

# 内质网应激与内皮功能障碍关系及临床治疗研究进展

付亚萌 张光明

(河北医科大学第二医院心内科, 河北 石家庄 050000)

**【摘要】** 内皮功能障碍作为动脉粥样硬化的早期关键事件, 不仅贯穿动脉粥样硬化病变全程, 还与其他多种心血管疾病的发病密切相关。近年来有研究发现, 内质网应激(ERS)相关蛋白在心血管疾病中的表达呈上升趋势, ERS 可能通过促进内皮功能障碍加重心血管疾病的进展。现总结 ERS 与内皮功能障碍及动脉粥样硬化发病机制的关系, 并介绍一些缓解 ERS 的药物, 有望为临床实现内皮功能障碍及心血管疾病的治疗提供一定参考价值。

**【关键词】** 内质网应激; 未折叠蛋白质反应; 内皮功能障碍; 动脉粥样硬化

**【DOI】** 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2024. 03. 012

## The Relationship Between Endoplasmic Reticulum Stress and Endothelial Dysfunction and Its Clinical Treatment

FU Yameng, ZHANG Guangming

(Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

**【Abstract】** As an early critical event in atherosclerosis (AS), endothelial dysfunction runs throughout the AS process and is closely related to the pathogenesis of many other cardiovascular diseases. It has been found that the expression of endoplasmic reticulum stress (ERS)-related proteins is increasing in cardiovascular disease, and ERS may exacerbate the progression of cardiovascular disease by promoting endothelial dysfunction. ERS may aggravate the progression of cardiovascular disease by promoting endothelial dysfunction. This article summarizes the research progress of the relationship between ERS and endothelial dysfunction and AS, and introduces some drugs to alleviate ERS, which is expected to provide certain reference value for the clinical treatment of endothelial dysfunction and cardiovascular diseases.

**【Keywords】** Endoplasmic reticulum stress; Unfolded protein response; Endothelial dysfunction; Atherosclerosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)作为冠心病最重要的病理改变, 是一种发生在大动脉和中动脉内膜的慢性炎症反应和退行性病变。内皮功能障碍与 AS 发病密切相关, 现已证实可作为冠心病的独立危险因素。生理情况下, 机体通过特殊机制维持蛋白质的合成稳定性。当机体长期处于高血糖、高血脂、氧化应激等病理条件下时, 细胞蛋白质合成稳定性受损, 发生内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。ERS 不仅参与内皮功能障碍, 加重 AS 进展, 在缺血性心脏病、糖尿病心肌病、心力衰竭、血管钙化、高血压等其他心血管疾病的发病中同样发挥着重要作用<sup>[1]</sup>。缓解 ERS 有助于减缓心血管疾病进展, ERS 涉及的多种反应通路有望成为未来治疗心血管疾病的重要靶点。

### 1 内质网及其生理功能

20 世纪中期, Porter 等<sup>[2]</sup>在光学显微镜下观察鸡

细胞时第一次在镜下发现“延展整个细胞质的细花边状物质”。1954 年, Palade 和 Porter<sup>[3]</sup>将其命名为内质网。内质网主要由分支小管和扁平囊组成, 参与细胞合成、折叠和转运各种分泌蛋白和膜蛋白<sup>[4]</sup>。除了调控蛋白质生物合成外, 内质网在钙储存、脂质生物合成、解毒和能量代谢以及细胞核-细胞质信号传导中也发挥着重要作用。

内质网作为体内蛋白质合成的重要场所, 蛋白质生物合成的异常升高、二硫键形成的抑制、代谢能耗竭以及 N-糖基化的扰动等任何蛋白质合成过程的异常中断, 都会导致错误折叠蛋白的形成, 且蛋白质错误折叠速率与合成蛋白质的复杂程度和数量成正比<sup>[5]</sup>。为了帮助多肽正确折叠或选择性降解错误折叠的蛋白, 细胞衍生出一套内质网质量控制系统控制蛋白质合成。葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78), 又称为免疫球蛋白重链结合蛋白

