

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 21. 022

发育及 DNA 损伤反应调节蛋白 1 的研究进展^{*}

刘云梦¹, 赵学军², 罗振华³, 尚鲁俊², 莫 非¹综述, 张 华^{1,2△}审校

1. 贵州医科大学医学检验学院, 贵州贵阳 550004; 2. 贵州省人民医院检验科, 贵州贵阳 550002;

3. 贵州省人民医院中心实验室, 贵州贵阳 550002

摘 要:发育及 DNA 损伤反应调节蛋白 1(RED D1)是一种应激诱导蛋白,广泛低表达于人体正常组织中。RED D1 在多种刺激条件下能被迅速诱导,包括缺氧、DNA 损伤、能量/营养失衡、糖皮质激素等,参与调节新陈代谢、线粒体功能、氧化应激、自噬及细胞存活。RED D1 通常产生有害影响参与疾病的进展,包括糖尿病相关并发症、神经退行性疾病、抑郁症、癌症、炎症性疾病等。然而,它也能保护肝脏免受氧化剂损伤和肝纤维化发展。其作用机制可能与 RED D1 分别与 14-3-3 蛋白、核因子 κ B 抑制因子 α 和硫氧还蛋白相互作用蛋白或葡萄糖调节蛋白来调节雷帕霉素复合物 1 信号传导、核因子- κ B 激活和细胞促氧化或抗氧化活性有关。然而,RED D1 在疾病中的分子机制尚不清晰。因此,该综述总结了 RED D1 表达的分子机制、生物学功能,以及 RED D1 在疾病中的研究进展,以期为进一步的疾病机制研究提供参考依据。

关键词:发育及 DNA 损伤反应调节蛋白 1; 新陈代谢; 氧化应激; 疾病进展; 生物学功能

中图法分类号:R363;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)21-3006-08

Research progress of regulated in development and DNA damage responses 1^{*}

LIU Yunmeng¹, ZHAO Xuejun², LUO Zhenhua³, SHANG Lujun², MO Fei¹, ZHANG Hua^{1,2△}

1. School of Medical Laboratory, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004,

China; 2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Guizhou, Guiyang,

Guizhou 550002, China; 3. Central Laboratory, People's Hospital of

Guizhou, Guiyang, Guizhou 550002, China

Abstract: Regulated in development and DNA damage responses 1 (RED D1) is a stress-inducible protein that is typically expressed at low levels in normal human tissues. RED D1 can be transiently induced by various stimuli, including hypoxia, DNA damage, energy/nutrient imbalance and glucocorticoids, and involve in the regulation of metabolism, mitochondrial function, oxidative stress, autophagy and cell fate. Although RED D1 is generally associated with detrimental effects and contributes to the progression of diseases such as diabetes-related complications, neurodegenerative diseases, depression, cancer, and inflammatory diseases, it also protects the liver against oxidative damage and the progression of hepatic fibrosis. Its mechanism of action may be related to the interactions of RED D1 with 14-3-3 proteins, nuclear factor- κ B inhibitor α , thioredoxin-interacting protein, or glucose-regulated protein respectively, thereby regulating mammalian target of rapamycin complex 1 signaling, nuclear factor- κ B activation, and cellular pro-oxidative or antioxidant activities. Nevertheless, the molecular mechanism of RED D1 in diseases remains unclear. Therefore, this review summarizes the molecular mechanisms of RED D1 expression, its biological functions, and the research progress of RED D1 in diseases, aiming to provide a reference for further studies on disease mechanisms.

Key words: regulated in development and DNA damage responses 1; metabolism; oxidative stress; disease progression; biological function

发育及 DNA 损伤反应调节蛋白 1(RED D1)是 DNA 损伤诱导转录蛋白家族成员之一,由多种细胞应 激源诱导,在调节细胞功能和代谢及各种疾病的发病机制中发挥重要作用。多项研究表明,RED D1 参与调节

^{*} 基金项目:贵州省卫生健康委员会科学技术基金项目(gzwmkj2025-616);贵州省卫生健康委员会科学技术基金项目(gzwmkj2021-357);贵州省人民医院人才基金项目[(2023)-43];贵州省人民医院科研基金(GZSYQN202214)。

[△] 通信作者, E-mail: 780837482@qq. com。

引用格式:刘云梦,赵学军,罗振华,等.发育及 DNA 损伤反应调节蛋白 1 的研究进展[J].检验医学与临床,2025,22(21):3006-3012.

各种细胞功能,包括蛋白质和脂质合成及糖酵解、线粒体功能、活性氧(ROS)生成和自噬^[1]。REDD1 表达增加涉及多种致病过程,例如糖尿病视网膜病变、肌肉萎缩和肝脂肪变性、神经变性、肺气肿、肿瘤发生和肿瘤血管生成。此外,REDD1 可减弱肝脏对氧化剂的敏感性和减少四氯化碳诱导的肝纤维化的发生^[2-9]。由此可见,REDD1 作为细胞生长过程中重要的调节因子,与各种疾病密切相关。然而其在疾病发生发展中的具体作用机制尚未阐明清楚。因此,本文分析了 REDD1 的细胞功能、分子机制和与疾病的关系,以期为其在疾病机制研究中提供线索。

1 REDD1 概述

REDD1 又称为 RTP801 或地塞米松诱导基因 2 (Dig2)或 DNA 损伤诱导转录本 4(DDIT4),是由位于人类染色体 10q24.33 上的 DDIT4 基因编码,由 232 个氨基酸组成,相对分子质量为 25×10^3 ,是一种富含丝氨酸的酸性蛋白质。REDD1 是一种进化上保守的蛋白,在 C 端具有进化上保守的序列,该序列与黑腹果蝇、大鼠、小鼠、非洲蟾蜍具有同源性^[10]。

