

野百合碱肺动脉高压大鼠 SIRT3 和 Warburg 效应关键酶的变化

肖云彬 彭虹艳 阳芳 刘倩君 李文凤 曾云红 王野峰 陈智

【摘要】 目的:研究野百合碱(MCT)肺动脉高压大鼠沉默信息调节因子 3(SIRT3)和 Warburg 效应关键酶的表达变化。 方法:16 只 SD 大鼠随机分为对照组和 MCT 组,每组 8 只,MCT 组大鼠腹腔注射 MCT 1 次,对照组腹腔注射等体积生理盐水,常规饲养 28 d,超声检测肺动脉血流动力学、右心功能相关指标,右心导管测定右心室收缩压,称重并计算右心室/(左心室+室间隔)的比值,苏木素伊红染色检测肺动脉重构,Western blot 和免疫组织化学法检测 SIRT3 和 Warburg 效应关键酶的表达。 结果:与对照组相比,MCT 组肺动脉血流加速时间缩短 $[(22.33 \pm 1.53) \text{ ms}$ 对 $(33.67 \pm 5.51) \text{ ms}$, $P < 0.05]$,右心室内径增大 $[(3.33 \pm 0.22) \text{ mm}$ 对 $(2.29 \pm 0.21) \text{ mm}$, $P < 0.05]$,右心室收缩压明显升高 $[(30.90 \pm 4.28) \text{ mmHg}$ 对 $(7.83 \pm 0.67) \text{ mmHg}$, $P < 0.05]$,三尖瓣收缩期位移缩短 $[(2.01 \pm 0.09) \text{ mm}$ 对 $(2.59 \pm 0.19) \text{ mm}$, $P < 0.05]$,右心室/(左心室+室间隔)的比值增加 $(0.63 \pm 0.10$ 对 0.29 ± 0.02 , $P < 0.05)$ 。苏木素伊红染色显示 MCT 组大鼠肺动脉中膜较对照组明显增厚 $[(378.47 \pm 129.97) \mu\text{m}$ 对 $(105.16 \pm 61.17) \mu\text{m}$, $P < 0.05]$ 。Western blot 结果显示,MCT 组大鼠肺组织中的葡萄糖转运体 1(Glut1, 1.61 ± 0.96 对 1.13 ± 0.65 , $P < 0.05$)、葡萄糖转运体 4(Glut4, 0.98 ± 0.63 对 0.69 ± 0.47 , $P < 0.05$)、乳酸脱氢酶(LDH, 1.14 ± 0.12 对 0.66 ± 0.12 , $P < 0.05$)、单羧酸转运蛋白 4(MCT4, 1.01 ± 0.23 对 0.62 ± 0.11 , $P < 0.05$)的蛋白表达水平明显高于对照组,丙酮酸脱氢酶(PDH, 0.77 ± 0.30 对 0.92 ± 0.36 , $P < 0.05$)和 SIRT3 (0.91 ± 0.11 对 1.44 ± 0.11 , $P < 0.05$)的蛋白表达水平明显低于对照组。免疫组织化学染色结果显示,MCT 组大鼠肺小动脉中 Glut1 (0.24 ± 0.07 对 0.20 ± 0.04 , $P < 0.05$)、Glut4 (0.26 ± 0.02 对 0.23 ± 0.02 , $P < 0.05$)、LDH (0.50 ± 0.07 对 0.24 ± 0.06 , $P < 0.05$)、MCT4 (0.22 ± 0.02 对 0.16 ± 0.02 , $P < 0.05$)的蛋白表达水平明显高于对照组,PDH (0.13 ± 0.01 对 0.22 ± 0.01 , $P < 0.05$)和 SIRT3 (0.13 ± 0.01 对 0.21 ± 0.02 , $P < 0.05$)的蛋白表达水平明显低于对照组。 结论:MCT 肺动脉高压大鼠模型中存在肺动脉重构,重构肺动脉中存在 Warburg 效应增强及 SIRT3 表达下调。

