

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.02.013

内质网应激及自噬参与百草枯中毒所致肺损伤*

朱敏玲¹ 梁贤凯¹ 罗文才¹ 刘文秀² 张晓卉² 张博³

(1 哈尔滨医科大学附属第一医院急诊科 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科 黑龙江 哈尔滨 150001;

3 哈尔滨医科大学附属第四医院心血管内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:探讨内质网应激及自噬在百草枯中毒所致大鼠肺脏损伤中的作用。**方法:**选取 Wistar 大鼠腹 80 只,腹腔注射百草枯 (15 mg/kg)建立百草枯中毒肺脏损伤的动物模型。染毒后 1、3、7、14、21 d 处死动物取肺组织,采用 HE 染色和 Van Gieson(V.G)染色观察大鼠肺脏损伤及纤维化情况,电镜观察 Wistar 大鼠肺脏胞浆空泡变、自噬体的形成以及肺脏损伤。Western-blot 方法观察 Wistar 大鼠内质网应激相关蛋白(GRP94、Caspase-12 和 CHOP)和自噬相关蛋白(LC3-II、Beclin-1)的表达。**结果:**HE 及 V.G 染色结果显示随中毒时间延长,百草枯中毒肺脏损伤及肺纤维化逐渐加重;电镜结果显示百草枯中毒肺脏发生胞浆空泡变、自噬体形成。与对照组比较,在百草枯中毒组内质网应激相关蛋白 GRP94 在 3 d 表达达到峰值 ($P < 0.001$),7 d 表达开始降低 ($P < 0.05$),CHOP 蛋白表达 3 d 开始增加 ($P < 0.001$),cleaved caspase-12 蛋白表达 7 d 开始增加 ($P < 0.001$),并逐渐加强,自噬相关蛋白 LC3-II 和 Beclin-1 表达 3 d 开始增加($P < 0.001$),14 d 表达最高($P < 0.001$)。**结论:**内质网应激以及细胞自噬共同参与百草枯中毒所致肺脏损伤。

关键词:百草枯中毒;内质网应激;自噬;肺损伤

中图分类号:R-33; R595.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)02-254-05

Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy are Involved in Paraquat Poisoning Induced Lung Injury*

ZHU Min-ling¹, LIANG Xian-kai¹, LUO Wen-cai¹, LIU Wen-xiu², ZHANG Xiao-hui², ZHANG Bo³

(1 Department of Emergency Medicine, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

3 Department of Cardiology, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the role of endoplasmic reticulum stress and autophagy in lung injury induced by paraquat intoxication. **Methods:** Eighty healthy Wistar rats were randomly injected with paraquat (15 mg/kg) to establish an animal model of paraquat-induced pulmonary injury. The rats were sacrificed respectively at 1, 3, 7, 14, 21 d after injection with paraquat. The paraffin sections of lung tissue were stained with hematoxylin-eosin(HE) and Van Gieson(V.G) staining to observe the lung injury and fibrosis in Wistar rats, cytoplasmic vacuolar degeneration, autophagosome formation and pulmonary injury were examined in rat pulmonary cells by electron microscopy. Endoplasmic reticulum-related protein (GRP94, Caspase-12 and CHOP) and autophagy-related protein (LC3-II, Beclin-1) expressions in Wistar rats were assessed by Western blot analyses. **Results:** HE and V.G staining demonstrated injury in the lung after paraquat injection with a tendency of exaggeration with time, and finally resulted in fibrosis. The results of electron microscopy showed that the cytoplasmic vacuolar degeneration and autophagosome formation. Compared with the control group, The expression of endoplasmic reticulum stress associated protein GRP94 get the highest expression in 3 d ($P < 0.001$), and the expression of 7 d were decreased ($P < 0.05$). CHOP expression began to increase from 3 d ($P < 0.001$). The expression of cleaved Caspase-12 began to increase from 7 d ($P < 0.001$) and gradually strengthened. The expression of autophagy associated protein LC3-II and Beclin-1 began to increase from 3 d ($P < 0.001$). The expression of 14 d was highest ($P < 0.001$). **Conclusions:** Endoplasmic reticulum stress and cell autophagy pathways are both involved in paraquat-treated pulmonary injury.

