内质网应激干预与神经系统疾病治疗前景

钱琳琳,张萍淑,孟燕,张利平,乔思佳,元小冬

摘要 内环境稳定是内质网生理功能实现的基础,氧化应激反应、同型半胱氨酸增加、Ca²⁺稳态失衡引发内质网应激(ERS)。ERS包括未折叠蛋白反应、内质网超负荷反应、胆固醇调节级联反应。目前发现经内质网途径引发的细胞凋亡与多种疾病的发生发展均存在关系。近年来,ERS途径引发细胞凋亡成为医学科研热点,研究ERS、细胞凋亡可以为疾病治疗提供新的思路。

关键词 内质网应激;干预;细胞凋亡;衣霉素;salubrinal

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.01.008

钱琳琳,张萍淑,孟燕,等.内质网应激干预与神经系统疾病治疗前景[J].神经损伤与功能重建,2019,14(1):29-32.

神经退行性疾病的发病机制尚不完全明确,但研究表明氧化应激、内外环境因素、遗传倾向、线粒体功能障碍、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)等均参与神经退行性疾病的发生发展。较多的文献表明阿尔茨海默病、帕金森病的发病机制与错误、未折叠蛋白的聚集有关^[1,2]。同时有相关证据指明ERS在脊髓损伤、缺血性脑损伤、Huntington舞蹈病(Huntington disease, HD)、脊髓小脑共济失调(spinocerebellar ataxias, SCA)等疾病的发生发展中起重要作用。目前,ERS抑制剂苯丁酸甘油酯(Ravicti)已被应用于治疗尿酸循环障碍,并取得较好疗效,但对神经系统疾病的应用尚在动物模型阶段,而4-PBA用于治疗创伤性脑损伤大鼠后其神经系统恢复能力较为显著,认为ERS干预剂在神经系统疾病治疗中的应用前景比较乐观,因此为研究神经系统疾病与ERS的关系奠定基础。

1 ERS

生理状态下,内质网膜中的跨膜蛋白抑制物阻性酯酶1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、I型跨膜蛋白蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)、活性转录因子6(activating transcription factor-6, ATF6)分别与分子伴侣蛋白GRP78/Bip相结合,处于失活状态。当细胞受到氧化应激、Ca²⁺稳态失衡等刺激后,三种跨膜蛋白与分子伴侣蛋白分离,引发ERS。

内质网途径引发的细胞凋亡主要包括三条通路^[3,4]:①CHOP/GADD153基因激活通路:内质网内错误蛋白或未折叠蛋白无法得到纠正时,ATF6持续表达,激活下游细胞凋亡基因CHOP/GADD153表达,CHOP可抑制分子伴侣蛋白GRP78/BIP和抗细胞凋亡基因BCL-2的表达,耗竭谷胱甘肽,增加内质网源性的氧自由基(reactive oxygen species, ROS),使细胞发生凋亡。②JNK通路:长时间激活内质网跨膜蛋白IRE1这一核心感受器通路,会激活

TRAF-ASK1-JNK途径,诱发细胞凋亡。③Caspase-12通路:Caspase-12是ERS特有的相关蛋白酶,活化的Caspase-12发生级联反应,最终发生细胞凋亡。

2 体外ERS诱导

2.1 衣霉素与ERS

核糖体合成无活性的蛋白受N端信号肽的控制进入内质网进行修饰,转换具有生物活性的蛋白质,其修饰主要包括二硫键形成、化学修饰(甲基化、乙酰化、糖基化),大多数分泌型蛋白均需要蛋白质糖基化修饰。蛋白质糖基化主要有N-糖苷键、O-糖苷键,N-连接的寡糖都在内质网中进行的。蛋白质的糖基化具有重要的生理作用:①蛋白质的糖基化修饰是其正确折叠、建立稳定空间结构的重要环节。②糖基化修饰后的蛋白具有抵抗蛋白酶消化、持久的生物活性。③参与细胞的信号转导。

