

X 盒结合蛋白 1 与肾移植相关损伤

倪海强 宫念樵

【摘要】 缺血-再灌注损伤 (IRI) 和排斥反应是影响移植肾远期存活的主要因素。IRI 或排斥反应引起内质网应激 (ERS) 可导致肾损伤, X 盒结合蛋白 1 (XBP1) 作为调控细胞稳态主要的 ERS 相关蛋白, 通过肌醇需求酶 1 α (IRE1 α) 剪接内含子后生成剪接体 XBP1, 进而影响靶基因表达重塑细胞环境。适当的 ERS 可促进细胞存活, 但超过阈值时 XBP1 表达过多会导致细胞失稳态或死亡, 进而引起肾脏内环境失衡, 这与肾移植相关损伤的发病机制和疾病进展相关。因此, XBP1 的有效激活对应激损伤具有保护作用, 有助于维持肾脏系统的活力和功能的完整性。本文评述了 ERS 通路 IRE1 α -XBP1、XBP1 在肾实质细胞和免疫细胞中的作用、XBP1 在肾缺血性损伤和排斥反应中的作用及靶向 XBP1 的临床检测和潜在疗法, 探讨靶向 XBP1 对肾移植相关损伤的潜在价值, 以期改善肾移植预后提供新靶点和方向。

【关键词】 X 盒结合蛋白 1; 肾移植; 缺血-再灌注损伤; 排斥反应; 内质网应激; 肌醇需求酶 1 α ; 肾实质细胞; 免疫细胞

【中图分类号】 R617, R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 06-0005-07

X-box binding protein 1 and kidney transplant-related injury Ni Haiqiang, Gong Nianqiao. Institute of Organ Transplantation, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Key Laboratory of Organ Transplantation of Ministry of Education, Key Laboratory of Organ Transplantation of National Health Commission of China, Key Laboratory of Organ Transplantation of Chinese Academy of Medical Sciences, Wuhan 430030, China
Corresponding author: Gong Nianqiao, Email: nqgong@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】 Ischemia-reperfusion injury (IRI) and rejection are the main factors affecting the long-term survival of transplant kidneys. IRI or rejection reactions can cause endoplasmic reticulum stress (ERS) leading to renal injury. X-box binding protein 1 (XBP1), as the main ERS-related protein regulating cell homeostasis, generates spliced XBP1 after splicing introns by inositol-requiring enzyme 1 α (IRE1 α), thereby affecting the expression of target genes and reshaping the cell environment. Appropriate ERS can promote cell survival. However, when the threshold is exceeded, excessive expression of XBP1 can lead to cell instability or death, thereby causing an imbalance in the renal internal environment, which is related to the pathogenesis and progression of kidney transplant-related injury. Therefore, the effective activation of XBP1 has a protective effect on stress injury and helps maintain the vitality and integrity of the renal system. This article reviews the ERS pathway IRE1 α -XBP1, the role of XBP1 in renal parenchymal cells and immune cells, the role of XBP1 in renal ischemic injury and rejection, and the clinical detection and potential therapies targeting XBP1. It explores the potential value of targeting XBP1 in kidney transplant-related injury, aiming to provide new targets and directions for improving the prognosis of kidney transplantation.

【Key words】 X-box binding protein 1; Kidney transplantation; Ischemia-reperfusion injury; Rejection; Endoplasmic reticulum stress; Inositol-requiring enzyme 1 α ; Renal parenchymal cell; Immune cell

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024104

基金项目: 国家自然科学基金 (82170772、82370759); 湖北陈孝平科技发展基金会青年科学专项基金 (CXPJH122001-2210)

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所 器官移植教育部重点实验室 国家卫生健康委员会器官移植重点实验室 中国医学科学院器官移植重点实验室

作者简介: 倪海强 (ORCID 0000-0002-6010-603X), 博士研究生, 研究方向为肾脏缺血-再灌注损伤, Email: nhq6248@126.com

