

· 论著 ·

SIRT6 延缓动脉粥样硬化病程进展的机制研究

扫描二维码
查看更多

王婷婷, 程锦, 任何, 李文杰, 赵晓洁, 薛玉刚

【摘要】 目的 分析SIRT6延缓动脉粥样硬化病程进展的机制。方法 本实验时间为2022年1—10月。动物实验: 将10只SPF级野生型雄性C57BL小鼠作为对照组, 随机选取10只雄性ApoE^{-/-}小鼠作为动脉粥样硬化组, 剩余10只雄性ApoE^{-/-}小鼠作为动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组。对照组小鼠采用普通饲料喂养16周。动脉粥样硬化组和动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠采用高脂饲料喂养16周以构建动脉粥样硬化模型。此外, 动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠采用Cre-LoxP方法构建巨噬细胞特异性SIRT6缺陷模型。采用HE染色检测各组小鼠动脉粥样硬化斑块面积, Western blot法检测各组小鼠主动脉组织中SIRT6、IL-32、细胞间黏附分子1(ICAM-1)表达水平, 免疫荧光染色检测各组小鼠主动脉组织中CD31表达情况。细胞实验: 取对数生长期的巨噬细胞RAW 264.7, 将其随机分为对照组(不进行干预)、动脉粥样硬化组〔采用50 μg/ml的氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)干预24 h〕、动脉粥样硬化+Ad-SIRT6组(转染腺病毒Ad-SIRT6, 24 h后用50 μg/ml的ox-LDL干预24 h)、动脉粥样硬化+Ad-SIRT6+Ad-IL-32组(转染腺病毒Ad-SIRT6, 24 h后转染腺病毒Ad-IL-32, 24 h后用50 μg/ml的ox-LDL干预24 h)。采用油红O染色检测各组巨噬细胞中脂质含量。结果 HE染色结果显示, 对照组小鼠动脉粥样硬化斑块面积为0; 动脉粥样硬化组小鼠动脉粥样硬化斑块面积小于动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组($P<0.05$)。动脉粥样硬化组、动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠主动脉组织中SIRT6表达水平低于对照组, IL-32、ICAM-1表达水平高于对照组($P<0.05$); 动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠主动脉组织中SIRT6表达水平低于动脉粥样硬化组, IL-32、ICAM-1表达水平高于动脉粥样硬化组($P<0.05$)。免疫荧光染色结果显示, 对照组小鼠血管内膜表面光滑完整, 无增厚现象; 动脉粥样硬化组小鼠可见粥样硬化斑块形成, 血管内膜表面欠光滑且不完整; 相较于动脉粥样硬化组, 动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠血管内膜下可见明显的脂质沉积, 血管内膜表面欠光滑且不完整。油红O染色结果显示, 对照组巨噬细胞中并未发现脂质堆积, 动脉粥样硬化组巨噬细胞中脂质含量较对照组明显增多, 动脉粥样硬化+Ad-SIRT6组巨噬细胞中脂质含量较动脉粥样硬化组明显减少, 动脉粥样硬化+Ad-SIRT6+Ad-IL-32组巨噬细胞中脂质含量较动脉粥样硬化+Ad-SIRT6组明显增多。结论 SIRT6可通过下调IL-32的表达来抑制炎症反应, 从而改善内皮细胞功能, 减少巨噬细胞中脂质沉积, 从而减少泡沫细胞的形成, 进而抑制动脉粥样硬化斑块的形成, 最终延缓动脉粥样硬化病情进展。

【关键词】 动脉粥样硬化; SIRT6; C57BL小鼠; 巨噬细胞**【中图分类号】** R 543.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.099**Mechanism of SIRT6 Delaying the Progress of Atherosclerosis** WANG Tingting, CHENG Jin, REN He, LI Wenjie, ZHAO Xiaojie, XUE Yugang

