

SIRT2 在炎症性肠病中的双重作用

徐茂婷^{1,2} 陈贵全^{1*}

(1.西南医科大学附属中医医院针灸推拿康复科, 四川泸州 646000; 2.西南医科大学中西医结合学院, 四川泸州 646000)

摘要: 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种由遗传、免疫、菌群紊乱等多因素引发的慢性肠道疾病, 现有治疗存在一定局限性。沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, SIRT2) 作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 依赖的去乙酰化酶, 在 IBD 中呈现出保护与损伤并存的双重作用。保护性方面, SIRT2 通过抑制过度免疫炎症、调控巨噬细胞极化、维持调节性 T 细胞稳定性并维护肠上皮屏障完整性而减轻肠道损伤; 损伤性方面, SIRT2 又可抑制免疫细胞功能、通过代谢重编程促进炎症并破坏上皮屏障。这种矛盾性与干预手段差异、细胞类型特异性、疾病阶段动态性及分子网络复杂性密切相关。因此, 未来靶向 SIRT2 治疗可转向精准调控, 针对特定细胞类型和疾病阶段选择适当干预方式, 为 IBD 治疗提供新的思路。

关键词: SIRT2; 炎症性肠病; 双重作用; 免疫调控; 肠上皮屏障; 靶向治疗
中图分类号: R574 文献标识码: A

炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease, IBD) 以慢性肠道炎症和肠上皮屏障破坏为特征, 是一种多因素交互所引发的疾病, 包括克罗恩病 (crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)^[1]。IBD 严重影响患者的生活质量, 其发病率逐年上升^[2]。目前常用治疗方案包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂及细胞疗法等, 这些方案虽然在一定程度上能够控制疾病活动, 但仍存在明显的副作用^[3]。

Sirtuins 蛋白家族是一类依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 的组蛋白去乙酰化酶, 在细胞代谢、应激等过程中发挥核心调控作用^[4]。SIRT2 主要定位于细胞质, 但也分布于细胞核和线粒体, 通过对多种底物去乙酰化, 参与细胞周期调控、代谢重编程和炎症反应等

基金项目: 国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(No.国中医药人教函〔2022〕1号); 西南医科大学校级科研项目 (No.2023ZYQ10)
通信作者: 陈贵全, 电子邮箱: chenguiquan1973@126.com

过程^[5]。SIRT2 在神经退行性疾病和癌症中呈现保护与损害双重作用^[6-7]。类似的，在 IBD 中敲除 SIRT2 基因会加重疾病，而使用 SIRT2 抑制剂却能缓解疾病。这种双重作用给靶向治疗带来挑战。本文系统梳理 SIRT2 在 IBD 中相互矛盾的证据，剖析其双重作用产生的根源，为精准靶向干预提供了新思路。

1 保护性作用

1.1 临床前与临床证据

在动物研究中，全身性敲除 SIRT2 基因显著加重葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium, DSS）诱导的结肠炎，表现为体重下降、直肠出血、组织学损伤加重及肠道通透性增加^[8]。在临床研究中，IBD 患者的肠道组织 SIRT2 表达下调，且升高的肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）可进一步抑制 SIRT2 的表达^[9]，进而加剧屏障功能障碍。这些结果提示 SIRT2 在应对结肠炎刺激时发挥保护作用。

1.2 抑制过度免疫炎症

SIRT2 通过去乙酰化发挥抗炎作用。一方面，SIRT2 直接去乙酰化核因子 κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）的 p65 亚基 Lys310 位点^[10]，抑制 NF- κ B 的转录活性，减少 TNF- α 、白细胞介素（interleukin, IL）1- β 、IL-6 等促炎因子的产生^[11]。反之，SIRT2 缺陷的巨噬细胞出现该位点过度乙酰化及 NF- κ B 持续激活^[8]。另一方面，SIRT2 与 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3）相互作用，通过去乙酰化 K24 位点使其失活，抑制 NLRP3 炎症小体的组装^[12]，进而减少促炎 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与释放^[13]。