2 REDD1 表达和调控

REDD1 主要位于细胞质,但也存在于细胞核、细胞膜和线粒体中^[11]。正常情况下,REDD1 在人体大多数组织中普遍呈低水平表达,其在肝脏和胃中呈高水平表达,其低水平表达与其半衰期短有关。REDD1 的半衰期为 5~20 min。据报道,蛋白酶体抑制剂 MG-132 可升高 REDD1 水平,表明其通过蛋白酶体降解调节蛋白质稳定性。另一项研究表明,REDD1 通过糖原合成酶激酶 $\beta 3$ (GSK $\beta 3$)在 Ser19、Thr23 和 Thr25 位点被磷酸化,被 CUL4A-DBP1-ROC1- β -TRCP E3 连接酶复合物介导的泛素化降解系统迅速降解^[11]。此外,REDD1 也可以诱导 ROS 产生,通过线粒体 ROS/缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)轴的负反馈通路进行转录下调^[12]。

REDD1 表达可被多种激素和生长因子诱导上调,包括糖皮质激素、儿茶酚胺(肾上腺素和去甲肾上腺素)、胰岛素、胰岛素样生长因子-1、醛固酮、睾酮、雌激素、生长激素、维生素 D 和褪黑激素^[11,13-15]。糖皮质激素诱导的 REDD1 通过抑制雷帕霉素复合物 1 (mTORC1)介导的蛋白质合成来诱导肌肉萎缩^[16]。相反,睾酮与糖皮质激素、雌激素相比,它通过与雄激素受体结合来阻断糖皮质激素对 REDD1 基因的转录激活,从而防止糖皮质激素介导的骨骼肌中 mTORC1 信号传导的抑制^[11]。值得注意的是,其中某些激素,如胰岛素和糖皮质激素在生物体中呈现节律性分泌,通过微阵列分析显示,在生理情况下,REDD1 表达呈昼夜节律性^[17]。另一项研究表明,REDD1 是运动后骨骼肌中核心时钟表达所必需的^[18]。

此外,REDD1 作为 mTORC1 抑制剂,mTOR 被证明能参与调节昼夜节律行为表型^[19]。这些研究表明,REDD1 不仅是一种应激激素反应蛋白,也是生物稳态的重要调节因子,可能与昼夜节律的控制有关。

REDD1 表达在缺氧、禁食、葡萄糖剥夺和运动等引起的能量应激下被快速诱导。此外,REDD1 也在引起细胞损伤的条件下增加,如亚砷酸盐、酒精、ROS、DNA 损伤、慢性炎症和内质网应激等^[1]。

REDD1 表达受多种转录因子调节,以响应各种细胞应激。有研究表明,REDD1 启动子存在多种转录因子结合位点,如 HIF-1 α 、p53、糖皮质激素受体、Ets 样转录因子-1(Elk-1)、转录因子激活蛋白-1(AP-1)、激活转录因子 4(ATF4)、环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)、GATA 结合蛋白 2(GATA2)等,它们通过与 REDD1 的启动子结合而诱导其表达^[11-20]。例如,缺血、缺氧或胰岛素通过 HIF-1 α 激活诱导 REDD1 转录表达。禁食、饥饿通过介导 p53 激活,最终导致 REDD1 上调。此外,饥饿、禁食也会提高内源性糖皮质激素水平,从而激活其核受体促进 REDD1 表达。内质网应激通过蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)/真核翻译起始因子 2 α (eIF-2 α)轴介导 ATF4 激活,从而增加 REDD1 表达。香烟烟雾、砷酸盐和高血糖症通过上调 ROS 从而激活 c-Jun/AP-1、CCAAT 增强子结合蛋白(CEBP)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)/Elk-1 诱导 REDD1 表达。脂多糖(LPS)通过激活 CREB 来刺激 REDD1 表达。值得注意的是,信号转导及转录激活蛋白(STAT)3 在受到白细胞介素(IL)-6 刺激后被募集到 REDD1 启动子,降低 REDD1 启动子活性^[21]。

此外,近年来研究发现,高血糖诱导的 REDD1 表达上调还可以通过在 C150/C157 位点促进其形成氧化还原敏感的交叉链二硫键,使其发生变构调节,从而破坏了 REDD1 的溶酶体蛋白水解,减少 REDD1 降解^[22]。REDD1 表达还可通过表观遗传进行调控。DAI 等^[23]在甲状腺未分化癌中的研究发现,YTH 结构域家族 2 (YTHDF2)以 m6A 依赖性方式加速 REDD1 信使 RNA(mRNA)的降解,下调 REDD1 表达。另一项研究显示,蛋氨酸补充剂以 DNA 甲基转移酶 3A(DNMT3A)依赖性方式恢复 REDD1 启动子的 DNA 甲基化,从而抑制 ATF4 介导的 REDD1 转录^[24]。

3 REDD1 的生物学功能

3.1 REDD1 是 mTORC1 的抑制剂

丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 mTOR 存在于 2 个不同的复合体 mTORC1 和 mTORC2 中。mTORC1 是细胞增殖信号通路的关键调节因子,不仅促进蛋白质、脂质和核苷酸的生物合成,而且还通过抑制溶酶体合成和自噬来抑制分解代谢^[25]。其主要功能是通过磷酸化其下

