doi:10.11659/jjssx.12E022009

·基础研究·

贫铀通过内质网应激诱导甲状腺损伤

舒 畅,赵雅贞,李 杰,焦 露,柳随义,李 勇,李 娟,冉永红,郝玉徽 (陆军军医大学军事预防医学系复合伤研究所,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探究贫铀(DU)诱导甲状腺损伤的机制,并探索其防治方法。**方法** 将大鼠甲状腺细胞 FRTL-5 分别用 500 μmol/L的贫铀溶液作用不同时间,用 CCK-8 法检测细胞活力。将 FRTL-5 细胞暴露于不同浓度的贫铀,用 Annexin V-FITC/PI 染色法检测细胞凋亡情况,用 Western blot 检测葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)的表达,用免疫荧光染色法检测转录激活因子6(ATF6)的表达。将 FRTL-5 细胞暴露于 500 μmol/L 的 4-苯基丁酸(4-PBA),用 CCK-8 法检测细胞活力。将 FRTL-5 细胞分为对照组、DU 组和4-PBA + DU 组,分别进行相应的处理后,用 CCK-8 法检测细胞活力。**结果** 贫铀导致了 FRTL-5 细胞活力下降和细胞凋亡;贫铀诱导 FRTL-5 细胞 GRP78 和 ATF6 表达增加;500 μmol/L 的 4-PBA 对 FRTL-5 细胞的活力没有影响;4-PBA 预处理缓解了贫铀诱导的细胞活力的下降。**结论** 贫铀通过内质网应激诱导甲状腺细胞损伤,靶向内质网应激的治疗可能具有缓解贫铀导致的甲状腺损伤的作用。

[关键词] 贫铀;内质网应激;甲状腺;细胞凋亡

[中图分类号] R595 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-12-01

Depleted uranium causes thyroid damage through endoplasmic reticulum stress

SHU Chang, ZHAO Ya-zhen, LI Jie, QIAO Lu, LIU Sui-yi, LI Yong, LI Juan, RAN Yong-hong, HAO Yu-hui (Institute of Compound Injury, Department of Military Preventive Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the mechanism of depleted uranium (DU) induced thyroid damage, and the rapeutic methods for protection of thyroid from depleted uranium. **Methods** Fischer rat thyroid cell line-5 (FRTL-5) cells were exposed to depleted uranium (500 μmol/L) for different time, and the cell viability was detected by CCK-8 assay. FRTL-5 cells were exposed to different concentrations of depleted uranium, then Annexin V-FITC/PI staining was used to observe the cell apoptosis, Western blot was used to detect the expression of glucose-regulated protein 78 (GRP78), and immunofluorescent staining was used to detect the expression of activating transcription factor 6 (ATF6). FRTL-5 cells were exposed to 500 μmol/L 4-phenylbutyric acid (4-PBA), the cell viability was detected by CCK-8 assay. FRTL-5 cells were divided into Control group, DU group and 4-PBA + DU group, and the cell viability of FRTL-5 cells was detected by CCK-8 assay after corresponding treatment. **Results** Depleted uranium decreased the viability of FRTL-5 cells and increased the apoptosis of FRTL-5 cells. Depleted uranium induced an increased expression of GRP78 and ATF6 in FRTL-5 cells. 4-PBA (500 μmol/L) had no effect on the viability of FRTL-5 cells. 4-PBA alleviated the decline of cell viability caused by depleted uranium. **Conclusion** Depleted uranium causes the damage to thyroid cells through endoplasmic reticulum stress, and therapy targeting endoplasmic reticulum stress may alleviate the thyroid damage caused by depleted uranium.

Keywords: depleted uranium; endoplasmic reticulum stress; thyroid; apoptosis

铀(uranium)是一种在自然界广泛存在的金属元素。天然铀主要由^{234}U、^{235}U 和^{238}U 组成,其丰度分别为 0.01%、0.71% 和 99.28%,具有重金属属性和一定的放射性[1]。贫铀(depleted uranium,DU)是天然铀浓缩产生的副产品,其化学性质与天然铀相似,放射性为天然铀的 60%[2]。贫铀具有密度高、韧性强、穿透力好等物理性质,常被应用于军事装备,如贫铀穿甲弹、贫铀防护装甲等[3]。贫铀在民用活动中也比较常见,如核电燃料的生产会产生大量的贫铀,牙科烤瓷冠中使用的荧光添加剂含有贫铀,医院 X 射线屏蔽材料含有贫铀,商用飞机以及游艇内的建造材料等也需要贫铀[3]。

