

• 基础研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.12.009

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250721.1501.013\(2025-07-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250721.1501.013(2025-07-21))4-苯基丁酸对机械通气相关性肺损伤小鼠肺组织
内质网应激的影响^{*}张学平,陈霖,许俊平,谢万,余天兴,张耿,林新[△]

(福州市第一总医院呼吸与危重症医学科,福州 350004)

[摘要] **目的** 探讨内质网应激(ERS)抑制剂 4-苯基丁酸(4-PBA)对机械通气相关性肺损伤(VILI)小鼠肺组织 ERS 的影响。**方法** 采用随机数字表法将 24 只无特定病原体级雄性 BALB/C 小鼠分为正常对照组(NC 组)、VILI 组、VILI+4-PBA 治疗组(VILI+4-PBA 组),每组 8 只。采用大潮气量机械通气法建立 VILI 模型。VILI+4-PBA 组机械通气前 1 h 通过腹腔注射 4-PBA(200 mg/kg)。机械通气结束后,取心室血清、肺泡灌洗液(BALF)和肺组织。采用 ELISA 法检测血清和肺组织中的干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、细胞黏附分子-1(ICAM-1)水平;采用 ELISA 法检测支气管 BALF 中血管内皮生长因子(VEGF)水平,BCA 法检测总蛋白浓度;HE 染色观察肺组织形态学变化;qPCR 检测肺组织中葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)、C/EBP 同源蛋白(CHOP) mRNA 表达水平;Western blot 检测肺组织中核因子- κ B(NF- κ B)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和 ERS 相关蛋白[GRP78、CHOP、X 盒结合蛋白-1(XBP-1)、激活转录因子-6(ATF-6)、ATF-4、磷酸化真核翻译起始因子 2 α (p-eIF2 α)]表达水平。**结果** 与 NC 组比较,VILI 组小鼠血清及肺组织中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 水平明显升高($P<0.05$),肺组织损伤明显,BALF 中 VEGF 水平和总蛋白水平明显增加($P<0.05$),肺组织中 GRP78 和 CHOP 的 mRNA 和蛋白表达水平明显升高($P<0.05$),肺组织中 NF- κ B、HIF-1 α 、XBP-1、ATF-6、ATF-4 及 p-eIF2 α 的蛋白表达水平明显升高($P<0.05$)。与 VILI 组比较,VILI+4-PBA 组小鼠血清及肺组织中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 水平明显下降($P<0.05$),肺组织损伤有明显的改善,BALF 中 VEGF 水平和总蛋白水平明显下降($P<0.05$),肺组织中 GRP78 和 CHOP 的 mRNA 和蛋白表达水平明显下降($P<0.05$),肺组织中 NF- κ B、HIF-1 α 、XBP-1、ATF-4、ATF-6 及 p-eIF2 α 的蛋白表达水平均明显下降($P<0.05$)。**结论** ERS 在 VILI 的中发挥着重要的作用,4-PBA 可能是通过抑制 ERS 改善 VILI,其机制可能与 NF- κ B 或 HIF-1 α 的表达有关。

[关键词] 4-苯基丁酸;机械通气相关性肺损伤;内质网应激;炎症因子;缺氧诱导因子-1 α **[中图分类号]** R563**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)12-2766-08Effect of 4-phenylbutyric acid on endoplasmic reticulum stress in lung
tissue of mice with ventilator-induced lung injury^{*}ZHANG Xueping, CHEN Lin, XU Junping, XIE Wan, YU Tianxing, ZHANG Geng, LIN Xin[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Fuzhou First

General Hospital, Fuzhou, Fujian 350004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of the endoplasmic reticulum stress (ERS) inhibitor 4-phenylbutyric acid (4-PBA) on ERS in lung tissue of mice with ventilator-induced lung injury (VILI). **Methods** Twenty-four specific pathogen-free male BALB/C mice were randomly divided into the normal control group (NC group), the VILI group, and the VILI+4-PBA treatment group (VILI+4-PBA group) by random number table method, with 8 mice in each group. VILI was induced by high-tidal-volume mechanical ventilation. The VILI+4-PBA group received 4-PBA (200 mg/kg) intraperitoneally 1 hour before ventilation. The levels of interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1 β and cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) in serum and lung tissue were detected by ELISA. The level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in bronchial BALF was detected by ELISA, and the total protein concentration was detected by BCA. HE staining was used to observe the morphological changes of lung tissue. The mRNA expression levels of glucose-

^{*} 基金项目:福州市科技计划项目(2022-S-022);福建省自然科学基金项目(2023J011499);福建省重点专科建设项目(20220102)。 [△] 通