通信作者: 宫念樵 (ORCID 0000-0001-7634-1440), Email: nqgong@tjh.tjmu.edu.cn



作者简介: 官念樵, 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所教授、主任医师、博士研究生导师。主持国家自然科学基金 6 项, 发表 SCI 论文 62 篇, 担任 68 种 SCI 期刊国际审稿人。兼任中华医学会器官移植学分会委员、中华医学会器官移植学分会胰腺小肠移植学组副组长、中国医师协会器官移植医师分会委员、中国研究型医院学会移植医学专业委员会委员、中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植委员会委员。兼任《器官移植》杂志编委。研究方向为临床肾移植、胰腺和胰肾联合移植、胰岛移植, 以及器官保护、移植免疫、干细胞和衰老等基础研究。

肾移植术后的肾脏修复受多种病理生理因素的影响, 包括缺血时间、排斥反应、免疫抑制药和供者年龄等^[1-2]。其中缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 和排斥反应是影响移植肾远期存活的主要因素^[3-4], 而实质细胞和免疫细胞功能是决定 IRI 和排斥反应的关键, 包括肾小管、肾小球、集合管、巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC)、T 细胞和 B 细胞等^[5]。肾移植相关损伤可通过细胞器之间的相互作用直接或间接影响内质网功能, 导致内质网腔中未折叠和错误折叠的蛋白质累积^[6]。在细胞水平上, 这些损伤因素可能导致内质网失稳态, 引起内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)^[7]。ERS 可通过激活未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 来恢复蛋白质稳态, 但在严重和持续 ERS 下, UPR 可触发细胞死亡, 这是各种肾缺血性疾病和同种异体肾移植术后排斥反应的细胞功能障碍机制之一^[8]。

内质网是蛋白质合成和转运、蛋白质折叠、脂质和类固醇合成以及钙储存的中心位点^[9]。UPR 建立了一种适应性机制, 以保持蛋白质产生的最佳速率。然而, 当外界应激过于严重或持久时, 蛋白质稳态无法得到纠正, 将触发适应不良反应, 导致炎症反应和细胞死亡^[10]。UPR 由肌醇需求激酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1) α -X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1)、转录激活因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 和蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) /真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 3 条通路构成, 其中 IRE1 α -XBP1 通路最保守, 参与调控炎症反应、细胞死亡、衰老和氧化应激相关基因的表达^[11-12]。全身 XBP1 敲除可导致小鼠胚胎致死, 表明 XBP1 在维持哺乳动物生理机能方面的必要性^[13]。近年来动物研究

表明 XBP1 信号传导的活性和功能因细胞类型而异, 并且与疾病模型密切相关, 笔者总结见附表 1~3^[14-27] (扫描二维码可见)。因此, 深入研究 XBP1 在肾移植相关损伤中的作用及机制有助于发掘新型治疗靶点, 提高移植肾功能和长期存活。



扫描二维码可见 XBP1 基因编辑小鼠相关研究进展

1 内质网应激通路 IRE1 α -XBP1

在静息状态下, 跨膜应激传感器 IRE1 α 被内质网驻留伴侣葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 抑制, 在内质网应激时, GRP78 与 IRE1 α 解离, IRE1 α 通过寡聚化和自磷酸化激活, 导致核糖核酸酶 (ribonuclease, RNase) 活性增加^[14]。激活的 IRE1 α 识别 XBP1 信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的茎环结构, 通过切割 26 个内含子核苷酸诱导剪接体 XBP1 (XBP1s) mRNA 形成^[28-29]。XBP1 mRNA 通常编码不稳定的蛋白质 XBP1u (未剪接的 XBP1), 而剪接的 mRNA 通过移码翻译成 XBP1s^[30]。XBP1s 是一种活性转录因子, 具有碱性亮氨酸拉链结构域, 可上调 UPR 靶基因的表达, 包括内质网伴侣、内质网相关的降解组分、折叠酶和内质网转位子^[31-33]。IRE1 α RNase 活性还通过一种称为调节性 IRE1 α 依赖性衰变 (regulated IRE1-dependent decay, RIDD) 的机制促进 mRNA 和微小 RNA (micro RNA, miRNA) 降解。当 ERS 超过一定阈值时, XBP1 表达过多导致内质网的额外钙离子释放、ERS 加重和细胞死亡成比例增加^[34]。因此, XBP1 的有效激活对氧化损伤具有

