

· 综 述 ·

去乙酰化酶 Sirtuins 和细胞衰老与动脉粥样硬化的研究进展

张继彬¹, 马赛², 范利³, 曹丰^{1*}

(¹解放军总医院心血管内科, ³国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853; ²空军军医大学附属西京医院心血管内科, 西安 710032)

【摘要】 细胞衰老是由自身老化或外部刺激诱发的细胞周期停滞。动脉粥样硬化是冠心病的基本病理生理学特征。最新研究发现, 细胞衰老是动脉粥样硬化发生发展的重要机制之一。Sirtuins 是一类能够调节细胞新陈代谢并参与多种细胞生理功能的去乙酰化酶。以往研究已经揭示了 Sirtuins 的抗衰老作用, 认为 Sirtuins 是一种与长寿相关的蛋白, 可通过调节细胞衰老使动脉粥样硬化得到抑制或逆转。基于此, 本文回顾了 Sirtuins 和细胞衰老与动脉粥样硬化的最新研究发现, 并探讨 Sirtuins 活化作为动脉粥样硬化治疗新靶点的可行性。

【关键词】 衰老; 动脉粥样硬化; 去乙酰化酶

【中国分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.05.085

Research progress of sirtuins and cellular senescence with atherosclerosis

ZHANG Ji-Bin¹, MA Sai², FAN Li³, CAO Feng^{1*}

(¹Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, ³National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing 100853, China; ²Department of Cardiology, Xijing Hospital, Military Medical University of PLA Air Force, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 Cellular senescence is cell cycle stagnation caused by chronological aging or external stimulation. Atherosclerosis is regarded as the basic pathophysiological feature of coronary heart disease. Recent studies have found cellular senescence is an important mechanism for the development of atherosclerosis. Sirtuins, a family of cellular deacetylases, regulate the metabolism of cells and participate in the physiological functions of various cells. Previous studies have revealed the anti-ageing effect of Sirtuins, and suggested that Sirtuins are a group of longevity-associated proteins that can inhibit or reverse atherosclerosis by regulating cell aging. Herein, we reviewed the recent studies concerning Sirtuins, cellular aging and atherosclerosis, and discuss the feasibility of activating Sirtuins as a new strategy for combating atherosclerosis.

【Key words】 senescence; atherosclerosis; deacetylase

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81630058).

Corresponding author: CAO Feng, E-mail: fengcao8828@163.com

动脉粥样硬化是冠心病的主要病理特征之一, 发病率居高不下, 是全球最严重的健康威胁和经济负担之一^[1,2]。动脉粥样硬化的病理机制非常复杂, 包括脂蛋白胆固醇在血管壁的活化、慢性炎症反应以及动脉壁细胞功能障碍^[3]。在多种诱发因素中, 年龄与动脉粥样硬化的联系较为紧密, 是心血管疾病的主要危险因素之一, 衰老相关机制在动脉粥样硬化的病理生理过程中起着至关重要的作用。

细胞衰老是组织衰老的表现特征之一^[4]。上世纪 70 年代, Hayflick 和 Moorhead 在培养正常人类细胞时发现, 在细胞死亡之前, 其分裂能力就已经受到了限制。这是细胞衰老的首次发现, 也被称为

“海夫利克极限”^[5,6]。细胞衰老目前被定义为细胞周期的抑制, 受自身老化和氧化应激、DNA 损伤、炎症等多种刺激的影响。近年来, 细胞衰老和动脉粥样硬化之间的联系引起了人们的广泛关注。越来越多的证据表明, 动脉粥样硬化斑块中存在衰老细胞, 这些衰老细胞可以促进动脉粥样硬化的发生。

沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, Sir2)——Sirtuins 家族是一组催化组蛋白和非组蛋白赖氨酸残基脱乙酰基的组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDACs)。Sirtuins 与衰老能联系在一起, 是因为 Sirtuins 的过度表达能增加酵母的寿命^[7,8]。研究表明, Sirtuins 通过调节细胞新陈代

收稿日期: 2018-01-07; 修回日期: 2018-02-22

基金项目: 国家自然科学基金 (81630058)

