

文章编号 1006-8147(2021)05-0541-05

综述

# 线粒体 SIRT3 在肿瘤发生和治疗中作用的研究进展

王艳辉,金玉 综述,任丽 审校

(天津医科大学肿瘤医院检验科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

**摘要** Sirtuins 是依赖 NAD<sup>+</sup>的蛋白去乙酰化酶的一个家族,在哺乳动物中包含 7 个成员(SIRT1~7)。Sirtuin 3(SIRT3)是线粒体中最主要的去乙酰化酶,可以调节线粒体中关键蛋白的乙酰化水平,维持线粒体的功能和氧化还原稳态。近年来,SIRT3 在肿瘤发生、发展及治疗中的作用被广泛研究,有研究认为 SIRT3 是肿瘤促进因子,也有研究认为 SIRT3 是肿瘤抑制因子。此外,SIRT3 在肿瘤治疗和耐药中也发挥一定的作用,其抑制剂也成为了研究的热点。

**关键词** Sirtuins;SIRT3;线粒体;肿瘤

**中图分类号** R730

**文献标志码** A

在存在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)的情况下,Sirtuins(1~7)有多种酶功能。包括 ADP-核糖基化、去乙酰化、去丙二酰化、去琥珀酰化、去戊二酰化、去豆蔻酰化和去棕榈糖基化。SIRT1、SIRT6 和 SIRT7 位于细胞核中,SIRT2 主要位于细胞质中,SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 主要位于线粒体中<sup>[1]</sup>。SIRT3 是最主要的线粒体去乙酰化酶,定位于线粒体基质,在调节线粒体代谢和氧化应激中起重要作用,包括三羧酸循环、尿素循环、氨基酸代谢、脂肪酸氧化、线粒体电子传递链/氧化磷酸、活性氧簇(ROS)解毒、线粒体动力学和线粒体折叠蛋白应答<sup>[2]</sup>。由于线粒体在能量产生、代谢、细胞凋亡和细胞内信号转导中的关键作用,高代谢组织对线粒体功能障碍更为敏感。已证实 SIRT3 在衰老、神经退行性疾病、肝病、肾病、心脏病和其他代谢性疾病中发挥重要的功能<sup>[3]</sup>。线粒体功能失调对肿瘤的起始和进展及代谢重编程起着关键的作用,近年来靶向线粒体的抗癌药物的研发也越来越多。作为线粒体关键的去乙酰化酶,SIRT3 在肿瘤中的作用受到了广泛的关注。本文就 SIRT3 的结构与功能、在肿瘤中的双重作用、在化疗药物耐药中的作用及其抑制剂的开发和应用等研究现状和进展进行综述。

## 1 SIRT3 的结构与功能

全长 SIRT3 由 399 个氨基酸残基组成,被认为是无活性的,在转移到线粒体的过程中,其 N 端 101 位残基的线粒体靶向序列被线粒体基质加工肽酶(MPP)裂解,从而形成有活性的 28 kD 的蛋白质。作

为典型的沉默调节蛋白,SIRT3 具有保守的酶核心区域(aa126~399),以 NAD<sup>+</sup>依赖性方式发挥去乙酰化功能。SIRT3 的催化核心区域包含一个较大的 Rossmann 折叠结构域,提供 NAD<sup>+</sup>结合位点和一个较小的结构域,用于结合锌原子。这两个结构域的间隙是乙酰化底物的结合位点。SIRT3 不仅去除乙酰基还可以去除巴豆酰基和肉豆蔻酰基,赖氨酸乙酰化是研究最广泛的修饰<sup>[4]</sup>。SIRT3 可以使多个线粒体蛋白质去乙酰化,从而全面影响线粒体和细胞功能。到目前为止,已确定的 SIRT3 蛋白质靶标包括长链酰基辅酶 A 脱氢酶(LCAD)、异柠檬酸脱氢酶 2(IDH2)、谷氨酸脱氢酶(GDH)、琥珀酸脱氢酶、NADH 脱氢酶(NDUFA9)、ATP 合酶、乙酰基-CoA 合成酶 2(AceCS2)、鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)、线粒体核糖体大亚基蛋白 10(MRPL10)、亲环蛋白 D(CypD)、线粒体伴侣 Hsp10、线粒体蛋白酶 Lon 肽酶 1(LONP1)。SIRT3 可以通过将关键转录因子叉头盒 O3a(FOXO3a)去乙酰化提高锰超氧化物歧化酶(MnSOD)和过氧化氢酶(CAT)的水平,从而抑制氧化应激<sup>[5]</sup>。SIRT3 在修复线粒体 DNA 损伤,保持线粒体完整性和抑制氧化应激诱导的细胞凋亡过程中发挥调节作用<sup>[6]</sup>。SIRT3 可以促进 X 射线修复交叉互补 6(XRCC6)与 B 细胞淋巴瘤相关 x 蛋白(Bax)之间的相互作用,抑制 Bax 从细胞质易位到线粒体,进而抑制细胞凋亡<sup>[7]</sup>。据报道,SIRT3 还可以转运到细胞核中,作为组蛋白去乙酰化酶,在表观遗传水平调节多个基因的表达<sup>[8]</sup>。

