

慢性内质网应激诱导的凋亡在动脉粥样硬化斑块形成中的作用

景怡^{1,2}, 蔡丹凤¹, 林超¹, 孙鑫¹, 卞慧敏^{1,3}

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏省南京市 210046; 2. 淮阴工学院化工学院, 江苏省淮安市 223003;
3. 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 江苏省南京市 210046)

[关键词] 内质网应激; 动脉粥样硬化; 未折叠蛋白反应; 内皮细胞; 巨噬细胞

[摘要] 内质网应激(ERS)与促进动脉粥样硬化(As)的非动脉壁系统和动脉壁系统因素均密切相关。未折叠蛋白反应(UPR)作为 ERS 长期激活的标志,可致细胞的病理状态及组织功能受损。已有大量研究表明 As 斑块内的细胞,尤其是易损斑块区域的内皮细胞和巨噬细胞均表现有 UPR 被慢性激活。病理性的慢性 ERS 通过诱导细胞(内皮细胞、巨噬细胞及平滑肌细胞)凋亡而促进坏死核形成,激活炎症信号通路,影响易损斑块的形成与稳定性,有重要的促 As 效应。造成慢性 ERS 的应激源:氧化应激、氧化型胆固醇、细胞内高水平胆固醇及饱和脂肪酸等在 As 病程中表现明显,且在肥胖、胰岛素抵抗及糖尿病等促进 As 临床病程的因素中更为突出。近年研究已经部分揭示了 ERS 促 As 易损斑块形成的机制及体内的相关性,为 ERS 药物靶向性治疗途径提供了思路,但仍需大量深入的研究才能转化为具有临床意义的防治方法。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Role of chronic endoplasmic reticulum stress induced apoptosis in atherosclerotic plaque formation

JING Yi^{1,2}, CAI Dan-Feng¹, LIN Chao¹, SUN Xin¹, BIAN Hui-Min^{1,3}

(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210046, China; 2. College of Chemical Engineering, Huaiyin Institute of Technology, Huai'an, Jiangsu 223003, China; 3. Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, School of Pharmacy, Nanjing, Jiangsu 210046, China)

[KEY WORDS] Endoplasmic reticulum stress; Atherosclerosis; Unfolded protein response; Endothelial cells; Macrophage

[ABSTRACT] The endoplasmic reticulum stress(ERS) has emerged as a factor that is relevant to a number of systemic and arterial-wall factors that promote atherosclerosis(As). Prolonged activation of ERS pathway known as the unfolded protein response (UPR) can lead to cell pathology and subsequent tissue dysfunction. There is now ample evidence that the UPR is chronically activated in atherosclerotic lesional cells, particularly advanced lesional macrophages and endothelial cells. The stressors in advanced lesions that can lead to prolonged activation of the UPR include oxidative stress, oxysterols, and high levels of intracellular cholesterol and saturated fatty acids. These arterial-wall stressors may be especially prominent in the settings of obesity, insulin resistance, and diabetes, all of which promote the clinical progression of As. While exciting work over the last decade has begun to shed light on the mechanisms and in vivo relevance of ERS-driven As, much more work is needed to fully understand this area and to enable an informed approach to therapeutic translation.

从无症状的病变区域如何发展为具有引发急性管腔凝血高风险的易损斑块是动脉粥样硬化病

[收稿日期] 2016-12-01

[修回日期] 2017-02-27

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173190);江苏省中医药管理局项目(LZ11191);江苏省高校优势学科建设工程资助项目(ysxk-2010);南京中医药大学中药学一级学科开放课题资助(2011zyx4-004);国家科技重大专项:重大新药创制(2011ZX09102-002-07)

[作者简介] 景怡,博士研究生,研究方向为心血管药理学,E-mail 为 Jingy1982@163.com。通讯作者卞慧敏,研究员,博士研究生导师,研究方向为心血管药理学,E-mail 为 hmbian@sina.com。

