# 内质网应激在脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征中的研究进展

郜玲[1] 刘婷婷[1] 李筱妍[2]

[1]山西医科大学第三医院 山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院呼吸与危重症医学科，山西太原 030032；[2]上海市浦东新区周浦医院 上海健康医学院附属周浦医院呼吸与危重症医学科，上海 201318

**摘要** 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征（ARDS）是一种临床常见的急危重症，其发病机制复杂。近年来，内质网应激（ERs）作为一个重要的调控机制，被认为在脓毒症相关 ARDS 中发挥着重要作用。ERs 通过激活未折叠蛋白反应（UPR）等信号通路调节细胞应激反应，参与调控细胞凋亡、炎症反应及氧化应激反应，从而影响肺组织的损伤和修复过程。本文综述了目前 ERs 及其相关信号通路在脓毒症相关 ARDS 中的研究进展，探讨其作为潜在治疗靶点的可能性，以期为该领域的研究和临床干预提供新思路。

**关键词** 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征；内质网应激；未折叠蛋白反应；研究进展

**中图分类号** R631；R563.8 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz.202504020449

**Research progress on endoplasmic reticulum stress in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome**

*GAO Ling[1], LIU Ting-ting[1], LI Xiao-yan[2]. [1]Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Shanxi Taiyuan 030032, China; [2]Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhoupu Hospital, Shanghai Pudong New Area, Affiliated Zhoupu Hospital of Shanghai Health Medical College, Shanghai 201318, China*

*Corresponding Author: LI Xiao-yan, E-mail: 2415960869@qq.com*

**Abstract** Sepsis-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common critical illness in clinical practice with a complex pathogenesis. In recent years, endoplasmic reticulum stress (ERs), as an important regulatory mechanism, has been recognized to play a significant role in sepsis-induced ARDS. ERs regulate cellular stress responses by activating signaling pathways such as the unfolded protein response (UPR), thereby participating in the regulation of apoptosis, inflammatory responses, and oxidative stress, and consequently influencing lung tissue injury and repair. This article reviews the current research progress on ERs and its associated signaling pathways in sepsis-induced ARDS and explores their potential as therapeutic targets, with the aim of providing new insights into research and clinical interventions in this field.

**Key words** Sepsis-induced acute respiratory distress syndrome; Endoplasmic reticulum stress; Unfolded protein response; Research progress

脓毒症是宿主对感染反应失调而导致的器官功能障碍，死亡率较高[1,2]。2017 年全球约有 4 890 万例新发脓毒症病例，其中死亡 1 100 万例，约占全球所有死亡人数的 19.7%[3]。脓毒症的发病机制包括全身炎症反应失衡、免疫功能异常、线粒体损伤、自噬及内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ERs）等，最终导致多器官功能障碍（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）。在脓毒症导致的 MODS 中，肺是最常受累的靶器官[4]，表现为弥漫性肺泡损伤、快速进展的肺水肿和炎性细胞浸润[5]。脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）的死亡率高于其他类型的 ARDS[6,7]。内质网（endoplasmic reticulum，ER）是一种复杂的细胞器，负责蛋白质转运、蛋白质折叠以及蛋白质的翻译后修饰[8]。而且，该细胞器还是是钙信号转导、脂质和类固醇合成、糖类代谢的重要部位[9]。在 ERs 期间，未折叠蛋白反应（unfolded protein response，UPR）被激活，使 ER 功能恢复正常。然而，如果应激时间延长或超出 UPR 的调节能力，则会触发细胞凋亡，导致细胞损伤和器官功能受损[10]。本文探讨 ERs 在脓毒症相关 ARDS 中的关键作用，同时探索其潜在的治疗靶点和临床应用前景。

