

文章编号 1006-8147(2018)04-0366-04

综述

线粒体-锌离子-内质网与心肌缺血再灌注损伤

蔡志亮, 蔡建航 综述, 习瑾昆 审校

(华北理工大学医学实验研究中心, 唐山 063000)

摘要 在急性心肌梗死引发缺血再灌注损伤的研究中, 线粒体、锌离子、内质网扮演着重要角色, 并且三者再灌注损伤中密切相关、相互作用。抑制内质网应激可能通过调节线粒体膜通透性转换孔的开放来发挥心肌线粒体保护作用, 锌离子可能介导心肌保护的“内质网-线粒体对话”机制。但内质网应激感受器 IRE1 与锌离子、线粒体之间关联性的研究较少, 阐明其在心肌缺血再灌注损伤中的作用及机制是亟待解决的问题。本文总结了早期研究的重要成果并对接下来的研究方向提出设想。

关键词 线粒体; 锌离子; 内质网; 心肌保护

中图分类号 R363

文献标志码 A

急性心肌梗死引发的缺血再灌注损伤是导致高死亡率的重要原因之一, 临床溶栓、介入、手术等治疗手段不仅不能恢复缺血心肌的功能, 反而会加重心肌损伤和功能障碍, 因此关于心肌缺血再灌注损伤的研究越来越受到重视。在再灌注损伤的机制研究中, 线粒体、内质网、锌离子、活性氧、钙超载和心肌能量代谢障碍等研究均有一定进展。本文就线粒体-锌离子-内质网在心肌缺血再灌注损伤中的关系研究进展做出综述。

1 线粒体与心肌保护

线粒体是细胞中进行能量制造和有氧呼吸的场所。线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的开放是导致心肌缺血再灌注损伤的关键靶点, 其开放能使分子量小于 1.5 kDa 的物质自由流通。因此, 阐明心肌线粒体保护机制能够为心肌缺血再灌注损伤的治疗提供重要理论依据。

1.1 再灌注损伤补救激酶 (reperfusion injury salvage kinase, RISK) 通路 细胞外信号调节激酶 (ERK), 糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β), PI3K/Akt, PKC 和 PKG 等都参与了心肌保护信号的转换。在这些激酶当中, PI3K/Akt、ERK 和 GSK-3 β 是 RISK 通路的主要元件。活化的 Akt 能够作用于下游的 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, bcl-2)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-9 (cysteine-specific aspartate specific proteinase-9, Caspase-9)、核因子 κ B (NF- κ B) 和 GSK-3 β 等, 从而进一步调节细胞的分化凋亡等^[1]。ERK 的级联反应是信号转导的重要途径, 当细胞受到损伤处于应激状态时, ERK 被激活且表达增高^[2]。ERK 能够抑制促凋亡因子表达, 促进细胞 ATP 水平的恢复和稳定, 通过 RISK 通路来抑制 mPTP 的开放, 在缺血再灌注损伤的心肌中发挥重要保护作用^[3]。

1.2 GSK-3 β GSK-3 β 早期仅被认为是一种调节糖原代谢的蛋白激酶, 是具有多功能的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 受丝氨酸 (Ser⁹) 和酪氨酸 (Tyr²¹⁶) 位点磷酸化的调节。在 H9c2 细胞中, 通过线粒体 ATP 依赖性钾离子通道 (mKATP) 的激活直接或者间接的使 GSK-3 β 失活, 抑制活性氧的生成和 mPTP 的开放, 从而恢复线粒体膜电位, 防止细胞凋亡, 发挥心肌保护作用^[4]。我们课题组的前期研究显示, 黄芩甲苷能够显著改善再灌注损伤的心功能, 减小梗死面积, 其机制可能与 GSK-3 β 失活, 进而阻止 mPTP 的开放有关^[5]。大量研究表明, 抑制 GSK-3 β 活性, 阻止 mPTP 开放能够发挥心肌保护作用^[6-8]。

