·基础研究·

# CD38 抑制剂通过 Sirt3/FoxO1 途径抑制心肌缺血/再灌注损伤的研究

闫 莉, 寿锡凌, 梁 磊, 杨 光
(陕西省人民医院心血管内二科, 西安 陕西 710068)

**摘要: 目的** 探讨 CD38 抑制剂减轻心肌缺血/再灌注损伤的作用及机制研究。 **方法** 雄性 SD 大鼠 20 只给予适应性喂养 7 d 后, 随机分为四组, 分别为假手术(A)组、心肌缺血/再灌注(B)组、心肌缺血/再灌注+CD38 抑制剂(C)组和心肌缺血/再灌注+CD38 抑制剂+Sirt3 抑制剂(3-TYP)(D)组。B、C、D 组建立心肌缺血/再灌注模型。C 组和 D 组用木犀草素(特异性 CD38 抑制剂)[(100 mg/(kg·d)] 连续灌胃 2 周, D 组造模前 30 min 尾静脉注射 3-TYP。记录心电图, 检测血清肌钙蛋白 T 水平、ROS 水平, 测定心肌病变, 检测心肌组织中 Sirt3、FoxO1、Bax、Bcl-2 蛋白表达水平。 **结果** 与 A 组相比, B 组心电图 ST 段明显抬高; 与 B 组相比, C 组 ST 段回落; 与 C 组相比, D 组 ST 段抬高。与 A 组相比, B 组肌钙蛋白 T、ROS 水平显著增高($P<0.01$); 与 B 组相比, C 组肌钙蛋白 T、ROS 水平则显著降低($P<0.01$); 与 C 组相比, D 组肌钙蛋白 T、ROS 水平明显增高($P<0.01$ 和 $P<0.05$)。HE 染色显示 A 组心肌排列整齐, 无明显炎症浸润, B 组结构紊乱, 可见炎症细胞浸润, C 组和 D 组较 B 组排列明显整齐。TUNEL 染色结果显示, 与 A 组相比, B 组 TUNEL 阳性细胞比例显著增加($P<0.01$); 与 B 组相比, C 组的 TUNEL 阳性细胞比例明显降低($P<0.01$); 与 C 组相比, D 组的 TUNEL 阳性细胞比例则显著增加($P<0.01$)。与 A 组相比, B 组 Sirt3 蛋白表达水平显著降低($P<0.01$); 与 B 组相比, C 组 Sirt3 蛋白表达水平显著升高($P<0.01$); 与 C 组相比, D 组 Sirt3 蛋白表达水平则明显降低($P<0.05$)。与 A 组相比, B 组 FoxO1 蛋白和 Bcl-2 蛋白表达水平显著降低($P<0.01$); 与 B 组相比, C 组 FoxO1 蛋白和 Bcl-2 蛋白表达水平则显著升高($P<0.01$); 与 C 组相比, D 组则显著降低($P<0.01$ 和 $P<0.05$)。与 A 组相比, B 组 Bax 蛋白表达显著升高($P<0.01$); 与 B 组相比, C 组则显著降低($P<0.01$); 与 C 组相比, D 组 Bax 水平则显著升高($P<0.01$)。 **结论** CD38 抑制剂可能通过 Sirt3/FoxO1 途径抑制心肌缺血/再灌注引起的心肌损伤。

**关键词:** 心肌缺血/再灌注; CD38 抑制剂; Sirt3; FoxO1
**中图分类号:** R542.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-7236(2023)05-0497-06
**DOI:** 10.12125/j.chj.202303067 **开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):**
**网络出版地址:** http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.202303067

# CD38 inhibitor inhibits myocardial ischemia-reperfusion injury through Sirt3/FoxO1 pathway

*YAN Li*, *SHOU Xi-ling*, *LIANG Lei*, *YANG Guang*
(Second Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, China)

