内质网应激在胰岛损伤中作用的研究进展

石　洁　王　宁　赵芯欣　张　锐

摘　要　内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)是由未折叠与错误折叠蛋白质在内质网腔中积聚引起的一种特殊的细胞内应激。细胞在氧化应激、炎症、钙离子紊乱等多种刺激因素下,内质网稳态被破坏,继而诱发 ERS。适应性的 ERS 通过未折叠蛋白质反应以及保护性自噬恢复内质网稳态,发挥细胞保护作用;严重和持续的 ERS 将会诱导凋亡、焦亡、自噬等不同类型的细胞死亡。胰岛对氧化应激等介导的损伤非常敏感,不同程度的 ERS 可与氧化应激、炎症等途径协同作用调节胰岛功能。因此,有效调控 ERS 可能为糖尿病及其并发症的防治提供新的思路。

关键词　内质网应激　胰岛　氧化应激

中图分类号　R3　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.005

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是一种复杂并具有高发性的慢性代谢疾病。胰岛损伤是 DM 的主要特征之一,但诱导其发生的作用机制尚未完全阐明。内质网(endoplasmic reticulum,ER)是胰岛素原生物合成的主要场所,对维持胰岛的正常功能发挥着至关重要的作用。近年来研究显示,ER 稳态失衡所致的内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)与胰岛细胞凋亡以及异常的胰岛素生物合成密切相关。而未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)可以感知 ER 腔内未折叠/错误折叠蛋白质的压力,并调控 ERS 相关基因的表达使 ER 恢复稳态。若 UPR 持续性发展就意味着 ERS 未得到缓解,引起 ER 稳态失衡,最终将会诱导胰岛损伤。因此,调控 ERS 有可能作为改善胰岛功能的有效靶点,为 DM 及其并发症的防治提供新的依据。本文主要综述了 ERS 作为双刃剑,在诱导以及缓解胰岛损伤作用中的研究进展。

一、内质网应激

ER 是蛋白质合成、折叠、修饰、转运、钙离子(Ca^{2+})储存以及脂质生成的主要场所,其对维持细胞内环境稳定发挥着重要的作用。当活性氧(ROS)产生过多、炎性因子释放、ER 中 Ca^{2+} 缺失、高血糖、高血脂时,ER 的稳态被破坏,未折叠与错误折叠蛋白质堆积在 ER 中,诱发的一系列反应叫做 ERS[1]。为了应对 ERS,细胞启动 UPR 来恢复 ER 稳态。UPR 是机体感应 ERS 的主要传感器和调配器,也是在 ERS 早期的适应性反应。目前认为,UPR 主要由 3 种内质网膜的跨膜蛋白介导:蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R - like ER kinase,PERK)、肌醇依赖酶 1(inositol requiring enzyme 1,IRE1)和活化转录因子 6(activating transcription factor - 6,ATF6)。

正常生理条件下,3 种跨膜蛋白与内质网分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78(glucose regulated protein78,GRP78)结合,处于活性抑制状态。而在 ERS 状态下,内质网跨膜蛋白与 GRP78 解离,进而促进 ERS 下游途径被激活。PERK 活化后,一方面能使真核翻译起始因子 2α(eukaryotic initiation factor 2α,eIF2α)磷酸化,从而抑制蛋白翻译;另一方面也可以选择性地介导转录活化因子 4(activating transcription factor 4,ATF4)的激活,从而诱导内质网应激反应元件(ER stress element,ERSE)的表达。IRE1 是一种具有核酸内切酶活性的丝氨酸/苏氨酸激酶。活化的 IRE1 剪切并编码 X 盒结合蛋白 1(X box - binding protein 1,XBP1),而剪切的 XBP1(spliced X box - binding protein 1,XBP1s)可促进内质网应激相关降解(ER - associated protein degradation,ERAD)途径。ATF6 是位于 ER 膜上的跨膜蛋白,其具有两个亚型 ATF6α 和 ATF6β。与 GRP78 偶联解除后,ATF6 易位到高尔基体中,并被其中的两种蛋白酶丝氨酸蛋白酶位点 - 1(serine protease site - 1,S1P)和金属蛋白酶位点 - 2 蛋白酶(metalloprotease site - 2 protease,S2P)切割成活性形式。活化的 ATF6 调节内质网应激分子伴侣 GRP78 及折叠酶蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide isomerase,PDI)等的表达,并与 IRE1 协同参与

