

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2018.06.015

Sirtuins 与冠心病*

程纷纷[▲] 综述 闫波[△] 审校

(济宁医学院临床医学院, 济宁 272067; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 沉默信息调节因子(Sirtuins)家族是一类高度保守的第 III 类去乙酰化酶,主要依赖烟酰胺腺嘌呤(NAD⁺)作为辅酶发挥其生物学功能。Sirtuins 调控多种细胞过程,如基因转录、炎症反应、代谢、细胞应激等,并参与癌症、糖尿病、心血管疾病及神经性疾病等的发生发展。已有研究发现,Sirtuins 可通过抗氧化、抗凋亡及抗炎等功能延缓冠心病的发生发展,在冠心病的发病中发挥重要作用。本文总结了近年来 Sirtuins 家族的研究进展,就其生物学功能和冠心病的相关性作一综述。

关键词 Sirtuins 家族;冠心病;应激;代谢

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2018)12-435-05

Sirtuins and coronary heart disease

CHENG Fenfen[▲], YAN Bo[△]

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China;

The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Sirtuins family is a highly conserved class III deacetylase, which mainly relies on nicotinamide adenine (NAD⁺) as a coenzyme. Sirtuins regulate a variety of cellular processes such as gene transcription, inflammation, metabolism, and cellular stress. And sirtuins has been participated in the development of cancer, diabetes, cardiovascular diseases and neurological diseases. It has been reported that sirtuins family can delay the progression of coronary heart disease through anti-oxidation, anti-apoptosis and anti-inflammatory functions. In this review, we summarize the recent progress on sirtuins family, focusing on the relationship between its biological functions and coronary heart disease.

Keywords: Sirtuins family; Coronary heart disease; Stress; Metabolism

Sirtuins 家族是一类依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenosine dinucleotide, NAD⁺)的第 III 类去乙酰化酶,广泛存在于原核生物和真核生物中,是进化过程中非常保守的蛋白酶。Sirtuins 家族在心脏的心肌代谢、炎症反应、氧化应激、血管内皮功能及缺血-再灌注等方面发挥着重要作用^[1]。

1 Sirtuins 家族分子生物学特征

1.1 Sirtuins 家族分子结构及亚细胞定位

Sirtuins 家族成员根据酶活性及功能的不同分为 7 种类型(SIRT1-7)。SIRT1-7 均由 2 个结构域

组成,一是由 200 个氨基酸组成 NAD⁺ 结合的 Rossman 折叠,另一是由约 40 个残基组成的 Zn²⁺ 结合域。Rossman 折叠是由 6 个平行的 β-折叠(β1 ~ β3, β7 ~ β9)形成蛋白质的核心,在中央 β-折叠的四周填充着 6 个 α-螺旋(αF、αG、αA、αD、αE 和 αH)。Zn²⁺ 结合区域由 3 个反平行的 β-折叠(β4 ~ β6)和 2 个 α-螺旋(αB 和 αC)组成。SIRT1 首先在人体发现,位于 10q21.3 区域,共有 9 个外显子,编码 747 个氨基酸,序列长度约为 33.72kb,主要分布在细胞核,具有高度保守性。SIRT2 位于 19q13.2,包含 16 个外显子共 20960 个碱基对,主要分布于细胞质,但在 G2/M 期会迁移到细胞核内。SIRT3、SIRT4 分别位于 11p15.5 染色体和 12q24.31 染色体上,均存在于线粒体。SIRT5 基因

* [基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81370271)

△ [通信作者] 闫波, E-mail: yanbo@mail.jnmc.edu.cn

▲ 程纷纷, 济宁医学院 2016 级研究生

定位于 6p23, 是一个含有 8 个外显子的单拷贝基因, 也存在于线粒体中。SIRT6 位于 19p13.3, 有 2 个异构体, 分别为 8 个外显子和 7 个外显子编码的 355 和 328 个氨基酸长度的蛋白。Sirt7 基因位于染色体 17q25.3 上, 基因组序列长度约 6.2kb, 基因编码 10 个外显子和 9 个内含子, 经过剪接成为长度为 1.7kb 的 mRNA, 可翻译成含 400 个氨基酸的蛋白, 蛋白分子质量约 44.9kDa, 是 Sirtuins 家族中唯一定位于核仁的基因。

