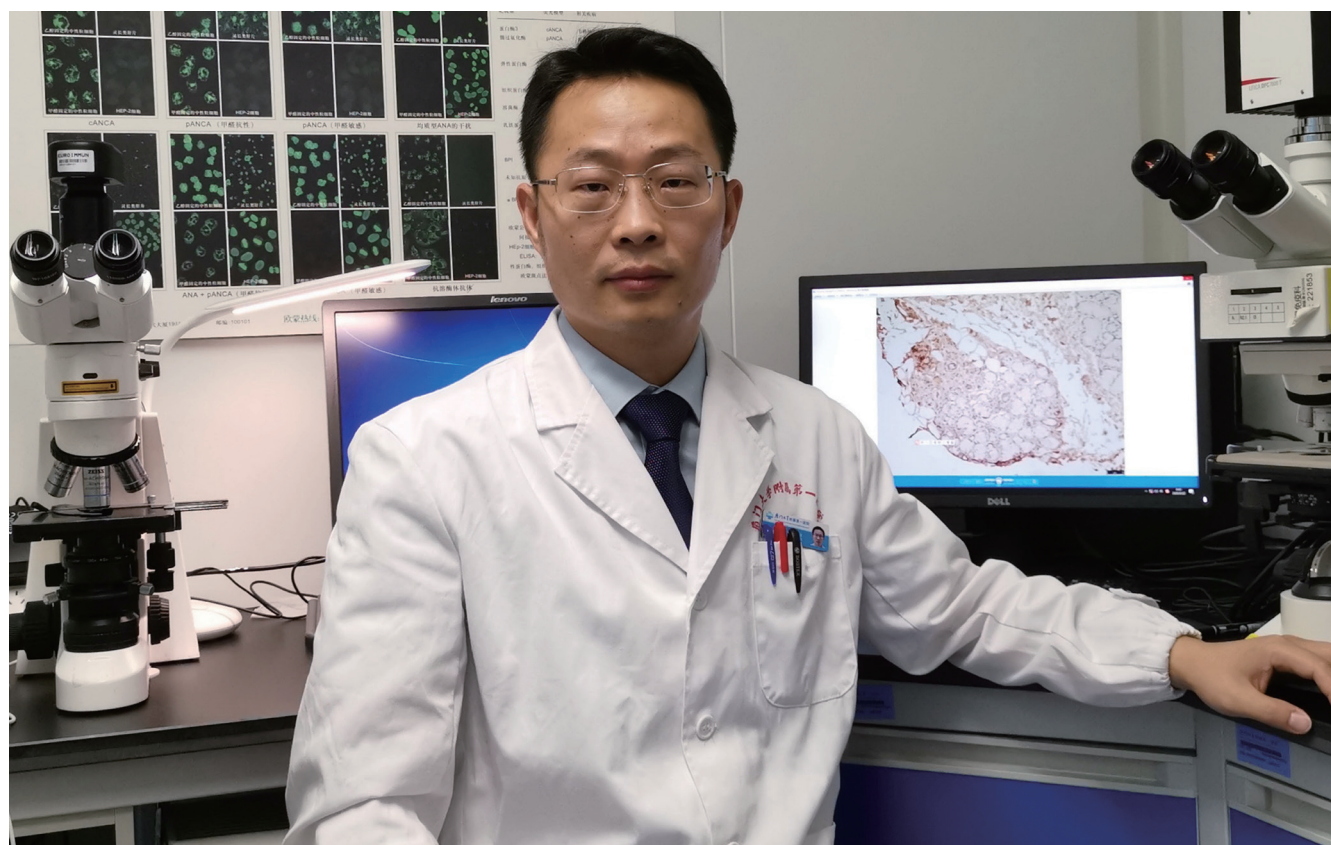


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

2020 年 8 月 28 日      第 28 卷      第 16 期      (Volume 28 Number 16)



**16/2020**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

- 745 胃肠超声造影在胃十二指肠疾病诊断中的临床应用

唐振华, 危安, 张艳银, 邹倩, 阳仔怡

- 755 免疫检查点抑制剂的毒副作用及其管理

李文宇, 李灵常, 霍介格

### 基础研究

- 765 PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系

孙建贺, 侯计平, 康永振

### 临床研究

- 777 胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术的护理干预分析

王青, 雷鑫明

- 782 超敏C反应蛋白在不同亚型肠易激综合征的表达及其与炎症因子的相关性

张瑜, 张露, 李双, 吴夏鑫, 毕雅昕, 胡旭, 陈雨晴, 袁媛

### 文献综述

- 789 外泌体及其成分在胰腺癌转移中的作用

刘南斌, 许艳, 施宝民

- 796 早期预测急性胰腺炎严重程度的血清标志物概况及展望

颜学波, 申鼎成

- 802 热休克蛋白5与炎症性肠病研究进展

高菲, 范恒

### 临床实践

- 807 原发性肝癌血流量与血清高迁移率族蛋白B1及微血管侵犯相关性的初步研究

黄晓朕, 李浩

### 研究快报

- 813 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价

杜鹃, 郑维平, 冯银宏

## 消 息

- 754 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
764 《世界华人消化杂志》栏目设置  
795 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
812 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯  
818 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

