

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.028>

## 内质网应激在呼吸系统疾病中的作用

莫潇<sup>1,2</sup> 综述 胡瑞成<sup>2</sup> 审校

(1. 南华大学研究生院, 湖南 衡阳 421001; 2. 湖南师范大学附属第一医院湖南省人民医院呼吸三科, 长沙 410016)

**[摘要]** 内质网是维持细胞内环境稳态和细胞存活的重要细胞器, 而缺氧、氧化应激、病毒感染等各种不良刺激引起内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS), 导致内质网腔内蛋白错误折叠、未折叠蛋白聚集和钙离子平衡紊乱。发生ERS的细胞通过减轻负荷、提高效率、加速降解等积极调节使内质网恢复正常功能状态。如果导致ERS的不良刺激持续存在或过于强烈, 通过积极调节仍然不能让内质网的功能恢复正常, 细胞将启动凋亡程序。ERS广泛参与多种疾病的发病, 在呼吸系统疾病中, 既可介导细胞适应性生存, 也可影响肺内某些重要蛋白质的表达, 诱导炎症反应和凋亡的发生。

**[关键词]** 内质网应激; 未折叠蛋白反应; 内质网应激诱导性凋亡; 呼吸系统疾病

## Role of endoplasmic reticulum stress in respiratory diseases

MO Xiao<sup>1,2</sup>, HU Ruicheng<sup>2</sup>

(1. Department of Graduate School, University of South China, Hengyang Hunan 421001; 2. Third Department of Respiration, Hunan Provincial People's Hospital, First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410016, China)

**Abstract** The endoplasmic reticulum is an important organelle which is essential for maintaining the homeostasis and survival in the cell, while various adverse stimuli, such as endoplasmic reticulum stress caused by hypoxia, oxidative stress and viral infection, results in the aggregates of misfolded and unfolded internal protein in the lumen of the cytoplasm, and calcium ion balance disorders. Cells with endoplasmic reticulum stress restore the normal function of the endoplasmic reticulum to maintain cell survival by reducing the workload, increasing efficiency, and accelerating the degradation. If the adverse stimuli that cause endoplasmic reticulum stress persists or is too strong, the function of the endoplasmic reticulum will not return to normal through active regulation, and the cell will initiate an apoptotic program. Endoplasmic reticulum stress is widely involved in the pathogenesis of various diseases. In respiratory diseases, it can mediate cell adaptive survival, and also affect the expression of certain important proteins in the lung to induce inflammation and apoptosis. The effects of endoplasmic reticulum stress on respiratory diseases is summarized below.

**Keywords** endoplasmic reticulum stress; unfolded protein response; endoplasmic reticulum stress induced apoptosis; respiratory diseases

收稿日期 (Date of reception): 2019-02-26

通信作者 (Corresponding author): 胡瑞成, Email: huruicheng@hotmail.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省人民医院仁术基金 (RS201701)。This work was supported by the Renshu Foundation of Hunan Provincial People's Hospital, China (RS201701).

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)广泛参与多种疾病的发病,近年来大量研究表明ERS在呼吸系统疾病既介导细胞适应性生存,同时也可影响肺内某些重要蛋白的表达,从而诱导炎症反应和凋亡的发生。许多呼吸系统疾病的发病机制与ERS相关,比如流行性呼吸道疾病、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)、哮喘、肺部肿瘤等。

## 1 内质网功能与 ERS

内质网负责分泌途径蛋白生物合成的初始步骤,新合成蛋白在被输送到目的器官和组织之前必须经过正确折叠,形成有功能的空间构象。内质网为蛋白质折叠、糖基化、二硫化物键形成等翻译后修饰和蛋白质量控制提供场所,确保新合成的分泌通路蛋白适合于细胞表面的功能或分泌。作为细胞内Ca<sup>2+</sup>的主要储存部位,对于维持钙平衡也相当重要。同时内质网中一些分子伴侣和酶的存在对于正确的蛋白折叠和维持内质网正常生物合成机制必不可少<sup>[1]</sup>。因此内质网内环境的稳态是维持细胞生命的重要保障,当细胞经受缺氧缺血、钙超载、自由基侵袭等不良刺激导致内质网未折叠蛋白和错误折叠蛋白增多,引起内质网肿胀和功能障碍,称为ERS。

