

文章编号: 1005-6947(2013)07-0905-06

· 基础研究 ·

内质网应激分子伴侣 GRP78 在大鼠缺血再灌注损伤肝脏中的表达

石印青¹, 陈亮¹, 任利², 张洋¹, 王海久², 周瀛², 侯立朝², 樊海宁²

(青海大学 1. 研究生院 2. 附属医院 肝胆胰外科, 青海 西宁 810001)

摘要

目的: 观察内质网应激相关分子葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 在大鼠缺血再灌注损伤肝脏组织中的表达水平。

方法: 将 24 只健康雄性 SD 大鼠随机均分为假手术组, 单纯肝缺血组 (肝缺血 30 min+ 再灌注 0 h), 再灌注 6 h 组 (肝缺血 30 min+ 再灌注 6 h) 和再灌注 12 h 组 (肝缺血 30 min+ 再灌注 12 h)。分别检测各组血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 和门冬氨酸转氨酶 (AST) 水平; 肝组织病理学、凋亡情况及 GRP78 mRNA 表达水平。

结果: 与对照组比较, 各实验组大鼠肝缺血后出现明显的肝组织损伤, 且随着再灌注时间的延长损伤加重, 表现为血清 ALT 和 AST 水平升高, 明显的肝组织病理学改变, 肝细胞凋亡率增加, 各组间计量指标的差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。大鼠肝组织 GRP78 mRNA 变化趋势与上述指标一致, 缺血后表达明显上调, 且随着再灌注时间延长而逐渐升高, 各组间差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

结论: 缺血再灌注损伤肝脏组织中 GRP78 表达上调, 但其具体作用还有待于探究。

关键词

再灌注损伤, 肝; 内质网应激; 葡萄糖调节蛋白 78

中图分类号: R657.3 文献标志码: A



DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.07.018
<http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3568.shtml>

Expression of GRP78, a molecular chaperone of endoplasmic reticulum stress response, in rat liver with ischemia-reperfusion injury

SHI Yinqing¹, CHEN Liang¹, REN Li², ZHANG Yang¹, WANG Haijiu², ZHOU Ying², HOU Lizhao², FAN Haining²

(1. Graduate School 2. Department of Hepatopancreatobiliary, the Affiliated Hospital, Qinghai University, Xining 810001, China)

Corresponding author: FAN Haining, Email: fanhaining@medmail.com

ABSTRACT

Objective: To observe the expression of the glucose-regulated protein 78 (GRP78), an endoplasmic reticulum stress (ERS) related molecule, in the rat liver tissues injured by ischemia-reperfusion.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31240022); 普通外科国家临床重点专科建设项目。

收稿日期: 2013-04-19; **修订日期:** 2013-06-25。

作者简介: 石印青, 青海大学研究生院硕士研究生 主要从事肝胆胰脾基础及应用方面的研究。

通信作者: 樊海宁, Email: fanhaining@medmail.com

Methods: Twenty-four healthy male SD rats were equally randomized into sham operation group, hepatic ischemia alone group (30 min hepatic ischemic followed by no reperfusion), 6-h reperfusion group (30 min hepatic ischemic followed by 6-h reperfusion) and 12-h reperfusion group (30 min hepatic ischemic followed by 12-h reperfusion). The serum levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) of each group of rats were measured, and the pathological changes, apoptosis and GRP78 mRNA expression in rats' liver tissues were also determined.

Results: Compared with control group, all the experimental groups presented obvious hepatic tissue injuries after ischemia, and the injuries were exacerbated with the prolongation of reperfusion period, as evidenced by the increased serum levels of ALT and AST, remarkable pathological changes in the hepatic tissues, and elevated apoptotic rates, with all the differences for the quantitative parameters among groups reaching statistical significance (all $P < 0.05$). The GRP78 mRNA expression in rats' liver tissues, similar to the patterns of the above parameters, was significantly increased after hepatic ischemia and aggravated as reperfusion time went on, with the differences reaching statistical significance among groups (all $P < 0.05$).

Conclusion: The GRP78 expression is up-regulated in the liver tissue injured by ischemia-reperfusion, however, its exact role in this process remains to be verified.

