

· 综述 · DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.05.031

沉默信息调节因子 2 相关酶 1 在心血管疾病中的作用研究进展*

陈林综述, 李小红, 黄惠桥[△]审校

广西医科大学第二附属医院心血管内科, 广西南宁 530021

关键词: 沉默信息调节因子 2 相关酶 1; 动脉粥样硬化; 氧化应激; 炎症反应; 心血管疾病
中图分类号: R392 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2023)05-0702-04

心血管疾病(CVD)作为危害中老年人健康的常见疾病,通常伴随高患病率、高致残率及高病死率,已成为当前全球最主要的疾病负担^[1]。沉默信息调节因子 2 相关酶(SIRT)1 可对底物乙酰化及脱乙酰化,改变其转录酶活性及蛋白质表达水平,从而在调节细胞衰老、代谢、能量稳态、凋亡及自噬、抗氧化应激和炎症反应等方面发挥关键作用,并显著影响心脑血管系统,参与冠心病、心肌和脑缺血再灌注损伤、高血压及糖尿病心肌病等疾病的发生、发展^[2-3]。近年来,关于 SIRT1 的研究大量涌现,本文就 SIRT1 调控的细胞和分子信号通路在 CVD 生理病理进程中的有效防御潜力作一综述。

1 SIRT1 的结构和特性

组蛋白脱乙酰基酶(HDACs)是一组对组蛋白和非组蛋白中 ϵ -N-乙酰赖氨酸氨基酸残基的乙酰基去除进行催化的酶,根据其酵母 HDACs 的序列同源性和作用机制,将 HDACs 分为 2 个家族(经典 HDACs 家族、Sirtuin 家族)及 4 个类别^[4]。Sirtuin 是一类高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖的 III 类组蛋白脱乙酰酶,目前在人体中已被鉴定出 7 种 Sirtuin 亚型(SIRT1~7),除了广泛表达在脑组织、心脏、肝脏、肌肉及肾脏中的 SIRT1 外,其他 Sirtuin 亚型具有不同的细胞定位和组织特异性,并且在哺乳动物的 Sirtuin 家族中,SIRT1 得到了最为广泛和深入的研究。SIRT1 由 747 个氨基酸残基组成,保守的催化结构两侧是 C 端和 N 端结构域,C 端结构域由 25 个氨基酸残基组成并形成发夹状结构,与 NAD⁺ 结合结构域的 β -折叠互补,而 N 端结构域对 SIRT1 的活性至关重要^[5]。

2 SIRT1 的功能

2.1 促进血管舒张和改善内皮细胞功能

一氧化氮(NO)作为促进血管舒张的因子之一,具有调节血管张力、阻止血小板黏附及减少炎症浸润和脂质摄入的作用。内皮型一氧化氮合酶(eNOS)是血管内皮细胞

生理状态下合成 NO 的重要辅酶,其有 3 种亚型(内皮型、可诱导型和神经元型),这些亚型利用 L-精氨酸和分子氧作为底物,伴随着几种共同底物和辅助因子,在内皮细胞中合成 NO,从而导致内皮依赖性血管舒张,改善血管内皮细胞功能^[6]。在血管内皮细胞中,SIRT1 通过调节 eNOS 活性、p53、血管紧张素 II 1 型受体和叉头框 O 蛋白(FOXO)来控制内环境的稳定和正常血管功能,从而系统地调节细胞生理学功能^[7]。

2.2 改善氧化应激和炎症反应

氧化应激是活性氧(ROS)和其他相关氧自由基过度生成,引起氧化和抗氧化功能紊乱的一种反应^[8]。正常内环境生理条件下,ROS 生成较少,并能被包括超氧化物歧化酶(SOD)在内的内源性抗氧化系统清除。SIRT1 在抗氧化中涉及的信号通路有 SIRT1/FOXO、SIRT1/核因子- κ B(NF- κ B)、SIRT1/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)、SIRT1/SOD 和 SIRT1/eNOS 等^[9],其中 NF- κ B 的活化不仅与 ROS 生成紧密相关,并且 NF- κ B 在很大程度上通过触发炎症信号通路进一步导致血管内皮细胞功能障碍。NF- κ B 可上调肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和环氧化酶-2 等促炎症因子的表达^[10]。而 SIRT1 可通过直接去乙酰化 p65 亚单位或激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α 来抑制 NF- κ B 激活,后者抑制 NF- κ B 通路并自然抑制 ROS 生成;同时 SIRT1 可通过减少 TNF- α 、血清可溶性细胞间黏附分子-1 等炎症因子的产生来减轻炎症反应^[11]。

