

# SIRT3表观遗传学和心力衰竭病理变化的研究进展

张克坚<sup>1</sup>, 王青雷<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院CCU, 山东 济宁

收稿日期: 2024年8月5日; 录用日期: 2024年8月29日; 发布日期: 2024年9月5日

## 摘要

心力衰竭是各种心脏疾病的终末阶段, 其病理过程贯穿发病的各个环节。SIRT3是SIRTUIN家族的重要一员, 属于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)依赖性脱乙酰酶的Sirtuin家族, 亚细胞主要定位于线粒体, 在心脏中高度表达。表观遗传学不牵涉DNA的序列变化, 而基因组相关功能改变, 比如组蛋白乙酰化相关的SIRT3可通过各种通路及调节因子, 对心肌纤维化、心肌肥厚、心肌凋亡等病理过程进行调节, 对心力衰竭的发生、发展产生重要影响。本文主要综述SIRT3在心力衰竭各病理过程中的研究进展。

## 关键词

SIRT3, 心力衰竭, 表观遗传学, 去乙酰化

# Progress in SIRT3 Epigenetics and Pathological Changes in Heart Failure

Kejian Zhang<sup>1</sup>, Qinglei Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Coronary Intensive-Care Unit, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Aug. 5<sup>th</sup>, 2024; accepted: Aug. 29<sup>th</sup>, 2024; published: Sep. 5<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Heart failure is the terminal stage of various heart diseases, and its pathological process runs through every link of the disease. SIRT3 is an important member of the Sirtuin family, belonging to

\*通讯作者。

文章引用: 张克坚, 王青雷. SIRT3 表观遗传学和心力衰竭病理变化的研究进展[J]. 医学诊断, 2024, 14(3): 256-264.

DOI: 10.12677/md.2024.143038

the sirtuin family of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>)-dependent deacetylases, which is subcellular localized in mitochondria and is highly expressed in the heart. Epigenetics does not involve the sequence changes of DNA, but genome-related functional changes, such as egg acetylation-related SIRT3, can regulate myocardial fibrosis, myocardial hypertrophy, myocardial apoptosis and other pathological processes through various pathways and regulatory factors, and have an important impact on the occurrence and development of heart failure. This paper mainly reviews the progress of SIRT3 in each pathological process of heart failure.

## Keywords

SIRT3, Heart Failure, Epigenetics, Eacetylation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

心力衰竭是因心脏结构或功能异常所引起的心室充盈或射血能力受损的一种临床综合征, 临床主要表现为呼吸困难, 活动耐量下降和体液潴留, 是各种心脏疾病的终末阶段[1]; 具有患病率高、病死率高、再住院率高等特点, 已经成为严重影响我国居民健康的重要公共卫生问题, 其病理包括心肌纤维化、心肌肥厚、心肌凋亡等, 这些病理改变贯穿于心力衰竭病程始终[2]。心脏是一个能量需求高的器官, 其90%以上的能量来自线粒体呼吸[3], 线粒体占据了心肌细胞体积的三分之一, 促进心肌正常的收缩功能。Sirtuin-3 (SIRT3)属于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)依赖性脱乙酰酶的 Sirtuin 家族, 亚细胞主要定位于线粒体, 在多种组织中表达并在心脏中高度表达[4]。表观遗传学是在不改变 DNA 序列的情况下, 通过化学修饰或染色体结构改变, 来影响基因的表达和功能, 其中组蛋白乙酰化与去乙酰化应用甚广。目前已有大量研究显示, SIRT3 可通过各种途径对心肌纤维化、心肌肥厚、心肌凋亡等病理过程进行调节, 对心力衰竭的发生、发展产生重要影响。在这篇综述中, 我们讨论了 SIRT3 去乙酰化在调节心力衰竭各种病理过程中的一些新机制, 并简要阐述了它在心力衰竭方面的治疗潜力。

## 2. SIRT3 的基本概况

Sirtuin 家族包括 Sirtuin 1~7, 其中 Sirtuin 3 (SIRT3)是 SIRTUIN 家族的一种去乙酰化酶[5]。SIRT3 位于染色体 11p15.5 端粒末端[6], 由 399 个氨基酸组成, 有两个功能域: 一个大的罗斯曼折叠和 NAD<sup>+</sup>结合基序, 一个小的螺旋复合体和锌结合基序[7]。严格地说, NAD<sup>+</sup>依赖性 SIRT3 脱乙酰化反应过程包括四个步骤[8]: 首先, 乙酰化底物和 NAD<sup>+</sup>共底物结合在 Rossmann 折叠和锌结合结构域之间的裂缝中, 从而诱导活性位点的闭合和 NAD<sup>+</sup>结合环的稳定。然后, NAD<sup>+</sup>的烟酰胺部分被诱导并以生产性构象埋在附近高度保守的疏水口袋中; 随后, 这种构象使 NAD<sup>+</sup>的  $\alpha$ -面朝向酰基底物, 暴露核糖环的 C1 原子以直接受到酰基底物的羰基氧的亲核攻击。乙酰基因此从底物转移到 NAD<sup>+</sup>的 ADP-核糖部分, 并伴随烟酰胺从 NAD<sup>+</sup>裂解; 接着, C1'-O 烷基酰胺化物中间体在保守的 His 224 的帮助下转化为双环中间体, 其诱导核糖的 2'-OH 基团对 O-烷基酰胺化物中间体的亚胺鎓碳的亲核攻击; 最后, 双环中间体被活化的水分子破坏, 产生脱乙酰化的蛋白质和 2'-O-乙酰基-ADP-核糖。在人类中, 存在两种 SIRT3 亚型(V1, Q9NT47 和 V2, Q9NT47-2)。SIRT3-V1 具有 142 个氨基末端的线粒体定位序列。这全长的 SIRT3 是一个 44kDa 的蛋白质[9], 在线粒体输入后, 被蛋白水解裂解产生一个 28 kDa 的活性酶[10]。不同的是, SIRT3-V2 来自

