

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.007

糖尿病专题

# 血清 SIRT6、SLC7A11 与 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的相关性分析

任丽红, 郭曦, 施立刚, 张红莹, 郭伟岩



基金项目: 黑龙江省医药卫生科研课题(2020-064)

作者单位: 150056 哈尔滨市第二医院内分泌科

通信作者: 任丽红, E-mail: rlh67890543212024@163.com

**【摘要】目的** 探讨血清沉默信息调节因子 6 (SIRT6)、溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 与 2 型糖尿病 (T2DM) 合并非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的相关性。**方法** 选取 2022 年 1 月—2024 年 3 月哈尔滨市第二医院内分泌科收治的 T2DM 合并 NAFLD 患者 90 例为 NAFLD 组, 按照 1:1 比例选取未合并 NAFLD 的 T2DM 患者 90 例为非 NAFLD 组, 采用酶联免疫吸附法检测血清 SIRT6、SLC7A11 水平; 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 NAFLD 的影响因素; 绘制受试者工作特征曲线分析血清 SIRT6、SLC7A11 水平诊断 T2DM 合并 NAFLD 的效能。**结果** NAFLD 组血清 SIRT6、SLC7A11 水平低于非 NAFLD 组 ( $t/P=7.892/ <0.001$ ,  $7.643/ <0.001$ ); NAFLD 组碱性磷酸酶 (ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、三酰甘油 (TG) 高于非 NAFLD 组 ( $t/P=2.953/0.004$ ,  $3.764/ <0.001$ ,  $4.729/ <0.001$ ,  $4.862/ <0.001$ ); BMI 高、高血压、ALP 高、AST 高、ALT 高、TG 高为 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素 [ $OR(95\% CI)=1.279(1.044 \sim 1.569)$ ,  $2.342(1.096 \sim 5.005)$ ,  $1.026(1.001 \sim 1.052)$ ,  $1.038(1.003 \sim 1.074)$ ,  $1.026(1.001 \sim 1.052)$ ,  $2.524(1.307 \sim 4.874)$ ], SIRT6 高、SLC7A11 高为独立保护因素 [ $OR(95\% CI)=0.782(0.692 \sim 0.882)$ ,  $0.987(0.981 \sim 0.994)$ ]; 血清 SIRT6、SLC7A11 水平及二者联合诊断 T2DM 合并 NAFLD 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.791、0.787、0.876, 二者联合诊断的 AUC 大于血清 SIRT6、SLC7A11 各自单独诊断 ( $Z/P=2.217/0.027$ ,  $2.041/0.041$ )。**结论** T2DM 合并 NAFLD 患者血清 SIRT6、SLC7A11 水平降低, 与 T2DM 合并 NAFLD 发病密切相关, 血清 SIRT6、SLC7A11 水平联合检测对其有较高的诊断效能。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 沉默信息调节因子 6; 溶质载体家族 7 成员 11; 诊断效能

**【中图分类号】** R587.1; R575.5

**【文献标识码】** A

**Correlation analysis of serum SIRT6, SLC7A11 and type 2 diabetes mellitus combined with non-alcoholic fatty liver disease** Ren Lihong, Guo Xi, Shi Ligang, Zhang Hongying, Guo Weiyan. Department of Endocrinology, Harbin Second Hospital, Heilongjiang, Harbin 150056, China

Funding program: Medical and Health Research Project in Heilongjiang Province (2020-064)

Corresponding author: Ren Lihong, E-mail: rlh67890543212024@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between serum silent information regulator factor 6 (SIRT6), solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11), and type 2 diabetes mellitus (T2DM) combined with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 90 patients with T2DM complicated with NAFLD, who were admitted to the Department of Endocrinology at Harbin Second Hospital from January 2022 to March 2024, were enrolled in the NAFLD group. Another 90 T2DM patients without NAFLD were selected in a 1:1 ratio as the non-NAFLD group. Serum SIRT6 and SLC7A11 levels were detected using enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate logistic regression was performed to analyze the influencing factors of T2DM complicated with NAFLD. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the diagnostic efficiency of serum SIRT6 and SLC7A11 levels for T2DM complicated with NAFLD. **Results** Serum SIRT6 and SLC7A11 levels were significantly lower in the NAFLD group compared to the non-NAFLD group ( $t/P=7.892/ <0.001$ ,  $7.643/ <0.001$ ). The alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and triglyceride (TG) levels were higher in the NAFLD group than in the non-NAFLD group ( $t/P=2.953/0.004$ ,  $3.764/ <0.001$ ,  $4.729/ <0.001$ ,  $4.862/ <0.001$ ). Body mass index (BMI), hypertension, ALP, AST, ALT, and TG were independent risk factors for T2DM complicated with NAFLD, while high SIRT6 and SLC7A11 levels were independent protective factors [ $OR(95\% CI)=1.279(1.044 \sim 1.569)$ ,  $2.342(1.096 \sim 5.005)$ ,  $1.026(1.001 \sim 1.052)$ ,  $1.038(1.003 \sim 1.074)$ , 1.

