



真核起始因子 2 α 激酶介导的整合应激反应 在治疗心血管疾病中的作用和机制*

孙忠广^{1)**} 李婷婷^{1,2)} 张铭宸¹⁾ 张 慧^{1,3)} 陈明华¹⁾ 冯立旭¹⁾

(¹⁾ 山东第二医科大学康复医学院, 潍坊 261053; (²⁾ 苏州大学附属第四医院康复医学科, 苏州 215000;

(³⁾ 山东省公共卫生临床中心康复医学科, 济南 250132)

摘要 真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 激酶在细胞增殖、分化、凋亡和细胞信号转导等过程中起着重要作用, 其机制和 eIF2 α 介导的整合应激反应 (integrated stress response, ISR) 有关。在哺乳动物中, 已知存在 4 个 eIF2 α 激酶, 即 PERK、PKR、GCN2 和 HRI。ISR 参与许多疾病的发生发展, 如心血管疾病、糖尿病、肥胖、癌症和神经系统疾病等。本文总结了 eIF2 α 激酶介导的 ISR 在心血管疾病中的作用和机制。目前研究发现, 特定基因编辑、药物、运动等方式可以调节 ISR 反应来缓解病理性心肌肥厚、糖尿病心肌病、缺血性心肌病、药物导致的心肌毒性和动脉粥样硬化等心血管疾病。ISRIB、4-PBA 和 Salubrinal 是新型小分子 ISR 抑制剂, 可以逆转 eIF2 α 磷酸化引起的蛋白质翻译效应, 从而改善心血管疾病。因此研究 ISR 和 ISR 抑制剂在心血管疾病的治疗效果/机制刻不容缓, 以期早日把相关药物应用在心血管疾病的临床治疗中。

关键词 真核起始因子 2 α 激酶, 整合应激反应, 心血管疾病, 整合应激反应抑制剂 (ISRIB)

中图分类号 Q418, R363

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0123

据《中国心血管健康与疾病报告 2022 概要》报道, 2020 年, 在中国城乡居民致死疾病构成比中, 心血管疾病仍占首位, 城市和农村占比分别为 45.86% 和 48.00%, 即每 5 例死亡人群中就有 2 例死于心血管疾病^[1]。心血管疾病的高死亡率和后遗症给社会带来的经济负担日渐加重, 因此寻找心血管疾病的有效治疗方式或靶点刻不容缓。

整合应激反应 (integrated stress response, ISR) 是一种进化保守的细胞内信号网络, 能帮助细胞、组织和机体应对不良刺激和多变的环境。在不同的环境和病理条件下, 如蛋白质稳态缺陷、营养缺失、病毒感染和氧化应激, ISR 通过重编程基因减压并恢复平衡, 保证机体正常存活和恢复健康; 当细胞稳态无法恢复时, 应终止 ISR 信号传导, 通过真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 去磷酸化介导蛋白磷酸酶 1 复合物, 然后重新恢复蛋白质合成和细胞正常功能^[2]。相反, 失调的 ISR 信号可能会导致复杂疾病的发生, 包括心血管疾病、认知障碍、神经退行性疾病、糖尿病和代谢性疾病等^[3-5]。

ISR 中起关键作用的是 eIF2 α 激酶^[6]。eIF2 α 激酶家族目前已经鉴定了 4 种, 分别是一般性控制阻遏蛋白激酶 2 (general control non-derepressible-2, GCN2)、双链 RNA 依赖蛋白激酶 (protein kinase double-stranded RNA-dependent, PKR)、蛋白激酶 RNA 样内质网激酶 (PKR-like ER kinase, PERK) 和血红素调节抑制蛋白激酶 (heme-regulated inhibitor, HRI)^[7]。如图 1 所示, PERK、PKR、HRI 和 GCN2 激酶具有相同的激酶催化结构域和不同的调节结构域, 分别被内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)、病毒感染、血红素缺乏和氨基酸缺乏激活, 继而诱导 eIF2 α 亚基 51 位的丝氨酸磷酸化, 启动特异性基因编码活化转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 和 GCN4 的 mRNA 翻译, 减少机体整体蛋

* 山东省自然科学基金 (ZR2022QH094) 和山东省大学生创新创业训练计划 (S202310438041S) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0536-8462371, E-mail: sunzhongguang@outlook.com

收稿日期: 2024-03-28, 接受日期: 2024-06-06

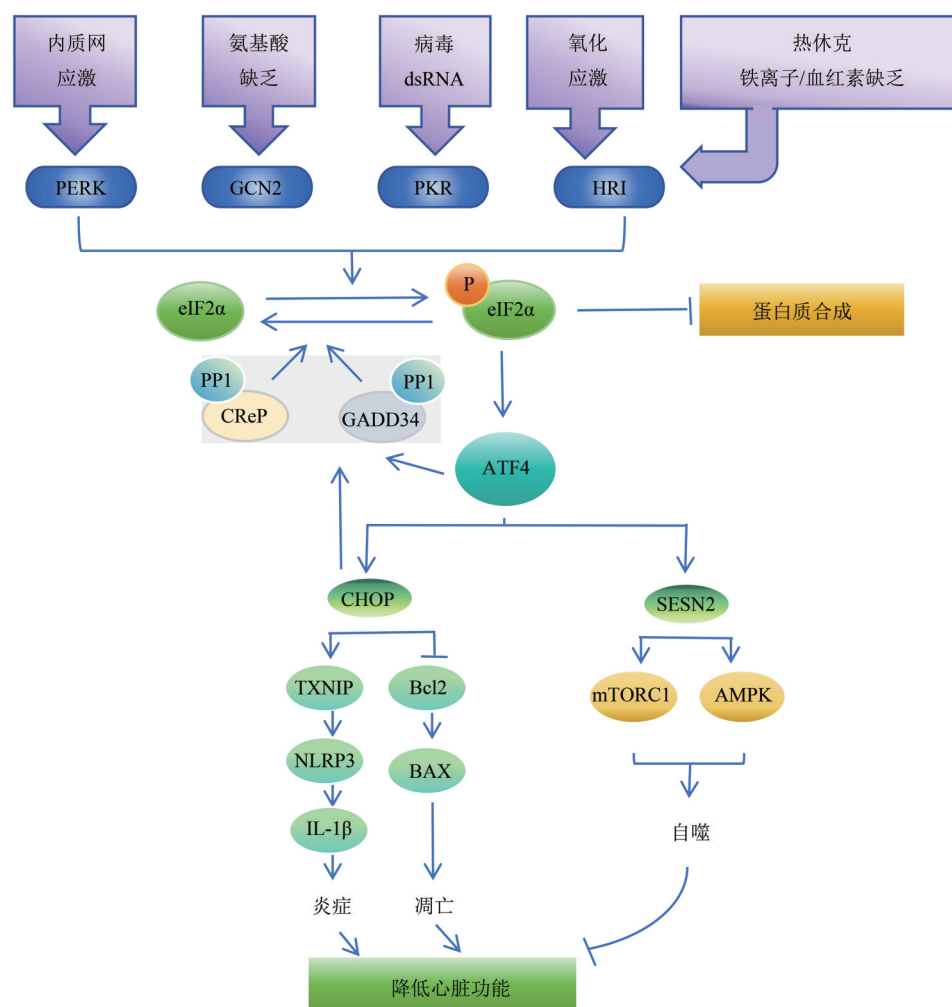


Fig. 1 Four eIF2 α kinases associated with ISR and their role in mediating cardiovascular disease

图1 ISR相关的四个eIF2 α 激酶及其介导的心血管疾病示意图

PERK: 蛋白激酶RNA样内质网激酶 (PKR-like ER kinase); GCN2: 一般性控制阻遏蛋白激酶2 (general control non-derepressible-2); PKR: 双链RNA依赖蛋白激酶 (protein kinase double-stranded RNA-dependent); HRI: 血红素调节抑制蛋白激酶 (heme-regulated inhibitor); eIF2 α : 真核起始因子2 α (eukaryotic initiation factor 2 α); ATF4: 活化转录因子4 (activating transcription factor 4); CHOP: C/EBP同源蛋白 (pro-apoptotic transcriptional factor C/EBP homologous protein); GADD34: 生长停滞和DNA损伤诱导蛋白 (growth arrest and DNA damage-inducible protein 34); PP1: 蛋白磷酸酶1 (protein phosphatase 1); CReP: eIF2 α 磷酸化组成型阻遏蛋白 (constitutive repressor of eIF2 α phosphorylation); TXNIP: 硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein); NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NOD-like receptor protein 3); IL-1 β : 白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β); Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2基因 (B-cell lymphoma-2); BAX: Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2-associated X protein); SESN2: sestrin 2; mTORC1: 哺乳动物靶向雷帕霉素C1 (mammalian target of rapamycin C1); AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); 箭头表示激活或促进, 钝线表示抑制。

白质合成, 并选择性地促进涉及应激恢复的蛋白质的翻译^[3, 8]。因此eIF2 α 激酶激活、eIF2 α 亚基的磷酸化和随后的ATF4激活等信号通路是诱导和发挥ISR作用的重要媒介。

目前eIF2 α 激酶介导的ISR在心血管系统中的作用和机制尚不清楚。因此, 本文详细介绍整合应激反应相关的eIF2 α 激酶, 以及其在心血管疾病中的作用和机制等方面的最新研究进展, 旨在促进心血管疾病相关药物的研发及临床应用。

1 eIF2 α 激酶的分类

GCN2激酶是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 开始是在芽殖酵母中发现, 可检测和感应酵母中氨基酸缺乏, 起着氨基酸传感器的作用。当氨基酸缺乏时, 特别是亮氨酸缺乏, GCN2激酶被激活, 细胞内游离的转运RNA (transfer ribonucleic acid, tRNA) 增加, GCN2的组氨酰-tRNA合成酶结构可以感应

