

Sirt3/Sod2 信号通路介导的补骨脂酚抗糖尿病大鼠主动脉凋亡的机制研究

张忆雯, 相里伟, 裴斐* (西安交通大学第二附属医院心血管外科, 西安 710000)

摘要: 目的 探讨补骨脂酚在糖尿病主动脉组织中的保护作用及其机制, 明确 Sirt3/Sod2 信号通路在此过程中的作用。方法 将 SD 大鼠随机分成对照组、糖尿病组和糖尿病+补骨脂酚组, 将内皮细胞分为高脂高糖组、高脂高糖+3-TYP 组、高脂高糖+补骨脂酚组和高脂高糖+补骨脂酚+3-TYP 组。采用 OGTT 试验检测大鼠的空腹血糖。采用 HE 染色观察主动脉壁病理变化。采用荧光染色观察主动脉 Sirt3 表达变化。采用 Western blotting 检测主动脉组织及内皮细胞 Sirt3、Ac-Sod2、Cleaved caspase-3、Bax、Bcl-2 蛋白的表达情况。并用 Sirt3 的抑制剂 3-TYP 来研究补骨脂酚抗糖尿病大鼠主动脉凋亡的作用机制。结果 糖尿病大鼠主动脉壁组织排列紊乱, 细胞减少, Sirt3 及 Bcl-2 蛋白表达水平明显降低, Ac-sod2、Cleaved caspase-3 及 Bax 蛋白表达水平明显升高。补骨脂酚可显著改善高血糖引起的主动脉壁组织排列紊乱情况, 升高 Sirt3 及 Bcl-2 蛋白的表达水平, 降低 Ac-sod2、Cleaved caspase-3 及 Bax 蛋白的表达水平。在高脂高糖损伤内皮细胞试验中 Sirt3 及 Bcl-2 蛋白表达水平降低, Ac-sod2、Cleaved caspase-3 及 Bax 蛋白表达升高, 而予补骨脂酚处理可升高 Sirt3 及 Bcl-2 蛋白的表达水平, 降低 Ac-sod2、Cleaved caspase-3 及 Bax 蛋白表达水平。予抑制剂 3-TYP 后, 抑制补骨脂酚的保护作用。结论 补骨脂酚共处理可通过激活 Sirt3/Sod2 信号通路显著抑制糖尿病引起的主动脉壁组织损伤, 减少细胞凋亡。

关键词: 糖尿病; 补骨脂酚; 主动脉; Sirt3/Sod2 信号通路; 凋亡

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)05-0619-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20213546

引用本文: 张忆雯, 相里伟, 裴斐. Sirt3/Sod2 信号通路介导的补骨脂酚抗糖尿病大鼠主动脉凋亡的机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(5): 619-625.

Study on Mechanism of Sirt3/Sod2 Signaling Pathway Mediated Bakuchiol Against Aortic Apoptosis in Diabetic Mellitus Rats

ZHANG Yiwen, XIANG Liwei, PEI Fei* (Department of Cardiovascular Surgery, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the protective effect and mechanism of bakuchiol in diabetic aortic artery, and clarify the role of Sirt3/Sod2 signaling pathway in this process. **METHODS** SD rats were randomly divided into control group, diabetic mellitus group, diabetic mellitus and bakuchiol co-treatment group. Endothelial cells were divided into high fat and high sugar group, high fat and high sugar + 3-TYP group, high fat and high sugar + bakuchiol group, and high fat and high sugar + bakuchiol + 3-TYP group. Fasting blood glucose in rats was detected by OGTT. HE staining was used to observe the pathological changes of aortic vascular wall. The expression of Sirt3 in aortic artery was observed by fluorescence staining. Western blotting was used to detect the expression of Sirt3, Ac-Sod2, Cleaved caspase-3, Bax and Bcl-2 proteins in aortic tissue and endothelial cells. Then the mechanism of bakuchiol against aorta apoptosis in diabetes rats was studied by 3-TYP, an inhibitor of Sirt3. **RESULTS** In diabetes, the aortic wall tissue was disordered, and the number of cells decreased. The expression of Sirt3 and Bcl-2 protein decreased, while the expression of Ac-sod2, Cleared caspase-3 and Bax protein increased. However, bakuchiol could significantly improve the disorder of aortic wall tissue caused by hyperglycemia. The expression of Sirt3 and Bcl-2 protein increased, while the expression of Ac-sod2, Cleared caspase-3 and Bax protein decreased. After the endothelial cells injured by high fat and high glucose, the expression levels of Sirt3 and Bcl-2 proteins were decreased, and the expression levels of Ac-sod2, Cleaved caspase-3 and Bax proteins were increased. However, bakuchiol could significantly increase the expression levels of Sirt3 and Bcl-2 proteins, and decrease the expression levels of Ac-sod2, Cleaved caspase-3 and Bax proteins. The protective effect of bakuchiol was inhibited by 3-TYP. **CONCLUSION** Bakuchiol co-treatment could significantly inhibit the aortic artery damage caused by diabetic mellitus and reduced cell apoptosis by activating Sirt3/Sod2 pathway.