2.3 调节线粒体功能

线粒体氧化磷酸化后生成的三磷酸腺苷(ATP)是机体能量的主要来源,ATP 为心肌细胞供应所需能量并维持细胞内环境稳态。线粒体生物发生是由过氧化物酶体增殖物激活受体 γ -辅激活因子(PGC)-1 转录辅激活因子家族来调控的^[12]。PGC-1 家族由 3 个成员组成:PGC-1 α 、PGC-

* 基金项目:广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA259077);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2017015);广西医学高层次骨干人才“139”计划项目(G202003024)。

[△] 通信作者, E-mail: 820325832@qq.com。

1 β -PGC 相关同激活分子。其中 PGC-1 α 常被认为是线粒体生物发生的主要调节因子,其水平降低与线粒体生物发生缺乏有显著相关性,可导致线粒体功能障碍^[13]。PGC-1 α 协同激活核呼吸因子(NRF)-1 及 NRF-2 的转录,进而调节线粒体转录因子 A(TFAM)的转录,TFAM 移位到线粒体基质后,刺激线粒体 DNA 复制和线粒体基因表达。SIRT1 通过对 PGC-1 α 脱乙酰基使其活化,进一步激活 NRF-1/2 和 TFAM 的转录,从而增加线粒体的生物发生^[12]。

2.4 调节细胞自噬和凋亡 自噬是一种细胞自我消化的过程,可在 ROS 聚积、衰老、饥饿及异常蛋白质聚集等细胞应激条件下被启动^[14]。雷帕霉素靶蛋白(mTOR)属于磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)相关激酶家族成员,是细胞能量代谢、自噬及心血管衰老的关键调节因子,SIRT1 可参与 mTOR 信号调节^[15]。CHEN 等^[16]研究表明,SIRT1/mTOR 可负调节动脉粥样硬化形成,这可能成为 CVD 的重要治疗策略。同时,过高的 ROS 不仅可引起自噬,还可导致细胞凋亡。REN 等^[17]研究表明,SIRT1/FOXO1 信号通路激活后,B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白(Bax)及促凋亡蛋白 Caspase-3 表达水平降低,同时抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤(Bcl)-xL 表达水平升高,进而阻碍心肌细胞凋亡。二甲双胍可通过 AMPK/SIRT1/FOXO1 途径减轻糖尿病肾病的氧化应激,增强自噬^[18]。

3 SIRT1 与 CVD

3.1 SIRT1 与冠心病 冠心病是指冠状动脉粥样硬化导致管腔狭窄乃至闭塞的心脏疾病。血管内皮细胞功能障碍伴随炎症反应是动脉粥样硬化形成的重要原因,而 SIRT1 可通过对 eNOS 去乙酰化改善血管内皮细胞功能^[7]。研究发现,高脂饮食喂养下的小鼠脂肪组织中 SIRT1 表达水平降低,可引起代谢紊乱和炎症反应加重,促进 CVD 发生、发展^[19]。YANG 等^[20]使用成年猪建立冠心病模型,发现薯蓣皂苷可通过 SIRT1/核因子相关因子 2(Nrf2)和 p38/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路调节血管氧化应激和炎症反应来防治冠心病。郝芳芳等^[21]报道显示,颈动脉粥样硬化斑块(CAP)不稳定的患者血清血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)水平升高,SIRT1 水平降低,联合检测血清 PECAM-1 及 SIRT1 能提升对 CAP 不稳定性的预测价值。

3.2 SIRT1 与心肌及脑缺血再灌注损伤 缺血再灌注损伤是指心肌及脑组织发生梗死后,及时恢复血液再灌注对细胞造成的新增损伤,甚至会导致梗死区域扩大。目前,缺血再灌注损伤发生机制暂不明确,但 SIRT1 能通过对缺血再灌注损伤进展中的氧化损伤、细胞凋亡及炎症反应等产生负向调控来降低缺血再灌注损伤程度。ZHANG 等^[22]对和厚朴酚(抗氧化保