【关键词】 肺动脉高压; Warburg 效应; 沉默信息调节因子 3

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.01.010

Expression of Warburg effect relative key enzymes and SIRT3 in pulmonary arterial hypertension rats induced by monocrotaline XIAO Yunbin¹, PENG Hongyan², YANG Fang³, LIU Qianjun⁴, LI Wenfeng⁵, ZENG Yunhong⁵, WANG Yefeng¹, CHEN Zhi¹. 1. Department of Cardiology, Hunan Children's Hospital, Hunan 410007; 2. Hunan Pediatrics Research Institute, Hunan Children's Hospital, Hunan 410007; 3. Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hunan 421001; 4. Department of Ultrasound, Hunan Children's Hospital, Hunan 410007; 5. Academy of Pediatrics, University of South China, Hunan 421001, China

基金项目:国家自然科学基金(81500041);湖南省卫生和计划生育委员会基金(B2013-106)

作者单位:410007 长沙,湖南省儿童医院心血管内科(肖云彬,王野峰,陈智),儿科医学研究所(彭虹艳),超声科(刘倩君); 421001 衡阳,南华大学药理研究所(阳芳),儿科学院(李文凤,曾云红)

通信作者:肖云彬,Email:xiaoyunbinrui@126.com

【Abstract】 Objective: To study the expression of key enzymes of Warburg effect and SIRT3 in rats with pulmonary arterial hypertension induced by monocrotaline (MCT). **Methods:** Sixteen SD rats were randomly divided into the control and MCT groups, each group of eight. MCT group rats were intraperitoneal injected with 1% MCT solution, while control group rats were intraperitoneal injected with saline solution. MCT and control group rats were conventional bred for 28 d and performed with hematoxylin eosin (HE) stain for detecting the pathological changes of pulmonary artery remodeling, echocardiography for detection of pulmonary artery hemodynamics and right ventricular function, right cardiac catheter for measurement of right ventricular systolic pressure and calculation of the weight ratio of right ventricle / (left ventricle + interventricular septum). The key enzymes of Warburg effect and SIRT3 were assessed by western blot and immunohistochemistry, respectively. **Results:** MCT group rats significantly shortened pulmonary artery acceleration time [(22.33 ± 1.53) ms vs. (33.67 ± 5.51) ms, $P < 0.05$], increased right ventricular internal dimension [(3.33 ± 0.22) mm vs. (2.29 ± 0.21) mm, $P < 0.05$], increased right ventricular systolic pressure [(30.90 ± 4.28) mmHg vs. (7.83 ± 0.67) mmHg, $P < 0.05$], decreased tricuspid annular plane systolic excursion [(2.01 ± 0.09) mm vs. (2.59 ± 0.19) mm, $P < 0.05$], and increased right ventricle/left ventricle + interventricular septum (0.63 ± 0.10 vs. 0.29 ± 0.02, $P < 0.05$), as compared with control group rats. HE stain showed that the wall thickness of the pulmonary artery significantly increased in MCT group compared with control group [(378.47 ± 129.97) μm vs. (105.16 ± 61.17) μm , $P < 0.05$]. Western blot results showed that the lung tissues of MCT group rats significantly upregulated the expression of Glut1 (1.61 ± 0.96 vs. 1.13 ± 0.65, $P < 0.05$), Glut4 (0.98 ± 0.63 vs. 0.69 ± 0.47, $P < 0.05$), LDH (1.14 ± 0.12 vs. 0.66 ± 0.12, $P < 0.05$) and MCT4 (1.01 ± 0.23 vs. 0.62 ± 0.11, $P < 0.05$), while downregulated the expression of PDH (0.77 ± 0.30 vs. 0.92 ± 0.36, $P < 0.05$) and SIRT3 (0.91 ± 0.11 vs. 1.44 ± 0.11, $P < 0.05$), as compared with those of control group rats. Immunohistochemistry results suggested that the Glut1 (0.24 ± 0.07 vs. 0.20 ± 0.04, $P < 0.05$), Glut4 (0.26 ± 0.02 vs. 0.23 ± 0.02, $P < 0.05$), LDH (0.50 ± 0.07 vs. 0.24 ± 0.06, $P < 0.05$) and MCT4 (0.22 ± 0.02 vs. 0.16 ± 0.02, $P < 0.05$) in pulmonary arterioles of MCT group rats were significantly higher, while the PDH (0.13 ± 0.01 vs. 0.22 ± 0.01, $P < 0.05$) and SIRT3 (0.13 ± 0.01 vs. 0.21 ± 0.02, $P < 0.05$) were significantly lower than those of control group. **Conclusions:** Remodeled pulmonary arterial exists in pulmonary arterial hypertension rats induced by MCT, which is accompanied by enhanced Warburg effect and downregulated expression of SIRT3.

