

本文引用: 田雪, 高宇. Sestrin 2 在糖脂代谢相关疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(3): 271-276.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-03-0271-06

· 文献综述 ·

Sestrin 2 在糖脂代谢相关疾病中的研究进展

田雪, 高宇

(承德医学院附属医院内分泌科, 河北省承德市 067000)

[关键词] Sestrin 2; 糖脂代谢相关疾病; 2 型糖尿病; 血脂异常; 非酒精性脂肪性肝病; 动脉粥样硬化; 冠心病

[摘要] Sestrin 2 是一种高度保守的应激诱导代谢蛋白, 具有抗氧化及提高自噬水平的作用, 保护细胞以对抗各种有害刺激, 包括遗传毒性、氧化应激、内质网应激和缺氧等。Sestrin 2 通过调节氧化应激和自噬水平, 在糖脂代谢相关疾病的发生发展中发挥重要作用, 并有望成为糖脂代谢相关疾病诊断及治疗的新靶点。本文对 Sestrin 2 与糖脂代谢相关疾病的关系进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of sestrin 2 in glycolipid metabolism related diseases

TIAN Xue, GAO Yu

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China)

[KEY WORDS] sestrin 2; glycolipid metabolism related disease; type 2 diabetes mellitus; dyslipidemia; non-alcoholic fatty liver disease; atherosclerosis; coronary heart disease

[ABSTRACT] Sestrin 2 is a highly conserved stress-induced metabolic protein, which has the effects of antioxidation and improving the level of autophagy. It protects cells against various harmful stimuli, including genotoxicity, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and hypoxia. Sestrin 2 plays an important role in the occurrence and development of glycolipid metabolism related diseases by regulating the level of oxidative stress and autophagy, and is expected to become a new target for the diagnosis and treatment of glycolipid metabolism related diseases. Here, this article reviews the relationship between sestrin 2 and glycolipid metabolism related diseases.

近年来,随着社会经济高速发展及人们生活方式的改变,糖尿病、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、血脂异常、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)和冠心病(coronary heart disease, CHD)等糖脂代谢相关疾病的发病率逐年升高,且呈年轻化趋势。糖脂代谢性疾病是心脑血管等疾病的病理基础,心脑血管等疾病又将导致死亡率增加,严重威胁人类身体健康。因此,尽早识别并干预糖脂代谢性疾病至关重要。近年来越来越多的证据表明糖脂代谢性疾病的发生与细胞的氧化应激、自噬关系密切,因此,寻找有效的抗

氧化及增强自噬靶点是当前研究的重点。

Sestrin 是细胞中高度保守的应激诱导蛋白家族,包括 Sestrin 1、Sestrin 2 和 Sestrin 3 三个成员,它们具有多种生物学功能,保护细胞免受遗传毒性和氧化应激的伤害。最近, Sestrin 2 (Sesn2) 因其强大的抗氧化特性和提高自噬水平的作用而受到更多的关注,研究已经证明 Sesn2 可以通过调节氧化应激、自噬等过程对机体生理和病理状态发挥保护作用^[1]。越来越多的研究表明, Sesn2 的表达与糖脂代谢相关疾病有着密切关系,通过抗氧化及调节自噬在这些疾病的发生发展中发挥重要作用。本文

[收稿日期] 2021-08-31

[修回日期] 2021-10-05

[基金项目] 河北省科技厅“技术创新引导专项-科技工作会商”项目(2020-2022);河北省政府资助专科带头人培养项目(2018361008)

[作者简介] 田雪, 硕士研究生, 研究方向为糖尿病与脂代谢, E-mail 为 tianxue0613@163.com。通信作者高宇, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病与脂代谢, E-mail 为 yugao815@163.com。

将围绕 Sesn2 在糖脂代谢相关疾病中的作用机制进行综述,重点讨论 Sesn2 与血脂异常、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、NAFLD、动脉硬化和 CHD 等疾病的关系。