基金项目：上海市浦东新区科技发展基金事业单位民生科研专项（PKJ2023-Y12）

通信作者：李筱妍，E-mail：2415960869@qq.com，上海市浦东新区周浦镇周园路 1500 号

一、内质网应激与未折叠蛋白反应

ER 是细胞内最大的亚细胞结构之一，参与调控多种生物学功能[11]。ER 在新生蛋白质的正确折叠以及合成蛋白质向高尔基体的运输中起着重要作用。为了确保蛋白质的正确折叠，ER 通过多个 ER 相关的基因维持一个独特的环境，以在蛋白质载量与控制载量之间建立平衡[8]。在某些刺激下，如缺氧和脓毒症等因素均可能扰乱 ER 稳态平衡，引起蛋白质的错误折叠，从而导致 ERs[12~15]。当错误折叠蛋白质在 ER 中积累超过阈值时，真核细胞发出 ER-细胞核信号系统，通常称为“UPR”，以缓解 ERs 或诱导细胞凋亡[16]。UPR 是一把双刃剑，适度的激活可以保护细胞，但如果持续的激活就可能导致细胞功能障碍及死亡。其是一种从酵母菌到哺乳动物细胞均保留的经典信号通路，由肌醇酶 1（inositol-requiring enzyme 1，IRE1）、蛋白激酶 R 样内质网激酶（protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）和活化转录因子-6（activating transcription factor 6，ATF6）三种内质网跨膜蛋白启动[17]。这三种 ERs 蛋白同时具备类似传感器的作用，均含有一个 ER-膜外域，当错误折叠的蛋白质浓度高于临界水平时，该结构能够直接或间接地感知。未折叠的蛋白质会与 GRP78/BiP 的结合受体竞争，并在 GRP78/BiP 解离时激活三个传感器，进而触发 UPR[18]，激活下游通路，在细胞凋亡、炎症反应、氧化应激中发挥重要作用，见图 1。

二、内质网应激在脓毒症相关 ARDS 中的作用机制

1. ERs 与细胞凋亡：脓毒症相关 ARDS 常伴随 ERs 的激活，这一过程在肺泡内皮细胞和免疫细胞中尤为显著。感染会导致 ER 功能失调，进而激活 UPR。UPR 旨在恢复 ER 的正常功能，但如果应激持续或过于严重，则可能导致细胞凋亡。PERK 是一种跨膜蛋白，在 ERs 下发生寡聚化并磷酸化自身及其底物，包括真核翻译起始因子-2α（eIF2α）。eIF2α 的磷酸化促进活化转录因子-4（ATF4）表达，ATF4 在 UPR 中作为主转录因子发挥作用，而且选择性地增加转录因子 C/EBP 同源蛋白（C/EBP-homologous protein，CHOP）和 DNA 损伤诱导蛋白 34（GADD34）的形成，进而诱导细胞凋亡[19]。CHOP 不仅是 ATF4 的转录靶点，同时也是 ATF6 和基因 X 盒结合蛋白（XBP1）的转录靶点，在细胞凋亡中起着重要作用[20]。ERs 诱导的细胞凋亡途径涉及 Bcl-2 家族成员[21]。

UPR 诱导的细胞凋亡途径在肺损伤中起着重要作用。研究表明，经过脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）处理的小鼠肺组织中凋亡通路相关蛋白水平显著增加，包括 CHOP、XBP1、ATF-6、ATF-4 和磷酸化的 eIF2α[15]。在盲肠结扎和穿刺（cecum ligation and puncture，CLP）诱导的脓毒症相关 ARDS 模型中，发现 PERK、eIF2-α、ATF4 和 CHOP mRNA 的表达水平增加[22]。与对照组相比，CLP 组的抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平显著降低，而促凋亡蛋白 Bax 水平增加。

