

## · 综述 ·

## 沉默信息调节因子 1 在心肌缺血 / 再灌注损伤中的保护作用研究进展

邱珍 夏中元

武汉大学人民医院麻醉科 430060

通信作者:夏中元, Email: xiazhongyuan2005@aliyun.com

**【摘要】** 沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 是一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenosine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)的组蛋白去乙酰化酶,参与机体细胞存活、衰老、凋亡、代谢,在衰老相关性疾病及脏器损伤中具有保护作用。心脏 SIRT1 信号转导增加可以通过调控相关信号分子而减少氧化应激、细胞凋亡、炎症反应等在心肌缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤中介导保护作用。文章主要从 SIRT1 的基本特征、表达和活化调控机制,以及 SIRT1 在心肌 I/R 损伤中的保护作用和相关机制进行综述。刺激内源性 SIRT1 或 Sirtuins 有望成为防治心肌 I/R 损伤的一个新靶点。

**【关键词】** 沉默信息调节因子 1; 心肌再灌注损伤; 氧化应激

**基金项目:** 国家自然科学基金(81671891/H1502)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.02.017

**Research progress of silent information regulator 1 protective effects in myocardial ischemia/reperfusion injury**

Qiu Zhen, Xia Zhongyuan

Department of Anesthesiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Xia Zhongyuan, Email: xiazhongyuan2005@aliyun.com

**【Abstract】** Silent information regulator 1 (SIRT1) is a kind of nicotinamide adenosine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>)-dependent histone deacetylase, which is involved in the cell survival, aging, apoptosis, cell metabolism, and protective effect in aging-related diseases and organ damage. The increased SIRT1 signaling transduction in heart could mediate the regulation of related-downstream signaling molecules to reduce oxidative stress, apoptosis, and inflammatory responses in myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury. This article introduce the basic characteristics, expression and activation regulatory mechanisms of SIRT1, and review the protective effect and related mechanism of SIRT1 in myocardial I/R injury. Stimulation of endogenous SIRT1 or Sirtuins is expected to be a new target in the prevention of myocardial I/R injury.

**【Key words】** Silent information regulator 1; Myocardial reperfusion injury; Oxidative stress

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81671891/H1502)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.02.017

心肌缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)尽管缓解了心肌缺血,但仍可引起不可逆的心肌损伤从而导致心脏重构,其特征是左心室扩大和心肌收缩力减小。沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 是酵母沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, SIR2) 基因产物的同源蛋白,是一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenosine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)的组蛋白去乙酰化酶,参与调节细胞存活、凋亡、DNA 修复、细胞代谢、脂质代谢、脂肪酸氧化、氧化应激反应、胰岛素分泌、衰老和炎症反应等<sup>[1]</sup>。近年来,随

着对 SIRT1 的深入研究,其在重要器官疾病中的作用越来越备受关注。SIRT1 作为衰老调控基因,能显著延缓衰老并抑制心肌 I/R 损伤<sup>[2]</sup>,表明 SIRT1 可能是防治心肌 I/R 损伤的一个新靶点。本文主要综述 SIRT1 在心肌 I/R 损伤的保护作用和机制。

## 1 SIRT1 的概述

### 1.1 SIRT1 的结构和基本特征

Sirtuins 由一类具有 NAD<sup>+</sup>依赖性脱乙酰酶和单 ADP-核糖基转移酶活性的蛋白质组成。哺乳动物的 Sirtuins 家族包含 7 个拥有非常相似同源序列的成

员,包括 SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、SIRT7<sup>[3]</sup>。SIRT1 是与酵母 SIR2 同源性最高的同源蛋白,目前研究最为广泛、深入。SIRT1 蛋白存在于细胞核和细胞质中,依赖于胞质中 NAD<sup>+</sup>/NADH 的比率发挥去乙酰酶活性,脱乙酰化酶的活性随着 NAD<sup>+</sup>/NADH 比率上升而增强,反之则降低<sup>[4]</sup>。

SIRT1 可脱乙酰化许多转录因子,包括 p53、叉形头转录因子 O 亚家族 (forkhead box-containing protein O subfamily, FOXO)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ 、肝 X 受体、NF- $\kappa$ B 以及核受体共激活因子。SIRT1 还可以去乙酰化内皮素一氧化氮合酶,丝氨酸/苏氨酸激酶 11,以及组蛋白 H1、H3 和 H4<sup>[3]</sup>。因此,SIRT1 通过上述去乙酰化信号通路来调控细胞凋亡、细胞增殖、氧化应激、炎症反应、自噬、细胞衰老等多种生命活动,并在抗衰老、年龄相关疾病发生发展中起重要作用<sup>[1]</sup>。

