

DOI: 10.13376/j.cbls/2015081

文章编号: 1004-0374(2015)05-0601-08

# Sirt1与心肌保护

尹茂山<sup>1,2</sup>, 牟艳玲<sup>2,3\*</sup>

(1 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 济南 250200; 2 山东省医学科学院  
药物研究所, 济南 250062; 3 山东省罕见病重点实验室, 济南 250062)

**摘要:** Sirt1 是依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD<sup>+</sup>) 的第 III 类组蛋白去乙酰化酶。在心肌细胞中, Sirt1 通过去乙酰化相关因子增强细胞抵抗氧化应激的能力、减少细胞凋亡、减轻炎症反应、调节能量代谢、协调心脏舒缩功能, 发挥心肌保护作用。现主要对 Sirt1 的相关信号通路及其心肌保护作用研究进展进行综述。

**关键词:** Sirt1; 信号通路; 作用机制; 心肌保护

**中图分类号:** Q555.3; R541.4 **文献标志码:** A

## The function of Sirt1 in myocardial protection

YIN Mao-Shan<sup>1,2</sup>, MU Yan-Ling<sup>2,3\*</sup>

(1 School of Medicine and Life Science, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Science, Jinan 250200, China; 2 Institute of Materia Medica, Shandong Academy of Medical Science, Jinan 250062, China; 3 Key Laboratory for Rare Disease of Shandong Province, Jinan 250062, China)

**Abstract:** Sirt1, a member of the NAD<sup>+</sup>-dependent class III histone deacetylase family, plays an important role in metabolism, aging and apoptosis. In cardiomyocytes, Sirt1 can enhance the resistance of oxidative stress, inhibit cell apoptosis, relieve inflammation, regulate energy metabolism and coordinate the diastolic and systolic function of the heart through deacetylating some special factors, thus playing a vital role in myocardial protection. This article will summary the signal pathway of sirt1 and the current research progress of Sirt1 in myocardial protection.

**Key words:** Sirt1; signal pathway; mechanism of action; myocardial protection

### 1 Sirt1的发现

沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, Sirt1) 为哺乳动物 Sirtuins 家族成员之一, 是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD<sup>+</sup>) 的去乙酰化酶, 与酵母沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, Sir2) 高度同源。人们将在哺乳动物体内发现的 Sir2 的同源基因按照其发现的先后顺序依次称为 Sirt1~7, 并统称为 Sirtuins 家族。

Sirt1 蛋白具有相当高的 NAD<sup>+</sup> 依赖性组蛋白脱乙酰化酶的活性, Milne 和 Denu<sup>[1]</sup> 研究发现, 哺乳动物的 Sirt1 除了能使组蛋白脱乙酰化, 还能使许多非组蛋白脱乙酰化。Frye<sup>[2]</sup> 于 1999 年在人体中发现了 Sir2 的 5 个同源基因, 简称为 Sirt1~5。在随后的研究中, 人们又发现了 Sirt6 和 Sirt7。哺乳动物在不同亚细胞结构中有 7 种 Sirtuins (Sirt1~7),

包括细胞核 (Sirt1、2、6、7)、细胞质 (Sirt1、2) 和线粒体 (Sirt3、4、5)<sup>[3]</sup>。在 Sir2 的 7 个同源基因中, Sirt1 与 (酵母) Sir2 同源性最高, 也是目前研究最多的 Sirtuins 家族基因。

### 2 Sirt1的表达调节及定位

Sirt1 的表达调节, 在转录水平上的调节尤为关键, 在此过程中多种因子共同作用。p53 是细胞中重要的肿瘤抑制因子, 当机体处在不同应激条件下, 具有广泛的抗增殖效应, 包括生长停滞、凋亡

收稿日期: 2014-10-15; 修回日期: 2014-12-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(30701022); 山东省中青年科学家奖励基金(BS2013SW008)

\*通信作者: E-mail: myling501@hotmail.com; Tel/Fax: 0531-82612443

和细胞衰老。广泛的研究发现,在  $p53^{-/-}$  小鼠的多种组织细胞中,均发现 Sirt1 mRNA 的基础表达量增高。进一步研究发现, p53 对 Sirt1 转录水平的抑制作用是通过结合到 Sirt1 启动子的两个反应元件上产生的,并且受到 Sirt1 启动子上 3 个 25 bp 的串联拷贝的控制<sup>[4]</sup>。FOXO 家族蛋白,尤其是 FOXO3a,也主要通过 p53 分子的相互作用参与 Sirt1 的转录调控。FOXO3a 与 p53 具有许多相同的转录靶点,并存在着相互交叉的作用,共同参与对 Sirt1 的调节<sup>[5]</sup>。Nemoto 等<sup>[6]</sup> 研究表明,对嗜铬细胞瘤细胞进行短暂的饥饿处理后,FOXO3a 会从胞浆中易位到细胞核,并通过其 FHA 结构域与结合在 Sirt1 启动子区的 p53 分子结合,使 p53 离开 Sirt1 启动子区,消除 p53 对 Sirt1 的转录抑制作用。与此同时,其他一些肿瘤抑制因子也对 Sirt1 的转录调控起作用,如 HIC1 (hypermethylated in cancer 1) 的负性调节、E2F1 的正性调节等。翻译后水平的 Sirt1 活性受到与之直接结合的蛋白 DBC1 (deleted in breast cancer 1) 和 AROS (active regulator of Sirt1) 以及 Sirt1 羧基末端可逆性 SUMO (small ubiquitin-related modifier) 化修饰的复杂调控。

