

• 论 著 •

血清 Presepsin、GRP78 水平在溃疡性结肠炎诊断、病情严重程度评估中的价值^{*}

张 峰,王瑞雪,朱 琳[△]

济南市中西医结合医院检验科,山东济南 271199

摘 要:**目的** 观察溃疡性结肠炎(UC)患者血清可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(Presepsin)、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)水平,探讨其对诊断、病情严重程度评估的价值。**方法** 将 2019 年 3 月至 2021 年 3 月于该院确诊为 UC 并住院治疗的 100 例患者纳入研究作为研究组。根据 UC 病情严重程度将研究组患者又分为轻度组(32 例)、中度组(38 例)和重度组(30 例)。另外,选取同期于该院体检的 90 例表观健康者作为对照组。采用酶联免疫法测定纳入研究者血清 Presepsin、GRP78 水平。分析 UC 患者血清 Presepsin、GRP78 水平与患者临床资料的关系,血清 Presepsin 与 GRP78 水平间的相关性,比较不同病情严重程度 UC 患者的血清 Presepsin、GRP78 水平。采用 Logistic 回归分析 UC 发生的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Presepsin、GRP78 水平对 UC 患者的诊断价值。**结果** 研究组血清 Presepsin、GRP78 均高于对照组($P<0.05$)。Presepsin、GRP78 水平与患者年龄、性别、体重指数、饮酒史无关($P>0.05$),与白细胞计数(WBC)、血小板(PLT)水平有关($P<0.05$)。轻度组、中度组、重度组的 UC 患者血清 Presepsin、GRP78 水平均依次升高($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,UC 患者血清 Presepsin 与 GRP78 水平呈正相关($r=0.291, P<0.05$)。Logistic 回归分析显示,PLT、WBC、Presepsin、GRP78 均是 UC 发生的影响独立因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,Presepsin、GRP78 单独及两者联合检测诊断 UC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.834、0.842、0.924,两者联合诊断的效能优于血清 Presepsin、GRP78 单独诊断($P<0.05$)。**结论** UC 患者血清 Presepsin、GRP78 均呈较高水平,其水平随病情严重程度的增加而升高,两者联合检测对 UC 患者具有较高的诊断效能。

关键词: 溃疡性结肠炎; 可溶性白细胞分化抗原 14 亚型; 葡萄糖调节蛋白 78; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.003

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2023)13-1547-05

文献标志码:A

Serum Presepsin and GRP78 levels in patients with ulcerative colitis and their clinical value in diagnosis and assessment of disease activity^{*}

ZHANG Feng, WANG Ruixue, ZHU Lin[△]

Department of Clinical Laboratory, Jinan Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Jinan, Shandong 271199, China

Abstract:**Objective** To observe the levels of serum Presepsin and glucose-regulated protein 78 (GRP78) in patients with ulcerative colitis (UC), and to explore their clinical value in diagnosis and assessment of disease activity. **Methods** A total of 100 patients diagnosed with UC and hospitalized in the hospital from March 2019 to March 2021 were enrolled as the study group. According to the degree of UC disease activity, patients in the study group were further divided into mild group (32 cases), moderate group (38 cases) and severe group (30 cases). In addition, 90 apparently healthy patients who underwent physical examination in this hospital during the same period were enrolled as the control group. Serum Presepsin and GRP78 levels were determined by ELISA. The relationship between serum Presepsin and GRP78 levels in UC patients and clinical data were analyzed, the correlation between serum Presepsin and GRP78 levels was analyzed, and the serum Presepsin and GRP78 levels in UC patients with different disease activity levels were compared. The influencing factors of UC were analyzed by Logistic regression. The diagnostic value of serum Presepsin and GRP78 levels in UC patients were analyzed by ROC curve. **Results** The serum Presepsin and GRP78 in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Presepsin and GRP78 levels were not correlated