Department of Cardiology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: XUE Yugang, E-mail: 26434505@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the mechanism of SIRT6 delaying the progress of atherosclerosis. **Methods** The experiment was conducted from January to October 2022. Animal experiment: 10 SPF wild-type male C57BL mice were selected as control group, 10 male ApoE^{-/-} mice were randomly selected as atherosclerosis group, and the remaining 10 male ApoE^{-/-} mice were selected as atherosclerosis+SIRT6^{-/-} group. Mice in control group were fed with normal diet for 16 weeks. Mice in atherosclerosis group and atherosclerosis+SIRT6^{-/-} group were fed with high fat diet for 16 weeks to establish atherosclerosis model. In addition, the macrophage-specific SIRT6 deficiency model was established in atherosclerosis+SIRT6^{-/-} group mice by Cre-LoxP method. The atherosclerotic plaque area of mice in each group was detected by HE staining, the expression levels of SIRT6, IL-32 and intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the aorta tissue of mice in each group were detected by Western blot, and the expression of CD31 in the aorta tissue of mice in each group was detected by immunofluorescence staining. Cell experiment: macrophage RAW 264.7 of logarithmic growth stage was selected and randomly divided into control

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82200404)

作者单位: 710032陕西省西安市, 空军军医大学唐都医院心内科

通信作者: 薛玉刚, E-mail: 26434505@qq.com

group (no intervention), atherosclerosis group [treated with 50 μ g/ml oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) for 24 h], atherosclerosis+Ad-SIRT6 group (transfected adenovirus Ad-SIRT6, after 24 h treated with 50 μ g/ml ox-LDL for 24 h) and atherosclerosis+Ad-SIRT6+Ad-IL-32 group (transfected adenovirus Ad-SIRT6, after 24 h transfected adenovirus Ad-IL-32, after 24 h treated with 50 μ g/ml ox-LDL for 24 h). Lipid content in macrophages of each group was detected by oil red O staining. **Results** HE staining showed that the atherosclerotic plaque area of the control group was 0; the atherosclerotic plaque area of mice in atherosclerosis group was smaller than that in atherosclerosis+SIRT6^{-/-} group ($P < 0.05$). The expression levels of SIRT6 in aorta tissue of mice in atherosclerosis group and atherosclerosis+SIRT6^{-/-} group were lower than those in control group, while the expression levels of IL-32 and ICAM-1 in aorta tissue of mice were higher than those in control group ($P < 0.05$). The expression levels of SIRT6 in aorta tissue of mice in atherosclerosis+SIRT6^{-/-} group were lower than those in atherosclerosis group, while the expression levels of IL-32 and ICAM-1 in aorta tissue of mice were higher than those in atherosclerosis group ($P < 0.05$). Immunofluorescence staining showed that the intima of blood vessels in the control group was smooth and complete without thickening; atherosclerotic plaque was formed and the intima surface was not smooth and incomplete in the atherosclerotic group; compared with the atherosclerosis group, obvious lipid deposition was observed under the intima of the blood vessels in the atherosclerosis+SIRT6^{-/-} group, and the intima surface was less smooth and incomplete. Oil red O staining showed that no lipid accumulation was found in macrophages of the control group; the lipid content of macrophages in the atherosclerosis group was significantly increased compared with that in the control group; the lipid content in macrophages of atherosclerosis+Ad-SIRT6 group was significantly reduced compared with that of atherosclerosis group; the lipid content in macrophages of atherosclerosis+Ad-SIRT6+Ad-IL-32 group was significantly increased compared with that of atherosclerosis+Ad-SIRT6 group. **Conclusion** SIRT6 can inhibit the inflammatory response by down-regulating the expression of IL-32, thereby improving the function of endothelial cells, reducing lipid deposition in macrophages, and thus reducing the formation of foam cells, thus inhibiting the formation of atherosclerotic plaques, and ultimately delaying the progress of atherosclerosis.

