

# Sirt6 在眼科疾病中的病理生理学机制研究进展

李悦<sup>1,2,3</sup>, 李盛国<sup>1,2,3</sup>

引用:李悦,李盛国. Sirt6 在眼科疾病中的病理生理学机制研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(6):946-950.

基金项目:长沙市自然科学基金项目(No.kq2208494);爱尔集团自然科学基金项目(No.AF2204D14)

作者单位:<sup>1</sup>(410015)中国湖南省长沙市,长沙爱尔眼科医院;

<sup>2</sup>(410015)中国湖南省长沙市,中南大学爱尔眼科研究院;

<sup>3</sup>(230022)中国安徽省合肥市,安徽医科大学爱尔眼科医学中心

作者简介:李悦,女,在读硕士研究生,研究方向:角膜病。

通讯作者:李盛国,男,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:角膜病、屈光. lishengguo@aierchina.com

收稿日期:2024-11-06 修回日期:2025-04-18

## 摘要

Sirt6(Sirtuin 6)是一组依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)的组蛋白去乙酰化酶,具有独特的结构和重要的生物学功能,在机体的新陈代谢、DNA修复、抗氧化应激、炎症、抗衰老等中发挥着重要的作用。文章总结了Sirt6在眼科疾病中的病理生理学机制研究进展,重点解析其在糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、青光眼性神经退行性变及角膜伤口修复中的作用。研究表明,Sirt6通过调控细胞自噬、调节氧化应激、抑制炎症反应以及维持线粒体功能等多种机制,显著影响眼科疾病的发生、发展及预后。文章系统总结了近年来Sirt6在眼科疾病领域的最新研究成果,并深入剖析其分子机制,以期对眼科疾病的预防和治疗提供新的理论依据和潜在靶点。

关键词:Sirt6;视网膜;炎症;凋亡;自噬

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.6.14

## Research progress on the pathophysiological mechanisms of Sirt6 in ophthalmic diseases

Li Yue<sup>1,2,3</sup>, Li Shengguo<sup>1,2,3</sup>

Foundation items: Natural Science Foundation of Changsha (No. kq2208494); Natural Science Foundation of Aier Group (No. AF2204D14)

<sup>1</sup>Changsha Aier Eye Hospital, Changsha 410015, Hunan Province, China; <sup>2</sup>Aier Academy of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410015, Hunan Province, China; <sup>3</sup>Aier Eye Medical Center of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Correspondence to: Li Shengguo. Changsha Aier Eye Hospital, Changsha 410015, Hunan Province, China; Aier Academy of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410015, Hunan Province, China; Aier Eye Medical Center of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China. lishengguo@aierchina.com

Received:2024-11-06 Accepted:2025-04-18

## Abstract

• Sirt6 (Sirtuin 6), a member of the NAD<sup>+</sup>-dependent histone deacetylase family, plays a pivotal role in regulating several essential biological processes, including metabolism, DNA repair, anti-oxidative responses, inflammation, and anti-aging. This review synthesizes contemporary insights into Sirt6's pathophysiological mechanisms within major ocular conditions, specifically examining its roles in diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, glaucomatous neurodegeneration, and corneal disorders. Studies have demonstrated that Sirt6 significantly influences the onset, progression, and prognosis of ophthalmic diseases through various mechanisms, including the regulation of cellular autophagy, modulation of oxidative stress, suppression of inflammatory responses, and maintenance of mitochondrial function. This review systematically summarizes the latest research advances in the field of Sirt6 in ophthalmic diseases and provides an in-depth analysis of its molecular mechanisms, aiming to offer new theoretical insights and potential therapeutic targets for the prevention and treatment of ophthalmic diseases.

• KEYWORDS: Sirt6; retina; inflammation; apoptosis; autophagy

Citation: Li Y, Li SG. Research progress on the pathophysiological mechanisms of Sirt6 in ophthalmic diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(6):946-950.