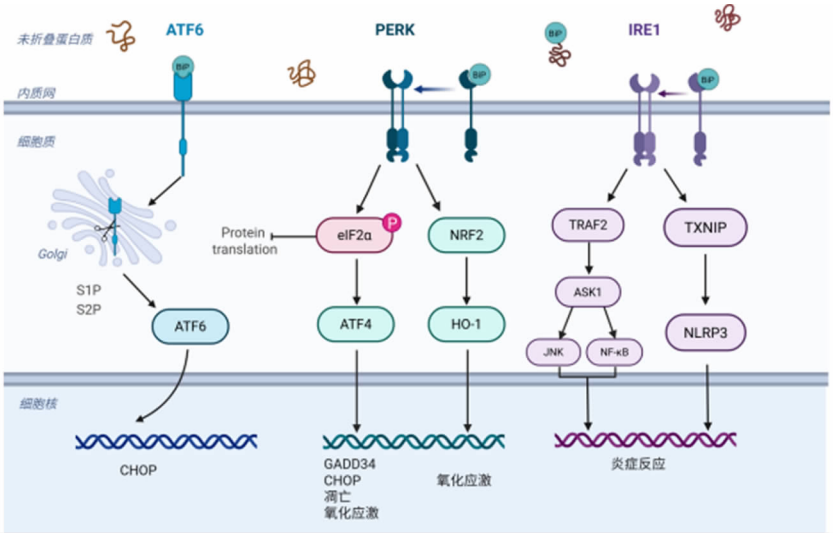



图 1　内质网应激激活的 3 条 UPR 信号通路及其下游效应

靶向 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 通路的干预措施通过抑制细胞凋亡在 ARDS 中可能发挥治疗作用。西维来司他纳(Sivelestat sodium,SIV)是一种中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂,通过抑制中性粒细胞弹性蛋白酶活性在临床 ARDS 治疗中发挥较好的疗效。研究发现,SIV 可显著降低 ERs 相关蛋白(包括 p-PERK、ATF4、eIF2a 和 CHOP)和促凋亡蛋白(包括 Bcl-2、Bax)的表达水平,提示其可能通过抑制细胞凋亡来缓解 LPS 诱导的急性肺损伤[23]。

ERs 介导的 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路是脓毒症相关 ARDS 中诱导细胞凋亡的重要分子机制。持续激活的 UPR 可通过调控 Bcl-2 家族蛋白表达失衡,促进肺泡上皮细胞和内皮细胞凋亡,加重肺组织损伤,而靶向 ERs 相关信号通路的干预措施能够有效抑制细胞凋亡并改善肺损伤,提示 ERs 相关凋亡通路有望成为脓毒症相关 ARDS 的重要治疗靶点。

2. ERs 与炎症反应:ERs 通过调控关键的炎症信号通路,进一步加剧炎症反应,最终导致肺组织损伤。一方面,IRE1α 可与肿瘤坏死因子受体相关因子-2(tumor necrosis factor receptor associated factor 2,TRAF2)和凋亡信号调节激酶-1(apoptosis signal-regulating kinase 1,MAP3K5/ASK1)相互作用并磷酸化,进一步激活下游靶标 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK/MAPK8/SAPK1),增强细胞炎症反应[24]。TRAF2 还可与 kappa B 抑制因子激酶(inhibitor of kappa B kinase,IKK)相结合,从而促进 IkB 蛋白的降解,诱导核因子 κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)核易位[25],后者结合到细胞核中 DNA 的特定靶点,启动靶基因的转录和表达,释放白细胞介素(interleukin,IL)-2、IL-6 及其他炎症因子[26]。另一方面,IRE1α 的过度激活还可诱导硫氧还蛋白互作蛋白的表达,进一步激活核苷酸结合寡聚化样(nucleotide-binding oligomerization domain-like,NOD)受体热蛋白结构域相关蛋白-3(NLR familypyrin domain containing 3,NLRP3)炎症小体,促进 IL-1β 的成熟和分泌[27]。

UPR 激活的炎症反应通过调控上述关键通路,放大了脓毒症诱导的肺部损伤。Kim 等[15]发现,LPS 处理 48h 后,小鼠肺组织中 GRP78 的免疫荧光染色显著增强。在蛋白质印迹实验中,小鼠肺组织核蛋白提取物中 NF-κB p65 的表达水平显著升高。同时,小鼠的肺泡灌洗液中炎症细胞(如巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞)的数量显著增加,CT 扫描结果显示双侧弥漫性磨玻璃影,并伴有双肺野明显的沿支气管血管束分布的支气管管壁增厚。Li 等[28]报道,腹膜内注射 LPS 诱导的 ARDS 小鼠肺组织中,IRE1 信号通路蛋白的表达增加。同时,检测到肺部 JNK 通路的激活,包括 p-JNK 和 c-Jun 的升高。

ERs 可影响多种先天性和适应性免疫细胞的分化和功能。在巨噬细胞中,IRE1α-XBP1 通路可调控 TLR2 和 TLR4 下游细胞因子和趋化因子的产生[29]。IRE1α-XBP1 通路还可以控制树突状细胞的发育和功能,在树突状细胞中,XBP1 的缺失常常会导致 $CD8\alpha^+$ 树突状细胞的表型抗原呈递缺陷[30]。此外,在含核苷酸结合寡聚化结构域-2(NOD2)刺激后,含酶结构域-1(laccase domain containing-1,LACC1)与 3 种 UPR 受体的结合,可增加细胞因子的产生和巨噬细胞清除细菌的效率[31]。