沈东炎, 厦门大学附属第一医院副主任检验技师, 厦门大学副教授, 厦门大学博士研究生导师, 厦门市A类创新人才, 中国抗癌协会肿瘤样本整合分会委员, 一直致力于消化道恶性肿瘤发病机制和抗药性机理研究, 并在结肠癌、胆管癌、抗胆管癌效应物筛选以及抗药性研究等方面取得了一定的研究成果. 主持国家自然科学基金三项, 以及多项省市级胆管癌课题, 以第一作者或通讯作者在 *Cancer Letters*, *Mol Cell Biol*, *Cancer Sci*, *Liver Int* 等SCI源杂志发表论文共34篇; 研究成果《有关胆管癌的耐药机制与药物筛选相关研究》项目作为第二完成人获得2013年厦门市科技进步二等奖, 以及《抗癌效应物及肿瘤耐药性标志物的应用研究》项目作为第一完成人获得2014年厦门市科技进步二等奖.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-08-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 28 Number 16 August 28, 2020

### EDITORIAL

- 745 Clinical application of gastrointestinal contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of gastric duodenal diseases  
*Tang ZH, Wei A, Zhang YY, Zou Q, Yang ZY*
- 755 Side effects and management in immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors  
*Li WY, Li LC, Huo JG*

### BASIC RESEARCH

- 765 Clinical significance of expression of PPP1R105 in hepatocellular carcinoma  
*Sun JH, Hou JP, Kang YZ*

### CLINICAL RESEARCH

- 777 Effects of nursing intervention in patients undergoing stent placement for gastrointestinal stenosis or obstruction  
*Wang Q, Lei XM*
- 782 Serum levels of high sensitive C-reactive protein and tumor necrosis factor- $\alpha$  in different subtypes of irritable bowel syndrome and their correlation  
*Zhang Y, Zhang L, Li S, Wu XX, Bi YX, Hu X, Chen YQ, Yuan Y*

### REVIEW

- 789 Role of exosomes and their components in pancreatic cancer metastasis  
*Liu NB, Xu Y, Shi BM*
- 796 Overview and prospect of serum markers for early prediction of severity of acute pancreatitis  
*Yan XB, Shen DC*
- 802 Heat shock protein 5 and inflammatory bowel disease  
*Gao F, Fan H*

### CLINICAL PRACTICE

- 807 Correlation of blood flow in hepatocellular carcinoma with serum high mobility group box protein 1 and microvascular invasion: A preliminary study  
*Huang XY, Li H*

### RAPID COMMUNICATION

- 813 Clinical characteristics and efficacy evaluation of antiviral therapy in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection  
*Du J, Zheng WP, Feng YH*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 28 Number 16 August 28, 2020

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Dong-Yan Shen, Associate Professor, Biobank, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, No. 55 Zhenhai Avenue, Xiamen 361003, Fujian Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** August 28, 2020

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 热休克蛋白5与炎症性肠病研究进展

高菲, 范恒

**高菲, 范恒**, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

高菲, 主要从事消化疾病相关研究.

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81774093, 8190141912.

**作者贡献分布:** 本文综述由高菲完成; 范恒审校.

**通讯作者:** 范恒, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. fanheng009@aliyun.com

**收稿日期:** 2020-05-25

**修回日期:** 2020-06-05

**接受日期:** 2020-07-05

**在线出版日期:** 2020-08-28

### Heat shock protein 5 and inflammatory bowel disease

Fei Gao, Heng Fan

**Fei Gao, Heng Fan**, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

**Supported by:** National Nature Science Foundation of China, Nos. 81774093, 8190141912.

**Corresponding author:** Heng Fan, Professor, Chief Physician, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@aliyun.com

