

· 基础研究 ·

抑制羰基应激改善老龄鼠心肌缺血预处理的保护作用

王志法¹, 李晨², 殷玥¹, 王一石¹, 杨铮², 马恒^{1*}

(第四军医大学: ¹基础医学院生理学教研室; ²学员一旅, 西安 710032)

【摘要】目的 本研究旨在探讨激活乙醛脱氢酶2 (ALDH2) 对老龄小鼠缺血预处理 (IPC) 心肌保护作用的影响。通过观察成年和老龄小鼠心肌沉默信息调节因子相关酶1 (SIRT1) 活性在IPC过程中的差异, 分析老龄鼠心肌IPC保护作用减退的可能机制。**方法** 成年 (2月龄) 和老龄 (20月龄) 雄性C57小鼠 (每组各6只) 在体给予3个5min缺血/5min再灌注循环的IPC处理后, 以冠状动脉左前降支结扎缺血30min再灌注4h建立在体小鼠急性心肌I/R模型。离体心脏行Langendorff灌注给予3个循环的5min停流/5min再灌注以模拟全心IPC, 同时记录心功能变化。在体或离体再灌注结束后取心肌组织检测ALDH2和SIRT1活性, 及蛋白质羰基化程度。**结果** 与成年组相比, IPC处理并不能有效地改善衰老心肌的I/R损伤和SIRT1活性。检测心肌ALDH2活性显示, 老龄鼠心肌ALDH2的活性较成年组显著降低并导致衰老心肌在I/R后出现羰基应激增强 (均 $P < 0.05$)。IPC并不能有效改善老龄鼠心肌ALDH2活性和羰基应激程度。预先激活老龄鼠心肌的ALDH2可显著抑制衰老心肌的羰基应激, 改善IPC对老龄鼠I/R心肌SIRT1有激活作用 ($P < 0.05$), 进而促进老龄鼠心肌I/R后收缩舒张功能的恢复。**结论** 激活心肌ALDH2可显著改善老龄鼠心肌IPC的保护作用, 其机制可能与抑制羰基应激引起的SIRT1失活有关。

【关键词】 乙醛脱氢酶; 沉默信息调节因子相关酶1; 缺血预处理; 蛋白质羰基化; 衰老

【中图分类号】 R345.5; R619.9

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000140

Inhibiting carbonyl stress improves cardioprotection of myocardial ischemic preconditioning in elderly mice

WANG Zhi-Fa¹, LI Chen², YIN Yue¹, WANG Yi-Shi¹, YANG Zheng², MA Heng^{1*}

(¹Department of Physiology, College of Basic Medical Sciences; ²the First Cadet Brigade, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 Objective To determine the effect of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) activation on the cardioprotection of ischemic preconditioning (IPC) in the elderly mice, and analyze the possible mechanism on aging-related IPC cardioprotection decline by investigating the difference of silent information regulator related enzyme 1 (SIRT1) activity during the IPC process between the adult and aged mice. **Methods** Male C57BL/6 adult (2 months old) and aged (20 months old) mice (6 in each group) were subjected to IPC (left anterior descending coronary artery was occluded for 3 × 5min, interspersed with 5min of reperfusion) and followed by ischemia/reperfusion (I/R, 30min ischemia/4h reperfusion) injury. Hearts from aged C57BL/6 mice were Langendorff-perfused and subjected to *in vitro* IPC and I/R injury for cardiac function recording. At the end of reperfusion, ALDH2 and SIRT1 activity and protein carbonylation in the myocardial tissue *in vivo* and *in vitro* were measured. **Results** Compared with the adult hearts, IPC treatment failed to decrease I/R injury nor increase SIRT1 activity in the aged myocardium ($P < 0.05$). A significant decrease in ALDH2 activity was observed in the aged hearts ($P < 0.05$), which then resulted in enhanced carbonyl stress in I/R aged hearts ($P < 0.05$). Also, IPC treatment failed to improve ALDH2 activity nor decrease carbonyl stress in the aged myocardium ($P < 0.05$). ALDH2 Activation inhibited the carbonylation level and restored the IPC-induced SIRT1 activation in aged hearts ($P < 0.05$), which further promoted the recovery of systolic and diastolic function after I/R injury in aged hearts. **Conclusion** Activating myocardial ALDH2 significantly improves the cardioprotection of IPC in aged hearts, which might be due to SIRT1 inactivation induced by suppressing carbonyl stress.

