

冠心病患者血清 Sestrin2 水平及其与基质金属蛋白酶及炎症因子的关系[▲]

高 钊 曾广伟 樊贝贝 方 东 孙梦娜 贾 磊

(西安国际医学中心医院心脏内科,陕西省西安市 710100,电子邮箱:qiqxhengj@163.com)

【摘要】 目的 探讨冠心病患者血清 Sestrin2 水平及其与基质金属蛋白酶(MMP)及炎症因子的关系。**方法** 选择123例冠心病患者,根据疾病类型分为急性冠状动脉综合征(ACS)组69例和慢性心肌缺血综合征(CIS)组54例,另选择109例体检者为对照组。比较不同疾病类型、冠状动脉病变支数(单支组、双支组、多支组)、冠状动脉病变程度(轻度组、中度组、重度组)的冠心病患者,以及冠心病患者与对照组的血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 水平。分析冠心病患者血清 Sestrin2 水平与 Gensini 评分及血清 MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平的相关性。**结果** ACS组、CIS组患者血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平高于对照组,且ACS组患者上述指标水平高于CIS组(均 $P < 0.05$)。单支组、双支组、多支组,以及轻度组、中度组、重度组患者的血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平依次升高(均 $P < 0.05$)。冠心病患者血清 Sestrin2 水平与 Gensini 评分及血清 MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平呈正相关(均 $P < 0.05$)。**结论** 冠心病患者血清 Sestrin2 水平升高,并与冠状动脉病变程度密切相关;Sestrin2 可能通过调控血清 MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平参与冠状动脉病变过程。

【关键词】 冠心病;动脉粥样硬化;炎症反应;Sestrin2;基质金属蛋白酶;炎症因子

【中图分类号】 R 543.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2021)23-2769-05

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2021.23.01

Serum Sestrin2 level and its relationship with matrix metalloproteinase and inflammatory factors in patients with coronary heart disease

GAO Zhao, ZENG Guang-wei, FAN Bei-bei, FANG Dong, SUN Meng-na, JIA Lei

(Department of Cardiology, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, China)

【Abstract】 Objective To investigate serum Sestrin2 level and its relationship with matrix metalloproteinase(MMP) and inflammatory factors in patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 123 patients with coronary heart disease selected were divided into acute coronary syndrome(ACS) group($n=69$) and chronic myocardial ischemia syndrome(CIS) group($n=54$) according to the classification of the disease. In addition, 109 check-up individuals were enrolled as control group. Serum Sestrin2, MMP-2, MMP-9, interleukin(IL)-6, and IL-1 β levels were compared between patients with different types of coronary heart disease, between coronary heart disease patients with different numbers of coronary artery lesions(i.e. single-vessel group, two-vessel group and multiple-vessel group), or between coronary heart disease patients with different severities of coronary artery lesions(i.e. mild group, moderate group and severe group); and the aforementioned levels of patients with coronary heart disease were compared with those of the control group. The correlations of serum Sestrin2 level with Gensini score and serum levels of MMP-2, MMP-9, IL-6, and IL-1 β were analyzed in patients with coronary heart disease. **Results** The serum levels of Sestrin2, MMP-2, MMP-9, IL-6, and IL-1 β in the ACS and CIS groups were higher than those in the control group, and the aforementioned indicators

[▲]基金项目:陕西省自然科学基金(2018JM01056)

作者简介:高钊(1986~),男,硕士,主治医师,研究方向:冠心病基础与临床。

通信作者:贾磊(1982~),男,本科,主治医师,研究方向:冠心病基础与临床,电子邮箱:14562188@qq.com。

in the ACS group were higher than those in the CIS group (all $P < 0.05$). Serum Sestrin2, MMP-2, MMP-9, IL-6, and IL-1 β levels increased in the sequence of the single-vessel group, the two-vessel group and the multiple-vessel group, and also increased in the sequence of the mild group, the moderate group and the severe group (all $P < 0.05$). Serum Sestrin2 level positively correlated with the Gensini score and serum levels of MMP-2, MMP-9, IL-6, and IL-1 β in patients with coronary heart disease (all $P < 0.05$). **Conclusion** Serum Sestrin2 level is elevated in patients with coronary heart disease and closely correlates with the severity of coronary artery lesion. Sestrin2 may be involved in the process of coronary lesion development by regulating serum levels of MMP-2, MMP-9, IL-6, and IL-1 β .

