本文引用：李 亮，张 梅，陈克明. 内质网应激与心血管疾病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志，2024，32(4)：355-363. DOI：10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.04.011.

[文章编号]　1007-3949(2024)32-04-0355-09　　·文献综述·

内质网应激与心血管疾病的研究进展

李 亮[1,2]，张 梅[2]，陈克明[2]

1. 兰州理工大学生命科学与工程学院，2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院基础医学实验室，甘肃省兰州市 730050

[摘　要]　内质网(ER)是真核细胞最主要的膜性结构，是细胞内重要生理过程发生的关键细胞器。在多种内外因素的作用下，ER 的稳态受到破坏，导致蛋白质加工运输受阻，未折叠蛋白或错误折叠蛋白在 ER 腔内聚集，形成内质网应激(ERS)，并触发未折叠蛋白反应(UPR)。适度的 ERS 通过 UPR 信号通路减少蛋白质合成、促进蛋白质降解、增加协助蛋白质折叠的分子伴侣，最终缓解 ER 压力。但是，如果 ERS 过强或持续时间过长，超过细胞的自身调节能力时，UPR 可启动细胞凋亡，亦可导致疾病。大量研究表明，ERS 与多种心血管疾病(CVD)的发生发展密切相关。该综述主要阐述 UPR 在几种常见 CVD 中的研究进展和靶向 UPR 作为 CVD 的潜在治疗方法。

[关键词]　内质网应激；　未折叠蛋白反应；　心血管疾病

[中图分类号]　R54　　[文献标识码]　A

Research advances in endoplasmic reticulum stress and cardiovascular disease

LI Liang[1,2], ZHANG Mei[2], CHEN Keming[2]

1. *School of Life Science and Engineering*, *Lanzhou University of Technology*, 2. *Basic Medicine Laboratory*, *the* 940*th Hospital of Joint Logistic Support Force of Chinese People's Liberation Army*, *Lanzhou*, *Gansu* 730050, *China*

[**ABSTRACT**]　Endoplasmic reticulum (ER) is the predominant membrane structure in eukaryotic cells and is a key organelle for the occurrence of important intracellular physiological processes. Under the action of various internal and external factors, the homeostasis of ER is disrupted to block protein processing and transport, and the accumulation of unfolded or misfolded proteins in the ER lumen, forms endoplasmic reticulum stress (ERS) and triggers the unfolded protein response (UPR). Moderate ERS reduces protein synthesis, promotes protein degradation, and increases molecular chaperones that assist protein folding through the UPR signaling pathway, ultimately relieving ER stress. However, if the ERS is too strong or prolonged and exceeds the cell's ability to regulate itself, the UPR can initiate apoptosis and lead to diseases. Numerous studies have shown that ERS is closely associated with the development of several cardiovascular diseases (CVD). This review focuses on the research progress of UPR in several common types of CVD and targets UPR as a potential therapeutic approach for CVD.

[**KEY WORDS**]　endoplasmic reticulum stress;　unfolded protein response;　cardiovascular disease

内质网(endoplasmic reticulum，ER)是一种特殊的细胞器，大约 1/3 新合成的蛋白质转移到 ER 腔内，被折叠成正确的三维结构，然后靶向运输到各种细胞器或细胞表面[1]。ER 是细胞内蛋白质合成、折叠、翻译后修饰、组装和分泌的主要场所，也是脂质和类固醇的合成、细胞膜的组装和运输、细胞内 Ca^{2+} 的储存和释放等细胞内重要生理过程发生的关键细胞器。蛋白质的正确折叠对于细胞功能、细胞存活以及机体的正常生理作用必不可缺。在 ER 中，存在各种调控机制，以确保蛋白质的正确折叠、修饰、组装以及正常运输。

蛋白质的正确折叠需要 Ca^{2+}、ATP 和适宜的氧化环境，以确保二硫键的正确形成，但当缺乏营养物质、钙稳态不平衡、过度表达分泌蛋白以及缺氧

[收稿日期]　2023-03-31　　[修回日期]　2023-06-26

[基金项目]　中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院实验室培育项目(2021yxky081、2021yxky083)；全军动物实验专项[SYDW(2018)12 号]；甘肃省自然科学基金实验动物专项(22JR5RA023)

[作者简介]　李亮，硕士研究生，主要从事抗高原性心脏病药物研究，E-mail：318990025@qq.com。通信作者陈克明，博士，主任技师，硕士研究生导师，主要从事内分泌腺及全身性疾病研究，E-mail：chenkm@lut.cn。

等状态时会造成未折叠蛋白或错误折叠蛋白在 ER 内大量积累,从而引起内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)。在 ERS 下,细胞激活一系列互补的适应性机制来应对蛋白质折叠的变化,这些机制被称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)[2]。UPR 将 ER 腔内蛋白质折叠状态的信息传导到细胞核和细胞质中,以减少 ER 中的错误折叠蛋白和未折叠蛋白,从而保持 ER 的稳态[3]。短期的 UPR 会在一定程度上减轻和缓解 ER 的负担和损伤,恢复 ER 的蛋白质稳态,重建 ER 平衡,长期的 UPR 将确保细胞走向自我毁灭,进而导致疾病的发生和进展[4]。

心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)是全球发病率和死亡率最高的疾病,包括代谢性心肌病、心力衰竭、缺血性心脏病(ischemic heart disease,IHD)、高血压和动脉粥样硬化(atherosclerosis,As)等[5]。代谢紊乱、炎症和缺氧等 CVD 发生发展的主要病理因素对 ER 内蛋白质折叠要求更高,当 ER 不能满足病理条件下的蛋白质折叠要求时,将会触发 ERS[6]。相反,ERS 会诱导炎症和氧化应激,不适应和不可逆的 ERS 诱导细胞凋亡,并且 ER 与心肌细胞和内皮细胞中其他细胞器之间的通信中断可能对 CVD 产生负面影响。近年来,大量研究表明,UPR 参与高血压性心脏病、IHD、心力衰竭等 CVD 的发生和发展[7-9]。本文将综述 ERS 和 UPR 在 CVD 发病机制中的新进展,旨在探讨 CVD 的潜在治疗方法。

