

综述

SIRT3 在白血病耐药中作用的研究进展

刘欣盈, 陆文清, 沈昕昕, 马瑞翔, 刘鹏义, 马 皎

上海交通大学基础医学院生化及分子细胞生物学系, 上海 200025

[摘要] 白血病是一类源自异常造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病, 解决其化学治疗中的耐药问题是白血病治疗的关键。SIRT3 是主要的线粒体 NAD^+ 依赖性去乙酰化酶, 可靶向调节多种代谢途径的酶和转录因子, 在肿瘤中具有双重作用。在白血病细胞中活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 水平和其耐药性紧密关联。SIRT3 可通过多种途径降低 ROS 水平, 增强肿瘤细胞对于氧化应激的应对能力, 从而维持其生存。而在 SIRT3 去乙酰化酶活性降低时, 这一作用减弱, 使得肿瘤对于治疗药物更加敏感。通过研究 SIRT3 在白血病耐药中的作用, 可能找到新的白血病治疗的靶点。该文综述了 SIRT3 在白血病耐药中作用的研究进展。

[关键词] SIRT3; 白血病; 活性氧簇; 耐药; 代谢

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.03.020 **[中图分类号]** R733.7 **[文献标志码]** A

Recent advances in the role of SIRT3 in leukemia drug resistance

LIU Xin-ying, LU Wen-qing, SHEN Xin-xin, MA Rui -xiang, LIU Peng-yi, MA Jiao

Department of Biochemistry and Molecular Cell Biology, Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medical Sciences, Shanghai 200025, China

[Abstract] Leukemia is a clonal malignant disease originating from abnormal hematopoietic stem cells or progenitor cells. The key issue of leukemia treatment is its drug-resistance. SIRT3 is the main mitochondrial NAD^+ dependent deacetylase. It regulates enzymes and transcription factors of many metabolism pathways. SIRT3 acts both as oncogenic gene and tumor-suppressing gene in the oncogenesis of different cancers. Studies have shown that reactive oxygen species (ROS) level is closely related to drug resistance of cancer cells. ROS level is elevated in leukemia cells, thus affecting its drug resistance. SIRT3 can downregulate ROS level in many ways and enhance cell survival in the case of oxidative stress. Decreased deacetylase activity of SIRT3 makes leukemic cells more vulnerable to oxidative stress so that they are more sensitive to current chemotherapies. Through discovering the function of SIRT3 in leukemia cells, a chance of finding a new target for leukemia treatment can be found. This article reviews recent advances on the role of SIRT3 in leukemia drug resistance.

[Key words] SIRT3; leukemia; reactive oxygen species (ROS); drug resistance; metabolism

白血病是一类源自异常造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病, 其发病率及死亡率一直居高不下。据最新统计^[1], 世界范围内白血病死亡率在男性患者和女性患者中分别为 4.2%、2.8%, 其死亡病例总数占有恶性肿瘤死亡病例的 3.2%。

常见的白血病治疗方法有化学治疗 (化疗)、放射治疗 (放疗) 及骨髓干细胞移植。此 3 种传统方法各有优劣, 皆存在应用上的局限性, 且治疗效果往往欠佳, 因此新的治疗方式亟待出现。现阶段临床上针对白血病的化疗仍然是应用最多、最广泛的一种治疗方式。然而, 鉴于白血病是一类高度异质性疾病等原因, 癌变细胞对化疗药物多呈不同类型的耐药, 这使得白血病的复发率和死亡率居高不下。有统计^[2]显示, 50% ~ 80% 的急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者经过诱导和巩固化

疗后未能得到完全缓解, 导致复发或原发性难治性 AML, 且其总生存期不容乐观。因此, 解决白血病化疗中耐药性问题是治疗白血病的关键。

越来越多的研究显示, 线粒体代谢异常是造成白血病耐药出现的重要机制, 而去乙酰化酶 SIRT3 是细胞线粒体中调节代谢功能的重要蛋白质, 对白血病耐药有着一定的调控作用。本文对 SIRT3 在白血病耐药中作用的研究进展进行综述。