1.3 线粒体呼吸链 当心肌组织发生缺血后, 恢复血运是最重要的抢救措施, 然而这个过程会造成氧化应激损伤、细胞凋亡和免疫应答异常等病理表现^[9]。虽然缺血再灌注过程中产生线粒体活性氧 (ROS) 是肯定的, 但是再灌注时的 ROS 反应细节尚未清楚^[10]。研究表明, 缺血期时, 延胡索酸从嘌呤核苷酸中破裂溢出, 与来回往返的部分倒流的天冬氨酸造成琥珀酸堆积, 然后在再灌注期, 堆积的琥珀酸被琥珀酸脱氢酶再氧化, 通过复合物 I 的反电子传递, 促使大量的线粒体 ROS 产生^[11]。再灌注期的 ROS 爆发直接导致线粒体的氧化应激损伤和钙离子的水平调节异常, 高浓度的 ROS 同样能够诱导线粒体渗透性转变和细胞凋亡^[12]。

2 锌与心肌保护

锌离子 (Zn²⁺) 是人体健康所必须的微量元素, 在生物体系中有多种作用。有研究显示, Zn²⁺ 参与到细胞内信号转导机制^[13]。Zn²⁺ 非常灵活, 可在细胞内转换位置发挥效应, 因此其重要性和功能多样性可媲美于钙离子^[14]。Zn²⁺ 的稳态主要被金属硫蛋白 (metallothioneins, MTs)、锌离子载体 (Zn²⁺ importers, ZIPs) 和 Zn²⁺ transports (ZnTs) 所调控^[15]。

2.1 Zn²⁺ 与 RISK 最初的研究表明, Zn²⁺ 减轻缺血再灌注损伤、发挥心肌保护作用是通过激活 PI3K/Akt 通路, 说明 PI3K/Akt 激活促进心肌细胞的存活和生长^[16]。进一步研究显示, RISK 通路中的 ERK^[17] 和 GSK-3 β ^[18] 同样能够被 Zn²⁺ 磷酸化。在再灌注早期, 简短的缺血/再灌注循环能够防止心肌梗

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (81570275); 河北省自然科学基金资助项目 (H2018209309); 河北省高校百名优秀创新人才支持计划 (SLRC2017051); 唐山市缺血性心脏病基础研究科技创新团队 (16130206B); 华北理工大学研究生创新项目 (2017S36)

作者简介 蔡志亮 (1992-), 男, 硕士在读, 研究方向: 心肌保护机制; 通信作者: 习瑾昆, E-mail: jinkunxi@126.com。

死,这种现象称之为后处理^[9],出血性休克大鼠模型中,后处理能够激活 RISK 通路从而减轻心脏功能紊乱^[9]。最近的研究显示,后处理能够增加细胞内 Zn^{2+} 水平,进而抑制丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶(PP2A)的活性,这种心肌保护作用可能与激活 RISK 通路有关^[20]。

2.2 Zn^{2+} 与 GSK-3 β 研究显示,一些细胞内信号如 PI3K/Akt、mTOR、PKC 和 MAPKs 等能够通过磷酸化 Ser⁹ 使 GSK-3 β 失活^[22]。在 H9c2 心肌细胞中,外源性 Zn^{2+} 能够使 GSK-3 β 失活,且 Zn^{2+} 对于 GSK-3 β 活性影响的作用被 PI3K 抑制剂 LY-294002 所阻断,但 mTOR 抑制剂雷帕霉素或 PKC 抑制剂 chelerythrine 对此无影响,表明 Zn^{2+} 的心肌保护作用可能是通过 PI3K/Akt 通路而非是 mTOR 或者 PKC 来使 GSK-3 β 失活^[23]。我们的研究也表明,吗啡通过 Zn^{2+} 抑制 GSK-3 β 活性调节 mPTP 的开放进而保护心肌^[24]。外源性 Zn^{2+} 能够通过 PI3K/Akt 通路使 GSK-3 β 失活进而调节 mPTP 的开放发挥心肌保护作用,mKATP 可能未参与此过程^[25]。白藜芦醇可能通过 Zn^{2+} 使 GSK-3 β 失活进而调节 mPTP 开放发挥心肌保护作用,且 AKT 可能未参与此过程^[26]。

