文章编号:1000-5404(2014)17-1771-04

论著

4-苯基丁酸对创伤失血性休克大鼠的保护作用及与改善血管功能的关系

彭小勇,李 涛,刘良明,徐 竞,田昆仑,陈向云,杨光明 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所第二研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室)

[摘要] **目的** 探讨4-苯基丁酸(4-phenylbutyrate,PBA)对创伤失血性休克大鼠的保护作用及对血管反应性的影响。**方法** SD大鼠192只(雌雄各半,12~14周龄,体质量180~220 g),分为正常对照组,休克对照组,乳酸林格氏液(LR)组,PBA 5、20、50 mg/kg组,复制大鼠创伤失血性休克模型,观察不同剂量PBA对休克大鼠存活情况、血流动力学、血气指标及血管反应性的影响。**结果** PBA能够改善创伤失血性休克大鼠的存活情况,使休克动物的24 h存活率从休克组的0、LR组的19%提高至PBA 20 mg/kg组的75%,动物存活时间从休克组的3.2 h、LR组的10.8 h延长至PBA 20 mg/kg组的19.9 h。PBA 20 mg/kg输注后血流动力学指标和血气指标明显优于单用LR复苏($P<0.05$,$P<0.01$)。同时,PBA输注后血管收缩和舒张功能也明显升高,血管收缩反应性和舒张反应性从LR组的63.3%、73.3%分别恢复至PBA 20 mg/kg组的80.2%、93.1%($P<0.01$)。**结论** PBA能改善休克后血管功能,稳定血流动力学,发挥对创伤失血性休克大鼠的保护作用。

[关键词] 4-苯基丁酸;创伤失血性休克;血流动力学;血管低反应性
[中图法分类号] R605.971; R969.4; R977.6 [文献标志码] A

4-phenylbutyrate protects rats against traumatic hemorrhagic shock by improving vascular function

Peng Xiaoyong, Li Tao, Liu Liangming, Xu Jing, Tian Kunlun, Chen Xiangyun, Yang Guangming (State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department 2, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medial University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the protective effects of 4-phenylbutyrate (PBA) on traumatic hemorrhagic shock and on vascular reactivity in rats. **Methods** One hundred and ninety-two SD rats (male and female in half, 12 to 14 weeks old, weighing 180 to 220 g) were randomly divided into 6 groups, including sham-operation group, shock control group, lactated Ringer's solution (LR) group, and 5, 20 and 50 mg/kg PBA intervention groups (PBA at corresponding doses was added in LR solution). After the establishment of traumatic hemorrhagic shock rats, the effects of PBA on the animal survival, hemodynamics, blood gases and vascular reactivity were observed and compared. **Results** PBA improved survival outcomes of traumatic hemorrhagic shock rats, with the 24-h survival rate increased from 0 in the shock group and 19% in the LR group to 75% in PBA 20 mg/kg intervention group, and the survival time of shock rats increased to 19.9 h in PBA 20 mg/kg group from 3.2 h in shock group and 10.8 h in LR group. Administration of PBA 20 mg/kg made the parameters of hemodynamics and blood gases better than those alone with LR resuscitation ($P<0.05$ to 0.01). And PBA also markedly increased the vascular constriction and relaxation after shock, by the constriction and vasodilator reactivity increasing to 80.2% and 93.1% in PBA 20 mg/kg group from 63.3% and 73.3% in LR group, respectively ($P<0.01$). **Conclusion** PBA improves the vascular function, stabilize hemodynamics, and finally exerts the protective effects on traumatic hemorrhagic shock rats.

[**Key words**] 4-phenylbutyrate; traumatic hemorrhagic shock; hemodynamics; vascular hyperactivity

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81270400), the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (30901559) and the Special Project of State Key Laboratory (SKLZZ201020). Corresponding author: Yang Guangming, E-mail: yanggm971@163.com

[基金项目] 国家自然科学基金(81270400);国家自然科学基金青年基金(30901559);国家重点实验室专项课题(SKLZZ201020)
[通信作者] 杨光明,E-mail:yanggm971@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140710.0907.008.html(2014-07-10)

