

中药调控内质网应激的机制及研究进展

金雪冰¹, 王艳杰^{2*}, 杨彦娟³, 郝嘉平¹, 康芯荣⁴

¹黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨

²贺州学院材料与化学工程学院, 广西 贺州

³黑龙江中医药大学附属第二医院中医科, 黑龙江 哈尔滨

⁴宜宾市中医医院全科医学科, 四川 宜宾

收稿日期: 2023年10月14日; 录用日期: 2023年11月8日; 发布日期: 2023年11月16日

摘要

内质网应激是细胞为了恢复内质网稳定状态维持细胞的生存而产生的一种病理机制, 在此过程中会激活多种信号通路, 若此时, 内质网功能难以自主修复时就会导致细胞自噬或者细胞凋亡, 而中药在治疗疾病过程中所发挥的机制防御功能是不可替代的。本文就中药在内质网应激方面的研究进行综述, 以阐述中药治疗疾病的新靶点, 新途径, 为中药的现代化研究提供新的研究思路 and 方向。

关键词

中药, 内质网应激, 信号通路, 机制, 研究进展

Mechanism and Research Progress of Traditional Chinese Medicine Regulating Endoplasmic Reticulum Stress

Xuebing Jin¹, Yanjie Wang^{2*}, Yanjuan Yang³, Jiaping Hao¹, Xinrong Kang⁴

¹School of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²School of Materials and Chemical Engineering, Hezhou University, Hezhou Guangxi

³Department of Traditional Chinese Medicine, Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

⁴General Medicine Department of Yibin Traditional Chinese Medicine Hospital, Binyi Sichuan

Received: Oct. 14th, 2023; accepted: Nov. 8th, 2023; published: Nov. 16th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 金雪冰, 王艳杰, 杨彦娟, 郝嘉平, 康芯荣. 中药调控内质网应激的机制及研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17788-17795. DOI: 10.12677/acm.2023.13112494

Abstract

Endoplasmic reticulum stress is a pathological mechanism generated by cells to restore the stable state of the endoplasmic reticulum and maintain the survival of cells. During this process, multiple signal pathways will be activated. If the endoplasmic reticulum function is difficult to repair itself at this time, it will lead to autophagy or apoptosis of cells. The mechanism defense function of Chinese medicine in the treatment of diseases is irreplaceable. In this paper, the research on endoplasmic reticulum stress of Traditional Chinese Medicine (TCM) is reviewed to illustrate the new target and new approach of TCM in treating diseases, and to provide new research ideas and directions for the modernization of TCM.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Endoplasmic Reticulum Stress, Signal Path, Mechanism, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

内质网是真核细胞内的一种膜性结构,它能调控蛋白质、脂质、膜的生成,也是细胞内 Ca^{2+} 储存室,并且能在生理、病理状态下应激调节且激活细胞自噬及凋亡信号通路,是细胞中协调信号转导的枢纽平台[1]。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是由于某种因素导致内质网功能发生紊乱的一种病理过程,它主要表现为大量错误折叠或未折叠蛋白在内质网腔内的大量聚集,激活了多种信号通路反应以维持内质网稳态,即为内质网应激[2]。内质网应激在真核细胞中广泛存在,也与各个系统的疾病息息相关,是近几年预防和治疗疾病的新途径。中药作为中华民族的瑰宝在治疗疾病上有其独特的配伍用药法则,随着中药现代化研究的不断深入,使其在研究层次、研究水平、研究方向上具有多靶点,多渠道,多角度的特点,而中药调控内质网应激信号途径的研究愈加引起了科研工作者的重视,本文总结了近几年的中药调节内质网应激方面的相关研究,以期阐释中药作用的多靶点特点及防治相关重大疾病提供新的治疗思路。

2. 内质网应激的概述

内质网是亚细胞器,主要控制新生蛋白和各种蛋白的折叠、加工和成熟,内质网应激是细胞恢复稳态或者是激活细胞自噬及凋亡信号的重要机制,是从内质网到其它细胞器及细胞核的一系列信号反应。

2.1. 内质网应激启动的三条途径

内质网应激发生时,内质网需要保存内质网及细胞的存活并恢复其正常功能,主要通过未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),内质网过度负荷反应(ER-over-load response, EOR)以及固醇调控元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBP)调节级联反应三种形式来实现,最为经典且研究广泛的是 UPR 这一反应途径,该途径又包括肌醇需酶 1 (IRE-1)、RNA 依赖的蛋白激酶样内质网