游靶标 S6 激酶 1(S6K1)、真核起始因子 4E 结合蛋白 1(4E-BP1) 和真核延伸因子 2 激酶 (eEF2K) 来发挥作用,在不利于细胞生长的应激条件下,mTORC1 通路受到抑制,导致蛋白质合成速率降低,从而减少能量消耗。mTORC1 的活性受上游因子 REDD1 和结节性硬化蛋白 1(TSC1)和结节性硬化蛋白 2(TSC2)调节。在生理条件下,mTOR 活性被 TSC1/2 抑制;在生长因子刺激下,激活的蛋白激酶 B(AKT)磷酸化 TSC2,促进 TSC2 与 14-3-3 蛋白结合,导致 TSC2 从内膜转位到胞质溶胶、GTP 酶激活蛋白(GAP)活性丧失,从而抑制 Rheb-GTP 水解,导致 Rheb-GTP 水平升高和 mTORC1 激活。研究报道,缺氧诱导的 REDD1 以 TSC2 依赖性方式抑制 mTORC1 的激活,其通过与 14-3-3 蛋白结合并解离失活的 TSC2/14-3-3 复合物以维持 TSC2 的 GAP 活性并随后抑制 mTORC1 激活^[11]。此外,REDD1 还可以通过促进 AKT 的去磷酸化或降低 AKT 的磷酸化而抑制 AKT 活性,从而抑制 mTOR 活性^[26]。但是,缺氧诱导的 REDD1 仅阻断了 TSC2/14-3-3 结合,而不改变 AKT 或 TSC2 磷酸化。表明,尽管 REDD1 通过作为 14-3-3 螯合剂和 AKT 灭活剂的双重功能抑制 mTORC1 活性,但在不同的应激条件下其抑制 mTORC1 活性的途径是不同的。

3.2 REDD1 是核因子- κ B (NF- κ B) 通路的激活剂 转录因子 NF- κ B 参与调节多种靶基因表达,并影响到各种不同的生物学过程,包括免疫反应、细胞生长和存活、发育^[27]。NF- κ B 的激活主要被转化生长因子激酶 1(TAK1)/抑制核因子 κ B 激酶(IKK) $\alpha\beta$ 和 NF- κ B 诱导激酶(NIK)/IKK α 依赖性通路激活,即经典和非经典通路。此外,NF- κ B 的激活还可以通过 IKK 非依赖性通路激活,称为非典型 NF- κ B 通路^[28]。研究发现,REDD1 通过非典型通路激活 NF- κ B,引起炎症反应^[29]。REDD1 的 C 末端区域(氨基酸残基 178-229)可以与核因子 κ B 抑制因子 α (I κ B α)的锚蛋白重复结构域 1(ANK1,氨基酸残基 67-103)形成氢键和盐键,这种相互作用阻断了 I κ B α 与 NF- κ B p65 的结合,使 NF- κ B 从其无活性复合物中释放并易位到细胞核^[30]。然而,最近研究显示,糖尿病小鼠视网膜中诱导的 REDD1 表达通过促进 GSK3 β 的去磷酸化,从而增强 IKK 自磷酸化、降低 I κ B α 表达和增加 NF- κ B 活性^[31]。表明,REDD1 也涉及通过 IKK 依赖性通路激活 NF- κ B。此外,作为内源性 mTORC1 抑制剂,REDD1 还可通过抑制 mTORC1 信号通路来刺激 NF- κ B 活化和炎症反应。在 REDD1 和 TSC2 缺陷的免疫细胞中,LPS 诱导的 NF- κ B 活化和炎症因子减少,而使用雷帕霉素(mTOR 抑制剂)恢复了这些作用,但是其恢复效果并不明显或仅部分有效^[11,30]。这

些研究结果表明,REDD1 激活 NF- κ B 通路的途径多样,主要通过非典型途径激活 NF- κ B,独立于 mTORC1 活性发挥作用。

3.3 REDD1 是氧化应激的双重调节剂

3.3.1 REDD1 是促氧化剂 REDD1 可以增加细胞内 ROS 水平。在原代成纤维细胞中的研究显示,REDD1 过表达增加细胞内 ROS 水平和细胞自噬,而这些影响被 REDD1 或 TSC2 缺陷减弱。然而在 REDD1 缺陷细胞中,经雷帕霉素治疗后仅增加了部分细胞自噬,过表达 REDD1-RPAA 突变体(无法抑制 mTORC1)的细胞中仍可诱导细胞内 ROS 产生和细胞自噬^[32]。表明 REDD1 不依赖于 mTORC1 增加细胞内 ROS 水平和细胞自噬。有研究报道,REDD1 通过与硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)相互作用,增加自身的稳定性和活性,从而促进 REDD1 抑制 mTORC1 和 TXNIP 介导的细胞内 ROS 产生和积累,随后激活氧化应激诱导的自噬。并且在 REDD1 缺陷细胞中单独过表达 TXNIP 或 REDD1 不会增加细胞内的 ROS 水平,而 2 个蛋白的共表达升高了细胞内 ROS 水平,这进一步支持了上述观点^[32-33]。此外,高血糖诱导的 REDD1 通过 AKT/ GSK3 β 使核因子 E2-相关因子 2(Nrf2)磷酸化以促进其降解,从而减少抗氧化基因的表达,促进氧化应激^[34]。

3.3.2 REDD1 是抗氧化剂 REDD1 可以降低线粒体 ROS 的产生。线粒体相关内质网膜(MAM)通过促进 Ca^{2+} 从内质网到线粒体的转运来促进线粒体能量代谢^[35]。葡萄糖调节蛋白(GRP75)是在内质网和线粒体之间形成紧密接触的复合物的关键组分。研究发现,定位于线粒体的 REDD1 可通过直接与 GRP75 结合来破坏 MAM 的结构,从而降低线粒体电子传递链的效率,导致 O_2 消耗和 ATP 合成减少,以及线粒体 ROS 的产生减少^[36]。另一项研究显示 REDD1 也是线粒体复合物的一部分,它可与凋亡诱导因子(AIF)和卷曲螺旋卷曲螺旋结构域 4(CHCHD4)相互作用^[37]。在人角质形成细胞中敲低 REDD1 会使 AIF 表达下调,从而导致线粒体功能失调,ROS 增加和氧化磷酸化受损。综上所述,REDD1 在氧化应激中具有双重作用,不仅取决于不同的细胞类型和实验环境,而且还与其相互作用蛋白和细胞定位有关。