【Key words】 aldehyde dehydrogenase; silent information regulator related enzyme 1; ischemic preconditioning; protein carbonylation; aging

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81322004, 81170108).

Corresponding author: MA Heng, E-mail: hengma@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2014-06-03; 修回日期: 2014-06-30

基金项目: 国家自然科学基金 (81322004, 81170108)

通信作者: 马恒, E-mail: hengma@fmmu.edu.cn

缺血预处理 (ischemic preconditioning, IPC) 被认为是最为有效的心脏内源性保护机制。但是, 临床研究及实验证据均表明在衰老个体中IPC的心肌保护作用明显减弱, 甚至消失^[1]。沉默信息调节因子相关酶1 (silent information regulator related enzyme 1, SIRT1) 是与机体衰老密切相关的重要因子。研究显示, SIRT1在成年心肌IPC心肌保护中发挥重要作用。但是, 随着年龄的增长, 心肌SIRT1的活性随之下降^[2]。我们在前期研究中发现, 在衰老过程中, 心肌内具有细胞毒性的醛类化合物增多, 导致蛋白质交联变性形成羰基化改变, 破坏心肌蛋白活性^[3], 而SIRT1正是羰基应激的重要靶点分子^[4]。研究还证实, 乙醛脱氢酶2 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 催化细胞内醛类氧化为带羧基的酸是体内最彻底的羰基转化机制^[5]。通过激活ALDH2来抑制衰老心肌的羰基应激可有效改善SIRT1活性, 进而提高衰老心肌的抗缺血能力^[4]。本研究目的在于探讨羰基应激是否导致衰老心肌IPC保护作用的减退; 激活ALDH2能否改善衰老心肌SIRT1活性进而恢复IPC对老年心脏的保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料

成年 (2月龄) 和老龄 (20月龄) 雄性C57小鼠 (每组各6只), 第四军医大学实验动物中心。乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 试剂盒和肌酸激酶 (creatin kinase, CK) 活性检测试剂盒, 南京建成生物制品研究所。胱天蛋白酶 (Caspase) -3 活性检测试剂盒, 美国Chemicon公司。DU640紫外分光光度计, 美国Beckman公司。

1.2 模型制备

成年和老龄小鼠进行开胸、冠状动脉左室支挂线以及经静脉输液等操作。采用左前降支结扎缺血30min再灌注4h建立在体小鼠急性心肌缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 模型, 以心电图ST段明显抬高为结扎成功的标志。持续缺血30min, 松开结扎线进行再灌注。IPC在30min缺血前进行3个5min缺血和5min再灌注循环。I/R时全程监测心脏功能。在再灌注2h颈动脉取血, 血样置于离心管中, 静置20min。3500r/min室温离心15min, 取血清保存于-20℃。血清LDH和CK水平采用分光光度法测定。假手术组 (Sham组) 对小鼠进行开胸, 冠状动脉左前降支单纯挂线, 不结扎。

1.3 心肌梗死面积测定

再灌注完成后, 将20g/L的伊文思蓝染料经主动脉逆行灌注左心室腔, 蓝染区为正常灌注区。摘取心脏, 冲洗染料, 制备左心室切片 (2mm)。切片用含10g/L 2, 3, 5-氯化三苯基四氮唑 (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride, TTC) 的磷酸盐缓冲液染色20min。将染色切片的前后均拍照片, 使用Image-Pro Plus图像软件计算伊文思蓝染色区 (蓝色区域, 非缺血区)、TTC染色 [红色区域, 危险区面积 (area at risk, AAR)] 和梗死区 [白色区域, 梗死面积 (infarct area, INF)] 面积。心肌梗死面积用INF和AAR的百分比表示 ($INF/AAR \times 100\%$)。

