

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.01.027

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230918.1915.004\(2023-09-19\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230918.1915.004(2023-09-19))

# 内质网应激在甲基苯丙胺使用障碍中的研究进展\*

魏涛<sup>1,2</sup>, 焦东亮<sup>1△</sup>

(1. 蚌埠医学院精神卫生学院, 安徽蚌埠 233030; 2. 淮南市第一人民医院护理部, 安徽淮南 232007)

**[摘要]** 甲基苯丙胺使用障碍是一个持续存在的全球公共卫生问题, 其机制复杂, 涉及脑内多条神经环路和多种神经递质, 且目前尚无有效的治疗药物和方法。该文综述了内质网应激在甲基苯丙胺使用障碍中的作用, 并讨论了可用于缓解甲基苯丙胺诱导的神经毒性损害的治疗策略, 这将有助于甲基苯丙胺使用障碍机制的探索及新的靶点药物的研发。

**[关键词]** 甲基苯丙胺; 神经毒性; 内质网应激; 未折叠蛋白反应; 细胞凋亡; 综述

**[中图分类号]** R749.64 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)01-0139-06

## Research advances in endoplasmic reticulum stress in methamphetamine use disorder\*

WEI Tao<sup>1,2</sup>, JIAO Dongliang<sup>1△</sup>

(1. School of Mental Health, Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233030, China;

2. Department of Nursing, Huainan Municipal First People's Hospital, Huainan, Anhui 232007, China)

**[Abstract]** Methamphetamine use disorder is an ongoing global public health problem with complex mechanisms involving multiple neural circuits and neurotransmitters in the brain, and there are currently no effective drugs and methods to treat it. This article reviews the role of endoplasmic reticulum stress in methamphetamine use disorder and discusses the treatment strategies that can be used to mitigate the methamphetamine-induced neurotoxic damage, which will contribute to the exploration of methamphetamine use disorder mechanisms and the development of new target drugs.

**[Key words]** methamphetamine; neurotoxicity; endoplasmic reticulum stress; unfolded protein response; apoptosis; review

甲基苯丙胺 (methamphetamine, METH) 俗称“冰毒”, 是全世界最常使用的苯丙胺类兴奋剂之一, 其不仅能够激活大脑的奖赏通路, 引起强烈的快感, 还可导致复杂的生理反应, 包括血压升高、高热、抽搐等<sup>[1-2]</sup>, 而长期使用则会对神经系统产生较为广泛的影响, 包括记忆力减退、执行功能下降、精神错乱和依赖性等<sup>[3-5]</sup>。METH 导致神经毒性的机制较为复杂, 目前多从氧化应激、细胞凋亡、炎症反应及线粒体应激等方面进行研究, 越来越多的证据表明, 内质网应激也参与了 METH 诱导神经毒性作用<sup>[6-7]</sup>。为了充分了解内质网应激在 METH 诱导的神经毒性中的机制, 本文综述了内质网应激和氧化应激及炎症反应在 METH 诱导的神经毒性中的作用, 并讨论了可用于减轻内质网应激、缓解 METH 诱导的神经毒性损害

的治疗策略, 以期 METH 使用障碍机制的探索及新的靶点药物的研发提供新的思路。

### 1 内质网应激与未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)

内质网是细胞内蛋白质合成、折叠、修饰及钙存储的主要场所, 在各种病理生理条件下, 如自噬不足、泛素化受损、蛋白酶体降解、氧化应激、炎症、钙离子失调等, 都会破坏内质网的稳态, 导致错误折叠蛋白质的积累, 进而诱发细胞强烈的内质网应激<sup>[8-11]</sup>。在这种应激条件下, UPR 信号转导系统被激活, 以解决应激并恢复内质网稳态。UPR 信号转导途径包括由 3 种内质网定位受体 [蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK)、激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 和肌醇需

求酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)] 介导的 3 个信号分支<sup>[12-14]</sup>, 旨在通过修改细胞转录和翻译程序来解决内质网的蛋白质折叠缺陷。在正常生理条件下, PERK、ATF6、IRE1 与内质网伴侣蛋白[葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78)] 紧密结合, 并保持在非活性单体状态, 当各种原因导致的未折叠或错误折叠蛋白在内质网内积累时, GRP78 与 PERK、ATF6、IRE1 解离并诱导其激活, 使其能够触发 UPR 信号传导来增强内质网的蛋白折叠能力, 抑制新生蛋白的合成并促进错误折叠蛋白的降解, 维持内质网稳态<sup>[15-17]</sup>。UPR 是细胞应对内质网应激的一种自我保护机制, 其主要由以下 3 个下游信号转导途径组成。

### 1.1 PERK 信号通路

PERK 是真核细胞翻译起始因子 2 $\alpha$  (eukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$ , eif2 $\alpha$ ) 的激酶, 当感受到内质网应激信号后, 会特异性地磷酸化其下游的 eif2 $\alpha$ , 抑制蛋白质的翻译, 以降低内质网蛋白质负荷<sup>[12, 18]</sup>。如果持续的内质网应激未能得到解决, PERK 则通过促进激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 介导的 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 的表达而启动细胞凋亡程序<sup>[19-20]</sup>。

### 1.2 IRE1 信号通路

IRE1 被激活后发生寡聚化和磷酸化, 从而发挥其激酶活性, 诱导细胞质转录因子 X-box 结合蛋白-1 (X-box binding protein 1, XBP1) 剪切成剪切体 XBP1-s。XBP1-s 可以上调内质网中与蛋白易位、折叠和分泌相关的基因, 并激活内质网相关蛋白降解 (ER-associated degradation, ERAD) 基因的表达, 清除内质网中未折叠的蛋白质以恢复内质网的稳态。此外, XBP1-s 能促进内质网伴侣蛋白 GRP78 的表达, 以缓解应激反应, 从而恢复细胞内环境稳态, 因此 XBP1-s 和 GRP78 表达的增加也常常被看作内质网应激的重要标志<sup>[21-22]</sup>。

### 1.3 ATF6 信号通路

在内质网应激条件下, ATF6 与 GRP78 分离后被转移到高尔基复合体上裂解形成活性转录因子, 活性剪切后的 ATF6 进入细胞核诱导 GRP78 和 XBP1 的转录来降低蛋白质的积累<sup>[23]</sup>, 同时, ATF6 还可参与 IRE1 $\alpha$  信号通路及激活 CHOP 等引发细胞凋亡<sup>[24]</sup>。

## 2 内质网应激与 METH

### 2.1 METH 诱导的内质网应激与氧化应激相互作用

METH 可以诱导细胞内活性氧 (reactive oxygen

species, ROS) 的产生<sup>[25]</sup>, 而过量产生的 ROS 不仅会消耗细胞内的谷胱甘肽, 破坏内质网腔中的氧化还原状态, 还会破坏内质网的功能, 导致内质网腔中未折叠或错误折叠蛋白的积累, 诱发内质网应激<sup>[26]</sup>。在内质网应激期间未折叠或错误折叠蛋白的积累也会导致产生过量的 ROS, 当 ROS 的产生超过细胞的抗氧化防御能力时会诱发氧化应激, 并对蛋白质的合成和内质网稳态产生负面影响, 进而加重内质网应激<sup>[27]</sup>。此外, METH 可通过下调核因子相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的表达来抑制 Nrf2 介导的抗氧化应激<sup>[28]</sup>, 进而可能导致了内质网应激和细胞凋亡<sup>[29]</sup>。因此, 内质网应激与氧化应激之间的相互作用在 METH 引发的神经毒性中起着重要作用。内质网应激能够诱导产生 ROS, 致使氧化应激加剧, 而氧化应激又能够进一步导致内质网应激的增强。这种相互作用会引发一系列的细胞内环境紊乱, 如线粒体功能障碍、DNA 损伤、炎症反应等, 最终导致神经元的损伤和凋亡。因此, 在 METH 使用障碍的防治中, 内质网应激和氧化应激之间的相互作用需要得到重视, 目标是通过干预这两种机制的调节, 维持细胞内环境的稳定, 从而保护神经元免受损伤。

