

内质网应激在心血管疾病中的研究进展

陈雨晴^{1*}, 刘莎莎^{2#}

¹汉中市中心医院心血管内科一病区, 陕西 汉中

²西安市第九医院心血管病院二科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年2月25日; 录用日期: 2025年3月18日; 发布日期: 2025年3月26日

摘要

本文讨论了内质网应激在心脏和血管疾病中的角色, 特别是聚焦于三个主要途径: PERK、IRE1和ATF6, 以及它们如何影响心脏的健康状况。研究显示, 内质网应激通过这些路径可以调控心肌细胞的生存、血管内皮的工作方式以及血管平滑肌细胞的行为, 这些都对心血管系统的健康至关重要。一定程度的内质网应激可以帮助细胞适应不利条件, 但如果应激过度, 可能会损害心血管功能, 加重疾病的发展。

关键词

内质网应激, 心血管疾病, PERK通路, IRE1通路, ATF6通路

Research Advances in Endoplasmic Reticulum Stress in Cardiovascular Disease

Yuqing Chen^{1*}, Shasha Liu^{2#}

¹Department of Cardiovascular Internal Medicine Ward 1, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong Shaanxi

²The Second Department of Cardiovascular Hospital, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Feb. 25th, 2025; accepted: Mar. 18th, 2025; published: Mar. 26th, 2025

Abstract

This article discusses the role of endoplasmic reticulum stress in heart and vascular disease, focusing specifically on three major pathways: PERK, IRE1, and ATF6, and how they affect the health of the heart. The study shows that endoplasmic reticulum stress, through these pathways, can regulate the survival of cardiomyocytes, the way the vascular endothelium works, and the behavior of vascular smooth muscle cells, all of which are critical to the health of the cardiovascular system. A certain level of endoplasmic reticulum stress can help cells adapt to unfavorable conditions, but if the stress is excessive, it may

*第一作者。

#通讯作者。

impair cardiovascular function and exacerbate disease progression.

Keywords

Endoplasmic Reticulum Stress, Cardiovascular Disease, PERK Pathway, IRE1 Pathway, ATF6 Pathway

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

内质网应激是细胞应对不同类型生物学和环境刺激时的一种自我保护机制。在心血管疾病的研究领域中,内质网应激的作用日益受到重视。心血管疾病,作为全球范围内的主要死因之一,其发病机制复杂,涉及遗传、环境、生活方式等多种因素。近年来,研究发现内质网应激在心血管疾病的进展中发挥重要作用。内质网应激通过影响蛋白质的正确折叠、组装和运输,参与心脏的正常功能和病理状态的调节。然而,当内质网应激持续或过度激活时,会引发细胞功能失调,促进心血管疾病的发展。识别和理解内质网应激在心血管疾病中的作用,对于揭示疾病的发病机制、开发新的诊断方法和治疗策略具有重要意义。

2. 内质网应激与心血管疾病的基础机制

内质网应激在心血管疾病中的研究明确了其在疾病发展中的重要作用。内质网,作为细胞内重要的蛋白质折叠场所,其功能失衡会触发一系列应激反应。心血管疾病的发展往往伴随着氧化应激、炎症反应以及代谢紊乱等,这些因素均能诱发内质网应激[1]。

当心血管系统承受长期的高血压、高脂血症或糖尿病等不良条件时,内质网中蛋白质的正常折叠过程受阻,未折叠或错误折叠的蛋白质积累,导致内质网应激的激活。这一过程激活了内质网应激信号传导途径,如 PERK (蛋白质激酶 RNA 样内质网激酶)、IRE1 (内质网到核的信号传导蛋白 1) 和 ATF6 (活化转录因子 6) 途径,进而影响细胞的生存和功能[2]。特别地,在心脏病理状态下,内质网应激对心肌细胞的影响尤为重要。长期的内质网应激可以导致心肌细胞凋亡,参与心肌重塑和心力衰竭的发展[3]-[7]。此外,内质网应激通过调控炎症反应,促进内皮细胞和巨噬细胞产生炎症因子,加剧血管炎症环境,推动粥样硬化斑块的形成和发展[8]。

