

PM2.5 通过激活巨噬细胞内质网应激进而影响 $ApoE^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化斑块^{*}

赵培¹ 苑可心² 李永辉³ 于芳¹ 马倩¹ 路永刚¹ 帖彦清¹

(1. 河北省人民医院检验科, 河北 石家庄 050051; 2. 河北省人民医院心血管内一科, 河北 石家庄 050051;

3. 河北省疾病预防控制中心职业病所, 河北 石家庄 050051)

【摘要】 目的 探讨细颗粒物(PM2.5)通过激活巨噬细胞内质网应激促进巨噬细胞细胞质内 Ca^{2+} 的积累, 进而影响 $ApoE^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化(AS)斑块的形成。**方法** 体内实验: 8 周龄 $ApoE^{-/-}$ 小鼠共计 24 只, 随机分为对照组和 PM2.5 组, 每组 12 只。采用高脂饲料喂养 8 周后, 对照组小鼠气管内滴注生理盐水, PM2.5 组小鼠气管内滴注 PM2.5 的生理盐水混悬液(30 mg/kg/d)。8 周后主动脉根部石蜡切片行 movat 染色、DHE 法检测氧自由基(ROS)水平; 采用 TUNEL 法对斑块内细胞凋亡情况进行检测; Western Blot 法检测内质网应激下游炎症因子 IL-6、TNF- α 、MCP-1 蛋白的表达量。体外实验: 分离培养小鼠原代腹腔巨噬细胞后, 将细胞分为对照组(无刺激)、LPS 组(模型组, LPS 100ng/mL, 24 h)、LPS+PM2.5 组(24 h)。采用钙离子荧光探针 Fura-2 AM 检测巨噬细胞内 Ca^{2+} 的积累量, Western Blot 法检测巨噬细胞内 IL-6、TNF- α 、MCP-1 蛋白的表达量。**结果** 体内实验 PM2.5 组小鼠 AS 斑块面积明显增大, ROS 水平显著增高($P<0.001$); 斑块内坏死凋亡细胞数量明显增多, 内质网应激下游炎症因子 IL-6、TNF- α 、MCP-1 蛋白表达量升高($P<0.001$); 体外实验 LPS+PM2.5 组与 LPS 组比较, 细胞内 Ca^{2+} 积累量明显增多($P<0.001$); IL-6、TNF- α 、MCP-1 蛋白的表达量均升高($P<0.001$)。**结论** 经 PM2.5 处理的高脂饲养的 $ApoE^{-/-}$ 小鼠, PM2.5 可作用于巨噬细胞, 激活其内质网应激, 导致巨噬细胞细胞质中 Ca^{2+} 积累增加, 使氧自由基的产生与斑块内细胞坏死凋亡数量增加, 对动脉粥样硬化斑块的发生发展起到促进作用。

【关键词】 PM2.5; 内质网应激; 动脉粥样硬化; Ca^{2+}

【中图分类号】 R541.4; R446.6 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.03.002

PM2.5 affects atherosclerotic plaques in $ApoE^{-/-}$ mice by activating macrophage ER stress

ZHAO Pei¹, YUAN Kexin², LI Yonghui³, YU Fang¹, MA Qian¹, LU Yonggang¹, TIE Yanqing¹

(1. Clinical Laboratory, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China;

2. Department of Cardiology Center, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China;

3. Institute for Occupational Health and Occupational Disease Prevention, CDC of Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China)

【Abstract】 Objective Particulate matter 2.5 (PM2.5) promotes the accumulation of Ca^{2+} in the cytoplasm of macrophages by activating endoplasmic reticulum stress in macrophages, which in turn affects the study of atherosclerotic plaques in $ApoE^{-/-}$ mice. **Methods** In vivo experiments Twenty-four 8-week-old $ApoE^{-/-}$ mice were randomly divided into control group ($n=12$) and PM2.5 group ($n=12$) and fed with high-fat diet for 8 weeks, in which the control group was given normal saline by tracheal instillation and the PM2.5 group was given PM2.5 normal saline suspension by tracheal instillation (30 mg/kg/d). After 8 weeks, paraffin sections of aortic roots were stained with movat, and the levels of oxygen free radicals (ROS) were detected by DHE. The apoptosis of cells in plaques was detected by TUNEL. The expression of inflammatory factors IL-6, TNF- α and MCP-1 downstream of endoplasmic reticulum stress was detected by Western Blot. After isolation and culture of mouse primary peritoneal macrophages in vitro, the cells were divided