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81300673)

作者单位:212013　镇江,江苏大学医学院(石洁、张锐);212013 镇江,江苏大学食品与生物工程学院(王宁、赵芯欣)

通讯作者:张锐,电子信箱:zhangrui26@ujs.edu.cn

ERAD 途径[1]。研究表明,适应性的 ERS 可减少蛋白质的合成,促进内质网腔中蛋白质的正确折叠,增强 ER 的降解功能,从而减轻 ER 负荷,维持 ER 的稳态并有利于细胞存活。而严重和持续的 ERS 则会损伤细胞,最终导致细胞死亡[2]。

二、内质网应激与氧化应激

氧化应激是指机体在各种因素刺激下,体内 ROS 和活性氮自由基(RNS)产生过多,超过机体抗氧化系统对其的清除能力时,氧化系统和抗氧化系统失衡的过程。ROS 产生过多可导致细胞生物大分子(蛋白质、脂质和核酸)的结构和功能的改变,能量代谢以及信号转导通路受损,进而导致细胞损伤。与一般细胞比较,胰岛 β 细胞内的抗氧化酶水平比较低,对氧化应激造成的细胞损伤更加敏感。越来越多的研究表明,氧化应激可以扰乱 ER 功能,诱导 ERS 来介导细胞损伤。ER 中蛋白质的正确折叠需要一个"独特"的高度氧化和丰富的钙环境。ROS 产生过多时,一方面可以抑制内质网氧化还原酶 1α(endoplasmic reticulum oxidoreductin1α, ERO1α)和 PDI,导致错配的二硫键的生成,扰乱蛋白质的正确折叠,从而诱发 ERS。另一方面,ROS 还可以抑制钙泵,激活 1,4,5 - 三磷酸肌醇受体(inositol 1,4,5 - triphate receptor, IP3R)和 ryanodine 受体(RYR)等 Ca^{2+} 释放通道,促进内质网腔内 Ca^{2+} 的释放,进一步诱导 ERS[3]。Liu 等[4]研究发现,抗氧化剂 N - 乙酰半胱氨酸(NAC)可以通过改善 ERS 来减轻由甲基乙二醛引发的糖毒性介导的胰岛 β 细胞功能障碍,从而说明氧化应激确实可以通过介导 ERS 来影响胰岛功能。

有研究表明,ERS 也可以诱导氧化应激,加重细胞损伤。研究发现,ERO1α 和 PDI 在介导二硫键形成过程中产生的硫醇基团电子可以转移到分子氧以生成过氧化氢,继而增加 ROS 的产生。而 GRP78 结合错误折叠蛋白质并帮助其正确折叠的过程需要消耗 ATP,线粒体氧化磷酸化在供能的同时还会产生 ROS 作为副产物。此外,ER 中 Ca^{2+} 紊乱还可增加胞质和线粒体中 Ca^{2+} 负荷,导致自由基生成增加,加重胰岛细胞凋亡[3]。综上所述,ROS 可以在 ERS 的上游或者下游起作用,由此证明 ERS 与氧化应激之间可能会形成恶性循环,严重威胁胰岛细胞的正常功能。

三、内质网应激与细胞凋亡

β 细胞生成和分泌胰岛素的功能依赖于高效的 UPR。正常功能的 ER 有利于胰岛素原的合成,而 ER 稳态紊乱不仅可以导致胰岛素分泌受损,还会诱导细胞凋亡[2]。C/EBP 同源蛋白(C/EBP - homologous protein, CHOP)通路、IRE1/c - Jun 氨基末端激酶(c - Jun N - terminal kinase, JNK)通路和 caspase - 12 通路等至少 3 个途径参与 ERS 介导的细胞凋亡。