理过程的一个主要研究目标。易损斑块的特点主要包括大面积的坏死核、纤维帽变薄、高水平炎性细胞因子和基质蛋白酶以及内膜细胞的凋亡。目前越来越多的体外与体内实验证明内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)诱导的血管内膜细胞的凋亡对 As 易损斑块形成与稳定性有重要作用^[1-3]。在 As 早期或绝大多数病变区域,有许多保护性生理过程可以防止 As 造成的急性血栓栓塞性疾病,如对死亡细胞的吞噬清除(胞葬作用)可防止坏死斑块的形成,血管壁的外向重构可保证管腔的通畅。然而,随着 As 病程的发展,血管内膜细胞的凋亡会伴随着保护性生理作用的缺失,导致易损斑块的坏死面积增大与破裂,引起急性管腔血栓形成。平滑肌细胞的凋亡导致的纤维帽变薄,巨噬细胞凋亡导致的凋亡后坏死效应,内皮细胞凋亡导致的血栓前状态^[4]。慢性 ERS 在 As 病程中的上述三种细胞中均有表现,且与其凋亡密切相关。本文主要讨论慢性 ERS 引发凋亡信号通路对构成 As 斑块的细胞、巨噬细胞与平滑肌细胞的影响,分析其对促进斑块形成及稳定性的影响,总结该领域的最新研究进展,讨论其治疗意义和发展方向。

1 适应性 UPR 与凋亡性 UPR

ERS 是细胞对其内质网功能,特别是与蛋白质的合成、钙调节、细胞内氧化还原电位相关功能受到干扰而作出的响应。由于 ERS 常导致内质网内未折叠蛋白质或错误折叠蛋白的蓄积,引起未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),所以一般用参与 UPR 的标志性分子来提示 ERS 的发生。在瞬时 ERS 发生时,通过 UPR 靶分子如免疫球蛋白结合蛋白 BiP/GRP78 (immunoglobulin binding protein/glucose regulating protein 78, BiP/GRP78)的表达,可减轻或中止 ERS 反应,从而恢复细胞内环境稳态,体现出 UPR 有益的校正功能,即适应性 UPR。病理性慢性 ERS 时,UPR 经常导致组织功能受损及相关疾病的发生,表现为凋亡 UPR。慢性 ERS 是由蛋白质折叠中的慢性干扰,氧化应激以及其他导致内质网功能持续受损的过程造成的。蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK),肌醇酶 1 (inositol-requiring enzyme-1, IRE-1),激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)是 ERS 的 3 条信号通路的重要分子(图 1)。在生理性 ERS 条件下,PERK 与分子伴侣 GRP78 分离而活化,并引起其下游真核起始因子 2 α

(eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α)磷酸化而失活,终止细胞内绝大部分蛋白质的合成。但在持续内质网应状态下,PERK 能够选择性激活激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4)的表达,ATF4 持续过表达将促进转录因子 Chop (C/EBP homologous protein, Chop)表达量明显上调。有研究表明 Chop^{-/-} ApoE^{-/-}小鼠比 Chop^{+/+} ApoE^{-/-}小鼠的动脉易损斑块坏死区域面积减小了 50%,病灶区域的细胞凋亡率减少了 35%^[5]。Chop 长期表达升高导致细胞内钙离子代谢和 Bcl 家族成员的改变是诱导 As 斑块内细胞凋亡一条重要信号通路^[6]。IRE-1 的表达与 XBP-1 (x-box binding protein-1)的表达水平呈正相关,XBP-1 通路促进错误折叠蛋白的降解。在慢性 ERS 状态下,IRE1 与肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor-associated receptor 2, TRAF2)形成复杂的复合物,经凋亡信号调节激酶 (apoptosis signal-regulating kinase1, AsK1)/应激活化蛋白激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路改变 Bcl 家族成员的平衡与 Caspase12 活性而促进细胞凋亡。ATF6 在 ERS 分子伴侣 GRP78 的生产中发挥关键作用,有利于缓解新生蛋白与分子伴侣间的病理性或生理性失衡,从而确保正确的蛋白质折叠和装配,慢性 ERS 时将促进转录因子 Chop 表达上调。PERK/ATF4/Chop、IRE1/TRAF2/AsK1、ATF6/Chop 三条凋亡信号通路最终导致 Caspase-3 的激活,表明 ERS 信号最终传输到线粒体,并整合和放大。