信作者, E-mail: singlelx1989@126.com。

regulated protein 78 (GRP78) and C/EBP homologous protein (CHOP) in lung tissue were detected by qPCR. Western blot was used to detect nuclear factor- κ B (NF- κ B), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), and ERS-related proteins [GRP78, CHOP, X-box binding protein-1 (XBP-1), activating transcription factor-6 (ATF-6), ATF-4, phosphorylated-eukaryotic translation initiation factor 2 α (p-eIF2 α)] in lung tissue expression level. **Results** Compared with the NC group, the levels of IFN- γ , TNF- α , IL-1 β and ICAM-1 in the serum and lung tissue of mice in the VILI group were significantly increased ($P < 0.05$), the lung tissue injury was obvious, and the levels of VEGF and total protein in BALF were significantly increased ($P < 0.05$). The mRNA and protein expression levels of GRP78 and CHOP in lung tissue were significantly increased ($P < 0.05$), and the protein expression levels of NF- κ B, HIF-1 α , XBP-1, ATF-6, ATF-4 and p-eIF2 α in lung tissue were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the VILI group, the levels of IFN γ , TNF- α , IL-1 β , and ICAM-1 in the serum and lung tissue of mice in the VILI+4-PBA group decreased significantly ($P < 0.05$), lung tissue injury improved significantly, and the levels of VEGF and total protein in BALF decreased significantly ($P < 0.05$). The mRNA and protein expression levels of GRP78 and CHOP in lung tissue decreased significantly ($P < 0.05$), and the protein expression levels of NF- κ B, HIF-1 α , XBP-1, ATF-4, ATF-6 and p-eIF2 α in lung tissue decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** ERS plays an important role in VILI. 4-PBA may alleviate VILI by suppressing ERS, possibly through modulation of NF- κ B or HIF-1 α expression.

[Key words] 4-phenylbutyric acid; ventilator-induced lung injury; endoplasmic reticulum stress; inflammatory factors; hypoxia-inducible factor-1 α

机械通气在呼吸衰竭的治疗、麻醉、外科手术及呼吸支持等方面有着广泛应用^[1-3]。机械通气相关性肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI)是机械通气治疗过程中的一种常见并发症,由肺泡过度扩张或肺内压升高引起,导致炎症和肺泡-毛细血管膜通透性增加^[4]。VILI 发生会损伤肺组织,触发促炎因子释放、增加活性氧类物质生成,并激活细胞膜表面机械传导离子通道,从而加重肺部损伤,还可引起全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征,其病死率极高^[5-6]。因此预防 VILI 和探寻有效的保护性通气策略及促进已发生的肺损伤修复成为当前临床机械通气研究的重点。

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是细胞应对刺激的一种适应性反应,过度 ERS 可以通过激活细胞凋亡途径,与炎症、氧化信号通路等相互作用,引起细胞损伤、凋亡,促进组织器官损伤^[7-8]。ERS 抑制剂 4-苯基丁酸(4-phenylbutyric acid, 4-PBA)具有改善蛋白折叠的功能^[9],目前主要被用于研究脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)^[10]、糖尿病^[11]、肝损伤^[12]及动脉粥样硬化^[13]等疾病,但其治疗 VILI 及相关的机制尚未完全阐明。多项研究表明,与 ERS 相关的活性氧产生、炎症反应、细胞凋亡是 VILI 发病的关键机制^[14-17]。因此,本研究通过建立 VILI 小鼠模型,探讨 4-PBA 是否通过抑制过度活化的 ERS 信号减轻肺部炎症及其可能的作用机制,以期为 4-PBA 的临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

实验所用动物为无特定病原体级雄性 BALB/C 小鼠,4~6 周龄,体重 18~22 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[许可证号:SCXK(湘)2019-0004]。实验动物的饲养环境模拟自然的 12 h 昼夜更迭,每天 8:00—20:00 为照明时间,光照强度 200 Lux,室内环境温度(23 ± 1) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度 50%~80%。本研究已通过福建医科大学实验动物伦理委员会批准(审批号:IACUC FJMU 2023-Y-0438),动物实验的实施过程符合动物福利和伦理要求。动物适应性喂养一周后,开始正式实验。

小鼠 IL-1 β 、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、细胞黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的 ELISA 检测试剂盒购自上海酶联生物技术有限公司;兔 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)、激活转录因子-4(activating transcription factor-4, ATF-4)、真核翻译起始因子 2 α (phosphorylated eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α)、磷酸化 eIF2A 多克隆抗体、兔 X 盒结合蛋白-1(X-box binding protein-1, XBP-1)单克隆抗体、小鼠葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78, GRP78)单克隆抗体、辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记山羊抗兔 IgG(H+L)二抗、HRP 标记山羊抗鼠 IgG(H+L)二抗购自成都正能生物科技有限责任公司;兔 ATF-6 和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)多克隆抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司;兔核因

子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB) p65 多克隆抗体和 qPCR 试剂盒购自武汉爱博泰克生物科技有限公司; 4-PBA 购自德国 Mock 公司。RNA 提取试剂盒和逆转录试剂盒购自北京全式金生物技术股份有限公司。

1.2 方法

1.2.1 建模及分组

适应性喂养一周后,将 BALB/C 小鼠按照随机数字表法分为 3 组,每组 8 只。分别为正常对照组(NC 组)、VILI 组及 VILI+4-PBA 治疗组(VILI+4-PBA 组)。采用 5%水合氯醛腹腔内注射麻醉后,采用大潮气量机械通气法制备 VILI 小鼠模型^[11]:将小鼠仰卧位固定,颈部备皮并常规消毒,经口插管后连接呼吸机,设置潮气量为 20 mL/kg,呼吸频率为 60 次/min,机械通气持续 4 h。为研究药物作用,VILI-4-PBA 组小鼠在机械通气开始前 1 h,通过腹腔注射给予 4-PBA 溶液(200 mg/kg,溶于 PBS 液)。NC 组保留自主呼吸室内空气。小鼠机械通气结束后,参考 ZHENG 等^[18]的实验方法,收集小鼠支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF):用 1 mL 生理盐水灌洗气管 3 次,回收率达 80%。将 BALF 于 4℃ 3 000 r/min 离心 10 min,上清液于-80℃保存。行心室内采血:在无菌环境中下,用组织剪开胸,使心脏和肺组织暴露,于心尖部采血,并快速分离血清于-80℃保存。收取左肺后,立即将其放入液氮中速冻保存。右肺组织则于 4%多聚甲醛溶液中固定 24 h,随后按照常规方法对组织依次进行梯度乙醇脱水、透明化处理、包埋,制成石蜡块。将石蜡块切成厚度约为 4 μm 的切片,部分切片经 HE 染色后用于观察组织病理学变化。

