·综 述·

内质网应激参与调节心肌缺血/再灌注损伤研究的新进展

朱平均,周 浩,胡舜英,陈韵岱*
(解放军总医院心血管内科,北京 100853)

【摘 要】 对急性心肌梗死(AMI)患者进行再灌注治疗的同时也会带来新的损伤,被称为缺血再灌注损伤(IRI)。IRI的发生机制复杂,目前针对IRI仍没有有效的治疗方法。最近研究表明内质网应激(ERS)在IRI中发挥重要的作用,ERS有望成为减轻IRI的新靶点。了解ERS在IRI中的发生发展机制以及其与心肌细胞死亡的关系对于改善AMI患者的预后有重要的意义。

【关键词】 缺血再灌注损伤;内质网应激;凋亡;自噬;坏死性凋亡
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.03.052

Research progress of endoplasmic reticulum stress in myocardium ischemia reperfusion injury

ZHU Ping-Jun, ZHOU Hao, HU Shun-Ying, CHEN Yun-Dai*
(Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Reperfusion therapy can also lead to the new injury in the patients with acute myocardial infarction (AMI), which was known as ischemic reperfusion injury (IRI). The pathogenesis of IRI is complex, and there is still no effective treatment. Recent studies showed that the endoplasmic reticulum stress (ERS) plays an important role in IRI, and is expected to be a new target to reduce IRI. It is of great significance to investigate the role of ERS in the occurrence and development of IRI and its relationship with the cardiomyocyte death in the improvement of the prognosis of AMI patients.

【Key words】 ischemia-reperfusion injury; endoplasmic reticulum stress; apoptosis; autophagy; necroptosis
This work was supported by the Postdoctoral Science Foundation of China (201003776), *the Special Project of Scientific Research for Capital Health Development* (2016-1-5011) *and the Special Project of Public Welfare Industry Research* (201402002).
Corresponding author: CHEN Yun-Dai, E-mail: yundaic@163.com

对于急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者,及时恢复缺血心肌的血流量(再灌注治疗)是标准治疗方法。再灌注治疗可以迅速限制梗死面积,改善长期心肌功能,改变梗死区的愈合模式,更重要的是可降低死亡率。但是,大量的实验和临床证据证实再灌注也会诱导对心肌的额外损伤,称为缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)[1]。IRI发生机制复杂,包括炎症、氧化应激、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)和线粒体功能障碍等,它们在IRI的发生发展过程中都发挥着重要的作用[2]。内质网(endoplasmic reticulum, ER)是参与调节细胞钙稳态、蛋白质折叠和脂质合成的重要细胞器[3],扰乱其正常功能会导致ERS。发生ERS时,细胞通过启动未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)展开防御,包括促进细胞适应和存活的机制;过度刺激则会启动细胞死亡程序。大量的实验数据表明ERS在IRI中发挥重要的作用。

1 ERS

1.1 概述

ER是真核细胞内的重要细胞器,根据其结构和功能的不同主要分为两种形式:粗面ER和滑面ER。粗面ER散布着丰富的核糖体,主要负责蛋白质折叠和翻译后修饰;滑面ER不具有核糖体,主要负责脂质和类固醇的生物合成以及Ca^{2+}储存[4]。

收稿日期:2016-11-01;修回日期:2016-12-14
基金项目:中国博士后科学基金项目(201003776);首都卫生发展科研专项(2016-1-5011);公益性行业科研专项(201402002)
通信作者:陈韵岱, E-mail: yundaic@163.com

ERS 是外界有害刺激破坏内质网稳态导致未折叠或错误折叠蛋白质在 ER 管腔中蓄积的状态[5]。Ca^{2+} 平衡紊乱[6]及脂质和类固醇生物合成异常[7]均可能进一步损害 ER 功能。ERS 可由多种生理和病理因素引起,例如营养缺乏、钙消耗、氧化应激、DNA 损伤等[8]。发生 ERS 时,细胞一方面减少蛋白质的合成、促进错误折叠蛋白质降解,另一方面通过上调分子伴侣的表达来提高 ER 蛋白折叠能力,以提高细胞对外环境变化的适应能力,保证细胞存活。在持续严重的刺激下,ERS 就会启动细胞死亡程序[9]。