【Key words】 Coronary heart disease, Atherosclerosis, Inflammatory response, Sestrin2, Matrix metalloproteinase, Inflammatory factor

冠心病是导致中老年人死亡的主要原因,随着社会老龄化加剧,近年来因冠心病住院的患者不断增加,病死率持续增长,给社会和家庭带来了沉重的负担^[1]。动脉粥样硬化是冠心病发病的主要病理基础之一,慢性炎症反应、细胞外基质重构和转化均参与动脉粥样硬化的发生和进展^[1-2]。Sestrin2 是一种应激诱导型抗氧化蛋白,具有抗氧化应激、抑制缺血再灌注损伤的作用,并能调控血栓形成^[3],被证实参与急性缺血性脑卒中的发病过程^[4],但 Sestrin2 对冠心病的发生和发展是否有影响及其作用机制如何尚未清楚。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9 在细胞外基质和胶原代谢过程中发挥重要作用^[5]。白细胞介素(Interleukin, IL)-6、IL-1 β 是机体活性较高的促炎因子,参与动脉粥样硬化的发生和发展^[6-7]。Sestrin2 是否与 MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 相互作用参与冠心病的发生和发展也尚未清楚。因此,本研究检测冠心病患者血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 的水平,并分析上述因子的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2019 年 10 月至 2020 年 6 月我院心脏内科收治的 123 例冠心病患者作为研究对象。纳入标准:均经冠状动脉造影证实冠状动脉病变,符合冠心病诊断标准^[8]。排除标准:(1)先天性心脏病、风湿性心脏病、瓣膜病等其他心脏疾病;(2)主动脉夹层、主动脉瘤患者;(3)合并血液疾病、免疫疾病、恶性肿瘤者。其中男性 66 例,女性 57 例,年龄 53 ~ 73 (64.23 \pm 4.13) 岁,体质指数[24.12(21,27)] kg/m²,基础疾病:高血压 48 例,糖尿病 43 例,高脂血症 51 例;吸烟史(1 支/d,连续吸烟 \geq 6 个月) 45 例;冠心病类型^[9]:急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS) 组 69 例,慢性心肌缺血综合征(chronic myocardial ischemia syndrome, CIS) 组 54 例。另选择 109 例体检者作为对照组。纳入标准:年龄、性别与观察组匹配

者。排除心血管疾病者、高血压、免疫疾病和血液系统疾病者。其中男性 65 例,女性 44 例,年龄 55 ~ 75 (64.69 \pm 4.52) 岁,体质指数[23.85(21,27)] kg/m²,基础疾病:糖尿病 31 例,高脂血症 33 例;吸烟史 32 例。两组年龄、性别、体质指数、基础疾病情况、吸烟史比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。所有受试者均对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究获得我院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平的检测:采集冠心病患者入院后 24 h 内、对照组体检当日的空腹静脉血 5 mL,静置后取上清液置于 TGL-15M 台式微量高速冷冻离心机(湖南平凡科技有限公司)在 4 $^{\circ}$ C 下以 3 000 r/min 离心 15 min(离心半径 10 cm),取血清置于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平,仪器为 Multiskan SkyHigh 全波长酶标仪(美国赛默飞公司),试剂盒购自北京科美东雅生物技术有限公司(批号:H135217, A3261, 41247, 06538, G05432)。