## 0 引言

Sirtuins(包括Sirt1-7)是一类依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)的组蛋白去乙酰化酶,在人体各种器官中广泛表达。在眼科研究领域,Sirt1因其明确的眼部组织表达特征及显著的抗氧化应激激活效应,已成为靶向治疗研究的重点对象<sup>[1]</sup>。值得注意的是,近年来Sirt6凭借其更广泛的表观遗传调控网络(基因沉默、新陈代谢、DNA修复、抗氧化应激、炎症、衰老、长寿)<sup>[2]</sup>,因此成为广泛研究的焦点。本综述首先关注Sirt6的结构和生物学功能,随后总结其在眼科疾病研究中的最新进展,并探讨其未来可能作为治疗某些眼部疾病的新靶点的潜力。

## 1 Sirt6 结构

人类Sirt6基因位于第19号染色体(19p13.3),包含8个外显子,总共由1068个寡核苷酸组成。该基因编码355个氨基酸的蛋白,在各种哺乳动物组织的细胞核中广泛表达,尤其在脑、肾和心脏中表达较高。与Sirtuins家族的其他成员类似,Sirt6的结构包括一个NAD结合的Rossmann折叠结构域和一个锌结合结构域,以及额外的N

和 C 末端<sup>[3]</sup>。许多研究表明, Rossmann 结构域中保守的 NAD<sup>+</sup>结合口袋是介导其脱乙酰酶活性的核心功能区域<sup>[3-4]</sup>。该结构域不仅介导与多种信号转导通路及磷酸化修饰的分子相互作用,更通过变构效应调控能量代谢相关信号级联反应。锌结合结构域通过 4 个半胱氨酸残基形成稳定的 Zn<sup>2+</sup>配位中心,研究证实锌离子的螯合释放可导致结构域构象改变,进而通过破坏 NAD<sup>+</sup>结合界面影响酶活性结构域中的 NAD 结合位点负责 Sirt6 的脱乙酰酶活性<sup>[5]</sup>。

## 2 Sirt6 功能

Sirt6 是一种 NAD<sup>+</sup>依赖性的组蛋白去乙酰化酶,具有丰富多样的生物学功能,主要包括延缓衰老,调节细胞能量代谢, DNA 的修复,基因表达的调控以及免疫应答。

**2.1 延缓衰老** Sirt6<sup>-/-</sup>小鼠出生正常,但出现过早衰老表型,例如皮下脂肪损失和脊柱后凸,最终在 4 周龄左右死亡<sup>[6]</sup>。研究表明 Sirt6 促进 p21 蛋白酶体降解,抑制 TGF- $\beta$ 诱导的细胞衰老<sup>[7]</sup>;抑制 IGF-Akt 信号通路,增强自噬活性,清除衰老相关损伤蛋白;增强 NRF2 抗氧化通路,减少活性氧积累<sup>[8]</sup>。由于其在延缓衰老和维持健康方面的关键作用,因此 Sirt6 又被称为“长寿基因”。

**2.2 对葡萄糖稳态的调节** Sirt6 在调节葡萄糖稳态中发挥着关键作用,主要通过其在组蛋白 H3K9 上的组蛋白脱乙酰酶功能来抑制糖酵解相关基因的表达。过表达 Sirt6 可改善高脂饮食诱导的高血糖和胰岛素抵抗,减少内脏脂肪和低密度脂蛋白胆固醇堆积;增强线粒体功能和氧化磷酸化,维持细胞能量供应<sup>[9]</sup>。这表明 Sirt6 在维持正常三羧酸循环和氧化磷酸化产生能量的过程中起到了关键作用。

**2.3 DNA 的修复** 在 DNA 修复过程中, Sirt6 与 DNA-PK 复合物结合,促进双链断裂修复,防止染色体异常<sup>[10]</sup>。此外, Sirt6 还能通过去乙酰化端粒区域的 H3K9,维持端粒结构完整性,防止端粒缩短和染色体融合,从而延缓细胞衰老<sup>[11]</sup>。

**2.4 抗炎作用** Sirt6 与 NF- $\kappa$ B 亚基 RELA 结合,去乙酰化其靶基因启动子区域的 H3K9,抑制 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子的表达<sup>[12]</sup>;在抑制 NF- $\kappa$ B 的同时,也通过调节巨噬细胞的极化,缓解慢性炎症对组织的损伤,这也有助于其抗炎功能<sup>[13]</sup>。