内质网应激在调节心血管疾病的免疫应答中也扮演了重要角色。心血管疾病过程中,内质网应激可通过影响细胞因子的产生,调节免疫细胞的活化和浸润,进一步加剧心血管系统的病理改变[9]。

内质网应激在心脏和血管健康中扮演着双重角色。适度的内质网应激通过启动折叠蛋白质响应(UPR)有助于维持细胞的生理平衡。然而,当应激过度或持续时,会转向促进病理过程,如促进心肌细胞凋亡、增强炎症反应等,加剧心血管疾病的进展[10][11]。了解内质网应激与心血管疾病之间的这些基础机制对于疾病的诊断和治疗具有重要意义。例如,通过靶向内质网应激途径中的关键分子,可以为心血管疾病的治疗提供新的策略。研究表明,针对 PERK、IRE1 或 ATF6 途径的调控可以减轻内质网应激,对抗心肌细胞凋亡。

3. 内质网应激在心脏病理状态中的作用

内质网应激在心脏的病理状态中扮演着关键角色,尤其是在心肌细胞的应激响应和心脏疾病的发展

过程中[12]。在心脏病理状态,如缺血、高血压、心肌肥大和心力衰竭等情况下,内质网应激的激活对心脏组织的损伤和修复具有深远的影响[13]。

在心脏缺血,特别是缺血再灌注损伤的情况下,内质网应激的激活对心肌细胞的生存至关重要。缺血条件下,由于氧气和营养物质的供应不足,心肌细胞内的蛋白质合成和折叠过程受阻,导致未折叠和错误折叠蛋白的积累,触发内质网应激反应[14]。这一过程通过激活特定的信号传导途径,如 PERK 和 IRE1 途径,引发细胞应激响应,以维持细胞内环境的稳定。然而,长时间的缺血再灌注损伤会导致内质网应激反应过度激活,进而引发心肌细胞凋亡,加剧心脏损伤[15]。

在高血压和心肌肥大的情况下,内质网应激也显示出其重要作用。持续的高血压增加了心脏的负荷,迫使心肌细胞进行适应性增生和肥大,以增加心脏的泵血能力[16]-[18]。这一过程中,心肌细胞内蛋白质的合成显著增加,对内质网的负担加重,从而激活内质网应激反应[19]-[22]。内质网应激在调节心肌细胞肥大的过程中起着双刃剑的作用,适度的内质网应激反应有助于心肌细胞适应增加的功能需求,而过度的内质网应激则可能导致心肌细胞功能障碍和凋亡,促进心脏病理过程的进展[23][24]。

在心力衰竭中,心脏泵血的能力大幅下降,伴随着心脏本身的结构和工作方式发生了明显变化[25][26]。在这个过程中,心肌细胞因为不断的压力和损伤,会经历一种叫作内质网应激的状态,这会使情况变得更糟。长时间的内质网应激会导致心肌细胞死亡,还会影响心脏形成新的血管和形成过多的疤痕组织,这些都会使心力衰竭进一步加重[27]-[30]。从更细节的角度来看,内质网应激会通过不同的方式干扰心脏的正常工作,比如它会影响到心肌细胞的钙离子平衡[31]。钙离子对于心肌细胞的收缩非常重要,正常情况下,心脏内的一种特殊仓库会负责存储和释放钙离子,以帮助心肌细胞正确收缩和舒张。但在内质网应激的情况下,这个存储和释放机制可能会出现问題,导致心肌细胞不能正常收缩,从而加重心力衰竭的症状[32]。