【 Key words 】 Atherosclerosis; SIRT6; C57BL mouse; Macrophages

动脉粥样硬化是急性心血管事件如急性心肌梗死和卒中的主要发病原因^[1], 更好地了解动脉粥样硬化斑块形成的分子机制对于寻找新的动脉粥样硬化治疗靶点具有重要意义。研究表明, 巨噬细胞吞噬大量脂质后可转化为富含脂质的泡沫细胞, 而泡沫细胞可产生活性氧并诱导炎症反应, 从而促进动脉粥样硬化病程进展^[2]。既往研究表明, 炎症反应主要受细胞因子/趋化因子的调节, 其中IL-32是一种新发现的促炎因子, 其可通过诱导肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8等的表达而促进炎症反应^[3]。具有脱乙酰酶和ADP-核糖基转移酶活性的SIRT6主要在细胞核中表达, 其能够调节细胞的各种生物功能, 包括细胞代谢、衰老和应激反应^[4-5]。研究发现, 颈动脉粥样硬化斑块组织中SIRT6表达水平降低, 提示SIRT6能够抑制颈动脉粥样硬化斑块的形成^[6]。本研究基于既往研究结果^[1], 拟从动物和细胞水平进一步分析SIRT6延缓动脉粥样硬化病程进展的机制, 以期延缓冠心病患者病程进展提供新的治疗策略。

1 材料与方法

1.1 实验时间 本实验时间为2022年1—10月。

1.2 实验材料

1.2.1 实验动物 SPF级野生型雄性C57BL小鼠10只(8~10周龄, 体质量25~30 g)购自空军军医大学实验动物中心, 雄性ApoE^{-/-}小鼠20只(8~10周龄,

体质量25~30 g)购自北京维通利华实验动物技术有限公司。小鼠均饲养于空军军医大学实验动物中心, SPF级环境, 温度控制在18~29 $^{\circ}$ C, 相对湿度控制在40%~70%。构建动脉粥样硬化模型的高脂饲料(包含15.00%脂肪、1.25%胆固醇、0.20%胆酸盐)购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

1.2.2 实验细胞 巨噬细胞RAW 264.7购自美国ATCC公司。

1.2.3 主要实验试剂与仪器 异氟烷购自河北一品制药股份有限公司, GAPDH抗体(货号: #8864S)购自美国CST公司, IL-32抗体(货号: ab37158)、细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)抗体(货号: ab222736)、CD31抗体(货号: ab182981)购自美国Abcam公司, 山羊抗兔、兔抗鼠二抗购自西安壮志生物科技有限公司, 氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)购自广州市益源生物科技有限公司, 腺病毒Ad-SIRT6、Ad-IL-32购自汉恒生物科技(上海)有限公司, 油红O染色试剂盒购自碧云天生物技术有限公司, Bio-Rad凝胶成像系统购自美国伯乐公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物实验

1.3.1.1 分组及干预方法 将10只SPF级野生型雄性C57BL小鼠作为对照组, 随机选取10只雄性ApoE^{-/-}小鼠

作为动脉粥样硬化组, 剩余10只雄性ApoE^{-/-}小鼠作为动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组。对照组小鼠采用普通饲料喂养16周。动脉粥样硬化组和动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠采用高脂饲料喂养16周以构建动脉粥样硬化模型。通过HE染色发现小鼠动脉管腔内形成了动脉粥样硬化斑块, 视为建模成功。此外, 动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠采用Cre-LoxP方法构建巨噬细胞SIRT6基因特异性敲除模型^[1], 通过Western blot法检测主动脉组织中SIRT6表达水平降低视为建模成功。

1.3.1.2 HE染色检测各组小鼠动脉粥样硬化斑块面积 干预16周后, 在异氟烷麻醉下处死小鼠, 分离小鼠主动脉组织, 送病理科, 包埋后制作石蜡切片, 脱蜡至水, 进行HE染色, 梯度脱水后在显微镜下观察, 蓝色代表细胞核, 红色代表细胞质, 通过Image J软件分析各组小鼠动脉粥样硬化斑块面积。

1.3.1.3 Western blot法检测各组小鼠主动脉组织中SIRT6、IL-32、ICAM-1表达水平 干预16周后, 在异氟烷麻醉下处死小鼠, 取出小鼠主动脉组织, 用PBS洗涤并充分消化, 提取蛋白后按照操作流程进行聚丙烯酰胺凝胶电泳 (polyacrylamide gel electrophoresis, PAGE), 并转至聚偏二氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 膜上; 加入SIRT6、IL-32、ICAM-1、GAPDH抗体 (1:100稀释), 脱脂奶粉封闭后于4℃冰箱中过夜; 滴加山羊抗兔二抗孵育1h; 采用化学发光法利用Bio-Rad凝胶成像系统检测SIRT6、IL-32、ICAM-1表达水平。