## 2 SIRT3 与肿瘤

肿瘤细胞与正常细胞的代谢模式不同。肿瘤细胞代谢重编程的特征是“Warburg 效应”,即大多数

基金项目 国家自然科学基金(81402174)

作者简介 王艳辉(1992-),女,硕士在读,研究方向:肿瘤代谢;通信作者:任丽,E-mail:renlitanjin@126.com。

癌细胞更依赖于有氧糖酵解提供能量。糖酵解不仅提供了快速的能量供应,而且还为肿瘤微环境的发生和发展提供了许多有利因素,例如加速基因组的不稳定性,活化磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、c-Myc等多种细胞增殖信号<sup>[9]</sup>。但是,一些特定肿瘤(如胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤和急性髓细胞白血病),仍然以OXPHOS作为主要的能量供应方式<sup>[10]</sup>。不同的肿瘤微环境差异很大,生存压力使它们选择最合适的代谢途径。作为肿瘤代谢的关键调节剂,SIRT3参与线粒体的代谢重编程,可以调节ROS的水平以发挥抑癌作用,这是SIRT3的一个显著特征。但是,最近的一项研究发现,SIRT3转变为致癌基因,可以促进小鼠中高脂饮食诱导的肿瘤发生<sup>[11]</sup>。因此,SIRT3在肿瘤中发挥的作用可能与遗传背景和环境有关。

**2.1 SIRT3的抑癌作用** SIRT3对肿瘤的抑制作用主要通过阻止肿瘤代谢的变化。研究最多的途径是SIRT3抑制缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )。HIF-1 $\alpha$ 可以激活一系列糖酵解的关键因子以促进“Warburg效应”。SIRT3可以破坏HIF-1 $\alpha$ 的稳定性,从而防止其对“Warburg效应”的促进作用。但是,HIF-1 $\alpha$ 不是SIRT3的直接底物。SIRT3通过脯氨酰羟化酶(PHD)的直接去乙酰化来调节HIF-1 $\alpha$ 的活性。活化的PHDs羟化HIF-1 $\alpha$ ,影响其稳定性并抑制其促肿瘤的作用<sup>[12]</sup>。丙酮酸脱氢酶复合物(PDC)是另一种与糖酵解有关的SIRT3底物。SIRT3是PDC的上游脱乙酰化酶,可将PD去乙酰化并激活PDC,以抑制糖酵解并促进肿瘤细胞的凋亡<sup>[13]</sup>。SIRT3可以调节线粒体的质量,下调SIRT3促进了肾透明细胞癌的“Warburg效应”<sup>[14]</sup>。谷氨酸草酰乙酸转氨酶2(GOT2)是糖酵解过程中的限速酶,在159、185和404处被SIRT3去乙酰化,从而抑制GOT2活性并抑制胰腺癌的生长<sup>[15]</sup>。因此,在大多数依赖糖酵解的肿瘤中,SIRT3激活对肿瘤患者是有益的。SIRT3通过使底物去乙酰化来调节肿瘤细胞的增殖和迁移,从而抑制肿瘤的进展。Enoyl-CoA水合酶-1(ECHS1)在肿瘤细胞中高度乙酰化,导致活性降低并激活mTOR调控的增殖途径,SIRT3可抑制这种过度乙酰化以恢复线粒体易位和ECHS1活性<sup>[16]</sup>。SIRT3可以激活抗氧化系统以降低ROS的水平,SIRT3的缺失会触发氧化应激,激活ROS介导的信号转导,从而导致正常细胞的癌变,以及肿瘤细胞的增殖<sup>[17]</sup>。XIAO等<sup>[18]</sup>证明了通过SIRT3清除ROS有助于抑制胰腺癌细胞的生长。在慢性淋巴细胞性白血病(CLL)中,SIRT3激活MnSOD2以消除ROS,从而抑制CLL的进展<sup>[19]</sup>。

