

· 论著 ·

选择性磷酸酶抑制剂 Salubrinal 对急性百草枯中毒大鼠肺组织细胞自噬和凋亡的影响

李海峰 邢宝鹏 权玉兰 孙明莉

【摘要】 目的 观察选择性磷酸酶抑制剂 Salubrinal 治疗对急性百草枯(PQ)中毒大鼠肺组织细胞自噬和凋亡的影响,并探讨其治疗机制。**方法** 将 200 只 Wistar 大鼠按计算机生成的随机排列表分为 4 组,每组 50 只。一次性灌胃 40 mg/kg PQ 溶液 1 mL 制备 PQ 染毒模型,之后每日 1 次腹腔注射 1 mL 生理盐水(NS);对照组一次性给予 1 mL NS 灌胃,之后每日 2 次腹腔注射 1 mL NS; Sal 0.5 和 Sal 1.0 组分别于 PQ 染毒后 1、3、5 d 腹腔注射 0.5 mg/kg 或 1.0 mg/kg Salubrinal 1 mL,每日 1 次。染毒后 7 d 取肺组织,苏木素-伊红(HE)染色后观察肺组织形态学改变;免疫组化染色观察肺组织自噬相关蛋白 LC3-Ⅱ 阳性表达;蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测肺组织 LC3-Ⅱ 和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)的蛋白表达。**结果** HE 染色结果显示:PQ 染毒组肺组织结构部分破坏,肺泡壁塌陷,肺泡腔扩大,局部炎性细胞浸润,肺泡隔显著增厚,局部明显出血;Sal 0.5 组和 Sal 1.0 组肺组织病理改变较 PQ 染毒组明显减轻。免疫组化染色显示:与对照组比较,PQ 染毒组、Sal 0.5 组和 Sal 1.0 组肺组织 LC3-Ⅱ 阳性表达均明显降低(A 值:78.34 ± 10.71、76.52 ± 8.21、77.48 ± 9.11 比 117.58 ± 15.26,均 $P < 0.05$);而后 3 组间两两比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。Western Blot 结果显示,与对照组比较,PQ 染毒组肺组织 LC3-Ⅱ、caspase-3 蛋白表达均明显升高[LC3-Ⅱ (A 值):0.22 ± 0.05 比 0.14 ± 0.03, caspase-3 (A 值):0.115 ± 0.013 比 0.023 ± 0.006,均 $P < 0.05$]。与 PQ 染毒组比较,Sal 0.5 组和 Sal 1.0 组肺组织 LC3-Ⅱ、caspase-3 蛋白表达均明显降低[LC3-Ⅱ (A 值):0.19 ± 0.05、0.18 ± 0.04 比 0.22 ± 0.05, caspase-3 (A 值):0.078 ± 0.012、0.076 ± 0.010 比 0.115 ± 0.013,均 $P < 0.05$]。**结论** 急性 PQ 中毒大鼠肺组织发生了内质网应激-自噬;Salubrinal 可降低急性 PQ 中毒大鼠肺组织发生细胞自噬,抗细胞凋亡,从而起到治疗作用。

【关键词】 中毒;百草枯; Salubrinal; 自噬; 凋亡; 磷酸酶抑制剂

The effect of selective phosphatase inhibitors Salubrinal on autophagy and apoptosis in the lung tissue of rats with acute paraquat poisoning Li Haifeng*, Xing Baopeng, Quan Yulan, Sun Mingli. *Department of Emergency, First Hospital of Jilin University, Changchun 130031, Jilin, China