1.2 UPR

ERS 激活的细胞内信号转导途径统称为 UPR[10],如果没有特殊说明,通常所说的 ERS 就是指 UPR[11]。URP 由 3 种 ER 跨膜蛋白介导激活:肌醇必须酶 - 1α(inositol-requiring enzyme 1α, IRE1α)、活化转录因子 - 6(activating transcription factor 6, ATF6)和蛋白激酶 R 样 ER 激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)。在正常情况下,IRE1α、AFT6 和 PERK 的腔结构域会与内质网分子伴侣葡萄糖调节 78/免疫球蛋白结合蛋白(glucose-regulated protein 78/binding immunoglobulin protein, GRP78/BiP)结合形成复合物而处于无活性状态[12]。发生 ERS 时,管腔内增多的未折叠蛋白会导致 GRP78 与 ATF6 和 PERK 解离,进而激活下游信号通路发生 UPR[13]。与 ATF6 和 PERK 不同的是,IRE1α 是由 ER 内聚集的未折叠蛋白直接激活[14]。URP 分为早期、中期和晚期 3 个阶段[15]。早期 URP 的特征主要是蛋白酶体相关降解增加,总蛋白表达量下调,分子伴侣、X 盒结合蛋白 1(X box-binding protein-1, XBP-1)和活化转录因子 - 4(activating transcription factor 4, ATF4)表达上调[16],通过减少 ER 的未折叠或错误折叠蛋白负荷来缓解 ERS。在中期阶段,通过激活 NF-κB 和 c-Jun N - 末端激酶(Jun-N-terminal kinase, JNK)途径激活细胞炎症反应。早中期 UPR 本质上是一种适应性应答反应,通过维持 ER 内环境的稳定,提高细胞对外界有害刺激的抵抗能力。Vitadello 等[17]首先发现糖调节蛋白 - 94(glucose regulate protein 94, GRP94)的过表达可以减少缺血心肌细胞的死亡,证实了 UPR 在保护心肌细胞中发挥重要作用。如果外界有害的刺激持续存在,早中期的 UPR 不足以缓解未折叠蛋白的负荷,ERS 便会启动细胞死亡通路诱导细胞死亡。

2 ERS 与 IRI 的关系

心肌细胞是一种无再生能力的终末分化细胞,心肌再灌注治疗后,由于 IRI 的存在,导致原本存活的心肌细胞死亡,心肌细胞进一步减少,心肌梗死面积进一步扩大,加重了心功能不全。IRI 过程中涉及的程序性细胞死亡方式主要包括凋亡、自噬和坏死性凋亡。

2.1 ERS 与心肌细胞凋亡的关系

一旦 UPR 未能控制未折叠或错误折叠蛋白质的水平,ERS 便会启动细胞凋亡信号通路。目前认为 ERS 引起心肌细胞凋亡主要包括以下 3 种途径。

2.1.1 C/EBP 同源蛋白通路 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homology protein, CHOP)是真核细胞内的一种转录因子,属于 C/EBP 家族成员。正常情况下,CHOP 蛋白的表达量非常低,ERS 的 3 种启动蛋白(IRE1α、ATF6 和 PERK)均可上调 CHOP 的表达。大量研究也表明 CHOP 蛋白在 ERS 诱导的细胞凋亡中发挥关键作用[18]。IRI 可以通过激活 ERS,上调 CHOP 蛋白的表达,促进心肌细胞的凋亡[19]。CHOP 的过表达可以调节多种下游促凋亡和抗凋亡基因的表达,如在 Bcl-2 家族蛋白中下调 Bcl-2,上调 BAX、Bim 和 Puma;增加生长停滞与 DNA 损害可诱导蛋白 34(growth arrest and DNA damage-inducible protein 34, GADD34)、ER 氧化还原酶 - 1α(endoplasmic reticulum oxidoreductase-1α, ERO1α)、死亡受体 5(death receptor 5, DR5)等的表达,促进细胞的凋亡。CHOP 介导的 GADD34 的活化可以上调蛋白磷酸酶 - 1(protein phosphatase 1, PP1)的表达,进而促进真核细胞翻译起始因子 2α(eukaryotic initiation factor 2α, elF2α)的去磷酸化,解除对蛋白翻译的抑制作用,导致更多的未折叠的蛋白质在 ER 中积累,并且同时上调 mRNA 编码的促凋亡蛋白的表达[20]。ERO1α 的过表达可以通过肌醇三磷酸受体(inositol triphosphate receptor, IP3R)促进 ER 中 Ca^{2+} 的释放,通过不同的机制触发细胞凋亡[9]。DR5 则可以通过 caspase-8 诱发细胞凋亡[21]。有研究表明[22,23],经由 CHOP 蛋白调节的 miR-221 和 miR-708 在调控细胞凋亡的进程中也发挥着重要作用。

