

中药基于内质网应激途径的神经保护作用研究进展

白薛玲 范 好

摘 要 内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)及其诱导的神经细胞凋亡在神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, NDD)的发生、发展过程中起着重要作用。大量研究证明,中医药或其有效成分能够通过 PERK、ATF6 和 IRE1 信号通路等 ERS 相关途径发挥调控作用,显著抑制 ERS 诱导的神经细胞凋亡,干预 ERS 诱发的神经损伤及相关疾病。本文综述近年来中药及其有效成分抑制 ERS,发挥神经保护作用的相关机制研究进展,为阐释中医药的神经保护作用机制,防治 NDD 提供理论参考。

关键词 内质网应激 中药 神经细胞 神经退行性疾病 凋亡

中图分类号 R284.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.005

神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, NDD)常见于具有行动和认知障碍的高龄人群,其主要特征是神经系统特定区域累积性功能障碍和细胞凋亡。NDD 包含的各种疾病尽管各不相同,但也有共同的特征。大脑中错误折叠蛋白质的异常聚集以及由氧化应激和炎症诱导的神经毒性是一些神经退行性疾病的特点^[1]。尽管多年来已积累了不少研究成果,但其病因仍然不明,其具体的致病进程目前仍是未解之谜。大量文献报道显示,内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)损伤机制在 NDD 的发生和发展中发挥着重要作用。近年研究表明,中医药及其有效成分能够调节 ERS,从而发挥防治 NDD 的作用。本文主要介绍中药调节 ERS 在神经保护领域的研究进展,以期阐释中医药的作用特点及防治 NDD 提供理论参考。

一、ERS 反应

1. ERS 及未折叠蛋白反应:内质网(endoplasmic reticulum, ER)是一种存在于真核细胞中的细胞器。主要功能包括参与蛋白质合成、折叠和转运、脂质合成、信号转导和维持细胞内钙稳态。其分为粗面内质网(RER)和光面内质网(SER)。RER 表面附着核糖体,是蛋白质合成与分泌的场所。SER 能够合成脂肪酸和磷脂,参与糖代谢和调节钙离子水平。细胞膜内外的所有分泌性蛋白和膜蛋白均经过 ER 翻译和折叠后通过囊泡转运至高尔基体^[2]。当缺氧、钙离子

水平紊乱或氧化应激等各种刺激导致 ER 生理功能紊乱,大量未折叠或错误折叠的蛋白质累积时可发生 ERS,表现为糖基化抑制、二硫键结合减少及异常蛋白表达等^[3]。

ERS 时,ER 可以激活一系列转录因子调控大量下游基因表达,并引发一系列适应性反应以保护细胞持续存活,包括增强蛋白质折叠能力、停止大多数蛋白质的翻译、加速蛋白质的降解等,这些反应被统称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。由于 ERS 常引起 ER 内 UPR,所以一般用参与 UPR 的标志转导蛋白来提示 ERS 的发生。双链 RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)、需肌醇酶 1 α (inhibitor resistant esterase, IRE1 α)和活性转录因子 6(activating transcription factor 6, ATF6)是 ERS 的 3 条信号通路的关键分子。一般状态下,ER 内的分子伴侣蛋白 GRP78/BIP(免疫球蛋白结合蛋白)能够结合 ATF6、IRE1 α 和 PERK 从而维持它们的非活化状态。ER 应激时,Grp78/BIP 与 3 个蛋白分子解离并与未折叠和错误折叠蛋白质结合,从而使这些分子活化以帮助 ER 恢复正常功能。UPR 时,IRE1 α 被激活,能够诱导 X 盒结合蛋白-1(X box-binding protein-1, XBP-1)的产生,其转录因子能够参与调节 UPR 和 ERS 相关降解基因。ATF6 活化后移位到细胞核并结合 ERS 反应元件(endoplasmic reticulum stress responsive element, ERSE),诱导 Grp78/BIP 和 XBP-1 等因子的转录。PERK 通路的激活通过全面翻译真核启动因子 2 α (eIF2 α),选择性翻译活性转录因子 4(activating transcription factor 6, ATF4),进入细胞核并诱导 UPR 调节基因表达以减少 ER 蛋白负荷。UPR 通