结合这些tRNA, 通过C端结构域激活GCN2激酶, 诱导eIF2 α 磷酸化, 还能通过特异性促进某些基因mRNA的翻译, 抑制机体蛋白质合成, 来恢复氨基酸稳态^[9-10]。当小鼠饮食成分不平衡时, 会造成其前部梨状皮质中磷酸化的eIF2 α 水平升高^[10]。当饮食中缺乏亮氨酸时, 野生型小鼠的肝脏中脂肪基因的表达和脂肪酸合酶的活性受到抑制, 脂肪组织中的脂质存储被动员, 而GCN2基因敲除的小鼠肝脂肪降低不明显, 机制与未抑制脂肪生成基因的表达有关, 即GCN2在亮氨酸衍生过程中具有重要作用, 可以调节氨基酸代谢和糖脂代谢^[11]。除了氨基酸缺乏外, GCN2还能被缺氧、葡萄糖缺乏、紫外线照射、DNA损伤、一氧化氮和环境毒素(苯并[α]芘)等激活, 参与调控细胞的正常蛋白质合成、代谢和凋亡^[12-14]。

PKR激酶也称为双链RNA调节蛋白激酶, 最初认为, PKR可以通过感应病毒感染, 诱导eIF2 α 磷酸化, 从而阻断病毒mRNA的翻译并促进细胞凋亡^[15]。后来又发现PKR可以响应氧化应激、ERS、机械应激、病原体、环境应激、血红素限制、炎症因子和辐射等^[6, 16]。PKR被认为是突触效率传递的调节剂, 介导凋亡信号、突触传递缺陷和神经认知功能障碍, 也参与阿尔茨海默病的病理过程^[17]。研究发现高糖饮食(棕榈酸、高葡萄糖和果糖等)和基因肥胖群体中脂肪和肝脏组织中的PKR被显著激活, 敲除或沉默PKR可以显著抑制过量营养诱导的肥胖、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良和炎症^[6, 18-19]。肿瘤微环境中的缺氧促进机体血管生成、代谢重编程和肿瘤进展, 细胞也通过激活PKR和抑制低氧诱导因子1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)的转录水平, 诱导eIF2 α 磷酸化应对缺氧环境, 抑制全身蛋白质合成^[20]。另外PKR还通过激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)信号传导途径整合炎症信号转导, 并通过增加不同促细胞凋亡因子的水平诱导细胞凋亡^[21]。

PERK激酶又被称为内质网激酶, 作为跨膜蛋白发挥作用, PERK也具有两个不同的结构域, 其N端区域位于内质网腔内, 是负责调节和结合重要蛋白质的区域, 而C端区域是激酶结构域和自身磷酸化位点^[22]。PERK被内质网中错误折叠的蛋白质的积累所激活的现象也叫做ERS, 营养缺乏、氧化应激、DNA损伤、能量变化和疾病状态都会导致ERS^[23-24]。ERS是ISR中的一条重要通路, 具体

是内质网内增加和积累的未折叠蛋白通过PERK自身磷酸化激活激酶结构域, 使eIF2 α 重要位点磷酸化, eIF2 α 磷酸化后激活转录因子ATF4, 诱导抗氧化应激反应、氨基酸代谢以及细胞凋亡等, 这是寻求恢复内质网稳态的重要机制^[25-26]。PERK的药理学激活在神经退行性和代谢性疾病模型中具有保护作用, 如亨廷顿病、进行性核上性麻痹和肥胖症, 而PERK的抑制在帕金森病、朊病毒病以及糖尿病动物模型中具有保护作用^[27]。

HRI激酶又被称为血红素调节抑制蛋白, 是一种主要在红细胞和偶联蛋白合成中表达的蛋白激酶, 氧化应激、热休克和蛋白酶体抑制所引起的胞质蛋白毒性是HRI诱导ISR的主要触发因素^[28]。最初认为HRI表达仅限于红细胞, 最近也在肝脏和巨噬细胞中发现^[6]。HRI在机体发育过程中具有关键作用, 可将珠蛋白基因的合成与细胞中的血红素相耦合。当血红素水平低时, HRI在其N端受血红素抑制, 血红素与HRI二聚体的结合引发了HRI自身分子间的磷酸化, 可稳定HRI的聚集, 并产生能感测细胞内血红素浓度的HRI-HRI二聚体^[29]。研究发现, 在HRI基因敲除小鼠中, 缺乏血红素的球蛋白在红细胞及其前体中聚集, 导致红细胞性贫血、红细胞计数降低及骨髓和脾脏细胞凋亡。因此HRI是红细胞中基因表达和细胞存活的生理调节剂^[30]。在铁缺乏小鼠的发育中的血细胞中, HRI大大降低了线粒体和细胞中蛋白质产生的速率, 抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白C1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)信号通路的蛋白质需要具有活性才能使新的红细胞成熟^[31]。血红素水平升高可以抑制26S蛋白酶体, HRI在抑制26S蛋白酶体后被激活。因此, 蛋白酶体和血红素调节蛋白之间的这种错综复杂的串扰对于蛋白质稳态和血红素毒性至关重要^[32]。

2 eIF2 α 激酶介导的整合应激反应在心血管疾病中的作用

2.1 整合应激反应和病理性心肌肥厚

为了研究病理性心肌肥厚的发生、发展和预后, 常使用主动脉缩窄(transverse aortic constriction, TAC)引起的压力超负荷病理性心肌肥厚动物模型, 该模型的特征是诱导病理性心肌肥厚, 同时伴随心脏纤维化、炎症, 最终出现心脏扩张和心力衰竭^[33]。如表1所示, 数个研究表明敲

除eIF2 α 激酶对TAC诱导的病理性心肌肥厚有显著影响^[34-36]。对小鼠进行TAC手术后,GCN2基因敲除小鼠表现出较轻的心功能异常、心肌细胞凋亡、心肌纤维化、肺充血和心肌炎症症状,机制和GCN2基因敲除抑制TAC术后诱导的eIF2 α 磷酸化、增加Bcl-2蛋白表达有关^[34];PERK基因敲除小鼠TAC手术后心功能下降,左室纤维化增加,心肌细胞凋亡增强,肺重构加重,其机制和PERK基因敲除显著减弱Serca2a的表达有关^[35];PKR基因敲除对TAC小鼠心肌细胞凋亡具有抵抗作用,通过减弱TNF- α 表达和白细胞浸润,降低了促凋亡因子的表达,使小鼠表现出较轻的肺充血、良好的心功能和显著减少的心肌纤维化^[36]。在体内,ATF4具有心脏保护作用,小鼠心肌组织特异性敲除ATF4会加剧TAC诱导的心肌病,加速心力衰竭的发展,和维持NADPH稳态有关^[37]。综上,通过敲除或敲低eIF2 α 激酶可以抑制ISR,进而缓解动物的病理性心肌肥厚。

在TAC诱导的心力衰竭的发展过程中,基因翻译存在全基因组改变,基因转录和翻译之间的不匹配可能是导致肌细胞失代偿的发病机制,eIF2 α 介导的ISR可能是恢复最佳蛋白质翻译的可行治疗靶点^[38]。如有氧运动通过激活M₂乙酰胆碱受体(M₂ acetylcholine receptor, M₂AChR)调节参与线粒体质量控制的蛋白质表达,抑制了心肌线粒体融合蛋白(mitochondrial fusin, MFN) 2、PERK/eIF2 α /ATF4、NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路的蛋白质表达,从而有效降低线粒体融合、ERS和炎症反应,从而减少TAC术后心脏肥大和心肌功能障碍^[39]。干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)是机体固有免疫调节反应的关键信号转导分子^[40],病理性心肌肥厚会导致小鼠心脏内炎症和纤维化、P-PERK、P-eIF2 α 和IRE-1 α 磷酸化的表达增加,STING基因敲除可以抑制这些蛋白质的增加,从而改善心功能、减轻炎症和纤维化,即STING主要通过ERS治疗病理性心脏肥大,是一种新型正调节因子^[41]。血小板反应蛋白(thrombospondin, Thbs)家族是应激和损伤时细胞外基质蛋白产生的介质,研究表明Thbs1基因敲除小鼠TAC后出现严重的心脏功能障碍和肥厚,机制是Thbs1结合并激活内质网应激效应因子PERK,诱导其下游转录因子ATF4表达和自噬介导的心肌功能障碍^[42]。氟氟呋喃酮是一种来自中草药提取物的衍生物,可以选择性地激活ISR相关

通路,提高TAC术后小鼠生存率,并改善心脏肥大、肺充血、心脏纤维化和心室功能障碍,是一种新颖的治疗心力衰竭的方法^[43]。达格列净是一种口服降糖药,成分是一种新型的钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2)抑制剂,它可以通过激活Ang II处理的心肌细胞中的SIRT1来抑制ERS反应的PERK-eIF2 α -CHOP轴,从而保护心肌细胞免受细胞凋亡,改善体内心力衰竭的发生^[44]。巴多昔芬(bazedoxifene)是一种IL-6/GP130蛋白相互作用抑制剂,也是一种选择性雌激素受体调节剂,可以减弱慢性异丙肾上腺素诱导的小鼠心脏收缩功能障碍、心脏肥大和纤维化,机制和减弱STAT3-Y705磷酸化、PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP活化、肌醇需要蛋白1(inositol-requiring protein 1, IRE1) α 活化和心肌细胞凋亡有关^[45]。综上,除了直接抑制eIF2 α 激酶的表达之外,还可通过有氧运动、特定分子的敲除或药物来间接抑制eIF2 α 激酶的表达,以及抑制ISR。

2.2 整合应激反应和糖尿病心肌病

肥胖和糖尿病与糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)有关。如表1,一些基因也会通过调节PERK-eIF2 α 通路发挥对糖尿病心脏的保护作用。如大麻素受体(cannabinoid receptor, CNR1)缺乏可减轻高脂诱导的胰岛素抵抗、心功能障碍、线粒体生物发生和凋亡水平,机制是CNR1基因敲除下调心脏组织PERK-eIF2 α -ATF4-ATF6的表达,阻碍了ERS^[46]。在糖尿病小鼠心脏中,GCN2基因敲除抑制了ISR相关蛋白的表达(P-eIF2 α 、ATF4和CHOP),同时也抑制了脂质积累、氧化应激相关蛋白(PPAR α 、PPAR γ)的上调,还抑制了细胞凋亡的增加(Bcl-2),从而发挥心脏保护功能^[47]。综上,eIF2 α 激酶的基因敲除或者敲低可以有效地缓解DCM的症状,相关机制和调节PERK-eIF2 α -ATF4通路有关。

