

· 综 述 ·

## 内质网应激对缺血性脑卒中神经元凋亡与自噬的调控及中医药的干预

刘芳<sup>1,2</sup>, 朱炎贞<sup>1,3</sup>, 赵冯岩<sup>2</sup>, 袁婷<sup>3</sup>, 杨浩澜<sup>2</sup>, 陈乃宏<sup>1,2,4</sup> (1. 湖南省中药饮片标准化及功能工程技术研究中心, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208; 3. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410208; 4. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

**摘要:** 内质网作为细胞内的一种膜质细胞器, 通过参与分泌蛋白和跨膜蛋白的合成、折叠、成熟和翻译后修饰以维持细胞内稳态, 与疾病的发生发展密切相关。当内质网环境受到干扰后蛋白质将发生折叠或错误折叠, 此时内质网应激被激活, 可对神经元的凋亡与自噬进行调控, 在缺血性脑卒中中扮演着重要角色。本文从内质网应激的信号通路入手, 探讨内质网应激与神经元凋亡和自噬的关系, 介绍中医药通过内质网应激途径调控缺血性脑卒中神经元凋亡与自噬的研究概况, 为研究中医药在缺血性脑卒中的作用机制提供新的现代医学的理论支持和作用靶点。

**关键词:** 中医药; 缺血性脑卒中; 内质网应激; 凋亡; 自噬

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)02-0295-06

**doi:** 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.02.022

### The Regulation of Traditional Chinese Medicine on Neuronal Apoptosis and Autophagy via Endoplasmic Reticulum Stress after Ischemic Stroke

LIU Fang<sup>1,2</sup>, ZHU Yanzhen<sup>1,3</sup>, ZHAO Fengyan<sup>2</sup>, YUAN Ping<sup>3</sup>, YANG Haolan<sup>2</sup>, CHEN Naihong<sup>1,2,4</sup> (1. Center for Standardization and Functional Engineering of Traditional Chinese Medicine in Hunan Province, Changsha 410208 Hunan, China; 2. Pharmacy School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208 Hunan, China; 3. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Changsha 410208 Hunan, China; 4. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** The endoplasmic reticulum, being as an intracellular mesangial organelle, maintains homeostasis by participating in the synthesis, folding, maturation, and post-translational modification of secreted and transmembrane proteins, which is closely related to the development of disease. When the endoplasmic reticulum environment is disturbed, folding or misfolding of protein starts, and followed with the activation of the endoplasmic reticulum stress. The latter can regulate the neuron's apoptosis and autophagy. This article aims to explore the relationship between neuronal apoptosis and autophagy via endoplasmic reticulum stress signal pathways, also the mechanisms of traditional Chinese medicine (TCM) at this area are presented, which would provide new theoretical support and target of modern medicine for the mechanism of TCM in ischemic stroke.

**Keywords:** Traditional Chinese medicine; ischemic stroke; endoplasmic reticulum stress; apoptosis; autophagy

收稿日期: 2020-08-03

**作者简介:** 刘芳, 女, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治脑缺血的作用机制。Email: fliu0825@126.com。共同第一作者: 朱炎贞, 女, 在读本科, 研究方向: 中医药防治脑缺血的作用机制。Email: 2214301498@qq.com。通信作者: 陈乃宏, 男, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向: 抗神经退行性疾病创新药物研发及机制分析、抗脑缺血创新药物研发及机制。Email: chennh@imm.ac.cn。

**基金项目:** 国家级大学生创新训练项目(201910541036); 国家自然科学基金青年科学基金项目(81704064); 湖南省自然科学基金青年项目(2018JJ3385); 湖南省教育厅科学研究优秀青年项目(17B199); 2018年湖南省青年骨干教师培养对象资助; 湖南中医药大学中药学一流学科项目(201803)。