激酶(PERK)和激活转录因子 6 (ATF6)这三种不同跨膜蛋白介导的信号通路[3] [4]。分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78/免疫球蛋白结合蛋白(GRP78/Bip)是内质网应激的标志[5]。在未应激时 GRP78/Bip 分别与 IRE-1、PERK、ATF6 形成稳定的非活性聚合物,应激时,GRP78/Bip 与分别与之解离,因此启动了 IRE-1、PERK、ATF6 相关的信号通路,调节了内质网应激相关基因的转录翻译等各种生命活动[6],如图 1 所示。正如图中所示,IRE-1 的作用底物是 XBP1 mRNA,PERK 的下游分子是 eIF2 (真核生物翻译的起始因子),ATF6 的活化与高尔基复合体有关。EOR 途径是由于正确折叠蛋白过度累积导致内质网负荷过重,从而产生的一系列内质网应激反应,主要机制是活氧化物 ROS 以及 Ca^{2+} 超过细胞的阈值,导致细胞上调 NF- κ B 的表达水平,从而引起细胞的炎症反应,同时 NF- κ B 与 UPR 反应的 IRE-1、PERK、ATF6 三种蛋白之间存在着不同的级联反应,是一种伴有炎症反应的内质网应激调节活动[7] [8] [9];内质网在脂肪酸合成和胆固醇代谢中起着重要作用,内质网膜上的胆固醇裂解消耗引起不足,脂质分泌受损,从而激活 SREBP,导致脂肪变性,脂肪变性又促进内质网应激。如肥胖和胰岛素抵抗会促进内质网应激[10] [11]。当然,内质网应激反应也会导致脂肪变性[12],因此,内质网应激与脂肪变性关系是双向的。分子机制可能是 IRE1/JNK 介导的 ERAD (ER-associated protein degradation, 内质网相关蛋白降解)增加可导致载脂蛋白 B (apoB)水平降低,促进脂肪变性;也可以通过 GRP78 直接与 SREBP 相互作用,GRP78 的位移可允许 SREBP 转移到高尔基体并进行 RIP (regulated intra-membrane proteolysis, 调节膜内蛋白水解)信号转导反应, RIP 影响细胞分化、脂质代谢、免疫防御和对未折叠蛋白质的反应等多种过程[13]。因此, SREBP 调节级联反应参与的内质网应激通路众多,在目前的研究中均未深入,还需进一步的研究。