此外,内质网应激还通过调控细胞凋亡和自噬途径影响心脏病理状态。在心脏病理负担如持续高血压或长期缺血条件下,内质网应激可以激活细胞凋亡途径,如 C/EBP 同源蛋白(CHOP)的上调,促进心肌细胞凋亡,损伤心脏功能[27]。CHOP 作为三条通路的共同下游分子,成为了最重要的作用靶点,连接着三条通路的相互作用。同时,内质网应激也能激活自噬,一种细胞内降解和循环利用组分的过程,以清除受损的细胞器和蛋白质,保护心肌细胞免受持续应激的损伤[33]。然而,过度或异常的自噬可能导致心肌细胞的功能障碍,影响心脏的正常工作。

内质网应激还通过影响心脏的炎症反应和免疫调节参与心脏病理状态。内质网应激条件下,心肌细胞和心脏内皮细胞可产生多种炎症因子和趋化因子,吸引和激活免疫细胞,促进心脏炎症反应[34]。这些炎症反应在短期内可能有助于损伤组织的修复,但长期的慢性炎症会导致心脏组织的持续损伤和纤维化,影响心脏功能[35]。

在心脏病理状态中,内质网应激的多方面作用揭示了其在心脏疾病发展中的复杂角色。虽然内质网应激在维持心脏应对病理负担的适应性反应中具有保护作用,但过度或持续的内质网应激反应可能导致心脏功能障碍,加剧心脏疾病的进展[36]。因此,深入理解内质网应激在心脏病理状态中的具体作用机制,对于开发针对心脏疾病的新治疗策略具有重要意义。

4. 内质网应激对心血管功能的调节

内质网应激对心血管功能的调节体现在其对心血管系统各个组成部分的影响上,包括心肌细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞等[37]。心血管系统的健康状态依赖于这些细胞类型的正常功能,而内质网应激的激活和调节在维持这些功能中扮演着关键角色。

在心肌细胞中,内质网应激的调节作用主要体现在其对心脏收缩功能的影响上。内质网是重要的钙

离子储存库, 钙离子的释放和再摄取对心肌细胞的激动 - 收缩耦联过程至关重要[38]。内质网应激条件下, 内质网钙泵的功能可能受损, 导致钙离子在细胞内的不适当积累, 影响心肌细胞的正常收缩和舒张功能, 从而影响心脏的泵血效率。

血管内皮细胞作为血管健康的守门员, 其功能的正常与否直接影响到血管的舒张和收缩, 以及血管的防御机制[39]。内质网应激在血管内皮细胞中的激活可以导致一系列反应, 包括内皮细胞功能障碍和内皮层的炎症反应[40]。这些变化可能促进动脉粥样硬化的形成, 加剧血管狭窄和血管弹性的丧失, 从而增加心血管疾病的风险。

在血管平滑肌细胞中, 内质网应激同样发挥着重要作用。血管平滑肌细胞的增殖和迁移是动脉粥样硬化和血管重塑过程中的关键环节。内质网应激的激活可以促进血管平滑肌细胞的增殖, 参与血管壁的增厚和硬化过程, 进一步影响血管的正常功能[41]-[44]。

内质网应激还通过调节炎症反应和免疫调节机制影响心血管功能。在心血管系统中, 炎症反应的适当调节对于维护血管健康至关重要[45] [46]。内质网应激可以通过诱导炎症因子和细胞因子的产生[47], 影响心血管系统中的炎症环境, 有时这种影响可能是有益的, 有助于损伤修复, 但长期的炎症反应可能导致心血管疾病的进展。

此外, 内质网应激对心血管功能的调节还涉及对氧化应激反应的影响。氧化应激是心血管疾病发展中的一个重要因素, 内质网应激的激活可以增加活性氧物质的产生, 进一步加剧氧化应激, 损害心血管系统的功能[48]。