【Key words】 Hypertension, pulmonary; Warburg effect; Silent information regulator 3

肺动脉高压(PAH)是多种心肺血管疾病的重要病理基础。近年来研究发现,Warburg 效应通过促进肺动脉平滑肌细胞(PASMC)异常增殖在 PAH 发生发展中起重要作用,阻断 Warburg 效应可改善 PAH^[1-3]。沉默信息调节因子 3(SIRT3)是主要的线粒体去乙酰化酶,通过去乙酰化调节线粒体中多种糖代谢酶的活性,促进葡萄糖氧化磷酸化,在调节葡萄糖代谢中发挥重要作用,其表达或活性下调可导致葡萄糖代谢途径的改变^[4]。本研究拟探讨野百合碱(MCT)诱导 PAH 大鼠(MCT-PAH 大鼠)模型 SIRT3 表达的变化及是否存在 Warburg 效应,为研究 Warburg 效应在 PAH 中的作用及可能的触发机制提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 主要材料、试剂与仪器

健康清洁级 2 月龄 SD 雄性大鼠 16 只购自南华大学动物部[许可证号为 SCXK(湘)2015-0002]。

MCT 购自美国 Sigma 公司;十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳试剂盒和 BCA 蛋白定量试剂盒购自江苏碧云天生物研究所;二甲氨基偶氮苯(DAB)免疫组织化学试剂盒购自北京康为生物世纪公司。SIRT3 兔源单克隆抗体、葡萄糖转运体 1(Glut1)鼠源多克隆抗体、葡萄糖转运体 4(Glut4)鼠源多克隆抗体、乳酸脱氢酶(LDH)兔源单克隆抗体和丙酮酸脱氢酶(PDH)兔源单克隆抗体购自英国 Abcam 公司; β -actin 鼠源单克隆抗体、单羧酸转运蛋白 4(MCT4)兔源多克隆抗体、辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔二抗、HRP 标记的羊抗鼠二抗购自美国 Santa Cruze Biotechnology 公司。5810R 型低温高速离心机购自德国 Eppendorf 公司、VE180 型 Western blot 全套设备购自上海天能科技有限公司;PHILIPS EPIQ7C(S12-4 探头)超声仪器购自荷兰飞利浦公司;Nikon Eclipse E100 显微镜购自日本 Nikon 公司。

1.2 动物实验

16 只 2 月龄 SD 大鼠体重 180~230 g, 适应性饲养 1 周后按随机数字表法分为对照组和 MCT 组, 每组 8 只, 建模第 1 天 MCT 组大鼠腹腔注射 1% MCT 溶液 (60 mg/kg), 对照组注射等体积生理盐水。

1.3 超声检测

建模第 28 天, 称重, 10% 水合氯醛 (300 mg/kg) 腹腔注射麻醉, 仰卧固定, 肢体连接电极记录心电图, 大鼠胸部用脱毛膏脱毛, 涂预热超声耦合剂, 经胸超声心动图检测右心功能的各项指标, 包括肺动脉血流加速时间 (PAAT)、三尖瓣收缩期位移 (TAPSE)、右室内径 (RVID)。

1.4 右心室收缩压测定和右心室肥厚的检测

采用右心导管法测量右心室收缩压 (RVSP), 引导器引导下从右颈总静脉将 PE50 导管插入肺动脉, 观察 BL-420S 生物机能系统记录界面的压力波, 波形稳定 1 min 后记录 RVSP。记录结束后分离肺组织和心脏组织, 分别称量右心室 (RV)、左心室 (LV) + 室间隔 (S) 的质量, 计算 $RV/(LV + S)$ 的比值。

