

间歇性低氧干预对心肌梗死大鼠 AMPK α 1/SIRT3 通路及心肌能量代谢的影响

党小红 黄传 万春晓

天津医科大学总医院康复医学科, 天津 300052

通信作者: 万春晓, Email: cwan@tmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨间歇性低氧(IH)干预对心肌梗死(MI)大鼠心肌能量代谢的影响及可能作用机制。**方法** 采用随机数字表法将 21 只 SD 大鼠分为假手术组、心梗组及观察组,将心梗组及观察组大鼠制成左冠状动脉前降支(LAD)闭塞心肌梗死模型。于造模结束 1 周后假手术组及心梗组大鼠均给予常氧干预,观察组大鼠则给予 4 周(4 h/d, 5 d/周)间歇性低氧干预。于造模后 1 周、IH 干预 4 周后检测各组大鼠左心室射血分数(LVEF);于 IH 干预 4 周后检测各组大鼠心肌纤维化指数、线粒体结构、ATP 含量、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK α 1)及 Sirtuins 蛋白家族成员 3(SIRT3)蛋白表达水平。**结果** 经 IH 干预 4 周后与假手术组比较,心梗组 LVEF、线粒体数量、ATP 含量、AMPK α 1 及 SIRT3 蛋白表达均明显降低($P<0.05$),心肌纤维化指数明显增加($P<0.05$);观察组 LVEF 明显降低($P<0.05$),心肌纤维化指数明显增加($P<0.05$),线粒体数量、ATP 含量、AMPK α 1 及 SIRT3 蛋白表达组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。与心梗组比较,观察组 LVEF、线粒体数量、ATP 含量、AMPK α 1 及 SIRT3 蛋白表达均显著增加($P<0.05$),心肌纤维化指数明显降低($P<0.05$)。相关性分析显示大鼠心肌 AMPK α 1、SIRT3 蛋白表达均与 LVEF、ATP 含量呈正相关($P<0.05$),AMPK α 1 与 SIRT3 亦具有正相关性($P<0.05$)。**结论** IH 干预可通过调控 MI 大鼠 AMPK α 1/SIRT3 通路促进心肌 ATP 合成,改善线粒体结构完整性,进而抑制心肌纤维化、增强心功能。

【关键词】 心肌梗死; 心脏康复; 间歇性低氧; 能量代谢

基金项目:天津市卫生健康科技项目重点学科专项(TJWJ2022XK007);天津市应用基础研究多元投入基金面上项目(21JCYBJC01610);天津市医学重点学科(专科)建设项目资助(TJYXZDXK-060B)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.01.003

Intermittent hypoxia can improve myocardial energy metabolism

Dang Xiaohong, Huang Chuan, Wan Chunxiao

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Wan Chunxiao, Email: cwan@tmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore any effect of intermittent hypoxia (IH) on myocardial energy metabolism and its mechanism. **Methods** Twenty-one male Sprague-Dawley rats were randomly divided into a sham operation group, a myocardial infarction group and an observation group. The latter two groups received occlusion of the left anterior descending coronary artery. The observation group then lived in an hypoxic environment intermittently for 4 hours/day, 5 days/week for four weeks, while the other 2 groups were exposed to a normal level of oxygen. The ejection fraction of the left ventricle (LVEF) was measured at 1 week after the modeling and 4 weeks after the start of the intervention. Also at that point myocardial fibrosis, mitochondrial structure, ATP content, and the protein expressions of adenosine monophosphate-activated protein kinase alpha1 (AMPK α 1) and sirtuins protein family member 3 (SIRT3) were assessed in all three groups. **Results** A significant decrease in the LVEF, the number of mitochondria, ATP content, AMPK α 1 and SIRT3 protein were observed in the infarction group compared with the sham group. There was also a significant increase in the myocardial fibrosis index. Moreover, the LVEF decreased significantly and the myocardial fibrosis index had increased significantly in the observation group compared with the sham operation group, though the two groups exhibited no significant differences the number of mitochondria, ATP content, or the expression of AMPK α 1 or SIRT3. Compared with the myocardial infarction group, in the observation group there was a significant increase in the LVEF, the number of mitochondria, ATP content, and the expression of AMPK α 1 and SIRT3 protein, with a significant decrease in the fibrosis index. AMPK α 1 and SIRT3 level were positively inter-correlated and positively correlated with LVEF and ATP content. **Conclusions** IH intervention can promote ATP synthe-

sis and improve mitochondrial structure by regulating the AMPK α 1/SIRT3 pathway, reducing myocardial fibrosis and enhancing cardiac function.