**Received:** 2020-05-25

**Revised:** 2020-06-05

**Accepted:** 2020-07-05

**Published online:** 2020-08-28

### Abstract

Inflammatory bowel disease is a kind of chronic recurrent

intestinal inflammatory disease whose occurrence and development are affected by the integrity of the mucosal barrier. As the main component of the mucosal barrier, intestinal epithelial cells mainly include Paneth cells, goblet cells, etc. Heat shock protein 5 is a key factor for endoplasmic reticulum stress, and it affects the survival and apoptosis of intestinal epithelial cells mainly through endoplasmic reticulum stress pathways, and then participates in the process of inflammatory bowel disease.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Heat shock protein 5; Inflammatory bowel disease; Endoplasmic reticulum homeostasis; Apoptosis; Inflammatory response

**Citation:** Gao F, Fan H. Heat shock protein 5 and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(16): 802-806

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/802.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i16.802>

### 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性复发性肠道炎症性疾病, 黏膜屏障的完整性影响疾病的发生发展, 肠上皮细胞作为黏膜屏障的主要构成包括Paneth细胞、杯状细胞等. 热休克蛋白5是一种内质网应激的关键因子, 主要通过内质网应激途径对肠上皮细胞的存活及凋亡产生影响, 进而参与IBD的进程.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 热休克蛋白5; 炎症性肠病; 内质网稳态; 细胞凋亡; 炎症反应

**核心提要:** 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发生时, 肠上皮细胞内质网过度应激, 热休克蛋白5(heat shock protein 5, HSPA5)的致细胞凋亡作用远大于其保护细胞的作用, 因此, 可以将过表达的HSPA5看作是IBD肠上皮细胞存活的危险因素。

**文献来源:** 高菲, 范恒. 热休克蛋白5与炎症性肠病研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(16): 802–806

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/802.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.802>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病, 是一种反复发作的慢性非特异性肠道炎性疾病, 其发病机制涉及遗传、环境、肠道屏障和免疫等多个方面, 目前并不十分明确。我国现有的流行病学资料统计数据显示, IBD患病率、发病率均呈上升趋势, 已成为我国的常见病和多发病。但目前针对IBD的治疗欠佳, 大部分治疗方法及药物只能缓解病情, 患者需要长期靠药物维持病情稳定, 然而疾病仍易复发。因此, 寻找新的研究方向以便更有效治疗IBD迫在眉睫。

热休克蛋白5 (heat shock protein 5, HSPA5)又名葡萄糖调节蛋白78 (glucose-regulated protein78, GRP78)和免疫球蛋白重链结合蛋白, 其主要存在于内质网中, 属于热休克蛋白70家族, 参与多种疾病的发生及发展<sup>[1]</sup>, 抑制HSPA5/GRP78对癌症和细菌及病毒感染都有治疗作用, 可作为多种疾病的治疗靶点, 在IBD治疗上也存在潜在可能<sup>[2,3]</sup>。HSPA5 N端的ER信号序列和C端的KDEL检索序列是区别于其他Hsp70蛋白独特的结构特征, 使HSPA5能够转移到内质网并保持内质网蛋白的形式<sup>[4]</sup>。HSPA5具有调控内质网稳态、介导内质网相关细胞凋亡、调控炎症信号通路等与IBD发病相关的作用。有研究表明HSPA5/GRP78 mRNA和蛋白表达水平在IBD患者及鼠的肠组织中显著高表达<sup>[5,6]</sup>, 尤其是在具有发达内质网结构的肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)中, 当IECs内质网稳态受到破坏时易发生内质网应激<sup>[7]</sup>。但HSPA5在IBD发展过程中具体的作用机制仍不清楚, 本文从HSPA5的功能入手, 就HSPA5对IBD发病的影响作一概述。

## 1 HSPA调控内质网稳态

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)主要是指蛋白质合成受到病原体、炎性因子、缺血缺氧等持续性刺激后内质网内大量错误折叠或未折叠蛋白蓄积导

致的内质网生理功能紊乱<sup>[7,8]</sup>。HSPA5作为内质网应激的关键因子, 能够通过多条途径减少内质网腔内的未/错折叠蛋白, 恢复内质网稳态。

未受刺激时, HSPA5与肌醇需要蛋白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)、活化转录因子6 (activating transcription factor-6, ATF6) 3种应激信号跨膜感受蛋白稳定结合并处于无活性状态; 当受到病原体、炎性因子、缺血缺氧等持续性刺激时诱导内质网应激, 在内质网中聚集的未折叠或错误折叠蛋白竞争结合内质网分子伴侣HSPA5, 使HSPA5与IRE1、PERK、ATF6解离, 激活下游信号转导, 引发一系列反应来处理错/未折叠蛋白, 恢复内质网稳态, 这些反应称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)<sup>[9]</sup>。