1.5 Western blot 法检测

取 20 mg 新鲜或冷冻肺组织, 匀浆后 4℃、12 000 r/min 离心 30 min, 取上清, 测定蛋白含量。蛋白煮沸变性后, SDS-PAGE 电泳 1.5 h, 电转 2 h, 封闭 2 h。分别按照 1:400、1:500、1:200、1:1 000、1:1 000、1:1 000、1:1 000 的浓度加入 Glut1、Glut4、MCT4、PDH、LDH、SIRT3、 β -actin 一抗, 4℃孵育过夜。按照说明书的比例室温孵育二抗 45 min。采用 Western blot 荧光检测试剂盒显影, AlphaImager

2200 图像处理系统进行图片灰度扫描并分析目的蛋白条带的相对灰度值。

1.6 免疫组织化学染色

大鼠肺组织石蜡包埋, 5 μ m 组织切片, 采用生物素-链霉亲和素-HRP 法进行免疫组织化学染色, Glut1、Glut4、MCT4、PDH、LDH、SIRT3 单克隆抗体浓度分别为 1:100、1:100、1:100、1:200、1:200、1:200, 阴性对照使用非特异血清代替一抗, 显微镜下观察染色结果, 细胞浆呈棕黄色者为阳性细胞。

1.7 肺动脉重构的病理检测

大鼠肺组织石蜡包埋, 5 μ m 组织切片, 苏木素伊红 (HE) 染色, 光学显微镜下观察肺血管病理改变, 应用 Leica Q550CW 图像处理与分析系统测量肺动脉的相对中膜厚度 (RMT) 及相对中膜面积 (RMA)。

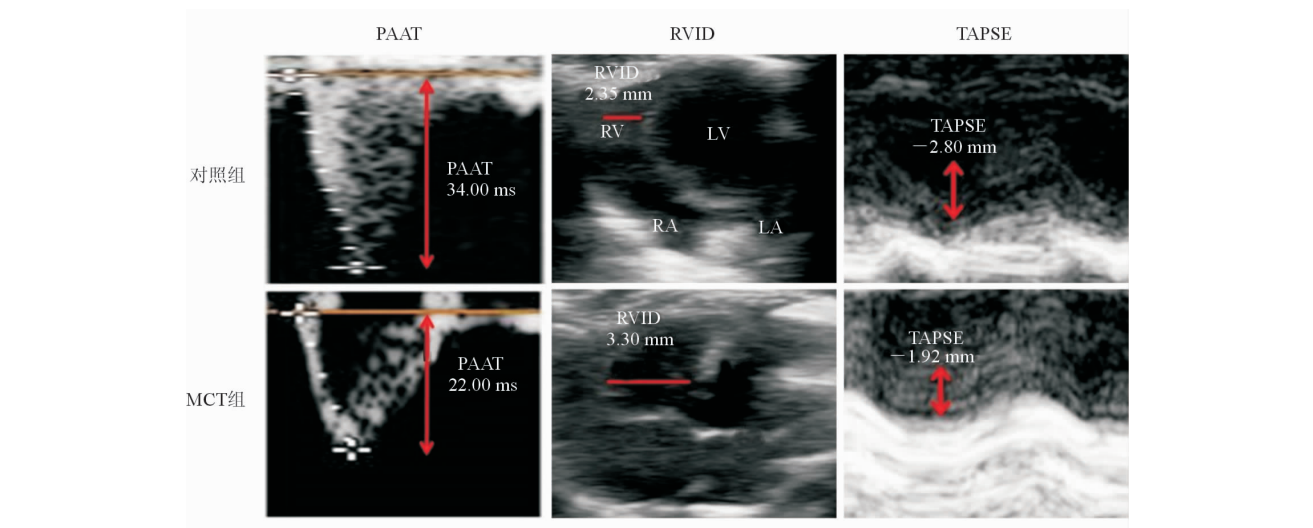
1.8 统计学分析

采用 GraphPad Prism 5 软件进行统计学分析, 数据采用均值 \pm 标准差表示。对数据进行 Levene 方差齐性检验, 结果显示数据均呈正态分布, 两组数据的总体方差齐。两组间比较使用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 成功建立 PAH 模型大鼠