缺血性脑卒中作为危害我国中老年人身体健康和生命的重大疾病,具有发病率高、死亡率高、致残率高的特点<sup>[1]</sup>,目前的治疗尚缺乏特效药,作为常规治疗的溶栓药物亦受时间窗限制。因此,深入研究脑缺血的机理,基于特异性药物作用靶点的新药研发刻不容缓。缺血性脑卒中发生后,由于血供中断,神经元出现不同程度的损伤,从而走向不同的命运:坏死、凋亡和自噬<sup>[2]</sup>。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)作为细胞的重要防御机制,是缺血性脑损伤进程中的重要环节<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明,在脑缺血过程中,脑组织局部的急性缺血和神经元损伤均与内质网应激相关。我国防控急性脑缺血治疗指南的指导药物除已有主流的改善脑部血液循环药物和神经保护药物,还有中药及中药提取物<sup>[5]</sup>,后者在改善血流量、保护神经细胞、对抗损伤级联反应等病理环节中有确切的作用。有学者从抑制内质网应激抗凋亡途径以及调节细胞自噬入手,揭示中医药防治缺血性脑卒中的可能机制。本文就中医药通过内质网应激调控缺血性脑卒中神经元凋亡与自噬的研究进展进行总结,以期中医药防治缺血性脑卒中特异性靶点的发掘提供思路。

## 1 内质网应激与缺血性脑卒中

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是真核细胞中的一个细胞器,对钙离子的调控、蛋白质的加工和合成具有重要作用<sup>[6]</sup>。内质网应激<sup>[7]</sup>是指内质网内稳态的破坏和功能的紊乱。研究<sup>[8]</sup>表明,调控内质网应激反应的元件能够恢复糖尿病、癌症和一些神经退行性疾病的功能障碍,作为一种潜在的干预手段备受关注。内质网应激通过调节蛋白降解和蛋白折叠维持机体的稳态<sup>[9]</sup>。正常状态下,内质网分子伴侣糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)与蛋白激酶样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、内质网跨膜激酶1(inositol requiring enzyme 1, IRE1)和活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)3种分子结合,维持其非激活状态<sup>[10]</sup>。当内质网应激发生时,PERK、IRE1、ATF6与GRP78分离后被活化,活化的PERK可通过磷酸化eIF2 $\alpha$ 来调控细胞的蛋白质合成和氧化还原反应<sup>[11]</sup>;活化的IRE1主要剪切XBP1前体或通过结合TRAF2活化凋亡信号调节酶1(ASK1),最终激活JUNK通路,调节相关蛋白表达;而活化的ATF6主要剪切XBP1前体和调节其他未折叠蛋白反应相关基因的表达。内质网应激与缺

血性脑损伤存在密切联系,但因过程十分复杂,其具体机制尚未明确。在脑缺血过程中,内质网应激的初始激活具有细胞保护作用,可通过减少蛋白翻译、增强内质网蛋白折叠能力和清除错误折叠内质网蛋白来恢复内质网功能<sup>[12]</sup>。随着脑缺血进程的发展,在未折叠蛋白反应的情况下,未折叠蛋白在内质网应激中积累,由于细胞无法恢复内质网功能,内质网应激反应延长,导致信号级联失衡,进而触发内质网应激诱导的细胞凋亡<sup>[13]</sup>。

## 2 内质网应激对缺血性脑卒中神经元凋亡与自噬的调控

脑缺血后神经元的损伤机制十分复杂,凋亡与自噬是其死亡的主要方式。内质网应激途径是细胞3大凋亡途径之一,在脑缺血损伤诱导的神经元凋亡中起着关键作用<sup>[14]</sup>。在脑缺血损伤后内质网产生的未折叠蛋白反应中,错误折叠的蛋白可被蛋白酶体降解,而未折叠的蛋白主要通过自噬清除<sup>[2]</sup>。故在脑缺血损伤进程中,内质网应激与神经元的凋亡、自噬在信号通路上亦关系密切。