【Key words】 Myocardial infarction; Cardiac rehabilitation; Intermittent hypoxia; Energy metabolism

Funding: Tianjin Municipal Health Science and Technology Project Key Discipline Project(TJWJ2022XK007); General Project of Tianjin Natural Science Foundation Multi-Investment Fund Project(21JCYBJC01610); Tianjin Key Medical Discipline(Specialty) Construction Project(TJYXZDXK-060B)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.01.003

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是致残或致死的主要心血管疾病之一,随着心梗患者存活率显著提高,如何改善这类患者的预后、提高其生活质量是亟待解决的重要问题。心脏康复作为一种有效治疗手段,能通过运动训练、饮食管理、药物治疗和社会心理干预等多种方式改善患者心功能^[1]。

近年来间歇性低氧(intermittent hypoxia, IH)干预在心脏康复中获得了广泛关注。大量实验研究发现,将受试者间歇性暴露在低氧环境中可增加其心肌缺血、缺氧耐受能力^[2],从而产生心脏保护效应。本课题组前期研究也发现 MI 动物给予低氧干预可增加其梗死周边区毛细血管密度^[3],上调 δ -阿片类受体^[4]、腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)表达,改善左心室功能^[5]。尽管低氧干预在心梗动物研究中取得显著成效,但 IH 如何调控 AMPK 通路并改善心功能尚鲜见报道。AMPK 是调节细胞能量平衡的关键因子,心肌缺血后将使 AMPK 活化受损,从而导致心肌细胞功能障碍^[6]。Sirtuins 蛋白家族成员 3(sirtuin3, SIRT3)作为组蛋白去乙酰化酶家族成员之一,可调控线粒体内蛋白末端特定的赖氨酸残基乙酰化,进而参与机体多种生理代谢过程^[7]。相关研究发现 SIRT3 是 AMPK 下游靶点之一,激活 AMPK/SIRT3 信号通路可促进线粒体生物发生^[8],调节细胞活力并保护心肌组织。

目前关于 IH 干预对 MI 大鼠 AMPK α 1/SIRT3 通路及心肌能量代谢的影响尚不明确。基于此,本研究通过观察 IH 干预对 MI 大鼠心脏的保护效应及心肌中 AMPK α 1 和 SIRT3 表达的变化,探讨可能的分子作用机制,为拓展心脏康复治疗手段提供理论依据。

材料与方法

一、实验材料与仪器

选取体重 220~260 g, 8 周龄的 Sprague-Dawley (SD) 雄性大鼠 21 只,由北京华阜康实验动物中心提供,在无菌环境中以标准生存条件[温度(23 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C, 湿度 50% $\pm$ 10%]进行饲养。本研究同时经天津医科大学伦理委员会审批(编号 TMUaMEC 2018037)。主要试剂及仪器包括 Masson 三色染色试剂盒(Solarbio, 中国)、ATP 含量测定试剂盒(Solarbio, 中国)、AMPK α 1 抗体(Abcam, 英国)、SIRT3 抗体(Abcam, 英国)、有机

玻璃动物低氧舱(山东烟台宏远氧业有限公司, 中国)、超声仪(Visualsonics Inc, 加拿大)及透射电子显微镜(日立, 日本)等。

二、分组与造模

采用随机数字表法将 21 只实验大鼠分为假手术组、心梗组及观察组,每组 7 只。心梗组及观察组大鼠分别结扎左冠状动脉前降支(left anterior descending, LAD)制成心肌梗死模型^[3],采用戊巴比妥钠按 40 mg/kg 体重标准腹腔注射麻醉并固定大鼠,待麻醉剂生效后切开皮肤,钝性分离肌肉层及肋骨后暴露心脏,于左心房下方约 2 mm 处用 6-0 线缝合进行 LAD 结扎,当心电图 II 导联和 V1 导联 ST 段抬高>0.2 mV 及局部心肌颜色改变显示造模成功。假手术组大鼠给予相同手术操作,但术中不结扎 LAD。制模后所有大鼠均在标准条件下常规饲养。

