

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.09.009

烟酰胺核糖抑制 db/db 小鼠糖尿病心肌病的作用及机制研究 *

胡 朗¹ 李 巍¹ 唐代诗³ 亓秉超¹ 邱继欢¹ 常 盼² 付 锋^{2Δ} 李 妍^{1Δ}

(1 空军军医大学西京医院心内科 陕西 西安 710032; 2 空军军医大学基础医学院生理教研室 陕西 西安 710032;

3 大连大学附属中山医院内分泌科 辽宁 大连 116000)

摘要 目的:探讨烟酰胺核糖(NR)对 2 型糖尿病小鼠心肌病的治疗作用及其机制。**方法:**2 型糖尿病模型 db/db 鼠和及其严格对照小鼠 db/+ 小鼠,将小鼠分为 Con (db/+)组,DM (db/db)组,DM+NR 组。采用超声测小鼠心脏功能,western-blot 及免疫组化测 SIRT1 表达含量,DHE 染色、MDA 含量和 MnSOD 活性检测反映氧化应激水平。**结果:**与对照组相比,db/db 小鼠心脏功能显著下降(LVEF:42.3± 7.2vs 73.7± 10.2, P<0.01;LVFS:22.1± 4.2vs 42.7± 6.9, P<0.01),SIRT1 表达量显著下调(P<0.01)。NR 喂养提高 SIRT1 表达量(P<0.01),并有效改善 db/db 小鼠心脏功能(LVEF:53.1± 8.1vs 42.3± 7.2, P<0.01;LVFS:33.4± 6.9vs 22.1± 4.2, P<0.01)。同时,NR 喂养显著降低了 db/db 小鼠心肌组织的凋亡水平和氧化应激水平(P<0.05)。**结论:**NR 有效改善了 db/db 小鼠的心脏功能障碍,降低了 db/db 小鼠的心肌凋亡水平和氧化应激水平,这些作用的发挥可能与 NR 增加 SIRT1 的表达量有关。

关键词:烟酰胺核糖;糖尿病心肌病;沉默调节蛋白 1;凋亡;氧化应激

中图分类号:R-33;R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)19-1644-05

Study on Effect and Mechanism of Nicotinamide Ribose Inhibiting Diabetic Cardiomyopathy in db/db Mice*

HU Lang¹, LI Wei¹, TANG Dai-shi³, QI Bing-chao¹, QIU Ji-huan¹, CHANG Pan², FU Feng^{2Δ}, LI Yan^{1Δ}

(1 Department of Cardiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of Physiology, School of Basic Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

3 Department of Endocrinology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian, Liaoning, 116000, China)

ABSTRACT Objective: To clarify the therapeutic effect of nicotinamide ribose (NR) on type 2 diabetic myocardial injury in mice and its potential underlying mechanism. **Methods:** Type 2 diabetes model mice db/db mice and wild C57 mice were purchased at 8 weeks old. The mice were divided into Con(db/+) group, DM (db/db) group and DM+NR (db/db+NR) group. Echocardiography was used to measure the heart function of mice. The expression of SIRT1 was detected by western-blot and immunohistochemistry. ROS level, MDA content and MnSOD activity was detected to reflect oxidative stress level. **Results:** Compared with the control group, the cardiac function of db/db mice decreased significantly (LVEF: 42.3± 7.2vs 73.7± 10.2, P<0.01; LVFS: 22.1± 4.2vs 42.7± 6.9, P<0.01), and the expression of SIRT1 was significantly down-regulated (P<0.01). NR feeding increased SIRT1 expression (P<0.01) and effectively improved cardiac function in diabetic db/db mice (LVEF: 53.1± 8.1vs 42.3± 7.2, P<0.01; LVFS: 33.4± 6.9vs 22.1± 4.2, P<0.01). At the same time, NR feeding effectively reduced the level of apoptosis and oxidative stress in myocardial tissue of diabetic db/db mice (P<0.01). **Conclusion:** NR effectively improved cardiac dysfunction, reduced myocardial apoptosis and oxidative stress levels in diabetic db/db mice, and these effects may be exerted by the increased expression level of SIRT1 by NR.