2 内皮细胞慢性 ERS 的促 As 效应

内皮细胞的功能性损伤及凋亡对 As 的动脉粥样硬化的动脉内的发生区域具有可预测性,其主要发生在动脉的分叉处,分支和弯道处^[8]。这些区域的血流形式包括:单向的层流,复杂层流及偶尔的湍流,它们共同构成了易引起 As 发生的“扰流”^[9-10]。As 易发区域的内皮细胞在扰流作用下,ERS 效应分子有明显变化,如正常猪动脉中 As 敏感区域内皮细胞的 ERS 效应分子 IRE1 α 、ATF6 α 及 XBP1 出现表达上调^[11]。在体外培养的内皮细胞在扰流影响下,通过丝裂原活化蛋白激酶 p38 途径使内质网分子伴侣 GRP78 表达升高^[12]。扰流也可以增加体外培养的内皮细胞中 XBP1 的表达,短暂的表达增加是与内皮增殖有关的保护性反应,而长期的升高 XBP1 水平会对内皮细胞造成损伤,进而促

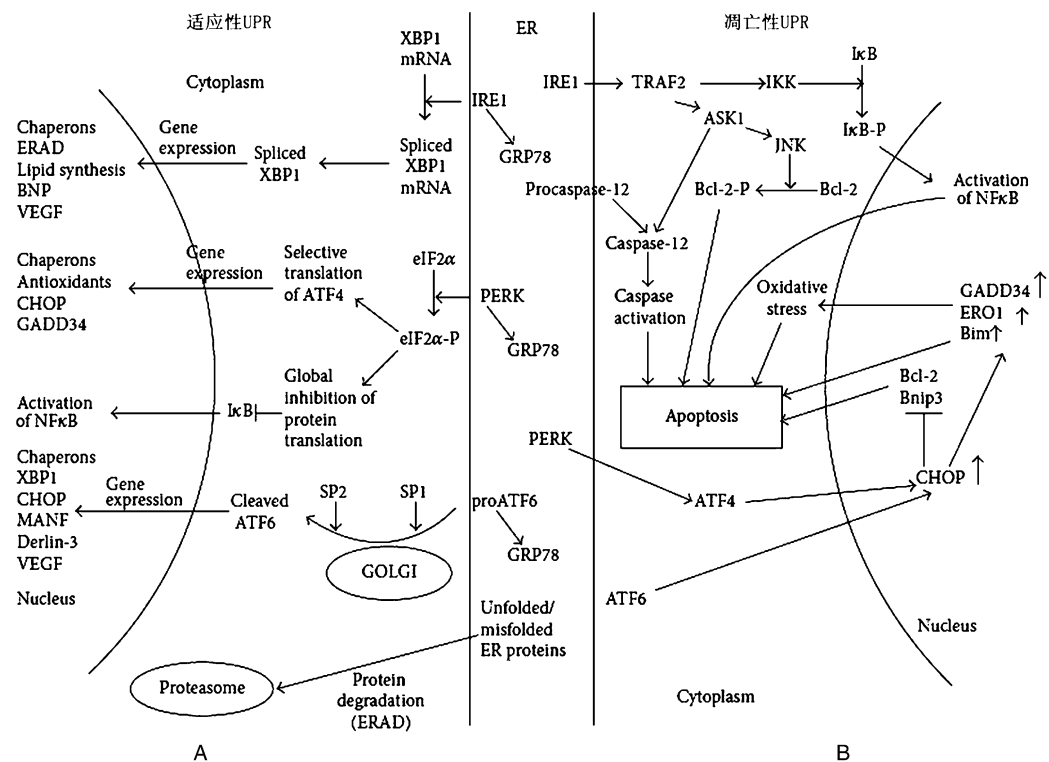


图 1. 适应性与凋亡性 UPR 信号通路^[7] A 为适应性 UPR 信号机制;B 为促凋亡 UPR 信号机制。

Figure 1. Adaptive and apoptotic UPR signaling pathways

进 As 的形成和发展。在研究 ApoE^{-/-}小鼠实验中发现内皮细胞中 XBP1 的表达水平与病变严重程度相关,当 XBP1 在内皮细胞中过度表达,将出现血管内皮细胞钙粘蛋白表达降低,进而诱发内皮细胞凋亡^[13]。

