

DOI: 10.13376/j.cblls/2017047

文章编号: 1004-0374(2017)04-0356-08

## 内质网应激与自噬及其交互效应: 动脉粥样硬化潜在的治疗新靶标

田晋帆<sup>1</sup>, 刘 玥<sup>2\*</sup>, 李立志<sup>3\*</sup>, 吕树铮<sup>1</sup>

(1 首都医科大学附属北京安贞医院心血管科, 北京 100029; 2 中国中医科学院西苑医院  
心血管病中心, 北京 100091; 3 中国中医科学院心血管病研究所, 北京 100091)

**摘要:** 持续的内质网应激是导致细胞凋亡和继发的组织功能障碍的重要病理机制之一。在氧化应激、高同型半胱氨酸、高胆固醇水平及胰岛素抵抗等情况下, 未折叠蛋白反应会被持续过度激活, 促进动脉粥样硬化的发生发展。自噬是细胞自我更新, 维持内环境稳态, 同时调节营养代谢的重要方式之一。近年来研究表明, 内质网应激、细胞自噬及其交互效应在动脉粥样硬化形成及发展中扮演了重要角色, 内质网应激、细胞自噬及其交互作用是未来治疗动脉粥样硬化性疾病的新靶标。

**关键词:** 内质网应激; 未折叠蛋白反应; 自噬; 细胞凋亡; 动脉粥样硬化

**中图分类号:** R543.5 **文献标志码:** A

## Endoplasmic reticulum stress, autophagy and their crosstalk: the potential treatment targets for atherosclerosis

TIAN Jin-Fan<sup>1</sup>, LIU Yue<sup>2\*</sup>, LI Li-Zhi<sup>3\*</sup>, LV Shu-Zheng<sup>1</sup>

(1 Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital of Capital Medical University, Beijing 100029, China;  
2 Cardiovascular Disease Centre, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091,  
China; 3 China Heart Institute of Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**Abstract:** Sustainable endoplasmic reticulum stress (ERS) is one of the major pathologic mechanisms for cell apoptosis and secondary tissue dysfunction. The unfolded protein response (UPR) will be sustainably over-activated in the case of oxidative stress, hyperhomocysteinemia, hypercholesterolemia and insulin resistance, thus promoting the occurrence and development of atherosclerosis. Autophagy is one of the important ways for cell self-renewal, maintaining homeostasis and regulating the metabolism of nutrients. In recent years, it has been demonstrated that ERS, autophagy and the crosstalk between them play pivotal roles in the development of atherosclerosis. Consequently, they will be potential treatment targets for atherosclerosis.

**Key words:** endoplasmic reticulum stress; unfolded protein response; autophagy; cell apoptosis; atherosclerosis

动脉粥样硬化是危害人类健康的主要疾病之一, 当氧化型的脂蛋白触发血管内皮炎症反应时, 单核细胞向损伤的内皮细胞迁移, 并向巨噬细胞分化。在动脉粥样硬化的早期, 巨噬细胞吸收脂质转化成巨噬细胞源性泡沫细胞, 并出现脂质条纹。随着斑块的进展, 大量平滑肌细胞及泡沫细胞坏死, 凋亡的巨噬细胞不能将坏死物质清除, 形成大的坏死核心, 导致斑块不稳定。内质网应激 (endoplasmic

reticulum stress, ERS) 与细胞自噬两者相互影响, 共同参与动脉粥样硬化的进程。

收稿日期: 2016-08-16; 修回日期: 2016-10-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(81403266); 北京市自然科学基金项目(7162170)

\*通信作者: 刘玥, E-mail: liuyueheart@hotmail.com;  
李立志, E-mail: llztc@126.com; Tel: 010-62835341

## 1 ERS信号转导通路与动脉粥样硬化

ERS 刺激细胞产生未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR), 短暂的 UPR 可纠正 ERS, 而强烈、持续的 ERS 常超过 UPR 的纠正能力, 导致细胞凋亡。UPR 通常由 IRE-1 (inositol-requiring kinase-1)、PEK 样内质网激酶 (PKR-like ER kinase, PERK) 和内质网跨膜转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 触发<sup>[1]</sup>。

### 1.1 ERS信号转导通路介导的细胞凋亡

#### 1.1.1 IRE1-XBP1介导的细胞凋亡

IRE1 存在两个同型——IRE1 $\alpha$  和 IRE1 $\beta$ 。IRE1 $\alpha$  在动脉粥样硬化斑块中的内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞表达。IRE1 与葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulating protein 78) 解离后发生自体磷酸化<sup>[2]</sup>。磷酸化的 IRE1 $\alpha$  具有核酸内切酶活性, 促进有活性的 XBP1 (X-box binding protein-1, XBP-1) 蛋白的翻译<sup>[3]</sup>。XBP1 可以上调 ERS 相关降解蛋白的表达 (endoplasmic reticulum-associated degradation, ERAD), 促进错误折叠蛋白的降解。IRE1 可以调控下游 B 细胞淋巴瘤因子 -2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族成员中促凋亡蛋白和 JNK (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 进而影响细胞凋亡<sup>[4]</sup>。

#### 1.1.2 PERK-CHOP 介导的细胞凋亡

活化的 PERK 通过磷酸化真核细胞翻译起始因子 2 (eukaryotic translation initiation factor 2, eIF2)  $\alpha$  亚基上调转录因子 ATF4 (activating transcription factor 4) 的表达, 进而上调 CAAT/ 增强子结合蛋白同源蛋白 (CAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP) 的表达<sup>[5-6]</sup>。CHOP 除受 PERK 调节外, 还受到 IRE1 和 ATF6 信号通路的调节, 但 eIF2 的磷酸化作为主要调节机制<sup>[5]</sup>。