SIRT3 基因的外显子跳跃, 产生了一种缺乏线粒体靶向序列的蛋白质[11]。

SIRT3 调节各种细胞生物活动, 例如线粒体动力学、新陈代谢和细胞对氧化应激的反应, 已知 SIRT3 衰减或消融与许多疾病的发展有关, 包括癌症[12]和心血管[13]、肾脏[14]、肝脏[15]和神经退行性疾病[16]等。

### 3. 心脏表观遗传学之组蛋白乙酰化

表观遗传学的核心是指在不改变潜在 DNA 序列的情况下发生的基因表达的可遗传变化[17]。主要包括 DNA 甲基化、RNA 甲基化、RNA 干扰、核小体定位、染色质构象改变、染色质重塑、组蛋白修饰等。基因组 DNA 包裹在组蛋白周围形成核小体, 作为染色质的基本单位。核心组蛋白包括 H2 A、H2 B、H3 和 H4。两个 H2 A-H2 B 异二聚体和 H3-H4 异四聚体组成组蛋白八聚体。众所周知, 组蛋白存在着大量的翻译后修饰, 包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化、核糖基化以及罕见的琥珀酰化和丁酰化。这些修饰可以深刻地影响生物体基因的表达, 并与疾病密切相关[18]。具体来说就是组蛋白上一个或多个残基的不同修饰和排列影响组蛋白-DNA 相互作用和核小体相互作用, 导致下游基因表达的变化[19]从而影响疾病的形成、发展, 其中组蛋白乙酰化在心血管疾病中被广泛研究。

具体来说, 组蛋白去乙酰化酶(HDACs)和组蛋白乙酰转移酶(HATs)是两类重要的表观遗传修饰酶, 它们通过调节组蛋白修饰来影响基因的转录活性。研究表明, 肥胖引起的多个心脏蛋白质的乙酰化变化可能是驱动 HFpEF 发展的一种特别相关的修饰, 尤其是导致心肌僵硬和线粒体代谢应激[20]。此外脂肪酸通过调节蛋白乙酰化水平来调控心脏细胞的葡萄糖代谢[21]。Chelladurai P 等人研究发现[22], 组蛋白乙酰化修饰在肺动脉高压(PAH)和相关右心衰竭(RHF)的发病机制中起着重要作用, 并且针对组蛋白乙酰化途径的小分子抑制剂显示出治疗心肌肥厚、纤维化、左心功能障碍、PH 和 RHF 的潜在疗效。Qin 等人认为[23], 抑制 HDACs 或激活 HATs 可以抑制心肌肥厚的发生和发展, 从而具有潜在的治疗心脏疾病的作用, 然而, 目前对于表观遗传调控在心肌肥厚中的具体机制和作用仍需进一步研究。然而截然不同, 有研究发现, 通过双基因敲除 Sirt3 和肉毒碱乙酰转移酶, 可以显著增加心脏线粒体蛋白的乙酰化水平, 但这并没有对心脏线粒体功能产生明显影响, 也没有加剧心脏对压力过载的反应。因此, 过量的线粒体蛋白乙酰化并不是导致心脏线粒体功能障碍和心脏不良重塑的主要原因[24]。这一研究结果挑战了过去的观点, 并为进一步研究心脏疾病的发病机制提供了新的方向。

组蛋白脱乙酰酶(HDAC)是一类表观遗传调节酶, 通过催化乙酰基从组蛋白或非组蛋白的关键赖氨酸残基上去除, 以及通过将其他表观遗传调节因子募集到 DNA 启动子/增强子区域来调节基因转录[25]。SIRT3 作为 III 类组蛋白去乙酰化酶家族成员之一, 在保护心肌的机制十分复杂, 已有大量研究表明, SIRT3 可以通过去乙酰化并激活肝激酶 B1 (LKB1)、叉头蛋白 3a (FOXO3a)、异柠檬酸脱氢酶 2 (IDH2)、亲环素 D (CypD)、Ku70 等相关通路保护心肌细胞免受心肌肥大、血管生成受损、缺血再灌注损伤的; 同样也可介导糖原合成激酶 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ )、FOS/激活蛋白 1 (AP-1)、信号转导及转录激活子 3 (STAT3)等相关通路改善心肌纤维化。这些损伤过程与心力衰竭密切相关。