Corresponding author: Sun Mingli, Email: sunmingli_1972@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of selective phosphatase inhibitors Salubrinal on autophagy and apoptosis in the lung tissue of rats with acute paraquat (PQ) poisoning, and to explore its mechanism. **Methods** 200 Wistar rats were randomly divided into four groups by randomized arrangement table formed by computer, with 50 rats in each group. PQ poisoning model was reproduced by one time gastric lavage with 1 mL of 40 mg/kg PQ solution followed by intraperitoneal injection of 1 mL normal saline (NS) once a day. The rats in control group were lavaged once with 1 mL of NS followed by intraperitoneal injection of 1 mL NS twice a day. The rats in Sal 0.5 and Sal 1.0 groups were intraperitoneal injected with 1 mL Salubrinal 0.5 mg/kg or 1.0 mg/kg on the 1st, 3rd, and 5th day after PQ poisoning once a day. The lung tissue was harvested on the 7th day after poisoning, and the changes in histomorphology were observed using hematoxylin and eosin (HE) staining. The positive expression of autophagy-related protein LC3-Ⅱ in lung tissue was observed after immunohistochemistry staining, and LC3-Ⅱ and caspase-3 protein expressions were determined by Western Blot. **Results** HE staining results showed partial abnormal pulmonary structure in the PQ poisoning group: collapse of pulmonary alveoli, enlargement of the cavity, local infiltration of inflammatory cells, increasing thickness in the alveoli wall and obvious bleeding in the local lung tissue. Compared with the PQ poisoning group, the above changes in Sal 0.5 and Sal 1.0 groups were obviously relieved. It was shown by immunohistochemistry staining that compared with control group, the positive expression of LC3-Ⅱ was obviously decreased in the PQ poisoning group, Sal 0.5, and Sal 1.0 groups (A value: 78.34 ± 10.71, 76.52 ± 8.21, 77.48 ± 9.11 vs. 117.58 ± 15.26, all $P < 0.05$). There was no significant difference in positive expression of LC3-Ⅱ between each of the later three groups (all $P > 0.05$). Western Blot results showed: compared with the control group, the protein expressions of LC3-Ⅱ and caspase-3 were significantly increased in PQ poisoning group [LC3-Ⅱ (A value): 0.22 ± 0.05 vs. 0.14 ± 0.03,

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.013

基金项目:卫生部国家临床重点专科建设项目(2012-650)

作者单位:130031 长春,吉林大学第一医院二部急救医学科(李海峰、邢宝鹏、孙明莉);110011 辽宁,沈阳市沈河区人民医院急诊科(权玉兰)

通信作者:孙明莉, Email: sunmingli_1972@163.com

caspase-3 (A value): 0.115 ± 0.013 vs. 0.023 ± 0.006 , both $P < 0.05$]. Compared with PQ poisoning group, the protein expressions of LC3-Ⅱ and caspase-3 were obviously decreased in the Sal 0.5 and Sal 1.0 groups [LC3-Ⅱ (A value): 0.19 ± 0.05 , 0.18 ± 0.04 vs. 0.22 ± 0.05 ; caspase-3 (A value): 0.078 ± 0.012 , 0.076 ± 0.010 vs. 0.115 ± 0.013 , all $P < 0.05$]. **Conclusions** The endoplasmic reticulum stress-autophagy is activated in the pulmonary cell of acute PQ poisoning rats. Salubrinal can decrease the autophagy and apoptosis in the lung of rats with acute PQ poisoning, which play a role in the treatment.

【Key words】 Paraquat poisoning; Salubrinal; Autophagy; Apoptosis; Phosphatase inhibitor

百草枯(PQ)是目前使用最广泛的除草剂之一,临床上因自服或误服导致急性 PQ 中毒的事件屡见不鲜。PQ 中毒患者常在 24~72 h 内发生多器官功能衰竭(MOF),由于 PQ 主要聚集在肺,故以肺损害最为突出,患者早期多死于急性呼吸窘迫综合征(ARDS),而不可逆性肺间质纤维化所致的呼吸衰竭是晚期死亡的主要原因^[1-4]。PQ 中毒机制尚不明确,无有效的救治手段。因此,从分子生物学角度阐明其发病机制,进而寻找一种能早期有效控制 PQ 中毒进展的药物,是现代急救医学发展的新要求。本实验通过观察急性 PQ 染毒大鼠肺组织中相关蛋白表达,探讨 PQ 中毒肺损伤与细胞自噬和凋亡的关系,阐明选择性磷酸酶抑制剂 Salubrinal 在急性 PQ 中毒大鼠肺损伤中的作用机制,以期对 PQ 中毒的临床救治提供一种行之有效的良药。