SIRT2 还调控巨噬细胞 M1/M2 极化平衡。在健康肠道中，巨噬细胞以抗炎 M2 表型为主^[14]，而在 IBD 中 M1 型过度浸润、M2 型相对不足^[15]，导致促炎因子大量产生和屏障破坏^[16]。SIRT2 是调控巨噬细胞从 M1 表型向 M2 表型转换的关键因子^[17]。SIRT2 缺陷的巨噬细胞呈现促炎状态，IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等 M1 表型促炎相关因子高表达，而抗炎因子 IL-10 及 IL-4 表达降低。SIRT2 缺陷巨噬细胞中，脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）刺激时 M1 极化加剧；IL-4 诱导时，M2 表型关键因子表达受损^[8]。这表明 SIRT2 缺失导致巨噬细胞向促炎倾斜，并削弱其向修复型 M2 表型转换的能力。

此外，调节性 T 细胞（regulatory T cells, Treg）对维持肠道免疫耐受至关重要，IBD 中存在辅助性 T 细胞 17（T helper 17 cell, Th17）/Treg 失衡。在 Treg 中敲低 SIRT2 会促进其向具有促炎特性的 Treg/Th17 细胞极化^[18]。进一步研究表明，SIRT2 通过去乙酰化丙酮酸激酶 M2（pyruvate kinase M2, PKM2），抑制其作为信号转导及转录激活因子 3（signal transducer and

activator of transcription 3, STAT3) 共激活因子的功能, 从而减少 Th17 细胞的分化和 IL-17A、IL-22 等细胞因子的产生^[19], 进而维持 Treg 稳定性, 发挥肠道保护作用。

1.3 维护肠上皮屏障完整性

肠上皮的稳态依赖于隐窝干细胞调控的增殖与分化平衡。SIRT2 在分化成熟的肠上皮细胞中高表达^[9], 通过去乙酰化 β -连环蛋白 (catenin beta 1, β -catenin) 促进其降解, 抑制 Wnt 信号通路过度激活^[20-21]。抑制 SIRT2 导致 β -catenin 乙酰化水平升高、稳定性增加, 从而过度激活 Wnt 信号通路, 引起肠道隐窝加深、绒毛增长、干细胞标志物表达上调及上皮细胞过度增殖。同时, 杯状细胞和吸收性细胞分化减少、潘氏细胞异常增多^[9], 形成屏障功能障碍的典型特征。其次, 紧密连接是控制肠上皮细胞旁路通透性的核心结构^[22]。在 DSS 诱导的结肠炎中, SIRT2 敲除小鼠肠道中紧密连接蛋白如闭锁蛋白、紧密连接蛋白-1 和闭锁小带蛋白-1 的转录水平显著下调, 从而加剧屏障损害。但在稳态条件下, SIRT2 缺失并不影响这些蛋白的基础表达, 说明 SIRT2 主要在炎症应激下维护屏障适应能力^[8]。此外, SIRT2 通过促进热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 降解, 抑制下游 LIM 激酶 1 (LIM domain kinase 1, LIMK1) /丝切蛋白 (cofilin) 信号通路, 减少 F-肌动蛋白过度聚合, 抑制上皮细胞异常迁移和间质转化倾向, 从而维持屏障稳定^[23]。

2 损伤性作用

使用 SIRT2 抑制剂硫代肉豆蔻酰^[24] (thiomyristoyl, TM) 与 AGK2^[25] 等进行药物干预, 能够缓解 DSS 诱导的结肠炎症状, 提示 SIRT2 发挥着损伤性作用。

2.1 抑制免疫细胞功能

肠道固有层 Treg 细胞中, 高表达的 SIRT2 会抑制 Foxp3 的表达^[18], 直接削弱 Treg 的免疫抑制能力。其次, IBD 患者发生结直肠癌的风险增高^[26], 结直肠癌中肠系膜淋巴结中的自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK) 会发生功能耗竭。SIRT2 在耗竭的 NK 细胞中上调, 且伴有抑制性受体表达升高和效应分子水平下降。抑制 SIRT2 可在一定程度上恢复耗竭 NK 细胞的效应功能和细胞代谢^[27]。