1 SIRT3 结构与功能

Sirtuins 是一类 NAD^+ 依赖性组蛋白去乙酰化酶, 目前已知此家族中有 7 种酶在细胞调节中起重要作用 (SIRT

[基金项目] 上海交通大学医学院第 12 期大学生创新训练计划项目 (1218027) (The 12th Undergraduate Training Program for Innovation of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 1218027)。

[作者简介] 刘欣盈 (1998—), 女, 本科生; 电子信箱: 578509252@qq.com。

[通信作者] 马 皎, 电子信箱: drjiaoma@shsmu.edu.cn。



1 ~ 7)。它们涉及多种细胞和组织功能,如调节氧化应激,修复 DNA,增加基因组稳定性,影响细胞凋亡、发育、代谢、衰老等。其中 SIRT3 为主要分布于线粒体的 Sirtuins 成员,因其具有强大的线粒体去乙酰酶活性,且可靶向线粒体内多条代谢途径,对细胞正常代谢和功能起到重要的调节作用,近期引起了极大的关注。

1.1 SIRT3 的分布和结构

人类 SIRT3 一开始表达为相对分子质量为 44 000 的未活化前体蛋白质,通过其 N 端定位序列存在于线粒体。在线粒体中, SIRT3 通过线粒体基质加工肽酶被切割成成熟的相对分子质量为 28 000 的蛋白质,此过程对于 SIRT3 酶活性的实现很重要。此外,最近有报道^[3]称线粒体中间肽酶可能参与 SIRT3 的第 2 个切割步骤。

SIRT3 主要由 2 个结构域组成:大的 Rossmann 结构域提供 NAD⁺ 的结合位点,小的结构域可以与锌原子结合;2 个结构域之间的裂口可以作为乙酰化底物的停靠位点^[4]。

另外有研究^[5]表明,细胞核中存在未被切割的 SIRT3,在应激时起到组蛋白去乙酰化的作用并发生胞内位置的改变。可见, SIRT3 主要在线粒体中发挥作用,并可能在其他细胞区室中也发挥作用。

1.2 SIRT3 与细胞代谢

SIRT3 主要分布于细胞线粒体内。线粒体是细胞中能量代谢的主要场所,参与多种生物功能,如能量转换、三羧酸 (tricarboxylic acid, TCA) 循环、氧化磷酸化等。目前认为约有 35% 的线粒体蛋白被去乙酰化修饰,其中 SIRT3 发挥重要作用。SIRT3 可参与多种线粒体功能酶,包括很多参与能量产生和抗氧化应激酶的去乙酰化,表明 SIRT3 可以调节多种线粒体功能。特别是 SIRT3 可靶向调节多种参与线粒体氧化途径的酶及相关的转录因子。

异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 是 TCA 循环中的一种关键酶。SIRT3 通过对 IDH2 的去乙酰化修饰可使其激活,显著增加其氧化脱羧能力,刺激异柠檬酸转化为 α -酮戊二酸,使烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 水平和线粒体中还原氧化型谷胱甘肽的比例增加,以保护细胞免受氧化应激的损伤^[6]。并且在部分 AML 患者,尤其是正常核型 AML 患者中存在较高 IDH1/2 突变的发生率,该基因的突变不仅参与了 AML 的发生,且与 AML 的治疗、白血病残留及复发等息息相关。

锰超氧化物歧化酶 (manganese superoxide dismutase, MnSOD) 是线粒体中至关重要的抗氧化酶,可将高反应

性超氧离子转换成过氧化氢,这些过氧化氢又被过氧化氢酶和线粒体中的其他过氧化物酶催化生成水,减少了细胞的氧化应激伤害。有研究结果^[7]显示加入靶向 SIRT3 的小干扰 RNA 时, MnSOD 的乙酰化程度更高,因此表明 SIRT3 可调节 MnSOD 活性。

转录因子 FOXO3a^[8-9]、琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH)^[10] 等物质也是 SIRT3 作用的靶点。如 FOXO3a 可上调抗氧化酶如 MnSOD、过氧化物还原酶-3 和过氧化氢酶等,以保护细胞免受氧化应激;而 SIRT3 通过对 FOXO3a 去乙酰化的调节可间接影响与线粒体稳态相关的蛋白质的表达水平^[9]。

