

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.34.003

沉默 Pin1 表达抑制高氧诱导人肺泡上皮细胞凋亡中 SIRT1 核-浆穿梭^{*}赵 帅,董文斌[△],李清平,康 兰,雷小平,周正颐
(西南医科大学附属医院新生儿科,四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 通过沉默 Pin1 表达观察高氧诱导人肺泡上皮细胞凋亡中组蛋白去乙酰化酶(SIRT1)核-浆穿梭改变。**方法** 在体外常规培养 A549 细胞及 A549-Pin1shRNA 细胞,随机分为对照组(常规培养)和高氧组、A549-Pin1shRNA 细胞组(均给予高体积分数氧诱导细胞)。密闭培养 24 h 后,倒置相差显微镜下观察各组细胞形态改变;免疫组织化学方法检测各组细胞中 Caspase 3、p53 蛋白在各组细胞中的表达情况;免疫荧光法定位 SIRT1 核-浆穿梭变化。**结果** 对照组细胞生长状态良好,细胞呈梭形,活细胞数量较多。高氧组细胞生长状态差,细胞由原来的梭形变成椭圆形。A549-Pin1shRNA 组细胞生长状态欠佳,贴壁欠佳,活细胞数量较高氧组有所增加,但是未达到对照组的水平。对照组密闭培养 24 h,高氧组、A549-Pin1shRNA 组通氧后密闭培养 24 h 后,对照组中 Caspase 3、p53 表达最少,与高氧组相比,差异有统计学意义($P<0.05$);而 A549-Pin1shRNA 组在通氧后密闭培养 24 h, Caspase 3、p53 表达介于对照组与高氧组之间,与各组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。在免疫荧光法定位 SIRT1 核-浆穿梭改变中,对照组未见 SIRT1 核-浆穿梭改变,而 A549-Pin1shRNA 组较高氧组减少。**结论** 抑制 Pin1 表达能够减少人肺泡上皮细胞凋亡中 SIRT1 核-浆穿梭。

[关键词] 肺泡;上皮细胞;细胞凋亡;Pin1;SIRT1;核-浆穿梭**[中图分类号]** R722.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)34-4760-03Silencing of Pin1 suppresses the changes of SIRT1 nucleocytoplasmic shuttling in apoptosis of human alveolar epithelial cells^{*}Zhao Shuai, Dong Wenbin[△], Li Qingping, Kang Lan, Lei Xiaoping, Zhou Zhengyi

(Department of Neonatology, the First Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the role of silence Pin1 expression suppress the changes of SIRT1 nucleocytoplasmic shuttling in apoptosis of human alveolar epithelial cells. **Methods** The A549 cells and A549-Pin1shRNA cells were divided into the control group, the hyperoxia group and the A549-Pin1shRNA group. The change of morphology were observed under inverted microscope after exposure to oxygen or room air for 24 hours; the expression of protein Caspase 3 and p53 were detected by immunohistochemical methods, the change of SIRT1 nucleocytoplasmic shuttling were detected by immunofluorescence. **Results** Under the inverted microscopy, A549 cells in control group grew in good condition, and were significantly increased. Cells in hyperoxia group grew in bad condition, and they turned to oval from the original fusiformis. Cells in the A549-Pin1shRNA group grew in bad condition, the live cell number increased compared with that of hyperoxia group, while they did not reach the control group level. After four hours culture in the control group and 24 hours in the hyperoxia group and A549-Pin1shRNA group, the Caspase 3 and p53 were the least in the control group, and there was significant difference of the level between control group and hyperoxia group ($P<0.05$). But the expression Caspase 3 and p53 of the A549-Pin1shRNA group were between them ($P<0.05$). Immunofluorescence results showed that the control group had no change of SIRT1 nucleocytoplasmic shuttling. The A549-Pin1shRNA group were decreased than the hyperoxia group. **Conclusion** Inhibition of Pin1 expression can reduce the apoptosis of human alveolar epithelial cells SIRT1 nucleocytoplasmic shuttling.

