

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.02.11

沉默信息调节因子在姜黄素减轻炎症反应 改善压力性心肌肥厚中的作用

熊凤梅, 刘瑞萍, 郭焕利, 武冬梅, 孙 娜

[摘要]:目的 探讨姜黄素(Cur)减轻小鼠主动脉弓缩窄所致的心肌肥厚的作用以及对沉默信息调节因子(SIRT1) T1 信号的调控。**方法** 通过主动脉弓缩窄术(TAC)造成心脏后负荷压力增大,诱导心肌肥厚模型,C57/BL6 小鼠共 48 只随机分为 4 组(每组 12 只):假手术组(Sham)、TAC 模型组(TAC)、Cur 联合 TAC 组(TAC+Cur)以及 Cur 和 SIRT1 抑制剂 EX527 共处理 TAC 组(TAC+Cur+EX527)。以小鼠心脏重/体重比、心肌细胞横截面积、纤维化程度以及心肌组织中心房利钠肽(ANP)和脑钠肽(BNP)的表达作为心肌肥厚程度的评价指标;以左室射血分数(LVEF)和短轴缩短率(LVFS)评价心脏功能;免疫印迹检测心肌组织中炎症相关因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-1 β 和 IL-6 以及心肌中 SIRT1 和乙酰化转录因子(FOXO1)(Ac-FOXO1)的表达。**结果** 和 Sham 组相比,TAC 组心脏重量/体重比值、心肌细胞横截面积、纤维化程度以及 ANP 和 BNP 的表达均明显增加,同时 LVEF 和 LVFS 值明显降低;心肌中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达显著增加;心肌中 SIRT1 的表达明显降低、Ac-FOXO1 的表达明显增加;而 TAC+Cur 组可显著降低心脏重量/体重比值、心肌细胞横截面积、纤维化程度以及 ANP 和 BNP 的表达,并增加 LVEF 和 LVFS 值、降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达,同时上调 SIRT1 的表达,并下调 Ac-FOXO1 表达;而 EX527 能阻断 Cur 对 TAC 的这些作用。**结论** Cur 能够减轻小鼠压力负荷引起的心肌肥厚,其作用机制与降低炎症反应和激活 SIRT1 信号有关。

[关键词]: 姜黄素;心肌肥厚;沉默信息调节因子;炎症反应;主动脉弓缩窄;小鼠

Curcumin alleviates cardiac hypertrophy via inhibiting inflammatory response by activating SIRT1

Xiong Fengmei, Liu Ruiping, Guo Huanli, Wu Dongmei, Sun Na

Department of Pharmacy, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; Institute of Basic Medical Science, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

Corresponding author: Sun Na, Email: lyf1982@126.com

[Abstract]: Objective To investigate the effect of curcumin (Cur) on pressure overload-induced cardiac hypertrophy in mice and determine the role of SIRT1 signaling. **Methods** Cardiac hypertrophy model using minimally invasive transverse aortic constriction (TAC) surgery was generated. Forty-eight C57/BL6 mice were randomly divided into 4 groups (n = 12): the sham group (Sham), the TAC group (TAC), Cur combined with TAC group (TAC+Cur), as well as Cur and the SIRT1 inhibitor EX527 co-treatment with TAC group (TAC+Cur+EX527). The heart weight/body weight ratio, myocardial cell cross-sectional area, fibrosis and the expressions of ANP and BNP in myocardial tissue were the biomarkers of cardiac hypertrophy. Cardiac function including left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fractional shortening (LVFS) were measured by echocardiography. The protein expressions of TNF- α , IL-1 β , IL-6, SIRT1 and acetylated FOXO1 (Ac-FOXO1) were determined by western blot. **Results** Compared with the sham group, the heart weight/body weight ratio, myocardial cell cross-sectional area, fibrosis, and the expressions of ANP and BNP were significantly increased in the TAC group, while LVEF and LVFS values were notably decreased. In addition, the expressions of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 were markedly elevated in the TAC group. Moreover, the expression of SIRT1 was significantly decreased and the expression of Ac-FOXO1 was remarkably increased in the TAC group. As expected, the heart weight/body weight ratio, myocardial cross-sectional area, fibrosis, the expressions of ANP and BNP were decreased while LVEF and LVFS values were increased in the

基金项目:西安市儿童医院院级课题(2020C01)

作者单位:710003 西安,西安市儿童医院药剂科(熊凤梅、郭焕利、武冬梅),营养科(刘瑞萍);710003 西安,西安医学院基础部(孙 娜)

通信作者:孙 娜,Email: lyf1982@126.com

TAC+Cur group. The protein expressions of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 were also decreased in the TAC+Cur group. Meanwhile, the expression of SIRT1 was up-regulated, while the expression of Ac-FOXO1 was down-regulated. However, EX527 could block these protective effects of Cur. **Conclusion** Cur could reduce pressure overload-induced cardiac hypertrophy by inflammatory inhibition and SIRT1 signaling activation.