2.3 Zn^{2+} 与线粒体 有研究显示, Zn^{2+} 结合蛋白能够抑制线粒体内电子的传递,诱导线粒体 ROS 的生成^[27]。在线粒体基质中,高浓度的 Zn^{2+} 能够抑制还原型烟酰胺嘌呤二核苷酸脱氢酶(NADH)的生成从而抑制线粒体能量代谢和三羧酸循环^[28]。在线粒体诱导的凋亡中, Zn^{2+} 能够增强 Bax 表达,增大 Bax/Bcl-2 的比值,从而加强线粒体相关的凋亡效应。目前,关于 Zn^{2+} 与线粒体直接联系的相关报道较少,有待进一步研究探讨。

3 内质网保护机制

内质网是真核细胞重要的细胞器,它是由封闭膜系统以及互相沟通的膜腔而形成的网状结构,其生理功能包括蛋白质的折叠与生成、固醇类的生成和代谢以及钙水平的调节等^[29-30]。当细胞受到损伤发生应激时,将会导致蛋白的合成受到抑制、不正确折叠蛋白的堆积和未折叠蛋白的激活,即未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。UPR 会进一步破坏内质网的稳态并发生内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[31]。外部环境对细胞产生刺激,诱导细胞发生 UPR 反应,在早期能够促进恢复内质网稳态,减轻对细胞的损伤。但是持续的 UPR 反应将会促进细胞凋亡^[32]。葡萄糖调节蛋白(glucose regulated protein, GRP)78、94 是两个经典的内质网分子伴侣,尤其 GRP78(BiP)是 UPR 通路的中心操纵子^[33]。

3.1 内质网与线粒体机制 ERS 已经被证实参与到心肌缺血再灌注损伤的发病机理中^[34]。研究显示,在糖尿病心脏中 ERS 损伤时,促红细胞生成素能够使 GSK-3 β 失活进而阻止 mPTP 开放来保护心肌^[35]。在大鼠心肌缺血再灌注模型中,再灌注使 GRP78 表达明显增加,而 ERS 抑制剂 TUDCA 能够明显降低再灌注 GRP78 表达并有效减少梗死面积,更加印证 ERS 在心肌缺血再灌注损伤中扮演着重要角色^[36]。ERS 可能通过 Akt/GSK-3 β 信号通路来调节 mPTP 的开放从而减弱心肌收缩力^[37]。mPTP 开放抑制剂 cyclosporin A 或者 GSK-3 β 抑制剂 SB216763 能够抑制 ERS 诱导的心肌细胞和线粒体

异常^[37],进一步证实 ERS 造成心脏损伤可能是通过 GSK-3 β 通路来调节 mPTP 开放来实现^[35]。因此,内质网和线粒体之间联系紧密,阐明“内质网-线粒体对话”机制对于治疗心肌缺血再灌注损伤可能具有非常重要的作用。

3.2 内质网与 Zn^{2+} 内质网是细胞内 Zn^{2+} 的贮藏所,外界因素的刺激能够促进 Zn^{2+} 从内质网中释放^[38]。与此同时, Zn^{2+} 同样能够维持内质网的正常功能^[39]。近期的研究表明, Zn^{2+} 缺乏可能会导致内质网应激^[40]。在不同的实验模型中, Zn^{2+} 能够保护心肌防止缺血再灌注损伤^[41]。内质网应激抑制剂 TUDCA 能够使细胞内游离的 Zn^{2+} 浓度增加,具有模拟外源性 Zn^{2+} 的作用^[42]。我们课题组研究结果显示,TUDCA 明显减少再灌注期 GRP78 的表达,这种作用被 TPEN 所抑制;TUDCA 明显减少梗死面积,这种作用被 mPTP 开放剂 atretyloside 所逆转,表明抑制 ERS 可能通过调节 mPTP 的开放来实现, Zn^{2+} 可能介导心肌保护的“内质网-线粒体对话”机制^[36]。

3.3 IRE1 通路与 Zn^{2+} 内质网应激反应中,肌醇需酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶样 ER 激酶 (PKR-like ER kinase, PERK)、活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF 6) 能够调节基因表达和蛋白质翻译,是 UPR 的核心信号转导分子^[43]。其中 IRE1 蛋白进化上高度保守,从酵母到高等脊椎动物都有表达,是 UPR 过程中最重要的通路^[44]。研究显示,正常生理情况下,这些信号转导分子在内质网膜上与 GRP78 以非共价键的形式绑定且并不活化。当发生 ERS 时,内质网膜上的 IRE1 是最早被发现的做出反应的跨膜蛋白,能够与 GRP78 解离,使得 IRE1 激活^[45]。IRE1 能够直接与未折叠蛋白结合,其与 GRP78 结合的位点突变后也同样能开启 UPR。因此,IRE1 与 GRP78 的解离并非是激活 IRE1 的开关,而是一个伴随事件^[46],IRE1 活性是决定 UPR 持续时间的关键因素^[47]。因此,IRE1 的激活能够缩短 UPR 持续时间,降低 ERS 造成的损害,保护缺血再灌注损伤的心脏。