创伤失血性休克(traumatic hemorrhagic shock)是严重创伤引起的一种临床重症,在战时和平时其发生率和致死率都很高。创伤休克后发生的血管功能障碍,特别是血管低反应性(vascular hyperactivity),是引起伤员死亡的重要原因[1-2]。因此,深入研究休克后血管低反应性的防治措施对提高创伤休克的救治水平有重要的意义。4-苯基丁酸(4-phenylbutyrate,PBA)是化学合成的低相对分子质量脂肪酸,作为一种安全性高的药物已被美国FDA批准用于临床治疗儿童尿素循环障碍[3],此外,PBA对多种疾病状态下的器官功能具有保护作用[4-5]。近来研究发现,PBA作为分子伴侣能抑制内质网应激(endoplasmic reticulum stress),对缺血再灌注引起的肝脏和神经系统损伤有保护作用[6-7]。但PBA能否改善休克后血管功能并发挥抗休克作用,目前尚不清楚。本实验采用创伤失血性休克大鼠模型,观察PBA对休克动物的存活情况、血流动力学、血气指标及血管反应性的影响,以探讨新的创伤休克的治疗方法。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SD大鼠192只,雌雄各半,12~14周龄,体质量180~220 g,由第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供,合格证号为SCXK(渝)2007-0005。

1.2 实验分组和创伤失血性休克模型制备

实验分为6组:正常对照组、休克对照组、乳酸林格氏液(LR)组、PBA 5 mg/kg组、PBA 20 mg/kg组、PBA 50 mg/kg组;96只大鼠(每组16只)用于观察存活情况,48只大鼠(每组8只)用于检测血流动力学和血气指标,其余48只大鼠(每组8只)用于检测血管反应性。实验前12 h禁食,自由饮水。实验时戊巴比妥钠麻醉,右侧股动、静脉和颈总动脉插管,分别用于放血、观察血压、复苏和检测血流动力学指标。做左侧股骨骨折,经股动脉放血维持血压在40 mmHg、3 h。休克模型完成后按实验分组进行复苏,LR组用2倍失血量的乳酸林格氏液复苏,PBA组将不同浓度的PBA加入乳酸林格氏液中输注,休克对照组不予以复苏。

1.3 大鼠存活情况观察

复苏完毕后拔除股动、静脉插管并结扎血管,缝合伤口,肌肉注射青霉素和链霉素抗感染。正常饮食,观察动物至复苏后24 h,计算存活时间与存活率。

1.4 血流动力学和血气指标检测

分别在休克前、休克末、复苏后1 h和2 h,通过股动脉插管连接水银血压计观察平均动脉血压(mean arterial pressure,MAP),通过右颈动脉插管连接有压力传感器的八通道数据采集分析仪(Power Lab,AD Instrument,澳大利亚)测定血流动力学指标,包括左心室收缩压(left ventricular systolic pressure,LVSP)和左心室压力最大上升/下降速率($\pm dp/dt_{max}$);同时取0.2 mL新鲜动脉血用血气分析仪(Phoxplus-L,NOVA,美国)测定血气指标,包括pH值、HCO_3^-、碱剩余(BE)和乳酸[8]。

1.5 血管反应性检测

在复苏后2 h后取各组大鼠肠系膜上动脉(superior mesenteric artery,SMA),用离体血管张力测定技术检测血管反应性[9]。将SMA挂于注有Krebs-Henseleit液(K-H液)的离体器官灌流浴槽中,平衡2 h后,加高钾液诱导血管预收缩,然后更换K-H液再平衡30 min,按累积浓度法向浴槽中加入去甲肾上腺素(NE,终浓度为10^{-9}、10^{-8}、10^{-7}、10^{-6}、10^{-5} mol/L),当收缩达到最大值时再加入乙酰胆碱(acetylcholine, ACh,终浓度为10^{-9}、10^{-8}、10^{-7}、10^{-6}、10^{-5} mol/L),记录加高钾前的基础张力值(B1)、高钾液刺激血管环产生的最大收缩张力(E1)、加NE前的基础张力值(B2)、不同NE浓度下血管环的最大收缩张力(E2)以及不同ACh浓度下张力值(E3)。血管收缩反应性=(E2-B2)/(E1-B1)×100%,舒张反应性=(E2-E3)/(E2-B2)×100%。