质(immunoglobulin heavy chain binding protein, BiP), 作为内质网质量控制系统中最重要的一种伴侣分子, 对错误蛋白质的识别具有高度敏感性, 在蛋白质合成过程中发挥着重要作用<sup>[6]</sup>。

## 2 内质网蛋白稳定调控中心

多种遗传和环境有害因素破坏细胞正确折叠和修饰蛋白质的能力, 造成细胞器中大量未折叠或错误折叠蛋白异常累积, 扰乱内质网稳态, 引起经典意义上的 ERS<sup>[7]</sup>。ERS 影响细胞内功能性转录和翻译过程, 与多种临床疾病的发生密切相关<sup>[8]</sup>。当细胞受高血脂、氧化应激、高血糖等因素刺激时, 首先激活细胞内一种被称为未折叠蛋白质反应(unfolded protein response, UPR)的信号传导途径。

哺乳动物 UPR 传感器分为肌醇需求酶 1 $\alpha$  (inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ )、PKR 样内质网激酶(PKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)和转录激活因子(activating transcription factor, ATF)6<sup>[9]</sup>。UPR 传感器主要与 BiP 相结合维持其非活性状态<sup>[6]</sup>。IRE1 $\alpha$  的胞质尾区为丝氨酸/苏氨酸激酶结构域和核糖核酸内切酶结构域。细胞发生 ERS 时, 错误折叠蛋白与 BiP 结合, IRE1 $\alpha$  与 BiP 解离并发生磷酸化, 磷酸化 IRE1 $\alpha$  的核糖核酸内切酶从编码 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP-1) 转录因子的 mRNA 中

切除 26 nt 内含子形成 XBP-1s。随后 XBP-1s 转位到细胞核诱导多种基因的转录, 增加内质网功能, 初步恢复内质网的稳态。PERK 作为一种内质网跨膜蛋白, 包括腔内内质网应力传感结构域和胞质激酶结构域, 含有单一胞质激酶。ERS 时, BiP 与错误折叠蛋白结合, PERK 与 BiP 解离发生自磷酸化。磷酸化的 PERK 进一步选择性磷酸化真核翻译起始因子 2 $\alpha$  (eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ ), eIF2 $\alpha$  控制蛋白质的合成, eIF2 $\alpha$  磷酸化导致细胞内蛋白质翻译速度减慢, 细胞获得更多的时间进行蛋白重新折叠。BiP 结合错误折叠的蛋白, 致使 ATF6 与 BiP 解离并易位到高尔基体, 被位点-1 和位点-2 蛋白酶裂解以释放其胞质尾区所含 ATF6 (N) 转录因子。被切割的 ATF6-p50 继而进入到细胞核后, 促进有关 GRP78 合成、蛋白折叠以及内质网相关蛋白降解(endoplasmic reticulum-associated degradation, ERAD)相关基因的转录表达, 以增强蛋白质的折叠、分泌、修饰功能。

UPR 作为细胞内蛋白稳定性的调控中心, 维持内质网内蛋白折叠的稳定性。UPR 通路的激活在 ERS 早期初步恢复细胞的蛋白合成稳定性, 有助于细胞存活(见图 1)。但在不可补救的 ERS 环境中, UPR 将转变为一种被称为终末 UPR 的替代信号平台, 主动促进细胞死亡<sup>[10]</sup>。