**Abstract**: **AIM** To investigate the effects of CD38 inhibitors on myocardial ischemia reperfusion injury. **METHODS** Twenty male Sprague-Dawley rats were given adaptive feeding for 7 days and they were randomly divided into four groups: A. Sham group, B. Myocardial ischemia/reperfusion (I/R) group, C. Myocardial ischemia/reperfusion + CD38 inhibitor group and D. Myocardial ischemia/reperfusion + CD38 inhibitor + Sirt3 inhibitor (3-TYP) group. Myocardial I/R model was established in groups B, C and D. CD38 inhibior Luteolin 100 mg/(kg/d) was administered by gavage for 2 weeks in C and D

基金项目: 陕西省自然科学基础研究计划项目(2022JQ-891); 陕西省人民医院孵化基金项目(2021YJY-14)
通讯作者: 杨光, 副主任医师, 主要从事心肌病心衰发病机制的研究 Email: zjwcoconut@126.com
作者简介: 闫莉, 主治医师, 硕士 Email: yl_200913273@163.com

groups, and 3-TYP was injected via tail vein 30min before modeling in D group. Electrocardiogram (ECG), serum troponin T (cTNT) level, ROS level, myocardial lesion and the expressions of Sirt3, FoxO1, Bax and Bcl-2 in myocardial tissue were detected. **RESULTS** The ECG ST segment elevation in group B was significantly higher than that in group A, ST segment in group C was lower than that in group B and ST segment in group D was higher than that in group C. The troponin T and ROS levels in group B were obvious higher than those in group A ($P$<0.01), the troponin T and ROS levels in group C were significant lower than those in group B ($P$<0.01) and the troponin T and ROS levels in group D were higher than those in group C ($P$<0.01 and $P$<0.05). HE staining showed that the myocardium in group A was arranged neatly and there was no obvious inflammatory infiltration. The structure of group B was disordered and inflammatory cells infiltration was observed. The structures of group C and group D were more orderly than that of group B. TUNEL staining showed that the proportion of TUNEL positive cells in group B was markedly greater than those in group A and group C ($P$<0.01), and the proportion in group C was much less than that in group D ($P$<0.01). The protein expression level of Sirt3 in group B was significant lower than those in groups A, C and D ($P$<0.01) and the expression level in group C was obviously greater than that in group D ($P$<0.05). The expressions of FoxO1 protein and Bcl-2 protein in group B were much less than those in group A and group C (both, $P$<0.01), and the expressions in group C was obviously higher than those in group D ($P$<0.01 and $P$<0.05). However, the expression of Bax protein in group B was notably higher than those in group A and group C (both, $P$<0.01), and the expression in group C was prominently lower than that in Group D ($P$<0.01). **CONCLUSION** CD38 inhibitor inhibits myocardial I/R injury through Sirt3/FoxO1 pathway.

**Key words:** myocardial ischemia/reperfusion；CD38 inhibitors；Sirt3；FoxO1

急性心肌梗死发病率及死亡率仍然是威胁人类健康的难题之一，经皮冠脉介入治疗是目前减少心肌梗死，改善心功能，预防心力衰竭的主要手段。然而心肌缺血/再灌注（myocardial ischemia reperfusion, MI/R）治疗带来益处的同时，也会诱导及加重心肌细胞死亡，称为再灌注损伤[1,2]。再灌注损伤可能是多种机制共同作用的结果，其主要作用机制包括氧化应激、细胞凋亡、炎症作用及线粒体自噬等[3]。

白细胞分化抗原 38（cluster differentiation 38, CD38）是广泛存在于哺乳动物免疫细胞及各个组织中重要的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide, NAD）水解酶，是一种Ⅱ型跨膜蛋白[4]。有研究称 CD38 具有促进心肌肥厚的作用，且 CD38 缺乏则会抑制氧化应激的发生[5,6]。Reyes 等[7]发现在大鼠 MI/R 后，抑制 CD38 和补充还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH）可通过恢复内皮型一氧化氮合酶（eNOS）功能，促进心肌收缩功能恢复，减少梗死面积。木犀草素是一种天然的类黄酮，存在于蔬菜、水果及中药中，目前认为木犀草素是一种高效及特异性较强的 CD38 抑制剂[8,9]。