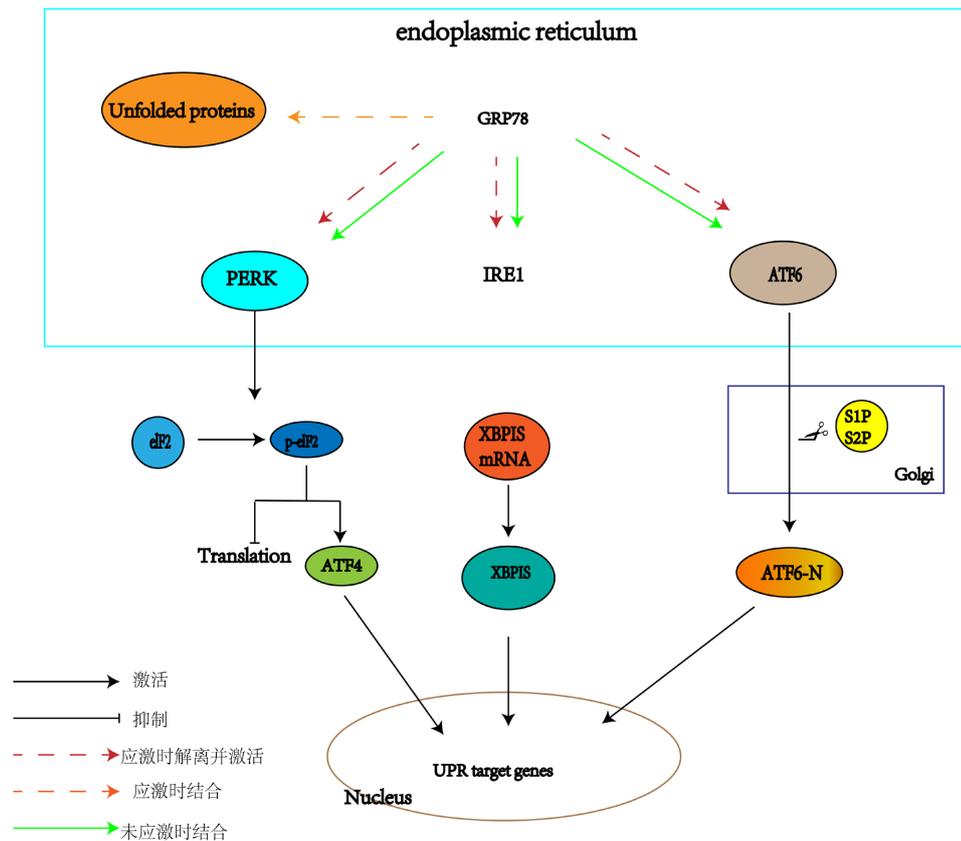


Figure 1. Signal pathway of UPR reaction
图 1. UPR 反应的信号通路

2.2. 内质网应激反应与细胞的去向

在内质网不能承受应激但细胞不至于死亡时会激活细胞自噬通道,且能够对自噬进行正向或者负向的调节。ERS时,UPR的三种经典的信号通路会用不同的方式来调节自噬,另外ERS还能用PI3K/AKT/mTORC途径、AMPK/TSC/mTORC1途径和内质网上 Ca^{2+} 介导的自噬途径调节自噬[14][15]。自噬是指在细胞的自我降解,也是功能障碍、受损或者多余的细胞器和蛋白质被吞噬回收利用,以维持细胞代谢、稳态、以及生存能力的降解过程[16]。

当在持续、强烈的应激下,UPR和细胞自噬等都不能维持细胞稳态,就会激活细胞凋亡信号通路。主要是激活IRE-1和PERK的信号通路下游与凋亡相关的信号分子C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)和JNK的信号通道促进抗凋亡Bcl-2蛋白的表达,来诱导细胞凋亡[17]。此外,位于内质网膜上的半胱氨酸蛋白酶Caspase-12介导的通路是内质网应激的特异性的凋亡通路(如图2),Caspase家族或直接或间接都能调节细胞凋亡,占据着细胞凋亡通路机制的核心位置[18]。ERS激活Caspase-12后,继续激活Caspase-9、Caspase-3等,最终导致细胞凋亡[19]。

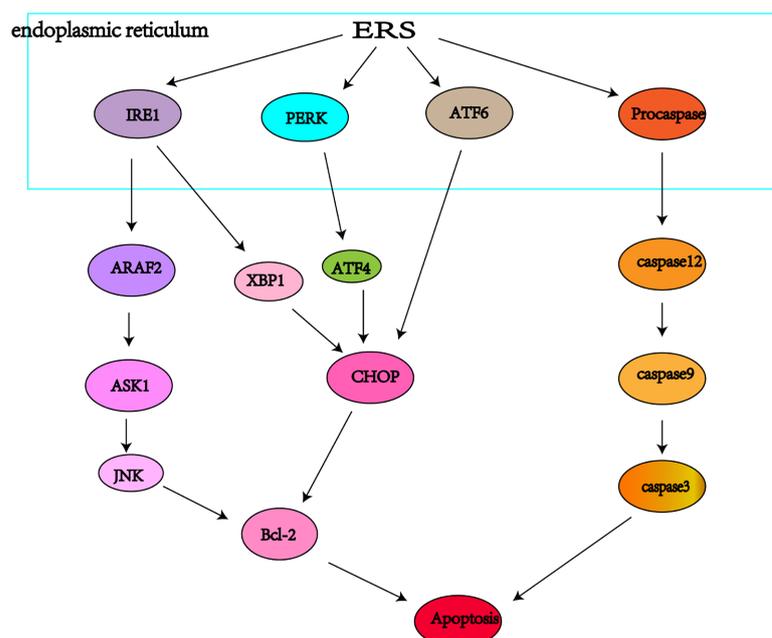


Figure 2. Apoptosis pathway map activated by endoplasmic reticulum stress
图2. 内质网应激激活的凋亡通路图

