

神经氨酸酶 1 在心血管疾病中的研究进展

王帅兵 刘江文 黄从新

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

【摘要】 神经氨酸酶(NEU)是一类分解细胞表面唾液酸的酶。在哺乳动物中,NEU 分为 NEU1、NEU2、NEU3 和 NEU4 四种类型,其中 NEU1 作用最为广泛,现已证明在神经系统疾病、呼吸系统疾病和癌症等疾病的发生发展中起重要作用。近年来,NEU1 在心血管中的作用也逐渐得到重视,尤其是在动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤、心力衰竭和心肌病等心血管疾病中扮演着重要角色,现对 NEU1 在上述心血管疾病方面的作用进行综述。

【关键词】 神经氨酸酶 1;动脉粥样硬化;缺血再灌注损伤;心力衰竭;心肌病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.11.006

Neuraminidase 1 in Cardiovascular Disease

WANG Shuaibing, LIU Jiangwen, HUANG Congxin

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Neuraminidase (NEU) is a group of enzymes that break down sialic acid on the cell surface. In mammals, NEU can be divided into four types: NEU1, NEU2, NEU3 and NEU4. Among which NEU1 has the most extensive functions, and it has been proved that it plays an important role in the occurrence and development of diseases such as nervous system disease, respiratory disease and cancer. In recent years, the role of NEU1 in cardiovascular system has been paid more and more attention, especially in cardiovascular disease such as atherosclerosis, ischemia reperfusion injury, heart failure and cardiomyopathy. This article reviews the role of NEU1 in cardiovascular disease.

【Key words】 Neuraminidase 1; Atherosclerosis; Ischemia reperfusion injury; Heart failure; Cardiomyopathy

神经氨酸酶(neuraminidase, NEU)又称唾液酸酶,通过识别糖蛋白或糖脂末端的 α -糖苷键,并酶促去除唾液酸残基发挥作用。在哺乳动物中,迄今已鉴定出四种内源性 NEU,分别为 NEU1、NEU2、NEU3 和 NEU4。其中,NEU1 与各种疾病的关系最为密切,因为它在哺乳动物中的含量最高^[1]。在人类中,NEU1 在胰腺中高度表达,其次是骨骼肌、肾脏、胎盘、心脏、肺和肝脏。NEU1 与保护蛋白/组织蛋白酶 A (protective protein/cathepsin A, PPCA) 和 β -半乳糖苷酶在溶酶体中形成多酶复合物以发挥其降解唾液酸的功能,当复合物解离时导致 NEU1 失活^[2]。NEU1 参与体内各种细胞代谢行为和信号传递的调节,并影响心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、神经系统疾病、呼吸系统疾病和癌症等相关疾病的发展^[3]。

尽管进行了几十年的基础和临床研究,CVD 在全球范围内仍是主要的死亡原因,并极大地造成健康损失和经济负担^[4]。据推算,中国 CVD 的现患人数为

3.3 亿,在人口老龄化和代谢危险因素持续流行的双重压力下,CVD 的负担仍将持续增加^[5]。CVD 是一种损害心脏和血管的疾病的统称,包括动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤、心力衰竭和心肌病等。传统药物治疗存在多靶点,易造成多器官损伤等副作用,及时了解疾病的特异性靶点,有针对性地在分子层面进行干预是预防与治疗 CVD 的重中之重。临床研究^[6]显示,对于既往有 CVD 病史的流感患者,使用抗流感药物奥司他韦治疗后其心血管事件复发率显著低于未使用组。此外,国内外专家共识声明^[7-8]均建议暴发性心肌炎患者应尽早接受 NEU 抑制剂等抗病毒治疗,以降低其死亡率并获得更好的预后。因此,作为治疗 CVD 的新兴靶点,NEU1 与 CVD 的关系逐渐受到研究人员的重视。现对与 NEU1 密切相关的动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤、心力衰竭和心肌病等 CVD 做一综述,以期对临床治疗 CVD 带来新的思路。

基金项目:湖北省技术创新专项(重大项目)(2016ACA153)