2.2 驱动促炎代谢重编程

IBD 患者的外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中, SIRT2 和糖代谢相关蛋白表达上调。TM 处理可抑制 PBMC 向 Th17 细胞分化, 降低 IL-17A 及 STAT3、NF- κ B 的磷酸化。糖酵解是 Th17 细胞分化和功能所必需的代谢途径^[24], 机制研究表明, TM 促进糖酵解关键酶乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 的乙酰化, 削弱糖酵解过程。在结肠炎小鼠中, TM

能降低结肠中干扰素- γ （interferon-gamma, IFN- γ ）、IL-17A 和维甲酸相关孤儿受体 γ t（retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t, ROR γ t）的表达，并减少脾脏 Th17 细胞的比例^[28]，表明 SIRT2 通过代谢重编程驱动 Th17 分化。

SIRT2 对代谢的调控还涉及 PKM2。与前文 SIRT2 通过去乙酰化 PKM2 抑制 STAT3 的保护性作用相反^[18-19]，在肝细胞和肿瘤细胞中 SIRT2 调控 PKM2 促进糖酵解^[29]。Th17 细胞的分化和功能高度依赖糖酵解，SIRT2 可能通过调控 PKM2 参与 Th17 细胞的代谢重编程并影响结肠炎症。此外，巨噬细胞中组蛋白去乙酰化酶 7（histone deacetylase 7, HDAC7）介导 PKM2 去乙酰化，通过 HIF-1 α 信号上调 IL-1 β 的表达，并加剧炎症反应^[30]。结肠炎模型中 PKM2-HIF-1 α 复合物亦能上调 IL-1 β ^[31]。鉴于 SIRT2 直接与 PKM2 相互作用并使其去乙酰化^[19]，推测 SIRT2 可能通过类似机制在 IBD 的免疫细胞中发挥作用。

2.3 损害上皮屏障完整性

E-钙粘蛋白是维持肠上皮完整性的关键蛋白。SIRT2 通过激活 ADP-核糖基化因子 6（ADP-ribosylation factor 6, Arf6），促进 E-钙粘蛋白内吞，从而破坏细胞间连接，损害屏障功能^[32]。此外，微管稳定性对上皮屏障同样至关重要，在 IBD 中，稳定的微管标记物乙酰化 α -微管蛋白表达显著降低。SIRT2 可直接参与微管稳定性的调节，其抑制剂 AGK2 能够逆转由微管亲和力调节激酶 2 Oridonin Ameliorates Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease by Inhibiti（microtubule affinity-regulating kinase 2, MARK2）缺失引起的微管不稳定及上皮通透性增加^[33]。综上，SIRT2 可能通过介导 E-钙粘蛋白内吞与微管去乙酰化，协同损害肠上皮屏障完整性。

3 双重作用的根源

SIRT2 在 IBD 中同时具有保护与损伤功能，其矛盾性源于干预手段、细胞类型、疾病阶段及分子网络的复杂性。

3.1 干预手段的差异

全身性 SIRT2 敲除加重疾病^[8]，而抑制剂 AGK2 却能缓解症状^[25]。Hou 等^[32]的研究揭示，该矛盾源于小分子抑制剂的底物依赖性。TM 和 AGK2 仅选择性阻断 SIRT2 对部分促炎底物的调控，而非消除其全部功能；PROTAC 降解剂诱导 SIRT2 完全降解则呈现与基因敲除相似的表型。此外，AGK2 可还可通过抑制微管去乙酰化直接修复上皮屏障损伤^[33]。因此，遗传敲除与药理抑制本质不同，这为精准靶向 SIRT2 治疗 IBD 提供了理论依据。

3.2 细胞类型的特异性

在上皮细胞中，SIRT2 通过去乙酰化 β -catenin 维持增殖与分化平衡^[20-21]，维持紧密连接稳定性^[8]，抑制异常迁移^[23]，并促进上皮干细胞基因组修复^[34]。相

