

HMGB1 对大鼠心肌缺血 / 再灌注损伤后内质网应激的影响

鄂璐莎 南景龙

010017 内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院心内科

通讯作者: 南景龙, Email: nanjlnq@gmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.10.011

【摘要】 目的 探讨高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 对心肌缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤后内质网应激 (ERS) 的影响。方法 按随机数字表法将 40 只雄性 SD 大鼠分为假手术组、I/R 模型组、基因沉默 (HMGB1-siRNA) 组和空载体 (Scrambled-siRNA) 组, 每组 10 只。结扎冠状动脉 (冠状) 血流 30 min、再灌注 2 h 建立心肌 I/R 损伤大鼠模型; 假手术组不进行结扎。各组分别于术前 24、12、0 h 采用水压法经尾静脉相应注射磷酸盐缓冲液 (PBS)、HMGB1-siRNA 或 Scrambled-siRNA 混合液各 1 mL 进行预处理; 再灌注 2 h 后取血并处死大鼠取心肌组织。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL-6、IL-8) 水平; 用免疫组化法检测心肌损伤部位 HMGB1 蛋白表达; 用蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) 和实时荧光定量反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 分别检测心肌组织 HMGB1 以及 ERS 相关因子, 如糖调节蛋白 78 (GRP78)、增强子结合蛋白同源蛋白 (CHOP)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 12 (caspase-12) 的蛋白和 mRNA 表达。结果 I/R 可使大鼠血清炎症因子水平和 HMGB1 阳性细胞以及心肌组织 GRP78、CHOP、caspase-12 的蛋白和 mRNA 表达较假手术组明显增加。HMGB1-siRNA 预处理后可致大鼠血清炎症因子水平较 I/R 模型组明显降低 [TNF- α (ng/L): 783.4 \pm 203.4 比 963.9 \pm 214.1, IL-6 (ng/L): 358.8 \pm 94.8 比 452.3 \pm 103.7, IL-8 (ng/L): 180.5 \pm 73.6 比 347.3 \pm 90.3, 均 $P < 0.05$], HMGB1 阳性细胞以及心肌组织 GRP78、CHOP、caspase-12 的蛋白和 mRNA 表达也明显低于 I/R 模型组 (HMGB1 蛋白: 1.59 \pm 0.26 比 3.21 \pm 0.40, GRP78 蛋白: 2.59 \pm 0.28 比 4.21 \pm 0.42, CHOP 蛋白: 2.01 \pm 0.23 比 3.21 \pm 0.43, caspase-12 蛋白: 1.48 \pm 0.22 比 3.01 \pm 0.48; HMGB1 mRNA: 2.35 \pm 0.26 比 4.67 \pm 0.45, GRP78 mRNA: 6.59 \pm 0.26 比 11.21 \pm 0.40, CHOP mRNA: 2.01 \pm 0.43 比 5.21 \pm 0.63, caspase-12 mRNA: 4.48 \pm 0.32 比 8.41 \pm 0.52, 均 $P < 0.05$)。Scrambled-siRNA 组各指标与 I/R 模型组比较差异均无统计学意义。结论 HMGB1 可能参与了大鼠心肌 I/R 损伤中 ERS 的激活, 从而加重心肌细胞损伤。

【关键词】 高迁移率族蛋白 B1; 缺血 / 再灌注, 心; 炎症因子; 内质网应激

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金 (2016MS0867)

Effects of HMGB1 inhibition on endoplasmic reticulum stress after myocardial ischemia/reperfusion injury in rats

E Lusha, Nan Jinglong

Department of Cardiology, the Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia, China