对 Sirt1 基因多态性与衰老相关疾病的研究发现,其与心血管疾病的死亡风险密切相关。Cui 等<sup>[7]</sup> 对 Sirt1 基因启动子的研究显示,在心肌梗死疾病中,rs35706870 是发病的一个重要的风险位点。Kilic 等<sup>[8]</sup> 研究也发现, Sirt1 单核苷酸多态性的心血管风险位点 rs7069102 及 rs2273773 可能通过控制 Sirt1 及 eNOS 的表达参与心血管病的发生发展。

Sirt1 在胎儿及成人组织中广泛表达,对人 Sirt1 的细胞定位研究表明,它主要定位于细胞核,也可位于细胞浆,有核-胞质的穿梭运动。Sirt1 蛋白广泛存在于机体的各种体细胞及生殖细胞,在细胞核和细胞质(特殊细胞类型)中均有表达,并且 Sirt1 的亚细胞定位受核浆穿梭机制调节,以此参与细胞分化或细胞凋亡。Tong 等<sup>[9]</sup> 报道,在 12.5 d 小鼠胚胎时, Sirt1 在心肌细胞的胞核表达,但在成年小鼠的心脏, Sirt1 在胞核胞浆均有表达,并且主要以苏素化(sumo-)的形式表达于细胞核中。Zong 等<sup>[10]</sup> 研究发现,白藜芦醇通过激活 PI3K/Akt 通路继而激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、Sirt1。Guarente<sup>[11]</sup> 证实能量限制、运动也可以上调 Sirt1 的表达。

细胞核中的 Sirt1 可能增加对心肌细胞保护功能,细胞浆中的 Sirt1 作用有待进一步研究。Chen

等<sup>[12]</sup> 研究表明,白藜芦醇等多酚类物质能通过 Sirt1-FoxO1 通路发挥对心肌细胞显著的保护作用。

### 3 Sirt1相关的信号通路

哺乳动物 Sirt2 同系物 Sirt1、Sirt3、Sirt6 和 Sirt7 与心肌肥大、心肌病、心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病联系密切。尤其是对 Sirt1 在心肌的保护相关研究较为深入,逐渐引起重视。Sirt1 通过调控多条关键的信号通路构成的信号网络,协同发挥心肌保护的作用,有望成为治疗心血管相关疾病一个新思路。

Sirt1 可以通过调节 FOXOs、NF- $\kappa$ B、AMPK 等相关信号通路,对心肌肥大、心肌病、心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病的病理生理过程有重要影响,发挥保护心肌、舒张血管、抑制动脉粥样硬化等作用。

Sirt1 可通过调节 FOXOs 活性发挥心肌保护的作用。Wong 和 Woodcock<sup>[13]</sup> 发现,在饥饿状态下, Sirt1 通过去乙酰化 FOXO1,上调 GTP 结合蛋白 Rab7,继而引发自噬并介导自噬体-溶酶体溶解,在饥饿状态下对于维持心室功能具有重要意义。相似的, Sin 等<sup>[14]</sup> 研究发现,老年人心肌细胞 Sirt1 去乙酰化降低,引起 FOXO1 转录的增高,反式激活促凋亡介质 Bim,从而导致心肌细胞凋亡的增强。Sirt1 可使 NF- $\kappa$ B 赖氨酸残基去乙酰化而发挥对心血管的保护作用。Takeda 等<sup>[15]</sup> 认为在单核巨噬细胞中, Sirt1 失活所诱发的动脉粥样硬化过程与 mTOR 通路介导 NF- $\kappa$ B 信号增强有关;此外,在动脉粥样硬化的病理过程中, Sirt1 还可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号,减弱 Lox-1 表达,降低 oxLDL 摄取和泡沫细胞形成。Pavlová 等<sup>[16]</sup> 发现,大鼠新生心肌细胞中, Sirt1 过表达可增强 PPAR $\alpha$  与 NF- $\kappa$ B 的 p65 亚基的结合能力,导致 p65 亚基去乙酰化,使得 NF- $\kappa$ B 活性降低。Yang 等<sup>[17]</sup> 研究发现, Sirt1 过表达时,去乙酰化并激活 LKB1,随后 AMPK 的去磷酸化水平升高,进而正向调节细胞寿命和能量平衡。细胞衰老可导致 Sirt1 mRNA 和蛋白质表达减少,使 LKB1 的去乙酰化水平降低,乙酰化水平相对升高,其下游靶点 AMPK 的 172 位苏氨酸去磷酸化及活性降低,从而导致血管内皮功能紊乱和动脉粥样硬化。Yoshizaki 等<sup>[18]</sup> 发现在心肌细胞系中敲除 Sirt1 能够激活 JNK、IKK 炎症通路,增加 LPS 刺激的 TNF- $\alpha$  分泌,并能激活炎症基因的表达,提示 Sirt1 在心肌细胞中可能发挥抗炎作用。此外, Huang 等<sup>[19]</sup> 研究显示,

在正常心肌组织中, HSF1 (heat-shock transcription factor 1) 通过抑制 IGF-IIR (insulin-like growth factor receptor II) 基因的表达来保护心肌细胞。对于早期心衰, ANGII (angiotensin II) 通过激活 JNK 来下调 Sirt1 的表达, 引起 HSF1 的乙酰化增加, IGF-IIR 基因得不到抑制, 导致心肌肥厚和心肌细胞凋亡的发生。