通信作者: 曹丰, E-mail: fengcao8828@163.com

谢和细胞功能来阻止心血管疾病的发生^[8]。

他汀类药物的广泛应用使动脉粥样硬化相关心血管事件明显减少^[9]。然而,动脉粥样硬化性心血管疾病的风险依旧非常高,这推动了抗动脉粥样硬化治疗的发展。本文旨在探讨细胞衰老与动脉粥样硬化之间的联系,为 Sirtuins 相关药物治疗动脉粥样硬化的应用提供参考。

1 动脉粥样硬化中的细胞衰老

1.1 动脉粥样硬化斑块中衰老细胞的特点

动脉粥样硬化病变中的衰老细胞与其他细胞的区别在于一些标志物以及形态学的改变。检测衰老的最常用方法是检测衰老相关半乳糖苷酶的活性,即 pH = 6.0 时的半乳糖苷酶活性^[10]。此外,体外培养的衰老细胞通常会经历体积增大、扁平化、空泡化和多核等形态学改变。由于组织结构的原因,这些形态学改变在体内培养条件下不易被观察到。衰老细胞的另一个特点是 p16, p53, p21 等衰老标志物的过度表达。此外,衰老细胞能产生促炎细胞因子、生长因子、趋化因子和基质重塑酶等一系列细胞因子,即所谓的“衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)”^[11]。他们可以导致机体慢性低度炎症和疾病,并可以反作用于衰老细胞及其邻近细胞加速其衰老进程。这些炎性细胞因子和趋化因子的发现亦为细胞衰老提供了证据。目前,将上述衰老相关标志物和形态特征相结合,是识别衰老细胞的最佳方法^[11]。

动脉粥样硬化是一种年龄相关的疾病,年龄是动脉粥样硬化的一个独立因素。越来越多的研究表明,动物模型和人类斑块中堆积的衰老细胞与细胞衰老和斑块进展密不可分^[12]。十多年前,Minamino 等^[13]发现人类动脉粥样硬化病变中存在着衰老相关的血管内皮细胞 (endothelial cells, ECs)。之后,又在动脉粥样硬化性心脏病患者的动脉粥样硬化斑块中发现了更多关于细胞衰老的证据。动脉粥样硬化斑块的进展是一个涉及 ECs、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs)、炎症细胞等多种细胞的复杂过程。这些细胞的衰老相关改变揭示了衰老细胞在动脉粥样硬化形成中的作用。

1.2 衰老细胞在动脉粥样硬化中的作用

衰老细胞对动脉粥样硬化具有双重的有害作用。首先,动脉粥样硬化病变中衰老细胞的堆积导致细胞功能紊乱和组织修复能力丧失。其次,衰老细胞的 SASP 效应可引起促炎性细胞因子过量分泌和炎症细胞迁移,从而增加了斑块的易损性。衰老

ECs、衰老 VSMCs、衰老泡沫细胞这 3 种主要类型的衰老细胞通过细胞功能紊乱和 SASP 效应促进动脉粥样硬化形成和增加动脉粥样硬化斑块易损性。

内皮细胞衰老是导致动脉粥样硬化的重要因素。一方面,细胞衰老与内皮破损、一氧化氮减少等内皮功能的衰退有关;另一方面,衰老 ECs 的 SASP 效应会诱导更多的单核细胞聚集和炎症反应,从而导致斑块易损性增加。衰老 ECs 的调控可能为抗动脉粥样硬化治疗带来希望。Hayashi 等^[14]研究表明,肝 X 受体 (liver X receptors, LXRs) 通过降低衰老相关半乳糖苷酶活性和增加端粒酶活性来抑制 ECs 衰老,从而产生了抗动脉粥样硬化效应。Kheloufi 等^[15]提出,适当的内皮不稳定能够阻止细胞衰老和限制动脉粥样硬化斑块形成。此外,体内实验结果表明,对内皮衰老的调控能够提高内皮功能并减少动脉粥样硬化斑块形成^[16]。

从晚期动脉粥样硬化斑块中分离培养的 VSMCs 表现出了衰老的特征^[17]。产生细胞外基质的 VSMCs 增殖有利于动脉粥样硬化纤维帽形成和斑块稳定性增加^[18]。同时,VSMCs 衰老可引起细胞功能紊乱和组织修复能力丧失,从而促进初始斑块形成并增加晚期斑块易损性^[19]。

