

· 综述 ·

SIRT6 与糖尿病肾病相关机制的研究进展

宋国宁, 何军华

山西医科大学第二医院内分泌科, 山西 太原 030001

摘要: 糖尿病肾病作为糖尿病严重的微血管并发症之一,是我国继心血管疾病和癌症之后,威胁人们生命健康,影响生活质量的又一严重慢性病。加深对其发病机制的理解和探索新型治疗策略至关重要。大量研究表明沉默信息调节因子6(Silent information regulator 6, Sirtuin 6, SIRT6)与高糖所致的肾脏损伤密切相关,其可能的机制是通过抵抗足细胞损伤、肾脏炎症及纤维化等改善肾脏功能。本文对 SIRT6 改善糖尿病肾病的相关机制研究做简要概述。

关键词: 糖尿病肾病; 沉默信息调节因子6; 足细胞损伤; 肾纤维化

中图分类号: R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)05-0717-04

Related mechanism of SIRT6 in diabetic nephropathy

SONG Guo-ning, HE Jun-hua

*Department of Endocrinology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China**Corresponding author: HE Jun-hua, E-mail: 13007000339@163.com*

Abstract: Diabetic nephropathy is one of the most serious microvascular complications of diabetes and is another serious chronic disease following cardiovascular disease and cancer that threatens people's life and health and affects the quality of life. It is very important to deepen the understanding of its pathogenesis and explore new treatment strategies. A large number of studies have shown that silent information regulator 6(SIRT6) is closely related to the improvement of high glucose-induced renal injury, and the possible mechanism is to improve renal function by resisting podocyte injury, renal inflammation and fibrosis. This article briefly summarizes the relevant mechanism of SIRT6 in improving diabetic nephropathy.

Keywords: Diabetic nephropathy; Silent information regulator 6; Podocyte injury; Renal fibrosis

Fund program: Natural Science Foundation of Shanxi Province (201901D111374); Scientific Research Project of Shanxi Provincial Health Commission (2019041); Scientific Research Funding Project for Returned Overseas Students in Shanxi Province (2021-169)

糖尿病肾病(DN)是目前危害较大的糖尿病微血管并发症之一,是糖尿病晚期较为严重的并发症^[1],也是全球公认的导致终末期肾病的主要原因,大约30%的糖尿病患者平均15年后出现肾脏并发症^[2]。可见,DN的发生已成为绝大多数糖尿病患者的必然趋势,因此研究糖尿病肾损害的发病机制从根源上延缓DN进展迫在眉睫。

沉默信息调节因子6(Silent information regulator 6, Sirtuin 6, SIRT6),是一种Ⅲ类烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖性组蛋白脱乙酰酶,在衰老相关疾病如癌症、骨丢失、心血管疾病和神经退行性疾病中起关键作用,在DN患者中,发现其有助于肾脏的稳态,它的下调会加重急性和慢性肾脏疾病。简要阐述SIRT6改善DN的机制研究,强调SIRT6作为潜在治疗靶点的关键作用。

1 SIRT6 的概述

Sirtuins 起源于酵母,是一个酶家族,迄今为止,该家族有7个成员,它们是NAD⁺依赖性蛋白质脱乙酰酶和/或单ADP核糖基转移酶,共享保守的核心催化结构域,但其细胞定位和组织分布不同(细胞核和细胞质中的SIRT1、SIRT2,线粒体中的SIRT3、SIRT4、SIRT5,以及仅在细胞核中的SIRT6、SIRT7),通过靶蛋白的翻译后修饰调节多种生物功能,从细胞生长和代谢到长寿^[3]。SIRT6是Sirtuins家族的独特成员,在染色体19p13.3上,由N端、C端和保守的中央结构域组成,N-末端与染色体结合和催化活性有关,而C末端涉及核定位^[4]。与其他成员不同的是,SIRT6依靠游离脂肪酸(FFA)的激活来提高其某些酶活性的效率^[5],到目前为止,研究表明SIRT6具有三

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.05.026

基金项目: 山西省自然科学基金(201901D111374); 山西省卫生健康委科研项目(2019041); 山西省回国留学人员科研资助项目(2021-169)