### 2.2 METH 诱导的内质网应激与炎症反应相互作用

内质网应激与炎症反应之间存在相互作用, 且这种相互作用在 METH 诱导的神经毒性中发挥了重要作用。具体来说, METH 的滥用导致细胞内 METH 及其代谢产物的大量积累, 这些物质干扰了内质网功能, 使内质网无法正常折叠和修复蛋白质。在这种情况下, 内质网应激发生, 并激活转录因子核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路。NF- $\kappa$ B 进一步促进炎症因子的产生和释放, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$  及促炎细胞因子 IL-6 等, 引发炎症反应<sup>[30]</sup>, 并增加神经元受损的程度。此外, 当细胞受到内质网应激时, 部分内质网结构断裂、散布在细胞质中, 并与泛素连接酶系统进行结合, 触发细胞自噬机制<sup>[31]</sup>。细胞自噬是一种细胞自我保护的机制, 可以通过降解异常蛋白和损伤的细胞器来清除细胞中的有害物质。然而, 当内质网应激过度或持续存在, 超过细胞的清除能力时, 将导致无法及时清除积累的异常蛋白和有害物质, 加重细胞损伤和炎症反应, 诱导细胞凋亡的发生。相反, 炎症也可以诱发内质网应激反应。研究发现, 在炎症反应过程中, 促炎细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  可以通过与细胞表面受体结合, 激活一系列的信号转导通路, 触发内质网应激反

应<sup>[32]</sup>。总之,内质网应激与炎症反应之间存在复杂的相互作用机制。一方面,内质网应激可以激活 NF-κB 信号通路,促进炎症因子的产生和释放。另一方面,内质网应激还可以通过触发细胞自噬机制,引发炎症反应。但这些相互作用关系的异常调节可能导致炎症反应过度,从而对机体健康产生不良影响。因此,了解内质网应激与炎症反应之间的相互作用对理解 METH 引起的神经毒性具有重要意义。这一研究成果有望为寻找新的治疗策略和干预手段提供理论基础,从而减轻 METH 对神经系统的损害。

### 2.3 METH 诱导的内质网应激与细胞凋亡相互作用

内质网应激与细胞凋亡是两个关键的细胞过程,它们可能在 METH 诱导的神经损伤中发挥着重要作用。METH 进入细胞后能够干扰内质网的正常功能,导致内质网应激发生。为了应对这种应激,细胞通过调节一系列相关的信号通路和分子,如非编码

RNA、翻译后修饰、磷酸化等,来激活细胞凋亡信号通路。具体来说,内质网应激会导致内质网蛋白合成和折叠异常,从而触发 UPR,进而激活一系列内质网相关蛋白的降解和转录因子的活化<sup>[33-34]</sup>。这些转录因子进一步调节下游基因的表达,包括细胞凋亡途径的调节因子,如含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteine specific proteinase, caspase)家族蛋白等凋亡相关蛋白的上调,最终导致细胞凋亡的发生<sup>[35]</sup>。相关研究还表示,高剂量 METH 干预后,在小鼠前额叶皮层、海马、伏隔核、腹侧被盖区等多个脑区检测到内质网应激标志物的表达增加,并发现细胞凋亡调控相关的 CHOP 表达增加<sup>[6,36-37]</sup>。此外,一些激酶如 PERK 和 IRE1α,也参与了内质网应激诱导的细胞凋亡过程中的信号传导<sup>[38-39]</sup>。