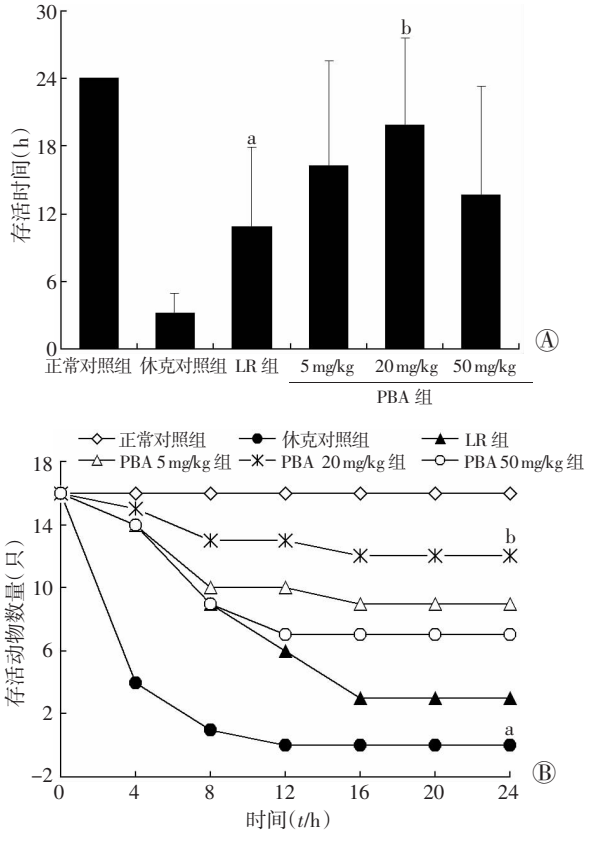
1.6 统计学分析

实验数据以$\bar{x} \pm s$表示,采用SPSS 13.0软件中重复测量设计资料的方差分析进行统计学处理,组间多重比较采用Tukey检验。

2 结果

2.1 PBA对创伤失血性休克大鼠存活情况的影响

正常对照组大鼠存活良好,休克对照组(未复苏)大鼠在休克后9 h内全部死亡,LR复苏能轻度升高休克动物的存活时间和24 h存活率;PBA输注明显提高了休克大鼠的存活时间和存活率,其中PBA 20 mg/kg改善休克动物存活的作用显著高于LR组($P<0.01$,图1)。



a: $P<0.01$,与正常对照组比较;b: $P<0.01$,与LR组比较

图1 PBA对创伤失血性休克大鼠存活时间(A)和24 h存活率(B)的影响

2.2 PBA对创伤失血性休克大鼠血流动力学的影响

休克后大鼠的MAP和LVSP显著降低($P<0.01$),LR复苏能轻度升高休克动物的MAP和LVSP,但与休克组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。PBA 20 mg/kg输注可明显升高休克大鼠MAP和LVSP,高于LR复苏组($P<0.01$,$P<0.05$);PBA 5 mg/kg和50 mg/kg对休克大鼠MAP和LVSP的改善作用与LR组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。PBA 20 mg/kg也恢复了休克降低的$\pm dp/dt_{max}$,明显高于LR组($P<0.05$),在复苏后2 h恢复至接近正常水平。PBA 5 mg/kg和50 mg/kg组也恢复了休克大鼠的$\pm dp/dt_{max}$,但与LR组比较无明显差异($P>0.05$),见表1~4。

表1 PBA对各组创伤失血性休克大鼠MAP的影响

(mmHg,$n=8$,$\bar{x}\pm s$)

组别	休克前	休克末	给药后1 h	给药后2 h
正常对照组	123.8±7.3	120.2±9.9	114.6±10.6	111.2±8.9
休克对照组	118.5±6.2	40	43.1±5.9[a]	38.6±10.5[a]
LR组	117.1±7.9	40	54.3±6.5	50.4±7.6
PBA 5 mg/kg组	112.1±9.6	40	58.5±6.9	52.8±9.3
PBA 20 mg/kg组	116.5±9.1	40	71.0±9.0[b]	66.9±8.4[c]
PBA 50 mg/kg组	115.5±6.9	40	62.5±6.4	63.6±10.2

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.01$,c:$P<0.05$,与LR组比较

表2 PBA对各组创伤失血性休克大鼠LVSP的影响

(mmHg,$n=8$,$\bar{x}\pm s$)

组别	休克前	休克末	给药后1 h	给药后2 h
正常对照组	138.7±14.3	132.6±11.3	134.3±13.2	130.5±12.4
休克对照组	133.4±15.3	72.4±10.4	76.3±14.3[a]	69.8±8.7[a]
LR组	142.2±11.3	74.7±9.5	96.8±13.4	90.7±12.5
PBA 5 mg/kg组	133.6±10.2	77.8±13.6	106.4±11.0	93.8±17.1
PBA 20 mg/kg组	130.5±17.0	76.1±14.9	120.0±12.9	117.1±10.1[b]
PBA 50 mg/kg组	141.8±5.6	79.6±16.0	108.6±9.8	109.0±17.7