通信作者: 何军华, E-mail: 13007000339@163.com

出版日期: 2022-05-20

种独特的酶活性:长链脂肪酰基的水解、脱乙酰化和 ADP-核糖基化。其在多个分子途径中发挥关键作用,包括 DNA 修复、端粒维持、糖酵解、糖异生、脂质代谢、炎症和肿瘤抑制,是细胞内能量传感器和细胞稳态的主要调节器^[6]。

2 SIRT6 与 DN

DN 发病机制是复杂和多因素的^[7]。传统上, DN 的发病机制是机体内环境平衡异常的结果,包括血流动力学异常、代谢紊乱和激素合成异常。目前认为肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、晚期糖基化终产物(AGE)形成、转化生长的激活因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、结缔组织生长因子(CTGF)、蛋白激酶 C(PKC)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)和活性氧(ROS)均是 DN 发生发展途径中的关键因素,且每个因素都通过多种介质造成损害或与其他因素相互作用。

DN 常见的病理损伤是肾小球损伤和肾小管损伤。众所周知,高血糖或糖尿病会诱发炎症和促纤维化反应,最终导致肾小球硬化,该现象归因于细胞外基质的积聚和肾小球系膜细胞的增殖。DN 的另一特征是出现蛋白尿,这是由细胞凋亡和足细胞功能丧失引起的,随后出现与肾小球硬化相关的肾小球滤过率下降,最终发展为终末期肾病^[8]。发生在肾小管上皮细胞的上皮间质转化(EMT)可促进肾小管功能障碍、肾小管间质纤维化和肾小管萎缩,也是终末期肾病的典型特征。SIRT6 可通过相关分子途径减轻足细胞损伤,改善肾脏炎症及纤维化发挥肾脏保护作用,可能是 DN 的重要靶点。

2.1 SIRT6 与足细胞损伤 足细胞是高度分化的上皮细胞,是维持肾小球滤过屏障完整性的重要组成部分。越来越多的证据表明足细胞损伤可导致多种肾脏疾病,例如 DN、局灶节段性肾小球硬化(FSGS)、膜性肾小球肾炎(MGN)和 IgA 肾病。在这些情况下,足细胞失去特定的分化标志物,经历足突消失且最终脱离,并降低维持肾小球滤过屏障的能力,从而导致蛋白尿^[9]。由于足细胞的修复和再生能力有限,足细胞损伤的程度被认为是终末期肾病预后的主要决定因素^[10]。因此,探索减轻足细胞损伤的潜在治疗靶点具有临床意义。

SIRT6 在足细胞中具有多重保护作用,包括抗炎和抗凋亡作用、降低尿激酶纤溶酶原激活剂受体的表达、参与肌动蛋白细胞骨架的维持并促进自噬,进而导致足细胞足突消失和蛋白尿。Liu 等^[11]首先在足细胞病患者的肾活检中发现 SIRT6 下调,随后在两个独立的小鼠模型(DN 和阿霉素诱导的肾病)中发现足细胞中 SIRT6 缺失加剧了足细胞损伤和蛋白尿,并证明 SIRT6 可通过肾脏发育的关键调节因子 Notch 信号的表现遗传调控来防止足细胞损伤,Notch 可以在不同的肾脏病理条件下被重新激活,可以通过表观遗传修饰调节炎症反应、细胞凋亡和自噬,进而引发蛋白尿,Notch 可能是 SIRT6 的潜在靶标之一。此外,新出现的证据表明,足细胞可显示出高水平的基础自噬,且自噬活动受损与 DN 的发展有关,SIRT6 可以正向调节自噬,且在致病条件下自噬的相对不足是足细胞损伤的关键决定因素,这归因于 SIRT6 表达的降低^[12]。

