·综 述·

沉默信息调节因子 T1 在心血管疾病中的作用

郭梦月,栾天竹*,梁兆光
(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科,哈尔滨 150000)

【摘 要】 细胞生物学的最新进展表明沉默信息调节因子2(SIR2)相关酶类在心脏应激条件下的病理生理机制中扮演着重要角色。目前大部分物种均存在 SIR2 同源基因,统称为 sirtuins(SIRT)家族,其中研究最广泛的是沉默信息调节因子 T1(SIRT1),它是许多心血管疾病发生和发展的关键调节因子。本文综述了 SIRT1 的基本特征以及其在心血管疾病中的作用及可能机制,为心血管疾病的预防、诊断和治疗提供了新的思路。

【关键词】 心血管疾病;葡萄糖代谢;沉默信息调节因子 T1
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.150

Role of silent information regulator T1 in cardiovascular diseases

GUO Meng-Yue, LUAN Tian-Zhu*, LIANG Zhao-Guang
(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Recent advances in cell biology show that silent information regulator 2 (SIR2)-related enzymes play important roles in the cardiac pathophysiology under various stress conditions. At present, SIR2 homologous genes were found in most species, and collectively referred as sirtuins (SIRT) family. Among the family members, silent information regulator T1 (SIRT1), the most widely studied, is a key regulator in the occurrence and progression of many cardiovascular diseases. In this review, we summarize and discuss the basic characteristics of SIRT1 and its role and possible mechanism in cardiovascular diseases, so as to provide new ideas for medical researchers in the prevention, diagnosis and treatment of the diseases.

【Key words】 cardiovascular disease; glucose metabolism; silent information regulator T1

Corresponding author: *LUAN Tian-Zhu*, *E-mail*: *luantianzhu1@gmail.com*

1 SIRT1 概述

沉默信息调节因子 T1(silent information regulator T1,SIRT1)是沉默信息调节因子2(silent information regulator 2,SIR2)家族成员之一,与 SIR2 同源性最高。人类的 SIRT1 基因定位于第 10 号染色体(10q21.3),编码一种含有 500 个氨基酸残基的蛋白质,分子量为 62 ku。SIRT1 能在细胞质和细胞核间自由穿梭[1],是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide,NAD)依赖型的第 3 类组蛋白去乙酰化酶,不仅能催化组蛋白底物的乙酰赖氨酸进行去乙酰化反应,还能介导其他信号底物如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1α(peroxisome proliferative activated receptor-γ activation of auxiliary factor 1α,PGC-1α)、叉头框转录因子O(forkhead box transcription factor O,FOXO)、核因子 κB(nuclear factor -κB,NF-κB)、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)、肝激酶 B1(liver kinase B1,LKB1)和肿瘤抑制蛋白 53(tumor suppressor protein 53,P53),在氧化应激[2]、代谢[3]、凋亡[4]和延缓衰老[5]等方面发挥重要作用。SIRT1 基因在心血管系统表达较高,如内皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞等,且在心血管疾病发生和发展中起着至关重要的作用。

2 SIRT1 活性的调节

2.1 SIRT1活性受转录因子、转录后修饰及环境的影响

SIRT1 的活性依赖于转录因子、转录后修饰及环境的调节。在小鼠胚胎发育过程中,SIRT1 在其怀孕 10.5~12.5 d 时高表达,此后,随着器官发育,SIRT1 表达水平逐渐下降,成年时期水平下降达 80%,

收稿日期:2017-03-01;修回日期:2017-03-13
通信作者:栾天竹,E-mail:luantianzhu1@gmail.com

并维持在这一水平[6]。此外,不同的环境下 SIRT1 的表达不同,研究表明,在应激(压力超负荷、营养不良、运动和急性缺血等)条件下,SIRT1 的表达上调;但在心肌缺血再灌注损伤时表达下调[7]。另外,SIRT1 水平的变化并不一定表明其活性,在老年患者中,尽管 SIRT1 的表达水平很高,但其活性却是下调的,这可能是由于氧化应激引起的[8],提示在 SIRT1 的活性调节中,翻译后修饰是非常重要的。