## 2 未折叠蛋白反应与 ERS 诱导性凋亡

在内质网中,跨膜感应蛋白和分泌性蛋白等折叠成天然构象,经过修饰后,形成有活性的功能蛋白质。跨膜感应蛋白的内质网腔面含有应激感应区,正常情况下,其应激感应区与内质网腔内的免疫球蛋白结合蛋白(binding immunoglobulin protein, BIP),又称葡萄糖调节蛋白78(glucose regulatory protein 78, GRP78)结合而处于无活性状态,当发生适度ERS时,BIP为与内质网大量累积的未折叠或错误折叠蛋白结合而与内质网跨膜蛋白分离,激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),UPR通过一系列机制修复内质网稳态,其中包括抑制蛋白质合成、促进分子伴侣/折叠相关分子的表达、加速错误折叠蛋白的降解<sup>[1-3]</sup>。哺乳动物未折叠蛋白反应主要由3个内质网跨膜蛋白介导:1)双链RNA依赖的蛋白激酶样

内质网激酶(double stranded RNA-dependent protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)通路。其磷酸化下游的真核细胞起始因子2的 $\alpha$ 亚基( $\alpha$  Subunit Eukaryotic initiation factor 2, eIF2 $\alpha$ ),磷酸化后的eIF2 $\alpha$ 使大部分蛋白的翻译和转录过程停止,从而减轻了新合成的蛋白对内质网的负担,促进细胞适应性生存。但不良刺激持续存在时,磷酸化后的eIF2 $\alpha$ 使活化转录因子4(activated transcription factor 4, ATF4)表达上调,诱导CCAAT增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein-homologous Protein, CHOP)又名生长停止和DNA损伤诱导基因34表达上调,CHOP促进转录因子BIM转录和下调bcl-2的表达,从而诱导细胞凋亡<sup>[4]</sup>。2)1型内质网跨膜蛋白激酶(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)通路。IRE1在哺乳动物中有两个亚型:IRE1 $\alpha$ 和IRE1 $\beta$ 。IRE1 $\alpha$ 在所有细胞普遍表达,而IRE1 $\beta$ 局限于黏膜分泌细胞中。IRE1是一个包含N端蛋白激酶结构域和C端的细胞质核酸内切酶结构域的双功能酶,发挥作用主要靠核酸内切酶活性。ERS时,其对下游目的基因XBP1(X-box binding protein 1) mRNA进行剪切,剪切后的活性XBP mRNA编码XBP1蛋白进而调节参与UPR和内质网相关性降解(endoplasmic reticulum associated degradation, ERAD)的相关基因转录,如葡萄糖调节蛋白78、葡萄糖调节蛋白94等,促进细胞的适应性生存。但当ERS持续存在时,IRE1就会启动细胞凋亡信号。IRE1介导的凋亡信号主要通过IRE1-凋亡信号调节激酶1(apoptotic signal-regulated kinase 1, ASK1)-c-Jun N端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路进行。IRE1活化后能够募集肿瘤坏死因子受体相关因子2(tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2)并与其形成复合体,然后激活ASK1,最后激活JNK,启动凋亡。3)活化转录因子6(ATF6)通路。ATF6是一种II型跨膜蛋白。主要有两个亚型:ATF6 $\alpha$ 和ATF6 $\beta$ ,只有ATF6 $\alpha$ 参与未折叠蛋白反应,水解活化的ATF6 $\alpha$ 进入细胞核与ERS反应元件激活分子伴侣基因的表达,或者与XBP1结合形成异二聚体,再通过ERS反应元件激活内质网相关性蛋白降解相关基因和XBP1基因的表达(图1)。

