

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.21.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200629.1710.056.html\(2020-06-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200629.1710.056.html(2020-06-30))

## Sestrin2 蛋白对动脉粥样硬化的干预效果及作用机制研究\*

孙云丰<sup>1</sup>, 杨克平<sup>1,2Δ</sup>

(1. 长江大学医学部, 湖北荆州 434020; 2. 荆州市中心医院/长江大学第二临床医学院心血管内科, 湖北荆州 434020)

**[摘要]** **目的** 探讨 Sestrin2 蛋白对动脉粥样硬化病变干预效果及作用机制。**方法** 选择 30 只雄性 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠, 建立动脉粥样硬化模型。模型建立后分为 3 组: 9 只小鼠经慢病毒处理(沉默组, Sestrin2 基因沉默, 原计划该组纳入 10 只小鼠, 因其中 1 只处理后出现病态表现遂予以剔除), 10 只经过表达 Sestrin2 腺病毒方法处理(过表达组), 余 10 只为对照组。分组处理完毕后 20 d 检测动脉粥样硬化斑块相关指标: 斑块面积、最小管腔直径、管腔面积、白细胞介素(IL)-1β、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、IL-10、基质金属蛋白酶(MMP)8、MMP12、MMP13, 以及与 Sestrin2 蛋白表达相关联的磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(p-JNK)和磷酸化 c-Jun(p-c-Jun)表达水平。**结果** 对照组管腔直径、管腔面积大于沉默组( $P < 0.05$ ), 但均低于过表达组( $P < 0.05$ ); 沉默组斑块面积明显大于对照组和过表达组( $P < 0.01$ ), 且过表达组明显小于对照组( $P < 0.01$ )。沉默组 IL-1β、TNF-α 水平明显高于对照组和过表达组( $P < 0.01$ ), 而过表达组明显低于对照组( $P < 0.05$ ); 沉默组 IL-10 水平明显低于对照组和过表达组( $P < 0.01$ ), 而过表达组明显高于对照组( $P < 0.01$ )。沉默组 MMP8、MMP12 及 MMP13 水平高于对照组和过表达组( $P < 0.05$ ), 而过表达组又明显低于对照组( $P < 0.01$ )。过表达组 p-JNK 蛋白表达水平明显高于对照组和沉默组( $P < 0.01$ ), 而对照组表达水平又高于沉默组( $P < 0.01$ ); 各组小鼠 p-c-Jun 蛋白表达水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** Sestrin2 蛋白通过调控 MMP、IL 等因子表达水平, 从而可抑制动脉粥样硬化病变过程。

**[关键词]** Sestrin 蛋白; 动脉粥样硬化; 白细胞介素类; 肿瘤坏死因子; 基质金属蛋白酶类; 炎症反应

**[中图分类号]** R322.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)21-3526-05

## Intervention effect and mechanism of Sestrin2 protein on atherosclerosis\*

SUN Yunfeng<sup>1</sup>, YANG Keping<sup>1,2Δ</sup>

(1. Department of Medicine, Changjiang University, Jingzhou, Hubei 434020, China;

2. Jingzhou Municipal Central Hospital/ Department of Cardiology, Second Clinical Medical College, Changjiang University, Jingzhou, Hubei 434020, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the intervention effect and mechanism of Sestrin2 protein on atherosclerotic lesion. **Methods** Thirty male ApoE<sup>-/-</sup> mice were selected to establish the atherosclerosis model. After constructing the model, the mice were divided into the three groups: 9 mice were treated with lentivirus (silencing group, Sestrin2 gene silencing, 10 mice were originally included in this group, but 1 mouse was removed due to appear the sickness after treatment), 10 mice were treated with Sestrin2 expressed adenovirus method (overexpression group), and the remaining 10 mice served as the control group. On 20 d after treatment end, the atherosclerotic plaque related indicators: plaque area, minimal lumen diameter, lumen area, interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-10 (IL-10), matrix metalloproteinase 8 (MMP 8), MMP12, MMP13, p-JNK and phosphorylation p-c-Jun expression levels were detected. **Results** The lumen diameter and lumen area of the control group were larger than those of the silencing group ( $P < 0.05$ ), but lower than those of the overexpression group ( $P < 0.05$ ). The plaque area of the silencing group was significantly larger than that of the control group and the overexpression group ( $P < 0.01$ ), moreover the overexpression group was significantly smaller than that of the control group ( $P < 0.01$ ). The levels of IL-1β and