三、干预方法

于造模 1 周后将观察组大鼠置于低氧舱(模拟海拔 5000 m 环境,氧浓度为 13%)内,以间歇方式进行低氧干预(即低氧干预每持续 1 h 则改吸常氧 10 min),低氧干预 4 h/d, 5 d/周,持续干预 4 周。假手术组及心梗组给予常氧干预 4 周^[4]。

四、超声心动图检测

于造模 1 周及干预 4 周后采用超声仪及 17.5 MHz 探头在 M 模块下采集各组大鼠左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

五、心肌纤维化检测

于干预结束后麻醉并处死各组大鼠,打开胸腔提取心脏组织,经生理盐水冲洗后平结扎点向心尖方向取 4 mm 全横断面心肌组织,置于 10% 甲醛溶液中固定,经脱水、透明、包埋及切片等处理后制成 7 μ m 厚石蜡切片,切片脱水后按照试剂盒说明书进行 Masson 染色,置于显微镜下观察各组大鼠心脏组织学特征,采用 Image J 软件测量胶原面积与组织总面积的比值,即心肌纤维化指数。

六、透射电子显微镜观察

于干预结束后每组随机取 3 只大鼠,在距梗区 3~4 mm 处取 0.1 g 心肌组织,用 6% 戊二醛固定并在 4 $^{\circ}$ C 环境下过夜,再经 1% 四氧化锇固定。样品经脱水后常规处理,再制成 0.06 mm 超薄切片,通过透射电子

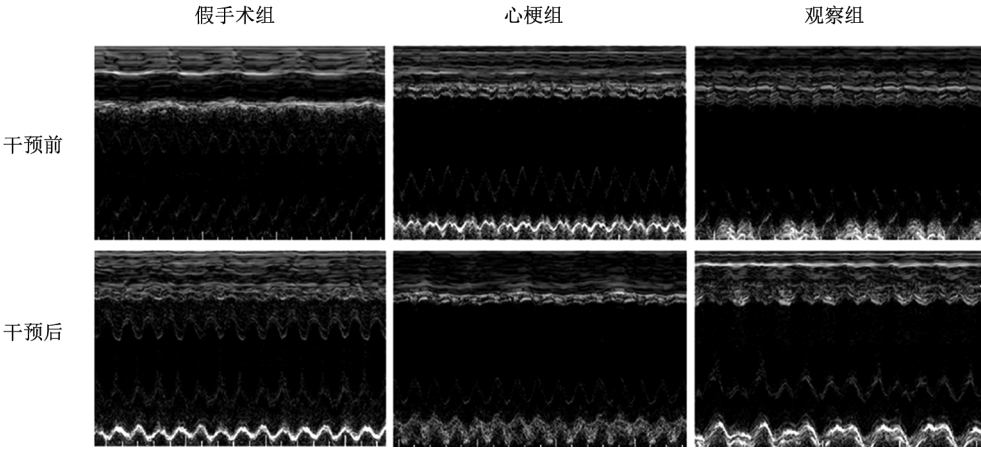


图 1 干预前、后各组大鼠心脏超声图像比较

显微镜观察心肌细胞及线粒体超微结构。

七、ATP 含量测定

于干预结束后每组各随机取 6 只大鼠,在距心梗区 3~4 mm 处取 0.1 g 心肌组织置于冰上,按 ATP 含量测定试剂盒说明书进行操作,测定 340 nm 处吸光度值,再根据公式计算样品 ATP 含量。