反，在NK细胞中，SIRT2表达上调损害其效应功能，而抑制SIRT2则可恢复细胞代谢^[27]。在巨噬细胞和Treg细胞中，SIRT2呈现双面性。巨噬细胞中SIRT2通过去乙酰化NF- κ B与NLRP3发挥抗炎作用^[12,35]；另一方面，又通过PKM2发挥促炎作用^[36]。Treg细胞中SIRT2抑制STAT3维持谱系稳定，却又通过抑制Foxp3表达削弱免疫抑制功能^[18-19]。

3.3 疾病阶段动态性

SIRT2的功能随IBD病程动态转变。在急性期，全身性敲除SIRT2加重DSS诱导的急性结肠炎小鼠症状^[8]，临床样本中IBD患者肠道SIRT2表达下调，而增强SIRT2活性有助于恢复Wnt/ β -catenin平衡、促进上皮正常分化和增殖^[9]，并通过稳定微管加固上皮屏障^[33]。在慢性及癌变阶段，AGK2激活环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子（cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING）信号通路，将肿瘤微环境从免疫抑制状态转变为免疫活跃状态，与抗程序性细胞死亡蛋白1（programmed cell death protein 1, PD-1）免疫疗法产生协同作用^[25]。SIRT2还通过促进STAT3磷酸化增加血管内皮生长因子A（vascular endothelial growth factor A, VEGFA）分泌，驱动肿瘤血管生成^[37]。这些结果表明，SIRT2从保护者转变为协同促进者。

3.4 分子网络的复杂性

SIRT2的底物涉及炎症、代谢、细胞骨架等多个过程，在同一细胞内，SIRT2可能同时作用于NLRP3、 β -catenin等保护性底物和PKM2、Arf6等损伤性底物，最终效应取决于底物竞争与修饰效率。其次，微环境信号也可能改变SIRT2功能，在LPS刺激下SIRT2发挥抗炎作用，在IL-4主导的微环境中则促进M2极化并加剧过敏性炎症^[38]。此外，SIRT2功能还涉及代谢与免疫交叉调控^[7]。例如，SIRT2通过去乙酰化PKM2驱动糖酵解和M1极化^[19,29]，通过调控LDHA影响Th17细胞分化^[28]。

综上，干预手段、细胞类型、疾病阶段及分子网络四重因素揭示了SIRT2功能多样性的根源，SIRT2本质上是肠道稳态的网络平衡器，这一视角为精准靶向干预提供了新思路。

4 小结与展望

SIRT2在IBD中因细胞类型、疾病阶段、干预手段差异及复杂分子网络而呈现保护与损伤并存的特征。这种双面性使SIRT2作为治疗靶点面临困境，简单地激活或抑制SIRT2，可能难以兼顾其复杂功能，从而影响疗效。因此，未来治疗策略需转向精准调控，在合适的细胞类型、疾病时机和干预方式下调节SIRT2功能。

未来有望通过蛋白降解靶向嵌合体（proteolysis-targeting

chimera, PROTAC) 技术实现组织特异性降解^[39]；利用纳米载体或抗体偶联药物选择性调控特定免疫亚群中的 SIRT2 功能^[40-41]；并针对疾病不同时期特点确定最佳干预时机。同时，还可探索联合治疗方案，利用合成致死等原理提高疗效并降低耐药性^[42-43]。深入理解 SIRT2 的双重作用，将为 IBD 及多种难治性疾病的治疗提供新的思路与突破方向。