Key words: Paraquat poisoning; Endoplasmic reticulum stress; Autophagy; Pulmonary injury

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R595.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)02-254-05

前言

百草枯是世界上应用最广泛的除草剂之一,其对周围环境无毒害作用,但人百草枯中毒可导致全身多个器官损害,尤以

* 基金项目:黑龙江省教育厅科研课题(12531369)

作者简介:朱敏玲,主治医师,主要从事急诊急救医学,电话:13796616552,E-mail: zhuminling1@163.com

(收稿日期:2017-10-07 接受日期:2017-10-30)

肺脏损伤为主,最终由于肺纤维化导致的呼吸衰竭而死亡。百草枯中毒致急性肺损伤的发病机制不明,尚无特效解毒药物,致使百草枯中毒生存率极低^[1,2]。有研究表明百草枯中毒致肺损伤的机制与活性氧、免疫抑制和炎症介质引起的氧化应激有关,认为氧化应激是百草枯中毒的始动因素^[3-5]。缺血缺氧、氧化应激、钙超载等因素可引起内质网应激及自噬。内质网应激是细胞对内质网蛋白累积的一种适应性应答方式,但内质网应激过强或持续时间过长,超过细胞自身的调节能力,能引起细胞凋亡。一定程度的自噬对细胞有保护作用^[6-8]。我们通过多个时间点检测内质网应激及自噬标志物蛋白表达变化,透射电镜检测胞浆空泡变及自噬体形成,发现内质网应激及自噬参与百草枯中毒所致肺损伤,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

雄性 Wistar 大鼠 80 只,体重 250-280 克,购自哈尔滨医科大学附属第二医院动物实验中心。20%百草枯水溶液(先正达投资有限公司),GRP94 抗体 (Abcam, 英国),LC3-II 抗体(Abcam, 英国),Beclin-1 抗体(Abcam, 英国),Caspase-12 抗体(Abcam, 英国)和 CHOP 抗体(Abcam, 英国),小鼠抗大鼠 β -actin 一抗(北京中山试剂公司,中国),碱性磷酸酶标记山羊抗兔 IgG,及碱性磷酸酶标记山羊抗小鼠 IgG(北京中山生物工程技术公司,中国)。

1.2 动物分组与模型制备

动物随机分成百草枯(PQ)中毒组、对照组二组,PQ 中毒组($n=50$):腹腔一次性注射 20% PQ 15 mg/kg;对照组($n=30$):对照组于相同时间点给以生理盐水 2 mL 腹腔内注射。中毒组按不同时间随机分为 5 个亚组,每组 10 只。由于各中毒组都有剔除和死亡大鼠,最终每组取 6 只纳入实验。中毒组大鼠分别于腹腔注射后 1 d、3 d、7 d、14 d、21 d 腹腔注射戊巴比妥(400 mg/kg)麻醉,腹主动脉放血处死,取肺组织进行相应处理后检测指标;对照组大鼠做同样处理。本研究动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 标本采集与处理 开胸观察肺形态,夹闭右肺门,心尖插入冲洗针,剪破右心耳,冲洗左肺循环,至肺变白。取右肺下叶置于 10%甲醛固定后用于病理组织观察。左肺冻存于 -80℃ 冰箱用于蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)检测。取少许新鲜肺组织,4%戊二醛固定用于电镜观察。

1.3.2 肺组织病理学观察 右肺下叶 10%甲醛固定后石蜡包埋、切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察形态学改变,Van Gieson(V.G)染色观察肺纤维化。经 2.5%戊二醛固定后的肺组织用戊二醛再次固定后,经过一系列脱水、包埋、切片、染色后,置于 JEM-1220 电子显微镜下观察,放大至适当倍数后照相,保存并记录。