1 ERS 和 UPR

不同的病理条件,如缺血、缺氧、糖基化改变、营养剥夺、氧化应激和 ER 存储的 Ca^{2+} 耗尽等可诱导产生 ERS,从而激活 ER 膜相关蛋白和复杂的下游信号通路来调控靶基因的表达[10]。ER 相关降解(ER-associated degradation,ERAD)、网状细胞病变和 UPR 等适应性机制被激活,以恢复 ER 的蛋白质稳态[11]。

在哺乳动物细胞中,UPR 已经进化成为针对多个细胞反应的复杂信号网络,主要的 UPR 信号级联反应由三个 ER 定位蛋白传感器启动:肌醇需求酶 1(inositol-requiring enzyme 1,IRE1)、双链 RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PKR-like ER kinase,PERK)和活化转录因子 6(activating transcription factor 6,ATF6)[12]。这些跨膜蛋白中的每一个都具有感知未折叠蛋白质的 ER 腔结构域、靶向 ER 膜的跨膜结构域和将信号传递到转录或翻译装置的胞质结构,并参与下游信号通路。PERK 和 IRE1 都是Ⅰ型跨膜蛋白,具有相似的 ER 腔结构域和胞质 Ser/Thr 激酶结构域,而 ATF6 是一种Ⅱ型跨膜蛋白,包含一个胞质环 AMP 反应元件结合蛋白-ATF 碱性亮氨酸拉链结构域[13]。

在非应激状态下,通过与伴侣分子葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78/binding immunoglobulin protein,GRP78/BiP)的相互作用,使这些跨膜蛋白 IRE1、PERK、ATF6 处于失活状态。在应激状态下,未折叠或错误折叠蛋白与 GRP78 结合,使 BIP 与 IRE1、ATF6 和 PERK 解离,从而活化这三个分子,并进一步激活下游的 UPR 信号通路(图 1)。

1.1 IRE1

在 ERS 传感器中,IRE1 是进化上保存最完整的,具有 ER 腔结构域、胞质激酶和核糖核酸酶结构域[2]。在非应激状态下,IRE1 和 BiP 相互作用,使 IRE1 处于失活状态。在 ERS 时,IRE1 从结合状态中被释放出来,然后 IRE1 通过二聚化和自身磷酸化而被激活,激活的 IRE1 通过其 RNase 活性从 X-盒结合蛋白 1(X-box binding protein 1,XBP-1)mRNA 中去除一个短序列,并生成一个剪切的 XBP-1(XBP-1s)[14]。XBP-1s 可以调节参与蛋白质折叠的 ER 伴侣基因的转录,并增强错误折叠蛋白的降解和减轻 ER 蛋白质负荷[15]。IRE1 还与凋亡信号调节激酶 1(apoptosis signal-regulating kinase 1,ASK1)结合,导致 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)级联反应的激活,引起凋亡[16]。JNK 级联反应的作用是促凋亡蛋白如 Bax、Bad、Bim、p53 表达,抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,从而促进细胞凋亡。

此外,IRE1 靶向相关 mRNA 和 miRNA(可能依赖于序列、二级结构和/或组织位置),通过一个被称为受调控的 IRE1 依赖性衰减(regulated IRE1-dependent decay,RIDD)过程切割相关的 mRNA 和 miRNA[17]。IRE1 也可以激活多种细胞信号机制,通过诱导自噬抑制凋亡和减少活性氧(reactive oxygen species,ROS)水平等,在 CVD 和某些炎症性疾病中诱导炎症并抑制自噬。如果 UPR 不能恢复 ER 稳态,过度的 UPR 会导致心肌细胞凋亡。

1.2 PERK

PERK 是一种Ⅰ型 ER 常驻跨膜蛋白,通过其腔内结构域感知 ERS[18]。与 IRE1 一样,PERK 在非应激状态下与伴侣蛋白 BiP 结合。随着 ERS 期间未折叠蛋白的积累,PERK 与 BiP 解离,PERK 发生二聚化和自磷酸化而被激活[19]。活化的 PERK 使真核细胞翻译起始转录因子 2α(eukaryotic translation initiation factor 2α,eIF2α)的第 51 位丝氨酸磷酸化[18]。磷酸化的 eIF2α 会抑制 mRNA 的翻译,以减少大部分蛋白质的合成,缓解内质网蛋白折叠的压力。然而,

磷酸化的 eIF2α 会优先启动转录因子 ATF4 mRNA 的翻译,从而上调其蛋白表达水平,启动氨基酸转运体和细胞氧化还原控制基因等 ERS 靶基因的表达[20]。长期过度 ERS 时,ATF4 还可通过调控生长停滞和 DNA 损伤诱导基因 34(growth arrest and DNA damage-inducible 34,GADD34)反馈抑制 PERK 的过度激活[21]。

PERK/eIF2α 信号通路在诱导 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein,CHOP)的表达中起重要作用,且优于 ATF6 和 IRE1/XBP-1 信号通路。CHOP 是一种转录因子,通过多种机制诱导细胞凋亡,包括上调 ERO1α,进而介导 Ca^{2+} 依赖的凋亡途径,以及下调抗凋亡因子 Bcl-2 和 BNIP3。此外,高表达的 CHOP 转录因子可以抑制抗凋亡 Bcl-2 的表达,加速细胞死亡,并上调促凋亡 Bim 的表达,激活线粒体依赖的凋亡通路[22]。