[Key words]: Curcumin; SIRT1; Cardiac hypertrophy; Inflammation; Transverse aortic constriction; Mice

心肌肥厚是心脏在前负荷和/或后负荷超载时所作出的重塑性反应^[1]。慢性压力负荷增大会增加心肌壁厚度、纤维化程度和炎性细胞浸润,导致心肌顺应性降低和血流动力学障碍。研究表明,持续的压力负荷增加引起的心肌肥厚是心力衰竭的独立危险因素,是导致心力衰竭的重要原因,并伴有严重的不良事件,如呼吸衰竭和心脏骤停^[2]。而钙稳态失衡、活性氧(reactive oxygen, ROS)堆积、线粒体功能和代谢障碍、纤维化、细胞死亡和炎症反应等在压力负荷导致的心肌肥厚中发挥重要作用^[1]。姜黄素(curcumin, Cur)是从姜科中提取出来的一种天然植物化合物,由于其具有抗氧化、清除 ROS、抗炎、抗肿瘤等多种药理学特性^[3-5],近年来在压力负荷引起的心肌肥厚中的作用也逐渐受到关注。有研究表明,Cur 可以激活 mTOR 抑制自噬改善异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚^[6]。同时,Cur 还能上调钠钙交换体,改善心脏收缩和舒张功能,抑制压力性心肌肥厚^[7]。结果表明,Cur 在压力性心肌肥厚中发挥保护作用。然而 Cur 能否通过抑制炎症反应改善压力性心肌肥厚还不清楚,其具体作用机制也未阐明。

沉默信息调节因子(silent information regulator, SIR)属于 NAD⁺ 依赖的 III 型去乙酰化酶,在哺乳动物细胞中存在有 SIR T1-7 亚型^[8]。过去十年间,已经有大量研究结果证实 SIRT1 信号在心血管疾病中发挥保护作用。其中,SIRT1 在缺血性心脏病、血管老化、葡萄糖稳态调控、动脉粥样硬化等方面的作用较为清楚^[9-11]。然而,SIRT1 在心肌肥厚中的作用研究较少,具体机制仍有待阐明。同时,Cur 能否调控心肌肥厚中 SIRT1 信号目前还不清楚。本实验拟采用主动脉缩窄术(transverse aortic constriction, TAC)构建压力负荷增大引起的心肌肥厚模型,探讨 Cur 减轻炎症反应改善压力负荷引起的心肌肥厚的作用及其对 SIRT1 信号的调控机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 48 只 8 周龄健康 C57/BL6 雄性小鼠,体质量 20~25 g;由西安交通大学实验动物中心提供,购买后饲养在温度为(24±2)℃、湿度为 55%~65%的环境中,12 h 光照/黑暗循环,各组小鼠均可自由获取食物和水。所有实验操作均严格遵循西安市

儿童医院伦理委员会制定的动物饲养和使用指南。

1.2 制备 TAC 模型以及实验动物分组 用 2% 异氟烷将小鼠麻醉好后,仰卧位将四肢固定在恒温板上。按照以往文献报道的手术方法^[12],在第二肋间纵向剪开皮肤,并逐层分离肌肉,暴露横主动脉弓,在无名动脉和左颈动脉之间预先穿一根 7-0 号丝线,用丝线将一根 27 号的针头和血管结扎固定,然后将针头取出并逐层缝合肌肉和皮肤。假手术组小鼠暴露横主动脉弓并穿线但不结扎,其他操作和手术组相同。48 只 C57/BL6 小鼠随机分为假手术组(Sham)、TAC 组、TAC+Cur 组和 TAC+Cur+EX527 组,每组 12 只。根据文献报道确定 Cur 灌胃给药,浓度为 150 mg/kg,EX527 经腹腔注射给药,浓度为 5 mg/kg^[13-14]。

