

- [19] Breese N, George A, Pauers L, et al. Peripheral inflammation selectively increases TRPV1 function in IB4-positive sensory neurons from adult mouse [J]. *Pain*, 2005, 115 (1):37-49.
- [20] Yang X, Han JQ, Liu R. Effects of experimental colitis on the expressions of calcitonin gene-related peptide and vanilloid receptor 1 in rat spinal cord sensory neurons [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2008, 60(1):143-148.
- [21] Pan HL, Zhang Q, Zhao ZQ. Involvement of lysophosphatidic acid in bone cancer pain by potentiation of TRPV1 via PKC pathway in dorsal root ganglion neurons [J]. *Mol Pain*, 2010, 6(1):85-95.
- [22] Czifra G, Varga A, Nyeste K, et al. Increased expressions of cannabinoid receptor-1 and transient receptor potential vanilloid-1 in human prostate carcinoma [J]. *J Cancer Res and Clin Oncol*, 2009, 135(4):507-514.
- [23] Domotor A, Peidl Z, Vincze A, et al. Immunohistochemi-
• 综 述 •
- cal distribution of vanilloid receptor, calcitonin-gene related peptide and substance P in gastrointestinal mucosa of patients with different gastrointestinal disorders [J]. *Inflammopharmacology*, 2005, 13:161-177.
- [24] Liddle RA. The Role of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in pancreatitis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1772(8):869-878.
- [25] Lazzeri M, Vannucchi MG, Spinelli M, et al. Transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) expression changes from normal urothelium to transitional cell carcinoma in human bladder [J]. *Eur Urol*, 2005, 48(5):691-698.
- [26] Bode AM, Cho YY, Zheng D, et al. Transient receptor potential type vanilloid1 suppresses skin carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(7):905-913.

(收稿日期:2011-08-23 修回日期:2011-10-09)

内质网应激与免疫炎症反应的研究进展*

钟河江 综述, 杨天德 审校

(第三军医大学新桥医院麻醉科, 重庆 400037)

关键词:内质网;未折叠蛋白反应;免疫炎症反应

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.02.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)02-0201-03

内质网是具有重要生理功能的细胞器,是细胞内 Ca^{2+} 贮存器,负责蛋白的生物合成、折叠、组装和修饰。内质网对各种刺激非常敏感,蛋白折叠需求增强或外界刺激等因素,均可引起内质网蛋白折叠负荷与蛋白折叠能力之间的不平衡,造成未折叠蛋白或错误折叠蛋白在内质网腔内蓄积,即诱发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。为了确保蛋白折叠的精准性,防止未折叠蛋白或错误折叠蛋白在内质网腔内蓄积,ERS可激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。UPR是一种复杂的多信号转导通路,主要通过3种跨内质网膜蛋白启动:肌醇需要酶1(inositol requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶受体样内质网激酶(protein kinase receptor-like ER kinase, PERK)和激活转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)。通过增强蛋白折叠、促进未折叠蛋白或错误折叠蛋白降解、减缓蛋白质翻译等,UPR在维持细胞内环境稳定及细胞功能方面有重要作用。近年来研究发现ERS与免疫炎症反应关系密切,在免疫细胞功能调控和免疫炎症性疾病的发病机制中起重要作用。本文对ERS与免疫炎症反应的相关研究进展进行简要综述。

1 ERS与炎症反应

研究发现UPR与炎症信号转导通路之间通过各种机制存在相互联系,包括核因子- κB (NF- κB)和分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的JNK(JUN N-末端激酶)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)及内质网钙

释放等。NF- κB 是一种重要的转录调控因子,在炎症反应中起重要作用。内质网蛋白折叠负荷增加(如病毒感染)可导致NF- κB 激活。研究发现钙耦剂剂和抗氧化剂有助于ERS时激活NF- κB ^[1],由此推测NF- κB 激活可能是氧化应激和(或)钙渗漏所致^[2]。UPR可通过PERK-eIF2 α 介导的翻译减缓直接促进NF- κB 激活^[3]。I κB 的半衰期较NF- κB 的短,翻译减缓可增加NF- κB 与I κB 之间的比率,因此,ERS时,游离NF- κB 可转位到细胞核中。运用内质网诱导剂处理细胞及紫外线照射细胞均可观察到这种效应,这2种处理因素均可激活PERK通路^[3-4]。一般而言,ERS可激活MAPK和NF- κB ,引起细胞活化。通过IRE1-ASK1通路,UPR具有激活应激激酶的能力,包括JNK和p38 MAPK^[5]。同样,UPR可通过多种机制激活NF- κB ,如通过IRE1通路和(或)PERK-eIF2 α 通路。