1.2 Sirtuins 家族的表达调控

Sirtuins 家族蛋白转录后修饰主要依赖于 microRNA (简称 miRNA), 这是一类长度为 23 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 能够结合于目标 mRNA 的 3'UTR 区, 介导其降解或翻译阻滞^[2]。p53 是目前研究最为充分的 SIRT1 底物蛋白, 该蛋白可通过 miRNA 调控 SIRT1, 该通路中 p53 不仅能够直接作用于 SIRT1 基因启动子区域发挥转录抑制作用, 还能够促进 miRNA-34a 的表达发挥转录抑制作用^[3]。SIRT6 也受到 p53-miRNA-34a 的调控, 在肿瘤细胞内, p53 缺失可降低 miRNA-34a 的转录水平, 从而导致 SIRT6 蛋白水平显著增加。此外, miRNA-766 和 miRNA-122 也与 SIRT6 存在相互作用。SIRT7 能够对 miRNA-34a 启动子 H3K18 去乙酰化, 进而发挥表观遗传学调节作用。由于 SIRT2 启动子区域含有进化上高度保守的缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 反应元件, 在缺氧和营养过剩条件下, HIF-1 α 高表达, 可显著降低 SIRT2 表达水平。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 是 AMP 依赖的丝/苏氨酸蛋白激酶, 作用于包括过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 辅助激活因子-1 α (PGC-1 α) 在内的多种转录调控因子^[4]。在肝细胞中, AMPK 持续激活 PGC-1 α 可显著增加 SIRT3 的活性。SIRT5 也受到 PGC-1 α 和 AMPK 的调控, 不同的是, 在该调控通路中 PGC-1 α 协同沉默雌激素相关受体 α (ERR α) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) 促进 SIRT5 的表达, 而 AMPK 则抑制了 SIRT5 的表达水平。

1.3 Sirtuins 家族生物学活性

SIRT1-7 均含有一个由约 275 个氨基酸组成的保守的核心催化结构域, 依赖 NAD⁺ 作为辅酶, 发挥去乙酰化酶或 ADP-核糖基转移酶的活性, 调节应激、线粒体功能及 DNA 损伤、修复、转录等多种生物过程。每个 Sirtuins 亚型均有其各自的酶促

反应特点, 在人体中发挥不同的作用。SIRT1 在糖代谢、脂代谢、胰岛素分泌调节中发挥重要作用, 被认为是人体最基本的代谢调节器。SIRT2 在心脏、大脑和骨骼肌中高表达, 在脂肪生成、脂肪酸氧化、糖异生和脂质合成等代谢过程发挥重要作用。SIRT3 主要调控氧化呼吸链、脂肪酸氧化、三羧酸循环和尿素循环中相关酶的活性, 并降低体内活性氧自由基 (ROS) 和氧化应激的水平。SIRT4 是一类依赖 NAD⁺ 的酶复合物, 主要包括脱乙酰酶、ADP-核糖基转移酶、脂酰氨酶、脱酰基酶, 分别参与体内脂肪酸代谢、谷氨酰胺代谢、丙酮酸代谢、支链氨基酸代谢, 可调节组织细胞新陈代谢。SIRT5 除拥有氨甲酰磷酸合成酶 I 的去乙酰化活性, 还具有去丙二酰基酶和去丁二酰基酶活性, 是体内主要的去琥珀酰化酶, 在葡萄糖代谢、酮体形成、脂肪酸氧化、氨解毒等过程发挥重要作用。SIRT6 除具有 ADP-核糖基转移酶和去乙酰化酶活性外, 还具有调节端粒染色体的功能, 参与调控机体寿命、癌症、糖脂代谢、肥胖、胰岛素抵抗、炎症反应等过程。SIRT7 主要分布于心脏、骨骼肌、肝等器官, 是一种高度特异性的 H3K18Ac (组蛋白 H3 的乙酰化 18 位赖氨酸残基) 去乙酰化酶, 具有去琥珀酰化酶活性, 在细胞增殖、基因组的稳定性、代谢平衡、应激反应、抗凋亡和抑制肿瘤等方面发挥重要作用。