保护作用,有助于维持肾脏系统的活力和功能的完整性。

2 XBP1 的细胞特异性作用

2.1 XBP1 在肾脏实质细胞中的作用

肾小管细胞特异性 XBP1 敲除不影响肾脏基线状态^[14,16]。然而,IRE1 α -XBP1 信号对于病理条件下肾小管细胞的蛋白质稳态至关重要。Chen 等^[15]发现诱导型近端肾小管细胞 XBP1 敲除会通过下调肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1 导致细胞周期停滞,促进单侧 IRI 后的肾纤维化。然而,Ferrè 等^[14]的研究表明,肾小管细胞特异性 XBP1 敲除对脓毒症诱导的急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 具有保护作用,而过表达 XBP1s 通过上调 UPR 效应基因促进急性肾小管坏死。此外,在集合管细胞中同时敲除转运蛋白 Sec63 与 XBP1 会导致慢性肾间质炎症和纤维化,这种病态可通过转入 XBP1s 得到改善,表明 XBP1 能够调节 ERS 时集合管细胞蛋白稳态^[16]。目前足细胞中 XBP1 的相关研究较少,足细胞特异性 XBP1 敲除的小鼠未出现肾小球基线状态异常,但在高血糖或敲除 Sec63 诱导的 ERS 的情况下,足细胞凋亡和肾小球损伤增加^[17-18]。以上研究结果表明 XBP1 在不同肾小管细胞和集合管细胞损伤中发挥不同作用。

2.2 XBP1 在髓系细胞中的作用

髓系细胞包括中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和 DC,是介导固有免疫的主要效应因子。Wang 等^[24]发现髓系特异性 XBP1 敲除降低了巨噬细胞 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 的表达和促炎因子的分泌,促进 M2 型巨噬细胞极化,减少脂肪性肝炎。而 DC 同时介导固有免疫和获得性免疫,在免疫反应的启动、维持和消退中起关键作用。内质网稳态在 DC 的发育、存活、抗原提呈中发挥重要作用^[35-36]。髓系特异性 XBP1 敲除导致常规 DC 和浆细胞样 DC 数量减少,过表达 XBP1 则增加干扰素 (interferon, IFN) - β 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 和干扰素诱导蛋白 (interferon inducible protein, IP) -10 的产生^[37]。笔者团队最新研究发现骨髓源性 DC 中 XBP1 的缺失会引起内质网 RIDD, TAP 相关糖蛋白 (TAP-associated glycoprotein, TAPBP) mRNA 分子降解,主要组织相容性复合体

(major histocompatibility complex, MHC) I 滞留在内质网中,DC 表面的 MHC I 表达因而显著减少,同种异体 CD8⁺T 细胞不能被有效激活,急性排斥反应被抑制^[25]。因此,XBP1 抑制是否可以改善肾移植相关损伤期间髓系细胞介导的组织修复具有重要意义。

2.3 XBP1 在 T 细胞和 B 细胞中的作用

适应性免疫由 T 细胞和 B 细胞介导,T 细胞介导的细胞毒作用是排斥反应的主要原因。XBP1 在 T 细胞成熟、克隆扩增和发挥功能过程中处于持续活化状态^[38]。虽然下调 XBP1 对 T 细胞的发育和存活影响不大^[18,24],但是 T 细胞特异性 XBP1 敲除小鼠表现出辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 17 分化减少^[39-40]。CD4⁺T 细胞特异性 XBP1 敲除在葡萄糖剥夺时能够维持线粒体呼吸所需的谷氨酰胺内流,增强线粒体功能^[19]。CD4⁺T 细胞特异性 XBP1 敲除可缓解气道过敏中 Th2 极化相关的免疫炎症^[20]。不同于 T 细胞,XBP1 是 B 细胞向浆细胞分化过程中的重要转录因子,表达水平随着 B 细胞分化为浆细胞而增加,在浆细胞分化和 Ig 的产生及分泌中发挥重要作用^[41-42]。XBP1 的表达先于新生 Ig 重链和轻链的合成,在 XBP1 缺陷型淋巴嵌合体小鼠中浆细胞的生成和 Ig 分泌严重缺陷^[43],XBP1 调节 B 细胞分化,其激活是 B 细胞向浆细胞的终末分化所必需的^[44]。研究发现 B 细胞特异性 XBP1 敲除的小鼠在 B 细胞受体激活时 Ig 产生有限^[21-22,44]。因此,T 细胞和 B 细胞的 XBP1 信号在肾脏疾病中的意义仍有待探索。