1.2.2 冠状动脉病变的评价:冠心病患者按照 Judkins 法^[10]进行冠状动脉造影术,根据冠状动脉造影结果记录病变冠状动脉支数(单支病变、双支病变、三支及以上病变),并根据冠状动脉病变情况进行 Gensini 评分^[11],Gensini 评分对病变部位(左主干记 5 分,左前降支或回旋支近段记 2.5 分,左前降支中段记 1.5 分,左前降支远段记 1 分,左回旋支中、远段记 1 分,右冠状动脉记 1 分,小分支记 0.5 分)和狭窄程度(1% ~ 25% 记 1 分,26% ~ 50% 记 2 分,51% ~ 75% 记 4 分,76% ~ 90% 记 8 分,91% ~ 99% 记 16 分,完全堵塞记 32 分)进行打分,病变部位得分乘以该部位狭窄程度得分为该部位评分,多支病变血管取各自评分之和。Gensini 评分 \leq 40 分为轻度,41 ~ 79 分为中度, \geq 80 分为重度^[11],根据

Gensini 评分将冠心病患者分为轻度组(45例)、中度组(51例)和重度组(27例)。根据冠状动脉病变支数将患者分为单支组(单支病变,42例)、双支组(双支病变,56例)、多支组(三支及以上病变,25例)。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验或单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;非正态分布的计量资料以 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,比较采用 Mann-Whitney u 检验;计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 秩相关分析 Sestrin2 与 Gensini 评分的相关性,多重线

表1 3组受试者血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Sestrin2 (ng/mL)	MMP-2 ($\mu\text{g/mL}$)	MMP-9 ($\mu\text{g/mL}$)	IL-6 (pg/mL)	IL-1 β ($\mu\text{g/mL}$)
ACS 组	69	15.24 \pm 4.09 ^{①②}	143.26 \pm 21.35 ^{①②}	135.64 \pm 19.86 ^{①②}	115.52 \pm 29.73 ^{①②}	5.30 \pm 1.27 ^{①②}
CIS 组	54	12.02 \pm 3.23 ^①	74.12 \pm 13.56 ^①	62.35 \pm 10.85 ^①	83.26 \pm 18.46 ^①	3.42 \pm 0.85 ^①
对照组	109	7.02 \pm 2.31	21.35 \pm 5.26	16.35 \pm 3.49	22.85 \pm 6.91	2.53 \pm 0.36
F 值		16.352	25.467	26.341	29.341	10.467
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与 CIS 组比较,② $P < 0.05$ 。

2.2 不同冠状动脉病变支数患者血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平的比较 单支组、双

性回归分析 Sestrin2 与 MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3组受试者血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平的比较 ACS 组、CIS 组患者血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平高于对照组($P < 0.05$),且 ACS 组患者上述指标水平高于 CIS 组($P < 0.05$),见表 1。

表2 不同冠状动脉病变支数患者血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Sestrin2 (ng/mL)	MMP-2 ($\mu\text{g/mL}$)	MMP-9 ($\mu\text{g/mL}$)	IL-6 (pg/mL)	IL-1 β ($\mu\text{g/mL}$)
单支组	42	10.02 \pm 2.68	101.26 \pm 10.35	97.15 \pm 8.94	91.64 \pm 19.35	2.01 \pm 0.65
双支组	56	14.95 \pm 3.75 ^①	113.35 \pm 15.69 ^①	102.24 \pm 13.65 ^①	102.84 \pm 21.47 ^①	4.12 \pm 0.83 ^①
多支组	25	17.70 \pm 4.69 ^{①②}	129.80 \pm 25.34 ^{①②}	116.81 \pm 21.35 ^{①②}	114.36 \pm 25.82 ^{①②}	9.41 \pm 2.03 ^{①②}
F 值		9.352	10.487	12.354	16.384	7.492
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与单支组比较,① $P < 0.05$;与双支组比较,② $P < 0.05$ 。

2.3 不同冠状动脉病变程度患者血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平的比较 轻度组、中

支组、多支组患者血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平依次升高($P < 0.05$),见表 2。

