

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.12.030

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200408.1202.002.html\(2020-04-08\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200408.1202.002.html(2020-04-08))

## 内质网应激与肝脏缺血再灌注损伤的研究进展\*

潘宁波<sup>1,2</sup>综述,张旭阳<sup>1,2</sup>,杨龙灿<sup>3</sup>,余曦<sup>4</sup>,张莹<sup>1,2△</sup>审校

(1. 贵州省人民医院肝胆外科,贵阳 550000;2. 遵义医科大学研究生院,贵州遵义 563000;  
3. 铜仁市人民医院肝胆外科,贵州铜仁 554300;4. 贵州省人民医院急诊外科,贵阳 550000)

**[摘要]** 内质网应激(ERS)是一种重要的信号反应通路,属于细胞自我保护机制。ERS时,首先启动生存途径——未折叠蛋白反应(UPR),而长时间的ERS将会启动细胞凋亡途径。肝脏组织中包含着丰富的内质网结构,肝脏缺血再灌注损伤(HIRI)时,低氧、缺血、氧化应激等因素会引起ERS。近年来研究发现,ERS与HIRI关系密切,并且适宜的ERS对HIRI有一定的保护作用,还与肝纤维化、病毒性肝炎等疾病有关,进一步研究ERS机制,将为临床工作中肝病的治疗提供新方向。

**[关键词]** 内质网应激;肝脏缺血再灌注损伤;未折叠蛋白反应

**[中图分类号]** R364.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)12-2029-05

## Research progress of endoplasmic reticulum stress and hepatic ischemia-reperfusion injury\*

PAN Ningbo<sup>1,2</sup>, ZHANG Xuyang<sup>1,2</sup>, YANG Longcan<sup>3</sup>, YU Xi<sup>4</sup>, ZHANG Ying<sup>1,2△</sup>

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550000, China; 2. The Graduate School, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 3. Department of Hepatobiliary Surgery, Tongren Municipal People's Hospital, Tongren, Guizhou 554300, China; 4. Department of Emergency Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550000, China)

**[Abstract]** Endoplasmic reticulum stress (ERS) is an important signaling reaction pathway, which belongs to the mechanism of cell self-protection. In ERS, the survival way-unfolded protein response (UPR) is initially started, and the long time ERS will initiate the apoptotic pathway. There are abundant endoplasmic reticulum (ER) structures in liver tissue. In the hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI), hypoxia, ischemia, oxidative stress and other factors can cause ERS. Recent studies have found that ERS is closely related to hepatic ischemia-reperfusion injury, and the appropriate ERS has a certain protective effect on HIRI. It is also associated with liver fibrosis, viral hepatitis and other diseases, the further study on ERS mechanism will provide a new direction for the treatment of liver diseases in the future clinical work.

**[Key words]** endoplasmic reticulum stress; hepatic ischemia-reperfusion injury; unfolded protein response

肝脏缺血再灌注损伤(HIRI)的防治一直都困扰着肝胆外科医生,最新研究表明:HIRI机制指肝脏组织缺血一段时间后血流重新灌注,引起炎症因子、氧化应激、能量代谢紊乱、氧自由基生成等改变,使损伤进一步加重的现象。HIRI是肝脏外科手术过程中难以避免的并发症,严重阻碍了肝脏手术在临床中的发展,并且不利于患者的术后管理及康复。因此,目前的临床工作中,如何采取措施去预防和减轻HIRI、促

进术后肝功能快速恢复是临床面临的难题。近年来越来越多的研究表明,HIRI与内质网应激(ERS)有着密切的关系。目前已有研究证实:HIRI可使内质网产生应激。ERS是一种新的重要机制,是一种自我保护的信号通路,是所有真核细胞修饰和分泌蛋白的主要场所。当细胞由于缺糖、缺血、缺氧、炎症介质等损伤刺激时会引起内质网内未折叠蛋白和错误折叠蛋白聚集,使内质网功能紊乱,从而引起ERS。ERS

\* 基金项目:贵州省留学人员科技创新项目(黔人项目资助合同[2016]21号);贵州省科技计划项目(黔科基础[2016]1088);贵州省卫生计生委科学技术基金(gzjwkj2018-1-046)。 作者简介:潘宁波(1994—),在读硕士研究生,主要从事肝胆胰脾临床与基础的研究。△ 通信作者, E-mail: zhangyingdoc@163.com。

