

· 药学前沿 ·

中药调节内质网应激的研究进展

周华娜,姜楠,韩雨薇,寇俊萍*

(江苏省中药评价与转化重点实验室,中国药科大学中药复方研究室,南京 211198)

摘要 内质网是真核细胞中蛋白质合成、折叠与分泌的重要细胞器,内质网内稳态失衡时,即发生内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)。调节细胞内质网应激是防治多种疾病的重要途径和策略之一。本文综述了近3年中药调节肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病、糖尿病等相关细胞的内质网应激的研究进展,为阐释中药防治相关重大疾病的作用特点和可能机制提供线索和参考。

关键词 内质网应激;中药;肿瘤;心血管疾病;神经系统疾病;糖尿病

中图分类号 R363 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)04-0385-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150401

Advances of the traditional Chinese medicines modulating endoplasmic reticulum stress

ZHOU Huana, JIANG Nan, HAN Yuwei, KOU Junping*

Jiangsu Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Evaluation and Translational Research, Department of Complex Prescription of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract The endoplasmic reticulum is an important organelle for eukaryotic cell protein synthesis, folding and secretion. Perturbation of endoplasmic reticulum homeostasis causes endoplasmic reticulum stress. It has been considered as one of important ways and new strategies to regulate endoplasmic reticulum stress in the treatment of multiple diseases. This paper mainly reviews the advances in the research on traditional Chinese medicines for modulating endoplasmic reticulum stress related to cancer, cardiovascular diseases, neurological diseases, diabetes and other complex diseases in recent years, aiming to provide some clues and references for exploring the characteristics and possible mechanism of traditional Chinese medicines treating related diseases.

Key words endoplasmic reticulum stress; traditional Chinese medicine; tumor; cardiovascular disease; neurological disorder; diabetes

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81274004) and the Project Funded by the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions

内质网应激是内质网功能紊乱时,蛋白质出现错误折叠并与未折叠蛋白在腔内聚集以及钙离子平衡紊乱的状态。在真核细胞内质网膜上存在3种内质网应激感应蛋白:肌醇依赖酶1(inositol requiring enzyme 1,IRE1)、RNA依赖的蛋白激酶样激酶(PKR-like ER kinase)和活化转录因子6(activat-

vating transcription factor 6,ATF6)。生理状态下这3种蛋白与GRP78蛋白结合,应激发生时,IRE1与GRP78分离,发生自磷酸化及寡聚化后剪接X盒结合蛋白1(X-box binding protein 1,XBP-1)mRNA产生有活性的XBP1s。XBP1s翻译后作为转录因子进入细胞核参与其他蛋白的降解和分泌。

PERK 与 GRP78 解离后可催化真核起始因子 2a (eukaryotic initiation factor 2a, eIF2a) 的磷酸化, 引起活化转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 的表达^[1]。ATF4 可以调控氨基酸代谢以及增强子 CCAAT 结合蛋白同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 的转录^[2]。ATF6 在应激状态下 N 端被剪切后, 转移至高尔基体, 经过水解酶水解为具有活性的转录因子, 也能诱导 CHOP 基因的表达。CHOP 的过度累积可诱导细胞发生凋亡^[3]。

内质网应激反应广泛存在于应激的真核细胞内, 并参与肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病、糖尿病等重大疾病的病理过程, 因此调节内质网应激是防治上述疾病的重要途径和新策略之一^[4-5]。近年的研究发现, 多种中药及其有效成分可通过调节内质网应激发挥防治相关疾病的作用。本文从肿瘤、心血管系统、糖尿病等相关重大疾病的靶细胞角度, 总结近 3 年中药调节内质网应激领域的研究进展, 以期为阐释中药的作用特点及防治相关重大疾病提供线索和参考。

1 中药调节肿瘤细胞内质网应激

研究表明, 在肿瘤的发生、发展和转移的过程中均存在内质网应激不同程度的改变。适度的内质网应激可保持细胞内环境的稳态, 促进细胞内未折叠蛋白的正确折叠, 降低恶性肿瘤的发生率。然而诱导肿瘤的过度内质网应激, 可以激活细胞凋亡通路, 为肿瘤的防治提供可能途径^[6]。越来越多的研究表明, 部分中药可以通过诱导肿瘤细胞的内质网应激发挥抗肿瘤作用。

1.1 调节肝癌细胞内质网应激

黄芩素 (baicalein) 是黄芩中主要活性成分之一。研究表明, 黄芩素 (25 ~ 200 $\mu\text{mol/L}$) 能够增加人肝癌细胞株 SMMC-7721 和 Bel-7402 的自噬和凋亡作用, 但将内质网应激相关蛋白 CHOP 的基因沉默后, 黄芩素的作用明显减弱, 将 IRE1a 的基因沉默后, 其诱导肿瘤细胞凋亡作用并未降低, 而将 Beclin-1 的基因沉默后其诱导 SMMC-7721 凋亡的作用明显增加, 提示黄芩素诱导肝癌细胞凋亡作用主要与内质网应激的 CHOP 蛋白有关^[7]。高良姜提取物中的有效成分高良姜素 (134.0, 87.3, 79.8 $\mu\text{mol/L}$) 能明显抑制 HepG2、Hep3B 和 PLC/PRF/5