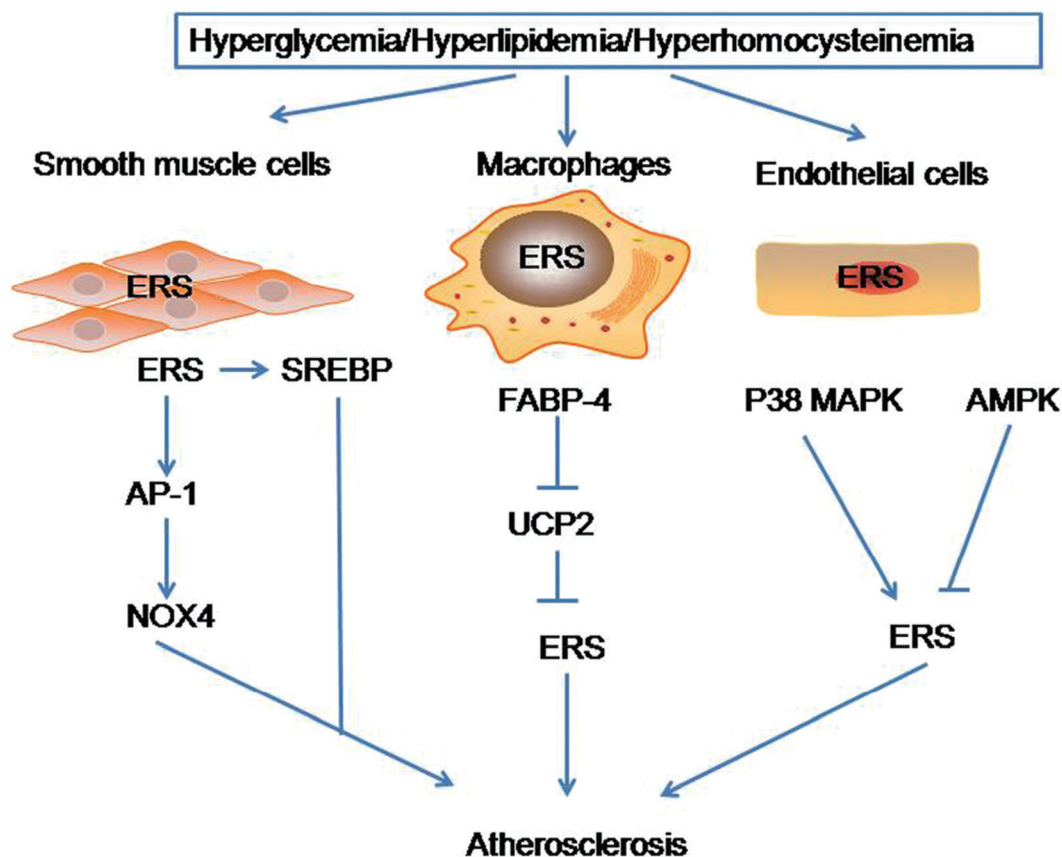
CHOP 可以通过多种机制诱导细胞凋亡。细胞内质网膜上三磷酸肌醇 -1,4,5 受体 1 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor 1, IP3R1) 被 CHOP 依赖的 ER 氧化酶 1a (ERO1a) 活化<sup>[7]</sup>, 使内质网钙离子释放, 胞浆内钙离子增加, 活化细胞内钙离子敏感的酶 CaMKII, 进而激活了下游细胞凋亡通路, 包括 Fas 死亡受体、JNK 的激活及线粒体凋亡途径的激活<sup>[8]</sup>。此外, 在 ERS 的情况下, CHOP 调控 Bcl-2 家族中促凋亡蛋白 / 抑制凋亡蛋白平衡, 导致细胞凋亡<sup>[4,6]</sup>。此外, CHOP 上调肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 受体, 进而诱发内源性细胞凋亡<sup>[9]</sup>。

## 1.2 ERS与动脉粥样硬化

UPR 通过触发细胞的病理性死亡参与动脉粥样硬化的发生发展。冠状动脉斑块不稳定与 ERS 标志物表达及病变处细胞凋亡密切相关<sup>[10]</sup>, 提示 ERS 在动脉粥样硬化的进展过程中发挥了重要作用 (图 1)。

动脉粥样硬化通常发生于紊乱的血流, 内皮细胞的 ERS 在体内及体外实验均被证实<sup>[11-12]</sup>。在猪的主动脉易于形成动脉粥样硬化的区域, 内皮细胞 ERS 相关分子, 如 IRE1 $\alpha$ 、ATF6 $\alpha$  和 XBP1 表达增加<sup>[12]</sup>。在培养的内皮细胞, 剪切力可以通过丝裂原活化蛋白酶 p38-MAPK (P38 mitogen activated protein kinase, P38 MAPK) 和整合素  $\alpha 2\beta 1$  促进 UPR 效应蛋白 GRP78 的表达<sup>[13]</sup>。有证据表明, 糖尿病加重内皮细胞的 ERS, 可能是由于高血糖驱动的葡萄糖胺在细胞内的聚集<sup>[14]</sup>。氧化、糖基化的 LDL 可诱导内皮细胞发生 ERS, 而通过激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 可抑制该效应<sup>[15]</sup>。此外, 高同型半胱氨酸是发生动脉粥样硬化相关内质网应激的重要诱导剂。同型半胱氨酸可以诱导培养的人脐静脉内皮细胞发生凋亡, 而 IRE1 基因的突变可以阻止凋亡<sup>[16]</sup>。在同型半胱氨酸培养的内皮细胞中, PERK 通路效应分子 T 细胞死亡 - 相关基因 51 (T cell death-associated gene 51, TDAG51) 表达上调, 促进去附着介导的细胞凋亡<sup>[17-18]</sup>。同时, 体内实验也发现高同型半胱氨酸饮食喂养 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠的主动脉动脉粥样硬化病变处 UPR 效应蛋白表达增加<sup>[19-20]</sup>。经牛磺酸降低同型半胱氨酸治疗后, 主动脉粥样硬化斑块内皮细胞 CHOP 的表达下调, 抑制了内皮细胞凋亡<sup>[21]</sup>。