去乙酰化酶（Sirtuins）家族是一组进化上高度保守的 $NAD^+$依赖的Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶家族，目前大量研究表明其与心血管疾病密切相关。Sirt3 是Ⅲ类组蛋白去乙酰化家族的成员，定位于线粒体中，可以调节细胞凋亡、自噬和氧化应激，在 MI/R 损伤中发挥重要作用。叉头转录因子（FoxO）家族包含 FoxO1 和 FoxO3，与细胞自噬相关，可通过调节自噬在多种组织中参与细胞的凋亡、增殖和代谢等。研究称 Sirt1-FoxO 这一自噬通路参与 MI/R 损伤过程[10]。此外，研究发现抑制 CD38，可提高 Sirt3 活性[11]，那么抑制 CD38 后是否可通过 Sirt3/FoxO1 途径，减轻 MI/R 损伤，减少细胞凋亡，目前还未有相关研究。因此，本研究拟采用大鼠 MI/R 损伤模型，探讨 CD38 抑制剂防治 MI/R 损伤的作用及机制，为 MI/R 的防治提供新的思路和方法。

## 1　材料与方法

1.1　材料　雄性 SD 大鼠 20 只，(7～8)周，购自湖北省实验动物中心。CD38 抑制剂木犀草素（Luteolin）（购自阿拉丁试剂上海有限公司），3-TYP（购自美国 MCE 公司），血清肌钙蛋白 T ELISA 试剂盒（武汉菲

恩生物科技有限公司), ROS 测定试剂盒(购自南京建成生物工程研究所), TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒(购自美国 Promega 公司), BCA 蛋白浓度测定试剂盒(购自北京碧云天生物技术公司), RIPA 裂解液(购自北京碧云天生物技术公司), 兔多抗 Sirt3、小鼠单抗 β-actin(购自美国 Affinity 公司), 兔多抗 FoxO1、Bcl-2、Bax、HRP 标记羊抗小鼠二抗(购自武汉三鹰生物技术有限公司), HRP 标记羊抗兔二抗(购自北京碧云天生物技术公司)。

1.2　方法

1.2.1　实验动物分组及模型建立　大鼠饲养 7 d 后, 随机分为 4 组, 每组 5 只大鼠: 假手术(A)组, MI/R(B)组, MI/R+CD38 抑制剂(C)组, MI/R+CD38 抑制剂+Sirt3 抑制剂(3-TYP)(D)组。C 组和 D 组用 CD38 抑制剂木犀草素 [100 mg/(kg·d)] 连续灌胃 2 周, D 组造模前 30 min 尾静脉注射 3-TYP。小动物麻醉机吸入 2 ml/L 异氟烷麻醉大鼠。麻醉后将大鼠以仰卧位固定在解剖板上, 钝性分离皮下组织颈部, 左胸备皮, 消毒。沿颈部正中切开皮肤。钝性分离皮下组织、肌肉并暴露气管。在气管剪开一个长度约为气管环长 1/3 的开口, 插入呼吸机导管, 连接小动物呼吸机。在大鼠左胸第 4、5 肋骨之间横向剪开皮肤分离肌肉、肋间。用眼睑撑开器撑开肋间, 用镊子撕开心包膜, 沿左心耳寻到冠状动脉并在左心耳下方 2 mm 左右结扎冠状动脉, 缺血 30 min 后, 去除结扎线, 合胸, 缝合肌肉和皮肤, 再灌注 4 h 后处死大鼠, 取心肌组织。