1.3.3 Western blotting 方法测定肺组织 GRP94、Caspase-12、CHOP、LC3-II、Beclin-1 蛋白表达 取各组大鼠肺组织 200 mg 放入 0.5 mL 组织蛋白裂解液中,匀浆后 4℃ 下 15000 r/min 离心 15 min;取上清液,按 BCA 法测定蛋白浓度;取 80 μ g 上样,电泳结束后转膜,脱脂奶粉封闭,分别加入一抗 GRP94、Be-

clin-1 (1:1000),一抗 Caspase-12、CHOP、LC3-II (1:500),一抗 β -actin (1:2000)置于 4℃ 冰箱过夜;TBST 洗膜三次,分别加入二抗(1:1000),室温反应 1 h;TBST 洗涤三次,将膜置于显色液中 1 min,将显色的膜置于 Bio-Rad 凝胶成像系统中拍照,保存,并应用 Image J 软件对条带灰度进行测量,并对实验结果进行统计学分析。

1.4 统计学处理

计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm$ SD)表示,多组数据间的差异用 ANOVA 统计方法分析,两组间比较采用 Newman-Keuls 方法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 百草枯中毒大鼠肺组织病理学结果

2.1.1 百草枯中毒大鼠光镜下肺组织病理学改变 对照组(a)肺泡结构正常;中毒组 1 d(b)肺泡壁毛细血管扩张充血,肺泡间隔增宽,炎性细胞浸润(箭头所示);中毒组 3 d(c)肺泡间隔增宽,炎性细胞浸润(箭头所示),肺泡腔内混有红细胞;中毒组 7 d(d)肺泡间隔明显增宽,炎性细胞浸润,肺实变明显,血管周围有胶原纤维(箭头所示);中毒组 14 d(e)肺泡间隔增宽,肺实变更明显广泛,有巨噬细胞,血管周围水肿,血管周围有胶原纤维(箭头所示);中毒组 21 d(f)肺泡间隔明显增宽,血管周围水肿,炎性细胞浸润,肺气肿明显(图 1)。

2.1.2 百草枯中毒后大鼠光镜下肺组织纤维化改变 对照组(a)肺泡结构完整;中毒组 1 d(b)胶原沉积(箭头所示);中毒组 3 d(c)大量胶原沉积,胶原纤维(箭头所示)增多;中毒组 7 d(d)红染胶原纤维(箭头所示)明显增多;中毒组 14 d(e)红染胶原纤维(箭头所示)大量出现;中毒组 21 d(f)红染胶原纤维(箭头所示)进一步增多(图 2)。

2.1.3 百草枯中毒后大鼠电镜下肺组织病理学改变 对照组(a)肺泡结构完整,基底膜完整;中毒组 1 d(b)肺泡细胞内有空泡样结构,基底膜尚完整;中毒组 3 d 肺泡细胞表面绒毛和胞内板层小体减少,肺泡细胞内有大量空泡样结构;中毒组 7 d 肺泡细胞表面绒毛消失,有自噬体,细胞核内染色质边集;中毒组 14 d 肺泡细胞表面绒毛消失,有自噬体,出现胶原纤维,基底膜连续性中断;中毒组 21 d 肺泡细胞表面绒毛消失,细胞核内染色质边集,出现大量胶原纤维,基底膜连续性中断(图 3)。

2.2 百草枯中毒大鼠肺组织蛋白表达

2.2.1 百草枯中毒大鼠肺组织内质网相关蛋白表达 Western blot 检测内质网应激标志物 GRP94、CHOP 和 cleaved caspase-12 蛋白表达。与对照组比较,GRP94 在百草枯中毒组 3 d 表达达到峰值($P<0.001$),7 d 表达开始降低($P<0.05$)。CHOP 在百草枯中毒组 3 d 表达开始增加 ($P<0.001$)。cleaved caspase-12 百草枯中毒组 7 d 表达开始增加($P<0.001$),随着中毒时间延长,cleaved caspase-12 表达逐渐加强(图 4)。