026 (1.001 - 1.052), 2.524 (1.307 - 4.874), 0.782 (0.692 - 0.882), 0.987 (0.981 - 0.994)]. The area under the curve (AUC) for serum SIRT6, SLC7A11, and their combination for diagnosing T2DM complicated with NAFLD were 0.791, 0.787, and 0.876, respectively. The combined diagnosis of serum SIRT6 and SLC7A11 for T2DM complicated with NAFLD showed an AUC greater than the individual diagnosis by SIRT6 and SLC7A11 ( $Z/P = 2.217/0.027, 2.041/0.041$ ). **Conclusion** The decrease in serum SIRT6 and SLC7A11 levels in T2DM patients is closely related to T2DM complicated with NAFLD. The combination of serum SIRT6 and SLC7A11 levels has high diagnostic efficiency for T2DM complicated with NAFLD.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus; Non-alcoholic fatty liver disease; Sirtuin 6; Solute carrier family 7 member 11; Diagnostic efficiency

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 和非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 均为常见的代谢性疾病<sup>[1-3]</sup>。T2DM 同 NAFLD 有密切关系, 互为常见的靶器官损伤或合并症, 我国 55.3% 的 T2DM 患者合并 NAFLD, 是导致 T2DM 患者预后不良的重要原因<sup>[4]</sup>。沉默信息调节因子 6 (sirtuin 6, SIRT6) 是一种组蛋白去乙酰化酶, 具有抗炎、抗氧化和改善胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、脂代谢等作用<sup>[5]</sup>。SIRT6 在 NAFLD 小鼠肝脏细胞中低表达, 并与肝细胞内脂质合成密切相关<sup>[6]</sup>。溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 是一种跨膜蛋白, 具有抗氧化和抑制铁死亡的重要作用<sup>[7]</sup>。SLC7A11 在 NAFLD 细胞中低表达, 并与肝细胞脂质过氧化和铁死亡密切相关<sup>[8]</sup>。既往研究表明<sup>[9]</sup>, T2DM 合并 NAFLD 过程中炎症反应、氧化应激、铁死亡、IR 和脂质代谢紊乱发挥重要作用。但关于血清 SIRT6、SLC7A11 与 T2DM 合并 NAFLD 的相关性尚不清楚, 本研究对此进行分析, 以期为促进 T2DM 合并 NAFLD 诊治提供更多依据, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2024 年 3 月哈尔滨市第二医院内分泌科收治的 T2DM 合并 NAFLD 患者 90 例为 NAFLD 组, 按照 1:1 比例选取未合并 NAFLD 的 T2DM 患者 90 例为非 NAFLD 组。NAFLD 组 BMI、T2DM 病程、高血压比例高于非 NAFLD 组 ( $P < 0.05$ ), 2 组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、NAFLD 家族史、糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病等比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (伦审 KW2021112), 患者或家属知情同意并自愿签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①年龄  $\geq 18$  岁; ②有完整的临床资料; ③T2DM 和 NAFLD 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》<sup>[10]</sup> 和《非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 更新版)》<sup>[11]</sup> 诊断标准。(2) 排除标准: ①合并肾上腺功能减退/亢进、甲状腺功能减退/亢进等其他内分泌代谢性疾病; ②血液系统

疾病; ③合并病毒性肝炎、肝包虫病、肝内胆管结石、药物性肝病等肝脏疾病或肝移植史、急性肝功能衰竭史; ④恶性肿瘤; ⑤心、肾、脑等其他重要脏器损伤; ⑥自身免疫性疾病或服用免疫抑制剂者; ⑦合并急慢性感染; ⑧妊娠及哺乳期妇女; ⑨其他类型糖尿病。