在哺乳动物,IRE1 α 可能在ERS与炎症反应信号转导通路中具有重要作用。ERS时,IRE1 α 自磷酸化可诱导其细胞质区域发生构象变化,与衔接蛋白肿瘤坏死因子- α 受体相关因子2[tumour-necrosis factor- α (TNF- α)-receptor-associated factor 2, TRAF2]结合^[6]。IRE1 α -TRAF2复合物能招募I κB 激酶(IKK),磷酸化I κB ,导致I κB 发生降解和NF- κB 核转位。在缺失IRE1 α 的小鼠胚胎成纤维细胞,ERS可诱导NF- κB 激活并产生炎症因子TNF- α ^[7]。IRE1 α -TRAF2复合物也能招募蛋白激酶JNK,导致JNK激活。活化的JNK可通过磷酸化转录因子活化蛋白1(activator protein-1, AP-1)诱导炎症基因表达。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171803)。

在缺失 IRE1 α 的小鼠胚胎成纤维细胞观察到 ERS 诱导的 JNK 激活受损,推测 IRE1 α 可能在 ERS 与炎症之间提供了一个联系^[6]。IRE1 α -TRAF2 复合物的形成似乎在 ERS 时 JNK 和 NF- κ B 激活方面起重要作用。然而,ERS 如何诱导 JNK 和 NF- κ B 相关信号转导需要进一步研究。

有关 UPR 抗炎的分子机制目前尚未完全明确。然而,研究发现 NF- κ B 的一种负性调节因子 A20 可被 ERS 诱导,这种分子可能参与 ERS 状态下对炎性刺激的迟钝反应^[8]。另一种可能是 TRAF2 参与。在 TNF- α 信号转导中,TNF 受体 1 (TNF receptor 1, TNFR1)、TNFR1 相关死亡结构域(TNFR1-associated death domain, TRADD)、TNFR 相互作用蛋白(RIP)和 TNF2 是 NF- κ B 激活所必需的。近来, Hu 等^[7]报道毒胡萝卜素(内质网钙离子 ATP 酶抑制剂)或衣霉素(蛋白糖基化抑制剂)处理细胞, TNFR1、TRADD 和 RIP 蛋白与未处理细胞均保持在相同水平,而 TRAF2 蛋白质表达水平呈选择性地下调。因此,ERS 时,NF- κ B 对 TNF- α 的迟钝反应可能由 TRAF2 下调所致。

内质网腔氧化状态和钙离子浓度严重影响多肽折叠及内质网分子伴侣功能。内质网腔内钙离子浓度是细胞质中的几千倍,错误折叠蛋白蓄积可引起钙离子从内质网腔内渗漏,释放的钙离子在线粒体基质中被浓缩,引起线粒体内膜去极化,扰乱电子转运,使 ROS 生成增加。线粒体 ROS 可通过增加内质网钙离子释放通道敏感性及蛋白错误折叠,进一步促进内质网释放钙离子。另外,内质网氧化蛋白折叠时,还原当量从蛋白折叠底物硫基转移给分子氧,生成具有膜通透性的过氧化氢。通过这种前向性循环,钙离子释放、ROS 生成和蛋白错误折叠等均可激活钙离子依赖性蛋白激酶(如 JNK 和 NF- κ B),导致炎症反应。

炎性因子也可引发 ERS 并激活 UPR。在纤维肉瘤细胞 TNF- α 可引发 ERS,激活 PERK、IRE1 α 和 ATF6^[9]。TNF- α 、IL-1 β 和(或)IL-6 在肝细胞可诱导 ERS,引起 CREBH 激活,从而介导急性期反应^[10]。在少突神经胶质细胞,T 细胞来源的细胞因子 γ -干扰素(IFN- γ)也与 PERK 激活和 ERS 诱导凋亡相关^[11]。尽管细胞因子诱发 ERS 的机制并不完全清楚,但有研究表明细胞因子可触发内质网释放钙离子及 ROS 蓄积,干扰蛋白质折叠和线粒体代谢^[9,11]。