衣霉素诱导ERS是通过抑制蛋白质糖基化修饰^[5],在研究中表明1 mg/L的衣霉素可诱导细胞产生自噬作用,但当随着衣霉素浓度的升高及时间的延长,细胞发生凋亡^[6]。有明确证据指出在分子水平上,脊髓损伤后ERS相关蛋白CHOP、Caspase-12、elf-2 α 表达量显著升高,同时与脊髓损伤修复相关69号蛋白(spinal cord injury repair related protein 69, SCIRR69)也可能也与ERS有关,其机制可能是激活bZIP类转录因子后增加SCIRR69的表达^[7],所以认为在脊髓损伤的早期轻度给予衣霉素有助于脊髓损伤修复。

2.2 毒胡萝卜素与ERS

钙离子在内质网通过肌浆/内质网钙离子ATP酶从细胞质内摄入,又通过肌醇-1,4,5-三磷酸受体/钙离子(InaP3)通道释放,内质网膜上的I型跨膜蛋白基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)是内质网钙库中的Ca²⁺感受器,内质网中的稳态通过这三个基本结构来实现^[8]。钙蛋白酶在

作者单位

华北理工大学附属
开滦总医院神经内
科/河北省神经生物
机能重点实验室
河北 唐山 063000

基金项目

河北省自然科学基金
(No.H2015209112)

收稿日期

2017-12-03

通讯作者

元小冬

yx69@sohu.com

内质网中与 Caspase-12 结合形成钙离子感受器,失衡的 Ca^{2+} 激活钙蛋白酶,活化的钙蛋白酶进一步激活半胱氨酸家族,剪切相关凋亡蛋白,如 BCL-2、P53,并直接剪切活化细胞凋亡执行者 Caspase-3、7 等,导致其凋亡。

毒胡萝卜素抑制内质网膜中的 ATP 依赖性钙泵,发生级联反应诱发细胞发生凋亡。使用毒胡萝卜素处理多形性胶质母细胞瘤肿瘤干细胞以激活 ERS,观察到肿瘤细胞形态发生皱缩、崩裂,而且其凋亡率增加,凋亡因子 CHOP、Caspase-3 的表达明显上调^[9]。因此,推测毒胡萝卜素可用于治疗相似的肿瘤疾病。

2.3 蛋白酶体抑制剂与 ERS

Naidoo^[10]报道细胞在进行蛋白翻译修饰过程中大约有 1/3 的错误折叠蛋白质,而这些蛋白质将通过泛素蛋白酶体 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 途径进行降解。错误、未折叠蛋白由内质网转向高尔基体后被泛素标记,被标记的蛋白质被蛋白酶体识别后降解^[11,12]。

因此 UPS 抑制剂被广泛应用于各种 ERS 模型的建立。李晓欧等^[13]使用不同浓度蛋白酶体抑制剂 Eeyarestatin 对大鼠肝细胞进行处理,发现随着浓度的递增,大鼠肝细胞 ERS 标志蛋白 CHOP、Caspase-12、Caspase-3、GRP78 明显升高并且细胞活性逐渐降低,同时也发现随着浓度的增加自噬标志性蛋白 LC3 和 Beclin 1 蛋白表达明显上调,所以蛋白酶体抑制剂能引发蛋白的另一降解途径即自噬,自噬的发生可能与 ERS 通路中的 IRE1、PERK、 Ca^{2+} 引发的级联反应有关。白东^[14]在体外对人星形胶质细胞瘤使用 UPS 抑制剂 (MG-132) 后,发现随着 MG-132 浓度的升高,细胞凋亡率明显升高。当药物浓度大于 10 $\mu\text{mol/L}$ 时,可显著抑制其增殖分化的能力。