八、Western blot 检测

于干预结束后取各组大鼠心肌组织(距心梗区3~4 mm)并置于匀浆管中,加入适量裂解液匀浆后离心(12000 rpm,4 ℃)10 min,提取上清液,采用 BCA 法定量蛋白浓度。将蛋白煮沸变性后,取 50 μg 蛋白经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(sodium dodecyl sulfate poly-acrylamide gel electrophoresis,SDS-PAGE)凝胶电泳分离后转移至聚偏二氟乙烯(poly vinylidene fluoride,PVDF)膜上,室温下经 5%脱脂奶粉封闭 1 h,再加入稀释的 AMPKα1、SIRT3、GAPDH 抗体于 4 ℃环境下慢摇孵育过夜,经快速洗膜后用二抗(稀释比为 1:5000)室温孵育 1 h,采用电化学发光液(electrochemiluminescence,ECL)通过凝胶电泳成像仪显影,使用 Image J 软件对蛋白条带光密度值进行分析。

九、统计学方法

本研究所得计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS 22.0版统计学软件包进行数据分析,经检验后所得数据均符合正态分布,各参数组间比较采用单因素方差分析(one-way analysis of variance,ANOVA),组间两两比较采用显著差异法(Tukey's honestly significant difference,Tukey HSD),采用 Spearman 检验分析 AMPKα1、SIRT3、LVEF 及 ATP 含量间的相关性, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义或具有显著相关性。

结 果

一、各组大鼠生存情况及存活率比较

在 4 周干预期间 3 组大鼠均无动物死亡,但心梗组大鼠活动较少,生长缓慢,部分大鼠体重略有下降;假手术组大鼠生长发育正常;观察组大鼠生长发育逐渐恢复正常,其活动情况与假手术组无明显差异。

二、干预前、后各组大鼠 LVEF 比较

与假手术组比较,干预前及干预后心梗组、观察组大鼠 LVEF 均明显降低($P<0.001$);干预前心梗组 LVEF 与观察组间差异无统计学意义($P>0.05$);干预后与心梗组比较,观察组大鼠 LVEF 显著升高($P<0.001$);通过组内比较发现,干预后观察组 LVEF 较干预前明显增加($P<0.001$),心梗组 LVEF 干预前、后无显著变化($P>0.05$)。具体情况见图 1、表 1。

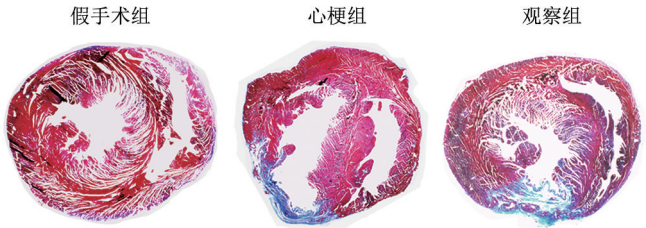
表 1 干预前、后各组大鼠 LVEF 比较(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	只数	干预前	干预后
假手术组	7	81.00±4.37	82.24±3.59
心梗组	7	38.26±2.87 ^a	37.66±3.83 ^a
观察组	7	36.90±3.44 ^a	56.76±5.63 ^{abc}