KEYWORDS: diabetic mellitus; bakuchiol; aortic; Sirt3/Sod2 signaling pathway; apoptosis

目前估计糖尿病在成年人中发病率为 9%, 预测到 2035 年, 全球糖尿病患者数量可达 6 亿^[1]。糖尿

病是血管病变的重要危险因素, 与没有糖尿病的个体相比, 糖尿病患者发生心血管事件风险增加 2~4

作者简介: 张忆雯, 女, 硕士, 住院医师
zmpf@vip.sina.com

E-mail: 283213294@qq.com

*通信作者: 裴斐, 男, 博士, 主任医师

E-mail:

倍^[2]。在皮肤、肌肉、心脏、大脑、眼睛和肾脏等各种器官中,高血糖通过诱发微血管和大血管损伤,造成不可逆的损害^[3]。因此,寻找有效药物抑制糖尿病血管损伤是治疗糖尿病的重要研究方向。Sirtuin-3(Sirt3)是 sirtuins 的重要成员,一种高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)-依赖性脱乙酰酶,在多种组织中表达^[4]。Sirt3 在衰老^[5]、肿瘤^[6]、心肌梗死^[7]和糖尿病^[8]等疾病中扮演重要角色,尤其是糖尿病,有报道显示 2 型糖尿病的患者 Sirt3 表达减少^[9];此外 INS1 细胞中敲除 Sirt3 表达可减少胰岛素的分泌,ROS 表达水平和凋亡升高^[10]。补骨脂酚是主要存在于补骨脂等豆科植物中的一种天然物质,具有抗菌^[11]、抗炎^[12]、抗氧化^[13]等多种药理作用。补骨脂酚可用于治疗神经系统疾病^[14]、心肌缺血再灌注损伤^[15]和肿瘤^[16]等多种疾病。然而补骨脂酚能否改善糖尿病引起的血管损伤尚未见报道。因此本研究通过给予补骨脂酚干预链脲佐菌素诱导的糖尿病引起的血管损伤,研究其保护机制,为治疗长期高糖引起的血管损伤提供新的治疗药物和理论依据。

1 材料

40 只 8 周龄 SD 大鼠,♂,SPF 级体质量约 180~220 g,均由西安交通大学动物实验中心提供,动物生产许可证号为 SCXK(陕)2018-001,使用许可证号为 SYXK(陕)2020-005,本研究经西安交通大学实验动物福利伦理审查委员会审核通过。

血管内皮细胞(Scien Cell Research Laboratories 公司);高糖高脂饲料(书玉生物科技有限公司);Dulbecco's modified Eagle's 培养基(DMEM, Gibco, Grand Island, NY, USA);热灭活胎牛血清(FBS, Gibco, Grand Island, NY, USA);补骨脂酚(Singma-Aldrich 公司,批号:68612)、链脲佐菌素(北京索莱宝公司,货号:S8050);兔抗 Sirt3(货号:2627)、Sod2(货号:13141)、Cleaved caspase-3(货号:9664)、Caspase-3(货号:9662)、Bcl-2(货号:4223)、Bax(货号:41162)和 β -actin(货号:4970)抗体均来自 CST 公司;Ac-sod2 抗体(Abcam 公司,货号:ab137037);辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔(货号:SE134)、羊抗鼠(货号:SE131)抗体均来自北京索莱宝公司;FFA 棕榈酸酯(货号:10030-73-6)及 3-TYP[3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine] (货号:12024-79-4)均来自 MedChemExpress 公司;4%多聚甲醛(上海碧云天生物有限公司);95%乙醇、二甲苯、无水乙醇均来自成都中仕石化有限公司。

2 方法

2.1 动物分组

将 40 只 SD 大鼠随机分成 3 组:对照组($n=10$)、糖尿病组($n=15$)、糖尿病+补骨脂酚组($n=15$)。对照组用普通饲料喂养 12 周,并于第 5 周开始时连续 3 d 腹腔注射生理盐水;糖尿病组和糖尿病+补骨脂酚组用高糖高脂饲料喂养 12 周,并于第 5 周开始时连续 3 d 腹腔注射链脲佐菌素($60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$);另外,糖尿病+补骨脂酚组加用溶于水中的补骨脂酚($60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。

2.2 OGTT 试验

首先 8 周龄 SD 大鼠禁食 10 h,然后予腹腔注射葡萄糖液体($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。根据以下 5 个时间点(0, 30, 60, 90, 120 min)取 SD 大鼠尾静脉血测量血糖值,以血糖值为纵坐标,各时间点为横坐标描绘折线图,然后计算 AUC 面积。