4 REDD1 与临床疾病的关系

4.1 REDD1 与糖尿病及其并发症的关系 糖尿病是一种由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损,导致血糖长时间处于高水平的慢性代谢性疾病。多项研究显示,REDD1 在胰岛素信号转导中起重要作用。与野生型小鼠相比,缺乏 REDD1 的小鼠表现出葡萄糖和胰岛素耐量受损,这与 AKT 的 Thr308/Ser473

磷酸化减少和骨骼肌中胰岛素受体-1(IRS-1)酪氨酸磷酸化减少一致,表明胰岛素敏感性降低^[38]。这在 3T3-L1 脂肪细胞中也得到了一致结果。表明 REDD1 功能丧失会导致胰岛素受体信号传导功能减弱。然而另一项研究结果显示,胰岛素诱导的 AKT Thr308 磷酸化及其底物的磷酸化在 REDD1 缺陷小鼠胚胎成纤维细胞中增强。表明 REDD1 功能丧失也会增加胰岛素受体信号传导,抑制胰岛素抵抗。其作用机制可能与 REDD1 诱导的炎症反应有关。肥胖是导致胰岛素抵抗和 2 型糖尿病(T2DM)的重要病因之一。REDD1 可以通过激活 NF- κ B 通路诱导肥胖小鼠模型中的细胞因子产生和炎症反应。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-1 β 通过激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 IKK β 而抑制 IRS-1 和 IRS-2 上多个丝氨酸/苏氨酸残基的磷酸化,随后抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/AKT 通路,促进肥胖诱导的胰岛素抵抗和炎症。使用 TNF- α 的重组拮抗剂或者 NF- κ B 通路抑制剂治疗肥胖小鼠可恢复高脂饮食诱导的肥胖小鼠的胰岛素敏感性^[11]。以上研究结果表明,REDD1 可通过刺激 NF- κ B 活化介导的炎症因子产生,从而抑制 IRS-2/PI3K/AKT 信号轴,促进胰岛素抵抗及 T2DM。

REDD1 促进糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病心脏病的发展,其致病机制不仅涉及 ROS 产生和氧化应激,而且也与 NF- κ B 激活有关。研究显示,REDD1 通过形成 REDD1/TXNIP 复合物或者 AKT/GSK3 β /Nrf2 通路诱导 ROS 生成和氧化应激而促进细胞死亡,在糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病中发挥作用^[34,39-40]。此外,在 REDD1 缺陷细胞中表达组成型活性 GSK3 β 可恢复 NF- κ B 活化,表明 REDD1 也通过依赖性 GSK3 β 激活促进 NF- κ B 的活化、巨噬细胞浸润和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体的激活^[41-43]。

4.2 REDD1 与神经系统疾病的关系 RYU 等^[44]研究发现,在帕金森病的细胞模型中 REDD1 蛋白表达水平显著升高。随后多项研究表明,REDD1 在帕金森病、阿尔茨海默病(AD)和亨廷顿病(HD)等多种神经退行性疾病中过表达,导致认知缺陷和神经炎症^[8,45]。REDD1 也参与抑郁相关行为的发生。此外,在脑缺血或者蛛网膜下腔出血时,REDD1 对神经元有一定的损伤作用^[38]。有研究显示,REDD1 通过抑制 mTOR 活性而减少蛋白质合成,从而对神经元活动和功能产生不利影响^[8]。此外,REDD1 是 parkin 蛋白的底物, parkin 蛋白功能丧失引起的 REDD1 水平升高可能是导致神经退行性病变的原因之一^[38]。最近针对 AD 研究显示,REDD1 可与 tRNA 连接酶复合物[造血干细胞 117 蛋白(HSPC117)、

DEAD-box 解旋酶 1(DDX1) 和 CGI-99]相互作用,阻碍转录因子 X-框结合蛋白 1(XBP1) 剪接及其转录靶标的表达,从而导致前体 tRNA 的积累、神经元变性,而沉默海马神经元中 REDD1 的表达促进了 XBP1 剪接并阻止了前体 tRNA 的积累^[46]。长链非编码 RNA-心肌损伤转录本(LncRNA-MIAT)通过上调 REDD1,增加微管相关蛋白轻链 3(LC3)-II/LC3-I、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(caspase3)的表达,而 p-mTOR、p62 和 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)的表达水平下降,促进缺血性卒中的神经细胞自噬和细胞凋亡。在 PC12 细胞中敲低 MIAT 后,通过增强 CUL4A-DDB1 泛素连接酶和 REDD1 的结合而使 REDD1 泛素化水平升高,从而下调其表达,从而导致自噬和凋亡相关蛋白表达减少^[47]。