饮食干预和药物治疗在ISR介导的细胞凋亡和心力衰竭的发生发展中起着至关重要的作用。如生酮饮食减少了DCM大鼠的心肌纤维化和细胞凋亡,其不仅抑制乙酰辅酶A羧化酶(acetyl coa carboxylase, ACC)、CD-36、肉毒碱棕榈酰基转移酶1B(carnitine palmitoyltransferase 1B, CPT1B)、TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达增加,还抑制PERK和eIF2 α 的高表达,即生酮饮食可能通过抑制脂肪酸代谢、增加酮类利用、减少内质网应激

和炎症来改善糖尿病性心肌病^[48]。二甲双胍通过增加心肌细胞的自噬来减弱 DCM, 并且二甲双胍的心脏保护作用依赖于血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) B/GRP78/PERK 信号通路^[49]。硫化氢可以改善糖尿病大鼠的心肌纤维化, 其机制可能与下调 JAK/STAT 信号通路的表达有关, 从而抑制氧化应激、内质网应激、炎症反应和细胞凋亡^[50]。因此, 可以根据治疗心血管疾病的靶点——ISR 来研发营养剂/药剂, 早日应用在糖尿病心肌病临床治疗中。

如表 1 所示, 数个细胞实验研究表明, 棕榈酸可能通过触发 ERS 和其介导的细胞凋亡途径诱导心肌细胞脂毒性损伤^[47, 51-52]。如高葡萄糖处理的 H9C2 心肌细胞和高糖处理的大鼠心肌中 PKR 表达显著上调, 凋亡和活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 标记物显著增加, 心脏肥大和纤维化增加, 3-脒唑啉酮衍生物可以减弱上述这些不良症状, 机制与抑制 PKR/eIF2 α /ATF4 通路的表达有关^[51]。GCN2 的敲低减弱了 H9C2 心肌细胞中的内质网应激以及脂质积累, 而 GCN2 过表达则加剧了高糖或棕榈酸诱导的细胞死亡、内质网应激以及脂质积累^[47]。N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 是一种具有 ROS 清除特性的抗氧化剂, 对心血管疾病具有潜在的有益作用^[53], NAC 主要通过 ERS 消除高糖或棕榈酸介导的心肌细胞线粒体 ROS, 减轻心肌凋亡, 改善心肌功能障碍^[52]。综上, 细胞实验更好地证明了消除/抑制 ERS 可以减轻心肌细胞的糖脂代谢异常。

2.3 整合应激反应和缺血性心肌病

缺血性心脏病是一种严重的应激状况, 会导致广泛的病理改变并引发心脏细胞死亡。越来越多的证据表明, 心肌缺血强烈诱导了未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)。UPR 是一种进化上保守的细胞反应, 用于应对从酵母到哺乳动物的蛋白质折叠应激。内质网跨膜传感器检测 UPR 的积累并刺激信号网络以容纳未折叠和错误折叠的蛋白质, 参与激活 3 种主要信号通路, 即 PERK、IRE1 和 ATF6, 以瞬时抑制蛋白质翻译, 增强内质网的蛋白质折叠能力, 并增强内质网相关降解以重新折叠变性蛋白质并恢复细胞稳态^[54]。内质网中错误折叠蛋白的积累会刺激 UPR, 该反应在内质网和其他细胞器之间进行交流, 以增强内质网折叠能力并恢复细胞稳态^[55]。

大量研究表明, 除心肌缺血外, 缺血/再灌注

(ischemia/reperfusion, I/R) 本身还会导致严重的心脏损伤^[56-57], 这可能占心肌梗死的 40%^[58]。有研究发现, 小鼠心脏 I/R 造模后会激活 P-eIF2 α /ATF4 通路, 上调 CHOP 基因表达, 且 CHOP 基因敲除小鼠显示出心肌炎症的减少和心脏功能的改善^[59]。剪切型 X-box 结合蛋白 1 (spliced X-box binding protein 1, XBP-1s) 是 UPR 中高度保守的分支, 对心脏 I/R 损伤具有预防和保护作用^[60]。GRP78 也称为免疫球蛋白重链结合蛋白, 是驻留在内质网中最丰富的分子伴侣之一。GRP78 最初被发现为葡萄糖调节靶标, 因为它在转化细胞中通过葡萄糖剥夺上调^[61]。除了作为参与蛋白质折叠的关键伴侣外, GRP78 还充当 UPR 的传感器和调节剂。GRP78 在预防心脏细胞死亡、维持收缩功能和收缩性能以及存活方面的关键作用^[55, 62]。如 GRP78 在心脏中被 I/R 有效诱导, 心肌细胞中 GRP78 的过表达可以强烈保护心脏免受 I/R 损伤, 在机制方面, GRP78 迁移到细胞表面膜, 直接刺激 AKT 通路并改善活性氧的产生^[60]。综上, P-eIF2 α /CHOP/GRP78 通路在治疗 I/R 疾病中发挥着重要作用, 其机制和调节 UPR 的程度有关。

运动、药物和分子化合物等可以通过 ISR 改善缺血性心肌病。如表 1, 支链氨基酸 (branched-chain amino acid, BCAA) 的口服强饲法增强了心脏组织中的脂肪酸氧化, 加剧了脂质过氧化毒性, 并加重了心肌对 I/R 损伤的脆弱性, BCAA 通过 GCN2/ATF6 途径诱导 PPAR- α 上调, 降低 BCAA 可能是潜在的有效心脏保护策略, 尤其是对于那些以 BCAA 升高为特征的疾病 (肥胖症和糖尿病) 患者^[63]。鸮尾素通过以 AMPK 介导的方式显著减弱过度的 ERS 诱导的细胞凋亡, 在保护心肌细胞免受 I/R 损伤方面具有有效作用^[64]。运动增强了 I/R 大鼠的副交感神经功能和心肌 M₂AChR 蛋白表达, 还促进了 MFN2 蛋白表达, 抑制了线粒体动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein-1, Drp1)、CHOP、PTEN 诱导假定激酶 (PTEN 诱导假定激酶, PINK1) 和 PERK/eIF2 α /ATF4 信号通路相关蛋白的表达, 有效减少了线粒体自噬、ERS 和细胞凋亡^[65]。二氢槲皮素 (dihydroquercetin, DHQ) 是一种二羟基黄酮, 具有强大的抗氧化特性, DHQ 通过降低 GRP78、P-PERK 和 P-eIF2 α 表达水平以及增加 Nrf2 与抗氧化反应元件的结合来延缓 ERS 的发生, 以减少氧化应激和 ERS 诱导的细胞凋亡^[66]。新福力颗粒是在经典配方“宝源汤”的基

础上构建的,具有增强养气、活血和去除水分潴留的功能,RHOA/ROCK通路是内质网应激的潜在介质。研究发现,饲喂新福力颗粒可以缓解心力衰竭大鼠心脏重塑并降低细胞凋亡率,机制是下调ERS相关蛋白P-PERK/P-eIF2 α /ATF4/CHOP的表达,并抑制RHOA/ROCK通路^[67]。紫丹酸B(tournefoliac acid B, TAB)是一种相对较新的化合物,TAB通过抑制PI3K/AKT介导的内质网应激、氧化应激和细胞凋亡来预防心肌I/R损伤,是一种有效的缺血性心血管疾病治疗药物^[68]。黄芪甲苷IV可以抑制内质网应激介导的细胞凋亡,部分通过抑制eIF2 α /CHOP通路来抑制内质网应激^[69]。心肌再灌注损伤挽救激酶(reperfusion injury salvage kinase, RISK)和生存活化因子增强(survivor activating factor enhancement, SAFE)通路是两个关键的内在促生存信号级联,褪黑素预处理减弱了I/R损伤、其间的ERS和细胞凋亡,是通过RISK和SAFE通路相互作用来减弱PERK/eIF2 α /ATF4的表达^[70]。小檗碱预处理抑制了I/R诱导ERS,在I/R损伤中起核心作用,一些基因可以通过减弱内质网应激来减轻I/R损伤。泛醌氧化还原酶复合体组装因子2(NADH: ubiquinone oxidoreductase complex assembly factor 2, *NDUFAF2*)基因是线粒体复合物I的组装因子,是PERK的选择性靶标,PERK/eIF2 α 信号的激活减少了线粒体复合物衍生的活性氧物质,并提高了响应I/R的心肌细胞存活率,*NDUFAF2*的沉默显著增加了I/R下心肌细胞存活^[71]。还有研究发现心肌梗死后28 d, lncRNA MEG3基因敲除小鼠的心脏功能更好,心脏重塑更少,还可防止内质网应激介导的心肌细胞凋亡,包括诱导PERK-eIF2 α 和caspase-12通路,p53被确定为lncRNA MEG3调节NF- κ B和ERS相关细胞凋亡的蛋白质靶点,从而发挥心脏保护作用^[72]。在氧气-葡萄糖剥夺/复氧(oxygen-glucose deprivation/reperfusion, OGD/R)模型细胞中,GCN2的表达增加,GCN2的干扰减少了H9C2细胞的炎症和氧化应激,降低了OGD/R模型细胞的凋亡水平,并抑制了GCN2/eIF2 α 信号通路的表达,即eIF2 α 干扰可以抵消GCN2过表达对H9C2细胞氧化应激和细胞凋亡的影响^[73]。TBC1D4(phospho Thr642)对于胰岛素刺激的心肌葡萄糖摄取和代谢灵活性至关重要,TBC1D4缺乏导致心肌ERS反应升高、细胞外基质沉积增加和心肌梗死后心脏损伤加重,

TBC1D4信号转导受损会导致心肌梗死后预后不良^[74]。综上,运动、药物和分子化合物均可通过调节ISR来缓解I/R或MI造成的缺血性心肌病,并且这三种方式今后可以单独或者结合起来作为缺血性心肌病病人的临床治疗手段。