ERS 诱导的平滑肌细胞凋亡是不稳定斑块形成的重要因素。在高脂饲料喂养的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠模型中, 以硼替佐米 (bortezomib) 诱导 UPR, 平滑肌细胞的凋亡增加, 胶原纤维的含量减少, 坏死核心区域显著增加, 斑块呈现不稳定状态<sup>[22]</sup>。内源性诱导平滑肌细胞 ERS 的因素, 包括 7- 酮胆固醇、高同型半胱氨酸和高葡萄糖胺等。暴露于 7- 酮胆固醇的人源冠脉血管平滑肌细胞的 CHOP 表达显著增加, 平滑肌细胞凋亡增加, 通过 siRNA 沉默 CHOP 基因可阻止其凋亡<sup>[10,23]</sup>。7- 酮胆固醇通过激活 IRE1/ JNK/AP-1 信号通路, 上调 Nox4 (NAD(P)H 氧化酶 4), 诱发人大动脉平滑肌细胞 ERS 和细胞凋亡<sup>[24]</sup>。高同型半胱氨酸可以增加 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血管平滑肌



Hyperglycemia: 高血糖; Hyperlipidemia: 高脂血症; Hyperhomocysteinemia: 高同型半胱氨酸血症; Smooth muscle cells: 平滑肌细胞; Macrophages: 巨噬细胞; Endothelial cells: 内皮细胞; Atherosclerosis: 动脉粥样硬化

图1 ERS与动脉粥样硬化的形成

细胞的UPR,影响细胞内钙离子平衡,促进平滑肌细胞凋亡<sup>[20]</sup>。在培养的血管平滑肌细胞,高同型半胱氨酸诱发ERS并激活胆固醇调节元件结合蛋白(sterol response element binding protein-2, SREBP-2),导致细胞内脂质成分的聚集<sup>[25]</sup>。在糖尿病状态下,细胞内增多的葡萄糖胺可上调体外培养的人主动脉平滑肌细胞UPR效应蛋白GRP78的表达,提示ERS在糖尿病患者动脉粥样硬化的发生发展中扮演了重要角色<sup>[26]</sup>。

游离胆固醇向内质网的转运可激活UPR及CHOP信号通路,促进了巨噬细胞的凋亡,使巨噬细胞清除效应降低,进而加重了炎症反应促进动脉粥样硬化不稳定斑块的形成<sup>[27]</sup>。在ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化斑块晚期,抑制胆固醇向内质网的转运,可减少游离胆固醇激活UPR,将会抑制巨噬细胞的凋亡和斑块进展<sup>[28]</sup>。同时,敲除CHOP的ApoE<sup>-/-</sup>小鼠巨噬细胞凋亡减少<sup>[29]</sup>。Xu等<sup>[30]</sup>发现,FABP4/aP2通过调节解偶联蛋白2(uncoupling protein 2, UCP2)

的表达进而间接调控巨噬细胞ERS。巨噬细胞内存在胰岛素受体信号通路,在高脂饲喂的LDLr<sup>-/-</sup>小鼠的巨噬细胞胰岛素抵抗模型中,当下调胰岛素受体信号通路,斑块中巨噬细胞凋亡及斑块坏死增加,促进巨噬细胞ERS与细胞凋亡<sup>[31]</sup>,提示胰岛素抵抗存在诱发巨噬细胞ERS的潜能<sup>[32]</sup>。

## 2 自噬调控途径与动脉粥样硬化

自噬被30多种保守的自噬相关基因(autophagy-related gene, ATG)调控,细胞内需要降解的受损的细胞器、蛋白聚集体、脂滴等被双层膜结构的吞噬泡包裹形成自噬体,运输至溶酶体发生膜融合,溶酶体水解酶降解自噬体内膜及底物,生成可被循环利用的代谢产物,是实现细胞自我更新,维持细胞稳态的重要过程<sup>[33]</sup>。微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)与自噬体数量密切相关,是反应细胞自噬的重要指标<sup>[34]</sup>。



