

内质网应激和血管损伤性疾病

陆薇薇¹ 综述, 齐永芬^{1,2} 审校

(1. 北京大学基础医学院生物活性小分子研究室, 北京市 100191;
2. 北京大学医学部分子心血管学教育部重点实验室, 北京市 100191)

[关键词] 内质网应激; 血管损伤性疾病; 未/错误折叠蛋白反应

[摘要] 内质网是动态的膜性细胞器, 参与蛋白质的折叠、钙离子稳态的维持和脂质的生物合成。各种干扰内质网功能的病理生理学因素, 均可破坏内质网的稳态而触发内质网应激。适当的内质网应激通过激活未折叠蛋白反应促进内质网稳态的恢复, 但过度内质网应激则触发内质网相关凋亡途径, 参与多种疾病的发生发展。近年研究发现, 内质网应激参与动脉粥样硬化、高血压、血管钙化和冠状动脉成形术后再狭窄等多种血管损伤性疾病的病理生理过程。本文就内质网应激在血管损伤性疾病发病机制中的研究进展作简要综述。

[中图分类号] R335

[文献标识码] B

Endoplasmic Reticulum Stress and Injured Vascular Diseases

LU Wei-Wei¹, and QI Yong-Fen^{1,2}

(1. Laboratory of Cardiovascular Bioactive Molecule, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences, Ministry of Education, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

[KEY WORDS] Endoplasmic Reticulum Stress; Injured Vascular Diseases; Unfolded Protein Response

[ABSTRACT] **Aim** The endoplasmic reticulum (ER) is an organelle involved in protein folding, calcium homeostasis, and lipid biosynthesis. Various factors that interfere with ER function disrupt ER homeostasis, which result in ER stress. The unfolded protein response (UPR) is initiated to adapt to the changing environment, and reestablish normal ER homeostasis. Prolonged and excessive ER stress triggers cell suicide, usually in the form of apoptosis, and plays an important role in many diseases. It is found in recent studies that ER stress is involved in the pathogenesis of injured vascular diseases such as atherosclerosis, hypertension, vascular calcification, and restenosis. Here, we reviewed recent progresses in ER stress and injured vascular diseases.

内质网是存在于所有真核细胞的一种细胞器, 具有对细胞内 1/3 以上可溶性蛋白和膜蛋白进行生物合成、折叠、组装和修饰的功能, 同时也是合成脂质的主要细胞器, 并参与细胞内钙离子稳态的维持。各种干扰内质网功能的应激刺激(如氧化应激、缺氧、营养缺乏、钙稳态失衡等)可导致内质网腔中未折叠或错误折叠蛋白的积聚, 发生内质网应激(ERS), 激活共同的应激反应, 即未/错误折叠蛋白反应(UPR), 通过减少蛋白质的合成, 增加内质

网蛋白质折叠的能力, 增加降解和清除蛋白的能力以恢复内质网稳态, 促进细胞存活。但刺激过强或持续过久, 这些反应不足以恢复内质网稳态, 则启动细胞凋亡^[1-3]。目前越来越多的研究证实, 内质网应激在许多疾病的发生发展中发挥重要作用, 例如: 心血管疾病、糖尿病、神经退行性疾病、病毒性疾病和癌症等。最近研究显示, 内质网应激未折叠蛋白反应和其诱发的细胞凋亡参与动脉粥样硬化(As)、高血压、血管钙化及冠状动脉成形术后再狭

[收稿日期] 2011-11-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目资助(30871013), 教育部新世纪优秀人才基金资助(NCET-05-0016), 北京市与中央在京高校共建项目资助。

[作者简介] 陆薇薇, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病的发病机制, E-mail 为 luweiwei10187@sina.com。通讯作者齐永芬, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管活性多肽的生理和病理生理意义及血管钙化的发病机制, E-mail 为 yongfenqi@163.com。