修饰后的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 与同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 也是造成内皮细胞产生慢性 ERS 的诱导剂。LDL 的多种修饰形式,如氧化、糖基化或脂质水解等都可能 As 形成过程中发生。氧化和糖基化 LDL 可通过抑制内皮细胞的内质网中的钙泵干扰内质网钙离子的代谢而诱发体外培养内皮细胞的 UPR,单磷酸腺苷激活的蛋白激酶 α2 亚单位 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPKα2) 可以抑制钙泵的氧化,缺乏内源性 AMPKα2 的 Ldlr^{-/-}小鼠可以增加 As 发生的概率^[14]。高同型半胱氨酸血症与人的动脉粥样硬化性血管疾病密切相关,诱发的 ERS 可引导体外培养的人脐静脉内皮细胞凋亡,也可以促进 As 小鼠模型的 As 病程发展。对于 Hcy 的刺激,ERS 效应分子 IRE1 功能缺失的内皮细胞表现为凋亡率降低,而其它正常内皮细胞显示 PERK 通路效应分子过表达,并诱发细胞的凋亡^[15]。用牛磺酸干预高脂饮食喂养并伴有高同型半胱氨酸血症的兔,可降低血浆中的

Hcy,抑制冠状动脉粥样硬化与内皮细胞凋亡,降低内皮细胞 Chop 的表达^[16]。Hcy 对 As 模型动物的促动脉粥样硬化作用除了内皮细胞还可能涉及其他类型细胞,但其促 As 效应与慢性 ERS 关联程度还有待于体内遗传因果关系的进一步研究。

3 巨噬细胞慢性 ERS 的促 As 效应

近年来许多学者对 ERS 诱导巨噬细胞的凋亡如何影响 As 病变区域坏死核的产生及易损斑块的形成进行了大量研究。动物实验研究结果表明相比 As 病变区域其他细胞,巨噬细胞的 ERS 普遍表现明显,尤其是 Chop 表达明显升高^[17]。严重或慢性 ERS 诱发的 UPR 均会产生 Chop,并诱导细胞凋亡^[18-20]。在临床研究方面,通过对人 As 不同病变阶段冠状动脉病变区域的尸检样本和新鲜的人 As 颈动脉内膜病变区域样本在 UPR 标记物与细胞凋亡方面的检测,发现 Chop 的表达和病变区域细胞的凋亡存在明显的相关性,在 As 后期的易损斑块的形成过程中也表现出明显的 Chop 表达上调与细胞凋亡^[21-22]。与 Chop 相关的慢性 ERS 诱导巨噬细胞凋亡全过程研究揭示了:Chop 对内质网氧化酶 1α (endoplasmic reticulum oxidoreductin 1α, ERO1α) 转

录的调节作用,激活经 IP3 受体调节的内质网中钙离子释放,胞浆中钙离子水平升高又激活钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II (Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 进而再激活一系列的促凋亡途径^[23];死亡受体 Fas 与线粒体中凋亡因子释放调节的促凋亡途径;信号转导与转录激活因子 1 (signal transducers and activators of transcription 1, STAT1) 激活与信号转导的促凋亡途径;促凋亡 NADPH 氧化酶来源的活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 促凋亡途径^[20,24]。体外巨噬细胞慢性 ERS 模型研究表明,Chop 的长期表达还可激活炎症信号通路,其机制与 ERK1/2 通路诱导白细胞介素 6 (IL-6) 的产生有关^[25]。虽然敲除 Chop 可明显减慢 ApoE^{-/-} 小鼠 As 模型中易损斑块的形成,但并不能完全抑制 ERS 的巨噬细胞的凋亡,所以揭示 As 病程后期 ERS 诱发巨噬细胞凋亡的非 Chop 途径是今后研究的主要目标。

