

大鼠动脉硬化与血管衰老相关基因的芯片表达谱筛选及其表达研究

温峰¹, 李志樑²

(1. 南方医科大学; 2. 南方医科大学珠江医院心血管内科, 广东省广州市 510080)

[关键词] 动脉硬化; 血管衰老; 代谢; 基因芯片

[摘要] 目的 通过 GEO 芯片库筛查与动脉硬化及血管衰老的相关基因, 并通过 RT-PCR 进行验证。方法 通过 3、6、15 和 28 个月的大鼠动脉硬化芯片表达谱筛选表达差异的基因, 进一步分析热量限制及高脂饮食对这些基因表达的影响, 以及进行 qPCR 验证和显微观察颈动脉形态变化。结果 芯片分析结果表明, 在大鼠衰老进程中, 动脉血管表达上调或下调的 155 个基因(157 条基因探针), 其中 39 个基因响应热量限制或高脂饮食, 这些基因参与糖代谢、脂代谢、细胞黏附和抗氧化等。qPCR 结果表明, 热量限制可以显著诱导大鼠动脉血管 *Ldha*、*Gyg*、*Hk2*、*Slc2a4*、*Dlat*、*Pex19*、*Cyld* 和 *Psm4* 基因, 下调 *Vcam1*、*Icam1*、*F2r*、*Tln1*、*Cyb5r3*、*Hspd1*、*Bgn* 和 *Acr11* 等基因表达, 而高糖高脂饮食则起到相反作用, 与芯片结果一致。颈动脉 HE 染色显微结构显示, 高糖高脂喂养的大鼠内皮显著增厚, 泡沫细胞显著增加。结论 有一群基因在血管衰老进程与动脉硬化起交互作用, 其表达为热量限制或高脂饮食所影响, 其表达影响血管动脉硬化的进程。

[中图分类号] Q7

[文献标识码] A

Screening of Differentially Expressed Genes in Atherosclerosis and Vascular Ageing by Microarray in *Rattus Norvegicus*

WEN Feng¹, and LI Zhi-Liang²

(1. South Medical University; 2. Zhujiang Hospital of South Medical University, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Vascular Aging; Metabolism; Gene Microarray

[ABSTRACT] **Aim** To screen the genes that were related to atherosclerosis and ageing through the gene chip, and verified by qPCR further. **Methods** Expression profiling of thoracic aortas of rats at 3 to 28 months of age was analysed by array. Then these genes in rats were detected by realtime PCR, and the carotid artery morphology change was observed by microscopy. **Results** We got 155 genes (157 gene probes) that differentially expressed during the rat ageing, and 39 genes which responded to caloric restriction (CR) and high calories (HC). These genes involved in glycometabolism, lipid metabolism, cell adhesion, oxidation, etc. qPCR result showed that CR can induce significant expression of several genes, including *Ldha*, *Gyg*, *Hk2*, *Slc2a4*, *Dlat*, *Pex19*, *Cyld*, *Psm4*, and down-regulate *Vcam1*, *Icam1*, *F2r*, *Tln1*, *Cyb5r3*, *Hspd1*, *Acr11* and *Bgn* expression, while the HC played opposite effect, which were consistent with the results of cDNA microarray. The carotid artery became markedly thickened after HC diet. **Conclusion** There is a group of genes that play a cross-talking network during vascular ageing and atherosclerosis, which expression responds to CR or HC and may be a consequence of atherosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种长期慢性炎症疾病,与血脂紊乱密切相关。目前普遍认同的发病机制是“损伤应激学说”^[1]。研究表明损伤应激导致衰老,首当其冲的是心血管系统。血管老化导致血管结构和功能发生变化。氧化损伤产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)激活 NAD

