

SIRT1 抗动脉粥样硬化的分子机制*

陈雪¹, 王旭¹综述, 张明杰², 张莉莉^{1△}审校

(1. 陆军军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科, 重庆 400042; 2. 成都军区总医院神经内科, 成都 610083)

[关键词] SIRT1; 动脉粥样硬化; 分子机制

[中图分类号] R543.5; R743.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)06-0830-03

随着人口的老齡化, 动脉粥样硬化 (atherosclerosis) 的发病率越来越高, 已经成为导致患者死亡的主要原因, 严重影响人类的健康和生存质量^[1]。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性的血管疾病, 涉及血管内皮损伤、平滑肌细胞增殖迁移、动脉内膜脂质聚集及斑块形成等多种病理过程。

SIRT1 是依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 的第三类组蛋白去乙酰化酶。研究证实其除了与组蛋白相互作用外, 许多非组蛋白也受其调控, 如过氧化物酶体增殖因子激活受体 (PPAR γ)、PPAR γ 激活剂 1 α (PGC-1 α)、核因子 κ B (NF- κ B) 及肝 X 受体 α (LXR α)^[2]。SIRT1 生理作用复杂, 参与调节糖脂代谢、炎症、氧化应激、细胞衰老与凋亡等, 在动脉粥样硬化发生、发展中也有重要调节作用^[3]。

1 SIRT1 改善内皮细胞功能

内皮功能紊乱是心脑血管疾病的重要指标和动脉粥样硬化的一个早期步骤。在高血压、高血脂及糖尿病患者的血管内皮, 过度的氧化应激使一氧化氮 (NO) 生成减少或失活而形成有毒的亚硝酸盐。研究证明 NO 具有促进血管舒张和抗动脉粥样硬化作用, NO 减少将诱发血管内皮功能障碍, 诱导内膜发生持续性炎症, 从而加速动脉粥样硬化形成^[3]。内膜 NO 由一氧化氮合酶 (eNOS) 产生, 它是 SIRT1 下游的直接作用靶点。SIRT1 可促进 eNOS 去乙酰化, 升高 eNOS 活性, 增加内皮 NO 合成, 从而促进内皮依赖的血管舒张功能^[2]。SIRT1 也可通过上调 eNOS 活性和表达, 抑制过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡。SIRT1 内源性抑制剂 miR217, 通过抑制 SIRT1 表达并乙酰化 eNOS, 促进内皮细胞衰老^[4]。除了通过调节 eNOS-NO 水平而改善血管内皮细胞功能, SIRT1 还具有直接的内皮保护作用。白藜芦醇作为 SIRT1 激动剂, 可减少内皮细胞衰老及氧化应激损伤^[5]。有研究表明, SIRT1 可抑制高糖引发的血管内皮细胞衰老^[6]。在 APOE^{-/-}小鼠, 内膜过度表达 SIRT1 可通过改善血管功能而抑制高脂饮食诱导的动脉粥样硬化的发生^[7]。SIRT1 通过对血管内皮细胞及其功能的保护作用, 从而抑制动脉粥样硬化的发生、发展进程。

2 SIRT1 抑制炎症反应

动脉粥样硬化是以脂质病变在血管壁沉积为主要特征的慢性炎症性疾病, 炎症反应贯穿动脉粥样硬化发病的各个阶段, 而在整个炎症过程中 NF- κ B 起核心作用, 它可诱导众多黏附分子及炎症因子表达。大量研究表明, SIRT1 具有抗炎作用。SIRT1 通过去乙酰化赖氨酸残基 K310 中的 Rel/P65, 抑制其与 NF- κ B 的启动子结合, 干扰 NF- κ B 的合成, 从而阻断了

炎症信号通路上的关键节点, 抑制内皮细胞激活与黏附分子表达^[8]。研究显示, SIRT1 的特异性激活剂 SIRT1720 通过抑制 NF- κ B 信号减少血管紧张素 II (Ang II) 诱导的小鼠多种促炎因子的表达, 如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 等, 从而抑制粥样斑块中炎症细胞的浸润, 发挥抗动脉粥样硬化效应^[9]。