除了可通过上述途径调节线粒体代谢外, SIRT3 还可通过去乙酰化作用调节部分线粒体酶的活性,间接调节线粒体复合物 I、II、III、IV 和 V 的活性,从而增加电子传递链 (electron transport chain, ETC) 效率并增加腺苷三磷酸产生。另外还可以上调解耦联蛋白 (uncoupling protein, UCP) 表达,间接调节某些组织中的活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 水平,从而通过降低 $\Delta\Psi_m$ (线粒体膜电位差) 来减少线粒体 ROS 产生的驱动力^[11]。总而言之, SIRT3 在调节线粒体代谢中起着不可忽视的作用 (表 1)。

表 1 线粒体 SIRT3 作用靶点

Tab 1 Targets of mitochondrial SIRT3

作用靶点	相关代谢途径
异柠檬酸脱氢酶 (IDH)	TCA 循环、NADPH 生成
琥珀酸脱氢酶 (SDH)	TCA 循环
(锰) 超氧化物歧化酶 (MnSOD/SOD)	氧化应激
FOXO3a	氧化应激
低氧诱导因子 (HIF)	氧化应激
乳酸脱氢酶 (LDH)	糖代谢
乙酰辅酶 A 合成酶 2 (AceCS2)	糖代谢
丙酮酸脱氢酶 (PDC)	糖代谢
谷氨酸脱氢酶 (GDH)	氨基酸代谢
鸟氨酸转氨甲酰酶 (OTC)	氨基酸代谢
复合物 I、II、III、IV、V	线粒体电子传递链
亲环素 D (CypD)	线粒体膜通透性
解耦联蛋白 (UCP)	电子传递链 (ETC)、氧化磷酸化 (OXPHOS)
长链酰基辅酶 A 脱氢酶 (LCAD)	脂类代谢

1.3 SIRT3 在肿瘤细胞中的双重作用

许多研究表明 SIRT3 在肿瘤细胞中具有双重作用。SIRT3 一方面作为原癌蛋白,其高表达对于许多肿瘤来说都是不良预后的指征,如乳腺癌^[12-13]、结肠癌^[14]、胃

癌^[15]、黑色素瘤^[16]和肾癌^[17]等。并且有研究^[13]显示,沉默 *SIRT3* 基因可以抑制这些肿瘤细胞增殖,使肿瘤细胞对化疗药物更加敏感。另一方面 *SIRT3* 作为抑癌蛋白,在某些肿瘤中表达增加;比如在肝细胞癌^[18-19]中表现出抑制肿瘤细胞增殖和代谢重新编程的现象,从而使得癌症预后更好。在这些研究中, *SIRT3* 表达与癌症患者总体存活率的普遍增加相关。

2 ROS 与白血病细胞

ROS 是需氧细胞在代谢过程中产生的一系列活性氧簇,包括 O_2^- 、 H_2O_2 等。高水平的 ROS 可导致氧化应激,损害蛋白质、脂质和 DNA,使基因组不稳定并促进肿瘤发生。

恶性肿瘤细胞通常表现出比正常细胞更旺盛的细胞代谢,氧化反应便是其中必不可少的一部分。然而,氧的代谢常伴随着 ROS 的产生,肿瘤细胞更高的代谢率意味着更多 ROS 的产生。正常水平的 ROS 对于调节细胞的增殖和分化以及控制免疫应答和细胞炎症来维持细胞的生理功能是必不可少的^[20],但当细胞 ROS 升高到某个阈值以上时,细胞内的 ROS 可通过激活下游信号传导途径,如 P38/JNK 途径诱导细胞凋亡和自噬性细胞死亡^[21]。然而,对此许多肿瘤细胞也可表现出一定的适应性。

白血病细胞中同样存在着上述情况。2013 年的一项报告^[22]中称,60% 的 AML 患者细胞外 ROS 水平显著升高(平均 >10 倍)。此外,他们还测定了 AML 细胞中谷胱甘肽、抗氧化剂分子硫氧还蛋白和过氧化还原酶-1 的表达量,发现在高水平超氧化物物的细胞中,上述物质的表达量均有所下降;表明 ROS 升高会大量消耗抗氧化剂分子,使细胞抗氧化能力下降。