(P)H 氧化酶并下调一氧化氮(NO)的活性,导致内皮细胞功能障碍^[2-8]。内皮功能障碍是血管衰老的早发事件^[9]。即使没有高血压、糖尿病及吸烟等各种危险因素存在,心血管系统随年龄增加亦趋于易发疾病和受损,这可能与衰老血管的细胞内稳态相关^[10]。热量限制(caloric restriction, CR)已被证明

具有抗衰老及延长寿命的作用^[12-14]。CR 对心血管系统具有多效保护作用^[15]。衰老进程中,核因子 κ B (NF- κ B)通过激活白细胞介素 1(IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等介导机体长期慢性炎症反应,引发一系列老年相关疾病。CR 可以降低炎症因子 IL-6 和瘦素(leptinleptin)的表达^[16]。然而,代谢(饮食)对于血管衰老及动脉硬化延缓作用的分子机制网络知之甚少。本文旨在通过动脉血管衰老及热量限制基因芯片表达谱,挖掘相关基因,试图初步找出血管老化及动脉硬化发生发展的分子关联。

1 材料与方法

1.1 生物信息学分析数据来源

GSE7281 芯片数据集由美国 Miller 提交, Fischer 344 大鼠自然衰老,年龄分别为 3、6、15 和 28 个月,取大鼠动脉提取 mRNA 进行全基因组芯片分析(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE7281>)。GSE11845 芯片数据集由美国 Becker 提交,选取数据集中正常对照(自由饮食)、热量限制(间断饮食)及高脂(氢化椰子油,热量高于正常对照组的 60%)三组样本数据,进行心脏、肝脏及肌肉相关基因分析(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE11845>)。

1.2 大鼠来源及处理

雌雄性各一只 SPF 级的 Wistar 大鼠购自南方医科大学实验动物中心,进行杂交所得 F1 代 12 只,待育龄 11 个月(体重 200 ~ 300 g),进行随机分组:正常对照组(自由进食)、隔天喂食组、高脂高糖组(基本饲料 + 15% 猪油 + 3% 胆固醇 + 5% 精制糖)。各组大鼠进行 2 个月喂食后,经断头处死后立即开胸取动脉,生理盐水洗去血迹后马上液氮封存进行 RNA 提取,或置 10% 多聚甲醛固定进行石蜡包埋。

1.3 数据导入和分析

将 GSE7281 和 GSE11845 两个芯片数据集按流程图(图 1)导入并进行相关分析。

1.4 qPCR 检测基因

样品细胞总 RNA 由 Trizol (Invitrogen) 提取,用 DNase I (TaKaRa) 去除粗提样品中的 DNA, RNA 纯化后通过 Super-Scripte III Reverse Transcriptase (TaKaRa) 进行反转录获得 cDNA,实验操作参考公司试剂说明书。qPCR 在 ABI7500 实时定量 PCR

仪上进行,条件为 95°C 30 s 1 个循环后,95°C 5s, 56 ~ 60°C 34 s 40 个循环,95°C 15 s, 60°C 60 s, 并且 95°C 15 s 1 个循环。数据通过 2Ct 公式方法换算,3 次重复数据进行统计分析。内参基因为 GAPDH,引物对序列见表 1。

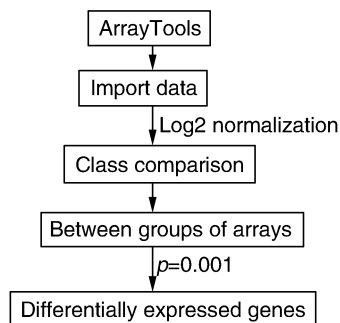


图 1. 芯片筛选与处理

Figure 1. Screened and dealt with the gene chip

2 结果

2.1 血管衰老基因的筛选

通过组间比较共获得 155 个差异基因(157 条探针),他们的表达模式分别为:A:随年龄递增基因表达持续下降(4 条探针);B:6 个月后基因维持稳定表达(3 条探针);C:15 个月后基因表达剧增(2 条探针);D:随年龄递增基因表达持续上调(8 条探针);E:6 个月后基因表达持续上调(48 条探针);F:6 个月后基因表达持续下调(92 条探针)(图 2)。这些基因分别参与糖代谢、脂代谢、细胞黏附等(表 2),其中有 36 个基因(39 条探针)响应热量限制或高脂。