1.2.2 血清和肺组织中 IFN-γ、TNF-α、IL-1β、ICAM-1 水平测定

称取肺组织 0.1 g,制备组织匀浆,离心取上清液。按照 ELISA 试剂盒说明书检测组织匀浆上清液

和血清中 IFN-γ、TNF-α、IL-1β、ICAM-1 的水平。在预先包被好的反应孔中,根据说明书加入适量的待测标本,37℃孵育 1 h。随后进行洗涤,添加底物溶液进行显色反应,孵育 15 min,再加入终止液终止反应,酶标仪于 450 nm 波长处测定各孔的吸光度 $[A_{(450)}]$ 值。

1.2.3 BALF 中总蛋白和 VEGF 的测定

于冰上用 RIPA 裂解液提取 BALF 中的总蛋白,使用 ELISA 试剂盒检测 BALF 中 VEGF 水平。按照 BCA 试剂盒的操作说明测定 BALF 中总蛋白水平。

1.2.4 HE 染色

将石蜡切片进行脱蜡处理,具体步骤如下:二甲苯 I 浸泡 5 min,二甲苯 II 浸泡 5 min,100%乙醇浸泡 3 min,90%乙醇浸泡 3 min,70%乙醇浸泡 3 min,50%乙醇浸泡 3 min 及蒸馏水浸泡 2 min 进行脱蜡和水化。随后,滴加适量苏木素染料 1 min,流水冲洗。滴加分化液处理 30 s,再流水冲洗。接着,滴加伊红染料染色 1 min,流水冲洗后滴加反蓝液 10 s(使苏木素染色恢复蓝色),最后流水冲洗。将切片于室温下自然烘干,滴加适量中性树脂封片,通过显微镜观察并采集图像。

1.2.5 qPCR 检测小鼠肺组织 GRP78、CHOP mRNA 表达水平

根据 RNA 提取试剂盒提取总 RNA,并根据逆转录试剂盒的说明书进行逆转录,得到 cDNA。用稀释 5 倍的 cDNA 作为 qPCR 模板。qPCR 反应体系:2×perfectStart Green qPCR SYBR super Mix 10.0 μL,正、反向引物各 0.4 μL(10 mmol/L),cDNA 2 μL,最后加入无 RNase ddH₂O 至总体积为 20 μL。反应条件:94℃ 30 s 预变性;95℃ 5 s,60℃ 30 s,40 个循环;溶解曲线分析:95℃ 15 s,60℃ 1 min,95℃ 1 s。以 β-actin 作为内参基因,使用 2^{-ΔΔCt} 法进行相对定量分析。各基因引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	方向	引物序列(5'-3')	产物长度(bp)
GRP78	正向	AGC CAA CTG TAA CAA TCA AGG T	165
	反向	CTG TCA CTC GGA GAA TAC CAT T	
CHOP	正向	CTG GAA GCC TGG TAT GAG GAT	121
	反向	CAG GGT CAA GAG TAG TGA AGG T	
β-actin	正向	TGT CCA CCT TCC AGC AGA TGT	101
	反向	AGC TCA GTA ACA GTC CGC CTA G	

1.2.6 Western blot

向已研磨的肺组织中加入含蛋白酶抑制剂的高效组织裂解液 RIPA,冰上反复吹打,12 000×g 离心

10 min 后取上清液。加入 5×蛋白上样缓冲液,95℃加热 10 min 使蛋白变性,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide

gel electrophoresis, SDS-PAGE) 分离蛋白后, 转至聚偏氟乙烯膜上, 5% 牛血清白蛋白室温封闭 1 h 后, 分别使用 HIF-1 α (1 : 2 000)、NF- κ B (1 : 1 000)、GRP78 (1 : 1 000)、CHOP (1 : 1 000)、XBP-1 (1 : 1 000)、ATF-6 (1 : 1 000)、ATF-4 (1 : 1 000)、eIF2 α (1 : 1 000)、p-eIF2 α (1 : 1 000) 及 β -actin (1 : 5 000) 或 Lamin (1 : 5 000) 一抗于 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次, 稀释二抗, HRP 标记的山羊抗鼠二抗 (1 : 5 000) 或山羊抗兔二抗 (1 : 5 000) 室温孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次, 加入增强化学发光液显影曝光。使用 Image 软件分析各组目的蛋白的灰度值。