#### 4 Sirt1在心肌细胞中的作用

Sirt 参与多个细胞生命过程, 包括细胞凋亡、代谢、线粒体生物合成及自噬, 尤其是 Sirt1, 在抵抗衰老和年龄相关性疾病中起到保护作用, 如糖尿病、神经退行性疾病、心血管疾病、骨质疏松、慢性肾病和代谢性疾病, 具有延缓衰老的作用。Sirt1 与 (酵母)Sirt2 同源性最高, 研究也最多, 特别是近期的人类基因组学研究显示, Sirt1 在维持人体健康及寿命方面发挥重要作用<sup>[20]</sup>。现阐述 Sirt1 蛋白家族心肌保护作用的潜在机制及其在心肌保护中的应用前景。

##### 4.1 抵抗氧化应激

氧化应激在心肌缺血等病理过程中发挥重要作用, 主要表现是组织内大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成。过多活性氧的产生是导致心肌细胞死亡的重要起始因素。Alcendor 等<sup>[21]</sup>研究发现, 在氧化应激时, 心肌中 Sirt1 表达上调, 作用于 FoxO 家族成员, 在调节分化、糖脂代谢、细胞周期、DNA 修复、凋亡存活及应激抵抗中起到重要作用。Xia 等<sup>[22]</sup>亦发现, 心肌细胞中 Sirt1 的过表达通过 FoxO1 依赖途径保护心肌细胞免于氧化应激损伤。Maiese 等<sup>[23]</sup>发现 Sirt1 还能增加 FoxO3 和 FoxO4 活性, 使细胞免于氧化应激损伤。Vinciguerra 等<sup>[24]</sup>研究发现, mIGF-1 能通过 JNK1 通路增加 Sirt1 的表达, 保护心脏免受百草枯导致的氧化应激损伤。

Sirt1 激动剂白藜芦醇 (resveratrol) 可减少内皮细胞氧化应激损伤, Tanno 等<sup>[25]</sup>在研究心衰小鼠心肌保护功能时发现, 白藜芦醇能通过增加细胞核中 Sirt1 诱导 Mn-SOD 生成, 保护心脏, 减少氧化应激损伤。Zhang 等<sup>[26]</sup>也发现白藜芦醇通过 AMPK/SIRT1 通路介导的 Sirt1 依赖性自噬, 减少心肌细胞氧化应激损伤。Sirt1 亦能明显抑制 NF- $\kappa$ B 活性, 减少 TNF- $\alpha$  诱导的 ROS 产生。Sirt1 对 Foxo1 的乙酰化作用可以抑制氧化应激过程, 减少细胞损伤。Li 等<sup>[27]</sup>研究亦发现, 被 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 刺激的心肌细胞 H9C2 产生大量的 ROS, 但在用白藜芦醇激动 Sirt1 后, 线粒体基因 *NDUFA1*、*NDUFA2*、*NDUFA13* 和 *Mn-*

*SOD* 均不同程度地被诱导表达上调; 相反, 在以尼克酰胺抑制 Sirt1 时, 线粒体相关基因表达受抑制, 造成心肌细胞氧化应激损伤。

Sirt1 在保护心肌细胞免于氧化应激损伤过程中作用显著。因此, Sirt1 通过调节氧化应激对心脏起着重要保护作用, 为我们提供了潜在的治疗靶点。

##### 4.2 减少老化及凋亡坏死

机体衰老在细胞水平上表现为细胞分裂障碍, 相关基因表达造成细胞形态学和功能的变化称为细胞老化。心肌细胞中 Sirt1 的表达上调可以增加 eNOS 表达, 改善氧化应激诱导的细胞老化。Ota 等<sup>[28]</sup>研究发现, 用 Sirt1 阻断剂 sirtinol 抑制 Sirt1 的活性或用 Sirt1 的 siRNA 干扰 Sirt1 的表达后, 可以导致心肌细胞出现老化表型; 同时 eNOS 的表达减少和活性降低, PAI-1 的表达增加。Zheng 等<sup>[29]</sup>研究显示, Sirt1 基因过表达的转基因大鼠, 在应激条件下, 心肌细胞凋亡水平明显下降, 认为 Sirt1 可以通过降低细胞凋亡水平来保护心肌。

p53 是细胞周期调节和凋亡中的关键调控因子。Luo 等<sup>[30]</sup>研究发现, Sirt1 与 p53 在细胞核中通过将 p53 蛋白第 382 位赖氨酸残基去乙酰化, 降低其对下游靶基因的激活作用, 并由此减少由其诱导的细胞凋亡, 但经 JNK1 磷酸化后的 Sirt1 仅能作用于组蛋白 H3, 不能作用于 p53。Rodgers 等<sup>[31]</sup>研究证实, Sirt1 对 FoxO 的作用方式存在着双向性: 一方面, FoxOs 的去乙酰化诱导了细胞周期基因, 如 p27KIP、DNA 修复基因 (如 GADD45)、氧化应激抵抗基因 (如 MnSOD); 另一方面, 抑制了诱导凋亡基因的活性, 包括 BIM 和 Fas, 这种双面影响促使心肌细胞在应激情况下存活率升高。Mu 等<sup>[32]</sup>研究表明, Sirt1 显性失活体 SIRT1H363Y 的过度表达, 可以引起心肌细胞的过度凋亡及早发型心衰的发生, 进一步研究显示, 处于抑制状态的 Sirt1 通过增强 p53 的乙酰化和上调 Bax 表达来控制心肌凋亡。与此同时, Yang 等<sup>[33]</sup>研究表明, 用姜黄素对心肌缺血 - 再灌注损伤大鼠做预处理后亦可激动 Sirt1 的表达活性, 进一步研究显示, 活化的 Sirt1 参与上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 以及下调凋亡蛋白 Bax。