在具体机制上, 内质网应激通过影响多个信号通路和分子, 如 PERK、IRE1 和 ATF6 信号通路, 以及蛋白激酶 R (PKR)-样内质网激酶(ERN1)、活化转录因子 6 (ATF6)和内质网应激相关的凋亡信号通路等, 来调节心血管功能[49]。这些信号通路的激活引发了一系列细胞应答, 包括减少错误折叠蛋白的负担、增强蛋白质的正确折叠和加工能力, 以及调节细胞死亡和存活的决策[50]。然而, 当内质网应激过度或持续存在时, 这些保护性响应可能转变为病理性改变, 如促进凋亡信号的激活、炎症因子的过度产生和氧化应激的加剧, 最终对心血管功能产生负面影响。

具体到心血管系统的各个部位, 内质网应激对心脏收缩功能的调节表现为对钙信号传导的干扰, 导致心肌收缩力的减弱。在血管系统中, 内质网应激通过影响内皮细胞产生的一氧化氮(NO)和内皮素等物质, 干扰血管的正常舒缩功能, 影响血压的稳定[51]。在血管平滑肌细胞中, 内质网应激的影响则主要体现在促进细胞增殖和迁移上, 这不仅参与了血管重塑过程, 也是动脉粥样硬化等心血管疾病形成的关键步骤[40]。

了解内质网应激对心血管功能的调节机制, 对于阐明心血管疾病的病理生理过程至关重要。通过针对内质网应激路径的干预, 有可能开发出新的治疗心血管疾病的策略[52]。例如, 通过使用化学小分子抑制内质网应激信号通路的关键组分, 或者通过增强细胞对内质网应激的适应能力, 可以减轻内质网应激引起的心血管功能障碍, 从而为心血管疾病的治疗提供新的思路[53]。然而, 内质网应激对心血管功能的调节是一个复杂的过程, 涉及多种细胞类型和信号通路, 因此, 深入理解这一过程的细节对于设计有效的治疗方法至关重要。

5. 内质网应激相关分子通路在心血管疾病中的角色

内质网应激相关分子通路在心血管疾病中的作用是通过一系列复杂的分子机制和信号传导过程来实现的, 这些过程直接影响心血管系统的功能和结构。主要的内质网应激信号通路包括 PERK (蛋白质激酶 RNA 样内质网激酶)、IRE1 (内质网到核的信号传导蛋白 1)和 ATF6 (活化转录因子 6)路径, 它们在心血管疾病的发展中扮演着关键角色。

PERK 通路的激活导致磷酸化的 eIF2 α (真核启动因子 2 α 的亚单位)水平上升, 这减少了全局蛋白质的合成, 有助于减轻内质网中蛋白质的负担[54] [55]。然而, 在心血管疾病的背景下, PERK 通路的持续激活可以促进心肌细胞凋亡, 通过调节 C/EBP 同源蛋白(CHOP)和生长抑制因子的表达, 加剧心脏损伤[56] [57]。

IRE1 通路在心血管疾病中也起着重要作用。IRE1 的激活可以促进特定 mRNA 的剪切, 生成活性的 XBP1 蛋白, 该蛋白是一种转录因子, 它可以激活内质网应激反应基因的表达, 帮助细胞应对蛋白质折叠紊乱。然而, 过度激活的 IRE1 通路也会促进炎症和细胞死亡信号的传导, 对心血管系统造成负面影响[56] [58] [59]。

ATF6 通路的激活涉及 ATF6 蛋白从内质网到高尔基体的转运, 其中 ATF6 被切割以产生一种活性的转录因子, 该转录因子进入细胞核, 激活一系列应对内质网应激的基因表达[27]。在心血管疾病条件下, ATF6 的激活有助于维持细胞的存活和功能, 但过度或不恰当的激活可能导致代谢紊乱和细胞损伤[60]。

相关研究表明, 绝经后的女性患冠心病的概率直线上升, 表明雌激素可通过调节内质网应激三条通路, 来缓解内质网应激过度激活引起的细胞损伤。但过高的雌激素水平会导致罹患肿瘤的风险升高。