1.3.1.4 免疫荧光染色检测各组小鼠主动脉组织中CD31表达情况 干预16周后, 在异氟烷麻醉下处死小鼠, 取出小鼠主动脉组织, 进行石蜡包埋、切片 (厚度为3~5 mm); 采用多聚甲醛固定后进行抗原修复, 在羊血清中封闭60 min; 滴加CD31抗体 (1:100稀释) 200 μl覆盖组织, 在4℃冰箱中孵育过夜; 用PBS洗涤3

次, 然后加兔抗鼠二抗 (1:100稀释) 200 μl均匀覆盖组织, 在湿盒中避光孵育60 min; 用PBS洗涤3次, 加入染核试剂染色10 min; 用PBS洗涤3次, 用荧光淬灭剂封固; 在荧光显微镜下观察内膜的光滑情况及完整性以判断CD31表达情况。

1.3.2 细胞实验

1.3.2.1 细胞培养及分组 采用含15%胎牛血清的培养基培养巨噬细胞RAW 264.7, 培养孵箱已经过消毒灭菌 (37℃, 含5% CO₂, 湿度为95%)。取对数生长期的巨噬细胞RAW 264.7, 将其随机分为对照组 (不进行干预)、动脉粥样硬化组 (采用50 μg/ml的ox-LDL干预24 h)、动脉粥样硬化+Ad-SIRT6组 (转染腺病毒Ad-SIRT6, 24 h后用50 μg/ml的ox-LDL干预24 h)、动脉粥样硬化+Ad-SIRT6+Ad-IL-32组 (转染腺病毒Ad-SIRT6, 24 h后转染腺病毒Ad-IL-32, 24 h后用50 μg/ml的ox-LDL干预24 h)^[6]。

1.3.2.2 油红O染色检测各组巨噬细胞中脂质含量 取出各组巨噬细胞, 固定15 min后根据试剂盒说明书进行油红O染色, 然后在倒置显微镜下观察脂质含量。实验独立重复3次。

1.4 统计学方法 采用GraphPad Prism 6.0进行统计学分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用LSD-t检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠动脉粥样硬化斑块面积 HE染色结果显示, 对照组小鼠动脉粥样硬化斑块面积为0。动脉粥样硬化组小鼠动脉粥样硬化斑块面积为 (12.8 ± 1.3)%, 小于动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组的 (16.4 ± 1.5)%, 差异有统计学意义 (t=5.968, P<0.001), 见图1。

2.2 小鼠主动脉组织中SIRT6、IL-32、ICAM-1表达水平 对照组、动脉粥样硬化组、动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}

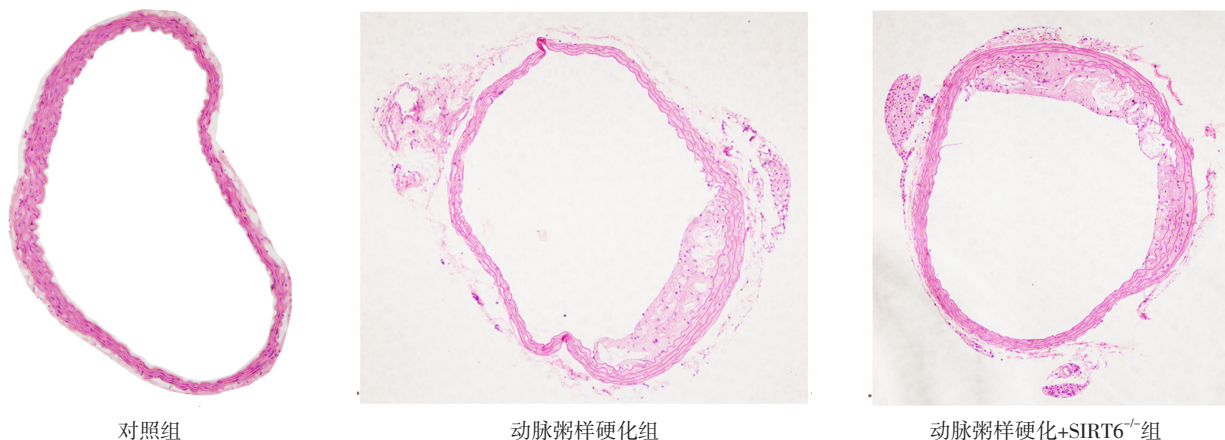


图1 HE染色检测各组小鼠动脉粥样硬化斑块面积 (×100)