如果导致ERS的不良刺激持续存在或者过于强烈,通过积极的调节仍然不能使内质网功能恢复正常,细胞将启动凋亡程序<sup>[5]</sup>。由ERS诱发的细胞凋亡,其信号通路有别于经典的外源性细胞凋亡途径和线粒体细胞凋亡途径,称为内质网应激诱导性凋亡(endoplasmic reticulum stress induces

apoptosis, ERSIA)<sup>[6]</sup>。目前认为哺乳动物的内质网应激诱导性凋亡(endoplasmic reticulum stress induces apoptosis, ERSIA)主要有3条信号通路: CHOP信号通路、ASK1-JNK信号通路和内质网特有的半胱氨酸蛋白酶12(caspase-12)信号通路<sup>[7-9]</sup>。其中作为ERSIA中最主要的CHOP信号通路, 在细胞生理状态和轻微ERS条件下基本不能被检测到,

当受到外界不利刺激时, 其表达量显著增加, 通过下调抗凋亡蛋白bcl-2的表达, 改变细胞的氧化状态, 提高细胞对凋亡的敏感性<sup>[9-10]</sup>。这种机制在CHOP转染的鼠成纤维细胞及培养的皮层神经元细胞中已被证实<sup>[11]</sup>。CHOP也诱导BIM的表达, BIM在线粒体介导的凋亡中起重要作用<sup>[12]</sup>。

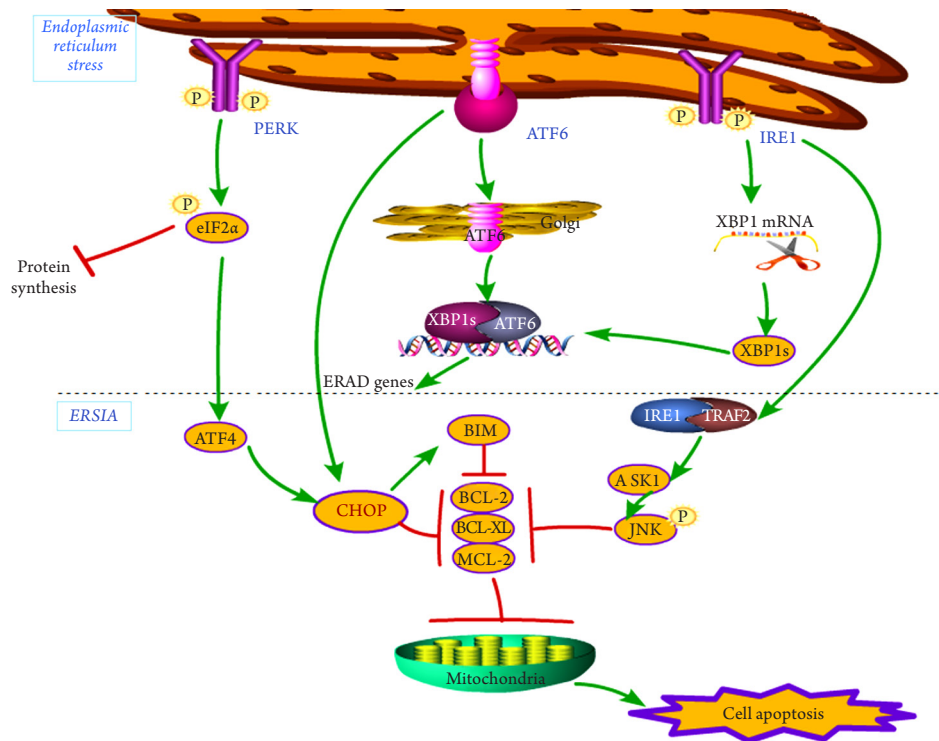


图1 未折叠蛋白反应信号通路与ERS诱导性凋亡

Figure 1 Unfolded protein response signaling pathway and endoplasmic reticulum stress induced apoptosis

### 3 ERS 与气道炎症反应

未折叠蛋白反应与炎症信号通路之间通过多种机制相互偶联, 包括NF- $\kappa$ B, 转录因子活化蛋白1(activate protein 1, AP1), ROS及内质网内钙离子释放等。NF- $\kappa$ B是一类转录因子蛋白家族, 参与多种炎症基因的转录调控, 在炎症反应中发挥重要作用, 活化后激活相关炎症因子的表达, 如细胞因子、炎症趋化因子、黏附因子等, 导致炎症的启动、放大和持续存在。在IRE1 $\alpha$ 基因敲除的小鼠胚胎成纤维细胞中, ERS诱导的NF- $\kappa$ B激活和炎症因子TNF- $\alpha$ 的产生明显减少<sup>[13]</sup>, 直接证明了IRE1 $\alpha$ 能激活NF- $\kappa$ B。ERS中PERK-eIF2 $\alpha$ 通路以及ATF6通路可能也通过相关机制激活NF- $\kappa$ B。除此之外, Ca<sup>2+</sup>离子信号通路、ROS可能也参与了