除了这三条主要通路, 内质网应激还通过其他分子机制影响心血管疾病, 如通过内质网来源的钙离子释放增加细胞内钙负荷, 影响心脏收缩功能和细胞生存[28]。此外, 内质网应激还可以激活自噬和细胞凋亡途径, 调节心血管系统中的细胞更新和死亡, 影响心血管疾病的进展[61]。在心血管疾病的不同阶段, 这些内质网应激相关分子通路可能以不同的方式参与疾病的发展[9]。在早期的病理状态下, 这些通路可能通过促进细胞适应和存活来发挥保护作用, 而在疾病的晚期, 过度激活的内质网应激信号可能导致心脏结构和功能的显著损伤。

6. 结语

研究表明, 内质网应激及其相关分子通路, 在心血管疾病的发展中扮演着复杂但关键的角色。通过调节心肌细胞存活、血管内皮功能和血管平滑肌细胞行为, 内质网应激直接影响心血管疾病的进程。尽管适度的内质网应激响应对于细胞适应病理负担是必要的, 但过度应激却可能导致功能障碍和疾病恶化。未来研究需深入探索内质网应激的调控机制, 并开发新的治疗策略, 以调节内质网应激, 为心血管疾病的预防和治疗提供新的方向。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Li, A., Chen, S., Wu, J., Li, J. and Wang, J. (2023) Ischemic Postconditioning Attenuates Myocardial Ischemiareperfusion-Induced Acute Lung Injury by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, **38**, 79-87. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2021-0043>
- [3] Smriti, S., Jahangir, A.M., Anupriya, A., et al. (2023) Lipotoxicity, ER Stress, and Cardiovascular Disease: Current Understanding and Future Directions. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, **22**, 319-325.
- [4] Saaoud, F., Liu, L., Xu, K., Cueto, R., Shao, Y., Lu, Y., et al. (2023) Aorta and Liver-Generated TMAO Enhances Trained Immunity for Increased Inflammation via ER Stress/Mitochondrial Ros/glycolysis Pathways. *JCI Insight*, **8**, e158183. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.158183>
- [5] Haas, M.J., Feng, V., Gonzales, K., Bikkina, P., Angelica Landicho, M. and Mooradian, A.D. (2022) Transcription Factor EB Protects against Endoplasmic Reticulum Stress in Human Coronary Artery Endothelial Cells. *European Journal of Pharmacology*, **933**, Article 175274. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175274>
- [6] Luo, X., Ng, C., He, J., Yang, M., Luo, X., Herbert, T.P., et al. (2022) Vitamin C Protects against Hypoxia, Inflammation, and ER Stress in Primary Human Preadipocytes and Adipocytes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **556**, Article ID: 111740. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111740>
- [7] He, F., Wang, F., Xiang, H., Ma, Y., Lu, Q., Xia, Y., et al. (2024) Activation of Adenosine A2B Receptor Alleviates

- Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress and Restoring Autophagy Flux. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **754**, Article 109945. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.109945>
- [8] 卓坤萍. CD36 在肥胖介导内质网应激及血管损伤中的作用和机制研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 沈阳医学院, 2023.
- [9] 贺梦可, 徐子真, 李军民. 内质网应激 PERK-eIF2 α -AFT4-CHOP 信号通路在血液肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(2): 140-146.
- [10] 张超云, 费娜, 郝鹏飞, 等. 基于内质网应激探讨葛根芩连汤对非酒精性脂肪肝大鼠 PERK-eIF2 α 通路的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(4): 384-390.
- [11] Su, S., Wang, J., Wang, J., Yu, R., Sun, L., Zhang, Y., *et al.* (2022) Cardioprotective Effects of Gypenoside XVII against Ischemia/Reperfusion Injury: Role of Endoplasmic Reticulum Stress, Autophagy, and Mitochondrial Fusion Fission Balance. *Phytotherapy Research*, **36**, 2982-2998. <https://doi.org/10.1002/ptr.7493>
- [12] 郭靖文, 付志飞, 詹家国, 等. 中药多糖防治心血管疾病作用机制的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1779-1785.
- [13] Ulaganathan, T., Perales, S., Mani, S., Baskhairoun, B.A. and Rajasingh, J. (2023) Pathological Implications of Cellular Stress in Cardiovascular Diseases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **158**, Article ID: 106397. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2023.106397>
- [14] Liang, W., Cai, M., Zhang, M., Cui, S., Zhang, T., Cheng, W., *et al.* (2021) Chinese Herbal Medicine Alleviates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, 1-17. <https://doi.org/10.1155/2021/4963346>
- [15] Di Conza, G. and Ho, P. (2020) ER Stress Responses: An Emerging Modulator for Innate Immunity. *Cells*, **9**, Article 695. <https://doi.org/10.3390/cells9030695>
- [16] Li, R., Zhuo, C., Yan, X., Li, H., Lin, L., Li, L., *et al.* (2024) Irisin Attenuates Vascular Remodeling in Hypertensive Mice Induced by Ang II by Suppressing Ca²⁺-Dependent Endoplasmic Reticulum Stress in VSMCs. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 680-700. <https://doi.org/10.7150/ijbs.84153>
- [17] Zhu, J., Shao, A., Wang, C., Zeng, C. and Wang, H. (2023) Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress Restores the Balance of Renal RAS Components and Lowers Blood Pressure in the Spontaneously Hypertensive Rats. *Clinical and Experimental Hypertension*, **45**, Article 2202367. <https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2202367>
- [18] Camargo, L.L., Wang, Y., Rios, F.J., McBride, M., Montezano, A.C. and Touyz, R.M. (2023) Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress Interplay in the Vasculopathy of Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, **39**, 1874-1887. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.10.012>
- [19] Jeon, J., Im, S., Kim, H.S., Lee, D., Jeong, K., Ku, J., *et al.* (2022) Chemical Chaperones to Inhibit Endoplasmic Reticulum Stress: Implications in Diseases. *Drug Design, Development and Therapy*, **16**, 4385-4397. <https://doi.org/10.2147/dddt.s393816>
- [20] Zhang, J., Zheng, X., Wang, P., Wang, J. and Ding, W. (2021) Role of Apoptosis Repressor with Caspase Recruitment Domain (ARC) in Cell Death and Cardiovascular Disease. *Apoptosis*, **26**, 24-37. <https://doi.org/10.1007/s10495-020-01653-x>
- [21] Radwan, E., Bakr, M.H., Taha, S., Sayed, S.A., Farrag, A.A. and Ali, M. (2020) Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress Ameliorates Cardiovascular Injury in a Rat Model of Metabolic Syndrome. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **143**, 15-25. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.04.020>
- [22] Kubra, K., Akhter, M.S., Uddin, M.A. and Barabutis, N. (2020) Unfolded Protein Response in Cardiovascular Disease. *Cellular Signalling*, **73**, Article ID: 109699. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109699>
- [23] Keyhani, K., Arbab Mojeni, F., Khalaji, A., Rasouli, A., Aminzade, D., Karimi, M.A., *et al.* (2023) Endoplasmic Reticulum as a Target in Cardiovascular Diseases: Is There a Role for Flavonoids? *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 1027633. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1027633>
- [24] Tian, Q., Liu, J., Chen, Q. and Zhang, M. (2022) Andrographolide Contributes to the Attenuation of Cardiac Hypertrophy by Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress. *Pharmaceutical Biology*, **61**, 61-68. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2157021>
- [25] 苏燕妮. 心复力颗粒对心力衰竭心肌细胞内质网应激与能量代谢的调节作用[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [26] Hu, L., Gao, D., Lv, H., Lian, L., Wang, M., Wang, Y., *et al.* (2023) Finding New Targets for the Treatment of Heart Failure: Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **16**, 1349-1356. <https://doi.org/10.1007/s12265-023-10410-9>
- [27] Zhao, X., Zhang, D., Song, R., Wang, R. and Zhang, G. (2023) The Clinical Significance of Circulating Glucose-Regulated