近几年,一些研究阐明了泡沫状巨噬细胞衰老的基本作用。Childs 等^[20]使用转基因和药物干预方法消除体内的衰老细胞,证明了衰老细胞在动脉粥样硬化的各个阶段都是有害的。他们的研究结果揭示了衰老细胞在动脉粥样硬化中的有害作用,并指出清除这些衰老细胞可能有助于抗动脉粥样硬化治疗。

动脉粥样硬化病变中衰老细胞的 SASP 效应在动脉粥样硬化形成和斑块易损性增加上都起着重要作用。从晚期病变中分离出来的衰老细胞的促动脉粥样硬化因子 [单核细胞趋化蛋白 1、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 12、MMP13、白细胞介素 -6 和白细胞介素 -1α] 均表现出较高水平。SASP 效应是引起血管结构和功能退化以及动脉粥样硬化病变中慢性炎症微环境的重要原因。自 20 世纪 80 年代以来,人们普遍认为致命心血管事件主要是由易损斑块破裂造成的。而针对动脉粥样硬化病变中 SASP 的药物干预可能对斑块进展具有极大的治疗潜力。

2 Sirtuins: 动脉粥样硬化的药物治疗目标

Sirtuins (SIRT 1 ~ 7) 作为细胞营养和代谢的传感器,是一类依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 的细胞脱乙酰

酶^[21,22]。在过去的20年里,科学家们通过在小鼠身上过度表达 Sirtuins、使用 Sirtuins 激活剂或 NAD⁺ 前体,改善了小鼠的器官功能并延长了寿命,揭示了 Sirtuins 具有抗衰老的作用^[23]。SIRT 1~7 这7种哺乳动物去乙酰化酶在亚细胞定位和功能上存在着差异。SIRT1、SIRT6 和 SIRT7 主要分布在细胞核中,作为转录调控因子参与能量代谢、DNA 修复、细胞存活和炎症等多种调控活动^[24,25]。SIRT2 是一种胞浆蛋白。SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 主要位于线粒体中。不同于以组蛋白为目标的核去乙酰化酶,SIRT 2~5 与胞质蛋白和线粒体非组蛋白蛋白相互作用。同时,SIRT1 亦可以作用于 p53、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等非组蛋白蛋白,这就使 Sirtuins 成为了一个复杂的网络。大量的研究已经证明 Sirtuins 在衰老和年龄相关疾病中起着关键作用,因此 Sirtuins 很可能是抗动脉粥样硬化治疗的一个靶点。

2.1 调控细胞衰老的 Sirtuins

过去5年在心血管疾病领域中 Sirtuins 的抗衰老作用越来越引起关注,其中 SIRT1 仍然是研究热点,其他 Sirtuins 的研究亦陆续开始出现。细胞衰老在动脉粥样硬化中的作用说明以阻止细胞衰老和减少其后果为目标的治疗是可行的^[26]。对 Sirtuins 来说,研究主要集中在 Sirtuins 是通过直接调控衰老相关蛋白(p53-p21 和 p16 通路)还是通过调控细胞衰

老机制(如端粒缩短、DNA 损伤和线粒体活性氧体内平衡)来阻止细胞衰老的。大量研究结果表明, Sirtuins 是能够改变斑块进展的长寿蛋白。这种有益作用是通过调控多种机制来发挥作用的。(1)端粒缩短是细胞衰老的基本特征和促成因素。SIRT1 是端粒长度的正调节蛋白,负责抑制与衰老有关的端粒缩短。SIRT6 亦通过操控端粒来抑制细胞衰老的启动。(2)由 SIRT1、SIRT6 和 SIRT7 对 DNA 损伤进行有效修复,从而减少动脉粥样硬化斑块中衰老细胞的数量。(3)SIRT1 和 SIRT3 通过调控抗氧化酶来控制细胞应激反应,从而抑制活性氧引起的细胞衰老。这有助于维持线粒体的内平衡。(4)p53-p21 和 p16 信号通路是阻碍周期进展和推动衰老的2个主要通路。Sirtuins 通过调节 p53 和 p21 信号通路中的乙酰化水平,改变这些衰老相关蛋白的活性,从而直接抑制衰老细胞的增殖。(5)Sirtuins 还可以通过抑制 SASP 效应来预防动脉粥样硬化。SASP 相关的促炎症信号在动脉粥样硬化形成和斑块不稳定性方面扮演着重要角色。一项利用转基因小鼠进行的体内研究显示,SIRT6^{-/-} ApoE^{-/-} 小鼠通过增加 NKG2D 受体和促炎症细胞因子的表达来促进斑块形成和增加斑块易损性。因此,用 Sirtuins 靶向 SASP 相关促炎症信号通路可能是一种解决动脉粥样硬化细胞衰老问题的有效方法。Sirtuins 与动脉粥样硬化细胞衰老的关系如图1所示。