1.3　ATF6

在 ERS 下,全长 ATF6(ATF6 p90)从 ER 转移到高尔基体,被 S1P 和 S2P 顺序切割,去除跨膜结构域与腔内结构域,释放一个包含碱性亮氨酸拉链转录因子的片段,称为“ATF6 p50”,该片段易位到细胞核,诱导 XBP-1 表达,参与 ERAD 和蛋白折叠基因的表达。ATF6 p50 和 XBP-1 具有平行作用,但也有重叠的途径来调节编码 ER 伴侣和促进 ER 蛋白易位、折叠、成熟和分泌以及错误折叠蛋白的降解[23]。此外,ATF6 p50 和 XBP-1 可以促进 ER 和高尔基体的生物发生,从而增加 ERS 下细胞的分泌能力。ATF6 p50 还调控 ERAD 成分和 XBP-1 编码基因的上调,诱导 CHOP 表达,通过多种机制诱导细胞凋亡[24]。

总的来说,UPR 代表了一种信号通路的组合,通过动态调节内质网折叠能力来维持内质网的蛋白质平衡和维持 ERS 下的细胞功能。如果细胞未能解决蛋白质折叠错误并恢复 ER 中的稳态,UPR 将启动细胞凋亡,通过去除产生错误折叠或功能障碍蛋白质的受压细胞来保护生物体。

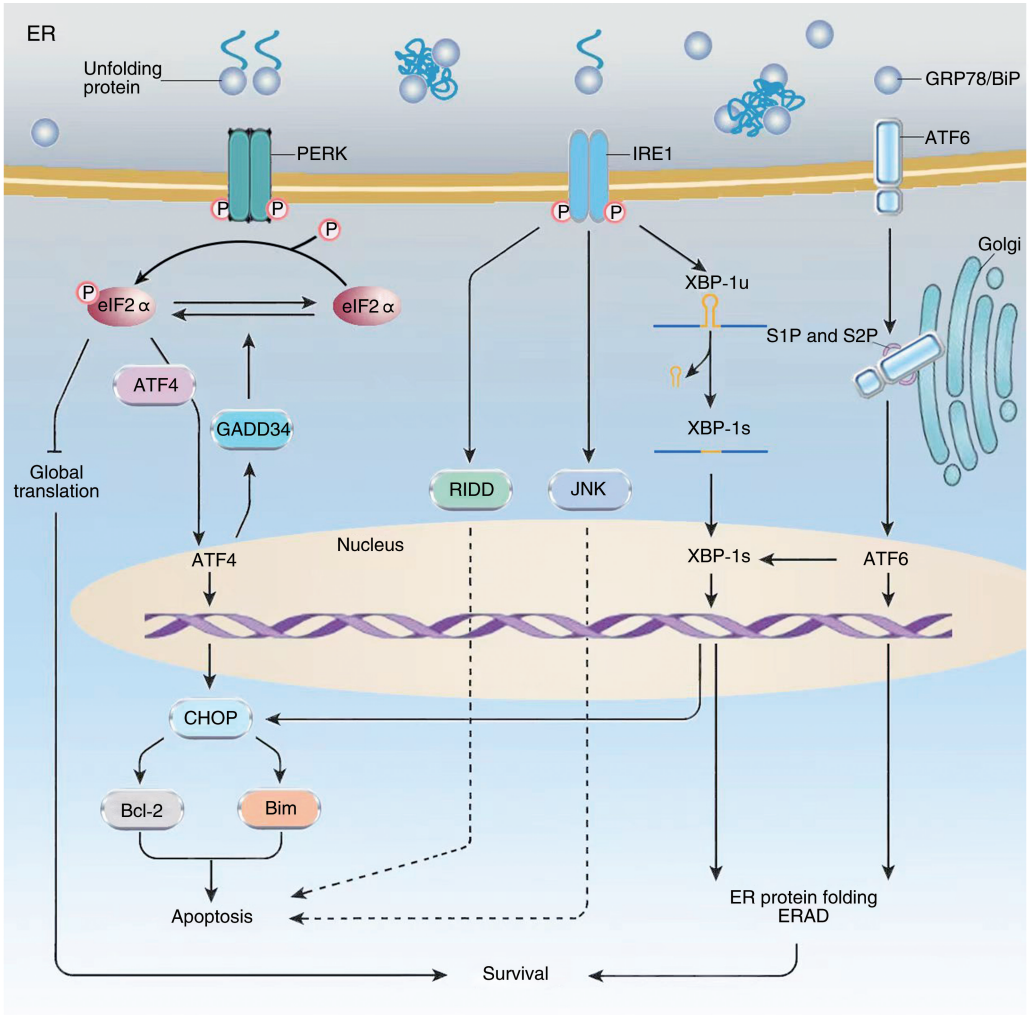

图 1. UPR 信号通路

Figure 1. The UPR signaling pathways

2 ERS 与 CVD

IHD、心肌病、As、高血压、中风和心力衰竭等 CVD 已成为导致人类死亡的首要原因[25]。尽管特异性 CVD 和相关的心血管代谢异常具有不同的病理生理和临床表现,但它们通常具有共同的特征,即蛋白质内稳态的破坏,导致内质网中未折叠或错误折叠的蛋白质累积。UPR 作为调节细胞蛋白质折叠能力以维持细胞分泌功能的信号通路调控内质网蛋白质稳态。UPR 和 ERS 信号可能在心血管功能中具有有益和有害作用[2]。病理性应激,如心肌缺血、糖尿病、高血压和心力衰竭,对内质网环境构成重大挑战,导致错误折叠蛋白的积累和内质网稳态的破坏。内质网的内稳态与正常的心血管功能密切相关,ERS 是多种 CVD 的病因和后果,包括 IHD、高血压、中风、心力衰竭和各种心肌病,从而造成这些疾病的恶性循环[8](图 2)。