1 材料与方法

1.1 药品及主要试剂:20% PQ 溶液(郑州禾康化肥有限公司);Salubrinal(美国 Sigma 公司);自噬相关蛋白 LC3-Ⅱ、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)抗体(美国 Santa Cruz 公司);3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒、SP9710 试剂盒(福州迈新生物制品公司),BCA 蛋白定量试剂盒(北京普利莱基因技术有限公司)。

1.2 实验动物及分组:健康 Wistar 大鼠 200 只,雌雄各半,体质量(250 ± 10)g,由吉林大学实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(吉)2008-0005。根据计算机生成的随机排列表将大鼠分为对照组、PQ 染毒组、Sal 0.5 组、Sal 1.0 组 4 组,每组 50 只。

1.3 动物模型制备及处理:①对照组:一次性灌胃 1 mL 生理盐水;每日 2 次腹腔注射 1 mL 生理盐水。②PQ 染毒组:一次性灌胃 40 mg/kg PQ 溶液 1 mL;每日 1 次腹腔注射 1 mL 生理盐水。③Sal 0.5 组和 Sal 1.0 组:分别于大鼠 PQ 染毒后 1、3、5 d 腹腔注射 0.5 mg/kg 或 1.0 mg/kg Salubrinal 1 mL,每日 1 次。各组均连续处理 7 d。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.4 检测指标及方法:染毒 7 d 后腹腔注射 10%水合氯醛麻醉大鼠,取肺组织 -80℃保存。10%中性甲

醛溶液固定右肺中叶 48 h,脱水、浸蜡、包埋、切片,行苏木素-伊红(HE)染色、免疫组化染色及蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)。

1.4.1 肺组织形态学观察:取肺组织切片,经脱蜡、HE 染色、梯度乙醇脱水、透明、封固后光镜下观察。

1.4.2 免疫组化染色观察 LC3-Ⅱ 阳性细胞:将切片干燥、脱蜡、水化、蒸馏水冲洗,每张切片在 400 倍镜下随机选择 5 个视野,细胞核清晰、胞质呈黄褐色为阳性细胞;细胞核呈蓝色、胞质无色为阴性细胞。采用 Motic Image Advanced 3.2 图形分析系统对免疫组化切片所有阳性细胞进行总吸光度(A)值分析,结果以目的蛋白与内参照 β -肌动蛋白(β -actin)的 A 值比值表示。

1.4.3 Western Blot 检测肺组织 LC3-Ⅱ、caspase-3 的蛋白表达:提取肺组织总蛋白,Bio-Rad 法测定蛋白含量,然后按 BCA 蛋白定量试剂盒说明书要求,经加样、电泳、切胶、转膜、封闭、免疫印迹杂交等步骤操作,测定 LC3-Ⅱ 和 caspase-3 样品的蛋白浓度。采用 Image J 图像处理软件计算各条带 A 值,分析 LC3-Ⅱ、caspase-3 蛋白的表达情况,以目的蛋白与内参照 β -actin 的 A 值比值表示。

1.5 统计学处理:应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺组织形态学观察(图 1):对照组肺组织结构清晰,肺泡壁及肺泡隔形态正常。PQ 染毒组肺组织结构部分破坏,部分肺泡壁塌陷,部分肺泡腔扩大,局部炎性细胞浸润,可见肺泡隔显著增厚,局部明显出血。Sal 0.5 组局部和细支气管旁可见明显炎性细胞浸润,未见明显出血,肺泡壁毛细血管扩张充血,肺泡隔增厚。Sal 1.0 组肺组织结构模糊,肺泡壁毛细血管扩张,在局部和细支气管旁可见大量炎性细胞浸润,出血明显,但未见明显的纤维化。