1.2.2　心电图检测　连接计算机采集系统, 缺血 30 min 时, 选择心电实验, 与大鼠左上肢, 右上肢, 右下肢相连接, 调整基线位置, 记录心电图。

1.2.3　血清肌钙蛋白 T 水平测定　再灌注后 4 h 颈动脉取血, 静置 30 min, 室温 1 000 r/min 离心 30 min, 按照 cTnT 试剂盒说明进行测定。

1.2.4　ROS 水平测定　处死大鼠后取出心肌组织制备成细胞悬液。离心后的上清液按照 ROS 试剂盒的说明书进行测定。

1.2.5　心肌病变测定　① HE 染色: 将大鼠心肌组织制备成石蜡切块, 包埋好的蜡块进行切片后, 放入 40℃ 的水浴锅中进行摊片, 于 60℃ 烤箱烤片后进行切片脱蜡, 然后蒸馏水浸洗 5 min。Mayer 氏苏木素染液染色 5 min, 自来水洗浸洗。10 g/L 水溶性伊红染液染色 5 min, 洗浸 30 s。依次浸入 780 g/L 的乙醇、无水乙醇、二甲苯, 封片镜检; ② TUNEL 染色: 包埋好的切片经过切片, 烤片后进行脱蜡固定, 加入 TdT 酶反应液, 将玻片放入 2×SSC 溶液的染色缸中 15 min, 依次在 PBS, 3 000 g/L 过氧化氢中, PBS 中浸洗玻片, 加入链霉亲和素辣根过氧化酶, PBS 冲洗后 DAB 显色液显色, Mayer 苏木素复染, 脱水封片后镜检。

1.2.6　心肌组织中 Sirt3、FoxO1、Bax 和 Bcl-2 蛋白表达水平的检测　提取心肌蛋白组织, 进行蛋白浓度测定, 制备电泳胶, 加样电泳, 转移到 PVDF 膜上。用含 50 g/L 脱脂奶粉的 TBST(封闭液)浸泡 PVDF 膜, 室温摇床封闭 2 h。将 PVDF 膜浸泡于 Sirt3、FoxO1、Bax、Bcl-2 一抗中, 4℃ 孵育过夜。TBST 充分洗涤 PVDF 膜 5 次。PVDF 膜浸泡于二抗孵育液中, 常温摇床孵育 2 h。将 ECL 试剂中增强液与稳定的过氧化物酶溶液按 1∶1 比例混匀, 滴加工作液于 PVDF 膜上, X 光胶片压片后依次放入显影液显影、定影液定影, 冲洗胶片。扫描胶片, 用 IPP 分析胶片灰度值。以 β-actin 作内参。

1.3　统计学处理　所有结果均采用 GraphPad Prism 9.0 统计软件进行处理和分析。结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。采用单因素方差分析和 Turkey-t 检验比较组间差异。以 $P\leqslant0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结果

2.1　各组大鼠血清心电图结果　A 组 LAD 未结扎, 心电图正常; B 组 LAD 闭塞 30 min 后 ST 段抬高明显, 出现心肌梗死典型心电图表现, 说明造模成功; C 组 LAD 闭塞 30 min 可看到后 ST 段轻微改变; D 组 LAD 闭塞 30 min 后 ST 段抬高明显, 见图 1。

2.2　血清肌钙蛋白 T 及 ROS 水平测定　与 A 组相比, B 组肌钙蛋白 T、ROS 水平显著增高($P<0.01$); 与 B 组相比, C 组肌钙蛋白 T、ROS 水平则显著降低($P<0.01$); 与 C 组相比, D 组肌钙蛋白 T、ROS 水平明显增高($P<0.01$, $P<0.05$), 见表 1。

2.3　各组大鼠血清 HE 染色和 TUNEL 染色结果　HE 染色显示 A 组心肌排列整齐, 无明显炎症浸润, B 组结构紊乱, 可见炎症细胞浸润, C 组、D 组较 B 组排列明显整齐, C 组优于 D 组。TUNEL 染色显示与 A 组相比, B 组 TUNEL 阳性细胞比例显著增加($P<0.01$); 与 B 组相比, C 组的 TUNEL 阳性细胞比例明显降低($P<0.01$); 与 C 组相比, D 组的 TUNEL 阳性细胞比例则显著增加($P<0.01$), 见图 2。

