

· 基础研究 ·

兰索拉唑诱导心肌细胞氧化应激损伤的机制研究

钱徐萍^{1,2}, 张学会³, 孙鲁宁², 王 雨², 孙诗钰², 马梦圆^{1,2}, 程紫萍², 陈安九^{2*}, 王永庆^{1,2*}¹徐州医科大学江苏省新药研究与临床药学重点实验室, 江苏 徐州 221004; ²南京医科大学第一附属医院药理学部, 江苏 南京 210029; ³江苏盛泽医院药理学部, 江苏 苏州 215228

[摘要] 目的:探索兰索拉唑(lansoprazole, LPZ)对大鼠心肌细胞H9C2的潜在损伤效应及相关机制。方法:以10 μmol/L LPZ孵育H9C2细胞不同时间(0 h、12 h、24 h、48 h)后,采用DCFH-DA荧光探针检测细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,Western blot检测内质网应激蛋白(GRP78、CHOP)及凋亡相关蛋白(Cleaved-Caspase-12、Cleaved-Caspase-3、Cyt C、Bax/Bcl-2)的表达。此外,兰索拉唑及ROS抑制剂N-乙酰-L-半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC)单独或联合孵育细胞48 h后,检测H9C2细胞内ROS水平,以及内质网应激和凋亡相关蛋白的表达情况。结果:LPZ可以时间依赖性增加ROS的水平,诱导GRP78和CHOP的表达,并进一步增加Cleaved-Caspase-12、Cleaved-Caspase-3、Cyt C、Bax/Bcl-2的表达。NAC显著降低LPZ诱导的ROS水平,降低GRP78、CHOP以及Cleaved-Caspase-12、Cleaved-Caspase-3、Cyt C、Bax/Bcl-2的表达水平。结论:LPZ可诱导心肌细胞凋亡,机制可能与氧化应激和内质网应激有关。

[关键词] 兰索拉唑;大鼠心肌细胞;氧化应激;活性氧;内质网应激

[中图分类号] R965

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)06-802-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20220606

Mechanism of lansoprazole inducing oxidative stress injury in myocardial cells

QIAN Xuping^{1,2}, ZHANG Xuehui³, SUN Luning², WANG Yu², SUN Shiyu², MA Mengyuan^{1,2}, CHENG Ziping², CHEN Anjiu^{2*}, WANG Yongqing^{1,2*}¹Jiangsu Key Laboratory of New Drug Research and Clinical Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004;²Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ³Department of Pharmacy, Jiangsu Shengze Hospital, Suzhou 215228, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to explore the potential damage effect and related mechanisms of lansoprazole (LPZ) on rat cardiomyocytes (H9C2). **Methods:** After incubating H9C2 cells with 10 μmol/L LPZ for 0 h, 12 h, 24 h and 48 h, DCFH-DA fluorescent probe was used to detect the level of reactive oxygen species (ROS). And the expression of endoplasmic reticulum stress proteins (GRP78, CHOP) and apoptosis-related proteins (Cleaved-Caspase-12, Cleaved-Caspase-3, Cyt C, Bax/Bcl-2) was detected by Western blot. In addition, the level of ROS, as well as the expression of endoplasmic reticulum stress and apoptosis-related proteins were evaluated after H9C2 cells incubating with LPZ alone or in combination with ROS inhibitor N-Acetyl-L-cysteine (NAC) for 48 h. **Results:** Lansoprazole could time-dependently increase the level of ROS, induce the expression of GRP78 and CHOP, and further increase the expression of Cleaved-Caspase-12, Cleaved-Caspase-3, Cyt C, and Bax/Bcl-2. NAC significantly reduced LPZ-induced ROS levels, and decreased the expression levels of GRP78, CHOP, Cleaved-Caspase-12, Cleaved-Caspase-3, Cyt C and Bax/Bcl-2. **Conclusion:** LPZ could induce cardiomyocyte apoptosis, and the mechanism may be related to oxidative stress and endoplasmic reticulum stress.