2.2 肺组织 LC3-Ⅱ 表达

2.2.1 免疫组化染色观察 LC3-Ⅱ 阳性细胞(图 2):LC3-Ⅱ 主要表达在细支气管黏膜柱状上皮细胞、杯

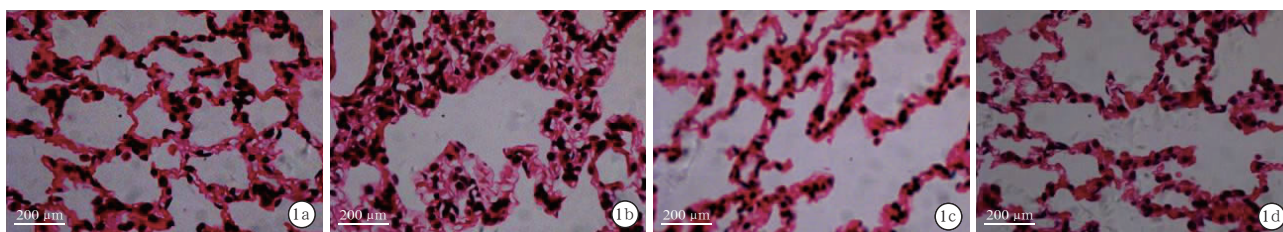


图1 光镜下观察各组大鼠肺组织形态学改变 对照组(a)肺组织结构、形态正常;百草枯(PQ)染毒组(b)肺组织部分肺泡壁塌陷,肺泡腔扩大,局部炎性细胞浸润,可见肺泡隔显著增厚,明显的局部出血;选择性磷酸酶抑制剂 Salubrinol 0.5 mg/kg (Sal 0.5)治疗组(c)局部和细支气管旁可见明显的炎性细胞浸润,肺泡壁毛细血管扩张充血,肺泡隔增厚;Salubrinol 1.0 mg/kg (Sal 1.0)治疗组(d)肺组织局部和细支气管旁可见大量炎性细胞浸润,明显出血 HE 低倍放大

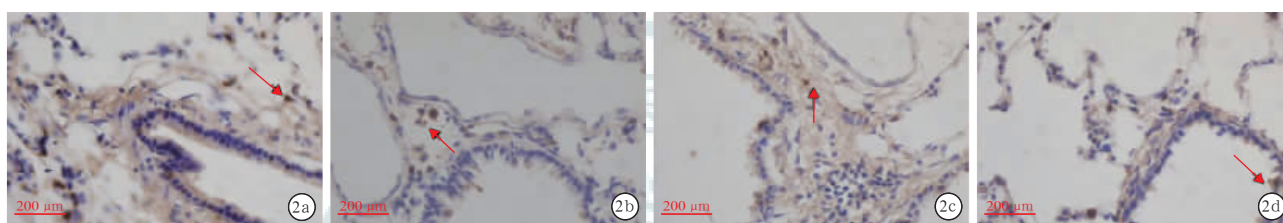
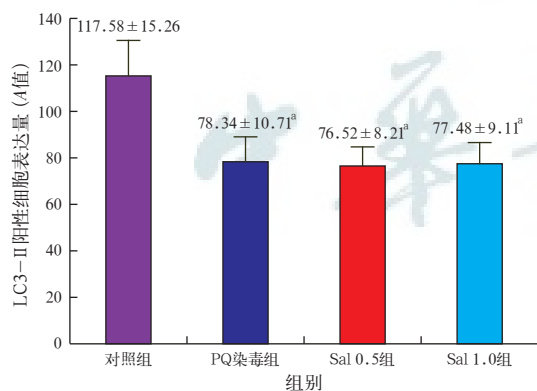


图2 光镜下观察各组大鼠肺组织自噬相关蛋白 LC3-II 的表达 箭头所示细胞核清晰、胞质呈黄褐色为 LC3-II 阳性表达;对照组(a) LC3-II 阳性表达较强;百草枯(PQ)染毒组(b) LC3-II 阳性表达较对照组明显减弱;选择性磷酸酶抑制剂 Salubrinol 0.5 mg/kg (Sal 0.5)治疗组(c)、1.0 mg/kg (Sal 1.0)治疗组(d) LC3-II 阳性表达亦较对照组明显减弱,且与 PQ 染毒组无明显差异 免疫组化 低倍放大

状细胞胞质中,肺泡细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、肺间质细胞和血管内皮细胞胞质中均有表达。

图3结果显示,各组大鼠肺组织中 LC3-II 表达强度差异有统计学意义($F=156.108, P=0.030$)。PQ 染毒组 LC3-II 阳性细胞表达量明显低于对照组($P<0.05$);Sal 0.5 组和 Sal 1.0 组 LC3-II 阳性细胞表达量亦较对照组明显降低(均 $P<0.05$),且与 PQ 染毒组无明显差异。