2 UPR 在 B 细胞中的作用

UPR 在 B 淋巴细胞发育过程中起着重要的作用,其中 XBP1 在免疫球蛋白分泌性浆细胞发育过程中具有重要作用^[12-13]。虽然,XBP1 缺陷型 B 细胞可表达正常水平的 B220、IgM 和 IgD,对 CD40 特异性抗体和 IL-4 或 LPS 表现出正常的增殖反应,并且细胞表面激活标志分子表达、类别转换能力(class switching ability)及分泌细胞因子功能均正常,然而,Xbp-/-Rag-/-嵌合子小鼠所有的同种异型(isotype)免疫球蛋白均低于基础水平,不能对 T 细胞依赖性和 T 细胞非依赖性抗原产生足量的抗体反应,而且容易被多瘤病毒所感染。分离自免疫的 Xbp-/-Rag-/-嵌合子小鼠的 B 细胞不能表达 CD138(也称为多配体蛋白聚糖-1, syndecan-1),CD138 是浆细胞的标志分子,并且在次级淋巴器官也没观察到浆细胞^[12]。这些发现表明 XBP1 是浆细胞发育所必需的,但具体机制仍需进一步研究。随后研究证实,Xbp-/-Rag-/-嵌合子小鼠浆细胞发育和功能缺陷是由于 B 细胞 UPR 障

碍^[13-14]。首先,应用 LPS 或 CD40 特异性抗体和 IL-4 刺激正常 B 细胞可诱导 XBP1 mRNA 表达与剪接,这种过程与抗体分泌细胞发育过程中免疫球蛋白重链在内质网腔蓄积相一致。其次,LPS 刺激 B 细胞可诱导 UPR 靶基因表达^[15],如葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)和葡萄糖调节蛋白 94(GRP94)。而且,XBP1 缺陷 B 细胞转染表达 XBP1-S 的逆转录病毒可恢复浆细胞分化和抗体分泌。XBP1 缺陷 B 细胞的基因表达谱中有许多 XBP1 靶基因,包括参与内质网膨胀、抗体分泌及细胞生长的基因。有趣的是,IgM 合成和分泌需要 XBP1,但 μ 蛋白降解并不需要 XBP1^[16]。并且发现 B 细胞受体(B-cell receptor, BCR)信号转导自身迅速而短暂地上调 XBP1、GRP78 和 GRP94 mRNA 表达,但并不诱导浆细胞分化^[17]。这表明 BCR 信号转导可“致敏”UPR,并在 UPR 激活之前有大量的免疫球蛋白合成。总之,这些研究结果提示 B 细胞向浆细胞成熟期间内质网和分泌装置共同扩张,这与浆细胞分泌功能增加相适应。

除 XBP1 外,IRE1 α 在 B 细胞发育的许多阶段都相当重要。IRE1 α 缺陷 B 细胞表现出抗体产生缺陷,这与 XBP1 缺陷 B 细胞相似。然而,IRE1 α 缺陷 B 细胞不能越过前 B 细胞阶段向前发育,这种效应并不是因为 IRE1 α 缺少激酶或核糖核酸内切酶活性。受刺激的 B 细胞中 ATF6 发生分解,提示 ATF6 轴在终末 B 细胞分化中也具有功能。然而,由于 PERK 缺陷型 B 细胞可发育成正常的抗体分泌浆细胞,所以 PERK 轴似乎对浆细胞分化不起明显的作用。

3 UPR 在树突细胞中的作用

树突细胞(dendritic cells, DCs)在始动及维持免疫反应方面有重要作用,XBP1 在 DCs 发育及生存中也具有重要作用。应用 RAG2 胚胎补体系统,发现 Xbp-/-Rag-/-嵌合子小鼠常规 DCs 和类浆细胞均缺陷,并且这些 DCs 在应用 TLR 配体刺激后存活降低^[18]。与正常对照小鼠相比,Xbp-/-Rag-/-嵌合子小鼠脾脏 CD11b⁺CD11c⁺常规 DCs 的数量降低了 50%,并且脾脏 B220⁺CD11c^{med}类浆细胞 DCs 数量约降低 70%。将 XBP1 逆转录病毒转入 Xbp-/-骨髓细胞可恢复 Xbp-/- DC 表型,并最终使分离培养的 DCs 数量增加。另外,将显性阴性 XBP1 蛋白转入一种转化的 DC 系,当 DC 肿瘤细胞注射入野生型小鼠时,可使肿瘤细胞生长受损。在新分离和转化的 DC 系,可检测到 XBP1 剪接。总之,这些结果表明 UPR 与 DCs 功能相关,这可能与其抗原提呈和细胞因子分泌有关。

