

- grammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease [1]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105 (15): 5856-5861.
- [27] Park I H, Arora N, Huo H G, et al. Disease-specific induced pluripotent stem cells [J]. Cell, 2008, 134 (5): 877-886.
- [28] Soldner F, Hockemeyer D, Beard C, et al. Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells free of viral reprogramming factors [J]. Cell, 2009, 136 (5): 964-977.
- [29] Hargus G, Cooper O, Deleidi M, et al. Differentiated Parkinson patient-derived induced pluripotent stem cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in Parkinsonian rats [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 15921-15926.
- [30] Rhee Y H, Ko J Y, Chang M Y, et al. Protein-based human iPS cells efficiently generate functional dopamine neurons and can treat a rat model of Parkinson disease [J]. J Clin Invest, 2011, 121: 2326-2335.
- [31] Kikuchi T, Morizane A, Doi D, et al. Survival of human induced pluripotent stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons in the brain of a primate model of Parkinson's disease [J]. J Parkinson's Dis, 2011, 1: 395-412.
- [32] Zhao T, Zhang Z N, Xu Y, et al. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells [J]. Nature, 2011, 474: 212-215.

胃肠和血液净化在百草枯中毒治疗中的应用

颜永乐¹, 董晨明², 杜毅君¹, 卿楠¹

(1. 天水市第一人民医院重症医学科, 甘肃 天水 741000; 2. 兰州大学第二医院重症医学科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 百草枯是剧毒类除草剂, 中毒后数天内即可导致肺、肝、肾等重要脏器损害, 后期多死于肺纤维化。百草枯中毒治疗困难, 病死率高, 且目前无特效解毒剂, 故尽早、充分的胃肠道和血液中毒物清除显得尤为重要。本文简要综述百草枯中毒的胃肠道和血液净化治疗。

关键词: 百草枯; 中毒; 胃肠道净化; 血液净化

中图分类号: R595.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-221X(2013)06-0426-04

Application of gastrointestinal tract and blood purification in therapy of paraquat poisoning

XIE Yong-le*, DONG Chen-ming, DU Yi-jun, QING Nan

(* : Intensive Care Unit, Tianshui Municipal First People's Hospital, Tianshui 741000, China)

Abstract: Paraquat is a highly toxic herbicide and can cause the injuries of lung, liver, kidney, and other vital organs. The most important direct death caused during late stage is severe pulmonary fibrosis. The effective therapy measure should be the rapid removal of the toxin from gastrointestinal and blood, since there is no specific antidote yet, the treatment is quite difficult, and the mortality is extremely high. This paper will briefly review the application of gastrointestinal tract and blood purification in paraquat poisoning.

Key word: paraquat; poisoning; gastrointestinal tract purification; blood purification

百草枯 (paraquat, PQ) 是在农业生产中广泛应用的除草剂, 百草枯中毒 (paraquat poisoning, PQP) 病情凶险, 患者多死于急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 以及多器官功能障碍综合征 (MODS), 病死率在 50% 以上^[1], 重度百草枯中毒患者, 病死率则高达 94.4% ~ 100%^[2,3]。百草枯中毒无特效解毒剂, 因此, 胃肠道清除和血液净化作为清除体内毒物、抢救 PQP 的最有效措施, 相对于其它治疗手段显得尤为重要。本文就胃肠道清除和血液净化治疗在 PQP 中的应用现状及进展综述如下。

1 PQ 的理化性质和毒理学特征

百草枯化学名称 1,1'-二甲基-4,4'-联吡啶阳离子盐, 一般制成二氯化物, 其纯品为白色粉末, 不易挥发, 易溶于水, 在酸性及中性溶液中稳定, 在碱性介质中不稳定, 遇紫外线分解, 进入土壤很快失活。其商品多为 20% 蓝紫色溶液。百

草枯可经胃肠道、皮肤和呼吸道吸收, 吸收后几乎不与血浆蛋白结合, 2 h 血浆浓度达到峰值, 并迅速分布到肺、肾脏、肝、肌肉、甲状腺等组织器官, 15 ~ 20 h 后血浆浓度缓慢下降, 以原型从肾脏排出。由于肺泡细胞对百草枯具有主动摄取和蓄积特性, 故肺内含量较高。PQP 主要表现为消化道黏膜损伤, 数天之内出现肝、肾功能衰竭以及进行性肺间质纤维化。