表3 不同冠状动脉病变程度患者血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Sestrin2 (ng/mL)	MMP-2 ($\mu\text{g/mL}$)	MMP-9 ($\mu\text{g/mL}$)	IL-6 (pg/mL)	IL-1 β ($\mu\text{g/mL}$)
轻度组	45	9.68 \pm 2.85	100.56 \pm 10.42	97.68 \pm 8.45	90.85 \pm 18.75	2.03 \pm 0.61
中度组	51	15.02 \pm 3.82 ^①	114.82 \pm 16.09 ^①	103.42 \pm 13.71 ^①	102.98 \pm 20.72 ^①	4.35 \pm 0.85 ^①
重度组	27	18.48 \pm 5.01 ^{①②}	129.87 \pm 25.76 ^{①②}	113.19 \pm 20.75 ^{①②}	115.80 \pm 26.35 ^{①②}	8.78 \pm 2.01 ^{①②}
F 值		16.958	10.243	17.482	16.823	13.482
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,① $P < 0.05$;与中度组比较,② $P < 0.05$ 。

2.4 冠心病患者血清 Sestrin2 水平与 Gensini 评分及血清 MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平的相关性 Spearman 秩相关分析结果显示,冠心病患者血清 Sestrin2 水平与 Gensini 评分呈正相关($r_s = 0.820$, $P < 0.001$)。以血清 Sestrin2 水平为因变量,血清

度组、重度组患者血清 Sestrin2、MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平依次升高($P < 0.05$),见表 3。

MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平为自变量(均以实际值纳入方程),建立多重线性回归方程,结果显示,冠心病患者血清 MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平均与血清 Sestrin2 水平均呈正相关(均 $P < 0.05$)。见表 4。

表4 冠心病患者血清 Sestrin2 水平与血清 MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平相关性的多重线性回归分析

因素	β 值	SE 值	b 值	t 值	P 值
MMP-2	0.492	0.116	0.564	6.251	0.004
MMP-9	0.503	0.137	0.426	10.026	0.001
IL-6	0.671	0.182	0.626	13.215	<0.001
IL-1 β	0.586	0.167	0.513	10.462	<0.001

注: $R^2 = 52.201$, 调整后 $R^2 = 55.173$, $F = 25.012$, $P < 0.001$ 。

3 讨论

冠心病病理生理基础为冠状动脉粥样硬化型斑块发生破裂,继发血栓,导致急性或亚急性心肌缺血,因此,动脉粥样硬化是导致冠心病发病的主要因素之一,而动脉粥样硬化是多因素长期综合作用的结果,可能涉及血小板活化、内皮功能损伤、炎症反应、氧化应激、细胞外基质重构等^[1-2]。探讨影响动脉粥样硬化相关的分子机制有助于了解冠心病的发病机制,指导临床治疗,并为疾病的诊断和预后评估提供理论依据。

Sestrin2 是一种高度保守、应激诱导抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的蛋白分子,属于 Sestrin 家族成员,其编码基因位于6号染色体,具有抗氧化应激、抗内质网应激的作用^[12]。在内质网应激和缺氧诱导下 Sestrin2 表达上调,通过调节 mTOR 信号通路抑制 mTOR 表达,减少活性氧积聚,发挥抗氧化应激作用,进而减轻组织缺血再灌注损伤^[13]。现有研究显示, Sestrin2 通过 Sestrin2/Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/核红细胞相关因子 2(nuclear erythroid-related factor 2, Nrf2) 通路发挥抗氧化作用,参与心血管疾病、神经退行性疾病、癌症等多种疾病的发病机制^[14]。本研究发现,冠心病患者血清 Sestrin2 水平较正常人群升高($P < 0.05$),在不同冠心病类型、冠状动脉病变支数、冠状动脉病变程度患者中血清 Sestrin2 表达水平均存在差异性($P < 0.05$), Spearman 秩相关分析结果显示冠心病患者血清 Sestrin2 水平与 Gensini 评分呈正相关($P < 0.05$),说明 Sestrin2 参与冠心病的发生和进展,可反映冠状动脉病变严重程度。Kishimoto 等^[15]的研究显示,颈动脉粥样硬化患者血浆 Sestrin2 水平升高,且与颈动脉斑块评分呈正相关,指出血浆 Sestrin2 浓度升高可能是对颈动脉粥