2.2.2 百草枯中毒大鼠肺组织自噬相关蛋白表达 Western blot 检测自噬标志物 LC3-II 和 Beclin-1 蛋白表达。与对照组比较,LC3-II 和 Beclin-1 在百草枯中毒组 3 d 表达开始增加 ($P<0.001$)。在 14 d 表达最高($P<0.001$),随着百草枯中毒时间延长,其表达逐渐下降(图 5)。

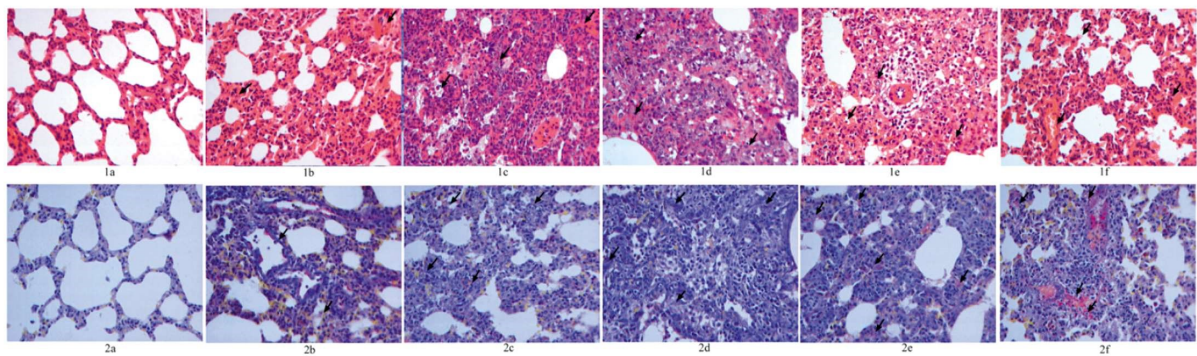


图 1 光镜下观察百草枯中毒后大鼠肺组织病理学改变(HE, × 200)

图 2 光镜下观察百草枯中毒后大鼠肺组织纤维化改变(V.G, × 200)

Fig. 1 The pathological changes of lung tissue in rats were observed under the microscope. (HE× 200)

Fig. 2 The changes of fibrosis in lung tissue of rats were observed under light microscope(V.G× 200)

注:a:对照组,b:模型组 1 d,c:模型组 3 d,d:模型组 7 d,e:模型组 14 d,f:模型组 21 d

Note: a: the control group; b: the model group 1 d; c: the model group 3 d; d: the model group 7 d; e: the model group 14 d; f: the model group 21 d.

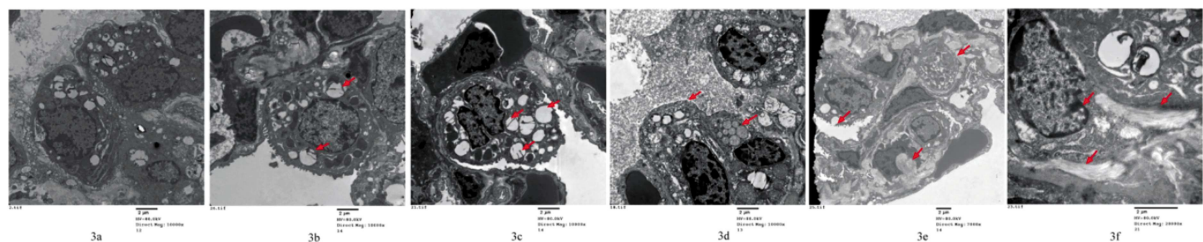


图 3 电镜下观察百草枯中毒后大鼠肺组织发生胞浆空泡变、自噬体形成

Fig. 3 Electron microscopy analysis showed cytoplasmic vacuolar degeneration and autophagosome formation in the lung tissue in rats treated with paraquat(10000 × , 20000 ×)

注:a:对照组,b:模型组 1 d,c:模型组 3 d,d:模型组 7 d,e:模型组 14 d,f:模型组 21 d

Note: a: the control group; b: the model group 1 d; c: the model group 3 d; d: the model group 7 d; e: the model group 14 d; f: the model group 21 d.