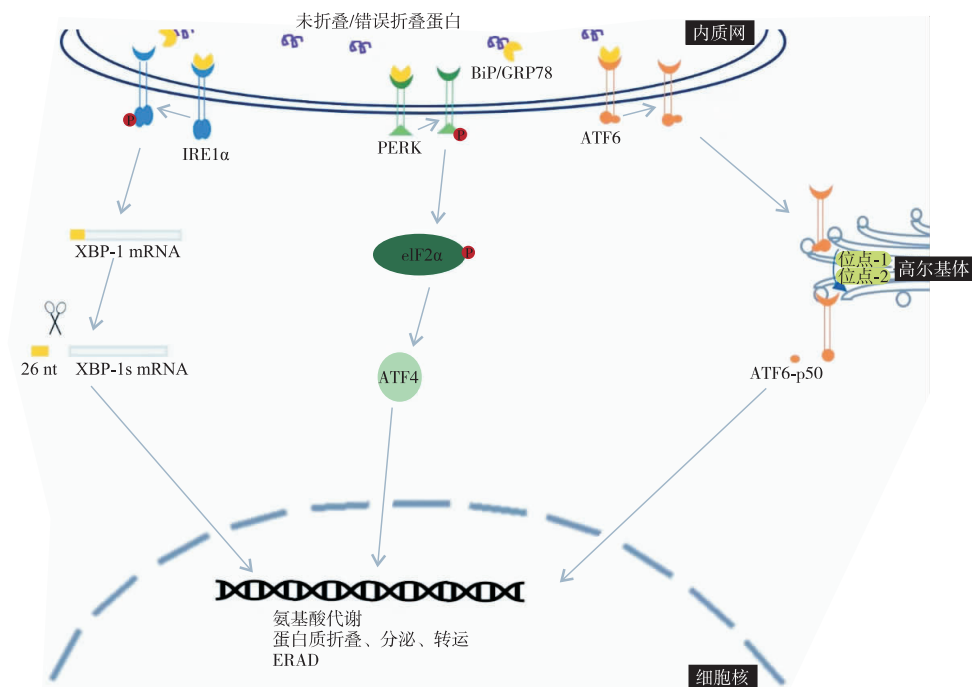


图 1 UPR 信号传导途径

## 3 ERS 与内皮功能障碍

内皮细胞参与调节血管张力、免疫反应、炎症反应、止血、物质交换等重要生理过程。其分泌的舒血管性因子、缩血管性因子、血小板活化因子及纤溶酶

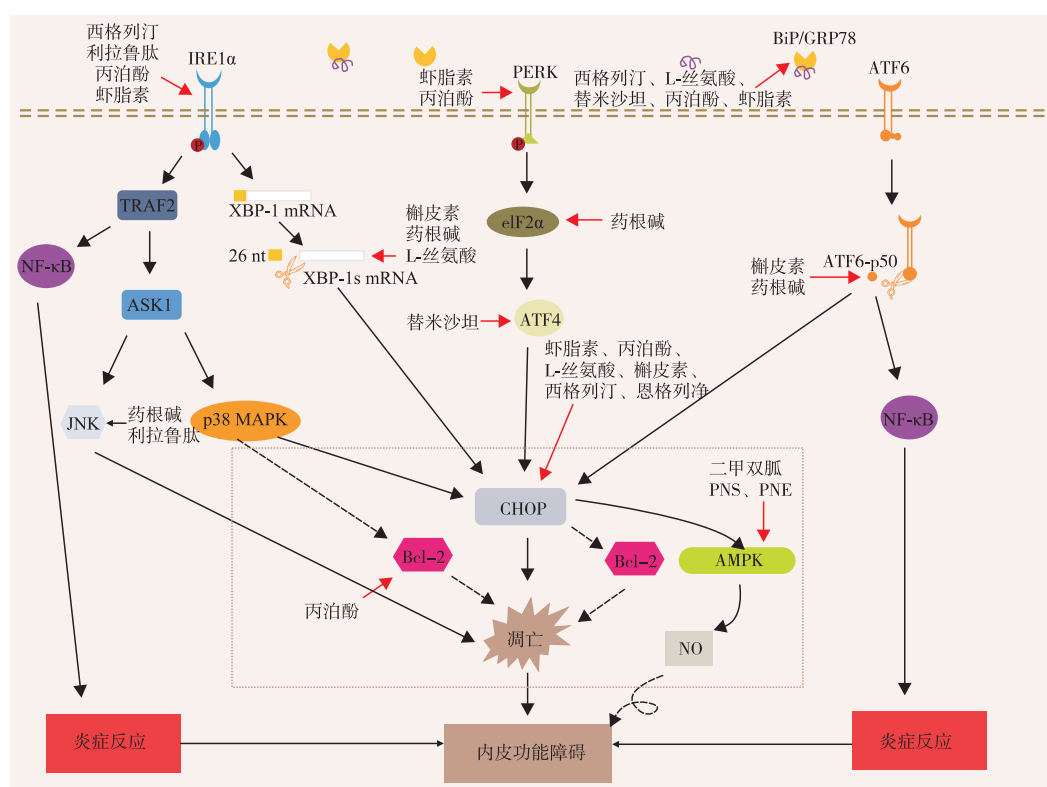
原激活物抑制剂等物质生理条件下维持动态平衡。内皮细胞受各种因素刺激发生功能障碍, 不仅引起上述因子的失衡, 还与临床多种心血管疾病的发生和发展密切相关。且内皮功能障碍发生先于显性心血管