1.4 胱天蛋白酶-3活性检测

称取各组小鼠缺血区10mg心肌组织匀浆, Bradford法检测蛋白浓度。按Chemicon公司caspase-3活性检测试剂盒操作, 通过pNA标准曲线和Bradford蛋白定量结果计算心肌组织单位重量蛋白的caspase-3活性。

1.5 SIRT1活性检测

称取各组小鼠缺血区10mg心肌组织匀浆, Bradford法检测蛋白浓度。按Abcam公司SIRT1去乙酰化活性检测试剂盒操作, 荧光酶标仪 (SpectraMaxM2, USA) 中测量荧光强度。

1.6 ALDH2活性测定

比色法定量检测心肌ALDH2活性水平。ALDH2的酶活性是根据在 NAD^+ 转化为 $NADH^+$ 的过程中应用紫外分光光度计检测340nm的吸光度值而定。 $NADH$ 在340nm处的mmol消光系数为6.22。ALDH2的活性表示为 $NADH/(\text{min} \cdot \text{mg protein})$ 。

1.7 蛋白质羰基化检测

心肌蛋白样品悬浮于10mmol/L的2, 4-二硝基苯胍, 室温孵育30min, 加入20%三氯酸, 离心后悬浮于6mol/L的胍溶液。于360~390nm检测光吸收羰基含量计算公式: 在360nm处的吸收 $\times 45.45\text{nmol/蛋白质含量 (mg)}$ 。

1.8 小鼠离体心脏灌流和I/R模型及心功能检测

取老龄组小鼠心脏, 采用Langendorff模式4ml/min恒流灌注。对离体心脏行20min全心无灌注、30min再灌注。在20min无灌注前进行3个5min缺血和5min再灌注循环做IPC处理。通过左心房切口向左心室插入一个与传感器相连的球囊, 通过

微量注射器向球囊内注水以调节左室舒张末压在10mmHg (1mmHg = 0.133kPa)。记录计算心率压力指数。

1.9 统计学处理

采用SPSS10.0统计软件进行统计学分析,实验数据以均数 ± 标准差表示。组间数据比较采用单因素方差分析 (one-way analysis of variance, one-way ANOVA), 若总体差异显著, 再以SNK-q检验分析相应两组间显著性差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老龄鼠心肌IPC保护作用减退

在成年小鼠中, IPC能明显改善I/R心脏的心肌损伤, 表现为血清中LDH和CK含量降低 (图1A和图1B, $P < 0.05$)、心肌梗死面积减小 (图1C, $P < 0.05$) 及心肌细胞凋亡减少 (图1D; 与成年I/R组相比, 均 $P < 0.05$)。但是, 在老龄小鼠中, IPC处理并不能有效地改善I/R后衰老心肌的损伤程度 (与老龄I/R组相比, 均 $P > 0.05$), 表明在衰老心肌中IPC的心肌保护作用出现消退。

2.2 衰老心肌SIRT1活性减退

在成年组心肌中, 虽然I/R可导致SIRT1活性下降, 但是IPC能明显激活成年心肌中的SIRT1活性 (与成年I/R组相比, $P < 0.05$; 图2)。该结果符合IPC可激活内源性SIRT1发挥心肌保护作用结论。我们进而发现, 与成年心肌相比, 老龄组心肌在基础状态下即出现SIRT1活性减退 (与成年Sham组相比, $P < 0.05$); I/R进一步降低了老龄鼠心肌中SIRT1活性 (与老龄Sham组相比, $P < 0.05$); IPC并不能改善老龄I/R心肌中的SIRT1活性 (与老龄I/R组相比, $P > 0.05$; 图2)。该结果提示, IPC不能有效激活老龄I/R心肌中的SIRT1。