参考文献

- [1] SAMANT S A, HYOJU S K, ALVERDY J C, et al. The multifaceted role of sirtuins in Inflammatory bowel diseases[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2025, 329(1): G58-G68.
- [2] KAPLAN G G. The global burden of inflammatory bowel disease: from 2025 to 2045[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, 22(10): 708-720.
- [3] YANG J Z, HE L Y, LU X Z. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells in intestinal diseases: from mechanisms to clinical translation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 393.
- [4] TIAN Y, LIU R, HOU X, et al. SIRT2 promotes the viability, invasion and metastasis of osteosarcoma cells by inhibiting the degradation of Snail[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 935.
- [5] SHARMA A, MAHUR P, MUTHUKUMARAN J, et al. Shedding light on structure, function and regulation of human sirtuins: a comprehensive review[J]. *3 Biotech*, 2023, 13(1): 29.
- [6] SOLA-SEVILLA N, GARMENDIA-BERGES M, ALEIXO M, et al. Microglial SIRT2 deficiency aggravates cognitive decline and amyloid pathology in Alzheimer's disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2025, 129: 223-243.
- [7] GU J, LIU S, XIAO W, et al. Sirtuins and tumor immunity: mechanistic insights, immunotherapy prospects, and therapeutic horizons[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1700483.
- [8] SASSO G L, MENZIES K J, MOTTIS A, et al. SIRT2 deficiency modulates macrophage polarization and susceptibility to experimental colitis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103573.
- [9] LI C, ZHOU Y, RYCHAHOU P, et al. SIRT2 contributes to the regulation of intestinal cell proliferation and differentiation[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 10(1): 43-57.
- [10] GUO J, ZHANG H, HU H, et al. Silent information regulator 2 deficiency exacerbates chronic cold exposure-induced colonic injury and p65 activation in mice[J]. *Gene*, 2024, 907: 148276.
- [11] SOLA-SEVILLA N, GARMENDIA-BERGES M, MERA-DELGADO M C, et al. Context-dependent role of sirtuin 2 in inflammation[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(3): 682-694.
- [12] YUAN A, LIU J, GUO J, et al. Calenduloside E ameliorates inflammatory responses in adipose tissue via Sirtuin 2-NLRP3 inflammasome axis[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(38): 20959-20973.

- [13] YOUM Y H, NGUYEN K Y, GRANT R W, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease[J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 263-269.
- [14] ZHANG K, GUO J, YAN W, et al. Macrophage polarization in inflammatory bowel disease[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 367.
- [15] CREOLI M, DI PAOLA A, TARALLO A, et al. Effects of CB2 receptor modulation on macrophage polarization in pediatric Inflammatory bowel disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(8): 3720.
- [16] XIAO Q, HUANG J, ZHU X, et al. Formononetin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis via enhancing antioxidant capacity, promoting tight junction protein expression and reshaping M1/M2 macrophage polarization balance[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt B): 113174.
- [17] WANG B, YU R, ZHANG Z, et al. Exosomes secreted from adipose-derived stem cells inhibit M1 macrophage polarization ameliorate chronic endometritis by regulating SIRT2/NLRP3[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(8): 4781-4796.
- [18] GE L, XU M, HUANG M, et al. Sirtuin2 suppresses the polarization of regulatory T cells toward T helper 17 cells through repressing the expression of signal transducer and activator of transcription 3 in a mouse colitis model[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(2): e1160.
- [19] HAO L, PARK J, JANG H Y, et al. Inhibiting protein kinase activity of pyruvate kinase M2 by SIRT2 deacetylase attenuates psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(2): 355-363.e6.
- [20] LI C, ZHOU Y, KIM J T, et al. Regulation of SIRT2 by Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(4): 118966.
- [21] NGUYEN P, LEE S, LORANG-LEINS D, et al. SIRT2 interacts with β -catenin to inhibit Wnt signaling output in response to radiation-induced stress[J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(9): 1244-1253.
- [22] ZHAO L, XIE Q, ETARERI EVIVIE S, et al. Bifidobacterium dentium N8 with potential probiotic characteristics prevents LPS-induced intestinal barrier injury by alleviating the inflammatory response and regulating the tight junction in Caco-2 cell monolayers[J]. *Food Funct*, 2021, 12(16): 7171-7184.
- [23] MIN J S, KIM J C, KIM J A, et al. SIRT2 reduces actin polymerization and cell migration through deacetylation and degradation of HSP90[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(9): 1230-1238.
- [24] DAMASCENO L E A, PRADO D S, VERAS F P, et al. PKM2 promotes Th17 cell differentiation and autoimmune inflammation by fine-tuning STAT3 activation[J]. *J Exp*