图 1　各组大鼠心电图

A: Sham 组; B: MI/R 组; C: MI/R+CD38 抑制剂组; D: MI/R+CD38 抑制剂+3-TYP 组。

表 1　各组大鼠血清肌钙蛋白 T 与 ROS 水平比较　　（$\bar{x}\pm s$）

| 项目 | A组 | B组 | C组 | D组 |
|---|---|---|---|---|
| 肌钙蛋白T(pg/ml) | 108.33±7.02 | 270.33±16.92[b] | 133.67±5.69[d] | 186.67±9.02[bdf] |
| ROS水平 | 1 414.56±66.40 | 5 373.53±345.00[b] | 2 053.435±329.35[d] | 2 915.581±195.1[bde] |

$n$=5。与A组比较, [b]$P$<0.01; 与B组比较, [d]$P$<0.01; 与C组比较, [e]$P$<0.05, [f]$P$<0.01

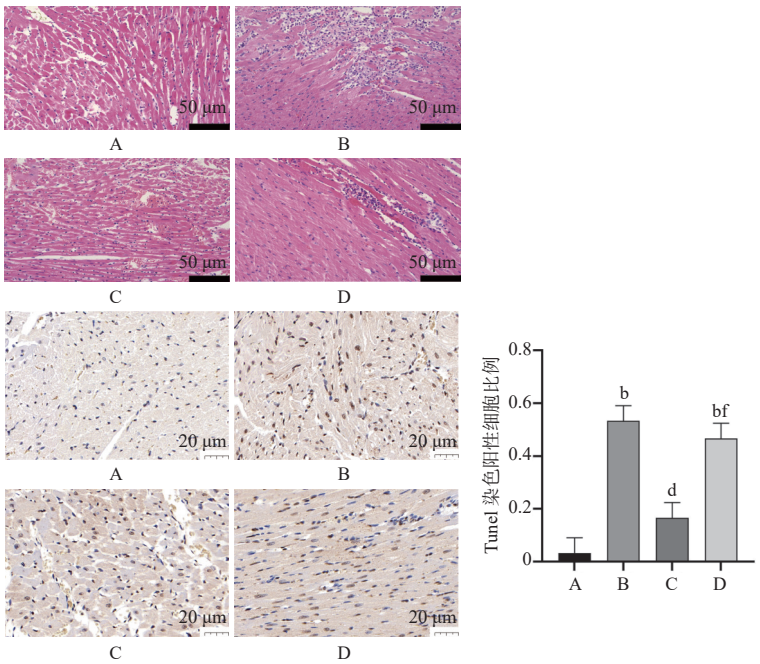


图 2　各组大鼠心肌组织 HE 染色结果（×200）和心肌组织 TUNEL 染色结果（×400）

A: Sham 组; B: MI/R 组; C: MI/R+CD38 抑制剂组; D: MI/R+CD38 抑制剂+3-TYP 组。

$n$= 5。与 A 组比较, [b]$P$< 0.01; 与 B 组比较, [d]$P$< 0.01; 与 C 组比较, [f]$P$< 0.01

2.4　CD38 抑制剂对 Sirt3、FoxO1、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达水平的影响　与 A 组相比, B 组 Sirt3 蛋白表达水平显著降低（$P$<0.01）; 与 B 组相比, C 组 Sirt3 蛋白表达水平显著升高（$P$<0.01）; 与 C 组相比, D 组 Sirt3 蛋白表达水平则明显降低（$P$<0.05）。与 A 组相比, B 组 FoxO1 蛋白和 Bcl-2 蛋白表达水平显著降低（$P$<0.01）; 与 B 组相比, C 组 FoxO1 蛋白和抗凋亡蛋白 Bcl-2 蛋白表达水平则显著升高（$P$<0.01）; 与 C 组相比, D 组则显著降低（$P$<0.05）。与 A 组相比, B 组凋亡蛋白 Bax 蛋白表达显著升高（$P$<0.01）; 与 B 组相比, C 组凋亡蛋白表达则显著降低（$P$<0.01）; 与 C 组相比, D 组则明显升高（$P$<0.01）, 见图 3。