首先, 当ERS发生时, HSPA5与PERK解离后使之发生磷酸化, 其激酶域结构被激活, 进一步活化eIF2 $\alpha$ , 活化的eIF2 $\alpha$ 在蛋白合成的早期与葡萄糖糖基转移酶及tRNA形成三聚体复合物, 从而导致整体翻译停滞, 但允许翻译适应性UPR必需的蛋白质<sup>[10]</sup>, 从而阻止ERS早期未/错折叠蛋白的合成。其次, HSPA5一方面可以通过核苷酸结合域和底物结合域两个结构域, 直接与未/错折叠蛋白结合使其正确折叠<sup>[4]</sup>; 另一方面, HSPA5与IRE1、ATF6解离后使之发生磷酸化, 活化的IRE1激活下游因子XBP1形成有活性的转录因子-XBP1s, ATF6活化后释放出N末端片段与通用型核转录因子NF-Y片段结合形成异源二聚体, XBP1s和异源二聚体都作用于ERS元件(ERSE)的特定序列上调HSPA5<sup>[11,12]</sup>, 从而正确折叠未/错折叠蛋白。最后, HSPA5参与内质网相关降解(reticulum-associated degradation, ERAD), 即错误折叠的蛋白质则被识别后从内质网运输到胞浆中, 随后被蛋白酶泛素化和降解的过程。动物细胞中, IRE1 $\alpha$ 和IRE1 $\beta$ 是IRE1的2种细胞亚型, IRE1 $\alpha$ 是UPR中的主要参与者, 新的研究表明, 内质网应激时, HSPA5与IRE1 $\alpha$ 解离, 激活IRE1 $\alpha$ 信号通路, 活化XBP1, XBP1s的过度表达增加了ERAD成分Sel1L、Hrd1和Os9的表达<sup>[13]</sup>, 促进未/错折叠蛋白的降解; 此外, HSPA5负责维持ER在蛋白质转运过程中的通透性屏障, 以错误折叠的蛋白质为靶点进行逆行转运, 使其能被蛋白酶体降解<sup>[14]</sup>。HSPA5阻止未/错折叠蛋白的合成、使已合成的蛋白正确折叠, 促使不能正确折叠的蛋白降解, 从而减少内质网内未/错折叠蛋白, 恢复内质网稳态, 利于细胞存活。

IBD的一个主要特征是杯状细胞病理学, 通常被描述为杯状细胞耗竭。杯状细胞是肠粘膜屏障第一道防线黏液层的主要构成, 它的耗竭大大减弱了其阻止抗原接



触肠腔细胞的能力。MUC2是消化道中的杯状细胞主要分泌黏蛋白, 其合成的复杂性使其容易在内质网中错折叠, 杯状细胞凋亡由错误折叠的MUC2增加引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高所驱动的, 纠正MUC2折叠, 抑制活性氧, 减轻内质网应激, 挽救细胞凋亡<sup>[15]</sup>。有研究发现小鼠的杯状细胞中MUC2蛋白错误折叠, 引起HSPA5上调, ERS和UPR被激活, 开始时HSPA5代偿性增高以处理错折叠的MUC2蛋白, 然而持续的ERS会导致肠黏膜屏障损伤并诱发肠道炎症, 其肠道病变表现为杯状细胞缺失、中性粒细胞浸润、肠上皮损伤, 与人的UC表现相似, 此时HSPA5过表达。杯状细胞对应激源高度敏感, 导致它们在早发性结肠炎期间优先凋亡, 这可能是使疾病持续发展的早期事件之一。内质网应激早期, HSPA5上调增强MUC2的折叠, 有助于缓解杯状细胞的损耗, 保持黏膜屏障的完整性, 更好地管理IBD<sup>[16]</sup>。

## 2 HSPA5介导凋亡信号通路

当ERS剧烈持续时, 未折叠蛋白反应不能完全代偿缓解细胞损害, 为维持内稳态, UPR将激活细胞凋亡信号通路, 如C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)途径、Jun-N-末端激酶(c-Jun-N-terminal kinase, JNK)/p-JNK途径、Caspase途径等<sup>[17]</sup>。

IRE1与GRP78/HSPA5解离后会触发IRE1寡聚化以促进激酶结构域发生自身磷酸化, 然后与肿瘤坏死因子受体相关因子2和凋亡信号调节激酶1结合形成复合物, 导致JNK下游激活<sup>[18]</sup>。