3 XBP1 在肾移植相关损伤中的作用

3.1 XBP1 在肾缺血性损伤中的作用

肾缺血性损伤的特征是急性肾小管坏死、炎症细胞浸润和肾功能障碍,很容易向纤维化转化。肾脏细胞凋亡和肾纤维化可由长期严重的 ERS 引发的,抑制 ERS 可以延缓纤维化的发生^[45]。在小鼠 AKI 模型中,缺血后的肾脏中观察到 XBP1 上调^[14-15]。由于 XBP1 信号的细胞特异性,推测肾实质细胞与免疫细胞中的 XBP1 信号转导可以促进肾缺血性损伤向不同方向发展。首先,XBP1 可能导致肾小管细胞凋亡和急性肾小管坏死^[14]。其次,短期内 XBP1 信号可能通过自噬或者线粒体途径维持足细胞完整性和蛋白稳

态^[46]。尽管足细胞不易发生缺血性损伤,但长期缺血将导致足细胞消失,引起肾纤维化^[47]。严重的 IRI 可导致移植物功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF)。在 IRI 期间,受损的肾小管细胞释放损伤相关分子模式和促炎因子,激活肾脏驻留的巨噬细胞和 DC 的 Toll 样受体信号传导。在模拟临床 DGF 同种异体小鼠肾移植模型中发现 XBP1 与 DGF 易感性和严重程度有关,可能是由于固有免疫受体激活 XBP1,后者上调肾小管细胞促凋亡途径和髓系细胞的促炎反应,导致 DGF 加剧,而抑制供肾炎症信号传导可降低 ERS 相关基因并改善肾移植相关损伤^[48]。以上研究表明 XBP1 能够通过直接影响实质细胞损伤和修复,或者调控固有免疫细胞间接影响实质细胞,共同参与肾缺血性损伤,但 XBP1 调控肾缺血性损伤的具体相关机制仍需要进一步研究。

3.2 XBP1 肾移植排斥反应中的作用

适应性免疫反应在肾移植排斥反应中占有重要地位,尽管当前已有多种免疫抑制药能够很好控制排斥反应,但 T 细胞和 B 细胞介导的排斥反应仍然是同种异体移植长期存活的主要障碍。抗体介导的排斥反应可能比细胞性排斥反应更严重,并且更难治疗^[49]。Qiu 等^[32]发现抑制 B 细胞和髓系细胞中的 IRE1 α -XBP1 信号能够改善小鼠肾移植模型中抗体介导的排斥反应和慢性同种异体移植失功。此外,髓系细胞可增强抗体介导的排斥反应,已被证明是适应性免疫反应的重要调节剂。笔者团队最新研究发现,敲除 XBP1 可诱导免疫抑制性 DC (XBP1^{-/-}BMDC),降低细胞表面 MHC I 表达水平,抑制同种异体 T 细胞的增殖及活化,心脏移植前过继输注 XBP1^{-/-}BMDC 能抑制 CD8⁺T 细胞介导的排斥反应,并减少循环中供体特异性 IgG 的形成,意味着调控 DC 的 XBP1 信号在移植环境中具有重要作用^[25]。激活 XBP1 能够促进 B 细胞分化为浆细胞来维持供体特异性抗体的产生,或者影响 DC 的抗原提呈参与肾移植排斥反应,但 XBP1 调控肾移植排斥反应的具体相关机制仍需要进一步研究。

4 靶向 XBP1 的临床检测和潜在疗法

肾脏损伤会触发 ERS,ERS 反应标志物可能随着应激持续时间而变化,一定程度上能够反映 ERS

水平^[50]。临床上尚缺检测 ERS 的非侵入性方法。监测 ERS 后相关指标血流动力学变化可能是一种优先考虑的检测方向。由于 XBP1s 的产生完全依赖于 IRE1 α ,它是 ERS 的最佳标志物,因此,以动态和非侵入性检测尿液 XBP1s 水平是监测肾脏 ERS 的直接方法,也是可以优先考虑向临床推广试行的方案^[51]。