2.2 血管衰老基因响应热量限制及高糖高脂饮食

将以上芯片中筛选得到与血管老化相关且响应热量限制和高脂的基因,在饲养大鼠中进行实时荧光定量 PCR 验证。*Aldh5a1*、*Ldha*、*Gygl*、*Hk2*、*Pfklp*、*Slc2a4*、*Dlat*、*Tkt*、*Vcam1*、*Hspd1*、*Gata6*、*P2rx4*、*Inpp4a*、*Fzd1*、*Notch3*、*Pex19*、*Cyld*、*Mrps31*、*Ivnlabp*、*Psm4*、*Psat1* 为 CR 诱导上调表达,而 HC 则显著抑制它们表达($P < 0.01$)。此外,CR 显著抑制 *Icam1*、*Tnl1*、*Lrpap1*、*Cyb5r3*、*Bgn*、*Acvrl1*、*Nupr1* 的表达,但高脂对它们的影响不明显(图 3)。颈动脉 HE 染色显微结构显示,高糖高脂喂养的大鼠内皮显著增厚,泡沫细胞增加(图 4)。

表 1. 引物对序列

Table 1. Primer sequences

引物对名称	引物对序列
Gapdh	F:5'-GGATTTGGTCGTATTGGGC-3'; R:5'-GCTCCTGGAAGATGGTGAT-3'
Aldh5a1	F:5'-AGGACTGATCTCTTCAGTGG-3'; R:5'-GATATTCGTCAATGCCATAC-3'
Ldha	F:5'-CTGTCTCTGAGACACACTGC-3'; R:5'-CACACTGGAGCCAGGTTATA-3'
Gygl	F:5'-CTTGCCATTTGTGTATAACC-3'; R:5'-CTCTGGGTGACTCACAATTG-3'
Hk2	F:5'-TCAGAACTGCGAGATTGGT-3'; R:5'-GTTCCGGATGTCATTGAGTGT-3'
Pfkfb	F:5'-CAAACATGAGGCGTTCTGTG-3'; R:5'-CCCCTGGGTGACTGTTTFA-3'
Slc2a4	F:5'-GGTCACATACCCCTCATCC-3'; R:5'-AAGTATTCTAGAGCTGAGTC-3'
Dlat	F:5'-GTGTTCAATTATCACATGGTG-3'; R:5'-TCAGATTTGCCCTCATGCTAA-3'
Tkt	F:5'-TTTCGGTTCGGTCCCTATGT-3'; R:5'-TGGTCGTCCTTGCTCTTCA-3'
Vcam1	F:5'-GGTTGACTTTCAGGTACTAC-3'; R:5'-TCCTGATGAAGAAACACGTC-3'
Icam1	F:5'-GTAAGTTATTGCCTAGACCC-3'; R:5'-CTGCTCGTCCACATAGTATT-3'
F2r	F:5'-GGTAACTCTGTTCTGTGT-3'; R:5'-CACGAAAATTCACAAGTGCA-3'