3. 中药调控内质网应激的作用机制

3.1. 改善组织紊乱

细胞稳态失衡不仅仅是使单个细胞的生理功能紊乱,更是从分子到细胞到器官到个体逐渐扩大影响,若是没有及时地得到修复,就会干扰了机体的正常生命活动,是各种疾病的重要病理基础[20]。研究表明中药姜黄中提取的酸性多酚类物质姜黄素对维持细胞稳态有促进作用。张明等[21]用羧甲基纤维素钠溶液溶解姜黄素,并用其灌胃慢阻肺模型小鼠,取右肺组织作石蜡切片并且HE染色,进行组织形态学观察,发现姜黄素能够明显的减轻肺泡结构的紊乱,无模型组肺泡壁变薄及断裂的情况,肺泡腔的扩张也得到明显的缓解,此外,电镜下也可见与模型组相比肺上皮细胞结构较为完整,内质网轻度扭曲及肿胀,说

明肺部组织的稳态得到明显改善,且表明姜黄素可以通过调节内质网应激的标志物 GRP78 来维持细胞以及组织形态的完整性。

3.2. 参与细胞自噬

张丽敏等[22]在功能性消化不良大鼠模型中,分别用大鼠体外离体和体内胃 Cajal 间质细胞作为研究对象,用枳实和多潘立酮组、枳实组和内质网抑制剂组分别作为对照研究,发现枳实对体内外的胃 Cajal 间质细胞内的自噬均有抑制作用,通过抑制 IRE1-TRAF2-JNK-Bec1 通路抑制自噬,进而能够抑制由于细胞的内质网应激-自噬带来的损伤,以达到促进胃动力来缓解消化不良。研究发现,将葛根素作用至由链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病模型小鼠中,葛根素组的小鼠血糖水平降低,电镜下可见双层膜结构特征的自噬小体,免疫组织化学分析得出,不同浓度的葛根素均能够上调 PERK、eIF2 α 、ATF4 的表达,也上调了自噬标志物 Beclin-1、LC3II 和 ATG5 的表达、下调 p62 表达,表明葛根素可能通过 PERK-eIF2 α -ATF4 通路促进下游自噬相关蛋白的表达,而对糖尿病肾病组织起到保护作用[23]。以上两个实例说明自噬有时是有利的,有时是无益处的。并且不同的中药可以通过调节内质网应激的方式来正向或反向的调节自噬,以达到缓解或治疗疾病的目的。

3.3. 参与细胞凋亡

细胞凋亡是一种可控的程序性的细胞死亡,是激活了多种信号通路以及凋亡基因而被动死亡的一种过程,通过这种通路,中药能够双向的调节细胞凋亡。研究发现白藜芦醇能够抑制衣霉素引起的细胞凋亡,刘芸茹等用衣霉素处理从胎鼠中提取的原代神经元 24 小时,建立 ERS 模型,经各种浓度及预处理时间筛选后,选择用最佳受损浓度 5 $\mu\text{mol/L}$ 的白藜芦醇预处理 10 h, WB 检测分析发现白藜芦醇能够抑制衣霉素激活的 ERS 信号,使 ERS 标志蛋白 GRP78 和其下游的凋亡相关蛋白 Caspase3 表达均明显下调,抑制了神经元的凋亡,并且通过流式细胞术及 Annexin V-FITC/PI 检测试剂盒测试出白藜芦醇处理下的 ERS 神经元存活率显著上升,进一步证明了白藜芦醇抑制凋亡的作用,可见白藜芦醇能够通过内质网应激来逆转衣霉素引起的神经元的凋亡[24]。牛磺胆酸可以诱导胃粘膜上皮细胞的 ERS 来促进细胞凋亡,然而沉香提取物能够抑制牛磺胆酸诱导的 ERS 途径中 PERK 和 eIF2 α 的磷酸化,降低下游 CHOP 的表达水平,改善了牛磺胆酸诱导的细胞凋亡[25]。

另外,研究发现某些中药可以促进癌细胞的凋亡,增加人类对于攻克癌病的期望。脱淑梅等采用腹腔注射法接种宫颈癌瘤珠于小鼠腹腔,待成瘤后,取稀释传代 2 次后的腹水瘤细胞接种于小鼠腋部皮下,灌胃槲皮素 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每日一次,连续 14 天,在末次给药后禁食不禁水 24 h,处死并剥离肿瘤组织,称重染色,进行 TUNEL 检测和 WB 检测,发现肿瘤细胞的凋亡率升高,且肿瘤组织细胞中的 PERK、P-PERK、eIF2 α 、P-eIF2 α 、ATF4、CHOP 蛋白的表达量均升高,说明槲皮素能够通过内质网应激中 PERK-eIF2 α 通路上调 ATF4 和 CHOP 的表达来干预宫颈癌细胞的凋亡[26]。同样,各种中药的活性成分如:积雪草酸[27],木香炔内酯[28]、人参皂苷 CK [29]都对癌细胞的凋亡有促进作用。