\* 基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会科研基金项目(2018wjwyb158)。 作者简介: 孙云丰(1989—), 在读硕士研究生, 主要从事心血管疾病的诊治研究。 Δ 通信作者, E-mail: syfengst@foxmail.com。

TNF- $\alpha$  in the silencing group were significantly higher than those in the control group and the overexpression group ( $P < 0.01$ ), while the overexpression group was significantly lower than the control group ( $P < 0.05$ ). The level of IL-10 in the silencing group was significantly lower than that in the control group and the overexpression group ( $P < 0.01$ ), while the overexpression group was significantly higher than the control group ( $P < 0.01$ ). The levels of MMP8, MMP12 and MMP13 in the silencing group were higher than those in the control group and the overexpression group ( $P < 0.05$ ), while the overexpression group was significantly lower than the control group ( $P < 0.01$ ). The expression level of p-JNK protein in the overexpressed group was significantly higher than that in the control group and the silencing group ( $P < 0.01$ ), while the expression level in the control group was higher than that in the silencing group ( $P < 0.01$ ). There was no statistically significant difference in protein expression level of p-c-Jun among various groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Sestrin2 protein inhibits the atherosclerotic lesion process by regulating the expression levels of the factors such as MMP and interleukin, thus may inhibit the atherosclerosis lesion process.

**[Key words]** Sestrin protein; atherosclerosis; interleukins; tumor necrosis factor; matrix metalloproteinases; inflammatory response

动脉粥样硬化引发的心脑血管疾病在我国是病残和死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化可以累及所有的大型和中型动脉<sup>[2]</sup>,研究动脉粥样硬化发病的细胞和分子机制,对动脉粥样硬化研发新的预防和治疗方法具有极为重要的意义。研究显示炎症反应在粥样硬化病变过程中扮演重要角色,炎症细胞因子如肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-6和IL-1 $\beta$ ,以及脂类介质均可促进斑块内的炎症反应<sup>[3]</sup>,基质金属蛋白酶(MMP)异常表达可促使斑块破裂,导致急性心肌梗死等心血管恶性事件。另一方面,一部分生物因子如IL-10、转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )和细胞外基质(ECM)成分可促使炎症消退,稳定甚至逆转粥样硬化<sup>[4]</sup>。Sestrin2是一种相对保守应激诱导型蛋白,当机体发生炎症反应、DNA损伤、缺氧等情况时其表达水平会升高,目前已有研究表明Sestrin2蛋白在控制炎症等方面有积极的生理意义<sup>[5]</sup>。因此,本课题以Sestrin2蛋白为研究对象,探讨其在粥样硬化中对相关炎症反应的调控作用与相关机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

(1)动物:清洁级雄性ApoE<sup>-/-</sup>小鼠40只,鼠龄为6~8周,体重(22.34~26.21)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。(2)主要试剂:multi-shRNA vector,慢病毒载体质粒pLKO.1-TRC均购自美国Addgene公司;全自动生化分析仪购自美国Sigma-Aldrich公司;血脂检测试剂、Tunel试剂盒和酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒购自武汉谷歌生物科技有限公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动脉粥样硬化模型建立及分组

30只雄性ApoE<sup>-/-</sup>小鼠采用高脂饲料(主要成分为21.00%脂肪和0.15%胆固醇)进行喂养(模型组),另外10只普通饲养(ND组)。所有小鼠连续喂