### 4. SIRT3 与心脏线粒体动力学

线粒体通过相关蛋白进行调控, 不断处于融合 - 分裂变化的这一过程称为线粒体动力学[26]。线粒体的融合和分裂过程是由进化保守的动力蛋白相关 GTPases 家族介导的[27]。在哺乳动物中, 线粒体外膜(OM)和内膜(IM)的融合是分别通过线粒体融合蛋白(MFN1 和 2)和视神经萎缩蛋白(OPA1)介导的[28]。裂变是通过动力蛋白相关蛋白 1 (DRP1) [29]和裂变蛋白 1 (FIS1)促进的[30]。线粒体动力学失调导致线粒体生物生成过多, 抑制线粒体功能[31]。SIRT3 及其下游效应子的失调可能是线粒体功能障碍和心力衰竭之

间的关键环节。有研究[32]报告 OPA1 可作为 SIRT3 的直接靶点, 在病理应激条件下, 线粒体融合蛋白 OPA1 在心脏中被高乙酰化, 这种翻译后修饰降低了该蛋白的 GTP 酶活性。线粒体去乙酰化酶 SIRT3 能使 OPA1 去乙酰化, 提高其 GTP 酶活性, 从而调节线粒体动力学。另有研究[33]表明, 慢性梗死后心脏损伤的特点是线粒体裂变增加, 引发心肌细胞线粒体氧化应激、代谢紊乱、线粒体电位减少和 caspase-9 凋亡, 但是 Sirt3 过度表达减弱了线粒体裂变, 从而保留了线粒体稳态和心肌细胞的活力。此外, 这项研究结果也证实, Sirt3 通过正常化 AMPK-Drp1 通路抑制线粒体裂变。相反, 当 AMPK 活性的抑制时可重新激活了 Drp1, 从而消除了 Sirt3 对线粒体裂变的抑制作用。以上结果表明, Sirt3 增强可能是通过减弱线粒体裂变和使 AMPK-Drp1 轴正常化来延缓梗死后心脏损伤发展的有效方法。近年有研究发现[34], 解偶联蛋白-2 (UCP2) 的过表达可以激活 SIRT3 从而减少心肌细胞的 HR 损伤, 改善线粒体结构和功能, 此外, 还可以抑制心肌线粒体的分裂, 并促进线粒体的融合, 并且 UCP2 的过表达可以增加细胞内 SIRT3 的表达和 NAD<sup>+</sup>/NADH 比值。因此, UCP2 通过调节 SIRT3 的表达和活性, 参与调控心肌细胞的氧化应激和线粒体动力学。

## 5. SIRT3 与氧化应激

氧化应激是指氧自由基产生和清除失衡, 超过机体抗氧化防御能力, 氧化应激可能对生物组织的功能和结构完整性产生有害影响[35], 在心脏重构和心力衰竭的病理生理过程中起着重要作用[36]。Peng 等人研究了[37]氧化应激在诱发心力衰竭中的作用, 发现 LCZ696 (沙库巴曲缬沙坦) 可以通过调节 SIRT3/MnSOD 通路减轻压力负荷诱导的心衰中心肌氧化应激, 该药物已经被推荐用于治疗射血分数降低的心力衰竭, 其心脏保护作用部分是通过 SIRT3 依赖性途径介导, 表明 SIRT3 可能是治疗心力衰竭的靶点。Tomczyk MM 等人发现[38]阿霉素可降低 SIRT3 表达, 显著影响心脏线粒体乙酰化, SIRT3 可以通过调节超氧化物歧化酶 2 (SOD2) 上的 K122 和 K130 乙酰化状态, 以及防止 SOD2 蛋白水平的降低来抑制线粒体氧化应激, 防止阿霉素诱导的心脏重构和功能障碍。此外还有研究[39]发现反式藏红花酸钠(TSC)通过 SIRT3/FOXO3a/SOD2 信号通路使氧糖剥夺再灌注(OGD/R)刺激的大鼠胚胎心肌细胞(H9C2)细胞活性氧(ROS)和丙二醛(MDA)水平降低, 超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)水平升高, 敲除 SIRT3 基因可阻断 TSC 对 OGD/R 刺激 H9C2 细胞的抗氧化作用。因此, 作者认为以上的研究结果提示 TSC 的抗氧化作用依赖于 SIRT3。