^{*} 基金项目:山东省中医药科技项目(Z-2022003)。

作者简介:张峰,男,副主任技师,主要从事检验医学的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:31627488@qq.com。

with age, sex, body mass index and drinking history ($P > 0.05$), but were correlated with white blood cell count (WBC) and platelet count (PLT) ($P < 0.05$). Serum Presepsin and GRP78 levels in mild, moderate and severe UC patients were increased successively ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum Presepsin was positively correlated with GRP78 level in UC patients ($r = 0.291, P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that PLT, WBC, Presepsin and GRP78 were all independent factors influencing the occurrence of UC ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of Presepsin and GRP78 alone and combined were 0.834, 0.842 and 0.924, respectively, and the combined diagnostic efficacy was better than that of serum Presepsin and GRP78 alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum Presepsin and GRP78 in UC patients were at high levels, and their levels increased with the increase of disease activity. The combined detection of the two had high diagnostic efficacy in UC patients.

Key words: ulcerative colitis; Presepsin; glucose-regulatory protein 78; diagnostic value

溃疡性结肠炎(UC)是一种复杂的炎症性结肠疾病,其特征为远端开始的黏膜炎症,可向近端延伸至整个结肠^[1]。目前,全球 UC 发病率和流行率持续增加,病因涉及环境、免疫系统、肠道微生物群和遗传等因素^[2],临床表现为疲劳、带血腹泻、腹痛和大便失禁^[3]。寻找 UC 疾病严重程度的预测指标对 UC 的治疗具有重要意义。可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(Presepsin)是 CD14 的可溶性 N 端片段,CD14 是一种在先天免疫细胞表面表达的多功能糖蛋白^[4]。有关文献报道显示,Presepsin 高表达是老年重症肺炎患者死亡的危险因素,且与病情严重程度呈正相关^[5]。脓毒症急诊患者 Presepsin 表达水平较高,患者预后较差,Presepsin 检测对该疾病的诊断及预后评估有较高价值^[6]。葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)是一种在内质网内表达的应激诱导分子伴侣,充当未折叠蛋白反应途径的主要调节因子。GRP78 在多发性骨髓瘤中高表达,是多发性骨髓瘤潜在的新型生物标志物和治疗靶点^[7]。在妊娠期糖尿病患者中 GRP78 呈高表达,GRP78 在该疾病发生、发展过程中发挥重要作用^[8]。然而,关于 Presepsin 和 GRP78 在 UC 患者血清中的水平及扮演的角色目前仍不清楚。基于此,本研究通过检测 UC 患者及表观健康的体检者血清中 Presepsin 及 GRP78 的表达水平,分析其与 UC 患者病情严重程度的关系,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价 Presepsin、GRP78 对 UC 的临床诊断价值,以期为 UC 的临床诊断和病情严重程度评估提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 3 月至 2021 年 3 月于该院住院治疗的 100 例 UC 患者纳入研究作为研究组。纳入标准:(1)符合 UC 的诊断标准^[9];(2)患者本人及直系亲属了解本研究并签署知情同意书;(3)首次确诊并接受治疗;(4)心、肝、肾功能正常。排除标准:(1)精神状态异常,无法正常沟通交流;(2)合并恶性肿瘤者;(3)合并肠梗阻者;(4)临床信息不完整;(5)

妊娠或哺乳期女性;(6)存在感染性疾病;(7)存在自身免疫性疾病。采用 Truelove-Witts 评分标准^[10],根据 UC 患者病情严重程度将研究组患者分为轻度组(32 例)、中度组(38 例)和重度组(30 例)。另外,选取同期于该院体检的 90 例表观健康者作为对照组。收集并整理纳入研究者年龄、性别、体重指数等资料。研究组:男 51 例、女 49 例,年龄 24~60 岁、平均 (45.56 ± 5.13) 岁,体重指数 $(22.86 \pm 3.07) \text{ kg/m}^2$ 。对照组:男 48 例、女 42 例,年龄 20~68 岁、平均 (43.98 ± 5.92) 岁,体重指数 $(22.56 \pm 3.16) \text{ kg/m}^2$ 。研究组与对照组年龄($t = 0.744, P = 0.458$)、性别($\chi^2 = 0.103, P = 0.748$)、体重指数($t = 0.663, P = 0.508$)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院伦理委员会审批通过(审批号:2019-0216)。

