

SIRT1 介导的信号通路在阿霉素诱导心脏毒性中的作用机制

李登科 张伟 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】 沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 通过介导多种信号通路参与调节氧化应激、线粒体功能、细胞凋亡、炎症反应、内质网应激、纤维化等病理生理过程, 在阿霉素诱导的心脏毒性中发挥保护作用。现总结 SIRT1 介导的信号通路在阿霉素诱导心脏毒性中的作用机制。

【关键词】 沉默信息调节因子 1; 信号通路; 阿霉素; 心脏毒性

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.03.015

The Mechanisms of SIRT1-Mediated Signal Pathway in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity

LI Dengke, ZHANG Wei, HUANG Congxin

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

【Abstract】 Silence information regulator 1 (SIRT1) plays a protective role in doxorubicin-induced cardiotoxicity by mediating a variety of signaling pathways to participate in the regulation of oxidative stress, mitochondrial function, apoptosis, inflammatory response, endoplasmic reticulum stress, fibrosis and other pathological and physiological processes. This review summarizes the mechanisms of SIRT1-mediated signaling pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity.

【Keywords】 Silence information regulator 1; Signal pathway; Doxorubicin; Cardiotoxicity

阿霉素 (doxorubicin, DOX) 是一种广泛应用的化疗药物, 用于治疗各种类型的癌症, 然而 DOX 的剂量依赖性心脏毒性极大地限制了其临床应用, 最终导致不可逆的退行性心脏病和充血性心力衰竭^[1]。越来越多的证据表明, 沉默信息调节因子 1 (silence information regulator 1, SIRT1) 在心脏老化、糖尿病心肌病、DOX 诱导的心脏毒性 (DOX-induced cardiotoxicity, DIC) 中发挥保护作用^[2]。现综述近年来 SIRT1 在 DIC 中发挥保护作用的潜在机制。

1 SIRT1/Nrf2 通路

核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是一种抗氧化反应的主要调节因子, 在大多数组织中表达, 并且在调节心肌细胞抗氧化反应相关的酶的表达中起主要作用。各种体外和体内研究^[3] 表明靶向 Nrf2 可能具有改善心血管疾病的潜力。近年来有研究表明 SIRT1 可调节 Nrf2 的活性。Li 等^[4] 报道了漆黄素通过增加 SIRT1 的表达和 Nrf2 的核易位逆转了谷胱甘肽过氧化物酶 4

的表达水平来减轻心肌细胞铁死亡, 从而缓解了 DOX 引起的心功能不全、心肌纤维化和心脏肥大。也有研究表明 Nrf2 可调节 SIRT1 的活性。Lu 等^[5] 的研究指出白藜芦醇和天然成纤维细胞生长因子 1 (fibroblast growth factor 1, FGF1) 联合治疗在 DOX 处理的动物模型中表现出强大的抗氧化能力, 进一步分析其机制表明白藜芦醇和 FGF1 可激活 SIRT1 和 Nrf2 的表达, 而抑制 SIRT1 或 Nrf2 都将消除白藜芦醇和 FGF1 对心脏的保护作用, 令人意外的是, 短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 介导的 Nrf2 沉默明显降低了 SIRT1 的蛋白表达, 并阻断了白藜芦醇诱导的 SIRT1 激活, 提示 SIRT1 和 Nrf2 之间可能形成了正反馈回路。从目前的研究中可得出结论, 即 SIRT1/Nrf2 信号通路介导了对 DIC 的保护作用, 但 SIRT1 和 Nrf2 之间是否形成正反馈还需进一步证明。

2 SIRT1/PGC-1 α 通路

作为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 (peroxisome proliferator-activated receptor γ

基金项目: 湖北省技术创新专项 (2016ACA153)