Figure 1 Atherosclerotic plaque area of mice in each group detected by HE staining

组小鼠主动脉组织中SIRT6、IL-32、ICAM-1表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 动脉粥样硬化组、动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠主动脉组织中SIRT6表达水平低于对照组, IL-32、ICAM-1表达水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠主动脉组织中SIRT6表达水平低于动脉粥样硬化组, IL-32、ICAM-1表达水平高于动脉粥样硬化组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表1、图2。

2.3 小鼠主动脉组织中CD31表达情况 免疫荧光染色结果显示, 对照组小鼠血管内膜表面光滑完整, 无增厚现象; 动脉粥样硬化组小鼠可见粥样硬化斑块形成, 血管内膜表面欠光滑且不完整; 相较于动脉粥样硬化组, 动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠血管内膜下可见明显的脂质沉积, 血管内膜表面欠光滑且不完整。

2.4 巨噬细胞中脂质含量 油红O染色结果显示, 对照组巨噬细胞中并未发现脂质堆积, 动脉粥样硬化组巨噬细胞中脂质含量较对照组明显增多, 动脉粥样硬化+Ad-SIRT6组巨噬细胞中脂质含量较动脉粥样硬化组明显减少, 动脉粥样硬化+Ad-SIRT6+Ad-IL-32组巨噬细胞中脂质含量较动脉粥样硬化+Ad-SIRT6组明显增多, 见图3。

3 讨论

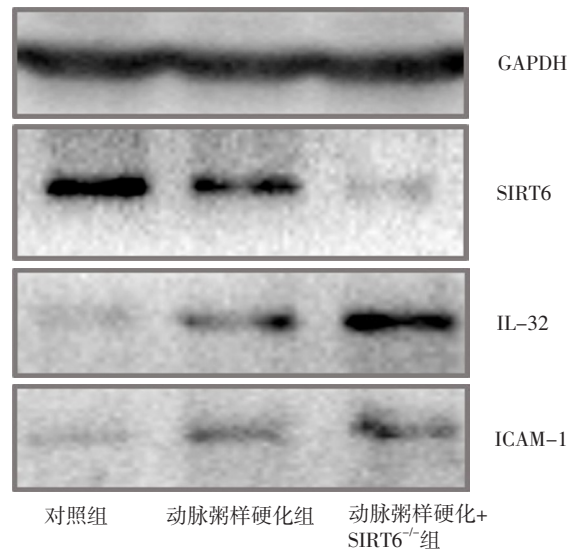
心血管疾病是导致患者死亡的首要原因, 其中冠心病导致的急性冠脉综合征具有高致死率的特点, 给国民经济造成了沉重负担, 其病理机制主要包括内皮细胞功能障碍、单核细胞分化成巨噬细胞后形成泡沫细胞等^[7-8]。多项研究表明, ox-LDL可通过促进炎症反应而导致内皮细胞功能障碍并诱导内皮细胞表达ICAM-1和单核细胞趋化蛋白1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1), 进而募集更多的单核细胞并渗透到内皮

表1 对照组、动脉粥样硬化组、动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠主动脉组织中SIRT6、IL-32、ICAM-1表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=10, \%$)

Table 1 Comparison of expression levels of SIRT6, IL-32 and ICAM-1 in the aorta tissue of mice in the control group, atherosclerotic group and atherosclerotic+SIRT6^{-/-} group