Sirt1 是重要的抗衰老蛋白, 通过使多个蛋白质去乙酰化而改变其活性, 涉及细胞内基因沉默、能量代谢、抗细胞凋亡和氧化应激等多种生物功能。激活的 Sirt1 能增加心肌组织保护因子, 从而减轻心肌细胞的损伤, 为人类提供了治疗衰老与凋亡相关疾病的靶标和策略, 这应成为今后研究的重点。

### 4.3 减轻炎症反应

核因子  $\kappa$ B 的活性受到 Sirt1 的调节, Sirt1 作用于 NF- $\kappa$ B 的亚单位 RelA/p65, 降低其与核内炎性基因结合, 减少肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 等炎性因子的产生<sup>[34]</sup>。

坏死细胞在附近释放有害物质及碎片, 包括 ATP、尿酸、HMGB1 和可溶性细胞外基质, 使巨噬细胞及中性粒细胞聚集。各种促炎途径均可以激活动脉壁 NF- $\kappa$ B, 从而刺激线粒体产生大量氧自由基。Nadtochiy 等<sup>[35]</sup> 研究证实, Sirt1 通过去乙酰化 NF- $\kappa$ B 的亚基 RelA/p65 降低 NF- $\kappa$ B 的转录活性, 这可能阻止了炎症反应及随后的心肌重构。PARP1 是一种多功能酶, 能够协同 NF- $\kappa$ B 增加炎症细胞的表达。Rajamohan 等<sup>[36]</sup> 通过对小鼠心肌细胞 Sirt1 特异性敲除, 发现心肌受刺激时能够激活 PARP1, Sirt1 通过作用于 PARP1 基因启动子或者对 PARP1 直接去乙酰化抑制其激活, 保护心肌细胞免于 PARP1 介导的死亡。

Sirt1 能通过抑制炎症信号通路如 NF- $\kappa$ B 信号通路, 减少炎性因子的释放, 减轻炎症过程中的细胞毒性反应。作为一个新的抗炎治疗靶点, 其激动剂白藜芦醇已在骨关节炎、气道炎症、结肠炎等炎症性疾病的临床治疗中得到应用。深入研究 Sirt1 在心肌组织细胞中的表达以及对心肌组织炎症反应的作用机制, 有望在分子水平更深入地了解心肌疾病的发病机制, 为其治疗提供新的靶点。

### 4.4 调节能量代谢

Sirt1 能发挥代谢调节作用, AMPK 是能量调节的关键分子。心肌缺血时, 细胞可激活 AMPK 调节胞内多种生物功能。Lan 等<sup>[37]</sup> 研究显示, Sirt1 与 AMPK 互相关联, 心肌细胞中 Sirt1 能激活 AMPK 的上游 LKB1, 增加 AMPK 的表达; Iwabu 等<sup>[38]</sup> 进一步研究显示, AMPK 亦可进一步激活 Nampt 的转录, 进而增加 NAD<sup>+</sup>/NADH 的比值, 增强了 Sirt1 的活性。

自噬能使细胞重复利用氨基酸及脂肪酸并通过三羧酸循环 (TAC) 供应 ATP, 并且自噬能隔绝损伤的细胞器如线粒体、内质网, 减少 ROS 释放, 维持心脏结构及功能, 阻碍衰老相关的心脏功能障碍。Hariharan 等<sup>[39]</sup> 研究证实, Sirt1 诱导了心肌细胞 FoxO1 的去乙酰化, 因此上调了自噬所需的蛋白质, 如 Rab-protein7 (Rab7), 这刺激了自噬小体和溶酶体的融合。Lee 等<sup>[40]</sup> 研究显示, Sirt1 亦能够通过与 Atg5、Atg7、Atg8 相互作用调节自噬功能。Ghosh

等<sup>[41]</sup> 研究显示, Sirt1 还可能通过激活心肌细胞胞浆中 TSC2, 进而抑制 mTOR 增强自噬作用。Sirt1 在维持线粒体功能与形态中起到重要作用。Planavila 等<sup>[42]</sup> 对心脏 Sirt1 缺乏小鼠的研究发现, Sirt1 的缺乏影响了 Mef2 转录因子的乙酰化, 从而影响线粒体的完整性。Canto 和 Auwerx<sup>[43]</sup> 研究认为, PGC-1 $\alpha$  是 Sirt1 的转录协同因子, 同时 Sirt1 能增加 PGC-1 $\alpha$  活性影响线粒体功能, 调节心肌细胞能量代谢。

Sirt1 通过细胞内氧化还原状态的改变而调控细胞的能量代谢平衡。对于 AMPK 与 Sirt1 的复杂关系及其与上下游的信号分子间的相互作用值得进一步深入研究, 此机制的阐明有助于发现新的疾病作用靶点。