Zn^{2+} 缺乏导致内质网损伤主要通过两种方式:一是扰乱了脂膜的内稳态,能够激活突变型 IRE1 转变为一个水平类似的野生型 IRE1;二是 Zn^{2+} 缺乏扰乱内质网蛋白的折叠,激活野生型 IRE1 而不是突变型 IRE1^[48]。综上所述, Zn^{2+} 可能通过 IRE1 参与心肌“内质网-线粒体对话”,但其详细细胞信号转导机制尚不清楚,有待进一步研究与探索。

4 展望

综上所述,IRE1 参与维护内质网稳态,抑制 ERS,但其与 Zn^{2+} 之间关联性尚未清楚。不过 IRE1 参与心肌保护是明确的,对于急性心肌梗死患者可能存在治疗作用。关于 IRE1 参与心肌保护作用的具体机制尚需要进一步研究。线粒体-锌离子-内质网之间联系密切,研究成果也较为显著,但 ERS 通路的下游蛋白 IRE1 与 Zn^{2+} 、线粒体之间关联性的研究较少,阐明其在心肌缺血再灌注损伤中的作用及机制是亟待解决的问题。

参考文献:

- [1] 潘蓉蓉,金永喜,朱文宗. PI3K/Akt 信号通路介导的细胞凋亡机制研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, (1): 70
- [2] Ding G, Zhao J, Jiang D. Allicin inhibits oxidative stress-induced