CHOP 是 ERS 中最主要的促凋亡蛋白质之一,也是 ATF4 驱动的重要靶蛋白之一,其可通过引起促凋亡蛋白如 Bax、Bim、死亡受体 5(DR5)等表达的增加和抗凋亡蛋白 Bcl - 2 等表达的降低来介导细胞凋亡。Allagnat 等[5]研究发现,敲低 CHOP 的表达可抑制 Bcl - 2 和 Mcl - 1 水平的减少,并阻断 caspase - 9 和 caspase - 3 的活化,从而保护胰岛细胞免受炎性因子诱导的凋亡。此外,CHOP 介导的凋亡还与 ER Ca^{2+} 紊乱密切相关。正常生理条件下,ER 主要通过 IP3R 和 RYR 将 ER 腔内的 Ca^{2+} 释放入胞质,并通过钙泵将胞质中的 Ca^{2+} 摄取到 ER,从而维持 Ca^{2+} 动态平衡。而在 ERS 状态下,CHOP 通过激活 ERO1α,增加 IP3R 介导的 ER 中 Ca^{2+} 的流出。从 ER 中释放的 Ca^{2+} 进一步激活钙调素依赖性蛋白激酶Ⅱ,触发线粒体凋亡途径[6]。

此外,在持续 ERS 状态下,活化的 IRE1 招募肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TNF receptor - associated factor 2, TRAF2),与凋亡信号调节激酶 1(ASK1)形成的复合体可激活 JNK,从而进一步促进 Bax/Bid 转移到线粒体膜上,诱导膜穿孔以及 Cytochrome c 的释放,触发细胞凋亡。Lee 等[7]研究发现,通过抑制 IRE1/JNK 信号通路可降低 caspase - 3 和 PRAP 的活性以及 Bax 的表达,并诱导 Bcl - 2 的表达,从而抑制 ERS 介导的胰岛素瘤细胞凋亡。

caspase - 12 是定位于 ER 膜上的半胱氨酸蛋白酶,可介导 ERS 特异性的细胞凋亡。研究表明,caspase - 12 的活化也与 IRE1/TRAF2 复合体的形成有关。被激活的 caspase - 12 可进一步作用于 caspase - 9 和 caspase - 3,从而引发细胞凋亡。此外,ER 储存 Ca^{2+} 的大量释放也可以激活钙蛋白酶原转化为钙蛋白酶(calpain),并发挥其蛋白水解作用,切割 pro - caspase - 12 成活性形式。研究发现,饱和游离脂肪酸通过增强 calpain - 2 活性,来介导 CHOP 以及 caspase - 12 的激活,诱导 β - TC3 小鼠胰岛细胞的凋亡[8]。

四、内质网应激与焦亡

长期高糖、高脂条件下,细胞因子大量生成,其造成的炎性反应可对胰岛细胞活力以及胰岛素分泌功

能产生不同程度的损伤,进而导致胰岛细胞凋亡及功能障碍。而 ERS 与炎症之间可以通过多种机制偶联,主要涉及到 JNK、NF－κB 以及核苷酸结合寡聚化结构域蛋白样受体蛋白 3(NOD－like receptor3,NLRP3)炎性小体。最近研究发现焦亡(pyroptosis),一种新的炎性细胞死亡,在胰岛损伤中发挥着重要的作用。因依赖的炎性 caspases 不同,焦亡可分为经典(caspase－1 依赖性)和非经典(caspase－4/－5/－11 依赖性)两种途径。其中经典焦亡途径诱导细胞损伤的机制主要包括 caspase－1 以及 NLRP3 炎性小体的激活。NLRP3 炎性小体是由 NLRP3、pro－caspase－1 以及凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis－associated speck－like protein containing a caspase recruitment domain,ASC)构成的复合体。该复合体的活化与多种“危险因素”(炎性因子、ROS、钾离子外流以及组织蛋白酶释放等)的刺激有关。研究显示 NLRP3、caspase－1 或 ASC 基因缺陷的小鼠可以抵抗高脂饮食诱导的脂肪变性与胰岛素抵抗[9]。在持续的高血糖的状态下,ROS 会产生过量,并通过上调 NF－κB 和硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin－interacting protein,TXNIP)的表达,促进 NLRP3 炎性小体以及 caspase－1 的活化。活化的 caspase－1 一方面可以对 IL－1β 和 IL－18 的前体进行切割,使其成熟并进一步诱导其他炎性因子的合成和释放;另一方面还可以通过切割 Gasdermin D,诱导质膜穿孔、细胞肿胀破裂以及焦亡小体的形成[10]。