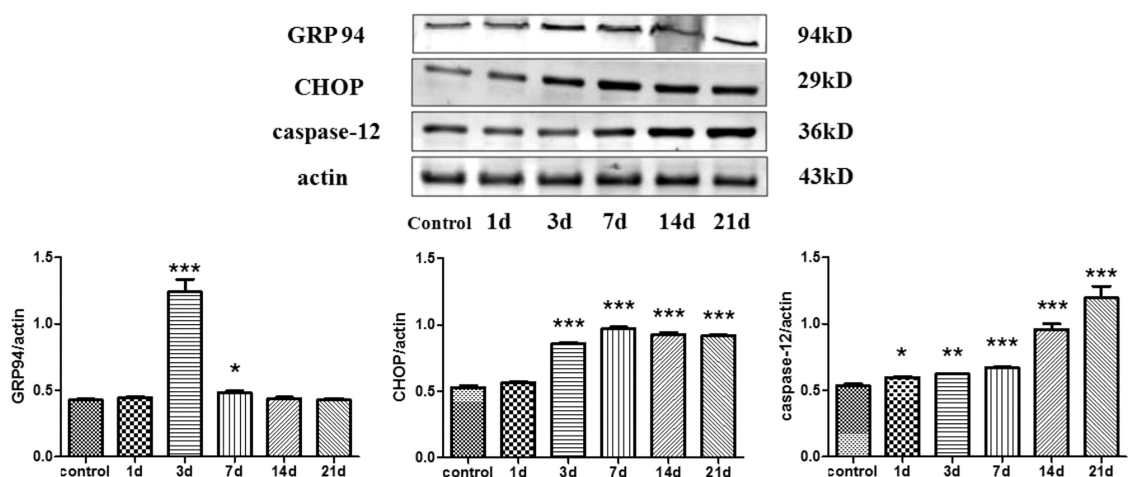


图 4 百草枯中毒大鼠肺组织内质网相关蛋白表达

Fig. 4 Paraquat-induced endoplasmic reticulum stress-related protein expression in Wistar rats lung cells

3 讨论

肺脏是百草枯中毒的主要靶器官,多由急性肺损伤到肺纤维化,继而呼吸衰竭而死亡,临床上迫切需要阐明百草枯中毒机制。正常情况下,内质网通过分子伴侣和酶调节其转录和翻译功能,维持内质网功能稳态,这些分子伴侣和酶包括 GRP94、

钙网蛋白、钙联蛋白等。缺血或氧化应激时,能诱发内质网相关功能失调,生成大量未折叠蛋白质,其可能通过激活复杂的细胞质和细胞核信号通路诱导内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),表现为 GRP94、GRP78 表达上调。内质网应激过强或持续时间过长能通过激活下游的促凋亡信号分子,如 CHOP、caspase-12 等来诱发细胞凋亡^[9]。CHOP 是 ERS 特异的