Corresponding author: Nan Jinglong, Email: nanjlnq@gmail.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of high mobility group protein B1 (HMGB1) inhibition on endoplasmic reticulum stress (ERS) after myocardial ischemia/reperfusion (I/R) in rats. **Methods** Forty male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into four groups ($n = 10$): sham operation group, I/R model group, Gene silencing (HMGB1-siRNA) group, and empty vector (Scrambled-siRNA) group. Coronary blood flow of the rats were ligated for 30 minutes, relaxed the ligament line for 2 hours, to establish I/R injury model; not ligation with the sham operation group. Each group was injected 1 mL phosphate buffer (PBS), HMGB1-siRNA mixture or Scrambled-siRNA mixture preoperative by tail vein 0 hour, 12 hours, and 24 hours before surgery. After 2 hours reperfusion, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins (IL-6, IL-8) in the serum were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA); the expression of HMGB1 protein in myocardium was detected by immunohistochemistry; the protein and mRNA expressions of HMGB1, GRP78, CHOP and caspase-12 in myocardium were detected by Western Blot and real-time fluorescence quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Compared with sham operation group, the levels of serum inflammatory factor, HMGB1 positive cells, and the protein and mRNA expressions of GRP78, CHOP, caspase-12 were significantly increased in I/R model group. The levels of serum inflammatory factor in HMGB1-siRNA group were significantly lower than those in the I/R model group [TNF- α (ng/L): 783.4 \pm 203.4 vs. 963.9 \pm 214.1, IL-6 (ng/L): 358.8 \pm 94.8 vs. 452.3 \pm 103.7, IL-8 (ng/L): 180.5 \pm 73.6 vs. 347.3 \pm 90.3, all $P < 0.05$], HMGB1 positive cells, and the protein and mRNA expressions of GRP78, CHOP, caspase-12 in HMGB1-siRNA group were significantly lower than I/R model group (HMGB1 protein: 1.59 \pm 0.26 vs. 3.21 \pm 0.40, GRP78 protein: 2.59 \pm 0.28 vs. 4.21 \pm 0.42, CHOP protein: 2.01 \pm 0.23 vs. 3.21 \pm 0.43,

caspase-12 protein: 1.48 ± 0.22 vs. 3.01 ± 0.48 ; HMGB1 mRNA: 2.35 ± 0.26 vs. 4.67 ± 0.45 , GRP78 mRNA: 6.59 ± 0.26 vs. 11.21 ± 0.40 , CHOP mRNA: 2.01 ± 0.43 vs. 5.21 ± 0.63 , caspase-12 mRNA: 4.48 ± 0.32 vs. 8.41 ± 0.52 , all $P < 0.05$). There was no significant difference between the Scrambled-siRNA group and the I/R model group. **Conclusion** HMGB1 may be involved in the activation of ERS in myocardial I/R injury and increase the damage of myocardial cells.

【Key words】 High mobility group protein B1; Myocardial ischemia/reperfusion; Inflammatory factor; Endoplasmic reticulum stress

Fund program: Inner Mongolia Autonomous region Natural Science Foundation of China (2016MS0867)

早期再灌注治疗急性心肌梗死(AMI)可明显减小心肌梗死面积、改善临床预后,但也可引起严重心肌缺血/再灌注(I/R)损伤,出现再灌注心律失常^[1]、心肌舒缩功能障碍、代谢异常及心肌超微结构改变^[2-3],是临床常见的病理生理过程。内质网应激(ERS)在许多疾病发生发展中都起到了重要作用,对缺血、缺氧等应激刺激极为敏感^[4],其中I/R是心肌细胞产生ERS的强烈刺激因素^[5],调控ERS为干预心肌I/R损伤提供了新的思路和方向。高迁移率族蛋白B1(HMGB1)在DNA结构中起着重要的作用,其最重要的职能是在各种刺激下释放到细胞外发挥促炎作用,参与组织的损伤^[6]。研究表明HMGB1可能与ERS有着不可分割的联系^[7]。本研究旨在探讨抑制HMGB1对大鼠心肌I/R损伤后ERS的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组: 雄性SD大鼠40只,体重380~400 g,由内蒙古医科大学实验动物中心提供,动物合格证号:114013000678E8。按照随机数字表法将大鼠分为假手术组、I/R模型组、基因沉默(HMGB1-siRNA)组和空载体(Scrambled-siRNA)组,每组10只。HMGB1-siRNA慢病毒载体由内蒙古医科大学实验室构建和鉴定。