1.3 小鼠心脏超声评价心脏功能 用 2% 异氟烷将 C57/BL6 小鼠麻醉,并用脱毛膏将待测小鼠胸前区的体毛去掉,将小鼠四肢与恒温平台的电极接触并固定,实验中实时进行心电图监测。采用 Vevo2100 超声成像系统进行经胸超声心动图检测。采用 M 超在心脏短轴乳头肌水平记录心脏功能。用 Vevo Lab 3.1 软件测量各组小鼠超声数据并计算左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和左室缩短分数(left ventricular fractional shortening, LVFS)。

1.4 苏木素(hematoxylin, HE)染色观察心肌细胞横截面积 术后 6 周时取材,用 2% 异氟烷麻醉小鼠,颈动脉取血,并快速开胸取出心脏,在预冷的磷酸盐缓冲液(phosphate buffer, PBS)中反复冲洗。将各组心脏放入相应标记的盛有 4% 多聚甲醛离心管中,室温放置两天后行石蜡包埋、切片。HE 染色步骤:在二甲苯和梯度酒精中将石蜡切片脱蜡复水;HE 染细胞核;伊红染细胞质;中性树胶封片;用 Image J 软件测量各组心肌细胞横截面积。

1.5 Masson 染色观察心脏纤维化 术后 6 周时取材,用 2% 异氟烷麻醉小鼠,颈动脉取血,并快速开胸取出心脏,在预冷的 PBS 中反复冲洗。将各组心脏放入相应标记的盛有 4% 多聚甲醛离心管中,室温放置两天后行石蜡包埋、切片。Masson 染色步骤:石蜡切片脱蜡复水;HE 染核;Masson 丽春红酸性复红染液复染;1% 磷钼酸水溶液处理后直接用苯胺蓝染色;酒精和二甲苯透明处理,中性树胶封片。

Image J 软件测量各组心脏纤维化面积比例。

1.6 蛋白免疫印迹法检测相关蛋白的表达 称取各组小鼠左室 50 mg 心肌组织,加入 RIPA 裂解液和磷酸酶抑制剂提取蛋白;在上清中加入上样缓冲液,并在 96℃ 金属浴煮 10 min,然后将蛋白样品分装并保存在 -80℃ 冰箱;配制十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶,每孔上样蛋白量为 30 μg,电泳 1.5 h,恒流 240 mA 转膜 80 min,用 5% 脱脂奶粉室温下将聚偏氟乙烯(PVDF)膜封闭 1.5 h,并与相应的 SIRT1、乙酰化转录因子(Acetylated transcription factors, Ac-FOXO1)、心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-1β、IL-6 和磷酸甘油醛脱氢酶(phosphoglycerinaldehyde dehydrogenase, GAPDH) 抗体 4℃ 孵育过夜;洗膜缓冲液(tris buffered saline tween, TBST)漂洗 3 次,每次 10 min,室温孵育二抗 2 h, TBST 漂洗 3 次,每次 10 min,化学发光(ECL)显影,GAPDH 为内参。用 Image Lab 软件进行灰度值分析并统计。

1.7 统计学处理 应用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),当差异具有统计学意义时再运用 SNK-q 检验进行两组间比较,计量数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EX527 阻断 Cur 对压力负荷引起的心肌肥厚的保护作用 Sham 组心肌横截面积为(212.7±7.6) μm,心肌纤维化比例为(1.46±0.5)% ,心脏重量/体重比值为(4.94±0.31);TAC 组心肌细胞横截面积为(384.3±13.4) μm,心肌纤维化比例为(11.7±1.8)% ,心脏重量/体重比值为(7.1±0.57),与 Sham 组比均明显增大($P < 0.01$);TAC+Cur 组心肌横截面积为(226.1±8.9) μm,心肌纤维化比例为(3.4±0.7)% ,心脏重量/体重比值为(5.1±0.24),与 TAC 组比均明显减小($P < 0.01$);TAC+Cur+EX527 组心肌横截面积为(387.5±15.7) μm,心肌纤维化比例为(12.2±1.3)% ,心脏重量/体重比值为(7.08±0.39),与 TAC+Cur 组比均明显增加($P < 0.01$)。见图 1。