分两个阶段:第一为保护阶段,内质网首先感受外界损伤刺激因素作出快速应答,从而使细胞产生自我防御,减轻内质网负担;第二为损伤阶段,长时间或连续的 ERS 会激活多条凋亡信号通路;适宜的凋亡仍然对细胞起保护作用,而持续的凋亡将引起细胞的死亡和代谢紊乱<sup>[1]</sup>。ERS 的双重机制提示:适宜的 ERS 可能是预防缺血再灌注损伤的新的治疗方式。本文就以 ERS 的机制与 HIRI 关系的研究进展予以综述,旨在为 HIRI 的防治寻找新的干预靶点。

## 1 内质网和 ERS

内质网主要是由蛋白质和脂类构成,存在于除哺乳动物成熟的红细胞以外的各种真核细胞中,是由生物膜构成的互相通连的片层隙状或小管状系统。内质网是真核细胞内极其重要的细胞器,病理生理机制十分复杂,其包含着维持细胞内钙平衡、脂质合成及蛋白质分泌等过程<sup>[2-4]</sup>。内质网有两种类型:一类是粗糙型内质网,另一类是光滑型内质网。二者的区分在于膜上是否含有核糖体。粗糙型内质网的膜上含有核糖体,其功能主要是蛋白质合成,并把合成后的蛋白质运送到生物体内发挥作用的地方。光滑型内质网的膜上无核糖体,其功能主要是参与调节糖类和脂类的合成,并且与蛋白质的运输和各种生化反应密切相关。内质网是真核生物体内感受外界变化的极其敏感的生物感受器,当缺血、缺氧、氧化应激、代谢紊乱、HIRI 等情况时均能引起 ERS<sup>[5]</sup>。ERS 时主要表现在 3 个方面:(1)未折叠蛋白反应(UPR);(2)内质网过度负荷反应(EOR);(3)固醇调节元件结合蛋白(SREBP)<sup>[6]</sup>。ERS 是细胞对内质网蛋白累积的一种适应性应答方式。ERS 时,首先:启动生存途径——UPR,其原理为:通过 UPR 降低非折叠和错误折叠蛋白在内质网中的表达数量,促进蛋白质的正确折叠,从而使内质网功能在应激的早期处于一个正常生理平衡状态。其次:内质网中仍然会存在一些长时间不能恢复到正常功能的细胞,此时内质网通过持续应激启动细胞凋亡途径(CHOP 通路、JNK 通路、caspase-12 通路)来消除它们,减轻内质网负荷,使内质网功能继续处于稳定、平衡状态。有研究表明,缺血、缺氧、炎症反应、细胞凋亡、氧化应激及疾病等诸多因素都与 ERS 有着密不可分的关系<sup>[7-8]</sup>。因此,近年来对 ERS 过程中细胞生存途径和细胞凋亡途径的机制正在挖掘中。

## 2 ERS——细胞生存途径

当内质网内的代谢和合成途径的稳态遭到破坏时,就会引起 ERS。ERS 早期,细胞迅速启动适应性反应而产生自我防御,降低内质网的损伤并维持其稳定状态,这一过程称为细胞生存途径,其包括:UPR、EOR、SREBP。

### 2.1 UPR

内质网是一个十分敏感的细胞器,当在外界因素

刺激时,如缺血、缺氧、代谢紊乱等情况下,内质网会快速地作出一系列保护措施,这一过程称为 UPR。目前研究发现,UPR 机制是:通过降低内质网内错误或未折叠蛋白聚集,促进蛋白质的正确折叠,以保证内质网内细胞处于一个动态平衡状态<sup>[9]</sup>。UPR 主要功能是:(1)通过细胞生存途径来恢复内质网内细胞的正常功能;(2)内质网持续应激下,通过启动细胞凋亡途径使未折叠或错误蛋白发生凋亡<sup>[10-11]</sup>。UPR 信号通路含有 3 个最经典的下游传感通路:磷酸化细胞外信号调节激酶(PERK)、I 型内质网跨膜蛋白激酶(IRE1)和转录活化因子 6(ATF6)<sup>[12]</sup>。内质网功能处于生理状态时,PERK、IRE1、ATF6 3 种跨膜蛋白与内质网分子伴侣蛋白葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)紧密结合而处于非活性状态。当外界因素刺激时,引起 ERS,使 GRP78 与 PERK、IRE1、ATF6 分离,结合未折叠蛋白;分离后的 3 种跨膜蛋白开始各自感应应激信号并发挥效应,从而对细胞进行保护。