与成熟的肿瘤细胞和非致瘤细胞不同,白血病干细胞相对静止。其特征是能量代谢率低和细胞氧化状态低,表现出较低的 ROS 水平。且白血病干细胞主要通过线粒体呼吸而非糖酵解^[23]。这一结果在乳腺癌干细胞中也得到了同样的印证。肿瘤干细胞中较低的 ROS 水平与其自由基清除系统的表达增加有关,其意义可能在于增强肿瘤放射抗性和维持干细胞功能^[24]。

3 SIRT3 调节 ROS 水平的机制

SIRT3 可增加细胞内还原性物质的产生,并调节细胞的合成代谢;或者通过调节超氧化物歧化酶(*SOD2*)、缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 等不

同途径降低细胞内 ROS 的生成,增强细胞的抗氧化能力,综合对抗肿瘤代谢再编程。最近许多研究强调了 *SIRT3* 保护细胞免受氧化损伤的能力,暗示了 *SIRT3* 在调节 ROS 稳态方面的重要作用。当细胞内活性氧物质累积,未活化的 *SIRT3* (相对分子质量为 44 000) 在线粒体中通过线粒体基质加工肽酶切割成成熟的相对分子质量为 28 000 的蛋白质,其可通过靶向线粒体代谢途径相关物质,包括 *SOD2*、TCA 循环酶、 β 氧化相关酶和 ETC 复合物等,发挥去乙酰化酶活性来调节线粒体功能,使得氧化磷酸化率增加,促使线粒体内 ROS 水平降低。且有实验结果^[13]显示敲低 *SIRT3* 基因的表达显著提高了 ROS 产量 196%,提示 *SIRT3* 可导致较低的 ROS 产生和较高的细胞存活。

SOD2 是 *SIRT3* 在降低细胞 ROS 中的主要下游介质。*SOD2* 的单独增加可以降低细胞 ROS,而 *SIRT3* 通过去乙酰化 *SOD2* 能显著增强 *SOD2* 减少细胞内 ROS 的能力。同时, *SIRT3* 通过对 *SOD2* 去乙酰化还可以提高氧化应激抵抗力, *SOD2* 和 *SIRT3* 的共表达可以大幅度增加细胞的存活^[25]。另有研究^[26]显示,芳樟醇可通过调节 *SIRT3*—*SOD2*—ROS 信号传导对胶质瘤细胞具有抑制作用。

HIF-1 α 是肿瘤代谢再编程的重要调节分子,可以促进肿瘤细胞增殖、肿瘤血管新生,及减少细胞凋亡等。*SIRT3* 的过表达可抑制细胞中 HIF-1 α 蛋白的稳定并减弱 HIF-1 α 转录活性的增加,从而达到减少细胞氧化应激损伤及肿瘤的发生^[27]。

除了抑制细胞中的基础 ROS 产生之外, *SIRT3* 还能通过介导 ROS 解毒酶的诱导和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1 α 降低 ROS 水平^[28]。

4 SIRT3 介导白血病耐药机制

SIRT3 可通过其去乙酰化酶活性调节细胞内 ROS 水平。而近年来多项研究表明,肿瘤细胞内 ROS 水平与肿瘤耐药紧密关联。胞内 ROS 水平较低的肿瘤细胞往往表现出更强的耐药性,而胞内 ROS 水平高的肿瘤细胞常表现出对化疗药物更敏感。一些实体瘤相关的研究发现,在非小细胞肺癌^[29]、肝癌^[30]及结肠癌^[31]中 *SIRT3* 可以作为改善患者对化疗药物敏感性的潜在靶标。如一项结肠癌的研究^[31]发现沉默 *SIRT3* 基因后,结肠癌细胞内的 ROS 水平增加且抗氧化酶基因表达显著降低;在进一步使用奥沙利铂治疗后癌细胞凋亡增加,结肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性有所提升。