3 种肝癌细胞的增殖, 且 3 种细胞内质网应激标记蛋白 GRP78、GRP94 和 CHOP 表达均升高, 但当给予内质网应激抑制剂苯基乙酸 (4-PBA) 或将 CHOP 基因干扰后其抑制作用减弱, 提示其抗肿瘤活性可能与其激活细胞内质网应激作用有关^[8]。蟾酥的主要成分之一——蟾毒灵 (80 nmol/L) 可诱导 Huh-7 和 HepG-2 两种肝癌细胞的自噬和凋亡作用, 其机制与激活内质网应激中 IRE1-JNK 通路有关^[9]。中药都咸子中的成分槚如酸在 40 和 60 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下, 也可通过激活 CHOP 和 ATF4 诱导 HepG2 细胞凋亡, 并且对支气管上皮细胞 (16HBE) 无明显的毒性^[10]。

此外, 海藻的乙醇提取物诱导人肝腹水腺癌 SK-Hep1 细胞凋亡的机制不仅与其增加促凋亡蛋白 (Bax, Bad, Bak)、凋亡诱导因子和细胞色素 C 有关, 还与其诱导肝癌细胞内质网应激, 增加 ATF6a、CHOP 和 TRAF2 的表达有关^[11]。三叶木通种子的醇提物也通过激活细胞的内质网应激途径, 抑制 HepG2、Huh7 和 SMMC-7721 细胞的增殖^[12]。

1.2 调节肺癌细胞内质网应激

研究发现, 甘草中的皂苷类成分甘草次酸 (12.5 ~ 50 $\mu\text{mol/L}$) 可抑制非小细胞肺癌细胞 A549 和人大细胞肺癌细胞 NCI-H460 的增殖, 使细胞周期停滞在 G_0/G_1 期, 该作用可能因其增加了内质网中未折叠蛋白, 细胞增殖所需蛋白不能正确合成所致^[13]。吴茱萸中的生物碱类成分吴茱萸碱 (10 $\mu\text{mol/L}$) 不仅能够使小细胞肺癌细胞株 NCI-H446 和 NCIH1688 的细胞周期停滞在 G_2/M 期, 还可通过激活 caspase-12 增加内质网应激介导的细胞凋亡, 并通过增加细胞色素 C (cytochrome C) 的释放引发线粒体途径的细胞凋亡^[14]。另外, 小白菊提取物中的倍半萜内酯类成分小白菊内酯 (20 $\mu\text{mol/L}$) 可以增加内质网应激中 p-eIF2a, ATF4 和 DDIT3 (DNA-damage inducible transcript 3) 蛋白表达^[15]。莪术提取物中的萜类化合物——莪术呋喃二烯 (20 ~ 120 $\mu\text{mol/L}$) 也能浓度依赖性地抑制 A549、NIH-H1299、95-D 3 种非小细胞肺癌细胞株的增殖, 其作用途径也与诱导内质网应激, 增加 CHOP 蛋白的表达有关^[16]。

1.3 调节恶性胶质瘤细胞的内质网应激

恶性胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤。研究发现, 蟾毒灵 (40 nmol/L) 可以诱导人

恶性胶质母细胞瘤 U87MG 和人胶质瘤 LN229 细胞的凋亡,将内质网应激的标记蛋白 CHOP 的基因沉默后,其诱导凋亡的作用会减弱,提示蟾毒灵诱导胶质瘤细胞凋亡与其增加细胞的内质网应激作用有关^[17]。此外,熊果酸(10~40 $\mu\text{mol/L}$)诱导 U87MG 细胞自噬也是通过内质网应激途径,显著增高 Ca^{2+} 离子,继而激活 CaMKK-AMPK-mTOR 通路级联反应^[18]。

1.4 调节卵巢癌细胞的内质网应激

槲皮素是一种广泛存在于多味中药中的黄酮类化合物,具有多方面药理作用,近年来其抗肿瘤活性也日益受到关注^[19]。研究发现,槲皮素较低浓度(20 $\mu\text{mol/L}$)时,对卵巢癌细胞无明显的体外抑制作用,但当与抗肿瘤药物顺铂合用时,可显著地促进顺铂抑制卵巢癌细胞的活性,提示槲皮素可降低顺铂治疗卵巢癌的使用剂量,减少顺铂治疗过程中引起的肝、肾损伤等多种不良反应。槲皮素这种增效减毒作用,是通过激活内质网应激,增加未折叠蛋白反应,促进 CHOP 蛋白的表达,而 CHOP 可以抑制信号转导活化转录因子-3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的磷酸化,最终降低 BCL-2 蛋白表达而实现^[20]。