1.2 方法

1.2.1 血清 Presepsin、GRP78 的检测 研究组和对照组分别于入院后次日和体检当日抽取清晨空腹静脉血 4 mL,室温静置 10~20 min 后,3 000 r/min,离心 20 min,收集上清液待测。使用酶联免疫吸附法检测 Presepsin 及 GRP78 表达水平。Presepsin 试剂盒(货号:EKL60088)购自艾美捷科技有限公司,GRP78 试剂盒(货号:ml037942)购自上海酶联生物科技有限公司,测定步骤均严格按照说明书进行,利用多功能酶标仪(赛默飞世尔科技有限公司)测定各标本在 450 nm 处的吸光度值,依据标准曲线计算血清 Presepsin、GRP78 水平。

1.2.2 UC 患者白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)检测 研究组和对照组分别于入院后次日和体检当日抽取清晨空腹静脉血 3 mL,采用全自动血液细胞分析仪(上海聚慕医疗器械有限公司)检测 WBC、PLT。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0、GraphPad Prism8 软件进行原始数据处理及统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采

用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验。采用 Pearson 相关分析 UC 患者血清 Presepsin 与 GRP78 水平的相关性,Logistic 回归分析发生 UC 的影响因素,ROC 曲线分析血清 Presepsin、GRP78 水平对 UC 的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 Presepsin、GRP78 水平比较 研究组血清 Presepsin、GRP78 水平均高于对照组 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 UC 患者血清 Presepsin、GRP78 水平与临床资料的关系 分别以 UC 患者血清 Presepsin、GRP78

水平的平均值 455.78 pg/mL、245.48 pg/mL 为临界值,分别将 UC 患者分为 Presepsin 高、低表达组和 GRP78 高、低表达组。Presepsin、GRP78 表达水平与患者年龄、性别、体重指数、饮酒史无关($P > 0.05$),与 PLT、WBC 有关($P < 0.05$)。见表 2、3。

表 1 两组血清 Presepsin、GRP78 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	Presepsin(pg/mL)	GRP78(pg/mL)
对照组	90	398.89±40.26	198.65±28.61
研究组	100	455.78±53.13	245.48±45.89
<i>t</i>		8.248	8.332
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 Presepsin 表达水平与 UC 患者临床资料的关系[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 n/n]							
组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男/女	体重指数(kg/m ²)	饮酒史	PLT 正常/异常	WBC 正常/异常
Presepsin 低表达组	50	46.12±5.02	22/28	22.21±3.72	18(40.91)	32/18	31/19
Presepsin 高表达组	50	45.00±4.86	29/21	23.51±3.96	26(59.09)	21/29	20/30
χ^2/t		1.133	1.961	1.692	2.597	4.857	4.842
<i>P</i>		0.260	0.161	0.094	0.107	0.028	0.028

表 3 GRP78 表达水平与 UC 患者临床资料的关系[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 n/n]							
组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男/女	体重指数(kg/m ²)	饮酒史	PLT 正常/异常	WBC 正常/异常
GRP78 低表达组	46	46.50±5.23	20/26	23.04±2.63	19(43.18)	27/19	28/18
GRP78 高表达组	54	44.76±5.38	31/23	22.71±2.82	25(56.82)	20/34	21/33
χ^2/t		1.633	1.929	0.601	1.461	4.678	4.803
<i>P</i>		0.106	0.165	0.549	0.227	0.031	0.028

2.3 不同病情严重程度的 UC 患者血清 Presepsin、GRP78 表达水平比较 随着病情严重程度的增加,轻度组、中度组、重度组的 UC 患者血清 Presepsin、GRP78 表达水平均依次升高($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同病情严重程度的 UC 患者血清 Presepsin、GRP78 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
病情严重程度	<i>n</i>	Presepsin(pg/mL)	GRP78(pg/mL)
轻度组	32	391.85±45.66	181.05±30.88
中度组	38	458.10±53.13*	257.14±38.62*
重度组	30	526.36±62.61*△	319.48±50.73*△
<i>F</i>		48.059	90.887
<i>P</i>		0.001	<0.001