2.1 ERS 与 As

As 的多个危险因素,如氧化应激、高同型半胱氨酸血症、巨噬细胞中的游离胆固醇积聚和活性氮物质的产生,都会导致 ERS[26]。As 的发生是由 ERS 和适应不良的 UPR 的分子机制所引起的[4]。

多年来,动脉中低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)的积累是疾病发生和发展的主要决定因素。炎症/免疫效应细胞因子会加剧血管内皮功能障碍,血管内皮功能障碍被认为在 As 的发病机制中起着重要作用[27]。内皮激活和功能受损导致血浆中的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)能够进入内皮下间隙,氧化、乙酰化等修饰后被单核巨噬细胞吞噬,形成泡沫细胞,这是 As 早期病变的标志。在泡沫细胞中,腔内 ER 氧化还原酶将胆固醇氧化为 7-酮胆固醇和其他氧化固醇。氧化固醇具有高度的细胞毒性,可能通过 ROS 介导的氧化损伤和其他机制诱导细胞死亡[28]。

长时间的 ERS 会使损伤的巨噬细胞发生凋亡。在人类病变和载脂蛋白缺陷小鼠的 As 斑块中,细胞凋亡与 CHOP 的表达相关[29-30]。在载脂蛋白基因缺陷小鼠中,CHOP 失活导致细胞凋亡,巨噬细胞凋亡率和斑块坏死率减少[31]。CHOP 通过诱导 Fas 活化、ER 相关钙储备耗竭和线粒体释放凋亡素来促进 ERS 诱导的巨噬细胞死亡[32]。鉴于 As 在 CVD 中的高发病率,靶向 ERS 和适应不良的 UPR 可作为治疗 As 的潜在策略。

2.2 ERS 与 IHD

在全球范围内所有慢性病中,致死病因排名第一的就是 IHD,冠心病是其中最常见的一种 IHD[33]。IHD 是由冠状动脉循环改变而导致心肌缺血、缺氧引起的心脏病,临床表现为胸痛或不适、呼吸急促、运动耐受性降低、心律失常、左心室功能障碍,最终导致死亡[34]。根据发病和病理生理学,IHD 可表现为急性冠状动脉综合征或慢性稳定型心绞痛。

在人类和啮齿类动物 IHD 模型中,各种病理因素,如 ROS 的过度产生、炎症和代谢紊乱等,均可激活 UPR。Thuerauf 等[35]发现,心肌缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)可促进心肌细胞中 GRP78 的表达,过表达 GRP78 可减轻再灌注损伤。采用培养的心肌细胞模拟缺血 20 h 可刺激 ER 驻留伴侣分子 GRP78 的表达,而当 ATF6 被 siRNA 降低时,这种作用显著减弱[36]。在功能水平上,ATF6 敲低导致新生大鼠心肌细胞缺血时会造成更严重的细胞死亡。UPR 的 ATF6 分支具有预防 IHD 的心肌保护作用。在多种缺血条件下,CHOP 具有很强的促凋亡作用。相反,CHOP 缺乏显著提高 I/R 的细胞存活和功能恢复。心脏 I/R 激活 eIF2α 磷酸化和上调 CHOP 基因表达。更重要的是,CHOP 敲除小鼠在 I/R 时表现出心肌炎症减轻和心功能改善。CHOP 在慢性 ERS 下的促凋亡作用是各种缺血损伤反应中的普遍现象[37]。

2.3 ERS 与糖尿病性心肌病

糖尿病引起心血管功能障碍的主要机制有两种:缺血性和非缺血性。非缺血性心血管损伤在糖尿病患者中很常见,是糖尿病和非 IHD 患者心力衰竭的致病因素[38]。糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是指糖尿病患者在没有瓣膜病、先天性心脏病、冠心病或高血压的情况下,心肌结构和功能发生异常,理论上仅由非缺血性损伤引起的心脏疾病[39]。

糖尿病常伴有间质纤维化、炎症、底物代谢缺陷、细胞内 Ca^{2+} 异常、心肌肥厚和内皮功能障碍[40]。心肌细胞凝血功能障碍可能通过调节 ATP、内质网 Ca^{2+}、UDP-葡萄糖,促进 ERS 和 UPR 参与心肌细胞肥大和心力衰竭的发生和发展。通过质量控制改变其分子伴侣,从而逆转 DCM 的进展。体内证据表明,在压力超负荷引起的心脏肥厚中,BiP 的合成增加,并伴随着 XBP-1、IRE1 信号级联的激活[41]。与野生型动物相比,CHOP 基因敲除小鼠表现出不太

明显的心脏肥厚和心脏功能障碍[42]。

在 1 型和 2 型糖尿病的动物模型中,ERS 已被证实可通过 UPR 相关蛋白和 ERS 相关的凋亡信号蛋白,如 GRP78、GRP94、ATF6、磷酸化 eIF2α、CHOP 等诱导心肌细胞凋亡[43]。一些研究表明,ERS 可能是通过增加氧化应激来介导 DCM 的发生和发展[10]。有趣的是,虽然胰高糖素样肽 1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)的作用可能影响 DCM 病理生理学的多种机制,但最近发现使用 GLP-1 治疗可以减轻 ERS[44]。以上研究表明,ERS 在 DCM 中被诱导,UPR 相关的代谢紊乱改变氧化应激和细胞凋亡而参与 DCM 的发病机制。

2.4　ERS 与高血压

高血压是一个日益严重的全球公共卫生问题,高血压的病理生理学涉及血管平滑肌功能障碍、内皮功能障碍、氧化应激增加等多种改变[45]。许多导致内皮功能障碍的危险因素均可诱导 ERS,破坏内皮功能,ERS 是高血压发生发展的重要环节。内皮细胞通过在管腔和血管壁之间提供一个屏障来维持血管内稳态,同时产生许多调节血管细胞生长、凝血、免疫过程和血管张力的物质。内皮功能障碍的特征是从血管扩张状态到血管收缩状态的转变,是各种形式的高血压疾病的基础[45]。虽然内皮功能障碍在高血压发展中的作用已有报道,但要充分考虑促高血压的血管机制可能是由于局部血管调节剂、神经和炎症机制之间的复杂相互作用[46]。