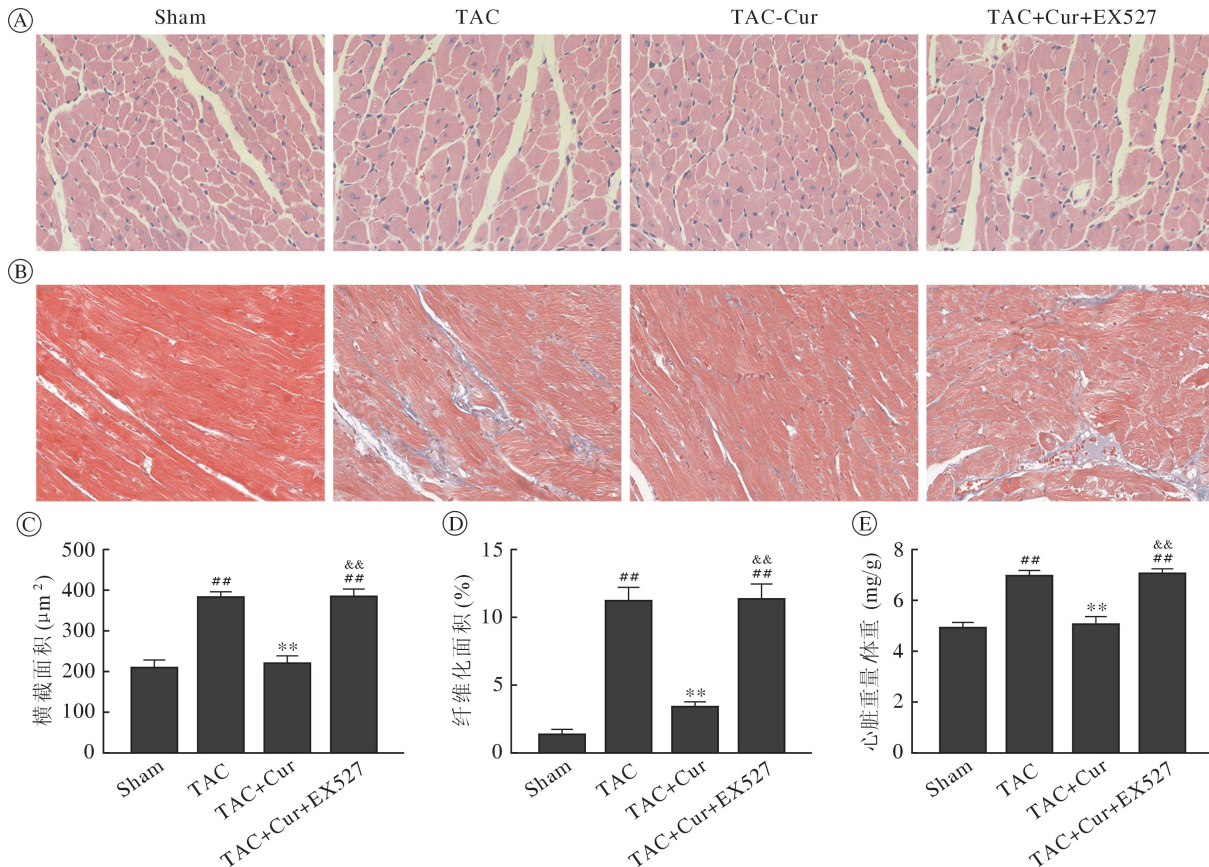


图 1 EX527 阻断姜黄素对心肌肥厚和纤维化的抑制作用

注:A:HE 染色图像(400×);B:马松染色图像(400×);C:心肌细胞横截面积;D:心肌纤维化百分比;E:心脏重量/体重比;和 Sham 组比较,## $P < 0.01$;和 TAC 组比较,** $P < 0.01$;和 Cur+TAC 组比较,&& $P < 0.01$

2.2 EX527 阻断 Cur 减少压力负荷引起的 ANP 和 BNP 表达的作用 免疫印迹结果显示, TAC 组小鼠心肌 ANP 和 BNP 的相对表达量为 (2.33 ± 0.15) 和 (2.11 ± 0.1) , 与 Sham 组比均明显增加 ($P < 0.01$); TAC+Cur 组心肌 ANP 和 BNP 的相对表达量为 (1.23 ± 0.1) 和 (1.13 ± 0.09) , 与 TAC 组比均明显减少 ($P < 0.01$); TAC+Cur+EX527 组心肌 ANP 和 BNP 的相对表达量为 (2.4 ± 0.17) 和 (2.14 ± 0.13) , 与 TAC+Cur 组比均明显增加 ($P < 0.01$)。见图 2。