1.3 统计学处理

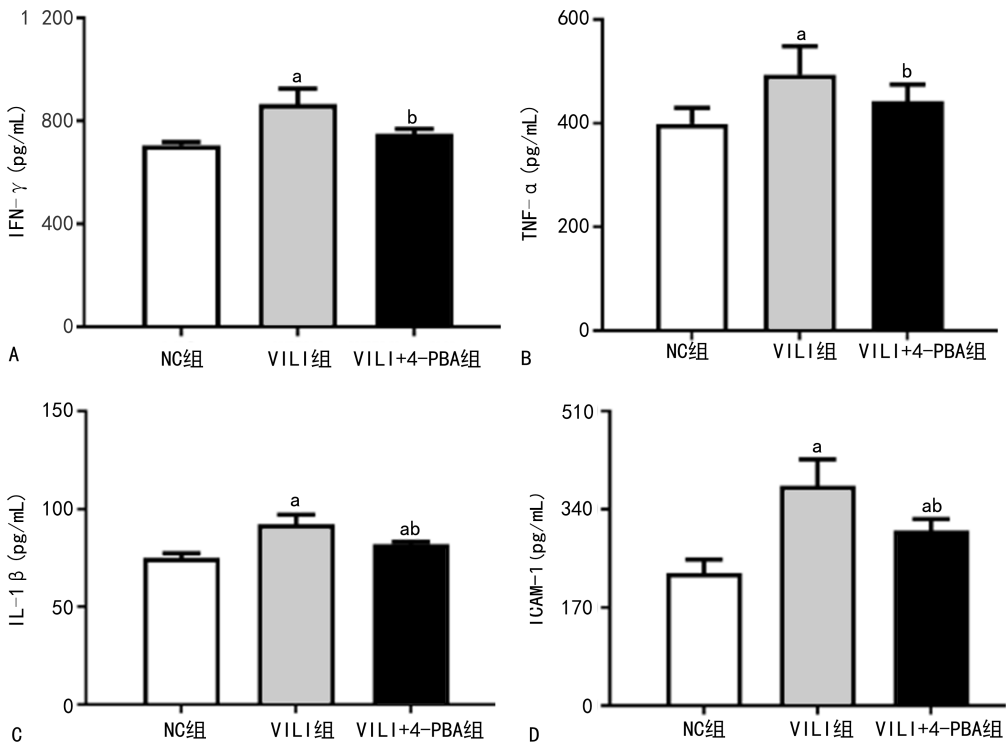
采用 GraphPad Prism8.0 软件进行数据统计分

析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析进行, 两两比较采用 LSD- t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 的表达水平比较

与 NC 组比较, VILI、VILI+4-PBA 组小鼠血清中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 水平明显升高 ($P < 0.05$); 与 VILI 组比较, VILI+4-PBA 组小鼠血清中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 水平明显降低 ($P < 0.05$), 见图 1。小鼠肺组织中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 水平变化趋势与血清中一致, 见图 2。



A: IFN- γ ; B: TNF- α ; C: IL-1 β ; D: ICAM-1; ^a: $P < 0.05$, 与 NC 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 VILI 组比较。

图 1 各组小鼠血清中炎症因子水平比较

2.2 各组肺组织病理学结果

NC 组可见肺脏实质为肺内支气管各级分支及其终末的大量肺泡, 肺泡壁由单层上皮组成, 偶见细支气管上皮增生, 管腔内可见少量嗜酸性物质, 少量血管淤血, 未见其他明显异常。VILI 组可见局灶性出血, 肺泡腔内、细支气管管腔内和间质内出现红细胞, 中等范围肺泡壁轻度增厚, 肺泡间隔增宽, 肺泡大小不一, 中等范围肺泡壁毛细血管淤血, 血管周围少量散在的淋巴细胞浸润, 大量血管淤血。VILI+4-PBA 组小范围肺泡壁轻度增厚, 肺泡间隔增宽, 肺泡大小不一, 小范围肺泡壁毛细血管淤血, 血管周围少量水肿, 结缔组织排列疏松, 伴随少量散在的淋巴细胞浸

润, 见图 3。

2.3 各组 BLAF 中 VEGF 和总蛋白水平比较

与 NC 组比较, VILI 组中 BLAF 中 VEGF 水平和总蛋白水平升高 ($P < 0.05$); 与 VILI 组比较, VILI+4-PBA 组中 VEGF 水平和总蛋白水平明显降低 ($P < 0.05$), 见图 4。

2.4 各组 GRP78 和 CHOP mRNA 及蛋白表达水平

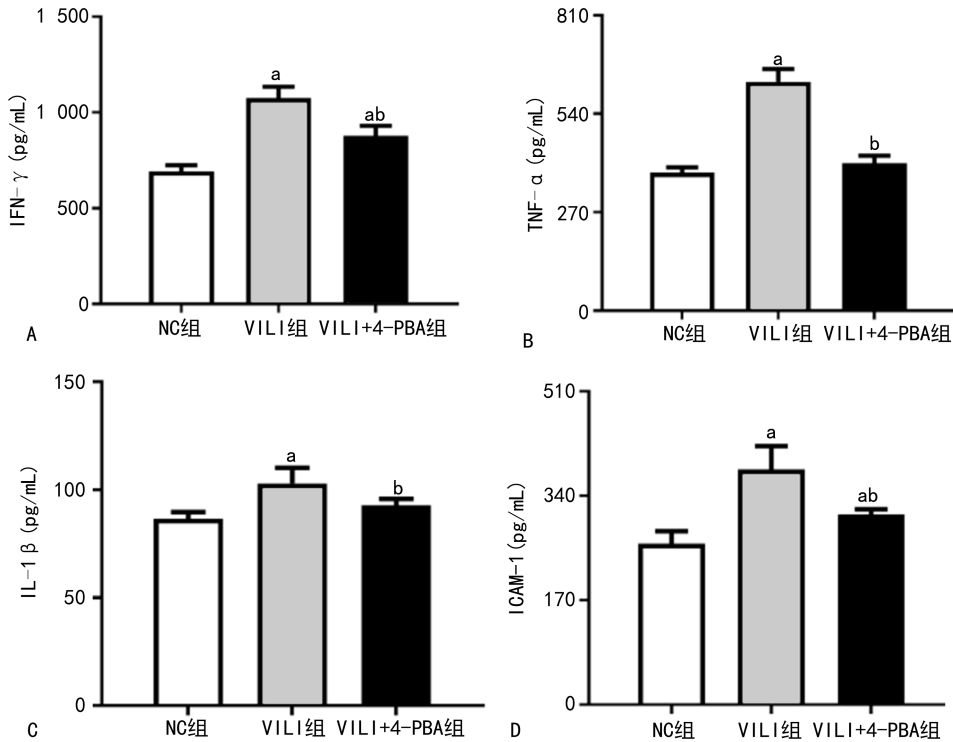
qPCR 及 Western blot 结果显示, 与 NC 组比较, VILI 组及 VILI 组 + 4-PBA 组肺组织中 GRP78 和 CHOP 的 mRNA 和蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$); 与 VILI 组比较, VILI+4-PBA 组肺组织中 GRP78 和 CHOP 的 mRNA 和蛋白表达水平均明显