## 2.1 自噬的主要信号通路

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是调控细胞自噬的主要通路, 包括磷酸酰肌醇 3 激酶 (PI3K)-Akt-mTOR 及 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK)-mTOR 途径<sup>[35-36]</sup>。mTOR 分为对雷帕霉素敏感的 mTORC1 和对雷帕霉素不敏感的 mTORC2 两种类型。活化 mTORC1 能抑制自噬, 当给予 mTORC1 抑制剂, 如雷帕霉素或依维莫司等, 或敲除 mTORC1 基因, 可诱导自噬的发生<sup>[36-37]</sup>。最新研究揭示了 AMPK-SKP2-CARM1 新信号级联反应在自噬调控中的作用, 这一项重大发现被刊登在 *Nature* 上。精氨酸蛋白甲基转移酶 (PRMTs) 可催化真核生物体蛋白质精氨酸甲基化修饰。CARM1 属于 I 型的 PRMTs, 具有催化精氨酸甲基化及特异的组蛋白精氨酸甲基转移酶活性。Shin 等<sup>[38]</sup> 发现, 在营养丰富情况下, 细胞核中包含 SKP2 的 SCF (SKP1-cullin1-F-box 蛋白) E3 泛素连接酶调控 CARM1 的稳定, 而在营养饥饿的情况下, 细胞核中 AMPK 依赖性的 FOXO3a 磷酸化, 在转录水平上抑制 SKP2, 进而导致了 CARM1 表达上调, 组蛋白 H3Arg12 二甲基化增加。CARM1 对一些自噬相关基因及溶酶体基因具有转录共激活作用, 从而确立了 CARM1 是哺乳动物中一个重要的自噬元件, AMPK-SKP2-CARM1 是调控细胞自噬的重要信号通路。

## 2.2 自噬与动脉粥样硬化

在动脉粥样硬化斑块中, 血管内皮细胞、平滑肌细胞以及巨噬细胞存在血管细胞自噬样特性, 深入了解这些细胞的自噬调节机制及其在动脉粥样硬化过程中的作用, 将有助于延缓动脉粥样硬化进程。

当低密度脂蛋白通过受体及非受体途径进入内皮下后发生氧化, 被内皮下的巨噬细胞吞噬后, 巨噬细胞形成泡沫细胞。脂质过载的泡沫细胞凋亡加重坏死物质产生及继发炎症反应, 从而促进斑块进展。巨噬细胞自噬的保护作用涉及对胆固醇代谢的调控。自噬溶酶体可将泡沫细胞中的胆固醇酯水解为胆固醇, 经 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP binding cassette transport protein A1, ABCA1) 介导游离胆固醇流出细胞外<sup>[39-40]</sup>。巨噬细胞自噬不足可导致胆固醇流出减少, 脂质过载的泡沫细胞大量凋亡并难以清除, 斑块中脂质含量显著增加, 坏死核心增大, 并继发炎症反应, 加重动脉粥样硬化斑块的不稳定。

Liao 等<sup>[41]</sup> 发现, 在巨噬细胞 ATG5 缺乏的 LDLr<sup>-/-</sup> 模型, 在动脉粥样硬化斑块晚期, 缺乏自噬

的巨噬细胞将会诱发凋亡及氧化应激, 促进斑块中坏死物质的形成。在 ApoE<sup>-/-</sup> 动脉粥样硬化模型中, 高脂饮食可以诱导 miR-384-5p, 损害 Beclin-1 介导的巨噬细胞自噬的保护作用, 从而加重动脉粥样硬化的进程<sup>[42]</sup>。巨噬细胞自噬不足时, 不稳定的溶酶体膜或源于巨噬细胞内受损线粒体聚集的高水平 ROS, 激活炎症小体 (inflammasomes)<sup>[43]</sup>。炎症小体激活后, 在 caspase-1 的作用下, 前 IL-1 $\beta$  分子向 IL-1 $\beta$  转化, 引致斑块的不稳定<sup>[44-45]</sup>。在动脉粥样硬化过程中, 通过抑制 mTOR 依赖的信号转导途径可激活巨噬细胞自噬, 选择性清除巨噬细胞, 减轻炎症反应, 从而稳定动脉粥样硬化斑块<sup>[35,37]</sup>。巨噬细胞 ATG7 敲除的小鼠, 其对胰岛素的敏感性降低, 揭示了巨噬细胞自噬缺乏与胰岛素抵抗的关系, 提示了巨噬细胞自噬异常是胰岛素抵抗与动脉粥样硬化的桥梁, 其可能是糖尿病胰岛素抵抗动脉硬化发病机制之一, 以巨噬细胞自噬为靶点可能是改善胰岛素及动脉硬化的共同治疗策略<sup>[46]</sup>。

暴露于氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 的内皮细胞自噬增加<sup>[47]</sup>。Muller 等<sup>[48]</sup> 研究发现, Beclin-1 在其中发挥了重要作用。敲除 ATG7 的 ApoE<sup>-/-</sup> 动脉粥样硬化小鼠内皮脂质聚集增加, 动脉粥样硬化斑块负荷明显加重<sup>[49]</sup>。高脂饮食可上调 microRNA-129-5p, 抑制 Beclin-1 的表达, 进而抑制内皮细胞的自噬, 加重动脉粥样硬化<sup>[50]</sup>。内皮细胞自噬减少氧化应激、炎症, 增加 NO 的生物活性<sup>[51]</sup>, 推测适度的血管内皮细胞自噬能够改善血管内皮功能, 延缓或减轻动脉粥样硬化的发生和发展。适度的血管内皮自噬可减少促血栓形成的凋亡细胞, 因而减少血栓事件的发生<sup>[52]</sup>。血管平滑肌缺乏 ATG7 表达, 促进 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化<sup>[53]</sup>, 适度的血管平滑肌细胞自噬可以减少氧化应激, 降低平滑肌细胞凋亡, 从而稳定动脉粥样硬化斑块<sup>[54-55]</sup>。

然而, 内皮细胞的自噬性死亡易于发生斑块破裂及血栓形成。过度的平滑肌自噬将会导致平滑肌细胞的自噬性死亡, 斑块中胶原纤维合成减少, 从而导致纤维帽变薄, 最终增加斑块的不稳定<sup>[45]</sup>。