通信作者:黄从新, E-mail: huangcongxin@vip.163.com

1 动脉粥样硬化

动脉内皮下脂质堆积在动脉粥样硬化病变发展过程中起着至关重要的作用。研究^[9]表明, NEU1 通过去除低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 的唾液酸残基并增加其被巨噬细胞吞噬是动脉粥样硬化的初始阶段, 同时触发主动脉脂肪条纹的形成。因此, NEU1 对 LDL 的去唾液酸化修饰被认为是致动脉粥样硬化的主要步骤^[10]。在亚等位基因 NEU1 小鼠中, 其 NEU1 表达水平和活性显著下降, 通过稳定表达肝脏 LDL 受体蛋白来增强 LDL 的摄取, 从而降低血清胆固醇水平, 而使用辅助依赖性腺病毒逆转小鼠的亚等位基因 NEU1 活性, 导致极低密度脂蛋白和甘油三酯转运蛋白的产生增加^[11]。该研究强有力地支持了 NEU1 在脂蛋白的摄取和产生之间的中心作用。White 等^[12]进一步研究发现, 与雄性载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因敲除 (*ApoE*^{-/-}) 小鼠相比, 特异性低表达 NEU1 的 *ApoE*^{-/-} (*Neu1*^{hypo} *ApoE*^{-/-}) 小鼠可降低血清极低密度脂蛋白和 LDL 胆固醇水平, 从而减少炎症细胞的浸润, 并显著减少动脉粥样硬化病变面积。与该结果一致的是, 给予 NEU 抑制剂 2-脱氧-2,3-二脱氢-N-乙酰神经氨酸 (2-deoxy-2,3-didehydro-N-acetylneuraminic acid, DANA) 对 *ApoE*^{-/-} 小鼠有显著的抗动脉粥样硬化作用。

炎症反应在动脉粥样硬化中起着重要作用。在动脉粥样硬化斑块中, 炎症因子脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 诱导单核细胞和巨噬细胞表达 NEU1, 随后上调的 NEU1 增强 CD80、肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 的释放, 同时促进单核/巨噬细胞的促炎和活化表型来增强其吞噬和迁移能力。更重要的是, 单核/巨噬细胞中的 LPS、NEU1 和 IL-1 β 作为正反馈回路中的炎症增强因子, 进一步促进动脉粥样硬化的病变发展并增加斑块的不稳定性^[13]。此外, 修饰的 LDL 也具有促炎特性, 易于聚集和形成复合物, 进一步增加其致动脉粥样硬化性^[14]。由 NEU1 介导的从白细胞 β 2 整合素或内皮细胞细胞间黏附分子-1 中去唾液酸化, 已被证明可增强白细胞与内皮细胞之间的相互作用, 从而促进白细胞募集导致动脉粥样硬化的血管炎症^[15]。鉴于以上背景, White 等^[12]继续探讨 NEU1 对炎症的影响, 研究发现与 *ApoE*^{-/-} 小鼠相比, *Neu1*^{hypo} *ApoE*^{-/-} 小鼠在主动脉根部显示更少的巨噬细胞、T 细胞和平滑肌细胞, 这意味着斑块内的炎症程度和细胞募集程度降低。

此外, 随着年龄的增长, 在细胞外基质重塑过程中所释放的弹性蛋白肽 (elastin-derived peptides, EDP) 可促进动脉粥样硬化的进展, 而由弹性蛋白结合蛋

白、PPCA 和 NEU1 组成的弹性蛋白受体复合物 (elastin receptor complex, ERC) 参与内源性 EDP 的反应。Gayral 等^[16]报道了 EDP 通过 NEU1/PI3K γ 信号通路途径诱导单核细胞迁移和活性氧产生来加重动脉粥样硬化。因此, 给予 V14 肽或 NEU 抑制剂 DANA 可有效阻断 EDP 与 ERC 之间的相互作用, 同时改善 CD36 的唾液酸化水平并减少巨噬细胞对氧化型 LDL 的摄取, 最终降低 EDP 的致动脉粥样硬化作用^[17]。更重要的是, V14 肽与 DANA 还可阻断 EDP 与 ERC 结合后由 NEU1 介导的单核细胞 β 2 整合素和内皮细胞细胞间黏附分子-1 的去唾液酸化, 减弱单核细胞向炎症部位的募集及其跨内皮迁移能力^[18]。

2 缺血再灌注损伤

炎症已被确定为缺血再灌注损伤后决定心脏重构及其预后的关键因素之一^[19-20]。细胞中过表达 NEU1 通过增强单核细胞和巨噬细胞的促炎状态来促进肿瘤坏死因子- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子的释放^[13,21], 从而诱导或加剧缺血性心肌损伤。Heimerl 等^[22]报道缺血再灌注诱导后, 小鼠左心室 NEU 活性上调, 这与可导致心肌肥厚和心功能不全的多酶复合物水平升高有关。而亚等位基因 NEU1 小鼠由于 NEU1 活性较低, 促炎性单核细胞转变为抗炎性巨噬细胞, 因此其左心室功能得以改善。此外, 沉默 NEU1 同样可减少炎症细胞的积聚, 抵抗由异丙肾上腺素诱导的缺血性心肌损伤^[23]。