疾病的临床表现,可作为心血管事件及死亡率的强有力的独立预测因子<sup>[11]</sup>。

Gargalovic 等<sup>[12]</sup>最早发现 ERS 与内皮细胞功能紊乱之间存在相关性。ERS 可能通过直接作用于内皮衍生的血管活性物质或通过激活其他致病细胞网络如炎症和氧化应激来破坏内皮功能。UPR 慢性激活引起的 ERS 已被证实是内皮功能障碍的重要发病机制之一。

在对肥胖成年人建立内皮功能障碍的研究<sup>[13]</sup>发现,UPR 的三种传感器 PERK、IRE1 $\alpha$  和 ATF6 均不同程度地参与内皮功能障碍的发生。当各种因素刺激引起细胞内发生不可挽救的 ERS 时,IRE1 $\alpha$  发生同源寡聚化,这将引起数百个内质网定位的含有 N-末端信号序列的 mRNA 的核酸内裂解衰变,加剧细胞 ERS。同时,IRE1 $\alpha$  与肿瘤坏死因子受体相关因子 2 相互作用,通过活化核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 促进炎症因子的产生及内皮细胞炎症反应<sup>[14]</sup>。肿瘤坏死因子受体相关因子 2 还可进一步刺激细胞凋亡信号调节激酶 1,增强 p38 丝裂原活化蛋白激酶的活性,触发肿瘤坏死因子受体相关因子 2/细胞凋亡信号调节激酶 1/c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路,抑制凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 基因在内等多种编码抗凋亡蛋白基因的表达,最终引起下游

炎症信号的激活以及内皮细胞凋亡<sup>[15]</sup>。ERS 时,PERK 选择性磷酸化 eIF2 $\alpha$  的同时也减弱了 NF- $\kappa$ B 的抑制剂 I $\kappa$ B 的翻译,这一结果导致细胞核内 NF- $\kappa$ B 水平升高,同样促进细胞发生炎症反应<sup>[14]</sup>。ATF4 作为一种翻译效率较高的转录因子,控制细胞内氨基酸合成与转运、促凋亡等基因的表达,其活性不受 eIF2 $\alpha$  磷酸化的影响。eIF2 $\alpha$  被 PERK 磷酸化后上调 ATF4 的表达,ATF4 转位入核,促进细胞核内 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP) 的转录。细胞内 PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4/CHOP 通路的持续激活,其最终结果是引起 CHOP 过表达导致的细胞凋亡<sup>[9]</sup>。同样,ATF6 转位到细胞核后,在促进蛋白折叠相关基因转录的同时也将促进 CHOP 和 NF- $\kappa$ B 的转录,一定程度上也参与细胞凋亡和炎症反应的发生 (见图 2)<sup>[14]</sup>。除此之外,UPR 还可作为与其他因素引起内皮功能障碍的共同反应通路。同型半胱氨酸作为甲硫氨酸在体内的主要代谢产物,具有诱导内皮细胞炎症反应与凋亡的作用,已被多项研究证实参与血管内皮功能障碍,是心血管疾病的独立危险因素。近年来有研究<sup>[16]</sup>发现,同型半胱氨酸诱导的内皮功能障碍可能与 PERK 和 IRE1 $\alpha$  磷酸化、CHOP 表达水平以及炎症因子的增加有关。