2.3 主动脉 HE 染色及 Sirt3 免疫荧光

糖尿病模型建立后 8 周,予异氟烷麻醉,收集 SD 大鼠主动脉组织并冲洗干净,使用 4%多聚甲醛固定 72 h。常规脱水后,石蜡包埋主动脉组织,并切成 $5 \mu\text{m}$ 厚切片若干。根据文献所述进行苏木精-伊红染色,在普通光镜下观察主动脉组织情况并拍照^[17]。石蜡切片脱蜡至水后,抗原修复,按文献所述进行免疫荧光实验步骤^[18],显微镜镜检,图像采集。

2.4 细胞培养和分组

内皮细胞培养在 DMEM。辅以 10%的 FBS 和 1%的青霉素-链霉素溶液,在 37°C 和 5%的 CO_2 孵箱。

内皮细胞分为高脂高糖组、高脂高糖+3-TYP 组、高脂高糖+补骨脂酚组和高脂高糖+补骨脂酚+3-TYP 组。高脂高糖组的细胞被培养在含有 $33 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 饱和 FFA 棕榈酸酯的 DMEM 中。高脂高糖+3-TYP 组、高脂高糖+补骨脂酚组和高脂高糖+补骨脂酚+3-TYP 组的细胞在高脂高糖组的条件下加 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 补骨脂酚和(或)3-TYP($50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。

2.5 蛋白分子表达的检测

组织或者细胞使用 BCA 法检测各组蛋白浓度,使用 loading buffer 将各组蛋白浓度稀释至同一浓度。经十二烷基硫酸钠(SDS)-聚丙烯酰胺(PAGE)凝胶电泳分离蛋白,湿转法将蛋白电转移至 PVDF 膜。5%牛奶室温封闭 2 h 后,TBS 液洗脱残留的牛奶,依次滴加 Sirt3、Ac-sod2、Sod2、

Cleaved caspase-3、Caspase-3、Bcl-2、Bax 及 β -actin 抗体, 4 °C 冷库孵育 10 h。次日使用 TBST 液体洗脱 6 次, 每次 5 min, 分别加入辣根过氧化物酶标记的二抗。室温孵育 2 h 后, 再次使用 TBST 液体洗脱 6 次, 每次 5 min。按免疫印迹化学发光法检测各蛋白表达情况。

2.6 TUNEL 法测定细胞凋亡

采用 TUNEL 法检测细胞凋亡。将检测组织样本切片去蜡或者细胞样本多聚甲醛固定, 用 0.1% TritonX-100 处理 10 min。用 PBS 洗涤 3 次后, 将样本与 TUNEL 反应混合物在室温下孵育 1 h, 然后与 DAPI 孵育 10 min。在荧光显微镜下观察 TUNEL 阳性细胞。

2.7 统计学处理

统计学分析软件 Prime Graphpad 用于分析数据, 多组间数据采用方差分析(ANOVA)。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 补骨脂酚对糖尿病大鼠主动脉的影响

SD 大鼠腹腔注射链脲佐菌素后, 第 7 天行 OGTT 试验。通过采集各组 SD 大鼠尾静脉血检测血糖值, 同时计算各组 AUC 面积。与对照组相比, 糖尿病组 AUC 值明显升高($P < 0.01$); 与糖尿病组相比, 糖尿病+补骨脂酚组 AUC 值明显下降

($P < 0.05$)。SD 大鼠腹腔注射链脲佐菌素 8 周后, 收集主动脉并行 HE 染色。结果显示, 与对照组相比, 糖尿病组主动脉血管壁细胞核减少, 组织排列紊乱; 与糖尿病组相比, 糖尿病+补骨脂酚组主动脉血管壁细胞核增多, 组织排列紊乱情况改善, 结果见图 1。

3.2 补骨脂酚可激活 Sirt3/Sod2 信号通路改善糖尿病主动脉细胞凋亡

主动脉血管壁免疫荧光结果提示, 与对照组相比, 糖尿病组 Sirt3 表达水平明显下降。与糖尿病组相比, 糖尿病+补骨脂酚组 Sirt3 表达上升, 结果见图 2。

Western blotting 检测结果所示, 与对照组相比, 糖尿病组主动脉组织 Ac-sod2、Cleaved caspase-3 和 Bax 蛋白表达水平明显升高, 而 Sirt3 和 Bcl-2 表达水平明显降低。与糖尿病组相比, 糖尿病+补骨脂酚组 Ac-sod2、Cleaved caspase-3 和 Bax 蛋白表达水平明显降低, 而 Sirt3、Bcl-2 蛋白表达水平升高。提示补骨脂酚可通过激活 Sirt3 抑制糖尿病主动脉组织凋亡, 结果见图 3。