NF- $\kappa$ B的活化<sup>[14]</sup>。

### 4 ERS 与呼吸系统疾病

#### 4.1 ERS 与呼吸道病毒感染

人类鼻病毒(human rhinovirus, HRV)是普通感冒最重要的病原体, 除引起上呼吸道感染及严重下呼吸道疾病如细支气管炎、肺炎、喘息性疾病等, 还可与细菌或其他病毒共同感染加重COPD和哮喘病情。HRV16 2B蛋白可定位表达于细胞的内质网, 并对蛋白分泌和运输造成一定影响, 由此推测, HRV 2B蛋白可能诱导ERS, 并在HRV的致病中发挥一定的作用。迟苗苗等<sup>[15]</sup>的研究证实了这一观点, HRV16 2B蛋白通过激活PERK-eIF2 $\alpha$ 信号通路介导BHK-21细胞的ERS, 细胞出现了核

浓缩的凋亡现象, 这提示HRV16 2B蛋白诱导细胞出现了细胞凋亡。

几个世纪以来, A型流感病毒造成流感周期性的大流行, 并持续成为全球健康威胁的主要经济负担<sup>[16]</sup>。Hassan等<sup>[17]</sup>研究了甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)感染对肺上皮细胞ERS通路的影响, 发现病毒激活IRE1通路时, PERK和ATF6通路激活很少或者没有激活。IER1通路的特异性抑制剂也阻断了病毒的复制, 首次证明ERS在IAV感染的发病机制起作用。有趣的是, Hassan等<sup>[18]</sup>在使用体外A549细胞培养模型研究ERS在呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染中的作用时, 发现RSV感染通过优先激活IER1和ATF6信号通路诱导ERS, 但并未同时显著激活PERK信号通路。同时发现IER1对RSV复制有抑制作用, 并将IRE1应激通路确定为一种新的细胞抗RSV防御机制。因此在病毒引起的传染性呼吸道疾病中, IER1通路抑制剂使用的效果仍具双面性。

#### 4.2 ERS与COPD

COPD是一种由遗传因素和环境因素共同作用导致的疾病, 其病因主要与吸烟、职业性粉尘和化学性物质、空气污染、感染、机体的内在因素、自主神经功能失调等有关, 以进行性发展、不完全可逆性气流受限为特点。长期的烟雾刺激是COPD发病的一个重要危险因素, Kelsen等<sup>[19]</sup>证实吸烟者(含吸烟COPD患者和非COPD吸烟者)肺内GRP78、钙网织蛋白、蛋白质二硫键异构酶等ERS相关标志蛋白表达上调, 说明COPD患者肺内存在ERS。COPD最突出的病理变化是支气管上皮屏障功能的丧失, 上皮细胞的变性、死亡和脱落。COPD发病的细胞凋亡机制已获得广泛认可, Gan等<sup>[20]</sup>以COPD动物被动吸烟模型和临床COPD患者两部分为研究对象证实香烟烟雾通过ERS诱导肺结构细胞凋亡, 促进COPD的发生发展。何白梅等<sup>[21]</sup>也发现COPD大鼠模型内CHOP和caspase-12表达升高, 伴有肺泡上皮细胞凋亡增加。目前认为, 香烟烟雾刺激引起肺内氧化应激是吸烟导致COPD的始动环节, 而ERS是造成肺组织细胞凋亡, 促进COPD发生发展的直接机制<sup>[22]</sup>。除此之外, 蛋白酶-抗蛋白酶失衡、炎症反应也是COPD重要病因。研究<sup>[23]</sup>发现 $\alpha$ 1抗胰蛋白酶Z突变(mutation of antitrypsin Z, Z-AT)引起的细胞内ZAT聚合物过度沉积导致ERS, 促使细胞因子过度分泌和炎症反应。而前文中提到的UPR与炎症信号通路之间通过多种机制相互偶联, 参与COPD的发