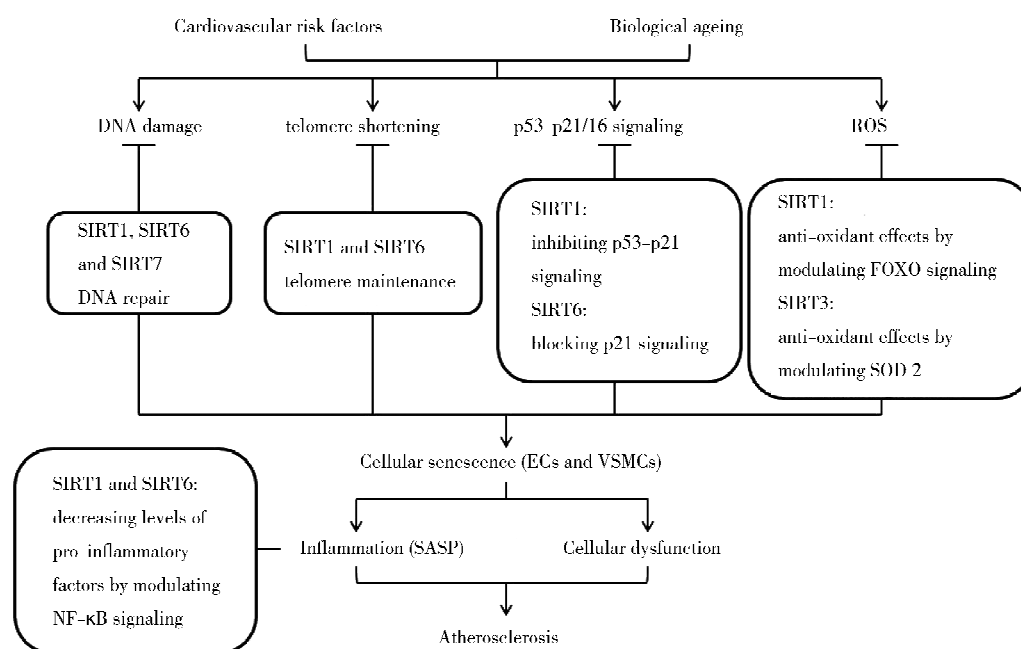


图1 Sirtuins 与动脉粥样硬化细胞衰老的关系

Figure 1 The relationship between Sirtuins and atherosclerotic cell aging

ROS: reactive oxygen species; SIRT: silent information regulator T; FOXO: Forkhead box O; SOD: superoxide dismutase; NF- κ B: nuclear factor- κ B; ECs: endothelial cells; VSMCs: vascular smooth muscle cells; SASP: senescence-associated secretory phenotype

自身老化和心血管危险因素促进了端粒缩短、DNA损伤、氧化应激和 p53-p21/p16 信号通路等细胞衰老相关机制的激活。Sirtuins 可以调控这些机制,从而抑制 ECs 和 VSMCs 的衰老。此外,Sirtuins 还能调控衰老细胞的 SASP 效应,使动脉粥样硬化斑块中的炎症反应明显减少。