贫铀是一种新型的污染物[3]。20 世纪 90 年代,在一场军事行动中,贫铀武器被大量应用,当地环境中贫铀的含量急剧增加,导致参战人员和当地居民产生了一种称为“波斯湾综合症”的症状[4],贫铀因对环境和健康的影响而被人们所关注。贫铀会对人体产生明显的损伤,研究证明,贫铀可通过呼吸道、消化道、受损的皮肤等途径进入体内,并沉积于多个部位,引起相应的症

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81972972);军队后勤科研重点项目(BLJ20J005)

[通信作者] 郝玉徽,E-mail:yuhui_hao@126.com

状[3]。目前的研究主要关注贫铀对肾的损伤,其次是骨骼、肝和肺等[2],而贫铀对甲状腺的损伤关注较少。

甲状腺是人体重要的内分泌器官,其分泌的甲状腺激素作用于全身的各个组织,对于人体的生长发育和生理功能具有重要作用。甲状腺功能障碍会引起生长发育迟滞、神经发育障碍、代谢紊乱和多种生理功能不全,最终可导致呆小症、甲状腺功能亢进或者甲状腺功能减退等疾病,严重影响患者健康[5]。然而,甲状腺是一个对环境因素特别敏感的器官。有研究显示,镉和铬等多种重金属可导致甲状腺破坏性改变,引起甲状腺功能障碍,进而引发一系列的症状[6-7]。铀暴露也可能会引起某些甲状腺相关疾病的发生[8]。研究显示,铀暴露会导致斑马鱼的甲状腺损伤,引起甲状腺激素水平发生变化[9]。因此,甲状腺是贫铀损伤的重要靶器官之一。但是,目前未见关于贫铀致甲状腺损伤机制的研究。本研究使用大鼠甲状腺细胞 FRTL-5 初步探索了贫铀导致甲状腺损伤的机制,为贫铀致机体损伤的防治寻找可能的治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

贫铀溶液的制备:制作贫铀溶液的材料来源和配制方法同郝玉徽等[10]的研究,配制的贫铀溶液浓度为 2 mg/mL,过滤灭菌,于 4 ℃保存,备用。大鼠甲状腺细胞 FRTL-5(上海盈湾生物科技有限公司)。4-苯基丁酸(4-phenylbutyric acid,4-PBA)、Cell Counting Kit-8(CCK-8)试剂盒(Med-ChemExpress,美国)。兔源葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78,GRP78)、转录激活因子 6(activating transcription factor 6,ATF6)抗体(abcam,英国),β-actin 抗体(Cell Signal Technology,美国)。RIPA 裂解液、苯甲基磺酰氟(PMSF)、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H + L)、超敏 ECL 化学发光试剂盒、PBS 粉剂、Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒、4% 多聚甲醛固定液、免疫染色通透液(Triton X-100)、抗荧光淬灭封片液(含 DAPI)、FITC 标记山羊抗兔 IgG(H + L)(上海碧云天生物技术有限公司)。DMEM 培养基、青霉素、链霉素和胎牛血清(fetal bovine serum,FBS)(Gibco,美国)。山羊血清封闭液(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 将大鼠甲状腺细胞 FRTL-5 培养于含 10%(体积分数)的 FBS、100 kU/L 的青霉素和 100 mg/L 的链霉素的 DMEM 中,置于 37 ℃、5% CO_2 的细胞培养箱中培养。取生长状态良好的细胞用于实验。

1.2.2 CCK-8 法检测细胞活力 将 FRTL-5 细胞培养于 96 孔板,每组设置 3 个重复样本。按照 CCK-8 检测试剂盒说明书进行操作。将细胞进行相应处理后,弃去旧的培养基,在每孔加入含 10% CCK-8 的新培养基 100 μL,孵育 1 ~ 4 h 后,检测 450 nm 波长处的 OD 值。细胞活力 = ($OD_{实验组}$ - $OD_{空白组}$)/($OD_{对照组}$ - $OD_{空白组}$)。