## 1.2 SIRT1 的表达和活性调控

SIRT1 的表达受转录因子和辅因子正负调节,转录因子 E2F1 是 SIRT1 表达的一个关键激活因子<sup>[5]</sup>,而 p53、癌细胞中高甲基化和 Cterminal 结合蛋白形成的复合物是 SIRT1 表达的负性调控因子<sup>[6]</sup>。FOXO3 通过与 SIRT1 启动子区域上 p53 的相互作用诱导 SIRT1 表达<sup>[7]</sup>。研究表明几种微小 RNA (microRNA, miR),如 miR-34a、miR-134 等可以调节 SIRT1 的表达<sup>[8]</sup>。

SIRT1 活性受翻译后机制的调控,包括翻译后修饰和蛋白质-蛋白质相互作用。SIRT1 被 c-Jun 氨基端激酶 1 和细胞周期蛋白 B/周期蛋白依赖性激酶 1 磷酸化,以增强其脱乙酰化活性<sup>[9]</sup>。烟酰胺磷酸核糖转移酶 (nicotinamide phosphoribosyl transferase, Nampt) 将磷酸核糖基残基从磷酸核糖焦磷酸转移到烟酰胺,产生烟酰胺单核苷酸作为哺乳动物 NAD<sup>+</sup>补救途径中的限速酶,从而调控 SIRT1 的活性<sup>[10]</sup>。

## 2 SIRT1 在心肌 I/R 损伤中介导的保护作用机制

研究表明,SIRT1 过表达通过调控心脏保护或凋亡基因的转录抑制 I/R 损伤,而 SIRT1 表达下调则加重 I/R 损伤<sup>[11-12]</sup>。SIRT1 通过不同的机制介导心肌 I/R 损伤保护作用。

### 2.1 氧化应激

衰老细胞内超氧化物歧化酶 (superoxide

dismutase, SOD)、过氧化物酶活性减弱引起活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平增高,导致细胞损伤和功能障碍。为减少衰老、无功能细胞的累积,ROS 还能引起 p53、p21 和 p16 等基因表达上调,从而介导细胞周期抑制和衰老细胞凋亡<sup>[13]</sup>。在 I/R 过程中,线粒体产生的超氧化物阴离子 ( $O_2^{\cdot-}$ ) 显著增加, $O_2^{\cdot-}$  被 SOD 分解,产生过氧化氢。ROS 的产生增加导致线粒体蛋白氧化并诱导线粒体功能障碍,加剧氧化应激。SIRT1 作为衰老进程逆向调控基因,可通过抑制胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路对下游 FOXO3 等具有抗氧化应激作用相关蛋白的影响,增加细胞中 SOD 的水平,以此来维持正常细胞中氧化应激的正常水平,抑制炎症发生、细胞损伤。Nadtochiy 等<sup>[12]</sup>发现,SIRT1 过表达上调了抗氧化蛋白的表达,包括结合锰的 SOD 和硫氧还蛋白,减弱了心肌 I/R 损伤中的氧化应激水平。而 Ding 等<sup>[2]</sup>研究证实,SIRT1 过表达通过激活内皮型一氧化氮合酶 (endothelin-nitric oxide synthase, eNOS) 而减轻由糖尿病加重的心肌 I/R 损伤。Guan 等<sup>[14]</sup>研究表明,SIRT1 脱乙酰化 FOXO 转录因子,诱导 FOXO 核易位,并介导激活抗氧化剂或其他具有心肌保护作用分子的转录。随后越来越多的研究表明,SIRT1 可以保护心肌细胞免受氧化应激损伤<sup>[15-16]</sup>。近期研究表明,在老化和缺血条件下,miR-200c 靶向破坏 SIRT1/FOXO1/eNOS 调节环,促进 ROS 的产生而减少一氧化氮形成,增加氧化应激而促进内皮功能障碍<sup>[17]</sup>。