注:与轻度组相比,* $P < 0.05$;与中度组相比,△ $P < 0.05$ 。

2.4 UC 患者血清 Presepsin 与 GRP78 水平的相关性分析 Pearson 相关分析显示,UC 患者血清 Presepsin 与 GRP78 水平呈正相关($r = 0.291, P < 0.05$),见图 1。

2.5 Logistic 回归分析 UC 发生的影响因素 以是否发生 UC 为因变量(1=发生,0=未发生),以年龄

(连续变量)、性别(1=男,0=女)、体重指数(连续变量)、饮酒史(1=有,0=无)、PLT(1=异常,0=正常)、WBC(1=异常,0=正常)、Presepsin(连续变量)及 GRP78(连续变量)为自变量,进行多因素 Logistic 分析。结果显示,PLT、WBC、Presepsin、GRP78 均是 UC 发生的独立影响因素($P < 0.05$),见表 5。

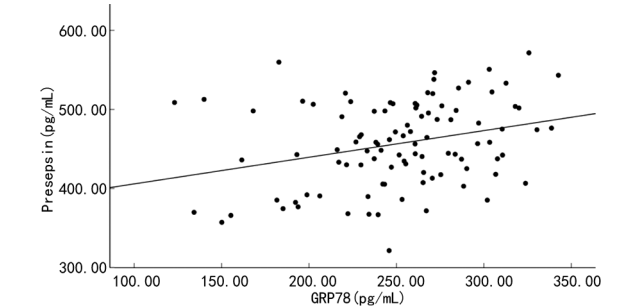


图 1 UC 患者血清 Presepsin 与 GRP78 水平的相关性分析

2.6 血清 Presepsin、GRP78 水平对 UC 患者的诊断效能 经 ROC 曲线分析可知,Presepsin、GRP78 单独诊断 UC 患者的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.834、0.842,灵敏度分别为 67.00%、69.00%,特异度分别为 92.22%、94.44%,约登指数分别为 0.592

2、0.634 4; Presepsin、GRP78 联合诊断 UC 患者的 AUC 为 0.924, 灵敏度为 77.00%, 特异度为 96.67%, 约登指数为 0.736 7。两者联合诊断的效能

优于血清 Presepsin、GRP78 各自单独诊断 ($Z=3.921、3.048, P<0.05$)。见表 6、图 2。

表 5 Logistic 回归分析发生 UC 的影响因素

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
性别	-1.617	1.319	1.504	0.220	0.198	0.015~2.631
年龄	-0.018	0.056	0.098	0.754	0.983	0.881~1.907
体重指数	0.080	0.098	0.660	0.417	1.083	0.894~1.312
饮酒史	0.202	1.324	0.023	0.879	1.223	0.091~16.389
PLT	2.588	0.757	11.689	0.001	13.297	3.017~58.610
WBC	2.247	0.780	8.291	0.004	9.455	2.049~43.633
Presepsin	0.032	0.007	22.318	<0.001	1.033	1.019~1.047
GRP78	0.036	0.008	21.376	<0.001	1.037	1.021~1.053

表 6 血清 Presepsin、GRP78 水平对 UC 患者的诊断效能

检测项目	AUC	截断值 (pg/mL)	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
Presepsin	0.834	435.58	0.773~0.884	67.00	92.22	0.592 2
GRP78	0.842	236.94	0.783~0.891	69.00	94.44	0.634 4
两者联合	0.924	—	0.876~0.957	77.00	96.67	0.736 7