PERK与GRP78/HSPA5解离后会自体磷酸化和低聚化, eIF2 $\alpha$ 磷酸化能够使ATF4表达增加, 使ATF4介导的CHOP活化。ATF6与GRP78/HSPA5解离后被转运至高尔基体, 由S1P和S2P两种蛋白酶顺序切割。被切下的ATF6 N端胞质结构域进入细胞核, 与ATF/cAMP反应元件SANO和内质网应激反应元件结合, 激活靶基因CHOP<sup>[19]</sup>。IRE1途径激活的JNK可以上调CHOP的表达<sup>[20]</sup>。ERS的3条通路都能诱导CHOP激活, 而ATF4被认为是主要诱导CHOP转录的因子。

正常状态下Caspase 12与GRP78/HSPA5形成复合体而滞留于内质网表面, 使Caspase 12处于无活性状态。当内质网应激持续24 h后, Caspase 12与GRP78/HSPA5发生解离, 游离的Caspase 12直接激活Caspase 9继而活化Caspase 3等引起一系列下游级联反应, 最终导致细胞凋亡, 因此游离的Caspase 12可不经线粒体细胞色素c和凋亡蛋白酶激活因子-1途径直接导致细胞凋亡<sup>[21]</sup>。人类的Caspase4与鼠类的Caspase12是同源蛋白质, 二者具有基因序列同源性<sup>[22]</sup>。

细胞凋亡本是ERS过强时的一种保护机制, 以清除多余的受损细胞, 可减少组织受损, 但对于IBD而言, 肠上皮细胞凋亡过度形成“凋亡漏”, 破坏了肠道屏障, 使病原体轻易进入肠道引发炎症, 未被吞噬清除的凋亡细胞引发免疫调节失常<sup>[23-25]</sup>, 伴随数量的减少, IECs抗菌、抗病毒、调节肠道内稳态等功能减弱<sup>[7]</sup>。郭腾飞等<sup>[26]</sup>发现与空白对照组比较, 葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的结肠炎小鼠结肠组织中GRP78/HSPA5、ATF6和CHOP mRNA和蛋白表达水平升高。GRP78/HSPA5主要表达于结肠上皮细胞的胞质及胞膜, ATF6主要表达于结肠上皮细胞的胞质及胞核, CHOP主要表达于结肠上皮细胞的胞核中, 表明GRP78/HSPA5-ATF6-CHOP通路相关分子可能在DSS诱导的小鼠结肠炎的发生、发展中起重要作用。沈雁等<sup>[27]</sup>研究发现与DSS空白组比较, 模型组小鼠结肠组织IECs凋亡数明显增多, GRP78/HSPA5、Caspase-12和Caspase-3蛋白表达水平明显升高, GRP78mRNA的表达亦上调。而与模型组比较, 小檗碱(Berberine, BBR)组IECs凋亡数明显下降, 小鼠结肠组织GRP78/HSPA5、Caspase-12、Caspase-3蛋白表达水平与HSPA5mRNA的表达水平均下调, 表明BBR有效减轻UC小鼠的结肠炎症, 其机制可能与抑制HSPA5下调ERS水平, 抑制ERS介导的Caspase-12/Caspase-3凋亡信号通路活化有关。

## 3 HSPA5激活核转录因子 $\kappa$ B炎症信号通路

应激状态下, HSPA5从内质网上解离和IRE1、PERK和ATF6链接状态, 激活这3个基因相关通路及其下游调控的核转录因子 $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)炎症信号通路, 引起炎症反应。当应激过度时, HSPA5过表达, 炎症反应也相应过度增强, 损伤机体组织器官, 引起病变。

PERK的激活和伴随的翻译抑制导致核转录因子 $\kappa$ B抑制分子(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)  $\alpha$ 合成减少, NF- $\kappa$ B入核增加, 短寿命I $\kappa$ B蛋白与长寿命NF- $\kappa$ B蛋白的比例失衡, 从而致NF- $\kappa$ B的激活, 独立于I $\kappa$ B磷酸化<sup>[28]</sup>。IRE-1与TRAF-2结合后能募集核因子 $\kappa$ B抑制蛋白激酶触发I $\kappa$ B激酶和I $\kappa$ B磷酸化。ATF6通过蛋白激酶B磷酸化激活NF- $\kappa$ B。

大量研究已经证实IBD的炎性损伤与NF- $\kappa$ B过度或持续激活密切相关。激活后的NF- $\kappa$ B入核诱导TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL1 $\beta$ 等炎症因子的表达, 使得肠道屏障破坏, 而这些细胞因子又能够作为NF- $\kappa$ B的刺激剂, 可进一步活化NF- $\kappa$ B, 造成持续或放大的炎症反应<sup>[29]</sup>。Awada等<sup>[30]</sup>研究发现长期食用氧化的n-3多不饱和脂肪酸的高脂饲料的小鼠小肠组织HSPA5/GRP78、NF- $\kappa$ B、CHOP的表达显著升高伴随着Paneth细胞数量的减少。可能是由