## 3 Sirt6 与眼部相关疾病

**3.1 Sirt6 与视神经细胞凋亡** 视网膜作为体内高耗能组织,其功能依赖于感光细胞将光信号转化为电信号,并通过视网膜神经元网络传递至大脑视觉皮层以形成视觉。Ban 等<sup>[14]</sup>通过实时荧光定量 PCR 技术检测发现,与肝脏等组织相比,小鼠视网膜中所有 Sirtuin 家族成员 (Sirt1-7) 的 mRNA 表达水平均显著上调时,提示 Sirt6 在视网膜感光细胞的能量代谢稳态中发挥关键作用。Silberman 等<sup>[15]</sup>研究中发现 Sirt6 在小鼠视网膜中呈现高蛋白表达特征,并发现 Sirt6 基因敲除 (KO) 小鼠的视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 凋亡速率显著增加,同时视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 的 a 波与 b 波振幅均出现病理性降低。这一结果提示 Sirt6 缺失可能导致视网膜信号传递功能受损及细胞凋亡通路异常激活。

同时在氧化应激机制研究中, Yu 等<sup>[16]</sup>在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导

的 RGCs 凋亡模型中发现 Sirt6 表达水平与氧化损伤程度呈负相关;过表达 Sirt6 可显著抑制 RGCs 凋亡并减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成,而降低 Sirt6 表达则加剧细胞损伤。进一步研究表明, Sirt6 通过抑制 Bach1 依赖性通路促进 Nrf2/ARE 信号通路活化,从而增强 RGCs 的抗氧化应激能力。这一发现为 Sirt6 调控 RGCs 存活提供了分子层面的证据。

鉴于青光眼的核心病理特征为 RGCs 进行性凋亡及其导致的不可逆性视力丧失, Sirt6 在该疾病中的潜在治疗价值备受关注。有研究发现 Sirt6 在 RGCs 中呈现年龄依赖性表达下降,在敲除 Sirt6 的转基因小鼠中发现其视神经束比正常组薄 40%,这一点与正常眼压性青光眼的 RGCs 丢失及视神经退行性变表型一致<sup>[17]</sup>。值得注意的是,在急性高血压小鼠模型中,眼内压升高均伴随 Sirt6 表达下调, RGCs 降低了 50.5%,而过表达 Sirt6 小鼠的 RGCs 则只降低了 27.6%,说明 Sirt6 可有效延缓高血压诱导的 RGCs 退变。上述证据提示,靶向调控 Sirt6 表达或活性可能为青光眼的神经保护治疗提供新策略。

**3.2 Sirt6 与视网膜色素变性** 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是一种由光感受器丧失引起的遗传性视网膜营养不良,最常见的形式是视杆细胞营养不良<sup>[18]</sup>。视杆和视锥细胞是体内代谢最活跃的细胞之一,通过有氧糖酵解将 80% - 96% 的葡萄糖转化为乳酸。因此基于有氧呼吸主要驱动分解代谢,而无氧代谢倾向合成代谢的理论假设<sup>[19]</sup>,近年来学者提出通过调节细胞代谢稳态向合成代谢偏移,可能延缓光感受器退化的治疗策略<sup>[20]</sup>。正常情况下, Sirt6 通过维持组蛋白 H3 (H3K9) 的脱乙酰化形式来引导葡萄糖代谢进行有氧代谢,而当营养物质稀缺或当 Sirt6 受到抑制时,葡萄糖优先通过糖酵解途径进行加工。因此在先天性 RP 的 Pde6b H620Q/H620Q 转基因小鼠中敲除了 Sirt6 基因后发现<sup>[20]</sup>;其 ERG 的 b 波振幅升高、外节/外核层厚度增加,以及视杆与视锥细胞核密度提升。生化分析进一步显示, Sirt6<sup>-/-</sup>小鼠视网膜中乳酸与丙酮酸水平呈倍数级升高,提示合成代谢产物的累积可能通过拮抗光感受器凋亡发挥保护作用;利用 shRNA 抑制视网膜 Sirt6 表达,亦可延缓视杆与视锥细胞变性进程。上述证据共同提示,靶向抑制 Sirt6 活性可能通过重塑视网膜代谢平衡,为 RP 的神经保护治疗提供新方向。