## 3 ERS与细胞自噬的交互效应

激活的自噬反应能够帮助清除细胞内堆积的错误折叠蛋白或未折叠蛋白, 当自噬反应被抑制, 细胞中的 ERS 加强, 并且更容易出现凋亡<sup>[56]</sup>。7-酮胆固醇可以通过上调 Nox4B 的表达, 调控 ATG4B

的活性,进而诱导人主动脉平滑肌细胞自噬,减轻细胞 ERS 及细胞死亡;相反,抑制细胞自噬可以加重 7-酮胆固醇诱发的 ERS 及细胞死亡。雷帕霉素可激活 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉血管平滑肌细胞的自噬,从而减轻 ERS 及细胞凋亡<sup>[57]</sup>。

UPR 通路中的三个分支在细胞自噬和 ERS 的交互效应中发挥重要作用<sup>[58]</sup>(图 2)。在动脉粥样硬化前期,活化的 PERK 磷酸化 eIF2 $\alpha$ ,进而上调 ATG12,促进 LC3I 向 LC3II 的转换,诱发细胞自噬;在肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF-2) 的作用下 IRE1 可以激活 JNK<sup>[58-59]</sup>,在细胞营养物质缺乏时, JNK1 能够迅速磷酸化 Bcl-2,磷酸化的 Bcl-2 促进 Bcl-2 与 Beclin-1 复合体的解离,促进自噬<sup>[60]</sup>。此外,磷酸化 IRE1 $\alpha$  下游的 XBP1 也可以触发细胞自噬反应<sup>[61]</sup>。反之,若敲除自噬相关基因 ATG16L1,UPR 相关分子表达上调<sup>[62]</sup>。因此,通过上述多种途径触发的细胞自噬反应与 ERAD 共同减轻 UPR,实现细胞自噬与 ERS 在内质网上的交互作用。

根据使用的模型系统不同, Bcl-2 对细胞自噬与凋亡的调控也不同。内质网定位的 Bcl-2 能够与具有 BH3 结构域的 Beclin-1 相结合,抑制 Beclin-1 依赖的自噬;另一方面, Bcl-2 可调控 PI3K-Akt-mTOR 信号转导通路,进而抑制细胞自噬活动。ERS 诱导

Ca<sup>2+</sup> 从内质网释放,细胞内钙离子浓度升高激活钙调蛋白依赖性激酶激酶- $\beta$  (calmodulin-dependent kinase kinase  $\beta$ , CAMKK- $\beta$ ),进而激活 AMPK,抑制 mTOR 通路,上调细胞自噬。内质网定位的 Bcl-2 通过减少激动剂诱导的钙离子从内质网的释放,抑制细胞自噬<sup>[63]</sup>。

线粒体定位的 Bcl-2,抑制抗凋亡蛋白,减少线粒体细胞色素 C 的释放,抑制细胞凋亡<sup>[64]</sup>。如前所述,长期的 ERS 刺激下,动脉粥样硬化相关细胞中的 PERK 与 ATF6 激活 CHOP,进而下调线粒体 Bcl-2 的表达,促进线粒体途径的细胞凋亡。

#### 4 小结及展望

巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞的 ERS 与细胞自噬交互作用,通过影响细胞代谢、生存与凋亡而参与了动脉粥样硬化斑块的形成与发展。因此,细胞 ERS 及自噬可能是未来治疗动脉粥样硬化性疾病的潜在新靶标。

目前 mTORC1 抑制剂雷帕霉素及依维莫司已被广泛用于经皮冠脉介入治疗支架内在狭窄的防治中,其机制涉及对平滑肌细胞的影响。此外,减少巨噬细胞数量及抑制炎症反应也是重要方面,与在动脉粥样硬化斑块形成过程中激活巨噬细胞自噬延缓动脉粥样硬化斑块的理论相一致,其中依维莫司