[Key words] lansoprazole; rat cardiomyocytes; oxidative stress; ROS; endoplasmic reticulum stress

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(06): 802-808]

[基金项目] 国家自然科学基金(81673515);江苏省自然科学基金(BK20161591)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wyqjsph@163.com; wulynj@163.com

兰索拉唑(lansoprazole, LPZ)是二代质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI),主要通过抑制胃壁细胞的 H^+/K^+ -ATP酶系统来阻断胃酸分泌,以达到抑酸的效果^[1]。临床广泛用于胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎以及卓-艾综合征的治疗,也可与其他药物联合用于治疗幽门螺旋杆菌感染。随着LPZ在临床的广泛应用,特别是长期使用,其潜在的不良反逐渐引起研究者的关注。短期使用LPZ常见的不良反主要包括腹痛、便秘、腹泻、恶心、头晕或头痛等。长期或大剂量使用LPZ可能会导致骨质疏松、感染、肾脏损伤、维生素 B_{12} 等微量元素缺乏,并增加心血管事件的发生风险^[2-3]。研究表明,长期大剂量使用PPI可导致心动过快^[4],也有调查报告显示,163例PPI所致严重不良反中,心血管系统不良反有7例,占4.29%^[5]。心血管事件主要包括心肌梗死、心力衰竭等,而心肌梗死的发生与细胞内钙超载、活性氧增加、心肌细胞凋亡和线粒体破坏等特定途径有关^[6-7]。

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是一种引起氧化应激的过氧化物,可通过损伤细胞膜脂质及脱氧核糖核酸(deoxyribo nucleic acid, DNA)等机制损伤细胞^[8]。ROS已被证实可以引发内质网应激,从而参与细胞凋亡过程^[9]。内质网应激是一种新的凋亡途径,参与各种状态下的细胞凋亡。当内质网处于应激状态时,内质网的分子伴侣如葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)会相应增加,GRP78是内质网应激反应的标志蛋白,与错误折叠的蛋白或未折叠的蛋白相结合,使细胞进入降解途径^[10]。内质网应激诱导的下游凋亡信号通路包括CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白或生长停滞及DNA损伤诱导基因153(CHOP/GADD153)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(cysteiny aspartate-specific proteinase, Caspase)通路。内环境处于稳态时,C/EBP同源蛋白(C/EBP-homologous protein, CHOP)和Caspase-12的表达很弱,当稳态失衡时,细胞发生内质网应激,CHOP和Caspase-12的表达明显升高,过度表达的CHOP和Caspase-12会促使细胞周期停滞甚至导致细胞凋亡^[10]。凋亡被认为是心肌损伤的重要潜在机制之一。因此,本研究以心肌细胞中ROS为基础,运用Western blot、荧光显微等技术,探究LPZ增加心血管风险的可能机制,为临床安全用药提供一定参考。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株

H9C2(大鼠心肌细胞),购于中国科学院分子细胞科学卓越创新中心。

1.1.2 药品与试剂

兰索拉唑标准品(纯度99.6%,中国食品药品检定研究院);DMEM培养基、胎牛血清、Trypsin-EDTA消化液(Biological Industries公司,以色列);二甲亚砜(dimethyl sulphoxide, DMSO)(Sigma公司,美国);GAPDH抗体、GRP78抗体、细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)抗体、HRP标记山羊抗兔IgG(武汉塞维尔生物科技有限公司);B细胞淋巴瘤/白血病2(B-cell lymphoma/leukemia 2, Bcl-2)抗体(Abcam公司,英国);Cleaved-Caspase-12抗体、CHOP抗体、Cleaved-Caspase-3抗体(CST公司,美国);Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)抗体(Proteintech公司,美国); β -actin抗体(Affinity公司,美国);N-乙酰-L-半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC)、PMSF、RIPA裂解液(杭州碧云天生物技术有限公司)。

1.1.3 主要仪器

CO_2 培养箱HF100(上海力申科学仪器有限公司),离心机(Eppendorf公司,美国),倒置荧光显微镜IX73(Olympus公司,日本),电泳仪PowerPac™BASIC(Bio-Rad公司,美国),超声破碎仪(Sonics公司,美国),化学发光图像分析系统(Tanon 5200 Multi,上海天能科技有限公司),流式细胞分析仪(Beckman Coulter公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及分组

H9C2贴壁生长,正常培养阶段使用含1%双抗和10%胎牛血清的DMEM培养基进行培养,隔天换液。细胞给药阶段用含有0.1% DMSO、1%双抗和10%胎牛血清的培养基或相应的含药培养基进行培养,每天换液。细胞于37℃、含有5% CO_2 的培养箱中培养,当细胞密度长至80%左右时进行传代,传代比例为1:3,取状态良好的对数生长期细胞进行实验。

第一阶段实验分为0 h组、12 h组、24 h组和48 h组,各组细胞间DMSO含量、培养时间保持一致,LPZ浓度为10 μ mol/L。第二阶段实验分为Con组、LPZ组、NAC组、LPZ+NAC组共4组。Con组为对