3.3 3-TYP 通过抑制 Sirt3 来抑制补骨脂酚对血管内皮细胞的保护作用

血管内皮细胞免疫荧光结果提示, 与高脂高糖组、高脂高糖+3-TYP 组及高脂高糖+补骨脂酚+3-TYP 组相比, 高脂高糖+补骨脂酚组 Sirt3 蛋白

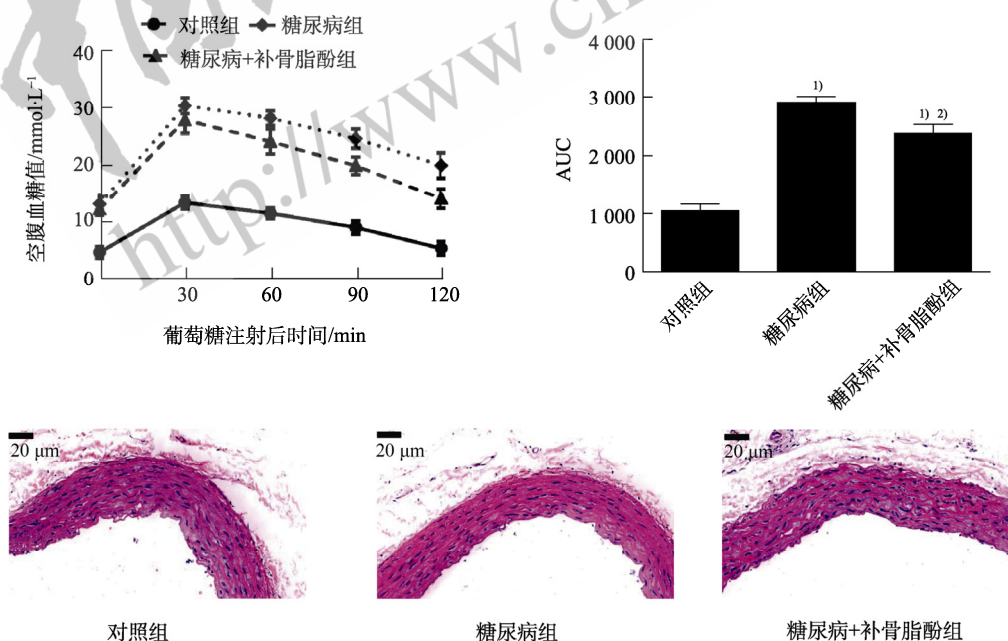


图 1 各组大鼠血糖水平及主动脉 HE 染色结果($\bar{x} \pm s$, $n=3$, 40 $\times$)

与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与糖尿病组比较, ²⁾ $P < 0.05$ 。

Fig. 1 Blood glucose levels and HE staining results of aortic artery of rats in each group($\bar{x} \pm s$, $n=3$, 40 $\times$)

Compared with control group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with diabetic mellitus group, ²⁾ $P < 0.05$.

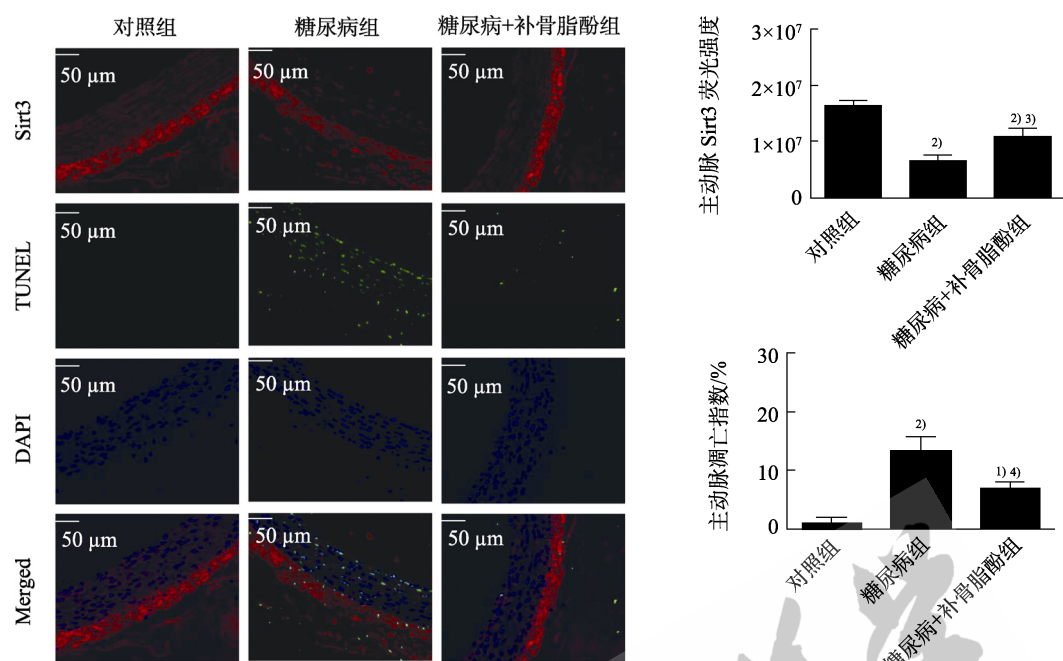


图2 各组大鼠主动脉 Sirt3 免疫荧光及 TUNEL 结果($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与糖尿病组比较, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 2 Sirt3 immunofluorescence and TUNEL results of rat aorta in each group($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with diabetic mellitus group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$.