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

coactivator-1, PGC-1) 家族的成员, PGC-1 α 通过与过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)、雌激素相关受体、核呼吸因子的直接相互作用和共激活, 在调节能量代谢、细胞分化、线粒体生成的过程中起重要作用。既往研究报告 SIRT1 是 PGC-1 α 的重要上游调控因子^[6]。DOX 可增加心肌细胞中 PGC-1 α 的乙酰化水平并抑制线粒体生物发生相关基因的表达, 进而导致氧化应激, DOX 对心肌细胞的这些不良影响可通过激活 SIRT1 来改善。Li 等^[7]发现弥罗松酚可通过改善线粒体生物发生和脂肪酸氧化来缓解 DOX 引起的小鼠心功能障碍、心肌结构损伤和细胞凋亡, 对其潜在机制进一步研究表明, 弥罗松酚的保护作用与心脏 SIRT1 和 PGC-1 α 的上调有关。另一项研究^[8]发现, 紫檀芪可通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 和 SIRT1 级联反应上调 PGC-1 α 的表达和去乙酰化, 进而改善 DOX 诱导的心肌细胞线粒体损伤和氧化应激。因此, 通过维持线粒体稳态、抑制氧化应激和凋亡、有效调控 SIRT1/PGC-1 α 通路对预防和治疗 DIC 发挥了重要作用。

3 SIRT1/PPAR γ 通路

PPAR γ 是核受体超家族的成员, 是研究最广泛的配体激活的转录因子之一, 已被报道在调节自由基、炎症和免疫反应等方面起着重要作用^[9]。有研究表明甘草提取物可减轻 DOX 引起的氧化应激和脂代谢紊乱, 从而维持线粒体功能, 防止心肌细胞肥大。进一步探究其保护机制时发现甘草提取物恢复了核 SIRT1 和 PPAR γ 水平, 并且免疫共沉淀实验证明了 SIRT1 和 PPAR γ 的相互作用, 这表明甘草提取物对心脏的保护作用是通过 SIRT1/PPAR γ 通路介导的^[10]。Liang 等^[9]发现补骨脂素通过激活 SIRT1/PPAR γ 通路改善线粒体功能障碍、心肌纤维化、氧化应激和细胞凋亡, 从而改善 DOX 诱导的心肌损伤。近年来, 石蒜碱也被证明可通过调节 SIRT1/PPAR γ 通路来减轻 DOX 诱导的心肌损伤和心脏射血功能下降^[11]。因此, SIRT1/PPAR γ 通路在 DIC 的治疗中发挥重要作用。

4 SIRT1/AMPK 通路

AMPK 是一种调节细胞代谢的保守能量传感器, AMPK 的激活能促进 ATP 的合成以维持细胞能量储存^[12]。AMPK 是 DIC 的敏感靶点, DOX 可抑制 AMPK 的磷酸化并激活下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, 导致心肌细胞凋亡增加和自噬减少, 诱导小鼠心脏毒性^[13]。SIRT1 与心脏中 AMPK 的代谢调节有关, SIRT1 可通过激活 AMPK 的磷酸化来减少心肌细胞凋

亡和心肌细胞能量代谢紊乱, 从而改善心脏功能, 减少心肌梗死面积, 改善心肌缺血/再灌注损伤^[14]。在 DIC 模型中, 金合欢素以浓度依赖性方式上调 SIRT1/AMPK 信号通路并增强 Nrf2/HO-1 信号通路, 增强内源性抗氧化剂的表达和下调心肌细胞凋亡水平来预防 DIC 和心功能障碍^[15]。Wang 等^[16]发现上调 SIRT1 可通过抑制鼠双微体基因 2 介导的 sestrin 2 泛素化上调 sestrin 2 的表达, 进而激活 AMPK 发挥抗氧化和抗凋亡作用, 减轻 DOX 心肌毒性。此外, 还发现 sestrin 2 导致的 AMPK 激活反过来也会促进 SIRT1 的表达, 表明 SIRT1 和 AMPK 可形成正反馈调节环路。这揭示了一种 SIRT1 保护心脏免受 DIC 的新的调节机制, 提示靶向 SIRT1/sestrin 2/AMPK 轴开发新药物可能对于预防和治疗 DIC 具有重要意义。