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题(20190269)

通讯作者: 帖彦清, 主任技师, E-mail: 376595552@qq.com

引用本文: 赵培, 苑可心, 李永辉, 等. PM2.5 通过激活巨噬细胞内质网应激进而影响 $ApoE^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化斑块[J]. 西部医学, 2023, 35

(3): 318-322, 330. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.03.002

into: 1. Control group: no stimulation, 2. Model group: LPS 100ng/mL (24h), 3. LPS+PM2.5 (24h). **Results** In vivo experiments showed that the area of atherosclerotic plaque was significantly increased and ROS level was significantly increased in PM2.5 group ($P<0.001$). The number of necrotic and apoptotic cells in the plaque was significantly increased, and the expression of inflammatory factors IL-6, TNF- α , MCP-1 protein downstream of endoplasmic reticulum stress was increased ($P<0.001$). In vitro experiment, compared with LPS group, the accumulation of intracellular Ca^{2+} was significantly increased in LPS+PM2.5 group ($P<0.001$), and the expression of IL-6, TNF- α , MCP-1 protein was increased ($P<0.001$). **Conclusion** In PM2.5-treated *ApoE*^{-/-} mice fed with high-fat diet, PM2.5 can act on macrophages and activate their endoplasmic reticulum stress, leading to increased accumulation of Ca^{2+} in the cytoplasm of macrophages, increasing the production of oxygen free radicals and the number of cell necrosis and apoptosis in plaques, thus promoting the progression of atherosclerotic plaques.

【Key words】 PM2.5; Endoplasmic reticulum stress; Atherosclerosis; Ca^{2+}

随着城市建设的发展与人口的增多,环境污染对人体健康的影响日趋引人关注,多年的监测结果表明,石家庄已经成为全国空气污染最严重的城市之一,细颗粒物(Particulate matter, PM2.5)浓度超过正常水平,研究表明,短期暴露于高浓度 PM2.5 以及长期暴露于低浓度 PM2.5,是动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)患者病情进展的危险因素之一^[1]。在 AS 发生发展中,不同类型的斑块中巨噬细胞作用不同。巨噬细胞的各种作用使其成为抗 AS 治疗的有效靶点^[2-3]。内质网(Endoplasmic reticulum, ER)参与多种细胞功能,包括磷脂合成、钙稳态或蛋白质合成^[4-5]。在各种应激状态下,ER 环境受到损害,蛋白质成熟受到损害,导致错误折叠的蛋白质积聚,并产生了特征性的应激反应,称为未折叠的蛋白质反应(Unfolded protein response, UPR)^[6-7],UPR 可保护细胞免受应激反应,但长时间 UPR 可激活多种疾病,如心血管疾病、炎症、代谢性疾病等^[8-10]。ER 是 Ca^{2+} 的主要储存场所,其积累过程中的任何破坏都会促进内质网应激(Endoplasmic reticulum stress, ERS)^[11],而 UPR 的积累可使 Ca^{2+} 移位到细胞质。有研究表明,ERS 可引起巨噬细胞凋亡,进而对 AS 斑块的不稳定性发展有促进作用^[12]。本研究从体内体外两方面来研究 PM2.5 对 *ApoE*^{-/-} 小鼠 AS 斑块发生发展的影响和机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF 级、体重(20±2)g、8 周龄 *ApoE*^{-/-} 小鼠 24 只[生产许可证号 SCXK(苏)2016-0010]购自卡文斯实验动物有限公司,饲养于河北省人民医院临床医学研究中心 SPS 级动物房[SYXK(冀)2015-0065](温度:20~24℃,湿度:45%~55%),每笼 5~6 只,采用高脂饲料喂养 8 周。高脂饲料购自江苏美迪森生物医药有限公司,配方:21% 脂肪、1.25% 胆固醇和 19.5% 酪蛋白。本动物实验经河北