降低($P<0.05$),见图 5。

2.5 各组 Western blot 检测结果

Western blot 结果显示,与 NC 组比较,VILI 组及 VILI+4-PAB 组小鼠肺组织中 NF- κ B、HIF-1 α 及

ERS 相关蛋白(XBP-1、ATF-6、ATF-4、p-eIF2 α)表达水平明显升高($P<0.05$);与 VILI 组比较,VILI+4-PBA 组小鼠肺组织中 NF- κ B、HIF-1 α 及 ERS 相关蛋白表达水平明显降低($P<0.05$),见图 6。



A:IFN- γ ;B:TNF- α ;C:IL-1 β ;D:ICAM-1; ^a: $P<0.05$,与 NC 组比较; ^b: $P<0.05$,与 VILI 组比较。

图 2 各组小鼠肺组织中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 及 ICAM-1 水平比较

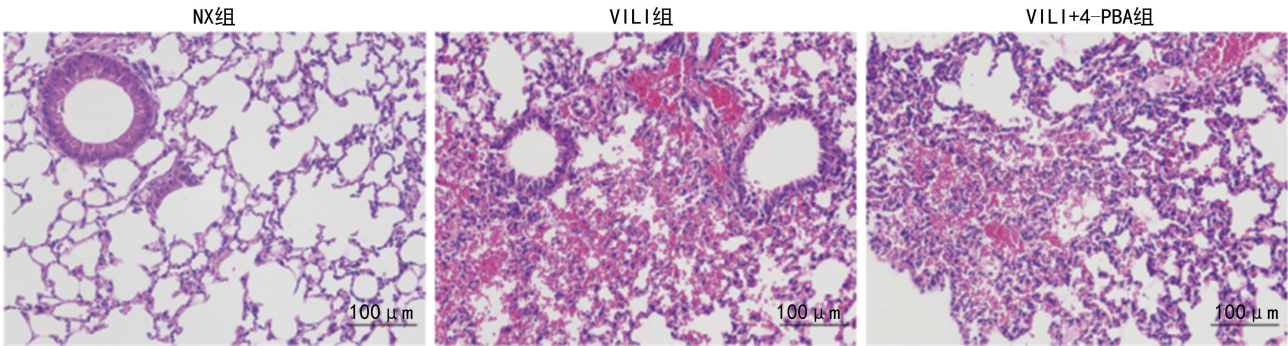
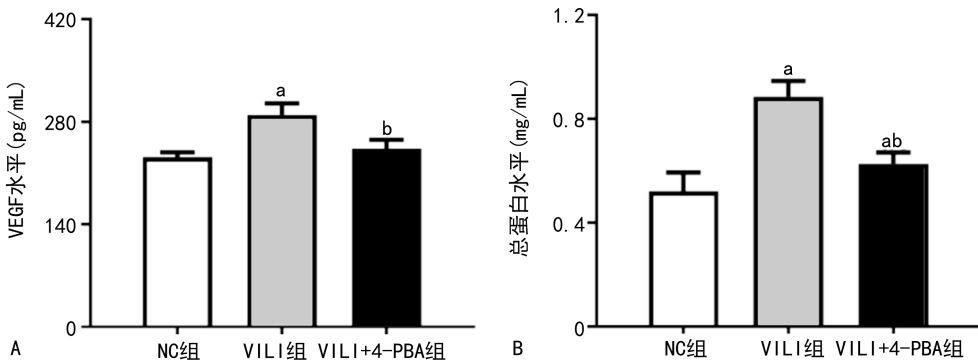