### 2.1 内质网应激对缺血性脑卒中神经元凋亡的调控

凋亡是一种程序性细胞死亡,当细胞受损严重时,内质网持续应激,细胞内的稳态平衡被破坏,从而激活细胞凋亡途径。内质网应激主要通过GADD153/增强子结合蛋白同源蛋白、ASK1-JUNK、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12三条途径诱导细胞凋亡。(1)内质网应激时PREK被激活、eIF2 $\alpha$ 磷酸化程度加剧,从而激活AFT4因子,活化的AFT4因子与CHOP结合,激活CHOP,其表达量显著增加<sup>[15]</sup>;此外,活化的IRE1和ATF6进入细胞核,上调CHOP的转录水平。(2)活化的IRE1和TRAF2结合激活ASK1,最终激活JNK通路,JNK通路可通过两种方式来诱导细胞凋亡。第一种是IRE1-TRAF2-JUNK复合物使Caspase-12前体从TRAF2中脱离,自切割后使Caspase-12激活,通过Caspase-12途径引起细胞凋亡<sup>[16]</sup>;第二种是JUNK通路经由线粒体凋亡途径诱导细胞凋亡<sup>[17]</sup>。(3)过度的内质网应激可通过激活位于内质网膜外的Caspase-12而触发细胞凋亡。Caspase-12在内质网应激过程中被裂解和激活,且以细胞色素C和Apaf-1独立的方式激活Caspase-9、Caspase-7和Caspase-3,最终诱导细胞凋亡<sup>[17-18]</sup>。

### 2.2 内质网应激对缺血性脑卒中神经元自噬的调控

自噬是通过清除细胞内错误蛋白质或受损细胞器维持内环境稳态的一种重要方式。内质网应激可通过

PERK-eIF2 $\alpha$ 、IRE1-ASK1-JNK 和 caMKK-腺苷酸活化蛋白激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白三条通路诱导细胞自噬。(1)在内质网应激时,激活的 PERK 使 eIF2 $\alpha$  磷酸化,磷酸化的 eIF2 $\alpha$  通过上调 Atg12 的表达或激活 Atg5-Atg12-Atg16 复合物,活化细胞自噬,最终使 LC3-I 转变成 LC3-II<sup>[20]</sup>。(2)活化的 IRE1 可以和 TRAF2 结合激活 ASK1,最终激活 JNK 通路,JNK 通过磷酸化 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)来调节自噬,磷酸化后的 Bcl-2 不能与自噬的重要调控因子 Beclin-1 相互作用,从而活化细胞自噬<sup>[21]</sup>。此外,JNK 被证明可以控制 Beclin-1 的表达,从而调节神经酰胺诱导的自噬。(3) mTOR 是一种自噬的核心调控因子,可通过与细胞外的信号整合从而抑制自噬。内质网应激时,大量 Ca<sup>2+</sup> 从内质网释放,大量释放的 Ca<sup>2+</sup>可激活 AMPK 而抑制 mTOR,从而诱导细胞自噬<sup>[22]</sup>。

**2.3 内质网应激对缺血性脑卒中神经元凋亡与自噬交互作用的调控** 脑缺血后神经元的凋亡与自噬密切相关。Pattingre 等<sup>[23]</sup>发现 Bcl-2 家族蛋白在自噬和凋亡的调控中发挥重要作用,抗凋亡蛋白 Bcl-2 不仅可抑制细胞凋亡,还可通过 BH3 结构域的相互作用,抑制 Beclin-1 介导的自噬,参与自噬的调控。而内质网应激时活化的 IRE1 可以和 TRAF2 结合激活 JNK 通路,JNK 除了可通过磷酸化 Bcl-2 抑制 Beclin-1 介导的自噬,还可以直接控制 Beclin-1 的表达。Zhang 等<sup>[24]</sup>观察到黄芪甲苷能够通过促进 P62-LC3 自噬通路抑制脑缺血再灌注损伤后的神经元凋亡,自噬与凋亡的关系和 P62-LC3 自噬通路密切相关。最近的研究显示调控细胞自噬的分子亦能调控细胞凋亡。倘若自噬机制中的 P62 依赖性募集被阻断,则细胞死亡的机制表现为凋亡,而在 P62 的募集过程中,Atg5-Atg12-Atg16 复合物起着重要作用,内质网应激时 PERK 激活使 eIF2 $\alpha$  磷酸化,继而激活 Atg5-Atg12-Atg16 复合物诱导自噬<sup>[25]</sup>。以上研究结果均证实内质网应激可调控缺血性脑卒中神经元凋亡与自噬的相互作用。