3 SIRT1 抑制血管平滑肌细胞的增殖与迁移

血管平滑肌细胞主要位于血管中层, 在各种致动脉硬化因素的作用下, 血管平滑肌细胞可由收缩型转化为合成型, 合成型的血管平滑肌细胞较收缩型细胞更易于迁移和增殖, 迁移至内膜下的血管平滑肌细胞可吞噬内膜下的脂质形成泡沫细胞。众多研究表明, 血管平滑肌细胞增殖与迁移是动脉粥样硬化、血管介入术后再狭窄等心脑血管病变中的关键环节^[10]。研究显示, 血管平滑肌细胞过度表达 SIRT1 可通过抑制细胞的增殖与迁移, 抑制新生内膜形成^[11]。亦有研究提示, 在糖尿病小鼠, miR138 可能通过抑制 SIRT1 表达而促进血管平滑肌细胞增殖与迁移^[12]。

4 SIRT1 抑制泡沫细胞的形成

泡沫细胞的形成是动脉粥样硬化病变的核心环节和主要病理改变, 并与粥样斑块的稳定性密切相关^[1]。因此, 抑制泡沫细胞形成对动脉粥样硬化疾病的预防及治疗有十分重要的意义。

巨噬细胞或平滑肌源性泡沫细胞的形成类似, 均涉及脂质摄入、胞内胆固醇酯化和胆固醇流出等多个复杂过程。细胞对脂质的摄取主要由清道夫受体 (SR) 如 SR-A、CD36、SR-BI、凝血素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (LOX-1) 等介导。在胞内胆固醇酯化过程中, 主要由酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶-1 (ACAT1) 催化游离胆固醇形成胆固醇酯, 并以脂滴的形式存储于细胞内。胆固醇酯在细胞内的过量累积促进泡沫细胞的形成。胆固醇流出即胆固醇的逆转运过程, 主要由三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 A-1 (ABCA-1)、ABCG-1 和 SR-BI 介导^[1]。正常状态下细胞内胆固醇摄入和流出维持相对平衡, 而在各种致动脉粥样硬化因素作用下, 上述细胞内脂质平衡紊乱导致细胞内脂质负荷增多, 促进细胞的泡沫化。

腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 是参与调节细胞能量代谢的关键激酶, 同时与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关。研究显示小檗碱通过激活 AMPK-SIRT1-PPAR γ 通路抑制巨噬细胞对氧化型低密度脂蛋白 (oxLDL) 的摄取, 从而抑制泡沫细

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81471193); 成都军区总医院青年科技创新人才计划 (2016KC01)。作者简介: 陈雪 (1988-), 医师, 硕士研究生, 主要从事脑血管疾病的基础与临床研究。△ 通信作者, E-mail: zhanglilidocor@hotmail.com。

胞形成^[13]。SIRT1 也可通过抑制 LOX-1 的表达,减少 oxLDL 的摄取,从而减少巨噬细胞泡沫细胞形成,发挥抗动脉粥样硬化作用^[14]。LXR 通过促进 ABCA-1 的表达,从而增强胆固醇逆转运过程,促进细胞对胆固醇的清除。SIRT1 可通过去乙酰化赖氨酸 K432 而上调 LXR 表达,促进 ABCA1 介导的胆固醇逆转运,减少细胞内脂质沉积,抑制单核巨噬细胞源性泡沫细胞形成^[15]。另外,SIRT1 激动剂白藜芦醇可促进 ABCG1 mRNA 表达增加,SIRT1 抑制剂则可减少 ABCG1 mRNA 表达,提示 SIRT1 可通过促进 ABCG1 的表达,增加胆固醇逆转运,从而抑制泡沫细胞形成^[16]。因此,SIRT1 可通过减少细胞内脂质的摄取、增加胆固醇流出而抑制泡沫细胞形成,发挥抗动脉粥样硬化作用。但 SIRT1 是否可通过影响细胞内胆固醇酯化过程而影响泡沫细胞形成,有待进一步研究。