目前蛋白酶体抑制剂多应用于各种肿瘤细胞治疗,细胞凋亡为肿瘤细胞的治疗提供新的思路。Ceruti 等^[15]对星形胶质细胞瘤细胞株使用蛋白酶体抑制剂后可显著增加 Caspase-3 的表达量,细胞凋亡率明显增加。虽然蛋白酶体抑制为肿瘤细胞治疗方面提供新的视野,但蛋白酶体抑制剂与其他肿瘤药物缺点相同,缺乏特异性,而且蛋白酶体抑制剂在体内对正常细胞、组织的影响也尚未可知,这也是蛋白酶体抑制剂的缺陷。

2.4 棕榈酸与 ERS

ERS 早期,IRE1 通过剪切转录因子 X 盒结合蛋白 1 (X box binding protein 1, XBP1) 的 mRNA 中的一个内含子,快速清除在内质网中蓄积的未折叠蛋白,维持细胞内环境的平衡。但 ERS 持续存在时,活化的 IRE1 招募肿瘤坏死因子 2 受体相关因子 (TNF-receptor-associated factor 2, TRAF2), IRE1 与 TRAF2 一起激活 JNK,诱导细胞发生凋亡^[16]。XBP1 可体内调节脂肪酸合成基因的转录,特异性敲除肝脏细胞中的 XBP1 基因后,发现小鼠体内的胆固醇及其甘油三酯合成明显下降,小鼠脂肪肝的发生率明显下降^[17]。Ozcan 等^[18]发现肥胖小鼠的肝脏中活化的 IRE1 α 表达量与正常小鼠相比显著升高,IRE1 下游因子磷酸化的 JNK 也呈现高表达状态。

棕榈酸引发的内质网途径的细胞凋亡机制主要是影响内质网的结构,切断蛋白质从内质网向高尔基体转运通路^[19],而内

质网中钙泵被破坏导致 Ca^{2+} 浓度降低,影响蛋白质的折叠,引发 ERS。

3 体外 ERS 抑制及其机制

3.1 salubrinal 及其 ERS

内质网发生应激时,PERK 与分子伴侣分离,游离的 PERK 使蛋白翻译起始因子 eIF-2 α 磷酸化,阻止蛋白质合成,缓解内质网内的压力。另一方面磷酸化的 eIF-2 α 增加下游基因活化转录因子-4 (activating transcription factor-4, ATF-4) 的表达,ATF-4 又活化 CHOP (C/EBP homology protein) 及 GADD34 (growth arrest and DNA damage inducible 34) 的表达,同时 GADD34 可使 eIF-2 α 脱磷酸化,合成蛋白质翻译起始复合物,加速处在 ERS 状态下的细胞凋亡。目前 CHOP 是如何导致细胞发生凋亡的机制尚不完全清楚,但有资料显示 CHOP 可增加 Bid、Bim 等促凋亡蛋白表达,并抑制抗凋亡蛋白的表达^[20]。

Salubrinal 主要通过抑制 eIF-2 α 磷酸化,阻止蛋白质的翻译及抗凋亡蛋白的生成,进而发生 ERS^[21]。Rubovitch 等^[22]在对 TAC 小鼠心肌细胞进行 salubrinal 处理发现,ERS 标志蛋白 GRP78、GRP94 蛋白表达量下降,有效缓解小鼠的心脏肥大。目前,Salubrinal 已被视为神经系统病理学中的神经保护剂,降低 ERS 并且作为缓解神经损伤的治疗。同时,salubrinal 治疗降低脊髓损伤中过强的 PERK-eIF2 α -p70 表达,保护神经细胞。在创伤性脑损伤中,通过 salubrinal 治疗减轻 ERS 可防止受损小鼠皮质中的神经元死亡^[23]。

3.2 4-苯基丁酸 (4-phenyl butyric acid, 4-PBA) 及其 ERS

细胞凋亡过程中 PERK、ATF6、IRE1 三个 ERS 途径均可诱导 CHOP 的表达^[24,25]: ① PERK 通路中,磷酸化的 eIF-2 α 可激活 ATF4 及其下游因子的表达,形成 PERK-eIF2 α -ATF4 复合物,促进凋亡因子 CHOP 的表达。② ATF6 属于 II 型跨膜蛋白,ERS 时激活的 ATF6 进入细胞内并与核转录因子结合形成复合物,复合物进一步激活 CHOP。③ IRE1 属于 I 型跨膜蛋白,IRE1 活化后,其细胞内的结构招募 TRAF2,形成 IRE1-TRAF2-JNK 后,激活下游信号分子 CHOP。此外,有研究指出,PERK、CHOP、IRE1 三个通路既可独立激活 CHOP,也可相互影响激活 CHOP,诱导细胞凋亡^[26]。