1.5 调节乳腺癌细胞的内质网应激

白藜芦又叫二氢杨梅素,属于黄酮类化合物,是中药白藜的有效成分之一,其抗肿瘤活性的报道日渐增多^[21]。Zhou 等^[22]发现 60 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦素可以增加 ROS 的释放,激活内质网应激中 PERK 和 ATF6 通路,增加促凋亡蛋白 CHOP 的表达,从而诱导乳腺癌细胞(MCF-7、MDA-MB-231)的凋亡;抗氧化剂 NAC (*N*-acetyl-L-cysteine) 或基因敲除 ATF6 或 PERK 均能显著降低其抑制乳腺癌细胞的活性。

1.6 其他

近年研究发现,山竹果实提取物(MFE, 10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$)对前列腺癌细胞中内质网应激标记蛋白 CHOP、内质网应激膜感应蛋白 PERK、IRE1a 以及内质网应激途径凋亡标记蛋白 caspase-4 均有明显的诱导作用,而这种活性在前列腺上皮细胞中并不显示。提示 MFE 能选择性地调节前列腺癌细胞的内质网应激,而对正常人的前列腺上皮细胞没有影响^[23]。紫杉醇(1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)抑制宫颈癌细胞的过程中,将宫颈癌 HeLa 细胞的 Beclin-1 敲除或将紫

杉醇与自噬抑制剂氯喹(chloroquine)合用时,其诱导 HeLa 细胞凋亡的作用明显增加,这可能是抑制自噬后细胞内质网应激作用增加所致^[24]。此外,鞣花酸诱导膀胱癌细胞(TSGH8301)凋亡,姜黄素和黄樟素诱导白血病细胞凋亡,其作用途径均有内质网应激的参与^[25~27]。

2 调节心血管系统内质网应激

心肌缺血、心力衰竭、高血压、动脉粥样硬化等心血管疾病严重威胁人类健康,特别是对 50 岁以上的中老年人,每年心血管疾病诱发的死亡居各类死因之首。能量供应不足、 Ca^{2+} 超载、细胞内环境稳态失衡等既是诱导心血管疾病的病理环节,也是内质网应激触发的重要因素。中药防治心血管疾病的疗效确切,研究证实调节内质网应激可能是其发挥作用的重要途径之一。

2.1 调节心肌细胞内质网应激

刺嫩芽皂苷 C(elatoside C)是从刺嫩芽中分离提取的活性成分之一。研究发现,25 $\mu\text{mol/L}$ 刺嫩芽皂苷 C 能够减少内质网应激标记蛋白 GRP78、CHOP 蛋白表达量,抑制缺氧再复氧诱导的大鼠 H9C2 心肌细胞 caspase-12 依赖性的凋亡作用,但当与 STAT3 抑制剂 Stattic 合用时,其对 H9C2 细胞的保护作用会减弱,结果提示,刺嫩芽皂苷 C 缓解内质网应激保护心肌细胞的作用部分依赖于活化的 STAT3^[28]。西洋参皂苷(Panax quinquefolium saponins, PQS)(160 $\mu\text{g}/\text{mL}$)能够减少缺氧 4 h 复氧 12 h 诱导的原代心肌细胞凋亡,其保护作用是通过抑制内质网应激标记物 GRP78、CHOP mRNA 转录和蛋白表达,以及 caspase-12 蛋白表达而实现的^[29]。

另据报道,西洋参和延胡索的提取物(extract of *Panax quinquefolius* and *Corydalis tuber*, EPC),内含 0.11% 人参皂苷 Rg1、1.88% 人参皂苷 Re、5.30% 人参皂苷 Rb1 和 0.07% 延胡索乙酸,对左前降支冠状动脉结扎的 Wistar 大鼠心脏的丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、8-表氧-前列腺素 2(8-iso-PGF2)等指标具有明显的改善作用,进一步研究发现 EPC 是通过降低心脏细胞中 GRP78 和 CHOP mRNA 表达水平,缓解了过度的内质网应激而发挥的大鼠心脏保护作用^[30]。同时,研究人员证实,西洋参和延胡索的提取物对左前降支冠状动

脉结扎诱导的猪心脏细胞凋亡也具有保护作用,其作用机制是同时减轻了心脏细胞的氧化应激和内质网应激^[31]。同样,含有人参皂苷成分的生脉注射液能够通过缓解内质网应激,抑制 caspase-12 依赖性的凋亡,从而减轻阿霉素对心脏的损伤,为解决临幊上阿霉素所致心脏损伤的问题提供参考依据^[32]。此外人参-当归-黄芪按照 10:6:13 的质量比配伍所得的益气活血方,也能够通过缓解内质网应激发挥心脏保护作用^[33]。

2.2 调节内皮细胞内质网应激

内皮功能紊乱参与心血管疾病的病理过程。芒果苷(0.1~10 μmol/L)能够通过减少内质网膜感应蛋白 IRE1a 的磷酸化抑制高糖诱导的内皮细胞(Eayh926)炎性因子的释放^[34]。而丹酚酸 A(10~200 ng/L)可以通过抑制 PERK 和 CHOP 减轻缺氧诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)内质网途径的凋亡。在此过程中细胞低密度脂蛋白受体(VLDLR)蛋白表达量也显著降低。若将低密度脂蛋白受体过表达,丹酚酸 A 的内皮保护作用会消失:提示丹酚酸 A 抑制内皮细胞内质网应激途径凋亡的作用是通过低密度脂蛋白受体而产生^[35]。另外,冠心康煎煮液通过胃管给兔 7 d,取兔含药血清孵育 HUVEC 细胞,发现含药血清能够显著降低 GRP78 蛋白表达量,改善同型半胱氨酸诱导的内皮细胞损伤^[36]。