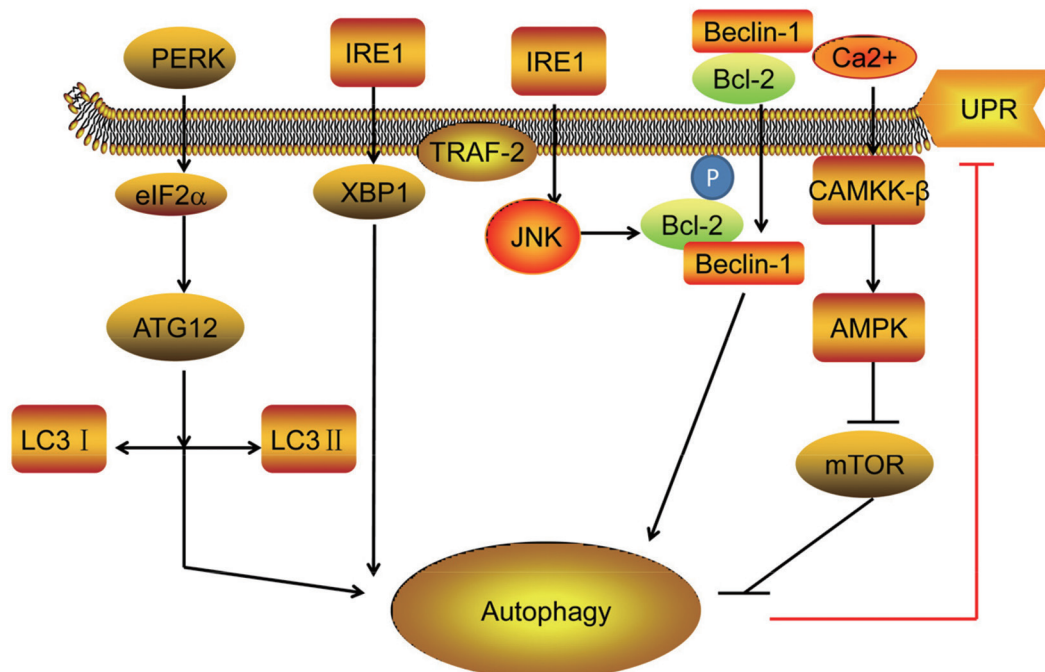


图2 ERS与自噬在内质网上的交互效应

选择性作用于巨噬细胞从而改善动脉粥样硬化已被动物实验证实<sup>[65]</sup>。以上为包括雷帕霉素及依维莫司在内的 mTORC1 抑制剂在防治动脉粥样硬化疾病治疗提供了依据。目前他汀类药物广泛用于动脉粥样硬化性疾病的防治, 其具有改善血脂、缓解血管壁炎症、改善血管重塑等多效性, 其对 mTORC1 的抑制作用值得关注<sup>[36]</sup>, 亦是他汀类药物发挥上述功效的重要机制之一。

一些具有“益气活血化痰”功用的中药或复方, 是治疗动脉粥样硬化疾病不可或缺的重要药物之一, 目前其治疗动脉粥样硬化的效应及机制研究备受国内外关注<sup>[66]</sup>。西洋参茎叶总皂苷(PQS)改善胡萝卜素诱导的 ERS 心肌细胞凋亡作用已被实验证实, PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4-CHOP 是这一作用中的重要通路<sup>[67]</sup>。在心肌梗死动物模型中, 西洋参总皂苷显著改善了心肌梗死后左室重构, 机制涉及抑制 CHOP 介导的 ERS 心肌细胞凋亡<sup>[68]</sup>。鉴于 ERS 与动脉粥样硬化的关系, 对血管细胞 ERS 及细胞凋亡的改善是西洋参总皂苷应用于动脉粥样硬化的潜在治疗靶点, 目前关于该方面研究尚少, 仍需要进一步基础临床试验证实。丹酚酸 A 通过抑制 Akt 的磷酸化, 进而抑制血管紧张素 II 诱导的巨噬细胞氧化应激及细胞凋亡<sup>[69]</sup>。最新研究发现, 银杏内酯 K 通过上调 IRE1 $\alpha$ /XBP1, 增加 ERAD 及细胞自噬对 UPR 的纠正, 进而减轻小鼠缺血损伤心肌的 ERS。鉴于此, 通过细胞自噬纠正 UPR, 将是未来中药银杏活性成分治疗动脉粥样硬化的重要措施<sup>[70]</sup>。

已知糖尿病加速了动脉粥样硬化进程, 关于 ERS 参与其动脉粥样硬化的病理机制已被证实<sup>[14,26,32]</sup>, 而巨噬细胞自噬有望作为胰岛素抵抗及动脉硬化之间的桥梁, 成为改善糖尿病动脉粥样硬化进程的重要靶点之一, 但其是否通过激活巨噬细胞自噬缓解 ERS 介导的糖尿病动脉粥样硬化有待进一步研究。

综上所述, ERS、细胞自噬及其两者的交互作用与动脉粥样硬化关系密切, 是动脉粥样硬化疾病治疗的潜在新型靶点。中医药是治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的中国特色药物<sup>[71-72]</sup>, 未来研发以 ERS、细胞自噬及其交互效应为靶点的新型药物将丰富心脑血管疾病的治疗策略。

#### [参 考 文 献]

[1] Wang Q, Groenendyk J, Michalak M. Glycoprotein quality control and endoplasmic reticulum stress. *Molecules*, 2015, 20: 13689-704

[2] Imagawa Y, Hosoda A, Sasaka S, et al. RNase domains

determine the functional difference between IRE1 $\alpha$  and IRE1 $\beta$ . *FEBS Lett*, 2008, 582: 656-60

[3] Ron D, Hubbard SR. How IRE1 reacts to ER stress. *Cell*, 2008, 132: 24-6

[4] Oakes SA, Lin SS, Bassik MC. The control of endoplasmic reticulum-initiated apoptosis by the BCL-2 family of proteins. *Curr Mol Med*, 2006, 6: 99-109

[5] Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ*, 2004, 11: 381-9

[6] 周昌钻, 季政, 孟立平, 等. 内质网应激参与动脉粥样硬化机制的研究进展. *心脑血管病防治*, 2015, 15: 482-5

[7] Li G, Mongillo M, Chin KT, et al. Role of ERO1 $\alpha$ -mediated stimulation of inositol 1,4,5-triphosphate receptor activity in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *J Cell Biol*, 2009, 186: 783-92

[8] Timmins JM, Ozcan L, Seimon TA, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II links ER stress with Fas and mitochondrial apoptosis pathways. *J Clin Invest*, 2009, 119: 2925-41

[9] Wang L, Meng J, Cao W, et al. Induction of apoptosis through ER stress and TP53 in MCF-7 cells by the nanoparticle [Gd@C82(OH)22]n: a systems biology study. *Methods*, 2014, 67: 394-406

[10] Myoishi M, Hao H, Minamino T, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome. *Circulation*, 2007, 116: 1226-33

[11] 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. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 8326-31