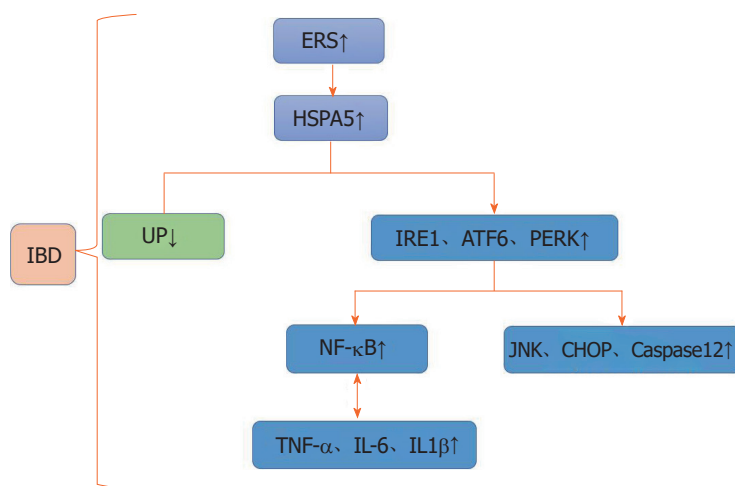


图1 热休克蛋白5在炎症性肠病中影响肠上皮细胞存活及凋亡的机制。ERS: 内质网应激; HSPA5: 热休克蛋白5; UP: 错/未折叠蛋白; IBD: 炎症性肠病; IRE: 肌醇需要蛋白; ATF: 活化转录因子; PERK: 蛋白激酶R样内质网激酶; NF: 核转录因子; JNK: Jun-N-末端激酶; CHOP: C/EBP同源蛋白; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素。

于氧化因素的长期刺激使Paneth细胞处于过度应激状态, GRP78过度表达, 激活下游NF-κB、CHOP通路, 促使Paneth细胞凋亡。Paneth细胞是肠上皮细胞中重要的分泌细胞, 分泌抗菌肽维持肠道菌群动态平衡<sup>[31]</sup>, 缺少Paneth细胞, 肠黏膜屏障结构破坏, 防御病原功能减弱致IBD进展。

#### 4 结论

在内质网应激早期即适应性应激状态下, HSPA5通过3条内质网应激途径代偿性高表达处理内质网的未/错折叠蛋白恢复内质网稳态, 从而保护肠上皮细胞, 但当应激时间过长或者强度过高即ER过度应激时, HSPA5处理蛋白的负荷过重, 它将激活凋亡信号通路和炎症信号通路凋亡通路和炎症通路激活, 促细胞凋亡作用占主导。IBD发生时, 肠上皮细胞内质网过度应激, HSPA5的致细胞凋亡作用远大于其保护细胞的作用。因此, 可以将过表达的HSPA5看作是IBD肠上皮细胞存活的危险因素(图1)。目前IBD领域的大多数研究主要集中在产生组织损伤的因子和过程上, 而很少考虑细胞保护和细胞修复的内在机制, HSPA5在IBD发病中的分子机制研究尚少, 我们需要进一步研究其在IBD肠上皮细胞存活中的相关作用机制, 探究其是否可以作为IBD的新的治疗靶点, 从而为IBD的治疗提供新的方向。本文仅就内质网中的HSPA5对细胞存活的影响作一阐述, 细胞外的HSPA5对细胞存活的影响尚需作进一步研究。

#### 5 参考文献

- 1 Lee AS. Glucose-regulated proteins in cancer: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 263-276 [PMID: 24658275 DOI: 10.1038/nrc3701]
- 2 Booth L, Roberts JL, Cash DR, Tavallai S, Jean S, Fidanza A,