2.3 调节血管平滑肌细胞内质网应激

毒胡萝卜素来源于伞形科植物毒胡萝卜,研究发现,10 nmol/L 毒胡萝卜素能够可逆性地调节人血管平滑肌细胞(hVSMC)内质网应激标记蛋白 Bip,抑制血管平滑肌的增殖,而不引起血管平滑肌的凋亡^[37]。提示低剂量的毒胡萝卜素可能对粥样斑块形成和静脉移植引起的血管内膜增生有一定的抑制作用。

3 调节神经系统内质网应激

神经系统疾病是继心血管疾病和恶性肿瘤之后的第 3 大影响人类健康的疾病。近年来研究发现内质网应激在脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈症等神经疾病的发生和发展中均有参与^[38]。

3.1 调节神经细胞内质网应激

过度的内质网应激可以诱导缺血性脑损伤诱

导的神经细胞凋亡。大鼠脑中动脉阻塞(MCAO)2 h 再灌注 6 h 后,脑梗死面积和 Tunel 染色阳性细胞数显著增加,生松素(1,3,10 mg/kg)可明显改善这种现象,其机制为增加 GRP78 蛋白表达,促进未折叠蛋白的正确折叠,同时降低 ATF4、CHOP、和 p-eIF2a 的蛋白表达量,减少内质网应激途径诱导的细胞凋亡^[39]。尾静脉注射清开灵注射液能显著改善 MCAO 小鼠内质网应激诱导的神经细胞凋亡,在此过程特异性存在于内质网膜上的 Pro-caspase-12 蛋白表达,趋于假手术组^[40],提示清开灵注射液可能是通过缓解 MCAO 诱导的内质网应激而发挥作用。

在体外培养的原代神经元细胞中,缺氧再复氧也能引起内质网应激诱导的细胞凋亡,而 10 mmol/L 牛磺酸可通过抑制 ATF6 和 p-IRE1 的蛋白表达,减少 CHOP 的表达量,最终抑制 caspase-12 依赖性的神经细胞凋亡^[41]。另外,含有丰富的多酚类成分的荔枝提取物可以减轻内质网应激,从而保护 AD 大鼠的神经细胞^[42]。研究还发现,1 μmol/L 人参皂苷 Rb1 和内质网应激抑制剂 4-PAB 均能抑制 50 mmol/L 葡萄糖孵育 72 h 诱导的海马神经元细胞凋亡,同时抗氧化剂 NAC 也对高糖诱导的神经元细胞具有保护作用^[43]。另外, Rb1 还可通过 GSK3β 途径抑制的高糖诱导的神经元细胞的内质网应激^[44]:提示人参皂苷 Rb1 神经保护作用与抑制内质网应激、减轻线粒体功能紊乱以及抑制 ROS 释放有关。同时,人参皂苷 Rg1(10 μmol/L)对体外甲醛诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞(PC12)的内质网应激也具有减轻作用^[45]。

3.2 调节少突胶质前体细胞凋亡

大麻素(cannabidiol, CBD)在植物大麻中大量存在,研究人员发现大麻素保护 LPS/IFNγ 诱导的少突胶质前体细胞的机制与大麻素受体、TRPV1 或 PPARγ 受体均无关,同时 1 μmol/L 大麻素对内质网应激诱导剂 Tunicamycin 损伤的少突胶质前体细胞也具有保护作用。基于这一现象进一步研究证实了大麻素是通过抑制内质网应激发挥对 LPS/IFNγ 诱导的少突胶质前体细胞的保护作用^[46]。

4 调节胰岛细胞内质网应激

在糖尿病发生过程中胰岛 β 细胞极易发生内

质网应激,影响胰岛素正常的合成和分泌。减少内质网应激引起的胰岛 β 细胞功能障碍,也是 2 型糖尿病治疗中的重要途径。葡萄籽中的花青素不仅具有良好的抗氧化作用,对 2 型糖尿病也有改善作用。糖尿病大鼠在造模过程灌胃给予花青素(500 mg/kg)16 周后,其血糖升高现象较模型组有明显的回落,凋亡的胰岛细胞数也明显减少。免疫组化染色结果发现,胰岛细胞中 GRP78、CHOP、p-JNK 和 caspase-12 等与内质网应激密切相关的蛋白表达量较模型组也明显减少^[47]。此外,紫甘薯色素也能通过减轻内质网应激,改善高脂饮食小鼠的胰岛素抵抗作用^[48]。