在小鼠体内输注血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ,AngⅡ),UPR 标志分子 ATF4、eIF2α 和 CHOP 的表达升高,证明主动脉和肠系膜阻力动脉中 ERS 激活。血管 ERS 同时伴有血管扩张受损和内皮型一氧化氮合酶减少[46]。AngⅡ输注期间长期全身注射 TUDCA 或 4-苯基丁酸(4-phenylbutyric acid,4-PBA)与预防血管 ERS、维持内皮依赖性舒张和缺乏升压作用同时相关[47]。同样,血管 ERS 存在于自发性高血压大鼠中,并伴随着内皮依赖性收缩和肌源性收缩的升高以及内皮依赖性血管扩张的减少[48]。在自发性高血压模型中,使用 ER 化学伴侣长期治疗可降低动脉血压并恢复改变的血管功能[49]。总之,这些发现表明血管 ERS 发生在各种形式的高血压中,并与慢性血压升高有关。

2.5　ERS 与心脏重塑及心力衰竭

心脏重塑被普遍认为是心力衰竭进展的关键过程[50]。氧化应激、缺氧、心力衰竭和蛋白质合成增强都可能会引起 ERS[42]。其实,在心力衰竭患者中已经发现 XBP-1s 的存在,并且 BiP 的表达显著增加,这表明 UPR 与人类心力衰竭的发生和发展相关[51]。

心力衰竭时心肌细胞缺氧和急慢性炎症反应均可引起 ERS[41]。ERS 和 UPR 通过增加 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路促进心肌肥厚和心力衰竭,这一发现说明靶向 ERS 可能成为减弱或者逆转心力衰竭中心肌重塑的潜在治疗方法[52]。心肌细胞特异性 IRE1α 过表达转基因小鼠心脏在压力过载下保持正常功能并减少纤维化,表明 IRE1α 诱导的 ERS 反应在压力过载介导的心脏重塑中具有重要作用[53]。在 Dah1 盐敏感性大鼠中,GRP78 和 CHOP 的表达显著增加。有趣的是,在心肌肥厚和心力衰竭中均发现 UPR 的激活,而 ER 启动凋亡 CHOP 的激活只在心力衰竭中发生[51]。这些发现表明,在压力过载的心脏中,UPR 的激活始终存在。

Fu 等[54]为了阐明 CHOP 在压力过载导致的心脏肥厚和其后的心力衰竭中的作用,使用 CHOP KO 小鼠进行经主动脉收缩实验。结果发现,与野生型相比,CHOP KO 小鼠的心肌肥厚和功能障碍均减弱。在 CHOP KO 小鼠中,由于 GADD34 负调控的缺乏导致 eIF2α 的磷酸化增强,可能会抑制整体的蛋白质翻译水平,这可能是 CHOP KO 小鼠在压力过载的心脏中心肌肥厚减少的机制[42]。Xu 等通过基因芯片分析显示,CHOP 调控 Bcl-2 家族的几个凋亡相关分子。综上,可通过调节 CHOP 这个很有前途的分子靶点对心肌肥厚和心力衰竭进行治疗[42]。

除了 PERK 和 eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路,G 补缀 FHA 域生成因子 1(angiogenic factor with G patch and FHA domains 1,AGGF1)单克隆抗体介导的非经典通路也通过抑制 ERK1、ERK2 和转录抑制因子 ZEB1 参与小鼠心肌肥厚和不利的 ERS,导致 miR-183-5p 水平升高,CHOP 表达下调和 ERS 引发的细胞凋亡[52]。这些结果表明,靶向 AGGF1 和 miR-183-5p 的治疗可能预防 ERS 诱导的病理性心脏重塑和功能异常。这些研究中的 ERS 介导子和 UPR 成分在生理或应激环境下的心脏稳态调节中具有不同的作用,表明其在心脏重塑和心力衰竭中具有独特作用[55]。

3　靶向 UPR 作为 CVD 的潜在治疗方法

大量研究表明,ERS 与 CVD 的发生发展密切或者广泛相关,因此,通过药理学调控 ERS/UPR 已成为治疗 CVD 的普遍方法或者共识[11]。延长 UPR 的适应期以增强细胞存活和恢复或抑制 ERS 相关