窄等多种血管损伤性疾病的发生发展过程。本文主要对内质网应激及其与血管损伤性疾病关系的研究进展作一简要综述。

1 内质网应激概述

1.1 未折叠蛋白反应

内质网具有蛋白质折叠和组装的特殊的内环境,例如高钙离子环境和氧化还原环境等^[4]。各种病生理因素破坏了这种内环境稳态后可引起内质网应激反应,即未折叠蛋白反应。此反应由三种内质网跨膜感应蛋白介导,即需肌醇酶 1 (IRE-1)、RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PERK)和激活转录因子 6(ATF6)。此三种感应蛋白在未发生应激时均以无活性的状态与分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78/免疫球蛋白结合蛋白(GRP78/Bip)结合,当发生内质网应激时,GRP78 作为内质网稳态的感受器与 IRE-1、PERK、ATF6 解离,转而与大量的未折叠蛋白质结合,以促进蛋白质的正确折叠,而与 GRP78 解离后的 IRE-1、PERK、ATF6 分别被激活,启动未折叠蛋白反应的三条主要信号通路,活化上游的未折叠蛋白反应相关元件(UPRE),调节内质网应激反应相关基因的转录^[1-3]。内质网通过这些未折叠蛋白反应信号通路,纠正错误的蛋白质折叠,恢复内质网稳态以促进细胞生存。另外,内质网中错误的未折叠蛋白可以通过钙联结蛋白/钙网蛋白循环内质网质量控制系统检测^[5],从内质网逆向转运至胞质,被 26 s 蛋白酶体降解,称为内质网相关降解(ERAD)。内质网降解功能缺陷,可进一步导致错误折叠蛋白质的积累,促使 UPR 的发生^[6]。

1.2 细胞凋亡

当严重或长时间的内质网应激损伤了内质网的功能,或这些反应不足以恢复内质网稳态时,UPR 信号将引起细胞凋亡,去除因蛋白质折叠错误及细胞功能失常的应激反应细胞,从而保护生物体。内质网应激诱导的凋亡有三种途径:C/EBP 同源蛋白(CHOP)/GADD153 基因的激活转录、c-Jun 氨基端激酶(JNK)通路的激活和内质网特有的半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 caspase-12 的激活^[3]。

IRE-1 通路的长时间激活可引起细胞凋亡,活化的 IRE-1 可随后激活 JNK 诱导细胞凋亡,还可以激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)诱导 CHOP 的表达以及直接或间接激活 caspase-12,从而诱导

细胞凋亡^[7]。PERK 通路诱导的 ATF4 持续过表达以及 ATF-6 通路的过度激活均能促使编码细胞凋亡基因的表达上调,激活 CHOP 凋亡信号通路。虽然 IRE-1、PERK 和 ATF6 的激活是各自独立的,但是在 UPR 的过程中却存在广泛的联系^[3]。

CHOP/GADD153 是 ERS 特异的转录因子,属于碱性亮氨酸锌指结构(bZIP)蛋白样转录因子蛋白家族中的一员。CHOP 可以上调促凋亡基因 Bax/Bak,下调抗凋亡基因 Bcl-2, Bcl-2 蛋白表达、增加线粒体对促凋亡因子的敏感性,导致细胞色素 C 由线粒体膜间隙释放到胞质^[8]。另外,过表达的 CHOP 导致胞质内 Bax/Bak 向线粒体转移,并引起定位于 ER 膜上的 Bax/Bak 构象改变,最终破坏 ER 膜的完整性,使 Ca^{2+} 向胞质外流^[9]。活化的 caspase-12 激活 caspase-9 前体,最终启动 caspase 级联反应引起细胞凋亡。

PI3K/Akt 和 MEK/ERK 通路是调节细胞增殖和凋亡的关键途径。严冬梅等^[10]在肝癌细胞中研究发现,内质网应激介导的 Akt 和 ERK 活化具有显著不同的动力学过程,PI3K/Akt 和 MEK/ERK 通路在内质网应激条件下存在特异的信号交流, Akt 活化对 MEK/ERK 通路起负调控作用,而 MEK/ERK 对 PI3K/Akt 通路活化无调控作用,两者共同参加对内质网应激所诱导的凋亡的调节。

2 内质网应激与血管损伤性疾病

2.1 内质网应激与动脉粥样硬化

近年来大量研究证明,内质网应激可通过炎症反应和细胞凋亡参与 As 发生和发展。同时,脂质代谢异常、高同型半胱氨酸血症、高血糖等独立危险因素也可能部分通过内质网应激诱导 As。