5 SIRT1 稳定粥样斑块

基质金属蛋白酶(MMPs)可通过重塑细胞外基质而在动脉粥样硬化、血管成形术后狭窄、移植术后血管狭窄中发挥重要作用。已经证实在人类和动物的粥样斑块中 MMP-1、MMP-3 和 MMP-9 表达增多,加速间质胶原破坏,胶原的减少可导致斑块的不稳定性增加,易于破裂,最终引起血栓形成。金属蛋白酶组织抑制因子 3(TIMP3)是 MMPs 的特异性抑制剂,在粥样斑块中,TIMP3 的活性与表达增加可使 MMPs 活性降低,从而减少基质重塑^[17]。在血管平滑肌细胞中 SIRT1 过度表达可增强 TIMP3 启动子活性,而敲除 SIRT1 可使 TIMP3 表达减少^[3]。在 2 型糖尿病受试者的颈动脉粥样斑块中,TIMP3 及 SIRT1 水平均显著降低,而 MMP-9 活性明显增强,从而导致斑块不稳定性增加^[18]。此外,SIRT1 敲除可减少平滑肌细胞中 DNA 修复并诱导衰老及凋亡,降低斑块稳定性^[19]。因此,SIRT1 可通过稳定粥样硬化斑块发挥抗动脉粥样硬化作用。

6 调控 SIRT1 的临床探索

白藜芦醇、槲皮素、白皮杉醇等很多多酚类化合物可以激活 SIRT1,其中白藜芦醇是目前实验研究中使用最为广泛的 SIRT1 激动剂,越来越多的实验证实白藜芦醇在抗心脑血管疾病中产生积极作用。虽然研究证实有众多化合物可激活 SIRT1,但其临床应用的效果均尚未得到证实。他汀类药物除了通过减少内源性胆固醇合成而发挥降脂作用外,还表现出众多调脂外效应如抗炎、抗氧化、抗衰老、改善动脉粥样硬化等作用^[20],因而被广泛用于临床。目前亦有研究显示他汀类可上调 SIRT1 表达。

研究显示阿托伐他汀可以对抗高糖诱导的人脐静脉内皮细胞的氧化损伤,其可能的机制与升高内皮细胞 SIRT1 的表达有关^[21]。辛伐他汀可以延缓 ox-LDL 诱导的内皮细胞衰老,可能与增加内皮细胞内 SIRT1 的表达相关^[22]。辛伐他汀亦可通过上调 SIRT1 减弱 TNF- α 诱导的内皮祖细胞凋亡^[23]。也有研究提示他汀类药物(普伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀)通过 AKT 通路增加 eNOS 活性及 SIRT1 表达,从而抑制内皮细胞衰老^[24]。阿托伐他汀通过抑制 miR-34a 上调内皮祖细胞 SIRT1 表达,从而改善冠脉疾病患者的内皮功能^[25]。

他汀类药物是心脑血管疾病治疗和预防中不可缺少的药物之一,虽然研究显示他汀类药物可上调 SIRT1,但目前对于他汀类药物是否通过上调 SIRT1 表达发挥抗动脉粥样硬化作用的相关研究甚少,且相关机制亦不清楚。需在后续体内及体外

实验研究中做进一步探索。

7 讨论

SIRT1 通过影响动脉粥样硬化发生、发展的多个环节而发挥抗动脉硬化作用,但 SIRT1 抗动脉粥样硬化的机制仍有许多不清楚,仍需进一步研究。随着他汀类药物与 SIRT1 关系研究的不断深入,不仅是对他汀类药物抗动脉粥样硬化作用的补充,也为心脑血管疾病的治疗与预防提供了新的思路。