## 6. SIRT3 与心肌肥大

心肌肥大是一种适应性反应, 但在长期的病理应激下, 这种反应会发展成为一种伴随心肌细胞丢失、间质成纤维细胞增殖以及胶原的沉积等现象的不可逆过程, 是心血管疾病重要的病理生理变化, 最终可能引起心力衰竭[40]。SIRT3 通常可以去乙酰化作用其信号通路的信号分子改善或防止心肌肥大。一项研究[41]中发现当小鼠心肌细胞受到血管紧张素 II (Ang II) 刺激时, miR-214 的表达显著上调, MiR-214 直接靶向并抑制 SIRT3, 进而降低 SIRT3 对叉头蛋白转录因子 3a (FoxO3a) 的去乙酰化作用, 抑制其转录活性, 导致线粒体融合蛋白 2 (Mfn2) 的下调, 这些作用导致线粒体损伤和功能障碍, 从而促进心肌肥厚, 并导致自发性心衰的发展。另有研究结果发现[42]当心肌细胞受到异丙肾上腺素(ISO)刺激时, SIRT3 的表达显著下调而 SZC-6 (3-(2-bromo-4hydroxyphenyl)-7-hydroxy-2H-chromen-2-one) 直接激活 SIRT3, 通过增加 LKB1 与 SIRT3 的相互作用降低 LKB1 的乙酰化水平, 同时增加了 LKB1 的磷酸化水平和 AMPK 的激活, AMPK 活性的上调导致 Drp1 在 Ser616 位点的磷酸化水平下降, Drp1 向线粒体补充的减少导致 ISO 刺激诱导的线粒体分裂受到抑制, 并起到保护线粒体的作用, 进而减弱心肌肥厚的发展。ATP 酶家族 AAA 结构域包含蛋白 3A (ATAD3A) 是线粒体相关膜(MAM) 中的一个重要调节因子, 通过调控线粒体

钙离子平衡和功能, 维持心脏肥大的心功能和减轻心肌肥大。最新[43]研究发现, ATAD3A 是 NAD<sup>+</sup>依赖的去乙酰化酶 SIRT3 的一个新底物, ATAD3A 的乙酰化降低了其自身寡聚化, 促进了心肌肥大。因此, SIRT3-ATAD3A 轴可能是心肌肥大的潜在治疗靶点。最近的研究表明[44], SIRT3 在应激条件下也可以在细胞核中积累, 降低聚[ADP-核糖]聚合酶 1 (PARP-1)的乙酰化水平和活性来发挥对心脏肥大的保护作用, 从而为 SIRT3 介导的心脏保护作用提供了新的机制见解。然而最近王等人研究发现[45], 过氧化物酶体生物发生因子 5 (PEX5)的下调导致过氧化物体缺乏, 进而破坏了心肌细胞中的线粒体稳态, 而 SIRT3 的表达可以保护 PEX5 的表达, 从而维持了过氧化物体-线粒体的相互作用, 减轻了心肌肥厚的发生。这是 SIRT3 对病理性心脏肥大的保护作用的一种新机制, 超越了其作为线粒体脱乙酰酶的公认作用。以往大量的研究都是细胞质中的 SIRT3 抑制心肌肥大, 核 SIRT3 也可能在抑制心肌肥厚中发挥重要作用。以上研究启发我们, 可以从 SIRT3 分子机制对心肌肥大影响着手, 进一步深入研究心力衰竭发病机制。

## 7. SIRT3 与心肌纤维化

心肌纤维化是一种以细胞外基质成纤维细胞异常增殖、胶原过度沉积及异常分布为特征的病理表现, 是心肌重塑的重要表现之一[46], 在各种心血管疾病作用下致心肌细胞外基质病理性重构, 可发生心律失常、心力衰竭, 甚至心搏骤停和心脏性猝死[47]。SIRT3 与心肌纤维化的关系十分密切, 甚至直接相关。有研究显示[48]敲除 SIRT3 可促进 Ang-II 诱导的 NADPH 氧化酶衍生 ROS 的形成, 并增加转化生长因子  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)的表达, 也促进了周细胞-肌成纤维细胞的转变。这些异常导致血管周围纤维化和心肌纤维化, 从而导致心脏功能障碍。近期实验证实[49], SIRT3 基因敲除小鼠心脏中心肌纤维化、肥厚和 ROS 形成显著增加, 此外, SIRT3 基因敲除小鼠心脏中 p53 和 p53 乙酰化的表达显著增加, 而 GPX-4 的表达减少, 但通过过表达 SIRT3 或药物抑制 p53 乙酰化, 可以减轻肌成纤维细胞中的铁死亡。因此可以得出 SIRT3 介导的心脏纤维化部分是通过一种涉及 p53 乙酰化诱导的肌成纤维细胞中铁死亡的机制。尚有研究表明[50], SIRT3 基因敲除小鼠中激活蛋白-1 (AP-1)转录活性增强, 表现出心脏纤维化和炎症, 然而, 当 SIRT3 在人和新生大鼠心肌细胞中的过表达部分可阻止 TNF- $\alpha$  诱导的炎症和促纤维化反应。值得注意的是, 这些影响与 SIRT3 启动子处的特定组蛋白 H3 赖氨酸 K27 去乙酰化抑制 FOS 的 mRNA 和蛋白质水平以及 AP-1 的 DNA 结合活性的情况有关。综上, SIRT3 的表达情况可能影响心肌纤维化的水平, 因此 SIRT3 也很有可能成为心力衰竭的治疗突破点之一。