## 5 Sirt1与心脏疾病

心肌细胞的寿命关系到心肌保护的效果。Sirt1 参与了包括心肌细胞在内体内众多基因转录、能量代谢、细胞衰老过程的调节, 以及在细胞凋亡过程中的抑制作用, 在应激条件下减少细胞凋亡或衰老, 增加细胞自我修复和存活几率, 最大限度地减少心肌细胞的凋亡, 在心血管保护方面意义重大。Kuno 等<sup>[44]</sup> 在对肌营养不良性心肌病的研究中发现, 白藜芦醇激活的 Sirt1 能够通过泛素蛋白酶体通路使赖氨酸残基去泛素化, 进而下调 p300 蛋白的水平及抑制 p300 所致 ANP 的激活, 抑制心肌肥大及纤维化。Sulaiman 等<sup>[45]</sup> 研究发现, 白藜芦醇通过激活 Sirt1 上调肌质网中钙 ATPase 含量, 增强糖尿病心肌病小鼠的心功能。然而, Vatner 等<sup>[46]</sup> 在研究 AC/cAMP 信号通路时发现, 心肌细胞转基因过表达 AC5(AC5-Tg) 时, 长期儿茶酚胺刺激可通过 AC5/Sirt1/FoxO3a 通路导致心肌病的产生, 即认为高剂量的 Sirt1 亦能够导致心肌病的产生<sup>[21]</sup>。由此可见, Sirt1 在心肌病中有保护及诱导的双重作用。

### 5.1 Sirt1与心衰

衰竭心脏呈现出复杂的表型, 包括心肌细胞减少、纤维化增加、对应激反应性降低、心肌能量储备丢失、心肌收缩功能障碍等。Sirt1 对蛋白质去乙酰化作用则是一种重要的翻译后修饰, 调节着心肌细胞能量代谢、活性氧产生、血管生成、细胞自噬及死亡等过程, 在心衰发生发展的病理生理过程中发挥重要作用。

Sirt1 可通过对核蛋白和线粒体蛋白的去乙酰作用调节线粒体功能。Della-Morte 等<sup>[47]</sup> 研究表明,

Sirt1 可抑制心肌细胞 UCP-2 表达, 从而增加心肌 ATP 的产生。Sun 等<sup>[48]</sup> 研究亦发现, Sirt1 的激活延缓了非成熟细胞的衰老, 延长心衰时心肌细胞的寿命, 并能减少心肌纤维化。Baur 等<sup>[49]</sup> 研究显示, Sirt1 还能通过抑制 PTP1B 增强胰岛素敏感性, 而 Fukuda 等<sup>[50]</sup> 发现在胰岛素抵抗高脂喂养的小鼠中, 白藜芦醇能够减轻心肌细胞的退化及炎症反应, 提示 Sirt1 可能通过增加胰岛素敏感性改善心衰时心脏的收缩功能。在高血压心脏病中, Sirt1 的激活能诱导 VEGF 及酪氨酸激酶受体 Flk-1 的产生, 增加小鼠心脏毛细血管密度, 增加心肌细胞的血供, 延缓心衰的发展<sup>[51]</sup>。另外, Lu 等<sup>[52]</sup> 对人群的研究显示, 在晚期心力衰竭的患者体内普遍存在 Sirt1 低表达, 进一步研究认为, Sirt1 可能是通过 p53、FoxO1 和氧化应激等信号通路, 下调体内的抗氧化因子及上调凋亡前分子而起作用的。

虽然 Sirt1 在心衰发生发展过程的作用机制仍未完全阐明, 但已有研究证实, Sirt1 活化剂白藜芦醇可改善多种心衰模型动物的心脏功能和存活率<sup>[4]</sup>。由此, Sirt1 可能成为心衰防治的新靶点, 其活化剂的应用将为心衰的防治提供新的思路和方案。

## 5.2 Sirt1与心肌缺血

Sirt1 在心肌缺血再灌注损伤中发挥保护作用。Zhang 等<sup>[53]</sup> 研究显示, 在心肌缺血和再灌注损伤条件下, 心肌细胞通过 Sirt1-p53 通路负向调节 IRF9 (interferon regulatory factor 9) 的表达, 促进血管的再生, 保护心肌免受损伤。Potente 等<sup>[54]</sup> 研究表明, 与正常小鼠相比, 心肌特异 Sirt1 敲除小鼠心肌梗死面积显著增大, 心肌特异 Sirt1 过表达小鼠心肌梗死面积及 TUNEL 染色阳性率较低; Sirt1 通过调节 FOXO1 活性, 上调生存分子如锰超氧化物歧化酶、Bcl-xL 表达, 下调凋亡前分子如 Bax、caspase-3 表达。另外, Nadochiy 等<sup>[55]</sup> 研究显示, Sirt1 通过调节 FOXO1 活性促进心肌组织血管形成及缺血后新生血管形成。在心肌缺血预处理中, Sundaresan 等<sup>[56]</sup> 还发现, Sirt1 发挥急性保护作用, 与其下游分子 eNOS、NF- $\kappa$ B 等作用有关。衰老心肌对缺血再灌注损伤耐受力下降, 正常情况下 Sirt1 主要以苏素化形式存在于心肌细胞细胞核, Tong 等<sup>[9]</sup> 发现在衰老心肌中, 缺血再灌注损伤引起 Sirt1 去泛素化及核浆穿梭, 因而, 正常心肌损伤后 Sirt1 活性是衰老心肌的 3.2 倍。Shalwala 等<sup>[57]</sup> 研究亦显示, 西地那非可以作为激动剂, 激动心肌细胞中 Sirt1 的表达, 对抗心肌缺血及再灌注损伤。