参考文献

- [1] YU X H, FU Y C, ZHANG D W, et al. Foam cells in atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424(2): 245-252.
- [2] MA L A, LI Y. SIRT1: role in cardiovascular biology[J]. Clin Chim Acta, 2015, 440(1): 8-15.
- [3] STEIN S, MATTER C M. Protective roles of SIRT1 in atherosclerosis[J]. Cell Cycle, 2011, 10(4): 640-647.
- [4] LUO X Y, QU S L, TANG Z H, et al. SIRT1 in cardiovascular aging[J]. Clin Chim Acta, 2014, 437(1): 106-114.
- [5] KAO C L, CHEN L K, CHANG Y L, et al. Resveratrol protects human endothelium from H(2)O(2)-induced oxidative stress and senescence via Sirt1 activation[J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(9): 970-979.
- [6] CHEN H Z, WAN Y Z, ZHOU S, et al. Endothelium-specific SIRT1 overexpression inhibits hyperglycemia-induced upregulation of vascular cell senescence[J]. Sci China Life Sci, 2012, 55(6): 467-473.
- [7] ZHANG Q J, WANG Z, CHEN H Z, et al. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Cardiovasc Res, 2008, 80(2): 191-199.
- [8] STEIN S, SCHAEFER N, BREITENSTEIN A A, et al. SIRT1 reduces endothelial activation without affecting vascular function in ApoE^{-/-} mice[J]. Aging, 2010, 2(6): 353-360.
- [9] CHEN Y X, ZHANG M, CAI Y H, et al. The Sirt1 activator SRT1720 attenuates angiotensin II-induced atherosclerosis in apoE^{-/-} mice through inhibiting vascular inflammatory response[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(4): 732-738.
- [10] SCHWARTZ S M, VIRMANI R, ROSENFELD M E. The good smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2000, 2(5): 422-429.
- [11] LI L, ZHANG H N, CHEN H Z, et al. SIRT1 acts as a modulator of neointima formation following vascular injury in mice[J]. Circ Res, 2011, 108(10): 1095-1180.
- [12] XU J, LI L, YUN H F, et al. MiR-138 promotes smooth muscle cells proliferation and migration in db/db mice through down-regulation of SIRT1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 463(4): 1159-1164.
- [13] CHI L Y, PENG L J, PAN N A, et al. The anti-atherogenic effects of berberine on foam cell formation are mediated through the upregulation of sirtuin 1[J]. Int J Mol

- Med, 2014, 34(4):1087-1093.
- [14] STEIN M A, LOHMANN C, SCHAEFER N, et al. SIRT1 decreases Lox-1 mediated foam cell formation in atherogenesis[J]. Circulation, 2009, 120(18):S1097.
- [15] ZENG H T, FU Y C, YU W, et al. SIRT1 prevents atherosclerosis via liver-X receptor and NF- κ B signaling in a U937 cell model[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(1):23-28.
- [16] ZHANG L, CHEN Y L, YANG X X, et al. MEK1/2 inhibitors activate macrophage ABCG1 expression and reverse cholesterol transport An anti-atherogenic function of ERK1/2 inhibition[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1861(9):1180-1191.
- [17] LUAN Z X, CHASE A J, NEWBY A C. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(5):769-775.
- [18] ZHANG M J, ZHOU Y, CHEN L, et al. SIRT1 improves VSMC functions in atherosclerosis[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2016, 121(1):11-15.
- [19] GORENNE I, KUMAR S, GRAY K, et al. Vascular smooth muscle cell sirtuin 1 protects against DNA damage and inhibits atherosclerosis[J]. Circulation, 2013, 127(3):386-396.
- [20] BEDI O, DHAWAN V, SHARMA P L, et al. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design • 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.06.037
- [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2016, 389(7):695-712.
- [21] 曹娜, 葛力其, 程明月, 等. 阿托伐他汀通过 SIRT1/NADPH 氧化酶对抗高糖诱导的人脐静脉内皮细胞的氧化损伤作用[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(12):1000-1004.
- [22] 雷军平, 张建君, 古小松, 等. 辛伐他汀通过上调 sirt1 抵抗氧化低密度脂蛋白诱导的内皮细胞衰老[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(20):3840-3844.
- [23] DU G, SONG Y L, ZHANG T, et al. Simvastatin attenuates TNF- α induced apoptosis in endothelial progenitor cells via the upregulation of SIRT1[J]. Int J Mol Med, 2014, 34(1):177-182.
- [24] OTA H, ETO M, KANO M R, et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(11):2205-2211.
- [25] TABUCHI T, SATOH M, ITOH T, et al. MicroRNA-34a regulates the longevity-associated protein SIRT1 in coronary artery disease: effect of statins on SIRT1 and microRNA-34a expression[J]. Clin Sci, 2012, 123(3):161-171.