2.2 SIRT1 激活剂——白藜芦醇

目前有关内源性 SIRT1 激活剂研究最多的分子是白藜芦醇及其衍生物。白藜芦醇最早发现于葡萄中,是一种普遍的多酚类抗氧化剂。研究表明,通过肌球蛋白诱导大鼠自身免疫性心肌炎进而建立的扩张型心肌病模型中,白藜芦醇通过激活 SIRT1 的活性,可显著改善心肌损伤[9];同时,仓鼠扩张型心肌病模型中,白藜芦醇通过增强含有锰离子的 SIRT1 依赖性超氧化物歧化酶的表达,可阻断心肌纤维化和恢复心脏功能,从而减少氧化应激引起的心肌损伤[10];另一项研究结果表明,白藜芦醇通过激活 SIRT1,上调 AMP 依赖的蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase,AMPK)的表达,进而抑制心力衰竭的发展[11]。以上研究提示白藜芦醇通过激活 SIRT1 来保护心脏。

3 SIRT1 对心脏的保护作用

近来研究表明,SIRT1 在保护心肌中起着至关重要的作用。心脏特异性 SIRT1 基因敲除后的结果与缺血再灌注损伤诱导的心肌损伤相似,提示 SIRT1 对于心脏有保护作用[12];另外一项对 SIRT1 的两种底物即烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide,NMN)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide,NAD)的研究结果表明,SIRT1 主要是通过 NMN 对心肌缺血再灌注损伤发挥保护作用[13]。最近一项大鼠离体心脏模型研究结果表明,硫化氢(hydrogen sulfide,H_2S)通过 SIRT1/PGC-1α 通路保护心肌缺血再灌注损伤[14]。

3.1 SIRT1 可抗心肌缺血

动脉粥样硬化形成的部分原因是血管壁慢性炎症。在动脉粥样硬化模型中,给予 SIRT1 激动剂(SRT1720)能大幅度延缓动脉粥样硬化的发展,这与抑制炎症因子和动脉硬化的基因表达有关[15]。同时,一项检测健康受试者和冠状动脉疾病患者 SIRT1 表达的研究结果表明,冠状动脉疾病患者的 SIRT1 表达明显减少[16]。在缺血性心肌模型中,研究表明乙醛脱氢酶 2(aldehyde dehydrogenase-2,ALDH2)可通过激活 SIRT1 的活性来抑制心肌缺血性损伤[17]。

心肌缺血和氧化应激可导致心肌能量不足,最终导致细胞死亡。研究表明,心脏缺血 30 min 再灌注 6 h 后可促进心肌细胞凋亡并降低 SIRT1 的活性,然而,随着 SIRT1 活性的恢复,心肌细胞凋亡率明显降低[18]。同样,另一项缺血再灌注模型研究结果表明,生理盐水对照组比 SIRT1 过量表达组的梗死面积明显增大,增加 SIRT1 的表达可减少梗死面积(17.4 ± 3.7)%,充分证明 SIRT1 在缺血性损伤中有保护作用[19]。

另有研究表明,eNOS 所产生的一氧化氮在保护血管内皮功能、降低血压等方面起重要作用。SIRT1 可通过活化 eNOS[20]减少内皮组织因子如凝集素Ⅲ的表达,从而减少血管内皮血栓形成[21]。敲除 SIRT1 基因可诱导平滑肌细胞衰老及凋亡,从而减少纤维帽厚度,降低斑块稳定性[22]。最新研究表明,SIRT1 基因具有遗传倾向,其表达水平的变化有助于冠心病的早期发现[23]。

3.2 SIRT1 可改善心肌肥厚

研究表明,在小鼠心脏 SIRT1 表达从低水平到中水平增加的过程中,通过上调心脏保护因子(如锰超氧化物歧化酶、硫氧还蛋白)和下调促凋亡分子(如凋亡因子 Bax)表达,可减缓年龄相关的心肌肥厚和保护心脏缺血再灌注损伤,但 SIRT1 高水平表达却增加心肌肥厚的发生[11]。对压力超负荷性心肌肥厚模型的研究表明,SIRT1 表达上调可加重病情,原因可能是细胞核内 SIRT1 通过其结合的核受体过氧化物酶体增殖物激活受体 α(peroxisome proliferative activated receptor alpha,PPARα)而产生不利影响[24]。因此,SIRT1 在心肌肥厚中的作用可能是通过与其他因素相互作用来实现的。