- Cruz-Luna T, Siembiba P, Cycon KA, Cornelissen CN, Dent P. GRP78/BiP/HSPA5/Dna K is a universal therapeutic target for human disease. *J Cell Physiol* 2015; 230: 1661-1676 [PMID: 25546329 DOI: 10.1002/jcp.24919]
- 3 Hoter A, Naim HY. The Functions and Therapeutic Potential of Heat Shock Proteins in Inflammatory Bowel Disease-An Update. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5331 [PMID: 31717769 DOI: 10.3390/ijms20215331]
- 4 Wang J, Lee J, Liem D, Ping P. HSPA5 Gene encoding Hsp70 chaperone BiP in the endoplasmic reticulum. *Gene* 2017; 618: 14-23 [PMID: 28286085 DOI: 10.1016/j.gene.2017.03.005]
- 5 Wu YY, Liu MJ, Yin SJ, Wang AY, Li JG. [Acupuncture reduce colonic inflammation by suppressing oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in rats with ulcerative colitis]. *Zhen Ci Yan Jiu* 2020; 45: 8-13 [PMID: 32144902 DOI: 10.13702/j.1000-0607.1806066]
- 6 Bogaert S, De Vos M, Olievier K, Peeters H, Elewaut D, Lambrecht B, Pouliot P, Laukens D. Involvement of endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease: a different implication for colonic and ileal disease? *PLoS One* 2011; 6: e25589 [PMID: 22028783 DOI: 10.1371/journal.pone.0025589]
- 7 Luo K, Cao SS. Endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cell function and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 328791 [PMID: 25755668 DOI: 10.1155/2015/328791]
- 8 Zhu X, Cui N, Yu L, Cheng P, Cui M, Zhu X, Wang J. Potential role of endoplasmic reticulum stress is involved in the protection of fish oil on neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *Sci Rep* 2020; 10: 6448 [PMID: 32296092 DOI: 10.1038/s41598-020-63309-9]
- 9 Imai J, Ohashi S, Sakai T. Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation-Dependent Processing in Cross-Presentation and Its Potential for Dendritic Cell Vaccinations: A Review. *Pharmaceutics* 2020; 12: 153 [PMID: 32070016 DOI: 10.3390/pharmaceutics12020153]
- 10 Fels DR, Koumenis C. The PERK/eIF2alpha/ATF4 module of the UPR in hypoxia resistance and tumor growth. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 723-728 [PMID: 16861899 DOI: 10.4161/cbt.5.7.2967]
- 11 Choi SJ, Lee E, Jeong JB, Akuzum B, Maeng YS, Kim TI, Kim EK. 4-Phenylbutyric acid reduces mutant-TGFB1p levels and ER stress through activation of ERAD pathway in corneal fibroblasts of granular corneal dystrophy type 2. *Biochem*