1.2 模型制备及处置: 采用结扎冠状动脉左前降支(LAD)30 min、再灌注2 h建立心肌I/R损伤大鼠模型;假手术组不进行结扎。HMGB1-siRNA组和Scrambled-siRNA组于术前24、12、0 h分别采用水压法经尾静脉注射HMGB1-siRNA或Scrambled-siRNA混合液各1 mL;假手术组、I/R模型组则分别注射等量磷酸盐缓冲液(PBS)。

以六导心电图肢体导联ST段抬高 >0.5 mV判断为心肌缺血;松开结扎线后,抬高的ST段下降1/2以上、增高的R波振幅降低、伴有心律失常或Q波出现判断为再灌注损伤形成。未到观察终点死亡以及模型制备不成功的大鼠被剔除。

本研究通过医院伦理委员会批准,实验过程中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 血清炎症因子测定: 于再灌注2 h取大鼠右心房血1 mL,离心15 min取上清液,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-8)含量,严格按试剂盒(购于南京建成生物工程研究所)说明书步骤操作。

1.3.2 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测心肌组织HMGB1及ERS相关因子的蛋白表达: 于再灌注2 h取缺血区心肌组织,充分研磨后裂解细胞提取总蛋白,BCA法测定蛋白浓度,取等量蛋白质进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),电转移至硝酸纤维素(PVDF)膜;5%脱脂牛奶封闭1 h后,分别加入HMGB1、糖调节蛋白78(GRP78)、增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶12(caspase-12)一抗4℃孵育过夜, β -微管蛋白(β -tubulin)作为内参;次日用含吐温20的磷酸盐缓冲液(PBST)洗膜,分别加入二抗室温孵育1 h。用化学发光法显色,凝胶成像系统采集图像,用Imag J软件对条带进行积分吸光度分析。以假手术组为参照计算蛋白的表达量。

1.3.3 实时荧光定量反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测心肌组织HMGB1及ERS相关因子的mRNA表达: 于再灌注2 h取缺血区心肌组织约100 mg,用TRIzol法提取RNA,反转录得到cDNA,用SYBR Green染料结合法进行实时PCR。目的基因的表达量经过内参标准化后分析。引物序列由上海生工生物工程有限公司合成。

1.3.4 免疫组化法检测心肌组织HMGB1蛋白表达: 于再灌注2 h取缺血区心肌组织,固定后采用石蜡包埋、切片,常规脱蜡水化,抗原修复后进行封闭处理,加入HMGB1一抗4℃孵育过夜,清洗后加入二抗常温孵育2 h,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,复染后脱水透明、封片,采集图像。

1.4 统计学分析: 使用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用双侧样本Student t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HMGB1 对大鼠心肌 I/R 后血清炎性因子的影响(表 1): 与假手术组比较, I/R 模型组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均明显升高(均 $P < 0.01$)。与 I/R 模型组比较, HMGB1-siRNA 组血清炎性因子水平明显降低(均 $P < 0.05$), 而 Scrambled-siRNA 组差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

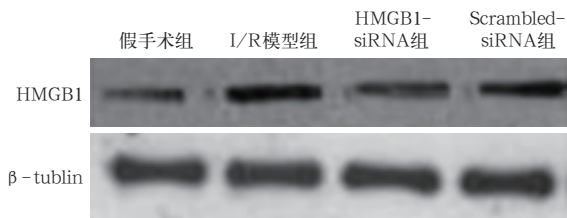
表 1 各组大鼠心肌 I/R 后血清炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)
假手术组	10	502.4 \pm 143.0	178.8 \pm 40.9	110.2 \pm 39.5
I/R 模型组	10	963.9 \pm 214.1 ^a	452.3 \pm 103.7 ^a	347.3 \pm 90.3 ^a
HMGB1-siRNA 组	10	783.4 \pm 203.4 ^{ab}	358.8 \pm 94.8 ^{ab}	180.5 \pm 73.6 ^{ac}
Scrambled-siRNA 组	10	953.2 \pm 221.6 ^a	447.2 \pm 97.2 ^a	352.4 \pm 88.9 ^a