在 I/R 期间,氧和能量消耗以及再灌注期间氧和能量供应的急性恢复,引起内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 中未折叠蛋白质的积累,这个现象称为 ER 应激。过度的 ER 应激通过上调 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP) 和 caspase-12 蛋白的表达以诱导细胞凋亡。在心肌 I/R 过程中,过度的氧化应激是心肌细胞损伤和凋亡的重要原因。细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2) 是再灌注损伤补救通路的重要部分,心肌 I/R 时,ERK1/2 信号通路是抑制 ER 应激介导的相关细胞凋亡的重要机制之一<sup>[18-19]</sup>。研究表明,SIRT1 活化诱导 Thr202/tyr204 处 ERK1/2 的上调和磷酸化,减弱 ER 应激诱导的心肌细胞凋亡。SIRT1 激活不仅上调核转录相关因子 2/血红素加氧酶-1 介导的抗氧化信号通路,而且抑制 ER 类似激酶/真核细胞翻译起始子 2 $\alpha$ /活化转录因子 4/

CHOP 介导的 ER 应激水平, 增强 SIRT1 信号转导显著改善了 1 型糖尿病患者的心肌 I/R 损伤, 并维持了心脏功能<sup>[2]</sup>。Du 等<sup>[20]</sup>研究中, I/R 损伤的大鼠心脏组织 miR-22 水平显著升高, miR-22 通过靶向作用于 SIRT1 和过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  而导致线粒体氧化损伤。SIRT1 沉默则消除 miR-22 抑制剂在心肌细胞缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R) 诱导的线粒体功能障碍和在细胞损伤中的保护作用。进一步研究表明, 白藜芦醇类似物 BAK 和硫化氢通过激活 SIRT1/过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  信号通路减弱了 I/R 诱导的线粒体氧化损伤, 从而减轻心肌 I/R 损伤<sup>[21-22]</sup>。

## 2.2 凋亡和坏死

心肌 I/R 过程可导致广泛的心肌细胞死亡, 相比于缺血, 再灌注是心肌损伤的主导因素, 可以导致更加严重的细胞凋亡和坏死。SIRT1 脱乙酰化促细胞凋亡因子包括 p53 和凋亡抑制剂(如 DNA 修复因子 Ku70), 抑制细胞凋亡。在心肌 I/R 期间, 信号分子的翻译后修饰迅速影响心肌细胞的存活和死亡。在 SIRT1 转基因小鼠心肌 I/R 期间, SIRT1 介导 FOXO1 的脱乙酰化和核易位, 上调 Bcl-2 家族的 Bcl-2 和 Bcl-xl, 而下调促凋亡成员 Bax, 从而减轻心肌 I/R 损伤和细胞凋亡<sup>[2]</sup>。随后研究发现, 在心肌 I/R 中, SIRT1 可以通过调控 FOXO3 $\alpha$  而抑制细胞凋亡介导心肌保护作用<sup>[23]</sup>。NAD<sup>+</sup>可以恢复 SIRT1 活性、降低 p53 的乙酰化水平、减弱 H/R 诱导的 H9C2 细胞凋亡<sup>[24]</sup>。Cattelan 等<sup>[25]</sup>研究表明, 白藜芦醇(SIRT1 激活剂)通过 AMP 依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)依赖性机制恢复 SIRT1 活性和 NAD<sup>+</sup>水平, 激活热休克因子-1 脱乙酰化, 并上调热休克蛋白表达, 减少心肌细胞凋亡。Li 等<sup>[26]</sup>的研究中, 异硫氰酸盐预处理通过激活 SIRT1 途径抑制 ER 应激依赖性细胞凋亡以预防心肌细胞 H/R 损伤。近期研究表明, 心肌 I/R 期间, SIRT1 受 miR-34a 负性调节而介导下游基因(如 ac-p53、Bcl-2 和 Bax)的表达改变, 通过增加心肌梗死面积、心肌细胞凋亡, 降低左心室功能而加重心肌损伤, 并且抑制 miR-34a 的表达减轻心肌 I/R 损伤, 而增加 miR-34a 的表达则加重心肌 I/R 损伤<sup>[27]</sup>。

线粒体通透性转换孔开放和特异性信号转导

途径的激活均可诱导细胞坏死, 这是 I/R 期间细胞死亡发生的重要途径。一种葡萄衍生的抗氧化剂可以激活由 SIRT1/SIRT3-FOXO3 $\alpha$ -PINK1-PARKIN-线粒体融合裂变-丝裂霉素组成的信号转导级联反应, 抑制心肌坏死介导心脏保护作用<sup>[28]</sup>。Guo 等<sup>[29]</sup>研究发现, SIRT1 表达的上调可以抑制 I/R 刺激下的线粒体通透性转换孔开放和 caspase-3 的活化, 并增加 Bcl-2 的表达而降低心肌细胞凋亡, 介导心肌 I/R 保护作用。