(收稿日期:2017-08-20 修回日期:2017-11-11)

微小 RNA 经 Wnt 通路调控成骨分化及其力学响应的研究进展*

鄢志雄 综述, 汪洋, 郭勇 Δ 审校

(桂林医学院生物技术学院, 广西桂林 541004)

[关键词] 微小 RNA; Wnt 信号通路; 干细胞; 成骨分化; 力学载荷

[中图分类号] R318.01

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)06-0832-04

微小 RNA(miRNA)是一类长度约 22 nt 的内源性非编码 RNA,主要通过识别靶基因 mRNA 和靶基因 mRNA 的非编码区碱基配对,引导沉默复合体降解 mRNA 或阻碍其翻译,在转录后水平负调控基因的表达^[1]。miRNA 在干细胞分化、增殖和新陈代谢中,起着关键调节作用^[2]。Wnt 信号通路是一个蛋白质相互作用的复杂网络,为生物生长发育所必需^[3-4]。Wnt 信号传导路径较多,据信号转导途径的不同,将 Wnt 信号通路分为经由 β -catenin 的经典 Wnt/ β -catenin 信号通路、调控细胞平面极性的 Wnt/PCP(planner cell polarity pathway)信号通路和调控细胞内钙信号的 Wnt/ Ca^{2+} 信号通路^[3]。后两种被称为非经典 Wnt 信号通路。近年来,研究证明 Wnt 信号通路在干细胞的成骨分化和骨量维持上起着重要作用^[4]。

力学载荷是控制骨重建的一个重要因素,适量的力学载荷能保持骨形态和功能的稳定^[5]。有报道显示机械刺激能通过 Wnt 信号通路途径影响干细胞的成骨分化^[6-7]。近年来大量研

究都集中在机械应力刺激下干细胞成骨分化的分子机制方向^[8-10]。然而,力学转导的确切机制尚未研究清楚。Wnt 信号通路可能在机械刺激下的干细胞成骨分化信号传导过程中有重要地位,而与 Wnt 信号通路相关的 miRNA 也具有巨大的研究价值。本文就 miRNA 通过 Wnt 信号通路调控成骨分化的分子机制及力学载荷对此过程的影响方面的研究现状及新进展做一综述。

1 miRNA 在干细胞成骨分化中的调控作用

干细胞是一种具有多向分化潜能的细胞,其成骨分化是众多基因程序性表达及精细调控的结果。miRNA 作为一种转录后调控因子,它通过调节靶基因 mRNA 的表达,来调控分化过程中多种相关因子和受体,从而完成对干细胞成骨分化的精确调控。近年来大量研究表明,miRNAs 对成骨分化上游信号(如骨形态发生蛋白,即 bone morphogenetic protein, BMP)、成骨分化重要信号通路(如 Wnt 信号通路)及成骨分化下游标志

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(11372351;31660261)。
 Δ 通信作者, E-mail: guoyong74@163.com。

作者简介:鄢志雄(1990-),在读硕士,主要从事骨生物力学和分子医学的研究。