3.3 SIRT1 可抑制心力衰竭发展

SIRT1 基因是长寿基因,越来越多的证据表明其是未来治疗心力衰竭的潜在靶点。一项有关 163 例心力衰竭患者和 84 名健康受试者的临床研究表明,相比心力衰竭患者,健康受试者 SIRT1 的表达水平更高[25]。此外,目前 SIRT1 被认为是心肌细胞应对应激的重要生存因子,SIRT1 的适量表达能够抑制氧化应激诱导的心力衰竭,并且能够增强与延缓衰老相关的心脏功能,然而,SIRT1 过量表达却会诱导氧化应激,导致心肌病发生,其原因可能是线粒体功能障碍使得三磷酸腺苷含量降低、柠檬酸合酶活性下降、氧化应激增多、以及 PGC-1α 表达水平显著下降[26]。同样,SIRT1 表达水平过高时能诱导

扩张型心肌病的发生,而中度表达能阻碍心脏的舒张[27]。

3.4 SIRT1 在心律失常中的作用

一项以38例风湿性心脏病手术患者作为研究对象的研究表明,房颤患者心房SIRT1表达水平提高,与心房纤维化呈负相关,提示SIRT1可通过抑制心房纤维化在房颤中起作用,但具体机制尚不明确[28]。2017年一项SIRT1导致心律失常机制的研究结果表明,SIRT1可通过对心脏钠离子通道去乙酰化调节心脏电活动,对于先天性或获得性钠离子通道障碍导致的心律失常患者大有益处,但目前关于SIRT1与心律失常作用机制的研究仍然尚少,相信随着对SIRT1研究的不断深入,SIRT1有望成为新的用药靶点[29]。

4 SIRT1可促进糖异生

SIRT1还能促进肝脏糖异生。磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)是糖异生的一个限速酶,PGC-1α是PEPCK调控的关键因子,而PGC-1α是SIRT1的一种底物,SIRT1可以与它相互作用,在PGC-1α多个赖氨酸位点产生去乙酰化作用,PGC-1α被去乙酰化后与肝细胞核因子4α(hepatocyte nulear factor 4 alpha, HNF4α)结合成一种蛋白质复合物,在NAD^+的参与下将乙酰化的PGC-1α去乙酰化,进而激活HNF4α,调控糖异生相关基因的转录,参与调节糖异生和糖酵解途径[30]。因此SIRT1被认为是肝脏糖异生的重要调节因子。研究表明,在1型和2型糖尿病患者的肝脏或胰岛素缺陷小鼠的肝细胞中,PGC-1α的mRNA水平明显升高,PGC-1α诱导激活HNF4α和叉头框转录因子O亚族1(FOXO1)的表达,从而启动肝脏糖异生关键酶PEPCK和葡萄糖-6-磷酸酶的完整程序,导致肝糖输出增加[31]。以上结果说明,PGC-1α是肝脏糖异生的关键调控因子,可能会成为糖尿病等代谢综合征理想的治疗靶标;SIRT1/PGC-1α通路对肝脏糖异生的调节有重要作用。

5 他汀类药物上调SIRT1的表达

他汀类药物是心脑血管疾病预防和治疗的基础用药,除了具有降脂作用,还在抗炎、抗氧化应激和心律失常等方面发挥重要的作用。研究表明,给予小鼠腹腔注射链脲佐菌素,小鼠主动脉内皮可出现明显衰老表现,给予小鼠口服匹伐他汀后,动脉内皮细胞衰老明显改善[32],提示他汀类药物可起抗衰老作用。另有研究表明,辛伐他汀可以抑制氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, OX-LDL)诱导的内皮细胞衰老[33];阿托伐他汀可抵抗高糖诱导的人脐静脉内皮细胞的氧化损伤[34]。两者原因都可能与内皮细胞SIRT1的活性增强有关。而另一项对70例冠心病和48例受试者的研究表明,冠心病患者SIRT1蛋白的水平明显低于非冠心病患者,经阿托伐他汀治疗8个月后,SIRT1蛋白水平较基线明显升高,这项研究还得出miR-34a与SIRT1呈负相关[35]。以上结果提示,他汀类药物对血管的保护作用可能是通过SIRT1来完成的。

6 展 望

综上所述,SIRT1在心血管疾病的发生、发展和治疗中发挥重要作用,同时参与肝脏糖异生。虽然有大量关于SIRT1的实验研究,但仍存在着一些问题,比如SIRT1参与心脏保护作用的具体机制、与心律失常是否存在一定的联系、是否参与心脏重构等,这些均需要进一步深入研究。另外文中提到的SIRT1/PGC-1α通路,其在糖代谢和心脏病方面的研究正在逐步加深,相信随着研究的不断深入,SIRT1有望成为治疗两种疾病的潜在靶点。

【参考文献】

[1] D'Onofrio N, Vitiello M, Casale R, *et al*. Sirtuins in vascular diseases: emerging roles and therapeutic potential[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(7):1311-1322. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.03.001.