1.2.3 细胞凋亡检测 流式细胞仪检测细胞凋亡情况。每组设置 3 个重复样本,将细胞分别用 0、125、250、500 μmol/L 的贫铀溶液处理 24 h,然后收集细胞,按照Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒说明书进行操作。每样本加入 195 μL 的 Annexin V-FITC 结合液,轻轻重悬细胞,然后加入 5 μL 的 Annexin V-FITC,混匀。再加入 10 μL 碘化丙啶(propidium iodide,PI)染色液,混匀后,室温避光孵育 20 min,冰浴、避光。孵育过程中重悬细胞 3 次。样本通过 C6 流式细胞仪(BD Biosciences,SanDiego,CA)进行分析。用 FlowJo 软件(Verse10.4.0)定量分析数据。

原位免疫荧光检测细胞凋亡情况。按照 Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒说明书进行操作。每组设置 3 个重复样本,将处理后的细胞 1 000 g 离心 5 min。吸除培养液,用 PBS 洗涤 1 次,再次 1 000 g 离心 5 min,吸除 PBS。每样本依次加入 195 μL 的 Annexin V-FITC 结合液、5 μL 的 Annexin V-FITC、10 μL的 PI 染色液,轻轻摇匀。室温避光孵育 20 min,然后避光冰浴。随即在荧光显微镜(DM3000 LED;Leica,Germany)下进行观察。Annexin V-FITC 为绿色荧光,PI 为红色荧光。

1.2.4 Western blot 检测细胞内 GRP78 的表达 将 FRTL-5 细胞分别暴露于 0、125、250、500 μmol/L 的贫铀溶液,24 h 后收集细胞,用含 1% PMSF 的 RIPA 裂解缓冲液提取总蛋白。用 BCA 法检测蛋白浓度并调平,然后用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(90 V,40 min;120 V,1 h)分离蛋白,并将其转移(110 V,110 min)到聚偏二氟乙烯膜上。将膜用 5% 的脱脂奶粉室温封闭 2 h,然后分别孵育一抗 GRP78(1∶1 000)和β-actin(1∶1 000),在 4 ℃下过夜。将膜用辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H + L)二抗(1∶10 000)在 37 ℃下孵育 1 h。最后使用 ECL 化学发光法进行显影并用 Image J(1.53v)软件分析蛋白条带的灰度值。

1.2.5 免疫荧光染色检测细胞内 ATF6 的表达 将 FRTL-5 细胞分别暴露于 0、125、250、500 μmol/L 的

贫铀溶液,24 h 后弃上清,用 4% 的多聚甲醛固定 10 min,用 0.1% Triton X-100 通透 10 min,然后用 10% 的山羊血清封闭液室温封闭 1 h。孵育一抗(ATF6,1∶300),在 4 ℃下过夜。用 FITC 标记山羊抗兔 IgG(H+L)二抗(1∶1 000)室温孵育 1 h。去除二抗,用含 DAPI 的封闭液封闭。使用共聚焦显微镜(LeicaTCS-SP5,Bensheim,Germany)采集图像。

1.2.6 检测 4-PBA 对细胞活力的影响 将 FRTL-5 细胞培养于 96 孔板中,每组设置 3 个重复样本。将 FRTL-5 细胞分为对照组和 4-PBA 组,分别用 0、500 μmol/L的4-PBA 处理 24 h,采用 CCK-8 法检测细胞活力。将 FRTL-5 细胞分为对照组、DU 组和 4-PBA + DU 组,4-PBA + DU 组用 500 μmol/L 的 4-PBA 预处理 1 h,然后将 3 组细胞分别用 0、500、500 μmol/L 的贫铀溶液处理 24 h,采用 CCK-8 法检测细胞活力。

1.3 统计学分析

应用 GraphPad Prism 8.0 进行统计学分析。所有数据均采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析(*ANOVA*),进一步的两两比较采用 *LSD-t* 检验。双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