4-PBA 抑制 ERS 主要通过以下机制: ① 抑制 CHOP 的表达。对小鼠心肌细胞采用 10 mmol/L 的 4-PBA 处理后,CHOP、Caspase-3 表达量降低,心肌细胞的凋亡率也明显下降^[27],同时其他文献中同时发现低于 10 mmol/L 4-PBA 不能削弱 CHOP 的表达,但可通过其他通路,如增加 Caspase-3 表达量来引发细胞凋亡^[28]。② 促进泛素蛋白酶途径,缓解内质网中由未折叠蛋白含量增加带来的压力。

4-PBA 可作为神经损伤治疗的新型药物,创伤性脑损伤大鼠模型中,Rancan 等^[29]根据感觉、运动功能的神经行为学评价动物创伤后神经损伤程度,发现使用 4-PBA 治疗的大鼠与未治疗组相比,其神经功能评分在损伤后 72 h 内均有所升高,同时处死后大鼠大脑皮质处 CHOP 在损伤后 72 h 内 4-PBA 处理组的表

达量显著降低,这表明4-PBA对创伤性脑损伤大鼠具有治疗作用。Yildirim等^[50]发现4-PBA可以抑制组蛋白的去乙酰化,增加小鼠脑缺血区部位的组蛋白乙酰化,组蛋白乙酰化可增加保护性蛋白表达如HSP70、Bcl2和下调损伤性蛋白的表达如P53、BAX等而抗神经元缺血性损伤。虽然有较多文献发现4-PBA对动物模型的治疗具有显著意义,但采用的浓度却大相径庭,这可能是由于采用的动物、组织不同造成的。

3.3 硫辛酸与ERS

内质网中大约33%的蛋白质在进行修饰、折叠过程中依赖于氧化还原酶类和细胞内相对较高的氧化应激反应,而细胞内大约25%的ROS参与细胞内蛋白质折叠^[51]。ROS通过内质网途径引发细胞凋亡主要包括两个通路:①攻击维持蛋白折叠酶活性所必需的巯基,使内质网中蛋白质被氧化修饰,进而诱导内质网折叠酶或分子伴侣功能异常。②影响内质网Ca²⁺平衡,氧化应激反应及ROS浓度的改变影响内质网中Ca²⁺通道,在亚硝酸盐诱导ERS引发的急性早幼粒白血病NB4细胞凋亡的研究中发现,给予ROS抑制剂后可抑制细胞质内Ca²⁺升高,同时细胞凋亡率也显著下降,说明ROS引发细胞凋亡与Ca²⁺失衡有关^[52]。

α -硫辛酸属于氧自由基清除剂,其作用机制是通过抑制O₂⁻清除活性氧生成,并相应增加其他抗氧化物质的生成来保护细胞,以免发生凋亡坏死^[53]。王国贤等^[54]采用 α -硫辛酸影响糖尿病大鼠ERS,发现在糖尿病大鼠模型中使用 α -硫辛酸后,与未使用硫辛酸的大鼠相比其GRP78、CHOP明显下降。同时,冯晶^[55]发现使用 α -硫辛酸后睡眠剥夺大鼠大脑皮质、海马中的IRE1表达量明显下降。故可推测 α -硫辛酸对细胞的保护作用可能与ERS有较大的关联性,并且在临床疾病治疗中具有良好的开发性。