2.2 治疗的问题与挑战

Sirtuins 的抗衰老和抗动脉粥样硬化作用增加了动脉粥样硬化治疗的可能性。迄今为止已经发现了多种 Sirtuins 激活复合物(Sirtuins activating compounds, STACs)^[27]。出于药物干预的考虑,包括天然化合物和激活复合物(如 SRT1720, SRT2104)在内的数十种化学制剂已被确认可以在体内或体外增加 Sirtuins 的表达和活性。激活 Sirtuins 的另一个可行的方法是使用 NAD⁺ 催化剂,因为 Sirtuins 是一种依赖 NAD⁺ 的酶。除了大量的小鼠实验证据外,一些评估人类激活复合物效力的临床研究亦在进行当中。这些进展使人们更加坚信 Sirtuins 治疗动脉粥样硬化的可能性,但仍然存在很多问题和挑战。(1)激活复合物的特异性是一个大问题。白藜芦醇等大多数天然的激活复合物都是非特异性化合物,可以影响细胞内多种蛋白质的活性。此外,因为在各种细胞活动中广泛的去乙酰作用,不能评估合成激活复合物的特异性。(2)抑制动脉粥样硬化中细胞衰老的另一个潜在问题是如何在不提高癌症风险的情况下发挥抗动脉粥样硬化作用。细胞衰老能抑制肿瘤生长^[28],但抑制细胞衰老与癌症风险的相关性目前尚不清楚。激活复合物在癌症模型中的应用会产生复杂的结果^[29]。据报道,激活复合物 SRT1720 能促进乳腺癌小鼠的癌细胞转移^[30]。(3)此外,挑战还取决于小鼠数据转换成人类数据的程度。关于小鼠动脉粥样硬化模型的研究始于 20 世纪 70 年代末,从那时起,小鼠一直是动脉粥样硬化研究的经典动物模型^[31,32]。尽管 ApoE^{-/-} 和 Ldlr^{-/-} 小鼠模型的动脉粥样硬化斑块的发展和人类的极为相似,但仍存在差异^[33]。首先,实验鼠模型中的血胆固醇水平明显高于人类。关于人类动脉粥样硬化病变的研究显示,由于他汀类药物的广泛应用,人类的脂质堆积明显减少^[34]。此外,人类的动脉粥样硬化是多年发展形成的,比小鼠要复杂得多^[29]。

3 结论和展望

Sirtuins 通过调控细胞衰老对动脉粥样硬化起着有益作用。此外,多个实验模型以及正在进行的

临床试验都验证了 Sirtuins 的治疗效果。虽然先前的研究已经确定动脉粥样硬化斑块中的衰老细胞是有害的,但衰老细胞的来源和潜在机制仍然模糊。准确识别衰老细胞和评估衰老细胞在体内的功能、研制针对 Sirtuins 具有高生物利用率、低副作用的有效激活复合物仍然有待于进一步研究。总之,动脉粥样硬化性心脏病在全球范围内仍然是最严重的健康威胁和经济负担之一,Sirtuins 通过调节细胞衰老使动脉粥样硬化得到抑制或逆转,有望成为抗动脉粥样硬化的新治疗靶点。

【参考文献】

- [1] Kucharska-Newton A, Griswold M, Yao ZH, *et al.* Cardiovascular disease and patterns of change in functional status over 15 years: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(3): e004144. DOI: 10.1161/JAHA.116.004144.
- [2] Herrington W, Lacey B, Sherliker P, *et al.* Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease[J]. Circ Res, 2016, 118(4): 535–546. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611.
- [3] Barquera S, Pedroza-Tobias A, Medina C, *et al.* Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Arch Med Res, 2015, 46(5): 328–338. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006.
- [4] Nacarelli T, Liu P, Zhang R. Epigenetic basis of cellular senescence and its implications in aging[J]. Genes (Basel), 2017, 8(12): E343. DOI: 10.3390/genes8120343.
- [5] Hayflick L. The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains[J]. Exp Cell Res, 1965, 37: 614–636.
- [6] Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains[J]. Exp Cell Res, 1961, 25: 585–621.
- [7] Shay JW, Wright WE. Hayflick, his limit, and cellular ageing[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2000, 1(1): 72–76. DOI: 10.1038/35036093.
- [8] Carafa V, Rotili D, Forgione M, *et al.* Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic[J]. Clin Epigenetics, 2016, 8: 61. DOI: 10.1186/s13148-016-0224-3.
- [9] Barter PJ, Rye KA. New era of lipid-lowering drugs[J]. Pharmacol Rev, 2016, 68(2): 458–475. DOI: 10.1124/pr.115.012203.
- [10] Dimri GP, Lee X, Basile G, *et al.* A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo* [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(20): 9363–9367.
- [11] Munoz-Espin D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(7): 482–496. DOI: 10.1038/nrm3823.
- [12] Libby P. Assisted living in the atheroma: elderly macrophages promote plaques[J]. Cell Metab, 2016, 24(6): 779–781. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.11.013.
- [13] Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, *et al.* Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction[J]. Circulation, 2002, 105(13): 1541–1544.
- [14] Hayashi T, Kotani H, Yamaguchi T, *et al.* Endothelial cellular

- senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its atheroprotection in diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(3): 1168 – 1173. DOI: 10.1073/pnas.1322153111.
- [15] Kheloufi M, Vion AC, Hammoutene A, *et al.* Endothelial autophagic flux hampers atherosclerotic lesion development [J]. *Autophagy*, 2017, 20: 1 – 6. DOI: 10.1080/15548627.2017.1395114.
- [16] Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, *et al.* A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(3): 265 – 276. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.053.
- [17] Matthews C, Gorenne I, Scott S, *et al.* Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress [J]. *Circ Res*, 2006, 99(2): 156 – 164. DOI: 10.1161/01.RES.0000233315.38086.bc.
- [18] Trion A, van der Laarse A. Vascular smooth muscle cells and calcification in atherosclerosis[J]. *Am Heart J*, 2004, 147(5): 808 – 814. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.10.047.
- [19] Wang J, Uryga AK, Reinhold J, *et al.* Vascular smooth muscle cell senescence promotes atherosclerosis and features of plaque vulnerability[J]. *Circulation*, 2015, 132(20): 1909 – 1919. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016457.
- [20] Childs BG, Baker DJ, Wijshake T, *et al.* Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis[J]. *Science*, 2016, 354(6311): 472 – 477. DOI: 10.1126/science.aaf6659.
- [21] Imai S, Armstrong CM, Kaerberlein M, *et al.* Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase[J]. *Nature*, 2000, 403(6771): 795 – 800. DOI: 10.1038/35001622.
- [22] Landry J, Sutton A, Tafrov ST, *et al.* The silencing protein Sir2 and its homologs are NAD-dependent protein deacetylases [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(11): 5807 – 5811. DOI: 10.1073/pnas.110148297.
- [23] Bonkowski MS, Sinclair DA. Slowing ageing by design: the rise of NAD(+) and Sirtuin-activating compounds[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(11): 679 – 690. DOI: 10.1038/nrm.2016.93.
- [24] Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian Sirtuins: biological insights and disease relevance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 253 – 295. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092250.
- [25] Chang HC, Guarente L. Sirt1 and other sirtuins in metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(3): 138 – 145. DOI: 10.1016/j.tem.2013.12.001.
- [26] Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence[J]. *Circ Res*, 2012, 111(2): 245 – 259. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.261388.
- [27] 郭梦月, 栾天竹, 梁兆光. 沉默信息调节因子 T1 在心血管病中的作用[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2017, 16(8): 637 – 640. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.150.
- Guo MY, Luan TZ, Liang ZG. Role of silent information regulator T1 in cardiovascular diseases[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2017, 16(8): 637 – 640. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.150.
- [28] Childs BG, Gluscevic M, Baker DJ, *et al.* Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(10): 718 – 735. DOI: 10.1038/nrd.2017.116.
- [29] Chalkiadaki A, Guarente L. The multifaceted functions of Sirtuins in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(10): 608 – 624. DOI: 10.1038/nrc3985.
- [30] Suzuki K, Hayashi R, Ichikawa T, *et al.* Sirt1720, a Sirt1 activator, promotes tumor cell migration, and lung metastasis of breast cancer in mice [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(6): 1726 – 1732. DOI: 10.3892/or.2012.1750.
- [31] Lusis AJ. The mouse model for atherosclerosis[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 1993, 3(4): 135 – 143. DOI: 10.1016/1050-1738(93)90014-W.
- [32] O'Neill TP. Apolipoprotein E-deficient mouse model of human atherosclerosis[J]. *Toxicol Pathol*, 1997, 25(1): 20 – 21. DOI: 10.1177/019262339702500104.
- [33] von Scheidt M, Zhao Y, Kurt Z, *et al.* Applications and limitations of mouse models for understanding human atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2): 248 – 261. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.11.001.
- [34] Pasterkamp G, den Ruijter HM, Libby P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(1): 21 – 29. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.166.

(编辑: 吕青远)