KEY WORDS Reperfusion Injury, Liver; Endoplasmic Reticulum Stress; Glucose Regulated Protein 78

CLC number: R657.3 **Document code:** A

DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.07.018

肝脏缺血再灌注 (IR) 及缺血再灌注损伤 (IRI) 是肝脏外科最常见的病理生理过程之一^[1], 严重影响肝脏手术的预后, 如何有效防治肝脏 IRI 是近年临床工作关注的焦点。IRI 与肝细胞 Ca^{2+} 超载、氧自由基产生过多、Kupffer 细胞激活、微循环功能障碍有密切关系。近年来内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 在 IRI 中发挥的作用成为研究的热点^[2-4], ERS 标志性分子是葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78), 又称免疫球蛋白重链结合蛋白 (Bip), 属热休克蛋白 70 家族的一员。已有研究^[4-6]表明, ERS 在缺血预处理减轻 IRI 模型的细胞损伤中发挥着关键作用, 但具体机制仍不完全明了。本实验在大鼠肝脏 IRI 模型中, 动态监测 GRP78 mRNA 和细胞凋亡的变化, 探讨 ERS 在肝脏 IRI 中的作用及其意义, 在为临床对肝脏 IRI 进行有效干预提供思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及其分组与处理 无特殊病原体级

别 (SPF) 健康雄性 SD 大鼠 30 只, 鼠龄 6~8 周, 体质量 260~280 g, 购于中国科学院上海实验动物中心。分组与处理: 将 24 只 SD 大鼠随机分为 4 组: 假手术组, 单纯肝缺血组 (肝缺血 30 min+再灌注 0 h), 再灌注 6 h 组 (肝缺血 30 min+再灌注 6 h) 和再灌注 12 h 组 (肝缺血 30 min+再灌注 12 h), 每组 6 只。

1.1.2 主要试剂和器材 10% 水合氯醛 (上海宝曼生物科技有限公司生产); 苏木精、伊红染剂 (华越洋生物科技有限公司, 货号 GT935); 原位末端标记法 (TUNEL) 试剂盒 (美国罗氏公司, 货号 11342000) 和全自动生化分析仪 (美国罗氏公司, 货号 P800); PCR 仪 (德国 Eppendorf 公司, 型号 5334), 凝胶显像系统 (美国 UVP 公司, 型号 EC3), 移液器, 天平、DU800 分光光度仪、组织匀浆机等。

1.1.3 引物合成 引物由南京金斯瑞生物科技有限公司合成。

1.2 试验方法

1.2.1 大鼠肝缺血模型与再灌注方法 采用 Nauta 法^[7], 即阻断肝左、中叶的血管、肝管蒂, 而右叶肝脏血流不阻断, 造成肝实质 70% 缺

血,此模型的优点在几乎不影响门静脉回流,消除了肠道淤血对实验造成的影响。10%水合氯醛(3 mL/kg)经腹腔注射麻醉后,严格无菌操作下,取上腹部正中切口进行逐层分离,暴露并解剖肝门,分离出肝左、中叶的门静脉、肝动脉和胆管,按预定IR时间用无损伤血管夹进行阻断和开放。开放血流后关腹,禁食禁水。造模成功后再次麻醉大鼠,开腹取左、中叶肝脏组织标本,置液氮罐中-80℃冰箱保存备用,同时心脏采血3~4 mL作生化检测。假手术组除无阻断和再灌注过程外,所有操作同上。

1.2.2 肝功能及肝组织病理损伤的测定 采取的血标本静置后,以4 000 r/min离心10 min,分离血清,-20℃保存。采用罗氏Modular P800全自动生化仪检测丙氨酸转氨酶(ALT)和门冬氨酸转氨酶(AST)的含量。肝脏组织石蜡包埋切片后(5 μm厚),进行苏木精-伊红(HE)染色,显微镜下观察组织病理学改变。