2.1.1 炎症反应与 ERS Gargalovic 等^[11]研究发现,在培养的人主动脉内皮细胞中加入内质网应激诱导物可诱导内皮细胞中炎症因子如白细胞介素 8(IL-8)、IL-6 和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、CXC 趋化因子配体 3(CXCL-3)的表达,敲低 ATF4 和/或 XBP1 可阻断这些炎症因子的表达。另外,氧化的 1-软脂酰-2-花生酰基-3-甘油-磷脂胆碱(ox-PAPC)在动脉粥样病变处积累,也可激活 UPR 介导内皮细胞的慢性炎症。该研究证明了在 As 中,UPR 途径是一种广泛的血管炎症和内皮机能障碍的调节因素。在不同个体的主动脉内皮细胞中,oxPAPC 激活 UPR 的能力存在显著性的差异,这种差异与某一位点遗传变异对组蛋白 H2A 去泛素化酶 USP16

的影响有关^[12]。

2.1.2 细胞凋亡与 ERS 巨噬细胞凋亡是动脉硬化斑块进展的一个重要特征。近年的研究发现,内质网应激诱导的巨噬细胞凋亡是粥样斑块转变为易损斑块的重要病理过程^[13]。Zhou 等^[14]在 ApoE^{-/-} 鼠中发现,粥样斑块处血管平滑肌细胞(VSMC)和巨噬细胞产生大量的分泌蛋白,后者可诱导 ERS 的发生,另外,内质网内游离胆固醇的积累也可激活 UPR 相关信号通路,进而引起 CHOP 诱导的巨噬细胞凋亡的发生^[15]。Thorp 等^[16]发现,ERS 启动的 CHOP 凋亡和斑块坏死存在密切的关系,用 CHOP^{-/-} 小鼠与 ApoE^{-/-} 或 LDL^{-/-} 鼠杂交产生的小鼠,其斑块坏死和凋亡均显著性减少。巨噬细胞脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4) 又称 aP2,是一种细胞内脂质伴侣,在细胞内脂质代谢和脂质信号转导中发挥重要作用。Erbay 等^[17]发现,aP2 是巨噬细胞内脂质诱导的 ERS 的主要调节者,它的缺失会引起巨噬细胞内活性脂质的增加,使巨噬细胞对脂质诱导的 ERS 产生抵抗作用。

2.1.3 脂代谢紊乱与 ERS 脂代谢紊乱是 As 发生与发展的重要危险因素。近年来的研究表明,ERS 可以通过调节脂代谢关键因子——固醇调节元件结合蛋白(SREBP)进而调控脂质的生物合成和摄取。ERS 可激活 SREBP,诱导胆固醇/脂肪酸生物合成和摄取相关基因的表达,引起细胞内胆固醇和脂肪酸的累积,促使脂代谢异常的进一步恶化,进而激活由 ERS 介导的细胞凋亡信号途径,促进细胞坏死和不稳定斑块的形成^[18]。Colgan 等^[19]研究发现,ERS 激活 SREBP-2 不依赖于 caspase,而是固醇介导的蛋白水解过程,这与 ATF6 的激活过程类似,ERS 激活 SREBP-2 受内质网内钙离子浓度的影响,且与巨噬细胞内脂质的积累不存在相关性。在细胞核内活化的 ATF6 可以通过与 SREBP2 激活结构域结合,直接抑制 SREBP2 的表达,进而调节脂代谢基因的转录水平。最近,姚树桐等^[20]研究报告,在巨噬细胞泡沫化过程中,轻度氧化、低密度脂蛋白可呈剂量依赖性诱导巨噬细胞产生内质网应激,显著诱导 ATF-6 由胞浆向细胞核内转移,并上调磷酸化 IRE1 及其下游信号分子 XBP1 和 GRP78 蛋白的表达。

另外,Dong 等^[21]研究发现,氧化糖基化低密度脂蛋白(HOG-HDL)可通过引起内皮细胞氧化应激导致内皮细胞肌浆/内质网 Ca²⁺-ATP 酶(SERCA)的氧化,引起内质网钙离子稳态失衡,诱发 ERS 而促使 As 的发生。