5 其他

据报道,500 mg/kg 原花青素可以通过缓解内质网应激减轻顺铂造成的肾毒性和肝损伤^[49]。黄连素能够通过抑制内质网应激减少缺氧再复氧诱导的肾小管近端细胞凋亡^[50]。此外,100 mg/kg 姜黄素和 10 mg/kg 甘草素对肝损伤的保护作用也与调节内质网应激有关^[51-52]。10 mg/kg 熊果酸和 250 mg/kg 花青素也可以抑制内质网应激,分别改善高脂诱导的小鼠认知障碍和大鼠糖尿病周围神经病变^[53-54]。

6 结语与展望

内质网不仅是 Ca^{2+} 的储存器,也是负责蛋白质折叠和修饰的细胞器,并且内质网膜上存在与凋亡相关的 Pro-caspase 12 和 Bcl-2 家族分子。内质网功能紊乱后,错误折叠蛋白在细胞内聚集会引发细胞自噬,细胞自噬又能够清除部分未折叠或错误折叠的蛋白,一定程度上地减轻内质网应激反应。正因为内质网应激与细胞凋亡和自噬有着如此密

切的联系,有人将内质网应激称为细胞生死的“决定者”^[55]。因此,调节细胞内质网应激成为多种疾病的治疗策略之一。但是,内质网应激是一把“双刃剑”,过度抑制或过度激活都会对稳态失衡的细胞造成不良影响。

总结近 3 年有关调节内质网应激的中药及其作用环节(表 1)发现:调节内质网应激的中药有效成分以黄酮类和皂苷类居多,其中花青素报道最多,对多种细胞的内质网应激均有抑制作用;蟾毒灵对多种肿瘤细胞的内质网应激均有激活作用。而部分单体成分如熊果酸和姜黄素,对肿瘤细胞和正常细胞的内质网应激的调节作用是双向的,既可以增加肿瘤细胞的内质网应激诱导肿瘤细胞凋亡,又能够抑制内质网应激发挥神经细胞和肝脏组织的保护作用。这可能是由于肿瘤细胞和正常细胞内质网应激反应机制的差异所致,抑或与体外和体内实验结果的不一致有关,具体原因还有待进一步实验证实。另外,槲皮素不仅通过激活内质网应激诱导肿瘤细胞凋亡,还通过内质网应激途径增加顺铂的抗肿瘤活性,从而减轻顺铂在治疗肿瘤过程中产生的毒性。激活肿瘤细胞内质网应激的中药,是否都具有这种减毒增效的作用,还需要进一步验证。

就目前研究结果而言,调节心肌细胞内质网应激的中药,大多数含有皂苷类成分,尤其是人参皂苷,内质网应激途径的上下游关键功能蛋白是否是皂苷类成分保护心肌细胞的作用靶点,值得进一步确证。另外,目前对于中药调节内质网应激的作用多集中在内质网应激标记蛋白和内质网膜上感应蛋白的检测,药物是直接作用于这些蛋白,还是通过影响上游信号发挥的内质网应激调节作用,有待进一步深入探讨。

表 1 调节内质网应激的中药及其作用机制

类别	名称	靶细胞	对 ERS 的作用	作用环节	参考文献
倍半萜	小白菊内酯	肺癌细胞	激活	上调 p-eIF2 α 、ATF4	[15]
	莪术呋喃二烯	肺癌细胞	激活	上调 CHOP	[16]
	毒胡萝卜内酯	血管平滑肌	激活	上调 bip、CADD153、p-eIF2 α	[37]
苯丙素类	槲皮素	肝癌细胞	激活	上调 CHOP、ATF4、p-eIF2 α	[10]
	黄樟素	白血病细胞	激活	上调 GRP78、ATF4	[27]
二萜类	丹酚酸 A	内皮细胞	抑制	下调 PERK、CHOP	[35]
	紫杉醇	宫颈癌细胞	激活	上调 GRP78、IRE1 α 、p-PERK	[24]
酚类	姜黄素	白血病细胞	激活	上调 CHOP、IRE1 α 、ATF6 caspase-12	[26]
		肝细胞	抑制	下调 CHOP、GRP78、caspase-12、ATF6、IRE1 α 、p-PERK	[51]

(续表1)