Key words: Nicotinamide riboside; Diabetic cardiomyopathy; SIRT1; Apoptosis; Oxidative stress

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)09-1644-05

前言

据世界卫生组织及国际糖尿病联盟报道,2011 年全球的糖尿病患者总人数达到了 3 亿 6600 万人^[1]。预计到 2030 年,全球的糖尿病患病人数将达到约 5 亿人。心血管并发症是糖尿病致死致残的最主要原因^[2]。糖尿病心肌病是特指发生于糖尿病

患者的,以左心室肥大和左心室功能障碍为主要特征的,不依赖于冠心病和动脉粥样硬化等血管病变的发生而发生的心衰综合征^[3]。探寻糖尿病心肌病的发病机制,寻找潜在的治疗靶点,是当前亟待解决的一个重要问题。烟酰胺核糖(Nicotinamide riboside,NR)是天然存在于牛奶中的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide,NAD⁺)的前体物质,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81570252;81770369);陕西省科技厅一般项目(2018SF-129)

作者简介:胡朗(1994-),硕士研究生,主要从事心血管基础研究,电话:15829692023,E-mail: medhlang@qq.com

Δ 通讯作者:李妍(1974-),博士,副主任医师,主要从事心血管基础及临床研究,电话:13892890227,E-mail: liyanfmmu@hotmail.com;

付锋(1986-),博士,讲师,主要从事心血管基础研究,电话:15596187029,E-mail: fufeng048@126.com

(收稿日期:2018-10-21 接受日期:2018-11-17)

具有无毒无副作用的特点^[4]。研究表明,NR 能够进入细胞内部分解产生 NAD⁺,进一步增强 Sirtuin 家族的活性,发挥对抗肥胖、胰岛素增敏等重要功能。Sirtuin 家族是一类高度保守的 NAD⁺ 依赖性去乙酰化酶,其中以 Sirtuin1 和 Sirtuin3 最为人们熟知^[5,6]。本课题组既往的工作证实:NR 可以激活 SIRT3,进一步调节线粒体合成和自噬,改善 1 型糖尿病高糖所致心肌损伤^[7]。然而 NR 对于 2 型糖尿病心肌病变是否具有保护作用以及其内在机制尚不得而知。Sirtuin1(SIRT1)是细胞内重要的去乙酰化蛋白,参与了众多基因转录、能量代谢以及细胞衰老过程的调节^[8]。近期研究发现,糖尿病心肌功能障碍的同时伴有显著的 SIRT1 活性降低^[9]。上述研究提示:SIRT1 活性降低可能参与了糖尿病心肌病的发生发展过程。本课题旨在探讨 NR 对 2 型糖尿病心肌的保护作用及其潜在机制,为糖尿病心肌病的治疗寻找新的治疗途径。

1 材料和方法

1.1 材料

成年雄性(体质量 25 g)、SPF 级 C57 小鼠由第四军医大学动物中心提供,于 8 周龄时购入;糖尿病模型鼠 db/db 鼠购买自常州卡文斯实验动物公司,于 8 周龄时购入;血糖仪及血糖试纸均购自美国罗氏公司;烟酰胺核糖(NR)购自中国汤普森生物有限公司;SIRT1 抗体,内参抗体均购自美国 CST 公司;表面活性剂曲拉通 X-100;6-二巯基-2-苯基吡啶(DAPI);羊抗兔和羊抗小鼠二抗均购自中国壮志生物公司;MDA 检测试剂盒和 MnSOD 活性检测试剂盒购自中国碧云天生物公司;小鼠心脏功能超声系统为加拿大 VisualSonics 公司 Vevo® 2100 超高分辨率小动物彩色多普勒超声实时影像系统;小鼠麻醉所用异氟烷购自中国河北一品公司;酶标仪购自 Thermo 公司;Bio-Rad 成像系统购自美国伯乐公司。

1.2 方法

1.2.1 野生鼠和模型鼠的处理 以普通饲料喂养 db/+ 鼠和 db/db 小鼠至 12 周龄。12 周起监测小鼠血糖血脂。以 db/+ 为 Con 组。随机选出 db/db 模型小鼠,给予 800 mg/kg*d NR 溶于生理盐水灌胃,作为 DM+NR 组。对照组 db/db 组给予相同剂量的生理盐水灌胃,作为 DM 组。

1.2.2 小鼠心脏功能的超声检测 在各组小鼠达到 16 周龄时,使用小动物高分辨率超声仪检测小鼠心脏功能:以异氟烷麻醉小鼠,固定小鼠于 37℃ 的恒温垫上,将小鼠四肢末端用 4 个电极连接。获取胸骨旁长轴切面 M 型超声图像,将 6 个持续心动周期的平均值保留为原始数据,软件自动测算左室射血分数(ejection fraction,EF),左室短轴缩短率(fractional shortening,FS)。