3.4. 调节脂代谢紊乱

代谢类疾病常使各个系统受累,其中因为现代生活习惯及饮食结构的变化,糖脂代谢紊乱导致的肝和心脑血管等多器官疾病的发病率始终占据高位,且为世界性的治疗难题,对此,中药的临床治疗颇有成效[30] [31] [32]。研究发现[33]雷公藤中的三萜类化合物雷公藤红素能够明显减少非酒精性脂肪肝中肝 L02 细胞内胆固醇和甘油三酯含量,减轻了肝 L02 细胞内脂肪沉积,并且通过下调肝 L02 细胞 ERS 中 GRP78、ATF6、IRE1 和固醇调节级联反应中的 SREBP-1c 和 SREBP-2 的表达来减轻肝 L02 细胞的脂代

谢紊乱,改善非酒精性脂肪肝的作用,说明雷公藤红素能够通过内质网应激的方式来肝细胞内的脂代谢紊乱。

3.5. 参与机体损伤修复

活细胞内无时无刻都在进行复杂而有序的生命活动,是相对稳定的动态的过程,容易因外界各种因素的刺激而受到损伤,中药在修复受损细胞组织上有较好的效果。

窦海成等[34]用西洋参皂甙灌胃处理脊髓夹闭手术的大鼠,术后功能恢复的大鼠采用 BBB 评分实验和斜面实验,发现西洋参皂甙在体内对脊髓损伤有一定的治疗作用。后期处死后取出脊髓损伤的位置,对照发现,经西洋参皂甙处理后,用 HE、尼氏染色在显微镜下观察脊髓损伤的情况,发现损伤组织附近的坏死组织减少,大鼠前角神经元也相对饱满且丢失明显减少,且从 TUNEL 分析脊髓组织的凋亡情况,可以看出凋亡细胞明显减少,同时用 WB 检测 ERS 相关蛋白的表达,分析得出 GRP78 表达水平明显下降,凋亡相关的调控蛋白 CHOP 和 caspase12 的表达也受到明显抑制,说明西洋参皂甙能抑制受损细胞的 ERS,抑制细胞凋亡,改善组织结构和神经细胞的损伤修复。吴承杰等[35]用淫羊藿苷干预毒胡萝卜诱导神经元发生的 ERS,经过各种生化免疫检测,发现 ERS 蛋白 CHOP,GRP78 的表达下调,受损神经元的增殖活性升高且凋亡率降低,说明淫羊藿苷可通过减少 CHOP 和 GRP78 的表达抑制内质网应激,对受损神经元的修复有促进作用。研究发现,木瓜提取物处理非诱导的啮齿类药物肠粘膜损伤模型小鼠可预防其小肠黏膜通透性改变,保护小鼠小肠的黏膜损伤,并且可以提高 GRP78 和 CHOP 的基因表达量来调节内质网应激,以起到对非啮齿类药物引起的小肠黏膜损伤的保护[36]。冬虫夏草可以通过 ERS 来减轻并且修复心脑血管缺血再灌注带来的损伤[37]。

3.6. 参与的其它作用

内质网应激反应与炎性细胞因子的释放,线粒体稳态等作用相关。苦参素是一种生物碱,来源于豆科属植物苦参和平科广豆根,研究发现苦参素可以呈浓度依赖性的抑制晚期糖基化产物诱导血管平滑肌细胞炎性细胞因子的分泌,将 PERK 敲减沉默后,可显著抑制细胞内的 Dll4/Notch 信号通路的激活,苦参素也同样达到这种效果,表明苦参素通过能够抑制 ERS 来抑制血管平滑肌细胞收缩型-合成型细胞表型转化[38]。研究发现,陈皮碱性提取物处理体外诱导的 A549 的 ERS 细胞模型实验,经过 JC-10 的流式细胞术检测细胞线粒体膜电位水平验证,可以看出,陈皮碱性提取物能够恢复由 ERS 引起的线粒体膜电位下降;WB 结果表明陈皮碱性提取物干预组的 ATF3 表达明显降低,PINK1 表达明显升高,且均有浓度依赖性;在沉默 ATF3 的情况下,发现陈皮碱性提取物对 PINK1 和线粒体稳态的调节作用均较不明显;然而在沉默 PINK1 后,陈皮碱性提取物对线粒体的膜电位的升高能力大幅度的减弱,提示陈皮碱性提取物能够通过调节 PINK1 的表达来调节线粒体稳态[39]。