高血糖会引起线粒体功能障碍导致氧化损伤和细胞凋

亡,并被认为是 DN 发病的一个因素。改善线粒体功能障碍可有效减轻足细胞凋亡从而延缓 DN 进展。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路激活可以调节线粒体的生物发生和降解而发挥线粒体保护作用。Fan 等^[13]在 DN 患者的肾小球中发现暴露于高糖的足细胞呈现线粒体形态改变和足细胞凋亡,并伴随着 SIRT6 表达和磷酸化 AMPK(P-AMPK)下调。由高糖诱导的线粒体缺陷都被 SIRT6 质粒转染显著缓解,且在转染 SIRT6 质粒的足细胞中,高糖诱导的组蛋白 H3K9 和 H3K56 乙酰化表达水平降低;而 SIRT6 过表达可减少高糖诱导的足细胞凋亡和氧化应激,并使 AMPK 磷酸化增加;因此 SIRT6 可通过激活 AMPK 通路保护足细胞线粒体并发挥抗凋亡作用。

SIRT6 参与足细胞调节的肾脏局部免疫反应。足细胞具有细胞内吞作用,分泌生物活性物质和细胞因子,并参与肾脏的局部免疫反应^[14]。活化的巨噬细胞在 DN 的发展中起着重要作用,是肾组织基质增生、肾小球硬化和肾小球不可逆病变的主要免疫细胞。研究发现 SIRT6 可以在足细胞及巨噬细胞中过表达,且 SIRT6 过表达质粒成功转染巨噬细胞为释放抑制炎症和发挥抗炎作用细胞因子的 M2 表型,进而保护足细胞免受损伤^[4]。

SIRT6 的选择性缺失加剧了血管紧张素(Ang) II 诱导的足细胞中胆固醇积累和损伤。肾脏脂质代谢紊乱,尤其是胆固醇失调在慢性肾脏病(CKD)的发病机制中起着至关重要的作用。Yang 等^[15]在输注 Ang II 小鼠的足细胞中检测到胆固醇积聚,且 SIRT6 的选择性缺失促使足细胞中胆固醇积聚,还加剧了 Ang II 诱导的肾损伤,减弱了环糊精对 Ang II 诱导的尿蛋白排泄、肾小球硬化和足细胞损伤的保护作用。同时发现 SIRT6 可通过调节 ATP 结合盒转运蛋白 G1(ABCG1)的表达影响足细胞中的胆固醇流出。因此,SIRT6 是肾素-血管紧张素系统(RAS)相关足细胞损伤的潜在靶点。

SIRT6 参与了 Ang II 介导的氧化性 DNA 损伤和足细胞损伤。Fan 等^[16]发现在高血压肾病患者的肾小球中,足细胞双链 DNA 断裂的增加伴随着 SIRT6 表达的减少,该研究证实,SIRT6 过表达可抑制 Ang II 诱导的 ROS 生成和双链 DNA 断裂,进而防止 Ang II 诱导的足细胞凋亡,且 SIRT6 的激活增强了 Ang II 处理的足细胞中抗氧化剂 Nrf2 和 HO-1 基因的表达,同时 Nrf2 的降低减轻了 SIRT6 的细胞保护作用,而在注入 Ang II 的大鼠肾脏足细胞中也发现了类似的结果。因此 SIRT6-Nrf2-HO-1 通路在缓解 Ang II 介导的氧化性 DNA 损伤和足细胞损伤方面发挥了至关重要的作用。

2.2 SIRT6 与肾纤维化 肾纤维化是糖尿病患者肾脏受累常见病症和主要病理基础,导致终末期肾病^[17-18]。DN 严重影响患者生命健康和生活质量。在肾纤维化过程中,内皮细胞和上皮细胞的持续损伤^[19]、炎症细胞的募集^[20]和肌成纤维细胞的激活^[21]起着重要作用。

肾纤维化是各种进行性肾病的常见途径,涉及复杂的信号网络。Wnt/ β -catenin 信号的异常激活与肾纤维化的发病机制有关^[22],纤维化信号激活 Wnt 并诱导下游级联反应,包括 β -catenin 的去磷酸化和稳定化、 β -catenin 向细胞核的移位以