护剂)在 1 型糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用研究发现,和厚朴酚能明显激活 SIRT1,并通过 SIRT1/Nrf2 信号通路改善心肌氧化损伤和细胞凋亡来减轻心肌缺血再灌注损伤,并且这些影响在很大程度上被 EX527 或 SIRT1 siRNA 消除。WANG 等^[23]学者发现,在 C57BL/6J 小鼠脑缺血再灌注损伤模型中,SIRT1 能通过抑制 NOD 样受体蛋白 3 炎性小体来减轻炎症反应及脑缺血再灌注损伤。相关研究发现,SIRT1 可诱导 PGC-1 α 和 p53 的去乙酰化,并能够结合磷酸化 FOXO1 来减轻氧化应激反应和细胞自噬,减少 Bax 和细胞色素 C 的释放,并增加促存活分子 Bcl-2 活性和锰超氧化物歧化酶表达水平来抑制心肌及脑细胞凋亡,还可通过上调线粒体融合蛋白-2 表达来改善线粒体的生物合成,极大地发挥对心脏及脑神经的保护作用,并可改善脑梗死后的认知功能障碍^[24-25]。

3.3 SIRT1 与糖尿病心肌病 大范围的心肌微血管病变、心肌变性和局灶性坏死是糖尿病心肌病的特征性病理改变。SIRT1 激活剂可抑制 P300 和基质金属蛋白酶 9,并可使组蛋白、NF- κ B 和 p53 去乙酰化或上调细胞外信号调节激酶 1/2、肌浆网钙-ATP 酶 2a 和 NO,从而提高心肌细胞抗应激能力,并防止心肌细胞凋亡、纤维化、肥大和炎症反应加剧^[26]。进一步研究发现,在糖尿病心肌病始发症状中,PI3K/丝氨酸-苏氨酸激酶(Akt)信号通路可参与调节脂质、血糖水平,以及心肌细胞凋亡等^[27];而 REN 等^[17]研究也发现,姜黄素是通过 SIRT1 激活 PI3K/Akt 信号通路来对糖尿病心肌病起到保护作用的。

3.4 SIRT1 与高血压 在我国,大约每 3 例成人中就可诊断出 1 例高血压,高血压虽可控制但须终身进行治疗。醛固酮作为一种增加肾脏对离子和水分子再吸收的类固醇类激素,其主要作用靶点是集合管主细胞顶膜中的上皮钠离子通道(eNaC)。已有研究表明,SIRT1 通过减少 eNaC 的 α 亚基表达而抑制醛固酮的作用,使肾脏重吸收减少,从而降低血压^[28]。另外,SIRT1 还可使血管中的 eNOS 去乙酰化来促使血管舒张,减轻血管壁压力^[7]。近年来,有研究还提出氧化应激在高血压及高血压引起的靶器官损害中起到重要作用,而 SIRT1 可通过 PGC-1 α 、Nrf2 等抗氧化信号通路在高血压中起到保护作用^[29-30]。李俊彦等^[31]研究发现,在 500 位老年原发性高血压患者中,SIRT1 基因启动子区位点多态性与老年原发性高血压的易感性相关,并且 SIRT1 基因 rs3758391 位点的 C 等位基因极有可能是导致老年原发性高血压发生的一个危险因素。