综上,内质网应激主要通过 PERK、IRE1、ATF6 介导的信号通路调控缺血性脑卒中神经元的凋亡与自噬,具体机制见图 1。

### 3 中医药通过内质网应激途径对缺血性脑卒中神经元凋亡与自噬的调控

中医认为正虚为缺血性脑卒中的发病之本,主要为肝肾亏虚和气血不足,而风、火、痰浊、瘀血等

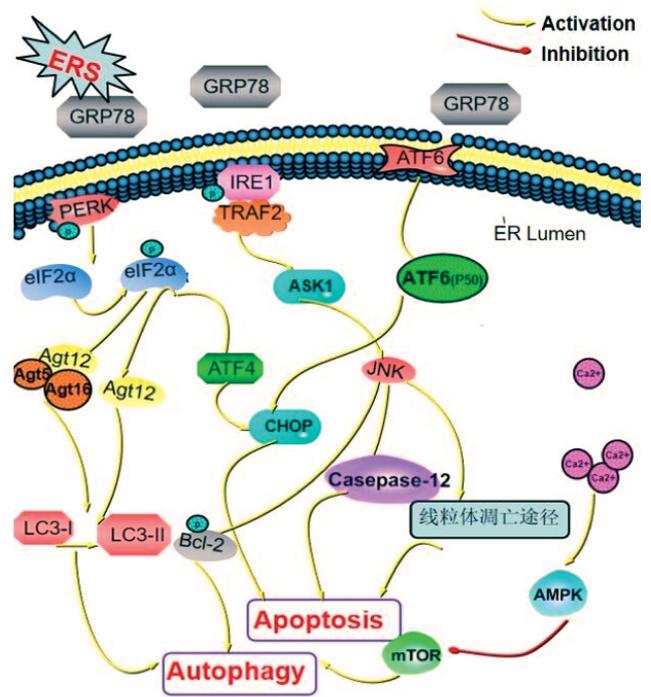


图 1 内质网应激对细胞凋亡与自噬的调控  
Figure 1 Effects of endoplasmic reticulum stress on apoptosis and autophagy

邪实为致病之标,其基本病机为阴阳失调,气血逆乱,上犯于脑。吴正治等<sup>[26]</sup>提出内质网的功能与肝主疏泄、调畅气机的生理特性一致;而张洋等<sup>[27]</sup>认为气血功能的正常发挥需要内质网功能正常作为基础,气血功能失调将导致内质网应激的发生;还有学者提出内质网功能正常是脾主运化的前提<sup>[28]</sup>,在微观层面上内质网应激是脾虚的本质<sup>[29]</sup>。不论内质网应激是何种脏腑功能的微观体现,均表明内质网功能的紊乱将使机体脏腑功能失调而致病。通过内质网应激途径对脑缺血损伤后神经元凋亡与自噬的调控阐述中医药的治疗机制,是当代中医药研究新的可行方向。

**3.1 中药单体** 川芎嗪<sup>[30]</sup>、丹参酚酸<sup>[30-31]</sup>、羟基红花黄素 A<sup>[33]</sup>等具有益气活血<sup>[29-37]</sup>或清热化痰、通腑<sup>[38-43]</sup>之功效的中药有效单体均可下调 CHOP、GRP78、Caspase-12 等内质网应激相关蛋白的表达水平(亦有研究显示羟基红花黄素 A 可上调 GRP78 表达),从而抑制内质网应激,降低神经元细胞的凋亡率,发挥脑保护作用。然而,研究者对不同单体通过何种途径抑制内质网应激的研究结果不尽相同,如徐晓琳等<sup>[40]</sup>研究显示,牛黄的胆酸类成分是通过 PERK 通路抑制内质网应激,而 Zhang 等<sup>[38]</sup>认为人参皂苷 F11 可以通过调节内质网的钙离子稳态来减轻 MACO 大