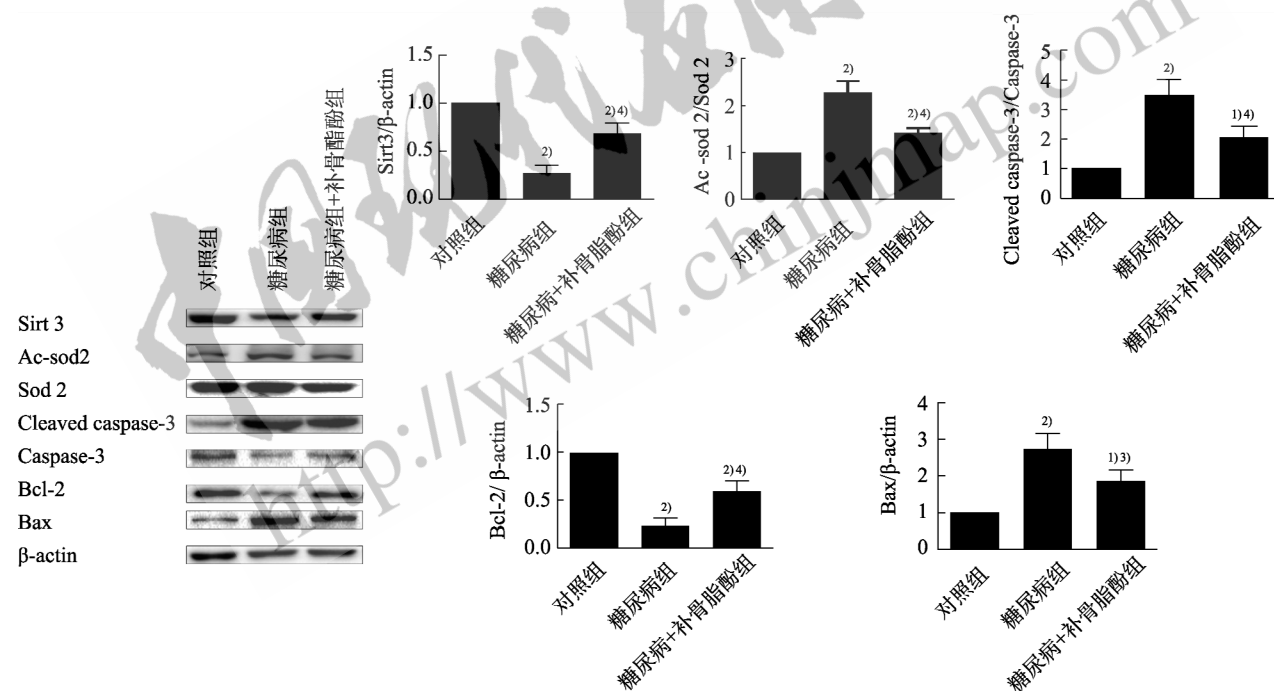


图3 各组大鼠 Western blotting 结果($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与糖尿病组比较, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 3 Results of Western blotting in each group($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with DM group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$.

表达水平明显上升, 而血管内皮细胞凋亡明显减少, 结果见图 4。Western blotting 检测结果显示, 与高脂高糖组、高脂高糖+3-TYP 组及高脂高糖+补骨脂酚+3-TYP 组相比, 高脂高糖+补骨脂酚组中 Ac-sod2、Cleaved caspase-3 和 Bax 蛋白表达水

平明显下降, 而 Sirt3 和 Bcl-2 蛋白表达水平明显升高, 结果见图 5。提示 Sirt3 抑制剂 3-TYP 可以阻断补骨脂酚激活 Sirt3/Sod2 信号通路。侧面证明了, 补骨脂酚可通过激活 Sirt3/Sod2 信号通路对高脂高糖环境中的血管内皮细胞发挥保护作用。