## 8. SIRT3 与心肌凋亡

细胞凋亡是在内在基因调控下自主有序地结束机体细胞生命的一种特殊类型的程序性细胞死亡[51], 心肌凋亡是细胞凋亡在心肌细胞的表现。心肌细胞的过度凋亡可造成心肌收缩单位持续性丧失, 使心肌发生结构性病变, 进而削弱心肌的灌注能力, 在不良循环中导致心力衰竭。SIRT3 在心肌细胞凋亡过程中发挥着至关重要的作用。Dai 等人发现[4]在体外高糖条件下, 血管素样生成蛋白 4 (ANGPTL4)与整合素相互作用, 粘着斑激酶(FAK) Tyr397 磷酸化水平增加, 诱导 SIRT3 表达减少, 使超氧化物歧化酶 2 (SOD2)去乙酰化水平降低, 活性氧(ROS)增加, 凋亡标志物(Cleaved Caspase-3 和 Bax/Bcl-2)水平显著上调, 诱导人心肌细胞(AC16)的细胞凋亡。此外还有研究[52]提示褪黑素通过激活 SIRT3 信号通路降低心肌缺血/再灌注诱导的细胞凋亡。虽然现在尚无直接证据显示 sirt3 引起心肌细胞凋亡是而进一步导致心力衰竭发生机制之一, 但可以启发我们从 sirt3 与心肌细胞的凋亡关系出发进一步探索心力衰竭的发病机制, 为心力衰竭的治疗提供新的思路。

## 9. SIRT3 基因多态性与心血管疾病

表观遗传学研究表明, 个体之间的基因表达模式和表观基因修饰特征差异可能与基因多态性的变

异有关。例如, 基因多态性会改变 DNA 序列的结构和价值, 在一定程度上影响基因的表达。此外, 表观遗传学也研究 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 等表观基因修饰的变化对于基因表达模式的影响。DNA 水平上的遗传多态性和表观遗传学的相互影响在人类群体的研究中得到了有力证据。

SIRT3 基因多态性在许多疾病中已有研究, 比如肝脏疾病、胃癌、结核病等方面, 其在心血管疾病中的作用也引起了许多研究者的兴趣。Adam 等[53]从伊拉克杜胡克阿扎迪教学医院心脏中心的 70 例冠状动脉疾病(CAD)病例和 30 例对照中采集血样, 提取基因组 DNA, 基于 PCR 的等位基因基因分型确定 SIRT3 rs11246029 T/C 多态性并通过基因型分析发现, 与对照组相比, CC 基因型的 CAD 风险显著更高, 这提示 SIRT3 基因多态性在 CAD 易感性中的潜在作用但需要进一步的研究来了其潜在机制和治疗意义。此外, 有研究结果表明[54], 在中国北方人群中 SIRT3 基因的 rs28365927 等位基因 A 与 CAD 患者群体之间存在显著的风险降低关联, 其 OR 为 0.727。近年来有研究结果显示[55], SIRT3 基因中 rs11246020 多态性 A 等位基因与慢性心衰相关, 其原因可能由 rs11246020 编码的非同义点突变使 SIRT3 多肽链 208 位缬氨酸变为异亮氨酸, 这种改变位于 SIRT3 蛋白的催化结构域中, 因此有能改变其酶活性。目前 SIRT3 基因多态性在心血管方面尤其是心力衰竭中的研究, 比较罕见, 进一步深入研究可能为心力衰竭的发病机制提供新的亮点。

## 10. 总结与展望

表观遗传学调控已经心脏疾病过程中的研究已经非常普遍了, 大量的研究也提示了 SIRT3 去乙酰化酶在心力衰竭及其病理过程中的潜在作用。但是仍有许多隐藏或未被探及的分子机制需要进一步明确, 如 SIRT3 基因启动子的转录活性的改变导致 SIRT3 表达水平异常, 从而影响心力衰竭的发展。表观遗传变异和遗传多态性之间存在互动效应。表观遗传变异可能通过修改特定的基因表达网络, 影响单核苷酸多态性(SNPs)与邻近基因之间的联合分析结果。此外, 表观基因修饰的变化可能影响 SNPs 与氨基酸序列对疾病易感性和病理学行为的影响。因此我们可以从基因分子学的角度入手进一步探索心力衰竭的发病机制, 明确其分子机制, 以此为切入点, 随着研究的不断深入, SIRT3 有望作为心力衰竭的作用靶点, 设计新药, 调控心力衰竭的病程, 以此推进治疗心衰的步伐。