4 平滑肌细胞慢性 ERS 的促 As 效应

在 As 的发展过程中大量死亡的泡沫细胞聚集成脂核并吸引动脉中层平滑肌细胞迁移至内膜,随后平滑肌细胞由收缩型衍变为合成型,并产生大量胶原和弹力纤维组成纤维帽包裹坏死核。慢性 ERS 诱导的平滑肌的凋亡可使纤维帽变薄,促进易损斑块破裂,使其中的凝血和血栓形成因子暴露于血液,引起急性管腔血栓形成^[26]。相比较巨噬细胞而言,对慢性 ERS 介导的平滑肌细胞凋亡机制的研究较少。诱发平滑肌细胞呈现 ERS 的应激源主要有:7-酮胆(甾)醇、Hcy、氨基葡萄糖等^[27-29]。有研究表明将人冠状动脉来源的平滑肌细胞在 7-酮胆(甾)醇作用下会使得 Chop 与 ERS 分子伴侣表达增加^[30]。Hcy 可通过改变内质网中钙离子的释放而诱导高同型半胱氨酸血症 ApoE^{-/-} 小鼠的平滑肌细胞凋亡。在有糖尿病背景下,细胞内升高的氨基葡萄糖可诱导体外培养的人动脉平滑肌细胞的 ERS 效应分子伴侣 GRP78 的产生,但对这一过程是保护性反应还是适应不良仍没有定论。与内皮细胞相比,慢性 ERS 诱导平滑肌细胞凋亡的机制研究的较少,今后需要更详细的研究慢性 ERS 对病灶区域平滑肌细胞的作用及对 As 病程发展的影响。

5 治疗靶点及意义

鉴于慢性 ERS 在 As 病程中的重要作用,近年

来更多的治疗策略倾向于缓解 ERS 以达到防治目的。抗氧化治疗是一种探讨性治疗相关靶向病灶区域细胞慢性 ERS 的方法。人类服用的主要抗氧化剂维生素 E,经实验证明对 ERS 造成的内质网钙离子泵氧化激活并无干预作用,其作用靶点可能与氧化应激相关 ERS 诱导细胞功能紊乱的其他特定机制有关。抗氧化剂夹竹桃麻素和哌啶醇氧化物可有效缓解内质网钙离子泵氧化激活过程,且后者在高脂喂养的 ApoE^{-/-} 小鼠 As 模型中可降低病变区域的 ER 应激与抑制 As 病理过程^[31-33]。另一种治疗策略是以特定的氧化酶为靶点,这些酶在氧化应激诱导细胞死亡中有重要的作用。ERO1 α 在 Chop 介导的巨噬细胞凋亡过程中也具有重要作用,有研究表明 ERO1 α 的小分子抑制剂可防治 ER 应激诱导的小鼠胚胎成纤维细胞凋亡^[34-35]。

肥胖和胰岛素抵抗糖尿病背景下的动脉粥样硬化病变区域中大面积的坏死块更为明显^[36-38]。胰岛素抵抗与脂肪酸均可能是巨噬细胞长期 ERS 的一个潜在诱导剂。高胰岛素血症导致其巨噬细胞胰岛素受体转导信号下调,其机制与抑制肌浆/内质网钙离子依赖性 ATP 酶提高胞浆中钙离子浓度过程有关。降糖药物通过激动胰升糖素样肽受体可以干预由于胰岛素抵抗诱发的巨噬细胞凋亡,进而恢复 MEK / ERK 信号通路和抑制由 Ca²⁺ 依赖性细胞凋亡^[38]。4-苯基丁酸和牛磺熊去氧胆酸能够有效缓解肥胖型小鼠模型中胰岛素抵抗,可缓解游离脂肪酸诱导体外培养巨噬细胞的 ERS 和凋亡,并减少高脂喂养的 ApoE^{-/-} 小鼠模型研究中病变区域的巨噬细胞 ERS 及凋亡^[39]。在脂肪组织中的巨噬细胞可吞噬多余的脂肪滴和凋亡的脂肪细胞,并通过线粒体释放大量的活性氧,激发了细胞的应激状态和脂肪细胞因子的分泌^[40]。