省人民医院医学伦理委员会批准(201922),并按实验动物使用的 3R 原则给予人道主义关怀。

1.1.2 试剂与仪器 Fura-2 AM 与 ROS 荧光探针购自碧云天, TUNEL 细胞凋亡试剂盒购自武汉博士德生物科技有限公司。Movat 染色试剂盒和 Western Blot 相关试剂购自索莱宝生物科技有限公司。所需抗体 IL-6、TNF- α 、MCP-1 均购自武汉三鹰生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 PM2.5 的采集 通过 TH-150D 型智能中流量空气总悬浮颗粒物采集器进行 24 h 连续采集。收集 PM2.5 的滤膜经称重并溶解于生理盐水中,超声波处理 30 min 以分散颗粒,并于液氮中冷冻干燥,避光 4℃ 储存。

1.2.2 动物分组 24 只小鼠随机分为对照组($n=12$)和 PM2.5 组($n=12$),对照组小鼠气管内滴注生理盐水, PM2.5 组小鼠气管内滴注 PM2.5 的生理盐水混悬液(30 mg/kg/d)。

1.2.3 心脏组织取材与制备 采用高脂饲料喂养 8 周后,用 3% 水合氯醛腹腔麻醉并固定小鼠,打开小鼠胸腔,取心脏与胸主动脉组织,降主动脉组织保存于-80℃,心脏组织多聚甲醛固定后、梯度乙醇脱水,包埋、制片后行 movat、DHE 染色、TUNEL 染色。胸主动脉组织提取总蛋白后进行 Western Blot 检测相关蛋白表达量。

1.2.4 movat 染色法评估小鼠主动脉根部斑块面积

石蜡切片经常规脱蜡至水,取适量预热的 Bouin 固定液处理 10 min,流水冲洗至黄色消失后入海波溶液 5 min,冲洗后入阿利新蓝染色液 20 min,45~60℃ 预热碱性乙醇,切片冲洗后碱性乙醇处理 10 min,流水冲洗后入预先配置好的 Weigert 苏木素染色液中,避光染色 60 min,冲洗干净后入藏红花品红染色液,避光染色 1 min,磷钨酸处理 5 min,直接转入弱酸分化液中 5 min,常规脱水、透明中性树胶封片后显微镜下

拍照并评估斑块面积的大小。

1.2.5 ROS 荧光探针—二氢乙啶(Dihydroethidium, DHE)染色法检测斑块内 ROS 水平 主动脉根部石蜡切片常规脱蜡至水,用 30 $\mu\text{mol/L}$ 的 DHE 溶液 37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下孵育 30 min 后, PBS 冲洗未结合探针,避光保存。以斑块内部 DHE 阳性面积(红色荧光所示)反映主动脉根部斑块内 ROS 水平。

1.2.6 TUNEL 染色检测斑块内细胞凋亡情况 采用末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记(TUNEL)技术评估斑块内细胞凋亡情况(Tunel 细胞凋亡检测试剂盒-FITC, BOSTER, MK1023)。

1.2.7 Western Blot 检测降主动脉组织 ERS 下游炎症因子蛋白的表达量 采用 Western blotting 法检测 ERS 下游炎症因子 IL-6、TNF- α 、MCP-1 蛋白的表达量。

1.2.8 分离 $ApoE^{-/-}$ 小鼠原代腹腔巨噬细胞 8 周龄雄性 $ApoE^{-/-}$ 小鼠,取细胞前 3 d 腹腔注射 1 mL 淀粉肉汤,3% 水合氯醛麻醉小鼠后引颈处死,全鼠 75% 乙醇浸泡 1 min,倒立小鼠,置于解剖台上,固定四肢,用 5 mL 注射器沿腹中线将预冷的 PBS 5 mL 注入腹腔,轻轻按摩 2~3 min 后,静置 5 min,无菌条件下剪开腹壁,双手持镊撕开皮肤拉向两侧暴露出腹膜,用针头轻轻挑起腹壁,用注射器吸取腹膜内的液