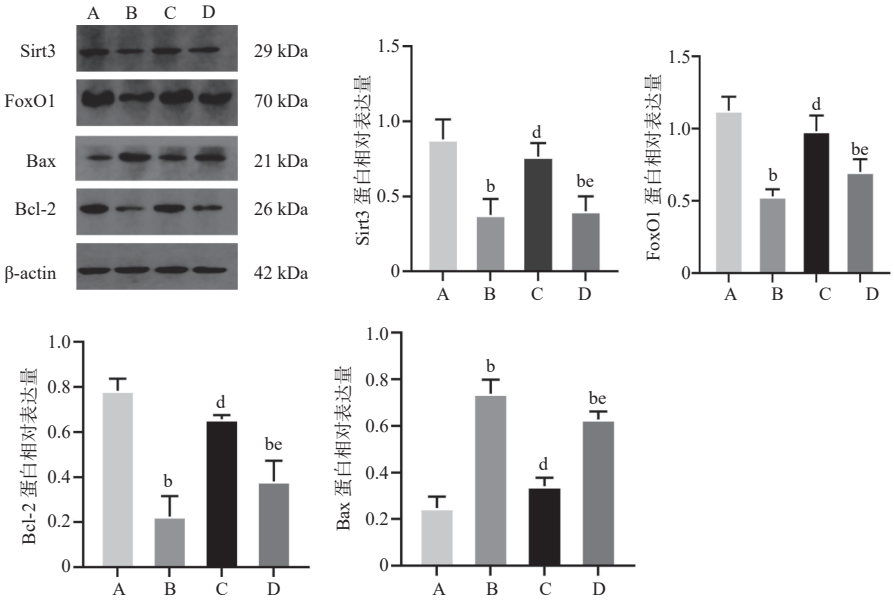


图 3　CD38 抑制剂增强 Sirt3、FoxO1 蛋白表达及抗凋亡基因表达的变化

A: Sham 组; B: MI/R 组; C: MI/R+CD38 抑制剂组; D: MI/R+CD38 抑制剂+3-TYP 组。$n$= 5。与 A 组比较, $^{b}P$< 0.01; 与 B 组比较, $^{d}P$< 0.01; 与 C 组比较, $^{e}P$< 0.05, $^{f}P$< 0.01

## 3　讨论

CD38 是哺乳动物中发挥 NAD 水解酶和烟酸腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate, NAADP)合成酶作用的一种蛋白, 参与多种生物学功能, 包括细胞增殖、肌肉收缩、激素分泌及炎症反应等[12~17]。Sirtuins 家族是一类 NAD 依赖的去乙酰化酶家族, 因此 CD38 可调节 sirtuins 家族活性, 影响哺乳动物细胞寿命, 线粒体功能和能量代谢[6,18]。研究表明 CD38 敲除后可介导 Sirt1/FoxOs 通路减轻氧化应激损伤, 保护心肌免受缺血/再灌注损伤[5]。Sirt3-FoxO3a 途径通过调节自噬在糖尿病心肌病大鼠中发挥重要作用[19]。