2.4 整合应激反应和药物导致的心肌毒性

阿霉素用于癌症治疗的临床应用受到其心脏毒性的限制,如表1所示,敲除或敲低GCN2表达可以减轻阿霉素引起的小鼠心力衰竭,其机制是GCN2基因敲除减弱了eIF2 α 磷酸化及其下游靶标ATF4和CHOP的表达,并保留了抗凋亡因子Bcl-2和UCP2的表达^[75]。沙库巴曲缬沙坦是一种新型血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂,可以显著减少阿霉素诱导的心肌功能障碍和细胞凋亡,机制和内质网应激相关蛋白(GRP78、PERK、IRE-1 α 、ATF6、eIF2 α 、ATF4和CHOP)的减轻有关^[76]。我们也发现GCN2基因敲除减少了脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱发的久坐小鼠的心脏炎症和心脏功能障碍,运动预处理可改善心脏炎症和心脏功能障碍,机制和运动降低GCN2-P-eIF2 α -ATF4通路表达水平有关^[77]。综上,在面对阿霉素诱导的心肌毒性模型时,直接抑制GCN2的表达以及通过一些药物均可通过抑制ISR来发挥保护作用。

2.5 整合应激反应和动脉粥样硬化

研究发现在动脉粥样硬化中观察到持续的ISR激活,如eIF2 α 和PERK磷酸化明显^[78]。PERK促进泡沫细胞形成,而小鼠的CHOP缺失可减少动脉粥样硬化^[78-81]。Onat等^[82]使用几种不同的方法来调节eIF2 α 磷酸化,证明了ISR在脂质诱导的炎症小体激活、炎症和动脉粥样硬化进展中的因果作用,在这些策略中,eIF2 α 激活(通过ISRIB)似乎在动脉粥样硬化中最有利。醛脱氢(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)2是醛类代谢中的关键线粒体酶,在心脏肥大、心力衰竭、心律失常、冠心病和动脉粥样硬化等疾病中发挥有益作用^[83]。如表1所示,*ALDH2*基因多态性与动脉粥样硬化/冠状动脉狭窄的严重程度密切相关,其机制是ALDH2通过减弱平滑肌细胞的ERS和凋亡来防止动脉粥样硬化的进展^[84]。ATF4是ERS诱导的细胞凋亡中增加的关键分子,抑制miR-1283或ATF4过表达促进血管内皮细胞损伤,机制是抑制miR-1283调节PERK/ATF4通路来促进ERS发生,

从而刺激细胞凋亡和炎症^[85]。综上, 直接或间接证据均表明, PERK 诱导的 ISR 可能会加重动脉粥样硬化, 抑制 CHOP 表达、抑制 ALDH2 或抑制 ATF4 的表达均可以通过调节 ISR 来缓解动脉粥样硬化。

Table 1 Study of eIF2 α kinase-mediated integrative stress response in cardiovascular diseases						
表1 eIF2 α 激酶介导的整合应激反应在心血管疾病中的研究						
作者	年份	实验对象	疾病	干预方式	实验结果	机制
Lu等 ^[34]	2014	C57BL/6小鼠	TAC	GCN2敲除	心脏收缩功能障碍↓心肌凋亡↓ 心肌纤维化↓	P-eIF2 α ↓、保留了Serca2a
Liu等 ^[35]	2014	C57BL/6小鼠	TAC	PERK敲除	射血分数↓左心室纤维化/凋亡↑	P-eIF2 α ↓
Wang等 ^[36]	2014	C57BL/6小鼠	TAC	PKR敲除	左心室射血分数↑心肌纤维化↓	P-eIF2 α ↓、TNF- α ↓、促凋亡因子↓
Ms等 ^[39]	2021	C57BL/6小鼠	TAC	有氧运动	心脏肥大↓心脏功能↑	PERK/eIF2 α /ATF4↓、NLRP3/ caspase-1/IL-1 β ↓
Zhang等 ^[41]	2020	C57BL/6小鼠	TAC	STING敲除	心脏肥大/功能障碍/炎症/纤维化↓	PERK/eIF2 α /IRE-1 α ↓
Vanhoutte等 ^[42]	2021	C57BL/6小鼠	TAC	Thbs1敲除	心肌肥大↑	PERK/eIF2 α /ATF4↑、自噬↑
Qin等 ^[43]	2017	C57BL/6小鼠	TAC/I/R	氟氟呋喃酮	生存率↑左心室功能↑左心室纤维化↓	P-GCN2/GCN2↓、自噬↓
Ren等 ^[44]	2022	C57BL/6小鼠、 MCF	血管紧张素II	达格列净	成纤维细胞向肌成纤维细胞转化↓成纤维细胞迁移↓	P-PERK/PERK↓、P-eIF2 α /eIF2 α ↓
Men等 ^[45]	2023	C57BL/6小鼠	异丙肾上腺素	巴多昔芬	心脏收缩功能障碍↓心脏肥大↓ 心肌纤维化↓	P-STAT3↓、PERK/eIF2 α /ATF4/ CHOP↓、IRE1 α ↓
Pei等 ^[46]	2018	C57BL/6小鼠	DCM	CNR1敲除	ERS↓脂质积累↓	P-IRS1↓、PAMPK α ↓、PERK/ eIF2 α /ATF4↓
Feng等 ^[47]	2019	C57BL/6小鼠、 H9C2细胞	DCM	GCN2敲除/敲低/过表达	心肌肥大/脂质积累/氧化应激/炎症/凋亡↓	PPAR α ↓、PPAR γ ↓、 P-eIF2 α /ATF4/CHOP↓
Trang等 ^[48]	2023	Wistar大鼠	DCM	生酮饮食	心脏收缩功能受损/ ERS/炎症↓	PERK/eIF2 α ↓、FA代谢↓, 酮体利用↑
Zhang等 ^[49]	2024	C57BL/6小鼠	DCM	二甲双胍	心功能不全/心肌细胞自噬↓	GRP78 /PERK↓, PERK/eIF2 α ↑
Liu等 ^[50]	2018	SD大鼠	DCM	H ₂ S	心肌纤维化/ERS/炎症/凋亡↓	JAK/STAT↓、eIF2 α ↓、GRP94↓
Udumul等 ^[51]	2018	Wistar大鼠、 H9C2细胞	DCM	3-酰胺 (3-hydrazone)	心脏细胞肥大↓心肌纤维化↓	PKR/eIF2 α /ATF4↓
He等 ^[52]	2018	SD大鼠、 NRCM细胞	DCM	NAC	心肌凋亡↓氧化应激↓	ERS↑
Zhang等 ^[71]	2021	C57BL/6小鼠、 H9C2/MEFs细胞	I/R	NDUFAF2	心肌再灌注损伤↓提高细胞存活率↑	PERK/eIF2 α ↑、线粒体复合物衍生的ROS↓
Li等 ^[72]	2019	C57BL/6小鼠、 NMVMs细胞	MI、心肌细胞缺氧	lncRNA MEG3 敲除	细胞凋亡↓活性氧的产生↓	PERK-eIF2 α ↓、caspase-12↓
Pu等 ^[73]	2019	心肌缺血病人	I/R	GCN2干扰	心肌细胞炎症/氧化应激/凋亡↓	GCN2/eIF2 α ↓
Binsch等 ^[74]	2023	C57BL/6小鼠	MI	TBC1D4敲除	ERS/ECM沉积/心脏损伤加重↑	PERK/eIF2 α /ATF4表达↑
Li等 ^[63]	2020	C57BL/6小鼠	I/R	BCAA	心脏组织脂质过氧化毒性↑心肌脆弱性↑	GCN2/ATF6↑ PPAR- α ↑
Yue等 ^[64]	2022	原代心肌细胞	细胞缺氧	鸢尾素	减细胞凋亡↓、细胞活力↑	GRP78/CHOP/CHOP/eIF2 α ↓
Chen等 ^[65]	2024	SD大鼠、 H9C2细胞	I/R、心肌细胞缺氧	运动	心功能↑抗氧化能力↑	PERK/eIF2 α /ATF4↓
Shu等 ^[66]	2019	SD大鼠、 H9C2细胞	I/R、心肌细胞缺氧	二氢榭皮素	心功能不全/脂质过氧化↓抗氧化酶活性↑	PI3K/AKT↑、氧化应激/ERS/细胞凋亡↓
Su等 ^[67]	2022	SD大鼠、 H9C2细胞	MI、心肌细胞缺氧	新福力颗粒	心脏代谢重塑/线粒体变形↑细胞凋亡率↓	P-PERK/P-eIF2 α /ATF4/CHOP↓、 RHOA/ROCK↓

续表1

作者	年份	实验对象	疾病	干预方式	实验结果	机制
Yu等 ^[68]	2019	H9C2细胞	I/R	紫丹酸B	心功能↑心肌细胞凋亡↓氧化应 激↓	PI3K/AKT↓、ERS↓、细胞凋亡↓
Yang等 ^[69]	2023	人心肌AC16 细胞系	MI	黄芪甲苷IV	细胞凋亡↓ROS的产生↓	P-eIF2 α /COP↓ caspase-3/caspase-9↓、Bcl-2↑
Yu等 ^[70]	2016	C57BL/6小鼠、 H9C2细胞	I/R	褪黑素	心肌凋亡↓氧化应激↓心脏功能↑	PERK/eIF2 α /ATF4↓、AKT、GSK- 3 β 、ERK1/2和p-STAT3↑
Zhao等 ^[86]	2016	SD大鼠	MI/R	小檗碱	心肌梗死面积/心肌凋亡↓氧化损 伤↓心脏功能↑	PERK/P-eIF2 α /ATF4/CHOP↓、 JAK2/STAT3↑
Wang等 ^[75]	2018	C57BL/6小鼠、 H9C2细胞	心脏毒性	GCN2敲低和 过表达	收缩功能障碍/心肌纤维化↓细胞 凋亡/氧化应激↓	P-eIF2 α /ATF4/CHOP↓、保留了 Bcl-2和UCP2
Kim等 ^[76]	2022	SD大鼠、 H9C2细胞	心脏毒性	沙库巴曲/缬 沙坦	心肌功能障碍↓心肌凋亡↓	PER/eIF2 α /ATF4/CHOP↓、Bax/ caspase-3/GRP78/IRE1 α /ATF6↓
Sun等 ^[77]	2020	C57BL/6小鼠	脓毒症	运动、GCN2 敲除	心脏炎症↓心功能不全↓	GCN2/P-eIF2 α /ATF4↓
Yang等 ^[84]	2018	SMCs	动脉粥样 硬化	ALDH2过表达	平滑肌细胞中内质网应激/凋亡↓	PERK/P-eIF2 α /ATF4/CHOP↓、 4-HNE↓
He等 ^[85]	2016	C57BL/6小鼠、 HUVEC	内皮细胞 损伤	miR-1283抑 制剂	细胞凋亡/炎症↑血管内皮损伤↑	PERK/ATF4/CHOP/eIF2 α ↑

