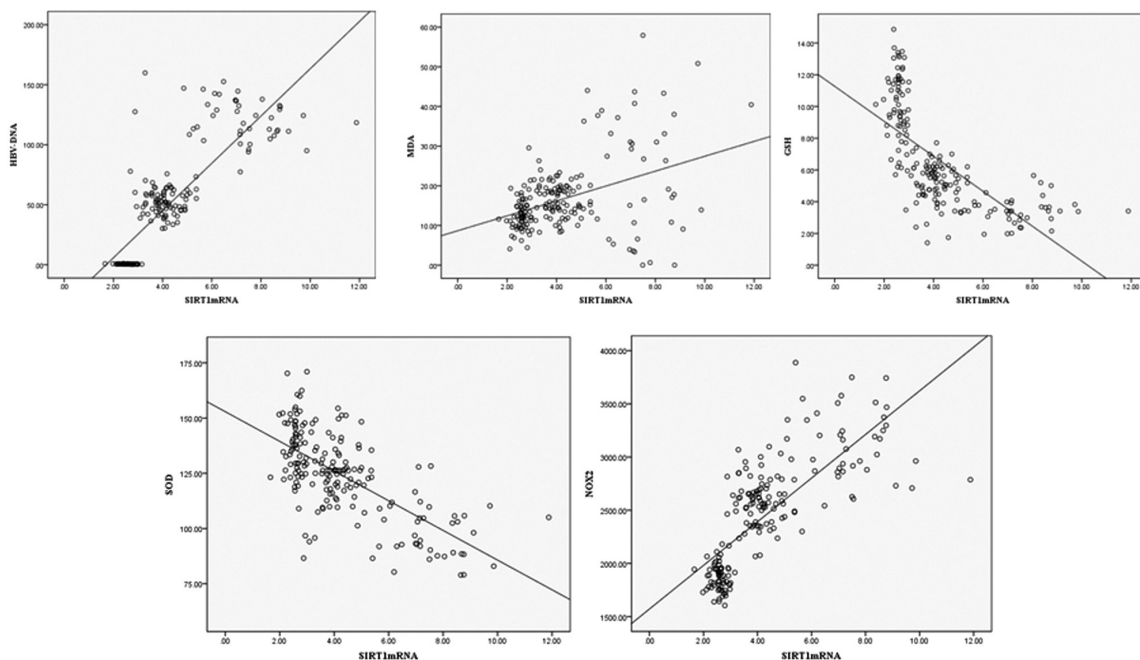


图 1 SIRT1 mRNA 与 HBV-DNA 载量和氧化应激相关性的散点图

Fig.1 Scatter plot of the correlation between SIRT1 mRNA and HBV-DNA load and oxidative stress

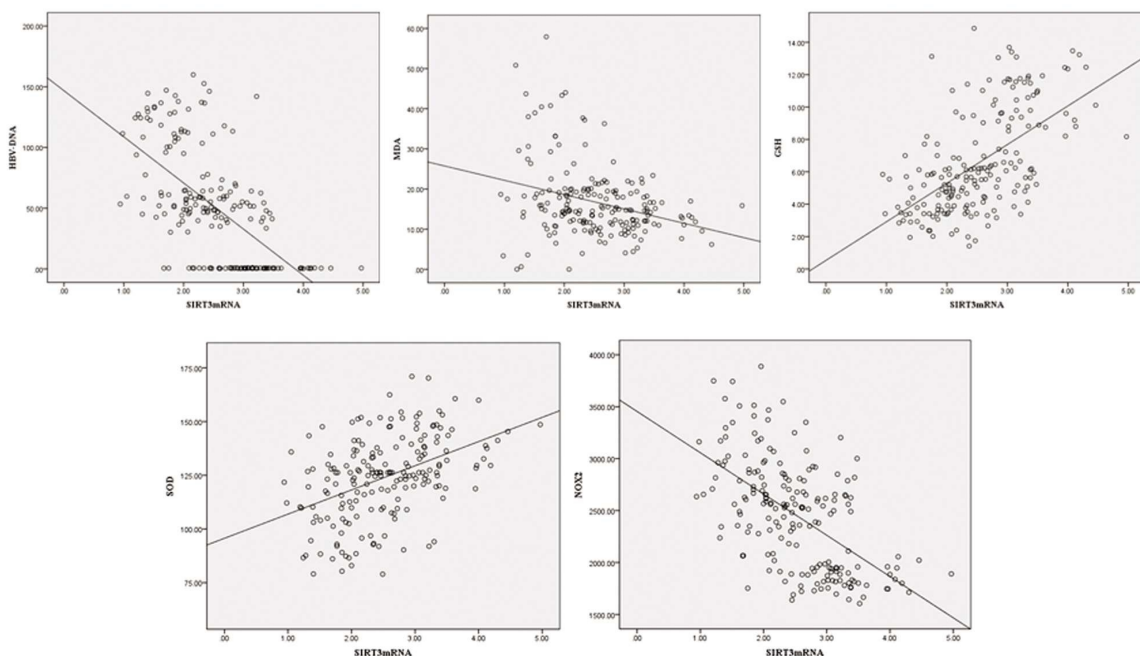


图 2 SIRT3 mRNA 与 HBV-DNA 载量和氧化应激相关性的散点图

Fig.2 Scatter plot of the correlation between SIRT3 mRNA and HBV-DNA load and oxidative stress