照组;LPZ组中含有10 $\mu\text{mol/L}$ LPZ;NAC组中含有1 mmol/L NAC;LPZ+NAC组中含有1 mmol/L NAC和10 $\mu\text{mol/L}$ LPZ,各组间DMSO含量保持一致,共同培养48 h。

1.2.2 ROS荧光检测

对数生长期细胞以 3×10^4 个/mL接种至6孔细胞培养板,每孔2 mL,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、含5% CO_2 的培养箱中培养24 h,细胞给药后培养一定时间,用10 $\mu\text{mol/L}$ DCFH-DA染液于37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱孵育20 min,用无血清培养基清洗3次,以488 nm为激发波长在荧光显微镜下进行观察。

1.2.3 Western blot法检测蛋白表达

对数生长期细胞以 3×10^4 个/mL个接种至6孔细胞培养板,每孔2 mL,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、含有5% CO_2 的培养箱中培养24 h,细胞给药后培养一定时间,用RIPA裂解液(使用前2 min内加入蛋白酶抑制剂)冰上裂解细胞15 min,刮取的细胞裂解液用细胞破碎仪冰上超声3~5次,每次5 s,然后离心取上清。根据BCA试剂盒操作说明测定蛋白浓度,调齐浓度后加入5 \times 蛋白上样缓冲液煮沸10 min,变性后的蛋白样本立即使用或保存于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱。使用10%或12%的SDS-PAGE分离胶,按照每孔35 μg 的上样量进行电泳,待蛋白分离后停止电泳。用湿转法转移至PVDF膜上,室温条件下用5%脱脂牛奶封闭90 min,经TBST漂洗后放入相应的一抗中,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日取出条带,用TBST缓冲液漂洗3次,每次10 min。室温条件下在摇床上孵育二抗约1 h,结束后仍用TBST缓冲液漂洗3次,最后使用Tanon显色系统进

行显影。用Image J软件对Western blot条带进行半定量分析,各给药组目的蛋白的表达用对照组进行标准化。

1.3 统计学方法

实验数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,所有数据均使用Graph Pad Prism 9软件进行统计分析,多组间比较使用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。每项实验均独立重复3次,使用Graph Pad Prism 9软件进行作图。

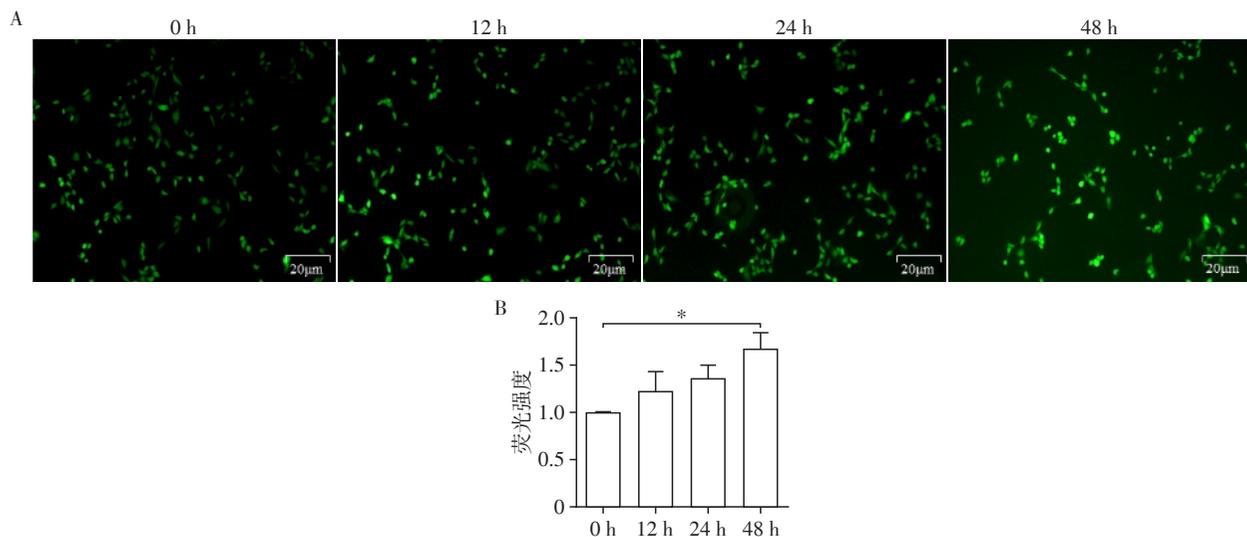
2 结果

2.1 LPZ时间依赖性地诱导氧化应激

为了研究LPZ长期作用对H9C2中ROS水平的影响,分别用10 $\mu\text{mol/L}$ LPZ孵育细胞12、24、48 h后,采用ROS检测试剂盒进行检测。结果如图1所示,10 $\mu\text{mol/L}$ LPZ孵育细胞48 h,ROS荧光强度与对照组相比差异有统计学意义,LPZ可以时间依赖性地诱导氧化应激。