注:与假手术组相同时间点比较,^a $P<0.001$;与心梗组相同时间点比较,^b $P<0.001$;与组内干预前比较,^c $P<0.001$

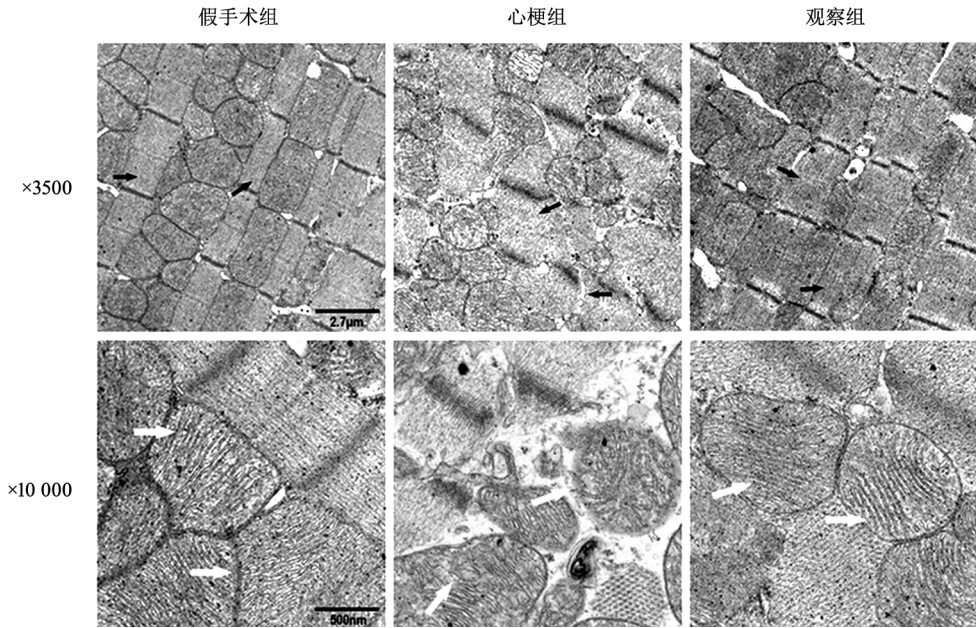
三、各组大鼠心肌纤维化情况比较

各组大鼠心肌 Masson 染色情况见图 2,可见心肌细胞呈红色,胶原纤维呈蓝色。与假手术组心肌纤维化指数(0.94 ± 0.51)%比较,心梗组及观察组心肌纤维



注:可见正常心肌组织呈红色,胶原纤维呈蓝色

图 2 各组大鼠心肌 Masson 染色比较(×10 倍)



注:假手术组黑色箭头示心肌细胞结构正常,白色箭头示心肌线粒体膜完整、嵴正常;心梗组黑色箭头示心肌细胞结构疏松、肌浆溶解,白色箭头示线粒体明显肿胀,膜欠完整,嵴稀疏断裂;观察组黑色箭头示心肌细胞结构改善,白色箭头示线粒体肿胀明显减轻,线粒体膜完整,嵴较密集

图3 各组大鼠心肌细胞及线粒体超微结构比较(电镜观察)

化指数均显著升高($P<0.05$);与心梗组心肌纤维化指数(25.87 ± 5.12)%比较,观察组心肌纤维化指数(13.15 ± 1.36)%明显降低,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。

四、各组大鼠心肌细胞及线粒体超微结构比较

干预4周后通过电子显微镜观察发现,假手术组及观察组大鼠心肌细胞结构正常、排列整齐、闰盘完整(黑色箭头示);心梗组大鼠心肌细胞排列紊乱、结构疏松,可见肌浆溶解(黑色箭头示)。在 $\times 10\,000$ 倍镜视野下,可见假手术组心肌细胞线粒体正常、排列紧密、线粒体膜完整、嵴正常(白色箭头示);心梗组心肌细胞线粒体明显肿胀、膜欠完整、嵴稀疏断裂(白色箭头示);观察组大鼠心肌细胞线粒体结构改善、膜完整、嵴较密集(白色箭头示),具体情况见图3。在 $\times 3500$ 倍镜视野下,与假手术组线粒体数量(21.00 ± 1.00)比较,心梗组线粒体数量(13.00 ± 1.00)显著减少($P<0.05$),观察组则无统计学差异($P>0.05$);与心梗组线粒体数量比较,观察组线粒体数量(22.00 ± 3.61)显著增加($P<0.01$)。

五、各组大鼠心肌 ATP 含量比较

与假手术组心肌组织 ATP 含量[(1.39 ± 0.31) $\mu\text{mol/ml}$]比较,心梗组大鼠 ATP 含量[(0.64 ± 0.15) $\mu\text{mol/ml}$]明显降低($P<0.001$),观察组 ATP 含量差异无统计学意义($P>0.05$);与心梗组心肌组织 ATP 含量比较,观察组 ATP 含量[(1.36 ± 0.18) $\mu\text{mol/ml}$]显著升高($P<0.001$)。

六、各组大鼠 AMPK α 1 及 SIRT3 蛋白表达比较

通过 Western blot 检测发现,与假手术组 AMPK α 1、SIRT3 蛋白表达[分别为(0.99 ± 0.13)和(0.79 ± 0.08)]比较,观察组 AMPK α 1、SIRT3 蛋白表达[分别为(1.12 ± 0.15)和(0.89 ± 0.10)]组间差异均无统计学意义($P>0.05$);心梗组 AMPK α 1、SIRT3 蛋白表达[分别为(0.73 ± 0.14)和(0.51 ± 0.10)]均较假手术组及观察组明显降低,组间差异均具有统计学意义($P<0.05$),具体情况见图4。