1 Sesn2 概述

2002 年, Budanov 等^[2]发现了一个参与细胞长时间缺氧反应的新基因 Hi95, 即 Sesn2。它与 p53 调控的生长停滞 DNA 损伤家族成员 PA26 有显著的同源性。Sesn2 在静息细胞中的表达水平相对较低, 而 Sesn2 的高表达主要是由代谢应激诱导的, 如缺氧、内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)、氧化应激、营养剥夺等。Sesn2 的表达增强主要由多种转录因子介导, 包括 p53、激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4)、激活蛋白 1 (activated protein-1, AP-1) 和 CCAAT/增强子结合蛋白 (CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP)^[3-5]。

尽管 Sesn2 的表达受这些不同的转录因子调控, 但 Sesn2 的生物化学功能基本上依赖于其本身的分子结构。Sesn2 是一个 55 kDa 的单体, 为一个全 α 螺旋结构的球形蛋白, 有 3 个亚区: Sesn-A、Sesn-B 和 Sesn-C, 其中 Sesn-A 和 Sesn-C 结构域明显相似。Sesn-B 是螺旋-环-螺旋结构, 位于 Sesn-C 的表面。Sesn-A 起烷基过氧化氢还原酶的作用, 而 Sesn-C 起哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 抑制作用^[6]。活化的 Sesn2 通过这两个独立的结构域保护细胞免受氧化应激并有调节自噬的作用, 同时在抵抗多种病理过程 (肿瘤、衰老、代谢紊乱、变态反应、脂质蓄积和胰岛素抵抗) 中起重要作用。

2 Sesn2 与信号通路

Sesn2 发挥抗氧化及促进自噬的作用在很大程度上依赖于它对两条信号通路的调节, 它直接与 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1)/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 抗氧化信号通路相互作用, 并通过调节腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)/mTORC1 通路间接调节氧化应激及激活自噬。了解这些信号通路对于了解 Sesn2 在糖脂代谢相关疾病中的作用至关重要。

2.1 KEAP1/Nrf2 信号通路

Nrf2 是碱性亮氨酸拉链 (basic leucine zipper, bZIP) 转录因子和“帽领” (cap' n' collar, CNC) 家族中的一员, 可诱导多种抗氧化基因的表达, 如硫氧还蛋白过氧化物酶、硫氧还蛋白和谷胱甘肽巯基转移酶^[7]。KEAP1 是一种富含半胱氨酸的蛋白质, 可以抑制 Nrf2 的活性。因此, KEAP1/Nrf2 信号通路在氧化应激下维持细胞内环境稳定中起着关键作用。已有研究表明, 被氧化应激激活的 Sesn2 通过激活 Nrf2 来增加硫氧还蛋白的表达。此外, Sesn2 通过促进依赖 p62 的自噬来降解 KEAP1, 从而激活 Nrf2, 并降低肝脏对氧化损伤的易感性^[8]。Sesn2 作为一种抗氧化蛋白, 还可以通过增强丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶失调 51 样激酶 1 (uncoordinated 51 like kinase-1, ULK1) 诱导的死骨片重组蛋白 1 (sequestosome 1, SQSTM1) 磷酸化, 从而激活 Nrf2 以及促进溶酶体对 KEAP1 的降解^[9]。具体过程如下: Nrf2 从 KEAP1 中解离并移位到细胞核中, 从而促进抗氧化基因的表达^[10]。同时, 胞质中游离的 KEAP1 进一步与 Sesn2-ULK1-SQSTM1 复合物结合, 最终与自噬小体融合, 通过自噬溶酶体降解^[11-12]。因此, Sesn2 通过激活 KEAP1/Nrf2 信号通路来减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的积累并抑制氧化应激。