ERS 状态下,高度活化的 IRE1α 也可以通过上调 TXNIP 的表达来激活 NLRP3 炎性小体,以进一步诱导炎症和焦亡。Pei 等[11]研究发现,ERS 抑制剂牛磺酸可以通过减少 IRE1α 的磷酸化和下调 TNF－α 的水平,来抑制 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡,进而保护 β 细胞免受无机砷诱导的胰岛功能障碍。Chou 等[12]也研究发现,药物抑制剂 STF－083010 处理或 XBP1 被敲除后可以选择性抑制 IRE1/XBP1 途径,并显著减弱镉诱导的 NLRP3 炎性小体活化和细胞焦亡。此外,CHOP 也与 ERS 介导的细胞焦亡密切相关。Lebeaupin 等[9]用 siRNA 敲低 CHOP 的表达可以显著降低活化的 caspase－1、caspase－11 和 IL－1β 的水平。Simard 等[13]通过 1,10－邻菲咯啉(S2P 蛋白酶抑制剂)阻断 ATF－6 切割,能够缓解银纳米颗粒诱导的细胞焦亡以及 IL－1β 等炎性因子分泌,由此表明 ATF6 通路在细胞焦亡的激活中也发挥着一定的作用。因此,由 ERS 引发的细胞焦亡可能成为胰岛损伤的调控机制之一。然而,ERS 诱导细胞焦亡的具体机制尚待阐明;其次,细胞焦亡在糖尿病中的研究虽已有所涉及,但研究尚浅,仍需更深层次地探索研究。

五、内质网应激与自噬

自噬是细胞内异常蛋白质、受损细胞器、大分子物质以及毒性聚集体在双层膜包囊泡中大量降解的生物学过程。适度的自噬通过清除受损的细胞器和聚集蛋白以及促进生物能量稳态来维持胰岛正常功能,但过度或受阻的自噬会导致受损细胞器和蛋白质的积累,诱导胰岛损伤。

另有研究表明,ER 是自噬体膜的主要来源,参与自噬体起始结构的形成。在自噬缺陷的 β 细胞中可观察到 ER 扩张以及受损蛋白质的积累,提示 ERS 在自噬过程中起着重要的作用[2]。同时有研究证实 ERS 诱导激活自噬的分子机制主要包括 Ca^{2+}/5′－一磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMP－activated protein kinase,AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target ofrapamycin,mTOR)、IRE1－TRAF2－JNK 和 PERK－eIF2α 通路[2]。首先,采用 RNA 干扰和药理抑制剂得到的结果显示,ER 中释放的 Ca^{2+} 可促进钙调蛋白依赖激酶 β(CaMKKβ)/AMPK 依赖性途径抑制 mTOR,继而促进 UNC51 样激酶(UNC51－like kinase,ULK)的磷酸化以及自噬前体的形成,最终诱导自噬。其次,非应激状态下,Bcl－2 与 Beclin1 结合并抑制后者的活性,使其不能有效诱导自噬。而在 ERS 早期状态下,JNK 通过磷酸化 Bcl－2,导致 Bcl－2/Beclin1 复合体的解离和自噬的激活[2]。Kong 等[14]研究发现,4－PBA(ERS 抑制剂)和 SP600125(JNK 抑制剂)预处理可以显著抑制自噬标志物微管相关蛋白 1 轻链 3Ⅱ(microtubule－associated protein 1 light chain3Ⅱ, LC3Ⅱ)、Beclin1 的表达和 P62 蛋白的降解以及缓解自噬空泡的形成。此外,PERK/eIF2α 的磷酸化还可以介导自噬相关蛋白 12(autophagy－related protein 12,ATG12)的激活以及 LC3 的裂解和脂质化过程来激活自噬。Song 等[15]通过 GSK2606414 抑制剂或 siRNA PERK 敲低 PERK 的表达可以阻断由 PERK/eIF2α/ATF4 通路激活的自噬,加重间歇性低氧诱导的胰岛损伤。总之,ERS 介导自噬的调控机制非常复杂,涉及到多种信号通路,而这些通路可在 ERS 不同阶段调控自噬过程。