- Protein 78, Caspase-3, and C/EBP Homologous Protein Levels in Patients with Heart Failure. *Heliyon*, **9**, e13436. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13436>
- [28] 汪恒. 艾灸联合贝那普利对 CHF 大鼠内质网应激介导的细胞凋亡作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- [29] 武立达, 陈佳翊, 李烽, 等. 内质网应激在心力衰竭合并心律失常中作用的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(10): 1034-1039.
- [30] 关卓骥, 陈梓欣, 江佳林, 等. 暖心康通过抑制内质网应激改善心力衰竭小鼠心功能的作用[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11): 6791-6795.
- [31] 吕月, 杨发奋. 中药调节内质网应激的研究进展[J]. 右江医学, 2023, 51(2): 164-168.
- [32] Meyer, B.A. and Doroudgar, S. (2020) ER Stress-Induced Secretion of Proteins and Their Extracellular Functions in the Heart. *Cells*, **9**, Article 2066. <https://doi.org/10.3390/cells9092066>
- [33] Chen, W., Ma, M., Song, Y., Hua, Y., Jia, H., Liu, J., *et al.* (2024) Exercise Attenuates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress and Mitophagy through M2 Acetylcholine Receptor. *Antioxidants & Redox Signaling*, **40**, 209-221. <https://doi.org/10.1089/ars.2022.0168>
- [34] 杨天睿, 叶堃, 苗云波, 等. MAPK 信号通路及内质网应激对心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2022, 47(2): 83-88.
- [35] Choy, K.W., Murugan, D. and Mustafa, M.R. (2018) Natural Products Targeting ER Stress Pathway for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Pharmacological Research*, **132**, 119-129. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.04.013>
- [36] 孙鹤宁, 鲁美丽, 田小雪, 等. Calpain-1 通过诱导内质网应激加速肺动脉高压的内皮细胞凋亡[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(4): 723-730.
- [37] 张聪聪, 姚晓敏, 王硕. 内质网应激在肺动脉高压发病机制中的研究进展[J]. 中国医药科学, 2021, 11(16): 43-45.
- [38] 李炜, 郭丽, 刘静, 等. 4-苯基丁酸抑制内质网应激改善高同型半胱氨酸引起的血管重构[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(9): 1627-1632.
- [39] Ochoa, C.D., Wu, R.F. and Terada, L.S. (2018) ROS Signaling and ER Stress in Cardiovascular Disease. *Molecular Aspects of Medicine*, **63**, 18-29. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.03.002>
- [40] 王明昊, 孟颖, 张宇航, 等. 内质网应激与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 微循环学杂志, 2023, 33(1): 97-101.
- [41] Wang, L., Wang, M., Niu, H., Zhi, Y., Li, S., He, X., *et al.* (2024) Cholesterol-Induced HRD1 Reduction Accelerates Vascular Smooth Muscle Cell Senescence via Stimulation of Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Reactive Oxygen Species. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **187**, 51-64. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2023.12.007>
- [42] Wang, L.L., Ren, Z.T., Wu, L., *et al.* (2023) HRD1 Reduction Promotes Cholesterol-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Change via Endoplasmic Reticulum Stress. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **479**, 3021-3036.
- [43] Camargo, L., Mary, S., Lilla, S., Zanivan, S., Hartley, R., Delles, C., *et al.* (2023) NOX₅ Links Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress to Enable Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching in Hypertension. *Canadian Journal of Diabetes*, **47**, S181. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2023.10.336>
- [44] 段书众, 于文会, 张华, 等. 小檗碱通过 PERK-ATF4 通路对高糖诱导的血管平滑肌细胞钙化的改善作用[J]. 中成药, 2022, 44(10): 3325-3328.
- [45] 符宗冬, 李鸽, 林雪娟, 等. 鸢尾素通过调控内质网应激抑制脂多糖诱导的 THP-1 巨噬细胞炎症反应[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(17): 4214-4218.
- [46] 王誉湘, 谢静晓, 张晓萍, 等. 杨桃根 DMDD 对高糖诱导的肾小管上皮细胞 HK-2 内质网应激 IRE1 α 通路及炎症反应的抑制作用[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(7): 1270-1275.
- [47] Wang, H., Wang, Y., Li, J., He, Z., Boswell, S.A., Chung, M., *et al.* (2023) Three Tyrosine Kinase Inhibitors Cause Cardiotoxicity by Inducing Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammation in Cardiomyocytes. *BMC Medicine*, **21**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02838-2>
- [48] 衣轩葳, 韩世盛, 王怡. 内质网应激在高血压肾损害中作用机制的探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(2): 177-179.
- [49] 刘珂珂, 黄涯, 吕梦, 等. 内质网应激在心血管疾病中的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(22): 3792-3796.
- [50] Li, T., Jiang, S., Lu, C., Hu, W., Ji, T., Han, M., *et al.* (2018) Snapshots: Endoplasmic Reticulum Stress in Lipid Metabolism and Cardiovascular Disease. *Current Issues in Molecular Biology*, **28**, 14-28. <https://doi.org/10.21775/cimb.028.014>
- [51] 吉登仁, 齐永芬. 内质网应激与心血管疾病关系的研究进展[J]. 生理学报, 2020, 72(2): 190-204.