4 展望与小结

综上所述,SIRT1 参与 CVD 的生理、病理过程,

并在肝脏、肌肉、心脏、肾脏和脑等组织中广泛表达,具有调节细胞衰老和代谢、线粒体内稳态、抗氧化损伤、DNA 修复、自噬及凋亡等作用,是与 CVD 防治、高血压易感性、动脉粥样硬化斑块稳定性有关的候选基因。目前,有关 SIRT1 在 CVD 发生和治疗中的机制研究多集中于其基因和蛋白的表达层面,对于 SIRT1 活性的激活调节机制研究还较少,并且 SIRT1 在人类长寿方面展现出来的价值还需深入探讨。因此,关于 SIRT1 活性对延长人类寿命等的相关调控机制及信号通路靶点研究仍是科研工作的焦点。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(7): 582-590.
- [2] 胡闯闯,秦虹. 沉默信息调节因子 1 调控骨骼肌生理及病理过程的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(7): 1303-1309.
- [3] GAO F, ZHAO Y, ZHANG B, et al. SESN1 attenuates the OxLDL induced inflammation, apoptosis and endothelial-mesenchymal transition of human umbilical vein endothelial cells by regulating AMPK/SIRT1/LOX1 signaling [J]. Mol Med Rep, 2022, 25(5): 161.
- [4] 曹端方,杨娜. 组蛋白去乙酰化酶的结构及应用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2015, 42(11): 978-993.
- [5] PAN M, YUAN H, BRENT M, et al. SIRT1 contains N- and C-terminal regions that potentiate deacetylase activity [J]. J Biol Chem, 2012, 287(4): 2468-2476.
- [6] ZHANG H N, DAI Y, ZHANG C H, et al. Sirtuins family as a target in endothelial cell dysfunction: implications for vascular ageing[J]. Biogerontology, 2020, 21(5): 495-516.
- [7] WU J, ZHANG D, HU L, et al. Paeoniflorin alleviates NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)-induced gestational hypertension and upregulates silent information regulator 2 related enzyme 1 (SIRT1) to reduce H₂O₂-induced endothelial cell damage [J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 2248-2258.
- [8] RIOU M, ALFATNI A, CHARLES A L, et al. New insights into the implication of mitochondrial dysfunction in tissue, peripheral blood mononuclear cells, and platelets during lung diseases[J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1253.
- [9] ZHANG W, HUANG Q, ZENG Z, et al. SIRT1 inhibits oxidative stress in vascular endothelial cells[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 7543973.
- [10] BALZANO T, ARENAS Y M, DADSETAN S, et al. Sustained hyperammonemia induces TNF- α IN Purkinje neurons by activating the TNFR1-NF-kappa B pathway[J]. J Neuroinflamm, 2020, 17(1): 70.
- [11] SINGH V, UBAID S. Role of silent information regulator 1 (SIRT1) in regulating oxidative stress and inflammation[J]. Inflammation, 2020, 43(5): 1589-1598.
- [12] VERNIER M, GIGUERE V. Aging, senescence and mitochondria: the PGC-1/ERR axis [J]. J Mol Endocrinol, 2021, 66(1): R1-R14.
- [13] YANG K, YANG M, SHEN Y, et al. Resveratrol attenuates hyperoxia lung injury in neonatal rats by activating SIRT1/PGC-1 α signaling pathway[J]. Am J Perinatol, 2022, 30(2): 157-162.
- [14] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases [J]. EMBO J, 2021, 40(19): e108863.
- [15] HU C, ZHANG X, TENG T, et al. Cellular senescence in cardiovascular diseases: a systematic review [J]. Aging Dis, 2022, 13(1): 103-128.
- [16] CHEN R, HUANG Z, WANG J, et al. Silent information regulator 1 negatively regulates atherosclerotic angiogenesis via mammalian target of rapamycin complex 1 signaling pathway[J]. Am J Med Sci, 2018, 356(2): 168-176.
- [17] REN B C, ZHANG Y F, LIU S S, et al. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via SIRT1-FOXO1 and PI3K-Akt signalling pathways [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(21): 12355-12367.
- [18] ZHANG M, ZHANG Q, HU Y, et al. miR-181a increases FOXO1 acetylation and promotes granulosa cell apoptosis via SIRT1 downregulation [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(10): e3088.
- [19] ESCANDE C, NIN V, PIRTSKHALAVA T, et al. Deleted in breast cancer 1 limits adipose tissue fat accumulation and plays a key role in the development of metabolic syndrome phenotype [J]. Diabetes, 2015, 64(1): 12-22.
- [20] YANG B, XU B, ZHAO H, et al. Dioscin protects against coronary heart disease by reducing oxidative stress and inflammation via SIRT1/Nrf2 and p38 MAPK pathways [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(1): 973-980.
- [21] 郝芳芳,刘天一,范庆怡,等. 血清 PECAM-1、Sirt1 水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系 [J]. 山东医药, 2022, 62(4): 11-15.
- [22] ZHANG B, ZHAI M, LI B, et al. Honokiol ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in type 1 diabetic rats by reducing oxidative stress and apoptosis through activating the SIRT1-Nrf2 signaling pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 3159801.
- [23] WANG J, GUO M, MA R, et al. Tetrandrine alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation via SIRT-1 [J]. Peer J, 2020, 8: e9042.
- [24] YAN X, YU A, ZHENG H, et al. Calycosin-7-O-beta-D-glucoside attenuates OGD/R-induced damage by preventing oxidative stress and neuronal apoptosis via the SIRT1/FOXO1/PGC-1 α pathway in HT22 cells [J]. Neural Plast, 2019, 2019: 8798069.
- [25] EID R A, BIN-MEFERIJ M M, EL-KOTT A F, et al. Ex-