- Med, 2020, 217(10): e20190613.
- [25] GAO Q, YANG L, YE S, et al. Targeting SIRT2 induces MLH1 deficiency and boosts antitumor immunity in preclinical colorectal cancer models[J]. *Sci Transl Med*, 2025, 17(807): eadv0766.
- [26] BEAUGERIE L, CARRAT F, COLOMBEL J F, et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer[J]. *Gut*, 2014, 63(9): 1416-1423.
- [27] JIANG B, KE C, ZHOU H, et al. Sirtuin 2 up-regulation suppresses the anti-tumour activity of exhausted natural killer cells in mesenteric lymph nodes in murine colorectal carcinoma[J]. *Scand J Immunol*, 2023, 98(5): e13317.
- [28] XU Y, CAI R, ZHAO Z, et al. Thiomyristoyl ameliorates colitis by blocking the differentiation of Th17 cells and inhibiting SIRT2-induced metabolic reprogramming[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107212.
- [29] GUO J, NIE J, LI D, et al. The role of NAD-dependent deacetylase sirtuin-2 in liver metabolic stress through regulating pyruvate kinase M2 ubiquitination[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 656.
- [30] DAS GUPTA K, SHAKESPEAR M R, CURSON J E B, et al. Class IIa Histone Deacetylases drive Toll-like Receptor-Inducible glycolysis and macrophage inflammatory responses via Pyruvate Kinase M2[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(8): 2712-2728.e8.
- [31] WANG F, WANG K, XU W, et al. SIRT5 desuccinylates and activates pyruvate kinase M2 to block macrophage IL-1 β production and to prevent DSS-Induced colitis in mice[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(11): 2331-2344.
- [32] HOU D, YU T, LU X, et al. Sirt2 inhibition improves gut epithelial barrier integrity and protects mice from colitis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(18): e2319833121.
- [33] YANG F, HE Z, PAN X, et al. Enhancing intestinal epithelial microtubule stability could alleviate IBD symptoms[J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 263.
- [34] M P, R S, E A, et al. SIRT2 mitigates radiation-induced oral mucositis by promoting homologous recombination-mediated DNA double-strand break repair in epithelial stem cells[J]. *Cancer Lett*, 2026, 640.
- [35] WANG Z, SUN Y, WANG C, et al. Oridonin ameliorates metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease by inhibiting PANoptosis via modulating SIRT2/NLRP3 pathway.
- [36] LI Y, ZHU L, LIU L, et al. Role of macrophage PKM2 in inflammation and tumor progression and its targeted therapy[J]. *iochim Biophys Acta Rev Cancer. Reviews on Cancer*, 2025, 1880(6): 189478.
- [37] HU F, SUN X, LI G, et al. Inhibition of SIRT2 limits tumour angiogenesis via

- inactivation of the STAT3/VEGFA signalling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 10(1): 9.
- [38] LEE Y G, READER B F, HERMAN D, et al. Sirtuin 2 enhances allergic asthmatic inflammation[J]. *JCI insight*, 2019, 4(4): e124710, 124710.
- [39] WANG D, WU Y, ZHAO Y, et al. The novel SIRT2-targeted PROTAC degraders as the efficient agents for the treatment of ovarian cancer.
- [40] ZHOU X, SUN S, CHEN Y, et al. Pulsed frequency modulated ultrasound promotes therapeutic effects of osteoporosis induced by ovarian failure in mice[J]. *Ultrasonics*, 2023, 132: 106973.
- [41] YANG M, ZHANG F, YANG C, et al. Oral targeted delivery by nanoparticles enhances efficacy of an Hsp90 inhibitor by reducing systemic exposure in murine models of colitis and colitis-associated cancer[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(1): 130-141.
- [42] WANG H L, MA X, GUAN X Y, et al. Potential synthetic lethality for breast cancer: A selective sirtuin 2 inhibitor combined with a multiple kinase inhibitor sorafenib[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106050.
- [43] LUO Y, ZHAO H, ZHU J, et al. SIRT2 inhibitor SirReal2 enhances anti-tumor effects of PI3K/mTOR inhibitor VS-5584 on acute myeloid leukemia cells[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(18): 18901-18917.