鼠的内质网应激,降低神经元的凋亡,产生神经元保护作用。

中药单体通过内质网应激与细胞自噬途径研究脑缺血损伤后的保护机制尚少。Anil 等<sup>[43]</sup>认为尿石素 A (Urolithin A, Uro-A) 可以通过激活体内外自噬来抑制脑缺血损伤后的内质网应激。Zhang 等<sup>[44]</sup>发现 HMG-CoA 还原酶抑制剂可以通过抑制自噬来抑制永久性脑缺血大鼠的内质网应激,两者对不同药物保护脑缺血性损伤机制的研究结果不一致。兰新新等<sup>[45]</sup>制备大鼠脑缺血模型,于再灌注 1 h 给予银杏内酯注射液(ginkgolides injection, GIs),结果显示 GIs 能够下调脑缺血再灌注损伤大鼠的内质网相关蛋白 CHOP、Casepase-12 的表达,抑制 P62 下降和 LC3 II/I 比率上升,说明 GIs 可能通过缓解内质网应激以抑制脑缺血损伤后介导的过度自噬,与 Zhang 等<sup>[44]</sup>的研究结果一致。

**3.2 中药复方** 益气活血类方药如黄芪当归合剂<sup>[46]</sup>、舒络通脑颗粒<sup>[47]</sup>、川芎-芍药药对<sup>[48]</sup>、参芎注射液<sup>[49]</sup>、脑泰方<sup>[50]</sup>、龙蛭汤<sup>[51]</sup>等处理模型大鼠后,其 GRP78 的表达量明显升高,凋亡蛋白 Caspase-3、Caspase-12 的表达量明显降低,表明益气活血类方药能够有效抑制内质网应激,减少细胞凋亡。陈喆鸣等<sup>[52]</sup>发现祛风舒筋之栝楼桂枝汤能够下调大鼠皮质组织中内质网应激相关蛋白 GRP78、ATF4、CHOP 和凋亡蛋白 Caspase-3 的 mRNA 表达,提高抑凋亡蛋白 Bcl-2 的 mRNA 表达,表明栝楼桂枝汤也能够抑制内质网应激,减少神经元损伤。但尚未见化痰通络方、补肾化痰方等通过抑制内质网应激拮抗缺血性脑损伤的研究。

中药复方能从整体上对自噬标志蛋白及自噬基因如 Beclin-1、LC3-II/LC3-I 等发挥调控作用,诱导保护性自噬,抑制缺血半暗带组织过度自噬,减轻神经功能损伤。但尚未发现有研究通过内质网应激途径对细胞自噬的调控入手研究中药复方的机制。

**3.3 针灸** 龚丽等<sup>[53]</sup>发现通过电针刺激百会和神庭穴,联合康复训练处理缺血再灌注大鼠后,大鼠脑梗死体积、凋亡指数以及内质网应激相关蛋白 PERK、CHOP 及 Bax 蛋白表达明显降低,抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 p-Akt 表达水平平均升高。余琴华等<sup>[54]</sup>研究电针对脑缺血再灌注大鼠内质网应激关键因子 GRP78、Casepase-12 表达的影响,发现电针可能通过下调 GRP78、Casepase-12 的表达,抑制内质网应激中 Casepase-12 依赖的细胞凋亡通路。张亚敏<sup>[55]</sup>采

用电针百会、足三里穴处理脑缺血再灌注大鼠,发现电针能够下调脑缺血大鼠内质网应激中 p-eIF2 $\alpha$ 、CHOP、Caspase 12 蛋白及 mRNA 的表达,上调抑凋亡基因 Bcl-2 表达,减少凋亡基因 Bax 表达,改善内质网应激。舒适<sup>[56]</sup>复制脑缺血再灌注损伤模型,然后针刺水沟穴,发现电针水沟穴可通过内质网应激 CHOP 通路调控 Beclin-1 的表达,抑制细胞的过度自噬,从而发挥脑保护作用。

## 4 问题与展望

以上研究显示,不论是中药单体、中药复方还是针灸,均通过抑制内质网应激减少神经元凋亡、诱导保护性自噬、抑制过度自噬,从而发挥脑保护作用。但目前研究尚存不足之处:(1)内质网应激-自噬途径比单一的内质网应激或自噬通路具有更全方位的意义<sup>[57]</sup>,但目前对中医药通过干预内质网应激调控自噬的研究报道少见;(2)对内质网应激相关通路的检测只停留在特定的蛋白和分子,缺乏精准化指标及理论逻辑性,且未深入展开通路间的关联研究;(3)内质网应激调控神经元凋亡与自噬交互作用的详细机制尚未明确。有研究<sup>[57]</sup>显示药物干预后可以通过激活 PI3K-AKT 通路使 PC12 细胞免受内质网应激诱导的凋亡,而 PI3K-AKT 通路<sup>[59]</sup>是细胞凋亡与自噬交互作用的重要通路。因此,探讨内质网应激介导的细胞凋亡与自噬交互作用网络将具有一定的参考价值。