- Biophys Res Commun* 2016; 477: 841-846 [PMID: 27373828 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.06.146]
- 12 Lu Y, Xing QQ, Xu JY, Ding D, Zhao X. Astragalus polysaccharide modulates ER stress response in an OVA-LPS induced murine model of severe asthma. *Int J Biol Macromol* 2016; 93: 995-1006 [PMID: 27645929 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.09.058]
  - 13 Sun S, Shi G, Sha H, Ji Y, Han X, Shu X, Ma H, Inoue T, Gao B, Kim H, Bu P, Guber RD, Shen X, Lee AH, Iwakaki T, Paton AW, Paton JC, Fang D, Tsai B, Yates JR 3rd, Wu H, Kersten S, Long Q, Duhamel GE, Simpson KW, Qi L. IRE1 $\alpha$  is an endogenous substrate of endoplasmic-reticulum-associated degradation. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 1546-1555 [PMID: 26551274 DOI: 10.1038/ncb3266]
  - 14 Pobre KFR, Poet GJ, Hendershot LM. The endoplasmic reticulum (ER) chaperone BiP is a master regulator of ER functions: Getting by with a little help from ERdj friends. *J Biol Chem* 2019; 294: 2098-2108 [PMID: 30563838 DOI: 10.1074/jbc.REV118.002804]
  - 15 Tawiah A, Cornick S, Moreau F, Gorman H, Kumar M, Tiwari S, Chadee K. High MUC2 Mucin Expression and Misfolding Induce Cellular Stress, Reactive Oxygen Production, and Apoptosis in Goblet Cells. *Am J Pathol* 2018; 188: 1354-1373 [PMID: 29545196 DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.02.007]
  - 16 Heazlewood CK, Cook MC, Eri R, Price GR, Tauro SB, Taupin D, Thornton DJ, Png CW, Crockford TL, Cornall RJ, Adams R, Kato M, Nelms KA, Hong NA, Florin TH, Goodnow CC, McGuckin MA. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. *PLoS Med* 2008; 5: e54 [PMID: 18318598 DOI: 10.1371/journal.pmed.0050054]
  - 17 Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 681-696 [PMID: 28970584 DOI: 10.1038/nrneph.2017.129]
  - 18 Chen H, Yang H, Pan L, Wang W, Liu X, Ren X, Liu Y, Liu W, Zhang Y, Jiang L, Li K, Zhang B, Wang LX. The molecular mechanisms of XBP-1 gene silencing on IRE1 $\alpha$ -TRAF2-ASK1-JNK pathways in oral squamous cell carcinoma under endoplasmic reticulum stress. *Biomed Pharmacother* 2016; 77: 108-113 [PMID: 26796273 DOI: 10.1016/j.biopha.2015.12.010]
  - 19 Hirsch I, Weiwad M, Prell E, Ferrari DM. ERp29 deficiency affects sensitivity to apoptosis via impairment of the ATF6-CHOP pathway of stress response. *Apoptosis* 2014; 19: 801-815 [PMID: 24370996 DOI: 10.1007/s10495-013-0961-0]
  - 20 Shigemi Z, Manabe K, Hara N, Baba Y, Hosokawa K, Kagawa H, Watanabe T, Fujimuro M. Methylseleninic acid and sodium selenite induce severe ER stress and subsequent apoptosis through UPR activation in PEL cells. *Chem Biol Interact* 2017; 266: 28-37 [PMID: 28161410 DOI: 10.1016/j.cbi.2017.01.027]
  - 21 Nam DH, Han JH, Kim S, Shin Y, Lim JH, Choi HC, Woo CH. Activated protein C prevents methylglyoxal-induced endoplasmic reticulum stress and cardiomyocyte apoptosis via regulation of the AMP-activated protein kinase signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 480: 622-628 [PMID: 27794481 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.106]
  - 22 Cominacini L, Garbin U, Mozzini C, Stranieri C, Pasini A, Solani E, Tinelli IA, Pasini AF. The atherosclerotic plaque vulnerability: focus on the oxidative and endoplasmic reticulum stress in orchestrating the macrophage apoptosis in the formation of the necrotic core. *Curr Med Chem* 2015; 22: 1565-1572 [PMID: 25760090 DOI: 10.2174/0929867322666150311150829]
  - 23 Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 141-153 [PMID: 24566914 DOI: 10.1038/nri3608]
  - 24 Nakahashi-Oda C, Udayanga KG, Nakamura Y, Nakazawa Y, Totsuka N, Miki H, Iino S, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Shibuya K, Shibuya A. Apoptotic epithelial cells control the abundance of Treg cells at barrier surfaces. *Nat Immunol* 2016; 17: 441-450 [PMID: 26855029 DOI: 10.1038/ni.3345]
  - 25 Lee CS, Penberthy KK, Wheeler KM, Juncadella IJ, Vandenabeele P, Lysiak JJ, Ravichandran KS. Boosting Apoptotic Cell Clearance by Colonic Epithelial Cells Attenuates Inflammation In Vivo. *Immunity* 2016; 44: 807-820 [PMID: 27037190 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.005]
  - 26 郭腾飞, 轩青霞, 吴玉丹, 董仕桢, 高磊, 陈攀, 常永超, 高强. GRP78-ATF6-CHOP通路相关分子在葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎中的表达. *郑州大学学报(医学版)* 2019; 54: 806-811 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.11.081]
  - 27 沈雁, 王章流, 郑华君, 钟继红, 江向红, 倪思忆, 李思. 小檗碱调控内质网应激水平影响UC结肠炎症反应的实验研究. *浙江医学* 2018; 40: 1526-1531 [DOI: 10.12056/j.isn.1006-2785.2018.40.14.2018-1231]
  - 28 Thakur PC, Davison JM, Stuckenholtz C, Lu L, Bahary N. Dysregulated phosphatidylinositol signaling promotes endoplasmic-reticulum-stress-mediated intestinal mucosal injury and inflammation in zebrafish. *Dis Model Mech* 2014; 7: 93-106 [PMID: 24135483 DOI: 10.1242/dmm.012864]
  - 29 Sun SC. The non-canonical NF- $\kappa$ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 545-558 [PMID: 28580957 DOI: 10.1038/nri.2017.52]
  - 30 Awada M, Soulage CO, Meynier A, Debarb C, Plaisancié P, Benoit B, Picard G, Loizon E, Chauvin MA, Estienne M, Peretti N, Guichardant M, Lagarde M, Genot C, Michalski MC. Dietary oxidized n-3 PUFA induce oxidative stress and inflammation: role of intestinal absorption of 4-HHE and reactivity in intestinal cells. *J Lipid Res* 2012; 53: 2069-2080 [PMID: 22865918 DOI: 10.1194/jlr.M026179]
  - 31 Dupont A, Heinbockel L, Brandenburg K, Hornef MW. Antimicrobial peptides and the enteric mucus layer act in concert to protect the intestinal mucosa. *Gut Microbes* 2014; 5: 761-765 [PMID: 25483327 DOI: 10.4161/19490976.2014.972238]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