1.2.3 细胞凋亡的检测 应用TUNEL法检测肝细胞凋亡,取肝脏组织标本制作石蜡切片,脱蜡、水化后用3% H₂O₂室温处理,蛋白酶K消化

10 min,漂洗后依次滴加TUNEL反应液50 μL于37℃孵育60 min,辣根过氧化物酶标记的荧光抗体50 μL,最后对氨基联苯胺(DAB)反应显色,脱水、封片,在光学显微镜下计数凋亡细胞并拍照。TUNEL阳性信号为棕黄色。凋亡细胞形态特征为未染色的细胞变小,胞膜完整但出现发泡现象,晚期出现凋亡小体,贴壁细胞出现皱缩、变圆、脱落;而染色细胞呈现染色质浓缩、边缘化,核膜裂解,染色质分割成块状(凋亡小体)。在计算机图像分析仪上200倍视野下每张切片拍摄5个阳性视野,根据阳性细胞所占百分比作为凋亡细胞阳性指数(AI)。AI=(凋亡阳性细胞数/总细胞数)×100%。

1.2.4 肝脏组织GRP78 mRNA水平的测定 采用实时定量逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法检测GRP78 mRNA。取组织样本10 mg,剪成小碎块并充分研磨匀浆;用Trizol试剂提取总RNA,经逆转录后得到cDNA,建立RT-PCR反应体系。引物序列见表1,扩增曲线见图1。以GAPDH mRNA为参考进行标准化处理,计算并比较各组目的基因的表达量。

表1 RT-PCR引物序列和产物长度

Table 1 Primer sequences for RT-PCR and their lengths

基因名称	编号	引物序列	产物长度(bp)
GAPDH	NM017008.3	正向(F): 5'-GTC GGT GTG AAC GGA TTT G-3'	181
		负向(R): 5'-TCC CAT TCT CAG CCT TGA C-3'	
GRP78	NM013083.2	正向(F): 5'-TAA TCA GCC CAC CGT AAC-3'	193
		负向(R): 5'-GTT TCC TGT CCC TTT GTC-3'	

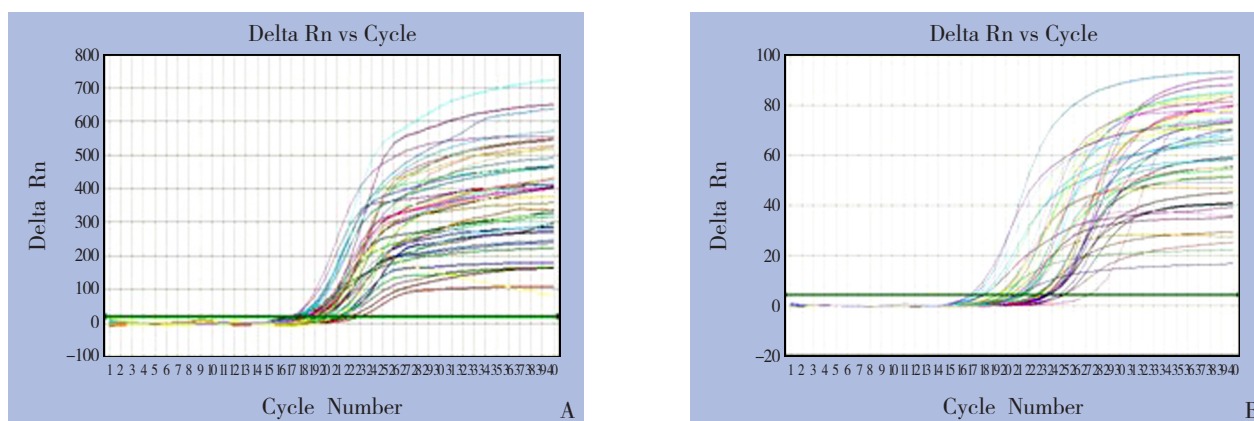


图1 扩增动力学曲线 A: GAPDH mRNA; B: GRP78 mRNA

Figure 1 Amplification curves A: GAPDH mRNA; B: GRP78 mRNA

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行数据分析和处理,所有结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。先进行

方差齐性检验,方差具有齐性时采用单因素方差分析,不齐时采用F检验,组间两两比较采用q检验, $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠 ALT 和 AST 水平的变化

与假手术组比较,各实验组血清 ALT 和 AST 均明显升高,且随着再灌注时间延长而增高,各组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表 2)。