[Key words] pulmonary alveoli; epithelial cells; apoptosis; Pin1; SIRT1; nucleocytoplasmic shuttling

随着医疗技术的不断发展,越来越多的治疗手段用于新生儿的救治过程,在救治过程中患儿往往需要长时间吸入高体积分数氧(高氧),可能引起肺部出现氧化应激反应、肺血管重构等,继而发展至肺纤维化及支气管肺发育不良(BPD)^[1]。BPD仍是目前儿童慢性呼吸系统疾病中最主要的病因,其增加了儿童再入院率和病死率,严重影响儿童生长发育及生活质量^[2]。组蛋白去乙酰化酶(SIRT1)作为哺乳动物生命周期相关蛋白,其主要功能是调节细胞氧化应激反应和调控生命周期。

SIRT1主要定位于细胞核,在细胞能量代谢、DNA 损伤修复、细胞周期控制、抑制细胞凋亡、抗氧化应激和延长细胞寿命方面发挥极重要的调控作用,是机体内十分重要的抗氧化应激的关键蛋白^[3-4]。由于目前大多数学者认为氧化应激是高氧肺损伤的主要形式,所以对其研究重点仍然是从信号通路入手。本课题组前期实验已经得到证实,在高氧环境下会激活 PKC β 产生,从而使细胞质内 p66Shc 发生磷酸化,随后被 Pin1 识别发生异构化(Pin1 主要作用是介导 p66Shc 在线粒体转位),进而

^{*} **基金项目:**国家自然科学基金资助项目(81571480);四川省教育厅科研基金(08ZA150);四川省卫生厅科研基金(90191);四川省科技厅-泸州市科技局-泸州医学院 2014 年联合科研项目资金(2014NZ0014);泸州市科技局(泸州市政府-泸州医学院联合专项资金)(2013LZLY-J08);中华儿科杂志第二届双鹤珂立苏科研基金。 **作者简介:**赵帅(1989—),住院医师,硕士,主要新生儿疾病基础与临床的研究。 [△] **通讯作者,** E-mail: dongwenbin2000@163.com。

在蛋白磷酸酶 2A(protein phosphatase 2A,PP2A) 去磷酸化的作用下进入线粒体,活化后的 p66Shc 转移到线粒体呼吸链酶复合体Ⅲ氧化细胞色素 c 产生 ROS/H₂O₂^[5-7]。故在 Pin1 介导的 p66shc 转位的氧化应激通路中,通过抑制 Pin1 基因的表达,能够减轻高氧诱导活性氧产生对肺组织的损伤^[8]。而 SIRT1 一般情况下存在于细胞核内,其活性主要在细胞核内发挥作用,在机体内参与部分组织的氧化应激过程,当其受到高氧损伤时,能否发生核-浆穿梭反应,导致 SIRT1 活性降低,抗氧化应激能力下降,而在抑制了 Pin1 表达的 A549 细胞中能否减轻 SIRT1 核-浆穿梭反应都尚无相关实验研究。本实验通过研究 Pin1 介导高氧诱导人肺泡上皮细胞凋亡中 SIRT1 核-浆穿梭情况,希望能够为高氧肺损伤治疗提供新的治疗方法。

1 材料与方法

1.1 细胞培养 在体外常规培养的人 A549 肺泡上皮细胞,分为对照组、高氧组,对照组置于 5% CO₂ 培养箱中常规培养,高氧组与前期课题中抑制 Pin1 表达的 A549-Pin1shRNA 组细胞分别给予高体积分数氧(高氧)诱导细胞^[8],即通入 3 L/min 的 90% 氧气和 5% 二氧化碳高纯混合气 10 min,并在培养箱中密闭培养 24 h 后检测下述指标。