[12] 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. *Circ Res*, 2009, 105: 453-61

[13] Feaver RE, Hastings NE, Pryor A, et al. GRP78 upregulation by atheroprone shear stress via p38-,  $\alpha$ 2 $\beta$ 1-dependent mechanism in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 1534-41

[14] Khan MI, Pichna BA, Shi Y, et al. Evidence supporting a role for endoplasmic reticulum stress in the development of atherosclerosis in a hyperglycaemic mouse model. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11: 2289-98

[15] Dong Y, Zhang M, Wang S, et al. Activation of AMP-activated protein kinase inhibits oxidized LDL-triggered endoplasmic reticulum stress *in vivo*. *Diabetes*, 2010, 59: 1386-96

[16] Zhang C, Cai Y, Adachi MT, et al. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response. *J Biol Chem*, 2001, 276: 35867-74

[17] Outinen PA, Sood SK, Pfeifer SI, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood*, 1999, 94: 959-67

[18] Hossain GS, van Thienen JV, Werstuck GH, et al. TDAG51



- is induced by homocysteine, promotes detachment-mediated programmed cell death, and contributes to the development of atherosclerosis in hyperhomocysteinemia. *J Biol Chem*, 2003, 278: 30317-27
- [19] Zhou J, Austin RC. Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: causal relationship and potential mechanisms. *Biofactors*, 2009, 35:120-9
- [20] Zhou J, Werstuck GH, Lhoták S, et al. Association of multiple cellular stress pathways with accelerated atherosclerosis in hyperhomocysteinemic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2004, 110: 207-13
- [21] 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. *Hypertension*, 2009, 53: 1017-22
- [22] Van Herck JL, De Meyer GR, Martinet W, et al. Proteasome inhibitor bortezomib promotes a rupture-prone plaque phenotype in ApoE-deficient mice. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105: 39-50
- [23] Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA*, 1997, 277: 472-7
- [24] Pedruzzi E, Guichard C, Ollivier V, et al. NAD(P)H oxidase Nox-4 mediates 7-ketocholesterol-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human aortic smooth muscle cells. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 10703-17
- [25] Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J Clin Invest*, 2001, 107: 1263-73
- [26] Werstuck GH, Khan MI, Femia G, et al. Glucosamine-induced endoplasmic reticulum dysfunction is associated with accelerated atherosclerosis in a hyperglycemic mouse model. *Diabetes*, 2006, 55: 93-101
- [27] Tabas I. Macrophage apoptosis in atherosclerosis: Consequences on plaque progression and the role of endoplasmic reticulum stress. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11: 2333-9
- [28] Feng B, Zhang D, Kuriakose G, et al. Niemann-Pick C heterozygosity confers resistance to lesional necrosis and macrophage apoptosis in murine atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci US A*, 2003, 100: 10423-8
- [29] Zhou J, Lhoták S, Hilditch BA, et al. Activation of the unfolded protein response occurs at all stages of atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2005, 111: 1814-21
- [30] Xu H, Hertzell AV, Steen KA, et al. Uncoupling lipid metabolism from inflammation through fatty acid binding protein-dependent expression of UCP2. *Mol Cell Biol*, 2015, 35: 1055-65
- [31] 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. *Cell Metab*, 2006, 3: 257-66
- [32] 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. *Diabetes*, 2012, 61: 2609-20
- [33] Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science*, 2004, 306: 990-5
- [34] Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy. *Nat Cell Biol*, 2013, 15: 713-20
- [35] Zhai C, Cheng J, Mujahid H, et al. Selective inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway regulates autophagy of macrophage and vulnerability of atherosclerotic plaque. *PLoS One*, 2014, 9: e90563
- [36] Martinet W, De Loof H, De Meyer GR. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*, 2014, 233: 601-7
- [37] Wang X, Li L, Li M, et al. Knockdown of mTOR by lentivirus-mediated RNA interference suppresses atherosclerosis and stabilizes plaques via a decrease of macrophages by autophagy in apolipoprotein E-deficient mice. *Int J Mol Med*, 2013, 32: 1215-21
- [38] Shin HR, Kim H, Oh S, et al. AMPK-SKP2-CARM1 signalling cascade in transcriptional regulation of autophagy. *Nature*, 2016, 534: 553-7
- [39] Ouimet M, Franklin V, Mak E, et al. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase. *Cell Metab*, 2011, 13: 655-67
- [40] Shao BZ, Han BZ, Zeng YX, et al. The roles of macrophage autophagy in atherosclerosis. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37: 150-6
- [41] Liao X, Sluimer JC, Wang Y, et al. Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis. *Cell Metab*, 2012, 15: 545-53
- [42] Wang BE, Zhong Y, Huang D, et al. Macrophage autophagy regulated by miR-384-5p-mediated control of Beclin-1 plays a role in the development of atherosclerosis. *Am J Transl Res*, 2016, 8: 606-14
- [43] Gibson SB. Investigating the role of reactive oxygen species in regulating autophagy. *Methods Enzymol*, 2013, 528: 217-35
- [44] Li R, Ji Z, Qin H, et al. Interference in autophagosome fusion by rare earth nanoparticles disrupts autophagic flux and regulation of an interleukin-1 $\beta$  producing inflammasome. *ACS Nano*, 2014, 8: 10280-92
- [45] 仲昭宇, 田野, 杨力明. 巨噬细胞自噬: 稳定动脉粥样硬化斑块的潜在治疗靶点. *国际心血管病杂志*, 2015, 42: 241-4
- [46] Kang YH, Cho MH, Kim JY, et al. Impaired macrophage autophagy induces systemic insulin resistance in obesity. *Oncotarget*, 2016, 7: 35577-91
- [47] Wei DH, Jia XY, Liu YH, et al. Cathepsin L stimulates autophagy and inhibits apoptosis of ox-LDL-induced endothelial cells: potential role in atherosclerosis. *Int J Mol Med*, 2013, 31: 400-6
- [48] Muller C, Salvayre R, Nègre-Salvayre A, et al. Oxidized LDLs trigger endoplasmic reticulum stress and autophagy: prevention by HDLs. *Autophagy*, 2011, 7: 541-3
- [49] Torisu K, Singh KK, Torisu T, et al. Intact endothelial