- [52] Zhang, C., Syed, T.W., Liu, R. and Yu, J. (2017) Role of Endoplasmic Reticulum Stress, Autophagy, and Inflammation in Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **4**, Article 29. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00029>.
- [53] 王楷扬, 李小丽, 蔡永青. 内质网应激在心脏疾病中的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(11): 1310-1314.
- [54] Yang, M., Yao, X., Xia, F., Xiang, S., Tang, W. and Zhou, B. (2024) Huga Qingzhi Tablets Attenuates Endoplasmic Reticulum Stress in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Rats by Regulating PERK and ATF6 Pathways. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **24**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s12906-024-04336-1>
- [55] Hu, Q., Qiu, L., Ge, L. and Wei, Y. (2024) Sevoflurane Postconditioning Alleviates Hypoxic-Ischemic Brain Damage in Rats by Inhibiting the Endoplasmic Reticulum Stress PERK/ATF4/CHOP Pathway. *Tissue and Cell*, **86**, Article ID: 102289. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102289>
- [56] Tian, G., Li, J. and Zhou, L. (2023) Ginsenoside Rg1 Regulates Autophagy and Endoplasmic Reticulum Stress via the AMPK/mTOR and PERK/ATF4/CHOP Pathways to Alleviate Alcohol-Induced Myocardial Injury. *International Journal of Molecular Medicine*, **52**, Article No. 56. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5259>
- [57] Wang, C., Li, Y., Qian, X., Zhao, H., Wang, D., Zuo, G., *et al.* (2022) Empagliflozin Alleviates Myocardial I/R Injury and Cardiomyocyte Apoptosis via Inhibiting ER Stress-Induced Autophagy and the PERK/ATF4/Beclin1 Pathway. *Journal of Drug Targeting*, **30**, 858-872.
- [58] 郭继芳, 韩宇博, 金娟, 等. 参芪益心方对异丙肾上腺素诱导心肌损伤内质网应激的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(5): 832-836.
- [59] 余政泽. 内质网应激 ATF6 和 IRE1-XBP1 信号通路在运动预适应心肌保护中的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西师范大学, 2023.
- [60] Liang, J., Chen, J., Yang, L., Wu, D., Xiong, L., Guo, X., *et al.* (2024) Curcumin Alleviates Atrazine-Induced Cardiotoxicity by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis in Mice through ATF6/Chop/Bcl-2 Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **171**, Article ID: 116205. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116205>
- [61] Haas, M.J., Jafri, M., Wehmeier, K.R., Onstead-Haas, L.M. and Mooradian, A.D. (2016) Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress by Vitamin D in Endothelial Cells. *Free Radical Biology and Medicine*, **99**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.07.020>