基金项目:陕西省科技计划项目(2014JM4104);陕西省中医药管理局项目(15-ZY002)

作者单位:712046 咸阳,陕西中医药大学

通讯作者:范好,副教授,硕士生导师,电子信箱:2499767231@qq.com

com

过 IRE1 - XBP - 1、PERK - eIF2 α 以及 ATF6 相关一系列信号转导通路引发 ERS 相关基因的转录,从而加强 ER 的自我修复能力,减轻 ERS 反应^[4,5]。

2. ERS 介导的细胞凋亡:越来越多的证据表明,ERS 在细胞凋亡的调控中起关键作用。ERS 持续发生,蛋白质错误折叠问题不能被解决,最终将诱发细胞凋亡^[6]。目前,已知由 ERS 诱发的凋亡途径主要有 3 条:(1) CHOP/GADD153 基因的激活转录:当 ERS 过强或持续时间过久时,ATF4 的过表达将诱导凋亡基因,如 CHOP/GADD153 (C/EBP homologous protein/growth arrest and DNA damage inducible gene 153) 的表达。CHOP 具有涉及生长停滞和 DNA 损伤诱导蛋白 34 (GADD34) 的负反馈回路,能够使 eIF2 α 去磷酸化,通过调节 GRP78/BIP 和抗凋亡基因 Bcl - 2 的表达诱导细胞凋亡。最近研究证明,CHOP 还可以调节 Bax 和 caspase - 3 的蛋白表达。PERK - ATF4 - CHOP 信号转导通路是其表达的主要通路。(2) JNK 激活通路:JNK (c - JUN 氨基末端激酶) 和 p38 信号途径是丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen - activated protein kinase, MAPK) 家族的成员。激活的 MAPK 能够引发细胞内磷酸化级联反应,参与 caspase 上游和下游分子的释放,从而引发 caspase 的激活和细胞凋亡。(3) caspase - 12 的激活通路:是内质网特有的激活通路。ERS 持续发生,直接或间接激活 caspase - 12,进而激活 caspase - 9 和 caspase - 3,诱导细胞凋亡。CHOP/GADD153 是 ERS 细胞凋亡中的前凋亡分子,其与 JNK 作为中间信号在 ERS 与凋亡中发挥着重要作用,caspase - 12 最终执行细胞凋亡^[7,8]。

二、ERS 与神经退行性疾病

ERS 及 UPR 功能障碍已成为多种神经系统疾病的重要发病机制。最新的证据表明,UPR 通过错误折叠蛋白在几种 NDD 中的细胞和细胞外积累导致神经元功能和存活力的严重损失^[9]。包括阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)、多发性硬化症 (MS) 和青光眼等。大多数神经系统疾病被认为与缺陷蛋白质错误折叠的累积有关,因此,ERS 可能是多种神经系统疾病最后的共同通路。利用药物干预 ERS 治疗上述相关疾病,有望成为防治 NDD 的新靶点。

三、中药对 ERS 诱导的神经细胞凋亡保护作用

近年来,中医药靶向作用 ERS 诱导的凋亡通路研究已成为新的热点。传统中药具有多靶点、多途径

作用、毒性不良反应小的优势。从中药中提取的有效成分是中药起效的关键部位,更兼具了西药药效明确、有助于作用机制研究的优势。对中草药及其有效成分进行有效筛选不失为发掘抑制 ERS 及防治 NDD 的有效方法。目临床前研究主要针对 ERS 相关信号通路或相关分子建立模型,或根据其促凋亡因子活性的特点来筛选抑制 ERS 的中药药物。大量研究证明,中药及其有效成分可通过对 PERK 通路、IRE1 通路、ATF6 通路及其他 ERS 相关调控途径的调节发挥神经保护作用。