2.2 各组大鼠肝脏组织病理学改变

假手术组肝组织色鲜红,HE 染色基本同正常肝脏组织,肝索排列有序,窦状间隙无增宽,未见肝细胞水肿或气球样变、脂肪变性及肝细胞凋亡和坏死等现象。肝缺血组肝脏组织变得苍白,镜下可见肝索排列紊乱,肝血窦明显增宽。再灌注组肝脏组织暗红色,切面可见不同程度的淤血点,HE 染色可见肝血窦增宽,肝索排列紊乱,肝

细胞点状坏死还可见到肝细胞桥接坏死,正常肝细胞数目显著减少,再灌注 12 h 较再灌注 6 h 组更为明显(图 2)。

表 2 各组血清 ALT 和 AST 水平的比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)
Table 2 The serum levels of ALT and AST in each group ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)
假手术组	26.75 ± 1.06	60.11 ± 1.98
肝缺血组	51.01 ± 5.29 ^{1), 2), 3)}	97.94 ± 4.42 ^{1), 2), 3)}
再灌注 6 h 组	131.91 ± 1.74 ^{1), 3)}	324.04 ± 3.22 ^{1), 3)}
再灌注 12 h 组	289.55 ± 4.03 ¹⁾	685.38 ± 5.13 ¹⁾

注: 1) 与假手术组比较, $P < 0.05$; 2) 与再灌注 6 h 组比较, $P < 0.05$; 3) 与再灌注 12 h 组比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. sham operation group; 2) $P < 0.05$ vs. 6-h reperfusion group; 3) $P < 0.05$ vs. 12-h reperfusion group

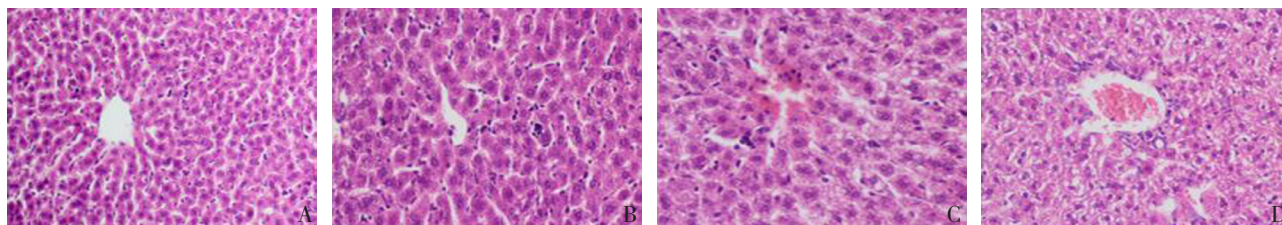


图 2 各组大鼠肝脏组织病理变化 (HE × 200) A: 假手术组; B: 肝缺血组; C: 再灌注 6 h 组; D: 再灌注 12 h 组
Figure 2 The pathological findings in rats' hepatic tissues of each group (HE × 200) A: Sham operation group; B: Hepatic ischemia alone group; C: 6-h reperfusion group; D: 12-h reperfusion group

2.3 细胞凋亡情况

假手术组肝组织未见凋亡细胞,肝缺血组与再灌注组均可见到不同程度的肝细胞凋亡(图 3)。假手术组 AI 为 0,肝缺血组、再灌注 6 h 组、

再灌注 12 h 组 AI 分别为 $(3.22 \pm 0.03)\%$, $(20.87 \pm 0.71)\%$ 和 $(59.11 \pm 1.92)\%$,各组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