诱导凋亡是SIRT3抑制肿瘤进展的另一作用机制。SIRT3缺失可促进结直肠癌细胞的凋亡<sup>[20]</sup>。SIRT3上调MnSOD2和p53活性进一步诱导了Bax和Fas调控的肝细胞癌(HCC)细胞凋亡<sup>[21]</sup>。SENGUPTA等<sup>[22]</sup>认为SIRT3在监测肿瘤基因组的稳定性中也发挥作用,SIRT3可以使组蛋白H3在K56处去乙酰化,以增强DNA非同源末端连接修复。

**2.2 SIRT3的促癌作用** IDH2是三羧酸循环的关键酶,为血液系统恶性肿瘤的标志物。SIRT3可以使IDH2去乙酰化,从而增加其促癌活性<sup>[23-24]</sup>。在弥漫性大B细胞淋巴瘤中,SIRT3可通过增强GDH活性来促进TCA循环,从而促进淋巴瘤的发生<sup>[25]</sup>。在非小细胞肺癌中,SIRT3促进烟酰胺单核苷酸腺苷酰转移酶2(NMNAT2)的致癌作用以刺激肿瘤细胞增殖<sup>[26]</sup>。在宫颈癌细胞中,SIRT3使乙酰辅酶A羧化酶去乙酰化从而促进脂代谢,这种脂肪酸代谢的重编程促进肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[27]</sup>。WANG等<sup>[28]</sup>认为SIRT3可以增加SOD2活性以适当调节ROS的产生,从而防止细胞凋亡。KIM等<sup>[29]</sup>认为,在卵巢癌中SIRT3会微调SOD2活性以适应细胞应激和anoikis耐药,从而确保细胞存活。NEELI等<sup>[30]</sup>研究发现,由SIRT3介导的SOD2激活可以促进三阴性乳腺癌(TNBC)细胞的上皮-间质转化(EMT)。XIONG等<sup>[31]</sup>还发现SIRT3使p53在Lys320和382处去乙酰化,以促进其降解,从而阻碍了P53对PTEN缺陷型非小细胞肺癌的抑制作用。因此,在缺乏PTEN的肿瘤中,抑制SIRT3可能是更好的治疗策略。最近,一项研究表明,结直肠癌中SIRT3使丝氨酸羟甲基转移酶2(SHMT2)在Lys95处去乙酰化,并抑制其溶酶体依赖性降解,乙酰化的SHMT2缺乏酶活性抑制癌变,因此SIRT3可以激活SHMT2促进结直肠癌细胞的增殖<sup>[32]</sup>。综上所述,SIRT3在不同肿瘤中的双向作用可能与肿瘤的组织起源相关,在通过调节SIRT3进行肿瘤治疗时应该慎重。

**2.3 SIRT3与肿瘤耐药** 最近的研究表明,在某些高度恶性的肿瘤中,SIRT3的激活可能是一种治疗方法,尤其是对于某些耐药性肿瘤。例如,索拉非尼是一种公认的临床批准用于HCC的药物,但是非常容易产生耐药性。研究表明,索拉非尼能降低SIRT3的表达,这有助于其降低药物的敏感性,而SIRT3的上调可以使HCC对索拉非尼治疗敏感性增加<sup>[33-34]</sup>。HOU等<sup>[35]</sup>也发现,抗凋亡蛋白BCL2的抑制剂ABT737对SIRT3的激活有助于改善卵巢癌对顺铂的耐药性。SIRT3可以使p53突变体脱乙酰化,从而降低其表达,诱导小细胞肺癌(SCLC)细胞凋亡,并



提高 SCLC 化疗敏感性<sup>[36]</sup>。沉默 SIRT3 会增加氧化应激并损害抗氧化反应,从而导致乳腺癌细胞对顺铂或他莫昔芬治疗敏感<sup>[37]</sup>。SIRT3 的表达与结肠癌的预后有关,它调节抗氧化反应,并且其敲低可提高奥沙利铂的疗效<sup>[38]</sup>。因此,对 SIRT3 活性的调节可能是一种克服肿瘤耐药的方法。