2.3 EX527 阻断 Cur 改善压力负荷引起的心肌肥厚心脏功能的作用 心脏超声结果显示 Sham 组 LVEF 和 LVFS 值分别为 $(71 \pm 3)\%$ 和 $(40.7 \pm 1.3)\%$; TAC 组 LVEF 和 LVFS 值分别为 $(40 \pm 1)\%$ 和 $(23.7 \pm 0.8)\%$, 与 Sham 组比均明显降低 ($P < 0.01$); TAC+Cur 组 LVEF 和 LVFS 值分别为 $(57 \pm 1.5)\%$ 和 $(35.1 \pm 1)\%$, 与 TAC 组比均明显增加 ($P < 0.01$); TAC+Cur+EX527 组 LVEF 和 LVFS 值分别为 $(41 \pm 1.8)\%$ 和 $(23.2 \pm 0.9)\%$, 与 TAC+Cur 组比均明显降低 ($P <$

0.01)。见图 3。

2.4 EX527 阻断 Cur 对压力负荷引起的心肌肥厚中炎症因子的抑制作用 免疫印迹结果表明 TAC 组心肌 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的相对表达量分别为 (1.93 ± 0.08) 、 (2.11 ± 0.11) 和 (1.87 ± 0.07) , 与 Sham 组比均明显增加 ($P < 0.01$); TAC+Cur 组心肌 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的相对表达量分别为 (1.08 ± 0.1) 、 (1.22 ± 0.09) 和 (1.05 ± 0.08) , 与 TAC 组比均明显减小 ($P < 0.01$); TAC+Cur+EX527 组心肌 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的相对表达量分别为 (2.02 ± 0.12) 、 (2.15 ± 0.03) 和 (1.96 ± 0.03) , 与 TAC+Cur 组比均明显增加 ($P < 0.01$)。见图 4。

2.5 EX527 阻断 Cur 对压力负荷引起的心肌肥厚中 SIRT1 信号的激活作用 免疫印迹结果表明 TAC 组心肌 SIRT1 的相对表达量为 (0.42 ± 0.05) , 与 Sham 组比明显减少 ($P < 0.01$), 而其底物 Ac-FOXO1 的相对表达量为 (2.05 ± 0.12) , 与 Sham 组比明显增加 ($P < 0.01$); TAC+Cur 组心肌 SIRT1 的相

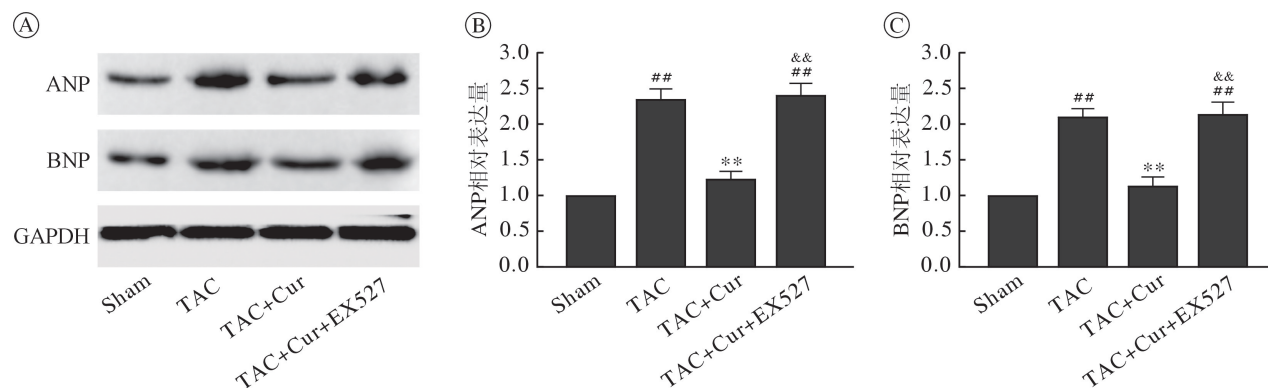


图 2 姜黄素降低小鼠心肌组织中 ANP 和 BNP 表达的作用被 EX527 阻断

注: A: ANP 和 BNP 免疫印迹; B: 各组 ANP 的表达; C: 各组 BNP 的表达; 和 Sham 组比较, $##P < 0.01$; 和 TAC 组比较, $**P < 0.01$; 和 Cur+TAC 组比较, $&\&P < 0.01$