表 1 非 NAFLD 组与 NAFLD 组 T2DM 患者临床资料比较  
Tab. 1 Clinical data comparison of T2DM patients between non NAFLD and NAFLD groups

项目	非 NAFLD 组 (n=90)	NAFLD 组 (n=90)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别 [例 (%)]			2.232	0.135
男	43 (47.78)	53 (58.89)		
女	47 (52.22)	37 (41.11)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	63.26 $\pm$ 6.13	64.72 $\pm$ 5.78	1.652	0.100
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	24.26 $\pm$ 1.82	26.04 $\pm$ 3.14	4.650	<0.001
T2DM 病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	7.63 $\pm$ 4.97	9.90 $\pm$ 5.37	2.939	0.004
吸烟史 [例 (%)]	38 (42.22)	45 (50.00)	1.096	0.295
饮酒史 [例 (%)]	27 (30.00)	33 (36.67)	0.900	0.343
NAFLD 家族史 [例 (%)]	11 (12.22)	18 (20.00)	3.157	0.076
合并症 [例 (%)]				
高血压	25 (27.78)	45 (50.00)	9.351	0.002
糖尿病视网膜病变	14 (15.56)	17 (18.89)	0.351	0.554
糖尿病肾病	28 (31.11)	37 (41.11)	1.951	0.163

## 1.3 检测指标与方法

1.3.1 血清 SIRT6、SLC7A11 水平检测: 患者于入院次日晨采集空腹肘静脉血 3 ml, 离心留存血清待测, 使用武汉益普生物科技有限公司提供的 SIRT6 酶联免疫吸附法试剂 (货号: CSB-E17018h) 和上海恒斐生物科技有限公司提供的 SLC7A11 酶联免疫吸附法试剂 (货号: CSB-EL021711HU-1) 检测 SIRT6、SLC7A11 水平。

1.3.2 肝功能、血糖和血脂水平检测: 肝功能包括总胆汁酸 (TBA)、碱性磷酸酶 (ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT); 血糖包括空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>), 血脂四项包括总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用

独立样本 *t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较行 $\chi^2$  检验;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 NAFLD 的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SIRT6、SLC7A11 水平诊断 T2DM 合并 NAFLD 的效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 SIRT6、SLC7A11 水平比较 NAFLD 组血清 SIRT6、SLC7A11 水平均低于非 NAFLD 组( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 非 NAFLD 组与 NAFLD 组 T2DM 患者血清 SIRT6、SLC7A11 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum SIRT6 and SLC7A11 levels between non NAFLD and NAFLD groups in T2DM patients

组别	例数	SIRT6( $\mu\text{g/L}$ )	SLC7A11( $\text{ng/L}$ )
非 NAFLD 组	90	3.00 $\pm$ 0.41	225.57 $\pm$ 78.89
NAFLD 组	90	2.48 $\pm$ 0.49	139.52 $\pm$ 72.00
<i>t</i> 值		7.892	7.643
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 2 组肝功能、血糖和血脂比较 NAFLD 组 ALP、AST、ALT、TG 高于非 NAFLD 组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 NAFLD 的影响因素 以 T2DM 合并 NAFLD(是/否 = 1/0)为因变量,上述结果中有差异项目为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,BMI、高血压、ALP、AST、ALT、TG 升高为 T2DM 患者合并 NAFLD 的独立危险因素,SIRT6、SLC7A11 高为独立保护因素( $P < 0.05$ ),见表 4。

2.4 血清 SIRT6、SLC7A11 水平诊断 T2DM 合并 NAFLD 的效能 绘制血清 SIRT6、SLC7A11 水平诊断 T2DM 合并 NAFLD 效能的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 SIRT6、SLC7A11 水平及二者联合诊断 T2DM 合并 NAFLD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.791、0.787、0.876,二者联合诊断 T2DM 合并 NAFLD 的 AUC 大于血清 SIRT6、SLC7A11 各自单独诊断( $Z/P = 2.217/0.027$ 、 $2.041/0.041$ ),见表 5。

表 3 非 NAFLD 组与 NAFLD 组 T2DM 患者肝功能、血糖、血脂比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of liver function, blood glucose, and lipids between non NAFLD and NAFLD groups in T2DM patients