2 PQP 的胃肠道清除治疗

2.1 胃肠道清除机制

临床上绝大多数重症 PQP 患者均为经口服中毒, 口服吸收率为 5% ~ 15%^[4], 主要在小肠吸收, 未吸收的毒物以原形经粪便排出体外, 临床发现未经导泻的 PQP 患者数天后仍有绿色粪便排出, 因此在 PQP 的救治中应尽早采取阻止毒物吸收、促进毒物排泄的有效措施。根据 PQ 的毒理学特点, PQ 遇土失活, 碱溶液可分解, 早期从胃肠道清除 PQ, 可有效阻止毒物吸收入血, 减少中毒反应。

2.2 胃肠道清除方法

收稿日期: 2013-04-12; 修回日期: 2013-06-30

作者简介: 颜永乐 (1970—), 男, 副主任医师, 从事重症医学工作。

2.2.1 使用吸附剂 常用的吸附剂有活性炭、漂白土、思密达、白陶土、膨润土等。漂白土作为吸附剂常用于 PQ 的治疗, 每 100 g 漂白土可吸附 PQ 6 g。活性炭是有效的口服胃肠道吸附剂, 可吸附多种毒物, 增强洗胃效果, 每 100 g 活性炭可吸附 8~10 g PQ。予活性炭 20~30 g/次, 每 2~4 h 经口或胃管给药, 或将活性炭 30~50 g 放入 500 ml 温开水中, 调拌成混悬液, 口服或经胃管注入胃内, 随后将已吸附毒物的活性炭从胃管内吸出, 反复数次, 最后留置 10~30 g 活性炭于胃中, 再给予导泻剂, 吸附剂与导泻剂联合应用有助于毒物快速排出体外^[9]。Jones 等^[9]在洗胃后向胃管内注入 15% 漂白土混悬液、活性炭及思密达进行吸附治疗, 获得了良好疗效。Dinis-Oliveira 等^[9]的研究也显示尽早以思密达、活性炭等吸附剂治疗在抢救 PQP 中起关键作用。

2.2.2 催吐 对于口服中毒者, 可嘱患者饮适量清水或泥浆水后刺激咽喉部催吐, 反复进行, 直至吐出液澄清无味为止。虽有学者认为^[8,9] PQ 对皮肤、黏膜有较强腐蚀性, 其反流会加重黏膜损伤, 可造成消化道损伤, 但鉴于延迟清除毒物所造成的严重后果, 也有研究认为^[10]只要患者意识清醒、积极配合并且无催吐禁忌证, 均应尽早行催吐治疗。

2.2.3 洗胃 洗胃是早期清除消化道 PQ 的主要措施, 常用 2%~5% 碳酸氢钠溶液或肥皂水, 洗胃液一般不少于 5 L, 可留置胃管反复灌洗, 直至洗出液无色无味。大多研究表明洗胃越早越彻底预后越好^[11,12]。田英平等^[13]研究表明, 0.5 h 内给予催吐、洗胃者与 1 h 后方催吐者相比病死率明显降低。

2.2.4 导泻 导泻可减少肠道毒物停留和吸收。洗胃或灌入吸附剂后, 再给予导泻剂, 可增加毒物的排泄。常用的导泻剂: 20% 甘露醇、硫酸镁、硫酸钠、大黄等。卢中秋等^[14]认为洗胃后给予 15% 漂白土混悬液 200 ml 或活性炭 30 g, 联合 25% 硫酸镁 40 ml 或 20% 甘露醇 250 ml 行导泻治疗可获一定疗效; 汪华学等^[15]使用思密达 18 g, 稀释于 20% 甘露醇 150~250 ml 和 25% 硫酸镁溶液 40 ml 中饮用, 每 6 h 一次, 便中有糊状思密达排出后, 再饮用导泻 1~2 次, 治疗存活率 69.2%。

3 PQP 的血液净化治疗

3.1 血液净化方式

PQ 属于小分子物质, 易溶于水, 进入体内几乎不与蛋白结合, 血液净化治疗能降低血液中百草枯浓度, 降低死亡率, 可作为治疗百草枯急性中毒的有效方法^[16]。血液净化方式包括血液透析 (hemodialysis, HD)、血液灌流 (hemoperfusion, HP)、血浆置换 (plasma exchange, PE)、持续性血液净化 (continuous blood purification, CBP)。