5 SIRT1/FOXO 通路

叉头框蛋白 O (forkhead box protein O, FOXO) 是具有高度保守的螺旋结构域的一类转录调控因子, 属于 FOX 家族中的一个亚类, 在细胞增殖、凋亡、代谢、氧化应激、DNA 修复和细胞周期停滞等病理生理过程中起着至关重要的作用^[17]。Li 等^[18]表明激活 SIRT1 可促进 FOXO3a 的核易位, 在 DOX 诱导的心肌损伤中发挥保护作用。但也有研究报告 SIRT1 负向调节 FOXO 的表达。Wang 等^[19]发现, SIRT1 通过泛素化和降解 FOXO3a, 进而缓解氧化应激诱导的内皮祖细胞凋亡。与该研究一致的是, SIRT1 降低 FOXO1 及其靶细胞死亡基因 Bim 的表达来保护心脏免受 DOX 诱导的凋亡, 因此, SIRT1 在 DIC 中的抗凋亡作用可能与负向调控 FOXO1 的表达有关^[20]。上述关于 SIRT1 调控 FOXO 的研究存在争议, 可能是因为 SIRT1 对 FOXO 的去乙酰化作用会增加其转录活性, 而 FOXO 的去乙酰化则会促进其自身的多泛素化和降解^[21]。因此, SIRT1/FOXO 通路在 DIC 中的具体作用机制有待进一步研究。

6 SIRT1/p53 通路

p53 是一种肿瘤抑制因子, 调控细胞增殖、衰老、凋亡和 DNA 修复等。在血管紧张素 II 诱导心肌细胞凋亡的研究^[22]中发现, SIRT1 可抑制 p53 乙酰化, 并抑制 p53 与线粒体裂变蛋白 Drp1 启动子结合, 进而抑制线粒体裂变和心肌细胞凋亡。一般情况下, SIRT1 通过依赖 p53 转录途径 (作用于凋亡相关靶基因 Bax 的表达) 和不依赖 p53 转录途径 (线粒体释放细胞色素 C) 两种方式调控细胞凋亡。有研究^[23]表明 DOX 通过促进细胞色素 C 从线粒体中释放并增加 p53 乙酰化和 p53 依赖性 Bax 转录, 进而促进细胞凋亡的发生, 这些过程可被白藜芦醇 (SIRT1 激动剂) 减弱。有

研究^[24]发现一种新的 FGF1 变体可通过 SIRT1 抑制 p53 的乙酰化,并增强鼠双微体基因 2 介导的 p53 泛素化来降低 p53 的活性,从而减少 DOX 诱导的细胞凋亡和氧化应激。此外,敲低热休克蛋白 25 也可降低 SIRT1 的活性,增加 p53 的乙酰化,加重 DOX 诱导的 H9c2 细胞凋亡^[25]。因此,调控 SIRT1/p53 通路可能为治疗 DIC 提供了新途径。

7 SIRT1/NLRP3 通路

NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体是先天免疫系统的重要调节因子,由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白和半胱天冬酶原 1 三部分组成,可对微生物感染、内源性危险信号和环境刺激作出反应。组装好的 NLRP3 炎症小体可激活半胱天冬酶原 1 诱导 gasdermin D 依赖性焦亡,促进白细胞介素-1 β 和白细胞介素-18 的释放,有助于先天免疫防御和稳态维持^[26]。然而,NLRP3 的过度激活会引起炎症、铁死亡等多种类型的细胞死亡。既往研究^[27]表明,NLRP3 炎症小体在动脉粥样硬化、扩张型心肌病、心肌梗死、糖尿病心肌病、心力衰竭、DIC 等心血管疾病的发病机制中发挥重要作用。据报道 SIRT1 可下调 NLRP3 炎症小体来调节细胞炎症。毛蕊异黄酮激活 SIRT1 不仅可上调心肌中谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶活性,还可降低心肌中活性氧、丙二醛、白细胞介素-1 β 、NLRP3 水平,提示毛蕊异黄酮对 DOX 诱导的心功能障碍的保护作用可能与 SIRT1/NLRP3 通路有关^[28]。此外,二氢杨梅素也可通过 SIRT1/NLRP3 通路抑制 DOX 诱导的炎症反应^[29]。因此,SIRT1/NLRP3 信号通路可能是 DIC 的潜在治疗靶点。然而在 DIC 中,SIRT1 抑制 NLRP3 的具体机制尚不清楚,因此有必要进一步研究。

8 SIRT1/NF- κ B 通路

核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是炎症和免疫反应的关键调节因子,在 DIC 的发展中起着关键作用。既往研究^[30]指出 DOX 可上调 NF- κ B 的表达,引起心脏炎症。Basak 等^[31]发现敲低 G 蛋白信号调节因子 7 可激活 SIRT1 的表达并抑制 NF- κ B 的乙酰化,从而减弱 DOX 诱导的小鼠心脏中的无菌性炎症、纤维化重塑和左心室功能障碍。与之类似的是,Yuan 等^[32]最近的一项研究表明,通过补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3 激活 SIRT1 可通过降低肿瘤坏死因子- α 水平和 NF- κ B 核转位,发挥抗炎作用,改善 DIC。SIRT1 对 DIC 的抗炎作用可能与其对 NF- κ B 的抑制有关,而 SIRT1 对 NF- κ B 在 DIC 中的调控机制尚需进一步研究。