中医药作为我国的医疗特色,对缺血性脑卒中的治疗与康复均具有举足轻重的地位。补阳还五汤作为临床治疗缺血性脑血管疾病的经典名方,具益气化痰之功,化痰则瘀除脑通,标本同治,对缺血性脑卒中的治疗效果确切。前期研究发现<sup>[29,32,34-36]</sup>补阳还五汤及其有效成分黄芪甲苷、芍药苷、红花、川芎嗪能通过抑制内质网应激而发挥脑保护作用。本课题组前期研究<sup>[60]</sup>发现补阳还五汤能有效调控脑缺血后凋亡与自噬的交互作用,从而发挥保护作用,故在后续研究中将深入探究内质网应激通路中凋亡、自噬间的关联性,以此思路深入探明补阳还五汤治疗缺血性脑卒中的作用机制。

## 参考文献:

- [1] FRIEDRICH B, LOBSIEN D, MAEGERLEIN C, et al. Distance to thrombus in acute middle cerebral artery stroke predicts basal ganglia infarction after mechanical thrombectomy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (52): 85813-85818.

- [2] SEKERDAG E, SOLAROGLU I, GURSOY- OZDEMIR Y. Cell death mechanisms in stroke and novel molecular and cellular treatment options[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(9): 1396-1415.
- [3] XIN Q, JI B Y, CHENG B H, et al. Endoplasmic reticulum stress in cerebral ischemia[J]. *Neurochemistry International*, 2014, 68: 18-27.
- [4] GÖKHAN S. Hotamisligil. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 900.
- [5] 刘鸣, 贺茂林. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [6] OHRI S S, MADDIE M A, ZHAO Y, et al. Attenuating the endoplasmic reticulum stress response improves functional recovery after spinal cord injury[J]. *Glia*, 2011, 59(10): 1489-1502.
- [7] LENNY N, GREEN M. Regulation of endoplasmic reticulum stress proteins in COS cells transfected with immunoglobulin mu heavy chain cDNA[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1991, 266(30): 20532.
- [8] OHRI S S, MADDIE M A, ZHAO Y, et al. Deletion of the pro-apoptotic endoplasmic reticulum stress response effector chop does not result in improved locomotor function after severe contusive spinal cord injury[J]. *Journal of neurotrauma*, 2012, 29(3): 579-588.
- [9] WANG C, SHI D, SONG X, et al. Calpain inhibitor attenuates er stress-induced apoptosis in injured spinal cord after bone mesenchymal stem cells transplantation[J]. *Neurochem*, 2016, 97: 15-25.
- [10] SARASWAT OHRI S, HETMAN M, WHITTEMORE S R. Atf6 $\alpha$  deletion modulates the er stress response after spinal cord injury but does not affect locomotor recovery[J]. *Neurotrauma*, 2016, 35: 486-491.
- [11] SCHÖNTHAL A H. Endoplasmic reticulum stress: its role in disease and novel prospects for therapy[J]. *Scientifica (Cairo)*, 2012, 2012: 1-26.
- [12] BOYCE M, YUAN J. Cellular response to endoplasmic reticulum stress: a matter of life or death[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2006, 13(3): 363-373.
- [13] ZHU S P, WANG Z G, ZHAO Y Z, et al. Gelatin nanostructured lipid carriers incorporating nerve growth factor inhibit endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and improve recovery in spinal cord injury[J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 53(7): 4375-4386.