注: TRAF2, 肿瘤坏死因子受体相关因子 2; ASK1, 细胞凋亡信号调节激酶 1; PNS, 三七总皂苷提取物; PNE, 三七乙醇提取物; Bcl-2, B 细胞淋巴瘤-2; AMPK, 腺苷酸活化蛋白激酶。虚线箭头表示有抑制作用; 实线箭头表示有促进作用。

图 2 ERS 引起内皮功能障碍分子作用机制与相关药物作用靶点

ERS 还可通过影响体内其他分子水平引起内皮功能障碍。内皮细胞通过释放一氧化氮(nitric oxide, NO)参与调节血管张力,其活性依赖于内皮细胞的完整性。ERS 增加内皮细胞炎症反应与凋亡,引起 NO 生物利用度降低,损伤血管内皮依赖性舒张功能。环氧二十碳三烯酸作为内皮细胞产生的一种具有内皮源性超极化因子特性的强效血管扩张剂,具有抑制炎症和血小板聚集以及维持血管稳态的重要作用。环氧二十碳三烯酸在体内被可溶性环氧化物水解酶(soluble epoxide hydrolase, sEH)水解失去生理活性。有研究<sup>[17]</sup>发现,ERS 通过介导血管紧张素 II 诱导的血管内皮细胞 sEH 的上调,增加环氧二十碳三烯酸水解,损伤血管功能。在另一项对缺血再灌注小鼠模型的研究<sup>[18]</sup>发现,ERS 可能通过 IRE1 $\alpha$ /JNK-c-Jun/AP-1-sEH 信号轴上调 sEH 表达,引起心肌损伤与内皮依赖性舒张功能受损,进一步证实了 ERS 在内皮功能障碍发病机制中的作用。

4 ERS 与 AS

AS 的形成和发展包括内皮功能障碍、局部炎症反应、动脉壁脂质堆积和斑块破裂等病理过程。脂质摄取、泡沫细胞形成和炎症反应是启动 AS 的关键事件,同时提供了触发细胞 ERS 的条件。

越来越多的证据表明 ERS 在 AS 发病过程中发挥着重要作用。不同的心血管疾病虽然有不同的临床表现,但其发病机制均与蛋白质稳态破坏导致的内质网中未折叠或错误折叠蛋白异常累积相关<sup>[19]</sup>。氧化低密度脂蛋白作为一种重要致病因素参与 AS 病理过

程。有研究<sup>[20]</sup>发现,氧化低密度脂蛋白通过上调细胞凋亡信号调节激酶 1 表达和诱导内皮细胞 ERS,激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体,损伤内皮细胞。CHOP 与 ATF4 在 AS 早期阶段的平滑肌细胞和巨噬细胞中高度表达,与 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体激活后介导的基质金属蛋白酶上调共同作用促进斑块破裂,与临床急性冠脉综合征的发生密切相关<sup>[21]</sup>。正常血管壁弹性维持一定张力,血液与管壁之间形成低剪切应力可直接诱导内皮 ERS<sup>[22]</sup>。低剪切应力增加内皮细胞对 ERS 的敏感性,加速 AS 的炎症反应<sup>[23]</sup>。除此之外,低剪切应力还可能参与白细胞介素-1 受体相关激酶 2/CHOP 信号通路介导的 ERS,引起动脉内皮细胞凋亡。

5 总结和展望

内皮功能障碍是 AS 发生和进展的标志,与 AS 病变周围的炎症、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和细胞凋亡增加以及 NO 生物利用度降低密切相关<sup>[24]</sup>。ERS 参与内皮功能障碍,加重 AS 的进展,还与其他多种心血管疾病的发病密切相关,可作为心血管疾病的调节因子<sup>[25]</sup>。近年来有研究发现,部分药物或化合物通过抑制 ERS,可以有效改善内皮功能障碍,发挥抗 AS 作用,进一步证实了 ERS 与内皮功能障碍及 AS 的发病关系,同时也为未来可能开展的针对内皮功能障碍的治疗提供一定的临床指导价值(见表 1 和图 2)。下调 ERS 对于改善血管内皮功能障碍和延缓心血管疾病的进展具有重要意义,有望为未来心血管疾病的治疗提供潜在治疗价值。