2 Sirtuins 与冠心病

冠心病的病理基础是动脉粥样硬化, 其发生发展涉及多种病理过程。其中动脉内膜受损是动脉粥样硬化的始发因素, 炎症引发是发展的中心环节, 血脂代谢紊乱与氧化应激是关键诱因, 故冠心病的发生发展是与氧化应激、糖脂代谢紊乱等相关的典型慢性炎症过程。很多研究已经证明脊椎动物 Sirtuins 家族是一个非常重要的抗衰老蛋白因子, 其具有依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 的组蛋白/非组蛋白去乙酰基酶、二磷酸腺苷 (ADP) 核糖基转移酶、去丙二酰酶和去琥珀酰酶活性, 能够直接和间接的影响冠心病的发生发展。

2.1 SIRT1 与冠心病

SIRT1 在心脏高表达, 其多态性与胆固醇代谢异常和脂质代谢相关, 参与调节血管内皮生成和动脉粥样硬化的发生。Nasiri 等^[5]发现 SIRT1 具有抗动脉粥样硬化作用, 其表达增加可促使体内脂肪分解, 减少脂肪堆积, 预防由脂肪代谢紊乱引起的

冠心病,且 SIRT1 基因的多态性可降低冠心病的发生风险。研究表明,与年龄相关的血流减少和 NAD⁺ 依赖的 SIRT1 活性降低有关,通过补充烟酰胺单核苷酸(NMN)可增加 NAD⁺-SIRT1 的活性从而促进新血管的形成^[6]。Chan 等^[7]首次提出抑制 SIRT1 活性可引起心脏氧化应激和炎症进而导致冠心病,而 SIRT1 功能的激活可逆转冠状动脉粥样硬化。Wang 等^[8]进一步研究发现 SIRT1 可通过缺血应激期心脏中 AMPK 上游 LKB1 的去乙酰化来激活 AMPK 信号传导途径;反之,AMPK 信号通路的激活还可通过调节心脏中 NAD⁺ 的水平来调节 SIRT1 活性,最终发现 AMPK 和 SIRT1 在应对缺血性损伤方面存在协同关系,即使这种协同关系随着衰老而减弱,使用 AMPK 或 SIRT1 激动剂可通过 AMPK 信号通路调节老年人对缺血性损伤的耐受性。

2.2 SIRT2 与冠心病

SIRT2 具有保护内皮血管和稳定粥样斑块的作用。Zhang 等^[9]研究表明 SIRT2 过表达可通过调节 p53 和 NF- κ B 信号传导途径来防止高葡萄糖诱导的血管内皮细胞损伤,对存在糖尿病等危险因素的人群预防冠心病的发生发挥关键作用。Yang 等^[10]研究发现 SIRT2 启动子 DNA 序列变异可改变 SIRT2 基因的转录活性和表达水平,可能导致急性心肌梗死的发生。SIRT2 过表达可显著减少诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达和精氨酸酶-1(ARG-1)的水平增加,促进巨噬细胞从促炎表型转变为抗炎表型抑制动脉粥样硬化斑块进程,并且增强已存在粥样斑块的稳定性^[11]。

2.3 SIRT3 与冠心病

SIRT3 可调节谷胱甘肽介导的氧化还原反应从而调节 ROS 的生成,抑制心肌细胞缺血-再灌注损伤并减少氧化应激诱导的细胞凋亡。在体外培养的心肌细胞中,SIRT3 表达降低会使 ROS 在细胞内累积,增加体外培养的心肌细胞对缺血-再灌注损伤的易感性,而 SIRT3 表达增强可以改善再灌注后细胞产能和 ROS 清除而间接抑制细胞凋亡^[12]。线粒体功能障碍在动脉粥样硬化发生过程中起着重要作用。Karnewar 等^[13]研究发现新型线粒体靶向药物 Mito-Esc 可通过增加体内 NO、H₂O₂ 和 Ang-II 的量诱导人内皮细胞死亡;通过 AMPK 激活增强 SIRT3 表达不仅可彻底逆转该过程,并且大大减轻了 Ang-II 诱导的内皮周围炎症反应和动