1.2.3 蛋白的提取及 western-blot 检测 将分离好的心脏组织用 4℃ 预冷 PBS 洗涤 3 次,充分研磨。加入裂解液提取蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,根据蛋白定量结果调整上样体积。进行 SDS-PAGE 蛋白电泳,并转膜至 NC 膜上。滴加 8%脱脂奶粉封闭孵育 1 h,TBST 液洗 3 次,4 度滚筒过夜孵育一抗,TBST 液洗 3 次,滴加山羊抗兔 IgG 抗体孵育 1 h,TBST 液洗 3 次。用化学发光法检测目的蛋白条带,并用 Bio-rad 系统记录,以 β -actin 为内参标准化各蛋白表达的水平。

1.2.4 免疫组化检测 SIRT1 表达水平 将取下的心脏标本置于 4% 中性甲醛溶液中,常规石蜡包埋,制作 4 μ m 的切片,采用免疫组化染色:修复抗原,一抗在 4℃ 下孵育,二抗在 37℃ 下孵育 30 min,运用二氨基联苯胺底物显色。

1.2.5 DHE 染色检测心肌 ROS 水平 心肌组织冰冻切片,立即浸入 5 μ mol/L 的 DHE 溶液中,37℃ 避光染色 30 min。用 10 mmol/L Tris-HCl (pH 7.5)避光洗涤 15 min $\times$ 2 次,荧光显微镜下(490 nm 激发光和 520 nm 发射光)拍摄图片。

1.2.6 心肌组织 MDA 水平和 MnSOD 活性检测 取小鼠心脏左室组织以生理盐水匀浆,严格按照试剂说明书步骤操作,使用酶标仪,通过比色法测定心肌 MDA 含量和 MnSOD 活性。

1.3 统计学处理

计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。用 GraphPad Prism 6.0 进行统计分析和绘图,两组之间的比较采用 One-way ANOVA 分析, $P \leq 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 db/db 小鼠心脏功能显著下降,SIRT1 表达量显著下调

相比于 WT 组,db/db 小鼠的血糖和血脂均明显升高,显著高于对照组小鼠($P < 0.01$),见图 1A,1C。对组相比,db/db 小鼠心脏功能出现显著下降,具体地,糖尿病 db/db 小鼠的左室射血分数(42.3 ± 7.2 vs 73.7 ± 10.2 , $P < 0.01$)和左室短轴缩短率(22.1 ± 4.2 vs 42.7 ± 6.9 , $P < 0.01$)都显著低于对照小鼠,见图 1B,1D,1E;伴随着心脏功能的降低,western-blot 和免疫组化染色结果均显示 db/db 小鼠心肌的 SIRT1 表达量出现了显著的下降($P < 0.01$),见图 1F,1G。

2.2 NR 改善 db/db 小鼠心脏功能,提高 SIRT1 表达量

与单纯 db/db 小鼠组相比,NR 喂养组 db/db 小鼠的心脏功能出现了显著的改善,具体地,相比于单纯糖尿病组,DM+NR 组小鼠的左心室射血分数(53.1 ± 8.1 vs 42.3 ± 7.2 , $P < 0.01$)和左室短轴缩短率(33.4 ± 6.9 vs 22.1 ± 4.2 , $P < 0.01$)都出现了显著的上升,见图 2A,2B,2C;伴随着心脏功能的改善,相比于 DM 组,DM+NR 组心肌的 SIRT1 表达量出现了显著的上调($P < 0.01$),见图 2D,2E。

2.3 NR 降低糖尿病小鼠心肌凋亡水平

与单纯 DM 组相比,DM+NR 组剪切的 caspase3 的表达量出现了显著的降低($P < 0.01$),见图 3。

2.4 NR 降低糖尿病心肌氧化应激水平

与 DM 组相比,DM+NR 的 DHE 染色荧光强度显著下降($P < 0.01$),见图 4A,4B;DM+NR 组小鼠心肌 MDA 水平降低($P < 0.01$),MnSOD 活性升高($P < 0.01$)。见图 4C,4D。