- [14] ZHAO Y, FANG Y, ZHAO H, et al. Chrysophanol inhibits endoplasmic reticulum stress in cerebral ischemia and reperfusion mice[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2018, 818: 1-9.
- [15] OYADOMARI S, MORI M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2004, 11(4): 381-389.
- [16] 武彩霞, 刘睿, 杜冠华. 内质网应激与脑缺血/再灌注损伤[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(5): 601-605.
- [17] HU P, HAN Z, COUVILLON A D, 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): 3071-3084.
- [18] TAN Y, DOURDIN N, WU C, et al. Ubiquitous calpains promote caspase-12 and juk activation during endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(23): 16016-16024.
- [19] SHIBATA M, HATTORI H, SASAKI T, et al. Activation of caspase-12 by endoplasmic reticulum stress induced by transient middle cerebral artery occlusion in mice[J]. *Neuroscience*, 2003, 118(2): 491-499.
- [20] KOUROKU Y, FUJITA E, TANIDA I, et al. ER stress (perklef2a phosphorylation) mediates the polyglutamine-induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(2): 230-239.
- [21] CHENG X, LIU H, JIANG C C, et al. Connecting endoplasmic reticulum stress to autophagy through ire1/juk/beclin-1 in breast cancer cells[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2014, 34(3): 772-781.
- [22] JIANG L B, CAO L, YIN X F, et al. Activation of autophagy via Ca<sup>2+</sup>-dependent ampk/mTOR pathway in rat notochordal cells is a cellular adaptation under hyperosmotic stress[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(6): 867-879.
- [23] PATTINGRE S, TASSA A, QU X, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit beclin 1-dependent autophagy[J]. *Cell*, 2005, 122(6): 927-939.
- [24] ZHANG Y, ZHANG Y, JIN X F, et al. The role of astragaloside IV against cerebral ischemia/reperfusion injury: suppression of apoptosis via promotion of p62-LC3-autophagy[J]. *Molecules*, 2019, 24(9): 1838.
- [25] GOODALL M, FITZWALTER B, ZAHEDI S, et al. The autophagy machinery controls cell death switching between apoptosis and necroptosis[J]. *Developmental Cell*, 2016, 37(4): 337-349.
- [26] 吴正治, 戎志斌. 阿尔茨海默病“肝气郁滞 - 内质网应激关联”病理新假说[J]. *中国中医药科技*, 2013, 20(1): 49-50.
- [27] 张洋, 张艳, 孙藤芳, 等. 基于气血功能失调-内质网应激关联浅析心力衰竭机制[J]. *西部中医药*, 2018, 31(9): 140-142.
- [28] 唐咸玉, 曾慧妍. 从内质网应激探讨 2 型糖尿病合并肥胖的脾虚痰湿病机[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(7): 1102-1105.
- [29] 吕林, 王凤云, 唐旭东, 等. 基于内质网功能探讨“脾主运化”“脾主统血”的科学内涵[J]. *中医杂志*, 2015, 56(14): 1174-1177.
- [30] 王美凤, 万慧芳, 龚慧, 等. 川芎嗪对大鼠肾缺血再灌注损伤的拮抗作用[J]. *中成药*, 2011, 33(9): 1581-1584.
- [31] 王伟. 注射用丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注内质网应激的影响及保护作用[J]. *中国实用医刊*, 2018, 45(7): 36-39.
- [32] 王伟. 丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注内质网应激的影响[J]. *中国老年保健医学*, 2018, 16(1): 52-54.
- [33] 秦秀德, 张丽娜, 刘琛, 等. 通过调节 GRP78/CHOP 抗内质网应激研究红花注射液治疗急性脑梗死的作用机制[J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(2): 51-57.
- [34] 朱海英, 孙红玉, 冯光坤, 等. 姜黄素抑制大鼠脑缺血再灌注损伤