类别	名称	靶细胞	对ERS的作用	作用环节	参考文献
黄酮类	黄芩素	肝癌细胞	激活	上调 CHOP、IRE1、p-PERK、p-JNK	[7]
	高良姜素	肝癌细胞	激活	上调 GRP78、GRP94、CHOP	[8]
	槲皮素	卵巢癌细胞	激活	上调 CHOP、GRP78、IRE1α-p-PERK、p-JNK、ATF6、ATF4、XBP-1	[20]
	白敛素	乳腺癌细胞	激活	上调 ATF6	[22]
	芒果苷	内皮细胞	抑制	下调 IRE1α	[34]
	生松素	脑细胞	抑制	下调 CHOP、ATF4、p-eIF2α	[39]
	花青素	脑细胞	抑制	下调 GRP78、CHOP、p-JNK	[47]
		胰岛细胞	抑制	下调 GRP78、CHOP、p-JNK	[49]
		肾细胞	抑制	下调 GRP78、PERK、caspase-12	[54]
	紫薯色素	肝细胞	抑制	下调 GRP78、p-PERK	[48]
生物碱	甘草素	肝细胞	抑制	下调 CHOP、p-JNK	[52]
	吴茱萸碱	肺癌细胞	激活	上调 caspase-12	[14]
	黄连素	肾小管细胞	抑制	下调 GRP78、CHOP	[50]
有机酸	大麻素	少突胶质细胞	抑制	下调 CHOP、PERK、p-eIF2α、caspase-12	[46]
	牛磺酸	神经元细胞	抑制	下调 CHOP、ATF6、p-IRE1α	[41]
	皂苷类	蟾毒灵	肝癌细胞	激活	上调 CHOP、GRP78、IRE1α、p-PERK、p-JNK、caspase-4、ATF6
皂苷类	甘草次酸	肺癌细胞	激活	上调 p-PERK	[13]
	熊果酸	胶质瘤细胞	激活	上调 CHOP、GRP78、IRE1α、p-PERK、p-eIF2α	[18]
		脑细胞	抑制	下调 PERK、p-IRE1α	[53]
	刺嫩芽皂甙C	心肌细胞	抑制	下调 CHOP、GRP78、caspase-12	[28]
	西洋参皂苷	心肌细胞	抑制	下调 CHOP、GRP78、caspase-12	[29]
	人参皂苷 Rb1	神经元细胞	抑制	下调 PERK、CHOP	[43-44]
	人参皂苷 Rg1	PC12 细胞	抑制	下调 CHOP、GRP78	[45]
				上调 Pro-caspase-12	
				上调 ATF6、CHOP	
				上调 GRP78	
粗提物	海藻提取物	肝癌细胞	激活		[11]
	三叶木通种子提取物	肝癌细胞	激活		[12]
	山竹提取物	前列腺癌细胞	激活	上调 CHOP、IRE1α、p-PERK、caspase-4	[23]
	荔枝提取物	脑细胞	抑制	下调 Bim p-JNK	[41]
	西洋参和延胡索	心肌细胞	抑制	下调 CHOP、GRP78	[30-31]
	生脉注射液	心肌细胞	抑制	下调 GRP78、caspase-12	[32]
	益气活血方	心肌细胞	抑制	下调 GRP78、caspase-12	[33]
	冠心康	内皮细胞	抑制	下调 GRP78	[36]
	清开灵注射液	脑细胞	抑制	上调 Pro-caspase-12	[40]

参考文献

- [1] Teske BF, Wek SA, Bunpo P, et al. The eIF2 kinase PERK and the integrated stress response facilitate activation of ATF6 during endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(22): 4390-4405.
- [2] Hetz C, Martinon F, Rodriguez D, et al. The unfolded protein response: integrating stress signals through the stress sensor IRE1α [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(4): 1219-1243.
- [3] Donnelly N, Gorman AM, Gupta S, et al. The eIF2α kinases: their structures and functions [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(19): 3493-3511.
- [4] Schöenthal AH. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress signaling in cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(5): 653-666.
- [5] Ozcan L, Tabas I. Role of endoplasmic reticulum stress in meta-

bolic disease and other disorders [J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63: 317-328.

- [6] Moenner M, Pluquet O, Bouchechareilh M, et al. Integrated endoplasmic reticulum stress responses in cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(22): 10631-10634.
- [7] Wang Z, Jiang C, Chen W, et al. Baicalein induces apoptosis and autophagy via endoplasmic reticulum stress in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 1-13.
- [8] Su L, Chen X, Wu J, et al. Galangin inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma cells by inducing endoplasmic reticulum stress [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 62: 810-816.
- [9] Hu F, Han J, Zhai B, et al. Blocking autophagy enhances the apoptosis effect of bufalin on human hepatocellular carcinoma cells through endoplasmic reticulum stress and JNK activation [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(1): 210-223.
- [10] Huang H, Hua X, Liu N, et al. Anacardic acid induces cell apop-