Tln1	F:5'-GACTCCAAGTGCCTTCGCAC-3'; R:5'-TGCTGGCAGGTTGGAGCAGC-3'
Pex19	F:5'-TAGAATCCTTGGTTACAGAA-3'; R:5'-GGAAGAGTAGAATAGACCTG-3'
Cyld	F:5'-TAGAGGTGGGCTCACTGGC-3'; R:5'-GGGCACAGGTGAAATAGCG-3'
Cend1	F:5'-GAGTCTTGAGTCTGGCACAT-3'; R:5'-CATACTTCTTCTCACATC-3'
Mrps31	F:5'-GACAGAAGTTCGAGCATATAG-3'; R:5'-GGTACAGTAATCAACACAGG-3'
Ivns1labp	F:5'-GATCACAACTGTAGGGAACA-3'; R:5'-TTGTGTAAGGGCTCCACTCA-3'
Gas5	F:5'-GCTGGAATCTCACAGGCAGTT-3'; R:5'-TCTGGCTTCCCATTCTTGT-3'
Psmb4	F:5'-GTGCATACTTGGCTCAGCCT-3'; R:5'-GGTCTGTGCTGACAGTGGTC-3'
Psat1	F:5'-GGCATGATAGGCCGTGTTA-3'; R:5'-CCATTCTTCTACTTGTGGC-3'
Lrpap1	F:5'-AGCAAGTGTAGCTGTCACCG-3'; R:5'-CTGTACATAACATTTCCAGTGAC-3'
Cyb5r3	F:5'-GTGTAGAACGGTGCCACCAC-3'; R:5'-CGGGTTCTCGAGGGTGATG-3'
Hspd1	F:5'-AGATGAGACCAGTGTCTCGG-3'; R:5'-GTAACAGCTACAGCATGGGC-3'
Gata6	F:5'-CGTACCACCACCACCATCA-3'; R:5'-CCGACAGTCTCCAACAG-3'
P2rx4	F:5'-CAGTGACGCTAAAGTTACA-3'; R:5'-GCTTGGCAACCCTGAGTATT-3'
Inpp4a	F:5'-GCATGTACCGTTCCCAAC-3'; R:5'-ATGGAGGTCAGTCAGGTTTC-3'
Fzd1	F:5'-ACTCACTTTAGTTCTCCATG-3'; R:5'-CATTTAAGGGTATGACAGAC-3'
Notch3	F:5'-CGACATACCAAGCCTACCC-3'; R:5'-GTTTCGAGTACTACCCATAC-3'
Nupr1	F:5'-CACCTTGCCACCAACAGCC-3'; R:5'-CGACCTCCACCGACGACAT-3'
Bgn	F:5'-TTCACAGGTCCTGTCGAGT-3'; R:5'-TCCTGGACAATATGGATAGG-3'
Aevr1l	F:5'-CGGCTTAGTGCTATGGGAGAT-3'; R:5'-CTGCCAGTCGGTTAGGGAT-3'