养24周之后,从高脂喂养的30只小鼠中随机抽选3只小鼠检测血脂水平检验建模是否成功。将建模成功后的30只小鼠随机分为过表达组、对照组、沉默组,每组10只。沉默组小鼠经慢病毒处理(Sestrin2基因沉默)、过表达组经过表达Sestrin2腺病毒方法处理、对照组不做处理。处理完毕同样饲养条件下喂养20d后检测相关指标。以上实验经长江大学伦理委员会批准(批准号:2019KYLL018)。

#### 1.2.2 血脂水平检测

随机抽取3只高脂喂养小鼠,取静脉血,采用胆固醇氧化酶法(COD-PAP)及磷酸甘油氧化酶法分别测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)均按照试剂操作手册进行。实验结果与3只ND小鼠血脂水平进行比较。

#### 1.2.3 慢病毒载体的构建及过表达Sestrin2腺病毒建立

(1)慢病毒载体的构建:利用ThermoFisher的在线RNAi设计程序(<https://rnaidesigner.thermofisher.com/rnaexpress/setOption.do?designOption=shrna&pid=8451388333547205111>)设计并合成针对Sestrin2的shRNA序列(shRNA序列:5'-CAC CGC ACT GGA ATG AAA GCG CTG GCG AAC CAG CGC TTT CAT TCC AGT G-3'),将序列插入multi-shRNA vector。对含有Sestrin2 shRNA的multi-shRNA vector用限制性内切酶Kpn I和Cla I消化后用DNA合成酶Klenow片段补平;将慢病毒载体质粒pLKO.1-TRC用限制性内切酶Age I和EcoR I消化后用DNA合成酶Klenow片段补平。将含有shRNA的片段与消化后的pLKO.1-TRC用T4 DNA连接酶连接,构建成为含有针对Sestrin2基因的shRNA的慢病毒载体,行慢病毒滴度测定,制备完成后重组慢病毒在-80℃下保存。将10  $\mu$ L miRNA-16慢病毒

悬液(病毒滴度为 108 TU/mL)在无菌环境下经尾静脉注射至沉默组。对照组不做处理。(2)过表达 Sestrin2 腺病毒建立:提取小鼠总 RNA,逆转录生成 cDNA,设计小鼠 Sestrin2 引物,其上游引物序列:5'-CAC CAT GAT CGT AGC GGA CTC CGA GTG C-3';下游引物序列:5'-TCA GGT CAT GTA GCG GGT GAT GGC-3'。利用高保真性的 DNA 聚合酶扩增目的片段,切胶回收,并对 PCR 产物进行纯化和测定纯化 PCR 产物的浓度。参考 pENTR 定向克隆试剂盒说明书,利用 pENTR 定向克隆试剂盒构建 pENTR-Sestrin2 入门质粒。具体操作:①取 1  $\mu$ L 的 PCR 扩增产物和 1  $\mu$ L 的盐溶液混合,再补双脱水到 5  $\mu$ L;然后向混合液中加入 1  $\mu$ L 的 TOPO 质粒,于室温下共同孵育 5 min;②取出 2  $\mu$ L 的反应产物加入到感受态细胞,依次在冰上刺激 30 min 和 42  $^{\circ}$ C 水浴 30 s;复置冰上刺激 2 min;③加入 500  $\mu$ L 液体 LB 培养基,置于 37  $^{\circ}$ C 摇床进行孵育 1 h;④以 5 000 r/min 进行离心 2 min 后,弃去上清液,并用加入 100  $\mu$ L 的 LB 培养基对所得沉淀进行重悬;⑤涂敷板,并将涂板放置于 37  $^{\circ}$ C 培养箱中进行过夜培养;⑥次日挑取单克隆的菌落以提取质粒,并通过 PCR 和酶切进行验证和测序,检测 Sestrin2 过表达。建立成功后经尾静脉过继输注到过表达组小鼠体内。沉默组与过表达组小鼠处理均在随机分组后 24 h 内完成第 1 次输注,第 1 次处理完毕后 24 h 行第 2 次输注。上述方法处理后,3 组小鼠均按建模时的条件喂养 20 d。沉默组有 1 只小鼠因处理后第 2 天表现出食欲减退、活力下降等病态症状,遂予以剔除。分组处理 20 d 后沉默组含样本 9 只,对照组与过表达组均为 10 只,然后行以下实验室检测。