3 讨论

据世界卫生组织估计,到 2030 年,全球的糖尿病及糖尿病前期患者将达到 4.5 亿人。糖尿病已经超过肿瘤等其它疾病,成为人类健康的首要威胁。糖尿病是一组以高血糖为主要特征的代谢综合征。随着糖尿病的病程发展,糖尿病患者会出现一系列的并发症,包括糖尿病微血管病变,糖尿病肾病,心血管并发症和周围神经病变。心血管并发症是糖尿病患者致死致残的首要原因^[10]。糖尿病患者罹患心衰的概率是正常人的 4-5 倍^[11]。

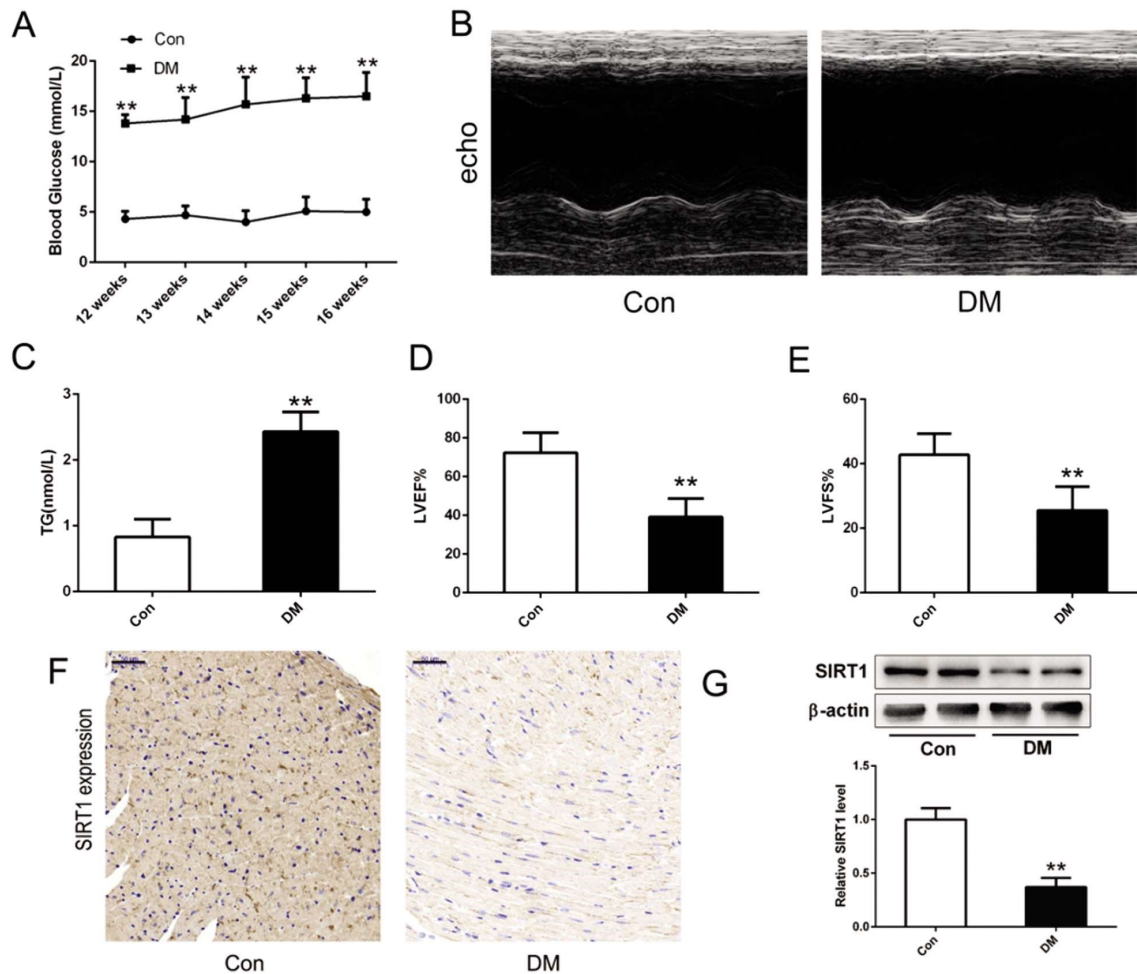


图1 超声检测小鼠心功能,western-blot 检测心肌 SIRT1 表达量(n=4-6,**与 Con 组相比,P<0.01)

Fig.1 Cardiac function was detected by echocardiology, expression of SIRT1 in myocardium was detected by western-blot (n=4-6, ** vs Con, P<0.01)