4 ERS干预价值及治疗展望

ERS干预应用于神经系统疾病治疗策略:①适量ERS激动剂:适量的ERS可使分子伴侣GRP78/Bid表达量增加,内质网中Ca²⁺轻度升高,帮助未折叠蛋白增加,提高神经细胞对ERS抵抗力,降低神经细胞凋亡坏死的可能性。如此,ERS预处理法有望应用于脑梗死、帕金森病等神经系统疾病中。②抑制ERS引发的细胞凋亡:CHOP是PERK、ATF6信号通路的下游分子,CHOP的表达增加可抑制抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,引发内质网途径的细胞凋亡。因此使用CHOP抑制剂可能会减轻由ERS引发的神经退行性病变类疾病。eIF-2 α 是真核细胞蛋白翻译起始因子之一,故抑制其磷酸化可以抑制蛋白质的翻译,缓解内质网压力,这可能为神经系统疾病治疗拓展另一途径。

美国食品药品监督管理局(FDA)已在2013年2月正式批准将ERS抑制剂Ravicti治疗尿素循环障碍。44例已使用Buphenyl(属于治疗尿素循环障碍的药物)的成年患者被随机分配服用Buphenyl或Ravicti 2周,然后再转换服用2周Buphenyl或Ravicti中的另一药物,结果显示在控制血液中氨水平方面,Ravicti与Buphenyl一样有效。另外三项在儿童和成年人身上进行的临床研究证实,Ravicti对 ≥ 2 岁的患者具有长期的安全

性和有效性^[56]。而虽然ERS干预剂尚未应用于人体,但疗效或许比较客观。

ERS干预剂目前被广泛应用于各种动物模型中,ERS与神经系统疾病的发生、发展有紧密联系,但ERS干预剂治疗人神经系统疾病却存在很多问题需要攻破:①目前很多的ERS阻断剂只是应用于某一条通路,或阻断某一重要因子防止发生级联反应,进而阻止细胞发生凋亡,没有从源头上解决问题,当应激持续存在时,阻断因子的上游将发生大量的蛋白堆积,这对细胞来讲也是一种应激因素。②目前ERS干预剂只应用于各种细胞、动物模型中,体内应用干预剂治疗神经系统疾病目前较少,并且疗效也并不完全明确。③干预剂具有浓度及时间依赖的特点:对于诱导剂及阻断剂需要掌握适量的浓度,对不同类型的干预剂、细胞,不同状态下的细胞所需要的浓度不同,高浓度或低浓度将导致细胞发生相反的作用。如达到相同效果的ERS下衣霉素对肝细胞的与心肌细胞所需的浓度也不尽相同。笔者也认为同一干预剂对不同年龄段的细胞处理浓度也不相同,因此需要进行大量的基础研究及动物模型对ERS干预剂的浓度进行调试,希望为今后的临床工作开展提供基石。

尽管大量研究已证明某些特殊蛋白和错误折叠蛋白通过ERS与某些神经疾病有相关性,但ERS与神经疾病之间相互作用迄今仍没有明确的答案。因此,研究ERS机制与神经疾病之间的关系,对ERS进行干预可为神经系统病变提供新的治疗思路。