#### 1.2.4 动脉粥样硬化斑块相关指标检测及 HE 染色

处死小鼠后取胸主动脉,固定于 4% 的多聚甲醛中 24 h,常规石蜡包埋切片,HE 染色。观察各组小鼠最小管腔直径、管腔面积、斑块面积。

#### 1.2.5 ELISA 检测炎症指标水平

采用 ELISA 检测各组小鼠 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-10、MMP8、MMP12、MMP13 表达。

#### 1.2.6 Western blot 检测 p-JNK、p-c-Jun 蛋白表达

将采集到的标本,研磨后加入蛋白缓冲液,进行常规蛋白提取,采取二喹啉甲酸(BCA)法进行定量分析。50  $\mu$ g 的蛋白样品上样后十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),蛋白电转到聚偏氟乙烯(PVDF)膜,使用 5% 的脱脂奶粉 TBST 进行避光封闭 1 h,洗涤之后加入一抗稀释溶液[磷酸化 c-Jun 氨基末端酶(p-JNK)、磷酸化 c-Jun(p-c-Jun)按照 1:1 000 比例进行稀释],在 4  $^{\circ}$ C 的环境中过夜保存,洗涤后加入二抗稀释溶液(p-JNK、p-c-Jun 按照 1:5 000 比例进行稀释),在温床中孵育 1 h 后再次洗涤,

加入发光液电化学发光(ECL),曝光 2~3 次,取重叠值。使用软件分析蛋白条带灰度值,GAPDH 作内参。

#### 1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件包进行统计分析处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,三组数据比较采用 ANOVA 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 模型组小鼠血脂水平检测

与 ND 小鼠血脂水平比较,模型组小鼠 TG、TC、LDL-C、HD-CL 水平均明显升高,两组小鼠血脂水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 模型组小鼠与 ND 小鼠血脂水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

血脂指标(mmol/L)	模型组	ND 组	<i>t</i>	<i>P</i>
TG	2.92 $\pm$ 1.01	0.97 $\pm$ 0.54	2.949	0.042
TC	22.65 $\pm$ 2.09	11.08 $\pm$ 1.94	7.028	0.002
LDL-C	14.91 $\pm$ 2.42	9.40 $\pm$ 2.33	2.841	0.047
HDL-C	2.84 $\pm$ 0.97	0.88 $\pm$ 0.71	2.824	0.048

### 2.2 各组小鼠动脉最小管腔直径、管腔面积、斑块面积比较

对照组小鼠管腔直径、管腔面积明显大于沉默组( $P < 0.05$ ),但均明显低于过表达组( $P < 0.05$ );沉默组小鼠斑块面积明显大于对照组和过表达组( $P < 0.01$ ),且过表达组明显小于对照组( $P < 0.01$ ),见表 2、图 1。

表 2 各组小鼠动脉粥样硬化斑块面积及最小管腔直径等比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	最小管腔直径(mm)	管腔面积(mm <sup>2</sup> )	斑块面积(mm <sup>2</sup> )
对照组	10	0.58 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	0.37 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	0.05 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>
沉默组	9	0.52 $\pm$ 0.01 <sup>bc</sup>	0.24 $\pm$ 0.05 <sup>bd</sup>	0.07 $\pm$ 0.02 <sup>bd</sup>
过表达组	10	0.64 $\pm$ 0.02	0.44 $\pm$ 0.06	0.01 $\pm$ 0.00

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>b</sup>:  $P < 0.01$ , 与过表达组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>d</sup>:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

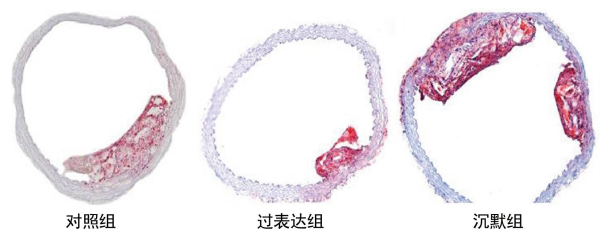


图 1 3 组小鼠斑块面积比较(HE 染色,  $\times 100$ )