**3.3 Sirt6 与年龄相关性黄斑变性** 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是导致老年人致盲的主要疾病之一,而其中年龄是 ARMD 的主要危险因素。视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 是位于视网膜和高度血管化脉络膜之间的极化上皮细胞的单层,以多种方式支持视网膜光感受器的存活和功能,包括血液-视网膜屏障、类视黄醇的回收、光感受器外段的吞噬、营养物质和氧气的交换以及能量代谢。由于 RPE 持续暴露于高氧化应激微环境,其功能衰退被认为是 ARMD 发病的核心机制之一<sup>[21-22]</sup>。在 RPE 氧化损伤防护方面, Yang 等<sup>[23]</sup>研究发现 Sirt6 的核内过表达可显著增强小鼠 RPE 细胞的氧化应激抵抗能力,提示 Sirt6 可能通过表观遗传调控 (如组蛋白去乙酰化) 发挥 RPE 保护作用。也有研究表明 RPE 自噬功能受损会加剧活性氧 (ROS) 累积,进而触发蛋白质异常聚集及炎症小体活化,这一病理

级联反应已被证实与 ARMD 进展密切相关<sup>[24]</sup>。

然而,关于 Sirt6 调控 RPE 自噬的机制研究仍存在争议。Feng 等<sup>[25]</sup> 研究中发现老年小鼠 RPE 中淀粉样蛋白  $\beta$  (amyloid- $\beta$ , A $\beta$ ) 沉积伴随 Sirt6 表达上调和自噬标志物增加,且 Sirt6 激活可促进 A $\beta$  诱导的炎症反应。而与此相反,另外一项研究中发现 Sirt6 通过增强自噬抑制脂多糖诱导的 RPE 炎症反应及凋亡<sup>[26]</sup>。上述研究结果矛盾结果提示,Sirt6 对 RPE 炎症的调控可能高度依赖于应激刺激类型及其触发的信号通路差异。尽管 RPE 中 Sirt6-自噬轴的功能仍需更深入的机制研究,但在其它类型细胞的实验研究中均支持 Sirt6 介导的自噬轴有益作用,包括支气管上皮细胞、肾小球足细胞和肾小管上皮细胞<sup>[27]</sup>。

研究表明黄斑中央凹处的 RPE 细胞通常处于静息状态,当受到损伤时,可以通过内源性补偿机制被周围增殖的 RPE 细胞取代。这种内源性再生机制在病理条件下被激活,并可能随着年龄的增长而呈现代偿性增强趋势<sup>[24,28]</sup>。氧化应激可诱导 RPE 细胞衰老,导致外周 RPE 细胞无法再增殖到黄斑中央凹处,从而临床观察到 ARMD 中有大量 RPE 细胞的损伤。因此当黄斑中心凹外周 RPE 细胞受到衰老的影响,则该机制可能会失效,从而导致 ARMD。Sirt6 有延缓衰老,并参与细胞内 DNA 损伤修复功能。虽然目前还没有此方面关于 Sirt6 在延缓 RPE 细胞衰老的研究,但可以大胆推测 Sirt6 能通过促进 DNA 修复,维持 RPE 细胞基因组的稳定性,保护 RPE 再生能力并延缓 ARMD 的进展。

**3.4 Sirt6 与糖尿病视网膜病变** 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是与糖尿病相关的常见并发症之一,也是全世界失明的主要原因。最近的研究表明,DR 不仅是一种微血管疾病,而且可能是神经退行性过程的结果。在 1 型糖尿病小鼠模型中发现,高血糖会导致血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 增加和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 减少,同时视网膜中 Sirt6 蛋白水平降低, H3K9Ac 和 H3K56Ac 水平升高<sup>[29]</sup>。在 Sirt6 KO 小鼠中,特别是在中间神经元和 Müller 细胞所在的内核层中检测到 H3K9Ac 和 H3K56Ac 水平升高。进一步研究发现,高葡萄糖处理的原代 Müller 细胞能够重现糖尿病小鼠中观察到的 Sirt6、H3K56Ac、VEGF 和 BDNF 的表达变化,而这些变化可通过 Sirt6 过表达得以逆转<sup>[30]</sup>。此外,对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型的 Müller 细胞进行基因表达谱和基因富集分析,结果显示 Sirt6 与葡萄糖代谢、细胞迁移、发育功能相关<sup>[30]</sup>。因此,Sirt6 确实可能参与 DR,特别是通过其在控制 Müller 细胞的表现遗传状态从而改变细胞的生理功能方面的作用。