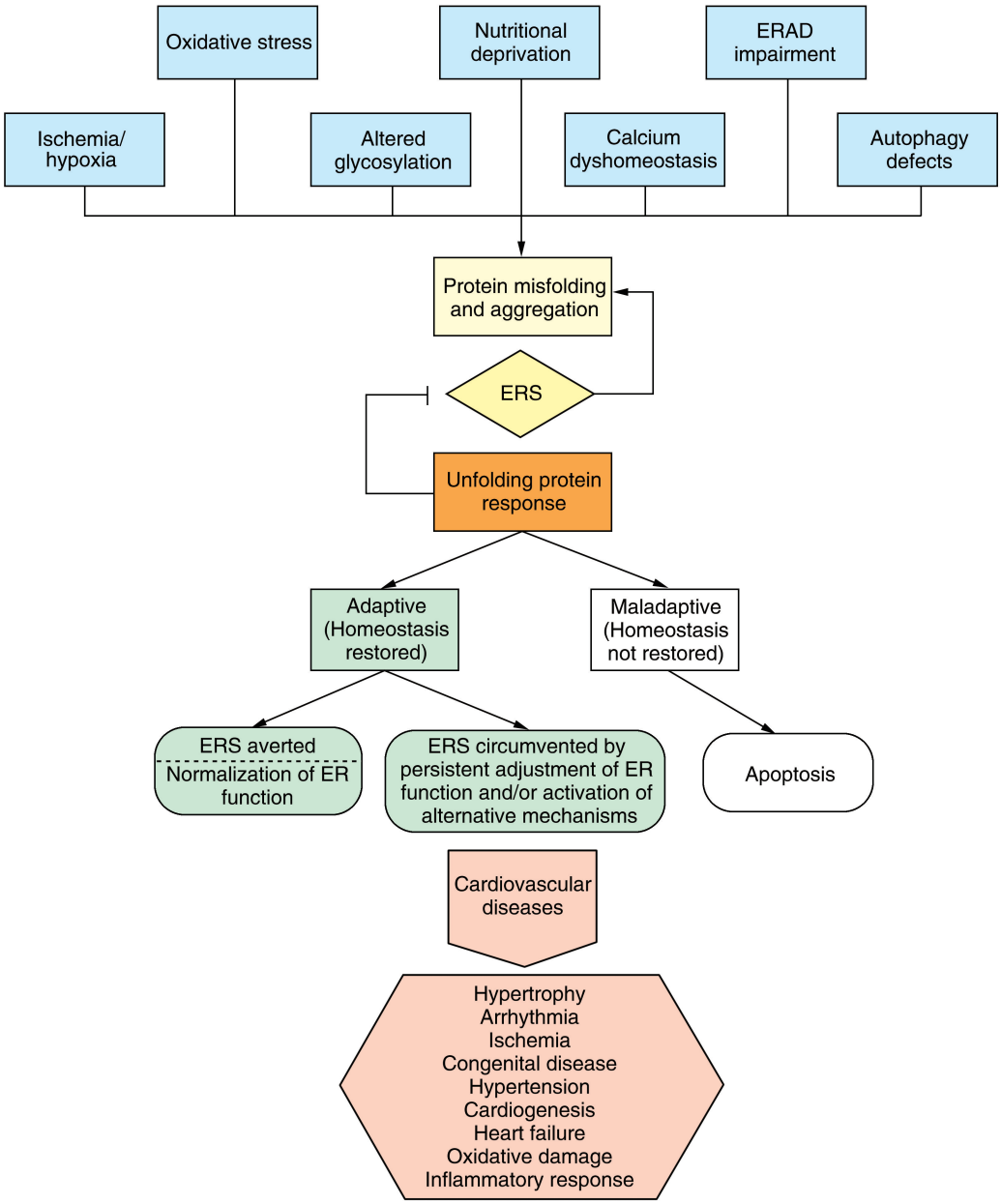

图 2. ERS 在 CVD 中的作用模型

Figure 2. Model for the role of ERS in CVD

凋亡的方法可能有助于对抗一系列人类疾病[42]。例如,研究发现,Salubrinal 可抑制 eIF2α 磷酸化,从而有利于 ERS 下的细胞存活。在动物模型中,4-PBA 和牛磺酸熊脱氧胆酸(tauroursode-oxycholic acid,TUDCA)可以减轻 ERS 和疾病症状[4]。4-PBA 和 TUDCA 均可改善糖尿病小鼠模型中的葡萄糖稳态和胰腺 β 细胞缺陷以及人类肥胖受试者的胰岛素抵抗[56]。已批准用于治疗高血压、肥胖症和糖尿病的药物,包括依那普利、缬沙坦、阿托伐他汀、二甲双胍和醋酸艾塞那肽,以及草药或天然植物,如芒果苷、红茶和三七花,已被证明通过抑制 ERS 和氧化应激而具有血管保护作用[11]。

许多用于治疗 CVD 的经典药物,如他汀类药物、化学伴侣、天然化合物等,都可以调节 ERS。他汀类药物(如普伐他汀和阿托伐他汀)在治疗压力过载和心力衰竭大鼠的心脏重塑中发挥重要作用[4]。化学伴侣如 TUDCA 能够稳定蛋白质的天然构象,从而模拟天然 ER 伴侣的性质[57]。经化学伴侣处理的小鼠巨噬细胞和脂肪细胞具有更强的抵抗 ERS 的能力[56]。

此外,许多新的 CVD 治疗靶点直接或间接调节 ERS[4,9]。例如,靶向 AGGF1 的治疗可能会干扰 ERS

诱导的细胞凋亡、心脏肥厚和心力衰竭[52]。通过激活 UPR 中 ATF6 的表达,可直接降低小鼠 ERS 和心肌 I/R 损伤[58]。激活 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)的药物制剂也是一种很有前途的治疗方法[14]。此外,AMPK 活性降低使 ERS 和体内 As 增加。到目前为止,还没有针对 CHOP 的特异性药物,但是有一些药物能够靶向 CHOP 介导的信号传导分子[22]。

总之,UPR 在 CVD 的发展中起着不可替代的作用,因此,靶向 UPR 信号通路以控制 ERS 条件下细胞命运的治疗尤为重要,更好地理解潜在机制将大大有助于确定新的目标,并确定更有效的方法来应对 CVD。

4 结 语

CVD 已成为当今社会主要的健康问题,是导致发病率和死亡率高的主要原因。目前的疗法无法阻止疾病进展,因此社会和经济负担不断攀升。各种心脏疾病都涉及心肌细胞的稳态紊乱,UPR 作为一种急性的适应性反应在多种心脏疾病中被激活。对 UPR 和 ERS 反应的理解不断发展,ERS 的三个信号分支通过不同的机制被激活,下游作用可能不同,但在本质上相互协调,以恢复细胞内稳态。过度或持续时间较长的 ERS,启动并介导细胞凋亡,参与疾病的发生和发展,可能是 CVD 发病的共同环节和作用靶点。UPR 是一个在 ERS 条件下决定细胞命运(细胞死亡或存活)的核心信号通路。然而,在 ERS 条件下细胞从存活到死亡的转变机制在很大程度上仍是未知的。动物实验与药理学研究已证明 ERS 异常会导致 CVD,但未来需要研究 UPR 的适应性和促凋亡途径与 CVD 的关联程度;通过激活或抑制 UPR 中相关分子,观察 CVD 的病情是否会改善;最后,药物如何靶向运输到目的组织。因此,对 CVD 发生中的 UPR 机制的进一步研究为上述 CVD 的预防和治疗提供新的思路和靶点。

[参考文献]

[1] HETZ C, ZHANG K Z, KAUFMAN R J. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(8): 421-438.