- endin-4 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by upregulation of SIRT1 and SIRT3 and activation of AMPK[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2021, 14(4): 619-635.
- [26] KARBASFOROOSHAN H, KARIMI G. The role of SIRT1 in diabetic cardiomyopathy [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 90: 386-392.
- [27] EVANGELISTA I, NUTI R, PICCHIONI T, et al. Molecular dysfunction and phenotypic derangement in diabetic cardiomyopathy [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3264.
- [28] KONE B C. Epigenetics and the control of the collecting duct epithelial sodium channel [J]. Semin Nephrol, 2013, 33(4): 383-391.
- [29] 王明珠, 符德玉. 基于 SIRT1/PGC-1 α /线粒体轴探讨高血压靶器官损害机制的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 139-144.
- [30] NIU L G, SUN N, LIU K L, et al. Genistein alleviates oxidative stress and inflammation in the hypothalamic paraventricular nucleus by activating the SIRT1/Nrf2 pathway in high salt-induced hypertension [J]. Cardiovasc Toxicol, 2022, 22(10/11): 898-909.
- [31] 李俊彦, 林智君, 陈秋萍, 等. 沉默信息调节因子 1 基因多态性与老年原发性高血压的相关性研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(8): 816-819.

(收稿日期: 2022-08-13 修回日期: 2022-11-06)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.05.032

T 淋巴细胞亚群在慢性阻塞性肺疾病发生、发展中的作用研究进展*

赵萌¹综述, 赵育周¹, 赵志娟¹, 霍树芬^{2 Δ} 审校

1. 西安医学院, 陕西西安 710068; 2. 陕西省人民医院呼吸与危重症医学科, 陕西西安 710068

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; T 淋巴细胞亚群; 免疫失衡

中图分类号: R563.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)05-0705-05

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种与慢性气道炎症及异常免疫反应相关的疾病, 表现为进行性加重的气流受限。COPD 急性加重期(AECOPD)是指 COPD 患者在短期内出现超过日常状况的持续恶化, 多因细菌、病毒等感染所诱发。AECOPD 患者住院率及病死率显著增加, 严重影响患者的生存质量及健康, 故对 AECOPD 进行早期准确评估、及时干预十分重要。T 淋巴细胞活化、增殖能促进中性粒细胞介导的炎症反应, 诱导 AECOPD 发生, 具体表现为 CD4⁺ T 淋巴细胞数量减少、患者免疫功能受损, 以及 CD8⁺ T 淋巴细胞释放细胞毒性物质直接或通过激活巨噬细胞间接破坏肺组织, 导致患者肺功能下降; CD4⁺ T 淋巴细胞亚群[包括辅助性 T 淋巴细胞(Th 细胞)中的 Th1、Th17 细胞]则发挥促炎作用, 加重肺部感染, 导致患者病情迁延不愈。Th2 细胞和调节性 T 淋巴细胞(Treg 细胞)则发挥免疫抑制作用, 负性调控免疫反应, 维持机体免疫平衡。通过了解 T 淋巴细胞及其相关细胞因子水平能预估 COPD 患者病情严重程度及免疫状态, 及早预测 AECOPD 的发生。

1 T 淋巴细胞与 COPD 概述

T 淋巴细胞起源于骨髓多能干细胞, 按照分化抗原分子不同, 可进一步分化为 CD3⁺ T 淋巴细胞、

CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞。CD3⁺ T 淋巴细胞代表 T 淋巴细胞总数, CD4 是 Th 细胞表面标志, 而 CD8⁺ T 淋巴细胞被称为细胞毒性 T 淋巴细胞, 其通过分泌肿瘤坏死因子、干扰素和穿孔素等细胞因子, 直接或间接杀伤靶细胞。

研究表明, T 淋巴细胞在 COPD 发病机制中发挥重要作用^[1]。COPD 患者, 尤其是老年患者, 常伴有细胞免疫功能紊乱, 具体可表现为 CD4⁺ T 淋巴细胞数量明显减少, 同时伴随细胞功能受损及 CD8⁺ T 淋巴细胞表达活性增强^[2-3], 容易引起炎症因子的级联反应, 导致 COPD 患者病情快速进展。研究指出, COPD 患者外周血中 T 淋巴细胞 Kv1.3 通道 mRNA 表达水平升高, 间接证实 T 淋巴细胞参与了 COPD 发生、发展^[4]; 且 CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD3⁺ T 淋巴细胞数量与 COPD 严重程度有关^[5], CD8⁺ T 淋巴细胞数量随疾病进展而增加。与此同时, COPD 患者 CD4⁺/CD8⁺ 比值降低, 且 AECOPD 患者下降程度更明显。

2 CD4⁺ T 淋巴细胞与 COPD

CD4⁺ T 淋巴细胞在不同细胞因子及微环境作用下发挥对机体炎症反应的调节作用。CD4⁺ T 淋巴细胞向 Th1、Th2、Th17、Treg 等效应细胞分化, 发挥不

* 基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC2002100)。

Δ 通信作者, E-mail: hazeline219@163.com。