脉粥样硬化斑块的形成。巨噬细胞中 SIRT3 沉默可增加炎症反应、线粒体功能障碍和脂肪酸氧化增加;相反,SIRT3 表达增加可减少内皮炎症反应和细胞内 ROS 的生成,改善线粒体功能^[14]。

2.4 SIRT4 与冠心病

与其它 Sirtuins 家族成员相比,关于 SIRT4 功能研究相对较少,尤其是其在心脏组织中的功能。SIRT4 水平与血脂及血清胰岛素样生长因子(IGF-1)水平紧密相关,可有效反映体内血脂和血糖情况,SIRT4 水平与 TG、TC 均呈负相关,SIRT4 表达水平越高,血脂水平越低,这与 SIRT4 调控线粒体的氧化功能有关^[15]。Zeng 等^[16]研究发现 SIRT4 通过保留线粒体功能和减少心肌细胞凋亡来改善心肌缺血-再灌注损伤,在功能上,SIRT4 过表达可降低心肌梗死面积和血清肌酸磷酸激酶(CPK)水平,反之,SIRT4 水平降低心肌梗死面积和血清 CPK 水平将大大增加。由此可见 SIRT4 可通过调节糖脂代谢及心肌缺血-再灌注损伤等方面影响冠心病的发生发展。

2.5 SIRT5 与冠心病

SIRT5 在心脏中表达最高,且在线粒体内扮演重要的抗氧化作用。Hershberger 等^[17]研究发现 SIRT5 缺失可使脂肪酸氧化、糖代谢明显降低及体内 NAD⁺/NADH 下降,这些异常表明 SIRT5 参与细胞代谢中的底物脱乙酰化,在维持线粒体功能方面起重要作用,可预防动脉粥样硬化形成。敲除 SIRT5 基因可导致细胞内高水平的 ROS 聚积,引起异柠檬酸脱氢酶 2(IDH2)和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)的活性抑制,进而减少 NADPH 的产生,降低还原型谷胱甘肽的活性,增加细胞对氧化应激的易感性^[18]。此外,SIRT5 是心肌细胞中调控 H₂O₂ 诱导细胞凋亡的关键基因。SIRT5 敲除可导致体内氧化酶活性和凋亡细胞数显著增加,降低内皮细胞对抗氧化应激的耐受性,可增加心内膜损伤^[19]。

2.6 SIRT6 与冠心病

SIRT6 在调节 PCSK9 基因(调控低密度脂蛋白胆固醇的重要基因)表达中发挥重要作用,敲除 SIRT6 可使 PCSK9 基因表达增加,导致低密度脂蛋白胆固醇升高,使脂质在冠状动脉内沉积;另外,敲除 SIRT6 基因,可使 NF- κ B 的转录活性增加,导致下游炎症因子如 IL-1 β 、IL-6、细胞间黏附分子-1 等表达增加,从而损伤内皮细胞,进而影响血管内

皮的功能^[20]。Zhang 等^[21]研究发现 SIRT6 杂合子小鼠斑块稳定性降低大约 50%, 在巨噬细胞和内皮细胞中, SIRT6 的下调增加 NKG2D 配体的表达, 后者介导了杂合子的促炎作用, 使血管炎症水平增加, 促进动脉粥样硬化发生。SIRT6 还可通过上调 AMP/ATP 激活 AMPK-FOXO3a 通路, 启动下游抗氧化基因如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶的表达, 降低氧化应激的水平, 从而减轻心脏损伤、左心室重构、心肌细胞凋亡和心肌功能障碍^[22]。因此, SIRT6 可通过抑制低密度脂蛋白胆固醇、减轻内皮细胞损伤、减轻氧化应激等方面延缓冠心病的发生。