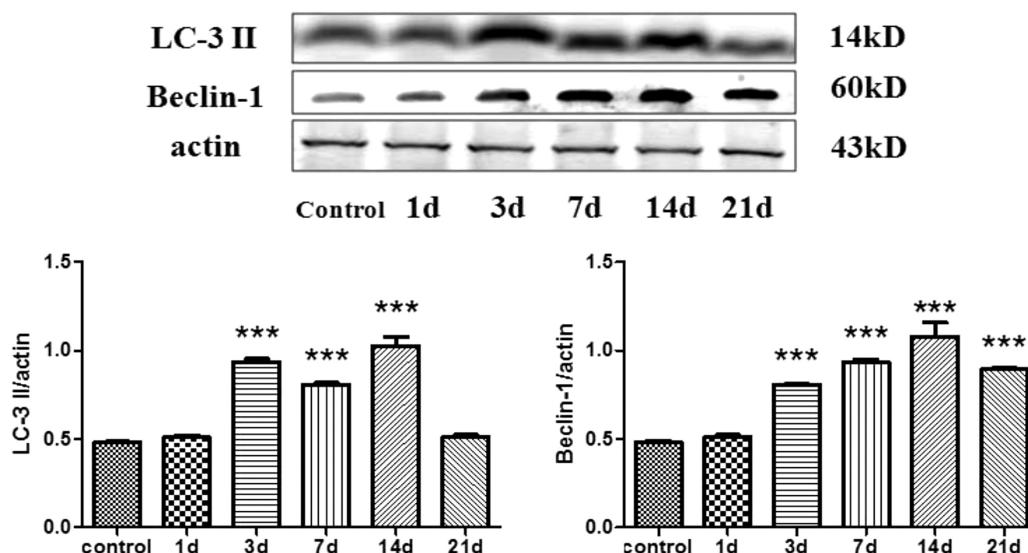


图5 百草枯中毒大鼠肺组织自噬相关蛋白表达

Fig.5 Paraquat-induced autophagy-related protein expression in Wistar rats lung cells

转录因子, Caspase-12 定位于内质网膜的胞浆侧, 只有在 ERS 诱导剂的作用下才特异性地被激活, 两者是内质网应激介导凋亡的标志蛋白^[10,11]。

内质网应激与百草枯研究目前多集中在百草枯选择性损害多巴胺能神经诱导帕金森综合症方面, 百草枯可诱导内质网应激和多巴胺能细胞死亡^[12]。我们建立百草枯大鼠染毒模型, 发现随中毒时间延长, 百草枯中毒肺损伤及肺纤维化逐渐加重; 电镜结果显示百草枯中毒肺脏发生胞浆空泡变; 内质网相关蛋白 GRP94 表达 3 d 达到峰值, 7 d 表达开始降低。与孟潇潇等^[13]百草枯中毒大鼠肺纤维化 GRP78 蛋白表达染毒 3 d 后下降; 张志坚等^[14]沙苑子总黄酮通过抑制内质网应激和 JNK 通路过度活化减轻百草枯中毒大鼠肺损伤结果相近, 表明百草枯中毒可引起内质网应激。但这两篇文献都只选取了 GRP78 一个指标。我们结果显示在百草枯中毒组 CHOP 表达 3 d 开始增加, cleaved caspase-12 表达 7 d 开始增加, 随着中毒时间延长, cleaved caspase-12 表达逐渐加强, 说明百草枯中毒诱导的内质网应激可导致细胞凋亡。李海峰等^[15]发现在百草枯中毒 7 d 后, 大鼠的脑组织内的 CHOP 表达显著增加, 细胞凋亡也有明显的增加; Chen YW 等^[16]百草枯通过 Nrf-2 调节线粒体功能障碍和内质网应激诱导肺泡上皮细胞凋亡的研究中 Grp78、CHOP and caspase-12 表达增加。这两项研究都只选取了 7 d 单一时间点。结合我们实验结果, 我们推测在百草枯中毒后, 内质网由于长期的压力而不能正常发挥作用, 而依赖于 CHOP 及 caspase-12 介导的凋亡通路被激活。

自噬在细胞内稳态调控和细胞生存中具有重要意义^[17]。营养缺乏、氧化应激、钙超载等刺激因子可诱导自噬, 它能利用溶酶体吞噬过量或受损的细胞器成分或长半衰期的蛋白质, 促进其分解代谢和再利用^[18-20]。LC3-II、Beclin-1 蛋白表达及自噬体形成表示有自噬发生。还有研究表明内质网应激可以诱导细胞自噬^[21]。自噬与百草枯中毒肺损伤的关系尚不完全明确。Xu L 等^[22]通过 LC3 表达增加提示了氯喹(CQ)通过自噬的上调保护肺泡型 II 型 A549 细胞免受 PQ 诱导的细胞死亡。李海峰等^[23]