## 2.3 炎症反应

多种内源性或外源性损伤刺激均可引起炎症反应(如促炎组织损伤的积累、免疫系统功能损伤增加、衰老倾向的细胞分泌促炎细胞因子)。这些改变导致 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein-3, NLRP3)炎性小体和其他促炎症途径的活性增强, 激活下游 IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子和干扰素等炎症因子的释放和聚集, 介导细胞炎症反应和细胞损伤。研究表明, SIRT1 可以下调炎症相关基因, 通过脱氧乙酰化组蛋白和炎症信号通路成分(如 NF- $\kappa$ B)调控 NLRP3 等炎性小体介导的炎症反应。SIRT1 水平的降低与许多炎症性疾病的发生发展有关, SIRT1 活化可以预防炎症反应<sup>[30]</sup>。

心肌 I/R 过程中, 促炎因子释放剧增导致炎症反应级联放大, 诱发广泛的心肌细胞死亡是心肌 I/R 损伤的重要机制。研究表明, SIRT1 通过脱乙酰化 RelA/p65(NF- $\kappa$ B 亚单位)降低 NF- $\kappa$ B 的转录活性而预防心肌 I/R 后的炎症和随后的心脏重构<sup>[31]</sup>。Takahashi<sup>[32]</sup>研究证实, 心肌 I/R 时, 缺血心肌组织 NLRP3 表达增加。通过增强 NLRP3 炎性小体的活化, 促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 产生和释放增加, 介导心肌 I/R 损伤。抑制心肌组织 NLRP3 炎性小体的激活可以减少心肌梗死面积, 发挥心肌 I/R 损伤保护作用。

## 2.4 自噬

自噬是体细胞降解发生的重要机制, 有 3 种不同形式:微自噬、伴侣介导的自噬和大自噬。以自噬小体形成、双层膜囊泡融合溶酶体降解为特征的大自噬是研究最多的一种, 简称为“自噬”。自噬消除错误折叠或不利修饰的蛋白质和功能失调的细胞器, 对维持心肌细胞正常的内环境稳态和代谢功能具有重要意义。Yamamoto 等<sup>[33]</sup>研究发现, 心肌缺血期间, Nampt 蛋白表达降低, 而 Nampt 表达水平的上调, 通过 Nampt-SIRT1 途径增加 I/R 心肌的自噬以

减轻心肌损伤。心肌在 I/R 刺激下,心肌细胞自噬显著上调可清除受损的细胞器或蛋白,并增加能量供应,从而介导心肌保护作用<sup>[34]</sup>。进一步研究表明,心肌 I/R 时的自噬上调主要由 AMPK 的激活介导,通过抑制 AMPK 活性可以导致自噬的下调进而加重心肌损伤<sup>[35]</sup>。Huang 等<sup>[36]</sup>研究证实,H/R 处理的 H9C2 心肌细胞和暴露于 I/R 小鼠心脏组织中的自噬增加,磷酸化 AMP 依赖的蛋白激酶和磷酸化雷帕霉素靶蛋白的表达水平升高,增高的自噬水平与心肌细胞存活率降低、心肌梗死面积增加相关。而小檗碱通过降低自噬相关蛋白(如 SIRT1、磷酸化 AMP 依赖的蛋白激酶和磷酸化雷帕霉素靶蛋白等)表达水平,抑制细胞自噬,显著增强了 H/R 诱导的细胞活力,并减少 I/R 诱导的心肌梗死面积,改善心脏功能。这表明再灌注时自噬过度激活也可能加重心肌损伤。因此,在心肌 I/R 期间,SIRT1 调控的自噬激活是否有助于心肌保护作用可能由再灌注前心肌缺血的程度决定。

综上所述,SIRT1 通过作用于不同信号通路及相关靶点而调控机体的氧化应激和 ER 应激水平、细胞凋亡和坏死、炎症反应和自噬,介导心肌 I/R 损伤的保护作用,对心肌 I/R 损伤防治和预后有重要意义。