线粒体功能障碍和结构变化与缺血性心肌损伤的发生发展密切相关^[24]。有研究^[25]已证实, 急性心肌梗死患者的血清 NEU1 水平明显升高。在大鼠心脏中, 缺血再灌注诱导后沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1) 与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ co-activator 1 α , PGC-1 α) 的表达下调, 表现为活性氧的产生增加和线粒体功能障碍^[26]。进一步的实验发现, 心肌细胞特异性 NEU1 缺乏通过 SIRT1/PGC-1 α 轴改善小鼠心肌梗死后的线粒体能量代谢和氧化应激, 进而改善心肌重构并恢复心脏功能, 提高其存活率。与此相反, 抑制 SIRT1 或 PGC-1 α 的活性可消除心肌细胞特异性 NEU1 缺乏所产生的有益影响^[27]。

此外, 急性冠脉综合征患者血浆中 NEU1 下游代谢产物 N-乙酰神经氨酸 (N-acetylneuraminic acid, Neu5Ac) 的水平明显升高, 与冠状动脉的病变程度密切相关, 可预测急性冠脉综合征患者接受经皮冠状动脉介入治疗后主要不良心血管事件的发生概率^[28]。Zhang 等^[23]通过功能代谢组学研究进一步确定了 Neu5Ac 在急性心肌梗死中的关键作用。Neu5Ac 通过

特异性结合 RhoA 和 Cdc42 并激活 Rho/ROCK-JNK/ERK 信号通路,从而在体外和体内引发心肌损伤。而在冠状动脉结扎和异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌缺血模型中,沉默 NEU1 显著降低血清 Neu5Ac 水平,同时有效改善氧糖剥夺诱导的心肌细胞缺血性损伤。有趣的是,抗流感药物奥司他韦可通过提高心肌代谢活性与抑制细胞凋亡来保护心肌细胞免受缺血性损伤^[10]。

3 心力衰竭

尽管病理性肥厚最初是由心室向心性生长所诱导的一种代偿反应,但长期的心肌细胞延长、收缩功能障碍可导致心腔扩张和室壁变薄^[29]。上述骨髓移植实验^[22]证明,NEU1 上调后通过促进侵入的单核/巨噬细胞的炎症、增强心肌细胞肥大、削弱缝隙连接功能,导致心力衰竭的发展。因此,尽早地抑制这种心肌肥厚有助于防止其转变为心力衰竭^[30]。Chen 等^[31]研究发现在肥厚型心脏病患者以及小鼠和大鼠的肥厚心脏模型中 NEU1 水平明显升高,而心肌细胞特异性 NEU1 缺乏可减轻横向主动脉缩窄或盐酸异丙肾上腺素输注引起的肥大效应。在机制上,NEU1 扩散至细胞核并与转录因子 GATA4 相互作用,导致胎儿基因(Nppa 和 Nppb)的产生,从而导致心肌肥厚。而对人 NEU1 具有高亲和力的新型化合物 C-09,可有效阻止细胞和动物模型中心脏重构的发展。

越来越多的证据^[32-33]表明异常的唾液酸化是心力衰竭的一个重要因素。基于以上背景,Li 等^[34]报道心力衰竭患者血浆 Neu5Ac 水平升高与心血管死亡及心脏移植事件等不良临床结局风险的增加之间具有显著相关性。而奥司他韦对异丙肾上腺素和血管紧张素 II 所诱导的小鼠心力衰竭模型可显著抑制其去唾液酸化,降低血浆 Neu5Ac 水平,并改善小鼠心脏功能^[15]。为验证 NEU1 抑制剂在上述动物模型中所获得的结果,由 388 例患者参与的第一项随机、开放标签、空白对照临床试验(NCT05008679,中国武汉)已启动,以确定奥司他韦对慢性心力衰竭患者血清 Neu5Ac 水平的影响,并对其治疗效果进行临床评估。

4 心肌病

蒽环类药物多柔比星(doxorubicin, DOX)是治疗肺癌、乳腺癌、白血病等多种癌症最常见和最有效的化疗药物之一。然而,大量研究^[35-37]证实 DOX 累积剂量过高会导致不可逆性心肌病和心力衰竭,使其临床应用受到限制。线粒体功能障碍被认为是 DOX 诱导的心脏毒性并最终导致心力衰竭的关键因素^[38]。NEU1 通过促进线粒体动力蛋白相关蛋白 1 介导的线粒体分裂和 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自