项目	非 NAFLD 组 ( <i>n</i> = 90)	NAFLD 组 ( <i>n</i> = 90)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
肝功能指标				
TBA( $\text{mmol/L}$ )	3.17 $\pm$ 1.80	3.64 $\pm$ 1.73	1.806	0.073
ALP( $\text{U/L}$ )	69.12 $\pm$ 16.40	76.37 $\pm$ 16.57	2.953	0.004
AST( $\text{U/L}$ )	42.34 $\pm$ 10.92	48.41 $\pm$ 10.71	3.764	<0.001
ALT( $\text{U/L}$ )	36.14 $\pm$ 12.94	47.47 $\pm$ 18.70	4.729	<0.001
糖脂指标				
FPG( $\text{mmol/L}$ )	11.19 $\pm$ 3.82	12.24 $\pm$ 4.98	1.590	0.114
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.27 $\pm$ 1.14	7.52 $\pm$ 1.21	1.388	0.167
TC( $\text{mmol/L}$ )	4.79 $\pm$ 0.91	5.03 $\pm$ 0.86	1.861	0.064
TG( $\text{mmol/L}$ )	1.63 $\pm$ 0.73	2.24 $\pm$ 0.94	4.862	<0.001
HDL-C( $\text{mmol/L}$ )	1.19 $\pm$ 0.22	1.17 $\pm$ 0.16	0.917	0.360
LDL-C( $\text{mmol/L}$ )	2.66 $\pm$ 0.41	2.78 $\pm$ 0.40	1.943	0.054

表 4 多因素条件 Logistic 回归分析 T2DM 合并 NAFLD 的影响因素

Tab. 4 Multivariate conditional Logistic regression analysis of influencing factors of T2DM combined with NAFLD

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
BMI 高	0.246	0.104	5.616	0.018	1.279	1.044 ~ 1.569
T2DM 病程长	0.075	0.047	2.566	0.109	1.078	0.983 ~ 1.182
高血压	0.851	0.387	4.826	0.028	2.342	1.096 ~ 5.005
ALP 高	0.026	0.013	4.195	0.041	1.026	1.001 ~ 1.052
AST 高	0.037	0.017	4.576	0.032	1.038	1.003 ~ 1.074
ALT 高	0.026	0.013	4.287	0.038	1.026	1.001 ~ 1.052
TG 高	0.926	0.336	7.608	0.006	2.524	1.307 ~ 4.874
SIRT6 高	-0.246	0.062	15.849	<0.001	0.782	0.692 ~ 0.882
SLC7A11 高	-0.013	0.003	15.885	<0.001	0.987	0.981 ~ 0.994

## 3 讨论

NAFLD 是指没有显著饮酒史情况下因代谢功能障碍引起肝脏内脂肪过度堆积而导致的慢性肝脏疾病,以肝细胞内脂肪变性(脂肪肝)、肝脏炎症反应和不同程度肝纤维化为主要病理特征,可进一步向肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌发展<sup>[12]</sup>。T2DM 患者由于血糖持续升高,可通过糖脂代谢紊乱、炎症反应、氧化应激等促进肝细胞脂肪变性而导致 NAFLD,二者叠加可进一步增加肝硬化—肝细胞癌、糖尿病并发症、心血管疾病和全因死亡风险<sup>[13]</sup>。目前临床主要依靠肝组织

表 5 血清 SIRT6、SLC7A11 水平诊断 T2DM 合并 NAFLD 的效能比较

Tab. 5 Energy efficiency comparison of serum SIRT6 and SLC7A11 levels in diagnosing T2DM combined with NAFLD

指标	Cut-off 值	AUC	95% CI	<i>P</i> 值	敏感度	特异度	Youden 指数
SIRT6	2.49 $\mu\text{g/L}$	0.791	0.724 ~ 0.848	<0.001	0.533	0.900	0.433
SLC7A11	155.51 $\text{ng/L}$	0.787	0.720 ~ 0.844	<0.001	0.833	0.611	0.444
二者联合		0.876	0.819 ~ 0.920	<0.001	0.811	0.767	0.578