#### 2.1.1 GRP78

GRP78 在整个 ERS 过程中都起着关键的作用,是 ERS 的标志性蛋白分子。GRP78 属热休克蛋白 70 家族的一员。生理状态下,GRP78 在正常细胞中表达微弱或不表达,当与 PERK、IRE1 $\alpha$ 、ATF6 解离时,GRP78 增多,引发相关信号通路的激活<sup>[13]</sup>。有研究表明,ERS 在缺血预处理条件下,通过上调 GRP78 对减轻 IRI 模型的细胞损伤起着保护作用<sup>[14-16]</sup>。还有研究表明 GRP78 在结肠癌、食管癌、胰腺等肿瘤中出现高表达,其可能与肿瘤侵袭性转移有关<sup>[17]</sup>。因此,下调 GRP78 可能作为许多疾病的一个治疗靶点。

#### 2.1.2 PERK 信号通路

研究显示:PERK 信号通路主要参与抑制错误或未折叠蛋白的翻译并降低它们在内质网中的聚集<sup>[18]</sup>。PERK 属于 I 型内质网跨膜蛋白,其 C 端为发挥作用的重要区域和相对保守的丝-苏氨酸蛋白激酶结构域,是复合物 2 $\alpha$ (eIF2 $\alpha$ )上游激酶家族成员。发生 ERS 时,PERK 信号通路往往是最先被激活的,也是早期应激最主要起保护的通路<sup>[19]</sup>。ERS 时,PERK 与 GRP78 分离,PERK 信号通路被激活。激活后的 PERK 能够使翻译起始因子 eIF2 $\alpha$  发生磷酸化,使蛋白质合成停止,从而减轻内质网负荷;其机制是降低未折叠或错误蛋白的聚集和抑制新生蛋白合成<sup>[20]</sup>,这属于细胞临时性的防御机制。同时磷酸化的 eIF2 $\alpha$  能促进转录因子 ATF4 表达的上调。处于激活状态的 ATF4 能促进其下游 CHOP 上调,从而启动细胞凋亡,维持内质网动态平衡。大量研究表明,由于 ATF4 是 CHOP 重要的上游调节因子,使得 CHOP 在 ERS 的凋亡过程中扮演着不可替代的角色<sup>[21]</sup>,故 PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4 通路与 ERS 凋亡途径关系密切,且被证实与多种疾病的发生和发展有关<sup>[22-23]</sup>。近年来,PERK 信号通路在缺血再灌注损伤中的研究逐

渐增多。

### 2.1.3 IRE1 信号通路

IRE1 存在于内质网膜上,兼有核酸内切酶(RNase)活性和丝-苏氨酸蛋白激酶活性。IRE1 普遍存在于哺乳动物中,其有两种构型:IRE1 $\alpha$ (几乎所用细胞组织中均表达,作用广泛)与 IRE1 $\beta$ (只表达于胃肠道,功能局限)<sup>[24]</sup>。ERS 时,IRE1 $\alpha$  与 GRP78 分离,自体发生磷酸化,并激活其自身 RNA 酶的活性<sup>[25]</sup>。活化后的 IRE1 $\alpha$  能诱导其下游信号分子 XBP1、CHOP 的表达,促进凋亡途径的发生;活化的 IRE1 $\alpha$  还可以与肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TRAF2)结合,激活凋亡信号调节酶 1(ASK1)<sup>[26]</sup>。活化的 ASK1 激活其下游的信号分子 JNK,活化 caspase-12 引起细胞凋亡<sup>[27]</sup>。LIU 等<sup>[28]</sup>通过沉默 IRE1 $\alpha$  的表达会抑制肝细胞转录激活因子 3 (STAT3)的激活,而恢复 IRE1 $\alpha$  表达会引起 STAT3 的持续磷酸化的研究发现:IRE1 $\alpha$  可通过调控 STAT3 信号通路,促进肝脏再生而减轻肝损伤。

### 2.1.4 ATF6 信号通路

ATF6 属于内质网膜上的 II 型跨膜蛋白,其 N 端具有转录、激活作用,其 C 端具有感应 ERS<sup>[29]</sup>。ATF6 的激活机制与 PERK 和 IRE1 显著不同。正常生理状态时,ATF6 以酶原(ATF6 p90)形式存在。ERS 后,ATF6 p90 转移至高尔基体,在位点蛋白酶的作用下发生水解,生成促凋亡因子 ATF6 p50,再转入细胞核内,诱导 CHOP 等凋亡因子的表达<sup>[30]</sup>,从而触发凋亡途径,恢复内质网的动态平衡。同时 CHOP 的表达上升,使 Bcl-2/Bax 比值降低,抑制了细胞的抗凋亡能力。RAO 等<sup>[31]</sup>发现,ATF6 在小鼠肝部分热缺血过程中处于高表达状态,使用 ERS 抑制剂 4-苯基丁酸可以抑制 ATF6 信号通路减轻 HIRI 过程中的炎症反应和凋亡途径,以此对肝脏产生保护作用。