而在白血病中,尽管靶向治疗等新型疗法不断发展,化疗仍是现阶段多数白血病患者采取的主要治疗方法。但



很大一部分患者化疗效果并不理想或再次复发, 这些复发或持续性肿瘤通常表现为对多种化疗无效。有研究^[32]提出肿瘤化疗后复发的机制与癌症干细胞的持久性相关。多种常用白血病化疗药物如阿糖胞苷、柔红霉素、长春新碱等, 都能够通过调节白血病细胞 ROS 水平的升高来激活线粒体介导的细胞凋亡途径, 调低白血病干细胞的干性, 从而发挥抗白血病的作用^[33]。因此, 白血病细胞对化疗药物的耐药性与肿瘤细胞内 ROS 水平相关联。

SIRT3 可调节细胞内 ROS 水平。在一项新的研究^[34]中发现, SIRT3 表达下调可增加线粒体 ROS 的产生, 导致阿苯达唑作用的人白血病 U937 细胞中 ROS 调控的 P38 蛋白激酶活化, 进一步介导丙酮酸激酶 M2 的锌指蛋白 36 (tristetraprolin, TTP) 降解, 从而抑制 TTP 介导的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, $TNF-\alpha$) mRNA 衰变引起细胞中 $TNF-\alpha$ 的上调, 激活其作用的细胞凋亡途径促使细胞凋亡。因此, 下调 SIRT3 来恢复白血病细胞对凋亡刺激的敏感性, 可能治疗这种疾病有效果。此外, 另有实验结果显示, 通过提升 ROS 水平来破坏白血病细胞内的氧化还原平衡, 可能是提高白血病细胞对化疗药物耐药性的有效策略。如一项研究^[35]表明白血病细胞内 ROS 水平越高, 其对化疗药物三氧化二砷 (As_2O_3) 的敏感性也越高。

也有研究^[36]报道, 对于慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphoblastic leukemia, CLL), ROS 水平较高的白血病细胞对化疗药物 2- 甲氧雌二醇的敏感性要高于 ROS 水平较低的细胞, 提高 ROS 水平能增强 2- 甲氧雌二醇的抗肿瘤效应, 提示可通过调节 ROS 水平来提高 CLL 细胞对药物的敏感性。

SIRT3 还与细胞自噬密切相关^[37]。细胞自噬是一种保守的防护机制, 通过将有潜在毒性的大分子聚合物和损坏或多余的细胞器运输到溶酶体进行降解来发挥作用。对于造血干细胞来说, 正是这种机制使得它们可以在发育的过程中清除细胞内多余的细胞器。

白血病细胞最初是从造血干细胞或祖细胞恶性转化而

来的。白血病细胞中存在着 2 套自噬机制: 一种和造血干细胞一样是依赖自噬相关蛋白 7 (autophagy-related protein 7, ATG7) 来完成的, 是细胞自噬的标准机制; 而另外一套机制则是依靠 RAB9A 来完成的^[38]。这使得白血病细胞在 ATG7 依赖的细胞自噬机制受损时仍可以进行细胞自噬, 从而有效地清除损伤或多余的线粒体, 使 ROS 含量显著降低并且抑制细胞凋亡。最终这也使得白血病细胞有更强的生存竞争力, 且相比起造血干细胞有更好的生长状况。而细胞自噬可维持 SIRT3 的泛素化蛋白酶体降解, 从而限制白血病细胞的氧化应激^[39]。这也提示 SIRT3 可能为克服白血病耐药性的靶点。

5 小结

SIRT3 是一种在线粒体中发挥去乙酰化酶活性的蛋白, 可以靶向多种底物以调节线粒体代谢, 其与肿瘤的发生发展有着密切联系。近年来的研究表明, 白血病细胞常表现出 ROS 水平的升高, 而 ROS 超过一定阈值却会诱导白血病细胞衰老和凋亡。基于此项原理许多化疗药物应运而生。与此同时, 白血病干细胞又能通过自噬等方式防止 ROS 的过度产生, 使 ROS 处于低水平从而维持其干性, 由此导致耐药和复发问题。这也成为白血病低治愈率和生存率的重要原因之一。