此外,流行病学和人类遗传学研究表明脂蛋白 a [lipoprotein a, Lp(a)] 是 As 血管疾病的一个潜在的独立危险因素^[41],但 Lp(a) 引发的特定细胞活动与 As 病程后期病灶区域斑块坏死的相关性及机制尚不清楚。目前发现 Lp(a) 是人类血浆中氧化型磷脂的重要载体,也是一种巨噬细胞 ERS 的潜在诱导剂,这与以往对 LDL 是 ER 应激巨噬细胞凋亡诱导剂的认识有很大区别。在转基因兔模型中适当水平的 Lp(a) 显著的促进斑块作用,而对血管纵向剖面观察的病变区域无影响^[42]。对高 Lp(a) 的治疗已进行了大量的工作,但由于 Lp(a) 不受饮食、运动等的影响,故尚无确切的药物来降低 Lp(a) 浓度。今后对以 Lp(a) 为靶点缓解 ERS 的研究,仍需要大

量体内研究,包括临床试验数据的支持。

6 抗慢性 ERS 防治 As 策略中的问题与展望

慢性 ERS 被认为是许多疾病的病理机制,尤其是 As 血管疾病尤为明显,但要真正理解 ERS 在 As 中的作用,使相关理论转化为有效的治疗策略仍需要大量工作。

(1)ERS 引发细胞 UPR 的调节途径包括:激动 UPR 适应性分子或抑制促凋亡效应分子。因此所涉及的效应分子繁多,信号通路复杂,而且在病变区域不同的细胞有不同的 ER 应激诱导损伤机制。例如,长期 Chop 表达是巨噬细胞凋亡的主要原因,而 XBP1 的过表达是内皮细胞凋亡的诱因,但是正常生理水平的 XBP1 有保护内皮细胞对抗促 As 血流动力学的作用。慢性 ERS 诱导相关细胞由存活转向凋亡的具体机制仍未完全揭示,使得不能通过抑制或兴奋 ERS 效应分子达到精确治疗的目的。

(2)UPR 是对细胞起保护作用的生理过程,通过抑制该过程而缓解 ER 应激的方法会导致对多不良反应。如舒尼替尼可直接激活 IRE1,使 XBP1 绞接而缓解 ERS,常用于治疗肾细胞癌与胃肠道间质瘤,但对于有高血压与心脏病的患者有增加心血管疾病的风险^[43]。因此,理想的抗 ER 应激治疗方法应该具有靶标性和限制性,能抑制过渡的 UPR 且干扰生理性 ER 应激的特点。

(3)临床研究显示在动脉粥样硬化的过程中,最终导致临床疾病是易损斑块的发展。这种易损斑块的形成比整个斑块面积更能预测 As 性血管疾病,但是大多数动物实验使用病变区减少程度,而非斑块形态改善程度来评判药物的有效性。

(4)As 小鼠模型有助于研究从病变开始到易损斑块形成的过程,但不能应用于斑块破裂和急性管腔凝血过程的研究。尽管随着小鼠 As 模型的发展可能有利于对 As 后期过程的研究,但仍不能代替临床研究。

鉴于 ERS 的多信号通路及多种效应的复杂性,今后其研究重点主要是在 As 形成过程中,哪条 UPR 信号通路分支被激活,并阐明单个或多条信号通路激活的效应以及每种类型的细胞在 As 形成过程中有不同的作用。通过靶向基因小鼠的发展与应用,并联合 As 的全基因组研究和 UPR 基因测序研究而获得更精确的病理机制,才能完全了解 ERS 在 As 病理过程中的作用,确定其中可作为药物靶点的具体环节,促进该领域新药的开发。

[参考文献]