3.1.1 血液灌流 (HP) 早期进行血液灌流是目前公认的清除毒物的最佳方法, 比 HD 效果好。血液灌流对百草枯的清除率是血液透析的 5~7 倍^[17]。体外实验证实, 随着 PQ 浓度降低, HD 对 PQ 的清除率高于 HP, 但总清除率还是低于 HP^[18]。目前普遍认为 HP 比 HD 更为有效, 是 PQP 治疗的首选方式^[19,20]。

3.1.2 血液透析 (HD) HD 通过弥散原理快速清除小分子

物质 (<500 D), 在清除小分子物质同时可清除血肌酐、尿素等体内代谢产物, 并纠正水电解质平衡紊乱。PQ 可通过 HD 清除^[17,21], 但清除率低于 HP, 单独应用 HP 治疗 PQP 的报道较少, 多数研究认为 HD 联合 HP 效果更好^[22,23]。

3.1.3 持续性血液净化 (CBP) CBP 通过对流、弥散及吸附原理, 连续、缓慢清除毒物、炎症介质, 同时可以持续维持内环境稳定。Koo 等^[24]观察 80 例口服 PQ 中毒病人, 全部在 24 h 内予 HP 治疗, 然后随机分为单独 HP 组和 HP + 持续静脉血滤 (CVVH) 组。结果显示虽然 HP + CVVH 组存活时间比单独 HP 组明显延长 ($P < 0.05$), 但是两组的最终死亡率没有区别 ($P = 0.82$)。单独 HP 组主要死因是早期的循环衰竭所致, 而 HP + CVVH 组的死因是迟发性的肺纤维化。所以预防性的 HP + CVVH 可以预防早期循环衰竭所致, 而 HP + CVVH 组的死因是迟发性的肺纤维化而致的死亡。

3.2 血液净化与 PQ 浓度

PQ 血药浓度监测不但可以评估预后, 而且有助于指导 PQP 的救治。Hong^[25]以及 Jung Chan Lee^[26]的研究显示, 血液灌流能有效地降低血中 PQ 浓度。有研究将 16 只白兔随机分为 PQ 中毒组 (8 只) 及血液灌流治疗组 (8 只), 两组动物以 PQ 50 mg/kg 染毒, 结果发现治疗组动物较中毒组的 PQ 血浆峰浓度低、临床中毒表现轻; 病理观察两组兔肺、肝脏、肾组织均可见充血、水肿、细胞浸润等病理学改变, 但治疗组动物组织病理学改变明显减轻。认为早期血液灌流可有效清除血浆毒物, 减轻主要脏器的病理损害, 有利于进一步治疗^[27]。血液灌流可以明显降低 PQ 的血药浓度, 但 PQ 浓度 < 200 ng/ml 时, 血液灌流的清除作用则十分有限; 增加血液灌流时间可提高总的 PQ 清除率, 多次血液灌流可以减少血药浓度反弹^[28]。有研究表明^[29], 只有在患者体内百草枯浓度处于临界水平时及时进行血液灌流或血液滤过才可能有效, 如果患者血中百草枯浓度 > 30 mg/L, 无论中毒多长时间, 无论何时进行血液滤过或血液灌流, 也无论是单次或重复进行血液滤过或血液灌流均不能改变患者预后。

3.3 血液净化的时机

血液灌流的早晚与患者存活率有很大关系。早期的血液灌流治疗 (4 h 以内) 可以有效减少严重百草枯中毒的死亡率, 同时辅以环磷酰胺、糖皮质激素治疗则疗效更好^[30]。灌流越早, 病死率越低。灌流早期百草枯的清除效果较好, 但随着时间的延长, 百草枯迅速分布至肺泡细胞及全身重要组织器官, 血液百草枯浓度随之下降, 继续血液灌流意义不大^[31]。Pond 等^[32]认为血液透析和血液灌流可以降低中毒患者临床症状的严重程度, 延长生存时间, 但仍然不能降低中毒患者的死亡率。主要原因是经口摄入百草枯后约 2 h 血浆浓度即达峰值, 致死量的百草枯已进入肺泡及重要器官的血管组织, 此时通过血液净化改变百草枯的毒物动力学已不可能。曹钰等^[33]研究表明, 摄入 PQ 1~2 h 内行 HP 治疗, 可除去体内负荷量的 25%, 中毒后期应用 HP 治疗, 仅能清除 PQ 体内负荷量的 2%。许鸣华等^[33]应用 HP 治疗中等剂量的 PQP