9 SIRT1/H2AX 通路

组蛋白 H2AX 是 H2A 蛋白家族众多变体中的一

种,是 DNA 损伤反应途径的主要参与者。DNA 双链断裂时丝氨酸/苏氨酸激酶共济失调-毛细血管扩张突变基因 (ataxia-telangiectasia mutated gene, ATM) 在 Ser1981 位点发生自磷酸化,导致其自身激活,激活后的 ATM 可磷酸化 DNA 双链断裂处组蛋白 H2AX 的 Ser139 位点,促进 DNA 双链断裂修复,从而维持基因组的完整性和稳定性^[33]。有研究报道,缺乏 H2AX 的小鼠表现出 DNA 修复缺陷。近期 Kuno 等^[34]证明在受到 DOX 攻击时,SIRT1 可通过去乙酰化作用使 H2AX 的 Lys5 位点发生去乙酰化,从而使 H2AX 的 Ser139 位点磷酸化水平升高,继而减轻 DNA 损伤和细胞凋亡,减轻 DOX 心肌毒性。而在谷氨酰胺取代 Lys5 的 H2AX 突变体中 H2AX 的 Ser139 位点磷酸化水平降低,导致 DOX 诱导的心肌毒性加重。然而,目前尚不清楚乙酰化的 Lys5 是如何抑制 H2AX 的 Ser139 磷酸化的,因此还需进一步研究来阐述其具体机制。

10 总结

DOX 引起的心肌损伤涉及多种病理生理过程,包括氧化应激、炎症、细胞凋亡、细胞焦亡、铁死亡、内质网应激和纤维化等。越来越多的研究表明,SIRT1 通过介导多种信号通路在 DIC 中发挥保护作用。尽管之前的研究已证实 SIRT1 能缓解 DOX 诱发的心脏毒性,但目前尚无系统的研究来评估靶向 SIRT1 治疗 DIC 的临床效果。因此,深入了解 SIRT1 在 DIC 中的作用机制,有助于促进和推动靶向 SIRT1 相关药物的研发,为 DIC 的防治提供新的潜在方案。

参考文献

- [1] Sala V, Della Sala A, Hirsch E, et al. Signaling pathways underlying anthracycline cardiotoxicity [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32 (15): 1098-1114.
- [2] Liu YP, Wen R, Liu CF, et al. Cellular and molecular biology of sirtuins in cardiovascular disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 114931.
- [3] Vashi R, Patel BM. NRF2 in cardiovascular diseases: a ray of hope! [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(3): 573-586.
- [4] Li D, Liu X, Pi W, et al. Fisetin attenuates doxorubicin-induced cardiomyopathy *in vivo* and *in vitro* by inhibiting ferroptosis through SIRT1/Nrf2 signaling pathway activation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 808480.
- [5] Lu G, Liu Q, Gao T, et al. Resveratrol and FGF1 synergistically ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activation of SIRT1-NRF2 pathway [J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 4017.
- [6] Ren J, Yang L, Zhu L, et al. Akt2 ablation prolongs life span and improves myocardial contractile function with adaptive cardiac remodeling: role of Sirt1-mediated autophagy regulation [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(5): 976-987.
- [7] Li W, Cao J, Wang X, et al. Fisetin restores SIRT1-PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis and fatty acid oxidation for the treatment of DOX-induced cardiotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 773834.
- [8] Liu D, Ma Z, Xu L, et al. PGC1 α activation by pterostilbene ameliorates acute doxorubicin cardiotoxicity by reducing oxidative stress via enhancing AMPK and SIRT1 cascades [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(22): 10061-10073.