- tosis associated with induction of ATF4-dependent endoplasmic reticulum stress [J]. *Toxicol Lett*, 2014, **228**(3): 170–178.
- [11] Jung HI, Jo MJ, Kim HR, et al. Extract of *Saccharina japonica* induces apoptosis accompanied by cell cycle arrest and endoplasmic reticulum stress in SK-Hep1 human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, **15**(7): 2993–2999.
- [12] Lu WL, Ren HY, Liang C, et al. *Akebia trifoliate* (Thunb.) Koidz seed extract inhibits the proliferation of human hepatocellular carcinoma cell lines via inducing endoplasmic reticulum stress [J]. *Evid Based Compl Alt Med*, 2014, 2014: 192749. doi: 10.1155/2014/192749.
- [13] Zhu J, Chen M, Chen N, et al. Glycyrrhetic acid induces G1phase cell cycle arrest in human nonsmall cell lung cancer cells through endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Int J Oncol*, 2015, **46**(3): 981–988.
- [14] Fang C, Zhang J, Qi D, et al. Evodiamine Induces G₂/M arrest and apoptosis via mitochondrial and endoplasmic reticulum pathways in H446 and H1688 human small-cell lung cancer cells [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(12): e115204.
- [15] Zhao X, Liu X, Su L. Parthenolide induces apoptosis via TNFRSF10B and PMAIP1 pathways in human lung cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, **33**(1): 3.
- [16] Xu WS, Dang YY, Guo JJ, et al. Furanodiene induces endoplasmic reticulum stress and presents antiproliferative activities in lung cancer cells [J]. *Evid Based Compl Alt Med*, 2012, 2012: 426521. doi: 10.1155/2012/426521.
- [17] Shen S, Zhang Y, Wang Z, et al. Bufalin induces the interplay between apoptosis and autophagy in glioma cells through endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Biol Sci*, 2014, **10**(2): 212–220.
- [18] Shen S, Zhang Y, Zhang R, et al. Ursolic acid induces autophagy in U87MG cells via ROS-dependent endoplasmic reticulum stress [J]. *Chem-Biol Interact*, 2014, **218**: 28–41.
- [19] Duo J, Ying GG, Wang GW, et al. Quercetin inhibits human breast cancer cell proliferation and induces apoptosis via Bcl-2 and Bax regulation [J]. *Mol Med Rep*, 2012, **5**(6): 1453–1456.
- [20] Yang Z, Liu Y, Liao J, et al. Quercetin induces endoplasmic reticulum stress to enhance cDDP cytotoxicity in ovarian cancer: involvement of STAT3 signaling [J]. *FEBS J*, 2015, **282**(6): 1111–1125.
- [21] Wu S, Liu B, Zhang Q, et al. Dihydromyricetin reduced Bcl-2 expression via p53 in human hepatoma HepG2 cells [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(11): e76886.
- [22] Zhou Y, Shu F, Liang X, et al. Ampelopsin induces cell growth inhibition and apoptosis in breast cancer cells through ROS generation and endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(2): e89021.
- [23] Li G, Petiwala SM, Pierce DR, et al. Selective modulation of endoplasmic reticulum stress markers in prostate cancer cells by a standardized mangosteen fruit extract [J]. *PLoS One*, 2013, **8** (12): e81572.
- [24] Xu L, Liu JH, Zhang J, et al. Blockade of autophagy aggravates endoplasmic reticulum stress and improves paclitaxel cytotoxicity in human cervical cancer cells [J]. *Can Res Tr*, 2014, **9**(11): 1–9.
- [25] Ho CC, Huang AC, Yu CS, et al. Ellagic acid induces apoptosis in TSGH8301 human bladder cancer cells through the endoplasmic reticulum stress and mitochondria-dependent signaling pathways [J]. *Environ Toxicol*, 2014, **29**(11): 1262–1274.
- [26] Huang AC, Chang CL, Yu CS, et al. Induction of apoptosis by curcumin in murine myelomonocytic leukemia WEHI-3 cells is mediated via endoplasmic reticulum stress and mitochondria-dependent pathways [J]. *Environ Toxicol*, 2013, **28**(5): 255–266.
- [27] Yu CS, Huang AC, Yang JS, et al. Safrole induces G₀/G₁ phase arrest via inhibition of cyclin E and provokes apoptosis through endoplasmic reticulum stress and mitochondrion-dependent pathways in human leukemia HL-60 cells [J]. *Anticancer Res*, 2012, **32**(5): 1671–1679.
- [28] Wang M, Meng X, Yu Y, et al. Elatoside C protects against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes through the reduction of endoplasmic reticulum stress partially depending on STAT3 activation [J]. *Apoptosis*, 2014, **19**(12): 1727–1735.
- [29] Wang C, Li YZ, Wang XR, et al. Panax quinquefolium saponins reduce myocardial hypoxia-reoxygenation injury by inhibiting excessive endoplasmic reticulum stress [J]. *Shock*, 2012, **37**(2): 228–233.
- [30] Xue M, Liu M, Zhu X, et al. Effective components of panax quinquefolius and corydalis tuber protect myocardium through attenuating oxidative stress and endoplasmic reticulum stress [J]. *Evid Based Compl Alt Med*, 2013, 2013: 482318. doi: 10.1155/2013/482318.
- [31] Zhu XY, Zhang ZL, Li P, et al. Shenyuan, an extract of American Ginseng and Corydalis Tuber formula, attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in a porcine model of acute myocardial infarction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, **150**(2): 672–681.
- [32] Chen Y, Tang Y, Xiang Y, et al. Shengmai injection improved doxorubicin-induced cardiomyopathy by alleviating myocardial endoplasmic reticulum stress and caspase-12 dependent apoptosis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, **2015**: 952671.
- [33] Lou LX, Wu AM, Zhang DM, et al. *Yiqi Huoxue* recipe improves heart function through inhibiting apoptosis related to endoplasmic reticulum stress in myocardial infarction model of rats [J]. *Evid Based Compl Alt Med*, 2014, 2014: 745919. doi: 10.1155/2014/745919.
- [34] Song J, Li J, Hou F, et al. Mangiferin inhibits endoplasmic reticulum stress-associated thioredoxin-interacting protein/NLRP3 inflammasome activation with regulation of AMPK in endothelial