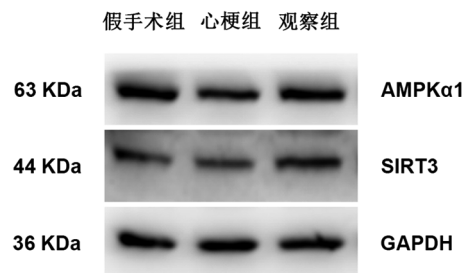


图4 各组大鼠 AMPK α 1 及 SIRT3 蛋白表达比较

七、相关性分析

通过相关性分析发现,大鼠心肌组织 AMPK α 1 表达与 SIRT3 表达($r_s=0.85$, $P<0.001$)、LVEF($r_s=0.55$, $P<0.05$)、ATP 含量($r_s=0.82$, $P<0.001$)均具有正相关性;SIRT3 表达与 LVEF($r_s=0.54$, $P<0.05$)、ATP 含量($r_s=0.64$, $P<0.01$)亦具有正相关性。

讨 论

本研究发现,与心梗组比较,干预后观察组大鼠

LVEF、心肌线粒体数量及 ATP 含量均显著增加,心肌纤维化指数降低,表明 IH 干预对 MI 大鼠具有心脏保护作用;本研究还发现观察组 AMPK α 1 及 SIRT3 蛋白表达均显著增加,相关性分析显示 AMPK α 1、SIRT3 分别与 LVEF、ATP 含量具有正相关性,AMPK α 1 与 SIRT3 亦呈正相关。上述结果表明 IH 干预可能通过调节 AMPK α 1/SIRT3 通路,提高 ATP 含量,改善线粒体结构,抑制心肌纤维化,从而增强心肌收缩力、保护心功能。

心肌梗死中受损心脏主要表现为心肌供血减少导致细胞凋亡,继发炎症反应造成心肌纤维化,严重影响心脏收缩功能。LVEF 是评估 MI 后心功能的重要指标,如 LVEF $\leq$ 35%提示患者死亡风险显著升高^[9],且预后较差。有研究证实低压低氧干预可提高 MI 大鼠 LVEF、减少左心室扩张、改善心肌收缩力,对受损心脏具有保护作用^[10]。本研究同样发现 4 周 IH 干预能显著改善 MI 大鼠 LVEF 及心肌纤维化,进一步证实 IH 干预对梗死后心脏确有保护效应。

线粒体是细胞能量代谢的关键场所,通过氧化磷酸化反应能为心脏提供超过 95% 的 ATP。相关研究发现,线粒体在 MI 病理进程中发挥重要作用,如 MI 后线粒体呼吸链被破坏,ATP 合成受到抑制,导致线粒体肿胀破裂,并出现严重心功能障碍。有实验发现,通过增强心脏非梗死区线粒体呼吸可改善左心室收缩功能^[11],提示缓解线粒体功能障碍对提高梗死后心功能具有重要意义。Kang 等^[12]发现持续 1 周的低氧干预可影响实验大鼠线粒体超微结构,增加 ATP 产量。然而有研究指出不同程度低氧刺激对心肌线粒体的影响作用各异,如持续低氧或低氧干预 8 h/d 可上调线粒体抗氧化基因表达,减少心肌梗死面积,而低氧干预 23 h/d 则对心肌无明显保护作用^[13]。本课题组前期研究采用的低氧干预方案能改善 MI 大鼠心功能^[4-5],故本研究继续沿用该间歇干预方案,结果显示 MI 大鼠经低氧干预后其线粒体形态结构改善,数量增加,ATP 含量提高。结合 LVEF 及心肌纤维化指数变化,本研究推测线粒体结构功能改善能促进 ATP 合成,进而抑制心肌纤维化、加速心功能恢复。