及纤维化基因的相关表达^[23]。SIRT6可通过其脱乙酰酶活性调节 β -catenin信号通路参与肾纤维化。Cai等^[24]发现SIRT6在梗阻性肾病和肾脏缺血再灌注损伤后的纤维化过程中显著上调,且敲除小鼠肾脏近端管状上皮细胞中的SIRT6基因会导致 β -catenin信号下游靶蛋白表达增加,加剧转化生长因子 β 诱导的纤维化。提示SIRT6可通过抑制 β -catenin靶基因表达来保护肾脏免受纤维化。

间充质干细胞(MSCs)能有效促进组织再生和修复^[25],也已广泛应用于肾脏疾病的治疗^[26]。来源于骨髓的MSCs在细胞间通讯中起关键作用的外泌体,可逆转肾纤维化,减轻肾脏炎症,改善肾功能^[27]。研究显示多能干细胞(PSC)-MSC来源的外泌体可以阻止NRK-52E细胞的上皮分化、上调SIRT6的表达和降低 β -Catenin及其下游产物的表达,通过SIRT6/ β -Catenin信号通路延缓体内外肾纤维化^[28]。

EMT与肾纤维化之间也存在相关性。SIRT6作为一种脱乙酰酶,可通过不同途径在不同细胞或疾病的EMT过程中发挥重要作用。FOXO3a是EMT的重要调节因子,可抑制肾小管上皮细胞凋亡、坏死和损伤。且新的证据强调了Smad3(TGF- β 的主要下游介质)在TGF- β 诱导的EMT和肾小管纤维化中的重要性^[29]。研究发现db/db小鼠肾脏进行性EMT与SIRT6下调有关,FOXO3a敲除会加重这种损伤,FOXO3a通过与其启动子结合可以激活SIRT6的表达,而SIRT6可直接与TGF- β 的关键下游介质Smad3结合,并将其脱乙酰化以抑制其核积累和转录活性。进而提示FOXO3a可通过Sirt6/Smad3信号通路抑制EMT和肾小管损伤改善肾纤维化^[30]。

环状RNA(circRNA)在哺乳动物中广泛表达,并通过3'-和5'-末端的连接而被环化^[31]。有报道认为表达异常的circRNA,是多种疾病的重要调节因子,如癌症^[32]、心血管疾病^[33]和糖尿病^[34]。circRNA_010383在高糖诱导的糖尿病肾脏、系膜细胞和肾小管上皮细胞中低表达,且它的下调可通过miRNA-135a海绵加重DN中的蛋白尿和肾纤维化^[35];circRNA_010567在糖尿病小鼠的心肌和Ang II处理的心脏成纤维细胞中高表达,其过表达可通过miR-141/TGF- β 1轴促进心肌纤维化^[36]。circRNA_15698在db/db DN小鼠和高糖诱导的小鼠系膜细胞中的表达均增加,并且通过miR-185海绵调节TGF- β 1来促进细胞外基质的积累^[37]。最新研究显示circ-ITCH在高糖诱导的大鼠系膜细胞中表达明显降低,其过度表达抑制了高糖诱导的系膜细胞的增殖、迁移、纤维化和炎症反应,且SIRT6作为miR-33a-5p(circ-ITCH基因的直接靶点)的直接靶点参与了这一过程,提示circ-ITCH可通过调节miR-33a-5p/SIRT6轴减轻链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的肾脏炎症和纤维化^[38]。

临床数据表明SIRT6随着糖脂代谢和尿蛋白生物标志物在不同严重程度的糖尿病和尿白蛋白肌酐比的升高而升高,有望成为糖脂代谢紊乱和相关肾病早期预测和诊断的潜在生物标志物^[39]。

除了微血管病变,大血管病变导致动脉粥样硬化也是糖尿病患者主要的致死原因,动脉粥样硬化斑块内皮细胞上出

现钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)受体可能是糖尿病患者动脉粥样硬化的一个有吸引力的治疗选择,近期研究发现与非糖尿病患者的斑块相比,糖尿病患者的斑块具有更高的SGLT2表达、炎症和氧化应激,以及更低的SIRT6表达和胶原蛋白含量;而在SGLT2抑制剂治疗的2型糖尿病患者斑块中出现更高的SIRT6表达和胶原蛋白含量,以及更低的炎症和氧化应激反应,从而表现为更稳定的斑块表型。提示SGLT2/SIRT6通路参与了糖尿病动脉粥样硬化病变炎症过程中的关键环节,且SGLT2抑制剂可能对其进行有利调节^[40]。