2.1.4 高同型半胱氨酸血症诱导的 As 与 ERS

近年来,大量流行病学调查和临床病例研究已证实,高同型半胱氨酸血症(HHcy)是 As 性心血管疾病的独立危险因素。同型半胱氨酸引起血管损伤的一种可能机制是,Hcy 可转变为 Hcy 硫内酯,它可使蛋白质中某些氨基酸(特别是赖氨酸)的氨基端 Hcy 化,导致错误折叠蛋白转移到内质网中,引起 ERS^[22]。Hcy 还可通过改变细胞内的氧化还原状态而诱发 ERS。Aléssio 等^[23]发现,给 ApoE^{-/-} 小鼠喂饲维生素 B6、B12 或高蛋氨酸饮食和叶酸缺乏的饮食诱导的高半胱氨酸血症,可以加速小鼠 As 的发生发展,并发现内皮中内质网应激相关蛋白分子 GRP78、GRP97 大量表达。Zulli 等^[24]研究发现,ERS 抑制剂牛磺酸可以显著改善高半胱氨酸血症,减缓 As 的发生发展,降低内皮细胞的凋亡,进一步研究表明牛磺酸主要是通过影响 CHOP 的表达改善内质网应激而起到抗凋亡、抗 As 的作用。

2.1.5 糖代谢异常诱导的 As 与 ERS

Werstuck 等^[25]用葡萄糖胺处理平滑肌细胞,发现葡萄糖胺处理后 ERS 标志分子 GRP78、GADD153/CHOP 的 mRNA 表达水平较空白对照组显著增加。利用链脲佐菌素诱导 apoE 基因缺失(apoE^{-/-})小鼠建立高血糖 As 模型,作者发现高血糖组小鼠较空白对照组主动脉根部粥样斑块内 ERS 相关分子表达显著增加,同时葡萄糖胺与 ERS 标志分子—PERK 共定位于斑块内,这表明,机体长期处于高血糖状态时,己糖胺途径产生的葡萄糖胺是 ERS 的诱发因素,葡萄糖胺引发的 ERS 参与糖尿病 As 的发生。细胞内高浓度的葡萄糖可以导致内质网应激,其机制与糖原合成酶激酶 3 (GSK-3) 有关。研究^[26]显示,GSK-3 可能调控 SREBP 的激活影响脂质的生物合成和摄取,脂质聚集会引发内质网应激,其偶联的炎症和凋亡通路是进展型 As 的成因之一。胰岛素抵抗可导致内皮损伤、平滑肌细胞增殖及脂代谢紊乱,从而促进 As 的发生。郭宁宁等^[27]研究发现,高脂诱导的胰岛素抵抗大鼠,其肝脏中 GRP78 mRNA 表达增加,表明大鼠肝脏发生内质网应激,且其表达与内脏脂肪占体质量的百分比、总胆固醇成正相关,GRP78 mRNA 的表达可能是机体对高脂诱导的 ER 应激的一个适应性反应活化,而 GRP78 mRNA 增加可能通过减少 UPR 下游信号通路活化,缓解 ER 应激,改善胰岛素信号传导,这可能为延缓和阻止糖尿病的发生发展及其诱发的 As 提供一个新思路。

另外,血流动力学的改变也可引起内皮细胞对脂蛋白反应性的改变,促进其摄取而导致 ERS。Feaver

RE等在培养的内皮细胞中,发现剪切力的增加可通过p38和整合素 $\alpha 2\beta 1$ 的介导促进GRP78的表达^[28],同时XBP1的表达也增加。转录谱分析结果也显示,动脉粥样硬化易感区的内皮细胞中有大量内质网应激相关基因如GRP78、PERK、ATF4等的表达^[29]。另有研究发现,XBP1的过度表达,可引起内皮细胞关键的接合黏附蛋白、钙黏蛋白的减少及内皮细胞的凋亡,促进As发生,而且XBP1的表达与病变处损伤的严重程度密切相关^[30]。

2.2 内质网应激与高血压

高血压是常见的血管损伤性疾病,高血压时血管紧张素II(Ang II)、内皮素1(ET-1)的增加、血管内血流冲击力、牵拉力、切应力的改变都可以激活NADPH氧化酶诱发氧化应激^[31],而氧化应激过程中产生大量的活性氧簇(ROS),ROS是蛋白折叠错误和ER应激诱发凋亡的重要原因之一。Malhotra等^[32]研究证实ROS可通过抑制 Ca^{2+} -ATPase导致ER中钙离子储存耗竭,引起ERS。另外,ROS可能通过产生和积聚氧化修饰的异常蛋白或引起内质网折叠酶和/或伴侣分子的功能紊乱导致未折叠蛋白在ER中积聚而诱导ERS。