2.1.2 IRE1α - 凋亡信号激酶 1-JNK 通路 IRE1α 作为 UPR 的启动蛋白之一,是哺乳动物 UPR 中最保守的分支通路,具有两种酶活性结构域:丝氨酸/苏氨酸激酶结构域和内切核糖核酸酶(RNase)结构域[24]。发生 ERS 时,管腔内的未折叠或错误折叠

蛋白直接结合并活化 IRE1α，活化的 IRE1α 通过募集肿瘤坏死因子受体相关因子－2（tumor necrosis factor receptor associated factor 2，TRAF2）和凋亡信号激酶－1（apoptotic-signaling kinase-1，ASK1），由 IRE1-TRAF2-ASK1 复活物激活 JNK[25]。在 IRI 中，活化的 JNK 可以促进心肌细胞凋亡发生[26]。活化的 JNK 与 Bcl-2 家族的各种成员的磷酸化相关联，例如通过磷酸化抑制 Bcl-2 和 Bcl-XL 的活性，上调 Bim 和 Bid 的活性，最终促进细胞凋亡。

2.1.3 caspase-12 通路 caspase-12 属于半胱天冬酶家族，caspase-12 通路被认为是一种 ER 特异性、非线粒体依赖途径的凋亡通路，在 ERS 诱发的心肌细胞凋亡中也发挥着重要作用[26]。在正常情况下，caspase-12 与 ER 膜结合或与 TRAF2 形成复合物而处于无活性状态。严重 ERS 可以直接诱导 caspase-12 从 ER 膜上解离并激活[27]，也可以通过 Ca^{2+}/钙蛋白酶（calpain）的方式激活 caspase-12，还可以通过 IRE1s-TRAF2 复合物介导的通路激活caspase-12[28]。活化的 caspase-12 会裂解活化 caspase-9，进而裂解活化 caspase-3 促进细胞凋亡[29]。

ERS 诱发凋亡的 3 条通路既可以独立发挥作用，也存在交互促进作用。在 IRI 中，针对 ERS 诱导心肌细胞凋亡进行了大量的药物实验，近年研究发现：骨化三醇、22（R）－羟基胆固醇、丙泊酚、阿托伐他汀、Apelin-13 等通过降低 CHOP、caspase-12、GRP78 等蛋白的表达，抑制 ERS 和 ERS 相关凋亡通路，减少心肌细胞凋亡，为改善 IRI 提供了新的治疗途径[5,26,30,31]。

2.2 ERS 与自噬的关系

自噬是将细胞大分子和细胞器成分螯合在双膜囊泡内并递送至溶酶体用于降解和再循环的过程，是正常生理过程和防御机制。生理条件下，自噬活性处于较低水平，主要用以维持细胞内环境稳态。自噬是在研究酵母菌的过程发现的，随后在哺乳动物细胞内也发现了自噬[32]。自噬同凋亡一样，在维持心肌细胞内稳态方面都发挥着重要的作用。在 IRI 中，自噬会被激活上调[33]。在缺血期，自噬可以清除损伤的细胞器和促进再循环，因此自噬水平增加可以促进细胞存活；然而在再灌注期，自噬水平持续增加可以导致心肌细胞的死亡。因此自噬对于心肌细胞的存活发挥着双重作用。ERS 会导致两种蛋白质降解途径，经由 ER 相关降解（ER-associated degradation，ERAD）介导的泛素－蛋白酶体的激活和通过自噬介导的溶酶体蛋白降解[34]。ERAD 是将未折叠或错误折叠的蛋白逆转运至胞质，然后被蛋白酶体泛素化和降解。当未折叠或错误折叠的蛋白超过 ER 的处理能力，自噬就会被诱导激活，作为次级反应降解累积的蛋白质，从而减轻 ER 的负荷。虽然 ERAD 被认为是在 ERS 的背景下去除未折叠或错误折叠蛋白质的主要机制，许多研究也表明 ERS 同样可以激活自噬。