Sirt1 信号转导通路在保护缺血心肌, 延长心肌细胞寿命的调节中作用显著。因此, 在治疗缺血性心脏病方面, 必将获得不错的临床治疗前景, 值得进一步深入研究。

## 5.3 Sirt1与心肌肥厚

Sirt1 对心肌肥厚的作用较复杂。Sirt1 在发挥心肌保护作用的同时, 具有促进心肌细胞肥大的作用, 与 PI3K/Akt 通路有关。Sundaresan 等<sup>[58]</sup> 研究表明, Sirt1 促进 Akt 与 PDK1 及 PIP(3) 结合, Akt 活化增强, 进一步增强运动及血管紧张素 II 引起的心肌反应性肥大。Planavila 等<sup>[59]</sup> 通过离体心肌细胞实验证实, Sirt1 可抑制苯肾上腺素引起的心肌细胞肥大, 但这种作用在加用 PPAR $\alpha$  阻断剂后消失, 说明 Sirt1 抑制心肌细胞肥大作用与 PPAR $\alpha$  有关。进而, Oka 等<sup>[60]</sup> 报道, PPAR $\alpha$ -Sirt1 复合体参与心肌反应性肥大调节。心肌负荷增大时, Sirt1 和 PPAR $\alpha$  表达上调, Sirt1 或 PPAR $\alpha$  不足都会降低过度负荷, 反应性心肌肥大及心力衰竭。Li 等<sup>[61]</sup> 对自发性高血压大鼠模型的研究显示, Sirt1 表达量较正常大鼠增高, 高血压性左心室肥大发生与心肌组织 Sirt1 mRNA 量成正相关。

以上研究显示, Sirt1 的表达增加参与了心肌肥大的发生, 可能是心肌肥大发生发展的一种新机制, 随着对 Sirt1 的激动剂和抑制剂的研究, 心肌肥厚相关疾病的防治有望更进一步。

## 5.4 糖尿病心肌病

糖尿病心肌损害是近年研究热点。糖尿病心肌病状态下, 心脏微血管病变和心肌代谢紊乱可以引起心肌广泛灶性坏死。糖尿病心肌病心肌功能失调与肌浆钙 ATP 酶 (sarcoplasmic calcium ATPase, SERCA2a) 水平下降有关; Sulaiman 等<sup>[62]</sup> 研究证实, Sirt1 的活化剂白藜芦醇可以通过上调 SERCA2a 的表达发挥心肌保护作用。Vahtola 等<sup>[63]</sup> 研究显示, 2 型糖尿病大鼠心肌可出现肥厚和凋亡, 同时 Sirt1 过度表达, 激活 FOXO3a 信号途径, 使 p53 去乙酰化, 抗凋亡和心肌肥厚。高糖可上调 E 选择素 (E selectin) 表达, 下调 eNOS 表达, 这些因素均可促进动脉粥样硬化, 而 Yang 等<sup>[64]</sup> 研究显示, Sirt1 可抵抗上述作用, 但在糖尿病心肌组织中 Sirt1 表达下降。

肌肉组织是参与餐后葡萄糖摄取的主要器官。Sirt1 缓解肌肉组织的胰岛素抵抗、促进肌肉组织的葡萄糖摄取, 改善 2 型糖尿病患者的餐后血糖升高, 促进线粒体生成, 进而改善胰岛素抵抗, 对糖尿病心肌病的病情有积极作用。

## 6 小结与展望

综上所述, Sirt1 去乙酰化作用而引发特定基因沉默, 产生一系列的生物学效应, 这些调节作用在复杂的心肌疾病发生发展过程中发挥重要作用。Sirt1 适度表达能够减轻心肌功能障碍, 然而, 过度表达则能导致细胞凋亡、心肌肥大及扩张性心肌病, Sirt1 过度表达导致心肌损伤的机制至今仍不明确。目前已有报道证实, Sirt1 在心肌缺血、心肌肥厚、糖尿病心肌病等病理过程中发挥保护作用, 但具体作用机制尚不清楚, 对此仍需进一步研究。与此同时, 以白藜芦醇为代表的 Sirt1 的活化剂, 也为治疗心脏病提供了崭新的研究方向。随着 Sirt1 与心脏疾病关系研究的不断深入, Sirt1 将为心脏疾病的治疗提供新思路。