- [1] 伍熙,赵东晖,范谦,等.成纤维细胞生长因子 21 对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化病变中内质网应激诱导的凋亡的影响[J].中国动脉硬化杂志,2014,22(4):325-329.
- [2] 马亚红,唐寅,阿布杜拉·热西提,等.载脂蛋白 CⅢ通过增加氧化应激及内质网应激水平促进动脉粥样硬化病变[J].中国动脉硬化杂志,2016,24(2):135-140.
- [3] Myoishi M, Hao H, Kitakaze M. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndromes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 116(11): 1 226-233.
- [4] Schrijvers DM. Phagocytosis in atherosclerosis: Molecular mechanisms and implications for plaque progression and stability[J]. Cardio Res, 2007, 73(3): 470-480.
- [5] Thorp E, Li G, Seimon TA, et al. Reduced apoptosis and plaque necrosis in advanced atherosclerotic lesions of Apoe^{-/-} and Ldlr^{-/-} mice lacking CHOP[J]. Cell Metab, 2009, 9(5): 474-481.
- [6] Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress[J]. Cell Death Differ, 2004, 11(4): 381-389.
- [7] Dmitry AC, Igor AS, Alexander NO, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis and diabetic macrovascular complications[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(3): 610 140.
- [8] Tabas I, Garcíacardeña G, Owens GK. The cell biology of disease: recent insights into the cellular biology of atherosclerosis[J]. J Cell Biol, 2015, 209(1): 13.
- [9] Adzhemian NA, Kiseleva TN, Ezhov MV, et al. Changes of ocular blood flow in patients with subclinical atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2015, 241(1): e160.
- [10] Beraia M, Beraia G. Investigation of the blood flow at the boundary layer by the magnetic resonance angiography in atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2014, 235(2): e156.
- [11] Civelek M, Manduchi E, Riley RJ, et al. Chronic endoplasmic reticulum stress activates unfolded protein response in arterial endothelium in regions of susceptibility to atherosclerosis[J]. Circ Res, 2009, 105(5): 453-461.
- [12] Tabas I, Garcíacardeña G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis[J]. J Cell Biol, 2015, 209(1): 13-22.
- [13] Martin D, Li Y, Yang J, et al. Unspliced X-box-binding protein 1 (xbp1) protects endothelial cells from oxidative stress through interaction with histone deacetylase 3[J]. J Biol Chem, 2014, 289(44): 30 625-634.
- [14] Lipskaia L, Keuylian Z, Blirando K, et al. Expression of sarco (endo) plasmic reticulum calcium ATPase (SERCA) system in normal mouse cardiovascular tissues, heart failure and atherosclerosis[J]. BBA Biomem, 2014, 1843(11): 2 705-718.
- [15] Suhara T, Fukuo K, Yasuda O, et al. Homocysteine enhances endothelial apoptosis via upregulation of Fas-mediated pathways[J]. Hypertension, 2004, 43(6): 1 208-213.
- [16] Zulli A, Lau E, Wijaya BPP, et al. High dietary taurine reduces apoptosis and atherosclerosis in the left main coronary artery: association with reduced CCAAT/enhancer binding protein homologous protein and total plasma homocysteine but not lipidemia[J]. Hypertension, 2009, 53(6): 1 017-022.