## 3 ERS——细胞凋亡

当内质网长时间受到刺激或刺激强度过大时,会引起内质网内大量错误蛋白或未折叠蛋白的数量急剧上升,超过了细胞生存途径所能处理的范围,导致内质网持续应激,从而使内质网内的稳态遭到破坏,最终导致细胞凋亡<sup>[32]</sup>。ERS 所诱导的细胞凋亡通路主要有 3 条:CHOP 通路、JNK 通路、caspase-12 通路。3 条凋亡通路在许多病理生理过程中都扮演着重要的角色。李秀翠等<sup>[33]</sup>的实验表明,当内质网超出自我调节能力时,通过启动内质网膜蛋白 PERK 从而上调 CHOP,最终使细胞凋亡,从而发挥保护作用。ZHU 等<sup>[34]</sup>发现脑缺血再灌注早期应用 JNK 抑制剂,则可减弱 ERS 和细胞凋亡,减轻再灌注损伤。有研究表明:ERS 的细胞凋亡过程中,caspase-12 作为一种重要的水解酶在减轻缺血再灌注损伤中发挥着关键作用。

## 4 ERS 与 HIRI

HIRI 是一个极其复杂的病理、生理过程,是许多疾病都不可避免的,其机制包括缺血和再灌注两部分。缺血过程会导致 ATP 减少、细胞内代谢性酸中毒、线粒体和细胞内钙超载等;再灌注过程会引起活性氧、氧化应激、炎症反应、自身免疫反应等。因此,全面认识 HIRI 损伤的机制,寻找多方法、多渠道的干预措施才能为 HIRI 损伤导致的疾病提供更好的预防和治疗<sup>[35]</sup>,并能减少临床中肝移植、肝切除手术的并发症。有研究显示,ERS 在肾脏、脑、心脏、肝脏等重要器官的缺血再灌注损伤中扮演着重要的角色。冀志勇<sup>[36]</sup>发现 ERS 预处理可以提高肾组织对缺血再灌注损伤的耐受性,其可能的效应机制为:(1)通过上调 GRP78 蛋白表达增强内质网处理未折叠蛋白能力,减轻内质网内错误蛋白聚集;(2)抑制 CHOP 信号途径激活,从而减少细胞凋亡、减轻肾组织炎症反应。徐雪松等<sup>[37]</sup>通过牛磺熊去氧胆酸预处理的大鼠 HIRI 的实验中发现:牛磺熊去氧胆酸可以通过抑制 Kupffer 细胞减轻大鼠肝移植后缺血再灌注损伤。YU 等<sup>[38]</sup>研究结果证实 ERS 能够减轻心肌的缺血再灌注损伤。GRALL 等<sup>[39]</sup>也证实心肌缺血通过局灶缺血后处理,也对心脏起保护作用;其机制是通过上调 ERS 的标志物 GRP78,同时还能够通过抑制凋亡通路降低心肌细胞的凋亡,从而对缺血心肌产生进一步保护作用,提高患者生存质量。目前国内外实验研究表明,在肾脏、脑、心脏等重要器官的缺血再灌注损伤中,GRP78 等内质网伴侣蛋白的表达量急剧增加,引起 ERS,从而对重要器官起到保护作用,尤其在肝脏中表现更为突出。近几年的研究表明,ERS 参与 HIRI,是影响肝移植、肝切除手术预后效果的主要因素之一<sup>[40]</sup>。因此,HIRI 与 ERS 关系的研究成为热点。研究发现,适宜的 ERS 能够通过启动细胞生存途径——UPR 对减轻肝脏损伤起到保护作用。有研究报道,ERS 预处理可以减轻 HIRI<sup>[41]</sup>。因此,可得出:早期、适宜的 ERS 在各种缺血再灌注损伤疾病中都扮演着重要的角色,将是机体对抗疾病的一种重要的自我防御机制,为缺血再灌注损伤的治疗提供新方向,也为药物的发现提供新思路。