组别	SIRT6	IL-32	ICAM-1
对照组	1.000 ± 0.053	1.000 ± 0.112	1.000 ± 0.142
动脉粥样硬化组	0.760 ± 0.106 ^a	2.681 ± 0.164 ^a	2.606 ± 0.134 ^a
动脉粥样硬化+SIRT6 ^{-/-} 组	0.191 ± 0.146 ^{ab}	4.920 ± 0.150 ^{ab}	3.428 ± 0.147 ^{ab}
F值	87.74	1 124.00	459.50
P值	<0.001	<0.001	<0.001

注: ICAM-1=细胞间黏附分子1; ^a表示与对照组比较, $P < 0.05$; ^b表示与动脉粥样硬化组比较, $P < 0.05$



注: ICAM-1=细胞间黏附分子1

图2 Western blot法检测对照组、动脉粥样硬化组、动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠主动脉组织中SIRT6、IL-32、ICAM-1表达水平的电泳图

Figure 2 Electrophoretogram of SIRT6, IL-32 and ICAM-1 expression levels in the aorta tissue of mice in control group, atherosclerotic group and atherosclerotic+SIRT6^{-/-} group detected by Western blot

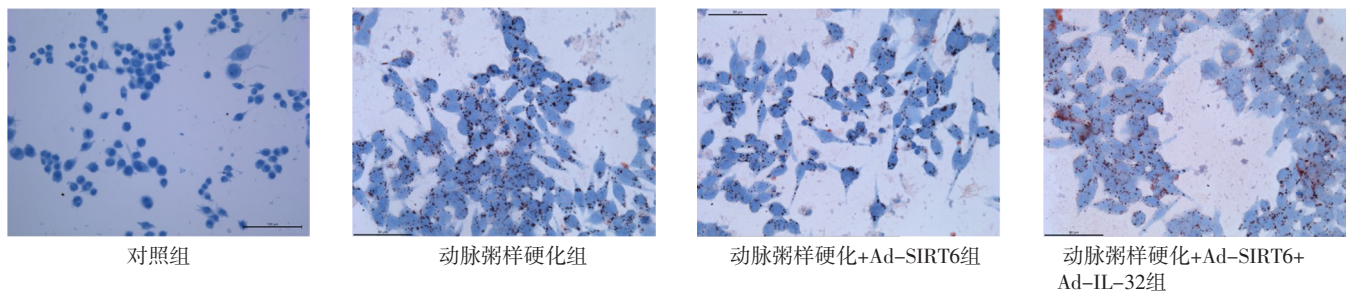


图3 油红O染色检测对照组、动脉粥样硬化组、动脉粥样硬化+Ad-SIRT6组、动脉粥样硬化+Ad-SIRT6+Ad-IL-32组巨噬细胞中脂质含量 ($\times 200$)

Figure 3 The content of lipids in macrophages in control group, atherosclerosis group, atherosclerosis+Ad-SIRT6 group, atherosclerosis+Ad-SIRT6+Ad-IL-32 group detected by oil red O staining

下, 变成巨噬细胞, 最终导致泡沫细胞的生成^[9-11]。本研究组前期研究发现, SIRT6通过抑制巨噬细胞中血管细胞黏附分子1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、ICAM-1和血小板选择素的表达而抑制内皮细胞与巨噬细胞的相互作用, 从而减少巨噬细胞浸润及泡沫细胞形成^[12]。本研究旨在分析SIRT6延缓动脉粥样硬化病程进展的机制。

本研究结果显示, 对照组小鼠动脉粥样硬化斑块面积为0, 动脉粥样硬化组小鼠动脉粥样硬化斑块面积小于动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组, 提示动脉粥样硬化模型构建成功。本研究结果还显示, 动脉粥样硬化组、动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠主动脉组织中SIRT6表达水平低于对照组, 动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠主动脉组织中SIRT6表达水平低于动脉粥样硬化组, 提示巨噬细胞特异性SIRT6缺陷模型构建成功。