表 1 不同药物/化合物影响 ERS 的分子作用机制

药物/化合物	缓解 ERS 的靶向分子变化	其他分子变化
二甲双胍 <sup>[26]</sup>	↑ AMPK	↑ eNOS
恩格列净 <sup>[27]</sup>	↓ ATF3	↓ TXNIP
西格列汀 <sup>[28]</sup>	↓ IRE1 $\alpha$ 、CHOP、GRP78	↓ TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、ROS; ↑ NO
利拉鲁肽 <sup>[29]</sup>	↓ IRE1 $\alpha$	↑ eNOS
替米沙坦 <sup>[30]</sup>	↓ ATF4、GRP78	↓ NF- $\kappa$ B
槲皮素 <sup>[31]</sup>	↓ ATF6-p50、XBP-1 $\rightarrow$ XBP-1s、CHOP	—
药根碱 <sup>[32]</sup>	↓ eIF2 $\alpha$ 、ATF6-p50、XBP-1s	↓ ROS; ↑ NO、Ach-EDRs
L-丝氨酸 <sup>[33]</sup>	↓ XBP-1 $\rightarrow$ XBP-1s、GRP78、CHOP	—
丙泊酚 <sup>[16]</sup>	↓ GRP78、PERK、IRE1 $\alpha$ 、CHOP	—
虾红素 <sup>[34]</sup>	↓ GRP78、CHOP	—
三七总皂苷提取物和三七乙醇提取物 <sup>[35]</sup>	↑ AMPK	↑ NO

注:AMPK,腺苷酸活化蛋白激酶;eNOS,内皮型一氧化氮合酶;TXNIP,硫氧还蛋白结合蛋白;TNF- $\alpha$ ,肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ ,白细胞介素-1 $\beta$ ; IL-6,白细胞介素-6; Ach-EDRs,乙酰胆碱诱导的内皮依赖性舒张。

利益冲突 所有作者均申明无利益冲突

作者贡献声明 付亚萌:文章内容构思、文献查找与阅读、文章撰写;张光明:文章的内容审核、修订,对文章整体负责,全程监督

参 考 文 献

[1] Liu MQ, Chen Z, Chen LX. Endoplasmic reticulum stress: a novel mechanism and therapeutic target for cardiovascular diseases [J]. *Acta Pharmacol Sin*,