综上所述,内质网应激在 METH 诱导的神经损伤中通过调节一系列相关的信号通路和分子,参与了细胞凋亡的发生,见图 1。

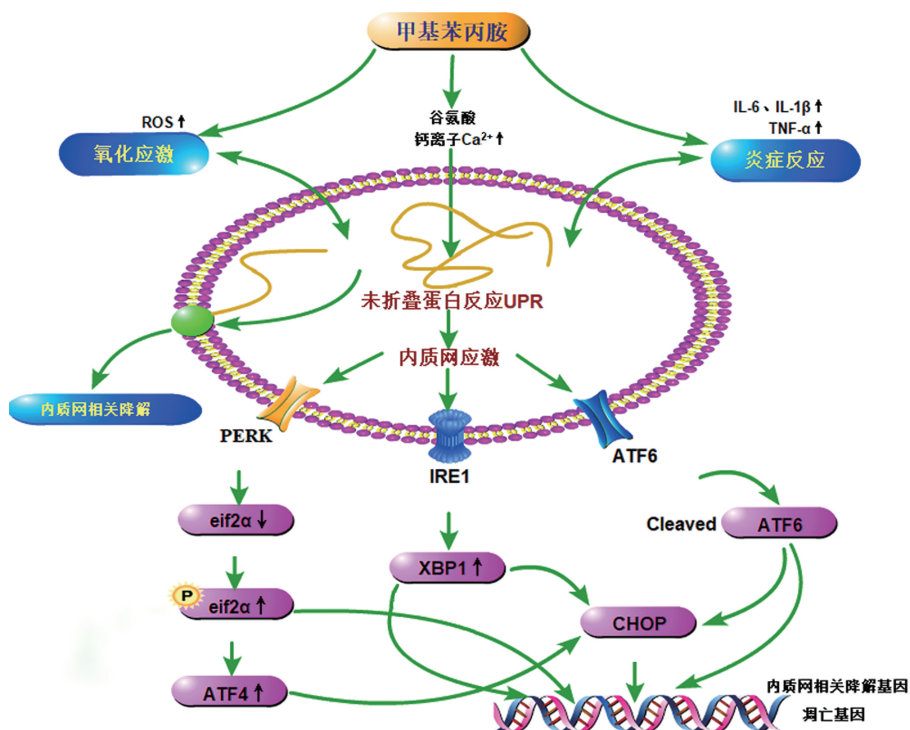


图 1 METH 诱导内质网应激和细胞凋亡的分子通路

## 3 减轻 METH 诱导的内质网应激的治疗策略

### 3.1 提高细胞纠正未折叠蛋白质的能力

诱导内质网应激发生的初始因素是错误折叠或未折叠蛋白质的增加,因此提高细胞折叠蛋白质和纠正错误折叠蛋白质的能力可能有助于减轻 METH 诱导的神经毒性作用。目前,已经发现许多小分子物质如偶氮酰胺、GRP78 诱导剂等,可以提高内质网的蛋白折叠能力,激活内质网伴侣,保护细胞免受内质网应激<sup>[40]</sup>,但此类小分子物质能否用于缓解 METH 所

致的神经毒性仍有待进一步的研究。

### 3.2 通过调控氧化应激和炎症反应减轻内质网应激

#### 3.2.1 叔丁基对苯二酚 (tert-butylhydroquinone, TBHQ)

TBHQ 是一种酚类抗氧化剂,它不仅能够清除自由基,而且还可以激活 Nrf2 信号通路,并在多种细胞和组织中发挥明显的抗氧化活性。研究发现, TBHQ 还可以通过 PERK/Nrf2 通路抑制氧化应激,进一步减轻 METH 诱发的内质网应激<sup>[41]</sup>。可见, TBHQ 在



调节氧化应激和内质网应激相互作用机制中具有重要意义。

### 3.2.2 褪黑素

褪黑素是由松果体合成和分泌的一种神经激素,它不仅能够调节机体的睡眠和昼夜节律外还具有抗氧化能力。研究表明,METH 可通过激活内质网应激相关蛋白的表达,进一步激活下游的 caspase-12 和 caspase-3,最终引起细胞发生不可逆的凋亡,而褪黑素可以逆转这一变化<sup>[42]</sup>。WONGPRAYOON 等<sup>[43]</sup>在 SH-SY5Y 细胞中也同样证明,褪黑素(1 μmol/L, 2 h)预处理可减弱 METH(1.5 mmol/L, 24 h)诱导的内质网应激相关基因的过表达及 caspase-12 和 caspase-3 的活化,还可以阻止 METH 介导的神经元凋亡。这些结果表明褪黑素可通过抑制内质网应激减轻 METH 引起的神经损伤。