4.3 REDD1 与肿瘤的关系 REDD1 具有抗肿瘤作用。有研究显示,在乳腺癌、胰腺癌和肺腺癌患者中 REDD1 表达水平降低,在 REDD1 基因缺陷的小鼠模型中肿瘤的发生、生长和转移增加^[11,48]。REDD1 也参与肝癌的发生^[49]。这可能与 REDD1 下调通过刺激 mTORC1 介导的肿瘤细胞增殖和增加线粒体 ROS 水平诱导 HIF-1 表达来促进肿瘤进展有关^[12,23,50]。REDD1 也在低剂量节律化疗抑制肿瘤血管生成和生长的过程中发挥重要作用^[51]。REDD1 也具有致癌作用。一项荟萃分析显示,高水平的 REDD1 与急性髓性白血病、乳腺癌、胶质母细胞瘤以及结肠癌和肺癌的预后不良有关^[38]。REDD1 也影响化疗药物治疗癌症。高表达的 REDD1 与膀胱尿路上皮癌患者较低的生存率相关,miR-22 通过抑制 REDD1 表达而抑制 REDD1-eEF2K 自噬轴使膀胱尿路上皮癌细胞对紫杉醇敏感^[52]。REDD1 表达下调可增加口腔鳞状细胞癌对顺铂的敏感性、非小细胞肺癌细胞对 EGFR 抑制剂的敏感性,以及改善阿司匹林在乳腺肿瘤亚群中的抗癌活性^[53-55]。此外,抑制 REDD1 的表达不仅改善了癌症恶病质性肌肉萎缩,也减少了糖皮质激素治疗淋巴瘤所产生的不良反应^[24,56]。这些结果表明,根据细胞类型及所处微环境的差异,REDD1 在癌症发展进程中会呈现出不同的调控作用。

4.4 REDD1 与衰老的关系 REDD1 是一种调节 ROS 产生的保守应激反应蛋白,参与各种年龄相关疾病的发病机制^[57]。通过使用生物信息学方法发现,REDD1 作为在动脉粥样硬化(AS)进展中差异表达的衰老相关基因,在 D-半乳糖(DG)诱导的衰老内皮细胞和衰老小鼠模型中 REDD1 表达上调。敲低 REDD1 或使用抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸(NAC)处理可以改善 DG 诱导的内皮细胞过早衰老并抑制 ROS 积累。REDD1 对 ROS 的调节作用可能与 DG

诱导的内皮细胞衰老中的 TXNIP/REDD1 相互作用有关^[57]。脂磷壁酸(LTA)治疗可以改善与年龄相关的骨变性并减轻髓内巨噬细胞衰老,其作用机制可能是通过 β -catenin 通路提高叉头框蛋白 O1(FOXO1)信号传导,导致 REDD1 表达上调和 mTOR 磷酸化水平降低,从而抑制巨噬细胞衰老^[58]。此外,REDD1 也参与年龄相关性骨骼肌萎缩、年龄相关性黄斑变性、大脑老化、心肌衰老等疾病的发展。其发病机制可能与调节 ROS 产生、氧化应激和炎症因子产生等有关^[59-62]。

4.5 REDD1 与其他疾病的关系 REDD1 通过调节炎症反应、细胞自噬、氧化应激等途径参与炎症性疾病的发生。例如,REDD1 与吸烟引起的肺损伤和肺气肿中的 NF- κ B 活化和炎症相关^[26];阻断 REDD1/TXNIP 轴通过抑制氧化应激和细胞凋亡来改善 LPS 诱导的血管内皮细胞损伤^[63];REDD1 通过下调 Nrf2 调节炎症因子的表达,参与支气管哮喘的发生和发展^[64];REDD1 通过增加细胞自噬参与系统性红斑狼疮的血栓炎症和纤维化^[65]。过表达 REDD1 可加重肥胖诱导的炎症因子产生和肝脂肪变性,但改善了四氯化碳诱导的肝纤维化的发生^[6-7]。此外,REDD1 可能与 ZO-1 表达和坏死性肠炎相关^[66]。REDD1 参与幽门螺旋杆菌所致胃炎的发病过程^[67]。REDD1 敲低减轻缺氧性肺血管重塑^[68]。REDD1 还可参与孕期母体因过量的糖皮质激素暴露而损害胎儿棕色脂肪组织发育的疾病过程^[69]。

5 小结与展望

应激反应蛋白 REDD1 由 DNA 损伤、缺氧、糖皮质激素、代谢应激和其他几种细胞应激源诱导,在细胞稳态和各种疾病的发病机制中起重要作用。它通过阻断 TSC2/14-3-3 结合抑制 mTORC1,隔离 I κ B α 激活非典型 NF- κ B,以及通过稳定 TXNIP 蛋白或破坏 MAM 完整性来增强细胞促氧化或抗氧化活性等途径参与许多疾病的进展,包括代谢紊乱、神经系统疾病、癌症、衰老和自身免疫性疾病等。然而,在某些疾病下,结果是有争议的。REDD1 对疾病进展的双重影响可能取决于细胞类型、细胞环境、相互作用蛋白和亚细胞定位(例如线粒体、内膜或细胞质)。

REDD1 作为细胞应激、代谢及疾病相关的调控因子,其研究虽已取得一定进展,但仍面临诸多科学挑战。(1)尽管目前研究显示,REDD1 参与了多种疾病过程,但其确切发病机制仍不明确,有待进一步深入研究;(2)REDD1 的分子机制并非局限于单一通路,而是涉及多信号网络的交叉调控,增加了研究的难度;(3)REDD1 对疾病的进展并非单一或固定,而是具有双重性,这种双重性导致难以统一其作为治疗靶点的价值,因此需要在明确定义和控制的条件和因素下进行进一步研究;(4)REDD1 在疾病机制的功能

研究多为基础研究,缺乏临床试验。

鉴于 REDD1 与多种疾病密切相关,在未来的研究中应该增加研究的深度,更注重结合疾病的具体场景(如特定肿瘤类型、微环境状态),以期 REDD1 可以成为疾病治疗的靶点,为某些临床疾病的防治提供新的参考方向。