样硬化进展的保护性反应。Nrf2 作为调控多种抗氧化基因的关键调节因子,其表达升高有助于促使抗氧化相关蛋白表达^[16],在心肌缺血缺氧应激下 Sestrin2 表达上调,增强自噬诱导 Keap1 降解,而 Keap1 又可靶向 Nrf2,进而发挥抗氧化应激和抗缺血再灌注损伤的作用,因此, Sestrin2 可能通过调控 Keap1/Nrf2 参与冠心病的发病。Sestrin2 还可通过腺苷一磷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)-mTOR 调节糖脂代谢以及单核细胞极化和单核细胞与内皮细胞之间的黏附,从而参与动脉粥样硬化形成^[16]。

动脉粥样硬化是一种动脉壁的慢性炎症反应,是血管壁对应激性损伤的异常反应^[17]。MMP 是一类依赖锌和钙的内肽酶,通过降解细胞外基底膜、胶原、明胶等多种成分,促进平滑肌细胞增殖、迁移,导致动脉粥样硬化斑块破裂,进而促进动脉粥样硬化发展^[18]。MMP-2、MMP-9 是 MMP 家族成员,通过促进平滑肌细胞迁移至内膜,诱导粥样斑块形成,并通过降解细胞胶原和外基质促使斑块不稳定、破裂,导致血栓形成^[5]。IL-6 是炎症级联反应上游炎性细胞因子,可诱发内皮细胞表达黏附因子和趋化因子,激活单核细胞释放炎性细胞因子,进而促使脂质在颈动脉血管壁聚集,导致动脉粥样硬化血栓形成^[19]。IL-1 β 是血管炎性反应的诱导剂,具有较强的致炎作用,通过诱导内皮细胞黏附分子合成,增加血管平滑肌细胞活化增殖,参与动脉粥样硬化进程^[7]。本研究中冠心病患者血清 MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平高于对照组,且其水平随着冠状动脉病变支数增多、病情程度加重而升高($P < 0.05$),提示炎性因子、MMP 与冠心病发病机制有关。多重线性回归分析结果显示,血清 MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平与血清 Sestrin2 水平呈正相关($P < 0.05$),说明在冠状动脉粥样硬化过程中 Sestrin2 可能与 MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 相互作用从而参与冠心病的发生和发展。动物研究显示, Sestrin2 蛋白通过调控 MMP、炎性因子水平,抑制动脉粥样硬化病变过程^[21]。Hwang 等^[21]发现,敲除小鼠 H9c2 细胞中的 Sestrin2 后, AMPK 磷酸化水平降低,抗氧化基因表达下调,导致氧化氢酶、超氧化物歧化酶水平降低,活性氧产生增多,可以增加心脏组织中 MMP-2、MMP-9 的表达,提示 Sestrin2 通过调控 MMP-2、MMP-9 表达参与心脏氧化应激反应损伤机制。Wang 等^[22]发现, Sestrin2 过表达可通过抑制磷

酸化核糖体蛋白 S6 激酶信号通路, 激活磷酸化 AMPK 信号通路, 降低肿瘤坏死因子 α 、IL-6 水平, 抑制炎症反应, 保护脂多糖介导的大鼠心肌细胞损伤, 说明在心肌损伤过程中 Sestrin2 具有调控炎症因子的作用。结合本研究结果, 笔者认为, 在冠心病发病过程中, Sestrin2 可能通过调控血清 MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平参与冠状动脉粥样硬化过程, Sestrin2 在冠心病患者血清中表达升高, 是对过度炎症反应、细胞外基质重构的保护性反应。

综上所述, 冠心病患者血清 Sestrin2 表达水平升高, 血清 Sestrin2 水平与冠状动脉病变支数、病变严重程度密切相关, Sestrin2 可能通过调控血清 MMP-2、MMP-9、IL-6、IL-1 β 水平参与冠状动脉病变过程, 其有望成为冠心病诊断、病情评估的潜在生物学指标和治疗靶点。

参 考 文 献

[1] Wirtz PH, von Känel R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(11):111.