NF-κB 信号通路是脓毒症相关 ARDS 炎症损伤的重要通路。研究表明,4-苯基丁酸(4-PBA)通过抑制 ERs,减少 NF-κB/IκB 信号通路的激活,从而缓解 LPS 诱导的肺部炎症反应[15]。4-PBA 降低了 LPS 处理小鼠肺组织中与 UPR 相关的蛋白(如 XBP-1、ATF-6、ATF-4 及 eIF2α 的磷酸化)的表达,并显著减少支气管肺泡灌洗液中炎性细胞数量,同时下调了肺组织中干扰素-γ、肿瘤坏死因子-α、IL-1β及细胞间粘附分子-1 等炎症因子的水平。此外,布托啡诺通过抑制 NF-κB 通路,阻断 M1 巨噬细胞的极化,从而减轻脓毒症诱导的小鼠肺组织损伤,并降低其死亡率[32]。

ERs 通过激活 IRE1α/TRAF2/JNK、NF-κB 及 NLRP3 炎症小体等多条炎症信号通路,促进炎症介质的释放和免疫细胞功能失衡,从而加剧脓毒症相关 ARDS 的肺组织损伤。同时,ERs 还参与先天性和适应性免疫应答的调控,在疾病进展中发挥重要作用。靶向 ERs 及其下游炎症信号通路能够有效减轻肺部炎症反应和组织损伤,为脓毒症相关 ARDS 的治疗提供新的潜在干预靶点。

3. ERs 与氧化应激:氧化应激(oxidative stress,OS)在脓毒症相关 ARDS 的病理过程中扮演着重要角色。在脓毒症病理状态下,ERs 会使细胞内活性氧(reactive oxygen species,ROS)的生成增加。ROS 的过度产生不仅影响细胞的正常功能,还会导致细胞损伤,加速脓毒症的发展[33]。PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 通路可介导 ROS 的产生。GADD34 是 CHOP 的直接靶基因,可通过增加蛋白质合成在细

胞中产生 ROS。CHOP 可以激活编码 ER 氧化酶的内质网氧化还原酶-1α(ERO-1α)[34],促进 ER 蛋白的氧化。另外,核转录因子红系相关因子-2(nuclear factor erythroid-related factor 2,NRF2)是一种控制氧化应激调节的转录因子,它是一种新型的 PERK 底物[35]。被激活的 NRF2 可诱导调控下游一系列的抗氧化因子表达。其中,血红素氧合酶(heme oxygenase,HO-1)是 NRF2 调控的下游关键靶基因之一,在对抗氧化应激损伤中发挥重要作用。

Wang 等[36]发现 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 通路也可以通过生成过量的 ROS 干扰 ER 稳态并启动肺内皮细胞凋亡,LPS 诱导后的小鼠肺组织中的超氧化物歧化酶、丙二醛及 ROS 水平显著高于对照组。Wang 等[37]发现,在 A549 肺上皮细胞中加入 LPS 诱导体外肺损伤模型,经 LPS 处理的细胞内 CHOP、GRP78 等应激相关标志物表达显著升高,ROS 水平显著增加。

PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 通路在 ERs 介导的氧化应激(oxidative Stress,OS)过程中发挥重要作用。HO-1 可催化游离血红素产生一氧化碳,并通过上调 IL-10 的表达发挥抗炎作用。Chen 等[22]发现 HO-1 通过抑制该通路来减少肺内皮细胞凋亡,从而减轻肺组织损伤。另外,沉默信息调节因子 1 是巨噬细胞自我更新的关键调节因子[38],与细胞凋亡、自噬、炎症等过程密切相关[39]。它可下调 CHOP 通路中相关蛋白的表达,通过调节 ERs 和减轻 OS 反应,对 LPS 诱导的急性肺损伤细胞发挥保护作用[36]。

ERs 与氧化应激之间存在复杂而密切的相互作用,持续激活的 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路可促进 ROS 过度生成,破坏细胞氧化还原稳态,进而诱导肺细胞凋亡并加重脓毒症相关 ARDS 的肺组织损伤。同时,激活 NRF2/HO-1 等抗氧化防御机制或抑制 ERs 相关信号通路均可有效减轻氧化应激损伤,提示 ERs 介导的氧化应激网络可能成为脓毒症相关 ARDS 的重要干预靶点。