## 5 小 结

随着近年来人们对 ERS 与 HIRI 之间关系的研究深入,越来越多的研究证明二者之间存在着密切关系。一方面,HIRI 时,低氧、缺血、炎症因子等相关因素刺激时能够引起 ERS。另一方面,适宜的 ERS 能够减轻 HIRI,其机制可能是:ERS 时首先启动 UPR,减轻肝细胞内未折叠蛋白或错误折叠蛋白的堆积来对早期肝脏的功能和损伤进行一定的保护作用;然而肝脏长时间缺血、缺氧会导致内质网过度的应激而引起细胞的坏死和凋亡,进一步加重肝脏的损伤。因此,ERS 的这种双重机制提示:适宜的 ERS 能够对 HIRI 起到保护作用。笔者利用 ERS 的这种机制猜

想:通过应用某些药物阻断或激动 ERS,能够减轻 HIRI。然而,目前对 ERS 的确切机制尚不清楚,其发生保护作用的病理生理过程也尚待挖掘。进一步研究 ERS 的机制及与 HIRI 之间的关系,将为肝切除、肝移植等手术过程中引起的缺血再灌注损伤的防治提供一个新的干预靶点。

## 参考文献

- [1] KIM I, XU W, REED J C, et al. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities [J]. *Nature R Drug D*, 2008, 7(12): 1013-1030.
- [2] WANG M, KAUFMAN R J. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease [J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 326-335.
- [3] MARCHI S, PATERGNANI S, PINTON P, et al. The endoplasmic reticulum-mitochondria connection: one touch, multiple functions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1837(4): 461-469.
- [4] FU Y, LIU X, GAO M, et al. Endoplasmic reticulum stress induces autophagy and apoptosis while inhibiting proliferation and drug resistance in multiple myeloma through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 61093-61106.
- [5] WANG N, KWON M, CHA J B, et al. Tunica-mycin-induced endoplasmic reticulum stress upregulates the expression of pentraxin 3 in human retinal pigment epithelial cells [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2016, 30(6): 468-478.
- [6] KIM S, JOE Y, KIM H J, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced IRE1? Activation mediates cross-talk of GSK-3? and XBP-1 to regulate inflammatory cytokine production [J]. *J Immunol*, 2015, 194(9): 4498-4506.
- [7] CHEVET E, HETZ C, SAMALI A, et al. Endoplasmic reticulum stress-activated cell reprogramming in oncogenesis [J]. *Cancer D*, 2015, 5(6): 586-597.
- [8] DING M, DONG Q, LIU Z, et al. Inhibition of dynamin-related protein 1 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 60.
- [9] URRÁ H, DUFEY E, AVRIL T, et al. Endoplasmic reticulum stress and the hallmarks of cancer [J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(5): 252-262.
- [10] LEBEAU P, PLATKO K, ALHASHIMI A, et al. Loss-of-function PCSK9 mutants evade the unfolded protein response sensor, GRP78, and fail to induce endoplasmic reticulum stress when retained [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(19): 7329-7343.
- [11] MULLAN L, MULARCZYK E J, KUNG L H, et al. Increased intracellular proteolysis reduces disease severity in an ER stress-associated dwarfism [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(10): 3861-3865.
- [12] TANG C A, CHANG S, PATON A W, et al. Phosphorylation of IRE1 at S729 regulates RIDD in B cells and antibody production after immunization [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(5): 1739-1755.
- [13] LEBEAUPIN C, VALLEE D, HAZARI Y M, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 927-947.
- [14] LIN Y W, CHEN T Y, HUNG C Y, et al. Melatonin protects brain against ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 182-192.
- [15] STEINER N, BORJAN B, HAJEK R, et al. Expression and release of glucose-regulated protein-78 (GRP78) in multiple myeloma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 56243-56254.
- [16] 周彦明, 杨甲梅, 殷正丰, 等. 内质网应激诱导的细胞凋亡与小鼠肝脏缺血再灌注损伤的关系 [J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(8): 870-872.
- [17] ZHAO L, LI H, SHI Y, et al. Nanoparticles inhibit cancer cell invasion and enhance antitumor efficiency by targeted drug delivery via cell surface-related GRP78 [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 10(1): 245-256.
- [18] GONG J, WANG X, WANG T, et al. Molecular signal networks and regulating mechanisms of the unfolded protein response [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2017, 18(1): 1-14.
- [19] GALLOT Y S, BOHNERT K R, STRAUGHN A R, et al. PERK regulates skeletal muscle mass and contractile function in adult mice [J]. *FASEB J*, 2019, 33(2): 1946-1962.
- [20] ROZPEDEK W, PYTEL D, MUCHA B, et al. The role of the PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress [J]. *Curr Mol Med*, 2016, 16(6): 533-544.