注:PQ 为百草枯,LC3-II 为自噬相关蛋白;Sal 0.5 组和 Sal 1.0 组为 Salubrinol 0.5 mg/kg 和 1.0 mg/kg 治疗组;与对照组比较,^a $P<0.05$

图3 免疫组化检测选择性磷酸酶抑制剂 Salubrinol 对急性 PQ 中毒大鼠肺组织 LC3-II 表达的影响

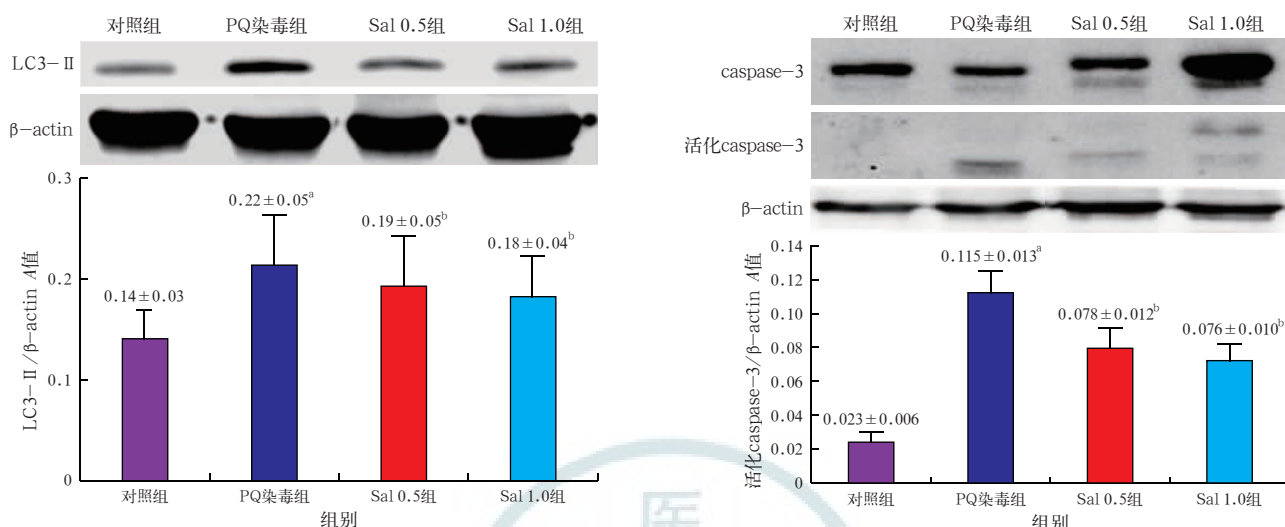
2.2.2 Western Blot 检测肺组织 LC3-II、caspase-3 蛋白表达(图4): PQ 染毒组 LC3-II、caspase-3 蛋白表达均较对照组显著增高(均 $P<0.05$)。与 PQ 染毒

组相比,Sal 0.5 组和 Sal 1.0 组 LC3-II、caspase-3 蛋白表达均明显降低(均 $P<0.05$);而 Sal 0.5 组与 Sal 1.0 组 LC3-II、caspase-3 蛋白表达比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

3 讨论

PQ 毒性较强,中毒时病死率高,目前国内研究 PQ 中毒的研究多集中在对肺纤维化影响方面^[5-6]。近年来研究发现,诱导内质网应激(ERS)的各种情况也可诱导自噬发生。当 ERS 被激活,在损伤强度和持续时间不能恢复时,ERS 可导致细胞死亡;同样,自噬能帮助细胞适应 ERS,如有利于清除未折叠或聚集的蛋白,或参与 ERS 诱导的细胞死亡^[7-8]。