2.3 衰老心肌ALDH2活性减退导致羰基应激

我们进而观察老龄鼠心肌SIRT1活性受抑与羰

基应激的关系。在成年组心肌中发现, I/R可抑制成年心肌中的ALDH2活性; IPC能明显激活成年心肌中的ALDH2活性 (与成年I/R组相比, $P < 0.05$; 图3A)。其结果是, IPC可显著抑制I/R成年心肌中的蛋白质羰基化程度 (图3B), 提示IPC的心肌保护作用与降低I/R导致的羰基应激有关 (与成年I/R组相比, $P < 0.05$)。但是, 在基础状态下, 与成年心肌相比, 老龄组心肌中的ALDH2活性显著降低 (与成年Sham组相比, $P < 0.05$; 图3A)。并且, ALDH2活性减退导致老龄鼠心肌中蛋白质羰基化程度出现增高 (与成年Sham组相比, $P < 0.05$; 图3B)。在老龄组心肌中我们发现, IPC并不能改善老龄I/R心肌中的ALDH2活性 (与老龄Sham组相比, $P < 0.05$; 图3A), 使得老龄心肌中的蛋白质羰基化程度在I/R过程中进一步升高 (与老龄Sham组相比, $P < 0.05$; 图3B)。该结果提示, ALDH2活性减退导致衰老心肌在I/R后出现很强的羰基应激, 并且, IPC并不能有效改善老龄鼠心肌ALDH2活性和羰基应激程度。

2.4 激活老龄鼠心肌ALDH2可恢复IPC对SIRT1的激活作用

上述结果显示衰老心肌中IPC的保护作用消失可能与羰基应激导致的SIRT1失活有关。为得到进一步的证据, 我们采用老龄小鼠心脏进行离体灌流实验, 以明确羰基应激与老龄鼠心肌SIRT1活性的直接关系。我们发现, 在老龄鼠心肌中, IPC并不能改善I/R心肌的ALDH2活性和羰基应激程度 (与老龄I/R组相比, $P > 0.05$; 图3A, 图3B)。但是, 预先给予ALDH2特异性小分子激动剂Alda-1 (20 μ mol/L) 处理, 可显著改善老龄I/R心肌的ALDH2活性, 有效抑制老龄鼠I/R心肌的蛋白质羰基化程度 (与老龄IPC组相比, $P > 0.05$; 图4A, 图4B)。更为重要的是, 激活老龄鼠心肌的ALDH2后, IPC对SIRT1的激活作用随之恢复 (图4C): 老龄鼠I/R心肌中的SIRT1活性显著增加 (老龄IPC+Alda与老龄IPC组相比, $P < 0.05$)。为了明确激活ALDH2可改善IPC激活老龄鼠心肌SIRT1所带来的生物学作用,

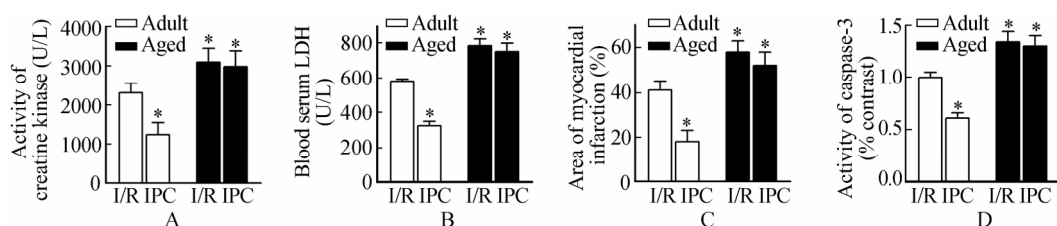


图1 IPC对成年及老龄缺血再灌注心肌的保护作用

Figure 1 Cardioprotection of IPC on myocardial I/R injury in adult and aged hearts ($n = 6$)