## 基金项目

济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金(JNHL2021FZD02)。

## 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [2] 吴伟东, 易永盛, 周洋洋. microRNA 在心力衰竭病理变化过程中的调节意义[J]. 心血管病学进展, 2016(5): 554-558.
- [3] Lu, Y., Wang, Y., Wang, X., Chen, H., Cai, Z. and Xiang, M. (2016) SIRT3 in Cardiovascular Diseases: Emerging Roles and Therapeutic Implications. *International Journal of Cardiology*, **220**, 700-705. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.236>
- [4] Dai, L., Xie, Y., Zhang, W., Zhong, X., Wang, M., Jiang, H., *et al.* (2021) Weighted Gene Co-Expression Network Analysis Identifies ANGPTL4 as a Key Regulator in Diabetic Cardiomyopathy via FAK/SIRT3/ROS Pathway in Cardiomyocyte. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 705154. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.705154>
- [5] Zhang, D., Zhang, C., Fu, B., Sun, L., Wang, X., Chen, W., *et al.* (2018) Sirtuin3 Protects Aged Human Mesenchymal Stem Cells against Oxidative Stress and Enhances Efficacy of Cell Therapy for Ischaemic Heart Diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 5504-5517. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13821>
- [6] Chen, Y., Chen, C., Dong, B., Xing, F., Huang, H., Yao, F., *et al.* (2017) AMPK Attenuates Ventricular Remodeling and Dysfunction Following Aortic Banding in Mice via the Sirt3/oxidative Stress Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **814**, 335-342. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.08.042>

- [7] Fu, M., Liu, M., Sauve, A.A., Jiao, X., Zhang, X., Wu, X., *et al.* (2006) Hormonal Control of Androgen Receptor Function through Sirt1. *Molecular and Cellular Biology*, **26**, 8122-8135. <https://doi.org/10.1128/mcb.00289-06>
- [8] Zhang, J., Xiang, H., Liu, J., Chen, Y., He, R. and Liu, B. (2020) Mitochondrial Sirtuin 3: New Emerging Biological Function and Therapeutic Target. *Theranostics*, **10**, 8315-8342. <https://doi.org/10.7150/thno.45922>
- [9] Onyango, P., Celic, I., McCaffery, J.M., Boeke, J.D. and Feinberg, A.P. (2002) SIRT3, a Human SIR2 Homologue, Is an NAD-Dependent Deacetylase Localized to Mitochondria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99**, 13653-13658. <https://doi.org/10.1073/pnas.222538099>
- [10] Schwer, B., North, B.J., Frye, R.A., Ott, M. and Verdin, E. (2002) The Human Silent Information Regulator (sir)2 Homologue Hsirt3 Is a Mitochondrial Nicotinamide Adenine Dinucleotide-Dependent Deacetylase. *The Journal of Cell Biology*, **158**, 647-657. <https://doi.org/10.1083/jcb.200205057>
- [11] Zhang, X., Ameer, F.S., Azhar, G. and Wei, J.Y. (2021) Alternative Splicing Increases Sirtuin Gene Family Diversity and Modulates Their Subcellular Localization and Function. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 473. <https://doi.org/10.3390/ijms22020473>
- [12] Paku, M., Haraguchi, N., Takeda, M., Fujino, S., Ogino, T., Takahashi, H., *et al.* (2021) Sirt3-Mediated SOD2 and Pgc-1 $\alpha$  Contribute to Chemoresistance in Colorectal Cancer Cells. *Annals of Surgical Oncology*, **28**, 4720-4732. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09373-x>
- [13] Mihanfar, A., Nejabati, H.R., Fattahi, A., latifi, Z., Faridvand, Y., Pezeshkian, M., *et al.* (2018) Sirt3-Mediated Cardiac Remodeling/Repair Following Myocardial Infarction. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **108**, 367-373. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.079>
- [14] Li, M., Li, C., Ye, Z., Huang, J., Li, Y., Lai, W., *et al.* (2020) Sirt3 Modulates Fatty Acid Oxidation and Attenuates Cisplatin-Induced AKI in Mice. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 5109-5121. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15148>
- [15] Barroso, E., Rodríguez-Rodríguez, R., Zarei, M., Pizarro-Degado, J., Planavila, A., Palomer, X., *et al.* (2020) SIRT3 Deficiency Exacerbates Fatty Liver by Attenuating the HIF1 $\alpha$ -LIPIN 1 Pathway and Increasing CD36 through Nrf2. *Cell Communication and Signaling*, **18**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00640-8>
- [16] Anamika Khanna, A., Acharjee, P., Acharjee, A. and Trigun, S.K. (2019) Mitochondrial SIRT3 and Neurodegenerative Brain Disorders. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, **95**, 43-53. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2017.11.009>
- [17] Sopic, M., Robinson, E.L., Emanuelli, C., Srivastava, P., Angione, C., Gaetano, C., *et al.* (2023) Integration of Epigenetic Regulatory Mechanisms in Heart Failure. *Basic Research in Cardiology*, **118**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1007/s00395-023-00986-3>
- [18] Stillman, B. (2018) Histone Modifications: Insights into Their Influence on Gene Expression. *Cell*, **175**, 6-9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.032>
- [19] Strahl, B.D. and Allis, C.D. (2000) The Language of Covalent Histone Modifications. *Nature*, **403**, 41-45. <https://doi.org/10.1038/47412>
- [20] Koser, F., Hobbach, A.J., Abdellatif, M., Herbst, V., Türk, C., Reinecke, H., *et al.* (2022) Acetylation and Phosphorylation Changes to Cardiac Proteins in Experimental HfpEF Due to Metabolic Risk Reveal Targets for Treatment. *Life Sciences*, **309**, Article 120998. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120998>
- [21] de Loof, M., Renguet, E., Ginion, A., Bouzin, C., Horman, S., Beauloye, C., *et al.* (2023) Enhanced Protein Acetylation Initiates Fatty Acid-Mediated Inhibition of Cardiac Glucose Transport. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **324**, H305-H317. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00449.2022>
- [22] Chelladurai, P., Boucherat, O., Stenmark, K., Kracht, M., Seeger, W., Bauer, U. M., Bonnet, Chelladurai, P., Boucherat, O., Stenmark, K., Kracht, M., Seeger, W., Bauer, U., *et al.* (2020) Targeting Histone Acetylation in Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Hypertrophy. *British Journal of Pharmacology*, **178**, 54-71. <https://doi.org/10.1111/bph.14932>
- [23] Qin, J., Guo, N., Tong, J. and Wang, Z. (2021) Function of Histone Methylation and Acetylation Modifiers in Cardiac Hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **159**, 120-129. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.06.011>
- [24] Scott, I. and Sack, M.N. (2020) Rethinking Protein Acetylation in Pressure Overload-Induced Heart Failure. *Circulation Research*, **127**, 1109-1111. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317910>
- [25] Yu, Q., Zhao, G., Liu, J., Peng, Y., Xu, X., Zhao, F., *et al.* (2023) The Role of Histone Deacetylases in Cardiac Energy Metabolism in Heart Diseases. *Metabolism*, **142**, Article 155532. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155532>
- [26] Chan, D.C. (2020) Mitochondrial Dynamics and Its Involvement in Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **15**, 235-259. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711>
- [27] van der Blik, A.M., Shen, Q. and Kawajiri, S. (2013) Mechanisms of Mitochondrial Fission and Fusion. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **5**, a011072. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011072>