1.2 细胞形态学观察 各组细胞分别密闭培养 24 h 后,在 IX71 型倒置相差显微镜下观察细胞的形态变化。

1.3 免疫组织化学法检测各组细胞中 Caspase 3、p53 蛋白的表达 采用 SP 免疫组织化学法检测胱天蛋白酶(Caspase) 3 和 p53 蛋白的表达情况。实验中 Caspase 3 和 p53 蛋白抗体的稀释度分别为 1:150 和 1:200。按照说明书进行操作,细胞质染成棕黄色为阳性表达。实验重复 3 次,每张爬片任选 8 个高倍镜图片,在倒置相差显微镜下观察细胞,采用 Image-pro6.0 图像分析软件对图像进行分析,测定其平均吸光度值(A)。

1.4 免疫荧光法定位 SIRT1 核-浆穿梭变化 细胞核采用 DAPI 染色成蓝色荧光,SIRT1 通过免疫荧光法染色成红色荧光。正常情况下,SIRT1 位于细胞核内,红色荧光与蓝色荧光重合。当细胞受到氧化应激反应时,SIRT1 发生核-浆穿梭,从细胞核往细胞质移动,红色荧光向外移动,通过荧光显微镜下观察红色荧光与蓝色荧光分离的现象。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞形态学观察 建立高氧细胞模型,将实验分为对照组、高氧组和高氧+Pin1shRNA 组。通过倒置相差显微镜对细胞形态进行观察。对照组细胞生长状态良好,细胞呈梭形,活细胞数量较多,细胞与细胞之间连接紧密,有少量细胞漂浮。高氧组细胞生长状态差,细胞由原来的梭形变成椭圆形,细胞之间间隙增宽,培养基中可见大量的悬浮细胞。A549-Pin1shRNA 组细胞生长状态欠佳,贴壁欠佳,活细胞数量较高氧组有所增加,悬浮细胞数较高氧组减少,细胞之间间隙较对照组仍有增宽,但是未达到对照组的水平(图 1)。对照组细胞生长状态良好,高氧组细胞生长状态差,细胞由原来的梭形变成椭圆形,A549-Pin1shRNA 组细胞生长状态欠佳,活细胞数量较高氧组有所增加,悬浮细胞数较高氧组减少,细胞之间间隙较对照组仍有增宽,但未达到对照组的水平。

2.2 免疫组织化学法检测各组细胞中 Caspase 3、p53 蛋白的表达 在免疫组织化学法中 Caspase 3、p53 蛋白阳性表达为位于细胞质中的金黄色或者黄褐色。本实验中,对照组密闭培

养 24 h,高氧组、A549-Pin1shRNA 组通氧后密闭培养 24 h 后,检测各种细胞中 Caspase 3、p53 蛋白表达情况,结果通过 A 值进行分析。对照组中 Caspase 3、p53 蛋白在 3 组中表达最少,在通氧后密闭 24 h,高氧组细胞中 Caspase 3 和 p53 蛋白表达明显增加($t=-9.941,P=0.006;t=-7.536,P=0.017$)。A549-Pin1shRNA 组在通氧后密闭 24 h,Caspase 3 和 p53 蛋白表达水平明显高于对照组($t=5.439,P=0.012;t=6.87,P=0.000$),但低于高氧组($t=5.671,P=0.000;t=4.763,P=0.034$)。见图 2、表 1。

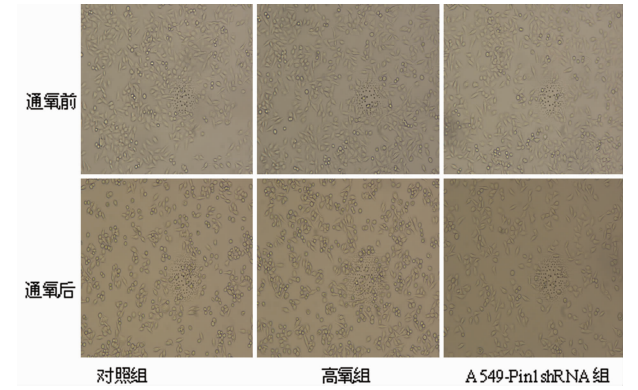


图 1 细胞形态变化(倒置相差显微镜,×100)