生发展<sup>[24]</sup>。适度的ERS能够促进淋巴细胞和树突状细胞等炎症和免疫细胞的分化和成熟, 而过度的ERS促进淋巴细胞和巨噬细胞等炎症细胞凋亡<sup>[25]</sup>。ERS在COPD病程的炎症反复加重及部分消退中扮演着多重角色。

#### 4.3 ERS与IPF

IPF是一种进行性的肺间质性疾病, 发生于远端气道或肺泡周围, 是一种致命性疾病, 目前缺乏有效治疗措施, 自诊断之日起平均生存时间为2~4年<sup>[26-27]</sup>。其病因涉及肺泡上皮细胞凋亡、炎症和纤维化, 早期的研究认为慢性炎症可能是肺纤维化的主要驱动因素, 近年来研究认为肺泡上皮细胞功能障碍与IPF的发生有着紧密联系, 2001年Nogee等<sup>[28]</sup>首次报道了1例非特异性间质性肺炎患儿肺泡表面活性蛋白C(SFTPC)的基因突变, 该突变发生在C末端, 导致SFTPC第4位外显子的缺失(Aexon4)。随后陆续有研究<sup>[29-30]</sup>发现IPF SFTPC及SFTPCA2突变, SFTPC和SFTPA2由II型肺泡上皮细胞系(alveolar epithelial cells, AECs)特异性分泌, 提示肺泡上皮细胞功能障碍是IPF的一个特征, SFTPC突变在其病理过程中具有重要作用。在博来霉素诱导小鼠模型中, 分别通过II型AECs中SFCPT-L188Q突变和ERS诱导剂衣霉素处理小鼠, 与低剂量博来霉素组相比, SFTPC突变组表现出较多的肺纤维化, 同时伴有肺泡上皮细胞凋亡增多及caspase表达水平增高; 衣霉素组的小鼠表现较强的肺纤维化及较多的AECs凋亡, 提示ERS介导的肺泡上皮细胞凋亡参与肺纤维化的发展<sup>[31]</sup>。除此之外, 有研究<sup>[32]</sup>表明ERS可能通过上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)导致AECs发生病理变化, 进而导致肺纤维化。由此推测减少ERS可能是抑制EMT和肺纤维化形成的一种新的治疗方法, 但仍需进一步证实。

#### 4.4 ERS与OSAHS

OSAHS是睡眠呼吸暂停综合征中最常见的一种, 发病率高, 能够引起高血压、动脉粥样硬化等心血管病及胰岛素抵抗、神经系统功能退化等并发症, 增加患者死亡风险。其主要病理生理变化是慢性间歇性低氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)导致高碳酸血症的反复发作和睡眠结构的改变。早期研究表明OSAHS患者体内ROS水平增加, 重度OSAHS患者尿8-羟基脱氧鸟嘌呤水平高于正常人, 均提示OSAHS患者体内存在氧化应激。而在评价CIH对OSAHS相关性心功能影响的

研究<sup>[33]</sup>中, 通过建立CIH大鼠模型, 予暴露于不同时长及浓度低氧状态下检测各项心功能指标, 结果表明脂联素的增加可以通过抑制ROS依赖性ERS改善CIH诱导的左心室功能障碍和相关性心肌细胞凋亡。探讨ERS在CIH的神经认知功能障碍中的作用研究中, 实验结果显示两周的CIH上调了BIP, caspase-12和CHOP在海马体中的表达, 而ERS抑制剂牛磺酸脱氧胆酸(TDCA)和4-苯基丁酸(4-phenylbutyric acid, 4-PBA)可以减轻神经认知功能识别记忆和空间记忆的损害<sup>[34]</sup>。除此之外, 还有很多研究<sup>[35-37]</sup>证明ERS在OSAHs相关并发症如动脉粥样硬化、糖尿病、阿尔茨海默病等疾病病程中发挥重要作用。ERS亦将为OSAHs的发病机制及并发症研究提供新思路。