1. 对 PERK 通路介导的 ERS 的调节作用:ERS 初期,活化的 PERK 能够抑制蛋白质的合成从而发挥对细胞的保护作用。随着 ERS 时间的延长,刺激 PERK - CHOP 通路的激活,促进细胞凋亡。多种中药及其有效成分能够通过作用 PERK - ATF4 - CHOP 通路抑制神经细胞内 ERS,减轻细胞凋亡。Jin 等^[10]研究发现,谷氨酸处理后能够诱导下海马 HT22 神经细胞氧化和 ER 应激,显著增加 CHOP、caspase - 12 及促凋亡因子 Bax 的表达,最终导致细胞凋亡。而冬虫夏草中有效成分虫草素 40 μ mol/L 预处理能够抑制这些 ERS 伴侣的上调,同时,降低了谷氨酸毒性导致的活性氧 (ROS) 及 Ca²⁺ 水平升高并稳定了线粒体膜电位,改善神经细胞凋亡。其作用机制主要为抑制 CHOP 及 caspase - 12 的表达。原花青素 (procyanidin, PC) 是一类在植物中广泛存在的多酚化合物,能够抗氧化和清除体内氧自由基。研究发现,SD 大鼠灌胃 PC (100mg/kg) 1 周,能够增加脑缺血再灌注大鼠模型下神经细胞 Grp78/BIP 表达、抑制 CHOP 表达,阻断 ERS 启动的细胞凋亡通路,发挥对神经细胞凋亡的保护作用^[11]。大鼠脑动脉阻塞再灌注模型中,再灌注同时给予黄酮类有效成分生松素以不同剂量 (1、3、10mg/kg),既能增加 Grp78/BIP 表达,又能降低 ATF4、CHOP 及 caspase - 12 的蛋白表达,从而改善 ERS 诱导的细胞凋亡^[12]。有研究表明,化痰通络方尾静脉注射也能够通过下调 CHOP 与 JNK mRNA 的表达,抑制急性脑梗死大鼠溶栓后缺血再灌注的神经细胞凋亡^[13]。

2. 对 IRE1 通路介导的 ERS 的调节作用:活化的 IRE1 能够切割 XBP - 1 的 mRNA,也与肿瘤坏死因子受体相关因子 - 2 (TRAF - 2) 相互作用,导 JNK 的活化,IRE1 - JNK 信号通路的激活在 ERS 诱导的细胞凋亡中起关键作用^[14]。姜黄根茎中提取的活性成分姜黄素是一种多酚类化合物,具有较强的抗氧化、抗

炎性能。据报道,6-羟基多巴胺诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤模型中,姜黄素预处理能够下调 p53 MAPK 的磷酸化水平及 Bax/Bcl-2 的比值,发挥对神经细胞凋亡的保护作用^[15]。由过氧化氢(H_2O_2)引起的氧化及 ER 应激在 NDD 发病机制中起重要作用。Li 等^[16]采用 H_2O_2 诱导 PC12 细胞凋亡,激活 JNK 及 p38 MAPK 的磷酸化。研究发现,经过淫羊藿中的黄酮类化合物淫羊藿苷的预处理,降低了 JNK 及 p38 MAPK 的磷酸化表达,抑制了 PC12 细胞凋亡。神经毒素丙烯醛诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡模型中,传统中草药厚朴的提取物厚朴酚预处理亦能抑制 JNK 活化,调节线粒体功能障碍,以及降低 caspase-9 蛋白的表达以促进细胞存活^[17]。淀粉样蛋白 β ($A\beta$) 的进行性积累是 AD 的病理特征。在 $A\beta$ 诱导的 AD 模型中,三七中的皂苷类活性成分三七皂苷 R_1 $10\mu\text{mol/L}$ 预处理对 PC12 神经细胞凋亡有显著的保护作用,其机制同样是抑制 JNK 磷酸化,恢复线粒体膜电位^[18]。人参皂苷 R_{g1} 、马钱子苷及虎杖预处理亦能通过抑制 JNK、p38 MAPK 和细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK 1/2) 的磷酸化,降低 Bcl-2/Bax 表达比例,有效减轻神经细胞 ERS,发挥抗细胞凋亡作用^[19-21]。