大量研究表明,ERS 介导的自噬是胰岛细胞的防御机制。有研究证实自噬抑制剂 E－64d/pepstatin A

预处理会增加 ERS 诱导的 β 细胞凋亡以及胰岛素分泌功能障碍[16]。ERS 状态下,一定程度的自噬可以通过清除泛素化的错误折叠/未折叠蛋白质,抑制 caspase 级联反应以及清除 P62 来缓解 ERS 介导的细胞凋亡,从而发挥维持细胞稳态的作用。然而,应激程度或者时间持续增加将会诱导自噬依赖性死亡,并加重细胞损伤。有研究表明,牛磺酸可以保护大鼠胰腺免受三氧化二砷引起的自噬性损伤[17]。Guo 等[18]研究发现,4 - PBA 也可通过抑制氧化应激与 ERS 诱导的自噬,缓解生长因子颗粒素蛋白前体介导的胰岛素抵抗。因而过度 ERS 状态下,自噬可通过诱导细胞死亡及胰岛素抵抗加重胰岛损伤。而目前研究绝大多数主要侧重于 ERS 状态下自噬的保护机制,但就 ERS 介导的自噬性细胞死亡在胰岛损伤中的作用机制研究尚浅。

六、适应性的 ERS 与细胞存活

目前,对于 ERS 在胰岛损伤机制中的研究大多局限在细胞凋亡方面。然而,近些年也有研究表明适应性的 ERS 有利于维持胰岛存活。在糖尿病小鼠的移植胰岛中,慢性高血糖可诱导 PERK/IRE/ATF6 3 条通路上相关的 UPR 基因(如 GRP78、氧调节蛋白 150、内质网蛋白 72 等)的下调,β 细胞去分化及功能障碍,进而导致移植效果差以及进行性 β 细胞衰竭[19]。Engin 等[20]研究发现,通过腹腔注射 ERS 抑制剂牛磺熊去氧胆酸(TUDCA),可以抑制 XBP1s 以及 ATF6 水平的下调,恢复 UPR 以减少胰岛细胞凋亡,改善胰岛素分泌功能以及胰腺进行性淋巴细胞浸润。在糖尿病易感的肥胖小鼠中,UPR 的失代偿还可联合氧化应激、炎症导致 β 细胞表型的丧失和细胞死亡,最终导致 2 型糖尿病的发生、发展[19]。由此可见,轻度或者适应性的 ERS 可以通过 UPR 缓解胰岛损伤。另有研究表明,适应性的 ERS 也可通过相关途径激活抗氧化转录因子,进而增加抗氧化酶的表达来缓解氧化应激,维持细胞内氧化还原稳态。Yang 等[21]研究发现 PERK/红系衍生的核转录相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 - related factor 2, Nrf2)信号通路参与 ERS 与氧化应激的调节。磷酸化的 PERK 介导 Nrf2/KalCh 样的 ECH 相关蛋白 1(Keap1)复合物的解离,游离的 Nrf2 随后转入核内,激活一组Ⅱ期解毒酶,以改善高血糖状态下 ERS 和氧化应激诱导的细胞凋亡。故而,适应性的 ERS 也可通过调节氧化应激改善糖尿病并发症。

而在 ERS 的 3 条信号通路中,IRE1 信号通路介导的 UPR 的保护作用研究较为深入。Chan 等[22]研究发现,基因敲低 XBP1 的表达可诱导 CHOP 以及 JNK 的活化,加重炎性因子介导的胰岛细胞凋亡,而 IRE1/XBP1 介导的适应性 ERS 又可以保护胰岛免受炎症、氧化应激、凋亡造成的损伤。同时,Odisho 等[23]也研究发现,基因敲除 ATF6β 也会增加 β 细胞对 ERS 介导的细胞凋亡的敏感度。如果 ERS 持续存在,ATF6β 会被激活并诱导包括 Wolfram 综合征 1 (Wolfram syndrome 1, WFS1)蛋白在内的 UPR 相关基因的表达。WFS1 蛋白将 ATF6α 募集到内质网 E3 泛素化连接酶 Hrd1 并促使其降解,以防 ATF6α 的过度激活导致的细胞凋亡。除此以外,ERS 促凋亡蛋白 CHOP 及 JNK 的激活可通过抑制适应性的 ERS,增强持续性的 ERS,减少 ER 到高尔基体的蛋白质转运,继而加重缺氧诱导的胰岛损伤。由此可见,适应性的 ERS 与持续性的 ERS 之间可能存在着转换机制,且不同类型的细胞对 ERS 的适应性程度也多有差别。因此,关于外界刺激的“度”以及 ERS 相关转换机制还需要进一步的研究。