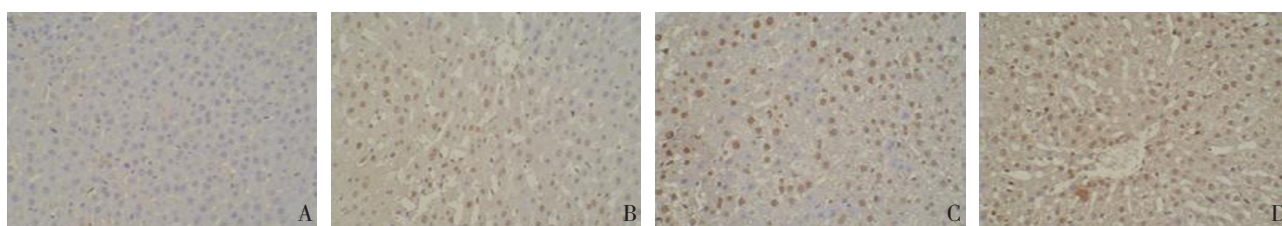


图 3 TUNEL 染色检测各组肝细胞的凋亡 (× 200) A: 假手术组; B: 肝缺血组; C: 再灌注 6 h 组; D: 再灌注 12 h 组
Figure 3 TUNEL staining for hepatic cell apoptosis in each group (× 200) A: Sham operation group; B: Hepatic ischemia alone group; C: 6-h reperfusion group; D: 12-h reperfusion group

2.4 各组肝组织 GRP78 mRNA 的表达

琼脂糖凝胶电泳可见:假手术组 GRP78 mRNA 表达较弱,肝缺血组、2 个再灌注组 GRP78 mRNA 的表达均明显增加(图 4);定量

分析显示,各实验组 GRP78 mRNA 表达量均明显高于假手术组,且再灌注时间延长明显增加,各组差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表 3)。

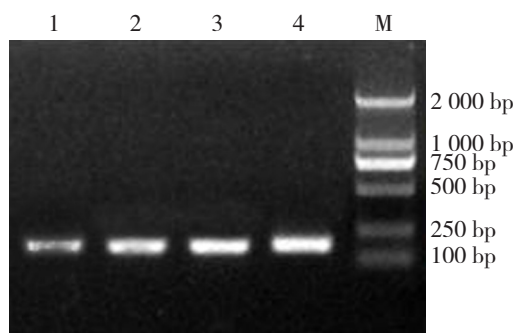


图4 各组肝脏组织 GRP78 mRNA 凝胶电泳图 1: 假手术组; 2: 肝缺血组; 3: 再灌注 6 h 组; 4: 再灌注 12 h 组; M: 分子质量标记

Figure 4 Gel electrophoresis of GRP78 mRNA in each group of liver tissues 1: Sham operation group; 2: Hepatic ischemia alone group; 3: 6 h reperfusion group; 4: 12 h reperfusion group; M: molecular weight markers

表3 各组 GRP78 mRNA 相对表达水平 ($n=6, \bar{x} \pm s$)
Table 3 The expression of GRP78 mRNA in each group ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	GRP78 mRNA 表达量
假手术组	0.39 ± 2.06
肝缺血组	$0.76 \pm 1.04^{1), 2), 3)}$
再灌注 6 h 组	$2.61 \pm 1.48^{1), 3)}$
再灌注 12 h 组	$5.57 \pm 2.11^{1)}$

注: 1) 与假手术组比较, $P < 0.05$; 2) 与再灌注 6 h 组比较, $P < 0.05$; 3) 与再灌注 12 h 组比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. sham operation group; 2) $P < 0.05$ vs. 6 h reperfusion group; 3) $P < 0.05$ vs. 12 h reperfusion group

3 讨论

肝脏 IRI 的发生进展机制复杂, 多种因素参与其中。肝脏组织含有极其丰富的内质网结构, 当其发生缺血缺氧、再灌注时, 氧自由基在短期内急剧爆发, 细胞内 Ca^{2+} 失衡、脂质过氧化及 ATP 耗竭等反应很容易引起内质网功能严重障碍进而激发了 ERS 级联反应^[8]。适度的 ERS 可通过迅速调节细胞内 Ca^{2+} 平衡、蛋白质折叠修饰和细胞凋亡, 从而维持内环境的稳态使细胞不断适应环境的改变而发挥保护作用, 但过度 ERS 则可通过破坏 Ca^{2+} 稳态和促进细胞凋亡而加重 IRI^[9]。因此, 内质网功能状态与 IR 损伤过程关系密切。