3. 对 ATF6 通路介导的 ERS 的调节作用:ATF6 在 ERS 诱导的细胞凋亡中也起着重要作用。UPR 过程中,ATF6 被转运至高尔基体,随后被切割为活性转录因子以发挥信号转导作用。ATF6 通路能够通过调控 Akt 的活化及 Grp78/BIP、CHOP 的表达,干预 ERS 下的细胞存活^[22]。原代皮层神经元氧糖剥夺再灌注(oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)损伤后,细胞存活率显著下降,ATF6 α 、p-Akt 表达下降且 Bax、caspase-3 表达升高。三七皂苷 R_1 提前给予 $10\mu\text{mol/L}$ 能够显著上调 ATF6 α 表达、促进 Akt 磷酸化并减少 Bax 及 caspase-3 凋亡相关基因的表达,减轻 OGD/R 造成的神经细胞损伤^[23]。中药牛黄中分离的有效成分牛磺酸能够在多种神经系统疾病中发挥保护作用。在谷氨酸诱导的原代神经细胞 ERS 模型中, 10mmol/L 牛磺酸可通过抑制 ATF6 的表达,减少 CHOP 的表达量,降低 ERS 从而抑制神经细胞凋亡^[24]。胡跃强等^[25]研究发现,Grp78/BIP 联合清热化痰方预处理大鼠缺血再灌注后 ATF6 的 mRNA 及蛋白表达明显升高,提示清热化痰方联合 Grp78/BIP 可通过 ATF6 通路减轻脑缺血再灌注的神经损伤。

4. 对 Bcl-2 家族及 caspase-12 诱导的 ERS 的

调节作用:ERS 通过调节 Bcl-2 家族,抑制抗凋亡蛋白如 Bcl-2 和 Bcl-xL 导致线粒体凋亡,持续的 ERS 激活 caspase-12,进一步活化 caspase-3,最终触发细胞凋亡^[26]。黄小平等^[27]发现,黄芪甲苷与三七主要有效成分三七皂苷 R_1 配伍可作用于 caspase-12 通路。减轻 ERS,抑制对小鼠脑缺血再灌注后神经细胞凋亡。大鼠脑缺血再灌注损伤模型中,银杏中的银杏总内酯于再灌注 1h 后腹腔注射不同剂量(1.25、2.5、5mg/kg),治疗 3 天后能够浓度依赖性地抑制 caspase-12 蛋白水平的升高,发挥抗凋亡作用^[28]。在体外模型中,丹红注射液对大鼠皮质神经元模拟的缺血再灌注损伤具有显著的保护作用。其能够增加 Bcl-2 表达,同时降低 caspase-3、caspase-8 和 caspase-9 水平。但结果显示,GRP78 及 caspase-12 的表达与对照组比较无明显差异,其抗凋亡机制可能是上调 Bcl-2 的表达^[29]。

5. 对其他通路诱导的 ERS 的调节作用:ERS 诱导的细胞凋亡亦存在其他相关通路的介导。ER 内生物学意义最大的是游离 Ca^{2+} 。ER 内 Ca^{2+} 失衡可致胞质中游离 Ca^{2+} 浓度升高,钙蛋白酶活性增加,引起 Ca^{2+} 内流并移位到 ER 表面,从而激活 ER 膜上的 caspase-12,引起 caspase 级联反应,导致细胞快速崩解凋亡^[30]。另外,胞质中的 Ca^{2+} 进入线粒体,刺激线粒体代谢产生更多的 ROS,可导致线粒体膜电位的下降及线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mtPTP)的开放,使细胞色素 C(Cyt c)从转换孔中释放,与凋亡激活因子-1(apoptosis activating factor-1, Apaf-1)结合,活化 caspase-9,激活下游的效应 caspase 启动线粒体细胞凋亡通路^[31]。

有研究表明,参麦注射液能够通过抑制释放 Cyt c,降低 caspase-3、caspase-9 水平,降低 Ca^{2+} 浓度调节 ERS 诱导的大鼠神经元凋亡^[32]。五味子预处理能够通过抑制 Ca^{2+} 积聚显著抑制 6-羟基多巴胺诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡。Jiang 等^[33]研究发现,谷氨酸损伤的神经细胞中,天麻的有效成分天麻素能够抑制 p53 的磷酸化,通过对 caspase-3 活化的抑制及 Cyt c 的释放,以及降低 Bax/Bcl-2 的比值,减少了细胞凋亡。在 H_2O_2 诱导的 PC12 细胞 ERS 损伤模型中,原花青素能够显著降低 BiP/GRP78 的 mRNA 表达量,减少 ROS 生成,抑制细胞凋亡,增强细胞活力,减轻 ERS 损伤。不同剂量的何首乌提取物在 MPP⁺ 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤中,同样能够显