- [28] Hu, J., Liu, T., Fu, F., Cui, Z., Lai, Q., Zhang, Y., *et al.* (2022) Omentin1 Ameliorates Myocardial Ischemia-Induced Heart Failure via SIRT3/FOXO3a-Dependent Mitochondrial Dynamical Homeostasis and Mitophagy. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 447. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03642-x>
- [29] Nan, J., Hu, H., Sun, Y., Zhu, L., Wang, Y., Zhong, Z., *et al.* (2017) TNFR2 Stimulation Promotes Mitochondrial Fusion via Stat3- and NF- $\kappa$ B-Dependent Activation of OPA1 Expression. *Circulation Research*, **121**, 392-410. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.311143>
- [30] 胡伯昂. SIRT3 基因在慢性心力衰竭患者中的表达及其与氧化应激的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2019.
- [31] Li, H. and Cai, Z. (2023) SIRT3 Regulates Mitochondrial Biogenesis in Aging-Related Diseases. *The Journal of Biomedical Research*, **37**, 77-88. <https://doi.org/10.7555/jbr.36.20220078>
- [32] Samant, S.A., Zhang, H.J., Hong, Z., Pillai, V.B., Sundaresan, N.R., Wolfgeher, D., *et al.* (2014) SIRT3 Deacetylates and Activates OPA1 to Regulate Mitochondrial Dynamics during Stress. *Molecular and Cellular Biology*, **34**, 807-819. <https://doi.org/10.1128/mcb.01483-13>
- [33] Liu, J., Yan, W., Zhao, X., Jia, Q., Wang, J., Zhang, H., Liu, C., He, K. and Sun, Z. (2019) Sirt3 Attenuates Post-Infarction Cardiac Injury via Inhibiting Mitochondrial Fission and Normalization of Ampk-Drp1 Pathways. *Cellular Signalling*, **53**, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.09.009>
- [34] Geng, Z., Chen, W., Lu, Q., Fu, B. and Fu, X. (2024) UCP2 Overexpression Activates SIRT3 to Regulate Oxidative Stress and Mitochondrial Dynamics Induced by Myocardial Injury. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **753**, Article 109918. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.109918>
- [35] Tsutsui, H., Kinugawa, S. and Matsushima, S. (2008) Mitochondrial Oxidative Stress and Dysfunction in Myocardial Remodelling. *Cardiovascular Research*, **81**, 449-456. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn280>
- [36] Pagan, L.U., Gomes, M.J., Martinez, P.F. and Okoshi, M.P. (2022) Oxidative Stress and Heart Failure: Mechanisms, Signalling Pathways, and Therapeutics. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, 1-3. <https://doi.org/10.1155/2022/9829505>
- [37] Peng, S., Lu, X., Qi, Y., Li, J., Xu, J., Yuan, T., *et al.* (2020) LCZ696 Ameliorates Oxidative Stress and Pressure Overload-Induced Pathological Cardiac Remodeling by Regulating the Sirt3/MnSOD Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2020/9815039>
- [38] Chen, Y., Luo, H., Sun, L., Xu, M., Yu, J., Liu, L., *et al.* (2018) Dihydromyricetin Attenuates Myocardial Hypertrophy Induced by Transverse Aortic Constriction via Oxidative Stress Inhibition and SIRT3 Pathway Enhancement. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 2592. <https://doi.org/10.3390/ijms19092592>
- [39] Chang, G., Chen, Y., Zhang, H. and Zhou, W. (2019) Trans Sodium Crocetin Alleviates Ischemia/reperfusion-Induced Myocardial Oxidative Stress and Apoptosis via the SIRT3/FOXO3a/SOD2 Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **71**, 361-371. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.03.056>
- [40] 郑婧婧, 卜宁, 赵钊, 等. 心肌肥大表观遗传调控的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2022(3): 520-524.
- [41] Ding, Y., Zhang, Y., Lu, J., Li, B., Yu, W., Yue, Z., *et al.* (2020) MicroRNA-214 Contributes to Ang II-Induced Cardiac Hypertrophy by Targeting SIRT3 to Provoke Mitochondrial Malfunction. *Acta Pharmacologica Sinica*, **42**, 1422-1436. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00563-7>
- [42] Li, Z., Lu, G., Lu, J., Wang, P., Zhang, X., Zou, Y., *et al.* (2022) SZC-6, a Small-Molecule Activator of SIRT3, Attenuates Cardiac Hypertrophy in Mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, **44**, 546-560. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00966-8>
- [43] Li, Z., Hu, O., Xu, S., Lin, C., Yu, W., Ma, D., *et al.* (2024) The SIRT3-ATAD3A Axis Regulates MAM Dynamics and Mitochondrial Calcium Homeostasis in Cardiac Hypertrophy. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 831-847. <https://doi.org/10.7150/ijbs.89253>
- [44] Feng, X., Wang, Y., Chen, W., Xu, S., Li, L., Geng, Y., *et al.* (2020) SIRT3 Inhibits Cardiac Hypertrophy by Regulating PARP-1 Activity. *Aging*, **12**, 4178-4192. <https://doi.org/10.18632/aging.102862>
- [45] Wang, M., Ding, Y., Hu, Y., Li, Z., Luo, W., Liu, P., *et al.* (2023) SIRT3 Improved Peroxisomes-Mitochondria Interplay and Prevented Cardiac Hypertrophy via Preserving PEX5 Expression. *Redox Biology*, **62**, Article 102652. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102652>
- [46] Soliman, H. and Rossi, F.M.V. (2020) Cardiac Fibroblast Diversity in Health and Disease. *Matrix Biology*, **91**, 75-91. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.05.003>
- [47] 易胜利, 邓玮. 心肌纤维化发病机制研究进展[J]. 现代医药生, 2022, 38(12): 2051-2055.
- [48] Su, H., Zeng, H., Liu, B. and Chen, J. (2020) Sirtuin 3 Is Essential for Hypertension-Induced Cardiac Fibrosis via Mediating Pericyte Transition. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 8057-8068. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15437>