- autophagy is required to maintain vascular lipid homeostasis. *Aging Cell*, 2016, 15: 187-91
- [50] Geng ZH, Fei Xu F, Zhang YG. MiR-129-5p-mediated Beclin-1 suppression inhibits endothelial cell autophagy in atherosclerosis. *Am J Transl Res*, 2016, 8: 1886-94
- [51] LaRocca TJ, Henson GD, Thorburn A, et al. Translational evidence that impaired autophagy contributes to arterial ageing. *J Physiol*, 2012, 590: 3305-16
- [52] Vindis C. Autophagy: an emerging therapeutic target in vascular diseases. *Br J Pharmacol*, 2015, 172: 2167-78
- [53] Grootaert MO, da Costa Martins PA, Bitsch N, et al. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells accelerates senescence and promotes neointima formation and atherogenesis. *Autophagy*, 2015, 11: 2014-32
- [54] Tai S, Hu XQ, Peng DQ, et al. The roles of autophagy in vascular smooth muscle cells. *Int J Cardiol*, 2016, 211: 1-6
- [55] Luo Y, Lu S, Zhou P, et al. Autophagy: an exposing therapeutic target in atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67: 266-74
- [56] Ishida Y, Nagata K. Autophagy eliminates a specific species of misfolded procollagen and plays a protective role in cell survival against ER stress. *Autophagy*, 2009, 5: 1217-9
- [57] He C, Zhu H, Zhang W, et al. 7-Ketocholesterol induces autophagy in vascular smooth muscle cells through Nox4 and Atg4B. *Am J Pathol*, 2013, 183: 626-37
- [58] 曹贝贝, 范亮亮, 项荣. 动脉粥样硬化中自噬与凋亡在内质网的交叉对话. *生物物理学报*, 2013, 12: 911-8
- [59] Matsumoto H, Miyazaki S, Matsuyama S, et al. Selection of autophagy or apoptosis in cells exposed to ER-stress depends on ATF4 expression pattern with or without CHOP expression. *Biol Open*, 2013, 2: 1084-90
- [60] Zhou F, Yang Y, Xing D. Bcl-2 and Bcl-xL play important roles in the crosstalk between autophagy and apoptosis. *FEBS J*, 2011, 278: 403-13
- [61] Margariti A, Li H, Chen T, et al. XBPI mRNA splicing triggers an autophagic response in endothelial cells through BECLIN-1 transcriptional activation. *J Biol Chem*, 2013, 288: 859-72
- [62] Adolph TE, Tomczak MF, Niederreiter L, et al. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature*, 2013, 503: 272-6
- [63] Hoyer-Hansen M, Bastholm L, Szyniarowski P, et al. Control of macroautophagy by calcium, calmodulin-dependent kinase kinase- $\beta$ , and Bcl-2. *Mol Cell*, 2007, 25: 193-205
- [64] Laulier C, Lopez BS. The secret life of Bcl-2: apoptosis-independent inhibition of DNA repair by Bcl-2 family members. *Mutat Res*, 2012, 751: 247-57
- [65] Verheye S, Martinet W, Kockx MM, et al. Selective clearance of macrophages in atherosclerotic plaques by autophagy. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 706-15
- [66] 刘玥, 殷惠军, 史大卓, 等. 活血化瘀中药与抗血小板治疗. *科学通报*, 2014, 59: 647-55
- [67] Liu M, Wang XR, Wang C, et al. *Panax quinquefolium* saponin attenuates ventricular remodeling after acute myocardial infarction by inhibiting chop-mediated apoptosis. *Shock*, 2013, 40: 339-44
- [68] Liu M, Xue M, Wang XR, et al. *Panax quinquefolium* saponin attenuates cardiomyocyte apoptosis induced by thapsigargin through inhibition of endoplasmic reticulum stress. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12: 540-6
- [69] Li L, Xu T, Du Y, Pan D, et al. Salvianolic acid A attenuates cell apoptosis, oxidative stress, Akt and NF- $\kappa$ B activation in angiotensin-II induced murine peritoneal macrophages. *Curr Pharm Biotechnol*, 2016, 17: 283-90
- [70] Wang S, Wang Z, Fan Q, et al. Ginkgolide K protects the heart against endoplasmic reticulum stress injury by activating the inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$ /X box-binding protein-1 pathway. *Br J Pharmacol*, 2016, 173: 2402-18
- [71] 刘玥, 殷惠军, 陈可冀. 血小板蛋白质组学及其在冠心病血瘀证与活血化瘀中药研究中的探索运用. *中国科学: 生命科学*, 2013, 43: 619-25
- [72] 孙莹莹, 刘玥, 陈可冀. 人参皂苷的心血管药理效应: 进展与思考. *中国科学: 生命科学*, 2016, 46: 771-8