图 3 各组小鼠肺组织的 HE 染色



A:VEGF 水平;B:总蛋白水平; ^a: $P<0.05$,与 NC 组比较; ^b: $P<0.05$,与 VILI 组比较。

图 4 各组小鼠 BLAF 中 VEGF 和总蛋白水平比较

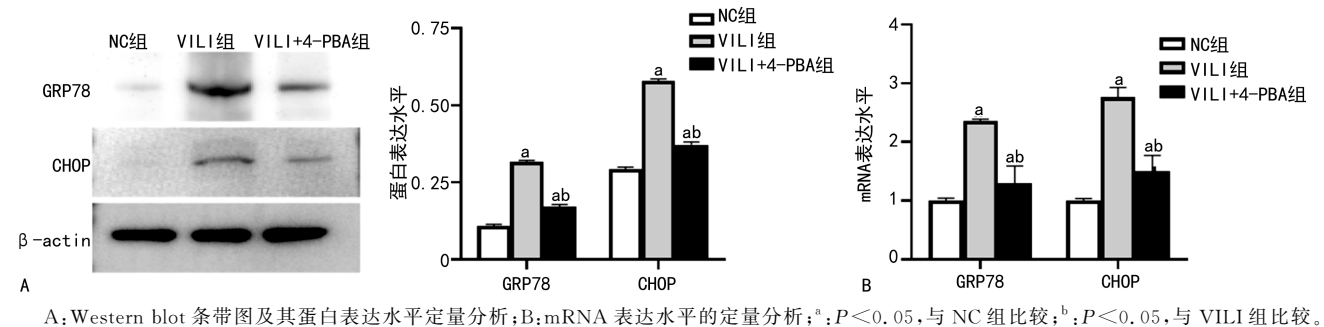


图5 各组小鼠肺组织中 GRP78 和 CHOP 的蛋白和 mRNA 表达水平比较

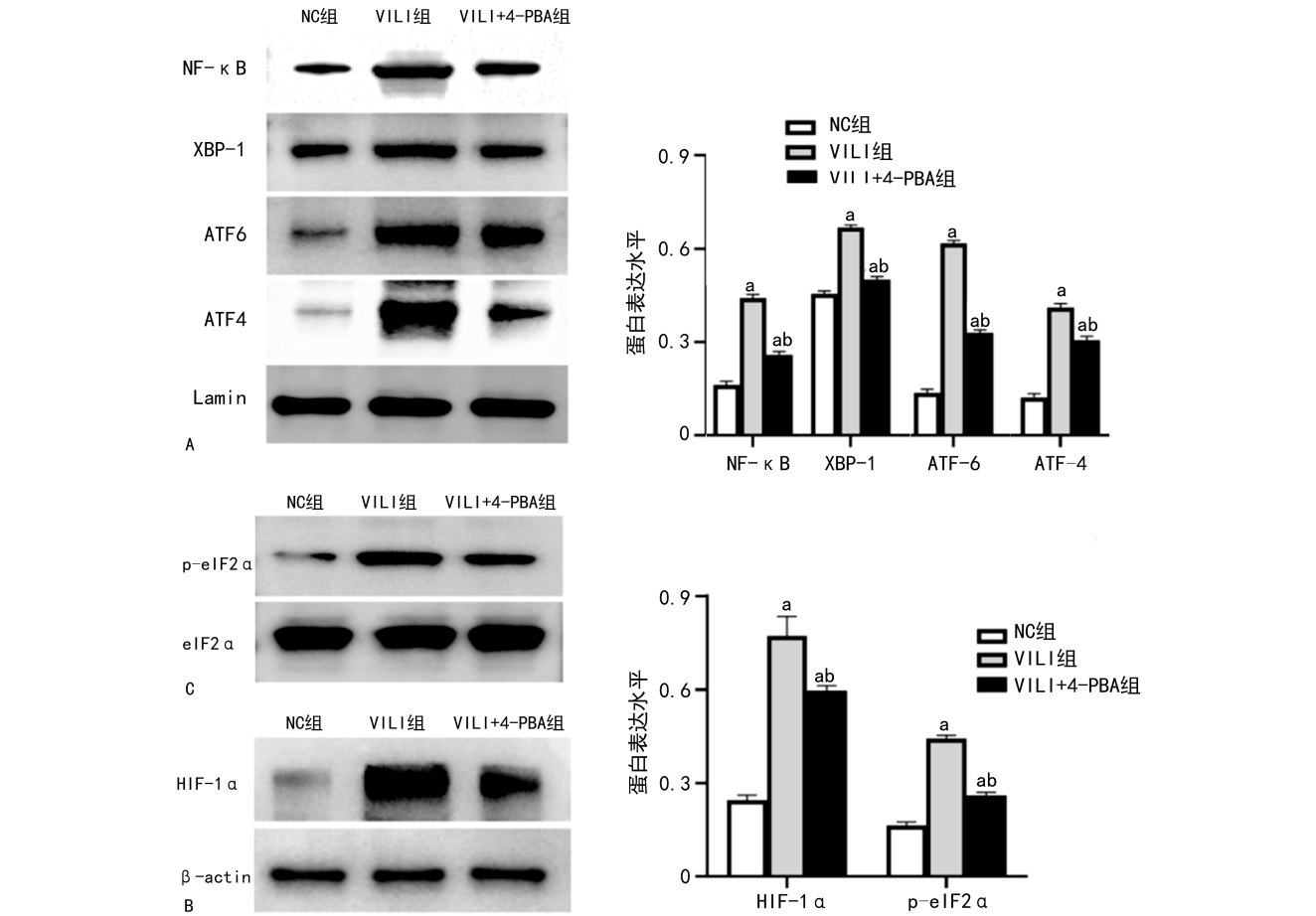


图6 各组小鼠肺组织中 NF- κ B、HIF-1 α 、XBP-1、ATF-6、ATF-4 及 p-eIF2 α 蛋白表达水平比较

3 讨论

在现代医疗领域,呼吸机可以持续且稳定地向患者体内输送充足氧气,帮助患者克服呼吸障碍,是挽救生命、维持呼吸功能的关键设备,在为患者提供机械通气方面发挥着不可替代的核心作用^[6,19]。VILI 是一种由机械通气引起的肺损伤,其发生与多种病理生理因素密切相关,包括机械刺激、炎症反应、氧化应激和 ERS 等^[20-21]。在肺损伤期间,巨噬细胞中的 ERS 信号被激活,导致巨噬细胞分泌多种细胞因子^[22]。本研究结果显示,与 NC 组比较,VILI 组小鼠肺组织病理学发生改变;血清和肺组织中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 及 ICAM-1 水平明显升高;BALF 中 VEGF 水平和总蛋白水平明显升高,说明建立的 VILI 小鼠模型诱发炎症反