IRI 过程中，ERS 激活诱导自噬的机制非常复杂，主要包括以下几种。（1）Ca^{2+} 途径。ERS 时从 ER 释放的 Ca^{2+} 可以通过刺激 CamKK/AMPK 通路抑制 mTOR，从而诱导自噬[35]，也可以通过激活蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC）以 mTOR 非依赖性通路诱导自噬[36]。（2）IRE1α 通路。IRE1α 通过联合 TRAF2 活化 JNK，活化的 JNK 可以磷酸化 Bcl-2，进而释放 Beclin-1 诱导自噬[37]。经由活化的 IRE1α 剪切过的 XBP1 mRNA 可以触发 Beclin-1 的转录激活，从而诱导自噬[38]。（3）PERK 途径。PERK-eIF2α 途径可以直接上调 Atg12 的表达调控自噬，也可以通过调节下游的转录因子 ATF4 和 CHOP 的表达调控自噬，其中 ATF4 上调 LC3 和 ATG 基因的表达，CHOP 蛋白上调 Atg-2 的表达[39,40]。在 IRI 中，自噬对于心肌细胞死亡的调控并非简单的“开”和“关”的关系，自噬水平不同发挥的细胞效应也不同，对于自噬干预的时机可能会影响最终的效果。目前，关于 IRI 时自噬机制的研究已经取得了很大的进展，未来的研究可能需要我们去寻找合适的干预靶点和药物。

2.3 ERS 与坏死性凋亡的关系

坏死性凋亡是近年来新发现的一种细胞死亡方式，是由受体相互作用蛋白激酶 1（receptor-interacting protein kinase 1，RIPK1）、PIPK3 和混合谱系激酶域样蛋白（mixed lineage kinase domain-like protein，MLKL）共同作用的非 caspase 依赖途径的程序性细胞死亡[41]。动物实验证实坏死性凋亡在心肌 IRI 中也发挥着重要的作用，坏死性凋亡的特异性阻断剂 Nec-1 可以明显减小再灌注治疗后的心肌梗死面积[42]和血浆乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）的相对水平，提高心脏射血分数（ejection fractions，EF）[41]。ERS 除了可以诱发细胞发生凋亡外、还可以诱发细胞发生坏死性凋亡。Saveljeva 等[43]研究发现 ERS 可以通过 TNFR1 依赖途径诱导 H929 细胞发生坏死性凋亡。Zhao 等[44]研究发现，在肥厚性心肌病模型中，ERS 和坏死性凋亡之间存在交互促进作用，在大鼠心肌细胞中抑制 ERS 可以减少 RIPKs 的表达，同时，抑制坏死性凋亡也会下调 ERS 特异性蛋白 GRP78 的表达。研究证实，在人肺

癌细胞 A549 中,利用 CHOP 蛋白的特异性激活剂 LGH00168 可以诱导细胞发生坏死性凋亡。因此,CHOP 蛋白可能在 ERS 和坏死性凋亡的相互作用中发挥着核心作用。但是,现阶段针对 ER 和坏死性凋亡之间的研究仍然不足,尽管在其他研究中证实了坏死性凋亡对于凋亡的调节作用,但在心肌再灌注损伤中还是一片空白。因此,在未来研究中,聚焦于 ERS 条件下的坏死性凋亡和凋亡之间的交互作用可能为保护 IRI 提供重要的治疗靶点。

3 小 结

ERS 通过调节多种下游信号通路的蛋白表达,最终决定细胞的生存状态,在 IRI 中发挥重要的作用。关于 ERS 和 IRI 之间关系的研究较多,但这仍然是一个有争议的话题。大多数研究是在动物或者细胞的模型中进行,不能完全代表人类。尽管发现了调节 ERS 以控制 IRI 的药物,但仍需要进一步的研究来确定 ERS 是否是治疗 IRI 的准确途径。更好地理解参与 IRI 的 ERS 蛋白通路可以为 IRI 的治疗提供潜在靶点。

【参考文献】

[1] Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, *et al*. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(14): 1454 – 1471. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.032.

[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): 1013 – 1030. DOI: 10.1038/nrd2755.

[3] 沈明志, 李冬云, 范 利, 等. 银杏叶提取物通过 Wnt 减轻内质网应激诱导的心肌细胞损伤[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(3): 220 – 224. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.03.050.
Shen MZ, Li DY, Fan L, *et al*. EGB attenuates endoplasmic reticulum stress-induced injury in cultured rat neonatal cardiomyocytes through Wnt signal pathway[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2015, 14(3): 220 – 224. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.03.050.