### 3.2.3 硫氧还蛋白 1(thioredoxin-1, Trx-1)

Trx-1 是一种氧化还原调节蛋白,它通过内质网和线粒体介导途径在抑制细胞凋亡方面发挥着重要作用。YANG 等<sup>[37]</sup>发现,在 METH(2.5 mg/kg)诱导的条件位置偏爱模型中,Trx-1 可以抑制 C57BL/6 小鼠腹侧被盖和伏隔核中 GRP78、CHOP、Bax 表达水平的增加,同时提高了 Procaspase-3、Procaspase-12 和 Bcl-2 的表达。此外,Trx-1 还可通过调节内质网应激和氧化应激及炎症途径来抑制 METH 介导的脊髓脱髓鞘<sup>[44]</sup>。这证明了 Trx-1 对 METH 所致的内质网应激和神经毒性具有保护作用。

## 4 小结与展望

METH 使用障碍已经成为一项严重的公共卫生负担,对临床医生来说是一个挑战,对研究人员而言也是一个亟待解决的难题。因此,针对 METH 使用障碍机制的探索及靶点药物的研发刻不容缓。研究发现,METH 诱导的内质网应激与氧化应激、炎症反应和细胞凋亡相互作用,并广泛参与了 METH 诱导的神经毒性过程。因此,通过提高蛋白质的折叠能力及调控氧化应激和炎症反应来缓解 METH 诱导的内质网应激或可为减轻 METH 神经毒性作用,降低 METH 使用障碍的重要举措。UPR 信号通路在缓解内质网应激方面起着非常重要的作用,内质网稳态可以通过 UPR 降解错误折叠的蛋白质,抑制翻译及增加内质网伴侣蛋白的表达来恢复,从而增强内质网蛋白质折叠能力。然而,激活 UPR 信号通路缓解内质网应激以改善 METH 使用障碍的确切作用机制仍不清楚,且目前还没有发现可直接用于 METH 神经毒性的治疗药物。因此,在疾病发展过程中明确激活和延长 UPR 信号的机制将有助于发现 METH 使用障碍新的治疗靶点。

目前尚有以下几个问题需要进一步展开研究:(1)虽然许多研究表明内质网应激参与了 METH 诱导的神经毒性作用,但迄今为止,还没有关于通过直接纠正未折叠蛋白来治疗 METH 使用障碍的报道;(2)目前尚不清楚哪些蛋白质会因 METH 毒性作用发生错误折叠,以及这些未折叠或错误折叠的蛋白质的降解会产生何种生理效应;(3)在大多数早期的研究工作中,UPR 活性和内质网分子伴侣水平常被用作内质网应激发生的间接标记物,然而,这些参数可能会被其他应激因素改变,且 UPR 信号通路可以独立于内质网应激而被激活。因此,需要开发新的、有效的内质网应激检测技术来应对这些挑战。

## 参考文献

- [1] RAY A, CANAL C E, EHLEN J C, et al. M100907 and BD 1047 attenuate the acute toxic effects of methamphetamine[J]. *Neurotoxicology*, 2019, 74: 91-99.
- [2] ISOARDI K Z, AYLES S F, HARRIS K, et al. Methamphetamine presentations to an emergency department: management and complications[J]. *Emerg Med Australas*, 2019, 31(4): 593-599.
- [3] KOPOWITZ S M, COTTON S M, UHLMANN A, et al. Executive function in methamphetamine users with and without psychosis[J]. *Psychiatry Res*, 2022, 317: 114820.
- [4] VESCHSANIT N, YANG J L, NGAMPAMU AN S, et al. Melatonin reverts methamphetamine-induced learning and memory impairments and hippocampal alterations in mice[J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118844.
- [5] LIU L, LIU M, ZHAO W, et al. Levo-tetrahydro-palmatine: a new potential medication for methamphetamine addiction and neurotoxicity[J]. *Exp Neurol*, 2021, 344: 113809.
- [6] CHEN G, WEI X, XU X, et al. Methamphetamine inhibits long-term memory acquisition and synaptic plasticity by evoking endoplasmic reticulum stress [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 630713.
- [7] LEE H, KIM E, JEONG G. Aromadendrin protects neuronal cells from methamphetamine-induced neurotoxicity by regulating endoplasmic reticulum stress and PI3K/Akt/mTOR signaling[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 744: 135813.