应和肺损伤。经 4-PBA 处理后,肺损伤减轻,血清和肺组织炎症反应下降,提示 4-PBA 可以减轻 VILI,这与 LIN 等^[23]的研究结果一致。

ERS 有 3 种位于内质网的蛋白传感器:肌醇需求酶 1 α 、蛋白激酶 R 样内质网激酶及 ATF-6。当这些传感器识别到 ERS 增强时,它们会激活未折叠蛋白反应过程,如 GRP78 和 CHOP 的表达^[24];同时 3 种蛋白传感器与 GRP78 解离通过激活下游信号如 XBP-1、eIF2 α 和 ATF-4 促进错误折叠蛋白的降解和清除,从而恢复内质网稳态^[25]。当应激持续且过于严重时,难以维持蛋白稳态,未折叠蛋白反应可以通过介导多个信号级联反应如 c-Jun 氨基末端激酶、NF- κ B 及 CHOP/caspase-12 通路诱导细胞凋亡,直接消除受损

细胞^[26]。GRP78 能与 3 种内质网蛋白传感器结合,但与错误折叠或未折叠的蛋白的相互作用更为稳定,因此 GRP78 常被用作 ERS 的标志物^[24]。ERS 在 VILI 中发挥重要作用,抑制 ERS 有助于缓解各种原因诱导的 VILI^[14,23,27]。4-PBA 是一种已知的 ERS 抑制剂,广泛应用于多种疾病模型的研究^[8,28-29]。本研究在 VILI 组小鼠肺组织中观察到 ERS 标志物 GRP78、CHOP 的 mRNA、蛋白表达水平较 NC 组上调,XBP-1、ATF-6、ATF-4、p-eIF2 α 的蛋白表达水平也较 NC 组上调,4-PBA 干预后,肺组织内 GRP78、CHOP 的 mRNA、蛋白表达水平较 VILI+4-PBA 组下调,XBP-1、ATF-6、ATF-4、p-eIF2 α 蛋白表达水平较 VILI+4-PBA 组也下调。提示 4-PBA 对 ERS 的抑制有助于减轻 VILI。LIN 等^[23]指出 4-PBA 抑制 ERS,有助于保护 VILI。本研究与其研究结果相似。

NF- κ B 和 HIF-1 α 是两条重要的信号通路,在炎症反应和细胞增殖中发挥关键作用^[30-31]。在炎症反应过程中,NF- κ B 被激活,随后结合到 HIF-1 α 启动子区域,导致 HIF-1 α 表达水平增加^[32]。NF- κ B 与 HIF-1 α 有着广泛的交联,如相同的调节子、接受共同的刺激和作用靶点等^[33]。ERS 可以通过调控 NF- κ B 和 HIF-1 α 信号通路促进炎症因子的释放和细胞凋亡^[34-36]。本研究中 VILI 组小鼠肺组织中,HIF-1 α 和 NF- κ B 表达水平较 NC 组上调;4-PBA 干预后,HIF-1 α 和 NF- κ B 蛋白表达水平较 VILI 组下调,这与马孝甜等^[36]、LI 等^[37]的研究结果一致。提示 4-PBA 可能是通过抑制 HIF-1 α 和 NF- κ B 的表达,进一步阻断 ERS 引发的炎症反应和肺内皮细胞损伤。然而,目前尚不清楚 4-PBA 是通过直接影响 HIF-1 α 、NF- κ B,还是通过影响上游调控因子实现对 VILI 的保护。

综上所述,4-PBA 对 VILI 小鼠具有保护作用,其机制可能是通过抑制 NF- κ B 和 HIF-1 α 的表达,进一步阻断 ERS 介导的炎症反应和肺内皮细胞损伤。

参考文献

- [1] FERNANDEZ-ZAMORA M D, GORDILLO-BR ENES A, BANDERAS-BRAVO E, et al. Prolonged mechanical ventilation as a predictor of mortality after cardiac surgery[J]. *Respir Care*, 2018, 63(5): 550-557.
- [2] URNER M, JÜNI P, HANSEN B, et al. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(9): 905-913.
- [3] SMALLWOOD C D, DAVIS M D. Year in review 2018: pediatric mechanical ventilation[J]. *Respir Care*, 2019, 64(7): 855-863.
- [4] CURLEY G F, LAFFEY J G, ZHANG H, et al. Biotrauma and ventilator-induced lung injury: clinical implications[J]. *Chest*, 2016, 150(5): 1109-1117.
- [5] TONETTI T, MARINI J J. Mechanical power and VILI: modeling limits and unknowns[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2025, 13(1): 1.
- [6] MARINI J J, ROCCO P R M, GATTINONI L. Static and dynamic contributors to ventilator-induced lung injury in clinical practice. pressure, energy, and power[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(7): 767-774.
- [7] CUI H, SUN D, MENG S, et al. SIRT1 inhibits apoptosis of human lens epithelial cells through suppressing endoplasmic reticulum stress in vitro and in vivo[J]. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(7): 1205-1216.
- [8] CUI X, ZHANG Y, LU Y, et al. ROS and endoplasmic reticulum stress in pulmonary disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 879204.
- [9] LUO T, CHEN B, WANG X. 4-PBA prevents pressure overload-induced myocardial hypertrophy and interstitial fibrosis by attenuating endoplasmic reticulum stress[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 242: 99-106.
- [10] XIONG F, WANG C, LU J, et al. 4-PBA exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy in a mouse model of sepsis [J]. *Exp Neurol*, 2024, 375: 114738.
- [11] HAN J, PANG X, SHI X, et al. Ginkgo Biloba Extract EGB761 Ameliorates the extracellular matrix accumulation and mesenchymal transformation of renal tubules in diabetic kidney disease by inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6657206.
- [12] 厉冰, 尚华, 梅孝臣, 等. 4-苯基丁酸对创伤性失血休克大鼠肝损伤的保护作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(8): 1499-1502.
- [13] GENG S, LU R, ZHANG Y, et al. Monocytes reprogrammed by 4-PBA potentially contribute to the resolution of inflammation and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2024, 135(8): 856-872.
- [14] ZENG Q, YE L, LING M, et al. TLR4/TRAF6/NOX2 signaling pathway is involved in ventilation-induced lung injury via endoplasmic reticulum stress in murine model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107774.
- [15] DOLINAY T, AONBANGKHEN C, ZACHA-