注: I/R 为缺血 / 再灌注, HMGB1-siRNA 组为高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 基因沉默组, Scrambled-siRNA 组为空载体组; TNF- α 为肿瘤坏死因子 - α , IL-6、IL-8 为白细胞介素 -6、-8; 与假手术组比较, ^a $P < 0.01$; 与 I/R 模型组比较, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$

2.2 心肌 I/R 后 HMGB1 的表达

2.2.1 Western Bolt 和 RT-PCR 结果(图 1; 表 2): 与假手术组比较, I/R 模型组心肌组织 HMGB1 蛋白和 mRNA 均高表达(均 $P < 0.01$)。与 I/R 模型组比较, HMGB1-siRNA 组心肌组织 HMGB1 蛋白和 mRNA 表达明显降低(均 $P < 0.05$), 而 Scrambled-siRNA 组差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。



I/R 为缺血 / 再灌注, HMGB1-siRNA 组为高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 基因沉默组, Scrambled-siRNA 组为空载体组, β -tublin 为 β -微管蛋白

图 1 蛋白质免疫印迹试验 (Western Bolt) 检测各组大鼠心肌 HMGB1 蛋白表达

表 2 各组大鼠心肌 I/R 后心肌组织 HMGB1 蛋白和 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	HMGB1 表达	
		蛋白	mRNA
假手术组	10	1.00 \pm 0.18	1.00 \pm 0.11
I/R 模型组	10	3.21 \pm 0.40 ^a	4.67 \pm 0.45 ^a
HMGB1-siRNA 组	10	1.59 \pm 0.26 ^{bc}	2.35 \pm 0.26 ^{ad}
Scrambled-siRNA 组	10	3.10 \pm 0.32 ^a	4.51 \pm 0.38 ^a

注: I/R 为缺血 / 再灌注, HMGB1-siRNA 组为高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 基因沉默组, Scrambled-siRNA 组为空载体组; 与假手术组比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 与 I/R 模型组比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$

2.2.2 免疫组化结果(图 2): 镜下观察显示, I/R 后大鼠 HMGB1 阳性细胞较假手术组明显增多; HMGB1-siRNA 组 HMGB1 阳性细胞少于 I/R 模型组; 而 Scrambled-siRNA 组 HMGB1 阳性细胞与 I/R 模型组相当。

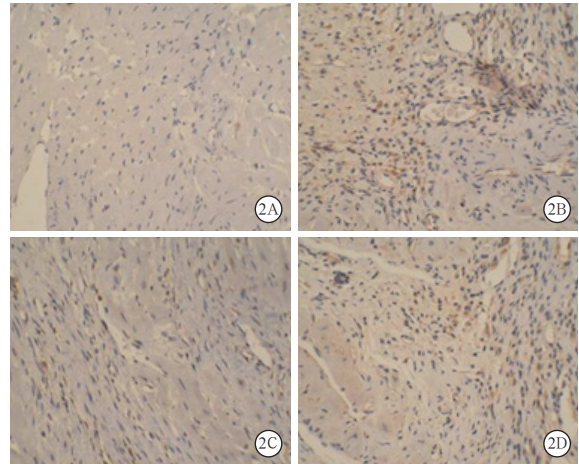
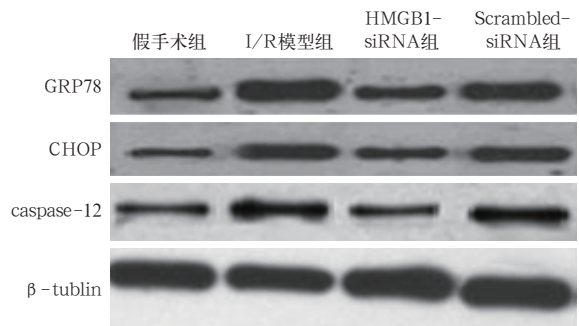