SD 大鼠腹腔注射 28 d 后进行超声检测, 与对照组相比, MCT 组的 PAAT 明显下降, RVID 明显增大, TAPSE 明显缩短 (P 均 < 0.05), 见图 1; 右心导管法检测显示, MCT 组 RVSP 较对照组明显增加 ($P < 0.01$); 对心室组织进行称量, MCT 组 $RV/(LV + S)$ 较对照组明显增加 ($P < 0.01$)。见表 1。



注: PAAT 为肺动脉血流加速时间; RVID 为右室内径; TAPSE 为三尖瓣收缩期位移; RV 为右心室; RA 为右心房; LV 为左心室; LA 为左心房

图 1 各组大鼠超声心动图检测

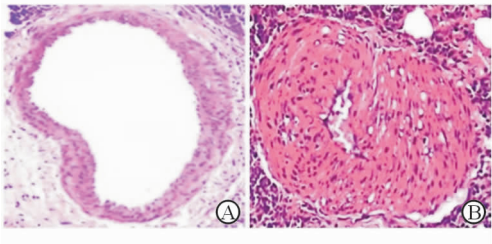
表 1 各组大鼠超声心动图指标比较

分组	PAAT/ms	RVID/mm	TAPSE/mm	RVSP/mmHg	RV/(LV+S)
对照组	33.67±5.51	2.29±0.21	2.59±0.19	7.83±0.67	0.29±0.02
MCT 组	22.33±1.53 ⁽¹⁾	3.33±0.22 ⁽²⁾	2.01±0.09 ⁽²⁾	30.90±4.28 ⁽²⁾	0.63±0.10 ⁽²⁾

注:与对照组相比,⁽¹⁾ $P<0.05$,⁽²⁾ $P<0.01$

2.2 大鼠肺动脉结构改变

HE 染色结果显示,MCT 组大鼠肺小动脉管腔狭窄,血管周围炎性细胞浸润;与对照组相比,MCT 组肺小动脉血管壁明显增厚 $[(378.47\pm129.97)\mu\text{m}]$ 对 $(105.16\pm61.17)\mu\text{m}$, $P<0.05$],见图 2。



注:A 为对照组;B 为 MCT 组

图 2 大鼠肺小动脉 HE 染色结果($\times 200$)

2.3 肺组织中 Warburg 效应关键酶和 SIRT3 的表达

Western blot 法检测肺组织中 Warburg 效应关

表 3 各组大鼠肺组织 Warburg 效应关键酶和 SIRT3 蛋白表达水平比较

分组	Glut1	Glut4	LDH	MCT4	PDH	SIRT3
对照组	1.13±0.65	0.69±0.47	0.66±0.12	0.62±0.11	0.92±0.36	1.44±0.11
MCT 组	1.61±0.96 ⁽¹⁾	0.98±0.63 ⁽¹⁾	1.14±0.12 ⁽¹⁾	1.01±0.23 ⁽¹⁾	0.77±0.30 ⁽¹⁾	0.91±0.11 ⁽¹⁾

注:与对照组相比,⁽¹⁾ $P<0.05$

2.4 肺动脉血管中 Warburg 效应关键酶和 SIRT3 的表达

免疫组织化学染色法检测肺血管中 Warburg 效应关键酶,与对照组相比,MCT 组大鼠肺小动脉中膜 Glut1、Glut4、LDH、MCT4 的蛋白表达水平明显升高,PDH 和 SIRT3 的蛋白表达水平明显降低(P 均 <0.05),见图 4、表 4。

3 讨论

Warburg 效应又称有氧糖酵解,1956 年,Warburg 发现恶性肿瘤细胞在有氧条件下糖酵解途径明显增强,伴随葡萄糖摄取增加,乳酸生成增加,该现象此后被称为 Warburg 效应^[5]。研究发现,PAH 动物模型和患者中存在与 Warburg 效应相关的线粒体代谢方式改变^[6],为进一步明确 PAH 时血管局部是否存在 Warburg 效应,本研究采用 Western blot 和免疫组织