噬来促进 DOX 诱导的心脏毒性。因此,NEU1 抑制剂奥司他韦和线粒体动力蛋白相关蛋白 1 抑制剂 Mdivi-1 表现出协同作用,通过降低促凋亡蛋白 Bax 和 Bad 的表达,促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,以及减少胱天蛋白酶-3 和胱天蛋白酶-9 的释放,显著抑制心肌细胞的凋亡,从而有效地改善 DOX 诱导的心脏功能障碍^[39]。

作为糖尿病患者心力衰竭的主要原因之一,糖尿病心脏病可引起心肌肥厚和舒张/收缩功能障碍^[40]。氧化应激和炎症反应在糖尿病心脏病的发展中起着关键作用^[41-42]。Guo 等^[43]进一步研究发现 NEU1 在链脲佐菌素诱导的糖尿病心脏病小鼠模型或高糖刺激的心肌细胞中显著上调,并通过抑制 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和沉默信息调节因子 3(sirtuin 3, SIRT3)的活性及表达水平来促进随后的氧化应激、炎症反应、纤维化和细胞凋亡,从而引起心脏功能障碍。而沉默 NEU1 则可通过 AMPK/SIRT3 信号通路抑制活性氧产生和炎症反应,从而改善心脏重构,并减轻由链脲佐菌素诱导的糖尿病心脏病。

5 总结与展望

综上所述,NEU1 在动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤、心力衰竭和心肌病等 CVD 的发生发展中起着至关重要的作用。同时越来越多的研究证明抑制 NEU1 具有有效的心肌保护作用,这使其应用于临床防治 CVD 成为可能。鉴于在该领域进行的研究数量较为有限,有理由认为 NEU1 在 CVD 进展中的更多机制仍有待发现。此外,目前临床上的 NEU1 抑制剂仅有益于抗流感病毒的奥司他韦和扎那米韦等,但其应用于 CVD 是否获益仍需进一步研究。因此有必要进行更多的研究和大型临床试验来证明 NEU1 抑制剂在 CVD 治疗中的有效性和安全性,从而为 CVD 的治疗提供新的见解和思路。

参考文献

- [1] Zhang JY, Chen QQ, Li J, et al. Neuraminidase 1 and its inhibitors from Chinese herbal medicines: an emerging role for cardiovascular diseases[J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(4): 843-862.
- [2] Bonten EJ, Annunziata I, d' Azzo A. Lysosomal multienzyme complex: pros and cons of working together[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(11): 2017-2032.
- [3] Varki A. Sialic acids in human health and disease[J]. *Trends Mol Med*, 2008, 14(8): 351-360.
- [4] Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(25): 2361-2371.
- [5] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(6): 553-578.
- [6] Casscells SW, Granger E, Kress AM, et al. Use of oseltamivir after influenza infection is associated with reduced incidence of recurrent adverse cardiovascular