图 2 光镜下观察各组大鼠心肌组织高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 蛋白表达 HMGB1 阳性细胞呈棕黄色染色; 假手术组 (A) 有极少量阳性细胞; 缺血 / 再灌注 (I/R) 模型组 (B) 可见大量阳性细胞; 基因沉默 (HMGB1-siRNA) 组 (C) 阳性细胞较少; 空载体 (Scrambled-siRNA) 组 (D) 可见大量阳性细胞 免疫组化 低倍放大

2.3 HMGB1 对大鼠心肌 I/R 后心肌组织 ERS 相关因子的蛋白和 mRNA 表达的影响(图 3; 表 3): 与假手术组比较, I/R 模型组 GRP78、CHOP、caspase-12 的蛋白和 mRNA 表达均明显升高(均 $P < 0.01$)。HMGB1-siRNA 组 GRP78、CHOP、caspase-12 的蛋白和 mRNA 表达明显低于 I/R 模型组(均 $P < 0.05$); 而 Scrambled-siRNA 组与 I/R 模型组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。



I/R 为缺血 / 再灌注, HMGB1-siRNA 组为高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 基因沉默组, Scrambled-siRNA 组为空载体组; GRP78 为糖调节蛋白 78, CHOP 为增强子结合蛋白同源蛋白, caspase-12 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 12, β -tublin 为 β -微管蛋白

图 3 蛋白质免疫印迹试验 (Western Bolt) 检测各组大鼠心肌 GRP78、CHOP、caspase-12 蛋白表达

表3 HMGB1对心肌I/R后GRP78、CHOP、caspase-12蛋白和mRNA表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	蛋白表达			mRNA表达		
		GRP78	CHOP	caspase-12	GRP78	CHOP	caspase-12
假手术组	10	1.00±0.17	1.00±0.15	1.00±0.12	1.00±0.28	1.00±0.15	1.00±0.12
I/R模型组	10	4.21±0.42 ^a	3.21±0.43 ^a	3.01±0.48 ^a	11.21±0.40 ^a	5.21±0.63 ^a	8.41±0.52 ^a
HMGB1-siRNA组	10	2.59±0.28 ^{ad}	2.01±0.23 ^{ad}	1.48±0.22 ^{bc}	6.59±0.26 ^{ad}	2.01±0.43 ^{ad}	4.48±0.32 ^{ad}
Scrambled-siRNA组	10	4.11±0.32 ^a	3.05±0.31 ^a	3.12±0.38 ^a	10.99±0.91 ^a	5.31±0.51 ^a	8.32±0.78 ^a

注: HMGB1为高迁移率族蛋白B1, I/R为缺血/再灌注, GRP78为糖调节蛋白78, CHOP为增强子结合蛋白同源蛋白, caspase-12为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶12; HMGB1-siRNA组为HMGB1基因沉默组, Scrambled-siRNA组为空载体组; 与假手术组比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 与I/R模型组比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$

3 讨论

内质网是细胞内重要的细胞器,在细胞的生命活动中具有重要意义^[8]。内环境失衡,如I/R、氧化应激、自由基蓄积、钙失衡等可引起内质网功能障碍,导致ERS。ERS在许多疾病发生发展中都起到了重要作用^[9], I/R是心肌细胞产生ERS的强烈刺激因素,ERS诱导的心肌细胞凋亡是参与心肌I/R损伤发生发展病理过程中的重要机制之一^[10]。I/R时ATP耗竭、钙超载及大量自由基生成等因素诱导过度ERS,导致组织损伤。