表 1 各组 Caspase 3、p53 蛋白表达水平的 A 值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	样本数	Caspase 3	p53
对照组	8	0.13±0.04	0.18±0.05
高氧组	8	0.50±0.02 ^a	0.52±0.04 ^a
A549-Pin1shRNA 组	8	0.35±0.04 ^{ab}	0.27±0.02 ^{ab}
<i>F</i>		46.471	25.395
<i>P</i>		<0.05	<0.05

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与高氧组比较。

Caspase 3 和 p53 蛋白阳性表达为位于细胞质中的金黄色或者黄褐色。与对照组相比,高氧组和高氧+Pin1shRNA 组 Caspase 3、p53 蛋白阳性表达增加;A549-Pin1shRNA 组中 Caspase 3、p53 蛋白阳性表达介于对照组与高氧组间。

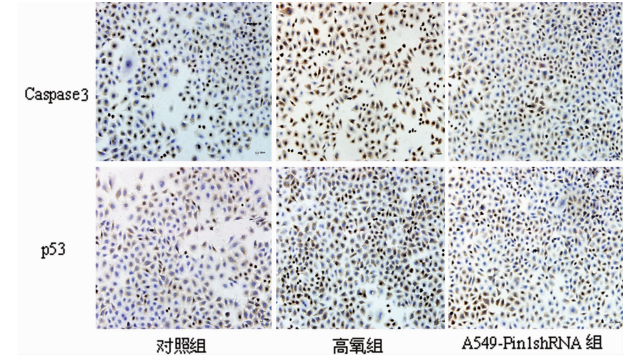


图 2 SP 细胞免疫化学方法检测各组细胞中 Caspase 3 和 p53 蛋白的表达(×200)

2.3 免疫荧光法定位 SIRT1 核-浆穿梭改变 通过荧光显微镜对各组细胞进行观察。细胞核通过 DAPI 染色成蓝色荧光,SIRT1 通过免疫荧光法染色成红色荧光,通过细胞质/细胞核的荧光值(A 值)进行统计学分析,通过荧光显微镜下观察红色荧光与蓝色荧光分离的现象,细胞质中红色荧光明显增多。在

对照组中细胞质/细胞核为 0.00 ± 0.00 , 在通氧后密闭 24 h, 高氧组 SIRT1 核-浆穿梭明显增加, 为 0.36 ± 0.12 ($t=5.932$, $P=0.001$), A549-Pin1shRNA 组在通氧后密闭 24 h, SIRT1 核-浆穿梭增加, 为 0.21 ± 0.09 ($t=4.217$, $P=0.015$)。而 A549-Pin1shRNA 组中细胞质/细胞核较高氧组减少, 差异具有统计学意义 ($t=25.346$, $P=0.000$), 见图 3、表 2。

表 2 各组 SIRT1 细胞质/细胞核的 A 值比较($\bar{x} \pm s$)		
组别	样本数	细胞质/细胞核的 A 值
对照组	8	0.00 ± 0.00
高氧组	8	0.36 ± 0.12^a
A549-Pin1shRNA 组	8	0.21 ± 0.09^{ab}
F		84.471
P		0.01

^a: $P<0.05$, 与对照组比较; ^b: $P<0.05$, 与高氧组比较。

细胞核通过 DAPI 染色成蓝色荧光, SIRT1 通过免疫荧光法染色成红色荧光。高氧组中红色荧光与蓝色荧光分离明显增高, 而 A549-Pin1shRNA 组红色荧光与蓝色荧光分离低于高氧组, 高于对照组。