### 3 展 望

心肌 I/R 损伤是临床常见的心血管疾病和并发症,而 I/R 引起的心肌损伤是心脏疾病发病率和病死率的最主要原因。一直以来,减轻或治疗心肌 I/R 损伤是国内外学者的共同研究方向和目标。越来越多的证据表明,SIRT1 可以保护心脏免受衰老和 I/R 损伤。然而,SIRT1 在压力刺激过载过程中的上调并不一定具有保护性。SIRT1 的轻度、过度表达不能保护心脏免受 I/R 损伤,而高水平的 SIRT1 表达本身可能是有害的或在压力过载时可以促进心力衰竭。因此,SIRT1 在心肌 I/R 损伤的保护作用机制仍需深入研究,需要更多的关于 SIRT1 具体的细胞靶点和蛋白质脱乙酰基机制方面的探究。进一步明确 SIRT1 和心肌 I/R 之间的损伤和抗损伤的作用关系,探究 SIRT1 激动剂通过激活 SIRT1 介导的心肌 I/R 损伤保护作用,可以为临床上心肌 I/R 损伤的防治提供最有效的措施。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Guarente L. Sirtuins, aging, and medicine [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(23): 2235-2244. DOI:10.1056/NEJMr1100831.
- [2] Ding M, Lei J, Han H, et al. SIRT1 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via activating eNOS in diabetic rats [J/OL]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 143. DOI:10.1186/s12933-015-0299-8.
- [3] Costantini S, Sharma A, Raucci R, et al. Genealogy of an ancient protein family: the Sirtuins, a family of disordered members[J/OL]. *BMC Evol Biol*, 2013, 13: 60. DOI:10.1186/1471-2148-13-60.
- [4] Ma Y, Nie H, Chen H, et al. NAD<sup>+</sup>/NADH metabolism and NAD<sup>+</sup>-dependent enzymes in cell death and ischemic brain injury: current advances and therapeutic implications [J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22 (10): 1239-1247. DOI:10.2174/0929867322666150209154420.
- [5] Wang C, Chen L, Hou X, et al. Interactions between E2F1 and Sirt1 regulate apoptotic response to DNA damage [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(9): 1025-1031. DOI:10.1038/ncb1468.
- [6] Zhang Q, Wang SY, Fleuriet C, et al. Metabolic regulation of SIRT1 transcription via a HIC1: CtBPcorepressor complex[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (7): E819. DOI:10.1073/pnas.1501052112.
- [7] Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T. Nutrient availability regulates SIRT1 through a forkhead-dependent pathway [J]. *Science*, 2004, 306(5704): 2105-2108. DOI:10.1126/science.1101731.
- [8] Zhu JN, Fu YH, Hu ZQ, et al. Activation of miR-34a-5p/Sirt1/p66shc pathway contributes to doxorubicin-induced cardiotoxicity [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 11879. DOI:10.1038/s41598-017-12192-y.
- [9] Ferreira DM, Afonso MB, Rodrigues PM, et al. c-Jun N-terminal kinase 1/c-Jun activation of the p53/microRNA 34a/sirtuin 1 pathway contributes to apoptosis induced by deoxycholic acid in rat liver[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(6): 1100-1120. DOI:10.1128/MCB.00420-13.
- [10] Yamaguchi S, Yoshino J. Adipose tissue NAD<sup>+</sup> biology in obesity and insulin resistance: From mechanism to therapy[J]. *Bioessays*, 2017, 39(5). DOI:10.1002/bies.201600227.
- [11] 刘玲, 刘新伟. 沉默信息调节蛋白 1 在心肌缺血/再灌注中的保护作用[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2012, 33(10): 693-695, 709. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2012.10.010.
- [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. DOI:10.1093/cvr/cvq287.
- [13] Vallejo MJ, Salazar L, Grijalva M, et al. Oxidative stress modulation and ros-mediated toxicity in cancer: a review on in vitro models for plant-derived compounds [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4586068. DOI:10.1155/2017/4586068.
- [14] Guan XH, Liu XH, Hong X, et al. CD38 Deficiency protects the heart from ischemia/reperfusion injury through activating sirt1/foxos-mediated antioxidative stress pathway [J/OL]. *Oxid*