- RIAS W, et al. Protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase is a mediator of stretch in ventilator-induced lung injury[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):157.
- [16] GE X, SUN J, FEI A, et al. Hydrogen sulfide treatment alleviated ventilator-induced lung injury through regulation of autophagy and endoplasmic reticulum stress[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(13):2872-2884.
- [17] YE L, ZENG Q, LING M, et al. Inhibition of IP3R/ Ca^{2+} dysregulation protects mice from ventilator-induced lung injury via endoplasmic reticulum and mitochondrial pathways[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:729094.
- [18] ZHENG L, LIU C, WANG H, et al. Intact lung tissue and bronchoalveolar lavage fluid are both suitable for the evaluation of murine lung microbiome in acute lung injury[J]. *Microbiome*, 2024, 12(1):56.
- [19] GATTINONI L, MARINI J J, COLLINO F, et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1):183.
- [20] 练思雨, 周垒垒, 蒋文青, 等. 机械通气相关性肺损伤生物伤发生机制的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(2):217-220.
- [21] 王云霞, 周天瑜, 孙超, 等. 机械通气相关性肺损伤发生机制研究进展[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2018, 17(1):93-96.
- [22] SUN Z, HE W, MENG H, et al. Endoplasmic reticulum stress in acute lung injury and pulmonary fibrosis[J]. *FASEB J*, 2024, 38(23):e70232.
- [23] LIN X, ZHUANG Y, GAO F. ACE2 Alleviates endoplasmic reticulum stress and protects against pyroptosis by regulating Ang1-7/Mas in ventilator-induced lung injury[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29(9):334.
- [24] KIM H J, JEONG J S, KIM S R, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress alleviates lipopolysaccharide-induced lung inflammation through modulation of NF- κ B/HIF-1 α signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2013, 3:1142.
- [25] 刘欢欢, 罗亚岚, 葛鹏, 等. 大黄素通过抑制肺泡巨噬细胞 ATF-6/CHOP 通路改善重症急性胰腺炎相关肺损伤[J]. *免疫学杂志*, 2023, 39(12):1013-1020.
- [26] 张向颖, 任锋. 内质网应激在肝衰竭发病机制中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(9):1920-1923.
- [27] 张菊梅, 吴松林, 关发升, 等. 内质网应激上调导致机械通气相关性膈肌功能障碍研究[J]. *重庆医学*, 2023, 52(21):3201-3207.
- [28] 马绍磊, 左祥荣, 王宇杰, 等. 4-苯基丁酸钠通过减轻内质网应激对大鼠 ARDS 相关右心功能障碍的保护作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(10):1269-1274.
- [29] CHENG R, JIANG Y, ZHANG Y, et al. Proteasome activity inhibition mediates endoplasmic reticulum stress-apoptosis in triptolide/lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2024, 40(1):60.
- [30] 阿慧, 严桥路, 何连福. HIF-1 α 在感染性疾病中相关机制的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2024, 14(3):1184-1191.
- [31] BARNABEI L, LAPLANTINE E, MBONGO W, et al. NF- κ B: at the borders of autoimmunity and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:716469.
- [32] MAIMAITIALI N, ZENG Y, JU P, et al. NLRC3 deficiency promotes hypoxia-induced pulmonary hypertension development via IKK/NF- κ B p65/HIF-1 α pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2023, 431(2):113755.
- [33] RIUS J, GUMA M, SCHACHTRUP C, et al. NF- κ B links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 α [J]. *Nature*, 2008, 453(7196):807-811.
- [34] MARCINIAK S J. Endoplasmic reticulum stress in lung disease [J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(144):170018.
- [35] MOULIN S, THOMAS A, WAGNER S, et al. Intermittent hypoxia-induced cardiomyocyte death is mediated by HIF-1 dependent MAM disruption[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(8):1462.
- [36] 马孝甜, 张眉花. 4-苯基丁酸通过核转录因子- κ B 通路减轻滋养细胞内质网应激[J]. *中国药物与临床*, 2024, 24(5):332-334.
- [37] LI Y, GUO Y, WU D, et al. Phenylbutyric acid inhibits hypoxia-induced trophoblast apoptosis and autophagy in preeclampsia via the PERK/ATF-4/CHOP pathway[J]. *Mol Reprod Dev*, 2024, 91(4):e23742.