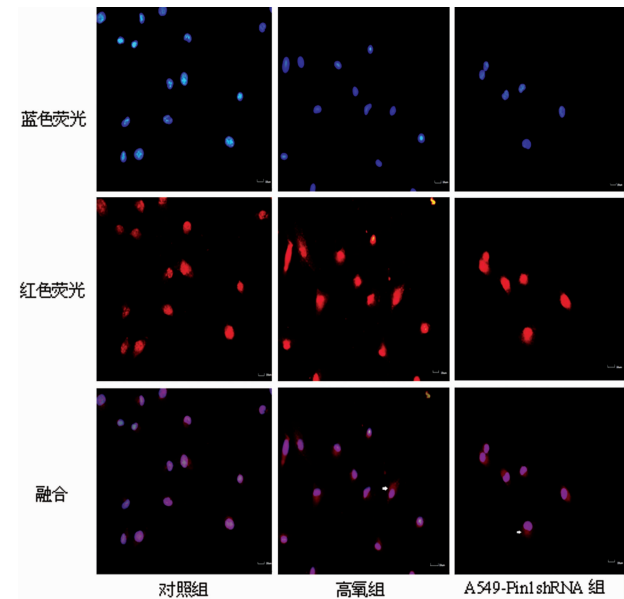


图 3 免疫荧光法定位 SIRT1 核-浆穿梭情况 (倒置相差显微镜, $\times 200$)

3 讨 论

由于机械通气、肺表面活性物质的普遍应用及早产儿管理技术的提高, 危重新生儿存活率显著提高。与此同时, 越来越多的学者发现存活的患儿中肺部出现氧化应激反应, 继而发展到肺纤维化及支气管肺发育不良, 对患儿生活质量造成影响。所以越来越多的研究者将研究重点放在高氧诱导肺泡上皮细胞损伤的机制上。

Pin1 也称作肽基脯氨酰异构酶, 其主要作用是能特异性识别和结合蛋白质磷酸化的丝/苏-脯氨酸基序, 催化磷酸化的丝/苏-脯氨酸肽键发生顺反异构, 从而改变磷酸化蛋白质的功能^[9]。现在对于 Pin1 的主要研究热点集中于以下几个方面: (1)参与阿尔兹海默病信号通路的调节^[10]; (2)与 cyclinD1 参与细胞肿瘤周期的调控^[11]; (3)激活线粒体 p53 通路的死亡程序^[12]; (4)与磷脂酰肌醇 5 磷酸通过激活脯氨酸激酶参与氧化应激通路, 使活性氧的产生减少^[13]。而本课题组前期证明, 抑制 Pin1 表达后, 与高氧组相比, Caspase 9 产生减少, XIAP 生

成增加, 活性氧出现减少, 膜电位有所升高, 说明 Pin1 参与了 p66chc 介导的氧化应激通路, 抑制其表达能够有效减轻高氧所造成的急性肺损伤。

SIRT1 也称作沉默交配型信息调节因子 2 同源蛋白 1, 是哺乳动物 sirtuin 家族 (SIRT1-SIRT7) 成员之一, 是一类具有 NAD⁺ 依赖性的组蛋白/非组蛋白去乙酰化酶^[14]。SIRT1 抗细胞凋亡的机制可能与 p53 去乙酰化有关, 其能使 p53 蛋白的第 373、320 和 382 位赖氨酸残基去乙酰化, 从而抑制 p53 与靶 DNA 顺式原件结合, 进而抑制 p53 促凋亡活性^[15]。目前国内外学者对 SIRT1-p53 信号通路研究主要集中在脑、肾脏、心肌等缺血再灌注损伤、糖尿病、动脉粥样硬化导致的血管病变中的保护作用。但是该通路 with 高氧肺损伤关系的研究, 国内外少见文献报道。