#### 4.5 ERS与哮喘

支气管哮喘是一种慢性气道炎症性疾病, 气道杯状细胞肥大、黏液分泌过多及气道高反应性是大多数哮喘的特征。有关研究<sup>[38-40]</sup>示哮喘患者的支气管肺泡灌洗液和外周血白细胞中ERS标志物较健康组显著增加, 而在卵清蛋白诱导的过敏性气道炎症小鼠模型中经4-PBA处理后ERS标志物、NF- $\kappa$ B及其他炎症细胞因子水平显著降低, 症状明显减轻。此外, 一系列哮喘的动物模型或患者也验证了ERS在支气管哮喘发病机制中起重要作用, 并探讨了ERS抑制剂和化学伴侣的治疗潜力。尽管目前有关支气管哮喘与ERS关系的研究尚不够明确和深入, 但ERS作为炎症反应的重要环节, 无疑能为支气管哮喘发病机制的研究提供启发。

#### 4.6 其他

大量研究<sup>[41-43]</sup>表明: 肺癌患者GRP78的表达与肿瘤细胞的发生、发展及患者的生存期有关。研究<sup>[44]</sup>发现: GRP78在线粒体外膜上与Raf-1协同作用维持线粒体通透性, 从而保护人非小细胞肺癌H460细胞免受ERS诱导的凋亡。对于肺部肿瘤而言, ERS既能促进肺肿瘤生长和转移, 提高肺肿瘤细胞对化疗药物的耐受能力, 又能促进肺肿瘤细胞的凋亡。通过外源性干预措施诱导或加重并持续肿瘤细胞的ERS, 就能达到促进肿瘤细胞凋亡的治疗目的<sup>[45]</sup>。盐霉素通过ATF4-DDIT3/CHOP-TRIB3-AKT1-MTOR轴刺激ERS并诱导人非小细胞肺癌细胞自噬, 提示激活ERS和抑制自噬的联合可能有特异性治疗肺癌的作用<sup>[46]</sup>。此外紫菀皂苷、十四烷基硫代乙酸、木犀草素、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、钙类似物B63等都被验证可以诱导肺癌细胞发生

ERS相关凋亡, 从而达到治疗目的<sup>[47-50]</sup>。但上述治疗药物或改良药物在肿瘤细胞耐药性方面需要进一步研究。

## 5 结语

综上, ERS在呼吸系统疾病如COPD、OSAHs、哮喘、肺部肿瘤、IPF等的发病机制中发挥重要作用, 但是由于ERS信号通路本身的复杂性及组织特异性, 需要进一步研究其在上述疾病中的具体机制, 阐明ERS介导的细胞适应性生存及诱导性凋亡之间的平衡关系, 这将为以后的临床治疗提供研究的新方向。

## 参考文献

1. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation[J]. *Science*, 2011, 334(6059): 1081-1086.
2. McGuckin MA, Eri RD, Das I, et al. ER stress and the unfolded protein response in intestinal inflammation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(6): G820-832.
3. Rivas A, Vidal RL, Hetz C. Targeting the unfolded protein response for disease intervention[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(9): 1203-1218.
4. Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(3): 184-190.
5. Iurlaro R, Muñoz-Pinedo C. Cell death induced by endoplasmic reticulum stress[J]. *FEBS J*, 2016, 283(14): 2640-2652.
6. Manni S, Brancalion A, Tubi LQ, et al. Protein kinase CK2 protects multiple myeloma cells from ER stress-induced apoptosis and from the cytotoxic effect of HSP90 inhibition through regulation of the unfolded protein response[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(7): 1888.
7. Kolsun U, Roy K, Starkey C, et al. The repeatability of interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and C-reactive protein in COPD patients over one year[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2009, 4: 149-156.
8. Hammadi M, Oulidi A, Gackière F, et al. Modulation of ER stress and apoptosis by endoplasmic reticulum calcium leak via translocon during unfolded protein response: involvement of GRP78[J]. *FASEB J*, 2013, 27(4): 1600-1609.
9. Lakshmanan AP, Thandavarayan RA, Palaniyandi SS, et al. Modulation of AT-1R/CHOP-JNK-Caspase12 pathway by olmesartan treatment attenuates ER stress-induced renal apoptosis in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 44(5): 627-634.
10. Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP[*sol*]|GADD153 in endoplasmic reticulum stress[J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(4):