### 2.3 各组小鼠 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 及 IL-10 水平比较

沉默组小鼠 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平明显高于对照组和过表达组( $P < 0.01$ ),而过表达组明显低于对照组( $P < 0.05$ );沉默组 IL-10 水平明显低于对照组和过



表达组 ( $P < 0.01$ ), 而过表达组明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

表 3 各组小鼠 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-10 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-10(pg/mL)
对照组	10	21.40 $\pm$ 4.15 <sup>ab</sup>	11.21 $\pm$ 2.29 <sup>ab</sup>	17.20 $\pm$ 3.66 <sup>ac</sup>
沉默组	9	55.68 $\pm$ 10.39	30.22 $\pm$ 5.03	12.29 $\pm$ 1.75
过表达组	10	14.60 $\pm$ 6.47 <sup>a</sup>	7.78 $\pm$ 1.16 <sup>a</sup>	45.61 $\pm$ 4.44 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与沉默组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ ; <sup>c</sup>:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

## 2.4 各组小鼠 MMP8、MMP12、MMP13 表达水平比较

沉默组 MMP8、MMP12 及 MMP13 水平均明显高于对照组和过表达组 ( $P < 0.05$ ), 而过表达组又明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

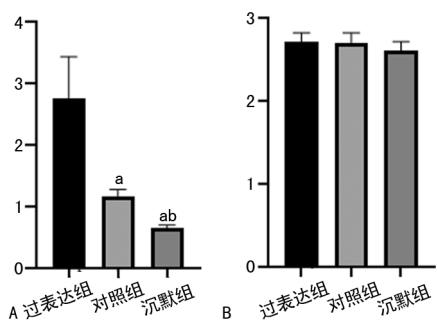
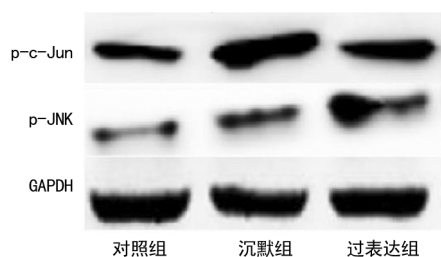
表 4 各组小鼠 MMP8、MMP12、MMP13 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ $\mu$ L)

组别	n	MMP8	MMP12	MMP13
对照组	10	20.22 $\pm$ 1.18 <sup>a</sup>	30.35 $\pm$ 2.78 <sup>b</sup>	24.45 $\pm$ 1.85 <sup>b</sup>
沉默组	9	23.26 $\pm$ 1.25	36.75 $\pm$ 3.96	28.98 $\pm$ 2.29
过表达组	10	15.62 $\pm$ 0.96 <sup>bc</sup>	20.26 $\pm$ 2.27 <sup>bc</sup>	18.85 $\pm$ 1.45 <sup>bc</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>:  $P < 0.01$ , 与沉默组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

## 2.5 各组小鼠 p-JNK/c-Jun 信号通路蛋白表达水平比较

过表达组 p-JNK 蛋白表达水平明显高于对照组和沉默组 ( $P < 0.01$ ), 而对照组表达水平又高于沉默组 ( $P < 0.01$ ); 各组小鼠 p-c-Jun 蛋白表达水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 2。



A: p-JNK 蛋白表达水平; B: p-c-Jun 表达水平; <sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与过表达组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

图 2 各组 p-JNK/p-c-Jun 蛋白水平比较

## 3 讨论

炎症反应在粥样硬化病变扮演重要角色<sup>[6]</sup>。研究显示 Sestrin2 蛋白水平与粥样硬化病变进展有密

切关联, 能抑制粥样硬化病变局部组织损伤<sup>[7-8]</sup>。但 Sestrin2 蛋白在粥样硬化炎症反应中的具体作用仍不明确, 基于 Sestrin2 蛋白生理特性, 本研究重在揭示 Sestrin2 蛋白在粥样硬化中对相关炎症反应的调控作用及潜在机制。