本实验主要是在抑制 Pin1 表达的 A549 细胞中, 给予高氧诱导后, 其与 A549 细胞的对照组和高氧组进行相关指标的检测。倒置相差显微镜观察发现, A549-Pin1 shRNA 组细胞生长状态欠佳, 但活细胞数量较高氧组有所增加, 悬浮细胞数较高氧组减少, 细胞之间间隙较对照组仍有增宽, 但是未达到对照组的水平。在免疫组织化学检测结果中得到, A549-Pin1 shRNA 组 Caspase 3、p53 蛋白的表达较高氧组有所减少; 在免疫荧光法定位 SIRT1 核-浆穿梭改变中, A549-Pin1 shRNA 组 SIRT1 核-浆穿梭较高氧组减少, 减轻穿梭后造成的 SIRT1 活性的下降。

由此, 推测 Pin1 介导高氧诱导人肺泡上皮细胞凋亡中 SIRT1 核-浆穿梭中, 抑制 Pin1 表达能够减少 SIRT1 从细胞核向细胞质中穿梭, 从而减少 SIRT1 活性降低、抗氧化应激能力下降, 此通路研究有望为高氧肺损伤治疗提供新的治疗方法。

参考文献

[1] Vendettuoli V, Bellu R, Zanini R, et al. Changes in ventilator strategies and outcomes in preterm infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014, 99(4): F321-324.

[2] El Mazloum D, Moschino L, Bozzetto S, et al. Chronic lung disease of prematurity: long-term respiratory outcome[J]. Neonatology, 2014, 105(4): 352-356.

[3] Chen HQ, Liu XB, Zhu W, et al. SIRT1 ameliorates age-related senescence of mesenchymal stem cells via modulating telomere shelterin[J]. Front Aging Neurosci, 2014, 6(6): 103-105.

[4] Wang B, Yang Q, Sun YY, et al. Resveratrol-enhanced autophagic flux ameliorates myocardial oxidative stress injury in diabetic mice[J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(8): 1599-1611.

[5] Orsini F, Migliaccio E, Moroni M, et al. The Life span determinant p66Shc localizes to mitochondria where it associates with mitochondrial heat shock protein 70 and regulates trans-membrane potential[J]. J Biol Chem, 2004, 279(24): 25689-25695.

[6] Pinton P, Rimessi A, Marchi S, et al. Protein kinase C beta and prolyl isomerase 1 regulate mitochondrial effects of the life-span determinant p66Shc[J]. Science, 2007, 315(5812): 659-663.

[7] 车忠丽, 董文斌, 李清平, 等. PKC β /p66Shc 氧化应激通路介导高氧诱导人肺泡上皮细胞凋亡的作用[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(11): 1066-1069. (下转第 4765 页)

图 1。

3 讨 论

神经病理性疼痛属慢性疼痛,是由躯体感觉神经损伤或病变直接造成的疼痛,临床表现为自发性疼痛、痛觉过敏和感觉异常等,临床治疗困难,严重影响患者的生活质量。右美托咪定为高选择性 α_2 肾上腺素能受体(α_2AR)激动剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑及交感神经抑制等作用。目前对右美托咪定镇痛作用的研究主要集中在切口痛等急性疼痛^[7],也可减轻慢性神经病理性疼痛^[8-9],但其作用机制尚未完全阐明。

研究证实,T 型钙通道参与了神经病理性疼痛的形成、发展和维持,T 型钙通道已经成为神经病理性疼痛的重要靶点^[10-11]。T 型钙通道属于低电压依赖性钙通道,在静息电位下即可激活,使细胞外钙离子在静息状态下经 T 型钙通道进入细胞内,使神经元的兴奋性增加,形成神经病理性疼痛。同时,动物实验发现,CaMK II 也参与了慢性神经病理性疼痛,如坐骨神经慢性结扎大鼠脊髓 CaMK II 表达上调^[2]。

在神经病理性疼痛模型中,右美托咪定与 CaMK II 之间的相互调节作用尚不清楚。本实验发现,背根节慢性压迫痛大鼠脊髓 CaMK II 表达增加,鞘内注射右美托咪定后脊髓 CaMK II 的表达减少。作者推测,在背根节慢性受压痛模型中,右美托咪定使细胞内钙离子增高,一方面激活细胞内钙依赖性钙释放,细胞内钙库释放大量的钙离子,细胞内钙离子浓度增高,激活 Ca^{2+} /CaMK II 信号,形成右美托咪定-CaMK II 通路,参与了慢性神经病理性疼痛的形成。

综上所述,鞘内注射右美托咪定可减轻大鼠机械痛敏感和热痛敏感,同时抑制脊髓 CaMK II 的表达,提示右美托咪定-CaMK II 通路可能共同参与了慢性神经病理性疼痛的形成。

参考文献

[1] Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, et al. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, 64(1): 37-44.