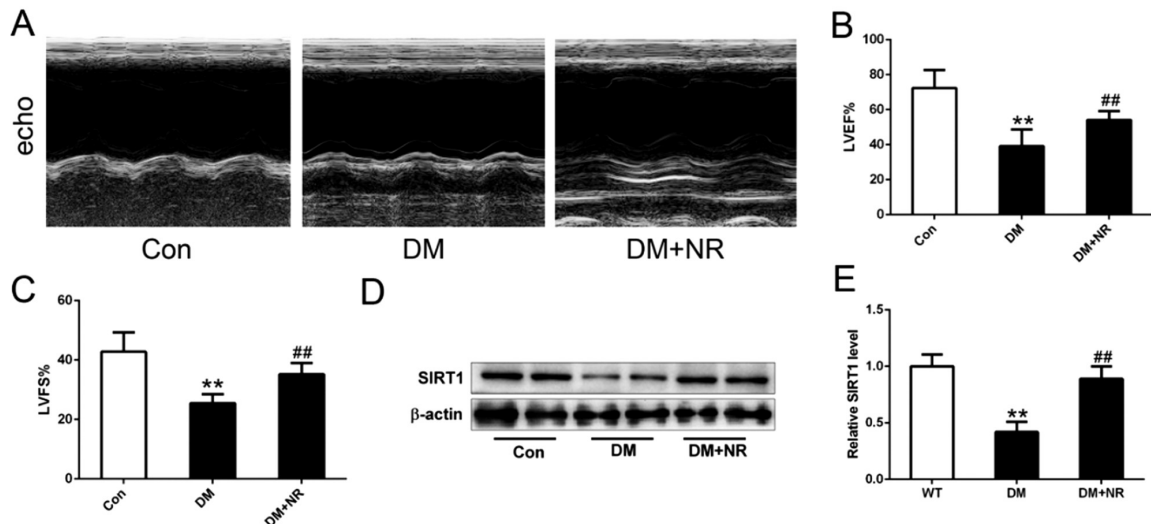


图2 NR 对糖尿病小鼠心功能和 SIRT1 表达量的影响(n=4-6,**与 Con 组相比,P<0.01;##与 DM 相比,P<0.01)

Fig.2 Effects of NR on cardiac function and SIRT1 expression in diabetic mice. (n=4-6, ** vs Con, P<0.01; ## vs DM, P<0.01)

糖尿病心肌病是糖尿病患者出现心衰的重要原因^[12]。糖尿病心肌病早期一般不出现显著的心脏收缩功能降低,仅出现心脏舒张功能受损,表现在具体的检验数值上,则会出现超声 E/A 比值下降。随病程的不断发展,心肌细胞不断凋亡,被胶原取代,则出现心脏舒张功能和收缩功能同时受损。目前对于糖尿病心肌病尚缺乏有效的治疗干预手段,临床上对于糖尿病心肌病的治疗主要集中在基础的降糖治疗和控制心衰的对症治

疗。因此,探讨糖尿病心肌病的内在机制,寻找可能的治疗靶点和治疗措施对于提高糖尿病患者的生存率具有重要意义。目前新发的糖尿病主要为 2 型糖尿病,与胰岛素缺乏的 1 型糖尿病不同的是,2 型糖尿病的主要特征是胰岛素抵抗,常伴有肥胖和高脂血症。db/db 小鼠是一种常用的 2 型糖尿病小鼠,在本研究中,我们采用了自发 2 型糖尿病模型鼠 db/db 小鼠,小鼠血糖血脂均显著高于对照组,并出现了显著的心功能障碍。伴随着

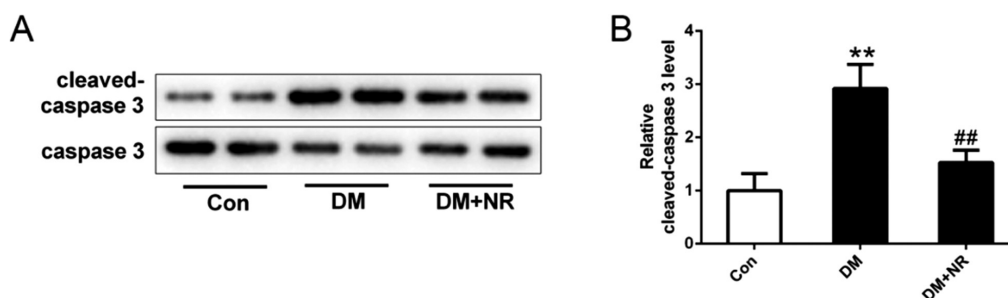


图3 NR对糖尿病小鼠心肌凋亡水平的影响(n=4-6,**与Con组相比,P<0.01;##与DM相比,P<0.01)