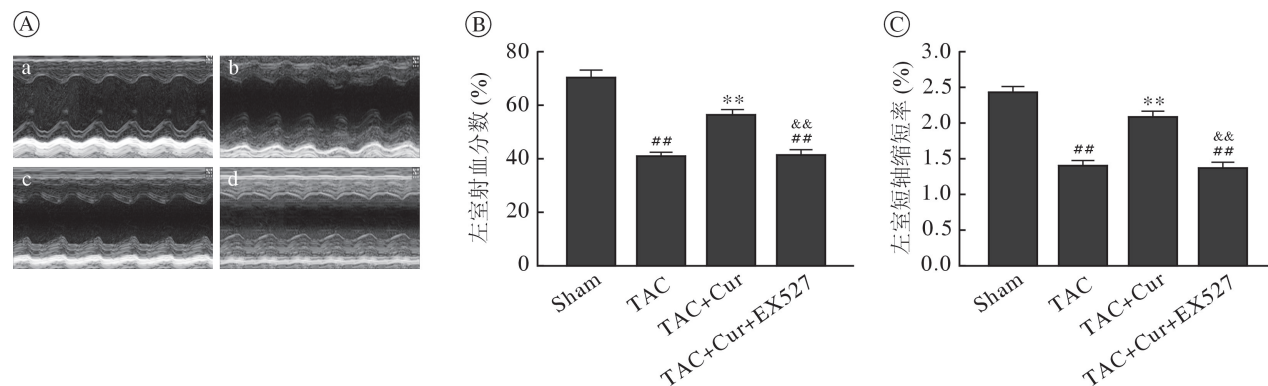


图 3 EX527 阻断姜黄素改善心肌肥厚心脏功能

注: A: 心脏超声心动图的代表性图像, a: Sham; b: TAC; c: TAC+Cur; d: TAC+Cur+EX527; B: 各组左室射血分数结果; C: 各组左室缩短分数结果; 和 Sham 组比较, $##P < 0.01$; 和 TAC 组比较, $**P < 0.01$; 和 Cur+TAC 组比较, $&\&P < 0.01$

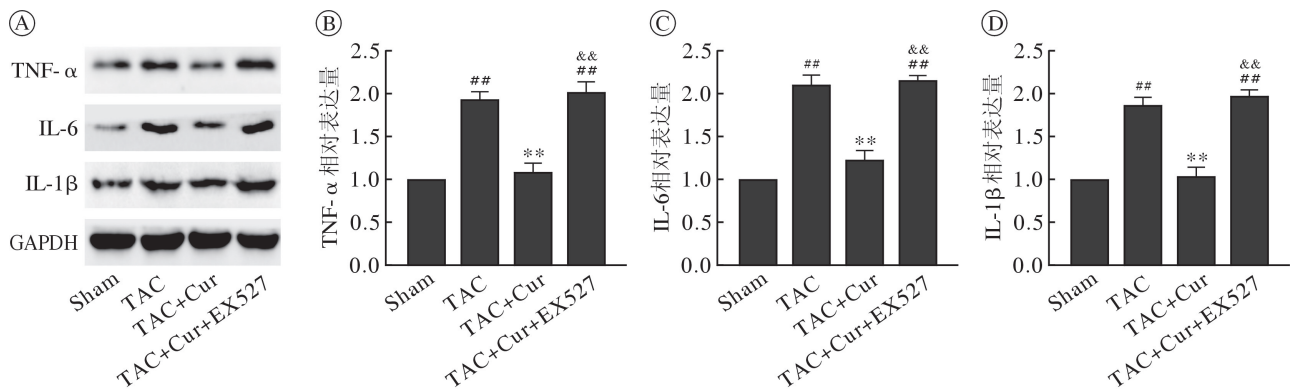


图 4 EX527 阻断姜黄素对心肌肥厚中炎症因子表达的抑制作用

注:A:TNF- α ,IL-6,和 IL-1 β 免疫印迹;B:各组 TNF- α 表达;C:各组 IL-6 表达;D: 各组 IL-1 β 表达;和 Sham 组比较,^{##} $P < 0.01$;和 TAC 组比较,^{**} $P < 0.01$;和 Cur+TAC 组比较,^{&&} $P < 0.01$