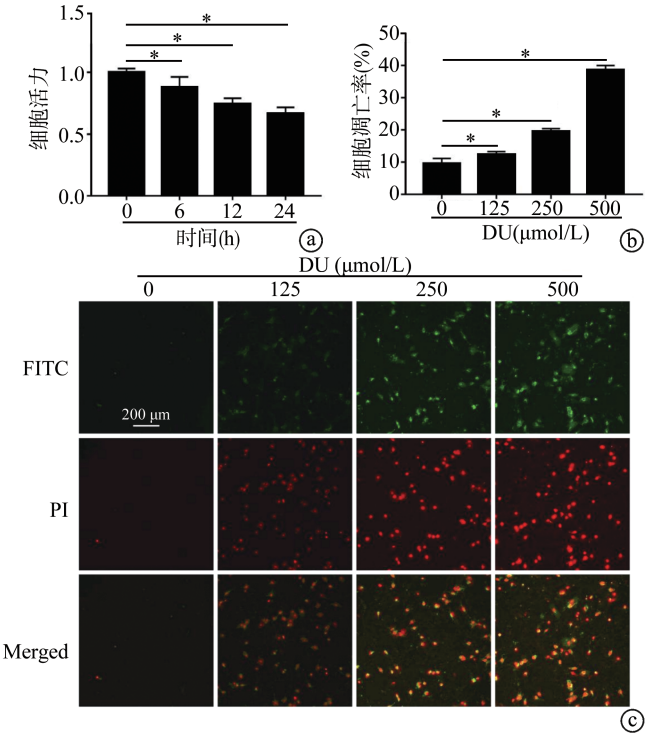
2 结果

2.1 贫铀引起 FRTL-5 细胞活力下降和细胞凋亡

将 FRTL-5 细胞分别暴露于 500 μmol/L 贫铀溶液 0、6、12、24 h,然后用 CCK-8 法检测细胞活力,结果显示,贫铀导致 FRTL-5 细胞活力下降,并且细胞活力随处理时间的延长而降低,细胞活力在 24 h 时下降最明显(图 1a)。将 FRTL-5 细胞分别暴露于 0、125、250、500 μmol/L 的贫铀溶液 24 h,Annexin V-FITC/PI 染色后用流式细胞术检测细胞的凋亡情况,结果显示,FRTL-5 细胞的凋亡率随着贫铀暴露浓度的增加而增加(图 1b)。将 FRTL-5 细胞分别暴露于 0、125、250、500 μmol/L 的贫铀溶液 24 h,用原位免疫荧光检测细胞的凋亡情况,结果显示,随着贫铀暴露浓度的增加,绿色荧光和红色荧光的细胞数量和荧光强度不断地增加(图 1c)。以上实验证明贫铀暴露引起了 FRTL-5 细胞损伤,导致了 FRTL-5 细胞活力下降和细胞凋亡。

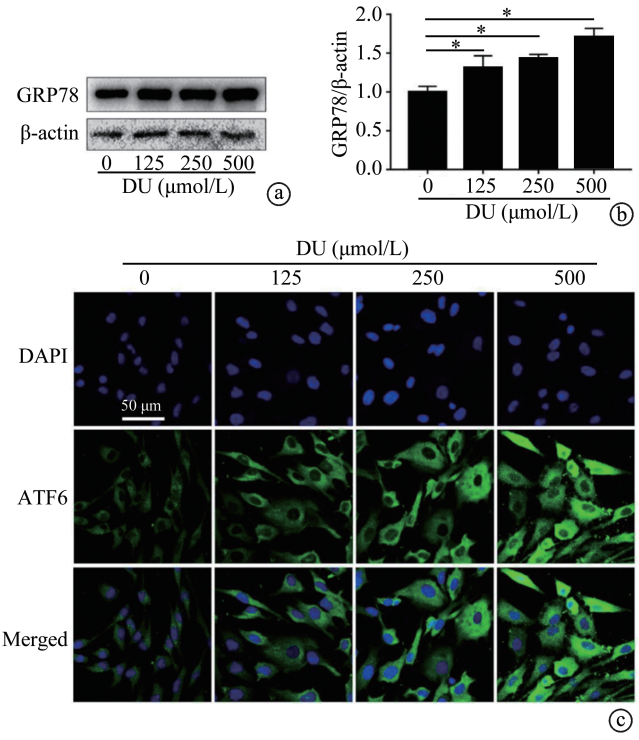
2.2 贫铀引起甲状腺细胞内质网应激

将 FRTL-5 细胞暴露于不同浓度贫铀溶液 24 h 后,用 Western blot 检测细胞 GRP78 的表达,结果显示,GRP78 的表达随着贫铀暴露浓度的增加而增加(图 2a、b)。FRTL-5 细胞暴露于不同浓度贫铀 24 h 后,用免疫荧光染色检测细胞 ATF6 的表达,结果显示,细胞 ATF6 的表达随贫铀暴露浓度的增加而增加(图 2c)。以上实验证明贫铀暴露引起了甲状腺细胞内质网应激。