4 ERS 与免疫炎症性疾病

4.1 肥胖和 II 型糖尿病 肥胖和 II 型糖尿病,不论是由生活方式还是由基因缺陷引起,内质网功能均增强,特别是肝脏、脂肪组织和胰腺组织的结构变化,对蛋白合成需求增加。内质网功能障碍与 JNK、NF- κ B 激活及胰岛素抵抗有关。在肥胖动物的肝脏和脂肪组织发现 PERK、IRE1 α 及其下游效应因子被激活^[19]。ERS 时,IRE1 α 激活能招募 TRAF2 并触发 JNK 激活^[6]。Xbp1+/-小鼠食用高脂饮食,其肝脏和脂肪组织 PERK、IRE1 α 和 JNK 激活增强,IRS1 磷酸化降低,并与胰岛素抵抗有关^[19]。推测认为 XBP1 信号转导受损使蛋白折叠功能减弱,造成胰岛素抵抗,但需进一步研究证实。另外,由于 IRE1 α 和 PERK 激活可导致 NF- κ B 激活(通过 IKK 激活和翻译减缓),仍需要进一步证实 IRE1 α 和 PERK 在协同 JNK 和

NF- κ B 激活中的重要性,以及这种协同激活对胰岛素抵抗和炎症相关的肥胖和 II 型糖尿病的影响。

4.2 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,免疫与代谢之间的相互作用引起动脉管壁系统发生损害。巨噬细胞胆固醇沉积、炎症和细胞死亡对这种损害的形成与进展有十分重要的作用。研究表明 UPR 和炎症是动脉粥样硬化发展的基础,巨噬细胞内质网膜游离胆固醇蓄积可引起钙释放、UPR 激活及 CHOP 诱导的凋亡^[20]。巨噬细胞游离胆固醇负荷可激活 NF- κ B 和 MAPKs p38、ERK1/2 和 JNK,由此诱导炎症因子(包括 TNF- α 和 IL-6)基因表达,其中 JNK 和 NF- κ B 激活可能是通过 PERK 和 IRE1 α 介导^[21]。UPR、ERS 诱导的凋亡与炎症之间的联系可能有助于解释进展性动脉粥样硬化中游离胆固醇蓄积与炎症之间的联系。除了巨噬细胞游离胆固醇负荷之外,氧化修饰的脂质可诱导主动脉内皮细胞 ERS 和 UPR 激活^[22]。而且,研究发现在主动脉内皮细胞,转录因子 ATF4 和 XBP1 参与炎症因子 IL-6 和趋化因子 IL-8、CC-趋化因子配体 2(CCL2)和 CXCL3 的生成^[22]。因此,UPR 信号转导是血管炎症的一种重要调控因素,是动脉粥样硬化内皮细胞功能障碍的可能因素之一。

4.3 神经变性疾病 大多数急性和慢性神经变性疾病与炎症有关,包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)和帕金森氏病(Parkinson's disease)等,这些疾病均与蛋白聚集相关。研究表明蛋白聚集相关疾病可能存在蛋白酶体受抑,阻碍内质网相关蛋白质降解(ER-associated protein degradation,ERAD),导致未折叠蛋白在内质网腔蓄积。目前仍缺乏研究支持这些疾病的病理是由于 ERAD 缺陷诱发 ERS 所致,然而 ERAD 和/或线粒体功能相关的基因突变可诱发帕金森氏病^[23]。另外,CHOP 基因缺失可阻止神经毒素诱导的帕金森氏病小鼠发生凋亡^[24]。尽管神经变性疾病的具体机制仍不清楚,但蛋白质折叠、钙信号、氧化还原内稳态及炎症等均与其发生、发展相关。

4.4 炎性肠病 炎性肠病是肠道黏膜免疫性疾病。近年来发现 UPR 可能是炎性肠病的发病机理之一。Kaser 等^[25]将结肠炎小鼠 XBP1 基因缺失,产生条件性 XBP1 等位基因缺失小鼠,其能在小肠上皮细胞特异性 XBP1 基因缺失,这种细胞 ERS 会增加,而且,XBP1 突变小肠上皮发生广泛性炎症,然而,分泌细胞系不是出现缺失(如潘氏细胞),就是数量明显降低(如杯状细胞)。虽然没有观察到自发性结肠炎,但动物对实验性结肠炎的易感性增加。炎性肠病患者的健康及炎性组织均发现 XBP1-S 型 mRNA 表达水平增加,提示发生 ERS。研究表明炎性肠病与位于染色体 22 q12 上的基因座有密切联系,即 XBP1 基因所在位置,因此,XBP1 可能有助于评估炎性肠病的遗传易感性。