自噬是细胞内一种重要代谢通路,它可以清除、降解、回收并吸收并利用细胞内受损细胞器及大分子,包括小自噬、大自噬及分子伴侣介导自噬。当细胞处于缺血缺氧、饥饿状态下,一方面细胞可以产生自体吞噬,另一方面细胞可以通过清除受损的细胞器和错误聚集蛋白对氨基酸和脂肪酸重复利用。大自噬发生时,在细胞质中形成具有双层膜结构的杯状自噬前体,自噬蛋白可引起自噬前体逐渐延长,并在自噬前体上募集 LC3,最后溶酶体与自噬前体融合形成自噬体^[9];小自噬发生过程是细胞成分被溶酶体膜直接内吞吞噬^[10];分子伴侣介导自噬是 KFERQ 模序的蛋白质被分子伴侣识别再与溶酶体膜受体结合,被内吞入溶酶体发生的自噬^[11]。自噬的活化与多



Western Blot 为蛋白质免疫印迹试验, PQ 为百草枯, LC3 为自噬相关蛋白, caspase-3 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3; Sal 0.5 组和 Sal 1.0 组为 Salubrinal 0.5 mg/kg 和 1.0 mg/kg 治疗组, β-actin 为 β-肌动蛋白; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 PQ 染毒组比较, ^b $P < 0.05$

图 4 Western Blot 检测选择性磷酸酶抑制剂 Salubrinal 对急性 PQ 中毒大鼠肺组织 LC3-II、caspase-3 蛋白表达的影响

种疾病的病理过程有关,包括神经系统紊乱、结构肥大、癌症、细菌引起的感染等。一般来说,自噬是一个适应性机制,在 ATP 的产生、氨基酸和脂肪酸的重复利用、破坏细胞器、蛋白质的聚集和外源途径的产生等可以导致细胞功能失常及细胞死亡的物质,通过自噬途径被移除。

内质网是真核细胞中生物合成和信号传递的重要细胞器,氨基多糖、膜 / 分泌性蛋白、胆固醇、磷脂及钙信号等的代谢均与内质网功能直接相关^[12-13]。内质网内富含葡萄糖调节蛋白 (GRP78/BiP)、钙网织蛋白、钙黏连蛋白和几种折叠的酶类,如硫氧还蛋白二硫键异构酶 (PDI),正常情况下,内质网内环境稳定是靠这些分子伴侣和钙结合蛋白等调控的。研究证明,ERS 在许多疾病的发生发展中起重要作用,如神经退行性病变、心血管疾病及糖尿病等^[14]。ERS 主要激活未折叠蛋白反应 (UPR)、内质网超负荷反应和固醇调节级联反应 3 条信号转导通路,前两者均是蛋白质合成加工紊乱所致,内质网超负荷反应的效应是激活核转录因子-κB (NF-κB);固醇调节级联反应则是在内质网表面合成的胆固醇损耗所致。

ERS 反应的激活也被发现可调节自噬。Kourouk 等^[15]发现,在小鼠胚胎癌细胞和成纤维细胞中,ERS 及自噬发生前会出现多聚谷氨酰胺 Q72 (polyQ72) 的异常积聚和表达,抑制 ERS 诱导的自噬反应可通过敲除内质网类似激酶-真核细胞翻译起始因子 2α (PERK-eIF2α) 基因来实现,从而证实了对于 ERS 和自噬的发生,PERK-eIF2α 信号转导通路是必须的。目前 ERS 引起自噬反应的生理和病理意义尚不

十分清楚。当细胞内蛋白酶降解系统的降解能力不能降解过量错误折叠的蛋白质时,为清除这些蛋白,细胞将通过激活自噬来完成^[16-17]。现已观察到 ERS 通过诱导自噬可清除聚集过多的蛋白质,缓解内质网膨胀,减轻对内质网强烈、持久的刺激,进而保护细胞。在清除内质网内与疾病相关的突变蛋白过程中,ERS 诱导的自噬反应起相当重要的作用^[18]。本研究发现,PQ 染毒组肺组织 LC3-II 蛋白表达增多,而给予 Salubrinal 后肺组织 LC3-II 蛋白表达降低,提示 PQ 染毒后肺组织细胞内自噬激活增多,而 Salubrinal 可减少自噬的发生。