参考文献

- [1] Ganguly G, Chakrabarti S, Chatterjee U, et al. Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: cross talk in Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2017, 11: 797-810.
- [2] Wemheuer WM, Wrede A, Schulzschaeffer WJ. Types and Strains: Their Essential Role in Understanding Protein Aggregation in Neurodegenerative Diseases [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 187.
- [3] Park KW, Eun Kim G, Morales R, et al. The Endoplasmic Reticulum Chaperone GRP78/BiP Modulates Prion Propagation in vitro and in vivo [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44723.
- [4] Chen H, Yang H, Pan L, et al. The molecular mechanisms of XBP-1 gene silencing on IRE1-TRAF2-ASK1-JNK pathways in oral squamous cell carcinoma under endoplasmic reticulum stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 77: 108-113.
- [5] Chakraborty R, Macoy DM, Sang YL, et al. Tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress suppresses plant immunity [J]. *Appl Biol Chem*, 2017, 60: 1-8.
- [6] 杨艳茹, 刘景景, 孙利利, 等. 替莫唑胺诱导的耐药细胞系U251/TR的构建及衣霉素对其耐药性的逆转作用[J]. *泰山医学院学报*, 2016, 37: 721-723.
- [7] Chen Y, Yong L, Lin S, et al. Identification of Novel SCIR69-Interacting Proteins During ER Stress Using SILAC-Immunoprecipitation Quantitative Proteomics Approach [J]. *Neuromolecular Med*, 2017, 19: 1-13.
- [8] 黄海燕, 阙海萍, 刘涛, 等. 大鼠脊髓损伤修复相关69号蛋白与内质网应激关系的研究[J]. *广东医学*, 2010, 31: 303-306.
- [9] 张保豫, 侯博, 何海勇, 等. 内质网应激通过抑制PI3K/AKT/mTOR通路诱导多形性胶质母细胞瘤干细胞凋亡[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2016, 37: 183-189.
- [10] Naidoo N. ER and aging-Protein folding and the ER stress response [J]. *Ageing Res Rev*, 2009, 8: 150-159.
- [11] Horimoto S, Ninagawa S, Okada T, et al. The Unfolded Protein

- Response Transducer ATF6 Represents a Novel Transmembrane-type Endoplasmic Reticulum-associated Degradation Substrate Requiring Both Mannose Trimming and SEL1L Protein [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288: 31517-31527.
- [12] Xie J, Fang H, Shi Y. Single-prolonged stress activates the transcription factor ATF6 branch of the unfolded protein response in rat neurons of dorsal raphe nucleus [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 399: 209-216.
- [13] 李晓欧, 王宁, 巴晓红. 远隔缺血后处理对脑缺血再灌注损伤内质网应激相关因子的影响[J]. *中风与神经疾病*, 2015, 32: 336-339.
- [14] 白东. 蛋白酶抑制剂 MG-132 通过内质网应激凋亡途径诱导人脑胶质瘤细胞凋亡的研究[D]. 山西医科大学, 2010: 1-45.
- [15] Ceruti S, Abbracchio MP. Adenosine signaling in glioma cells [J]. *Adv Exp Medbiol*, 2013, 986: 13-30.
- [16] Glimcher LH, Lee AH. From sugar to fat: how the transcription factor XBP1 regulates hepatic lipogenesis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1173: E2-E9.
- [17] Llorente IL, Burgin TC, Pérez-Rodríguez D, et al. Unfolded protein response to global ischemia following 48 h of reperfusion in the rat brain: the effect of age and meloxicam [J]. *J Neurochem*, 2013, 127: 701-710.
- [18] Ozcan U, Sang WP. Potential for therapeutic manipulation of the UPR in disease [C]. *Springer Semin Immunopathol*, 2013, 35: 351-373.
- [19] Zou L, Li X, Wu N, et al. Palmitate induces myocardial lipotoxic injury via the endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis pathway [J]. *Mol Med Report*, 2017, 16: 6934-6939.
- [20] Akazawa Y, Cazanave S, Mott JL. Palmitoleate attenuates palmitate-induced bim and PUMA up-regulation and hepatocyte lipoapoptosis [J]. *J Hepatol*, 2010, 52: 586-593.
- [21] Huang X, Chen Y, Zhang H, et al. Salubrinol attenuates β -amyloid-induced neuronal death and microglial activation by inhibition of the NF- κ B pathway [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 1007.e9.
- [22] Rubovitch V, Barak S, Rachmany L, et al. The Neuroprotective Effect of Salubrinol in a Mouse Model of Traumatic Brain Injury [J]. *Neuromolecular Med*, 2015, 17: 58-70.
- [23] Anuncibay-Soto B, Pérez-Rodríguez D, Santos-Galdiano M, et al. Post-ischemic salubrinol treatment results in a neuroprotective role in global cerebral ischemia [J]. *J Neurochem*, 2016, 138: 295-306.
- [24] Cao J, Dai D L, Yao L, et al. Saturated fatty acid induction of endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human liver cells via the PERK/ATF4/CHOP signaling pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 364: 115-129.
- [25] Pinkaew D, Chattopadhyay A, King MD, et al. Fortilin binds IRE1 α and prevents ER stress from signaling apoptotic cell death [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 18.
- [26] 申龙健, 殷香宇, 孔迪, 等. 内质网应激与细胞死亡[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10: 230-232.
- [27] Zhang W, Chen L, Shen Y, et al. Rifampicin-induced injury in L02 cells is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-ATF4-CHOP pathway [J]. *Toxicol In Vitro*, 2016, 36: 186-196.
- [28] Namba T, Kodama R. Avarol Induces Apoptosis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells by Activating PERK-eIF2 α -CHOP Signaling [J]. *Mar Drugs*, 2015, 13: 2376-2389.
- [29] Rancan M, Bye N, Otto V I, et al. The Chemokine Fractalkine in Patients With Severe Traumatic Brain Injury and a Mouse Model of Closed Head Injury [J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2004, 24: 1110-1118.
- [30] Yildirim F, Ji S, Kronenberg G, et al. Histone acetylation and CREB binding protein are required for neuronal resistance against ischemic injury [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e95465.
- [31] Azad MB, Chen Y, Gibson SB. Regulation of autophagy by reactive oxygen species (ROS): implications for cancer progression and treatment [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11: 777-790.
- [32] 那仁满都拉, 张燕芳, 张敏, 等. 砷及其中间代谢产物对急性早幼粒细胞性白血病 NB4 细胞的作用[C]. *中国毒理学会全国毒理学大会*, 2013: 357-358.
- [33] O'Donnell VB, Spycher S, Azzi A. Involvement of oxidants and oxidant-generating enzyme(s) in tumour-necrosis-factor- α -mediated apoptosis: role for lipoxygenase pathway but not mitochondrial respiratory chain [J]. *Biochem J*, 1995, 310: 133-141.
- [34] 王国贤, 李瑞芳, 商淑慧, 等. α -硫辛酸对糖尿病大鼠内质网应激相关分子 GRP78 和 Caspase-12 表达的影响[J]. *解放军医学院学报*, 2013, 34: 82-85.
- [35] 冯晶. 睡眠剥夺及 α -硫辛酸对大鼠脑内 IRE1 和 XBP1 表达的影响[D]. 第二军医大学, 2007.
- [36] Listed N. Glycerol phenylbutyrate (Ravicti) for urea cycle disorders [J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2014, 56: 77-78.