患者 62 例, 26 例于中毒 6 h 内行 HP 治疗, 病死率为 42.31%; 15 例于中毒 6~12 h 内行 HP, 病死率为 53.33%; 12 例于中毒 12 h 后行 HP 治疗, 病死率为 91.67%。由于百草枯吸收入血后很快分布到周围组织, 而重新从周围组织回到血液中较慢, 因此血液净化的时机非常重要, 应尽可能在中毒 4~12 h 内进行 HP, 且越早越好^[34]。

3.4 血液净化治疗持续时间

有研究表明反复 HP 治疗和单次 HP 相比并未见任何优势^[34], 持续的 HP 治疗也不能降低患者死亡率。多次灌流虽然可以明显延长患者生存时间, 但并不能改善患者预后^[34]。

3.5 血液净化治疗的争议

血液净化治疗虽然能降低百草枯的血液浓度, 但 Castro R^[35] 等对比研究 31 例百草枯中毒患者, 死亡率 63%, 提示血液灌流对治疗有效性没有任何帮助。同样, Senarathna L^[36] 等的研究显示, 血浆 PQ 浓度水平的降低并不能降低患者的死亡率。摄入 PQ 后, 数小时内即迅速分布全身组织 (特别是肺), 与组织结合或被转运入细胞内, 难以清除。Nakamura 等^[37] 通过进一步研究发现了血清内的 IV 型胶原和组织金属蛋白酶-1 抑制物 (TIMP-1) 的浓度可作为百草枯中毒患者发生呼吸衰竭的重要预测因子, 而中毒病人上述两种物质蛋白白素的浓度却并没有因血液净化而有所变化。