3 结 语

本文总结了SIRT6作为一种多任务蛋白可通过抵抗足细胞损伤、肾脏炎症及纤维化等改善保护肾脏功能,为DN患者带来新的治疗方向。但其机制错综复杂,有待深入研究。未来SIRT6可能会成为强有力的治疗靶点,通过合理的药物设计,成为DN乃至其他CKD新的治疗方法。

参考文献

- [1] Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 327-345.
- [2] Fogo AB, Kashgarian M. Acknowledgments [M] // *Diagnostic Atlas of Renal Pathology*. Amsterdam: Elsevier, 2017: vii.
- [3] Wang HL, Feng KZ, Wang QT, et al. Reciprocal interaction between SIRT6 and APC/C regulates genomic stability [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14253.
- [4] Ji LQ, Chen YF, Wang HQ, et al. Overexpression of Sirt6 promotes M2 macrophage transformation, alleviating renal injury in diabetic nephropathy [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(1): 103-115.
- [5] Feldman JL, Baeza J, Denu JM. Activation of the protein deacetylase SIRT6 by long-chain fatty acids and widespread deacetylation by mammalian sirtuins [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(43): 31350-31356.
- [6] Chang AR, Ferrer CM, Mostoslavsky R. SIRT6, a mammalian deacetylase with multitasking abilities [J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(1): 145-169.
- [7] Pérez-Morales RE, del Pino MD, Valdivielso JM, et al. Inflammation in diabetic kidney disease [J]. *Nephron*, 2019, 143(1): 12-16.
- [8] Tung CW, Hsu YC, Shih YH, et al. Glomerular mesangial cell and podocyte injuries in diabetic nephropathy [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(Suppl 4): 32-37.
- [9] Mallipattu SK, Horne SJ, D'Agati V, et al. Krüppel-like factor 6 regulates mitochondrial function in the kidney [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 1347-1361.
- [10] Zhou LL, Liu YH. Wnt/ β -catenin signalling and podocyte dysfunction in proteinuric kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(9): 535-545.
- [11] Liu M, Liang KL, Zhen JH, et al. Sirt6 deficiency exacerbates podocyte injury and proteinuria through targeting Notch signaling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 413.
- [12] Huber TB, Edelstein CL, Hartleben B, et al. Emerging role of