2.7 SIRT7 与冠心病

SIRT7 表达降低会引起心脏各种病变, 例如心脏肥大、心肌纤维化、细胞凋亡以及抗氧化性和抗基因毒性减弱, 并且病变随着年龄的增长而进一步加剧。SIRT7 可通过羟基化作用于缺氧诱导因子介导的蛋白质, 有助于细胞逃避缺氧应激反应。SIRT7 基因敲除小鼠体内乳酸水平显著升高, 可促进动脉粥样硬化发生, 导致心肌细胞供血不足和身体活动的耐力下降^[23]。SIRT7 还可通过调控 GABP β_1 调节线粒体功能, 抑制炎症反应以及调节脂质代谢^[24]。SIRT7 基因敲除小鼠血液 T 淋巴细胞、粒细胞以及 IL-12、IL-13 均增加, 小鼠更易发生炎症反应, 并且容易引发线粒体功能障碍, 引起冠状动脉粥样硬化^[25]。

3 结语与展望

综上所述, Sirtuins 参与体内多种代谢过程, 与冠心病的发生发展密切相关。这不仅可以让我们从基因调控方面理解冠心病的发生发展, 更为我们提供了冠心病预防和治疗的新靶点。已有研究表明体内 NAD⁺ 水平的恢复可以促进健康并延长寿命, 补充 NAD⁺ 增加 Sirtuins 活性在某些疾病的治疗中已取得明显的效果。相信我们在不久的将来可以从基因、分子生物学水平研究出新的治疗方法, 从而实现了对冠心病更加准确有效地预防与诊治。

参考文献:

- [1] 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. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312498.
- [2] Xue M, Li Y, Hu F, et al. High glucose up-regulates microRNA-34a-5p to aggravate fibrosis by targeting SIRT1 in HK-2 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(1): 38-44. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.048.
- [3] Buler M, Andersson U, Hakkola J. Who watches the watchmen regulation of the expression and activity of sirtuins[J]. FASEB J, 2016, 30(12): 3942-3960. DOI: 10.1096/fj.201600410RR.
- [4] Salminen A, Kaamiranta K, Kauppinen A. AMPK and HIF signaling pathways regulate both longevity and cancer growth: the good news and the bad news about survival mechanisms[J]. Biogerontology, 2016, 17(4): 655-680. DOI: 10.1007/s10522-016-9655-7.
- [5] Nasiri M, Rauf M, Kamfiroozie H, et al. SIRT1 gene polymorphisms associated with decreased risk of atherosclerotic coronary artery disease[J]. Gene, 2018, 672: 16-20. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.117.
- [6] Das A, Huang GX, Bonkowski MS, et al. Impairment of an endothelial NAD⁺-H2S signaling network is a reversible cause of vascular aging[J]. Cell, 2018, 173(1): 74-89. e20. DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.008.
- [7] Chan SH, Hung CH, Shih JY, et al. SIRT1 inhibition causes oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease[J]. Redox Biol, 2017, 13: 301-309. DOI: 10.1016/j.redox.2017.05.027.
- [8] Wang L, Quan N, Sun W, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of Sirt1 gene sensitizes myocardium to ischemia and reperfusion injury[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(6): 805-821. DOI: 10.1093/cvr/cvy033.
- [9] Zhang W, Liu D, Ren J, et al. Overexpression of Sirtuin2 prevents high glucose-induced vascular endothelial cell injury by regulating the p53 and NF- κ B signaling pathways[J]. Biotechnol Lett, 2018, 40(2): 271-278. DOI: 10.1007/s10529-017-2487-y.
- [10] Yang W, Gao F, Zhang P, et al. Functional genetic variants within the SIRT2 gene promoter in acute myocardial infarction[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176245. DOI: 10.1371/journal.pone.0176245.
- [11] Zhang B, Ma Y, Xiang C. SIRT2 decreases atherosclerotic plaque formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice by modulating macrophage polarization[J]. Biomedecine & pharmacotherapie, 2018, 97: 1238-1242. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.061.
- [12] Bochaton T, Crola-Da-Silva C, Pillot B, et al. Inhibition of myocardial reperfusion injury by ischemic postcondi-