- outcomes among military health system beneficiaries with prior cardiovascular diseases[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009, 2(2):108-115.
- [7] Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(1):41-58.
- [8] Wang DW, Li S, Jiang JG, et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(2):187-202.
- [9] Demina EP, Smutova V, Pan X, et al. Neuraminidases 1 and 3 trigger atherosclerosis by desialylating low-density lipoproteins and increasing their uptake by macrophages[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(4):e18756.
- [10] Betteridge KB, Arkill KP, Neal CR, et al. Sialic acids regulate microvessel permeability, revealed by novel in vivo studies of endothelial glycocalyx structure and function[J]. *J Physiol*, 2017, 595(15):5015-5035.
- [11] Yang A, Gyulay G, Mitchell M, et al. Hypomorphic sialidase expression decreases serum cholesterol by downregulation of VLDL production in mice[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(12):2573-2585.
- [12] White EJ, Gyulay G, Lhoták Š, et al. Sialidase down-regulation reduces non-HDL cholesterol, inhibits leukocyte transmigration, and attenuates atherosclerosis in ApoE knockout mice[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(38):14689-14706.
- [13] Sieve I, Ricke-Hoch M, Kasten M, et al. A positive feedback loop between IL-1 β , LPS and NEU1 may promote atherosclerosis by enhancing a pro-inflammatory state in monocytes and macrophages[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 103-105:16-28.
- [14] Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:1273042.
- [15] Feng CG, Zhang L, Almulki L, et al. Endogenous PMN sialidase activity exposes activation epitope on CD11b/CD18 which enhances its binding interaction with ICAM-1[J]. *J Leukoc Biol*, 2011, 90(2):313-321.
- [16] Gayral S, Garnotel R, Castaing-Berthou A, et al. Elastin-derived peptides potentiate atherosclerosis through the immune Neu1-PI3K γ pathway [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(1):118-127.
- [17] Kawecki C, Bocquet O, Schmelzer CEH, et al. Identification of CD36 as a new interaction partner of membrane NEU1: potential implication in the pro-atherogenic effects of the elastin receptor complex[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(4):791-807.
- [18] Bocquet O, Tembely D, Rioult D, et al. Characterization of novel interactions with membrane NEU1 highlights new regulatory functions for the elastin receptor complex in monocyte interaction with endothelial cells[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1):206.
- [19] Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair [J]. *Circ Res*, 2012, 110(1):159-173.
- [20] Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):92-100.
- [21] Allendorf DH, Franssen EH, Brown GC. Lipopolysaccharide activates microglia via neuraminidase 1 desialylation of toll-like receptor 4[J]. *J Neurochem*, 2020, 155(4):403-416.
- [22] Heimerl M, Sieve I, Ricke-Hoch M, et al. Neuraminidase-1 promotes heart failure after ischemia/reperfusion injury by affecting cardiomyocytes and invading monocytes/macrophages[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(6):62.
- [23] Zhang L, Wei TT, Li Y, et al. Functional metabolomics characterizes a key role for N-acetylneuraminic acid in coronary artery diseases[J]. *Circulation*, 2018, 137(13):1374-1390.
- [24] Ong SB, Gustafsson AB. New roles for mitochondria in cell death in the reperfused myocardium[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2):190-196.
- [25] Sürer Gökmen S, Kazezoğlu C, Sunar B, et al. Relationship between serum sialic acids, sialic acid-rich inflammation-sensitive proteins and cell damage in patients with acute myocardial infarction [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44(2):199-206.
- [26] Yuan Y, Cruzat VF, Newsholme P, et al. Regulation of SIRT1 in aging: roles in mitochondrial function and biogenesis[J]. *Mech Ageing Dev*, 2016, 155:10-21.
- [27] Guo Z, Fan D, Liu FY, et al. NEU1 regulates mitochondrial energy metabolism and oxidative stress post-myocardial infarction in mice via the SIRT1/PGC-1 α axis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:821317.
- [28] 王晓英, 刘盼, 韩丹. 急性冠脉综合征患者血浆 Neu5Ac, sLRP-1 表达变化及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(8):934-939.
- [29] Schiattarella GG, Hill JA. Inhibition of hypertrophy is a good therapeutic strategy in ventricular pressure overload[J]. *Circulation*, 2015, 131(16):1435-1447.
- [30] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(7):387-407.
- [31] Chen QQ, Ma GX, Liu JF, et al. Neuraminidase 1 is a driver of experimental cardiac hypertrophy[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3770-3782.
- [32] Deng W, Ednie AR, Qi J, et al. Aberrant sialylation causes dilated cardiomyopathy and stress-induced heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(5):57.
- [33] Verdonschot JAJ, Wang P, van Bilsen M, et al. Metabolic profiling associates with disease severity in nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. *J Card Fail*, 2020, 26(3):212-222.
- [34] Li CZ, Zhao MM, Xiao L, et al. Prognostic value of elevated levels of plasma N-acetylneuraminic acid in patients with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(11):e008459.
- [35] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy[J]. *Circulation*, 2015, 131(22):1981-1988.
- [36] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin[J]. *Cancer*, 2003, 97(11):2869-2879.
- [37] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36):2768-2801.
- [38] Osathanon N, Phrommintikul A, Chattipakorn SC, et al. Effects of doxorubicin-induced cardiotoxicity on cardiac mitochondrial dynamics and mitochondrial function; insights for future interventions [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12):6534-6557.
- [39] Qin Y, Lv C, Zhang X, et al. Neuraminidase1 inhibitor protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppressing Drp1-dependent mitophagy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:802502.
- [40] Lee MMY, McMurray JJY, Lorenzo-Almorós A, et al. Diabetic cardiomyopathy [J]. *Heart*, 2019, 105(4):337-345.
- [41] Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(3):144-153.
- [42] Wang M, Zhang WB, Zhou BQ, et al. The signal transduction pathway of PKC/NF- κ B/c-fos may be involved in the influence of high glucose on the cardiomyocytes of neonatal rats[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8:8.
- [43] Guo Z, Tuo H, Tang N, et al. Neuraminidase 1 deficiency attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, inflammation via AMPK-SIRT3 pathway in diabetic cardiomyopathy mice[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2):826-840.

收稿日期:2023-01-13