[2] Tsai KL, Cheng YY, Leu HB, *et al*. Investigating the role of Sirt1-modulated oxidative stress in relation to benign paroxysmal positional vertigo and Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(9): 2607-2616. DOI: 10.1016/ j. neurobiolaging.2015.05.012.

[3] Boutant M, Cantó C. SIRT1 metabolic actions: integrating recent advances from mouse models[J]. Mol Metab, 2013, 3(1): 5-18. DOI: 10.1016/j.molmet.2013.10.006.

[4] Kumari S, Chaurasia SN, Nayak MK, *et al*. Sirtuin inhibition induces apoptosis-like changes in platelets and thrombocytopenia[J]. J Biol Chem, 2015, 290(19): 12290-12299. DOI: 10.1074/jbc.M114.615948.

[5] Poulose N. Sirtuin regulation in aging and injury[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(11): 2442-2455. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.08.017.

[6] Sakamoto J, Miura T, Shimamoto K. Predominant expression of Sir2 alpha, an NAD-dependent histone deacetylase, in the embryonic mouse heart and brain[J]. FEBS Lett, 2004, 556(1-3): 281-286. DOI: 10.1016/S0014-5793(03)01444-3.

[7] Matsushima S, Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 309(9): H1375-H1389. DOI: 10.1152/ajpheart.00053.2015.

[8] Alcendor RR, Gao S, Zhai P, *et al*. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart[J]. Circ Res, 2007, 100(10): 1512-1521. DOI: 10.1161/01.RES.0000267723.65696.4a.

[9] Yoshida Y, Shioi T, Izumi T. Resveratrol ameliorates experimental autoimmune myocarditis[J]. Circ J, 2007, 71(3): 397 - 404.

[10] 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]. J Biol Chem, 2010, 285(11): 8375 - 8382. DOI: 10.1074/jbc.M109.090266.

[11] Gu XS, Wang ZB, Ye Z, *et al*. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates AMPK and improves cardiac function in heart failure[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(1): 323 - 335. DOI: 10.4238/2014.January.17.17.

[12] Hsu CP, Zhai P, Yamamoto T, *et al*. Silent information regulator 1 protects the heart from ischemia/reperfusion[J]. Circulation, 2010, 122(21): 2170 - 2182. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958033.

[13] Yamamoto T, Byun J, Zhai P, *et al*. Nicotinamide mononucleotide, an intermediate of NAD^+ synthesis, protects the heart from ischemia and reperfusion[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98972. DOI: 10.1371/journal.pone.0098972.

[14] Hu MZ, Zhou B, Mao HY, *et al*. Exogenous hydrogen sulfide post conditioning protects isolated rat hearts from ischemia/reperfusion injury through Sirt1/PGC-1α signaling pathway[J]. Int Heart J, 2016, 57(4): 477 - 482. DOI:10.1536/ihj.15-506.

[15] Chen YX, Zhang M, Cai Y, *et al*. The Sirt1 activator SRT1720 attenuates angiotensin II-induced atherosclerosis in $apoE^{-/-}$ mice through inhibiting vascular inflammatory response[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(4): 732 - 738. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.066.

[16] Breitenstein A, Wyss CA, Spescha RD, *et al*. Peripheral blood monocyte Sirt1 expression is reduced in patients with coronary artery disease[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53106. DOI: 10.1371/journal.pone.0053106.

[17] 王志法, 李晨, 殷玥, 等. 抑制羰基应激改善老龄小鼠心肌缺血预处理的保护作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(8): 605 - 610. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000140.
Wang ZF, Li C, Yin Y, *et al*. Inhibiting carbonyl stress improves cardioprotection of myocardial ischemic preconditioning in elderly mice[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(8): 605 - 610. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000140.

[18] Cattelan A, Ceolotto G, Bova S, *et al*. NAD^+-dependent SIRT1 deactivation has a key role on ischemia-reperfusion-induced apoptosis[J]. Vascul Pharmacol, 2015, 70: 35 - 44. DOI: 10.1016/j.vph.2015.02.004.

[19] Shalwala M, Zhu SG, Das A, *et al*. Sirtuin 1 (SIRT1) activation mediates sildenafil induced delayed cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in mice[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86977. DOI: 10.1371/journal.pone.0086977.