- 381-389.
11. Imagawa Y, Hosoda A, Sasaka S, et al. RNase domains determine the functional difference between IRE1alpha and IRE1beta[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(5): 656-660.
  12. Puthalakath H, O'Reilly LA, Gunn P, et al. ER stress triggers apoptosis by activating BH3-only protein Bim[J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1337-1349.
  13. Hu P, Han Z, Couvillon AD, et al. Autocrine tumor necrosis factor alpha links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1 $\alpha$ -mediated NF- $\kappa$ B activation and down-regulation of TRAF2 expression[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(8): 3071.
  14. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 455-462.
  15. 迟苗苗, 宋娟, 宋芹芹, 等. 鼻病毒非结构蛋白2B诱导细胞发生内质网应激[J]. *微生物与感染*, 2015, 10(3): 154-158.  
CHI Miaomiao, SONG Juan, SONG Qin, et al. HRV16 2B induce endoplasmic reticulum stress in cells[J]. *Journal of Microbes and Infections*, 2015, 10(3): 154-158.
  16. Rajagopal S, Treanor J. Pandemic (avian) influenza[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007, 28(2): 159-170.
  17. Hassan IH, Zhang MS, Powers LS, et al. Influenza A viral replication is blocked by inhibition of the inositol-requiring enzyme 1 (IRE1) stress pathway[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(7): 4679.
  18. Hassan I, Gaines KS, Hottel WJ, et al. Inositol-requiring enzyme 1 inhibits respiratory syncytial virus replication[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(11): 7537-7546.
  19. Kelsen SG, Duan X, Ji R, et al. Cigarette smoke induces an unfolded protein response in the human lung: A proteomic approach[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 38(5): 541-550.
  20. Gan G, Hu R, Dai A, et al. The role of endoplasmic reticulum stress in emphysema results from cigarette smoke exposure[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 28(4): 725-732.
  21. 何白梅, 罗百灵, 彭振宇, 等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型的肺组织内质网应激与细胞凋亡[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(5): 375-379.  
HE Baimei, LUO Bailing, PENG Zhenyu, et al. Endoplasmic reticulum stress and related apoptosis in the lungs of a chronic obstructive pulmonary disease rat model[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2011, 34(5): 375-379.
  22. Blumental-Perry A. Unfolded protein response in chronic obstructive pulmonary disease: smoking, aging and disease: a SAD trifecta[J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(7): 883-898.
  23. Alam S, Li Z, Atkinson C, et al. Z  $\alpha$ 1-antitrypsin confers a proinflammatory phenotype that contributes to chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(8): 909-931.
  24. de Boer WI, Sont JK, Van SA, et al. Monocyte chemoattractant protein 1, interleukin 8, and chronic airways inflammation in COPD[J]. *J Pathol*, 2000, 190(5): 619-626.
  25. Wang G, Liu K, Li Y, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates the anti-inflammatory effect of ethyl pyruvate in endothelial cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113983.
  26. Evans CM, Fingerlin TE, Schwarz MI, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: A genetic disease that involves mucociliary dysfunction of the peripheral airways[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1567.
  27. Abe S, Gemma A. Definition of IPF//Nakamura H., Aoshiba K. editors. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*[M]. Tokyo: Springer, 2016.
  28. Nogee LM, Wert SE, Askin F, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(8): 573-579.
  29. Ono S, Tanaka T, Ishida M, et al. Surfactant protein C G100S mutation causes familial pulmonary fibrosis in Japanese kindred[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(4): 861.
  30. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(1): 52-59.
  31. Lawson WE, Cheng DS, Degryse AL, et al. Endoplasmic reticulum stress enhances fibrotic remodeling in the lungs[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(26): 10562-10567.
  32. Tanjore H, Blackwell TS, Lawson WE. Emerging evidence for endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *AMJ Physiol-Lung C*, 2012, 302(8): L721.
  33. Ding W, Zhang X, Huang H, et al. Adiponectin protects rat myocardium against chronic intermittent hypoxia-induced injury via inhibition of endoplasmic reticulum stress[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94545.
  34. Xu LH, Xie H, Shi ZH, et al. Critical role of endoplasmic reticulum stress in chronic intermittent hypoxia-induced deficits in synaptic plasticity and long-term memory[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23(9): 695.
  35. Scull CM, Tabas I. Mechanisms of ER stress-induced apoptosis in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(12): 2792-2797.
  36. Sato Y, Hatta M, Karim MF, et al. Anks4b, a novel target of HNF4 $\alpha$  protein, interacts with GRP78 protein and regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in pancreatic  $\beta$ -cells[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(27): 23236.
  37. Umeda T, Tomiyama T, Sakama N, et al. Intraneuronal amyloid  $\beta$  oligomers cause cell death via endoplasmic reticulum stress, endosomal/lysosomal leakage, and mitochondrial dysfunction in vivo[J]. *J Neurosci Res*, 2011, 89(7): 1031.
  38. Kim SR, Kim DI, Kang MR, et al. Endoplasmic reticulum stress influences bronchial asthma pathogenesis by modulating nuclear factor  $\kappa$ B activation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(6): 1397-1408.