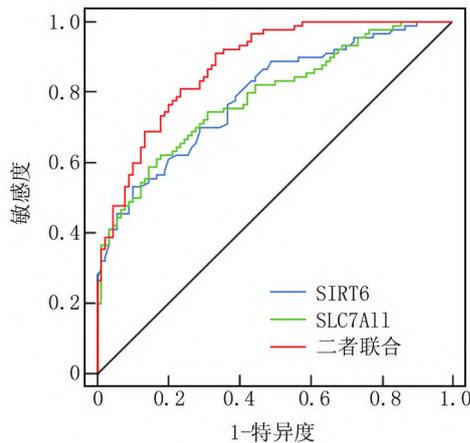


图 1 血清 SIRT6、SLC7A11 水平诊断 T2DM 合并 NAFLD 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum SIRT6 and SLC7A11 levels for diagnosing T2DM with NAFLD

活检或影像学检查诊断 NAFLD, 但因其有创且受到主观评判等因素影响, 迫切需要寻找相关血液标志物, 促进广大 T2DM 患者的 NAFLD 筛查和诊断。

炎症反应、氧化应激、IR 和脂质代谢紊乱是 T2DM 合并 NAFLD 的重要机制, IR 和脂质代谢紊乱是 T2DM、NAFLD 的共同病理基础, T2DM 患者可因 IR 和脂质代谢紊乱促进脂肪合成增多并在肝脏中堆积导致 NAFLD, 同时 T2DM 患者糖脂代谢紊乱可激活炎症反应、氧化应激和铁死亡, 共同通过损伤肝细胞促进 NAFLD 发生<sup>[5]</sup>。SIRT6 是一种去乙酰化酶, 参与调节基因表达、DNA 修复、代谢、免疫等多种生物学过程, 在多种病理过程中发挥重要的保护作用<sup>[14]</sup>。激活 SIRT6 能激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferators-activated receptors  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ) 改善脂质积累, 还能通过上调抗氧化基因表达和下调炎症因子表达, 减轻小鼠肝脏氧化应激和炎症损伤<sup>[15]</sup>。凡思敏<sup>[16]</sup>实验报道, SIRT6 在小鼠高脂饮食建立的 NAFLD 模型中低表达, 上调 SIRT6 能激活 PPAR $\alpha$  信号通路, 促进肝脏脂肪酸氧化, 改善肝脏脂质堆积和炎症病变, 进而抑制 NAFLD 进程。Luo 等<sup>[17]</sup>实验报道, NAFLD 患者和肥胖小鼠肝细胞中 SIRT6 低表达, 上调 SIRT6 能改善泛素特异性蛋白酶 10 缺乏所致的肝脏脂肪变性、IR 和炎症反应。有学者指出<sup>[18]</sup>, 血清 SIRT6 水平降低与 T2DM 患者 IR 加重有关。本研究中, T2DM 合并 NAFLD 患者血清 SIRT6 水平降低, SIRT6 水平每升高 0.1  $\mu\text{g/L}$ , T2DM 合并 NAFLD 风险降低 21.8%, 说明血清 SIRT6 水平升高与 T2DM 合并 NAFLD 风险降低有关。分析原因, SIRT6 可上调 PPAR $\alpha$  等脂肪酸氧

化基因和下调甾醇调节元件结合蛋白 1c 等脂肪生成基因表达, 改善脂质代谢以减少肝内脂肪合成, 进而降低 T2DM 合并 NAFLD 风险<sup>[15]</sup>; SIRT6 能上调抗氧化基因表达增强肝细胞抗氧化能力, 下调促炎因子表达减轻肝脏炎症反应, 并促进葡萄糖摄取和利用抑制 IR, 通过抗氧化、抗炎和增强胰岛素敏感性作用减轻肝细胞损伤和脂肪堆积, 从而降低 T2DM 合并 NAFLD 风险<sup>[19]</sup>。Nie 等<sup>[20]</sup>实验也表明, SIRT6 可以通过改善肝细胞损伤、氧化应激、脂质积累等抑制肝脏脂肪摄取和积累, 减轻 T2DM 小鼠 NAFLD。