**3.5 Sirt6 与视网膜母细胞瘤** DNA 损伤的持续积累与基因组不稳定性作为致癌的核心机制,与肿瘤发生发展密切相关。与此同时,衰老相关慢性炎症通过重塑肿瘤微环境,为肿瘤的起始、增殖、侵袭及转移提供了重要支持。鉴于 Sirt6 在维持基因组稳定性和延缓衰老进程中的关键作用,其在癌症发生发展中的调控地位备受关注。

Orellana 等<sup>[31]</sup> 通过免疫荧光染色技术发现, Sirt2 和 Sirt6 在视网膜母细胞瘤临床标本中呈现普遍性表达特征,且其表达模式在肿瘤组织与正常眼组织结构间存在显

著差异,提示 Sirt6 可能参与肿瘤进展调控并具有预后评估价值,但其具体分子机制仍需深入解析。有大量的研究表明 Sirt6 在癌症的不同阶段或不同的肿瘤细胞系中作为癌基因或抑癌基因发挥着不同的作用<sup>[32-33]</sup>。比如在甲状腺乳头状癌中,Sirt6 增加 ROS 的产生,从而促进甲状腺癌细胞的侵袭和迁移,促进癌症发展<sup>[33]</sup>;而在肝癌研究中,Sirt6 水平的提高可抑制生存素并通过减少组蛋白 H3K9ac 和 NF- $\kappa$ B 激活来抑制肝癌的进展<sup>[34]</sup>。这种功能异质性提示,Sirt6 的最终生物学效应可能取决于特定的肿瘤微环境及其互作网络,其作为"癌基因"或"抑癌基因"的角色转换机制将成为后续研究的重要方向。

**3.6 Sirt6 与白内障** 白内障作为全球首位致盲性眼病,其发生与多种危险因素相关,包括糖尿病、药物毒性、紫外线 B 段 (UVB) 辐射及高度近视等,其中 UVB 辐射是诱发白内障的核心环境因素<sup>[35]</sup>。UVB 通过诱导晶状体上皮细胞产生 ROS,引发 DNA 损伤、蛋白质氧化修饰、抗氧化系统失衡及信号通路异常激活等级联反应,最终导致细胞功能障碍<sup>[36]</sup>。Sirt6 凭借其染色质稳定调控及抗氧化应激特性,在白内障防治中展现出潜在价值。研究证实,抑制 miR-4532 可通过激活 Sirt6-Nrf2 通路有效缓解 UVB 诱导的晶状体上皮细胞氧化损伤<sup>[37]</sup>;而结膜下注射褪黑素则通过协同调控 Sirt6-Nrf2/GPX4 和 Sirt6/NCOA4/FTH1 信号轴延缓白内障进展,提示 Sirt6 可作为 UVB 相关性白内障的新型治疗靶点<sup>[38]</sup>。

近年来,糖尿病性白内障发病率显著上升,其病理机制与高糖环境导致的晶状体上皮细胞损伤密切相关。已有研究表明,糖尿病性白内障患者晶状体上皮细胞中 Sirt1 基因及蛋白表达下降提示该基因参与了糖尿病性白内障的发生<sup>[39]</sup>。而在高糖刺激下晶状体上皮细胞增殖活性明显下降,并发现同源基因的 Sirt6 呈浓度依赖性下调<sup>[40]</sup>。药理学干预研究发现,枸杞多糖可能通过上调 Sirt6 表达延缓糖尿病性白内障进程<sup>[41]</sup>,但其具体分子机制尚未明确。Sirt6 的抗凋亡作用在糖尿病并发症研究中获得多维度支持:在糖尿病肾病模型中,Sirt6 通过激活 AMPK 信号改善足细胞线粒体功能并抑制凋亡<sup>[42]</sup>;在糖尿病心脏病中,Sirt6 过表达可有效保护心肌细胞功能<sup>[43]</sup>。