GRP78 作为内质网标志性的保护性分子伴侣, 对内质网稳态多个环节进行调控, 其表达水平对细胞应激的结局具有决定性作用。多项研究

显示^[8, 10-12], 内质网保护性伴侣蛋白表达的上调可以缓解多种组织的 IRI, 在小鼠脑、肺、肾、心肌、视网膜 IR 模型及人肝细胞癌移植瘤等实验中均发现 IR 可导致 GRP78 等内质网伴侣蛋白表达显著增加, 其表达的增高及活性上调导致 IR 激发 ERS, 因而缓解了细胞的损伤。目前对于 GRP78 在急性肝脏 IRI 中作用的报道为数不多^[13-14]。本实验通过建立肝脏 IRI 模型, 观察肝脏组织缺血及再灌注后不同阶段 GRP78 mRNA 表达情况。结果显示, GRP78 mRNA 在正常肝组织中微弱表达, 单纯缺血组有一定程度的升高 ($P < 0.05$), 而在再灌注组有极强的表达 ($P < 0.01$), 且再灌注 12 h 的表达明显高于再灌注 6 h。可见在肝脏 IRI 过程中, 随着再灌注时间的延长 GRP78 mRNA 表达逐渐升高, 此结果与上述研究结果一致。其次, 通过检测肝功能生化指标发现再灌注 12 h 后 AST 和 ALT 水平最高, HE 染色观察到再灌注 6 h 出现肝血窦增宽, 肝索排列紊乱, 肝细胞点状坏死, 再灌注 12 h 病变加剧, TUNEL 染色同样观察到再灌注 12 h 组细胞 AI 中最高。上述改变与 GRP78 mRNA 在 IR 不同时间段的变化是一致的。该结果提示 ERS 分子伴侣 GRP78 参与了这一过程的发生发展, 且 ERS 参与了 HIRI 过程。然而, Urban 等^[10]对大鼠肺组织缺血 60 min 后再灌注 1, 24 h 和 30 d, 检测到 GRP78 mRNA 的表达在肺脏组织中下降了 (45 ± 6.9)%, 显示 IR 并没有加重肺组织中 ERS, 本研究结果与之恰恰相反。分析这可能与缺血时间过长导致肺组织损伤程度过于严重, 激发过度 ERS 诱导细胞凋亡, 从而加重 IR 损伤有关^[8]。

在视网膜 IR 模型研究^[12]中发现 GRP78 mRNA 和蛋白表达在再灌注后 6 h 开始升高, 24 h 达高峰, 48 h 后有所下降。由于本实验观察的时间不够长, 尚未发现肝脏 IRI 中 GRP78 mRNA 表达水平的变化规律。IR 48 h 后 GRP78 表达开始下降的原因在于缺血细胞的内质网自稳系统遭到破坏激发过度 ERS, 细胞启动凋亡通路^[15]。Hayashi 等^[16]观察到 3 min 缺血可诱导 SD 大鼠脑神经细胞 GRP78 合成增加, 且在 1~2 d 内达高峰, 由此说明 IRI 中 GRP78 表达水平在不同组织和部位是有差异的。

由上表明, GRP78 mRNA 在肝脏 IRI 中表达

是显著上调的。这与肝脏 IRI 激发了 ERS 有关, ERS 可通过诱导内质网伴侣分子的高表达以增强肝细胞抵抗 I/R 损伤的能力。作为 ERS 的标志性分子 GRP78 在一定程度上也可反映细胞的损伤程度;同时,由于 GRP78 具有保护细胞、抵抗细胞凋亡的作用,提示通过诱导内源性 GRP78 表达可能是治疗和预防肝脏 IRI 的有效靶点之一^[9]。Shintani 等^[11]用 ERS 诱导剂 TM 处理心肌细胞 I/R 发现 GRP78 mRNA 及蛋白表达明显升高。姜巍等^[14]用 ERS 诱导剂 TM 处理肝脏 IRI 后结果同 Shintani,这主要是与通过诱导 GRP78 表达可明显减轻 ATP 耗竭和氧化应激,增加内质网对 Ca²⁺ 的摄取,从而缓解了细胞的损伤有关。