Sirtuins 家族是近年来发现的第Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶，可调节基因组稳定性、能量代谢、

细胞衰老等过程^[13,14]。SIRT1 主要定位于增殖细胞核内，是 Sirtuins 家族中唯一持续高表达的成

员, 可通过核苷酸切除修复参与 ssNDA 的损伤修复^[15]。Yang^[16]等研究报道, SIRT1 是 miR-141 潜在靶点, SIRT1 可通过靶向 SIRT1 调节自噬介导的 HBV 复制、转录。兰天^[17]等构建 SIRT1 慢病毒载体发现, SIRT1 高表达可能通过介导过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)- 辅助激活因子 1 α (PGC1 α)- 转录因子 E2 相关因子 2 (NRF2) 通路而调节氧化应激、肝脏脂肪沉积与变性。由上述基础实验发现, SIRT1 表达升高可促使 HBV 复制、氧化应激加重。本研究中, 高载量组外周血 SIRT1 mRNA 表达最高, 其次是中载量组、低载量组, 且 SIRT1 mRNA 表达与 HBV-DNA 载量、MDA、NOX2 呈正相关, 与 GSH、SOD 呈负相关, 证实 SIRT1 可作为反映 CHB 病情进展的指标, 其表达与患者 HBV-DNA 载量、抗氧化 / 促氧化因子失衡程度呈正比, 推测原因可能是: (1) SIRT1 通过靶向转录因子转录激活蛋白 -1 (AP-1), 提升 HBV 核心启动子活性, 从而增强 HBV 复制^[18]; (2) 叉头转录因子 1 (FOXO1) 可通过调控过氧化氢酶、SOD 等下游靶基因表达, 从而清除过量的氧自由基, 进而降低肝组织氧化应激损伤^[19]。而 SIRT1 可通过去乙酰化抑制 FOXO1 表达, 进而增加肝脏氧化应激反应^[20]。

SIRT3 定位于线粒体中去乙酰化酶, 由 44KDa 的长链、28KDa 的短链构成, 可调节线粒体蛋白的翻译后修复过程及细胞内氧化还原反应^[21, 22]。陈祥^[23]在一项体外实验中发现, SIRT3 可拮抗氧化应激对 HBV 复制的促进作用, 也可减弱 HBV X 蛋白 (HBx) 介导的氧化应激对宿主细胞造成的氧化应激损伤。Bei^[24]等研究报道, HBV 通过 toll 样受体 2 (TLR2)- 磷酸化核因子 κ B (NF- κ B)-PGC-1 α 轴下调巨噬细胞中 SIRT3 表达, 损伤巨噬细胞中三羧酸 (TCA) 循环。由此可见, SIRT3 与 HBV 感染及氧化应激损伤有关, 但尚缺乏大量临床证据证明。本研究中, 高载量组外周血 SIRT3 mRNA 最高, 其次是中载量组、低载量组, SIRT3 mRNA 与 GSH、SOD 呈正相关, 与 HBV-DNA 载量、MDA、NOX2 呈负相关, 说明 SIRT3 下调会增加 CHB 患者 HBV-DNA 载量、加剧氧化应激损伤, 作用机制可能是: (1) SIRT3 可通过去乙酰化 SOD2 第 68 的赖氨酸, 抑制线粒体氧自由基合成, 提升 SOD2 活性, 从而保护线粒体氧化应激反应^[25]; (2) SIRT3 可去乙酰化 8- 氧代鸟嘌呤 DNA 糖基

化酶 1 (OGG1) 并与其相结合, 保护 OGG1 免于降解, 促使 OGG1 修复因氧化应激所致的线粒体 DNA 损伤, 抑制氧化应激造成的细胞凋亡, 维持线粒体完整性^[26]。由此可见, SIRT3 在保护线粒体氧化应激反应、维持线粒体完整性中具有重要意义, SIRT3 表达下调可能会通过影响线粒体功能而加剧氧化应激损伤。

综上所述, 随着 HBV-DNA 载量增加, CHB 患者外周血 SIRT1 表达呈升高趋势、SIRT3 呈降低趋势, 且 SIRT1、SIRT3 表达与氧化应激密切相关。本研究为单中心的研究, 缺乏大样本量的监测, 未动态监测外周血 SIRT1、SIRT3 与 CHB 患者病情变化的关系, 故仍需开展进一步的探究。

参 考 文 献 (References)