[4] Huang N, Yu Y, Qiao J. Dual role for the unfolded protein response in the ovary: adaption and apoptosis[J]. Protein Cell, 2016[Epub ahead of print]. DOI:10.1007/s13238-016-0312-3.

[5] 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. DOI: 10.1038/aps.2015.145.

[6] Zhou Y, Sun P, Wang T, *et al*. Inhibition of calcium influx reduces dysfunction and apoptosis in lipotoxic pancreatic β-Cells *via* regulation of endoplasmic reticulum stress[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132411. DOI: 10.1371/journal.pone.0132411.

[7] Cui W, Ma J, Wang X, *et al*. Free fatty acid induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis of β-cells by Ca^{2+}/calpain-2 pathways[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59921. DOI: 10.1371/journal.pone.0059921.

[8] Kaufman RJ. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease[J]. J Clin Invest, 2002, 110(10): 1389 – 1398. DOI: 10.1172/JCI16886.

[9] Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(12): 3460 – 3470. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.028.

[10] Díaz-Villanueva JF, Díaz-Molina R, García-González V. Protein folding and mechanisms of proteostasis[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(8): 17193 – 17230. DOI: 10.3390/ijms160817193.

[11] 刘宝琴, 王华芹. 内质网应激与未折叠蛋白反应的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(11): 869 – 872.
Liu BQ, Wang HQ. Endoplasmic reticulum and unfolded protein response[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2010, 17(11): 869 – 872.

[12] Braakman I, Hebert DN. Protein folding in the endoplasmic reticulum[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013, 5(5): a013201. DOI: 10.1101/cshperspect.a013201.

[13] Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress[J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(3): 184 – 190. DOI: 10.1038/ncb0311-184.

[14] Gardner BM, Walter P. Unfolded proteins are ire1-activating ligands that directly induce the unfolded protein response[J]. Science, 2011, 333(6051): 1891 – 1894. DOI: 10.1126/science.1209126.

[15] Hotamisligil GS, Davis RJ. Cell signaling and stress responses[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(10). pii: a006072. DOI: 10.1101/cshperspect.a006072.

[16] Oslowski CM, Urano F. Measuring ER stress and the unfolded protein response using mammalian tissue culture system[J]. Methods Enzymol, 2011, 490: 71 – 92. DOI: 10.1016/b978-0-12-385114-7.00004-0.

[17] Vitadello M, Penzo D, Petronilli V, *et al*. Overexpression of the stress protein Grp94 reduces cardiomyocyte necrosis due to calcium overload and simulated ischemia[J]. FASEB J, 2003, 17(8): 923 – 925. DOI: 10.1096/fj.02-0644fje.

[18] Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(7): 519 – 529. DOI: 10.1038/nrm2199.

[19] Guo J, Bian Y, Bai R, *et al*. Globular adiponectin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by upregulating endoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase activity and inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2013, 62(2): 143 – 153. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31829521af.

[20] Novoa I, Zeng H, Harding HP, *et al*. Feedback inhibition of the unfolded protein response by GADD34-mediated dephosphorylation of eIF2α[J]. J Cell Biol, 2001, 153(5): 1011 – 1022.

[21] Lu M, Lawrence DA, Marsters S, *et al*. Opposing unfolded-protein-response signals converge on death receptor 5 to control apoptosis[J]. Science, 2014, 345(6192): 98 – 101. DOI: 10.1126/science.1254312.

[22] Chitnis NS, Pytel D, Bobrovnikova-Marjon E, *et al*. miR-211 is a prosurvival microRNA that regulates chop expression in a PERK-dependent manner[J]. Mol Cell, 2012, 48(3): 353 - 364. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.08.025.

[23] Behrman S, Acostaalvear D, Walter P. A CHOP-regulated microRNA controls rhodopsin expression[J]. J Cell Biol, 2011, 192(6): 919 - 927. DOI: 10.1083/jcb.201010055.

[24] Patil C, Walter P. Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus: the unfolded protein response in yeast and mammals[J]. Curr Opin Cell Biol, 2001, 13(3): 349 - 355.

[25] Sekine Y, Takeda K, Ichijo H. The ASK1-MAP kinase signaling in ER stress and neurodegenerative diseases[J]. Curr Mol Med, 2006, 6(1): 87 - 97.

[26] Tao J, Zhu W, Li Y, *et al*. Apelin-13 protects the heart against ischemia-reperfusion injury through inhibition of ER-dependent apoptotic pathways in a time-dependent fashion[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(4): H1471 - H1486. DOI: 10.1152/ajpheart.00097.2011.