选择性磷酸酶抑制剂 Salubrinal 通过降低细胞自噬减少急性百草枯中毒大鼠肺组织的凋亡。但上述研究局限于一个时间点或单一的检测指标, 未进行多时间点, 多指标观察, 没有全面的从内质网应激 - 自噬 - 凋亡三方面序列地观察。

内质网应激诱导的自噬在一些研究中是有争议的, 有的研究提示自噬起保护作用, 也有研究提示自噬能诱导细胞死亡, 这取决于细胞类型和刺激的类型、程度^[24]。有研究发现内质网通过诱导自噬可清除聚集过多的蛋白质, 缓解内质网膨胀, 减轻内质网强烈、持久的刺激, 进而保护细胞, ERS 诱导的自噬对细胞起相保护作用^[25,26]。本实验电镜结果显示百草枯中毒肺脏自噬体形成; 自噬相关蛋白(LC3-II, Beclin-1)在百草枯中毒组 3 d 表达开始增加, 在 14 d 表达最高, 随后表达逐渐下降, 继而 CHOP、caspase-12 表达升高。因此, 自噬在百草枯中毒肺损伤中可能也起保护作用。

本研究结果表明内质网应激及细胞自噬共同参与百草枯中毒的肺脏损伤。虽然从时间上可以推测应激 - 自噬 - 凋亡序列的发生, 但需要进一步加入内质网应激抑制剂及自噬激动剂, 再观察内质网应激、自噬和凋亡蛋白表达, 进一步量化实验结果, 确定内质网应激 - 自噬 - 凋亡顺序关系, 进一步阐明内质网应激及自噬在百草枯中毒机制中的作用, 为破解百草枯中毒机制提供理论依据。

参考文献(References)

- [1] Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment[J]. Crit Rev Toxicol, 2008, 38(1): 13-71
- [2] Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(5): 745-757
- [3] Wang Xiao-Lin, Zhang Hong, Liu Rong, et al. Protective effect of a protease inhibitor on acute lung injury after hepatic ischemia/reperfusion in the rat [J]. Zhongguo Weizhongbing Jijiu Yixue, 2003, 15: 432-434
- [4] Afarnegan H, Shahraki A, Shahraki J. The hepatoprotective effects of aquatic extract of Levisticum officinale against paraquat hepatocyte