著清除细胞内 ROS 水平,升高线粒体膜电位,改善 ERS。

四、展 望

ER 不仅能够储存 Ca^{2+} ,也是蛋白质折叠和修饰的主要场所,它是一种动态细胞器。ERS 时,细胞一方面表达 ERS 反应蛋白以恢复体内最初平衡,另一方面调动细胞凋亡蛋白,触发细胞凋亡通路。可以说它是一把“双刃剑”,过度抑制或激活都会带来不良影响。因此,调节细胞 ERS 对包括神经系统疾病等多种疾病是一种有前景的治疗策略。

随着对 ERS 信号通路研究的不断深入,越来越多的研究者注意到中医药中广阔的应用前景。总结目前研究发现:多种结构类型的中药提取物及有效成分能够通过多靶点、多种信号途径调节 ERS 及其诱导的神经细胞凋亡,抑制 ERS 相关凋亡分子的表达。目前主要以黄酮类、多酚类、皂苷类等临床研究中证实具有抗氧化活性的化合物居多,谷氨酸、 H_2O_2 、6-羟基多巴胺等常被用做 ERS 模型的造模剂。多种类型的中药有效成分还能够参与各通路信号转导过程中其他相关通路的调控,上调 Bax/Bcl-2 比值,降低 Ca^{2+} 浓度,减少线粒体损伤,从而减少细胞凋亡。然而,对于其抑制凋亡的具体机制仍然有很多尚未明了的地方。目前对于中药调节 ERS 的机制研究多以 ERS 相关蛋白作为靶点进行检测,中药是直接作用于这些蛋白,还是通过调节上游或下游基因从而发挥保护作用,未来研究中有待进一步的深入。