2.2 AMPK/mTORC1 信号通路

AMPK 是一种能够感受能量分子变化的激酶, 当 ATP 水平下降或细胞遭遇饥饿, 抑或能量需求增加时, AMPK 被激活, 继而下调 mTORC1 信号通路, 从而进一步抑制蛋白质合成和细胞生长, 在维持代谢稳态方面起着关键作用。据报道, Sesn2 依赖性 AMPK 激活通过阻断 NADPH 氧化酶 4 依赖性 ROS 和过氧亚硝酸盐的产生来抑制高糖诱导的系膜细胞纤连蛋白的合成, 随后内皮一氧化氮合酶解耦联以预防糖尿病的纤维化损伤^[13]。相反, Sesn2 敲除后通过 AMPK 依赖性机制增加脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的小鼠 H9c2 细胞和心脏组织中的氧化应激。

mTOR 是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸激酶, mTOR 与特异性蛋白作用形成 mTORC1 和 mTORC2 两种复合物。mTOR 信号通路在细胞的蛋白质合成、自噬、存活、应激中起着关键的调节作用。其中 mTORC1 控制着蛋白质、脂类、核酸的合成以及抑制细胞自噬活动。研究表明, Sesn2 的细胞保护作用在很大程度上是通过抑制 mTORC1 实现的^[14]。mTORC1 的激活通过多种间接机制诱导 ROS 的积

累,及增加合成代谢、诱导 ERS,特别是抑制自噬^[15],因此通过抑制 mTORC1 的活性,Sesn2 可以减少这些导致氧化应激和细胞损伤的过程。在许多类型的细胞和组织中,Sesn2 通过调节 mTORC1 活性促进自噬激活^[16-17]。此外,Sesn2 可以通过调节 AMPK/mTORC1 通路发挥抗氧化作用,改善肥胖相关的心功能不全^[18]。因此,Sesn2 通过 AMPK/mTORC1 信号通路调控细胞在应激条件下的代谢和存活过程中起着至关重要的作用。

3 Sesn2 与糖脂代谢相关疾病的关系

3.1 Sesn2 与糖尿病

T2DM 是一种以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰岛 β 细胞功能障碍为特征的复杂的代谢紊乱性疾病,涉及遗传、表观遗传、环境和生活方式等因素^[19]。IR 是指各种因素导致的机体对葡萄糖的利用率降低,反馈性引起胰岛素分泌,进而造成高血糖、高胰岛素血症的一种病理状态,通常表现为机体靶细胞或靶组织对胰岛素敏感性降低。IR 的机制尚未完全阐明,研究表明 ERS、氧化应激、线粒体功能障碍和自噬紊乱之间的复杂相互作用在 IR 中起重要作用。近年来有研究表明,mTOR 存在于 T2DM 进展的关键步骤中,包括自噬、氧化应激等^[20]。而 Sesn2 主要通过下调 mTORC1 进而在改善 IR 中发挥作用。

研究表明 mTORC1 激活参与了糖尿病和肥胖症等代谢紊乱相关疾病的病理过程。mTORC1 可以通过抑制胰岛素受体底物的磷酸化,减弱胰岛素诱导的磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶信号通路而导致 IR^[21]。Sesn2 是 mTORC1 的抑制剂,因此可以改善 IR。Li 等^[22]报道,Sesn2 通过 AMPK/mTORC1 通路有效地逆转了棕榈酸诱导的 C2C12 肌管自噬信号的抑制,从而恢复了肌肉细胞的胰岛素敏感性。在动物实验中,Lee 等^[23]的一项研究证明 Sesn2 在 T2DM 和肥胖症小鼠的肌肉、肝脏和脂肪等组织中表达上调,而 Sesn2 的敲除使葡萄糖稳态受损和胰岛素敏感性降低,加剧了肥胖诱导的 IR 和糖尿病进展,这一结果可能是由于 Sesn2 促进 AMPK 激活和抑制 mTORC1 信号转导的能力导致的。