### 3 针对 SIRT3 的小分子抑制剂用于肿瘤治疗

**3.1 底物竞争性 SIRT3 抑制剂** 4'-溴白藜芦醇是 2013 年发现的 ACS2 肽底物竞争性抑制剂,后来 GEORGE 等<sup>[39]</sup>发现 4'-溴白藜芦醇通过 SIRT3 介导的线粒体代谢重编程抑制黑色素瘤进展。MANAJAN 等<sup>[40]</sup>发现了一种具有肽底物竞争性的 SIRT1/2 抑制剂 cambinol,对肿瘤的治疗具有潜在的作用。随后,他们设计了一系列 cambinol 类似物,并发现了 SIRT3 选择性抑制剂 4-[(2-羟基-6-苯基萘-1-基)甲基]-5-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-吡唑-3-酮,具有良好的抗癌潜能。N<sup>ε</sup>-酰基-赖氨酸是 SIRT3 重要的底物竞争性抑制剂。Chen 等<sup>[41]</sup>设计了一系列含有 N<sup>ε</sup>-硫代乙酰基-赖氨酸的肽,这些肽对 SIRT1/2/3 均有抑制作用,其中一种肽可以有效抑制结肠癌细胞 HCT116SIRT 的活性,但它不是选择性的 SIRT3 抑制剂。这表明开发特异性的底物竞争性 SIRT3 抑制剂,需要选择特异性 SIRT3 底物作用位点进行靶向设计。考虑到 SIRT3 在线粒体中含量丰富,LI 等<sup>[29]</sup>通过用三苯基 TP(TPP)线粒体靶向部分取代了苄基甲氨酰基来修饰 JH-T4,从而获得化合物 YC8-02,该化合物能较好地渗透到线粒体。YC8-02 不仅表现出强大的 SIRT3 抑制作用,而且还通过选择性抑制 SIRT3 从而抑制淋巴瘤的发生。

**3.2 烟酰胺竞争性 SIRT3 抑制剂** 烟酰胺是 SIRT 的内源性抑制剂,但是它对 SIRT 家族的每个成员都没有特异性。烟酰胺类似物是 SIRT3 抑制剂的重要组成部分。烟酰胺类似物 3-TYP 是一种高度特异性的 SIRT3 抑制剂。蓖麻油酸酯(ICA)对多种神经毒剂引起的氧化应激具有保护作用,3-TYP 可以通过抑制 SIRT3 消除 ICA 的细胞保护作用<sup>[42]</sup>。EX-527 是一种选择性 SIRT 抑制剂,可通过占据烟酰胺位点和与 NAD<sup>+</sup>相邻的口袋起作用。EX-527 一直被认为是 SIRT1 抑制剂,但它对 SIRT3 的活性也有一定抑制作用<sup>[43]</sup>。EX-527 的发现揭示了一种新的 SIRT 抑制机制,即与 NAD<sup>+</sup>衍生的副产物形成三聚体 Sirtuin 复合物。

**3.3 其他 SIRT3 抑制剂** Tenovin-6 是具有生物活性的 p53 激活剂,也是具有抗肿瘤活性的 SIRT3 抑制剂。尚不清楚 Tenovin-6 对 SIRT3 抑制作用的具

体机制,但已证明它起非竞争性抑制剂的作用。LC-0296 是具有良好抑制作用的合成 SIRT3 抑制剂,其作用机制也不清楚。从其结构来看,LC-0296 可能是 NAD<sup>+</sup>竞争性抑制剂。通过抑制细胞增殖和促进细胞凋亡,对头颈部鳞状细胞癌具有良好的活性<sup>[44]</sup>。三甲胺-N-氧化物(TMAO)是一种胆碱代谢产物,可通过 SIRT3 抑制诱导的 ROS-NLRP3 活化促进血管炎症<sup>[45]</sup>。阿苯达唑是具有微管靶向能力的驱虫药,Wang 等<sup>[46]</sup>发现阿苯达唑可诱导 SIRT3 降解以抑制白血病细胞存活。2-甲氧基雌二醇(2-ME)是一种抗癌药物,已发现它与 SIRT3 上典型的变构抑制剂结合位点结合,从而抑制了其活性;在抑制 SIRT3 的情况下,2-ME 可以干扰正常的线粒体功能并杀死骨肉瘤细胞<sup>[47]</sup>。