凋亡是 PQ 中毒重要的损伤机制之一。PQ 中毒后通过诱导肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞凋亡,导致 II 型肺泡上皮细胞水肿变性、肺毛细血管内皮细胞损伤,血管通透性增加^[19]。在此过程中,caspase-3 是最重要的蛋白酶之一,是细胞凋亡蛋白酶级联反应的必经之路,处于细胞凋亡途径的下游效应部分。近年研究发现,caspase-3 参与了 PQ 中毒肾损伤的发病过程^[20]。动物实验表明,N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 可通过下调 caspase-3 表达从而抑制细胞凋亡的发生,起到保护肺组织的作用^[21]。山莨菪碱可通过线粒体途径减少促凋亡蛋白细胞色素 C (Cyt C) 及凋亡执行蛋白 caspase-3 的表达,抑制细胞凋亡,可能对心搏骤停后缺血 / 再灌注损伤器官起到保护作用^[22]。而临床观察发现,血必净注射液可通过提高机体抗氧化能力,抑制脂质过氧化反应,减少器官功能衰竭,对急性 PQ 中毒患者的多器官有一定保护作用^[23];如果同时联合早期血液滤过清除炎症介质,除具有

明显的器官保护作用外,在一定程度上还能改善轻中度急性 PQ 中毒的预后^[24]。因此,抑制各种途径所致细胞凋亡的发生,也是提高 PQ 中毒救治成功率的一个重要方面。本研究发现,PQ 染毒组肺组织 caspase-3 蛋白表达明显升高,而给予 Salubrinol 后肺组织 caspase-3 蛋白表达明显降低,提示 PQ 染毒后肺组织细胞凋亡增加,而 Salubrinol 有抗凋亡作用。

有关 PQ 中毒药物治疗的研究,目前国内多集中在中药方面。Meta 分析显示,早期给予血必净注射液可降低 PQ 中毒的 14 d 病死率^[25]。选择性磷酸酶抑制剂 Salubrinol 可通过选择性诱导 eIF2 α 磷酸化和抑制其去磷酸化,保护细胞免于 ERS 所致凋亡。有研究报道 Salubrinol 干预人神经纤维瘤细胞时 GRP78 升高,提示 Salubrinol 可能通过上调 GRP78 来保护细胞免于 ERS 所致的凋亡^[26]。本研究结果显示,给予不同剂量 Salubrinol 治疗后,肺组织 LC3-II 蛋白表达均较 PQ 染毒组明显降低,说明两种剂量 Salubrinol 均能降低自噬的水平。本课题组前期研究发现,Salubrinol 能降低抗凋亡蛋白 Bcl-2/Bax 的表达,这与 Boyce 等^[27]的研究结果一致。袁婷等^[28]报道,Salubrinol 可通过抑制脂多糖诱导 C/EBP 家族同源蛋白(CHOP)mRNA 的表达,减轻线粒体损伤,从而降低细胞凋亡率。Boyce 等^[27]的研究也显示,用 PQ 处理过的人神经细胞瘤株 SH-SY5Y 细胞,经 Salubrinol 干预后其 eIF2 α 蛋白表达水平升高,可阻断 ERS,使细胞免于凋亡。本研究还发现,与 PQ 染毒组比较,Sal 0.5 组和 Sal 1.0 组 caspase-3 蛋白表达明显降低,说明经两种剂量 Salubrinol 治疗后均能降低 caspase 依赖途径的细胞凋亡。