HMGB1是致炎细胞因子调控网络中的一个重要中心环节,在DNA的复制、转录、重组和修复中具有重要作用^[11];在动脉粥样硬化、心肌梗死、I/R损伤、心力衰竭等多种心血管疾病中表达上调^[12];在肿瘤的发生发展和转移中也起到重要作用^[13]。心肌I/R后, HMGB1、TNF- α 、心肌肌钙蛋白T(cTnT)含量和组织病理学评分均明显升高,提示心肌I/R引起的损伤与HMGB1有密切联系^[14]。有研究表明,用外源性HMGB1单克隆抗体处理心肌I/R损伤大鼠后,血浆心肌酶升高,心肌梗死面积扩大;在I/R早期给予抗HMGB1抗体干预,能减轻心肌损伤程度,从而改善心功能^[15]。研究显示,抗HMGB1抗体还可以减轻缺血后脑梗死损伤^[16]。在心肌I/R时, HMGB1与S100B和糖基化终末产物受体(RAGE)结合,激活炎症信号通路,最终导致心肌损伤。外源性HMGB1可以诱导内皮细胞细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和P-选择素的过表达,通过RAGE通路刺激ERS,表明HMGB1可能与ERS有着不可分割的关系^[17]。

本研究中预先将HMGB1-siRNA导入大鼠体内,再制备心肌I/R模型,以探讨HMGB1在心肌中的表达及其对心肌I/R后ERS的影响。用Western Bolt和免疫组化法检测I/R后心肌组织HMGB1表达,结果显示, I/R后大鼠心肌组织HMGB1蛋白高

表达, HMGB1-siRNA预处理可使HMGB1蛋白表达明显降低; RT-PCR检测HMGB1 mRNA表达的变化趋势与蛋白表达结果一致。提示HMGB1基因沉默预处理可从蛋白水平和核酸水平明显减少心肌I/R后HMGB1表达。

本研究检测各组大鼠血清炎症因子水平显示, I/R后大鼠血清TNF- α 、IL-6、IL-8水平明显升高, HMGB1-siRNA预处理可明显降低血清炎症因子水平。心肌I/R损伤主要机制之一是过度的炎症反应,主要表现为核转录因子- κ B(NF- κ B)激活和促炎因子IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、ICAM-1等释放增加^[18]。表明HMGB1基因沉默预处理可有效降低炎症因子水平,说明其可能减轻炎症反应。

ERS跨膜蛋白受体的激活与GRP78表达密切相关, ERS后可促使GRP78基因表达升高^[19], GRP78基因表达是ERS的标志^[20]。CHOP又称生长停滞及DNA损伤基因,存在于细胞质内, ERS状态下其表达升高^[21];在ERS时CHOP被活化转位至细胞核,通过下调Bcl-2表达而促进细胞凋亡^[22]。caspase-12存在于内质网膜上,在ERS时被特异激活, caspase-12是特异介导诱导ERS相关性细胞凋亡的关键分子,通过不同于线粒体凋亡途径的独立信号系统介导细胞凋亡^[23]。Terai等^[24]研究表明,缺氧诱导了CHOP的表达及caspase-12的活化,引起ERS,造成心肌细胞损伤。本研究结果显示,与假手术组比较, I/R模型组心肌组织GRP78、CHOP、caspase-12的蛋白和mRNA表达均明显升高,而HMGB1-siRNA组GRP78、CHOP、caspase-12的蛋白和mRNA表达明显低于I/R模型组。提示通过沉默HMGB1, ERS相关因子GRP78、CHOP、caspase-12的表达明显受到抑制, HMGB1可能参与了心肌I/R损伤中ERS的激活,加重了心肌细胞的损伤,而通过抑制HMGB1可降低心肌细胞ERS的激活,减轻心肌损伤。