5 展 望

由于 ERS 和免疫炎症反应受多种因素同时调节,因此,不可能存在整合免疫炎症反应与 ERS 信号转导的单一反应负责特异性疾病的发病机制,有效的治疗措施就必需是通过改变整体的生物结果而不是靶向单一通路来重建功能性内稳态。对于各种 ERS 信号转导通路在介导炎症反应中的生理学意义需要进行大量实验研究,这对提高免疫炎症性疾病发生、发展的整体认识,以及如何应用治疗措施去调控 ERS 与免疫炎症反应具有重要意义。

参考文献:

- [1] Pahl HL, Baeuerle PA. Activation of NF-kappa B by ER stress requires both Ca²⁺ and reactive oxygen intermediates as messengers[J]. FEBS Lett, 1996, 392(2):129-136.
- [2] Deniaud A, Sharaf el dein O, Maillier E, et al. Endoplasmic reticulum stress induces calcium-dependent permeability transition, mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis[J]. Oncogene, 2008, 27(3):285-299.
- [3] Deng J, Lu PD, Zhang Y, et al. Translational repression mediates activation of nuclear factor kappa B by phosphorylated translation initiation factor 2[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(23):10161-10168.
- [4] Wu S, Tan M, Hu Y, et al. Ultraviolet light activates NF kappa B through translational inhibition of I kappa B alpha synthesis[J]. J Biol Chem, 2004, 279(33):34898-34902.
- [5] 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.
- [6] Urano F, Wang X, Bertolotti A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1[J]. Science, 2000, 287(5453):664-666.
- [7] Hu P, Han Z, Couvillon AD, et al. Autocrine tumor necrosis factor alpha links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1 alpha-mediated NF-kappa B activation and down-regulation of TRAF2 expression[J]. Mol Cell Biol, 2006, 26(8):3071-3084.
- [8] Hayakawa K, Hiramatsu N, Okamura M, et al. Acquisition of anergy to proinflammatory cytokines in nonimmune cells through endoplasmic reticulum stress response: a mechanism for subsidence of inflammation[J]. J Immunol, 2009, 182(2):1182-1191.
- [9] Xue X, Piao JH, Nakajima A, et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) induces the unfolded protein response (UPR) in a reactive oxygen species (ROS)-dependent fashion, and the UPR counteracts ROS accumulation by TNF alpha[J]. J Biol Chem, 2005, 280(40):33917-33925.
- [10] Zhang K, Shen X, Wu J, et al. Endoplasmic reticulum stress activates cleavage of CREBH to induce a systemic inflammatory response[J]. Cell, 2006, 124(3):587-599.
- [11] Lin W, Harding HP, Ron D, et al. Endoplasmic reticulum stress modulates the response of myelinating oligodendrocytes to the immune cytokine interferon-gamma[J]. J Cell Biol, 2005, 169(4):603-612.
- [12] Reimold AM, Iwakoshi NN, Manis J, et al. Plasma cell differentiation requires the transcription factor XBP-1[J]. Nature, 2001, 412(6844):300-307.
- [13] Iwakoshi NN, Lee AH, Vallabhajosyula P, et al. Plasma cell differentiation and the unfolded protein response intersect at the transcription factor XBP-1[J]. Nat Immunol, 2003, 4(4):321-329.
- [14] Shaffer AL, Shapiro-Shelef M, Iwakoshi (下转第 206 页)

培养模式势在必行。

SP 作为现代医学教育的辅助手段和技术,以 SP 模拟现场的方式进行教学,让学生在真实地再现的场景中体验实际工作要处理和解决的问题,可以使学生掌握面对真实患者时需要的基本技能,降低医学生面对真实患者的紧张或生疏心理,同时,选择的 SP 对疾病的发病、起病症状以及治疗经过比较了解,能比较真实地反映该疾病的临床表现,可重复的问诊及体格检查,让医学生掌握典型疾病的问诊及查体,同时加强医学生面对某些特殊医疗事件时进行医患沟通的能力,促进《内科学》临床实践教学水平的提高,并且为医学生顺利走上临床岗位,成为一名优秀医务工作者打下坚实的基础^[4-6]。