体内和体外实验研究均表明,Sesn2 可以通过减轻细胞的氧化应激及激活自噬改善葡萄糖代谢稳态。在此基础上,进一步探索了血清 Sesn2 浓度

与人类 T2DM 之间的关系。Mohany 等^[24]在一项临床研究发现,与健康对照组相比,T2DM 患者的血清 Sesn2 水平明显降低;糖尿病肾病患者,尤其是有大量蛋白尿的患者,血清 Sesn2 水平显著降低;此外,血清 Sesn2 水平与体质指数、糖化血红蛋白、血清肌酐、葡萄糖、白蛋白、糖化白蛋白呈显著负相关。这些结果与 Nourbakhsh 等^[25]的研究结果相似,该研究显示,与正常体质量的儿童相比,肥胖儿童体内 Sesn2 的水平较低,并且这些水平与体质指数呈负相关。相反,Chung 等^[26]发现,与健康对照组相比,肥胖和 T2DM 患者的血清 Sesn2 水平较高,并且 Sesn2 水平与体质指数、血清甘油三酯、葡萄糖、C 反应蛋白水平以及 IR 程度呈正相关。这些相互矛盾的结果暂时无法解释,因此,Sesn2 的表达与 T2DM 的关系需要进一步探索。通过干预 Sesn2 的表达调节抗氧化和自噬水平,有望为治疗 T2DM 及其并发症提供新方向。

3.2 Sesn2 与血脂异常

血脂是指血中所含脂质的总称,广泛存在于人体中,其主要成分为甘油三酯和总胆固醇。近年来,由血脂代谢紊乱引起的相关疾病逐步盛行。有数据显示,中国人群高甘油三酯、高胆固醇、高低密度脂蛋白胆固醇患病率分别为 11.3%、3.3% 和 2.1%。而血脂异常已被证实是心脑血管疾病的致病因素。研究表明血脂异常时,氧化应激使脂蛋白被氧化修饰,特别是低密度脂蛋白可在体内被氧化修饰形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),从而导致 As 的发生和发展。

Sesn2 作为一个应激诱导蛋白,通过抑制 mTOR 活性进而调节氧化应激。早期基于体外和动物模型的研究已经报道,在糖尿病和血脂紊乱的情况下,Sesn2 的表达减少^[13,22],同时抑制 Sesn2 可增加 LPS 介导的促炎反应,并增强 THP-1 细胞与内皮细胞的黏附^[27]。在 Sundararajan 等^[28]的研究中,通过使用 ox-LDL 模拟了血脂紊乱的情况,进而研究单核细胞中 Sesn2 的状态,结果显示 ox-LDL 处理的单核细胞中 Sesn2 蛋白的表达和 mRNA 水平显著降低,并且具有时间和剂量依赖性。而在高糖处理的情况下,ox-LDL 还显著降低了 AMPK 的磷酸化,同时增加了 mTOR 活性,同样具有时间和剂量依赖性。这些结果表明,ox-LDL 通过下调 Sesn2 的表达,提高了 mTOR 活性,从而增加了 ROS 的产生。在此结论的基础上,Sundararajan 等^[29]进一步研究了 Sesn2 在血脂异常的亚裔印度人的单核细胞和循环中的状态,并分析了 Sesn2 与血脂参数及 As 指数的关系,

结果表明 *Sesn2* mRNA 在伴有或者不伴有 T2DM 的血脂异常人群中的表达均显著降低。

与以上结论不同的是, Hu 等^[30]用 ox-LDL 处理 RAW264.7 细胞时发现, ox-LDL 以时间和剂量依赖的方式增加 *Sesn2* 水平, 而通过小 RNA 干扰抑制 *Sesn2* 表达后, 可以促进 ox-LDL 诱导的细胞凋亡和 ROS 产生。这表明当 RAW264.7 细胞经 ox-LDL 诱导后, *Sesn2* 的表达升高可能是对细胞存活的一种代偿反应。这些相互矛盾的结果提示, ox-LDL 在调节 *Sesn2* 表达中的作用可能取决于实验条件或者细胞的类型。然而, 这些结果都说明, *Sesn2* 在脂质代谢中起着重要的动态平衡作用, 诱导 *Sesn2* 的活性对脂质诱导的细胞凋亡和活性氧产生具有保护作用。