键酶和 SIRT3 的表达情况,结果显示,MCT 组大鼠肺组织中 Glut1、Glut4、LDH、MCT4 蛋白表达水平较对照组明显升高,PDH 和 SIRT3 蛋白表达水平较对照组明显降低(P 均 <0.05),见图 3、表 3。

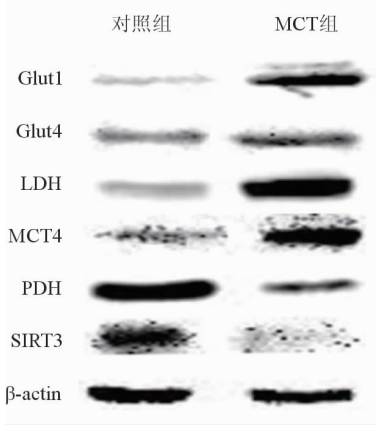


图 3 各组大鼠肺组织 Warburg 效应关键酶和 SIRT3 蛋白表达水平

化学染色法分别检测了 MCT-PAH 大鼠肺组织和肺小动脉,结果显示 MCT-PAH 大鼠肺组织和肺小动脉 Warburg 效应关键酶 Glut1、Glut4、LDH、MCT4 表达上调,且以上表达变化主要位于 MCT-PAH 大鼠肺小动脉中膜,表明肺动脉局部存在 Warburg 效应。

SIRT3 是沉默信息调节因子(SIRT)蛋白家族成员,是主要的线粒体去乙酰化酶^[7],其表达或功能失调在恶性肿瘤^[8]、PAH^[9]、心室重构^[10]等的发生发展中起重要作用。SIRT3 通过去乙酰化调节线粒体中多种糖代谢酶的活性,发挥调节葡萄糖代谢的作用^[4],主要方式为去乙酰化激活乙酰辅酶 A 合成酶 2^[11]、丙酮酸脱氢酶磷酸酶^[12]、异柠檬酸脱氢酶^[13]、琥珀酸脱氢酶^[14],从而促使葡萄糖通过氧化磷酸化途径代谢。Paulin 等^[9]证实 MCT-PAH 大鼠肺动脉线粒体 SIRT3 表达下降,并伴随线粒体蛋

白乙酰化程度增高,通过基因治疗上调 SIRT3 表达可逆转 PAH^[9]。本研究中 Western blot 结果显示 MCT-PAH 大鼠肺组织中 SIRT3 表达下调,与 Paulin 等^[9]的研究结果一致,免疫组织化学染色显