Serca2a: 心肌肌浆网钙离子ATP酶2a (sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase); MCF: 小鼠心肌成纤维细胞 (mouse cardiac fibroblasts); SD: 斯泼累·多雷 (Sprague Dawley); NRCMs: 新生小鼠心肌细胞 (neonatal rat cardiomyocyte); SMCs: 大鼠平滑肌细胞 (rat smooth muscle cells); NRVM: 新生大鼠心室肌细胞 (neonatal rat ventricular myocyte); MEFs: 小鼠胚胎成纤维细胞 (mouse embryonic fibroblasts); HUVEC: 人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells); MI: 心肌梗死 (myocardial infarction); NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3); caspase: 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny aspartate specific proteinase); PPAR: 过氧化酶活化增生受体抗体 (perxisome proliferation-activated receptor); IL-1 β : 白介素-1 β (interleukin-1 β); STAT3: 信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3); DCM: 糖尿病性心脏病 (diabetic cardiomyopathy); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); GRP78: 葡萄糖调节蛋白78 (glucose regulated protein 78); ERK: 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases); Bcl-2: 2B淋巴细胞瘤2基因 (B-cell lymphoma-2); UCP2: 线粒体解偶联蛋白2 (uncoupling protein 2); 4-HNE: 4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal); I/R: 缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion); AKT: 蛋白激酶B (protein kinase B); JAK: Janus酪氨酸蛋白激酶 (Janus kinase)。

3 整合应激反应抑制剂在心血管疾病中的应用和机制

ISR 是一种稳态通路和保护机制，有助于机体健康和面对不良刺激^[87]。鉴于 ISR 在心血管疾病中的重要病理作用，今后 ISR 研究的主要重点将是开发相关药物以调节 ISR 上下游信号活性，即调控细胞内蛋白质稳态，从而延缓或逆转心血管疾病的进程。目前，心血管疾病研究中靶向 ISR 的药物主要包括：ISRIB、4-PBA 和 Salubrinal，本文汇总了 ISR 抑制剂在心血管疾病中的应用研究和相关机制（表 2 和图 2）。

整合应激反应抑制剂（integrated stress response inhibitor, ISRIB）是一种强效小分子药物，该分子药物逆转了 ISR 持续和适应负面状态下的不利影响^[88-89]。ISRIB 在抗衰老、缓解认知功能

障碍、增强记忆、促进运动功能恢复等方面已得到了一致证实^[90-92]。在最近一项实验中，ISRIB 可减少心梗大鼠房颤和房性心律失常的发生，其机制是通过抑制 ISR 途径相关的心脏纤维化、炎症巨噬细胞浸润、自噬以及恢复离子通道和连接蛋白 43（Connexin 43）的表达来介导的^[93]。在心血管系统中，ISRIB 可改善大鼠主动脉钙沉积和促进碱性磷酸酶活性的升高，同时改善收缩压、脉压和促使脉搏波传导速度升高，且应用后减弱了血管钙化大鼠 GRP78、GRP94 和 C/EBP 同源蛋白水平的升高，有效改善血管平滑肌细胞钙化，从而减轻动脉硬化^[94]。应激颗粒是响应细胞应激而形成的无细胞质膜区室，在各种细胞信号通路中发挥重要作用，脂多糖处理心肌细胞后会应激颗粒，导致 eIF2 α 磷酸化，增加 TNF- α 的产生，减少细胞内 cAMP，应激颗粒的药理学抑制（ISRIB）增加了 LPS 处理的

Table 2 Application of integrated stress reaction inhibitors in cardiovascular diseases
表2 整合应激反应抑制剂在心血管疾病中的应用研究

作者	年份	实验对象	疾病	干预方式	实验结果	机制
Zhang等 ^[93]	2021	SD大鼠	心房颤动	ISRIB	心脏纤维化↓ 巨噬细胞浸润↓ 自噬↓	Connexin 43↑、P-eIF2 α ↓
Dong等 ^[94]	2022	SD大鼠	血管钙化	ISRIB	主动脉中钙沉积↓	eIF2 α /ATF4↓
Wang等 ^[95]	2023	新生小鼠心肌细胞	脓毒症	ISRIB	存活率↑、炎症↓	P-eIF2 α /TNF- α ↓、细胞内cAMP↑
Onat 等 ^[85]	2019	C57BL/6小鼠	动脉粥样硬化	ISRIB	炎症小体活化↓ 动脉粥样硬化↓	eIF2 α -LONP1↓
Luo等 ^[96]	2015	C57BL/6小鼠	TAC	4-PBA	心肌肥厚↓ 间质纤维化↓	ERS↓
Wiersma等 ^[97]	2017	HL-1心房心肌细胞	快速起搏	4-PBA	自噬↓ Ca ²⁺ 瞬时丢失↓	ERS↓
Ma等 ^[98]	2023	肉鸡雏鸡	心脏毒性	4-PBA	心功能紊乱↓ 细胞凋亡↓	ERS↓
Rani等 ^[99]	2017	C57BL/6小鼠	TAC	Salubrinal	心脏肥大↓ 组织纤维化↓	P-eIF2 α /ERS↓
Liu等 ^[100]	2014	SD大鼠	MI	Salubrinal	心脏功能显著改善、细胞凋亡↓	P-eIF2 α /ERS↓

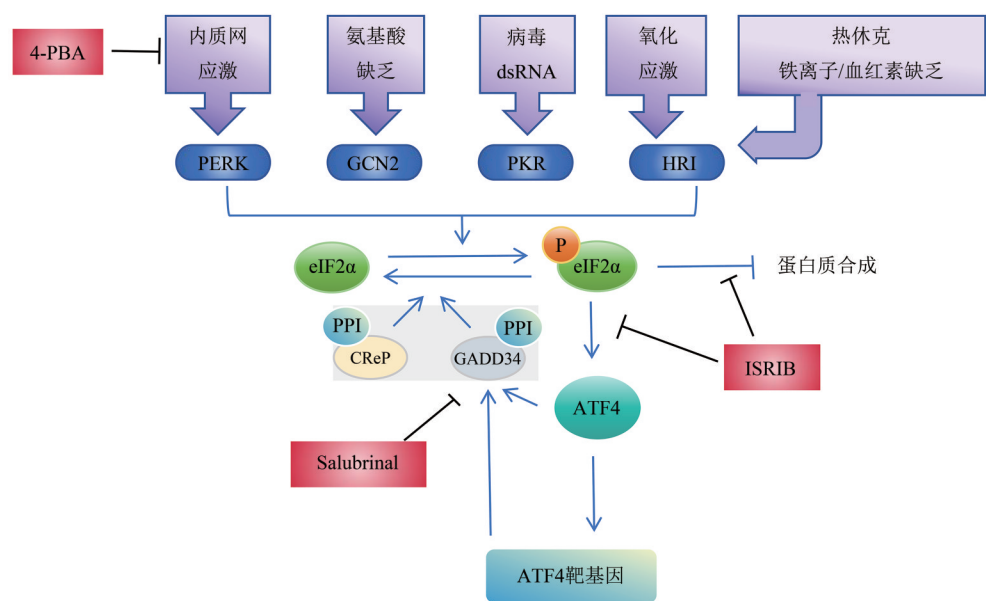


Fig. 2 Mechanism of ISR inhibitors regulating cardiovascular disease

图2 ISR抑制剂调控心血管疾病的机制示意图

PERK: 蛋白激酶RNA样内质网激酶 (PKR-like ER kinase); GCN2: 一般性控制阻遏蛋白激酶2 (general control non-derepressible-2); PKR: 双链RNA依赖蛋白激酶 (protein kinase double-stranded RNA-dependent); HRI: 血红素调节抑制蛋白激酶 (heme-regulated inhibitor); eIF2 α : 真核起始因子2 α (eukaryotic initiation factor 2 α); ATF4: 活化转录因子4 (activating transcription factor 4); GADD34: 生长停滞和DNA损伤诱导蛋白 (growth arrest and DNA damage-inducible protein 34); PP1: 蛋白磷酸酶1 (protein phosphatase 1); CReP: eIF2 α 磷酸化组成型阻遏蛋白 (constitutive repressor of eIF2 α phosphorylation); 4-PBA: 4-苯基丁酸 (4-Phenylbutyric acid); ISRIB: 整合应激反应抑制剂 (integrated stress response inhibitor); Salubrinal: 选择性eIF2 α 去磷酸化抑制剂。

心肌细胞中TNF- α 的表达并降低了细胞内环腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的水平^[95]。高脂膳食激活eIF2 α -LONP1 (lon peptidase 1)信号转导来控制线粒体清除、炎症小体激活和IL-1 β 分泌, ISRIB可抑制高脂血症诱导的炎症小体活化和炎症, 并减少动脉粥样硬化, 即 PERK-eIF2 α -LONP1途径与内质网/线粒体的应激反应偶联^[85]。