PQ 没有特效解毒药物, 人体吸收后可造成肺、肝、肾等器官进行性的损害。众多研究表明, 治疗的有效性与初始救治时间有明确关系, 故尤其强调百草枯的早期胃肠道和血液清除。至于中毒时间大于 12 h 的患者行胃肠、血液净化清除的效果仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Hwang K Y, Lee E Y, Hong S Y. Paraquat intoxication in Korea [J]. Arch Environ Health, 2002, 57 (2): 162-166.
- [2] 郁慧杰, 方强. 重度急性百草枯中毒患者的临床资料分析 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28 (10): 786-787.
- [3] 刘晓冬, 金镇勋, 张卫红, 等. 百草枯中毒治疗及相关因素分析 [J]. 吉林医药学院学报, 2008, 29 (3): 127-129.
- [4] 吴丽红, 李艳辉. 百草枯中毒发病机制的研究进展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16 (5): 554-556.
- [5] 王吉耀. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1224.
- [6] Jones A L, Elton R, Flanagan R. Multiple logistic regression analysis of plasma paraquat concentration as a predictor of outcome in 375 cases of paraquat poisoning [J]. QJM, 1999, 92 (10): 573-578.
- [7] Dinis-Oliveira R J, Remiao F, Duarte J A, et al. P-Glycoprotein induction: an antidotal pathway for paraquat-induced lung toxicity [J]. Free Radic Biol Med, 2006, 41 (8): 1213-1224.
- [8] 张灵敏. 百草枯中毒的急救与护理 [J]. 解放军护理杂志, 2004, 21 (9): 60-61.
- [9] 张颖, 李士华, 史忠岚, 等. 急性百草枯中毒患者救治及护理进展 [J]. 护理学报, 2007, 14 (3): 37-39.
- [10] 赵素琴, 马增香, 靳自学, 等. 早期灌服漂白土救治百草枯中毒临床观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6 (19): 3733-3734.
- [11] Tarlatzis B C, Zepiridis L, Grimbizis G, et al. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review [J]. Hum Reprod Update, 2003, 9 (1): 61-76.
- [12] 石金河, 牛丽丹, 戴鼎铎, 等. 百草枯中毒 39 例分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2002, 2 (6): 936-937.
- [13] 田英平, 苏建玲, 高恒波, 等. 113 例百草枯中毒救治体会 [J]. 中国急救医学, 2006, 26 (7): 542-543.
- [14] 卢中秋, 贺晓艳. 百草枯急性中毒的诊治进展 [J]. 中国全科医学, 2009, 12 (10B): 1878-1881.
- [15] 汪华学, 吴强, 郑胜永, 等. 特殊导泻对急性百草枯中毒预后的影响 [J]. 实用全科医学, 2008, 6 (6): 560-561.
- [16] 孙凯, 吕金如, 刘霞, 等. 血液净化治疗急性百草枯中毒疗效的 Meta 分析 [J]. 实用临床医学杂志, 2011, 15 (15): 19-51.
- [17] Okonek S, Hofmann A, Henningsen B. Efficacy of gut lavage, hemodialysis, and hemoperfusion in the therapy of paraquat or diquat intoxication [J]. Arch Toxicol, 1976, 36 (1): 43-51.
- [18] Hong S Y, Yang J O. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo [J]. Toxicol Ind Health, 2003, 19 (1): 17-23.
- [19] 邓朝霞, 熊建琼, 王涛, 等. 血液灌流对百草枯中毒患者血药浓度及预后的影响 [J]. 中国急救医学, 2005, 25 (12): 927-929.
- [20] 田英平, 石汉文, 佟飞, 等. 百草枯中毒的规范治疗 [J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16 (5): 559-560.
- [21] Satar S, Alpay N R, Sebe A, et al. Emergency hemodialysis in the management of intoxication [J]. Am J Ther, 2006, 13 (5): 404-410.
- [22] 李激文. 血液透析加血液灌注救治百草枯中毒 79 例疗效分析 [J]. 中国医药指南, 2009, 7 (21): 16-17.
- [23] 张立辰, 东辉英, 张书彦, 等. 持续血液灌注联合血液透析治疗急性百草枯中毒 153 例 [J]. 临床荟萃, 2008, 23 (22): 1643-1644.
- [24] Koo J R, Kim J C, Yoon J W, et al. Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39 (1): 55-59.
- [25] Jung Chan Lee, Chan Young Park, Seong Wook Choi, et al. Comparison of a pulsatile blood pump and a peristaltic roller pump during hemoperfusion treatment in a canine model of paraquat poisoning [J]. Artif Organs, 2008, 32 (7): 541-546.
- [26] 刘瑶, 邱俏檬, 葛赞, 等. 血液灌流对百草枯急性中毒兔血药浓度及组织病理学的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 29 (10): 735-739.
- [27] Bai Y, Zou Y, Cai B, et al. The value of plasma paraquat concentration in predicting therapeutic effects of haemoperfusion in patients with acute paraquat poisoning [J]. PLoS One, 2012, 7 (7): e40911.
- [28] Hampson E C, Pond S M. Failure of haemoperfusion and haemodialysis to prevent death in paraquat poisoning, a retrospective review of 42 patients [J]. Med Toxicol Adverse Drug Exp, 1988, 3 (1): 64-71.
- [29] Hsu C W, Lin J L, Lin-Tan D T, et al. Early hemoperfusion may improve survival of severely paraquat poisoned patients [J]. PLoS

- One, 2012, 7 (10): e48397.
- [50] Hampson E C, Effene D J, Pond S M, *et al.* Efficacy of single or repeated hemoperfusion in a canine model of paraquat poisoning [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1990, 254 (2): 732-740.
- [51] Pond S M, Rivory L P. Kinetics of toxic doses of paraquat and the effects of hemoperfusion in the dog [J]. Toxicol Clin Toxicol, 1993, 31 (2): 229-246.
- [52] 曹钰, 余海敏, 胡海. 急性中毒时间发生特点分布 [J]. 四川医学, 2005, 26 (5): 5-9.
- [53] 许鸣华, 张海松, 梁伟, 等. 血液灌流次数及开始灌流时间对百草枯中毒患者预后的影响 [J]. 山东医学, 2008, 48 (4): 91-92.
- [54] 唐文华, 薛金鸾, 刘文国. 重度百草枯中毒施救成功 9 例临床分析 [J]. 山东医药, 2006, 46 (34): 39.
- [55] Castro R, Prata C, Oliveira L, *et al.* Paraquat intoxication and hemocarboperfusion [J]. Acta Med Port, 2005, 18 (6): 423-431.
- [56] Senarathna L, Eddleston M, Wilks M F, *et al.* Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration [J]. QJM, 2009, 102 (4): 251-259.
- [57] Nakamura T, Ushiyama C. Changes in concentrations of type IV collagen and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with paraquat poisoning [J]. Appl Toxicol, 2001, 21 (6): 445-447.