参考文献

- [1] BRITTO F A, DUMAS K, GIORGETTI-PERALDI S, et al. Is REDD1 a metabolic double agent? Lessons from physiology and pathology[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(5): C807-C824.
- [2] LI Z, NGUYEN C H, TAKAHASHI K, et al. Histopathological growth pattern and vessel co-option in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Med Mol Morphol*, 2024, 57(3): 200-217.
- [3] CHO S S, KIM K M, YANG J H, et al. Induction of REDD1 via AP-1 prevents oxidative stress-mediated injury in hepatocytes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 124: 221-231.
- [4] HAIN B A, XU H F, WANING D L. Loss of REDD1 prevents chemotherapy-induced muscle atrophy and weakness in mice[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(6): 1597-1612.
- [5] MILLER W P, TORO A L, SUNILKUMAR S, et al. Müller glial expression of REDD1 is required for retinal neurodegeneration and visual dysfunction in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2022, 71(5): 1051-1062.
- [6] CHO S S, LEE J H, KIM K M, et al. REDD1 attenuates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis via inhibiting of TGF- β /Smad signaling pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 176: 246-256.
- [7] DUMAS K, AYACHI C, GILLERON J, et al. REDD1 deficiency protects against nonalcoholic hepatic steatosis induced by high-fat diet[J]. *FASEB J*, 2020, 34(4): 5046-5060.
- [8] PÉREZ-SISQUÉS L, SANCHO-BALSELLS A, SOLANAB-ALAGUER J, et al. RTP801/REDD1 contributes to neuroinflammation severity and memory impairments in Alzheimer's disease[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 616.
- [9] MILLER W P, SUNILKUMAR S, DENNIS M D. The stress response protein REDD1 as a causal factor for oxidative stress in diabetic retinopathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 127-136.
- [10] ELLISEN L W, RAMSAYER K D, JOHANNESSEN C M, et al. REDD1, a developmentally regulated transcriptional target of p63 and p53, links p63 to regulation of reactive oxygen species[J]. *Mol Cell*, 2002, 10(5): 995-1005.
- [11] KIM J Y, KWON Y G, KIM Y M. The stress-responsive protein REDD1 and its pathophysiological functions[J].

- Exp Mol Med, 2023, 55(9):1933-1944.
- [12] HORAK P, CRAWFORD A R, VADYSIRISACK D D, et al. Negative feedback control of HIF-1 through REDD1-regulated ROS suppresses tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(10):4675-4680.
- [13] CHUDAKOVA D A, TRUBETSKOY D, BAIDA G, et al. REDD1 (regulated in development and DNA damage 1) modulates the glucocorticoid receptor function in keratinocytes[J]. Exp Dermatol, 2023, 32(10):1725-1733.
- [14] BAIDA G, AGARWAL S, READHEAD B, et al. Sexual dimorphism in atrophic effects of topical glucocorticoids is driven by differential regulation of atrophogene REDD1 in male and female skin[J]. Oncotarget, 2020, 11(4):409-418.
- [15] QUIGLEY M, RIEGER S, CAPOBIANCO E, et al. Vitamin D modulation of mitochondrial oxidative metabolism and mTOR enforces stress adaptations and anticancer responses[J]. JBM R Plus, 2022, 6(1):e10572.
- [16] LESOVAYA E A, CHUDAKOVA D, BAIDA G, et al. The long winding road to the safer glucocorticoid receptor (GR) targeting therapies[J]. Oncotarget, 2022, 13:408-424.
- [17] ZHU B. Decoding the function and regulation of the mammalian 12-h clock[J]. J Mol Cell Biol, 2020, 12(10):752.
- [18] DUNLAP K R, LASKIN G R, WADDELL D S, et al. Aerobic exercise-mediated changes in the expression of glucocorticoid responsive genes in skeletal muscle differ across the day [J]. Mol Cell Endocrinol, 2022, 550:111652.
- [19] LIU A C, SHEN Y, SERBINSKI C R, et al. Clinical and functional studies of MTOR variants in smith-kingsmore syndrome reveal deficits of circadian rhythm and sleep-wake behavior[J]. HGG Adv, 2024, 5(4):100333.
- [20] HUANG D, CHEN D, HU T, et al. GATA2 promotes oxidative stress to aggravate renal ischemia-reperfusion injury by up-regulating Redd1[J]. Mol Immunol, 2023, 153:75-84.
- [21] GARCIA-SEGURA P, MALAGELADA C. STAT3 and REDD1: an unconventional story of gene repression[J]. FEBS J, 2023, 290(7):1735-1739.
- [22] MILLER W P, SHA C M, SUNILKUMAR S, et al. Activation of disulfide redox switch in REDD1 promotes oxidative stress under hyperglycemic conditions[J]. Diabetes, 2022, 71(12):2764-2776.
- [23] DAI B, XU L, RONG S, et al. YTHDF2 promotes anaplastic thyroid cancer progression by activating the DDIT4/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Biol Direct, 2024, 19(1):122.
- [24] LIN K, WEI L, WANG R, et al. Disrupted methionine cycle triggers muscle atrophy in cancer cachexia through epigenetic regulation of REDD1[J]. Cell Metab, 2025, 37(2):460-476.
- [25] HE L, CHO S, BLENIS J. mTORC1, the maestro of cell metabolism and growth[J]. Genes Dev, 2025, 39(1/2):109-131.
- [26] ZHIDKOVA E M, LYLOVA E S, GRIGOREVA D D, et al. Nutritional sensor REDD1 in cancer and inflammation: friend or foe[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17):9686.
- [27] KANNAN G, PAUL B M, THANGARAJ P. Stimulation, regulation, and inflammaging interventions of natural compounds on nuclear factor kappa B (NF- κ B) pathway: a comprehensive review[J]. Inflammopharmacology, 2025, 33(1):145-162.
- [28] GUO Q, JIN Y Z, CHEN X Y, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):53.
- [29] LEE D K, KIM T, BYEON J, et al. REDD1 promotes obesity-induced metabolic dysfunction via atypical NF- κ B activation[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):6303.
- [30] LEE D K, KIM J H, KIM J, et al. REDD-1 aggravates endotoxin-induced inflammation via atypical NF- κ B activation[J]. FASEB J, 2018, 32(8):4585-4599.
- [31] SUNILKUMAR S, VANCELEAVE A M, MCCURRY C M, et al. REDD1-dependent GSK3 β dephosphorylation promotes NF- κ B activation and macrophage infiltration in the retina of diabetic mice[J]. J Biol Chem, 2023, 299(8):104991.
- [32] QIAO S X, DENNIS M, SONG X F, et al. A REDD1/TXNIP pro-oxidant complex regulates ATG4B activity to control stress-induced autophagy and sustain exercise capacity[J]. Nat Commun, 2015, 6(1):7014.
- [33] GAO C, WANG R, LI B, et al. TXNIP/Redd1 signalling and excessive autophagy: a novel mechanism of myocardial ischaemia/reperfusion injury in mice [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(3):645-657.
- [34] WANG X, YANG J, WANG W, et al. Decreasing REDD1 expression protects against high glucose-induced apoptosis, oxidative stress and inflammatory injury in podocytes through regulation of the AKT/GSK-3 β /Nrf2 pathway [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2023, 45(5):527-538.
- [35] TOWNSEND L K, BRUNETTA H S, MORI M A S. Mitochondria-associated ER membranes in glucose homeostasis and insulin resistance[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 319(6):E1053-E1060.
- [36] BRITTO F A, CORTADE F, BELLOUM Y, et al. Glucocorticoid-dependent REDD1 expression reduces muscle metabolism to enable adaptation under energetic stress [J]. BMC Biol, 2018, 16(1):65.
- [37] FEEHAN R P, COLEMAN C S, EBANKS S, et al. REDD1 interacts with AIF and regulates mitochondrial reactive oxygen species generation in the keratinocyte response to UVB [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 616:56-62.
- [38] 穆霖. REDD1 在糖尿病肾病中的作用及机制研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2023.