IPC: ischemic preconditioning; I/R: ischemia/reperfusion; LDH: lactate dehydrogenase. Compared with adult I/R group, * $P < 0.05$

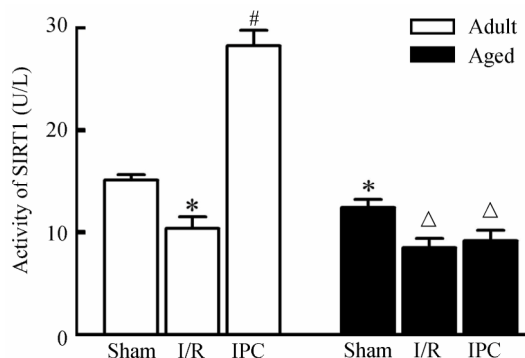


图2 IPC对成年及老龄缺血再灌注心肌SIRT1活性的影响
Figure 2 Effect of IPC on myocardial SIRT1 activity in adult and aged I/R hearts ($n = 6$)

IPC: ischemic preconditioning; I/R: ischemia/reperfusion; SIRT1: silent information regulator related enzyme 1. Compared with adult sham group, * $P < 0.05$; compared with adult I/R group, # $P < 0.05$; compared with aged sham group, $\Delta P < 0.05$

我们采用心率压力指数衡量I/R后心脏功能(图5)。结果发现,老龄鼠心脏中IPC并不能促进I/R后心脏收缩舒张功能的恢复;在激活老龄鼠心脏的ALDH2后,IPC对老龄鼠心脏的保护作用得到显著改善(老龄IPC+Alda与老龄IPC组相比, $P > 0.05$)。但是,上述激活ALDH2改善老龄鼠心脏IPC效果的保护作用均可被SIRT1抑制剂Ex-527 (10 μ mol/L)所阻断,表明激活ALDH2是通过SIRT1发挥心肌保护作用。

3 讨论

人口老龄化已经成为我国人群心血管病发病率和死亡率逐年升高的重要原因^[6],60%的缺血性心脏病患者年龄 > 65 岁。衰老导致心肌内源性心肌保护机制减退,使心脏抵抗I/R损伤的耐受力显著降低^[7]。从1986年Murry等^[8]首先报道了IPC的心肌保护作用以来,IPC一直被认为是最有力的心脏内源性保护措施。但是,大量动物及临床研究的证据表明,自中年开始,IPC的心肌保护效果逐步减退,直至在衰老心脏中“失效”^[7,9]。在衰老心肌中,IPC的心肌保护作用受到抑制的内在机制尚未完全阐明。以往对衰老心肌IPC作用的研究主要集中在细胞保护性激酶机制,而对于与年龄直接相关的心肌蛋白所受的调控研究远远落后于对IPC功能的探讨^[10]。本研究明确证实:第一,不能有效激活SIRT1是老龄鼠心脏IPC保护作用减退的重要原因;第二,激活ALDH2可有效降低老龄鼠心脏的羰基应激,有效地促进IPC过程中SIRT1的活性,可恢复IPC对衰老心肌的保护作用。

Sir3样蛋白(Sir3-like protein) sirtuin是一组具有NAD⁺依赖性的组蛋白去乙酰基转移酶,在调控衰老和心肌功能方面发挥重要作用。SIRT1是sirtuin家族成员