3.3 *Sesn2* 与 NAFLD

NAFLD 是 21 世纪全世界重要的公共健康问题之一^[31], 是指超过 5% 的肝细胞中存在脂肪变性, 且主要以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征^[32]。这种慢性肝病的发病机制有很多, 其中肥胖和过度脂质沉积起了重要作用^[33]。在肥胖过程中, 脂肪组织中游离脂肪酸的升高会诱导肝脏中的脂肪毒性, 这是触发肝脏损伤和凋亡的必要条件^[34]。这一过程涉及氧化还原稳态失衡和过量 ROS 的产生, 导致细胞、线粒体损伤, 引起肝硬化甚至肝细胞癌^[35]。因此, 氧化应激在 NAFLD 发病机制中的地位越来越受到人们的重视。

有证据表明 *Sesn2* 是肝脏未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 的关键介质, 在慢性 ERS 过程中阻止 mTORC1 依赖的蛋白翻译。*Sesn2* 介导的 UPR 机制可以抑制肥胖相关的 NAFLD 病理过程, 包括肝损伤和脂肪性肝炎以及脂肪堆积和 IR。由此可见, 肝脏特异性 *Sesn2* 过表达可通过抑制慢性 ERS 来防止 NAFLD 的进展。此外, *Sesn2* 的激活也可以减轻氧化应激相关的肝损伤。最近研究证明 *Sesn2* 的激活可通过调节 Nrf2 的表达, 降低肝脏对氧化损伤的易感性^[36]。与这一观点相似的是, Han 等^[37]给予小鼠正常饮食或高脂饮食 8 周后, 分别给予或不给予利拉鲁肽治疗 4 周, 观察肝脏功能及组织病理学变化, 评价肝损伤程度, 进行 *Sesn2* 相关 AMPK 和 Nrf2/血红素氧合酶 1 (hemoxygenase-1, HO-1) 通路及抗氧化基因的测定; 结果显示利拉鲁肽处理后, 显著上调了小鼠肝脏 *Sesn2* mRNA 和蛋白水平, Nrf2 和 HO-1 水平亦显著升高, 同时还能增强下游抗氧化基因。这些结果表明利拉鲁肽通过上调 *Sesn2* 和 Nrf2/HO-1 系统发挥抗氧

化作用, 从而改善肥胖相关的 NAFLD。*Sesn2* 在肝脏病理生理学中的作用机制已经得到了广泛的研究, 该蛋白在多种环境中的重要保肝功能也已经得到验证。因此, 上调 *Sesn2* 可以提供新的、临床相关的肝保护治疗。

3.4 *Sesn2* 与 As 和 CHD

As 引发的心脑血管疾病在中国是病残和死亡的主要原因之一。虽然 As 的发病机制及病理演变尚未明晰, 但是研究证实脂质代谢异常及氧化应激损伤是其主要原因之一。近年来研究发现, 氧化应激能够诱导细胞发生自噬现象以减轻氧化损伤^[38]。*Sesn2* 可以调节氧化应激和自噬水平, 这表明它有治疗 As 的潜力^[39-40]。Hwang 等^[27]证实, *Sesn2* 的下调导致 As 恶化, 其特征是 LPS 介导的核因子 κ B 磷酸化和 AMPK 磷酸化被抑制, 从而导致细胞促炎因子的分泌显著增加。同时 *Sesn2* 表达下调后, LPS 诱导的 ROS 产生、ERS 和细胞毒性显著升高, 而在给予 AMPK 激活剂治疗后, 所有这些促 As 作用被完全消除。如之前所述, 体内 LDL 被氧化修饰形成 ox-LDL, 从而导致 As 的发生和发展, 因此, 预防 ox-LDL 毒性已经成为治疗心血管疾病的重要潜在目标。有研究表明 ox-LDL 以时间依赖和剂量依赖的方式诱导 RAW264.7 细胞中 *Sesn2* 的表达, 而使用小干扰 RNA 敲除 *Sesn2* 可以促进 ox-LDL 诱导的细胞凋亡和活性氧的产生, 这意味着刺激 *Sesn2* 的表达可能是治疗脂质相关心血管疾病的有效药理学靶点^[30]。