2.2 LPZ时间依赖性地诱导内质网应激,增加凋亡相关蛋白的表达

为了研究LPZ对H9C2细胞内质网应激和凋亡相关蛋白表达的影响,分别用LPZ孵育细胞12、24、48 h后,用Western blot进行检测。结果显示,LPZ可以时间依赖性地增加H9C2中内质网应激相关蛋白GRP78和CHOP的表达,且在48 h时最为明显(图2)。Caspase-12和Caspase-3的激活在内质网应激诱导的细胞凋亡中起关键作用。LPZ时间依赖性地增加Cleaved-Caspase-12和Cleaved-Caspase-3蛋白



A: 荧光显微镜下观察LPZ孵育细胞不同时间的荧光强度;B: ROS荧光强度的统计图。两组比较,* $P < 0.05$, $n=3$ 。

图1 LPZ对H9C2细胞氧化应激的影响

Figure 1 The effects of LPZ on oxidative stress in H9C2 cells

的表达,且在给药24 h时蛋白表达与0 h比较,差异有统计学意义(图3),说明LPZ引发H9C2细胞内质网应激后触发凋亡。Bax凋亡蛋白表达呈时间依赖性增加,Bcl-2抗凋亡蛋白表达呈时间依赖性降低,Cyt C蛋白表达呈时间依赖性增加,进一步说明LPZ时间依赖性地诱导细胞凋亡。

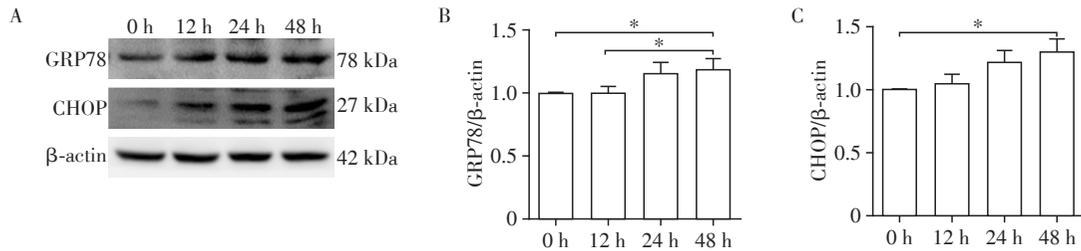
2.3 ROS抑制剂能缓解LPZ诱导的心肌损伤

为了进一步验证氧化应激在LPZ诱导的内质网应激和细胞凋亡中的作用,本研究使用ROS抑制剂NAC(1 mmol/L)单独或联合LPZ共同孵育细胞48 h,并用ROS检测试剂盒和Western blot检测ROS和蛋白表达水平的变化。与Con组相比,LPZ组ROS荧光强度增强,而NAC组和NAC+LPZ组荧光强度无显著变化(图4),说明NAC对LPZ诱导的ROS荧光增强有显著抑制作用。与Con组相比,LPZ组内质网应激蛋白GRP78和CHOP表达增强,而NAC组和NAC+LPZ组内质网应激蛋白表达无显著变化(图5),说明NAC对LPZ诱导的内质网应激有显著抑制

作用。与Con组相比,LPZ组内质网应激诱导的凋亡相关蛋白Cleaved-Caspase-12、Cleaved-Caspase-3、Cyt C和Bax/Bcl-2表达增强,而NAC组和NAC+LPZ组蛋白表达无显著变化(图6),说明NAC对LPZ诱导的凋亡有显著抑制作用。