- mitochondrial dysfunction and apoptosis by promoting PI3K/AKT and CREB/ERK signaling in osteoblast cells[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6): 2553
- [3] Ovize M, Baxter G F, Di Lisa F, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(3): 406
 - [4] Sunaga D, Tanno M, Kuno A, et al. Accelerated recovery of mitochondrial membrane potential by GSK-3 β inactivation affords cardiomyocytes protection from oxidant-induced necrosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112529
 - [5] 贺永贵, 李王芳, 伊红丽. 黄芪甲苷抑制 GSK-3 β 活性介导大鼠心肌缺血/再灌注损伤作用的线粒体机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2014, (3): 402
 - [6] Xie Y, He Y, Cai Z, et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits endoplasmic reticulum stress, blocks mitochondrial permeability transition pore opening, and suppresses reperfusion injury through GSK-3 α in cardiac H9c2 cells[J]. *Amer J of transl res*, 2016, 8(11): 4586
 - [7] Cheng Y, Xia Z, Han Y, et al. Plant Natural Product Formononetin Protects Rat Cardiomyocyte H9c2 Cells against Oxygen Glucose Deprivation and Reoxygenation via Inhibiting ROS Formation and Promoting GSK-3 β Phosphorylation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, (2016): 2060874
 - [8] Chanoit G, Zhou J, Lee S, et al. Inhibition of phosphodiesterases leads to prevention of the mitochondrial permeability transition pore opening and reperfusion injury in cardiac H9c2 cells[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(4): 299
 - [9] Timmers L, Pasterkamp G, de Hoog V C, et al. The innate immune response in reperfused myocardium[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 276
 - [10] Burwell L S, Nadtochiy S M, Brookes P S. Cardioprotection by metabolic shut-down and gradual wake-up[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(6): 804
 - [11] Chouchani E T, Pell V R, Gaude E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS[J]. *Nature*, 2014, 515(7527): 431
 - [12] Chouchani E T, Pell V R, James A M, et al. A Unifying Mechanism for Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia-Reperfusion Injury[J]. *Cell metabolism*, 2016, 23(2): 254
 - [13] Lee S R, Noh S J, Pronto J R, et al. The Critical Roles of Zinc: Beyond Impact on Myocardial Signaling[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2015, 19(5): 389
 - [14] Chabosseau P, Tuncay E, Meur G, et al. Mitochondrial and ER-targeted eCALWY probes reveal high levels of free Zn²⁺[J]. *ACS Chem Biol*, 2014, 9(9): 2111
 - [15] Kiedrowski L. Proton-dependent zinc release from intracellular ligands[J]. *J Neurochem*, 2014, 130(1): 87
 - [16] Viswanath K, Bodiga S, Balogun V, et al. Cardioprotective effect of zinc requires ErbB2 and Akt during hypoxia/reoxygenation[J]. *Biometals*, 2011, 24(1): 171
 - [17] An W L, Pei J J, Nishimura T, et al. Zinc-induced anti-apoptotic effects in SH-SY5Y neuroblastoma cells via the extracellular signal-regulated kinase 1/2[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 135(1-2): 40
 - [18] Ilouz R, Kaidanovich O, Gurwitz D, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 β by bivalent zinc ions: insight into the insulin-mimetic action of zinc[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 295(1): 102
 - [19] Feyzizadeh S, Badalzadeh R. Application of ischemic postconditioning's algorithms in tissues protection: response to methodological gaps in preclinical and clinical studies[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(10): 2257
 - [20] Huang J, Xu D, Guo Q, et al. Remote ischemic post-conditioning improves myocardial dysfunction via the risk and safe pathways in a rat model of severe hemorrhagic shock[J]. *Shock*, 2017
 - [21] Xu Z, Kim S, Huh J. Zinc plays a critical role in the cardioprotective effect of postconditioning by enhancing the activation of the RISK pathway in rat hearts[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, (66): 12
 - [22] Cohen P, Frame S. The renaissance of GSK3[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(10): 769
 - [23] Chanoit G, Lee S, Xi J, et al. Exogenous zinc protects cardiac cells from reperfusion injury by targeting mitochondrial permeability transition pore through inactivation of glycogen synthase kinase-3 β [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(3): 1227
 - [24] Xi J, Tian W, Zhang L, et al. Morphine prevents the mitochondrial permeability transition pore opening through NO/cGMP/PKG/Zn2+/GSK-3 β signal pathway in cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(2): 601
 - [25] 贺永贵, 张义东, 张国彬. 锌离子的心肌线粒体保护作用及其机制研究[J]. *中国药理学杂志*, 2016, (17): 1472
 - [26] 贺永贵, 张义东, 张国彬. 锌离子参与白藜芦醇的心肌线粒体保护作用及其机制研究[J]. *中国新药杂志*, 2016, (8): 928
 - [27] Krezel A, Hao Q, Maret W. The zinc/thiolate redox biochemistry of metallothionein and the control of zinc ion fluctuations in cell signaling[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 463(2): 188
 - [28] Costello L C, Franklin R B. Cytotoxic/tumor suppressor role of zinc for the treatment of cancer: an enigma and an opportunity[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(1): 121
 - [29] Minamino T, Kitakaze M. ER stress in cardiovascular disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(6): 1105
 - [30] Gallo A, Vannier C, Galli T. Endoplasmic Reticulum-Plasma Membrane Associations: Structures and Functions[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2016, (32): 279
 - [31] Hong J, Kim K, Kim J H. The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Cardiovascular Disease and Exercise[J]. 2017, (2017): 2049217
 - [32] Okumura N, Kitahara M, Okuda H, et al. Sustained Activation of the Unfolded Protein Response Induces Cell Death in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(9): 3697
 - [33] Wu H, Tang Q, Yang J, et al. Atorvastatin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 4915
 - [34] Bai S, Cheng L, Yang Y, et al. C1q/TNF-Related Protein 9 Protects Diabetic Rat Heart against Ischemia Reperfusion Injury: Role of Endoplasmic Reticulum Stress[J]. 2016, (2016): 1902025
 - [35] Miki T, Miura T, Hotta H, et al. Endoplasmic reticulum stress in di-