[2] Fang L, Wu J, Lin Q, et al. Calcium-calmodulin-dependent

(上接第 4762 页)

[8] 赵帅,董文斌,张婵,等. 沉默 Pin1 表达抑制高氧诱导人肺泡上皮细胞凋亡[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(5): 496-501.

[9] Marhav? P, Duclercq J, Weller B, et al. Cytokinin controls polarity of PIN1-dependent auxin transport during lateral root organogenesis[J]. *Curr Biol*, 2014, 24(9): 1031-1037.

[10] Kimura T, Tsutsumi K, Taoka M, et al. Isomerase pin1 stimulates dephosphorylation of Tau protein at cyclin-dependent kinase (Cdk5)-dependent alzheimer phosphorylation sites[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(11): 7968-7977.

[11] Ao R, Zhang DR, Du YQ, et al. Expression and significance of Pin1, beta-catenin and cyclin D1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(4): 1893-1898.

[12] Sorrentino G, Mioni M, Giorgi C, et al. The prolyl-isomer-

protein kinase II contributes to spinal cord central sensitization[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(10): 4196-4204.

[3] 文先杰,郑雪琴,徐世元,等. 鞘内注射利多卡因致大鼠神经损伤模型的建立[J]. *中华麻醉学杂志*, 2011, 31(11): 1327-1330.

[4] Hu SJ, Xing JL. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat[J]. *Pain*, 1998, 77(1): 15-23.

[5] Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw[J]. *J Neurosci Methods*, 1994, 53(1): 55-63.

[6] Hargreaves K, Dubner R, Brown F, et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia[J]. *Pain*, 1988, 32(1): 77-88.

[7] Grewal A. Dexmedetomidine: New avenues[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2011, 27(3): 297-302.

[8] 邢艳红,冷玉芳,王殊秀,等. 可乐定与右美托咪啉对慢性神经病理性痛大鼠背根神经节生长相关蛋白-43mRNA 表达的影响[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(7): 444-447

[9] 陈磊,陈治宇,张铮,等. 右旋美托咪啉对慢性神经病理性疼痛大鼠的作用研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(11): 1-4.

[10] Wen XJ, Li ZJ, Chen ZX, et al. Intrathecal administration of Cav3. 2 and Cav3. 3 antisense oligonucleotide reverses tactile allodynia and thermal hyperalgesia in rats following chronic compression of dorsal root of ganglion[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2006, 27(12): 1547-1552.

[11] Wen XJ, Xu SY, Chen ZX, et al. The roles of T-type Calcium Channel in the development of neuropathic pain following chronic compression of rat dorsal root ganglia[J]. *Pharmacology*, 2010, 85(5): 295-300.

(收稿日期:2016-07-18 修回日期:2016-10-06)

ase Pin1 activates the mitochondrial death program of p53 [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(2): 198-208.

[13] Keune WJ, Jones DR, Divecha N. PtdIns5P and pin1 in oxidative stress signaling[J]. *Adv Biol Regul*, 2013, 53(2): 179-189.

[14] Buhrmann C, Busch F, Shayan PA. Sirtuin-1 (SIRT1) is required for promoting chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *J Bio Chem*, 2014, 289(32): 22048-22062.

[15] Zhang C, Feng Y, Qu S, et al. Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis in mice through SIRT1-mediated deacetylation of p53[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(3): 538-545.

(收稿日期:2016-06-22 修回日期:2016-08-26)