- [17] Tabas I, Seimon T, Timmins J, et al. Macrophage apoptosis in advanced atherosclerosis[J]. *Ann Ny Acad Sci*, 2009, 1173(s1): E40-E45.
- [18] 滕林, 杨伟, 周飞, 等. 内质网应激蛋白 CHOP-10 在缺血缺氧诱导人主动脉内皮细胞损伤中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(3): 245-250.
- [19] Lin JH, Li H, Yasumura D, et al. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response[J]. *Science*, 2007, 318(5852): 944-949.
- [20] Sanson M, Augé N, Vindis C, et al. Oxidized low-density lipoproteins trigger endoplasmic reticulum stress in vascular cells: prevention by oxygen-regulated protein 150 expression[J]. *Circ Res*, 2009, 104(3): 328-336.
- [21] Dickhout JG, Colgan SM, Sárka L, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome: a balancing act between plaque stability and rupture[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 41(6): 1 226-233.
- [22] Myoishi M, Hao H, Kitakaze M. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndromes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 116(11): 1 214-216.
- [23] Rao J, Zhang C, Wang P, et al. C/EBP homologous protein (CHOP) contributes to hepatocyte death via the promotion of ERO1 α signaling in acute liver failure[J]. *Biochem J*, 2014, 466(2): 369-378.
- [24] Jin HO, Lee YH, Park JA, et al. Piperlongumine induces cell death through ROS-mediated CHOP activation and potentiates TRAIL-induced cell death in breast cancer cells[J]. *J Cancer Res Clin*, 2014, 140(12): 2 039-046.
- [25] Gao H, Schwartz RC. C/EBPzeta (CHOP/Gadd153) is a negative regulator of LPS-induced IL-6 expression in B cells[J]. *Mol Immunol*, 2009, 47(2-3): 390-397.
- [26] Clarke MC, Figg N, Maguire JJ, et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2006, 12(9): 1 075-080.
- [27] Zhou J. Association of multiple cellular stress pathways with accelerated atherosclerosis in hyperhomocysteinemic apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Circulation*, 2004, 110(2): 207-213.
- [28] Kedi X, Ming Y, Yongping W, et al. Free cholesterol overloading induced smooth muscle cells death and activated both ER- and mitochondrial-dependent death pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207(1): 123-130.
- [29] Werstuck GH, Khan MI, Femia G, et al. Glucosamine-induced endoplasmic reticulum dysfunction is associated with accelerated atherosclerosis in a hyperglycemic mouse model[J]. *Diabetes*, 2006, 55(1): 93.
- [30] Cheng WP, Hung HF, Wang BW, et al. The molecular regulation of GADD153 in apoptosis of cultured vascular smooth muscle cells by cyclic mechanical stretch[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 77(3): 551-559.
- [31] Jia F, Wu C, Chen Z, et al. Atorvastatin inhibits homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress through activation of AMP-activated protein kinase[J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(6): 317-325.
- [32] Lee EK, Jeong JU, Chang JW, et al. Activation of AMP-activated protein kinase inhibits albumin-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis through inhibition of reactive oxygen species[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2012, 121(1-2): e38-48.
- [33] Dong Y, Zhang M, Liang B, et al. Reduction of AMP-activated protein kinase α 2 increases endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis in vivo[J]. *Circulation*, 2011, 121(6): 792.
- [34] Molteni SN, Fassio A, Ciriolo MR, et al. Glutathione limits Ero1-dependent oxidation in the endoplasmic reticulum[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(31): 32 667-673.
- [35] Blais JD, Chin KT, Zito E, et al. A small molecule inhibitor of endoplasmic reticulum oxidation 1 (ero1) with selectively reversible thiol reactivity[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(27): 20 993-1 003.
- [36] Han S, Liang CP, Devries-Seimon T, et al. Macrophage insulin receptor deficiency increases ER stress-induced apoptosis and necrotic core formation in advanced atherosclerotic lesions[J]. *Cell Metab*, 2006, 3(4): 257-266.
- [37] Cnop M, Foufelle F, Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes[J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(1): 59-68.
- [38] Liang CP, Han S, Li G, et al. Impaired MEK signaling and SERCA expression promote ER stress and apoptosis in insulin-resistant macrophages and are reversed by exenatide treatment[J]. *Diabetes*, 2012, 61(10): 2 609-620.
- [39] Tabas I. The role of endoplasmic reticulum stress in the progression of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2010, 107(7): 839-850.
- [40] Li G, Scull C, Ozcan L, et al. NADPH oxidase links endoplasmic reticulum stress, oxidative stress, and PKR activation to induce apoptosis[J]. *J Cell Biol*, 2011, 191(6): 1 113-125.
- [41] Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(11): 1 236-246.
- [42] Koike T, Liang J, Wang X, et al. Enhanced aortic atherosclerosis in transgenic watanabe heritable hyperlipidemic rabbits expressing lipoprotein lipase[J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 65(2): 524-534.
- [43] Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Oncol*, 2009, 48(1): 9-17.

(此文编辑 朱雯霞)