总之,ERs 在脓毒症相关 ARDS 中通过一系列复杂的信号网络共同促进肺组织损伤的发生和发展。这些信号通路进一步激活细胞凋亡、炎症反应和氧化应激等病理过程,三者相互交织,构成 ARDS 病理变化的核心机制。针对上述信号通路的干预策略(如抗炎介质和抗氧化剂)已在动物模型中显示出良好的治疗潜力,提示靶向 ERs 可能成为未来治疗脓毒症相关 ARDS 的有效策略。然而,目前关于 ERs 参与脓毒症相关 ARDS 的研究仍存在一定局限性。首先,现有证据主要来源于细胞实验和动物模型,而脓毒症相关 ARDS 患者体内 ERs 相关信号通路的动态变化及其临床意义尚未得到充分阐明。其次,ERs 与炎症反应、线粒体功能障碍、自噬及细胞焦亡等多种病理过程之间存在广泛的交叉调控,其具体作用机制及关键调控节点仍需进一步明确。未来研究应进一步结合单细胞测序、空间转录组学、多组学联合分析等先进技术,系统解析 ERs 在脓毒症相关 ARDS 发生发展过程中的时空动态特征及细胞特异性作用机制。同时,应加强 ERs 相关生物标志物的筛选与验证,探索其在疾病早期诊断、严重程度评估及预后预测中的应用价值。此外,还需开展更多高质量临床研究和随机对照试验,以验证靶向 ERs 治疗策略的安全性和有效性,推动基础研究成果向临床转化,为脓毒症相关 ARDS 的精准治疗提供新的理论依据和干预靶点。

综上,ERs 及其相关的 UPR 在脓毒症相关 ARDS 疾病过程中发挥关键的作用,通过调控细胞凋亡、炎症反应和氧化应激等过程,影响肺组织的损伤与修复。未来应深入探讨 ERs 在脓毒症相关 ARDS 中的潜在作用,尤其是在调控 UPR 通路和炎症反应方面。针对 ERs 的靶向治疗可能为改善脓毒症相关 ARDS 的临床预后提供新的希望,最终实现更为精准和个性化的医疗干预。

## 参 考 文 献


1 Singer M,Deutschman CS,Seymour CW,et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA,2016,315(8):801-810.

2 Chiu C,Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock[J]. Curr Opin Anaesthesiol,2021,34(2):71-76.

3 Rudd KE,Johnson SC,Agesa KM,et al. Global regional and national sepsis incidence and mortality 1990-2017:analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet,2020,395(10219):200-211.

4 Li W,Li D,Chen Y,et al. Classic signaling pathways in alveolar injury and repair involved in sepsis-induced ALI/ARDS:new research progress and prospect [J]. Dis Markers,2022,2022:6362344.

5 Thompson BT,Chambers RC,Liu KD. Acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med,2017,377(6):562-572.

6 Englert JA,Bobba C,Baron RM. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome [J]. JCI Insight,2019,4(2):e124061.

7 Bellani G,Laffey JG,Pham T,et al. Epidemiology patterns of care and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. JAMA,2016,315(8):788-800.