3 讨论

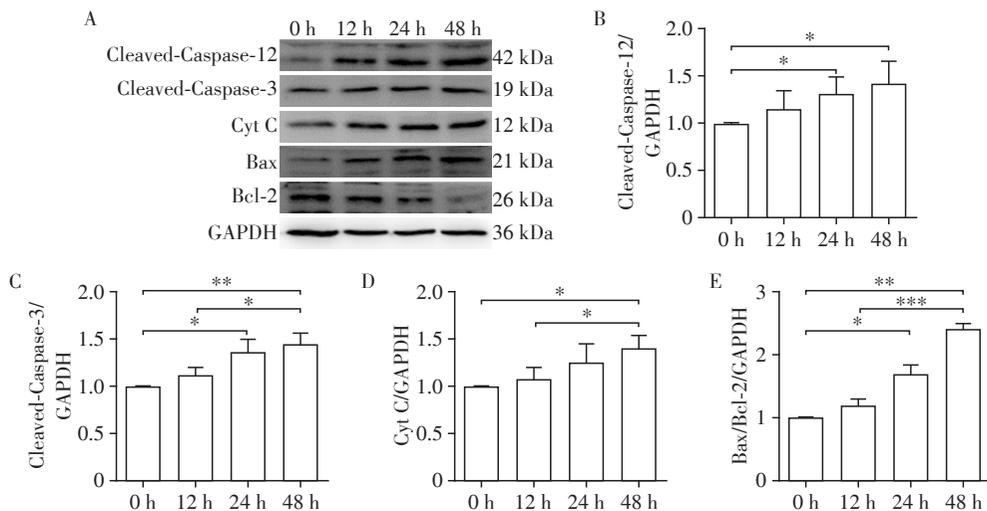
LPZ是苯并咪唑类化合物,口服后在酸性条件下转化为活性代谢物发挥药理活性,抑制胃酸分泌的最后一步。由于临床使用量逐年增加,潜在的不良反应逐渐引起研究者的关注。LPZ在心脏方面的潜在作用存在争议。Patil等^[11]在大鼠体内的研究表明,多次服用LPZ和奥美拉唑可以通过降低氧化应激和促炎性细胞因子,降低异丙肾上腺素诱发的心肌梗死。然而,Sehested等^[12]的观察性研究结果表明,大剂量PPI长期使用会诱发缺血性卒中和心肌梗死,6个月内发生缺血性卒中的风险增加29%,发生心肌梗死的风险增加36%。在一项随机双盲



A: Western blot检测各组内质网应激蛋白表达;B:各组GRP78蛋白表达量的比较;C:各组CHOP蛋白表达量的比较。两组比较,* $P < 0.05$, $n=3$ 。

图2 LPZ对H9C2细胞内质网应激蛋白表达的影响

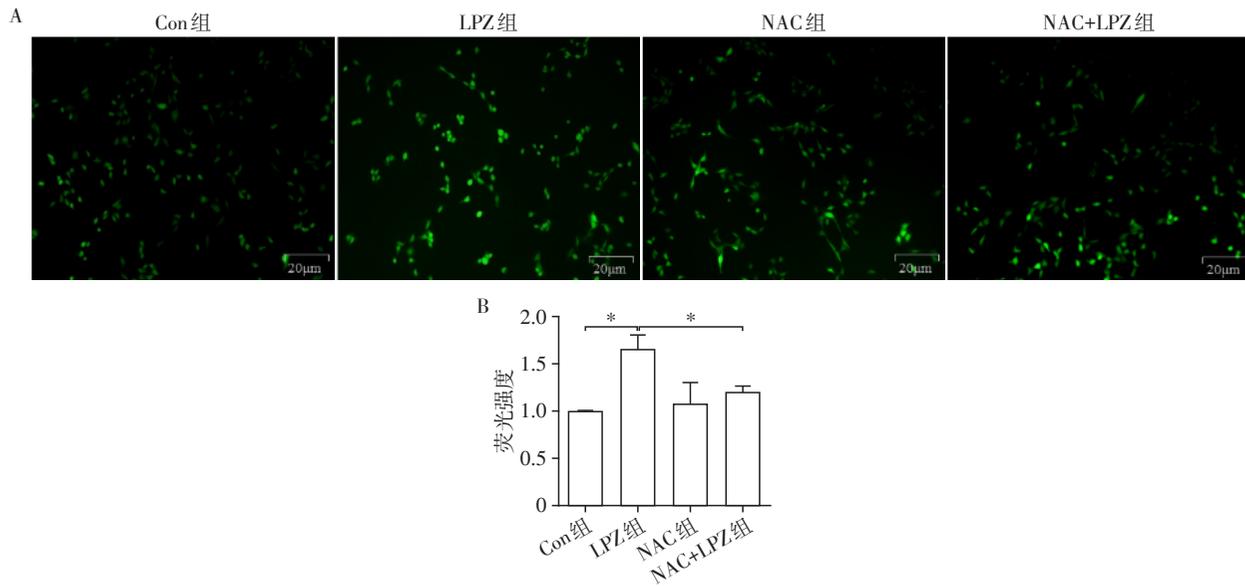
Figure 2 The effects of LPZ on expression of endoplasmic reticulum stress protein in H9C2 cells