大量研究表明,AMPK 对线粒体稳态具有重要调节作用,包括刺激线粒体生物发生、影响线粒体数量、线粒体结构及自噬等。AMPK 活性与线粒体功能障碍程度密切相关,如机体在应激状态下能量代谢失调,AMPK 通过感知 AMP/ATP 比值增加而被激活,进而调节 ATP 合成与消耗,促使能量恢复平衡^[14]。SIRT3 作为 AMPK 下游调节分子,可通过多种途径刺激线粒体生物合成,维持能量代谢稳态。有研究发现 SIRT3 通过去乙酰化能增加与线粒体 DNA 修复相关的基因

表达^[15],抑制心肌细胞缺血再灌注损伤中由线粒体介导的细胞凋亡^[16],同时其在治疗心血管疾病中的抗纤维化及抗炎作用也已得到证实。有研究显示大鼠发生 MI 后其心肌 AMPK 及 SIRT3 蛋白表达均显著降低^[5,17],经基因敲除后心肌线粒体超微结构严重破坏,生物发生过程受损^[18],而激活 AMPK/SIRT3 信号通路可显著减少线粒体活性氧积累,增强抗氧化能力^[19],促进线粒体生物发生^[8]。上述研究结果均表明 AMPK/SIRT3 信号通路对调控线粒体能量代谢具有关键作用。本研究通过 Western blot 检测发现,心肌梗组大鼠 AMPK α 1 及 SIRT3 蛋白表达均明显降低,而 IH 干预能逆转 AMPK α 1 及 SIRT3 表达减弱,且相关性分析显示 AMPK α 1 与 SIRT3 具有正相关性,提示 IH 干预可通过调节 AMPK α 1/SIRT3 信号通路,提高 ATP 含量,改善线粒体结构及功能,抑制心肌纤维化并促进左心室功能恢复,证实了 AMPK α 1/SIRT3 可能是低氧干预对梗死心脏发挥心肌保护效应的重要信号通路。Yu 等^[20]发现 AMPK α 1 siRNA 能显著抑制 SIRT3 蛋白表达,而 SIRT3 siRNA 对 AMPK 表达无明显影响,提示 SIRT3 是 AMPK α 1 的下游靶点,与本研究推论基本一致。

综上所述,低氧干预能通过 AMPK α 1/SIRT3 信号通路调控 MI 大鼠心肌组织 ATP 合成,改善线粒体结构完整性,进而减轻心肌纤维化,增强心功能,为临床心梗患者康复干预提供了新的理论指导及实验依据。需要指出的是,由于 AMPK/SIRT3 信号通路在体内的调控机制极为复杂,关于 IH 干预对 AMPK/SIRT3 通路的影响及 AMPK 与 SIRT3 的相互作用关系还需更深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology[J]. Circulation, 2019, 140(1): e69-e89. DOI: 10.1161/cir.0000000000000663.
- [2] Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2014, 307(10): R1181-R1197. DOI: 10.1152/ajpregu.00208.2014.
- [3] Wan CX, Lan YF, Jiang H, et al. Hypoxia training attenuates left ventricular remodeling in rabbit with myocardial infarction[J]. J Geriatr Cardiol, 2014, 11(3): 237-244. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2014.03.002.
- [4] 张嘉玮, 陈英, 邓伟丽, 等. 间歇性低压氧通过 δ -阿片类受体表达保护心肌梗死大鼠心肌的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(7): 782-786, 793. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2020.07.004.
- [5] 徐凯月, 孟祥雪, 黄传, 等. 间歇性低氧干预提高梗死大鼠心功能和运动耐量[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(5): 459-462. DOI:

CNKI;SUN:TJYK.0.2019-05-007.

[6] Ma H, Wang J, Thomas DP, et al. Impaired macrophage migration inhibitory factor-AMP-activated protein kinase activation and ischemic recovery in the senescent heart [J]. Circulation, 2010, 122 (3) : 282-292. DOI: 10.1161/circulationaha.110.953208.

[7] Hirschey MD, Shimazu T, Goetzman E, et al. SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation [J]. Nature, 2010, 464 (7285) : 121-125. DOI: 10.1038/nature08778.