(本文编辑:王晶)

(上接第28页)

- [25] Lan X, Han X, Li Q, et al. Pinocembrin protects hemorrhagic brain primarily by inhibiting toll-like receptor 4 and reducing M1 phenotype microglia [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 61: 326-339.
- [26] Zhang L, Li Z, Ding G, et al. GRP78 plays an integral role in tumor cell inflammation-related migration induced by M2 macrophages [J]. *Cell Signal*, 2017, 37: 136-148.
- [27] Ho L, Qin W, Stetka BS, et al. Is there a future for cyclo-oxygenase inhibitors in Alzheimer's disease?[J]. *CNS Drugs*, 2006, 20: 85-98.
- [28] Samii A, Etminan M, Wiens MO, et al. NSAID use and the risk of Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Drugs Aging*, 2009, 26: 769-779.
- [29] Chakrabarty P, Tianbai L, Herring A, et al. Hippocampal expression of murine IL-4 results in exacerbation of amyloid deposition [J]. *Mol Neurodegener*, 2012, 7: 36.
- [30] Rosi S, Ferguson R, Fishman K, et al. The polyamine inhibitor alpha-difluoromethylornithine modulates hippocampus-dependent function after single and combined injuries [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e31094.
- [31] Desestret V, Riou A, Chauveau F, et al. In vitro and in vivo models of cerebral ischemia show discrepancy in therapeutic effects of M2 macrophages [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e67063.

(本文编辑:王晶)