4-PBA是一种选择性减轻ERS的分子抑制剂。研究发现, 小鼠经历TAC手术后ERS标志物PERK和CHOP的表达显著增加, 而4-PBA的治疗则抑制了内质网应激标志物的表达, 减轻了ERS和小鼠心肌肥大^[96]。内质网应激相关的自噬是房颤进展的重要途径, 内质网应激抑制剂4-PBA可保护心房快速起搏、心肌细胞重塑、细胞Ca²⁺处理/收缩功能障碍以及ERS和自噬, 从而减弱心房颤动的

进展^[97]。高铜可诱导动物心脏组织内质网应激和细胞凋亡, 4-PBA处理可以缓解不良症状, 明确了内质网应激和细胞凋亡之间的关系^[98]。

Salubrinal是一种已知的蛋白磷酸酶1复合物的选择性抑制剂, 机制是抑制P-eIF2 α 的去磷酸化。Salubrinal减轻了小鼠TAC造成的心脏肥大、组织纤维化和心功能下降, 机制是抑制了eIF2 α 去磷酸化, 即Salubrinal通过抑制eIF2 α 去磷酸化减少ERS和心肌细胞凋亡改善心力衰竭^[99-100]。

4 结论与展望

综上所述, 四个eIF2 α 激酶介导的ISR对于机体适应心脏和血管上的各种压力刺激(正常或病理条件下)至关重要, 尤其是预防和改善病理性心肌梗厚、糖尿病心肌病、缺血性心肌病和心脏毒性等, 机制和抑制eIF2 α /ATF4信号通路有关。药物、分子靶点和运动干预均可通过调节eIF2 α 激酶介导的ISR来发挥心血管疾病疗效, 且已研发的3种ISR抑制剂(ISRIB、4-PBA和Salubrinal)对心血管疾病也具有一定保护作用, 是治疗心血管疾病的潜在药物。

除此之外, 该领域还存在一些研究不足和空白。a. 四个eIF2 α 激酶分别感知不同的细胞外和细胞内异常, 目前eIF2 α 激酶介导的ISR研究较多的是PERK和PKR激酶, GCN2和HRI激酶介导的ISR的研究还较少, 应着重研究GCN2和HRI激酶相关的氨基酸缺乏或血红素不足对心血管疾病的影响, 且四个激酶介导的整合应激在心血管疾病中的作用效果是协同、抑制或其他还需要进一步研究。b. ISR抑制剂研究均是动物基础研究, 应尽快应用在临床心血管病人中, 研究其在不同心血管疾病的发生发展中的疗效和是否有副作用。c. ISR不仅在心血管疾病中发挥疗效, 也影响其他器官或系统疾病, 未来需要更多研究来探索eIF2 α 激酶和ISR在更多疾病中的作用和机制, 以及ISR在不同器官中的作用是否不同, ISR是否可以通过器官间交互发挥跨器官疗效。d. ISR激活后可以修复机体细胞损伤和恢复体内平衡, 机制和调节下游蛋白质合成通路、凋亡通路和炎症通路有关, 但eIF2 α /ATF4通路后续的相关通路和靶点仍需要深入研究。

参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2022概要. 心脑血管病防治, 2023, **23**(7): 1-19, 24
- [2] Wek R C, Anthony T G, Staschke K A. Surviving and adapting to stress: translational control and the integrated stress response. *Antioxid Redox Signal*, 2023, **39**(4/5/6): 351-373
- [3] Tian X, Zhang S, Zhou L, *et al.* Targeting the integrated stress response in cancer therapy. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 747837
- [4] Rodrigues L O C P, Graça R S F, Carneiro L A M. Integrated stress responses to bacterial pathogenesis patterns. *Front Immunol*, 2018, **9**: 1306
- [5] Zhang G, Wang X, Rothermel B A, *et al.* The integrated stress response in ischemic diseases. *Cell Death Differ*, 2022, **29**(4): 750-757
- [6] Donnelly N, Gorman A M, Gupta S, *et al.* The eIF2 α kinases: their structures and functions. *Cell Mol Life Sci*, 2013, **70**(19): 3493-3511
- [7] Lu H J, Koju N, Sheng R. Mammalian integrated stress responses in stressed organelles and their functions. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, **45**(6): 1095-1114
- [8] Neill G, Masson G R. A stay of execution: ATF4 regulation and potential outcomes for the integrated stress response. *Front Mol Neurosci*, 2023, **16**: 1112253
- [9] Murguía J R, Serrano R. New functions of protein kinase Gcn2 in yeast and mammals. *IUBMB Life*, 2012, **64**(12): 971-974
- [10] Maurin A C, Jousse C, Averous J, *et al.* The GCN2 kinase biases feeding behavior to maintain amino acid homeostasis in omnivores. *Cell Metab*, 2005, **1**(4): 273-277
- [11] Guo F, Cavener D R. The GCN2 eIF2 α kinase regulates fatty-acid homeostasis in the liver during deprivation of an essential amino acid. *Cell Metab*, 2007, **5**(2): 103-114
- [12] Liu Y, László C, Liu Y, *et al.* Regulation of G(1) arrest and apoptosis in hypoxia by PERK and GCN2-mediated eIF2 α phosphorylation. *Neoplasia*, 2010, **12**(1): 61-68
- [13] Masson G R. Towards a model of GCN2 activation. *Biochem Soc Trans*, 2019, **47**(5): 1481-1488
- [14] Lokdarshi A, von Arnim A G. Review: emerging roles of the signaling network of the protein kinase GCN2 in the plant stress response. *Plant Sci*, 2022, **320**: 111280
- [15] Galluzzi L, Brenner C, Morselli E, *et al.* Viral control of mitochondrial apoptosis. *PLoS Pathog*, 2008, **4**(5): e1000018
- [16] Witwit H, Khafaji R, Salaniwal A, *et al.* Activation of protein kinase receptor (PKR) plays a pro-viral role in mammarenavirus-infected cells. *J Virol*, 2024, **98**(3): e0188323
- [17] Martinez N W, Gómez F E, Matus S. The potential role of protein kinase R as a regulator of age-related neurodegeneration. *Front Aging Neurosci*, 2021, **13**: 638208
- [18] Carvalho-Filho M A, Carvalho B M, Oliveira A G, *et al.* Double-stranded RNA-activated protein kinase is a key modulator of insulin sensitivity in physiological conditions and in obesity in mice. *Endocrinology*, 2012, **153**(11): 5261-5274
- [19] Nakamura T, Kunz R C, Zhang C, *et al.* A critical role for PKR

- complexes with TRBP in immunometabolic regulation and eIF2 α phosphorylation in obesity. *Cell Rep*, 2015, **11**(2): 295-307
- [20] Papadakis A I, Paraskeva E, Peidis P, *et al.* eIF2{ α }kinase PKR modulates the hypoxic response by Stat3-dependent transcriptional suppression of HIF-1 { α }. *Cancer Res*, 2010, **70**(20): 7820-7829
- [21] Sud N, Rutledge A C, Pan K, *et al.* Activation of the dsRNA-activated protein kinase PKR in mitochondrial dysfunction and inflammatory stress in metabolic syndrome. *Curr Pharm Des*, 2016, **22**(18): 2697-2703
- [22] Nigam S, Zafiriou M P, Deva R, *et al.* Structure, biochemistry and biology of hepxilins: an update. *FEBS J*, 2007, **274**(14): 3503-3512
- [23] Woo S M, Yang S G, Kim Y W, *et al.* Ochrotoxin A triggers endoplasmic reticulum stress through PERK/NRF2 signaling and DNA damage during early embryonic developmental competence in pigs. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, **269**: 115757
- [24] Ren J, Bi Y, Sowers J R, *et al.* Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol*, 2021, **18**(7): 499-521
- [25] Ajoalabady A, Lebeaupin C, Wu N N, *et al.* ER stress and inflammation crosstalk in obesity. *Med Res Rev*, 2023, **43**(1): 5-30
- [26] Vliet A R, Garg A D, Agostinis P. Coordination of stress, Ca²⁺, and immunogenic signaling pathways by PERK at the endoplasmic reticulum. *Biol Chem*, 2016, **397**(7): 649-656
- [27] Almeida L M, Pinho B R, Duchon M R, *et al.* The PERKs of mitochondria protection during stress: insights for PERK modulation in neurodegenerative and metabolic diseases. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2022, **97**(5): 1737-1748
- [28] Girardin S E, Cuziol C, Philpott D J, *et al.* The eIF2 α kinase HRI in innate immunity, proteostasis, and mitochondrial stress. *FEBS J*, 2021, **288**(10): 3094-3107
- [29] Chen J J. Regulation of protein synthesis by the heme-regulated eIF2 α kinase: relevance to anemias. *Blood*, 2007, **109**(7): 2693-2699
- [30] Han A P, Yu C, Lu L, *et al.* Heme-regulated eIF2 α kinase (HRI) is required for translational regulation and survival of erythroid precursors in iron deficiency. *EMBO J*, 2001, **20**(23): 6909-6918
- [31] Zhang S, Macias-Garcia A, Ulirsch J C, *et al.* HRI coordinates translation necessary for protein homeostasis and mitochondrial function in erythropoiesis. *Elife*, 2019, **8**: e46976
- [32] Yerlikaya A. Heme-regulated inhibitor: an overlooked eIF2 α kinase in cancer investigations. *Med Oncol*, 2022, **39**(5): 73
- [33] Frantz S, Bauersachs J, Ertl G. Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation. *Cardiovasc Res*, 2009, **81**(3): 474-481
- [34] Lu Z, Xu X, Fassett J, *et al.* Loss of the eukaryotic initiation factor 2 α kinase general control nonderepressible 2 protects mice from pressure overload-induced congestive heart failure without affecting ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 2014, **63**(1): 128-135
- [35] Liu X, Kwak D, Lu Z, *et al.* Endoplasmic reticulum stress sensor protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) protects against pressure overload-induced heart failure and lung remodeling. *Hypertension*, 2014, **64**(4): 738-744
- [36] Wang H, Xu X, Fassett J, *et al.* Double-stranded RNA-dependent protein kinase deficiency protects the heart from systolic overload-induced congestive heart failure. *Circulation*, 2014, **129**(13): 1397-1406
- [37] Wang X, Zhang G, Dasgupta S, *et al.* ATF4 protects the heart from failure by antagonizing oxidative stress. *Circ Res*, 2022, **131**(1): 91-105
- [38] Guo Q, Zhang Y, Zhang S, *et al.* Genome-wide translational reprogramming of genes important for myocyte functions in overload-induced heart failure. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, **1866**(3): 165649
- [39] Ma M, Chen W, Hua Y, *et al.* Aerobic exercise ameliorates cardiac hypertrophy by regulating mitochondrial quality control and endoplasmic reticulum stress through M₂ AChR. *J Cell Physiol*, 2021, **236**(9): 6581-6596
- [40] Zhang S, Zheng R, Pan Y, *et al.* Potential therapeutic value of the STING inhibitors. *Molecules*, 2023, **28**(7): 3127
- [41] Zhang Y, Chen W, Wang Y. STING is an essential regulator of heart inflammation and fibrosis in mice with pathological cardiac hypertrophy via endoplasmic reticulum (ER) stress. *Biomed Pharmacother*, 2020, **125**: 110022
- [42] Vanhoutte D, Schips T G, Vo A, *et al.* Thbs1 induces lethal cardiac atrophy through PERK-ATF4 regulated autophagy. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 3928
- [43] Qin P, Arabacilar P, Bernard R E, *et al.* Activation of the amino acid response pathway blunts the effects of cardiac stress. *J Am Heart Assoc*, 2017, **6**(5): e004453
- [44] Ren F F, Xie Z Y, Jiang Y N, *et al.* Dapagliflozin attenuates pressure overload-induced myocardial remodeling in mice via activating SIRT1 and inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, **43**(7): 1721-1732
- [45] Men L, Guo J, Cao Y, *et al.* IL-6/gp130/STAT3 signaling contributed to the activation of the PERK arm of the unfolded protein response in response to chronic β -adrenergic stimulation. *Free Radic Biol Med*, 2023, **205**: 163-174
- [46] Pei S J, Zhu H Y, Guo J H, *et al.* Knockout of CNR1 prevents metabolic stress-induced cardiac injury through improving insulin resistance (IR) injury and endoplasmic reticulum (ER) stress by promoting AMPK- α activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **503**(2): 744-751
- [47] Feng W, Lei T, Wang Y, *et al.* GCN2 deficiency ameliorates cardiac dysfunction in diabetic mice by reducing lipotoxicity and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 2019, **130**: 128-139
- [48] Trang N N, Lee T W, Kao Y H, *et al.* Ketogenic diet modulates cardiac metabolic dysregulation in streptozocin-induced diabetic rats. *J Nutr Biochem*, 2023, **111**: 109161
- [49] Zhang S, Tian W, Duan X, *et al.* Melatonin attenuates diabetic cardiomyopathy by increasing autophagy of cardiomyocytes via regulation of VEGF-B/GRP78/PERK signaling pathway.