- [49] Su, H., Cantrell, A.C., Chen, J., Gu, W. and Zeng, H. (2023) SIRT3 Deficiency Enhances Ferroptosis and Promotes Cardiac Fibrosis via P53 Acetylation. *Cells*, **12**, Article 1428. <https://doi.org/10.3390/cells12101428>
- [50] Palomer, X., Román-Azcona, M.S., Pizarro-Delgado, J., Planavila, A., Villarroya, F., Valenzuela-Alcaraz, B., *et al.* (2020) Sirt3-Mediated Inhibition of FOS through Histone H3 Deacetylation Prevents Cardiac Fibrosis and Inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0114-1>
- [51] 雷雨, 任静, 付蓉, 等. 心力衰竭与心肌细胞凋亡及中医药研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2021(9): 1834-1837.
- [52] Zhai, M., Li, B., Duan, W., Jing, L., Zhang, B., Zhang, M., *et al.* (2017) Melatonin Ameliorates Myocardial Ischemia Reperfusion Injury through Sirt3-Dependent Regulation of Oxidative Stress and Apoptosis. *Journal of Pineal Research*, **63**, e12419. <https://doi.org/10.1111/jpi.12419>
- [53] Adam, L.N., Al-Habib, O.A.M. and Shekha, M.S. (2023) Exploring the Role of Sirtuin 3 Gene Polymorphisms and Oxidative Stress Markers in the Susceptibility to Coronary Artery Disease. *Molecular Biology Reports*, **50**, 9221-9228. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08825-3>
- [54] Song, X., Wang, H., Wang, C., Ji, G., Jiang, P., Liang, D., *et al.* (2022) Association of Sirtuin Gene Polymorphisms with Susceptibility to Coronary Artery Disease in a North Chinese Population. *BioMed Research International*, **2022**, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2022/4294008>
- [55] 朱林. SIRT3 基因多态性与老年慢性心衰相关性的初步临床研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2017.