Sesn2 也参与了 CHD 的进展。冠状动脉狭窄和闭塞使心脏血液和氧气供应不足, 导致组织和器官损伤^[41]。氧化应激和炎症在导致 CHD 的发病和发展中起着至关重要的作用, 研究表明, ROS 可通过氧化脂蛋白和诱导炎症介质的基因表达, 促进 CHD 的发生和发展^[42]。而 *Sesn2* 可通过抑制氧化应激在 CHD 中发挥保护作用。

Ye 等^[43]研究指出, *Sesn2* 水平与冠状动脉狭窄的严重程度相关, 他们测定了 114 例 CHD 患者 [包括稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 44 例、不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 41 例、急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 29 例] 和 35 例非 CHD 患者血浆 *Sesn2* 水平; 结果显示, CHD 患者的 *Sesn2* 水平高于非 CHD 患者, UAP 或 AMI 患者的 *Sesn2* 水平比 SAP 患者高得多; 该研究同时揭示了血浆 *Sesn2* 水平与血清超氧化物歧化酶水平呈负相关, 与丙二醛水平呈正相关。由于 *Sesn2* 具有抗氧化特性, 血清 *Sesn2* 水平升高可能是

保护机体免受氧化应激损伤的一种代偿反应。另一项临床研究调查了 304 名因疑似 CHD 而接受冠状动脉造影患者的血浆 Sesn2 水平,结果显示 CHD 患者血浆 Sesn2 水平明显高于非 CHD 患者,且 Sesn2 水平与冠状动脉狭窄程度(狭窄程度>50% 的血管和节段数)及严重程度评分呈正相关,提示高血浆 Sesn2 水平是与 CHD 相关的重要因素,冠心病患者血清 Sesn2 水平升高可能反映了对冠心病进展的保护性反应^[44]。虽然 Sesn2 影响 CHD 的确切机制还需要进一步研究,但上述研究表明,血浆 Sesn2 水平可以作为预测 CHD 的早期指标。

4 展 望

综上,氧化应激长期以来被认为与各种糖脂代谢性疾病密切相关。在疾病发展过程中,许多氧化还原敏感途径被激活。Sesn2 是一种应激反应蛋白,对氧化应激具有细胞保护作用。它的抗氧化作用也在多种代谢性疾病中得到验证。从细胞和动物模型及临床数据中获得的结果表明,Sesn2 通过调节 AMPK、Nrf2 和 mTORC1 参与维持细胞氧化还原稳态,同时提高自噬水平,在血脂异常、T2DM、NAFLD 和 As 等代谢紊乱疾病中发挥保护作用。然而评估 Sesn2 在特定条件下的变化,以及阐明其功能需要进一步研究。为了加深对 Sesn2 在代谢相关疾病中作用的了解,需要进一步研究 Sesn2 的其他调节因子,包括上游和下游调节因子。对 Sesn2 在心血管疾病中的生物学、生理学和病理生理学作用和机制有待于深入研究,需要更多的临床试验和动物实验来阐明 Sesn2 对应激条件下细胞保护的确切机制,这将为未来糖脂代谢相关疾病的新治疗靶点提供强有力的依据。

[参考文献]