参考文献

- Corvol JC. Neuroprevention: a new challenge? [J]. *Revue Neurol*, 2012, 168 (11): 796 - 801
- Agostinis P, Afschin S. Endoplasmic reticulum stress in health and disease [J]. *Springer Netherlands*, 2012, 109 (5): 75 - 106
- Chevet E, Hetz C, Samali A. Endoplasmic reticulum stress - activated cell reprogramming in oncogenesis [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5 (6): 586
- Rainbolt TK, Saunders JM, Wiseman RL. Stress - responsive regulation of mitochondria through the ER unfolded protein response [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25 (10): 528 - 537
- Gorbatyuk M, Gorbatyuk O. Review: retinal degeneration: focus on the unfolded protein response [J]. *Mol Vis*, 2013, 19 (2): 1985 - 1998
- Volmer R, van der Ploeg K, Ron D. Membrane lipid saturation activates endoplasmic reticulum unfolded protein response transducers through their transmembrane domains [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 (12): 4628 - 4633
- Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress [J]. *Nature Cell Biol*, 2011, 13 (3): 184 - 190
- Hetz C, Chevet E, Harding H P. Targeting the unfolded protein response in disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12 (9): 703 - 719
- Xiang C, Wang Y, Zhang H, *et al.* The role of endoplasmic reticulum stress in neurodegenerative disease [J]. *Apoptosis*, 2017, 22 (1): 1 - 26
- Jin ML, Park SY, Kim YH, *et al.* The neuroprotective effects of cordycepin inhibit glutamate - induced oxidative and ER stress associated apoptosis in hippocampal HT22 cell [J]. *Neurotoxicology*, 2014, 41 (3): 102 - 111
- 黄澈, 闵鹤鸣, 闵连秋. 原花青素对脑缺血再灌注后大鼠海马内质网应激相关分子 GRP 78 和 CHOP 表达的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2011, 20 (2): 156 - 161
- Wu C, Liu R, Gao M, *et al.* Pinocembrin protects brain against ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress induced apoptosis [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 546 (26): 57 - 62
- 张琳琳, 周震, 张玉莲, 等. 化痰通络方对急性脑梗死大鼠 rt - PA 溶栓后神经细胞凋亡途径中内质网应激相关基因 GADD153/CHOP 与 JNK1 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*. 2015, 21 (23): 117 - 121
- Arshad M, Ye Z, Gu X, *et al.* RNF13, a RING finger protein, mediates endoplasmic reticulum stress - induced apoptosis through the inositol - requiring enzyme (IRE1)/c - Jun NH2 - terminal kinase pathway [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (12): 8726 - 8736
- Jaisin Y, Thampithak A, Meesaraee B, *et al.* Curcumin I protects the dopaminergic cell line SH - SY5Y from 6 - hydroxydopamine - induced neurotoxicity through attenuation of p53 - mediated apoptosis [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 489 (3): 192
- Li WW, Gao XM, Wang XM, *et al.* Icarin inhibits hydrogen peroxide - induced toxicity through inhibition of phosphorylation of JNK/p38 MAPK and p53 activity [J]. *Mutat Res*, 2011, 708 (1 - 2): 1 - 10
- Dong L, Zhou S, Yang X, *et al.* Magnolol protects against oxidative stress - mediated neural cell damage by modulating mitochondrial dysfunction and PI3K/Akt signaling [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 50 (3): 469 - 481
- Ma B, Meng X, Wang J, *et al.* Notoginsenoside R1 attenuates amyloid - β - induced damage in neurons by inhibiting reactive oxygen species and modulating MAPK activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22 (1): 151 - 159
- Hashimoto R, Yu J, Koizumi H, *et al.* Ginsenoside Rb1 prevents MPP+ - induced apoptosis in PC12 cells by stimulating estrogen receptors with consequent activation of ERK1/2, Akt and inhibition of SAPK/JNK, p38 MAPK [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012 (4): 693 - 717
- Kwon SH, Kim JA, Hong SI, *et al.* Loganin protects against hydrogen peroxide - induced apoptosis by inhibiting phosphorylation of JNK, p38, and ERK 1/2 MAPKs in SH - SY5Y cells [J]. *Neurochem Int*, 2011, 58 (4): 533 - 541
- Li YB, Lin ZQ, Zhang ZJ, *et al.* Protective antioxidative and antiapoptotic effects of 2 - methoxy - 6 - acetyl - 7 - methyljuglone from *PolYGONUM cuspidatum* in PC12 cells [J]. *Planta Med*, 2011, 77 (4): 354 - 361

(下转第 24 页)