研究发现, IL-32对内皮细胞具有重要的调控作用, 其通过促进IL-1 β 表达而诱导ICAM-1表达和内皮细胞中促炎细胞因子的产生, 从而促进动脉粥样硬化病程进展^[13-14]。既往研究发现, ICAM-1介导的炎症细胞与内皮细胞间的黏附作用在动脉粥样硬化病程进展中发挥着重要作用^[1]。本研究结果显示, 动脉粥样硬化组、动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠主动脉组织中IL-32、ICAM-1表达水平高于对照组, 动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠主动脉组织中IL-32、ICAM-1表达水平高于动脉粥样硬化组, 提示SIRT6可降低动脉粥样硬化模型小鼠主动脉组织中IL-32、ICAM-1表达水平, 推测SIRT6是通过抑制IL-32介导的炎症反应来抑制动脉粥样硬化病程进展的。动脉粥样硬化是动脉内膜非炎症性增生引起的病变, 其特点主要表现为受累动脉从内膜开始增厚变硬, 而CD31作为内皮细胞标志物, 对于评估内皮细胞功能具有重要意义^[15]。本研究免疫荧光染色结果显示, 对照组小鼠血管内膜表面光滑完整, 无增厚现象; 动脉粥样硬化组小鼠可见粥样硬化斑块形成, 血管内膜表面欠光滑且不完整; 相较于动脉粥样硬化组, 动脉粥样硬化+SIRT6^{-/-}组小鼠血管内膜下可见明显的脂质沉积, 血管内膜表面欠光滑且不完整, 说明动脉粥样硬化模型小鼠主动脉组织中CD31表达增多, 敲除SIRT6基因后小鼠主动脉组织中CD31表达进一步增多, 提示SIRT6可减少小鼠主动脉组织中CD31的表达, 进而改善内皮细胞功能, 减少脂质沉积, 从而抑制动脉粥样硬化斑块的形成。本研究油红O染色结果显示, 对照组巨噬细胞中并未发现脂质堆积, 动脉粥样硬化组巨噬细胞中脂质含量较对照组明显增多, 动脉粥样硬化+Ad-SIRT6组巨噬细胞中脂质含量较动脉粥样硬化组明显减少, 动脉粥样硬化+Ad-SIRT6+Ad-IL-32组巨噬细胞中脂质含

量较动脉粥样硬化+Ad-SIRT6组明显增多, 提示SIRT6可通过下调IL-32来抑制炎症反应, 进而减少巨噬细胞中脂质沉积。

综上所述, SIRT6可通过下调IL-32的表达来抑制炎症反应, 从而改善内皮细胞功能, 减少巨噬细胞中脂质沉积, 从而减少泡沫细胞的形成, 进而抑制动脉粥样硬化斑块的形成, 最终延缓动脉粥样硬化病程进展。本研究首次发现了SIRT6对IL-32具有调控作用, 丰富了SIRT6在动脉粥样硬化病程进展中发挥保护作用的机制, 扩充了SIRT6的作用靶点, 这为临床上冠心病的治疗提供了新的治疗策略。但本研究为动物实验和细胞实验, 且样本量有限, 导致研究结果可能存在一定偏倚。此外, 炎症反应受多种细胞因子/趋化因子的调节, SIRT6是否通过调控其他促炎因子来增加斑块的稳定性还有待进一步研究。

作者贡献: 王婷婷、薛玉刚进行文章的构思与设计, 文章的可行性分析; 程锦、任何负责文献收集与整理; 王婷婷撰写论文; 王婷婷、李文杰、赵晓洁进行论文的修订; 薛玉刚负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LAW C C, PURANIK R, FAN J C, et al. Clinical implications of IL-32, IL-34 and IL-37 in atherosclerosis: speculative role in cardiovascular manifestations of COVID-19 [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 630767. DOI: 10.3389/fcvm.2021.630767.
- [2] RAMJI D P, DAVIES T S. Cytokines in atherosclerosis: key players in all stages of disease and promising therapeutic targets [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26 (6): 673-685. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
- [3] NOLD-PETRY C A, NOLD M F, ZEPP J A, et al. IL-32-dependent effects of IL-1beta on endothelial cell functions [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (10): 3883-3888. DOI: 10.1073/pnas.0813334106.
- [4] D'ONOFRIO N, SERVILLO L, BALESTRIERI M L. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular disease protection [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28 (8): 711-732. DOI: 10.1089/ars.2017.7178.
- [5] ZHONG L, D'URSO A, TOIBER D, et al. The histone deacetylase Sirt6 regulates glucose homeostasis via Hif1alpha [J]. *Cell*, 2010, 140 (2): 280-293. DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.041.
- [6] HE Y H, YANG G D, SUN L J, et al. SIRT6 inhibits inflammatory response through regulation of NRF2 in vascular endothelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107926. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107926.
- [7] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32 (9): 2045-2051. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.