- 伤内质网应激的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(4): 416-420.
- [35] 毛森林, 马翊竑, 张海东, 等. 芍药苷预处理对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织细胞凋亡及CHOP蛋白表达的影响[J]. 山东医药, 2014, 54(32): 14-16.
- [36] 蔡建航. 黄芪甲苷通过抑制内质网应激阻止mPTP开放保护PC12细胞[D]. 唐山: 华北理工大学, 2018.
- [37] 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.
- [38] ZHANG T Y, WU C F, YANG X W, et al. Pseudoginsenoside-F11 protects against transient cerebral ischemia injury in rats involving repressing calcium overload[J]. *Neuroscience*, 2019, 411: 86-104.
- [39] CHEN J H, KUO H S, LEE K S, et al. Magnolol protects neurons against ischemia injury via the downregulation of p38/mapk, chop and nitrotyrosine[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2014, 279(3): 294-302.
- [40] 徐晓琳, 马重阳, 王雪茜, 等. 牛黄中胆酸类成分改善大鼠脑缺血再灌注损伤及调节内质网应激作用比较[J]. 现代药物与临床, 2017, 40(1): 11-19.
- [41] CHEN Y Y, ZHANG L, GONG X Y, et al. Iridoid glycosides from radix scrophulariae attenuates focal cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting endoplasmic reticulum stress-mediated neuronal apoptosis in rats[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 21(1): 131-140.
- [42] 章蕾, 龚恒佩, 钟晓明, 等. 玄参环烯醚萜苷对氧糖剥夺再灌注诱导的原代皮层神经元细胞内质网应激的作用研究[J]. 中草药, 2019, 50(12): 2934-2940.
- [43] ANIL A. Urolithin A-activated autophagy but not mitophagy protects against ischemic neuronal injury by inhibiting ER stress[C]//浙江省药理学学会、浙江省药学会药理专业委员会. 2018年药理学前沿国际研讨会暨浙江省药理学学会、浙江省药学会药理专业委员会学术年会摘要集. 浙江省药理学学会、浙江省药学会药理专业委员会, 浙江省科学技术协会, 2018: 81-82.
- [44] ZHANG T, LU D, YANG W Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitors relieve endoplasmic reticulum stress by autophagy inhibition in rats with permanent brain ischemia[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12: 405.
- [45] 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.
- [46] 陈刚, 周海娟. 黄芪当归合剂对大鼠脑缺血再灌注后神经细胞凋亡及内质网应激的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(8): 1709-1714.
- [47] 于爽. 舒络通脑颗粒对局灶性脑缺血损伤的干预作用及其机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [48] GU J F, CHEN J, YANG N, et al. Combination of ligusticum chuanxiong and radix paeoniae ameliorate focal cerebral ischemic in maco rats via endoplasmic reticulum stress-dependent apoptotic signaling pathway[J]. *Journal of Thnopharmacology*, 2016, 187: 313-324.
- [49] 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]. 当代医师, 2013, 15(10): 1338-1341.
- [50] 石咏梅, 马英民, 廖君, 等. 内质网应激PERK通路在脑泰方提取物保护局灶性脑缺血大鼠海马神经元中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(22): 5512-5515.
- [51] 李南方, 陈永斌, 刘启华, 等. 龙蛭汤对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(3): 362-366.
- [52] 陈喆鸣, 南丽红, 谢晴晴, 等. 栝楼桂枝汤对脑缺血再灌注模型大鼠皮质内质网应激相关因子表达的影响[J]. 福建中医药, 2018, 49(1): 53-55.
- [53] 龚丽, 唐巍, 邱镇, 等. 电针联合丰富康复训练对脑缺血再灌注损伤大鼠海马神经细胞的保护机制[J]. 康复学报, 2019, 29(5): 33-39.
- [54] 余琴华, 于涛, 徐建永, 等. 电针对脑缺血再灌注大鼠内质网应激关键因子GRP-78、Caspase-12表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(5): 579-585.
- [55] 张亚敏. 电针百会、足三里穴对脑缺血再灌注大鼠内质网应激通路影响的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- [56] 舒适. 针刺干预内质网应激调节脑缺血再灌注大鼠神经细胞自噬的机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2017.
- [57] 向昱臻, 祝美珍, 刘倩菁, 等. 基于内质网应激-自噬途径探究脑缺血再灌注损伤及中医药防治进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(8): 77-81.
- [58] LI Z R, YANG L, ZHEN J, et al. Nobiletin protects PC12 cells from ERS induced apoptosis in OGD/R injury via activation of the PI3K/AKT pathway[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 16(2): 1470-1476.
- [59] 郜然然, 周慧, 吴也可, 等. 中医药通过mTOR途径调节细胞凋亡与自噬的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 218-224.
- [60] 刘芳, 周小江, 陈乃宏. Cdk5介导的凋亡与自噬交互作用对脑缺血的调控[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(4): 463-466.

(编辑: 梁进权)