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与LR组比较

表3 PBA对各组创伤失血性休克大鼠$+dp/dt_{max}$的影响

(mmHg/s,$n=8$,$\bar{x}\pm s$)

组别	休克前	休克末	给药后1 h	给药后2 h
正常对照组	6 932.3±621.5	7 327.5±821.3	7 094.6±873.4	6 814.3±704.9
休克对照组	7 134.9±936.3	4 279.4±684.7	4 366.1±592.8[a]	4 511.6±653.5[a]
LR组	6 874.3±755.3	4 529.3±703.2	5 463.1±891.3	5 224.6±563.9
PBA 5 mg/kg组	6 953.1±839.4	4 394.5±715.5	6 449.2±663.7	5 808.6±744.7
PBA 20 mg/kg组	7 226.6±965.9	4 496.1±584.7	6 445.3±341.8	6 368.8±449.2[b]
PBA 50 mg/kg组	7 257.8±795.5	4 423.4±533.0	6 152.3±694.3	6 210.9±839.0

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与LR组比较

表4 PBA对各组创伤失血性休克大鼠$-dp/dt_{max}$的影响

(mmHg/s,$n=8$,$\bar{x}\pm s$)

组别	休克前	休克末	给药后1 h	给药后2 h
正常对照组	−6 432.5±684.6	−6 745.8±590.2	−6 408.3±704.5	−6 134.2±931.4
休克对照组	−6 563.4±853.3	−3 753.1±525.5	−3 867.5±838.3[a]	−4 053.3±668.1[a]
LR组	−6 289.3±935.7	−4 137.4±583.3	−5 021.8±589.4	−4 534.4±497.5
PBA 5 mg/kg组	−6 132.8±564.9	−3 925.8±690.9	−5 742.2±813.0	−5 265.6±768.6
PBA 20 mg/kg组	−6 343.8±792.7	−4 113.3±307.5	−5 933.6±677.6	−5 758.6±458.1[b]
PBA 50 mg/kg组	−6 894.5±1 391.1	−4 433.6±584.3	−5 468.8±787.9	−5 625.0±944.9

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与LR组比较

2.3 PBA对创伤失血性休克大鼠血气指标的影响

休克后大鼠的动脉血乳酸含量显著升高,约为正常水平的7倍($P<0.01$)。LR复苏后血乳酸水平仅有轻度降低。PBA输注可明显降低血乳酸含量,在复苏后1 h,3个剂量的PBA组的乳酸水平均明显低于LR组($P<0.01$,$P<0.05$);在复苏后2 h,PBA 20 mg/kg组乳酸明显低于LR组($P<0.01$)。休克后大鼠动脉血HCO_3^-和BE浓度均明显低于正常对照组($P<0.01$),LR复苏的改善作用不明显。PBA 20 mg/kg可明显恢复HCO_3^-和BE,明显高于LR组($P<0.05$)。但PBA 5、50 mg/kg组与LR组之间差异无显著性($P>0.05$)。LR和各剂量PBA输注均使休克后降低的血pH值恢复至正常水平(表5~8)。

表5 PBA对各组创伤失血性休克大鼠血乳酸的影响

(mmol/L,$n=8$,$\bar{x}\pm s$)

组别	休克前	休克末	给药后1 h	给药后2 h
正常对照组	1.0±0.2	1.3±0.4	1.8±0.4	2.2±0.5
休克对照组	1.2±0.4	8.2±1.1	8.6±1.3[a]	8.8±1.0[a]
LR组	1.4±0.4	9.1±1.4	8.5±0.9	7.2±0.6
PBA 5 mg/kg组	0.9±0.4	8.5±1.2	6.5±1.3[b]	5.9±1.2
PBA 20 mg/kg组	1.1±0.4	8.9±0.9	6.8±1.3[c]	5.0±0.6[b]
PBA 50 mg/kg组	1.4±0.5	9.2±1.3	6.4±0.6[b]	6.2±1.1

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.01$,c:$P<0.05$,与LR组比较

表6 PBA对各组创伤失血性休克大鼠血HCO_3^-的影响

(mmol/L,$n=8$,$\bar{x}\pm s$)

组别	休克前	休克末	给药后1 h	给药后2 h
正常对照组	22.6±1.8	23.3±2.4	25.4±1.7	23.3±1.9
休克对照组	24.9±3.3	15.3±3.6	13.2±2.4[a]	13.2±3.1[a]
LR组	21.3±1.3	13.9±2.2	15.8±2.7	14.9±1.9
PBA 5 mg/kg组	24.9±2.5	13.8±1.7	16.8±3.3	17.3±3.4
PBA 20 mg/kg组	22.8±2.4	12.5±3.1	17.6±3.3	19.2±3.4[b]
PBA 50 mg/kg组	25.3±1.9	11.2±2.2	16.7±1.5	15.9±2.7