- toxicity[J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30(6(Supplementary)): 2363-2368
- [5] Wang Yu, Zhou Man-hong, Lu Yuan-lan, et al. Protective effect of 5-aminosalicylic acid on the kidney of paraquat poisoning rats by Nrf2-ARE signal pathway [J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2017, 29(11): 961-966
- [6] Schroder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response [J]. Annu Rev Biochem, 2005, 74: 739-789
- [7] Lu M, Lawrence DA, Masters S, et al. Opposing unfolded-protein-response signals converge on death receptor 5 to control apoptosis[J]. Science, 2014, 345(6192): 98-101
- [8] Lum JJ, DeBerardinis RJ, Thompson CB. Autophagy in metazoans: cell survival in the land of plenty [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(6): 439-448
- [9] Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, et al. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. EMBO reports, 2006, 7(9): 880-885
- [10] Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress[J]. Cell Death Differ, 2004, 11: 381-389
- [11] Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, et al. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta[J]. Nature, 2000, 403: 98-103
- [12] Chinta SJ, Rane A, Poksay KS, et al. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program in dopaminergic cells: effect of paraquat[J]. Neuromolecular Med, 2008, 10(4): 333-342
- [13] Meng Xiao-xiao, Liu Kan, Tan Jiu-ling, et al. The relationship of endoplasmic reticulum stress with paraquat induced lung fibrosis in rats[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2013, 25(6): 331-334
- [14] Zhang Zhi-jian, Dong Yao-yao, Li Xiao-ping, et al. Total flavonoids from *Astragalus complanatus* attenuates lung injury following paraquat poisoning in rats through inhibiting excessive endoplasmic reticulum stress and c-Jun N-terminal kinase pathway [J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2014, 26(6): 383-387
- [15] Li Hai-feng, Zhao Shi-xing, Xing Bao-peng, et al. Ulinastatin suppresses endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the hippocampus of rats with acute paraquat poisoning [J]. Neural Regen Res, 2015, 10(3): 467-472
- [16] Chen Ya-wen, Yang Yuan-ting, Hung Dong-zong, et al. Paraquat induces lung alveolar epithelial cell apoptosis via Nrf-2-regulated mitochondrial dysfunction and ER stress [J]. Arch Toxicol, 2012, 86(10): 1547-1558
- [17] Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy[J]. Developmental Cell, 2004, 6(4): 463-477
- [18] Henry Shih, Brian Lee, Randall J, et al. Boyle. The Aging Heart and Post-Infarction Left Ventricular Remodeling [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 57(1): 9-17
- [19] Katshiks S, Cuervo AM. Autophagy as a cell-repair mechanism: activation of chaperone-mediated autophagy during oxidative stress [J]. Mol Aspects Med, 2006, 27(5-6): 444-454
- [20] Lum JJ, DeBerardinis RJ, Thompson CB. Autophagy in metazoans: cell survival in the land of plenty [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(6): 439-448
- [21] Hariharan N, Zhai P, Sadoshima J. Oxidative stress stimulates autophagic flux during ischemia/reperfusion [J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14(11): 2179-2190
- [22] Xu Ling-jie, Wang Zhong. Chloroquine rescues A549 cells from paraquat-induced death[J]. Drug Chem Toxicol, 2016, 39(2): 167-173
- [23] Li Hai-feng, Xing Bao-peng, Quan Yu-lan, et al. The effect of selective phosphatase inhibitors Salubrinol on autophagy and apoptosis in the lung tissue of rats with acute paraquat poisoning[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2014, 26(9): 671-675
- [24] Ding Wen-xing, Ni Hong-min, Gao Wen-tao, et al. Differential effects of endoplasmic reticulum stress-induced autophagy on cell survival[J]. J Biol Chem, 2007, 282(7): 4702-4710
- [25] Ishida Y, Nagata K. Autophagy eliminates a specific species of misfolded procollagen and plays a protective role in cell survival against ER stress[J]. Autophagy, 2009, 5(8): 1217-1219
- [26] Niso-Santano M, Bravo-San Pedro JM, Gómez-Sánchez R, et al. ASK1 overexpression accelerates paraquat-induced autophagy via endoplasmic reticulum stress[J]. Toxicol Sci, 2011, 119(1): 156-168

(上接第 221 页)

- [15] Xia Y, Liu Y, Xia T, et al. Activation of volume-sensitive Cl-channel mediates autophagy-related cell death in myocardial ischaemia/reperfusion injury[J]. Oncotarget, 2016, 7(26): 39345-39362
- [16] Huang Z, Wu S, Kong F, et al. MicroRNA-21 protects against cardiac hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting excessive autophagy in H9c2 cells via the Akt/mTOR pathway [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(3): 467-474
- [17] Zhao Y, Bruemmer D. NR4A orphan nuclear receptors: transcriptional regulators of gene expression in metabolism and vascular biology [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(8): 1535-1541
- [18] Levesque D, Rouillard C. Nur77 and retinoid X receptors: crucial factors in dopamine-related neuroadaptation [J]. Trends Neurosci, 2007, 30(1): 22-30
- [19] Yan G, Zhu N, Huang S, et al. Orphan Nuclear Receptor Nur77 Inhibits Cardiac Hypertrophic Response to Beta-Adrenergic Stimulation[J]. Mol Cell Biol, 2015, 35(19): 3312-3323
- [20] Cheng Z, Volkers M, Din S, et al. Mitochondrial translocation of Nur77 mediates cardiomyocyte apoptosis [J]. Eur Heart J, 2011, 32(17): 2179-2188