体,再用 PBS 冲洗腹腔 2~3 次,合并抽出的液体于离心管中,1000 rpm/min 离心 5 min,去除上清后加入红细胞裂解液裂解红细胞,反复吹打,1000 rpm 离心后重悬,转移至 25 cm^2 培养瓶中,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 细胞培养箱中培养 3 h 后去除未贴壁细胞,即得到纯化的巨噬细胞,消化细胞接种于六孔板中,按分组要求分别加入 LPS(100 ng/mL)与 PM2.5(125 $\mu\text{g/mL}$)继续培养 24 h 后收集细胞。

1.2.9 Fura-2 AM(钙离子荧光探针)染色检测腹腔巨噬细胞内钙离子的浓度的变化 采用 Fura-2 AM(Fura-2 AM, Beyotime, S1052)染色,激光共聚焦显微镜下观察并拍照,以确定细胞内钙离子的浓度变化。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计软件及 graphpad prism 5 软件进行统计分析和绘图,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对于服从正态分布和方差齐性的数据,两组比较采用非配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PM2.5 可增加 $ApoE^{-/-}$ 小鼠主动脉根部组织斑块面积 主动脉根部组织 Movat 染色显示 PM2.5 处理的 $ApoE^{-/-}$ 小鼠主动脉根部斑块面积与对照组相比较显著增加,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1。

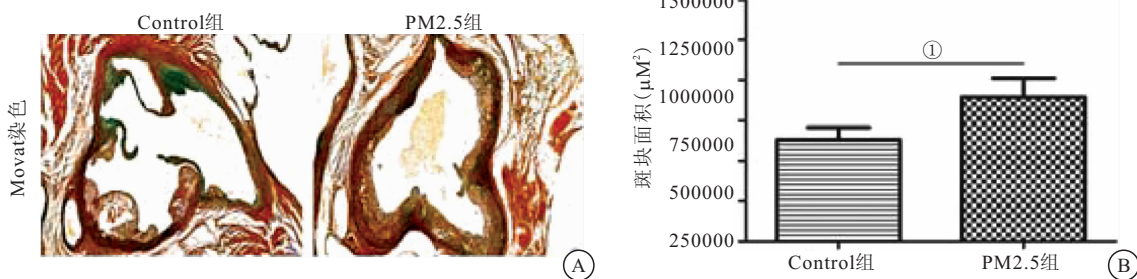


图 1 各组小鼠主动脉斑块面积

Figure 1 Aorta plaque area of mice in each group

注:A. Movat 染色(40 $\times$);B. 斑块面积;两组比较,① $P < 0.001$ 。

2.2 PM2.5 可增加 $ApoE^{-/-}$ 小鼠主动脉根部斑块内细胞的凋亡 通过 Tunel 法评估了主动脉根部斑块内细胞凋亡的情况,结果显示,PM2.5 组斑块内细胞凋亡水平数量明显高于对照组($P < 0.001$),表明 PM2.5 能够增加主动脉根部斑块内细胞的凋亡。见图 2。

2.3 PM2.5 可升高 $ApoE^{-/-}$ 小鼠主动脉根部斑块内 ROS 水平 由于氧化应激在 AS 损伤中起重要作用,因此使用 DHE 染色法评估了斑块内 ROS 产生的变化。结果显示,PM2.5 组相较于对照组 DHE 的荧光强度显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。表明 PM2.5 能够增加斑块内 ROS 水平。见图 3。

2.4 PM2.5 可增加巨噬细胞细胞质内 Ca^{2+} 的积累 为了检查巨噬细胞内 Ca^{2+} 的积累是否受到 PM2.5 的影响,巨噬细胞在 LPS 与 PM2.5 刺激后,在共聚焦显微镜下测量了 Fura-2 AM 标记的 Ca^{2+} 荧光强度。结果显示,与对照组相比,LPS 刺激后 Ca^{2+} 荧光强度显著增加($P < 0.001$),表明经 LPS 处理的巨噬细胞中细胞内 Ca^{2+} 积累增加。此外,与仅有 LPS 刺激的巨噬细胞相比,LPS+PM2.5 组巨噬细胞中的 Ca^{2+} 荧光强度显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。这些结果表明 PM2.5 可以增加经 LPS 刺激的巨噬细胞内 Ca^{2+} 的积累。见图 4。