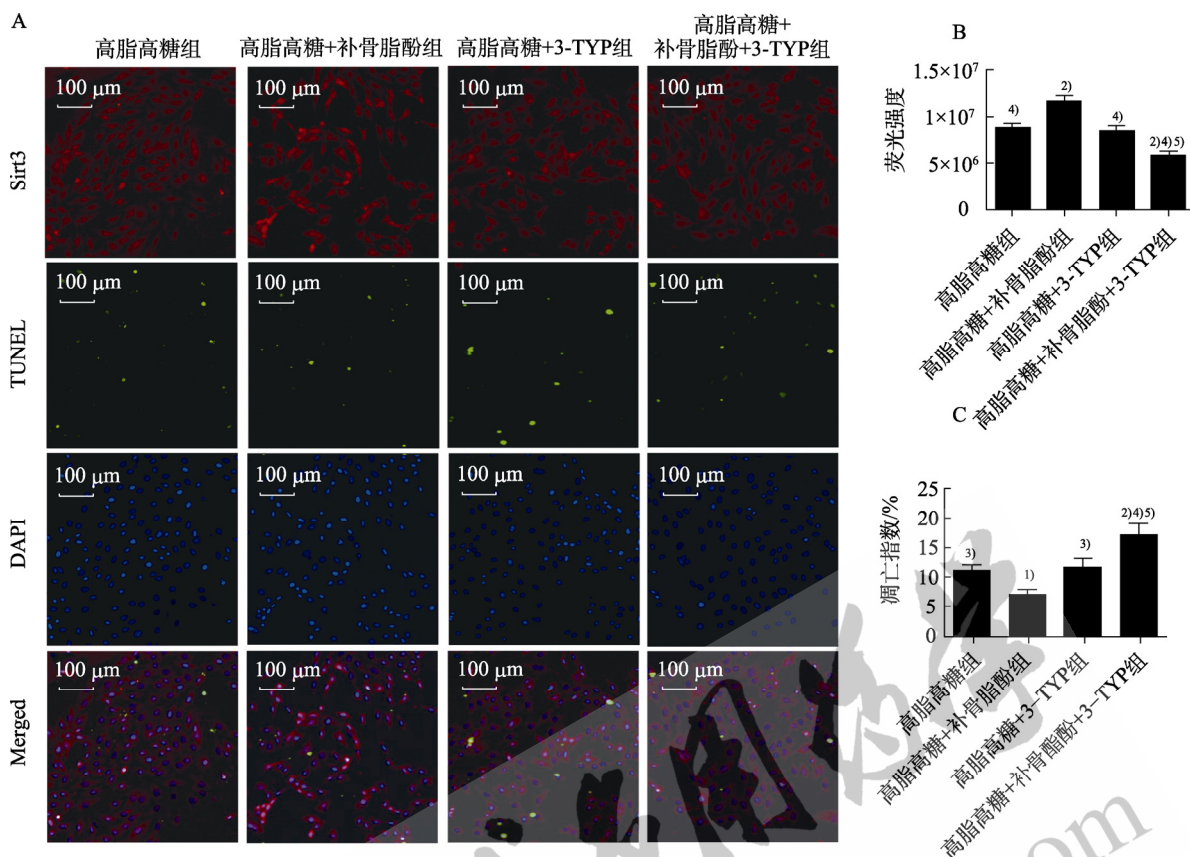


图 4 各组细胞免疫荧光及 TUNEL 结果($\bar{x} \pm s$, $n=5$, $200\times$)

与高脂高糖组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与高脂高糖+补骨脂酚组比较, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$; 与高脂高糖+3-TYP 组比较, ⁵⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 4 Immunofluorescence and TUNEL results of cells in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=5$, $200\times$)

Compared with high fat and high sugar group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with high fat and high sugar + bakuchiol group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$; compared with high fat and high sugar + 3-TYP group, ⁵⁾ $P<0.01$.