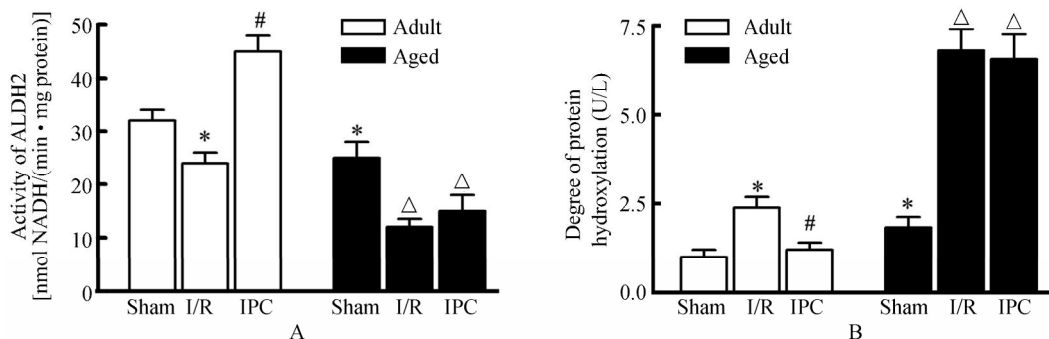


图3 IPC对成年及老龄缺血再灌注心肌ALDH2活性和蛋白质羰基化的影响

Figure 3 Effect of IPC on myocardial ALDH2 activity and protein carbonyl in adult and aged I/R hearts ($n = 6$)

IPC: ischemic preconditioning; I/R: ischemia/reperfusion; ALDH2: aldehyde dehydrogenase 2. Compared with adult sham group, * $P < 0.05$; compared with adult I/R group, # $P < 0.05$; compared with aged sham group, $\Delta P < 0.05$

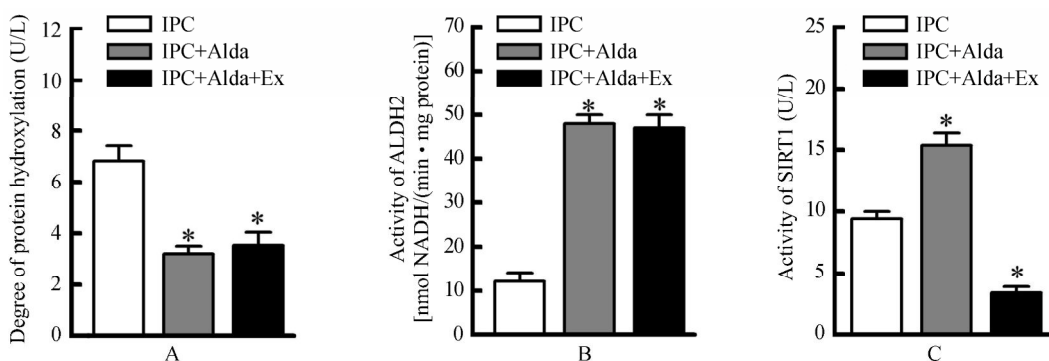


图4 激活ALDH2对老龄鼠离体灌注心脏IPC心肌保护作用的影响

Figure 4 Effect of ALDH2 activation on the cardioprotection of IPC in isolated aged hearts ($n = 6$)

IPC: ischemic preconditioning; ALDH2: aldehyde dehydrogenase 2; SIRT1: silent information regulator related enzyme 1; Alda: agonist of ALDH2; Ex: antagonist of SIRT1. Compared with IPC group, * $P < 0.05$

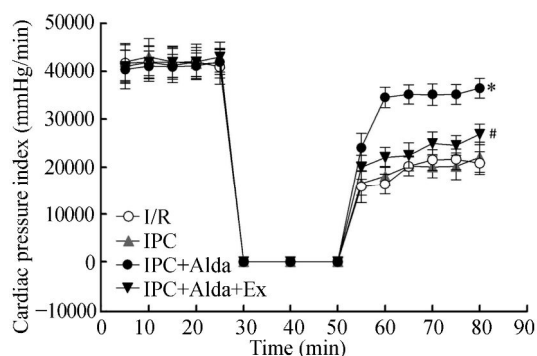


图5 激活ALDH2对老龄鼠离体IPC心脏收缩和舒张功能的影响
Figure 5 Effect of ALDH2 activation on the cardioprotection of IPC (systolic and diastolic function) in isolated aged hearts ($n = 6$)
ALDH2: aldehyde dehydrogenase 2; IPC: ischemic preconditioning; SIRT1: silent information regulator related enzyme 1; Alda: agonist of ALDH2; Ex: antagonist of SIRT1. Compared with I/R group, * $P < 0.05$; compared with of IPC+Alda group, # $P < 0.05$