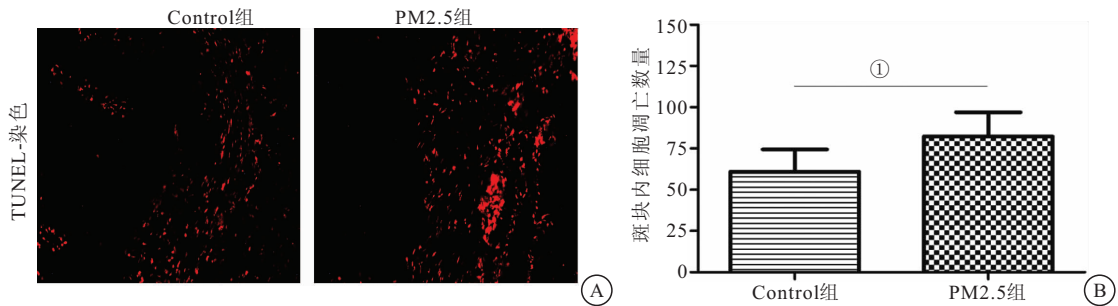


图 2 各组小鼠主动脉斑块内细胞凋亡水平

Figure 2 Apoptosis level in aortic plaque of mice in each group

注: A. TUNEL-染色(100×); B. 斑块内细胞凋亡数量; 两组比较, ① $P<0.001$ 。

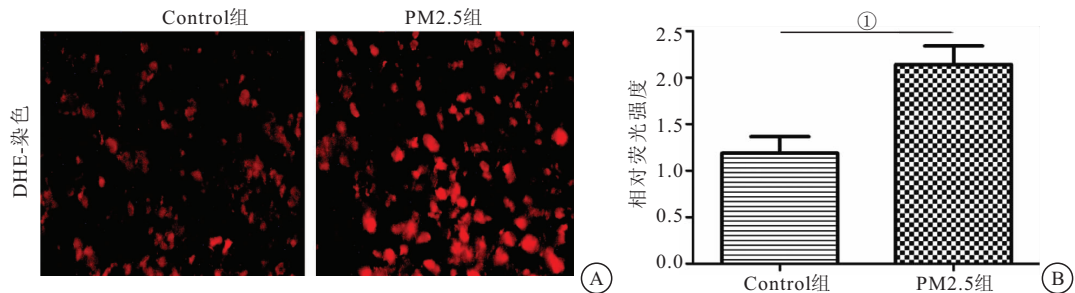


图 3 各组小鼠斑块内 ROS 表达水平

Figure 3 Expression levels of ROS in plaque of mice in each group

注: A. DHE-染色(200×); B. 相对荧光强度; 两组比较, ① $P<0.001$ 。

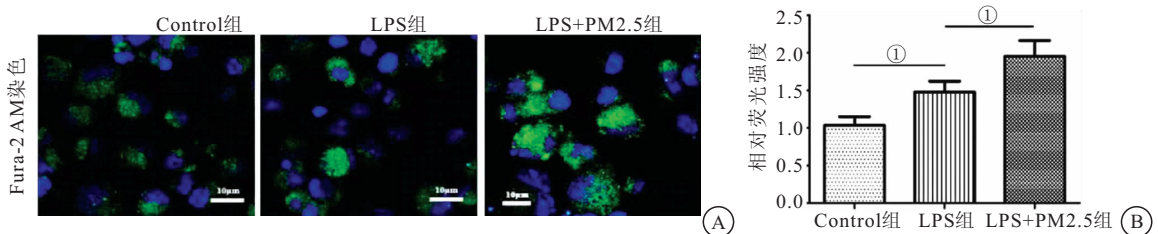


图 4 各组小鼠巨噬细胞细胞质内 Ca^{2+} 表达水平

Figure 4 Expression levels of Ca^{2+} in Macrophage cytoplasm of mice in each group