### [参 考 文 献]

- [1] Milne JC, Denu JM. The Sirtuin family: therapeutic targets to treat diseases of aging. *Curr Opin Chem Biol*, 2008, 12(1): 11-7
- [2] Frye RA. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene: Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 260 (1): 273-9
- [3] Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes Dev*, 2006, 20 (21): 2913-21
- [4] Brooks CL, Gu W. How does SIRT1 affect metabolism, senescence and cancer? *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(2): 123-8
- [5] Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*, 2004, 303(5666): 2011-5
- [6] Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T. Nutrient availability regulates SIRT1 through a forkhead-dependent pathway. *Science*, 2004, 306(5704): 2105-8
- [7] Cui Y, Wang H, Chen H, et al. Genetic analysis of the SIRT1 gene promoter in myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 426(2): 232-6
- [8] Kilic U, Gok O, Bacaksiz A, et al. SIRT1 gene polymorphisms affect the protein expression in cardiovascular diseases. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90428
- [9] Tong C, Morrison A, Mattison S, et al. Impaired SIRT1 nucleocytoplasmic shuttling in the senescent heart during ischemic stress. *FASEB J*, 2013, 27(11): 4332-42
- [10] Zong Y, Sun L, Liu B, et al. Resveratrol inhibits LPS-induced MAPKs activation via activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in murine RAW 264.7 macrophage cells. *PLoS One*, 2012, 7 (8): e44107
- [11] Guarente L. Sirtuins, aging, and metabolism. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2011, 76: 81-90
- [12] Chen CJ, Yu W, Fu YC, et al. Resveratrol protects cardiomyocytes from hypoxia-induced apoptosis through the SIRT1-FoxO1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378 (3): 389-93
- [13] Wong A, Woodcock EA. FoxO proteins and cardiac pathology. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 665: 78-89
- [14] Sin TK, Yu AP, Yung BY, et al. Modulating effect of SIRT1 activation induced by resveratrol on Foxo1-associated apoptotic signalling in senescent heart. *J Physiol*, 2014, 592(Pt 12): 2535-48
- [15] Takeda WA, Kitada M, Kanasaki K, et al. SIRT1 in activation induces inflammation through the dysregulation of autophagy in human THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(1): 191-6
- [16] Pavlová S, Klucska K, Vašíček D, et al. The involvement of SIRT1 and transcription factor NF- $\kappa$ B (p50/p65) in regulation of porcine ovarian cell function. *Anim Reprod Sci*, 2013, 140(3): 180-8
- [17] Yang Z, Kahn BB, Shi H, et al. Macrophage  $\alpha$ 1 AMP-activated protein kinase ( $\alpha$ 1 AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1. *J Biol Chem*, 2010, 285(25): 19051-9
- [18] Yoshizaki T, Schenk S, Imamura T, et al. SIRT1 inhibits inflammatory pathways in macrophages and modulates insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298: E419-28
- [19] Huang CY, Kuo WW, Yeh YL, et al. ANG II promotes IGF-IIR expression and cardiomyocyte apoptosis by inhibiting HSF1 via JNK activation and SIRT1 degradation. *Cell Death Differ*, 2014, 21(8): 1262-74
- [20] Dong Y, Guo T, Traurig M, et al. SIRT1 is associated with a decrease in acute insulin secretion and a sex specific increase in risk for type 2 diabetes in Pima Indians. *Mol Genet Metab*, 2011, 104 (4): 661-5
- [21] Alcendor RR, Gao S, Zhai P, et al. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. *Circ Res*, 2007, 100: 1512-21
- [22] Xia N, Strand S, Schluffer F, et al. Role of SIRT1 and FOXO factors in eNOS transcriptional activation by resveratrol. *Nitric Oxide: Biol Chem*, 2013, 32(9): 29-35
- [23] Maiese K, Chong ZZ, Shang YC, et al. Translating cell survival and cell longevity into treatment strategies with SIRT1. *Rom J Morphol Embryol*, 2011, 52: 1173-85
- [24] Vinciguerra M, Santini MP, Martinez C, et al. mIGF-1/JNK1/Sirt1 signaling confers protection against oxidative stress in the heart. *Aging Cell*, 2012, 11 (1): 139-49
- [25] Tanno M, Kuno A, Yano T, et al. Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure. *J Biol Chem*, 2010, 285 (11): 8375-82
- [26] Zhang YM, Mi SL, Huc N, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 accentuates aging-induced cardiac remodeling and contractile dysfunction: role of AMPK, Sirt1, and mitochondrial function. *Free Radic Biol Med*, 2014, 71(6): 208-20
- [27] Li YG, Zhu W, Tao JP, et al. Resveratrol protects cardiomyocytes from oxidative stress through SIRT1 and