中最重要也是迄今研究最为全面的一个蛋白质分子。由于SIRT1与衰老关系密切,它也成为包括心肌I/R等相关性疾病研究的热点蛋白^[11]。已知的SIRT1作用底物有10余种,其中很多是衰老调节因子,如p53Foxo, PGC-1 α 等。我们前期研究证实, SIRT1活性降低是心肌衰老的重要标志,并且可引发心肌功能和代谢的系列改变^[4]。Nadtochiy等^[12]的实验证实SIRT1在成年小鼠心肌IPC中发挥重要作用。那么, SIRT1活性减退是否参与了老龄鼠心肌IPC保护作用减退?本研究证实, IPC可通过激活SIRT1有效抑制成年心肌的I/R损伤,但是, IPC不能有效激活老龄鼠心肌的SIRT1。通过干预手段提高SIRT1活性,可有效回复IPC的心肌保护作用,促进衰老心肌缺血后功能恢复。该结果提示SIRT1活性对于维持IPC心肌保护作用是有必要的。

随之而来的问题是衰老心肌SIRT1活性受抑的可能机制仍不清楚。相关研究显示,在衰老过程中心肌细胞内产生多种具有细胞毒性的醛类物质,可攻击蛋白质侧链导致蛋白质交联变性,形成羰基化改变^[13]。正常生理条件下,内源性生成的不饱和醛类物质的产生和清除是一个动态平衡过程。一旦醛毒的产生和清除的平衡被打破,导致了蛋白质等生物大分子的羰基化失活增加,即为羰基应激^[14,15]。羰基应激可严重破坏心肌蛋白活性,在遭受I/R等损伤时,将导致心肌损伤加重。我们前期研究已经证实羰基应激是衰老心肌缺血易损性增加的重要机制^[4]。并且,我们及相关研究都发现,心肌SIRT1是羰基应激的重要靶点分子^[16]; SIRT1羰基化失活与衰老心肌抗缺血能力密切相关^[4]。ALDH2是细胞内羰基生物转化最重要的催化机制,ALDH2可以将有细胞毒性的醛氧化为带羧基的酸,这是体内最彻

底的羰基转化途径^[17]。我们对ALDH2的研究显示,在心肌细胞中,ALDH2可以迅速清除细胞内的醛毒性,保护心肌细胞功能^[18,19]。但是,激活ALDH2抑制蛋白质羰基化损伤能否改善IPC对衰老心肌的保护作用尚需深入研究。针对上述问题,本研究证实,老龄鼠心肌中羰基应激抑制了IPC的心肌保护作用。但是预先激活ALDH2,显著降低老龄鼠心肌的羰基应激程度,可有效恢复IPC对SIRT1的激活,增加对衰老心肌的保护效果。而ALDH2的保护作用可被SIRT1抑制剂所阻断,也证实SIRT1活性是ALDH2发挥心肌保护作用的关键因素。

总之,衰老相关的心肌SIRT活性减退是老龄鼠心肌丧失IPC保护作用的重要机制。激活心肌ALDH2可有效抑制老龄鼠心肌中蛋白质羰基化水平。抑制羰基应激引起的SIRT1失活可能是激活ALDH2改善老龄鼠心肌IPC保护作用的重要原因。本研究进一步明确了ALDH2在心肌衰老过程中扮演的基础作用。同时证实,在老龄鼠心肌中激活ALDH2可以促进内源性的心肌保护能力,为与衰老相关的心血管疾病治疗提供了重要的实验依据。