左心室肥厚是高血压最常见的靶器官损害之一,而左心室肥厚最终可进展至心功能不全和/或心力衰竭。在大鼠腹主动脉结扎致高血压心肌肥大模型上证实,肥大心肌组织中发生过度ERS,内质网应激标志蛋白GRP78、CHOP、caspase-12和磷酸化JNK表达显著性上调,心肌细胞内凋亡的细胞数目增加,提示高血压致心肌肥大过程中存在严重的ERS,CHOP凋亡途径激活可能参与了肥大心肌转向衰竭的过程,而替米沙坦可通过抑制ERS减缓该过程的发生^[33]。一种新发现的内质网跨膜蛋白分子——前列腺素抑制信使(PARM-1),它特异性表达在心肌和骨骼肌,最新研究显示其在高盐诱导的高血压大鼠的心脏中显著性的上调,并伴随内质网应激标志蛋白如GRP78和CHOP的增加,可能在高血压心肌肥厚及心力衰竭的发生发展中发挥重要调节作用。该研究在离体培养的心肌细胞中发现,内质网应激可诱导PARM-1的表达,PARM-1通过调节PERK、ATF6和CHOP的表达而发挥对心肌细胞的保护作用^[34]。Ang II是一种致心肌肥大的血管活性肽,而血管紧张素(1-7)[Ang-1-7]是由血管紧张素I(Ang I)和Ang II在内切酶作用下转化而成的7肽生物活性物质,周玉荣等^[35]研究发现血管紧张素II诱导的心肌细胞肥厚存在内质网应激,血管紧张素(1-7)可以通过减轻内质网应激来减轻心肌

细胞肥厚,发挥对心肌细胞的保护作用。

内皮素(ET)是最强的血管收缩剂之一,具有强大的促进VSMC增殖和迁移、促进细胞外基质合成与血管纤维化的作用,是高血压血管重塑重要的影响因素。Lenna等^[36]在观察人类白细胞抗原-B35(HLA-B35)对内皮细胞的生物学效应中发现,HBL-35可使内皮细胞中ET-1显著性增加,内皮一氧化氮合酶(eNOS)显著性降低,并伴随ERS标志蛋白GRP78/Bip、CHOP、内质网氧化酶的明显增加。加入ERS诱导剂毒胡萝卜素,可诱导内皮细胞ET-1 mRNA和蛋白表达水平的升高,说明内质网应激可通过影响ET-1的生成而在内皮功能障碍中发挥作用。

2.3 内质网应激与血管钙化

近年有关血管钙化机制的一个重大突破表明,血管钙化的形成过程是中膜的VSMC向成骨样细胞表型转变的一个与骨发育类似的主动的、可预防和可逆转的高度可调控的生物学过程,而且在该过程中伴随着明显的VSMC的凋亡。Duan等^[37]研究发现,ERS介导的细胞凋亡在钙化大鼠的主动脉中是显著性激活的。骨形态发生蛋白(BMP)信号转导在平滑肌细胞向成骨细胞表型转变中发挥着重要的作用,是血管钙化形成机制中的重要成分。Liberman等^[38]在培养的人冠状动脉平滑肌细胞(HC-SMC)中加入BMP-2,观察到HC-SMC内NADPH氧化酶的活力增加,ERS标志蛋白GRP78、磷酸化IRE1 α 和转录因子XBP1显著性增加,成骨细胞发生和分化的特异性转录因子——核心结合因子(Cbfa-1),又称为Runx-2明显上调。该实验证实BMP-2通过诱导氧化应激进而引起ERS产生XBP1,XBP1可以与Runx2启动子结合而促进Runx2的表达,引起细胞内钙沉积和矿化的发生,从而促进血管平滑肌细胞的钙化。

2.4 内质网应激与冠脉成形术后再狭窄

经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)后再狭窄的发病因素是多方面的,血管内膜增厚是引起血管狭窄的最重要原因。最近研究显示,ERS可能在再狭窄的病理过程中发挥重要作用。Matsushita等^[39]在颈动脉球囊拉伤的大鼠模型中观察到损伤处动脉ERS被明显激活,并伴一种新的肌动蛋白结合蛋白Girdin蛋白家族成员——Gipie的上调,Gipie通过与GRP78作用而促进GRP78和IRE1相互作用,抑制CHOP表达而发挥对内皮细胞的保护作用。Lim^[40]在研究S-腺苷甲硫氨酸(SAM)对主动脉球囊拉伤的糖尿病大鼠血管新生内膜形成中的作用时发现,SAM可以通过抑制VSMC增殖,诱导其凋