4. 结语与展望

综上所述,许多疾病的病理都有内质网应激的参与,中药经历漫长的医疗实践和求证,是一种特别而又珍贵药材,有着独特的理论体系和应用方式,利用其通过内质网应激的各种信号通路治疗疾病是一种极为可行的方法。内质网应激是人体自身的一种保护机制,也是一种病理过程,过强或者过于持久的刺激都有可能引致自噬或者凋亡,它具有双向作用,可以调节细胞应激时机制的紊乱以达到细胞稳定,也可以消除像肿瘤细胞那种不利的细胞。随着科技与理念的进步,科研人员对中药与 ERS 的关系逐渐进行了更为深入的研究,这将能够把中药治疗疾病在分子层次的机制更为透彻的展现在我们眼前,为中药治疗各大疾病提供了科学的理论依据,为健康事业的发展提供了新的可能、新的突破。

基金项目

贺州学院博士科研启动基金项目(2023BSQD03); 2013年中国博士后(54批)科学基金项目(2013M541427); 黑龙江中医药管理局资助项目(ZHY2018-048); 中西医结合基础学科资助项目。

参考文献

- [1] 贺智慧, 邵立群, 宣丽颖, 等. 黄芪注射液对阿霉素性心肌细胞凋亡、内质网应激与缝隙连接蛋白表达的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(2): 159-163.
- [2] Soni, K.K., Hwang, J., Ramalingam, M., et al. (2023) Endoplasmic Reticulum Stress Causing Apoptosis in a Mouse Model of an Ischemic Spinal Cord Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 1307. <https://doi.org/10.3390/ijms24021307>
- [3] Gong, J., Wang, X.-Z., Wang, T., et al. (2017) Molecular Signal Networks and Regulating Mechanisms of the Unfolded Protein Response. *Journal of Zhejiang University-Science B*, **18**, 1-14.
- [4] Dan, L., Laura, K., Ove, E., et al. (2017) Recent Insights into the Role of Unfolded Protein Response in ER Stress in Health and Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **5**, Article 48. <https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00048>
- [5] 李欲轲, 熊孟连, 徐德, 等. 内质网应激与凋亡研究进展[J]. 分子植物育种, 2018(23): 7856-7862.
- [6] Radanović, T. and Ernst, R. (2021) The Unfolded Protein Response as a Guardian of the Secretory Pathway. *Cells*, **10**, Article 2965. <https://doi.org/10.3390/cells10112965>
- [7] Manalo, R. and Medina, P. (2018) The Endoplasmic Reticulum Stress Response in Disease Pathogenesis and Pathophysiology. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, **19**, 59-68. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2017.07.004>
- [8] Chaudhari, N., Talwar, P., Parimisetty, A., et al. (2014) A Molecular Web: Endoplasmic Reticulum Stress, Inflammation, and Oxidative Stress. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **8**, Article 213. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00213>
- [9] 王镜淇, 龚国清. 内质网应激与炎症反应的研究进展[J]. 药学研究, 2017(5): 279-282.
- [10] 卓坤萍. CD36在肥胖介导内质网应激及血管损伤中的作用和机制研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 沈阳医学院, 2023. <https://link.cnki.net/doi/10.27900/d.cnki.gsyvx.2023.000164>
- [11] 张娅, 张洁. 心肌胰岛素抵抗致心力衰竭研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(4): 495-497.
- [12] 谢琪. 橙皮苷对非酒精性脂肪性肝病肝脏脂肪变性的作用和机制研究[D]: [博士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2023. <https://doi.org/10.27111/d.cnki.ghyku.2022.000156>
- [13] Dara, L., Cheng, J., Kaplowitz, N. (2011) The Contribution of Endoplasmic Reticulum Stress to Liver Diseases. *Hepatology*, **53**, 1752-1763. <https://doi.org/10.1002/hep.24279>
- [14] Qi, Z.H. and Chen, L.X. (2019) Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1206**, 167-177. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0602-4_8
- [15] 丰梅, 付凌玲, 张伟华, 等. 内质网应激调控细胞自噬和凋亡[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(3): 455-462.
- [16] Yang, S., Yang, L., Li, X., et al. (2019) New Insights into Autophagy in Hepatocellular Carcinoma: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *American Journal of Cancer Research*, **9**, 1329-1353.
- [17] Duan, S., Chen, X., Liu, Y., et al. (2022) Endoplasmic Reticulum Stress Mediates Parathyroid Hormone-Induced Apoptosis in Vascular Smooth Muscle Cells. *Renal Failure* **44**, 126-136. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2027248>
- [18] 刘大锐, 李报春, 李怀东. 细胞凋亡核心基因 Caspase 家族的研究进展[J]. 中国医药导刊, 2020, 22(11): 800-805.
- [19] 杨涛, 费振海, 钟兴明. Caspase 家族与细胞凋亡的研究进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(18): 2083-2087, 2091.
- [20] 徐强. 细胞稳态与炎症消退[C]//2018年药理学前沿国际研讨会暨浙江省药理学会浙江省药学会药理专业委员会学术年会摘要集. 2018: 10-11.
- [21] 张明, 唐晶晶, 谢颖颖, 等. 姜黄素对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺泡上皮细胞内质网应激的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(3): 361-365.
- [22] 张丽敏. 枳实对大鼠胃 Cajal 间质细胞内质网应激-自噬的影响及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2018.