SLC7A11 是编码半胱氨酸/谷氨酸转运蛋的基因, 其主要功能是以 1:1 的比例将细胞外谷氨酸交换进入细胞外半胱氨酸, 后者作为细胞内合成谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的关键前体, 能合成 GSH 以维持半胱氨酸/谷氨酸转运体系统的抗氧化和抑制铁死亡的能力<sup>[7]</sup>。上调 SLC7A11 能诱导 GSH 产生, 增加脂肪酸代谢基因表达和防止铁死亡, 从而改善小鼠肝细胞代谢活性<sup>[21]</sup>。Jiang 等<sup>[22]</sup>实验显示, 上调 SLC7A11 能在体内外实验模型中抑制肝细胞铁死亡, 从而缓解小鼠 NAFLD。激活转录因子 4 能上调 SLC7A11 并增强 GSH 合成, 从而抑制游离脂肪酸诱导的氧化应激和铁死亡, 改善小鼠 NAFLD<sup>[23]</sup>。同时 SLC7A11 下调与 T2DM 合并非酒精性脂肪性肝炎小鼠氧化应激和铁死亡相关<sup>[24]</sup>。本研究发现, T2DM 合并 NAFLD 患者血清 SLC7A11 水平降低, SLC7A11 水平每升高 1  $\text{ng/L}$ , T2DM 合并 NAFLD 风险降低 1.3%, 这说明血清 SLC7A11 水平升高与 T2DM 合并 NAFLD 风险降低有关。分析原因, SLC7A11 作为胱氨酸/谷氨酸逆向转运体系统的关键亚基, 负责将谷氨酸外排并将半胱氨酸摄入细胞, 从而促进抗氧化应激分子 GSH 的合成。血清 SLC7A11 水平升高能促进 GSH 大量合成, 中和活性氧, 减轻氧化应激对肝脏的损伤和脂肪堆积, 降低 T2DM 合并 NAFLD 风险; 同时 SLC7A11 介导的抗氧化应激作用能减少脂质过氧化物的积累, 保护肝细胞免受铁死亡的损害及脂质过氧化物造成的 IR, 降低 T2DM 合并 NAFLD 风险<sup>[23-25]</sup>。

本研究还发现, 高血压及 BMI、ALP、AST、ALT、TG 高是 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素。考虑原因, BMI 和 TG 升高反映 T2DM 患者代谢紊乱更严重, ALP、AST、ALT 升高反映 T2DM 患者肝损伤更严重, 因此 T2DM 合并 NAFLD 风险更高; 高血压则能通过增强炎症反应和 IR 增加 T2DM 合并 NAFLD 风险<sup>[26]</sup>。ROC 曲线显示, 血清 SIRT6、SLC7A11 水平联合诊断 T2DM 合并 NAFLD 的 AUC 大于单独诊断的 AUC, 说明二者联合检测可以提升诊断效能。

综上所述,血清 SIRT6、SLC7A11 水平降低与 T2DM 合并 NAFLD 有关,二者联合诊断 T2DM 合并 NAFLD 的效能较高。但本研究为单中心横断面研究,样本量相对有限,可能影响结果的普适性,也无法确定因果关系;同时本研究仅分析了血清 SIRT6、SLC7A11 水平与 T2DM 合并 NAFLD 的关系,未能深入探讨具体分子机制。未来应进行多中心大样本研究,并进一步明确 SIRT6、SLC7A11 与 T2DM 合并 NAFLD 的因果关系及作用机制,以探索潜在的分子通路及治疗靶点。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

任丽红:提出研究方向、研究思路,确定选题,实施研究过程,撰写论文,论文终审;郭曦、施立刚:实施研究过程,数据收集,分析整理,修订论文;张红莹、郭伟岩:实施研究过程,数据收集,分析整理,设计论文框架

**参考文献**

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 37 (1): 109119. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] 中华医学会肝病学会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32 (5): 418-434. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- [3] Huang XJ, Yin M, Zhou BQ, et al. Impact renaming non-alcoholic fatty liver disease to metabolic associated fatty liver disease in prevalence, characteristics and risk factors [J]. *World J Hepatol*, 2023, 15 (8): 985-1000. DOI:10.4254/wjh.v15.i8.985.
- [4] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37 (7): 589-598. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210105-00016.
- [5] Mao S, Song C, Huang H, et al. Role of transcriptional cofactors in cardiovascular diseases [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 706: 149757. DOI:10.1016/j.bbrc.2024.149757.
- [6] 李文姣. 去乙酰化酶 SIRT6 在肝细胞脂质代谢中的作用和机制探究 [D]. 西安:空军军医大学, 2018.
- [7] 兰玥, 严文静, 王雯. SLC7A11/xCT 在肝脏疾病中的研究进展 [J]. *江苏大学学报:医学版*, 2023, 33 (5): 404-411. DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y230075.
- [8] Liu H, Yan J, Guan F, et al. Zeaxanthin prevents ferroptosis by promoting mitochondrial function and inhibiting the p53 pathway in free fatty acid-induced HepG2 cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2023, 1868 (4): 159287. DOI:10.1016/j.bbalip.2023.159287.
- [9] 叶子昊, 祝可欣, 贺宇涵, 等. 非酒精性脂肪肝的发病机制及潜在药物研究进展 [J]. *河北医药*, 2023, 45 (22): 3484-3488. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.22.029.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (4): 315-409. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [11] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018

更新版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26 (3): 195-203. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008.