Fig.3 The effect of NR on myocardial apoptosis in diabetic mice (n=4-6, ** vs Con, P<0.01; ## vs DM, P<0.01)

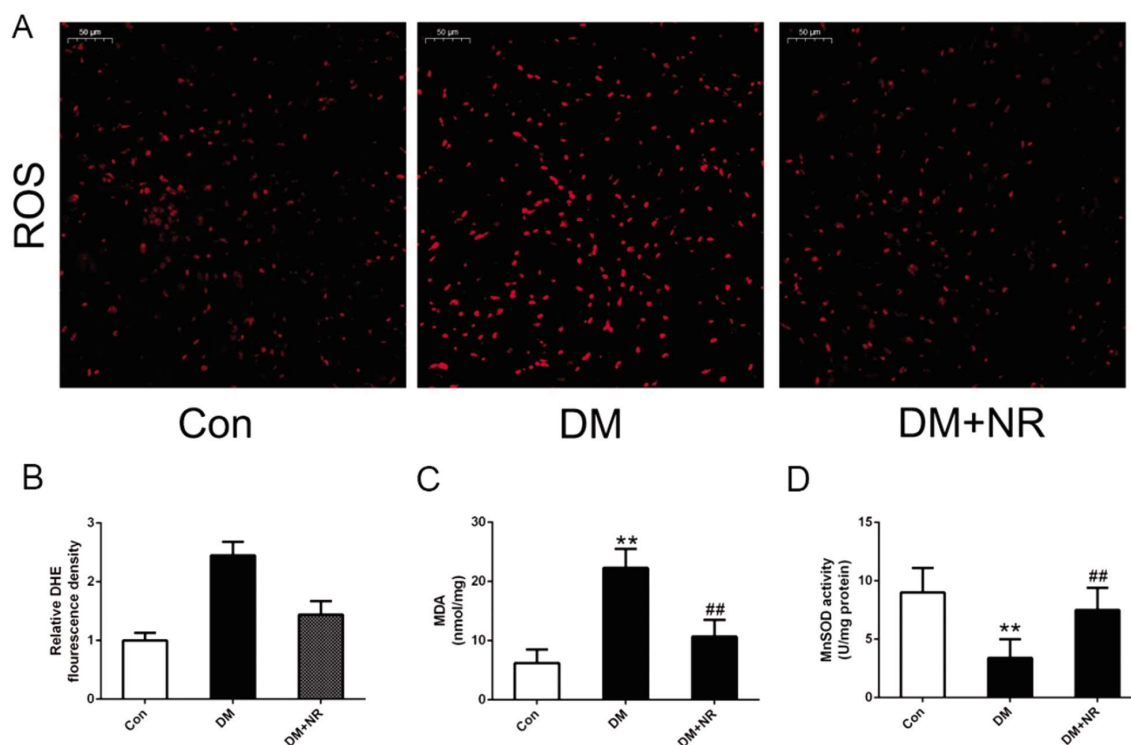


图4 NR对糖尿病小鼠心肌氧化应激水平的作用(n=4-6,**与Con组相比,P<0.01;##与DM相比,P<0.01)

Fig.4 Effect of NR on myocardial oxidative stress level in diabetic mice (n=4-6, ** vs Con, P<0.01; ## vs DM, P<0.01)

心脏功能的下降,SIRT1的表达水平也出现了显著的下调,表明SIRT1很可能参与了2型糖尿病心肌损伤的进程。

NR是一种核苷,是烟酰胺和核糖组合而成的化学物质。它广泛的存在于人们的日常饮食中,极易获得。NR进入细胞后,被NR激酶分解为烟酰胺单核苷酸,后者再经过烟酰胺单核苷酸腺苷酰基转移酶分解为NAD⁺,发挥重要作用^[13]。NR最早被发现可以对抗阿尔兹海默症神经损伤和由噪音所导致的听力丧失^[14,15]。发表在《cell metabolism》的一项研究指出,NR可以对抗由高脂饮食诱导的肥胖,并增加肥胖小鼠的胰岛素敏感性^[16]。本课题组的前期研究也表明,NR能够改善1型糖尿病小鼠的心肌损伤,在本课题组的前期研究中,NR有效改善了STZ诱导的1型糖尿病,改善了糖尿病小鼠的心脏功能,抑制了高糖诱导的心肌纤维化。NR对于1型糖尿病心肌病变的改善作用主要通过激活SIRT3进一步改善糖尿病心肌的自噬发挥^[7]。2型糖尿病心肌病的发病机制与1型糖尿病不同,NR对2型糖尿病心肌病是否有效,目前仍不清楚。本研究显示,随着2型糖尿病小鼠病程的不断发展,糖尿病小鼠的心脏功能出现了明显的损害,表现在左室射血分数显著降低。而NR喂养显著改善