- mitochondrial biogenesis signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438(2): 270-6
- [28] Ota H, Akishita M, Eto M, et al. Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(5): 571-9
- [29] Zheng W, Lu YB, Liang ST, et al. SIRT1 mediates the protective function of Nkx2.5 during stress in cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(4): 364
- [30] Luo J, Nikolaev AY, Imai S, et al. Negative control of p53 by Sir2 $\alpha$  promotes cell survival under stress. *Cell*, 2001, 107(2): 137-48
- [31] Rodgers JT, Lerin C, Haas W, et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 $\alpha$  and SIRT1. *Nature*, 2005, 434(7029): 113-8
- [32] Mu W, Zhang Q, Tang X, et al. Overexpression of a dominant-negative mutant of SIRT1 in mouse heart causes cardiomyocyte apoptosis and early-onset heart failure. *Sci Chn: Life Sci*, 2014, 57(9): 915-24
- [33] Yang Y, Duan W, Lin Y, et al. SIRT1 activation by curcumin pretreatment attenuates mitochondrial oxidative damage induced by myocardial ischemia reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65: 667-79
- [34] Jia Y, Gao P, Chen H, et al. SIRT1 suppresses PMA and ionomycin-induced ICAM-1 expression in endothelial cells. *Sci Chn: Life Sci*, 2013, 56(1): 19-25
- [35] Nadtochiy SM, Yao H, McBurney MW, et al. SIRT1-mediated acute cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(4): H1506-12
- [36] Rajamohan SB, Pillai VB, Gupta M, et al. SIRT1 promotes cell survival under stress by deacetylation-dependent deactivation of poly(ADP-ribose) polymerase 1. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(15): 4116-29
- [37] Lan F, Cacicedo JM, Ruderman N, et al. SIRT1 modulation of the acetylation status, cytosolic localization, and activity of LKB1. Possible role in AMP-activated protein kinase activation. *J Biol Chem*, 2008, 283(41): 27628-35
- [38] Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 $\alpha$  and mitochondria by Ca<sup>2+</sup> and AMPK/SIRT1. *Nature*, 2010, 464(7293): 1313-9
- [39] Hariharan N, Maejima Y, Nakae J, et al. Deacetylation of FoxO by Sirt1 plays an essential role in mediating starvation-induced autophagy in cardiac myocytes. *Circ Res*, 2010, 107(12): 1470-82
- [40] Lee IH, Cao L, Mostoslavsky R, et al. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(9): 3374-9
- [41] Ghosh HS, McBurney M, Robbins PD. SIRT1 negatively regulates the mammalian target of rapamycin. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9199
- [42] Planavila A, Dominguez E, Navarro M, et al. Dilated cardiomyopathy and mitochondrial dysfunction in Sirt1-deficient mice: a role for Sirt1-Mef2 in adult heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(4): 521-31
- [43] Canto C, Auwerx J. PGC-1 $\alpha$ , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(2): 98-105
- [44] Kuno A, Hori YS, Hosoda R, et al. Resveratrol improves cardiomyopathy in dystrophin-deficient mice through SIRT1 protein mediated modulation of p300 protein. *J Biol Chem*, 2013, 288(8): 5963-72
- [45] Sulaiman M, Matta MJ, Sunderesan NR, et al. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarcoplasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(3): H833-43
- [46] Vatner SF, Park M, Yan L, et al. Adenylyl cyclase type 5 in cardiac disease, metabolism and aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 35(1): H1-8
- [47] Della-Morte D, Dave KR, DeFazio RA, et al. Resveratrol pretreatment protects rat brain from cerebral ischemic damage via a sirtuin 1-uncoupling protein 2 pathway. *Neuroscience*, 2009, 159(3): 993-1002
- [48] Sun C, Zhang F, Ge X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab*, 2007, 6(4): 307-19
- [49] Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 2006, 444(7117): 337-42
- [50] Fukuda S, Kaga S, Zhan L, et al. Resveratrol ameliorates myocardial damage by inducing vascular endothelial growth factor-angiogenesis and tyrosine kinase receptor Flk-1. *Cell Biochem Biophys*, 2006, 44(1): 43-9
- [51] Hsu CP, Zhai P, Yamamoto T, et al. Silent information regulator 1 protects the heart from ischemia/reperfusion. *Circulation*, 2010, 122(21): 2170-82
- [52] Lu TM, Tsai JY, Chen YC, et al. Downregulation of Sirt1 as aging change in advanced heart failure. *J Biomed Sci*, 2014, 21: 57
- [53] Zhang Y, Liu X, She ZG, et al. Interferon regulatory factor 9 is an essential mediator of heart dysfunction and cell death following myocardial ischemia/reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(5): 434
- [54] Potente M, Ghaeni L, Baldessari D, et al. SIRT1 controls endothelial angiogenic functions during vascular growth. *Genes Dev*, 2007, 21(20): 2644-58
- [55] Nadtochiy SM, Yao H, McBurney MW, et al. SIRT1-mediated acute cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(4): H1506-12
- [56] Sundaresan NR, Pillai VB, Gupta MP. Emerging roles of SIRT1 deacetylase in regulating cardiomyocyte survival and hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(4): 614-8
- [57] Shalwala M, Zhu SG, Das A, et al. Sirtuin 1 (SIRT1) activation mediates sildenafil induced delayed cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86977
- [58] Sundaresan NR, Pillai VB, Wolfgeher D, et al. The deacetylase SIRT1 promotes membrane localization and activation of Akt and PDK1 during tumorigenesis and cardiac hypertrophy. *Sci Signal*, 2011, 4(182): ra46
- [59] Planavila A, Iglesias R, Giralt M, et al. Sirt1 acts in association with PPAR $\alpha$  to protect the heart from hypertrophy, metabolic dysregulation, and inflammation. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(2): 276-84

- [60] Oka S, Zhai P, Alcendor R, et al. Suppression of ERR targets by a PPAR $\alpha$ /Sirt1 complex in the failing heart. *Cell Cycle*, 2012, 11(5): 856-4
- [61] Li L, Zhao L, Yi-Ming W, et al. Sirt1 hyperexpression in SHR heart related to left ventricular hypertrophy. *Can J Physiol Pharmacol*, 2009, 87(1): 56-62
- [62] Sulaiman M, Matta MJ, Sunderesan NR, et al. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarcoplasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(3): H833-43
- [63] Vahtola E, Louhelainen M, Merasto S, et al. Forkhead class O transcription factor 3a activation and Sirtuin1 overexpression in the hypertrophied myocardium of the diabetic Goto-Kakizaki rat. *J Hypertens*, 2008, 26(2): 334-44
- [64] Yang J, Wang N, Zhu Y, et al. Roles of SIRT1 in high glucoseinduced endothelial impairment: association with diabetic atherosclerosis. *Arch Med Res*, 2011, 42(5): 354-60