总体而言,SIRT3 是一种重要的线粒体去乙酰化蛋白,在调节蛋白的乙酰化水平,维持线粒体的完整性和能量代谢方面发挥重要的作用。高度乙酰化的修饰在肿瘤中经常发生,这有助于大多数肿瘤的存活。SIRT3 通过将这种过度修饰调整至正常状态来调节肿瘤的进展。除此之外,SIRT3 具有代谢重编程的能力,并且对肿瘤的发生、发展起重要作用。但是,SIRT3 对肿瘤是一把双刃剑,在某种程度上增加了 SIRT3 作为肿瘤治疗目标的困难和风险。目前还没有成功开发出令人满意的 SIRT3 激活剂或抑制剂用于肿瘤治疗,这使得将 SIRT3 作为肿瘤的可治疗靶标变得更加困难。尽管如此,如果能在个性化治疗中更好地调控它,它将是一个非常具有前途的肿瘤药物靶标。

#### 参考文献:

- [1] CARRICO C, MEYER J G, HE W, et al. The mitochondrial acylome emerges: proteomics, regulation by sirtuins, and metabolic and disease implications[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(3): 497
- [2] PAPA L, GERMAIN D. Correction for papa and germain, "SirT3 regulates a novel arm of the mitochondrial unfolded protein response"[J]. *Mol Cell Biol*, 2017, 37(13): e00117
- [3] 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
- [4] JIANG Y, LIU J, CHEN D, et al. Sirtuin inhibition: strategies, inhibitors, and therapeutic potential[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(5): 459
- [5] RANGARAJAN P, KARTHIKEYAN A, LU J, et al. Sirtuin 3 regulates Foxo3a-mediated antioxidant pathway in microglia[J]. *Neuroscience*, 2015, 311: 398
- [6] WU J, ZENG Z, ZHANG W, et al. Emerging role of SIRT3 in mitochondrial dysfunction and cardiovascular diseases [J]. *Free Radic Res*, 2019, 53(2): 139
- [7] LUO K, HUANG W, TANG S. SIRT3 enhances glioma cell viability