A: Western blot检测各组凋亡相关蛋白表达;B:各组Cleaved-Caspase-12蛋白表达量的比较;C:各组Cleaved-Caspase-3蛋白表达量的比较;D:各组Cyt C蛋白表达量的比较;E:各组Bax/Bcl-2蛋白表达量的比较。两组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$, $n=3$ 。

图3 LPZ对H9C2细胞凋亡相关蛋白表达的影响

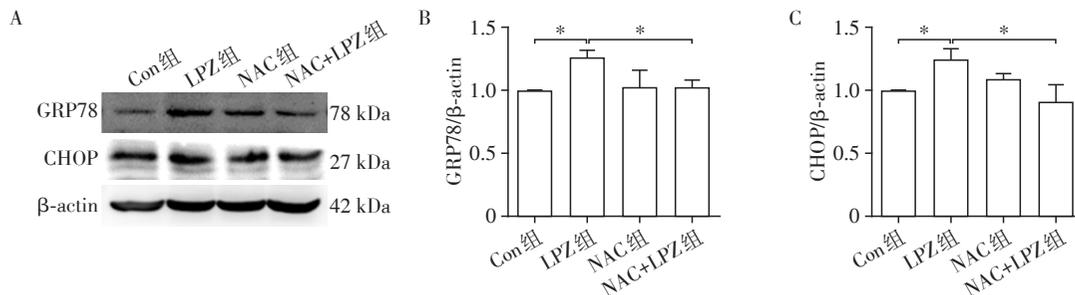
Figure 3 The effects of LPZ on expression of apoptosis related proteins in H9C2 cells



A: 荧光显微镜下观察NAC单独或联合LPZ孵育细胞48 h的荧光强度;B: ROS荧光强度的统计图。两组比较,* $P < 0.05$, $n=3$ 。

图4 NAC对LPZ诱导的H9C2细胞氧化应激的影响

Figure 4 The effects of NAC on LPZ-induced oxidative stress in H9C2 cells



A: Western blot检测各组内质网应激蛋白表达;B: 各组GRP78蛋白表达量的比较;C: 各组CHOP蛋白表达量的比较。两组比较,* $P < 0.05$, $n=3$ 。

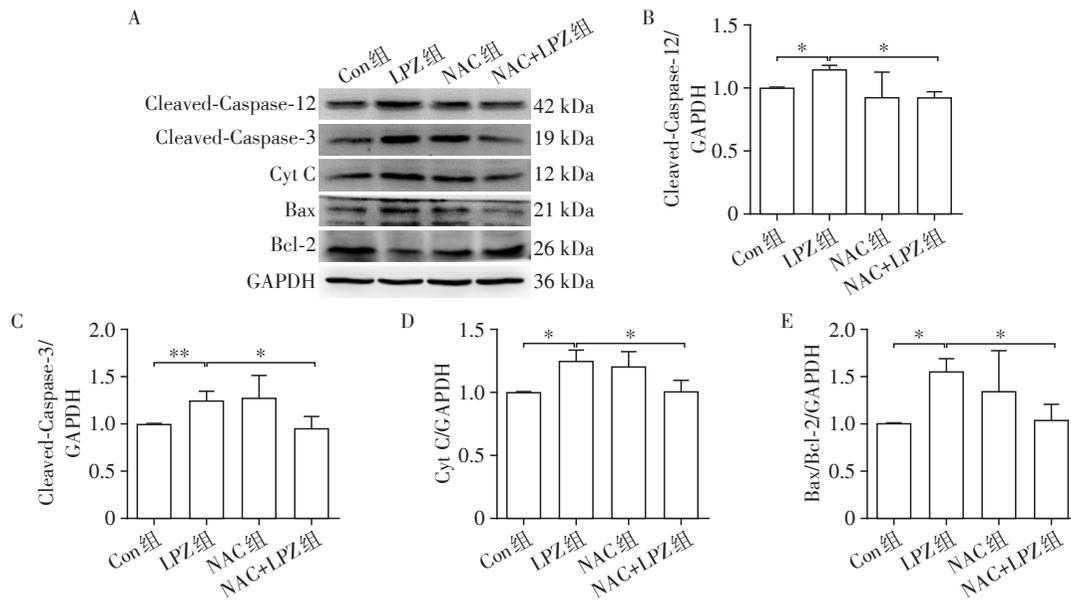
图5 NAC对LPZ诱导的H9C2细胞内质网应激蛋白表达的影响

Figure 5 The effects of NAC on expression of LPZ-induced endoplasmic reticulum stress proteins in H9C2 cells