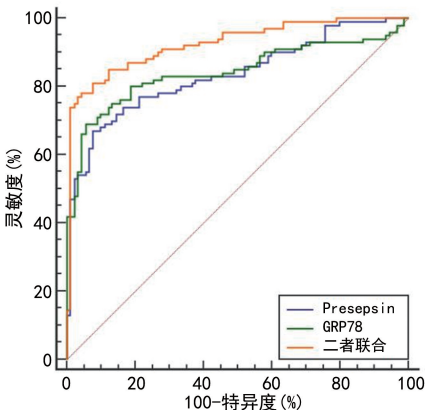


图 2 血清 Presepsin、GRP78 水平对 UC 患者的诊断效能

3 讨 论

UC 是一种胃肠道慢性炎症性疾病, 可通过遗传、环境、微生物群和黏膜免疫失调相关的多因素机制影响结肠和直肠。在我国 UC 的发病率逐年升高, 给患者家庭带来了较大的经济负担, 若不能及时发现并治疗, UC 有转化成结肠癌的风险^[11]。目前, UC 的发病机制尚不清楚, 临床表现程度轻重不同, 早期检出率较低。因此, 寻找潜在的 UC 血清学指标, 对减轻患者痛苦、改善患者预后尤为重要。

Presepsin 相对分子质量约为 13×10^3 , 是分化标记蛋白 CD14 的可溶性 N 端片段, 是识别病原体相关分子模式并启动先天免疫反应的 Toll 样受体。研究发现, Presepsin 水平可预测急性肾衰竭严重程度^[12]。血清 Presepsin 可参与急性胰腺炎的病理生理过程,

与急性胰腺炎的病情密切相关^[13]。在急性胆管炎中, 血浆 Presepsin 与其感染程度、病情严重程度呈正相关^[14]。在败血症中, 患者 Presepsin 水平与细菌感染的严重程度呈正相关^[15]。本研究结果显示, 与表观健康的体检者相比, UC 患者血清 Presepsin 水平明显升高, 并且 Presepsin 水平随着病情严重程度的增加而升高, 这提示 Presepsin 表达增加与 UC 的病理发展程度有关。并且, Presepsin 水平与患者体内 PLT、WBC 有关。推测其可能原因: Presepsin 作为 CD14 的可溶性 N 端片段, 通过影响细胞免疫炎症反应进而在 UC 发生、发展中发挥作用。

GRP78 是细胞内的一种分子伴侣。刘晨等^[16]研究发现, GRP78 在急性心肌梗死患者中高表达。在胃癌组织中, GRP78 表达水平与淋巴结转移、临床分期及预后有关^[17]。有研究表明, 增强 GRP78 的活性可以缓解氧化应激诱导的细胞损伤和细胞死亡, GRP78 在保护细胞免受氧化应激方面起着至关重要的作用^[18]。GRP78 的表达水平与人肺腺癌细胞^[19]、人肺癌细胞^[20]的凋亡率呈正相关。本研究结果显示, 与对照组相比, UC 患者血清 GRP78 水平明显升高, 轻度组、中度组、重度组的 UC 患者血清 GRP78 水平依次升高, 且 GRP78 水平与 PLT、WBC 有关, 提示 GRP78 在 UC 的进程中发挥一定的促进作用, 有利于对 UC 患者的病情评估。另外, 沈雁等^[21]研究显示, UC 小鼠的结肠组织中 GRP78 呈高表达, 与本研究结果相一致。

本研究结果显示,UC 患者血清 Presepsin 与 GRP78 呈正相关,这提示 Presepsin 与 GRP78 之间的联系十分紧密,并且 PLT、WBC、Presepsin、GRP78 均是 UC 发生的影响独立因素。本研究探究了血清 Presepsin、GRP78 对 UC 的诊断价值,结果发现,血清 Presepsin 诊断 UC 的 AUC 值为 0.834,当血清 Presepsin 浓度大于 435.58 pg/mL 时,可增加患有 UC 的风险,而血清 GRP78 诊断 UC 的 AUC 值为 0.842,当血清 GRP78 浓度大于 236.94 pg/mL 时,也可增加患有 UC 的风险,这提示 Presepsin、GRP78 对 UC 均有一定的诊断效能。Presepsin、GRP78 两者诊断 UC 患者的 AUC 为 0.924,其灵敏度、特异度及约登指数分别为 77.00%、96.67%、0.736 7,优于各自单独诊断。可见,临床上对血清 Presepsin、GRP78 水平进行检测时,血清 Presepsin、GRP78 两者联合检测对 UC 的诊断价值更高,能够弥补单项血清 Presepsin 或单项血清 GRP78 检测的不足,在 UC 的临床诊断中具有较高的应用价值。