- by stabilizing Ku70–BAX interaction[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:7559
- [8] SCHER M B, VAQUERO A, REINBERG D. SirT3 is a nuclear NAD<sup>+</sup>-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(8):920
- [9] KRISHER R L, PRATHER R S. A role for the Warburg effect in preimplantation embryo development: metabolic modification to support rapid cell proliferation[J]. *Mol Reprod Dev*, 2012, 79(5):311
- [10] BACCELLI I, GAREAU Y, LEHNERTZ B, et al. Mubritinib targets the electron transport chain complex I and reveals the landscape of OXPHOS dependency in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(1):84
- [11] POLLYEA D A, STEVENS B M, JONES C L, et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12):1859
- [12] WEI L, ZHOU Y, QIAO C, et al. Oroxylin A inhibits glycolysis-dependent proliferation of human breast cancer via promoting SIRT3-mediated SOD2 transcription and HIF1 $\alpha$  destabilization[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(4):e1714
- [13] FAN J, SHAN C L, KANG H B, et al. Tyr phosphorylation of PDP1 toggles recruitment between ACAT1 and SIRT3 to regulate the pyruvate dehydrogenase complex[J]. *Mol Cell*, 2014, 53(4):534
- [14] LIU H, LI S, LIU X, et al. SIRT3 overexpression inhibits growth of kidney tumor cells and enhances mitochondrial biogenesis[J]. *J Proteome Res*, 2018, 17(9):3143
- [15] YANG H, ZHOU L, SHI Q, et al. SIRT3-dependent GOT2 acetylation status affects the malate-aspartate NADH shuttle activity and pancreatic tumor growth[J]. *EMBO J*, 2015, 34(8):1110
- [16] ZHANG Y K, QU Y Y, LIN Y, et al. Enoyl-CoA hydratase-1 regulates mTOR signaling and apoptosis by sensing nutrients[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):464
- [17] XIONG Y L, WANG M X, ZHAO J B, et al. Sirtuin 3: a Janus face in cancer (review)[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(6):2227
- [18] XIAO K, JIANG J, WANG W, et al. Sirt3 is a tumor suppressor in lung adenocarcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(3):1323
- [19] YU W, DENU R A, KRAUTKRAMER K A, et al. Loss of SIRT3 provides growth advantage for B cell malignancies[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(7):3268
- [20] WANG Y, SUNX, JI K, et al. Sirt3-mediated mitochondrial fission regulates the colorectal cancer stress response by modulating the Akt/PTEN signalling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105:1172
- [21] LIU Y, LIU Y L, CHENG W, et al. The expression of SIRT3 in primary hepatocellular carcinoma and the mechanism of its tumor suppressing effects[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5):978
- [22] SENGUPTA A, HALDAR D. Humansirtuin 3 (SIRT3) deacetylates histone H3 lysine 56 to promote nonhomologous end joining repair[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2018, 61:1
- [23] MA J, LIU B, YU D, et al. SIRT3 deacetylase activity confers chemoresistance in AML via regulation of mitochondrial oxidative phosphorylation[J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(1):49
- [24] BERGAGGIO E, RIGANTI C, GARAFFO G, et al. IDH2 inhibition enhances proteasome inhibitor responsiveness in hematological malignancies[J]. *Blood*, 2019, 133(2):156
- [25] LI M, CHIANG Y L, LYSSITIS C A, et al. Non-oncogene addiction to SIRT3 plays a critical role in lymphomagenesis[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6):916
- [26] LI H, FENG Z, WU W, et al. SIRT3 regulates cell proliferation and apoptosis related to energy metabolism in non-small cell lung cancer cells through deacetylation of NMNAT2[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(5):1420
- [27] XU L X, HAO L J, MA J Q, et al. SIRT3 promotes the invasion and metastasis of cervical cancer cells by regulating fatty acid synthase[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 464(1/2):11
- [28] WANG Q, YE S, CHEN X, et al. Mitochondrial NOS1 suppresses apoptosis in colon cancer cells through increasing SIRT3 activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515(4):517
- [29] KIM Y S, GUPTA VP, JONES V M, et al. Context-dependent activation of SIRT3 is necessary for anchorage-independent survival and metastasis of ovarian cancer cells[J]. *Oncogene*, 2020, 39(8):1619
- [30] NEELI P K, GOLLAVILLI P N, MALLAPPA S, et al. A novel metadherin Delta7 splice variant enhances triple negative breast cancer aggressiveness by modulating mitochondrial function via NFkB–SIRT3 axis[J]. *Oncogene*, 2020, 39(10):2088
- [31] XIONG Y, WANG L, WANG S, et al. SIRT3 deacetylates and promotes degradation of P53 in PTEN-defective non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(2):189
- [32] WEI Z, SONG J, WANG G, et al. Deacetylation of serine hydroxymethyl-transferase 2 by SIRT3 promotes colorectal carcinogenesis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):4468
- [33] JO H, PARK Y, KIM T, et al. Modulation of SIRT3 expression through CDK4/6 enhances the anti-cancer effect of sorafenib in hepatocellular carcinoma cells[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):332
- [34] CASADEI G A, FALOPPI L, DEMATTEIS S, et al. Metformin and insulin impact on clinical outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib: validation study and biological rationale[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 86:106
- [35] HOU L, WANG R, WEI H, et al. ABT737 enhances ovarian cancer cells sensitivity to cisplatin through regulation of mitochondrial fission via Sirt3 activation[J]. *Life Sci*, 2019, 232:116561
- [36] GU O R, LI Y, XUE Y, et al. SIRT3 increases cisplatin sensitivity of small-cell lung cancer through apoptosis[J]. *Gene*, 2020, 745:144629
- [37] TORRENS-MAS M, OLIVER J, ROCA P, et al. SIRT3: oncogene and tumor suppressor in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(7):90
- [38] TORRENS-MAS M, HERNANDEZ-LPEZ R, OLIVER J, et al. Sirtuin 3 silencing improves oxaliplatin efficacy through acetylation of Mn-SOD in colon cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8):6067
- [39] GEORGE J, NIHAL M, SINGH C K, et al. 4'-Bromo-resveratrol, a dual Sirtuin-1 and Sirtuin-3 inhibitor, inhibits melanoma cell growth through mitochondrial metabolic reprogramming[J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(10):1876
- [40] MAHAJAN S S, SCIAN M, SRIPATHY S, et al. Development of pyrazolone and isoxazol-5-one cimbinal analogues as sirtuin inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(8):3283