多中心研究中,LPZ组230例患者中有4例发生严重不良反应,其中包括心律失常^[13]。本研究表明,长期使用LPZ会诱导心肌细胞氧化应激和内质网应激,导致细胞凋亡。LPZ需要在胃液中活化后发挥抑酸作用,但是心肌细胞内的pH不足以使LPZ发生质子化,因此本研究采用LPZ原型药物进行实验,符合药物在心脏组织中的实际情况。

心肌缺血或梗死时,心肌细胞和内皮细胞ROS产生会大量增加^[14]。ROS是引起内质网应激的上游信号分子,氧化应激通常会导致内质网应激,参与并调节细胞凋亡过程^[15]。内质网是一个广泛的细胞内膜网络,其相关功能在心脏生理和病理中至关重要^[16]。某些因素如氧化应激、缺血和钙稳态等会引起内质网应激,内质网的分子伴侣如GRP78和钙网蛋白的产生都会相应增加,也会启动凋亡信号,包括切割的Caspase-3和Caspase-12,最终会导

致细胞凋亡^[17-18]。内质网应激启动的细胞凋亡与各种疾病的病理生理学有关,包括心血管疾病,如心肌肥厚、心力衰竭、动脉粥样硬化和缺血性心脏病^[19]。此外,在内质网和线粒体上表达的Bcl-2家族也参与调控内质网应激引起的细胞死亡。Bcl-2是抗凋亡因子,Bax是促凋亡因子,Bcl-2亚家族蛋白包括Bcl-2和Bcl-XL,通过抑制Bax亚家族蛋白,阻止线粒体释放Caspase激活因子,从而抑制细胞凋亡。CHOP诱导细胞凋亡的一个重要途径是调节Bcl-2家族促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白之间的平衡^[19]。本研究用LPZ孵育H9C2不同时间后发现,LPZ能时间依赖性增加ROS荧光,并显著增加GRP78和CHOP的表达,说明长期使用LPZ能诱导氧化应激,进一步诱导内质网应激。此外,LPZ增加了H9C2细胞Cleaved-Caspase-12、Cleaved-Caspase-3、Cyt C及Bax/Bcl-2的表达,提示LPZ能诱导心肌细胞凋亡。



A: Western blot检测各组凋亡相关蛋白表达;B:各组 Cleaved-Caspase-12 蛋白表达量的比较;C:各组 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达量的比较;D:各组 Cyt C 蛋白表达量的比较;E:各组 Bax/Bcl-2 蛋白表达量的比较。两组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$, $n=3$ 。

图6 NAC对LPZ诱导的H9C2细胞凋亡相关蛋白表达的影响

Figure 6 The effects of NAC on expression of LPZ-induced apoptosis related proteins in H9C2 cells

NAC是一种含有巯基的抗氧化剂,可促进还原谷胱甘肽的合成,加快细胞内自由基的清除^[20]。为了进一步验证LPZ诱导的心肌细胞凋亡与氧化应激的相关性,本研究将ROS抑制剂NAC单独或联合LPZ共同作用于细胞48 h。结果显示,1 mmol/L NAC单独作用于H9C2细胞48 h对ROS荧光和内质网应激相关蛋白的表达没有影响,也不会增加凋亡相关蛋白的表达,但是能显著减弱由LPZ诱导的ROS荧光增加,并很大程度上抑制由LPZ诱导的GRP78、CHOP、Cleaved-Caspase-12、Cleaved-Caspase-3、Cyt C及Bax/Bcl-2表达增加,这些结果进一步验证了LPZ诱导的心肌细胞损伤与氧化应激有较大相关性。降低心肌细胞ROS水平,阻断凋亡信号通路可有效抑制LPZ诱导的细胞凋亡,对LPZ长期使用导致的心脏不良反应的治疗和预防具有指导意义。