- 2016,37(4):425-443.
- [2] Porter KR, Claude A, Fullam EF. A study of tissue culture cells by electron microscopy: methods and preliminary observations [J]. *J Exp Med*, 1945, 81(3):233-246.
- [3] Palade GE, Porter KR. Studies on the endoplasmic reticulum. I. Its identification in cells in situ [J]. *J Exp Med*, 1954, 100(6):641-656.
- [4] Yang Y, Zhou Q, Gao A, et al. Endoplasmic reticulum stress and focused drug discovery in cardiovascular disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 504:125-137.
- [5] Hasnain SZ, Lourie R, Das I, et al. The interplay between endoplasmic reticulum stress and inflammation [J]. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90(3):260-270.
- [6] Brocchieri L, Conway de Macario E, Macario AJ. Hsp70 genes in the human genome: conservation and differentiation patterns predict a wide array of overlapping and specialized functions [J]. *BMC Evol Biol*, 2008, 8:19.
- [7] Ajoolabady A, Kaplowitz N, Lebeaupin C, et al. Endoplasmic reticulum stress in liver diseases [J]. *Hepatology*, 2023, 77(2):619-639.
- [8] Back SH, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes [J]. *Ann Rev Biochem*, 2012, 81:767-793.
- [9] Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(3):184-190.
- [10] So JS. Roles of endoplasmic reticulum stress in immune responses [J]. *Mol Cells*, 2018, 41(8):705-716.
- [11] Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(7):1149-1160.
- [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):2490-2496.
- [13] Kaplon RE, Chung E, Reese L, et al. Activation of the unfolded protein response in vascular endothelial cells of nondiabetic obese adults [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(9):E1505-E1509.
- [14] Osman A, Benameur T, Korashy HM, et al. Interplay between endoplasmic reticulum stress and large extracellular vesicles (microparticles) in endothelial cell dysfunction [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(10):409.
- [15] Cao SS, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(3):396-413.
- [16] Ji C, Yi H, Huang J, et al. Propofol alleviates inflammation and apoptosis in HCY-induced HUVECs by inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5):333.
- [17] Mak SK, Yu CM, Sun WT, et al. Tetramethylpyrazine suppresses angiotensin II-induced soluble epoxide hydrolase expression in coronary endothelium via anti-ER stress mechanism [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 336:84-93.
- [18] Xue HM, Sun WT, Chen HX, et al. Targeting IRE1 $\alpha$ -JNK-c-Jun/AP-1-sEH signaling pathway improves myocardial and coronary endothelial function following global myocardial ischemia/reperfusion [J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(9):1460-1472.
- [19] Ren J, Bi Y, Sowers JR, et al. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in cardiovascular diseases [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(7):499-521.
- [20] Hang L, Peng Y, Xiang R, et al. Ox-LDL causes endothelial cell injury through ASK1/NLRP3-mediated inflammasome activation via endoplasmic reticulum stress [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:731-744.
- [21] Li W, Jin K, Luo J, et al. NF- $\kappa$ B and its crosstalk with endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:988266.
- [22] Chung J, Kim KH, Lee SC, et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) exerts anti-atherogenic effects by inhibiting endoplasmic reticulum (ER) stress induced by disturbed flow [J]. *Mol Cells*, 2015, 38(10):851-858.
- [23] Bailey KA, Moreno E, Haj FG, et al. Mechanoregulation of p38 activity enhances endoplasmic reticulum stress-mediated inflammation by arterial endothelium [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11):12888-12899.
- [24] Hong J, Park E, Lee J, et al. Exercise training mitigates ER stress and UCP2 deficiency-associated coronary vascular dysfunction in atherosclerosis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):15449.
- [25] Shanahan CM, Furmanik M. Endoplasmic reticulum stress in arterial smooth muscle cells: a novel regulator of vascular disease [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2017, 13(2):94-105.
- [26] Chen C, Kassan A, Castañeda D, et al. Metformin prevents vascular damage in hypertension through the AMPK/ER stress pathway [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(7):960-969.
- [27] Campeau MA, Leask RL. Empagliflozin mitigates endothelial inflammation and attenuates endoplasmic reticulum stress signaling caused by sustained glycocalyx disruption [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):12681.
- [28] Cao Q, Xu D, Chen Y, et al. Sitagliptin reduces endothelial dysfunction and apoptosis induced by high-fat diet and palmitate in thoracic aortas and endothelial cells via ROS-ER stress-CHOP pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:670389.
- [29] Bretón-Romero R, Weisbrod RM, Feng B, et al. Liraglutide treatment reduces endothelial endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in patients with diabetes mellitus [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(18):e009379.
- [30] Menikdiwela KR, Ramalingam L, Allen L, et al. Angiotensin II increases endoplasmic reticulum stress in adipose tissue and adipocytes [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):8481.
- [31] Eisvand F, Tajbakhsh A, Seidel V, et al. Quercetin and its role in modulating endoplasmic reticulum stress: a review [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(1):73-84.
- [32] Zhou Y, Wang Y, Vong CT, et al. Jatrothrin improves endothelial function in diabetes and obesity through suppression of endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20):12064.
- [33] Sim WC, Han I, Lee W, et al. Inhibition of homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and endothelial cell damage by L-serine and glycine [J]. *Toxicol In Vitro*, 2016, 34:138-145.
- [34] Ei ZZ, Benjakul S, Buamard N, et al. Shrimp lipid prevents endoplasmic reticulum-mediated endothelial cell damage [J]. *Foods*, 2022, 11(19):3076.
- [35] Zhang X, Zhou C, Miao L, et al. Panax notoginseng protects against diabetes-associated endothelial dysfunction: comparison between ethanolic extract and total saponin [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:4722797.

收稿日期:2023-06-27