[2] TANG Q, LIU Q H, LI Y P, et al. CRELD2, endoplasmic reticulum stress, and human diseases[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1117414.

[3] STITZIEL N O, KANTER J E, BORNFELDT K E. Emerging targets for cardiovascular disease prevention in diabetes [J]. Trends Mol Med, 2020, 26(8): 744-757.

[4] REN J, BI Y G, SOWERS J R, et al. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in cardiovascular diseases[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(7): 499-521.

[5] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: an updated summary [J]. Chin Circ J, 2022, 37(6): 553-578.

[6] WANG X D, XU L, GILLETTE T G, et al. The unfolded protein response in ischemic heart disease[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 117: 19-25.

[7] DÍAZ-BULNES P, SAIZ M L, LÓPEZ-LARREA C, et al. Crosstalk between hypoxia and ER stress response: a key regulator of macrophage polarization[J]. Front Immunol, 2020, 10: 2951.

[8] AJOOLABADY A, WANG S Y, KROEMER G, et al. ER stress in cardiometabolic diseases: from molecular mechanisms to therapeutics[J]. Endocr Rev, 2021, 42(6): 839-871.

[9] ZHANG G Y, WANG X D, GILLETTE T G, et al. Unfolded protein response as a therapeutic target in cardiovascular disease[J]. Curr Top Med Chem, 2019, 19(21): 1902-1917.

[10] XIONG Y H, LENG Y, LI W, et al. Nogo-A mediated endoplasmic reticulum stress during myocardial ischemic-reperfusion injury in diabetic rats[J]. Cardiovasc Toxicol, 2023, 23(3/4): 147-160.

[11] ZHOU Y, MURUGAN D D, KHAN H, et al. Roles and therapeutic implications of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(8): 1167.

[12] SCHRÖDER M, KAUFMAN R J. The mammalian unfolded protein response[J]. Annu Rev Biochem, 2005, 74: 739-789.

[13] BERTOLOTTI A, ZHANG Y, HENDERSHOT L M, et al. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response[J]. Nat Cell Biol, 2000, 2(6): 326-332.

[14] MINAMINO T, KITAKAZE M. ER stress in cardiovascular disease[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 48(6): 1105-1110.

[15] WINNAY J N, SOLHEIM M H, SAKAGUCHI M, et al. Inhibition of the PI 3-kinase pathway disrupts the unfolded protein response and reduces sensitivity to ER stress-dependent apoptosis[J]. FASEB J, 2020, 34(9): 12521-12532.

[16] NISHIDA T, HATTORI K, WATANABE K. The regulatory and signaling mechanisms of the ASK family[J]. Adv Biol

Regul, 2017, 66: 2-22.

[17] MAUREL M, CHEVET E, TAVERNIER J, et al. Getting RIDD of RNA: IRE1 in cell fate regulation[J]. Trends Biochem Sci, 2014, 39(5): 245-254.

[18] HARDING H P, ZHANG Y, RON D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase[J]. Nature, 1999, 397(6716): 271-274.

[19] LIU C Y, SCHRÖDER M, KAUFMAN R J. Ligand-independent dimerization activates the stress response kinases IRE1 and PERK in the lumen of the endoplasmic reticulum [J]. J Biol Chem, 2000, 275(32): 24881-24885.

[20] HARDING H P, NOVOA I, ZHANG Y H, et al. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells[J]. Mol Cell, 2000, 6(5): 1099-1108.

[21] MA Y J, HENDERSHOT L M. Delineation of a negative feedback regulatory loop that controls protein translation during endoplasmic reticulum stress[J]. J Biol Chem, 2003, 278(37): 34864-34873.

[22] CHISTIAKOV D A, SOBENIN I A, OREKHOV A N, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis and diabetic macrovascular complications[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 610140.

[23] SHOULDERS M D, RYNO L M, GENEREUX J C, et al. Stress-independent activation of XBP1s and/or ATF6 reveals three functionally diverse ER proteostasis environments[J]. Cell Rep, 2013, 3(4): 1279-1292.

[24] YANG H, NIEMEIJER M, VAN DE WATER B, et al. ATF6 is a critical determinant of CHOP dynamics during the unfolded protein response[J]. iScience, 2020, 23(2): 100860.

[25] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2020, 141(9): e139-e596.

[26] YANG M Y, WANG Y B, HAN B, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase 2 slows down the progression of atherosclerosis via attenuation of ER stress and apoptosis in smooth muscle cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(1): 48-58.

[27] 苑明川, 王 莉, 王 贺, 等. HIF-1α 在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(9): 815-820.
YUAN M C, WANG L, WANG H, et al. Research progress on the role of HIF-1α in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(9): 815-820.

[28] FENG B, YAO P M, LI Y K, et al. The endoplasmic reticulum is the site of cholesterol-induced cytotoxicity in macrophages[J]. Nat Cell Biol, 2003, 5(9): 781-792.

[29] MYOISHI M, HAO H, KITAKAZE M. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndromes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2006, 41(6): 1044.

[30] ZHOU J, LHOTÁK S, HILDITCH B A, et al. Activation of the unfolded protein response occurs at all stages of atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Circulation, 2005, 111(14): 1814-1821.

[31] THORP E, LI G, SEIMON T A, 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.