- [1] 侯宝洲, 魏思忱, 李慧平, 等. 血清 VEGF, miR-122, GDF15 及 TK1 在乙肝相关性肝病表达水平及其临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (19): 3714-3718, 3749.
- [2] World Health Organization. World health statistics 2022 monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [R]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2022.
- [3] 尼亚孜艾力·萨伊提, 全斌, 李倩. 乙肝病毒再激活致 Rh 血型阴性患者肝功能衰竭 1 例 [J]. 锦州医科大学学报, 2023, 44 (2): 90-93.
- [4] Su X, Wang Z, Li J, et al. Hypermethylation of the glutathione peroxidase 4 gene promoter is associated with the occurrence of immune tolerance phase in chronic hepatitis B [J]. Virol J, 2024, 21 (1): 72.
- [5] Tang Q, Meng C, Liu Y, et al. Silencing SIRT1 promotes the anti-HBV action of IFN- α by regulating Pol expression and activating the JAK-STAT signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124 (Pt B): 110939.
- [6] Yu HB, Cheng ST, Ren F, et al. SIRT7 restricts HBV transcription and replication through catalyzing desuccinylation of histone H3 associated with cccDNA minichromosome [J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135 (12): 1505-1522.
- [7] Zhang W, Cui J, Li L, et al. Notoginsenoside R1 inhibits hepatitis B virus replication by modulating SIRT1 activity [J]. Acta Virol, 2023, 67 (1): 51-58.
- [8] Ren JH, Hu JL, Cheng ST, et al. SIRT3 restricts hepatitis B virus transcription and replication through epigenetic regulation of covalently closed circular DNA involving suppressor of variegation 3-9 homolog 1 and SET domain containing 1A histone methyltransferases

- [J]. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1260-1276.
- [9] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 (12): 938-961.
- [10] 郑徽, 王富珍, 沈立萍, 等. 慢性乙型肝炎病例乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸载量和乙型肝炎病毒 e 抗原状态与丙氨酸氨基转移酶的相关性研究 [J]. 中国疫苗和免疫, 2014, 20(04): 294-298+323.
- [11] 许俊, 谢国艳, 黄敏. 慢性乙型肝炎患者血清可溶性 E- 钙黏蛋白表达与氧化应激的相关性分析 [J]. 肝脏, 2021, 30 (1): 19-21, 26.
- [12] Yao N, He Y, Wu Y, et al. Prognostic value of plasma level of superoxide dismutase in HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 312.
- [13] Pant K, Mishra AK, Pradhan SM, et al. Butyrate inhibits HBV replication and HBV-induced hepatoma cell proliferation via modulating SIRT-1/Ac-p53 regulatory axis [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58 (4): 524-532.
- [14] Piracha ZZ, Kwon H, Saeed U, et al. Sirtuin 2 Isoform 1 Enhances Hepatitis B Virus RNA Transcription and DNA Synthesis through the AKT/GSK-3 β /Catenin Signaling Pathway [J]. *J Virol*, 2018, 92(21): e00955-18.
- [15] 周群, 高思琦, 张霖璋, 等. 黄芪总苷通过调控 SIRT1 表达对胆汁淤积性肝纤维化小鼠的影响 [J]. 中成药, 2023, 45(11): 3568-3576.
- [16] Yang Y, Liu Y, Xue J, et al. MicroRNA-141 Targets Sirt1 and Inhibits Autophagy to Reduce HBV Replication [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(1): 310-322.
- [17] 兰天, 刘巍梦, 邹阳, 等. SIRT1 过表达介导 PPAR γ -PGC1 α -NRF2 通路对肥胖症大鼠肝脏脂肪沉积和变性氧化应激的调节作用 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(3): 347-355.
- [18] Ren JH, Tao Y, Zhang ZZ, et al. Sirtuin 1 regulates hepatitis B virus transcription and replication by targeting transcription factor AP-1 [J]. *J Virol*, 2014, 88(5): 2442-2451.
- [19] 陈小青. SIRT3/FOXO1 通路对非酒精性脂肪性肝病模型细胞氧化应激的调控 [D]. 大连大学, 2019.
- [20] 张媛媛, 朱向东, 苏菲, 等. 基于 AMPK/SIRT1-FoxO1 信号通路探讨葛根芩连汤对 db/db 糖尿病小鼠肝脏氧化应激的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(3): 79-84.
- [21] Jin J, Bai L, Wang D, et al. SIRT3-dependent delactylation of cyclin E2 prevents hepatocellular carcinoma growth [J]. *EMBO Rep*, 2023, 24 (5): e56052.
- [22] Zhou W, Hu G, He J, et al. SENP1-Sirt3 signaling promotes α -ketoglutarate production during M2 macrophage polarization [J]. *Cell Rep*, 2022, 39(2): 110660.
- [23] 陈祥. SIRT3 在 HBx 介导的氧化应激反应中的作用 [D]. 重庆医科大学, 2016.
- [24] Bei J, Chen Y, Zhang Q, et al. HBV suppresses macrophage immune responses by impairing the TCA cycle through the induction of CS/PDHC hyperacetylation [J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(11): e0294.
- [25] 邹倩, 包鑫, 黄玉霞, 等. 京尼平通过 SIRT3/SOD2 改善小鼠缺血 / 再灌注后心脏功能 [J]. 心脏杂志, 2021, 33(4): 410-414, 420.
- [26] Cheng Y, Ren X, Gowda AS, et al. Interaction of Sirt3 with OGG1 contributes to repair of mitochondrial DNA and protects from apoptotic cell death under oxidative stress [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4 (7): e731.