示肺小动脉中膜 SIRT3 表达下调明显,提示 SIRT3 表达下调可能通过调节糖代谢通路在 PAH 发病中起重要作用。

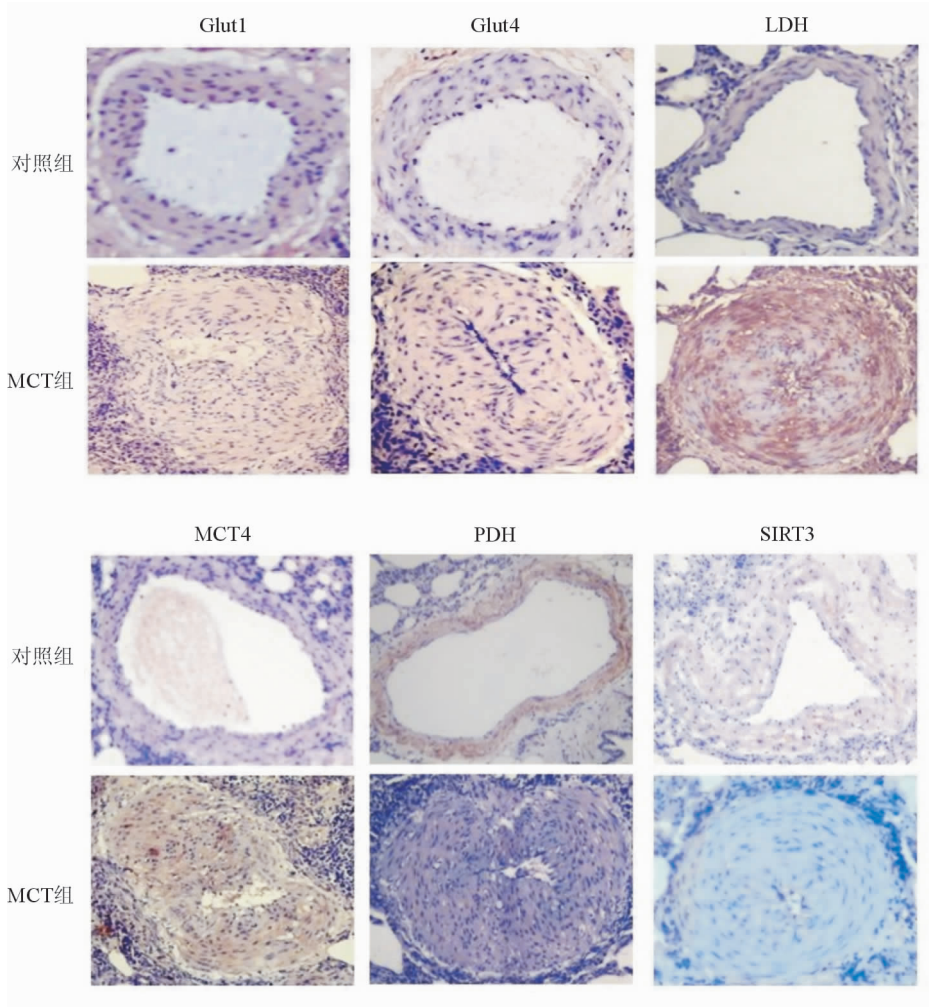


图 4 各组大鼠肺小动脉 Warburg 效应关键酶和 SIRT3 免疫组织化学染色结果

表 4 各组大鼠肺小动脉 Warburg 效应关键酶和 SIRT3 蛋白表达水平比较

分组	Glut1	Glut4	LDH	MCT4	PDH	SIRT3
对照组	0.20 ± 0.04	0.23 ± 0.02	0.24 ± 0.06	0.16 ± 0.02	0.22 ± 0.01	0.21 ± 0.02
MCT 组	0.24 ± 0.07 ⁽¹⁾	0.26 ± 0.02 ⁽¹⁾	0.50 ± 0.07 ⁽¹⁾	0.22 ± 0.02 ⁽¹⁾	0.13 ± 0.01 ⁽¹⁾	0.13 ± 0.01 ⁽¹⁾

注:与对照组相比,⁽¹⁾*P* < 0.05

Warburg 效应的关键调节酶之一是 PDH,正常细胞在氧供充足时 PDH 活化,葡萄糖通过氧化磷酸化途径代谢,维持细胞三磷酸腺苷(ATP)供应正常,缺氧条件下 PDH 活性受抑制,导致葡萄糖氧化磷酸化途径受抑,进而通过糖酵解途径代谢,导致 ATP 产量下降^[12]。本研究证实,MCT-PAH 大鼠模型肺小动脉中膜 PDH 表达下降,并伴随

Warburg 效应关键酶表达升高,提示肺小动脉局部存在 Warburg 效应,PDH 表达下调可能为其触发原因之一。PDH 与丙酮酸脱氢酶磷酸酶 1(PDP1)、PDK1 组成丙酮酸脱氢酶复合体并受二者双重调节,PDP1 催化 PDH 去磷酸化活化、PDK1 催化 PDH 磷酸化失活。近期研究显示,PDH 不仅受磷酸化调节,同时还受乙酰化调节,PDH 乙酰化