**3.7 Sirt6 与角膜伤口愈合** 角膜上皮作为眼表防御系统的首要屏障,其结构完整性对角膜透明度维持及视觉功能保护具有决定性作用。在病理状态下,过度炎症反应导致的持续性炎性细胞浸润是角膜伤口愈合延迟的核心机制,可能引发角膜混浊甚至永久性视力损害。临床观察显示,糖尿病患者在接受内眼手术后发生持续性角膜上皮缺损的风险显著升高,其伤口愈合障碍与高糖微环境引发的多重病理改变密切相关:包括慢性高血糖诱导的氧化应激增强、晚期糖基化终产物蓄积以及 NF- $\kappa$ B 信号通路异常激活介导的炎症因子级联释放<sup>[44]</sup>。在 Hu 等<sup>[45]</sup> 通过基因敲除模型证实,Sirt6 缺失可导致角膜上皮异常角化、基质层过度炎症浸润及伤口愈合延迟,而 Sirt6 敲除小鼠随年龄增长更易发生自发性角膜炎。同样在糖尿病小鼠皮肤伤口的模型中发现 Sirt6 缺乏会降低伤口中 VEGF 的表达,增加 NF- $\kappa$ B 的活性,导致皮肤伤口的延迟愈合<sup>[12]</sup>。尽管目前尚无 Sirt6 与糖尿病角膜病变的直接研究证据,但现有数据已充分显示:Sirt6 通过调控炎症平衡、氧化应激及

血管生成等关键环节,在角膜上皮损伤修复中占据核心地位。基于其在糖尿病并发症中的保护作用,靶向 Sirt6 可能为糖尿病相关性角膜上皮病变提供新型治疗策略。

#### 4 总结与展望

在眼科领域 Sirt6 的调控功能呈现多维度特征:(1)通过抑制病理性糖酵解维持视网膜能量代谢稳态,显著促进感光细胞存活;(2)通过激活 Nrf2/ARE 信号通路增强视网膜神经节细胞(RGCs)的氧化应激抵抗能力;(3)Sirt6 调控 RPE 氧化还原稳态、自噬激活及抗衰老的分子机制可能为 ARMD 治疗提供新靶点。Sirt6 的新型变构激动剂 MDL-800 已在多个学科领域里展现出治疗潜力:在肾脏方面它通过抑制 NF- $\kappa$ B 轴,减轻肾脏炎症和损伤<sup>[46]</sup>;在创面修复方面,它能促进小鼠背部伤口的愈合<sup>[12]</sup>;在心脏代谢循环领域,可减轻心脏脂质积聚和舒张功能障碍等<sup>[47]</sup>。综上所述,尽管 Sirt6 其在眼科领域尚处基础研究阶段,但通过借鉴 Sirt6 激动剂在代谢性疾病、神经退行性疾病及肿瘤学等领域的应用成果,可为其在眼科疾病的机制探索和干预策略提供新思路。

**利益冲突声明:**本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**李悦初稿撰写;李盛国选题指导,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

#### 参考文献

[1] 于闫妍, 姬震震, 李志坚. SIRT1 在眼科疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(2):225-229.

[2] Yuan Z,Zeng Y, Tian Y, et al. SIRT6 serves as a polyhedron in glycolytic metabolism and ageing-related diseases. *Exp Gerontol*, 2022, 162:111765.

[3] Wang Y, Liu T, Cai Y, et al. SIRT6's function in controlling the metabolism of lipids and glucose in diabetic nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023,14:1244705.

[4] Wu S,Lan J, Li L, et al. Sirt6 protects cardiomyocytes against doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting P53/Fas-dependent cell death and augmenting endogenous antioxidant defense mechanisms. *Cell Biol Toxicol*, 2023,39(1):237-258.

[5] Chio US, Rechiche O, Bryll AR, et al. Cryo-EM structure of the human Sirtuin 6-nucleosome complex. *Sci Adv*, 2023,9(15):eadf7586.

[6] Roichman A, Elhanati S, Aon MA, et al. Restoration of energy homeostasis by SIRT6 extends healthy lifespan. *Nat Commun*, 2021,12(1):3208.

[7] Li ZC,Xu K, Guo YN, et al. A high-fat diet reverses metabolic disorders and premature aging by modulating insulin and IGF1 signaling in SIRT6 knockout mice. *Aging Cell*, 2020,19(3):e13104.