a:FRTL-5 细胞的活力;b:FRTL-5 细胞的凋亡率;c:FRTL-5 细胞 FITC/PI 染色的荧光图(×40) *:$P < 0.05$

图 1 贫铀导致 FRTL-5 细胞活力下降和细胞凋亡

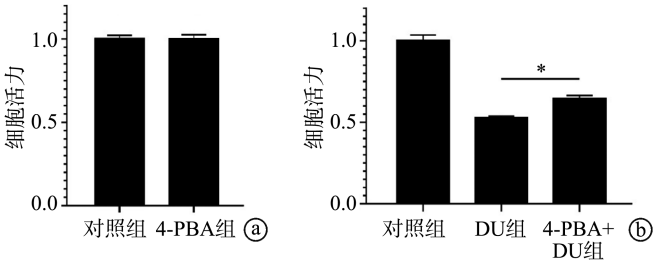


a:Western blot 检测 FRTL-5 细胞 GRP78 的表达情况;b:蛋白条带定量分析;c:免疫荧光显示 FRTL-5 细胞 ATF6 的表达情况(×600) *:$P < 0.05$

图 2 贫铀引起了大鼠甲状腺细胞内质网应激

2.3 抑制内质网应激降低了 FRTL-5 细胞对贫铀的敏感性

将 FRTL-5 细胞暴露于 500 μmol/L 的 4-PBA 24 h,结果显示,4-PBA 对 FRTL-5 细胞的活力没有影响(图 3a)。然后验证 4-PBA 对 FRTL-5 细胞贫铀暴露后细胞活力的影响,结果显示,4-PBA 预处理的 FRTL-5 细胞在贫铀暴露后,细胞活力相对 DU 组降低的程度减轻($P<0.05$),见图 3b。这说明抑制内质网应激后,FRTL-5 细胞对贫铀的敏感性降低。



a:4-PBA 对 FRTL-5 细胞活性的影响;b:4-PBA 对贫铀暴露的 FRTL-5 细胞活性的影响 *:$P<0.05$

图 3 抑制内质网应激降低 FRTL-5 细胞对贫铀的敏感性

3 讨论

甲状腺是人体重要的内分泌器官,调节着体内重要的生理功能,对人体的生长发育和新陈代谢等多种生理功能具有重要的意义。然而,甲状腺对环境改变非常敏感。贫铀的暴露会导致甲状腺损伤,引起甲状腺功能改变,从而可能进一步导致全身的生理功能紊乱。本研究显示,贫铀暴露后,甲状腺细胞的活力明显下降,凋亡率明显升高,这与贫铀对肾细胞的影响相似[11],也与重金属铬对甲状腺细胞的影响相似[12]。内质网应激途径是细胞凋亡途径之一[13]。GRP78 和 ATF6 是内质网应激的关键信号分子[14]。GRP78 是一种存在于真核生物内质网膜上的蛋白,内质网应激会引起 GRP78 的表达增加[15]。ATF6 是一种膜结合转录因子,当存在内质网应激时,ATF6 的表达增加[16]。为了解贫铀导致甲状腺损伤的机制,我们探究了贫铀对甲状腺细胞内质网应激的影响。本研究显示,贫铀引起了 FRTL-5 细胞内质网应激相关蛋白 GRP78 和 ATF6 表达的增加,说明贫铀引起了甲状腺细胞内质网应激。内质网应激在很多病理生理活动中发挥着重要的作用,其既可保护细胞适应环境改变,也可激活促凋亡相关信号诱导细胞凋亡[17]。出现内质网应激后,ATF6 的表达增加,可促进下游促凋亡相关分子 CHOP 和 Caspase-3 表达的增加,从而促进细胞凋亡[16]。4-PBA是一种常用于内质网应激抑制的药物,可降低未折叠蛋白反应,抑制内质网应激,并减少内质网应激相关蛋白的表达[18]。为了验证内质网应激在贫铀致甲状腺损伤中的作用,本研究使用 4-PBA 对甲状腺内质网应激进行调节,结果显示,抑制内质网应激明显降低了贫铀导致的 FRTL-5 细胞活力下降的程度,说明贫铀通过内质网应激诱导了甲状腺细胞的损伤。事实上,已经有多项研究证明了贫铀可通过内质网应激引起细胞损伤。例如,铀可通过内质网应激引起肾细胞的凋亡[19-20]。