综上所述,UC 患者血清 Presepsin、GRP78 水平均上调,并且均随着 UC 病情严重程度的增加而增加,两者联合检测对 UC 的诊断价值优于 Presepsin、GRP78 各自单独检测,两者有望成为 UC 临床诊断的血清学指标。

参考文献

- [1] DU L, HA C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2020, 49(4):643-654.
- [2] SEGAL J P, LEBLANC J F, HART A L. Ulcerative colitis: an update[J]. *Clin Med*, 2021, 21(2):135-139.
- [3] KUCHARZIK T. Living guideline on ulcerative colitis[J]. *Chirurg*, 2022, 3(3):261-265.
- [4] HANDKE J, PIAZZA O, LARMANN J, et al. Presepsin as a biomarker in perioperative medicine[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2020, 86(7):768-776.
- [5] 李涛,宋超,王妍. 血清 presepsin、Ghrelin 及 APACHE II 评分评估老年重症肺炎患者预后的价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(8):940-944.
- [6] 范从华,吕虎,王舫. Presepsin 检测对脓毒症急诊患者的诊断意义和预后评估价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(16):1772-1774.
- [7] NINKOVIC S, HARRISON S J, QUACH H. Glucose-regulated protein 78 (GRP78) as a potential novel biomarker and therapeutic target in multiple myeloma[J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(11):1201-1210.
- [8] 任鸿睿,赵振兴. 妊娠期糖尿病患者血清 TXNIP、GRP78 表达与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(6):1420-1424.
- [9] 吴开春,梁洁,冉志华,等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9):796-813.
- [10] JAIN S, KEDIA S, BOPANNA S, et al. Are truelove and witts criteria for diagnosing acute severe colitis relevant for the indian population; a prospective study[J]. *Intest Res*, 2018, 16(1):69-74.
- [11] NAKASE H, SATO N, MIZUNO N, et al. The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis[J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(3):1-8.
- [12] VELISSARIS D, ZAREIFOPOULOS N, KARAMOZOS V, et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis[J]. *Cureus*, 2021, 13(5):15019-15033.
- [13] 张月凡,胡家骏,翟俊山. 急性胰腺炎患者血清 CRP、IL-35 和 Presepsin 水平变化及临床意义[J]. *中国病案*, 2021, 22(4):102-106.
- [14] 孙剑,高杨,康荣基,等. 血浆 Presepsin 在急性胆管炎感染程度评估中的应用价值研究[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(11):44-48.
- [15] 侯平,王国涛,代立娟. 血清 presepsin、降钙素原检测在败血症患者早期诊断的意义[J]. *广东化工*, 2020, 47(3):80-81.
- [16] 刘晨,程国杰,甘榕榕. 急性心肌梗死患者血清 GRP78、mir-335 表达与心功能关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(12):1483-1486.
- [17] 李素云,袁靖哲,李玄,等. GRP78 蛋白在胃癌中的表达及作用[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(6):626-629.
- [18] XIA S, DUAN W, LIU W, et al. GRP78 in lung cancer[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):118-132.
- [19] XIE L, CHEN Y, CHEN J, et al. Anti-tumor effects and mechanism of GA-13315, a novel gibberellin derivative, in human lung adenocarcinoma: an in vitro and in vivo study[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24(1):6-18.
- [20] NING J, LIN Z, ZHAO X, et al. Inhibiting lysine 353 oxidation of GRP78 by a hypochlorous probe targeting endoplasmic reticulum promotes autophagy in cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(1):858-874.
- [21] 沈雁,王章流,郑华君,等. 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[J]. *浙江医学*, 2018, 40(14):1526-1531.

(收稿日期:2022-11-19 修回日期:2023-03-16)