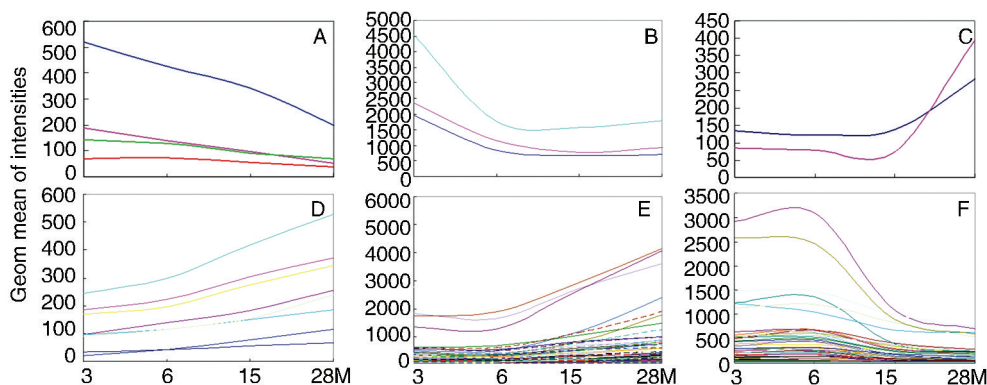


图 2. 血管衰老与热量限制 & 高脂相关基因的筛选 A、B、C、D、E、F 为血管老化相关基因 6 种表达模式。

Figure 2. Screening of related genes from thoracic aortas in CR & HC

表 2. 筛选基因的功能聚类

Table 2. Function clustering of screened Genes

表达模式	基因 ID	基因标签	基因聚类
	免疫应答		
D	AF030358_g_at	<i>Cx3cl1</i>	Immune response
C	D88250_at	<i>C1s</i>	Innate immune response
F	X58830_at	<i>Bmp6</i>	Immune response
E	rc_AA874803_at	<i>Cxcl14</i>	Immune response
E	X54793_at	<i>Hspd1</i>	Immune response, response to hypoxia
F	M81642_at	<i>F2r</i>	inflammatory response
	细胞黏附		
F	X63722cds_s_at	<i>Vcam1</i>	vascular cell adhesion molecule 1
F	M84488_at	<i>Icam1</i>	vascular cell adhesion molecule 1
F	rc_AA894092_at	<i>Postn</i>	periostin, osteoblast specific factor
F	X05834_at	<i fn1<="" i=""></i>	fibronectin 1
F	S61865_s_at	<i>Sdc1</i>	syndecan 1
F	rc_AI008638_at	<i>Mfge8</i>	milk fat globule-EGF factor 8 protein
F	M14656_at	<i>Spp1</i>	secreted phosphoprotein 1
F	U58858_at	<i>Jup</i>	junction plakoglobin
F	rc_AA800962_at	<i>Tln1</i>	talin 1
E	M12112mRNA#3_s_at	<i>Agt</i>	Blood vessel development
B	rc_AI231472_s_at	<i>Col1a1</i>	Blood vessel development
	血管		
F	M12112mRNA#3_s_at	<i>Agt</i>	Blood vessel development
B	rc_AI231472_s_at	<i>Col1a1</i>	Blood vessel development
F	U17834_at	<i>Bgn</i>	Blood vessel remodeling
F	L36088_at	<i>Acvr1l</i>	Blood vessel morphogenesis
F	S54008_i_at	<i>Fgfr1</i>	Blood vessel morphogenesis
F	S76511_s_at	<i>Bax</i>	Blood vessel remodeling
F	AF022136_at	<i>Gja5</i>	Blood vessel morphogenesis
	糖代谢		
A	M68971_at	<i>Hk2</i>	Glucose catabolic
E	D28561_s_at	<i>Slc2a4</i>	Glucose transport
F	U96130_at	<i>Gyg1</i>	Glycogen biosynthetic
E	L34821_at	<i>Aldh5a1</i>	Glucose catabolic
F	rc_AI145931_at	<i>Gne</i>	carbohydrate metabolic process
E	M54926_at	<i>Ldha</i>	Response to glucose stimulus
F	M18330_at	<i>Prkcd</i>	Response to glucose starvation, import
E	M59460mRNA#2_at	<i>Pygl</i>	Glucose homeostasis
E	AB012933_at	<i>Acsf5</i>	Response to glucose stimulus, nutrient
	脂代谢		
F	X51529_at	<i>Pla2g2a</i>	lipid catabolic process
F	L34262_at	<i>Ppt1</i>	lipid catabolic process
E	U89529_at	<i>Slc27a1</i>	Lipid transport
E	AB012933_at	<i>Acsf5</i>	fatty acid metabolic process
	抗氧化		
D	X02904cds_s_at	<i>Gstp1</i>	glutathione S-transferase pi 1
E	rc_AA963839_s_at	<i>Cyb5r3</i>	cytochrome b5 reductase 3