综上所述,临床相关浓度的LPZ可能通过氧化应激诱导心肌细胞损伤。本研究表明ROS可作为预防LPZ相关心脏不良反应的潜在靶点,可以进行深入研究。NAC通过抗氧化作用减少心肌细胞凋亡,从而保护心脏,这对LPZ临床合理使用有重要作用。

[参考文献]

[1] KADKHODAEI S, SIAVOSHI F, FOROUMADI A, et al. Proton pump inhibitor-treated h. pylori adjust cell envelope fatty acid and cholesterol content to survive[J]. Arch Iran Med, 2020, 23(1):7-14

[2] 黄冠东,仲伟喜,封启明. 质子泵抑制剂对心血管疾病发生风险的研究进展[J]. 海南医学, 2018, 29(6):821-823

[3] CHENG Z P, LIU Y J, MA M Y, et al. Lansoprazole-induced osteoporosis via the IP3R-and SOCE-mediated calcium signaling pathways[J]. Mol Med, 2022, 28(1):21

[4] 蒋雷. 长期大剂量使用质子泵抑制剂的严重不良反应和药学监护研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(96):166

[5] 杨少松,林铃,吴依云,等. 质子泵抑制剂致严重不良反应151例报告分析[J]. 福建医药杂志, 2019, 41(1):133-135

[6] LOBO FILHO H G, FERREIRA N L, SOUSA R B D, et al. Modelo experimental de infarto do miocárdio induzido por isoproterenol em ratos[J]. Rev Bras Cirurgia Cardiovasc, 2011, 26(3):469-476

[7] WU Y, XIA Z Y, DOU J, et al. Protective effect of ginsenoside Rb1 against myocardial ischemia/reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(7):4327-4335

[8] 谭其平,陈景福,梁鉴文,等. 血管紧张素-(1-7)通过抑制活性氧激活的环氧合酶-2通路保护心肌细胞对抗高糖引起的损伤[J]. 解剖学研究, 2015, 37(3):161-166

[9] WANG Y H, CHEN J T, LI S W, et al. Exogenous spermine attenuates rat diabetic cardiomyopathy via suppressing ROS-p53 mediated downregulation of calcium-sensitive receptor[J]. Redox Biol, 2020, 32 (prepublish):101514

[10] YANG Q,GAO H K,DONG R Q,et al. Sequential changes of endoplasmic reticulum stress and apoptosis in myocardial fibrosis of diabetes mellitus - induced rats [J]. Mol Med Rep,2016,13(6):5037-44

[11] PATIL A S,SINGH A D,MAHAJAN U B, et al. Protective effect of omeprazole and lansoprazole on β -receptor stimulated myocardial infarction in Wistar rats [J]. Mol Cell Biochem,2019,456(1/2):105-113

[12] SEHESTED T S G,GERDS T A,FOSBØL E L,et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction [J]. J Intern Med, 2018, 283: 268-281

[13] XIAO Y,ZHANG S,DAI N,et al. Phase III ,randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis [J]. Gut, 2020, 69:224-230

[14] DING J, YAO Y J, LI J W, et al. A reactive oxygen species scavenging and O₂ generating injectable hydrogel for myocardial infarction treatment *in vivo* [J]. Small Weinheim Der Bergstrasse Ger, 2020, 16(48):e2005038

[15] DANIELA M, SAKARI K, THOMAS K. Hypoxia and reactive oxygen species as modulators of endoplasmic reticulum and golgi homeostasis [J]. Antioxid Redox Signal, 2019,30(1):113-137

[16] QIN C Y, WU X L, GU J, et al. Mitochondrial dysfunction secondary to endoplasmic reticulum stress in acute myocardial ischemic injury in rats [J]. Med Sci Monit, 2020, 26:923124

[17] QI Z, CHEN L. Endoplasmic reticulum stress and autophagy [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1206: 167-177

[18] 孙林春,刘建璟,张利. Caspase 依赖的氧化应激对脓毒症肾小管上皮细胞损伤的作用及机制[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2022,42(1):23-29,70

[19] LI M,FENG J,CHENG Y,et al. Arsenic-fluoride co-exposure induced endoplasmic reticulum stress resulting in apoptosis in rat heart and H9C2 cells [J]. Chemosphere, 2022,288(P2):132518

[20] SEBAHAT C A M, DURSUN B, SENOĞLU Y U. The role of N-acetylcysteine in preventing hepatic injury associated with systemic oxidative stress after extracorporeal shock wave treatment [J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(10):1175-1180

[收稿日期] 2022-02-01
(本文编辑:陈汐敏)