[32] OZCAN L, TABAS I. Pivotal role of calcium/calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ in ER stress-induced apoptosis [J]. Cell Cycle, 2010, 9(2): 223-224.

[33] 冯巧丽, 吴佳逢, 孟 娟, 等. 冠心病患者血清 sdLDL、hs-CRP、MPV/PLT 水平与冠状动脉病变严重程度的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 491-498.
FENG Q L, WU J F, MENG J, et al. Correlation between serum levels of sdLDL, hs-CRP, MPV/PLT and severity of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(6): 491-498.

[34] FIHN S D, GARDIN J M, ABRAMS J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease[J]. Circulation, 2012, 126(25): e354-e471.

[35] THUERAUF D J, MARCINKO M, GUDE N, et al. Activation of the unfolded protein response in infarcted mouse heart and hypoxic cultured cardiac myocytes[J]. Circ Res, 2006, 99(3): 275-282.

[36] DOROUDGAR S, THUERAUF D J, MARCINKO M C, et al. Ischemia activates the ATF6 branch of the endoplasmic reticulum stress response[J]. J Biol Chem, 2009, 284(43): 29735-29745.

[37] MIYAZAKI Y, KAIKITA K, ENDO M, et al. C/EBP homologous protein deficiency attenuates myocardial reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis and inflammation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(5): 1124-1132.

[38] WU S, LU D C, GAJENDRAN B, et al. Tanshinone ⅡA ameliorates experimental diabetic cardiomyopathy by inhibiting endoplasmic reticulum stress in cardiomyocytes via SIRT1[J]. Phytother Res, 2023, 37(8): 3543-3558.

[39] WANG M R, LI Y S, LI S, et al. Endothelial dysfunction and diabetic cardiomyopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 851941.

[40] CHANDEL S, SATHIS A, DHAR M, et al. Hyperinsulinemia promotes endothelial inflammation via increased

expression and release of angiopoietin-2[J]. Atherosclerosis, 2020, 307: 1-10.

[41] DICKHOUT J G, CARLISLE R E, AUSTIN R C. Interrelationship between cardiac hypertrophy, heart failure, and chronic kidney disease: endoplasmic reticulum stress as a mediator of pathogenesis[J]. Circ Res, 2011, 108(5): 629-642.

[42] MINAMINO T, KOMURO I, KITAKAZE M. Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2010, 107(9): 1071-1082.

[43] XU J C, WANG G J, WANG Y H, et al. Diabetes-and angiotensin Ⅱ-induced cardiac endoplasmic reticulum stress and cell death: metallothionein protection[J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(8A): 1499-1512.

[44] YOUNCE C W, BURMEISTER M A, AYALA J E. Exendin-4 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and activation of SERCA2a[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 304(6): C508-C518.

[45] CHEN Z, ZHANG S L. Endoplasmic reticulum stress: a key regulator of cardiovascular disease[J]. DNA Cell Biol, 2023, 42(6): 322-335.

[46] KASSAN M, GALÁN M, PARTYKA M, et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in cardiac damage and vascular endothelial dysfunction in hypertensive mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(7): 1652-1661.

[47] LIANG B, WANG S X, WANG Q L, et al. Aberrant endoplasmic reticulum stress in vascular smooth muscle increases vascular contractility and blood pressure in mice deficient of AMP-activated protein kinase-α2 *in vivo*[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(3): 595-604.

[48] CARLISLE R E, WERNER K E, YUM V, et al. Endoplasmic reticulum stress inhibition reduces hypertension through the preservation of resistance blood vessel structure and function[J]. J Hypertens, 2016, 34(8): 1556-1569.

[49] CHOI S K, LIM M, BYEON S H, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress improves coronary artery function in the spontaneously hypertensive rats[J]. Sci Rep, 2016, 6: 31925.

[50] TIAN Q X, LIU J L, CHEN Q, et al. Andrographolide contributes to the attenuation of cardiac hypertrophy by suppressing endoplasmic reticulum stress[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 61-68.

[51] OKADA K I, MINAMINO T, TSUKAMOTO Y, et al. Prolonged endoplasmic reticulum stress in hypertrophic and failing heart after aortic constriction: possible contribution of endoplasmic reticulum stress to cardiac myocyte apoptosis[J]. Circulation, 2004, 110(6): 705-712.

[52] YAO Y F, LU Q L, HU Z K, et al. A non-canonical pathway regulates ER stress signaling and blocks ER stress-induced apoptosis and heart failure[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 133.

[53] STEIGER D, YOKOTA T, LI J, et al. The serine/threonine-protein kinase/endoribonuclease IRE1α protects the heart against pressure overload-induced heart failure[J]. J Biol Chem, 2018, 293(25): 9652-9661.

[54] FU H Y, OKADA K, LIAO Y L, et al. Ablation of C/EBP homologous protein attenuates endoplasmic reticulum-mediated apoptosis and cardiac dysfunction induced by pressure overload[J]. Circulation, 2010, 122(4): 361-369.

[55] KEYLANI K, ARBAB MOJENI F, KHALAJI A, et al. Endoplasmic reticulum as a target in cardiovascular diseases: is there a role for flavonoids? [J]. Front Pharmacol, 2023, 13: 1027633.

[56] ERBAY E, BABAEV V R, MAYERS J R, et al. Reducing endoplasmic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis[J]. Nat Med, 2009, 15(12): 1383-1391.

[57] BAL N B, HAN S, KIREMITCI S, et al. Reversal of deleterious effect of hypertension on the liver by inhibition of endoplasmic reticulum stress[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(3): 2243-2252.

[58] JIN J K, BLACKWOOD E A, AZIZI K, et al. ATF6 decreases myocardial ischemia/reperfusion damage and links ER stress and oxidative stress signaling pathways in the heart[J]. Circ Res, 2017, 120(5): 862-875.

(此文编辑 文玉珊)