- [21] HUGHES D, MALLUCCI G R. The unfolded protein response in neurodegenerative disorders-therapeutic modulation of the PERK pathway[J]. *FEBS J*, 2019, 286(2):342-355.
- [22] SALAROGLIO I C, PANADA E, MOISO E, et al. PERK induces resistance to cell death elicited by endoplasmic reticulum stress and chemotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):91-103.
- [23] TANG J Y, JIN P, HE Q, et al. Naringenin ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in H9c2 myocardial cells: involvement in ATF6, IRE1 $\alpha$  and PERK signaling activation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 424(1/2):111-122.
- [24] BUJISIC B, DE GASSART A, TALLANT R, et al. Impaired IRE1 expression and XBP1 activation is a hallmark of GCB-DLBCL and contributes to tumor growth[J]. *Blood*, 2017, 129(17):2420-2428.
- [25] JIANG D, TAM A B, ALAGAPPAN M, et al. Acridine derivatives as inhibitors of the IRE1 $\alpha$ -XBP1 pathway are cytotoxic to human multiple myeloma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(9):2055-2065.
- [26] ZHU X, ZHANG J, SUN H, et al. Ubiquitination of Inositol-requiring Enzyme 1 (IRE1) by the E3 Ligase CHIP Mediates the IRE1/TRAF2/JNK Pathway[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(44):30567-30577.
- [27] GUO Y, LIN D, ZHANG M, et al. CLDN6-induced apoptosis via regulating ASK1-p38/JNK signaling in breast cancer MCF-7 cells[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(6):2435-2444.
- [28] LIU Y, SHAO M, WU Y, et al. Role for the endoplasmic reticulum stress sensor IRE1 $\alpha$  in liver regenerative responses[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(3):590-598.
- [29] TAY K H, LUAN Q, CROFT A, et al. Sustained IRE1 and ATF6 signaling is important for survival of melanoma cells undergoing ER stress[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(2):287-294.
- [30] SUN L, ZHANG S S, LU S J, et al. Site-1 protease cleavage site is important for the ER stress-induced activation of membrane-associated transcription factor bZIP28 in Arabidopsis[J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(3):270-275.
- [31] RAO J, YUE S, FU Y, et al. ATF6 Mediates a pro-inflammatory synergy between ER stress and TLR activation in the pathogenesis of liver ischemia reperfusion injury[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(7):1552-1561.
- [32] SANO R, REED J C. ER stress-induced cell death mechanisms[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12):3460-3470.
- [33] 李秀翠, 方励, 李志洁, 等. 内质网应激在慢性间歇低氧幼鼠脑损害中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(8):1413-1418.
- [34] ZHU H, XIAO S. Activation and crosstalk between the endoplasmic reticulum road and JNK pathway in ischemia-reperfusion brain injury[J]. *Acta Neurochi*, 2012, 154(7):1197-1203.
- [35] ZHAO G, YU L, GAO W. Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(3):354-367.
- [36] 冀志勇. 内质网应激预处理提高肾组织对缺血再灌注损伤耐受性的作用及机制[D]. 重庆:第三军医大学, 2010.
- [37] 徐雪松, 王孟皓, 白赫, 等. 牛磺熊去氧胆酸抑制 Kupffer 细胞减轻大鼠肝移植后缺血再灌注损伤[J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(18):32-40.
- [38] YU L, LI S, TANG X, et al. Diallyl trisulfide ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury by reducing oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in type 1 diabetic rats: role of SIRT1 activation[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(7):942-954.
- [39] GRALL S, PRUNIER-MIREBEAN D, TAMAREILLE S, et al. Endoplasmic reticulum stress pathway involvement in local and remote myocardial ischemic conditioning[J]. *Shock*, 2013, 39(5):433.
- [40] ZHOU H, ZHU J, YUE S, et al. The dichotomy of endoplasmic reticulum stress response in liver ischemia-reperfusion injury [J]. *Transplantation*, 2016, 100(2):365-372.
- [41] ZHU H, FAN Y, SUN H, et al. Curcumin inhibits endoplasmic reticulum stress induced by cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5):4047-4052.