注: A. Fura-2 AM 染色(400×); B. 相对荧光强度; 两组比较, ① $P<0.001$ 。

2.5 PM2.5 可使 $ApoE^{-/-}$ 小鼠 AS 斑块内巨噬细胞 ERS 下游炎症因子 IL-6、TNF- α 、MCP-1 蛋白表达量升高。由于 ERS 与炎症信号传导可通过多种途径导致 AS 的进展, 积累的 ROS 激活并增强了炎症反应, 在细胞水平上诱导 UPR 可增加包括 IL-6、MCP-1 和 TNF- α 在内的炎症分子的表达, 从而诱导 AS^[13]。

因此本研究检测了降主动脉与腹腔巨噬细胞内 IL-6、TNF- α 、MCP-1 蛋白表达量。结果显示, 经 PM2.5 处理后, 降主动脉组织与原代腹腔巨噬细胞内 IL-6、TNF- α 、MCP-1 蛋白表达量均明显升高($P<0.05$), 表明 PM2.5 能够促进巨噬细胞分泌炎症因子 IL-6、TNF- α 、MCP-1, 从而加重 AS 斑块的进展。见图 5。

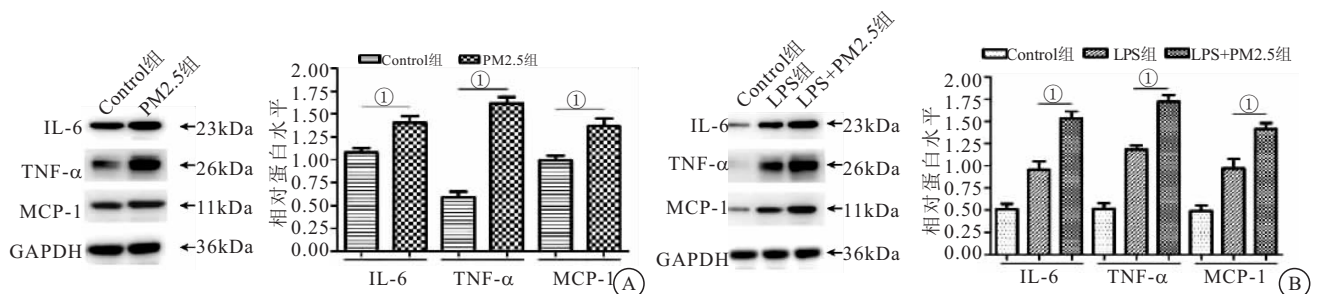


图 5 各组小鼠斑块内及腹腔巨噬细胞内 IL-6、TNF- α 、MCP-1 蛋白表达水平

Figure 5 Expression levels of IL-6, TNF- α , MCP-1 in plaque of mice and peritoneal macrophages in each group

注: 两组比较, ① $P<0.001$ 。

3 讨论

长期暴露于细颗粒空气污染(PM_{2.5})已被证实与心血管疾病^[14]相关联。已经提出了几种与这些关联相关的生物学过程,包括氧化应激与炎症反应,内皮功能障碍。毒理学数据还表明,PM_{2.5}可以引发或加速 AS^[15]。在之前的研究中已经发现 PM_{2.5} 可以通过诱发炎症反应与氧化应激从而促进 AS 的发生发展^[16]。本研究中进一步发现 PM_{2.5} 可以激活 AS 斑块内巨噬细胞 ERS,增加细胞质内 Ca²⁺ 的积累,从而使斑块内 ROS 水平升高并增加斑块内细胞的凋亡,促进炎症因子释放,进而促进 AS 斑块的进展。

ER 的脂质组成失衡诱导 UPR 反应。有研究显示富含脂质饮食会在肝脏中产生 ERS,激活 UPR 反应^[17]并诱导 ER 腔内 Ca²⁺降低。这与 ROS 的产生和细胞凋亡的速率有关,表明脂质对细胞凋亡与 ERS 之间关系的影响是由钙的重新分布介导的^[18]。某些研究表明,脂质水平与 PM_{2.5} 有关^[19],尽管这仍有待确认。并且先前的报道也表明 PM_{2.5} 暴露是体内 AS 进展的潜在因素^[20]。在本研究中,进一步研究了 PM_{2.5} 对巨噬细胞 ERS 对 Ca²⁺ 的影响,以及对斑块内 ROS 的产生及细胞凋亡的影响。