- [12] 中国健康促进基金会脂肪肝防治专项基金专家委员会, 中国医药生物技术协会慢病管理分会. 代谢相关脂肪性肝病健康管理服务包(简版) [J]. *中华健康管理学杂志*, 2023, 17 (3): 169-179. DOI:10.3760/cma.j.cn115624-20230112-00026.
- [13] 倪雪桐, 王若羲, 张晶, 等. 非酒精性脂肪性肝病、代谢相关脂肪性肝病与心血管疾病关联的国内外研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2024, 27 (16): 2033-2038. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0084.
- [14] Guo Z, Li P, Ge J, et al. SIRT6 in aging, metabolism, inflammation and cardiovascular diseases [J]. *Aging Dis*, 2022, 13 (6): 1787-1822. DOI:10.14336/AD.2022.0413.
- [15] Sun Y, Zheng C, Li T, et al. Gb1a activates SIRT6 to regulate lipid metabolism in mouse primary hepatocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (11): 9540. DOI:10.3390/ijms24119540.
- [16] 凡思敏. 芪葛汤激活 SIRT6--PPAR $\alpha$  信号通路调控肝脏脂肪酸氧化改善 NAFLD 的机制研究 [D]. 广州:广州中医药大学, 2023.
- [17] Luo P, Qin C, Zhu L, et al. Ubiquitin-specific peptidase 10 (USP10) inhibits hepatic steatosis, insulin resistance, and inflammation through Sirt6 [J]. *Hepatology*, 2018, 68 (5): 1786-1803. DOI:10.1002/hep.30062.
- [18] 谢媛媛. 不同糖耐量人群血清 SIRT6 水平与胰岛素抵抗的相关性研究 [D]. 张家口:河北北方学院, 2020.
- [19] 程义尧, 韩小娟, 徐文静. SIRT6 蛋白在肝脏能量稳态中的调控作用 [J]. *肝脏*, 2023, 28 (4): 496-499. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2023.04.028.
- [20] Nie K, Gao Y, Chen S, et al. Diosgenin attenuates non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes through regulating SIRT6-related fatty acid uptake [J]. *Phytomedicine*, 2023, 5 (111): 154661. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154661.
- [21] Liu Y, Wu K, Fu Y, et al. Slc7a11 stimulates glutathione synthesis to preserve fatty acid metabolism in primary hepatocytes [J]. *Redox Rep*, 2023, 28 (1): 2260646. DOI: 10.1080/13510002.2023.2260646.
- [22] Jiang T, Xiao Y, Zhou J, et al. Arbutin alleviates fatty liver by inhibiting ferroptosis via FTO/SLC7A11 pathway [J]. *Redox Biol*, 2024, 69: 102974. DOI:10.1016/j.redox.2023.102974.
- [23] Zhang J, Zhang T, Chen Y, et al. Spermidine mitigates ferroptosis in free fatty acid-induced AML-12 cells through the ATF4/SLC7A11/GCLM/GPX4 pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2024, 1869 (8): 159560. DOI:10.1016/j.bbalip.2024.159560.
- [24] Gong Y, Liu Z, Zhang Y, et al. AGER1 deficiency-triggered ferroptosis drives fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis with type 2 diabetes mellitus [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9 (1): 178. DOI:10.1038/s41420-023-01477-z.
- [25] Mo M, Pan L, Deng L, et al. Iron overload induces hepatic ferroptosis and insulin resistance by inhibiting the Jak2/stat3/slc7a11 signaling pathway [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 82 (3): 2079-2094. DOI:10.1007/s12013-024-01315-8.
- [26] 夏蓓, 何詠, 秦晔, 等. 体检人群代谢相关脂肪性肝病发生风险预测模型的建立与分析 [J]. *四川大学学报:医学版*, 2023, 54 (3): 591-595. DOI:10.12182/20230560109.

(收稿日期:2024-11-26)