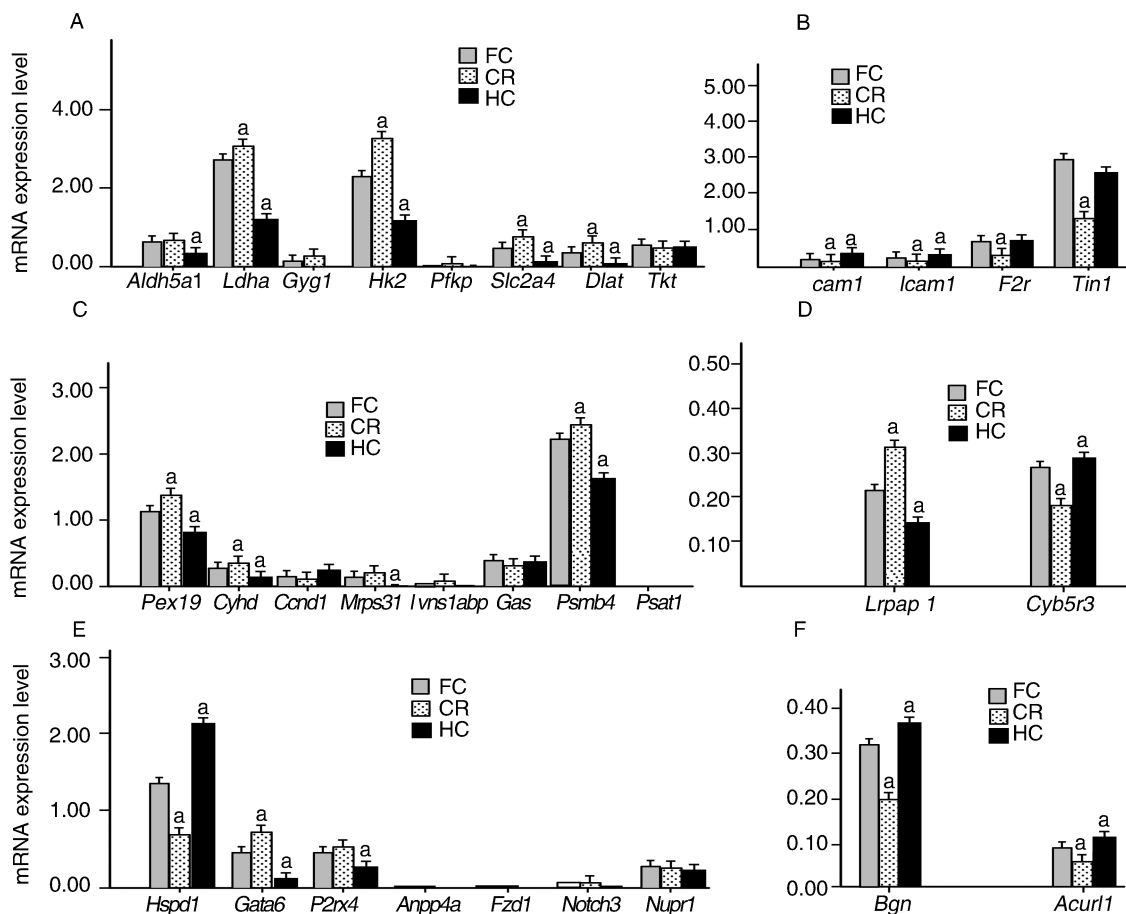


图 3. 血管衰老与热量限制 & 高脂相关基因的 mRNA 表达 A 为糖代谢相关基因表达; B 为黏附因子相关基因表达; C 为抗氧化及其他基因表达; D 脂代谢相关基因表达; E 为转录及信号转导相关基因表达; F 为血管结构变化相关基因表达。 a 为 $P < 0.05$, 与 FC 组比较。

Figure 3. mRNA expression of related genes from thoracic aortas under CR & HC

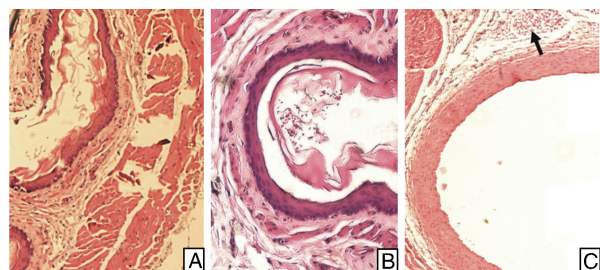


图 4. 动脉横切 HE 染色结果 A 为 FC 组, B 为 CR 组, C 为 HC 组。箭头所示为泡沫细胞。

Figure 4. Artery crosscut (HE staining)