[20] Ota H, Eto M, Ogawa S, *et al*. SIRT1/eNOS axis as a potential target against vascular senescence, dysfunction and atherosclerosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(5): 431 - 435.

[21] Breitenstein A, Stein S, Holy EW, *et al*. Sirt1 inhibition promotes *in vivo* arterial thrombosis and tissue factor expression in stimulated cells[J]. Cardiovasc Res, 2011, 89(2): 464 - 472. DOI: 10.1093/cvr/cvq339.

[22] Gorenne I, Kumar S, Gray K, *et al*. Vascular smooth muscle cell sirtuin 1 protects against DNA damage and inhibits atherosclerosis[J]. Circulation, 2013, 127(3): 386 - 396. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.124404.

[23] Ramkaran P, Phulukdaree A, Khan S, *et al*. Sirtuin 1 rs1467568 and rs7895833 in South African Indians with early-onset coronary artery disease[J]. Cardiovasc J Afr, 2016, 27(4): 213 - 217. DOI: 10.5830/CVJA-2015-085.

[24] Oka S, Alcendor R, Zhai P, *et al*. PPARα-Sirt1 complex mediates cardiac hypertrophy and failure through suppression of the ERR transcriptional pathway[J]. Cell Metab, 2011, 14(5): 598 - 611. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.10.001.

[25] Akkafa F, Halil Altiparmak I, Erkus ME, *et al*. Reduced SIRT1 expression correlates with enhanced oxidative stress in compensated and decompensated heart failure[J]. Redox Biol, 2015, 6: 169 - 173. DOI: 10.1016/j.redox.2015.07.011.

[26] Sulaiman M, Matta MJ, Sunderesan NR, *et al*. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarcoplasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 298(3): 833 - 843. DOI: 10.1152/ajpheart.00418.2009.

[27] Kawashima T, Inuzuka Y, Okuda J, *et al*. Constitutive SIRT1 overexpression impairs mitochondria and reduces cardiac function in mice[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51(6): 1026 - 1036. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.013.

[28] 孙雪林, 卜培莉, 刘军妮, 等. 心房颤动患者心房组织 SIRT1 表达与心房纤维化的相关性[J]. 山东大学学报(医学版), 2012, 50(9): 68 - 72.
Sun XL, Bu PL, Liu JN, *et al*, Correlation between SIRT1 expression and atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation[J]. J Shandong Univ (Med Sci Ed), 2012, 50(9): 68 - 72.

[29] Vikram A, Lewarchik CM, Yoon JY, *et al*. Sirtuin 1 regulates cardiac electrical activity by deacetylating the cardiac sodium channel[J]. Nat Med, 2017, 23(3): 361 - 367. DOI: 10.1038/nm.4284.

[30] Rodgers JT, Lerin C, Haas W, *et al*. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC1-alpha and SIRT1[J]. Nature, 2005, 434 (7029): 113 - 118. DOI: 10.1038/nature03354.

[31] Lin J, Tarr PT, Yang R, *et al*. PGC-1 beta in the regulation of hepatic glucose and energy metabolism[J]. J Biol Chem, 2003, 278(33): 30843 - 30848. DOI: 10.1074/jbc.M303643200.

[32] Ota H, Eto M, Kano MR, *et al*. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(11): 2205 - 2211. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.210500.

[33] Du G, Song Y, Zhang T, *et al*. Simvastatin attenuates TNFα induced apoptosis in endothelial progenitor cells *via* the upregulation of SIRT1[J]. Int J Mol Med, 2014, 34(1): 177 - 182. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1740.

[34] 曹娜, 葛力萁, 程明月, 等. 阿托伐他汀通过 SIRT1/NADPH 氧化酶对抗高糖诱导的人脐静脉内皮细胞的氧化损伤作用[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(12): 1000 - 1004.
Cao N, Ge LQ, Cheng MY, *et al*. Effects of atorvastatin on oxidative damage induced by high glucose in human umbilical vein endothelial cells by SIRT1/NADPH oxidase[J]. Chin Circ J, 2014, 29(12): 1000 - 1004.

[35] Tabuchi T, Satoh M, Itoh T. MicroRNA-34a regulates the longevity-associated protein SIRT1 in coronary artery disease: effect of statins on SIRT1 and microRNA-34a expression[J]. Clin Sci (Lond), 2012, 123(3): 161 - 171. DOI: 10.1042/CS20110563.

(编辑: 王彩霞)