- tioning requires sirtuin 3-mediated deacetylation of cyclophilin D [J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 84: 61-69. DOI:10.1016/j.yjmcc.2015.03.017.
- [13] Karnewar S, Vasamsetti SB, Gopaju R, et al. Mitochondria-targeted esculetin alleviates mitochondrial dysfunction by AMPK-mediated nitric oxide and SIRT3 regulation in endothelial cells; potential implications in atherosclerosis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 24108. DOI: 10.1038/srep24108.
- [14] Xu H, Hertzler AV, Steen KA, et al. Loss of fatty acid binding protein 4/aP2 reduces macrophage inflammation through activation of SIRT3 [J]. Mol Endocrinol, 2016, 30(3): 325-334. DOI: 10.1210/me.2015-1301.
- [15] Savastano S, Di Somma C, Colao A, et al. Preliminary data on the relationship between circulating levels of Sirtuin 4, anthropometric and metabolic parameters in obese subjects according to growth hormone/insulin-like growth factor-1 status [J]. Growth Horm IGF Res, 2015, 25(1): 28-33. DOI: 10.1016/j.ghir.2014.10.006.
- [16] Zeng G, Liu H, Wang H. Amelioration of myocardial ischemia-reperfusion injury by SIRT4 involves mitochondrial protection and reduced apoptosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 502(1): 15-21. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.113.
- [17] Hersherberger KA, Abraham DM, Martin AS, et al. Sirtuin 5 is required for mouse survival in response to cardiac pressure overload [J]. J Biol Chem, 2017, 292(48): 19767-19781. DOI: 10.1074/jbc.M117.809897.
- [18] Zhou L, Wang F, Sun R, et al. SIRT5 promotes IDH2 desuccinylation and G6PD deglutarylation to enhance cellular antioxidant defense [J]. EMBO Rep, 2016, 17(6): 811-822. DOI: 10.15252/embr.201541643.
- [19] Liu B, Che W, Zheng C, et al. SIRT5: a safeguard against oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes [J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 32(4): 1050-1059. DOI: 10.1159/000354505.
- [20] Tao R, Xiong X, DePinho R A, et al. FoxO3 Transcription factor and Sirt6 deacetylase regulate low density lipoprotein (LDL)-cholesterol homeostasis via control of the proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9 (Pcsk9) gene expression [J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(41): 29252-29259. DOI: 10.1074/jbc.M113.481473.
- [21] Zhang ZQ, Ren SC, Tan Y, et al. Epigenetic regulation of NKG2D ligands is involved in exacerbated atherosclerosis development in Sirt6 heterozygous mice [J]. Sci Rep, 2016, 6: 23912. DOI: 10.1038/srep23912.
- [22] Wang XX, Wang XL, Tong MM, et al. SIRT6 protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by augmenting FoxO3 α -dependent antioxidant defense mechanisms [J]. Basic Res Cardiol, 2016, 111(2): 13. DOI: 10.1007/s00395-016-0531-z.
- [23] 刘新, 闫波. SIRT7 生物学功能与人类疾病研究进展 [J]. 济宁医学院学报, 2017, 40(4): 295-300.
- [24] OZAKI K, TANAKA T. Molecular genetics of coronary artery disease [J]. J Hum Genet, 2016, 61(1): 71-77. DOI: 10.1038/jhg.2015.70.
- [25] Winnik S, Auwerx J, Sinclair DA, et al. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside [J]. Eur Heart J, 2015, 36(48): 3404-3412. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv290.

(收稿日期 2018-06-07)

(本文编辑: 石俊强)

• 简讯 •

《济宁医学院学报》影响因子创历史新高

据 2018 年中国科技期刊引证报告统计结果显示:《济宁医学院学报》影响因子 0.849; 中国学术期刊影响因子年报也显示:《济宁医学院学报》0.595, 期刊影响力指数 197.34。

万方数据及知网两家权威数据库期刊评价结果均显示:《济宁医学院学报》的多项期刊评价指标连续 9 年不断攀升, 2018 年创历史新高。

本刊编辑部