- [39] MU L, CHEN N, CHEN Y, et al. Blocking REDD1/TXNIP complex ameliorates hg-induced renal tubular epithelial cell apoptosis and EMT through repressing oxidative stress[J]. *Int J Endocrinol*, 2022, 2022:6073911.
- [40] SUNILKUMAR S, YERLIKAYA E I, TORO A L, et al. REDD1 ablation attenuates the development of renal complications in diabetic mice [J]. *Diabetes*, 2022, 71 (11):2412-2425.
- [41] MCCURRY C M, SUNILKUMAR S, SUBRAHMANIAN S M, et al. NLRP3 inflammasome priming in the retina of diabetic mice requires REDD1-Dependent activation of GSK3 β [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(3):34.
- [42] STEVENS S A, SUNILKUMAR S, SUBRAHMANIAN S M, et al. REDD1 deletion suppresses NF- κ B signaling in cardiomyocytes and prevents deficits in cardiac function in diabetic mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12):6461.
- [43] SUNILKUMAR S, YERLIKAYA E I, VANCELEAVE A, et al. REDD1-dependent GSK3 β signaling in podocytes promotes canonical NF- κ B activation in diabetic nephropathy [J]. *J Biol Chem*, 2025, 301(3):108244.
- [44] RYU E J, ANGELASTRO J M, GREENE L A. Analysis of gene expression changes in a cellular model of Parkinson disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 18(1):54-74.
- [45] PÉREZ-SISQUÉS L, SOLANA-BALAGUER J, CAMPOY-CAMPOS G, et al. RTP801/REDD1 is involved in neuroinflammation and modulates cognitive dysfunction in huntington's disease[J]. *Biomolecules*, 2021, 12(1):34.
- [46] CAMPOY-CAMPOS G, SOLANA-BALAGUER J, GUISSADO-CORCOLL A, et al. RTP801 interacts with the tRNA ligase complex and dysregulates its RNA ligase activity in Alzheimer's disease[J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(18):11158-11176.
- [47] GUO X Q, WANG Y B, ZHENG D L, et al. LncRNA-MIAT promotes neural cell autophagy and apoptosis in ischemic stroke by up-regulating REDD1[J]. *Brain Res*, 2021, 1763:147436.
- [48] QIAO S X, KOH S B, VIVEKANANDAN V, et al. REDD1 loss reprograms lipid metabolism to drive progression of RAS mutant tumors[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(11/12):751-766.
- [49] KIM T S, LEE M, PARK M, et al. Metformin and dichloroacetate suppress proliferation of liver cancer cells by inhibiting mTOR complex 1[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (18):10027.
- [50] CHEN Z, LAI X, DING H, et al. ATF4/TXNIP/REDD1/mTOR signaling mediates the antitumor activities of liver X receptor in pancreatic cancers[J]. *Cancer Innov*, 2022, 1 (1):55-69.
- [51] PARK M, KIM J, KIM T, et al. REDD1 is a determinant of low-dose metronomic doxorubicin-elicited endothelial cell dysfunction through downregulation of VEGFR-2/3 expression[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(10):1612-1622.
- [52] ZENG Q, LIU J, CAO P, et al. Inhibition of REDD1 sensitizes bladder urothelial carcinoma to paclitaxel by inhibiting autophagy[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(2):445-459.
- [53] JANG S K, KIM G, AHN S H, et al. Duloxetine enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to EGFR inhibitors by REDD1-induced mTORC1/S6K1 suppression[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(3):1087-1100.
- [54] FENG Y Y, CAO X D, ZHAO B, et al. Nitrate increases cisplatin chemosensitivity of oral squamous cell carcinoma via REDD1/AKT signaling pathway[J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(11):1814-1828.
- [55] SAVUKAITYTĖ A, GUDOITYTĖ G, BARTNYKAITĖ A, et al. siRNA knockdown of redd1 facilitates aspirin-mediated dephosphorylation of mTORC1 target 4E-BP1 in MDA-MB-468 human breast cancer cell line[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:1123-1133.
- [56] LESOVAYA E A, SAVINKOVA A V, MOROZOVA O V, et al. A novel approach to safer glucocorticoid receptor-targeted anti-lymphoma therapy via REDD1 (regulated in development and DNA damage 1) inhibition[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(9):1898-1908.
- [57] CHEN Q, HU R, QIU H, et al. REDD1 knockdown ameliorates endothelial cell senescence through repressing TXNIP-mediated oxidative stress[J]. *Mech Ageing Dev*, 2024, 221:111962.
- [58] CHENG W K, FU Y, LIN Z X, et al. Lipoteichoic acid restrains macrophage senescence via β -catenin/FOXO1/REDD1 pathway in age-related osteoporosis [J]. *Aging Cell*, 2024, 23(3):e14072.
- [59] LIU Y, GUO W, HONG S L. Aerobic exercise mitigates hippocampal neuronal apoptosis by regulating DAPK1/CDKN2A/REDD1/FoXO1/FasL signaling pathway in D-galactose-induced aging mice[J]. *FASEB J*, 2023, 37(10):e23205.
- [60] CHEN Q, XIN G, LI S, et al. Berberine-mediated REDD1 down-regulation ameliorates senescence of retinal pigment epithelium by interrupting the ROS-DDR positive feedback loop[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104:154181.
- [61] LYU W, KUSAKA M R A, JIA H J, et al. Effects of turmeric extract on age-related skeletal muscle atrophy in senescence-accelerated mice [J]. *LIFE-BASEL*, 2023, 13 (4):941.
- [62] HUANG P, BAI L, LIU L, et al. Redd1 knockdown prevents doxorubicin-induced cardiac senescence[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(10):13788-13806.
- [63] HOU X, YANG S, YIN J. Blocking the REDD1/TXNIP axis ameliorates LPS-induced vascular endothelial cell injury through repressing oxidative stress and apoptosis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(1):C104-C110.