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与LR组比较

表7 PBA对各组创伤失血性休克大鼠血BE的影响

(mmol/L,$n=8$,$\bar{x}\pm s$)

组别	休克前	休克末	给药后1 h	给药后2 h
正常对照组	1.3±2	0.6±1.3	−2.1±1.5	1.7±2.2
休克对照组	−1.4±1.7	−12.3±3.4	−13.8±2.4[a]	−12.9±2.7[a]
LR组	1.7±2.3	−14.2±1.4	−11.3±3.4	−11.8±2.4
PBA 5 mg/kg组	1.2±2.3	−14.7±3.2	−8.8±4.5	−8.5±4.2
PBA 20 mg/kg组	0.4±1.8	−15.2±2.6	−7.5±3.5[b]	−6.3±2.1[b]
PBA 50 mg/kg组	−2±2.6	−13.5±3.3	−8.3±1.5	−8.7±2.5

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与LR组比较

表8 PBA对各组创伤失血性休克大鼠血pH值的影响($n=8$,$\bar{x}\pm s$)

组别	休克前	休克末	给药后1 h	给药后2 h
正常对照组	7.365±0.063	7.386±0.056	7.392±0.063	7.409±0.068
休克对照组	7.413±0.045	7.235±0.051	7.251±0.041[a]	7.275±0.038
LR组	7.382±0.035	7.218±0.056	7.294±0.058	7.323±0.052
PBA 5 mg/kg组	7.396±0.081	7.269±0.073	7.380±0.067	7.355±0.126
PBA 20 mg/kg组	7.369±0.097	7.254±0.053	7.376±0.035	7.366±0.108
PBA 50 mg/kg组	7.404±0.105	7.238±0.065	7.412±0.052	7.427±0.061

a:$P<0.01$,与正常对照组比较

2.4 PBA对创伤失血性休克大鼠肠系膜上动脉血管反应性的影响

休克后,大鼠的肠系膜上动脉对NE诱导的收缩反应性明显降低,显著低于正常组($P<0.01$)。LR复苏使血管收缩反应性轻度升高。PBA输注可明显升高血管收缩反应性,PBA 5、20、50 mg/kg组血管的收缩反应性均明显高于LR组($P<$

0.05，$P<0.01$）。休克后血管舒张反应性也显著降低，3个剂量的PBA输注也明显恢复了休克后降低的血管舒张反应性，均显著高于LR组（$P<0.01$，表9）。

表9 PBA对各组创伤失血性休克大鼠肠系膜上动脉血管反应性的影响[$n=8$，($\bar{x}\pm s$)%]

组别	血管收缩反应性	血管舒张反应性
正常对照组	92.1±7.3	95.5±8.5
休克对照组	54.4±9.3[a]	65.6±7.8[a]
LR组	63.3±8.6	73.3±7.9
PBA 5 mg/kg组	79.9±6.7[b]	90.0±5.6[b]
PBA 20 mg/kg组	80.2±6.1[b]	93.1±4.5[b]
PBA 50 mg/kg组	74.2±8.7[c]	85.6±6.6[b]

a：$P<0.01$，与正常对照组比较；b：$P<0.01$，c：$P<0.05$，与LR组比较

3 讨论

血管低反应性是一种在严重创伤、休克及多种临床重症中都存在的血管舒缩功能障碍，是指血管对血管活性药物治疗的反应减弱甚至无反应。它作为影响血流动力学稳定和组织器官灌注的关键环节，严重干扰了这些疾病的治疗。因此，寻找有效的恢复休克后血管低反应性的药物有着重要意义。

PBA是一种新开发的药物，目前临床上用于治疗儿童尿素循环障碍、镰状红细胞病和地中海贫血[3,10]。近来研究显示，PBA作为化学分子伴侣，能够稳定蛋白构象、抑制蛋白质的错误分布/聚集和促进错误折叠蛋白的运输，从而改善内质网功能和抑制内质网应激[11-12]。PBA的这一特点受到了广泛的关注，大量的实验室研究证实，PBA可能成为多种心血管疾病的潜在治疗药物，包括心衰、中风、高血压、动脉粥样硬化和肾脏疾病等[12-14]。Vilatoba等[6]发现，缺血再灌注引起了内质网应激的发生，PBA治疗可改善内质网应激引起的肝细胞损伤。Srinivasan等[7]也报道PBA可通过抑制内质网应激来保护缺血性脑损伤。但是PBA能否改善休克后血管低反应性、发挥对休克的救治作用，目前尚不清楚。