参考文献

- [1] 王晓丽, 李树青, 陶贵周. 急性心肌梗死再灌注损伤临床表现及分析[J]. 医师进修杂志, 2004, 27 (7): 31-32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2004.07.015.
Wang XL, Li SQ, Tao GZ. Clinical manifestations of reperfusion injuries patients with acute myocardial infarction [J]. J Postgrad Med, 2004, 27 (7): 31-32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2004.07.015.
- [2] Guo J, Bian Y, Bai R, et al. Globular adiponectin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by upregulating endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase activity and inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2013, 62 (2): 143-153. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31829521af.
- [3] Zhang MQ, Zheng YL, Chen H, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate protects rat myocardium against ischemia-reperfusion injury via activation of PI3K/Akt/FOXO3A/Bim pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34 (11): 1386-1396. DOI: 10.1038/aps.2013.91.
- [4] Debattisti V, Pendin D, Ziviani E, et al. Reduction of endoplasmic reticulum stress attenuates the defects caused by Drosophila mitofusin depletion [J]. J Cell Biol, 2014, 204 (3): 303-312. DOI: 10.1083/jcb.201306121.
- [5] 马青变, 高炜, 郭艳红, 等. 缺氧复氧诱导大鼠心肌细胞内质网应激反应[J]. 北京大学学报(医学版), 2005, 37 (4): 386-388. DOI: 10.3321/j.issn.1671-167X.2005.04.012.
Ma QB, Gao W, Guo YH, et al. Hypoxia/reoxygenation induced endoplasmic reticulum stress in cultured neonatal rat cardiomyocyte [J]. J Peking Univ Health Sci, 2005, 37 (4): 386-388. DOI: 10.3321/j.issn.1671-167X.2005.04.012.
- [6] 杨元生, 陈晔, 谢文瑞, 等. 胰脏颗粒对重症急性胰腺炎大鼠肝、肾组织 HMGB1 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35 (11): 1367-1372. DOI: 10.7661/CJIM.2015.11.1367.
Yang YS, Chen K, Xie WR, et al. Effect of Qingyi granule on HMGB1 expression in liver and renal tissues of severe acute pancreatitis rats [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2015, 35 (11): 1367-1372. DOI: 10.7661/CJIM.2015.11.1367.
- [7] 赵菁, 耿文静, 翟博智, 等. 高迁移率族蛋白 B1 介导内质网应激在脑缺血/再灌注损伤中的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (4): 364-368. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.015.
Zhao J, Geng WJ, Zhai BZ, et al. The role of high mobility group protein 1 mediated the endoplasmic reticulum stress in cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (4): 364-368. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.015.
- [8] Mei Y, Thompson MD, Cohen RA, et al. Endoplasmic Reticulum Stress and Related Pathological Processes [J]. J Pharmacol Biomed Anal, 2013, 1 (2): 1000107.
- [9] 唐璐, 张智博, 彭旭. 参芎注射液对大鼠脑缺血再灌注后内质网应激相关分子 C/EBP 同源蛋白表达的影响[J]. 中国医师杂志, 2013, 15 (10): 1338-1341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2013.10.012.
Tang L, Zhang ZB, Peng X. The effects of Shenxiong injection on the expression of the endoplasmic reticulum stress associated molecules CHOP following cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. J Chin Physician, 2013, 15 (10): 1338-1341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2013.10.012.
- [10] 张国中, 刘增长. 内质网应激与心肌缺血再灌注损伤[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19 (7): 170-172. DOI: 10.7619/jcmp.201507058.
Zhang GZ, Liu ZC. Endoplasmic reticulum stress and myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. J Clin Med Pract, 2015, 19 (7): 170-172. DOI: 10.7619/jcmp.201507058.
- [11] 朱海云, 李银平. 高迁移率族蛋白 B1 的研究进展及其免疫作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (2): 124-126. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.02.031.
Zhu HY, Li YP. Research progress and immune function of high mobility group protein [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2009, 16 (2): 124-126. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.02.031.
- [12] Yang H, Tracey KJ. Targeting HMGB1 in inflammation [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1799 (1-2): 149-156. DOI: 10.1016/j.bbagr.2009.11.019.