- [1] WANG L X, ZHU X M, YAO Y M. Sestrin 2: its potential role and regulatory mechanism in host immune response in diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2797.
- [2] Budanov A V, Shoshani T, Faerman A, et al. Identification of a novel stress-responsive gene H195 involved in regulation of cell viability [J]. *Oncogene*, 2002, 21(39): 6017-6031.
- [3] DU J X, WU J Z, LI Z, et al. Pentamethylquercetin protects against cardiac remodeling via activation of sestrin 2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(2): 412-420.
- [4] DONG B, XUE R, SUN Y, et al. Sestrin 2 attenuates neonatal rat cardiomyocyte hypertrophy induced by phenylephrine via inhibiting ERK1/2 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 433(1-2): 113-123.
- [5] XIAO T, ZHANG L, HUANG Y, et al. Sestrin 2 increases in aortas and plasma from aortic dissection patients and alleviates angiotensin II-induced smooth muscle cell apoptosis via the Nrf2 pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 218: 132-138.
- [6] LIU Y X, LI M N, DU X Y, et al. Sestrin 2, a potential star of antioxidant stress in cardiovascular diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 163(1): 56-68.
- [7] GAO A B, JIANG J, XIE F, et al. Bnip3 in mitophagy: novel insights and potential therapeutic target for diseases of secondary mitochondrial dysfunction [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 506: 72-83.
- [8] GAO A B, LI F, ZHOU Q, et al. Sestrin 2 as a potential therapeutic target for cardiovascular diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104990.
- [9] SUN W, WANG Y, ZHENG Y, et al. The emerging role of sestrin 2 in cell metabolism, and cardiovascular and age-related diseases [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(1): 154-163.
- [10] CANNING P, SORRELL F J, BULLOCK A N. Structural basis of Keap1 interactions with Nrf2 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(2): 101-107.
- [11] JAIN A, LAMARK T, SJOTTEM E, et al. p62/SQSTM1 is a target gene for transcription factor NRF2 and creates a positive feedback loop by inducing antioxidant response element-driven gene transcription [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(29): 22576-22591.
- [12] ICHIMURA Y, WAGURI S, SOU Y S, et al. Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy [J]. *Mol Cell*, 2013, 51(5): 618-631.
- [13] EID A A, LEE D Y, ROMAN L J, et al. Sestrin 2 and AMPK connect hyperglycemia to Nox4-dependent endothelial nitric oxide synthase uncoupling and matrix protein expression [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(17): 3439-3460.
- [14] HO A, CHO C S, NAMKOONG S, et al. Biochemical basis of sestrin physiological activities [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(7): 621-632.
- [15] RHEE S G, BAE S H. The antioxidant function of sestrins is mediated by promotion of autophagic degradation of Keap1 and Nrf2 activation and by inhibition of mTORC1 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(Pt B): 205-211.
- [16] KIM H J, JOE Y, KIM S K, et al. Carbon monoxide protects against hepatic steatosis in mice by inducing sestrin-2 via the PERK-eIF2 α -ATF4 pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 110: 81-91.
- [17] MORSCH A, WISNIEWSKI E, LUCIANO T F, et al. Cigarette smoke exposure induces ROS-mediated autophagy by regulating sestrin, AMPK, and mTOR level in mice [J]. *Redox Rep*, 2019, 24(1): 27-33.
- [18] SUN X, HAN F, LU Q, et al. Empagliflozin ameliorates obesity-related cardiac dysfunction by regulating sestrin 2-mediated AMPK-mTOR signaling and redox homeostasis in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Diabetes*, 2020, 69(6): 1292-1305.
- [19] 刘 艳, 曾高峰. 骨标志物水平与 2 型糖尿病患者心血管疾病风险研究 [J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48(4): 356-359.
- [20] WILLIAM T F. Regulation of adipocyte and macrophage functions by mTORC1 and 2 in metabolic diseases [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(1): 1900768.