了2型糖尿病小鼠心脏功能损伤,使糖尿病小鼠的射血分数显著上升。

Sirtuin家族是细胞内重要的去乙酰化,广泛参与诸如糖代谢,脂代谢,神经修复,衰老等众多生理过程。SIRT1是Sirtuin家族的重要成员,是细胞内重要的去乙酰化酶,具有调节转录活性,能量代谢的重要作用。NAD⁺作为Sirtuin家族发挥重要作用的辅酶,其作用同样至关重要。综合各项研究,提高SIRT1活性的途径主要包括两种:1.提高SIRT1本身的表达量2.提高其辅酶NAD⁺的含量。NR是NAD⁺的前体物质,可以进入细胞提供大量的NAD⁺。本研究发现,NR能够改善db/db小鼠心脏功能损伤,与此同时,NR显著提高了SIRT1的表达量。这表明NR对抗糖尿病心脏损伤的作用很有可能是通过SIRT1发挥的,其具体机制仍需进一步探讨。糖尿病小鼠心肌细胞凋亡严重^[17],凋亡的心肌直接导致了心脏收缩功能的降低,另一方面,凋亡的心肌细胞被成纤维细胞所代替,心脏出现过度纤维化,阻碍了心脏收缩及舒张的正常功能,加速了心力衰竭的发生发展^[18]。我们的结果表明,NR有效抑制了db/db小鼠心肌细胞的凋亡,可能与NR改善心肌线粒体的功能有关。线粒体依

赖的凋亡途径是细胞凋亡的重要过程,损伤的线粒体膜电位下降,细胞色素 C 随之漏入细胞质中,进一步触发了线粒体依赖的凋亡途径。既往研究指出,SIRT1 在线粒体正常生理功能的维持中起重要作用,过表达 SIRT1 可显著改善线粒体功能^[19,20]。本研究表明,NR 能够显著改善 2 型糖尿病所致心肌损伤,这种改善作用的发挥与 SIRT1 关系密切。

近年来的诸多研究指出,氧化应激在糖尿病的心肌损伤中扮演重要作用^[21,22]。无论在 1 型还是 2 型糖尿病所致的心肌损伤中,均可见明显的氧化应激水平增高。氧化应激主要来源于细胞内的过氧化物,如超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$)、羟自由基($\cdot\text{OH}$)和过氧化氢(H_2O_2)等。线粒体是心肌细胞的能量工厂,供应着心肌细胞的绝大部分能量。线粒体所供给的 ATP 主要是通过有氧呼吸产生。线粒体在进行有氧呼吸的同时,以 1-4%的速度产出超氧化物。适量的超氧化物可以用于维持细胞正常的生理功能,而过多的超氧化物则会对细胞造成不可逆的损伤。ROS 是心肌氧化应激水平的标志物,MDA 是脂质过氧化的主要产物,MnSOD 是一种保护线粒体免受氧化应激损伤的超氧化物歧化酶,三者均为检测氧化应激水平的常用指标^[21,23]。据此,我们检测了 db/db 小鼠心肌组织的 ROS 水平,MDA 含量以及 MnSOD 活性。发现 NR 可以有效降低糖尿病心肌 ROS 水平,MDA 含量,增强 MnSOD 活性,提示 NR 可以改善糖尿病心肌的氧化应激,这可能也与 SIRT1 表达量的增高有关。有研究发现,过表达 SIRT1 能够有效改善血管损伤所致的氧化应激^[24]。

综上所述,本研究发现,糖尿病心肌 SIRT1 水平显著降低,可能参与糖尿病心肌损伤的发展进程。NR 有效改善了 db/db 小鼠的心功能障碍,降低了 db/db 小鼠的心肌凋亡水平和氧化应激水平,这些作用的发挥可能与 NR 增加 SIRT1 的表达量有关。这些结果提示:SIRT1 参与了 2 型糖尿病心肌病的发生发展过程,NR-SIRT1 可能成为糖尿病心肌病干预治疗的潜在靶点。