- Med Cell Longev, 2016, 2016: 7410257. DOI:10.1155/2016/7410257.
- [15] Yu L, Li S, Tang X, et al. Diallyl trisulfide ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury by reducing oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in type 1 diabetic rats: role of SIRT1 activation[J]. Apoptosis, 2017, 22(7): 942-954. DOI:10.1007/s10495-017-1378-y.
  - [16] Zhao D, Yang J, Yang L. Insights for oxidative stress and mTOR signaling in myocardial ischemia/reperfusion injury under diabetes [J/OL]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 6437467. DOI:10.1155/2017/6437467.
  - [17] Carlomosti F, D'Agostino M, Beji S, et al. Oxidative stress-induced miR-200c disrupts the regulatory loop among SIRT1, FOXO1, and eNOS[J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 27(6): 328-344. DOI:10.1089/ars.2016.6643.
  - [18] Jin Q, Ju J, Xu L, et al. Estradiol postconditioning relieves ischemia/reperfusion injury in axial skin flaps of rats, inhibits apoptosis and alters the MKP-1/ERK pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2): 1472-1478. DOI:10.3892/mmr.2017.6708.
  - [19] 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.
  - [20] Du JK, Cong BH, Yu Q, et al. Upregulation of microRNA-22 contributes to myocardial ischemia-reperfusion injury by interfering with the mitochondrial function [J]. Free Radic Biol Med, 2016, 96: 406-417. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.006.
  - [21] Feng J, Yang Y, Zhou Y, et al. Bakuchiol attenuates myocardial ischemia reperfusion injury by maintaining mitochondrial function: the role of silent information regulator 1 [J]. Apoptosis, 2016, 21(5): 532-545. DOI:10.1007/s10495-016-1225-6.
  - [22] Hu MZ, Zhou B, Mao HY, et al. Exogenous hydrogen sulfide postconditioning protects isolated rat hearts from ischemia/reperfusion injury through Sirt1/PGC-1 $\alpha$  signaling pathway[J]. Int Heart J, 2016, 57(4): 477-482. DOI:10.1536/ihj.15-506.
  - [23] Yu L, Sun Y, Cheng L, et al. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischemia/reperfusion injury: role of SIRT1[J]. J Pineal Res, 2014, 57(2): 228-238. DOI:10.1111/jpi.12161.
  - [24] Liu L, Wang P, Liu X, et al. Exogenous NAD<sup>+</sup> supplementation protects H9c2 cardiac myoblasts against hypoxia/reoxygenation injury via Sirt1-p53 pathway [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2014, 28(2): 180-189. DOI:10.1111/fcp.12016.
  - [25] Cattelan A, Ceolotto G, Bova S, et al. NAD<sup>+</sup>-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.
  - [26] Li YP, Wang SL, Liu B, et al. Sulforaphane prevents rat cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury in vitro via activating SIRT1 and subsequently inhibiting ER stress[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(3): 344-353. DOI:10.1038/aps.2015.130.
  - [27] Fu BC, Lang JL, Zhang DY, et al. Suppression of miR-34a expression in the myocardium protects against ischemia-reperfusion injury through SIRT1 protective pathway [J]. Stem Cells Dev, 2017, 26(17): 1270-1282. DOI:10.1089/scd.2017.0062.
  - [28] Das S, Mitrovsky G, Vasanthi HR, et al. Antiaging properties of a grape-derived antioxidant are regulated by mitochondrial balance of fusion and fission leading to mitophagy triggered by a signaling network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN[J/OL]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 345105. DOI:10.1155/2014/345105.
  - [29] Guo Z, Liao Z, Huang L, et al. Kaempferol protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation injury via mitochondrial pathway mediated by SIRT1 [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 761: 245-253. DOI:10.1016/j.ejphar.2015.05.056.
  - [30] Peng J, Zhou Y, Deng Z, et al. miR-221 negatively regulates inflammation and insulin sensitivity in white adipose tissue by repression of sirtuin-1 (SIRT1)[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(8): 6418-6428. DOI:10.1002/jcb.26589.
  - [31] Nadochiy SM, Yao H, McBurney MW, et al. SIRT1-mediated acute cardioprotection [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(4): H1506-H1512. DOI:10.1152/ajpheart.00587.2011.
  - [32] Takahashi M. NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction[J]. Int Heart J, 2014, 55(2): 101-105. DOI:10.1536/ihj.13-388.
  - [33] Yamamoto T, Byun J, Zhai P, et al. Nicotinamide mononucleotide, an intermediate of NAD<sup>+</sup> synthesis, protects the heart from ischemia and reperfusion[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(6): e98972. DOI:10.1371/journal.pone.0098972.
  - [34] Chen-Scarabelli C, Agrawal PR, Saravolatz L, et al. The role and modulation of autophagy in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. J Geriatr Cardiol, 2014, 11(4): 338-348. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2014.01.009.
  - [35] Qi D, Young LH. AMPK: energy sensor and survival mechanism in the ischemic heart[J]. Trends Endocrinol Metab, 2015, 26(8): 422-429. DOI:10.1016/j.tem.2015.05.010.
  - [36] Huang Z, Han Z, Ye B, et al. Berberine alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy in cardiomyocytes [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 762: 1-10. DOI:10.1016/j.ejphar.2015.05.028.

(本文编辑:张丽)