本实验结果显示，输注PBA能够显著延长创伤失血性休克大鼠的存活时间、提高24 h存活率，改善并维持休克后血流动力学的稳定，纠正休克后酸碱平衡紊乱；其中20 mg/kg的PBA显示很好的抗休克作用，其作用显著优于单纯的LR复苏。进一步的结果表明，休克导致了严重的血管功能障碍，血管收缩反应性和舒张反应性都显著下降，PBA治疗能明显改善休克后的血管反应性。这些结果提示，PBA可能通过改善休克后血管功能，恢复血管反应性，维持血流动力学稳定，发挥很好的抗休克作用。PBA是一种很有希望的用于创伤休克治疗的药物，但它对休克患者的疗效需要进一步临床试验来验证。

参考文献：

[1] 刘良明. 战创伤休克的研究进展与趋势[J]. 第三军医大学学报，2013，35(19)：2001-2004.

[2] Hu Y, Yang G, Xiao X, *et al*. Bkca opener, NS1619 pretreatment protects against shock-induced vascular hyporeactivity through PDZ-Rho GEF-RhoA-Rho kinase pathway in rats[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 76(2): 394-401.

[3] Smith W, Diaz G A, Lichter-Konecki U, *et al*. Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate[J]. J Pediatr, 2013, 162(6): 1228-1234.

[4] Winter L, Staszewska I, Mihailovska E, *et al*. Chemical chaperone ameliorates pathological protein aggregation in plectin-deficient muscle[J]. J Clin Invest, 2014, 124(3): 1144-1157.

[5] Cuadrado-Tejedor M, Ricobaraza A L, Torrijo R, *et al*. Phenylbutyrate is a multifaceted drug that exerts neuroprotective effects and reverses the Alzheimer's disease-like phenotype of a commonly used mouse model[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(28): 5076-5084.

[6] Vilatoba M, Eckstein C, Bilbao G, *et al*. Sodium 4-phenylbutyrate protects against liver ischemia reperfusion injury by inhibition of endoplasmic reticulum-stress mediated apoptosis[J]. Surgery, 2005, 138(2): 342-351.

[7] Srinivasan K, Sharma S S. Sodium phenylbutyrate ameliorates focal cerebral ischemic/reperfusion injury associated with comorbid type 2 diabetes by reducing endoplasmic reticulum stress and DNA fragmentation[J]. Behav Brain Res, 2011, 225(1): 110-116.

[8] Liu L, Tian K, Xue M, *et al*. Small doses of arginine vasopressin in combination with norepinephrine "buy" time for definitive treatment for uncontrolled hemorrhagic shock in rats[J]. Shock, 2013, 40(5): 398-406.

[9] 杨光明，徐竞，李涛，等. 血管紧张素II激活p38 MAPK和JNK对诱导失血性休克血管反应性的保护作用[J]. 第三军医大学学报，2010，32(21)：2269-2272.

[10] Mimori S, Ohtaka H, Koshikawa Y, *et al*. 4-Phenylbutyric acid protects against neuronal cell death by primarily acting as a chemical chaperone rather than histone deacetylase inhibitor[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23(21): 6015-6018.

[11] Cao S S, Zimmermann E M, Chuang B M, *et al*. The unfolded protein response and chemical chaperones reduce protein misfolding and colitis in mice[J]. Gastroenterology, 2013, 144(5): 989-1000. e6.

[12] Dromparis P, Paulin R, Stenson T H, *et al*. Attenuating endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic strategy in pulmonary hypertension[J]. Circulation, 2013, 127(1): 115-125.

[13] Grall S, Prunier-Mirebeau D, Tamareille S, *et al*. Endoplasmic reticulum stress pathway involvement in local and remote myocardial ischemic conditioning[J]. Shock, 2013, 39(5): 433-439.

[14] Kemter E, Sklenak S, Rathkolb B, *et al*. No amelioration of uromodulin maturation and trafficking defect by sodium 4-phenylbutyrate *in vivo*: studies in mouse models of uromodulin-associated kidney disease[J]. J Biol Chem, 2014, 289(15): 10715-10726.

（收稿：2014-02-28；修回：2014-05-20）

（编辑 栾 嘉）