SIRT3 可以调节细胞内 ROS 水平, 这种重要的调节作用使之成为可能的药物靶点。未来针对 SIRT3 设计的抗肿瘤靶向药物有望克服白血病的耐药问题。然而, SIRT3 通过调节 ROS 水平影响白血病耐药的具体机制仍未阐明, SIRT3 是直接作用于 ROS, 还是通过某种上游途径间接调节胞内 ROS 水平, 还有待进一步实验证实。

总之, 对 SIRT3 致癌和抑癌作用的研究可以让我们更好地了解白血病以及各种癌症的发病和耐药机制, 改善治疗方案, 从而为白血病治疗提供一种新的、疗效更佳策略。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Zeichner SB, Gleason S, Antun AG, et al. Survival of patients diagnosed with primary refractory and relapsed acute myeloid leukemia from 2008–2012: a single institution experience[J]. Blood, 2015, 126: 4955.
- [3] Kobayashi M, Takeda K, Narita T, et al. Mitochondrial intermediate peptidase is a novel regulator of sirtuin-3 activation by caloric restriction[J]. Febs Letters, 2017, 591(24): 4067-4073.
- [4] Nguyen GTT, Schaefer S, Gertz M, et al. Structures of human sirtuin 3 complexes with ADP-ribose and with carba-NAD⁺ and SRT1720: binding details and inhibition mechanism[J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2013, 69(8): 1423-1432.
- [5] Scher MB, Vaquero A, Reinberg D. SirT3 is a nuclear NAD⁺-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress[J]. Genes Dev, 2007, 21(8): 920-928.
- [6] Yu W, Dittenhafer KE, Denu JM. SIRT3 protein deacetylates isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) and regulates mitochondrial redox status[J]. J Biol Chem, 2012, 287(17): 14078-14086.
- [7] Zou X, Santa-Maria CA, O'Brien J, et al. Manganese superoxide dismutase acetylation and dysregulation, due to loss of SIRT3 activity, promote a luminal B-like breast carcinogenic-permissive phenotype[J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 19(12): 1311-1322.