- ling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2274.
- [8] KOKSAL A R, VERNE G N, ZHOU Q. Endoplasmic reticulum stress in biological processing and disease[J]. *J Investig Med*, 2021, 69(2):309-315.
- [9] GU Q L, JIANG P, RUAN H F, et al. The expression of oxidative stress genes related to myocardial ischemia reperfusion injury in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *World J Emerg Med*, 2022, 13(2):106-113.
- [10] KWON J, KIM J, KIM K I. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress response and autophagy in human diseases[J]. *Anim Cells Syst*, 2023, 27(1):29-37.
- [11] CHIPURUPALLI S, SAMAVEDAM U, ROBINSON N. Crosstalk between ER stress, autophagy and inflammation[J]. *Front Med*, 2021, 8:758311.
- [12] HETZ C, ZHANG K, KAUFMAN R J. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8):421-438.
- [13] WEI J, FANG D. Endoplasmic reticulum stress signaling and the pathogenesis of hepatocarcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1799.
- [14] HUANG J, PAN H, WANG J, et al. Unfolded protein response in colorectal cancer[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1):26.
- [15] MA B, ZHANG L, LI J, et al. Dietary taurine supplementation ameliorates muscle loss in chronic heat stressed broilers via suppressing the perk signaling and reversing endoplasmic reticulum-stress-induced apoptosis[J]. *J Sci Food Agric*, 2021, 101(5):2125-2134.
- [16] NAKADA E M, SUN R, FUJII U, et al. The impact of endoplasmic reticulum-associated protein modifications, folding and degradation on lung structure and function[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:665622.
- [17] NATRUS L V, OSADCHUK Y S, LISAKOVSKA O O, et al. Effect of propionic acid on diabetes-induced impairment of unfolded protein response signaling and astrocyte/microglia crosstalk in rat ventromedial nucleus of the hypothalamus[J]. *Neural Plast*, 2022, 2022: 6404964.
- [18] SCANDURA G, GIALLONGO C, PUGLISI F, et al. TLR4 signaling and heme oxygenase-1/carbon monoxide pathway crosstalk induces resiliency of myeloma plasma cells to bortezomib treatment[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(4):767.
- [19] LIU C, CHEN Q, SHANG Y, et al. Endothelial PERK-ATF4-JAG1 axis activated by T-ALL remodels bone marrow vascular niche[J]. *Theranostics*, 2022, 12(6):2894-2907.
- [20] CHEN Q, MIN J, ZHU M, et al. Protective role of PERK-eIF2alpha-ATF4 pathway in chronic renal failure induced injury of rat hippocampal neurons[J]. *Int J Neurosci*, 2023, 133(2):123-132.
- [21] PARK S, KANG T, SO J. Roles of XBP1s in transcriptional regulation of target genes[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7):791.
- [22] XU W, WANG C, HUA J. X-box binding protein 1 (XBP1) function in diseases[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(4):731-739.
- [23] STENGEL S T, FAZIO A, LIPINSKI S, et al. Activating transcription factor 6 mediates inflammatory signals in intestinal epithelial cells upon endoplasmic reticulum stress[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(4):1357-1374.
- [24] READ A, SCHRODER M. The unfolded protein response: an overview[J]. *Biology*, 2021, 10(5):384.
- [25] BASOVA L V, VIEN W, BORTELL N, et al. Methamphetamine signals transcription of IL1beta and TNFalpha in a reactive oxygen species-dependent manner and interacts with HIV-1 Tat to decrease antioxidant defense mechanisms[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 911060.
- [26] CUI X, ZHANG Y, LU Y, et al. ROS and endoplasmic reticulum stress in pulmonary disease[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:879204.
- [27] RADMEHR V, AHANGARPOUR A, MARD S A, et al. Crocin ameliorates microRNAs-associated ER stress in type 2 diabetes induced by methylglyoxal[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(2):179-186.
- [28] HUANG J, DING J, WANG Z, et al. Icariside II at-