- [25] 黄元夕. 2020 年美国临床肿瘤学会年会乳腺癌内分泌治疗重要内容解读[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(10): 7
- [26] JURIC D, ISMAIL-KHAN R, CAMPONE M, et al. Abstract P3-14-01: Phase Ib/II study of ribociclib and alpelisib and letrozole in ER+, HER2-breast cancer; safety, preliminary efficacy and molecular analysis [J]. Cancer Res, 2016, 76 (4 Suppl): DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS15-P3-14-01
- [27] JONES R H, CASBARD A, CARUCCI M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(3): 345
- [28] PATEL H K, TAO N, LEE K M, et al. Elacestrant (RAD1901) exhibits anti-tumor activity in multiple ER+ breast cancer models resistant to CDK4/6 inhibitors [J]. Breast Cancer Res, 2019, 21(1): 146
- [29] DENG J, WANG E S, JENKINS R W, et al. CDK4/6 inhibition augments antitumor immunity by enhancing T-cell activation [J]. Cancer Discov, 2018, 8(2): 216
- (2020-12-22 收稿)

(上接第 510 页)

- macrophages in bladder cancer: a system review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2018, 9(38): 25294
- [16] BARNARD M E, HECHT J L, RICE M S, et al. Anti-Inflammatory drug use and ovarian cancer risk by COX1/COX2 expression and infiltration of tumor-associated macrophages [J]. Cancer Epid Biom Prev, 2018, 27(12): 1509
- [17] ZHANG B, WANG Z, WU L, et al. Circulating and tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells in patients with colorectal carcinoma [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57114
- [18] WALDUM H L, REHFELD J F. Gastric cancer and gastrin; on the interaction of Helicobacter pylori gastritis and acid inhibitory induced hypergastrinemia [J]. Scand J Gastroenterol, 2019, 54(9): 1118
- [19] XIA M, CHEN H, LIU S. The synergy of resveratrol and alcohol against Helicobacter pylori and underlying anti-Helicobacter pylori mechanism of resveratrol [J]. J Appl Microbiol, 2020, 128(4): 1179
- [20] ZHANG H, LIU H, SHEN Z, et al. Tumor-infiltrating neutrophils is prognostic and predictive for postoperative adjuvant chemotherapy benefit in patients with gastric cancer [J]. Ann Surg, 2018, 267(2): 311
- (2021-01-23 收稿)

(上接第 544 页)

- [41] CHEN Y, FU L L, WEN X, et al. Sirtuin-3 (SIRT3), a therapeutic target with oncogenic and tumor-suppressive function in cancer [J]. Cell Death Dis, 2014, 5(2): e1047
- [42] ZENG R, WANG X, ZHOU Q, et al. Icaritin protects rotenone-induced neurotoxicity through induction of SIRT3 [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 379: 114639
- [43] GERTZ M, FISCHER F, NGUYEN G T, et al. Ex-527 inhibits Sirtuins by exploiting their unique NAD<sup>+</sup>-dependent deacetylation mechanism [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(30): E2772
- [44] ALHAZZAZI T Y, KAMARAJAN P, XU Y, et al. A novel sirtuin-3 inhibitor, LC-0296, inhibits cell survival and proliferation, and promotes apoptosis of head and neck cancer cells [J]. Anticancer Res, 2016, 36(1): 49
- [45] CHEN M L, ZHU X H, RAN L, et al. Trimethylamine-N-Oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through the SIRT3-SOD2-mtROS signaling pathway [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(11): e002238
- [46] WANG L J, YC L, HUANG C H, et al. Non-mitotic effect of albendazole triggers apoptosis of human leukemia cells via SIRT3/ROS/p38 MAPK/TTP axis-mediated TNF- $\alpha$  upregulation [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 162: 154
- [47] GORSKA-PONIKOWSKA M, KUBAN-JANKOWSKA A, Eisler S, et al. 2-Methoxyestradiol affects mitochondrial biogenesis pathway and succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit a in osteosarcoma cancer cells [J]. Cancer Genomics Proteomics, 2018, 15(1): 73
- (2020-11-14 收稿)