- 2016, 25(6): 326-336.
- [8] Tseng AH, Shieh SS, Wang DL. SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 63: 222-234.
- [9] Rangarajan P, Karthikeyan A, Lu J, et al. Sirtuin 3 regulates FOXO3a-mediated antioxidant pathway in microglia[J]. Neuroscience, 2015, 311: 398-414.
- [10] Finley LWS, Haigis MC. Metabolic regulation by SIRT3: implications for tumorigenesis[J]. Trends Mol Med, 2012, 18(9): 516-523.
- [11] Elena SD, Rosa S, Eubanks JH. The role of SIRT3 in the brain under physiological and pathological conditions[J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 196.
- [12] Desouki MM, Doubinskaia I, Gius D, et al. Decreased mitochondrial SIRT3 expression is a potential molecular biomarker associated with poor outcome in breast cancer[J]. Human Pathology, 2014, 45(5): 1071-1077.
- [13] Torrens MM, Pons DG, Sastre SJ, et al. SIRT3 silencing sensitizes breast cancer cells to cytotoxic treatments through an increment in ROS production[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(2): 397-406.
- [14] Liu C, Huang Z, Jiang H, et al. The sirtuin 3 expression profile is associated with pathological and clinical outcomes in colon cancer patients[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(5795): 871263.
- [15] Cui Y, Qin L, Wu J, et al. SIRT3 enhances glycolysis and proliferation in SIRT3-expressing gastric cancer cells[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129834.
- [16] George J, Nihal M, Singh CK, et al. Pro-proliferative function of mitochondrial sirtuin deacetylase SIRT3 in human melanoma[J]. J Invest Dermatol, 2016, 136(4): 809-818.
- [17] Choi J, Koh E, Lee YS, et al. Mitochondrial Sirt3 supports cell proliferation by regulating glutamine-dependent oxidation in renal cell carcinoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(3): 547-553.
- [18] Liu Y, Liu YL, 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): 978-998.
- [19] Wang JX, Yi Y, Li YW, et al. Down-regulation of sirtuin 3 is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma after resection[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 297.
- [20] Hyun JK, Liu P, Schumacker PT, et al. Myeloid cell-derived reactive oxygen species externally regulate the proliferation of myeloid progenitors in emergency granulopoiesis[J]. Immunity, 2015, 42(1): 159-171.
- [21] Dai G, Zheng D, Guo W, et al. Cinobufagin induces apoptosis in osteosarcoma cells via the mitochondria-mediated apoptotic pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(3): 1134-1147.
- [22] Hole PS, Zabkiewicz J, Munje CR, et al. Overproduction of NOX-derived ROS in AML promotes proliferation and is associated with defective oxidative stress signaling[J]. Blood, 2013, 122(19): 3322-3330.
- [23] Lagadinou ED, Sach A, Callahan KP, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2013, 12(3): 329-341.
- [24] Diehn M, Cho RW, Lobo N, et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells[J]. Nature, 2009, 458(7239): 780-783.
- [25] Bause AS, Haigis MC. SIRT3 regulation of mitochondrial oxidative stress[J]. Exp Gerontol, 2013, 48(7): 634-639.
- [26] Cheng Y, Dai C, Zhang J. SIRT3-SOD2-ROS pathway is involved in linalool-induced glioma cell apoptotic death[J]. Acta Biochim Pol, 2017, 64(2): 343-350.
- [27] Zhao XL, Yu CZ. Vosaroxin induces mitochondrial dysfunction and apoptosis in cervical cancer HeLa cells: involvement of AMPK/Sirt3/HIF-1 pathway[J]. Chem Biol Interact, 2018: 57-63.
- [28] Giralt A, Hondares E, Villena JA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α controls transcription of the *Sirt3* gene, an essential component of the thermogenic brown adipocyte phenotype[J]. J Biol Chem, 2011, 286: 16958-16966.
- [29] Geoghegan F, Buckland RJ, Rogers ET, et al. Bioenergetics of acquired cisplatin resistant H1299 non-small cell lung cancer and P31 mesothelioma cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(55): 94711-94725.
- [30] Tao NN, Zhou HZ, Tang H, et al. Sirtuin 3 enhanced drug sensitivity of human hepatoma cells through glutathione S-transferase pi 1/JNK signaling pathway[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 50117-50130.
- [31] Torrensma M, Hernándezlópez R, Oliver J, et al. Sirtuin3 silencing improves oxaliplatin efficacy through acetylation of MnSOD in colon cancer[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(8). DOI: 10.1002/jcp.26443.
- [32] Eun K, Ham SW, Kim H. Cancer stem cell heterogeneity: origin and new perspectives on CSC targeting[J]. BMB Rep, 2017, 50(3): 117-125.
- [33] Xu B, Wang S, Li R, et al. Disulfiram/copper selectively eradicates AML leukemia stem cells *in vitro* and *in vivo* by simultaneous induction of ROS-JNK and inhibition of NF- κ B and Nrf2[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(5): e2797.
- [34] Wang LJ, Lee YC, Huang CH, et al. Non-mitotic effect of albendazole triggers apoptosis of human leukemia cells via SIRT3/ROS/p38 MAPK/TTP axis-mediated TNF- α upregulation[J]. Biochem Pharmacol, 2018. DOI: 10.1016/j.bcp.
- [35] Mesbahi Y, Zekri A, Ghaffari SH, et al. Blockade of JAK2/STAT3 intensifies the anti-tumor activity of arsenic trioxide in acute myeloid leukemia cells: novel synergistic mechanism via the mediation of reactive oxygen species[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 834: 65-76.
- [36] Kim IG, Kim JS, Lee JH, et al. Genistein decreases cellular redox potential, partially suppresses cell growth in HL60 leukemia cells and sensitizes cells to γ -radiation-induced cell death[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(6): 2786-2792.
- [37] Fang Y, Wang J, Xu L, et al. Autophagy maintains ubiquitination-proteasomal degradation of Sirt3 to limit oxidative stress in K562 leukemia cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(24): 35692-35702.
- [38] Wang J, Fang Y, Yan L, et al. Erythroleukemia cells acquire an alternative mitophagy capability[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24641.
- [39] Evangelisti C, Evangelisti C, Chiarini F, et al. Autophagy in acute leukemias: a double-edged sword with important therapeutic implications[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1853(1): 14-26.

[收稿日期] 2018-11-07

[本文编辑] 曹智勇