39. Wang Y, Zhu J, Zhang L, et al. Role of C/EBP homologous protein and endoplasmic reticulum stress in asthma exacerbation by regulating the IL-4/signal transducer and activator of transcription 6/transcription factor EC/IL-4 receptor  $\alpha$  positive feedback loop in M2 macrophages[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(6): 1550-1561.
40. Makhija L, Krishnan V, Rehman R, et al. Chemical chaperones mitigate experimental asthma by attenuating endoplasmic reticulum stress[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(5): 923-931.
41. 戴彭辰, 刘一诚, 张文胜, 等. 内质网应激分子GRP78对非小细胞肺癌的诊断价值研究[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(20): 3880-3882.  
DAI Pengchen, LIU Yicheng, ZHANG Wensheng, et al. Value of endoplasmic reticulum stress molecules GRP78 in diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(20): 3880-3882.
42. Xu L, Wang ZH, Xu D, et al. Expression of Derlin-1 and its effect on expression of autophagy marker genes under endoplasmic reticulum stress in lung cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2014, 14(1): 50.
43. Wu HM, Jiang ZF, Fan XY, et al. Reversed expression of GRIM-1 and GRP78 in human non-small cell lung cancer[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(9): 1936-1943.
44. Shu CW, Sun FC, Cho JH, et al. GRP78 and Raf-1 cooperatively confer resistance to endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(3): 627-635.
45. Moriya S, Miyazawa K, Kawaguchi T, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress-mediated CHOP (GADD153) induction in the cytotoxicity of 2-aminophenoxazine-3-one in cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(4): 981.
46. Li T, Su L, Zhong N, et al. Salinomycin induces cell death with autophagy through activation of endoplasmic reticulum stress in human cancer cells[J]. *Autophagy*, 2013, 9(7): 1057-1068.
47. Lundemo AG, Pettersen CH, Berge K, et al. Tetradecylthioacetic acid inhibits proliferation of human SW620 colon cancer cells—gene expression profiling implies endoplasmic reticulum stress[J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 190.
48. Choi AY, Choi JH, Yoon H, et al. Luteolin induces apoptosis through endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction in Neuro-2a mouse neuroblastoma cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668(1/2): 115-126.
49. Damaskos C, Tomos I, Garmis N, et al. Histone deacetylase inhibitors as a novel targeted therapy against non-small cell lung cancer: Where are we now and what should we expect[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(1): 37-43.
50. Zhao Y, Zhu C, Li X, et al. Asterosaponin I induces endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis in A549 human lung cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(4): 919-924.

本文引用: 莫潇, 胡瑞成. 内质网应激在呼吸系统疾病中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(10): 2281-2287. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.028

**Cite this article as:** MO Xiao, HU Ruicheng. Role of endoplasmic reticulum stress in respiratory diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(10): 2281-2287. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.028