ER 是 Ca²⁺ 的主要储存位点,其功能受到各种细胞内与细胞外刺激而遭到破坏,例如 Ca²⁺ 失衡,氧化应激和高脂血症等,从而导致所谓的 ERS,而这种情况可能是由于 ER 钙存储减少,ROS 含量升高与蛋白质运输^[21]受损而触发的。在 ERS 条件下,ER 蛋白合成增加,而 ER 相关蛋白降解受损或者 ER 蛋白突变的表达,未折叠的蛋白质会在 ER 中积聚,这种积累最终会引起细胞活性的变化。然而细胞最终是存活还是凋亡,取决于细胞对应激的反应^[22]。错误折叠的蛋白质浓度增加会导致 PI3R 介导的钙从 ER 释放入细胞质。钙的过量会影响电子传输链的功能,从而导致 ROS 形成的增加,继而进一步激活了 UPR^[23],从而导致过度的 ERS,促进细胞凋亡与炎症因子如 IL-6、TNF- α 、MCP-1 的释放,本研究结果与其一致。本研究检测了巨噬细胞中 Ca²⁺ 的积累,发现经 LPS 处理的腹腔巨噬细胞,细胞质内 Ca²⁺ 的积累量增加,而经 LPS+PM_{2.5} 处理的腹腔巨噬细胞,细胞质内 Ca²⁺ 积累量增加的更加剧烈,相应的炎症因子 IL-6、TNF- α 、MCP-1 的表达量相较于 LPS 组也显著增加,说明 PM_{2.5} 能够加重巨噬细胞 ERS,而体内实验中,经 PM_{2.5} 处理的相较于对照组 *ApoE*^{-/-} 小鼠,斑块面积显著增加、ROS 水平及凋亡细胞的数量也显著增加。

4 结论

PM_{2.5} 可激活 AS 斑块内巨噬细胞内 ERS,增加细胞质内 Ca²⁺ 的积累,从而使斑块内 ROS 水平升高并增加斑块内细胞的凋亡,促进炎症因子释放,进而促进 AS 斑块的进展。

【参考文献】

- [1] LELIEVELD J, EVANS J S, FNAIS M, *et al.* The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale[J]. *Nature*, 2015, 525(7569): 367-371.
- [2] 黄影,朱丽华,等.巨噬细胞在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(5):1-4.
- [3] 代长良,田野.巨噬细胞在动脉粥样硬化及血管炎症中作用的研究进展[J].心血管康复医学杂志,2021,30(1):75-78.
- [4] KATO H, NISHITOH H. Stress responses from the endoplasmic reticulum in cancer[J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 93.
- [5] 裴芊芊,曾子谦,董丽华.内质网应激与动脉粥样硬化的研究进展[J].中国细胞生物学报,2017,39(4):472-480.
- [6] DIEHL J A, FUCHS S Y, KOUMENIS C. The cell biology of the unfolded protein response[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(1): 38-41.
- [7] PARK S W, OZCAN U. Potential for therapeutic manipulation of the UPR in disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2013, 35(3): 351-373.
- [8] SANO R, REED J C. ER stress-induced cell death mechanisms[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12): 3460-3470.
- [9] SOZEN E, KARADEMIR B, OZER N K. Basic mechanisms in endoplasmic reticulum stress and relation to cardiovascular diseases[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 78: 30-41.
- [10] FERNÁNDEZ A, ORDÓÑEZ R, REITER R J, *et al.* Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis[J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(3): 292-307.
- [11] LI L, TAN H, GU Z, *et al.* Heat stress induces apoptosis through a Ca²⁺-mediated mitochondrial apoptotic pathway in human umbilical vein endothelial cells[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(12): e111083.
- [12] 丰梅,付凌玲张,伟华,等.内质网应激调控细胞自噬和凋亡[J].中国细胞生物学报,2018,40(3):455-462.
- [13] 张丽,王江,王秀艳,等.动脉粥样硬化大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 以及冠状动脉巨噬细胞 CD68 的变化[J].中国老年学杂志,2013,33(21):5391-5393.
- [14] 陈欢,刘永生.PM_{2.5} 对动脉粥样硬化的影响及机制[J].预防医学,2021,33(10):1017-1021.
- [15] ZHU X, ZHAO P, LU Y, *et al.* Potential injurious effects of the fine particulate PM_{2.5} on the progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice by activating platelets and leukocytes[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(1): 250-261.
- [16] WANG D, WEI Y, PAGLIASSOTTI M J. Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(2): 943-951.