七、展　　望

适应性的 ERS 引起的 UPR 可以通过恢复 ER 稳态,激活保护性自噬,而有利于维持胰岛细胞存活;另一方面,过度的、持续的 ERS 将启动不同形式的细胞死亡如细胞凋亡、焦亡及自噬。近年来,ERS 与糖尿病发病机制的相关性研究取得了很大的进展。有研究表明常见降糖药可以通过调节 ERS 发挥胰岛保护作用,然而临床上降糖药调控 ERS 的具体机制还未可知,而且就 ERS 参与糖尿病发生、发展的分子机制仍存在许多需要迫切解决的问题。解决这些问题可能更好地解释不同程度的 ERS 在胰岛损伤中的作用机制,更有利于为糖尿病的治疗提供新的有效策略。

参考文献

1 Engin F. ER stress and development of type 1 diabetes[J]. J Investig Med, 2016, 64(1): 2 - 6

2 Song S, Tan J, Miao Y, *et al*. Crosstalk of autophagy and apoptosis: Involvement of the dual role of autophagy under ER stress[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(11): 2977 - 2984

3 Ly LD, Xu S, Choi SK, *et al*. Oxidative stress and calcium dysregulation by palmitate in type 2 diabetes[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(2): e291

4 Liu C, Huang Y, Zhang Y, *et al*. Intracellular methylglyoxal induces oxidative damage to pancreatic beta cell line INS - 1 cell through Ire1α - JNK and mitochondrial apoptotic pathway[J]. Free Radic Res, 2017, 51(4): 337 - 350

5 Allagnat F, Fukaya M, Nogueira TC, *et al*. C/EBP homologous protein contributes to cytokine - induced pro - inflammatory responses and apoptosis in β - cells[J]. Cell Death Differ, 2012, 19(11):

1836 – 1846
6 Rao J, Zhang C, Wang P, *et al*. C/EBP homologous protein (CHOP) contributes to hepatocyte death via the promotion of ERO1α signaling in acute liver failure[J]. Biochem J, 2014, 466(2): 369 – 378
7 Lee H, Im SW, Jung CH, *et al*. Tyrosol, an olive oil polyphenol, inhibits ER stress – induced apoptosis in pancreatic β – cell through JNK signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 469(3): 748 – 752
8 Cui W, Ma J, Wang X, *et al*. Free fatty acid Induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis of β – cells by Ca^{2+}/calpain – 2 pathways[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59921
9 Lebeaupin C, Proics E, de Bieville CH, *et al*. ER stress induces NLRP3 inflammasome activation and hepatocyte death[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(9): e1879
10 Luo B, Huang F, Liu Y, *et al*. NLRP3 inflammasome as a molecular marker in diabetic cardiomyopathy[J]. Front Physiol, 2017, 8: 519
11 Pei P, Yao X, Jiang L, *et al*. Inorganic arsenic induces pyroptosis and pancreatic β cells dysfunction through stimulating the IRE1α/TNF – α pathway and protective effect of taurine[J]. Food Chem Toxicol, 2019, 125: 392 – 402
12 Chou X, Ding F, Zhang X, *et al*. Sirtuin – 1 ameliorates cadmium – induced endoplasmic reticulum stress and pyroptosis through XBP – 1s deacetylation in human renal tubular epithelial cells[J]. Arch Toxicol, 2019, 93(4): 965 – 986
13 Simard JC, Vallieres F, de Liz R, *et al*. Silver nanoparticles induce degradation of the endoplasmic reticulum stress sensor activating transcription factor – 6 leading to activation of the NLRP – 3 inflammasome [J]. J Biol Chem, 2015, 290(9): 5926 – 5939
14 Kong FJ, Ma LL, Guo JJ, *et al*. Endoplasmic reticulum stress/autophagy pathway is involved in diabetes – induced neuronal apoptosis and cognitive decline in mice[J]. Clin Sci, 2018, 132(1): 111 – 125
15 Song S, Tan J, Miao Y, *et al*. Intermittent – hypoxia – induced autophagy activation through the ER – stress – related PERK/eIF2α/ATF4 pathway is a protective response to pancreatic β – cell apoptosis[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(6): 2955 – 2971
16 Kong FJ, Wu JH, Sun SY, *et al*. The endoplasmic reticulum stress/autophagy pathway is involved in cholesterol – induced pancreatic β – cell injury[J]. Sci Rep, 2017, 15(7): 44746
17 孔媛. 牛磺酸保护三氧化二砷引起的子代大鼠胰腺自噬性损伤的实验研究[D]. 大连:大连医科大学, 2017
18 Guo Q, Xu L, Li H, *et al*. Progranulin causes adipose insulin resistance via increased autophagy resulting from activated oxidative stress and endoplasmic reticulum stress[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 25 – 33
19 Walters SN, Luzuriaga J, Chan JY, *et al*. Influence of chronic hyperglycemia on the loss of the unfolded protein response in transplanted islets[J]. J Mol Endocrinol, 2013, 51(2): 225 – 232
20 Engin F, Yermalovich A, Nguyen T, *et al*. Restoration of the unfolded protein response in pancreatic β cells protects mice against type 1 diabetes[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(211): 211ra156
21 Yang X, Yao W, Liu H, *et al*. Tangluoning, a traditional Chinese medicine, attenuates in vivo and in vitro diabetic peripheral neuropathy through modulation of PERK/Nrf2 pathway[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1014 – 1025
22 Chan JY, Luzuriaga J, Maxwell EL, *et al*. The balance between adaptive and apoptotic unfolded protein responses regulates β – cell death under ER stress conditions through XBP1, CHOP and JNK[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 413: 189 – 201
23 Odisho T, Zhang L, Volchuk A. ATF6β regulates the Wfs1 gene and has a cell survival role in the ER stress response in pancreatic β – cells[J]. Exp Cell Res, 2015, 330(1): 111 – 122