[8] Yu LM, Dong X, Xue XD, et al. Naringenin improves mitochondrial function and reduces cardiac damage following ischemia-reperfusion injury: the role of the AMPK-SIRT3 signaling pathway [J]. Food Funct, 2019, 10 (5) : 2752-2765. DOI: 10.1039/c9fo00001a.

[9] Klem I, Klein M, Khan M, et al. The relationship of LVEF and myocardial scar to long-term mortality risk and mode of death in patients with non-ischemic cardiomyopathy [J]. Circulation, 2021, 143 (14) : 1343-1358. DOI: 10.1161/circulationaha.120.048477.

[10] Aguilar M, González-Candia A, Rodríguez J, et al. Mechanisms of cardiovascular protection associated with intermittent hypobaric hypoxia exposure in a rat model: role of oxidative stress [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (2) : 366. DOI: 10.3390/ijms19020366.

[11] Diebold S, Moellmann J, Kahles F, et al. Myocardial infarction is sufficient to increase GLP-1 secretion, leading to improved left ventricular contractility and mitochondrial respiratory capacity [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20 (12) : 2911-2918. DOI: 10.1111/dom.13472.

[12] Kang J, Guo B, Liang W, et al. Daily acute intermittent hypoxia induced dynamic changes in dendritic mitochondrial ultrastructure and cytochrome oxidase activity in the pre-Bötzinger complex of rats [J]. Exp Neurol, 2019, 313 : 124-134. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.12.008.

[13] Kasparova D, Neckar J, Dabrowska L, et al. Cardioprotective and non-protective regimens of chronic hypoxia diversely affect the myocardial antioxidant systems [J]. Physiol Genomics, 2015, 47 (12) : 612-620. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00058.2015.

[14] Garcia D, Shaw RJ. AMPK: mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance [J]. Mol Cell, 2017, 66 (6) : 789-800. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.05.032.

[15] Kabziński J, Walczak A, Mik M, et al. Sirt3 regulates the level of mitochondrial DNA repair activity through deacetylation of NEIL1, NEIL2, OGG1, MUTYH, APE1 and LIG3 in colorectal cancer [J]. Pol Przegl Chir, 2019, 92 (1) : 1-4. DOI: 10.5604/01.3001.0013.5539.

[16] Eid RA, Bin-Meferij MM, El-Kott AF, et al. Exendin-4 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by upregulation of SIRT1 and SIRT3 and activation of AMPK [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2021, 14 (4) : 619-635. DOI: 10.1007/s12265-020-09984-5.

[17] Klishadi MS, Zarei F, Hejiazian SH, et al. Losartan protects the heart against ischemia reperfusion injury: sirtuin3 involvement [J]. J Pharm Pharm Sci, 2015, 18 (1) : 112-123. DOI: 10.18433/j3xg7t.

[18] Zhang M, Zhao Z, Shen M, et al. Polydatin protects cardiomyocytes against myocardial infarction injury by activating Sirt3 [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863 (8) : 1962-1972. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.09.003.

[19] Han L, Li J. Activation of AMPK/Sirt3 pathway by phloretin reduces mitochondrial ROS in vascular endothelium by increasing the activity of MnSOD via deacetylation [J]. Food Funct, 2020, 11 (4) : 3073-3083. DOI: 10.1039/c9fo02334h.

[20] Wang Y, Li C, Gu J, et al. Celastrol exerts anti-inflammatory effect in liver fibrosis via activation of AMPK-SIRT3 signalling [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24 (1) : 941-953. DOI: 10.1111/jcmm.14805.

(修回日期: 2022-06-12)
(本文编辑: 易 浩)

《中华物理医学与康复杂志》第八届编辑委员会通讯编委组成名单

(按姓氏拼音顺序排序)

鲍 勇	蔡 斌	蔡西国	陈 翔	陈卓铭	丁旭东	何晓阔	黄 怀	贾 杰	江 山
康治臣	兰 月	李旭红	李 哲	刘雅丽	罗 春	舒 彬	宋振华	万春晓	王宏图
王红星	王永慧	温红梅	吴 涛	夏文广	项 洁	胥方元	徐光青	杨初燕	杨永红
余 波	张立新	周 云	朱美兰						