- abetic hearts abolishes erythropoietin-induced myocardial protection by impairment of phospho-glycogen synthase kinase-3 β -mediated suppression of mitochondrial permeability transition[J]. Diabetes, 2009, 58(12): 2863
- [36] Wang G, Huang H, Zheng H, et al. Zn²⁺ and mPTP mediate endoplasmic reticulum stress inhibition-induced cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 174(1): 189
- [37] Zhang Y, Xia Z, La Cour K H, et al. Activation of Akt rescues endoplasmic reticulum stress-impaired murine cardiac contractile function via glycogen synthase kinase-3 β -mediated suppression of mitochondrial permeation pore opening[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 15(9): 2407
- [38] Yamasaki S, Hasegawa A, Hojyo S, et al. A novel role of the L-type calcium channel α 1D subunit as a gatekeeper for intracellular zinc signaling: zinc wave[J]. PLoS One, 2012, 7(6): 39654
- [39] Homma K, Ichijo H. Zinc depletion and ER stress[J]. Nihon Rinsho, 2016, 74(7): 1228
- [40] Homma K, Fujisawa T, Tsuburaya N, et al. SOD1 as a molecular switch for initiating the homeostatic ER stress response under zinc deficiency[J]. Mol Cell, 2013, 52(1): 75
- [41] Xu Z, Zhou J. Zinc and myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Biometals, 2013, 26(6): 863
- [42] 李王芳. 锌离子在内质网应激抑制剂诱导心肌保护中的作用[D]. 河北联合大学, 2014
- [43] Naughton M C, McMahon J M, Fitzgerald U. Differential activation of ER stress pathways in myelinating cerebellar tracts[J]. Int J Dev Neurosci, 2015, 47(Pt B): 347
- [44] Wong M Y, DiChiara A S, Suen P H, et al. Adapting Secretory Proteostasis and Function Through the Unfolded Protein Response[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2017, [Epub ahead of print]
- [45] 郑志刚. IRE1 分子通路在内质网应激条件下对肝细胞缺氧损伤的保护机制[D]. 第四军医大学, 2012
- [46] Gardner B M, Walter P. Unfolded proteins are Ire1-activating ligands that directly induce the unfolded protein response[J]. Science, 2011, 333(6051): 1891
- [47] Rozpedek W, Nowak A, Pytel D, et al. Molecular basis of human diseases and targeted therapy based on small-molecule inhibitors of ER stress-induced signaling pathways [J]. Curr Mol Med, 2017, 17(2): 118
- [48] Nguyen T S L, Kohno K, Kimata Y. Zinc depletion activates the endoplasmic reticulum-Stress Sensor ire1 via pleiotropic mechanisms [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2014, 77(6): 1337
- (2017-09-20 收稿)

(上接第 365 页)

- [31] Minami T, Matsumura N, Sugimoto K, et al. Hypoxia-inducing factor (HIF)-1 α -derived peptide capable of inducing cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes from HLA-A24+ patients with renal cell carcinoma[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 44:197
- [32] 杜彦芳, 闫璐, 王冬阁, 等. 胎盘多肽对子宫肌瘤患者 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞及炎症因子水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(9):1734
- [33] 魏刚, 胡志东. 免疫球蛋白 G 及其临床应用研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(5):637
- [34] 刘忠山, 王铁君, 吴国民, 等. 甘露聚糖肽对头颈部肿瘤患者免疫功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(22):74
- [35] Davis D A, Mishra S, Anagho H A, et al. Restoration of immune surface molecules in Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infected cells by lenalidomide and pomalidomide[J]. 2017, 8(31):50342
- [36] Reardon D A, Neyns B, Weller M, et al. Cilengitide: an RGD peptideptide α 5 β 3 and α 5 β 1 integrin inhibitor in development for glioblastoma and other malignancies[J]. Future Oncol, 2011, 7(3):339
- [37] Kaumaya P T. A paradigm shift: Cancer therapy with peptide-based B-cell epitopes and peptide immunotherapeutics targeting multiple solid tumor types: Emerging concepts and validation of combination immunotherapy[J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(6):1368
- [38] 万岩岩, 钟静静, 高宁宁, 等. 肿瘤多肽疫苗研究进展[J]. 动物医学进展, 2015, 36(2): 101
- [39] Prud'homme G J, Glinka Y. Neuropilins are multifunctional coreceptors involved in tumor initiation, growth, metastasis and immunity[J]. Oncotarget, 2012, 3(9):921
- [40] 张继东, 刘凯东, 李莉莉, 等. 脾多肽注射液配合宫颈癌术后同步放化疗的效应观察[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(11):1612
- (2017-10-10 收稿)