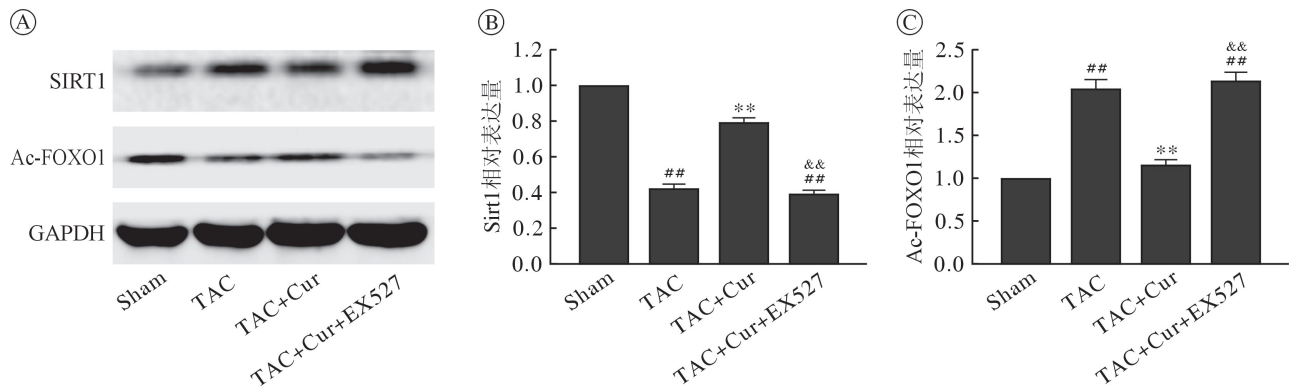


图 5 EX527 阻断姜黄素对心肌肥厚中 SIRT1 信号的调控作用

注:SIRT1 和 Ac-FOXO1 免疫印迹;B:各组 SIRT1 表达;C:各组 Ac-FOXO1 表达;和 Sham 组比较,^{##} $P < 0.01$;和 TAC 组比较,^{**} $P < 0.01$;和 Cur+TAC 组比较,^{&&} $P < 0.01$

对表达量为(0.79±0.07),与 TAC 组比明显增加 ($P < 0.01$),Ac-FOXO1 的相对表达量为(1.17±0.09),与 TAC 组比明显减少($P < 0.01$);TAC+Cur+EX527 组心肌 SIRT1 的相对表达量为(0.39±0.04),与 TAC+Cur 组比明显减少($P < 0.01$),Ac-FOXO1 的相对表达量为(2.14±0.08),与 TAC+Cur 组比明显增加($P < 0.01$)。见图 5。

3 讨论

压力性心肌肥厚常见于心肌病、瓣膜病和高血压^[15-17],诊治不及时会逐渐进展为心力衰竭并严重危害患者生命^[18]。Cur 是具有多种药理学活性的天然化合物,因无毒副作用,成为治疗临床疾病的潜在药物。已有证据表明 Cur 可通过调控钙稳态、纤维化、自噬、线粒体功能和氧化应激在心血管疾病中发挥保护作用^[19-20]。然而 Cur 在压力负荷引起的心肌肥厚中的作用机制并不十分清楚。本研究采用

TAC 模型模拟压力性心肌肥厚,首先观察了 Cur 在压力性心肌肥厚中的作用。与以往报道一致^[6-7],本研究结果表明 Cur 能改善 TAC 引起的心肌肥厚和心脏功能障碍。同时,本研究还观察到 SIRT1 抑制剂 EX527 能够阻断 Cur 改善 TAC 所致心肌肥厚的作用,这提示 SIRT1 参与 Cur 改善压力性心肌肥厚的作用。

炎症反应和纤维化是压力性心肌肥厚心脏重构中常见的病理因素,与左室结构和功能的损伤程度具有一定的相关性^[21]。研究表明 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等促炎因子表达的增加促进了压力性心肌肥厚的形成^[22]。而炎症反应的启动又会引起细胞外基质聚积,加速心肌纤维化进程^[23]。本实验结果表明,Cur 能减小心肌细胞横截面积、心脏/体重比值以及 ANP 和 BNP 表达,并改善心脏功能,同时抑制纤维化和 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 表达,这些结果说明 Cur 能改善 TAC 引起的心肌肥厚,并减轻心肌纤

维化和炎症反应。然而 EX527 能阻断 Cur 对 TAC 引起的心肌肥厚、纤维化和炎症反应的抑制作用,提示 SIRT1 在压力性心肌肥厚炎症反应和心肌纤维化的调控中发挥重要作用,同时,该结果提示 SIRT1 可能是 Cur 改善 TAC 引起的心肌肥厚的重要作用靶点。