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.21.023

肝细胞癌早期诊断标志物的研究进展*

丁山¹, 赵文瑞², 王金灿³, 张培莉¹, 刘义庆¹综述, 许丽^{4△}审校

1. 山东第一医科大学附属省立医院临床医学检验部, 山东济南 250021; 2. 山东医学高等专科学校医学检验系, 山东济南 250002; 3. 山东第一医科大学公共卫生与健康管理学院, 山东济南 250117; 4. 山东大学齐鲁第二医院感染性疾病科/肝病科, 山东济南 250033

摘要: 肝细胞癌(HCC)是全球常见的恶性肿瘤之一, 具有显著的致命性。由于早期 HCC 症状隐匿且缺乏特异性, 常规筛查手段难以有效识别, 导致大多数病例在晚期才被确诊。该文从多个角度探讨了与 HCC 早期诊断相关的生物标志物, 包括影像学检查、血清标志物、非编码 RNA 及液体活检等。当前国际上常用的检测方法如甲胎蛋白(AFP)和影像学检查存在一定局限性, 无法完全满足临床需求。因此, 亟需寻找更为可靠的早期诊断方法。通过综合分析新兴的诊断工具, 该文旨在提高早期 HCC 的检出率, 从而改善患者的预后和疗效。尽管在 HCC 的早期诊断方面取得了一定进展, 但仍面临许多挑战, 如现有标志物的敏感性和特异性不足。未来的发展趋势应集中在以下几个方面, 包括进一步研究新型生物标志物的临床应用, 加强影像学技术的创新与应用, 探索液体活检技术的潜力, 以期 HCC 的早期诊断提供更有效的解决方案。

关键词: 肝细胞癌; 影像学检查; 血清学标志物; 非编码 RNA; 液体活检; 早期诊断

中图分类号: R735.7; R446

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)21-3013-06

Advances in markers for early diagnosis of hepatocellular carcinoma*

DING Shan¹, ZHAO Wenrui², WANG Jincan³, ZHANG Peili¹, LIU Yiqing¹, XU Li^{4△}

1. Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250021, China; 2. Department of Medical Laboratory, Shandong Medical College, Jinan, Shandong 250002, China; 3. School of Public Health and Health Management, Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250117, China; 4. Department of Infectious Diseases and Hepatology, the Second Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250033, China

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in the world, with significant mortality. Due to the insidious and lack of specificity of early HCC symptoms, conventional screening methods are difficult to identify effectively, resulting in most cases being diagnosed at an advanced stage. This article discusses the biomarkers related to the early diagnosis of HCC from multiple perspectives, including imaging examination, serum markers, non-coding RNA and liquid biopsy. Currently, the detection methods commonly used in the world, such as alpha-fetoprotein (AFP) and imaging examination, have certain limitations and cannot fully meet the clinical needs. Therefore, there is an urgent need to find more reliable methods for early diagnosis. By comprehensively analyzing the emerging diagnostic tools, this article aims to improve the detection rate of early HCC, thereby improving the prognosis and efficacy of patients. Although some progress has been made in the early diagnosis of HCC, many challenges remain, such as the insufficient sensitivity and specificity of the existing markers. The future development trend should focus on the following aspects, including further research on the clinical application of new biomarkers, strengthening the innovation and application of imaging technology, and exploring the potential of liquid biopsy technology, in order to provide a more effective solution for the early diagnosis of HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; imaging examination; serological marker; non-coding RNA; liquid biopsy; early diagnosis

* 基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2020MH316、ZR2016HM52); 山东第一医科大学校级大学生创新创业训练计划项目(2024104390451)。

△ 通信作者, E-mail: xuli25286@163.com。

引用格式: 丁山, 赵文瑞, 王金灿, 等. 肝细胞癌早期诊断标志物的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(21): 3013-3018.