综上所述,本研究初步证明了贫铀通过内质网应激诱导了甲状腺细胞损伤。以内质网应激为靶向的治疗方案在贫铀致甲状腺损伤的防治上可能具有良好的应用前景。

[参考文献]

[1] 赵莲峰,古晓娜,战景明,等. 铀致肾脏损伤剂量-效应关系及生物标志物研究进展[J]. 环境与职业医学,2022,39(9):1069-1075. doi:10.11836/JEOM22118.

[2] Yue YC, Li MH, Wang HB, et al. The toxicological mechanisms and detoxification of depleted uranium exposure[J]. Environ Health Prev Med,2018,23(1):18. doi:10.1186/s12199-018-0706-3.

[3] Faa A, Gerosa C, Fanni D, et al. Depleteduranium and human health[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(1): 49-64. doi: 10.2174/0929867324 666170426102343.

[4] Bjorklund G, Pivina L, Dadar M, et al. Depleted uranium and Gulf War Illness: updates and comments on possible mechanisms behind the syndrome[J]. Environ Res,2020,181:108927. doi:10.1016/j.envres.2019.108927.

[5] Babic LM, Gunjaca I, Pleic N, et al. Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels[J]. Int J Mol Sci,2021,22(12):6521. doi:10.3390/ijms22126521.

[6] Buha A, Matovic V, Antonijevic B, et al. Overview of cadmium thyroid disrupting effects and mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): 1501. doi:10.3390/ijms19051501.

[7] Wang W, Yang Y, Chen A, et al. Inhibition of metamorphosis, thyroidgland, and skeletal ossification induced by hexavalent chromium in Bufo gargarizans larvae[J]. Environ Toxicol Chem,2021,40(9):2474-2483. doi:10.1002/etc.5114.

[8] Van Gerwen M, Alpert N, Lieberman-Cribbin W, et al. Association between uranium exposure and thyroid health: a national health and nutrition examination survey analysis and ecological study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(3): 712. doi: 10.3390/ijerph17030712.

[9] Xu C, Li T, Hu C, et al. Waterborne uranium causes toxic effect and thyroid disruption in zebrafish larvae[J]. Ecotoxicol Environ Saf,2021,208:111585. doi:10.1016/j.ecoenv.2020.111585.

[10] 郝玉徽,黄嘉伟,刘 聪,等. 饥饿素对贫铀所致 MC3T3-E1 细胞损伤的保护作用研究[J]. 局解手术学杂志,2015,24(6):595-598. doi:10.11659/jjssx.03E015064.

doi:10.11659/jjssx.10E022152

·基础研究·

小鼠肺功能测定及其在放射性肺损伤中的应用

李 杰,焦 露,张 静,陈用来,卢敬萱,舒 畅,柳随义,郝玉徽 (陆军军医大学军事预防医学系防原医学教研室,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 使用 FlexiVent 动物肺功能仪测量放射性肺损伤小鼠的各项肺功能参数,为评估放射性肺损伤模型小鼠肺功能变化情况提供数据支撑。**方法** 170 只 C57BL/6 小鼠随机分为对照组和辐照组,对照组再分为 C0W 组和 C24W 组,辐照组小鼠胸部经钴源一次性总剂量为 15 Gy 的 γ 射线照射后随机分为 F8W 组、F16W 组和 F24W 组,测量小鼠体质量和肺功能指标,并对肺组织进行 HE 染色,观察肺组织病理改变。**结果** 与 C0W 组相比,C24W 组小鼠体质量、深吸气量、呼吸系统阻力、呼吸系统顺应性、中央气道阻力和体积压力环面积明显增加($P<0.05$),呼吸系统弹性、组织弹性、静态顺应性显著降低($P<0.05$)。与 C0W 组相比,辐照组小鼠体质量无明显差异($P>0.05$),F16W 组小鼠深吸气量、呼吸系统阻力、静态顺应性和小气道阻力变化显著($P<0.05$)。HE 染色显示,辐照组小鼠肺泡间隔增厚和炎症细胞聚集。**结论** 通过 FlexiVent 动物肺功能仪测定 C57BL/6 小鼠肺功能指标的参考值,可为呼吸系统疾病研究提供参考依据;其中深吸气量、呼吸系统阻力和静态顺应性等可以作为放射性肺损伤的观察指标。