[27] Liu H, Wang Z, Nowicki MJ. Caspase-12 mediates carbon tetrachloride-induced hepatocyte apoptosis in mice[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(48): 18189 - 18198. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18189.

[28] Yoneda T, Imaizumi K, Oono K, *et al*. Activation of caspase-12, an endoplastic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress[J]. J Biol Chem, 2001, 276(17): 13935 - 13940. DOI: 10.1074/jbc.M010677200.

[29] Li X, Zhang X, Li F, *et al*. 14-3-3 mediates apelin-13-induced enhancement of adhesion of monocytes to human umbilical vein endothelial cells[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2010, 42(6): 403 - 409. DOI: 10.1093/abbs/gmq036.

[30] Shin IW, Jang IS, Lee SH, *et al*. Propofol has delayed myocardial protective effects after a regional ischemia/reperfusion injury in an *in vivo* rat heart model[J]. Korean J Anesthesiol, 2010, 58(4): 378 - 382. DOI: 10.4097/kjae.2010.58.4.378.

[31] Song XJ, Yang CY, Liu B, *et al*. Atorvastatin inhibits myocardial cell apoptosis in a rat model with post-myocardial infarction heart failure by downregulating ER stress response[J]. Int J Med Sci, 2011, 8(7): 564 - 572.

[32] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. Cell, 2011, 147(4): 728 - 741. DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.026.

[33] Gustafsson AB, Gottlieb RA. Eat your heart out: role of autophagy in myocardial ischemia/reperfusion[J]. Autophagy, 2008, 4(4): 416 - 421.

[34] Bernales S, McDonald KL, Walter P. Autophagy counterbalances endoplasmic reticulum expansion during the unfolded protein response[J]. PLoS Biol, 2006, 4(12): e423. DOI: 10.1371/journal.pbio.0040423.

[35] Høyer-Hansen M, Bastholm L, Szyniarowski P, *et al*. Control of macroautophagy by calcium, calmodulin-dependent kinase kinase-beta, and Bcl-2[J]. Mol Cell, 2007, 25(2): 193 - 205. DOI: 10.1016/j.molcel.2006.12.009.

[36] Sakaki K, Kaufman RJ. Regulation of ER stress-induced macroautophagy by protein kinase C[J]. Autophagy, 2008, 4(6): 841 - 843.

[37] Pattingre S, Tassa A, Qu X, *et al*. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit beclin 1-dependent autophagy[J]. Cell, 2005, 122(6): 927 - 939. DOI: 10.1016/j.cell.2005.07.002.

[38] Margariti A, Li H, Chen T, *et al*. XBP1 mRNA splicing triggers an autophagic response in endothelial cells through BECLIN-1 transcriptional activation[J]. J Biol Chem, 2013, 288(2): 859 - 872. DOI: 10.1074/jbc.M112.412783.

[39] Kouroku Y, Fujita E, Ueno T, *et al*. ER stress (PERK/eIF2alpha phosphorylation) mediates the polyglutamine-induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation[J]. Cell Death Differ, 2007, 14(2): 230 - 239. DOI:10.1038/sj.cdd.4401984.

[40] Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, *et al*. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response[J]. Mol Cell, 2000, 5(5): 897 - 904.

[41] Oerlemans MI, Liu J, Arslan F, *et al*. Inhibition of RIP1-dependent necrosis prevents adverse cardiac remodeling after myocardial ischemia-reperfusion *in vivo*[J]. Basic Res Cardiol, 2012, 107(4): 270. DOI: 10.1007/s00395-012-0270-8.

[42] Koshinuma S, Miyamae M, Kaneda K, *et al*. Combination of necroptosis and apoptosis inhibition enhances cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. J Anesth, 2014, 28(2): 235 - 241. DOI: 10.1007/s00540-013-1716-3.

[43] Saveljeva S, Mc Laughlin SL, Vandenabeele P, *et al*. Endoplasmic reticulum stress induces ligand-independent TNFR1-mediated necroptosis in L929 cells[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(1): e1587. DOI: 10.1038/cddis.2014.548.

[44] Zhao M, Lu L, Lei S, *et al*. Inhibition of receptor interacting protein kinases attenuates cardiomyocyte hypertrophy induced by palmitic acid[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 1451676. DOI: 10.1155/2016/1451676.

(编辑：吕青远)