参考文献(References)

- [1] Nathan DM. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment [J]. JAMA, 2015, 314(10): 1052-1062
- [2] Kayama Y, Raaz U, Jagger A, et al. Diabetic Cardiovascular Disease Induced by Oxidative Stress [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2015, 16(10): 25234-25263
- [3] Miki T, Yuda S, Kouzu H, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features [J]. Heart Failure Reviews, 2013, 18(2): 149-166
- [4] Brown K D, Maqsood S, Huang J, et al. Activation of SIRT3 by the NAD⁺ Precursor Nicotinamide Riboside Protects from Noise-Induced Hearing Loss[J]. Cell Metabolism, 2014, 20(6): 1059-1068
- [5] Chang H, Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism [J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2014, 25(3): 138-145
- [6] Koentges C, Bode C, Bugger H. SIRT3 in Cardiac Physiology and Disease[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2016, 3
- [7] Wu Meng, Lu Ping, Yang Yali, et al. The effect of nicotinamide ribose on the inhibition of diabetic cardiomyopathy in mice [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2018, (03): 423-427
- [8] Karbasforooshan H, Karimi G. The role of SIRT1 in diabetic cardiomyopathy[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 90: 386-392
- [9] Mingge Ding N F D T. Melatonin prevents Drp1- mediated mitochondrial fission in diabetic hearts through SIRT1-PGC1 α pathway[J]. Journal of Pineal Research, 2018
- [10] Ma R C. Genetics of cardiovascular and renal complications in diabetes[J]. Journal of Diabetes Investigation, 2016, 7(2): 139-154
- [11] Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure [J]. The American Journal of Medicine, 2017, 130(6): S40-S50
- [12] Aon M A, Foster D B. Diabetic Cardiomyopathy and the Role of Mitochondrial Dysfunction: Novel Insights, Mechanisms, and Therapeutic Strategies [J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2015, 22(17): 1499-1501
- [13] Chi Y, Sauve A A. Nicotinamide riboside, a trace nutrient in foods, is a Vitamin B3 with effects on energy metabolism and neuroprotection [J]. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2013, 16(6): 657-661
- [14] Trammell S A J, Weidemann B J, Chadda A, et al. Nicotinamide Riboside Opposes Type 2 Diabetes and Neuropathy in Mice[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1)
- [15] Brown K D, Maqsood S, Huang J, et al. Activation of SIRT3 by the NAD⁺ Precursor Nicotinamide Riboside Protects from Noise-Induced Hearing Loss[J]. Cell Metabolism, 2014, 20(6): 1059-1068
- [16] Carles Canto R H H E, Pablo J. Fernandez-Marcos H Y P N. The NAD⁺ Precursor Nicotinamide Riboside Enhances Oxidative Metabolism and Protects against High-Fat Diet-Induced Obesity[J]. Cell Metab, 2012
- [17] Huynh K, Bernardo B C, McMullen J R, et al. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways [J]. Pharmacology & Therapeutics, 2014, 142(3): 375-415
- [18] Marín-García J, Akhmedov A T. Mitochondrial dynamics and cell death in heart failure[J]. Heart Failure Reviews, 2016, 21(2): 123-136
- [19] Tang B L. Sirt1 and the Mitochondria[J]. Molecules and Cells, 2016, 39(2): 87-95
- [20] Ou X, Lee M R, Huang X, et al. SIRT1 Positively Regulates Autophagy and Mitochondria Function in Embryonic Stem Cells Under Oxidative Stress[J]. Stem Cells, 2014, 32(5): 1183-1194
- [21] Fillmore N, Mori J, Lopaschuk G D. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy [J]. British Journal of Pharmacology, 2014, 171(8): 2080-2090
- [22] Ansley D M, Wang B. Oxidative stress and myocardial injury in the diabetic heart[J]. The Journal of Pathology, 2013, 229(2): 232-241
- [23] Roul D, Recchia F A. Metabolic Alterations Induce Oxidative Stress in Diabetic and Failing Hearts: Different Pathways, Same Outcome[J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2015, 22(17): 1502-1514
- [24] Zhang W, Huang Q, Zeng Z, et al. Sirt1 Inhibits Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017, 2017: 1-8