- tenuates methamphetamine-induced neurotoxicity and behavioral impairments via activating the Keap1-Nrf2 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:8400876.
- [29] WEI T, LI J D, WANG Y J, et al. p-Nrf2/HO-1 pathway involved in methamphetamine-induced executive dysfunction through endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the dorsal striatum [J]. *Neurotox Res*, 2023, 41(5):446-458.
- [30] DONG X, YANG C, LUO Y, et al. USP7 attenuates endoplasmic reticulum stress and NF-kappaB signaling to modulate chondrocyte proliferation, apoptosis, and inflammatory response under inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:1835900.
- [31] MOLINARI M. ER-phagy responses in yeast, plants, and mammalian cells and their crosstalk with UPR and ERAD [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7):949-966.
- [32] CHIPURUPALLI S, SAMAVEDAM U, ROBINSON N. Crosstalk between ER stress, autophagy and inflammation [J]. *Front Med*, 2021, 8:758311.
- [33] XU X, HUANG E, TAI Y, et al. Nupr1 modulates methamphetamine-induced dopaminergic neuronal apoptosis and autophagy through CHOP-Trib3-mediated endoplasmic reticulum stress signaling pathway [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:203.
- [34] JIAO D L, CHEN Y, LIU Y, et al. SYVN1, an ERAD E3 ubiquitin ligase, is involved in GABA (A) alpha1 degradation associated with methamphetamine-induced conditioned place preference [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:313.
- [35] JAYANTHI S, DAIWILE A P, CADET J L. Neurotoxicity of methamphetamine: main effects and mechanisms [J]. *Exp Neurol*, 2021, 344:113795.
- [36] WEN D, HUI R, WANG J, et al. Effects of molecular hydrogen on methamphetamine-induced neurotoxicity and spatial memory impairment [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:823.
- [37] YANG L, GUO N, FAN W, et al. Thioredoxin-1 blocks methamphetamine-induced injury in brain through inhibiting endoplasmic reticulum and mitochondria-mediated apoptosis in mice [J]. *Neurotoxicology*, 2020, 78:163-169.
- [38] CHEN X, CUBILLOS-RUIZ J R. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(2):71-88.
- [39] GO D, LEE J, CHOI J A, et al. Reactive oxygen species-mediated endoplasmic reticulum stress response induces apoptosis of Mycobacterium avium-infected macrophages by activating regulated IRE1-dependent decay pathway [J]. *Cell Microbiol*, 2019, 21(12):e13094.
- [40] FU S, YALCIN A, LEE G Y, et al. Phenotypic assays identify azoramidate as a small-molecule modulator of the unfolded protein response with antidiabetic activity [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(292):292-298.
- [41] WANG Y, GU Y H, LIU M, et al. TBHQ alleviated endoplasmic reticulum stress-apoptosis and oxidative stress by perk-nrf2 crosstalk in methamphetamine-induced chronic pulmonary toxicity [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:4310475.
- [42] TUNGKUM W, JUMNONGPRAKHON P, TOCHARUS C, et al. Melatonin suppresses methamphetamine-triggered endoplasmic reticulum stress in C6 cells glioma cell lines [J]. *J Toxicol Sci*, 2017, 42(1):63-71.
- [43] WONGPRAYOON P, GOVITRAPONG P. Melatonin protects SH-SY5Y neuronal cells against methamphetamine-induced endoplasmic reticulum stress and apoptotic cell death [J]. *Neurotox Res*, 2017, 31(1):1-10.
- [44] YANG L, GUO Y, HUANG M, et al. Thioredoxin-1 protects spinal cord from demyelination induced by methamphetamine through suppressing endoplasmic reticulum stress and inflammation [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:49.

(收稿日期:2023-03-12 修回日期:2023-08-20)

(编辑:袁皓伟)