[关键词] FlexiVent;肺功能;静态顺应性;γ 射线;放射性肺损伤
[中图分类号] R818 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-10-29

Determination of pulmonary function in mice and its application in radiation-induced lung injury

LI Jie, QIAO Lu, ZHANG Jing, CHEN Yong-lai, LU Jing-xuan, SHU Chang, LIU Sui-yi, HAO Yu-hui (Teaching and Research Section of Preventive Medicine, Department of Military Preventive Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective The FlexiVent animal pulmonary function instrument was used to measure various parameters of pulmonary function in mice with radiation-induced lung injury, so as to provide data support for evaluating the changes of pulmonary function in mice model with radiation-induced lung injury. **Methods** A total of 170 C57BL/6 mice were randomly divided into the control group and the irradiation group. The mice in the control group were further divided into the C0W group and the C24W group. The mice in the irradiation group were

[基金项目] 国家重点实验室开放课题(SKLZZ201903);重庆市科技攻关计划(2022NSCQ-MSX4675)
[通信作者] 郝玉徽,E-mail:yuhui_hao@126.com

[11] Hao Y, Ren J, Liu C, et al. Zinc protects human kidney cells from depleted uranium-induced apoptosis[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014,114(3):271-280. doi:10.1111/bcpt.12167.
[12] Mahmood T, Qureshi IZ, Iqbal MJ. Histopathological and biochemical changes in rat thyroid following acute exposure to hexavalent chromium [J]. Histol Histopathol, 2010,25(11):1355-1370. doi:10.14670/hh-25.1355.
[13] Zhang S, Zhao X, Hao J, et al. The role of ATF6 in Cr(VI)-induced apoptosis in DF-1 cells[J]. J Hazard Mater, 2021,410:124607. doi:10.1016/j.jhazmat.2020.124607.
[14] Xue F, Lu J, Buchl SC, et al. Coordinated signaling of activating transcription factor 6alpha and inositol-requiring enzyme 1alpha regulates hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis in mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2021, 320(5): G864-G879. doi:10.1152/ajpgi.00453.2020.
[15] Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elfiky AA. GRP78: a cell's response to stress[J]. Life Sci, 2019,226:156-163. doi:10.1016/j.lfs.2019.04.022.
[16] Zhou S, Zhong Z, Huang P, et al. IL-6/STAT3 induced neuron apoptosis in hypoxia by downregulating ATF6 expression[J]. Front Physiol, 2021,12:729925. doi:10.3389/fphys.2021.729925.
[17] Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology[J]. Annu Rev Pathol, 2015,10:173-194. doi:10.1146/annurev-pathol-012513-104649.
[18] Pao HP, Liao WI, Tang SE, et al. Suppression of endoplasmic reticulum stress by 4-PBA protects against hyperoxia-induced acute lung injury via up-regulating Claudin-4 expression[J]. Front Immunol, 2021,12:674316. doi:10.3389/fimmu.2021.674316.
[19] Hu Q, Zheng J, Xu XN, et al. Uranium induces kidney cells apoptosis via reactive oxygen species generation, endoplasmic reticulum stress and inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling in culture[J]. Environ Toxicol, 2022,37(4):899-909. doi:10.1002/tox.23453.
[20] Yi J, Yuan Y, Zheng J, et al. Hydrogen sulfide alleviates uranium-induced kidney cell apoptosis mediated by ER stress via 20S proteasome involving in Akt/GSK-3beta/Fyn-Nrf2 signaling[J]. Free Radic Res, 2018, 52(9): 1020-1029. doi: 10.1080/10715762.2018.1514603.

(编辑:杨 颖)