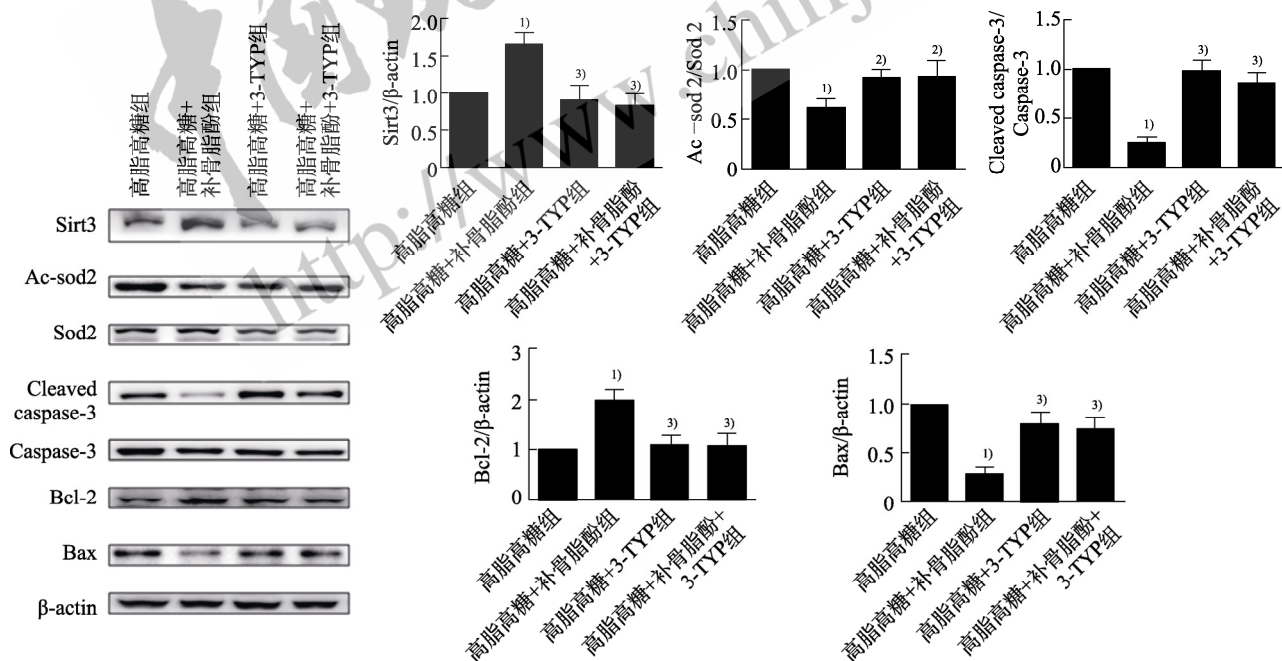


图 5 各组内皮细胞 Western blotting 结果($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

与高脂高糖组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与高脂高糖+补骨脂酚组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 5 Results of Western blotting in each group($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Compared with high fat and high sugar group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with high fat and high sugar + bakuchiol group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$.

4 讨论

高血糖促进血管和血管并发症的发生,例如脑卒中^[19]、急性冠脉综合征^[20]、视网膜病变^[21]等。而且大血管和微血管疾病是糖尿病发病率和死亡率增加的主要致病因素^[22]。虽然 2 型糖尿病被确诊主要是由高血糖症来定义,然而其病理上往往涉及血管。鉴于糖尿病血管疾病的影响,寻求有效的治疗手段来改善 2 型糖尿病的血管结局是目前研究的热点。

补骨脂酚是从补骨脂种子中广泛提取的一种生物活性单萜酚^[23]。已有文献表明,补骨脂酚具有广泛的药理学性质,包括抗氧化^[14]、抗炎^[23]和抗肿瘤^[16]作用。有大量报道补骨脂酚在糖尿病及其并发症方面治疗具有显著作用^[15]。也有报道补骨脂种子提取物可通过抑制氧化应激来改善链脲佐菌素诱导的小鼠糖尿病损伤^[24]。有研究指出补骨脂酚能通过激活 Sirt1/Nrf2 信号通路来减缓糖尿病心肌病损伤^[15]。此外,有报道补骨脂酚可显著降低链脲佐菌素诱导的小鼠糖尿病血糖水平,改善糖耐量^[13]。笔者研究发现补骨脂酚共处理可减轻糖尿病小鼠空腹血糖水平。同时发现糖尿病小鼠主动脉血管壁排列紊乱,细胞减少。而在补骨脂酚共处理组中可见血管排列紊乱情况改善,细胞增多。

Sirtuin-3(Sirt3),一种高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)-依赖性脱乙酰酶,主要表达在线粒体^[25]。Sirt3 不仅与细胞代谢、生物合成及细胞凋亡等过程密切相关^[4],而且在许多疾病中(尤其是在糖尿病中)扮演重要角色^[6]。有报道指出高脂喂养的小鼠组织中 Sirt3 表达水平降低^[26]。本课题研究发现主动脉血管组织中 Sirt3 表达水平较对照组明显下降。在糖尿病中 Sirt3 可调节小鼠胰腺 β 细胞功能,过表达 Sirt3 可增加糖尿病心肌梗死后血管生成,改善心脏功能^[27]。笔者研究发现糖尿病主动脉组织中 Sirt3 表达减少,而补骨脂酚共处理组 Sirt3 表达增多。在糖尿病肾病中,激活 Sirt3 可保护 HK-2 细胞抵抗凋亡^[5]。在 2 型糖尿病中可通过激活 Sirt3 保护胰岛 β 细胞,减少氧化应激导致的细胞凋亡^[28]。本实验研究发现糖尿病主动脉组织中凋亡蛋白表达增多,而补骨脂酚共处理组凋亡蛋白表达减少。同时在血管内皮细胞中予 Sirt3 阻断剂 3-TYP 出现凋亡现象明显。

综上所述,本研究发现补骨脂酚可通过激活

Sirt3/Sod2 信号通路,减轻糖尿病引起的凋亡,从而保护主动脉。本研究揭示了补骨脂酚抵抗高血糖引起的主动脉损伤机制,并为补骨脂酚相关药物的开发提供了实验依据。