本研究中, 沉默组有 1 只小鼠因处理后第 2 天表现出食欲减退、活力下降等病态症状, 遂予以剔除, 尽管沉默组小鼠样本量与其他组别有区别, 但不影响最终研究结果。研究结果显示, Sestrin2 能明显降低斑块面积, 改善血管官腔直径。血脂水平变化也是调控粥样硬化病变转归和进展的重要因素, 本研究虽未明确 Sestrin2 表达水平与血脂代谢之间的关系, 但有学者认为 Sestrin2 蛋白能降低体内 TG、LDL 水平<sup>[8]</sup>。动脉粥样硬化病变局部单核细胞趋化、黏附并转化为巨噬细胞, 巨噬细胞作为重要的炎症反应参与者, 分泌 MMP 促使斑块破裂<sup>[9]</sup>, 产生炎症细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ , 以及脂类介质促进斑块内的炎症反应<sup>[10-12]</sup>。另一方面, 一部分修复性巨噬细胞可吞噬清除死亡细胞或受损组织, 分泌 IL-10、TGF- $\beta$  和 ECM 成分以促使炎症消退, 稳定甚至逆转粥样硬化<sup>[13-14]</sup>。本文结果显示, 当小鼠体内存在或者过表达 Sestrin2 蛋白时 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平降低, IL-10 水平明显升高, 说明 Sestrin2 能降低 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平, 提高 IL-10 水平, 抑制和逆转粥样硬化炎症反应过程。有研究表明, Sestrin2 能诱导巨噬细胞向 M2 型分化, 抑制促炎因子的分泌, 增加抑炎因子表达水平<sup>[15-16]</sup>。KIM 等<sup>[17]</sup>研究表明, Sestrin2 抑制脂多糖活化的 THP-1 巨噬细胞产生炎症细胞因子, Sestrin2 蛋白极有可能通过调控巨噬细胞极化方向进而抑制炎症反应并增强自噬来减缓粥样斑块的进展并促进粥样硬化的逆转<sup>[18-19]</sup>。本研究结果证明, Sestrin2 过表达能促进 IL-10 的表达水平, 应该与 Sestrin2 诱导巨噬细胞向 M2 分化有关。

本研究结果显示, Sestrin2 蛋白能抑制 MMP8、MMP12、MMP13 表达, MMP 会导致斑块局部纤维帽破裂导致局部血栓形成, 这是急性心肌梗死的重要发病机制<sup>[20]</sup>, 抑制体内 MMP 的表达水平是控制动脉粥样硬化恶性事件的重要手段。在小鼠体内 Sestrin2 蛋白存在或者过表达情况下 p-JNK 蛋白表达升高, 说明 Sestrin2 蛋白通过调控 p-JNK 蛋白表达, 调控了相关炎症因子等多种物质的表达, 调控粥样硬化的病变进展。Sestrin2 蛋白表达水平的高低直接影响了体内多种生物信号转到通路的活动水平和相关炎症调控因子的分泌<sup>[21]</sup>。本研究通过敲低与过表达小鼠体内 Sestrin2 蛋白水平双向验证其对粥样硬化的调控效果, 这是本研究的一大创新之处。

综上所述, 通过调控 Sestrin2 水平能明显抑制小鼠体内 MMP、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达水平, 并上调 IL-10

表达水平,抑制改善粥样硬化区域炎性反应,改善小鼠血管腔状况。因此,通过调控 Sestrin2 蛋白水平能起改善小鼠动脉粥样硬化病变的作用。调控粥样硬化病变过程是一个多方位的综合过程,随着研究的不断完善,Sestrin2 蛋白对粥样硬化病变的调控机制逐步完善后必将为该疾病治疗提供新的方法。