- [23] Xu, X., Chen, B., Huang, Q., *et al.* (2020) The Effects of Puerarin on Autophagy Through Regulating of the PERK/eIF2 α /ATF4 Signaling Pathway Influences Renal Function in Diabetic Nephropathy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **13**, 2583-2592. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S256457>
- [24] 刘芸如, 赵范范, 叶慧敏, 等. 白藜芦醇对内质网应激介导的原代神经元细胞作用机制[J/OL]. 食品科学: 1-17. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20211227.1422.006.html>, 2022-01-24.
- [25] 马家乐, 王鑫玉, 靳凤玉, 等. 沉香提取物保护胆汁酸诱导胃黏膜损伤的药理机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 793-794.
- [26] 脱淑梅, 张彦骅, 党云, 等. 槲皮素对子宫颈癌荷瘤小鼠移植瘤生长的影响及其机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2): 150-152+156.
- [27] 李嘉琳. 积雪草酸诱导舌鳞癌 Tca8113 细胞凋亡的内质网应激作用研究[D]: [硕士学位论文]. 锦州: 锦州医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27812/d.cnki.glnyx.2021.000065>
- [28] 贺森林. 木香烃内酯诱导人肝细胞癌 HepG2 细胞凋亡机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西北大学, 2020.
- [29] 孙启彤. 人参皂苷 CK 抑制大鼠原发性肝癌生长的内质网应激作用机制[D]: [硕士学位论文]. 延吉: 延边大学, 2019.
- [30] 世界中医药学会联合会. 国际中医临床实践指南糖脂代谢病(2021-10-14) [J]. 世界中医药, 2021, 16(22): 3278-3284.
- [31] 衡先培. 糖脂代谢病药物治疗的问题与挑战[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(1): 9-12.
- [32] 王新苗, 张海宇, 魏秀秀, 等. 糖脂代谢紊乱机制研究及中医药防治的进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(2): 214-217.
- [33] 姜霞, 姜慧玲, 杨帆, 等. 雷公藤红素对非酒精性脂肪肝 L02 细胞内质网应激的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 99-105.
- [34] 窦海成. 西洋参皂甙调节内质网应激和炎症通路促进大鼠脊髓损伤修复的机制研究[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [35] 吴承杰, 马勇, 郭杨, 等. 基于内质网应激探讨淫羊藿苷对受损神经元的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 59-65.
- [36] 郭冲, 黄可可, 曾俊豪, 等. 木瓜提取物预防非甾体抗炎药诱导的小鼠肠黏膜损伤[J]. 现代食品科技, 2019, 35(11): 45-51.
- [37] 朱新燕, 李伟焯, 沈敏莹, 等. 冬虫夏草对缺血再灌注损伤修复和作用机制的研究进展[J]. 菌物研究, 2020, 18(2): 93-99.
- [38] 岳向明, 王军奎, 王巧娥, 等. 苦参素对晚期糖基化产物诱导的人血管平滑肌细胞表型转化的抑制作用及其机制[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(12): 1551-1557.
- [39] 王志超. 陈皮碱性提取物调控内质网应激治疗肺纤维化的机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021.