本研究发现大鼠 MI/R 后, MI/R 组 ST 段抬高, 而通过加入木犀草素抑制 CD38 后, 心电图 ST 段回落, 而用 3-TYP 抑制 Sirt3后 ST 段再次升高。心肌肌钙蛋白 T 水平和 ROS 水平测定结果趋势与心电图一致, 即 MI/R 组肌钙蛋白水平和 ROS 升高明显, 加入 CD38 抑制剂木犀草素后肌钙蛋白水平和 ROS 下降, 而抑制 Sirt3 后肌钙蛋白水平和 ROS 升高。这些结果提示 MI/R 后, 心肌损伤严重, 表现为心电图 ST 段抬高, 肌钙蛋白 T 水平升高, 氧化应激加重, 而 CD38 抑制剂可减轻这些损伤, 使心电图 ST 段回落, 肌钙蛋白 T 水平下降, 减少梗死及氧化应激。这些改善作用在抑制 Sirt3 后被逆转, 说明 CD38 抑制剂可能是通过 Sirt3 表达增加发挥作用。

从组织病理上, MI/R 组 HE 染色显示心肌排列紊乱, 细胞凋亡坏死, 炎症细胞浸润, CD38 抑制剂组、Sirt3 抑制剂 3-TYP 组 HE 染色显示心肌排列整齐, 细胞坏死程度及范围减轻。TUNEL 染色结果显示, MI/R 组 TUNEL 阳性细胞比例高于假手术组; CD38 抑制剂组 TUNEL 阳性细胞比例低于 MI/R 组; 而 Sirt3 被抑制后细胞 TUNEL 阳性比例明显降低, 进一步说明 CD38 抑制剂减轻 MI/R 损伤后心肌凋亡水平, 改善心肌组织病理结构及炎症水平。

刘昕等[20] 研究发现木犀草素可减轻心肌线粒体损伤, 从而减轻氧化应激及心肌凋亡。因此推测, CD38 抑制剂可能通过调节线粒体自噬减轻心肌凋亡。研究发现烟酰胺单核苷酸及褪黑素通过 Sirt3/FoxO1 途径对抗 MI/R 损伤, 减少细胞凋亡[21]。因此, 本研究推测 CD38 抑制剂通过 Sirt3/FoxO1 通路影响下游信号, 发挥对抗氧化应激, 对抗凋亡及减轻 MI/R 损伤的作用。为了验证这一推论, 我们通过 Werstern blot 检测了 Sirt3/FoxO1 通路相关蛋白的表达。发现 MI/R 组 Sirt3 蛋白表达水平显著降低, 而 CD38 抑制剂组 Sirt3 的表达则显著升高。但抑制 Sirt3 后, Sirt3 蛋白表达水平又明显降低。同样, MI/R 组 FoxO1 及 Bcl-2 蛋白表达水平显著降低, 而 CD38 抑制剂组 FoxO1 及 Bcl-2 蛋白表达水平明显增加。3-TYP 抑制 Sirt3 后, FoxO1 及 Bcl-2 蛋白表达水平则又明显降低。而 Bax 蛋白表达则呈现相反结果, MI/R 组 Bax 蛋白表达水平则显著升高, CD38 抑制剂组 Bax 蛋白表达水平则明显减少,

Sirt3 被抑制后，Bax 蛋白表达水平则显著升高。提示给予 CD38 抑制剂木犀草素后，可通过增强 Sirt3 蛋白表达促进下游 FoxO1 及抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达增加，减少凋亡蛋白 Bax 表达，从而对抗 MI/R 后凋亡，而抑制 Sirt3 后这种改善性作用逆转，呈现出相反的结果。进一步说明 CD38 抑制剂发挥作用是通过上调 Sirt3 蛋白表达引起的。

综上所述，CD38 抑制剂可能通过增强 Sirt3/FoxO1 蛋白通路表达，同时调节 Bax, Bcl-2 凋亡基因表达，减少细胞凋亡和坏死，减轻氧化应激，改善组织病理结构及炎症反应，从而减轻 MI/R 损伤。

## 参考文献:


[1] Bulluck H, Yellon DM, Hausenloy DJ. Reducing myocardial infarct size: challenges and future opportunities[J]. *Heart*, 2016, 102(5): 341 – 348.