## 参考文献

- [1] 李靓,谢巍.我国动脉粥样硬化基础研究近三年进展[J].中国动脉硬化杂志,2015,23(11):1182-1188.
- [2] 窦曼曼,陈盈,马迪.动脉粥样硬化易损斑块相关通路研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2019,36(1):95-96.
- [3] GOSTNER J M,FUCHS D. Biomarkers for the role of macrophages in the development and progression of atherosclerosis[J]. Atherosclerosis,2016,255(255):117-118.
- [4] RAHMAN K,VENGREN YUK Y, RAMSEY S A, et al. Inflammatory Ly6Chi monocytes and their conversion to M2 macrophages drive atherosclerosis regression[J]. J Clin Invest,2017,127(8):2904-2915.
- [5] 杨祎. mTORC1 信号通路亮氨酸感受器——Sestrin2[J]. 生理科学进展,2016,47(3):222-222.
- [6] 宋东清,马莉.巨噬细胞自噬与动脉粥样硬化相关性研究进展[J].国际药学研究杂志,2018,45(4):263-266.
- [7] SUNDARARAJAN S, JAYACHANDRAN I, BALASUBRAMANYAM M, et al. Sestrin2 regulates monocyte activation through AMPK-mTOR nexus under high-glucose and dyslipidemic conditions [J]. J Cell Biochem,2018,18:1-13.
- [8] LEE J H, BUDANOV A V, PARK E J, et al. Sestrin as a feedback inhibitor of tor that prevents age-related pathologies[J]. Science,2010,327(5970):1223-1228.
- [9] 孙燕,关秀茹. TFEB 通过自噬调节动脉粥样硬化发生发展的研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2019,42(3):320-323.
- [10] 杨洋,夏豪,李晶,等.巨噬细胞自噬与动脉粥样硬化[J].医学研究杂志,2016,45(10):145-148.
- [11] 密泗宇,周影,王静巧,等.巨噬细胞自噬在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J].基础医学与临床,2018,38(7):1020-1024.
- [12] 王嘉宜,杜文婷,顾耘.巨噬细胞自噬与动脉粥样硬化的关系及相关中药研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(11):1515-1519.
- [13] 张艳虹,徐凤芹.活血化瘀中药调控细胞自噬抗动脉粥样硬化的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(15):2146-2149.
- [14] 王美琪,张胜男,孙勇.巨噬细胞的自噬在动脉粥样硬化中的作用[J].心肺血管病杂志,2017,36(10):826-828.
- [15] KIM M J, BAE S H, RYU J C, et al. SESN2/Sestrin2 suppresses sepsis by inducing mitophagy and inhibiting NLRP3 activation in macrophages[J]. Autophagy,2016,12(8):1272-1291.
- [16] HU H J, SHI Z Y, LIN X L, et al. Upregulation of Sestrin2 expression protects against macrophage apoptosis induced by oxidized low-density lipoprotein[J]. DNA Cell Biol,2015,34(4):296-302.
- [17] KIM M G, YANG J H, KIM K M, et al. Regulation of toll-like receptor-mediated Sestrin2 induction by AP-1, Nrf2, and the ubiquitin-proteasome system in macrophages [J]. Toxicol Sci,2015,144(2):425-435.
- [18] 郭明,赵博,雷少青,等. Sestrin2/一磷酸腺苷活化的蛋白激酶介导的细胞自噬在糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用及叔丁基对苯二酚预处理的保护作用[J].中华糖尿病杂志,2017,9(6):382-387.
- [19] CHEN T, LI T, WANG J. p53 mediates PEDF-induced autophagy in human umbilical vein endothelial cells through Sestrin2 signaling[J]. Mol Med Rep,2019,20(2):1443-1450.
- [20] HONG-BROWN L Q, BROWN C R, NAVARATNARAJAH M A. Adamts1 mediates Ethanol-Induced alterations in collagen and elastin via a FoxO1-Sestrin3-AMPK signaling cascade in myocytes[J]. J Cell Biochem,2015,116(1):91-101.
- [21] HWANG H J, JUNG T W, CHOI J H, et al. Knockdown of Sestrin2 Increases Pro-Inflammatory Reactions and Er Stress in the Endothelium Via an Ampk Dependent Mechanism[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2017,1863(6):1436-1444.