综上所述,IR 可引起细胞 ERS,后者与肝脏 IRI 的发生和发展关系密切。若想完全弄清楚 ERS 及其伴侣蛋白 GRP78 在肝脏 IRI 中的变化规律,还有待延长再灌注时间继续深入研究,并希望研究结果能为防治肝脏 IRI 发生发展提供新的有效手段。

参考文献

- [1] Oguz A, Kapan M, Onder A, et al. The effects of curcumin on the liver and remote organs after hepatic ischemia reperfusion injury formed with Pringle manoeuvre in rats[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(4):457-466.
- [2] Connell BJ, Di Iorio P, Sayeed I, et al. Guanosine protects against reperfusion injury in rat brains after ischemic stroke[J]. *J Neurosci Res*, 2013, 91(2):262-272.
- [3] Tiriveedhi V, Conzen KD, Liaw-Conlin J, et al. The role of molecular chaperonins in warm ischemia and reperfusion injury in the steatotic liver: a proteomic study[J]. *BMC Biochem*, 2012, 13:17.
- [4] Liu X, Wang M, Chen H, et al. Hypothermia protects the brain from transient global ischemia/reperfusion by attenuating endoplasmic reticulum response-induced apoptosis through CHOP[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e53431.
- [5] Mahfoudh-Boussaid A, Zaouali M A, Hauet T, et al. Attenuation of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial injury in kidney with ischemic postconditioning application and trimetazidine treatment[J]. *J Biomed Sci*, 2012, 19:71.
- [6] 周彦明, 杨甲梅, 殷正丰, 等. 内质网应激诱导的细胞凋亡与小鼠肝脏缺血再灌注损伤的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(8):870-872.
- [7] Nauta RJ, Tsimoyiannis E, Uribe M, et al. Oxygen-derived free radicals in hepatic ischemia and reperfusion injury in the rat[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1990, 171(2):120-125.
- [8] Dara L, Ji C, Kaplowitz N. The contribution of endoplasmic reticulum stress to liver diseases[J]. *Hepatology*, 2011, 53(5):1752-1763.
- [9] Peralta C, Brenner C. Endoplasmic reticulum stress inhibition enhances liver tolerance to ischemia/reperfusion[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(13):2016-2024.
- [10] Urban P, Bilecova-Rabajdova M, Marekova M, et al. Progression of apoptotic signaling from mesenteric ischemia-reperfusion injury to lungs: correlation in the level of ER chaperones expression[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 362(1-2):133-140.
- [11] Shintani-Ishida K, Nakajima M, Uemura K, et al. Ischemic preconditioning protects cardiomyocytes against ischemic injury by inducing GRP78[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(4):1600-1605.
- [12] 李漫丽, 吴雅臻, 戚卉, 等. 葡萄糖调节蛋白在大鼠视网膜缺血再灌注损伤中的时相性表达及意义[J]. *眼科新进展*, 2008, 28(1):29-32.
- [13] Zaouali MA, Boncompagni E, Reiter RJ, et al. AMPK involvement in endoplasmic reticulum stress and autophagy modulation after fatty liver graft preservation: a role for melatonin and trimetazidine cocktail[J]. *J Pineal Res*, 2013. doi: 10.1111/jpi.12051. [Epub ahead of print]
- [14] 齐欣, 车向前, 王超, 等. 中药预处理对肝脏缺血再灌注损伤保护作用的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17(1):88-90.
- [15] Avila M F, Cabezas R, Torrente D, et al. Novel interactions of GRP78: UPR and estrogen responses in the brain[J]. *Cell Biol Int*, 2013, 37(6):521-532.
- [16] Hayashi T, Saito A, Okuno S, et al. Damage to the endoplasmic reticulum and activation of apoptotic machinery by oxidative stress in ischemic neurons[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25(1):41-53.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 石印青, 陈亮, 任利, 等. 内质网应激分子伴侣 GRP78 在大鼠缺血再灌注损伤肝脏中的表达[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(7):905-910. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.07.018

Cite this article as: SHI YQ, CHEN L, REN L, et al. Expression of GRP78, a molecular chaperone of endoplasmic reticulum stress response, in rat liver with ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Gen Surg*, 2013, 22(7):905-910. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.07.018