亡而在再狭窄中发挥保护性作用。该实验还观察到在再狭窄中伴随明显的氧化应激反应和 ERS, 推测 SAM 可能通过减轻 ERS 而抑制新生内膜的形成。Gao 等^[41]发现, CHOP^{-/-}小鼠在球囊损伤后, 其新生内膜面积明显减少, 并伴随炎症因子和平滑肌细胞增殖相关蛋白的减少, 该研究在离体实验中也观察到 CHOP 表达减少可显著性的抑制内皮细胞和平滑肌细胞的 ERS, 从而减少 ERS 诱导的炎症因子、细胞黏附蛋白及平滑肌细胞增殖相关蛋白的表达。以上研究表明 ERS 可能通过其耦联的炎症反应和凋亡而参与再狭窄新生内膜的形成。

3 展 望

综上所述, 内质网应激作为多种应激过程的共同通路, 参与多种血管损伤性疾病发生发展。内质网应激是细胞对外界刺激因素的适应性反应, 是机体自身的一种保护性防御机制, 在维持细胞生存或细胞凋亡平衡中有重要作用。一定程度的内质网应激反应可以激活内质网分子伴侣等保护分子的表达, 保护细胞抵抗应激。但是反应功能障碍或者过强的和长时间的内质网应激都可以引起细胞功能失调, 甚至细胞死亡等病理现象。内质网应激作为内源性防御体系及疾病发病的信号通路, 具有重要的生理及病理生理意义。针对内质网应激及其信号转导通路在血管损伤性疾病发病中的作用进行研究, 为寻找血管损伤性疾病新的防治靶点提供新思路和新方向。

[参考文献]

- [1] Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(7): 519-529.
- [2] Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress; disease relevance and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(12): 1 013-030.
- [3] Minamino T, Kitakaze M. ER stress in cardiovascular disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(6): 1 105-110.
- [4] Simmen T, Lynes EM, Gesson K, et al. Oxidative protein folding in the endoplasmic reticulum; tight links to the mitochondria-associated membrane (MAM) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1 798(8): 1 465-473.
- [5] Buchberger A, Bukau B, Sommer T. Protein quality control in the cytosol and the endoplasmic reticulum; brothers in arms[J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 238-252.
- [6] Su H, Wang X. The ubiquitin-proteasome system in cardiac proteinopathy; a quality control perspective [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(2): 253-262.
- [7] Michallet AS, Mondiere P, Taillardet M, et al. Compromising the unfolded protein response induces autophagy-mediated cell death in multiple myeloma cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25 820.
- [8] Fu HY, Okada K, Liao Y, et al. Ablation of C/EBP homologous protein attenuates ER-mediated apoptosis and cardiac dysfunction induced by pressure overload[J]. *Circulation*, 2010, 122(4): 361-369.
- [9] Szegezdi E, Macdonald DC, Ni Chonghaile T, et al. Bcl-2 family on guard at the ER[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296(5): C941-953.
- [10] 严冬梅, 李敏军, 刘友平, 等. 内质网应激下肝癌细胞 Akt 和 ERK 通路间的 cross-talk 研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(20): 2 361-364.
- [11] Gargalovic PS, Gharavi NM, Clark MJ, et al. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(11): 2 490-496.
- [12] Gargalovic PS, Gharavi NM, Clark MJ, et al. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(11): 2 490-496.
- [13] Tabas I, Seimon T, Timmins J, et al. Macrophage apoptosis in advanced atherosclerosis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1173 (Suppl): E40-E45.
- [14] Zhou J, Lhotak S, Hilditch BA, 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): 1 814-821.
- [15] Li F, Guo Y, Sun S, et al. Free cholesterol-induced macrophage apoptosis mediated by inositol-requiring enzyme 1 α -regulated activation of Jun N-terminal kinase[J]. *Acta Biochim Biophys Sci*, 2008, 40 (3): 226-234.
- [16] 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.
- [17] Erbay E, Babaev VR, Mayers JR, et al. Reducing endoplasmic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2009, 15 (12): 1 383-391.
- [18] Colgan SM, Hashimi AA, Austin RC. Endoplasmic reticulum stress and lipid dysregulation[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13: e4.
- [19] Colgan SM, Tang D, Werstuck GH, et al. Endoplasmic reticulum stress causes the activation of sterol regulatory