[8] Liu X,Ren S, Li Z, et al. Sirt6 mediates antioxidative functions by increasing Nrf2 abundance. *Exp Cell Res*, 2023,422(1):113409.

[9] Hou TY, Tian Y, Cao ZY, et al. Cytoplasmic SIRT6-mediated ACSL5 deacetylation impedes nonalcoholic fatty liver disease by facilitating hepatic fatty acid oxidation. *Mol Cell*, 2022,82(21):4099-4115.e9.

[10] Affandi T, Haas A, Ohm AM, et al. PKC $\delta$  Regulates Chromatin Remodeling and DNA Repair through SIRT6. *Mol Cancer Res*, 2024,22(2):181-196.

[11] You Y, Liang W. SIRT1 and SIRT6: The role in aging-related diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023,1869(7):166815.

[12] Jiang XQ, Yao Z, Wang KY, et al. MDL-800, the SIRT6 activator, suppresses inflammation via the NF- $\kappa$ B pathway and promotes

angiogenesis to accelerate cutaneous wound healing in mice. *Oxid Med Cell Longev*, 2022,2022:1619651.

[13] Song MY, Kim SH, Ryou GH, et al. Adipose sirtuin 6 drives macrophage polarization toward M2 through IL-4 production and maintains systemic insulin sensitivity in mice and humans. *Exp Mol Med*, 2019,51(5):1-10.

[14] Ban N, Ozawa Y, Inaba T, et al. Light-dark condition regulates sirtuin mRNA levels in the retina. *Exp Gerontol*, 2013, 48(11):1212-1217.

[15] Silberman DM, Ross K, Sande PH, et al. SIRT6 is required for normal retinal function. *PLoS One*, 2014,9(6):e98831.

[16] Yu JN, Sun WT, Song YM, et al. SIRT6 protects retinal ganglion cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis and oxidative stress by promoting Nrf2/ARE signaling via inhibition of Bach1. *Chem Biol Interact*, 2019,300:151-158.

[17] Xia F, Shi SZ, Palacios E, et al. Sirt6 protects retinal ganglion cells and optic nerve from degeneration during aging and glaucoma. *Mol Ther*, 2024,32(6):1760-1778.

[18] Liu WQ, Liu SS, Li P, et al. Retinitis pigmentosa: progress in molecular pathology and biotherapeutic strategies. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):4883.

[19] Fukushi A, Kim HD, Chang YC, et al. Revisited metabolic control and reprogramming cancers by means of the Warburg effect in tumor cells. *Int J Mol Sci*, 2022,23(17):10037.

[20] Zhang LJ, Du JH, Justus S, et al. Reprogramming metabolism by targeting sirtuin 6 attenuates retinal degeneration. *J Clin Invest*, 2016, 126(12):4659-4673.

[21] Liu DD, Zhang CY, Zhang JT, et al. Molecular pathogenesis of subretinal fibrosis in neovascular AMD focusing on epithelial-mesenchymal transformation of retinal pigment epithelium. *Neurobiol Dis*, 2023,185:106250.

[22] Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-related macular degeneration. *Med Clin N Am*, 2021,105(3):473-491.

[23] Yang X, Chung JY, Rai U, et al. SIRT6 overexpression in the nucleus protects mouse retinal pigment epithelium from oxidative stress. *Life Sci Alliance*, 2023,6(7):e202201448.

[24] Intartaglia D, Giamundo G, Conte I. Autophagy in the retinal pigment epithelium: a new vision and future challenges. *FEBS J*, 2022, 289(22):7199-7212.

[25] Feng YJ, Liang J, Zhai YQ, et al. Autophagy activated by SIRT6 regulates A $\beta$  induced inflammatory response in RPEs. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,496(4):1148-1154.

[26] Liu JJ, Liu D.Sirtuin 6 protects human retinal pigment epithelium cells from LPS-induced inflammation and apoptosis partly by regulating autophagy. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020,84(10):2062-2068.

[27] Zhang Y, Wang L,Meng L, et al. Sirtuin 6 overexpression relieves sepsis-induced acute kidney injury by promoting autophagy. *Cell Cycle*, 2019,18(4):425-436.