大量研究表明 SIRT1 在心血管疾病、神经退行性疾病、衰老和肿瘤等多种疾病中发挥重要作用^[24-26]。Cur 能激活 SIRT1 减轻心肌梗死引起的纤维化^[27];在糖尿病心肌病中, Cur 能通过 SIRT1-FOXO1 和磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-AKT) 信号抑制氧化应激和细胞凋亡^[28]。然而, SIRT1 表达的变化在压力性心肌肥厚模型中的作用仍不十分清楚。本实验结果证实,在 TAC 引起的压力性心肌肥厚中, SIRT1 表达降低,其底物 FOXO1 的乙酰化水平增加。而 Cur 能上调 SIRT1 的表达,抑制 FOXO1 的乙酰化水平。然而, EX527 能阻断 Cur 对 SIRT1 和 Ac-FOXO1 表达的调节作用。因此,综合以上这些结果提示 Cur 可能通过调控 SIRT1 信号抑制心肌纤维化和炎症反应减轻压力性心肌肥厚。

综上所述,压力性心肌肥厚作为心力衰竭的独立危险因素,寻找预防和治疗的方法至关重要。本研究证实 Cur 具有改善压力性心肌肥厚的作用,其作用与抑制 SIRT1 活性,减轻炎症反应和纤维化有关。

参考文献:

- [1] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(17): 387-407.
- [2] Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, *et al*. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets [J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(9): 1401-1438.
- [3] Tomeh MA, Hadianamrei R, Zhao X. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1033.
- [4] Abrahams S, Haylett WL, Johnson G, *et al*. Antioxidant effects of curcumin in models of neurodegeneration, aging, oxidative and nitrosative stress: A review[J]. *Neuroscience*, 2019, 406: 1-21.
- [5] Tabrizi R, Vakili S, Akbari M, *et al*. The effects of curcumin-containing supplements on biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(2): 253-262.
- [6] Liu R, Zhang HB, Yang J, *et al*. Curcumin alleviates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and fibrosis through inhibition of autophagy and activation of mTOR[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(21): 7500-7508.
- [7] Bai XJ, Hao JT, Wang J, *et al*. Curcumin inhibits cardiac hypertrophy and improves cardiovascular function via enhanced Na⁺/Ca²⁺ exchanger expression after transverse abdominal aortic constriction in rats[J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(1): 60-68.
- [8] Lee SH, Lee JH, Lee HY, *et al*. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging[J]. *BMB Rep*, 2019, 52(1): 24-34.
- [9] Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD⁺ in the development and treatment of metabolic and cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2018, 123(7): 868-885.
- [10] Sosnowska B, Mazidi M, Penson P, *et al*. The sirtuin family members SIRT1, SIRT3 and SIRT6: their role in vascular biology and atherogenesis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 265: 275-282.
- [11] Pardo PS, Boriek AM. SIRT1 regulation in ageing and obesity [J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 188: 111249.
- [12] Xu CN, Kong LH, Ding P, *et al*. Melatonin ameliorates pressure overload-induced cardiac hypertrophy by attenuating Atg5-dependent autophagy and activating the Akt/mTOR pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10): 165848.
- [13] Sudirman S, Lai CS, Yan YL, *et al*. Histological evidence of chitosan-encapsulated curcumin suppresses heart and kidney damages on streptozotocin-induced type-1 diabetes in mice model[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15233.
- [14] Liu ZH, Zhang Y, Wang X, *et al*. SIRT1 activation attenuates cardiac fibrosis by endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109227.
- [15] 赖俊, 吴英智, 杭丽玮, 等. 真武汤可延缓尿毒症心肌病大鼠心室肥厚[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(1): 113-119.
- [16] Guimaraes DA, Dos Passos MA, Rizzi E, *et al*. Nitrite exerts antioxidant effects, inhibits the mTOR pathway and reverses hypertension-induced cardiac hypertrophy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 120: 25-32.
- [17] McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED, *et al*. Intensive hemodialysis, left ventricular hypertrophy, and cardiovascular disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(5S1): S5-S14.
- [18] Roush GC, Abdelfattah R, Song S, *et al*. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(10): 1507-1515.
- [19] Li H, Sureda A, Devkota HP, *et al*. Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases [J]. *Biotechnol Adv*, 2020, 38: 107343.
- [20] Yu Y, Sun J, Wang R, *et al*. Curcumin management of myocardial fibrosis and its mechanisms of action: a review[J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(8): 1675-1710.
- [21] Zhu W, Wu RD, Lv YG, *et al*. BRD4 blockage alleviates pathological cardiac hypertrophy through the suppression of fibrosis and inflammation via reducing ROS generation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109368.