- [21] BAE E J, XU J F, OH D Y, et al. Liver-specific p70 S6 kinase depletion protects against hepatic steatosis and systemic insulin resistance[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(22): 18769-18780.
- [22] LI H, LIU S, YUAN H, et al. Sestrin 2 induces autophagy and attenuates insulin resistance by regulating AMPK signaling in C2C12 myotubes[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 354(1): 18-24.
- [23] LEE J H, BUDANOV A V, TALUKDAR S, et al. Maintenance of metabolic homeostasis by sestrin 2 and sestrin 3[J]. *Cell Metab*, 2012, 16(3): 311-321.
- [24] MOHANY K M, RUGAIE O A. Association of serum sestrin 2 and betatrophin with serum neutrophil gelatinase associated lipocalin levels in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(1): 249-256.
- [25] NOURBAKHS M, SHARIFI R, GHORBANHOSEINI S S, et al. Evaluation of plasma TRB3 and sestrin 2 levels in obese and normal-weight children[J]. *Child Obes*, 2017, 13(5): 409-414.
- [26] CHUNG H S, HWANG H J, HWANG S Y, et al. Association of serum sestrin 2 level with metabolic risk factors in newly diagnosed drug-naïve type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 144: 34-41.
- [27] HWANG H J, JUNG T W, CHOU J H, et al. Knockdown of sestrin 2 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.
- [28] SUNDARARAJAN S, JAYACHANDRAN I, BALASUBRAMANYAM M, et al. Sestrin 2 regulates monocyte activation through AMPK-mTOR nexus under high-glucose and dyslipidemic conditions[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 120(5): 8201-8213.
- [29] SUNDARARAJAN S, JAYACHANDRAN I, SUBRAMANIAN S C, et al. Decreased sestrin levels in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia and their association with the severity of atherogenic index[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(7): 1395-1405.
- [30] HU H J, SHI Z Y, LIN X L, et al. Upregulation of sestrin 2 expression protects against macrophage apoptosis induced by oxidized low-density lipoprotein [J]. *DNA Cell Biol*, 2015, 34(4): 296-302.
- [31] STELL M F, GRAAF A A, GROEN A K. Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 94.
- [32] COBBINA E, AKHLAGHI F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters[J]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(2): 197-211.
- [33] KO Y H, WONG T C, HSU Y Y, et al. The correlation between body fat, visceral fat, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2017, 15(6): 304-311.
- [34] LI M, XU C, SHI J, et al. Fatty acids promote fatty liver disease via the dysregulation of 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase/hydrogen sulfide pathway[J]. *Gut*, 2018, 67(12): 2169-2180.
- [35] BRAUD L, BATAULT S, MEYER G, et al. Reboul, antioxidant properties of tea blunt ROS-dependent lipogenesis: beneficial effect on hepatic steatosis in a high fat-high sucrose diet NAFLD obese rat model[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 40: 95-104.
- [36] WANG M, XU Y, LIU J, et al. Recent insights into the biological functions of sestrins in health and disease[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(5): 1731-1741.
- [37] HAN X, DING C H, ZHANG G D. Liraglutide ameliorates obesity-related nonalcoholic fatty liver disease by regulating sestrin 2-mediated Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(4): 895-901.
- [38] HE J P, ZHANG G Y, PANG Q, et al. SIRT6 reduces macrophage foam cell formation by inducing autophagy and cholesterol efflux under ox-LDL condition[J]. *FEBS J*, 2017, 284(9): 1324-1337.
- [39] KASIKARA C, DORAN A C, CAI B, et al. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7): 2713-2723.
- [40] FREDMAN G, TABAS I. Boosting inflammation resolution in atherosclerosis: the next frontier for therapy[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(6): 1211-1221.
- [41] LIAN J, LI J, DAI D, et al. A lack of association between the CRP rs2794520 polymorphism and coronary artery disease[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(1): 110-114.
- [42] RIJ T L S, UTSCH L, LUTTER R, et al. Oxidative stress: promoter of allergic sensitization to protease allergens? [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1112.
- [43] YE J, WANG M, XU Y, et al. Sestrins increase in patients with coronary artery disease and associate with the severity of coronary stenosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 472: 51-57.
- [44] KISHIMOTO Y, AOYAMA M, SAITA E, et al. Association between plasma sestrin 2 levels and the presence and severity of coronary artery disease[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 7439574.

(此文编辑 曾学清)