[2] Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, *et al*. Evolving therapies for myocardial ischemia/ reperfusion injury[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(14): 1454 – 1471.

[3] Li L, Li X, Zhang Z, *et al*. Protective mechanism and clinical application of hydrogen in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Pak J Biol Sci*, 2020, 23(2): 103 – 112.

[4] Zuo W, Liu N, Zeng Y, *et al*. CD38: a potential therapeutic target in cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(4): 815 – 828.

[5] Guan XH, Hong X, Zhao N, *et al*. CD38 promotes angiotensin II-induced cardiac hypertrophy[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(8): 1492 – 1502.

[6] Xie L, Wen K, Li Q, *et al*. CD38 deficiency protects mice from high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease through activating NAD+/Sirtuins signaling pathways-mediated inhibition of lipid accumulation and oxidative stress in hepatocytes[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(15): 4305 – 4315.

[7] Reyes LA, Boslett J, Varadharaj S, *et al*. Depletion of NADP(H) due to CD38 activation triggers endothelial dysfunction in the postischemic heart[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(37): 11648 – 11653.

[8] Abu-Elsaad N, El-Karef A. The falconoid luteolin mitigates the myocardial inflammatory response induced by high-carbohydrate/high-fat diet in wistar rats[J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 221 – 231.

[9] Kellenberger E, Kuhn I, Schuber F, *et al*. Flavonoids as inhibitors of human CD38[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(13): 3939 – 3942.

[10] 徐　俊, 黄秀兰. SIRT1-FoxO-自噬通路研究进展[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(7): 901 – 904.

[11] Ogura Y, Kitada M, Xu J, *et al*. CD38 inhibition by apigenin ameliorates mitochondrial oxidative stress through restoration of the intracellular NAD+/NADH ratio and Sirt3 activity in renal tubular cells in diabetic rats[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(12): 11325 – 11336.

[12] Zhou H, Liu S, Zhang N, *et al*. Downregulation of Sirt6 by CD38 promotes cell senescence and aging[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(23): 9730 – 9757.

[13] Bai Y, Guedes AGP, Krishnan R, *et al*. CD38 plays an age-related role in cholinergic deregulation of airway smooth muscle contractility[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(5): 1643 – 1654.e8.

[14] Covarrubias AJ, Kale A, Perrone R, *et al*. Senescent cells promote tissue NAD+ decline during ageing via the activation of CD38+ macrophages[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(11): 1265 – 1283.

[15] Astigiano C, Benzi A, Laugieri ME, *et al*. Paracrine ADP ribosyl cyclase-mediated regulation of biological processes[J]. *Cells*, 2022, 11(17): 2637.

[16] Piedra-Quintero ZL, Wilson Z, Nava P, *et al*. CD38: an immunomodulatory molecule in inflammation and autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 597959.

[17] Gan L, Liu D, Liu J, *et al*. CD38 deficiency alleviates Ang II-induced vascular remodeling by inhibiting small extracellular vesicle-mediated vascular smooth muscle cell senescence in mice[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 223.

[18] Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, *et al*. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(3): 1479 – 1514.

[19] Yu W, Gao B, Li N, *et al*. Sirt3 deficiency exacerbates diabetic cardiac dysfunction: role of Foxo3A-Parkin-mediated mitophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 1973 – 1983.

[20] 刘　昕, 林　琳, 倪雅娟, 等. 木犀草素可减轻异丙肾上腺素诱导的心力衰竭大鼠心肌细胞线粒体的损伤[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(9): 693 – 698.

[21] Jafari-Azad A, Hosseini L, Rajabi M, *et al*. Nicotinamide mononucleotide and melatonin counteract myocardial ischemia-reperfusion injury by activating SIRT3/FOXO1 and reducing apoptosis in aged male rats[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(4): 3089 – 3096.


（收稿日期: 2023-03-18; 接受日期: 2023-05-06）