- [13] 徐美林, 耿华. 高迁移率族蛋白在肺癌转移中的作用[J]. 实用检验医师杂志, 2012, 4 (1): 24-27. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2012.01.006.
Xu ML, Geng H. The role of high-mobility group box1 protein in lung cancer metastasis [J]. Chin J Clin Pathol, 2012, 4 (1): 24-27. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2012.01.006.
- [14] 唐关敏, 翟昌林, 胡惠林, 等. 针灸预处理对大鼠心肌缺血/再灌注后高迁移率族蛋白 B1 的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (1): 33-37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.008.
Tang GM, Zhai CL, Hu HL, et al. Effects of electroacupuncture pretreatment on high mobility group box 1 expression after myocardial ischemia/reperfusion in rats [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (1): 33-37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.008.
- [15] Oozawa S, Mori S, Kanke T, et al. Effects of HMGB1 on ischemia-reperfusion injury in the rat heart [J]. Circ J, 2008, 72 (7): 1178-1184. DOI: 10.1253/circj.72.1178.
- [16] Kim JB, Lim CM, Yu YM, et al. Induction and subcellular localization of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the postischemic rat brain [J]. J Neurosci Res, 2008, 86 (5): 1125-1131. DOI: 10.1002/jnr.21555.
- [17] Luo Y, Li SJ, Yang J, et al. HMGB1 induces an inflammatory response in endothelial cells via the RAGE-dependent endoplasmic reticulum stress pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 438 (4): 732-738. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.07.098.
- [18] 何伟明, 严静, 蔡国龙, 等. 卡维地洛对不稳定型心绞痛心肌缺血及 TNF α 、IL-6 和 cTnI 的影响[J]. 临床急诊杂志, 2007, 8 (2): 70-72. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5918.2007.02.005.
He WM, Yan J, Cai GL, et al. Effects of Carvedilol on myocardial ischemia and blood levels of TNF α , IL-6 and cTnI in patients with unstable angina [J]. J Clin Emerg Call, 2007, 8 (2): 70-72. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5918.2007.02.005.
- [19] 孟潇潇, 刘刊, 谈玖婷, 等. 百草枯中毒大鼠肺纤维化与内质网应激的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (6): 331-334. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.004.
Meng XX, Liu K, Tan JT, et al. The relationship of endoplasmic reticulum stress with paraquat induced lung fibrosis in rats [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (6): 331-334. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.004.
- [20] 王涛, 费成平, 王宇, 等. 硫氧还蛋白 -1 小干扰 RNA 加剧脂多糖诱导的大鼠肝细胞内质网应激[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (4): 298-302. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.002.
Wang T, Fei CP, Wang Y, et al. Thioredoxin-1 siRNA aggravates lipopolysaccharide-induced endoplasmic reticulum stress of hepatocytes in rat [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (4): 298-302. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.002.
- [21] 马少林, 邵蕾, 刘杨, 等. 脓毒症淋巴细胞凋亡和内质网应激状态以及与预后关系的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (2): 115-120. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.008.
Ma SL, Shao L, Liu Y, et al. A study of lymphocyte apoptosis and endoplasmic reticulum stress in the development of sepsis and their association with outcome in septic patients [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (2): 115-120. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.008.
- [22] McCullough KD, Martindale JL, Klotz LO, et al. Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state [J]. Mol Cell Biol, 2001, 21 (4): 1249-1259. DOI: 10.1128/MCB.21.4.1249-1259.2001.
- [23] Morishima N, Nakanishi K, Takenouchi H, et al. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12 [J]. J Biol Chem, 2002, 277 (37): 34287-34294. DOI: 10.1074/jbc.M204973200.
- [24] Terai K, Hiramoto Y, Masaki M, et al. AMP-activated protein kinase protects cardiomyocytes against hypoxic injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress [J]. Mol Cell Biol, 2005, 25 (21): 9554-9575. DOI: 10.1128/MCB.25.21.9554-9575.2005.

(收稿日期: 2017-07-31)