内质网应激与中毒

彭礼波, 章开容 (综述), 张志坚 (审校)

(重庆市巴南区人民医院 ICU, 重庆 401320)

摘要: 内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是细胞内最重要的细胞器之一, 内质网功能与细胞状态密切相关。异常蛋白在内质网内堆积、钙离子代谢紊乱、胆固醇代谢异常等均导致内质网应激, 内质网应激在细胞生理病理中发挥重要作用。研究表明内质网应激与中毒相关性密切, 该文简要概述了内质网应激与中毒之间的关系。

关键词: 内质网 (ER); 应激; 中毒

中图分类号: R99; R135.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-221X(2013)06-0429-03

Endoplasmic reticulum stress and poisoning

PENG Li-bo, ZHANG Kai-rong, ZHANG Zhi-jian

(ICU, Banan District People's Hospital, Chongqing 401320, China)

Abstract: Endoplasmic reticulum (ER) is one of the most important organelles in cells. ER is closely related to the state of cells. The accumulating of unfolded or malfolded proteins in ER, the metabolic disorder of calcium and the abnormal cholesterol metabolism could all evoke ER stress. Abnormal ER stress plays important role in cell pathophysiological processes, studies have been showed that ER stress also involved in poisoning. This article will briefly review the function of ER and the relationship between ER stress and poisoning.

Key words: endoplasmic reticulum (ER); stress; poisoning

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是哺乳动物细胞重要的 Ca^{2+} 贮存器, 也是蛋白质合成与翻译后修饰、多肽链正确折叠与装配、参与脂质代谢和类固醇激素合成的重要场所。应激因素作用机体后, 内质网通过一系列自身调节力使内质网恢复稳态的过程称为内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) [1,2]。ERS 具有双重作用, 一定程度的 ERS 能激活机体保护机制, 但过度的 ERS 将激活多条信号通路诱导细胞凋亡。

1 内质网应激与细胞应答信号通路

不同应激因素作用于机体后的一个共同特征就是导致内质网腔中未折叠或错误折叠蛋白的积聚, 诱导 ERS 的发生。哺乳动物细胞的 ERS 有 4 种主要表现 [3]: 减少蛋白质的合成, 减轻未折叠蛋白的进一步积聚; 诱导内质网伴侣分子的表达,

增加内质网蛋白质折叠的能力; 激活泛素蛋白酶体系统和自噬作用, 增加降解和清除蛋白的能力; 诱导因蛋白质折叠错误及细胞功能失常的应激反应细胞的凋亡。内质网对错误折叠蛋白质的处理是将其转运到胞浆, 通过泛素蛋白酶系统降解来维持内质网稳态。当内质网内错误折叠蛋白质增多超过内质网相关降解能力, 将激活跨膜信号分子启动内质网应激信号转导。ERS 早期错误信号转导促进细胞存活主要通过下列三条信号通路 [4]: (1) 蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R [PKR]-like ER kinase, PERK), 使真核细胞转录启动因子 (eukaryotic translation initiation factor 2α eIF2 α) 磷酸化, 抑制正常蛋白质合成, 减轻新合成蛋白的进一步堆积, 同时增加分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulating protein 78, GRP78) 合成, 增强内质网对未折叠蛋白处理能力; (2) 内质网跨膜转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 激活促进 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) 转录, 增加 XBP1 蛋白表达, XBP1 蛋白增加分子伴侣 GRP78 合成; (3) 需骨醇激酶 1 (inositol-requiring kinase-1,

收稿日期: 2013-04-23; 修回日期: 2013-05-30

基金项目: 重庆市卫生局科研项目 (2012-2-419)

作者简介: 彭礼波 (1971—), 男, 主治医师, 主要从事急性中毒及危重症基础临床研究。

通讯作者: 张志坚, 男, 主治医师。