[28] Baba K,Goyal V, Tosini G. Circadian regulation of retinal pigment epithelium function. *Int J Mol Sci*, 2022,23(5):2699.

[29] Zorrilla-Zubilete MA, Yeste A, Quintana FJ, et al. Epigenetic control of early neurodegenerative events in diabetic retinopathy by the histone deacetylase SIRT6. *J Neurochem*, 2018,144(2):128-138.

[30] Sanhueza Salas LF, Garcfa-Venzor A, Beltramone N, et al. Metabolic imbalance effect on retinal Müller glial cells reprogramming capacity: involvement of histone deacetylase SIRT6. *Front Genet*, 2021, 12:769723.

[31] Orellana ME, Quezada C, Maloney SC, et al. Expression of SIRT2

and SIRT6 in retinoblastoma. *Ophthalmic Res*, 2015,53(2):100-108.

[32] Song N, Guan X, Zhang S, et al. Discovery of a pyrrole-pyridinimidazole derivative as novel SIRT6 inhibitor for sensitizing pancreatic cancer to gemcitabine. *Cell Death Dis*, 2023,14(8):499.

[33] Yu WP, Yang Z, Huang RH, et al. SIRT6 promotes the Warburg effect of papillary thyroid cancer cell BCPAP through reactive oxygen species. *Onco Targets Ther*, 2019,12:2861-2868.

[34] Min LH, Ji Y, Bakiri L, et al. Liver cancer initiation is controlled by AP-1 through SIRT6-dependent inhibition of survivin. *Nat Cell Biol*, 2012,14(11):1203-1211.

[35] Alhasan AS, Aalam WA. Eye lens opacities and cataracts among physicians and healthcare workers occupationally exposed to radiation: a systematic review and meta-analysis. *Saudi Med J*, 2022, 43(7):665-677.

[36] Richardson RB, Ainsbury EA, Prescott CR, et al. Etiology of posterior subcapsular cataracts based on a review of risk factors including aging, diabetes, and ionizing radiation. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(11):1339-1361.

[37] Sun GL, Huang D, Li KR, et al. microRNA-4532 inhibition protects human lens epithelial cells from ultra-violet-induced oxidative injury via activating SIRT6-Nrf2 signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019,514(3):777-784.

[38] Mi Y, Wei CQ, Sun LY, et al. Melatonin inhibits ferroptosis and delays age-related cataract by regulating SIRT6/p-Nrf2/GPX4 and SIRT6/NCOA4/FTH1 pathways. *Biomedecine Pharmacother*, 2023, 157:114048.

[39] 金鹭, 吕洋. Sirt1 因子在糖尿病性白内障发病机制中的研究进

展. *国际眼科杂志*, 2024,24(12):1908-1911.

[40] 蔡莲君,李欢,徐丽琿,等. 高糖对人晶状体上皮细胞沉默信号调节蛋白6(SIRT6)表达的影响. *眼科新进展*, 2020, 40(10):920-924.

[41] 伏等弟,白文帆,郭玉,等. 枸杞多糖对高糖干预的人晶状体上皮细胞中SIRT1及SIRT6表达的影响. *宁夏医科大学学报*, 2023, 45(6):541-546.

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

[43] Kanwal A, Pillai VB, Samant S, et al. The nuclear and mitochondrial sirtuins, Sirt6 and Sirt3, regulate each other's activity and protect the heart from developing obesity-mediated diabetic cardiomyopathy. *FASEB J*, 2019,33(10):10872-10888.

[44] Zhou QJ, Yang LL, Wang Q, et al. Mechanistic investigations of diabetic ocular surface diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1079541.

[45] Hu XB, Zhu S, Liu R, et al. Sirt6 deficiency impairs corneal epithelial wound healing. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(8):1932-1946.

[46] Zhang LW, Song ZY, Mao XK, et al. The SIRT6 allosteric activator MDL-800 suppresses calcium oxalate nephrocalcinosis by alleviating inflammatory and renal damage. *Int Immunopharmacol*, 2025, 146:113864.

[47] Wu X, Liu H, Brooks A, et al. SIRT6 mitigates heart failure with preserved ejection fraction in diabetes. *Circ Res*, 2022, 131(11):926-943.