- Cardiovasc Diabetol, 2024, **23**(1): 19
- [50] Liu M, Li Y, Liang B, *et al.* Hydrogen sulfide attenuates myocardial fibrosis in diabetic rats through the JAK/STAT signaling pathway. *Int J Mol Med*, 2018, **41**(4): 1867-1876
- [51] Udumula M P, Bhat A, Mangali S, *et al.* Pharmacological evaluation of novel PKR inhibitor indirubin-3-hydrazone *in-vitro* in cardiac myocytes and *in-vivo* in wistar rats. *Life Sci*, 2018, **209**: 85-96
- [52] He Y, Zhou L, Fan Z, *et al.* Palmitic acid, but not high-glucose, induced myocardial apoptosis is alleviated by N-acetylcysteine due to attenuated mitochondrial-derived ROS accumulation-induced endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(5): 568
- [53] Pasupathy S, Tavella R, Grover S, *et al.* Early use of N-acetylcysteine with nitrate therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-Segment-Elevation myocardial infarction reduces myocardial infarct size (the naciam Trial[N-acetylcysteine in acute myocardial infarction]). *Circulation*, 2017, **136**(10): 894-903
- [54] Wang X, Xu L, Gillette T G, *et al.* The unfolded protein response in ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, **117**: 19-25
- [55] Wang X, Bi X, Zhang G, *et al.* Glucose-regulated protein 78 is essential for cardiac myocyte survival. *Cell Death Differ*, 2018, **25**(12): 2181-2194
- [56] Hausenloy D J, Yellon D M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest*, 2013, **123**(1): 92-100
- [57] Turer A T, Hill J A. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. *Am J Cardiol*, 2010, **106**(3): 360-368
- [58] Yellon D M, Hausenloy D J. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*, 2007, **357**(11): 1121-1135
- [59] Miyazaki Y, Kaikita K, Endo M, *et al.* C/EBP homologous protein deficiency attenuates myocardial reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, **31**(5): 1124-1132
- [60] Bi X, Zhang G, Wang X, *et al.* Endoplasmic reticulum chaperone GRP78 protects heart from ischemia/reperfusion injury through Akt activation. *Circ Res*, 2018, **122**(11): 1545-1554
- [61] Cao X, Zhou Y, Lee A S. Requirement of tyrosine- and serine/threonine kinases in the transcriptional activation of the mammalian grp78/BiP promoter by thapsigargin. *J Biol Chem*, 1995, **270**(1): 494-502
- [62] Glembotski C C. Endoplasmic reticulum stress in the heart. *Circ Res*, 2007, **101**(10): 975-984
- [63] Li Y, Xiong Z, Yan W, *et al.* Branched chain amino acids exacerbate myocardial ischemia/reperfusion vulnerability *via* enhancing GCN2/ATF6/PPAR- α pathway-dependent fatty acid oxidation. *Theranostics*, 2020, **10**(12): 5623-5640
- [64] Yue R, Lv M, Lan M, *et al.* Irisin protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury *via* attenuating AMPK mediated endoplasmic reticulum stress. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 7415
- [65] Chen W, Ma M, Song Y, *et al.* Exercise attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating endoplasmic reticulum stress and mitophagy through M₂ acetylcholine receptor. *Antioxid Redox Signal*, 2024, **40**(4/5/6): 209-221
- [66] Shu Z, Yang Y, Yang L, *et al.* Cardioprotective effects of dihydroquercetin against ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis *via* the PI3K/Akt pathway. *Food Funct*, 2019, **10**(1): 203-215
- [67] Su Y N, Lu P P, Yan S Y, *et al.* Xinfu granule alleviates metabolic remodeling through inhibition of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial injury in heart failure. *J Ethnopharmacol*, 2023, **303**: 115782
- [68] Yu Y, Xing N, Xu X, *et al.* Tournefortic acid B, derived from *Clinopodium chinense* (Benth.) Kuntze, protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress-regulated apoptosis *via* PI3K/AKT pathways. *Phytomedicine*, 2019, **52**: 178-186
- [69] Yang Y X, Jin Y C, Jin H Q, *et al.* Astragaloside IV protects cardiomyocytes from hypoxic injury by regulating endoplasmic reticulum stress *via* eIF2 α /CHOP signaling pathway. *Pharmazie*, 2023, **78**(9): 196-200
- [70] Yu L, Li B, Zhang M, *et al.* Melatonin reduces PERK-eIF2 α -ATF4-mediated endoplasmic reticulum stress during myocardial ischemia-reperfusion injury: role of RISK and SAFE pathways interaction. *Apoptosis*, 2016, **21**(7): 809-824
- [71] Zhang G, Wang X, Li C, *et al.* Integrated stress response couples mitochondrial protein translation with oxidative stress control. *Circulation*, 2021, **144**(18): 1500-1515
- [72] Li X, Zhao J, Geng J, *et al.* Long non-coding RNA MEG3 knockdown attenuates endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis by targeting p53 following myocardial infarction. *J Cell Mol Med*, 2019, **23**(12): 8369-8380
- [73] Pu Y, Wu D, Lu X, *et al.* Effects of GCN2/eIF2 α on myocardial ischemia/hypoxia reperfusion and myocardial cells injury. *Am J Transl Res*, 2019, **11**(9): 5586-5598
- [74] Binsch C, Barbosa D M, Hansen-Dille G, *et al.* Deletion of Tbc1d4/As160 abrogates cardiac glucose uptake and increases myocardial damage after ischemia/reperfusion. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, **22**(1): 17
- [75] Wang Y, Lei T, Yuan J, *et al.* GCN2 deficiency ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by decreasing cardiomyocyte apoptosis and myocardial oxidative stress. *Redox Biol*, 2018, **17**: 25-34
- [76] Kim B S, Park I H, Lee A H, *et al.* Sacubitril/valsartan reduces endoplasmic reticulum stress in a rat model of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Arch Toxicol*, 2022, **96**(4): 1065-1074
- [77] Sun Z G, Lu G, Zhao L L, *et al.* Exercise preconditioning protects against acute cardiac injury induced by lipopolysaccharide through general control nonderepressible 2 kinase. *Int Heart J*, 2020, **61**(1): 138-144
- [78] Zhou A X, Tabas I. The UPR in atherosclerosis. *Semin*