【参考文献】

- [1] Boengler K, Schulz R, Heusch G. Loss of cardioprotection with ageing[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(2): 247-261.
- [2] Tong C, Morrison A, Mattison S, *et al*. Impaired SIRT1 nucleocytoplasmic shuttling in the senescent heart during ischemic stress[J]. *FASEB J*, 2013, 27(11): 4332-4342.
- [3] Ma H, Guo R, Yu L, *et al*. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rescues myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of autophagy paradox and toxic aldehyde[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(8): 1025-1038.
- [4] Gu C, Xing Y, Jiang L, *et al*. Impaired cardiac SIRT1 activity by carbonyl stress contributes to aging-related ischemic intolerance[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74050.
- [5] Ma H, Yu L, Byra EA, *et al*. Aldehyde dehydrogenase 2 knockout accentuates ethanol-induced cardiac depression: role of protein phosphatases[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(2): 322-329.
- [6] Bai XJ. Geriatric multimorbidity—chance and challenge for geriatrics[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2013, 12(5): 321-324. [白小涓. 老年共病——老年医学的机遇和挑战[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2013, 12(5): 321-324.]
- [7] Ma H, Wang J, Thomas DP, *et al*. Impaired macrophage migration inhibitory factor-AMP-activated protein kinase activation and ischemic recovery in the senescent heart[J]. *Circulation*, 2010, 122(3): 282-292.
- [8] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning

- with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 1124–1136.
- [9] Schulman D, Latchman DS, Yellon DM. Effect of aging on the ability of preconditioning to protect rat hearts from ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(4): H1630–H1636.
- [10] Dai DF, Chen T, Johnson SC, *et al.* Cardiac aging: from molecular mechanisms to significance in human health and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(12): 1492–1526.
- [11] Pillai VB, Sundaresan NR, Gupta MP. Regulation of Akt signaling by sirtuins: its implication in cardiac hypertrophy and aging[J]. *Circ Res*, 2014, 114(2): 368–378.
- [12] Nadtochiy SM, Redman E, Rahman I, *et al.* Lysine deacetylation in ischaemic preconditioning: the role of SIRT1[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(3): 643–649.
- [13] Cantero AV, Portero-Otín M, Ayala V, *et al.* Methylglyoxal induces advanced glycation end product (AGEs) formation and dysfunction of PDGF receptor-beta: implications for diabetic atherosclerosis[J]. *FASEB J*, 2007, 21(12): 3096–3106.
- [14] Li GL, Yin DZ. Protein carbonylation and aging[J]. *Chin J Gerontol*, 2008, 28(20): 2070–2073. [李国林, 印大中. 蛋白质羰基化与衰老[J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(20): 2070–2073.]
- [15] Ismahil MA, Hamid T, Haberzettl P, *et al.* Chronic oral exposure to the aldehyde pollutant acrolein induces dilated cardiomyopathy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(5): H2050–H2060.
- [16] Caito S, Rajendrasozhan S, Cook S, *et al.* SIRT1 is a redox-sensitive deacetylase that is post-translationally modified by oxidants and carbonyl stress[J]. *FASEB J*, 2010, 24(9): 3145–3159.
- [17] Chen CH, Sun L, Mochly-Rosen D. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase and cardiac diseases[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88(1): 51–57.
- [18] Ma H, Li J, Gao F, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 2 ameliorates acute cardiac toxicity of ethanol: role of protein phosphatase and forkhead transcription factor[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23): 2187–2196.
- [19] Xing Y, Yin Y, Shi ZL, *et al.* Acetaldehyde dehydrogenase 2 activation inhibits myocardial ischemia-reperfusion injury in senescent rats[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2013, 12(5): 387–391. [邢媛, 殷玥, 石墨玲, 等. 激活乙醛脱氢酶2抑制老年大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2013, 12(5): 387–391.]

(编辑: 李菁竹)