时活性亦受到抑制。Fan 等^[12]研究发现恶性肿瘤细胞 PDH、PDP1 乙酰化程度升高,并伴随 Warburg 效应,通过基因干预抑制 PDH、PDP1 乙酰化可逆转 Warburg 效应并抑制恶性肿瘤生长。Ozden 等^[15]发现乙酰化程度升高导致 PDH 失活,SIRT3 可直接通过催化恶性肿瘤细胞 PDH 去乙酰化而增加其活性;心肌细胞 SIRT3 功能被抑制或表达下调时,PDH 复合体乙酰化程度升高,PDH 失活,进而导致线粒体氧化磷酸化受抑^[16]。以上研究表明,SIRT3 表达下调或功能被抑制时,不仅通过乙酰化抑制 PDP1,导致 PDH 磷酸化失活,而且可直接催化 PDH 乙酰化,抑制其功能,从而促使葡萄糖代谢向 Warburg 效应转化。本研究结果证实,MCT-PAH 肺小动脉局部 SIRT3 表达下调,推测其表达下调可能导致 PDH 乙酰化失活,从而进一步增强 Warburg 效应,因此 SIRT3 的表达下调引发的 PDH 活性下降可能也是 MCT-PAH 大鼠 Warburg 效应的始动因素之一。

综上所述,本研究发现 MCT 可诱导大鼠 PAH 形成,MCT-PAH 大鼠肺组织存在 Warburg 效应关键酶表达上调和 SIRT3 表达下调,该研究为探讨 Warburg 效应在 PAH 中的作用及可能的触发机制提供了实验基础。

参 考 文 献

[1] Xiao Y, Peng H, Hong C, et al. PDGF promotes the warburg effect in pulmonary arterial smooth muscle cells via activation of the PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 α signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4):1603-1613.

[2] Paulin R, Michelakis ED. The metabolic theory of pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1):148-164.

[3] Zhang R, Jing ZC. Energetic metabolic roles in pulmonary arterial hypertension and right ventricular remodeling[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(31):4780-4795.

[4] Xiong YL, Wang MX, Zhao JB, et al. Sirtuin 3; a Janus face in cancer[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(6):2227-2235.

[5] Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(5):325-337.

[6] Archer SL, Gomberg-Maitland M, Maitland ML, et al. Mitochondrial metabolism, redox signaling, and fusion: a mitochondria-ROS-HIF-1 α -Kv1.5 O₂-sensing pathway at the intersection of pulmonary hypertension and cancer[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(2):H570-H578.

[7] Anderson KA, Green MF, Huynh FK, et al. Snapshot; mammalian sirtuins[J]. *Cell*, 2014, 159(4):956.

[8] Li R, Quan Y, Xia W. SIRT3 inhibits prostate cancer metastasis through regulation of FOXO3A by suppressing Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 364(2):143-151.

[9] Paulin R, Dromparis P, Sutendra G, et al. Sirtuin 3 deficiency is associated with inhibited mitochondrial function and pulmonary arterial hypertension in rodents and humans[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(5):827-839.

[10] Wei T, Huang G, Gao J, et al. Sirtuin 3 deficiency accelerates hypertensive cardiac remodeling by impairing angiogenesis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8):e006114.

[11] Ansari A, Rahman MS, Saha SK, et al. Function of the SIRT3 mitochondrial deacetylase in cellular physiology, cancer, and neurodegenerative disease[J]. *Aging Cell*, 2017, 16(1):4-16.

[12] Fan J, Shan CL, Kang HB, et al. Tyr phosphorylation of PDP1 toggles recruitment between ACAT1 and SIRT3 to regulate the pyruvate dehydrogenase complex[J]. *Mol Cell*, 2014, 53(4):534-548.

[13] Zou XH, Zhu YE, Park SH, et al. SIRT3-mediated dimerization of IDH2 directs cancer cell metabolism and tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(15):3990-3999.

[14] Cimen H, Han MJ, Yang YJ, et al. Regulation of succinate dehydrogenase activity by SIRT3 in mammalian mitochondria[J]. *Biochemistry*, 2010, 49(2):304-311.

[15] Ozden O, Park SH, Wagner BA, et al. SIRT3 deacetylates and increases pyruvate dehydrogenase activity in cancer cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 76:163-172.

[16] Zhang XK, Ji RP, Liao XH, et al. MicroRNA-195 regulates metabolism in failing myocardium via alterations in sirtuin 3 expression and mitochondrial protein acetylation[J]. *Circulation*, 2018, 137(19):2052-2067.

(收稿:2018-08-01 修回:2018-11-24)

(本文编辑:胡晓静)