8 Khan MM,Yang WL,Wang P. Endoplasmic reticulum stress in sepsis [J]. Shock,2015,44(4):294-304.

9 Schwarz DS,Blower MD. The endoplasmic reticulum:structure,func-

tion and response to cellular signaling [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(1): 79-94.
10 Li L, Peng X, Guo L, et al. Sepsis causes heart injury through endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis signaling pathway [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(5): 964-971.
11 Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease [J]. Nature, 2016, 529(7586): 326-335.
12 Ajoolabady A, Wang S, Kroemer G, et al. ER stress in cardiometabolic diseases: from molecular mechanisms to therapeutics [J]. Endocr Rev, 2021, 42(6): 839-871.
13 Minamino T, Komuro I, Kitakaze M. Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease [J]. Circ Res, 2010, 107(9): 1071-1082.
14 Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(7): 519-529.
15 Kim HJ, Jeong JS, Kim SR, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress alleviates lipopolysaccharide-induced lung inflammation through modulation of NF-κB/HIF-1α signaling pathway [J]. Sci Rep, 2013, 3: 1142.
16 Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology [J]. Annu Rev Pathol, 2015, 10: 173-194.
17 Wang S, Kaufman RJ. The impact of the unfolded protein response on human disease [J]. J Cell Biol, 2012, 197(7): 857-867.
18 Chen X, Shi C, He M, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 352.
19 Hu H, Tian M, Ding C, et al. The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection [J]. Front Immunol, 2018, 9: 3083.
20 Vivas W, Weis S. Tidy up - The unfolded protein response in sepsis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 980680.
21 Zong WX, Li C, Hatzivassiliou G, et al. Bax and bak can localize to the endoplasmic reticulum to initiate apoptosis [J]. J Cell Biol, 2003, 162(1): 59-69.
22 Chen X, Wang Y, Xie X, et al. Heme oxygenase-1 reduces sepsis-induced endoplasmic reticulum stress and acute lung injury [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 9413876.
23 Weng J, Liu D, Shi B, et al. Sivelestat sodium alleviated lipopolysaccharide-induced acute lung injury by improving endoplasmic reticulum stress [J]. Gene, 2023, 884: 147702.
24 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.
25 Chaudhari N, Talwar P, Parimisetty A, et al. A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress [J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 213.
26 Bhatt D, Ghosh S. Regulation of the NF-κB-Mediated transcription of inflammatory genes [J]. Front Immunol, 2014, 5: 71.
27 Lerner AG, Upton JP, Praveen PV, et al. IRE1α induces thioredoxin-interacting protein to activate the NLRP3 inflammasome and promote programmed cell death under irremediable ER stress [J]. Cell Metab, 2012, 16(2): 250-264.
28 Li C, Ma D, Chen Y, et al. Selective inhibition of JNK located on mitochondria protects against mitochondrial dysfunction and cell death caused by endoplasmic reticulum stress in mice with LPS induced ALI/ARDS [J]. Int J Mol Med, 2022, 49(6): 85.
29 Martinon F, Chen X, Lee AH, et al. TLR activation of the transcription factor XBP1 regulates innate immune responses in macrophages [J]. Nat Immunol, 2010, 11(5): 411-418.
30 Osorio F, Tavernier SJ, Hoffmann E, et al. The unfolded-protein-response sensor IRE-1α regulates the function of CD8α + dendritic cells [J]. Nat Immunol, 2014, 15(3): 248-257.
31 Huang C, Hedl M, Ranjan K, et al. LACC1 required for NOD2-induced ER stress-mediated innate immune outcomes in human macrophages and LACC1 risk variants modulate these outcomes [J]. Cell Rep, 2019, 29(13): 4525-4539.
32 Luan G, Pan F, Bu L, et al. Butorphanol promotes macrophage phenotypic transition to inhibit inflammatory lung injury via κ receptors [J]. Front Immunol, 2021, 12: 692286.
33 王雨柔, 徐欣欣, 占成业, 等. 脓毒症相关性膈肌功能障碍的研究现状 [J]. 内科急危重症杂志, 2024, 30(3): 267-269.
34 Marciniak SJ, Yun CY, Oyadomari S, et al. CHOP induces death by promoting protein synthesis and oxidation in the stressed endoplasmic reticulum [J]. Genes Dev, 2004, 18(24): 3066-3077.
35 Cullinan SB, Diehl JA. Coordination of ER and oxidative stress signaling: the PERK/Nrf2 signaling pathway [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2006, 38(3): 317-332.
36 Wang F, Ma J, Wang J, et al. SIRT1 ameliorated septic associated-lung injury and macrophages apoptosis via inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. Cell Signal, 2022, 97: 110398.
37 Wang QL, Yang L, Peng Y, et al. Ginsenoside Rg1 Regulates SIRT1 to Ameliorate Sepsis-Induced Lung Inflammation and Injury via Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammation [J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 6453296.
38 Imperatore F, Maurizio J, Vargas Aguilar S, et al. SIRT1 regulates macrophage self-renewal [J]. EMBO J, 2017, 36(16): 2353-2372.
39 Alves-Fernandes DK, Jasiulionis MG. The role of SIRT1 on DNA damage response and epigenetic alterations in cancer [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3153.

(2025-04-02 收稿 2026-06-22 修回)