- cells[J]. *Metabolism*, 2014, **11**(8):1321-1330.
- [35] Xie P, Duan Y, Guo X, et al. SalA attenuates hypoxia-induced endothelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis via down-regulation of VLDL receptor expression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, **35**(1):17-28.
- [36] Wang H, Zheng ZM, Gao BL. Guanxinkang decoction exerts its antiatherosclerotic effect partly through inhibiting the endoplasmic reticulum stress [J]. *Evid Based Compl Alt Med*, 2014, 2014: 465640. doi:10.1155/2014/465640.
- [37] Shukla N, Wan S, Angelini GD, et al. Low nanomolar thapsigargin inhibits the replication of vascular smooth muscle cells through reversible endoplasmic reticular stress [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, **714**(1):210-217.
- [38] Roussel BD, Kruppa AJ, Miranda E, et al. Endoplasmic reticulum dysfunction in neurological disease [J]. *Lancet Neurol*, 2013, **12**(1):105-118.
- [39] Wu C, Liu R, Gao M, et al. Pinocembrin protects brain against ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress induced apoptosis [J]. *Neurosci Lett*, 2013, **546**:57-62.
- [40] Cheng F, Zhong X, Lu Y, et al. Refined *Qingkailing* protects MCAO mice from endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis with a broad time window [J]. *Evid Based Compl Alt Med*, 2012, 2012:567872. doi:10.1155/2012/567872.
- [41] Pan C, Prentice H, Price AL, et al. Beneficial effect of taurine on hypoxia- and glutamate-induced endoplasmic reticulum stress pathways in primary neuronal culture [J]. *Amino Acids*, 2012, **43**(2):845-855.
- [42] Sakurai T, Kitadate K, Nishioka H, et al. Oligomerised lychee fruit-derived polyphenol attenuates cognitive impairment in senescence-accelerated mice and endoplasmic reticulum stress in neuronal cells [J]. *Brit J Nutr*, 2013, **110**(9):1549-1558.
- [43] Liu D, Zhang H, Gu W, et al. Neuroprotective effects of ginsenoside Rb1 on high glucose-induced neurotoxicity in primary cultured rat hippocampal neurons [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(11):e79399.
- [44] Liu D, Zhang H, Gu W, et al. Ginsenoside Rb1 protects hippocampal neurons from high glucose-induced neurotoxicity by inhibiting GSK3 β -mediated CHOP induction [J]. *Mol Med Rep*, 2014, **9**(4):1434-1438.
- [45] Luo FC, Zhou J, Lv T, et al. Induction of endoplasmic reticulum stress and the modulation of thioredoxin-1 in formaldehyde-induced neurotoxicity [J]. *Neurotoxicology*, 2012, **33**(3):290-298.
- [46] Mecha M, Torrao AS, Mestre L, et al. Cannabidiol protects oligodendrocyte progenitor cells from inflammation-induced apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress [J]. *Cell Death Dis*, 2012, **3**(6):e331.
- [47] Ding Y, Zhang Z, Dai X, et al. Grape seed proanthocyanidins ameliorate pancreatic beta-cell dysfunction and death in low-dose streptozotocin-and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats partially by regulating endoplasmic reticulum stress [J]. *Nutr Metab*, 2013, **10**(51):1-12.
- [48] Zhang ZF, Lu J, Zheng YL, et al. Purple sweet potato color attenuates hepatic insulin resistance via blocking oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in high-fat-diet-treated mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, **24**(6):1008-1018.
- [49] Gao Z, Liu G, Hu Z, et al. Grape seed proanthocyanidin extract protects from cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2014, **9**(3):801-807.
- [50] Yu W, Sheng M, Xu R, et al. Berberine protects human renal proximal tubular cells from hypoxia/reoxygenation injury via inhibiting endoplasmic reticulum and mitochondrial stress pathways [J]. *J Transl Med*, 2013, **11**(24):11-24.
- [51] Afrin MR, Arumugam S, Soetikno V, et al. Curcumin ameliorates streptozotocin induced liver damage through modulation of endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis in diabetic rats [J]. *Free Radical Res*, 2014, **49**(3):279-289.
- [52] Tsai JJ, Kuo HC, Lee KF, et al. Glycyrrhizin represses total parenteral nutrition-associated acute liver injury in rats by suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, **14**(6):12563-12580.
- [53] Lu J, Wu D, Zheng Y, et al. Ursolic acid improves high fat diet-induced cognitive impairments by blocking endoplasmic reticulum stress and I κ B kinase β /nuclear factor- κ B-mediated inflammatory pathways in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2011, **25**(8):1658-1667.
- [54] Ding Y, Dai X, Zhang Z, et al. Proanthocyanidins protect against early diabetic peripheral neuropathy by modulating endoplasmic reticulum stress [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, **25**(7):765-772.
- [55] Xu C, Baily-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions [J]. *J Clin Invest*, 2005, **115**(10):2656.