- element binding protein-2 [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(10): 1 843-851.
- [20] 姚树桐, 杨娜娜, 宋国华, 等. 轻度氧化低密度脂蛋白对巨噬细胞内质网应激的诱导作用及其信号通路[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 3(19): 242.
- [21] Dong Y, Zhang M, Liang B, et al. Reduction of AMP-activated protein kinase alpha2 increases endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis in vivo [J]. *Circulation*, 2010, 121(6): 792-803.
- [22] Perła-Kajún J, Stanger O, Luczak M, et al. Immunohistochemical detection of N-homocysteinylated proteins in humans and mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2008, 62(7): 473-479.
- [23] Aléssio AC, Santos CX, Debbas V, et al. Evaluation of mild hyperhomocysteinemia during the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient and normal mice [J]. *Exp Mol Pathol*, 2011, 90(1): 45-50.
- [24] Zulli A, Lau E, Wijaya BP, 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.
- [25] 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): 93-101.
- [26] Robertson LA, Kim AJ, Werstuck GH. Mechanisms linking diabetes mellitus to the development of atherosclerosis: a role for endoplasmic reticulum stress and glycogen synthase kinase-3 [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2006, 84(1): 39-48.
- [27] 郭宁宁, 裴丽娜, 都健, 等. 葡萄糖调节蛋白 78 mRNA 在高脂喂养大鼠肝脏中的表达和意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(23): 3 539-542.
- [28] Feaver RE, Hastings NE, Pryor A, et al. GRP78 upregulation by atheroprone shear stress via p38, alpha2beta1-dependent mechanism in endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(8): 1 534-541.
- [29] 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.
- [30] Zeng L, Zampetaki A, Margariti A, et al. Sustained activation of XBP1 splicing leads to endothelial apoptosis and atherosclerosis development in response to disturbed flow [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(20): 8 326-331.
- [31] Manea A, Manea SA, Gafencu AV. AP-1-dependent transcriptional regulation of NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells: role of p22phox subunit [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(5): 878-885.
- [32] Malhotra JD, Miao HZ, Zhang KZ, et al. Antioxidants reduce endoplasmic reticulum stress and improve protein secretion [J]. *PNAS*, 2008, 105(47): 18 525-530.
- [33] Guan HS, Shangguan HJ, Shang Z, et al. Endoplasmic reticulum stress caused by left ventricular hypertrophy in rats: effects of telmisartan [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(4): 318-323.
- [34] Isodono K, Takahashi T, Imoto H, et al. PARM-1 is an endoplasmic reticulum molecule involved in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in rat cardiac myocytes [J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9 746.
- [35] 周玉荣, 边云飞, 李茂莲, 等. 不同浓度血管紧张素(1-7)对心肌肥厚所致内质网应激损伤的保护作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(1): 44-48.
- [36] Lenna S, Townsend DM, Tan FK. HLA-B35 upregulates endothelin-1 and downregulates endothelial nitric oxide synthase via endoplasmic reticulum stress response in endothelial cells [J]. *J Immunol*, 2010, 184(9): 4 654-661.
- [37] Duan X, Zhou Y, Teng X, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis is activated in vascular calcification [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 387(4): 694-699.
- [38] Liberman M, Johnson RC, Handy DE, et al. Bone morphogenetic protein-2 activates NADPH oxidase to increase endoplasmic reticulum stress and human coronary artery smooth muscle cell calcification [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 413(3): 436-441.
- [39] Matsushita E, Asai N, Enomoto A, et al. Protective role of Gipie, a Girdin family protein, in endoplasmic reticulum stress responses in endothelial cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(6): 736-747.
- [40] Lim S, Moon MK, Shin H, et al. Effect of S-adenosylmethionine on neointimal formation after balloon injury in obese diabetic rats [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(2): 383-393.
- [41] Gao J, Ishigaki Y, Yamada T, et al. Involvement of endoplasmic stress protein C/EBP homologous protein in atherosclerosis acceleration with augmented biological stress responses [J]. *Circulation*, 2011, 124(7): 830-839.