- autophagy in kidney function, diseases and aging [J]. *Autophagy*, 2012, 8(7):1009–1031.
- [13] Fan YQ, Yang Q, Yang YJ, 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.
- [14] Eremina V, Baelde HJ, Quaggin SE. Role of the VEGF—a signaling pathway in the Glomerulus: evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier [J]. *Nephron Physiol*, 2007, 106(2):p32-p37.
- [15] Yang Q, Hu JJ, Yang YJ, et al. Sirt6 deficiency aggravates angiotensin II-induced cholesterol accumulation and injury in podocytes [J]. *Theranostics*, 2020, 10(16):7465–7479.
- [16] Fan YQ, Cheng J, Yang Q, et al. sirt6-mediated nrf2/HO-1 activation alleviates angiotensin II-induced DNA DSBs and apoptosis in podocytes [J]. *Food Funct*, 2021, 12(17):7867–7882.
- [17] Wang Y, Xing QQ, Tu JK, et al. Involvement of hydrogen sulfide in the progression of renal fibrosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(23):2872–2880.
- [18] Bai M, Lei J, Wang SQ, et al. BMP1 inhibitor UK383,367 attenuates renal fibrosis and inflammation in CKD [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(6):F1430-F1438.
- [19] Gwon MG, An HJ, Kim JY, et al. Anti-fibrotic effects of synthetic TGF- β 1 and Smad oligodeoxynucleotide on kidney fibrosis in vivo and in vitro through inhibition of both epithelial dedifferentiation and endothelial-mesenchymal transitions [J]. *FASEB J*, 2020, 34(1):333–349.
- [20] Chen YT, Hsu H, Lin CC, et al. Inflammatory macrophages switch to CCL17-expressing phenotype and promote peritoneal fibrosis [J]. *J Pathol*, 2020, 250(1):55–66.
- [21] Chow BSM, Kocan M, Shen M, et al. AT1R-AT2R-RXFP₁ functional crosstalk in myofibroblasts; impact on the therapeutic targeting of renal and cardiac fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(11):2191–2207.
- [22] Xiao L, Wang M, Yang SK, et al. A glimpse of the pathogenetic mechanisms of Wnt/ β -catenin signaling in diabetic nephropathy [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:987064.
- [23] Meyer-Schwesinger C. The ubiquitin-proteasome system in kidney physiology and disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(7):393–411.
- [24] Cai J, Liu ZW, Huang X, et al. The deacetylase sirtuin 6 protects against kidney fibrosis by epigenetically blocking β -catenin target gene expression [J]. *Kidney Int*, 2020, 97(1):106–118.
- [25] Harrell CR, Markovic BS, Fellabaum C, et al. The role of Interleukin 1 receptor antagonist in mesenchymal stem cell-based tissue repair and regeneration [J]. *Biofactors*, 2020, 46(2):263–275.
- [26] Zhao L, Hu C, Zhang P, et al. Melatonin preconditioning is an effective strategy for mesenchymal stem cell-based therapy for kidney disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1):25–33.
- [27] Cao JY, Wang B, Tang TT, et al. Three-dimensional culture of MSCs produces exosomes with improved yield and enhanced therapeutic efficacy for cisplatin-induced acute kidney injury [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):206.
- [28] Liu LM, Wu Y, Wang PG, et al. PSC-MSC-derived exosomes protect against kidney fibrosis in vivo and in vitro through the SIRT6/ β -catenin signaling pathway [J]. *Int J Stem Cells*, 2021, 14(3):310–319.
- [29] Li D, Zhang D, Tang B, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce damage from oxidative stress and the epithelial-mesenchymal transition in renal epithelial cells exposed to oxalate and calcium oxalate monohydrate [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:6935806.
- [30] Wang XW, Ji TT, Li XY, et al. FOXO3a protects against kidney injury in type II diabetic nephropathy by promoting Sirt6 expression and inhibiting Smad3 acetylation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:5565761.
- [31] Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11):675–691.
- [32] Yin YT, Long JL, He QL, et al. Emerging roles of circRNA in formation and progression of cancer [J]. *J Cancer*, 2019, 10(21):5015–5021.
- [33] Liu Y, Yang YY, Wang ZB, et al. Insights into the regulatory role of circRNA in angiogenesis and clinical implications [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 298:14–26.
- [34] Yan QJ, He XY, Kuang GY, et al. CircRNA cPWWP2A: an emerging player in diabetes mellitus [J]. *J Cell Commun Signal*, 2020, 14(3):351–353.
- [35] Peng FF, Gong WQ, Li ST, et al. circRNA_010383 acts as a sponge for miR-135a, and its downregulated expression contributes to renal fibrosis in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2021, 70(2):603–615.
- [36] Zhou B, Yu JW. A novel identified circular RNA, circRNA_010567, promotes myocardial fibrosis via suppressing miR-141 by targeting TGF- β 1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(4):769–775.
- [37] Hu W, Han Q, Zhao L, et al. Circular RNA circRNA_15698 aggravates the extracellular matrix of diabetic nephropathy mesangial cells via miR-185/TGF- β 1 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2):1469–1476.
- [38] Liu J, Duan P, Xu CY, et al. CircRNA circ-ITCH improves renal inflammation and fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by regulating the miR-33a-5p/SIRT6 axis [J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(7):835–846.
- [39] Bian C, Gao J, Wang YX, et al. Association of SIRT6 circulating levels with urinary and glycometabolic markers in pre-diabetes and diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(11):1551–1562.
- [40] D'Onofrio N, Sardu C, Trotta MC, et al. Sodium-glucose co-transporter2 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques; effects of sodium-glucose co-transporter2 inhibitor treatment [J]. *Mol Metab*, 2021, 54:101337.