REFERENCES

- [1] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019,157: 107843.
- [2] WU C, BORNE Y, GAO R, et al. Elevated circulating follistatin associates with an increased risk of type 2 diabetes[J]. Nat Commun, 2021,12(1): 6486.
- [3] BUGYEI-TWUM A, ADVANI A, ADVANI S L, et al. High glucose induces Smad activation via the transcriptional coregulator p300 and contributes to cardiac fibrosis and hypertrophy[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014(13): 89.
- [4] VERDIN E, HIRSCHHEY M D, FINLEY L W S, et al. Sirtuin regulation of mitochondria: Energy production, apoptosis, and signaling[J]. Trends Biochem Sci, 2010, 35(12): 669-675.
- [5] KITADA M, KUME S, TAKEDA-WATANABE A, et al. Sirtuins and renal diseases: Relationship with aging and diabetic nephropathy[J]. Clin Sci (Lond), 2013, 124(3): 153-164.
- [6] ANSARI A, RAHMAN M S, SAHA S K, et al. Function of the SIRT3 mitochondrial deacetylase in cellular physiology, cancer, and neurodegenerative disease[J]. Aging Cell, 2017, 16(1): 4-16.
- [7] PILLAI V B, SUNDARESAN N R, JEEVANANDAM V, et al. Mitochondrial SIRT3 and heart disease[J]. Cardiovasc Res, 2010, 88(2): 250-256.
- [8] ZHANG M M, LIN J, WANG S J, et al. Melatonin protects against diabetic cardiomyopathy through Mst1/Sirt3 signaling[J]. J Pineal Res, 2017, 63(2): e12418.
- [9] MAO X B, CHENG Y H, PENG K S, et al. Sirtuin (sirt) 3 overexpression prevents retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Med Sci Monit, 2020, 26.
- [10] WANG Y F, ZHANG X, WANG P, et al. Sirt3 overexpression alleviates hyperglycemia-induced vascular inflammation through regulating redox balance, cell survival, and AMPK-mediated mitochondrial homeostasis[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2019, 39(4): 341-349.
- [11] KIM K A, SHIM S H, AHN H R, et al. Protective effects of the compounds isolated from the seed of *Psoralea corylifolia* on oxidative stress-induced retinal damage[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 269(2): 109-120.
- [12] LIM H S, KIM Y J, KIM B Y, et al. Bakuchiol suppresses inflammatory responses via the downregulation of the p38 MAPK/ERK signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3574.
- [13] SEO E, LEE E K, LEE C S, et al. *Psoralea corylifolia* L. seed extract ameliorates streptozotocin-induced diabetes in mice by inhibition of oxidative stress[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014(2014): 897296.
- [14] WEI Y J, ZHANG R J, LUO W Y, et al. Bakuchiol alleviates

- septic encephalopathy in mice via attenuating apoptosis, oxidative stress and inflammation[J]. *Prog Mod Biomed(现代生物医学进展)*, 2018, 18(20): 3840-3844.
- [15] MA W S, GUO W G, SHANG F J, et al. Bakuchiol alleviates hyperglycemia-induced diabetic cardiomyopathy by reducing myocardial oxidative stress via activating the SIRT1/Nrf2 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020(2020): 3732718.
- [16] ZHONG M G, RUAN X H, LU W J, et al. Psoralidin enhances sensitivity of endometrial cancer cells to chemotherapy by disrupting LIF autocrine[J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2020, 30(2): 110-115.
- [17] KELLER A, HULL S E, ELAJAILI H, et al. (-)-epicatechin modulates mitochondrial redox in vascular cell models of oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020(2020): 6392629.
- [18] LAI Y C, TABIMA D M, DUBE J J, et al. SIRT3-AMP-activated protein kinase activation by nitrite and metformin improves hyperglycemia and normalizes pulmonary hypertension associated with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2016, 133(8): 717-731.
- [19] HU C, JIA W P. Diabetes in China: Epidemiology and genetic risk factors and their clinical utility in personalized medication[J]. *Diabetes*, 2018, 67(1): 3-11.
- [20] HENNING R J. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. *Future Cardiol*, 2018, 14(6): 491-509.
- [21] LI Y P, WANG D D, LEY S H, et al. Time trends of dietary and lifestyle factors and their potential impact on diabetes burden in China[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(12): 1685-1694.
- [22] ZHAO D, LIU J, WANG M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: Current features and implications[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 203-212.
- [23] XIN Z L, WU X, JI T, et al. Bakuchiol: A newly discovered warrior against organ damage[J]. *Pharmacol Res*, 2019(141): 208-213.
- [24] LIU H X, GUO W, GUO H, et al. Bakuchiol attenuates oxidative stress and neuron damage by regulating Trx1/TXNIP and the phosphorylation of AMPK after subarachnoid hemorrhage in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2020(11): 712.
- [25] KINCAID B, BOSSY-WETZEL E. Forever young: SIRT3 a shield against mitochondrial meltdown, aging, and neurodegeneration[J]. *Front Aging Neurosci*, 2013(5): 48.
- [26] SONG S, DING Y, DAI G L, et al. Sirtuin 3 deficiency exacerbates diabetic cardiomyopathy via necroptosis enhancement and NLRP3 activation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(2): 230-241.
- [27] ZHENG Y T, SHI B H, MA M Q, et al. The novel relationship between Sirt3 and autophagy in myocardial ischemia-reperfusion[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5488-5495.
- [28] JIAO X, LI Y, ZHANG T, et al. Role of Sirtuin3 in high glucose-induced apoptosis in renal tubular epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(3): 387-393.

收稿日期: 2022-03-27
(本文责编: 蔡珊珊)