(收稿日期:2020 – 02 – 17)
(修回日期:2020 – 03 – 10)

(接第 130 页)

参考文献

1 Knopman DS, Eckenhoff RG, Berger M, *et al*. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery – 2018[J]. Anesthesiology, 2018, 129(5):872 – 879
2 Alalawi R, Yasmeen N. Postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review comparing the effects of desflurane and aevflurane [J]. J Perianesth Nurs, 2018,33(5):732 – 740
3 Tang L, Kazan R, Taddei R, *et al*. Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction[J]. Br J Anaesth, 2012,108(4):623 – 629
4 Park HM, Kim TW, Choi HG, *et al*. The change in regional cerebral oxygen saturation after stellate ganglion block[J]. Korean J Pain, 2010,23(2):142 – 146
5 段振馨, 段光友, 李洪. 围术期神经认知障碍诊断方法、流程 及注意事项的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志,2019,35(10):1026 – 1029
6 Gupta MM. Effects of stellate ganglion block on cerebral haemodynamics as assessed by transcranial Doppler ultrasonography[J]. Br J Anaesth, 2005,95(5):669 – 673
7 Kim EM, Yoon KB, Lee JH, *et al*. The effect of oxygen administration on regional cerebral oxygen saturation after stellate ganglion block on the non – blocked side[J]. Pain Physician, 2013,16(2):117 – 124
8 Liu Y, Xu F, Guo JR, *et al*. Effects of stellate ganglionic block on hemodynamic changes and intrapulmonary shunt in perioperative patients with esophageal cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(24):3864 – 3869
9 Cropsey C, Kennedy J, Han J, *et al*. Cognitive dysfunction, delirium, and stroke in cardiac surgery patients[J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2015,19(4):309 – 317
10 Guan Z, Liu JJ, Yuan H, *et al*. Positive correlation between regional cerebral oxygen saturation and mixed venous oxygen sflturation during off – pump coronary artery bypass surgery[J]. Respir Care, 2018, 63(8):988 – 993
11 Brinkman R, Amadeo RJJ, Funk DJ, *et al*. Cerebral oxygen desaturation during one – lung ventilation: correlation with hemodynamic variables[J]. Can J Anaesth, 2013,60(7):660 – 666
12 Čolak Ž, Borojević M, Ivančan V, *et al*. The relationship between prolonged cerebral oxygen desaturation and postoperative outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting[J]. Coll Antropol, 2012,36(2):381 – 388
13 Moerman A, Hert SD. Cerebral oximetry: the standard monitor of the future? [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2015,28(6):703 – 709
14 Alagiakrishnan K, Mah D, Dyck JR, *et al*. Comparison of two commonly used clinical cognitive screening tests to diagnosemild cognitive impairment in heart failure with the golden standard European Consortium Criteria[J]. Int J Cardiol,2017,228:558 – 562
15 陈勇,徐国海. 星状神经节阻滞对术后认知功能障碍的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2012,33(9):622 – 626

(收稿日期:2019 – 11 – 25)
(修回日期:2019 – 11 – 27)