[2] Ezhov M, Safarova M, Afanasieva O, et al. Matrix metalloproteinase 9 as a predictor of coronary atherosclerotic plaque instability in stable coronary heart disease patients with elevated lipoprotein(a) levels [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(4):129.

[3] 靳文, 鄢文, 李冬义, 等. Sestrin2 在慢性肾功能不全小鼠动脉粥样硬化血栓形成中的作用和机制 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(15):2370-2374.

[4] 张金枝, 王丽娟, 张潇. 急性缺血性脑卒中患者血清 Sestrin2 水平与病情严重程度及预后的相关性分析 [J]. *河北医学*, 2019, 25(2):259-262.

[5] 张驰, 李晓怡, 杨蓓, 等. 联合检测 MMP2 和 MMP9 在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中的临床意义 [J]. *东南大学学报(医学版)*, 2019, 38(1):51-56.

[6] Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection [J]. *Circ Res*, 2016, 118(1):145-156.

[7] Khan R, Rheaume E, Tardif JC. Examining the role of and treatment directed at IL-1 β in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(11):53.

[8] 佚名. 冠心病诊断参考标准(1974年修订) [J]. *人民军医*, 1976, 1:77-78.

[9] 蓝景生, 董吁钢, 蔡兴明, 等. 冠心病外周血单个核细胞 Toll 样受体的表达及其与心血管危险因素聚集性的关系 [J]. *临床心血管病杂志*, 2008, 24(2):95-98.

[10] Turan B, Erkol A, Mutlu A, et al. Effectiveness of left Judkins

catheter as a single multipurpose catheter in transradial coronary angiography from right radial artery: a randomized comparison with conventional two-catheter strategy [J]. *J Interv Cardiol*, 2016, 29(3):257-264.

[11] 邵启文, 刘长梅, 逯莹, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 mCRP、GAS 与冠状动脉病变程度相关性研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(9):862-865.

[12] Wolfson RL, Chantranupong L, Saxton RA, et al. Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway [J]. *Science*, 2016, 351(6268):43-48.

[13] 郭明, 夏中元. Sestrin2 抗氧化应激作用在缺血再灌注中的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(17):28-31.

[14] Pasha M, Eid AH, Eid AA, et al. Sestrin2 as a novel biomarker and therapeutic target for various diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:3296294.

[15] Kishimoto Y, Saita E, Ohmori R, et al. Plasma sestrin2 concentrations and carotid atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 504:56-59.

[16] 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. doi:10.1002/jcb.28102.

[17] Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(12):1243-1252.

[18] Johnson JL. Metalloproteinases in atherosclerosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816:93-106.

[19] Li J, Zhao X, Meng X, et al. High-sensitive C-reactive protein predicts recurrent stroke and poor functional outcome: subanalysis of the clopidogrel in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events trial [J]. *Stroke*, 2016, 47(8):2025-2030.

[20] 孙云丰, 杨克平. Sestrin2 蛋白对动脉粥样硬化的干预效果及作用机制研究 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(21):3526-3530.

[21] Hwang HJ, Kim JW, Chung HS, et al. Knockdown of sestrin2 increases lipopolysaccharide-induced oxidative stress, apoptosis, and fibrotic reactions in H9c2 cells and heart tissues of mice via an AMPK-dependent mechanism [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018:6209140.

[22] Wang Z, Bu L, Yang P, et al. Alleviation of sepsis-induced cardiac dysfunction by overexpression of Sestrin2 is associated with inhibition of p-S6K and activation of the p-AMPK pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3):2511-2518.