3 讨论

通过大鼠年龄相关动脉芯片表达谱比较共获得 155 个差异基因 (157 条探针), 其中有 36 个基因响应热量限制与高脂高糖饮食。其中 *Aldh5a1*、*Ldha*、*Hk2*、*Pfkp*、*Slc2a4*、*Dlat* 和 *Tkt* 等编码的蛋白参与糖代谢, 在大鼠衰老的进程中呈下降趋势; 而 *Gyg1* 参与肝糖原合成, 随年龄增加而持续上调。 *Hk2*、*Pfkp*、

Dlat、*Pdp2* 和 *Acyl* 等编码的蛋白是糖酵解与三羧酸循环的关键调控酶, *Tkt*、*Tecr* 与 *Acs15* 是提供 NADPH 途径的关键酶 (图 5)。热量限制可以上调成年大鼠动脉中的这些基因表达, 而高糖高脂的饮食则起到相反的作用。在肝脏中, $NAD^+/NADH$ (NADPH) 比例与长寿因子 SIRT1 的活性相关^[17]。在大鼠衰老进程中, 糖代谢相关酶表达下调, NADPH 生成途径受阻, 表明在个体发育成熟后, 机体对能量的需求减少, NADPH 下降将导致 SIRT1 的活性下降。有报道 SIRT1 对血管在动脉硬化中具有保护作用^[18], 它在热量限制介导机体寿命的延长中起到重要调节作用^[15]。因此我们推测, 通过热量限制能上调这些基因的表达, 对机体的“燃料”进行充分燃烧, 减少脂肪堆积, 延长寿命。

随着年龄的增长, 大鼠动脉血管的细胞黏附因子 *Vcam1*、*Icam1*、*Postn*、*Fnl*、*Sdc1*、*Mfge8*、*Spp1*、*Jup*、*Tln1* 表达上调, 表明内皮细胞随年龄增长功能下降, 容易诱发动脉硬化。颈动脉 HE 染色显微结构显示, 高糖高脂喂养的大鼠内皮显著增厚, 泡沫细胞

增加。本研究发现,热量限制可以有效降低 *Vcam1*、*Icam1*、*Fn1* 及 *Tln1* 的表达。这与 Zou 等^[19]报道热量限制可以有效抑制不同年龄大鼠 *Icam1* 和 *Vcam1* 表达的结果相符。

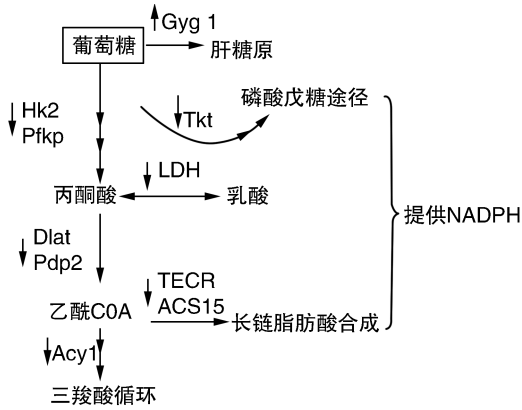


图 5. 代谢路径简图及关键基因

Figure 5. The diagram of metabolism and key genes

此外,与血管发育相关基因 *Agt*、*Col1a1*、*Gja5* 随年龄增长而下调,参与血管调节与重塑的基因 *Bgn*、*Acvr1*、*Fgfr1*、*Bax* 等则上升。这些基因可能参与高血压的发生,研究表明热量限制可以有效降低 *Bgn*、*Acvr1* 的表达。抗氧化 *Pex19*、*Cyld* 等基因随年龄呈下降趋势,热量限制显著提高他们的表达。推测热量限制可能通过调控这些基因表达,从而调控血压及提高机体的抗氧化功能。