[8] 白玉豪, 李树仁, 郝潇, 等.带量采购政策实施前后抗血小板药物治疗急性冠脉综合征的疗效及安全性对比分析 [J] .实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (3) : 28-32.DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.052.

[9] CINOKU I I, MAVRAGANI C P, MOUTSOPOULOS H M.Atherosclerosis: beyond the lipid storage hypothesis.The role of autoimmunity [J] .Eur J Clin Invest, 2020, 50 (2) : e13195. DOI: 10.1111/eci.13195.

[10] SON D J, JUNG Y Y, SEO Y S, et al.Interleukin-32 α inhibits endothelial inflammation, vascular smooth muscle cell activation, and atherosclerosis by upregulating Timp3 and reck through suppressing microRNA-205 biogenesis [J] .Theranostics, 2017, 7 (8) : 2186-2203.DOI: 10.7150/thno.18407.

[11] 章少丰, 苏莉莉.冠心病患者氧化低密度脂蛋白水平变化的临床意义 [J] .临床军医杂志, 2014, 42 (6) : 642-643.DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2014.06.33.

[12] WANG T, SUN C, HU L, et al.Sirt6 stabilizes atherosclerosis plaques by promoting macrophage autophagy and reducing contact with endothelial cells [J] .Biochem Cell Biol, 2020, 98 (2) : 120-129.DOI: 10.1139/bcb-2019-0057.

[13] XU Z L, DONG A Z, FENG Z R, et al.Interleukin-32 promotes lipid accumulation through inhibition of cholesterol efflux [J] .Exp Ther Med, 2017, 14 (2) : 947-952.DOI: 10.3892/etm.2017.4596.

[14] DAMEN M S M A, POPA C D, NETEA M G, et al.Interleukin-32 in chronic inflammatory conditions is associated with a higher risk of cardiovascular diseases [J] .Atherosclerosis, 2017, 264: 83-91.DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.005.

[15] 周晶晶.降脂消斑片对AS斑块中VEGF、CD31及PI3-K表达的影响 [D] .长沙: 湖南中医药大学, 2017.

(收稿日期: 2022-11-13; 修回日期: 2023-02-01)
(本文编辑: 崔丽红)

· 作者 · 读者 · 编者 ·

《实用心脑血管病杂志》招募青年编委

《实用心脑血管病杂志》为了提高杂志学术质量, 扩大杂志品牌影响, 更好地开展学术推广活动, 我社诚挚聘请心、脑、肺、血管疾病学科领域优秀医务工作者为青年编委。

★青年编委人选具体要求如下

- (1) 年龄在48周岁以下;
- (2) 拥有医学相关博士学位;
- (3) 2020—2022年, 以第一作者在双核心或三核心(科技核心、中文核心、CSCD的任两种/三种核心)期刊发文3篇以上或SCI(3分以上)发文1篇以上;
- (4) 近3年主持过国家级基金课题, 或至少2项省部级基金课题; 现有在研省部级及以上基金课题至少1项;
- (5) 从事心、脑、肺、血管疾病及预防与统计、循证医学、相关交叉学科等学术研究。

★提交材料

材料应包括但不限于: (1) 个人学术简历(含联系方式、官方个人主页、有学术记录的ORCID等)(模版请在本刊官网www.syxnf.net下载中心下载); (2) 可证明学术业绩的材料(工作经历、文章发表记录、基金证明); (3) 如何办好期刊的建议等。

★本刊编辑部联系方式

详询电话: 18833006545/0310-2067168

E-mail: syxnfgbzz@chinagp.net.cn

微信号: syxnfgbzz1993



(本刊编辑部)