在作者所在《内科学》教研室,应用 SP 调查发现,实施 SP 教学的班级,学生实际应用知识的能力、动手能力、应急处理能力及医患沟通能力均优于未应用 SP 教学班级的学生。同时,大多数学生表示,SP 在《内科学》临床教学中的应用,能提高他们的问诊及查体技能水平,深化对疾病的认识,使教学活动变得生动,有利于临床理论知识与临床实践的结合,同时强化的医患沟通能力训练使他们在走上临床工作岗位后,受益匪浅,并表示愿意继续接受 SP 教学方法。在应用 SP 教学的过程中,笔者也发现一些问题,例如所培训的 SP 在一定程度上表演性质较强,对答过于机械化、书面化,这使得某些病例真实感下降,因此,在今后的 SP 培训上需要加大培训力度,力争 SP 在表现疾病特征上更加贴近原有疾病患病状态。但勿容置疑,SP 的应用具有传统教学所不具备的独特优势,并且实践证实

SP 教学效果良好,在《内科学》实践教学中 SP 教学具有一定的推广价值。

参考文献:

- [1] 潘琼,薛敏,曾飞,等. 标准化患者在妇产科临床见习教学中的应用初探[J]. 临床医学工程, 2010, 17(1): 133-134.
- [2] Errichetti AM, Gimpel JR, Boulet JR. State of the art in standardized patient programs; A survey of osteopathic medical schools[J]. Medical Education, 2002, 102(11): 627-631.
- [3] 唐昊,姚定康,朱梁,等. 标准化患者在呼吸内科临床教学中的应用初探[J]. 中国医学教育技术, 2009, 23(2): 106-107.
- [4] Alistair MS, Malcom RL, Zosia HM, et al. Factor analysis can be a useful standard setting tool in a high stakes OSCE assessment[J]. Medical Education, 2004, 38(8): 825-831.
- [5] 段志军,金艳玲,杜建玲,等. 将医学生作为标准化患者用于问诊考核的实验与分析[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(21): 2683-2685.
- [6] 沈婷,邹扬,廖青,等. 标准化患者(SP)的培训[J]. 中国高等医学教育, 2006, 9(1): 87-90.

(收稿日期:2011-06-20 修回日期:2011-07-28)

(上接第 203 页)

NN, et al. XBP1, downstream of Blimp-1, expands the secretory apparatus and other organelles, and increases protein synthesis in plasma cell differentiation[J]. Immunity, 2004, 21(1): 81-93.

- [15] Gass JN, Gifford NM, Brewer JW. Activation of an unfolded protein response during differentiation of antibody-secreting B cells[J]. J Biol Chem, 2002, 277(50): 49047-49054.
- [16] Tirosh B, Iwakoshi NN, Glimcher LH, et al. XBP-1 specifically promotes IgM synthesis and secretion, but is dispensable for degradation of glycoproteins in primary B cells[J]. J Exp Med, 2005, 202(4): 505-516.
- [17] Skalet AH, Isler JA, King LB, et al. Rapid B cell receptor-induced unfolded protein response in nonsecretory B cells correlates with pro-versus antiapoptotic cell fate[J]. J Biol Chem, 2005, 280(48): 39762-39771.
- [18] Iwakoshi NN, Pypaert M, Glimcher LH. The transcription factor XBP-1 is essential for the development and survival of dendritic cells[J]. J Exp Med, 2007, 204(10): 2267-2275.
- [19] Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes[J]. Science, 2004, 306(5695): 457-461.
- [20] Feng B, Yao PM, Li Y, et al. The endoplasmic reticulum

is the site of cholesterol-induced cytotoxicity in macrophages[J]. Nat Cell Biol, 2003, 5(9): 781-792.

- [21] Li Y, Schwabe RF, DeVries-Seimon T, et al. Free cholesterol-loaded macrophages are an abundant source of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6; model of NF-kappa B and map kinase-dependent inflammation in advanced atherosclerosis[J]. J Biol Chem, 2005, 280(23): 21763-21772.
- [22] 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.
- [23] Wang HQ, Takahashi R. Expanding insights on the involvement of endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2007, 9(5): 553-561.
- [24] Silva RM, Ries V, Oo TF, et al. CHOP/GADD 153 is a mediator of apoptotic death in substantia nigra dopamine neurons in an in vivo neurotoxin model of parkinsonism[J]. J Neurochem, 2005, 95(4): 974-986.
- [25] Kaser A, Lee AH, Franke A, et al. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease[J]. Cell, 2008, 134(5): 743-756.

(收稿日期:2011-07-12 修回日期:2011-09-12)