综上,Salubrinol 可降低急性 PQ 中毒大鼠肺组织中细胞自噬的发生,同时对抗细胞凋亡。

参考文献

- [1] Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(5): 745-757.
- [2] Roberts DM, Wilks MF, Roberts MS, et al. Changes in the concentrations of creatinine, cystatin C and NGAL in patients with acute paraquat self-poisoning[J]. Toxicol Lett, 2011, 202(1): 69-74.
- [3] Kervégant M, Merigot L, Glaizal M, et al. Paraquat poisonings in France during the European ban: experience of the Poison Control Center in Marseille[J]. J Med Toxicol, 2013, 9(2): 144-147.
- [4] Minois N, Carmona-Gutierrez D, Bauer MA, et al. Spermidine promotes stress resistance in Drosophila melanogaster through autophagy-dependent and -independent pathways [J]. Cell Death Dis, 2012, 3: e401.
- [5] 孙明莉,李海峰,袁媛,等. 乌司他丁对百草枯中毒大鼠肺纤维化的影响及其机制研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(3): 187-188.
- [6] 高渝峰,胡春林,史晶,等. 兔急性百草枯中毒后血小板内皮细胞黏附分子-1 水平对肺损伤的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(10): 585-587.
- [7] Winslow AR, Rubinshtein DC. Autophagy in neurodegeneration and development [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1782(12): 723-729.
- [8] Matus S, Lisbona F, Torres M, et al. The stress rheostat: an interplay between the unfolded protein response (UPR) and autophagy in neurodegeneration[J]. Curr Mol Med, 2008, 8(3): 157-172.
- [9] Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy[J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(9): 814-822.
- [10] Pereira L, Girardi JP, Bakovic M. Forms, crosstalks, and the role of phospholipid biosynthesis in autophagy [J]. Int J Cell Biol, 2012, 2012: 931956.
- [11] Kaushik S, Bandyopadhyay U, Sridhar S, et al. Chaperone-mediated autophagy at a glance[J]. J Cell Sci, 2011, 124(Pt 4): 495-499.
- [12] Görlach A, Klappa P, Kietzmann T. The endoplasmic reticulum: folding, calcium homeostasis, signaling, and redox control [J]. Antioxid Redox Signal, 2006, 8(9-10): 1391-1418.
- [13] Bánhegyi G, Baumeister P, Benedetti A, et al. Endoplasmic reticulum stress[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1113: 58-71.
- [14] Salazar M, Carracedo A, Salanueva IJ, et al. Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells [J]. J Clin Invest, 2009, 119(5): 1359-1372.
- [15] Kouroku Y, Fujita E, Tanida I, et al. ER stress (PERK/eIF2 α phosphorylation) mediates the polyglutamine-induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation[J]. Cell Death Differ, 2007, 14(2): 230-239.
- [16] Lazar C, Macovei A, Petrescu S, et al. Activation of ERAD pathway by human hepatitis B virus modulates viral and subviral particle production[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e34169.
- [17] Galluzzi L, De Santi M, Crinelli R, et al. Induction of endoplasmic reticulum stress response by the indole-3-carbinol cyclic tetrameric derivative CTet in human breast cancer cell lines [J]. PLoS One, 2012, 7(8): e43249.
- [18] Ishida Y, Nagata K. Autophagy eliminates a specific species of misfolded procollagen and plays a protective role in cell survival against ER stress[J]. Autophagy, 2009, 5(8): 1217-1219.
- [19] 白光兴,李晋,徐贵森,等. 大剂量百草枯中毒对大鼠肺损伤的病理观察[J]. 四川医学, 2011, 32(4): 466-467.
- [20] 张志坚,周从阳,罗雅娟,等. 百草枯中毒大鼠肾组织 Livin 蛋白与 Caspase-3 的表达及干预 [J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(7): 717-721.
- [21] 张铮,沈华,秦海东,等. N-乙酰半胱氨酸对大鼠肺缺血/再灌注损伤诱导细胞凋亡的保护机制 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(2): 111-115.
- [22] 刘亚华,周满红,代正,等. 山莨菪碱对心搏骤停家猪线粒体途径心肌细胞凋亡的保护作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(2): 88-91.
- [23] 王煜,赵敏. 血必净注射液对急性百草枯中毒患者的多器官保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(5): 296-298.
- [24] 张戎,龚平,芦志丹. 血必净注射液联合血液滤过治疗急性百草枯中毒 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(4): 231-234.
- [25] 王生级,范晓婷,吴伟. 血必净注射液对百草枯中毒短期预后影响的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(4): 222-224.
- [26] 董竞梅,刘亚黎. Salubrinol 抑制脂多糖诱导 H9C2 心肌细胞凋亡的保护机制 [J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19(5): 507-509.
- [27] Boyce M, Bryant KF, Jousse C, et al. A selective inhibitor of eIF2 α dephosphorylation protects cells from ER stress [J]. Science, 2005, 307(5711): 935-939.
- [28] 袁婷,罗百灵,魏天虹,等. Salubrinol 对慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肺组织内质网应激凋亡的保护作用 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 65-66.

(收稿日期:2014-06-27)

(本文编辑:李银平)