- cancer[J]. *Oncogene*, 2011, 30(47):4750–4756
- 18 Barrantes F, Tian J, Vazquez R, *et al.* Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(5):1397–1403
 - 19 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study[J]. *JAMA*, 2005, 294(7):813–818
 - 20 Chen Z, Jia S, Li D, *et al.* Silencing of long noncoding RNA AK139328 attenuates ischemia/reperfusion injury in mouse livers [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e80817
 - 21 Yu TM, Palanisamy K, Sun KT, *et al.* RANTES mediates kidney ischemia reperfusion injury through a possible role of HIF-1 α and LncRNA PRINS[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:18424
 - 22 Lorenzen JM, Thum T. Long noncoding RNAs in kidney and cardiovascular diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6):360–373
 - 23 Lorenzen JM, Schaeuete C, Kielstein JT, *et al.* Circulating long noncoding RNATapSaki is a predictor of mortality in critically ill patients with acute kidney injury[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(1):191–201
 - 24 Lin J, Zhang X, Xue C, *et al.* The long noncoding RNA landscape in hypoxic and inflammatory renal epithelial injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(11):901–913
 - 25 Hanson RL, Craig DW, Millis M P, *et al.* Identification of PVT1 as a candidate gene for end-stage renal disease in type 2 diabetes using a pooling-based genome-wide single nucleotide polymorphism association study[J]. *Diabetes*, 2007, 56(4):975–983
 - 26 Millis MP, Bowen D, Kingsley C, *et al.* Variants in the plasmacytoma variant translocation gene (PVT1) are associated with end-stage renal disease attributed to type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2007, 56(12):3027–3032
 - 27 Alvarez ML, DiStefano JK. Functional characterization of the plasmacytoma variant translocation 1 gene (PVT1) in diabetic nephropathy [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e18671
 - 28 Alvarez ML, Distefano JK. The role of non-coding RNAs in diabetic nephropathy: potential applications as biomarkers for disease development and progression[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 99(1):1–11
 - 29 Alvarez ML, Khosroheidari M, Eddy E, *et al.* Role of microRNA 1207-5P and its host gene, the long non-coding RNA Pvt1, as mediators of extracellular matrix accumulation in the kidney: implications for diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e77468
 - 30 Duan LJ, Ding M, Hou LJ, *et al.* Long noncoding RNA TUG1 alleviates extracellular matrix accumulation via mediating microRNA-377 targeting of PPAR γ in diabetic nephropathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(3):598–604
 - 31 Long J, Badal SS, Ye Z, *et al.* Long noncoding RNA Tug1 regulates mitochondrial bioenergetics in diabetic nephropathy[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(11):4205–4218
 - 32 Huang YS, Hsieh HY, Shih HM, *et al.* Urinary Xist is a potential biomarker for membranous nephropathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(3):415–421
 - 33 Arvaniti E, Moulos P, Vakrakou A, *et al.* Whole-transcriptome analysis of UUO mouse model of renal fibrosis reveals new molecular players in kidney diseases[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26235

(收稿日期:2017-04-07)

(修回日期:2017-04-10)

(上接第 19 页)

- 22 Han X, Zhang P, Jiang R, *et al.* Explore on the effect of ATF6 on cell growth and apoptosis in cartilage development[J]. *Histochem Cell Biol*, 2014, 142(5):497
- 23 侯倩伶, 王岩, 李英博, 等. 三七皂苷 R₁ 通过雌激素受体调节 ATF6/Akt 信号通路减轻 OGD/R 所导致的神经元损伤[J]. *中国中药*, 2017, 42(6):1167–1174
- 24 Pan C, Prentice H, Price AL, *et al.* Beneficial effect of taurine on hypoxia- and glutamate-induced endoplasmic reticulum stress pathways in primary neuronal culture [J]. *Amino Acids*, 2012, 43(2):845–855
- 25 胡跃强, 唐农, 吴林, 等. 清热化痰颗粒对脑缺血预处理大鼠 ATF6 表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(7):1754–1756
- 26 Iurlaro R, Muñoz-Pinedo C. Cell death induced by endoplasmic reticulum stress[J]. *FEB J*, 2015, 283(14):1–13
- 27 黄小平, 欧阳国, 丁煌, 等. 黄芪甲苷与三七有效成分配伍对小鼠脑缺血再灌注后神经细胞凋亡和内质网应激的影响[J]. *中草药*, 2015, 46(15):2257–2264
- 28 兰新新, 曹磊, 王林晓, 等. 银杏内酯注射液抑制脑缺血再灌注模型大鼠内质网应激和自噬[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(6):634–639
- 29 张红, 张睿, 张小乔, 等. 丹红注射液对大鼠皮质神经体外模拟缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *青岛大学医学院学报*, 2008, 44(3):205–211
- 30 Krebs J, Agellon LB, Michalak M. Ca²⁺ homeostasis and endoplasmic reticulum (ER) stress: An integrated view of calcium signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(1):114–121
- 31 Almada M, Fonseca BM, Amaral C, *et al.* Anandamide oxidative metabolism-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2017:1–11
- 32 李晓峰, 张红, 董艳玲, 等. 参麦注射液对大鼠神经元内质网应激诱导凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 2(30):187–190
- 33 Jiang G, Wu H, Hu Y, *et al.* Gastrodin inhibits glutamate-induced apoptosis of PC12 cells via inhibition of CaMKII/ASK-1/p38 MAPK/p53 signaling cascade[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2014, 34(4):591–602

(收稿日期:2017-05-12)

(修回日期:2017-06-01)