- Immunopathol, 2013, **35**(3): 321-332
- [79] Erbay E, Babaev V R, Mayers J R, *et al.* Reducing endoplasmic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis. *Nat Med*, 2009, **15**(12): 1383-1391
- [80] Thorp E, Li G, Seimon T A, *et al.* Reduced apoptosis and plaque necrosis in advanced atherosclerotic lesions of Apoe^{-/-} and Ldlr^{-/-} mice lacking CHOP. *Cell Metab*, 2009, **9**(5): 474-481
- [81] Myoishi M, Hao H, Minamino T, *et al.* Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome. *Circulation*, 2007, **116**(11): 1226-1233
- [82] Onat U I, Yildirim A D, Tufanli Ö, *et al.* Intercepting the lipid-induced integrated stress response reduces atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2019, **73**(10): 1149-1169
- [83] Zhang J, Guo Y, Zhao X, *et al.* The role of aldehyde dehydrogenase 2 in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2023, **20**(7): 495-509
- [84] Yang M Y, Wang Y B, Han B, *et al.* Activation of aldehyde dehydrogenase 2 slows down the progression of atherosclerosis *via* attenuation of ER stress and apoptosis in smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, **39**(1): 48-58
- [85] He L, Yuan J, Xu Q, *et al.* miRNA-1283 regulates the PERK/ATF4 pathway in vascular injury by targeting ATF4. *PLoS One*, 2016, **11**(8): e0159171
- [86] Zhao G L, Yu L M, Gao W L, *et al.* Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury *via* activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, **37**(3): 354-367
- [87] Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, *et al.* The integrated stress response. *EMBO Rep*, 2016, **17**(10): 1374-1395
- [88] Bugallo R, Marlin E, Baltanás A, *et al.* Fine tuning of the unfolded protein response by ISRIB improves neuronal survival in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(5): 397
- [89] Schoof M, Boone M, Wang L, *et al.* eIF2B conformation and assembly state regulate the integrated stress response. *Elife*, 2021, **10**: e65703
- [90] Costa-Mattioli M, Walter P. The integrated stress response: from mechanism to disease. *Science*, 2020, **368**(6489): eaat5314
- [91] Sharma V, Sood R, Khlaifia A, *et al.* eIF2 α controls memory consolidation *via* excitatory and somatostatin neurons. *Nature*, 2020, **586**(7829): 412-416
- [92] Sidrauski C, Acosta-Alvear D, Khoutorsky A, *et al.* Pharmacological brake-release of mRNA translation enhances cognitive memory. *Elife*, 2013, **2**: e00498
- [93] Zhang T, Wu Y, Hu Z, *et al.* Small-molecule integrated stress response inhibitor reduces susceptibility to postinfarct atrial fibrillation in rats *via* the inhibition of integrated stress responses. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, **378**(3): 197-206
- [94] Dong J, Jin S, Guo J, *et al.* Pharmacological inhibition of eIF2 α phosphorylation by integrated stress response inhibitor (ISRIB) ameliorates vascular calcification in rats. *Physiol Res*, 2022, **71**(3): 379-388
- [95] Wang Y, Liu R, Wu K, *et al.* Stress granule activation attenuates lipopolysaccharide-induced cardiomyocyte dysfunction. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, **23**(1): 277
- [96] Luo T, Chen B, Wang X. 4-PBA prevents pressure overload-induced myocardial hypertrophy and interstitial fibrosis by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Chem Biol Interact*, 2015, **242**: 99-106
- [97] Wiersma M, Meijering R A M, Qi X Y, *et al.* Endoplasmic reticulum stress is associated with autophagy and cardiomyocyte remodeling in experimental and human atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 2017, **6**(10): e006458
- [98] Ma F, Ma X, Yang F, *et al.* Exposure to copper induces endoplasmic reticulum (ER) stress-mediated apoptosis in chicken (*Gallus gallus*) myocardium. *Vet Res Commun*, 2023, **47**(4): 2027-2040
- [99] Rani S, Sreenivasaiah P K, Cho C, *et al.* Salubrinol alleviates pressure overload-induced cardiac hypertrophy by inhibiting endoplasmic reticulum stress pathway. *Mol Cells*, 2017, **40**(1): 66-72
- [100] Liu Y, Wang J, Qi S Y, *et al.* Reduced endoplasmic reticulum stress might alter the course of heart failure *via* caspase-12 and JNK pathways. *Can J Cardiol*, 2014, **30**(3): 368-375

The Role and Mechanism of eIF2 α Kinase-mediated Integrated Stress Response in The Treatment of Cardiovascular Diseases*

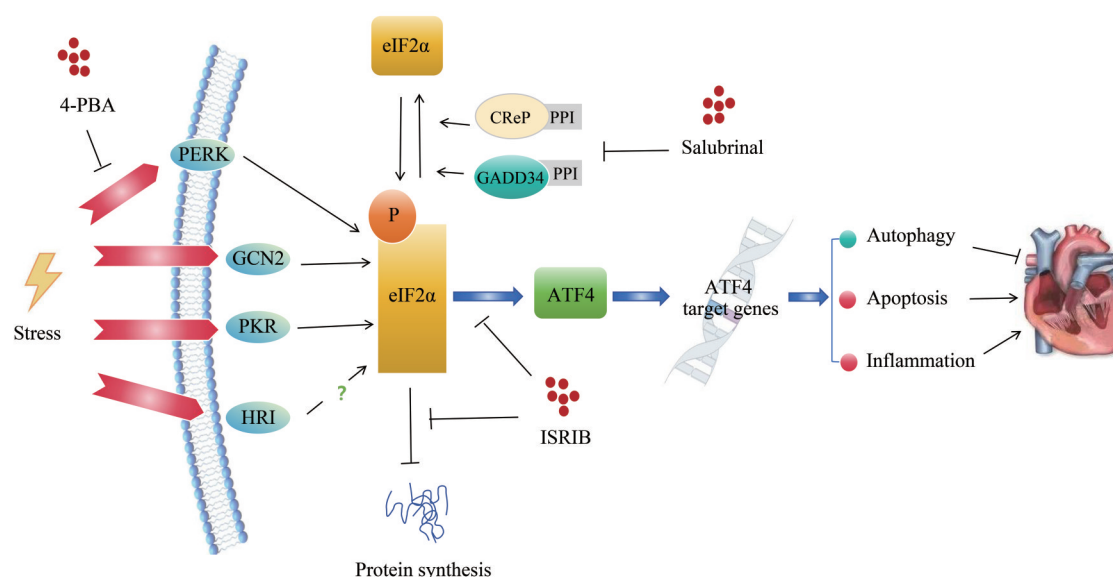
SUN Zhong-Guang^{1)**}, LI Ting-Ting^{1,2)}, ZHANG Ming-Chen¹⁾, ZHANG Hui^{1,3)},
CHEN Ming-Hua¹⁾, FENG Li-Xu¹⁾

⁽¹⁾School of Rehabilitation Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China

⁽²⁾Department of Rehabilitation Medicine, The Fourth Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China;

⁽³⁾Department of Rehabilitation Medicine, Shandong Public Health Clinical Center, Jinan 250132, China)

Graphical abstract



Abstract Integrated stress response (ISR) is an evolutionarily conserved intracellular signaling network. When the body encounters adverse stimuli, ISR is activated to assist cells, tissues, and the body in adapting to the changing environment and maintaining health by reprogramming genes. ISR is implicated in the onset and progression of various diseases, including cardiovascular disease, diabetes, obesity, cancer, and neurological disorders. A key factor in ISR is the eukaryotic initiation factor 2 α (eIF2 α) kinase. Four eIF2 α kinases have been identified, namely general control non-derepressible-2 (GCN2), protein kinase double-stranded RNA-dependent (PKR), PKR-like ER kinase (PERK), and heme-regulated inhibitor (HRI). GCN2, PKR, PERK, and HRI kinases share a common kinase catalytic domain but have distinct regulatory domains that are activated by endoplasmic reticulum stress (ERS), viral infection, heme deficiency, and amino acid deficiency, respectively. Various stress

* This work was supported by grants from Shandong Natural Science Foundation (ZR2022QH094) and Shandong Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program (S202310438041S).

** Corresponding author.

Tel: 86-536-8462371, E-mail: sunzhongguang@outlook.com

Received: March 28, 2024 Accepted: June 6, 2024

conditions promote the phosphorylation of eIF2 α at serine 51 by its 4 kinases. This inhibits the eIF2B-mediated GTP acquisition of eIF2 α and reduces the translation rate. At the same time, ISR upregulates ATF4 expression. ATF4 and CCAAT-enhancer binding protein (CHOP) can promote downstream growth arrest and DNA damage-inducible protein 34 (GADD34) to mediate eIF2 α dephosphorylation. At the same time, it can promote the downstream expression of Sestrin 2 (SESN2) protein, increase autophagy induced by mTORC1 and AMPK, and thereby reduce the risk of cardiovascular disease. Numerous animal and cellular studies have demonstrated that exercise, drugs, and molecular compounds can prevent and improve pathological myocardial hypertrophy, diabetic cardiomyopathy, ischemic cardiomyopathy, cardiotoxicity, and atherosclerosis by modulating ISR. The relevant mechanism involves gene knockout or inhibitors that directly inhibit the expression of eIF2 α kinase. Aerobic exercise, editing of specific molecules, or drugs can indirectly inhibit the expression of eIF2 α kinase, ultimately leading to the inhibition of the downstream expression of eIF2 α /ATF4. In light of the significant pathological role of ISR in cardiovascular disease, current research on ISR primarily aims to develop medications that can regulate the upstream and downstream signaling activities of ISR. This involves targeting ISR to regulate intracellular protein homeostasis, ultimately aiming to delay or reverse the progression of cardiovascular disease. At present, drugs targeting ISR in cardiovascular disease research mainly include ISRIB, 4-PBA, and Salubrinal. ISRIB reverses eIF2 α phosphorylation by suppressing the inhibitory effect of eIF2 α on protein synthesis and blocking eIF2 α /ATF4 signaling. 4-PBA can inhibit endoplasmic reticulum stress. Salubrinal inhibits eIF2 α dephosphorylation by inhibiting the binding of GADD34-PP1 and CReP-PP1 complexes to eIF2 α . In conclusion, the integrated stress response mediated by the four eIF2 α kinases is essential for the body to adapt to various stress stimuli affecting the heart and blood vessels under normal or pathological conditions. Integrated stress response inhibitors should be promptly administered to clinical cardiovascular patients to assess their effectiveness in the onset and development of various cardiovascular diseases, as well as to evaluate potential side effects. Future studies are needed to explore the role and mechanism of eIF2 α kinase-mediated integrative stress response in various diseases. It is also essential to investigate whether the integrative stress response yields different effects in various organs and can potentially exert cross-organ efficacy through inter-organ interaction.

Key words eukaryotic initiation factor 2 α kinase, integrated stress response, cardiovascular disease, ISRIB

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0123