- L-arabinofuranoside protects against hydrogen peroxide? induced apoptosis of human umbilical vein endothelial cells via a PI3K/Akt/Bad-dependent pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 488-494.
- [16] SAFAEIAN L, SAJJADI S E, JAVANMARD S H, *et al*. Protective effect of Melissa officinalis extract against H₂O₂-induced oxidative stress in human vascular endothelial cells[J]. *Res Pharm Sci*, 2016, 11(5): 383-389.
- [17] ZHANG J, HE Y, YAN X, *et al*. MicroRNA-483 amelioration of experimental pulmonary hypertension[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(5): e11303-e11308.
- [18] ZHANG Y, BI J, HUANG J, *et al*. Exosome: A Review of Its Classification, Isolation Techniques, Storage, Diagnostic and Targeted Therapy Applications[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 6917-6934.
- [19] YING W, GAO H, DOS REIS F C G, *et al*. MiR-690, an exosomal-derived miRNA from M2-polarized macrophages, improves insulin sensitivity in obese mice[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(4): 781-790.
- [20] THÉRY C, WITWER K W, AIKAWA E, *et al*. Minimal in-formation for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines[J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750-1535784.
- [21] FU Y, GAO X, HE G H, *et al*. Protective effects of umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes in a diabetic rat model through live retinal imaging[J]. *Int J Ophthalmol*, 2021, 14(12): 1828-1833.
- [22] 杨莉, 黄娇, 彭媛, 等. 奈达铂对乳腺癌细胞增殖、侵袭转移、凋亡及 TLR4/NF-κB 信号通路的影响[J]. *西部医学*, 2022, 34(1): 140-145, 150.
- [23] LIU H, HU X, JIANG R, *et al*. CQMUH-011 Inhibits LPS-Induced Microglia Activation and Ameliorates Brain Ischemic Injury in Mice[J]. *Inflammation*, 2021, 44(4): 1345-1358.
- [24] SHI J, LV H, TANG C, *et al*. Mangiferin inhibits cell migration and angiogenesis via PI3K/AKT/mTOR signaling in high glucose? and hypoxia? induced RRCECs[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 473-478.

(收稿日期:2022-04-01;修回日期:2022-11-29;编辑:刘灵敏)

(上接第 322 页)

- [17] EGNATCHIK R A, LEAMY A K, JACOBSON D A, *et al*. ER calcium release promotes mitochondrial dysfunction and hepatic cell lipotoxicity in response to palmitate overload[J]. *Mol Metab*, 2014, 3(5): 544-553.
- [18] RICE M B, CAVALLARI J, FANG S, *et al*. Acute decrease in HDL cholesterol associated with exposure to welding fumes[J]. *J Occup Environ Med*, 2011, 53(1): 17-21.
- [19] YAN B, LI J, GUO J, *et al*. The toxic effects of indoor atmospheric fine particulate matter collected from allergic and non-allergic families in Wuhan on mouse peritoneal macrophages[J]. *Appl Toxicol*, 2016, 36(4): 596-608.
- [20] 赵培, 刘晶, 于芳, 等. PM2.5 对 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化的影响及机制[J]. *西部医学*, 2021, 33(3): 326-329, 335.
- [21] LENNA S, HAN R, TROJANOWSKA M. Endoplasmic reticulum stress and endothelial dysfunction[J]. *IUBMB life*, 2014, 66(8): 530-537.
- [22] LUO B, LEE A S. The critical roles of endoplasmic reticulum chaperones and unfolded protein response in tumorigenesis and anticancer therapies[J]. *Oncogene*, 2013, 32(7): 805-818.
- [23] ZHU G, LEE A S. Role of the unfolded protein response, GRP78 and GRP94 in organ homeostasis[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(7): 1413-1420.

(收稿日期:2022-04-28;修回日期:2022-12-19;编辑:刘灵敏)