- [9] Liang Z, Chen Y, Wang Z, et al. Protective effects and mechanisms of psoralidin against adriamycin-induced cardiotoxicity[J]. *J Adv Res*, 2022, 40:249-261.
- [10] Upadhyay S, Mantha AK, Dhiman M. Glycyrrhiza glabra (Licorice) root extract attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via alleviating oxidative stress and stabilising the cardiac health in H9c2 cardiomyocytes[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258:112690.
- [11] Wang Z, Chen Y, Gu M, et al. Protective effects and mechanisms of lycorine against adriamycin-induced cardiotoxicity[J]. *Phytomedicine*, 2022, 102:154178.
- [12] Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2):121-135.
- [13] Li X, Wang X, Wang B, et al. Dihydromyricetin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity through activation of AMPK/mTOR pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99:154027.
- [14] Luo XY, Zhong Z, Chong AG, et al. Function and mechanism of trimetazidine in myocardial infarction-induced myocardial energy metabolism disorder through the SIRT1-AMPK pathway[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:645041.
- [15] Wu WY, Cui YK, Hong YX, et al. Doxorubicin cardiomyopathy is ameliorated by acacetin via Sirt1-mediated activation of AMPK/Nrf2 signal molecules[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20):12141-12153.
- [16] Wang AJ, Tang Y, Zhang J, et al. Cardiac SIRT1 ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by targeting sestrin 2[J]. *Redox Biol*, 2022, 52:102310.
- [17] Jalgaonkar MP, Parmar UM, Kulkarni YA, et al. SIRT1-FOXOs activity regulates diabetic complications[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175:106014.
- [18] Li C, Guo Z, Liu F, et al. PCSK6 attenuates cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiotoxicity by regulating autophagy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 203:114-128.
- [19] Wang YQ, Cao Q, Wang F, et al. SIRT1 protects against oxidative stress-induced endothelial progenitor cells apoptosis by inhibiting FOXO3a via FOXO3a ubiquitination and degradation [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(9):2098-2107.
- [20] Liu MH, Shan J, Li J, et al. Resveratrol inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity via sirtuin 1 activation in H9c2 cardiomyocytes [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2):1113-1118.
- [21] Wang F, Chan CH, Chen K, et al. Deacetylation of FOXO3 by SIRT1 or SIRT2 leads to Skp2-mediated FOXO3 ubiquitination and degradation[J]. *Oncogene*, 2012, 31(12):1546-1557.
- [22] Qi J, Wang F, Yang P, et al. Mitochondrial fission is required for angiotensin II-induced cardiomyocyte apoptosis mediated by a Sirt1-p53 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:176.
- [23] 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.
- [24] Xiao M, Tang Y, Wang J (a), et al. A new FGF1 variant protects against adriamycin-induced cardiotoxicity via modulating p53 activity[J]. *Redox Biol*, 2022, 49:102219.
- [25] Zhang C, Qu S, Wei X, et al. HSP25 down-regulation enhanced p53 acetylation by dissociation of SIRT1 from p53 in doxorubicin-induced H9c2 cell apoptosis [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2016, 21(2):251-260.
- [26] Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9):2114-2127.
- [27] Zheng Y, Xu L, Dong N, et al. NLRP3 inflammasome: the rising star in cardiovascular diseases[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:927061.
- [28] Zhai J, Tao L, Zhang S, et al. Calycosin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by suppressing oxidative stress and inflammation via the sirtuin 1-NOD-like receptor protein 3 pathway [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(3):649-659.
- [29] Sun Z, Lu W, Lin N, et al. Dihydromyricetin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting NLRP3 inflammasome through activation of SIRT1 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175:113888.
- [30] Reis-Mendes A, Ferreira M, Duarte JA, et al. The role of inflammation and antioxidant defenses in the cardiotoxicity of doxorubicin in elderly CD-1 male mice [J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(12):3163-3177.
- [31] Basak M, Das K, Mahata T, et al. RGS7 balances acetylation/de-acetylation of p65 to control chemotherapy-dependent cardiac inflammation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(9):255.
- [32] Yuan YP, Ma ZG, Zhang X, et al. CTRP3 protected against doxorubicin-induced cardiac dysfunction, inflammation and cell death via activation of Sirt1 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 114:38-47.
- [33] Oberdoerffer P, Miller KM. Histone H2A variants: diversifying chromatin to ensure genome integrity [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2023, 135:59-72.
- [34] Kuno A, Hosoda R, Tsukamoto M, et al. SIRT1 in the cardiomyocyte counteracts doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulating histone H2AX [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17):3360-3373.

收稿日期:2023-09-19