HSPD1 编码 HSP60 蛋白,属于分子伴侣家族,是热休克蛋白家族的一员,广泛分布于身体的各个器官。HSPD1 已经被证实可以激发固有免疫和获得性免疫,并引发早期 As 中的可逆炎症反应^[2]。HSP60 是内皮损伤后的一个重要改变,其与 As 密切相关。在衰老进程中,HSPD1 随年龄增加而逐渐升高,热量限制可以有效降低其表达。

综上所述,随着年龄的增长,动脉硬化易感基因转录调控发生变化,患动脉硬化的风险增高,而成年后进行热量限制干预可以有效预防动脉硬化的发生。其蛋白表达水平仍需进一步研究证明。

[参考文献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.
- [2] Csizsar A, Ungvari Z, Edwards JG, et al. Aging-induced phenotypic changes and oxidative stress impair coronary arteriolar function [J]. Circ Res, 2002, 90(11): 1 159-166.

- [3] van der Loo B, Labugger R, Skepper JN, et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging [J]. J Exp Med, 2000, 192(12): 1 731-744.
- [4] Donato AJ, Eskurza I, Silver AE, et al. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-kappaB [J]. Circ Res, 2007, 100(11): 1 659-666.
- [5] Jacobson A, Yan C, Gao Q, et al. Aging enhances pressure-induced arterial superoxide formation [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(3): H1 344-350.
- [6] Sun D, Huang A, Yan EH, et al. Reduced release of nitric oxide to shear stress in mesenteric arteries of aged rats [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286(6): H2 249-256.
- [7] Ungvari Z, Orosz Z, Labinskyy N, et al. Increased mitochondrial H₂O₂ production promotes endothelial NF-kappaB activation in aged rat arteries [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(1): H37-47.
- [8] Jablonski KL, Seals DR, Eskurza I, et al. High-dose ascorbic acid infusion abolishes chronic vasoconstriction and restores resting leg blood flow in healthy older men [J]. J Appl Physiol, 2007, 103(5): 1 715-721.
- [9] Simm A. Vessel aging. The role of oxidative stress and protein glycation [J]. Z Gerontol Geriatr, 2011, 44(3): 146-152.
- [10] Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, et al. Mechanisms of vascular aging: new perspectives [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2010, 65(10): 1 028-041.
- [11] Russell JC, Proctor SD, Kelly SE, et al. Pair feeding-mediated changes in metabolism: stress response and pathophysiology in insulin-resistant, atherosclerosis-prone JCR:LA-cp rats [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 294(6): E1 078-087.
- [12] Fontana L. The scientific basis of caloric restriction leading to longer life [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2009, 25(2): 144-150.
- [13] 李艳芳, 邱龄, 王慧俐. 热量限制对老龄大鼠血清 SOD 及 MDA 的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2010, 41(3): 196-198.
- [14] 宁斌, 李巧峰, 孟庆雄. 热量限制延长寿命的分子机制 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2009, 25(4): 327-332.
- [15] Shinmura K. Cardiovascular protection afforded by caloric restriction: essential role of nitric oxide synthase [J]. Geriatr Gerontol Int, 2011, 11(2): 143-156.
- [16] Reed JL, De Souza MJ, Williams NI. Effects of exercise combined with caloric restriction on inflammatory cytokines [J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2010, 35(5): 573-582.
- [17] Caton PW, Nayuni NK, Khan NQ, et al. Fructose induces gluconeogenesis and lipogenesis through a SIRT1-dependent mechanism [J]. J Endocrinol, 2011, 208(3): 273-283.
- [18] Stein S, Matter CM. Protective roles of SIRT1 in atherosclerosis [J]. Cell Cycle, 2011, 10(4): 640-647.
- [19] Zou Y, Jung KJ, Kim JW, et al. Alteration of soluble adhesion molecules during aging and their modulation by caloric restriction [J]. FASEB J, 2004, 18(2): 320-322.

(此文编辑 许雪梅)