目前针对 XBP1 的靶向治疗尚存争议,市面上不乏 IRE1 α 抑制剂,尽管有文献涉及到 XBP1 特异性抑制剂,但是主要都是靶向 IRE1 α 进而影响 XBP1s 活化,笔者团队以及其他研究团队尝试使用丰加霉素作为 XBP1 抑制剂,通过抑制 IRE1 α 诱导的三磷酸腺苷依赖性 XBP1 mRNA 切割而不影响 IRE1 α 的自磷酸化^[52-53],目前尚无真正意义的 XBP1 特异性抑制剂或者激动剂。大多数 IRE1 α 抑制剂针对 IRE1 α 激酶和 RNase 活性,可通过抑制细胞增殖并与化疗药物协同作用^[54],或通过抑制 RNase 结构域或其激酶结构域阻断 XBP1 剪接,抑制小鼠多发性骨髓瘤细胞的生长^[55-56]。目前尚无 IRE1 α 抑制剂类药物获批上市,该类抑制剂仍处于开发早期,缺乏可供分析的临床数据。因此使用这类抑制剂作为治疗策略靶向 XBP1 有望治疗肾缺血性损伤和排斥反应,值得进一步研究。

需要注意的是,抑制 IRE1 α 或 XBP1 并非产生一样的效应,如敲除髓系细胞 IRE1 α 会导致巨噬细胞失去 RIDD 功能同时抑制 XBP1 活化^[57];而敲除 B 细胞中 XBP1 会导致 IRE1 α 的蛋白质水平升高和 RIDD 激活^[58],敲除髓系细胞 XBP1 将引起 DC 发生 RIDD 和 ERS^[25]。因此靶向 IRE1 α -XBP1 信号时还需考虑具体靶点才能减少潜在不良反应。同时,还需考虑靶向 IRE1 α -XBP1 的合适时机,研究表明在再灌注阶段初期使用西罗莫司(雷帕霉素)可修复肾功能并通过激活自噬减少细胞凋亡,进一步抑制 ERS,而再灌注 24 h 后使用雷帕霉素可能反而会延迟移植肾功能恢复^[59-60],意味着在不同损伤时期需要权衡 ERS 和自噬的平衡才能提高药物价值,这也是靶向 IRE1 α -XBP1 治疗所需要考虑的细节。

5 小结与展望

肾缺血性疾病和肾移植排斥反应的发生和进展主要由实质细胞损伤和免疫细胞活化驱动。XBP1 能够

影响肾移植相关损伤的不同转归和结局。靶向 XBP1 有望治疗肾脏损伤和同种异体移植排斥反应。然而, 考虑到 XBP1 的作用因细胞类型、疾病环境和起效时间而异, 在制定治疗方案时应采取相应预防措施。

参考文献:

- [1] YAFFE HC, VON AHRENS D, URIOSTE A, et al. Impact of deceased-donor acute kidney injury on kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2024, 108(6): 1283-1295. DOI: 10.1097/TP.0000000000004848.
- [2] GRANATA S, VOTRICO V, SPADACCINO F, et al. Oxidative stress and ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: focus on ferroptosis, mitophagy and new antioxidants[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(4): 769. DOI: 10.3390/antiox11040769.
- [3] LASORSA F, RUTIGLIANO M, MILELLA M, et al. Ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4332. DOI: 10.3390/ijms25084332.
- [4] RODRIGUEZ-RAMIREZ S, AL JURDI A, KONVALINKA A, et al. Antibody-mediated rejection: prevention, monitoring and treatment dilemmas[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2022, 27(5): 405-414. DOI: 10.1097/mot.0000000000001011.
- [5] MCDANIELS JM, SHETTY AC, KUSCU C, et al. Single nuclei transcriptomics delineates complex immune and kidney cell interactions contributing to kidney allograft fibrosis[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(6): 1077-1092. DOI: 10.1016/j.kint.2023.02.018.
- [6] WU D, HUANG LF, CHEN XC, et al. Research progress on endoplasmic reticulum homeostasis in kidney diseases[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 473. DOI: 10.1038/s41419-023-05905-x.
- [7] HABSHI T, SHELKE V, KALE A, et al. Role of endoplasmic reticulum stress and autophagy in the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease[J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(1): 82-93. DOI: 10.1002/jcp.30918.
- [8] PALLET N, FOUGERAY S, BEAUNE P, et al. Endoplasmic reticulum stress: an unrecognized actor in solid organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2009, 88(5): 605-613. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181b22cec.
- [9] CELIK C, LEE SYT, YAP WS, et al. Endoplasmic reticulum stress and lipids in health and diseases[J]. *Prog Lipid Res*, 2023, 89: 101198. DOI: 10.1016/j.plipres.2022.101198.
- [10] DIAZ-BULNES P, SAIZ ML, CORTE-IGLESIAS V, et al. Demethylation of H3K9 and H3K27 contributes to the tubular renal damage triggered by endoplasmic reticulum stress[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(7): 1355. DOI: 10.3390/antiox11071355.
- [11] 倪海强, 欧志宇, 夏仁飞, 等. XBP1 调控 TXNIP-NLRP3 通路对小鼠肾小管上皮细胞缺氧复氧模型的影响及其作用机制[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(48): 3863-3869. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201102-02996.
- [12] NI HQ, OU ZY, XIA RF, et al. XBP1 modulates hypoxia/reoxygenation injury in mouse renal tubular epithelial cells through TXNIP-NLRP3 signaling pathway[J]. *Natl Med J China*, 2020, 100(48): 3863-3869. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201102-02996.
- [12] 李海洋, 李涛. 基于内质网应激途径探究 XBP1 抑制剂在缺血再灌注肾损伤中的作用[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2022, 56(6): 525-530,540. DOI: 10.20010/j.issn.1000-1905.2022.06.0525.
- [13] LI HY, LI T. Role of XBP1 inhibitors in renal ischemia-reperfusion injury based on the endoplasmic reticulum stress pathway[J]. *J Harbin Med Univ*, 2022, 56(6): 525-530,540. DOI: 10.20010/j.issn.1000-1905.2022.06.0525.
- [13] YAN M, SHU S, GUO C, et al. Endoplasmic reticulum stress in ischemic and nephrotoxic acute kidney injury[J]. *Ann Med*, 2018, 50(5): 381-390. DOI: 10.1080/07853890.2018.1489142.
- [14] FERRÈ S, DENG Y, HUEN SC, et al. Renal tubular cell spliced X-box binding protein 1 (XBP1s) has a unique role in sepsis-induced acute kidney injury and inflammation[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(6): 1359-1373. DOI: 10.1016/j.kint.2019.06.023.
- [15] CHEN JH, WU CH, JHENG JR, et al. The down-regulation of XBP1, an unfolded protein response effector, promotes acute kidney injury to chronic kidney disease transition[J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 46. DOI: 10.1186/s12929-022-00828-9.
- [16] ISHIKAWA Y, FEDELES S, MARLIER A, et al. Spliced XBP1 rescues renal interstitial inflammation due to loss of Sec63 in collecting ducts[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(3): 443-459. DOI: 10.1681/ASN.2018060614.
- [17] MADHUSUDHAN T, WANG H, DONG W, et al. Defective podocyte insulin signalling through p85-XBP1 promotes ATF6-dependent maladaptive ER-stress response in diabetic nephropathy[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6496. DOI: 10.1038/ncomms7496.
- [18] HASSAN H, TIAN X, INOUE K, et al. Essential role of X-box binding protein-1 during endoplasmic reticulum stress in podocytes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(4): 1055-1065. DOI: 10.1681/ASN.2015020191.
- [19] SONG M, SANDOVAL TA, CHAE CS, et al. IRE1 α -XBP1 controls T cell function in ovarian cancer by regulating mitochondrial activity[J]. *Nature*, 2018, 562(7727): 423-428. DOI: 10.1038/s41586-018-0597-x.
- [20] ZENG X, XIAO X, HU S, et al. XBP1 is required in Th2 polarization induction in airway allergy[J]. *Theranostics*, 2022, 12(12): 5337-5349. DOI: 10.7150/thno.75100.
- [21] TODD DJ, MCHEYZER-WILLIAMS LJ, KOWAL C, et al. XBP1 governs late events in plasma cell differentiation and is not required for antigen-specific memory B cell development[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(10): 2151-2159. DOI: 10.1084/jem.20090738.
- [22] BENHAMRON S, HADAR R, IWAWAKY T, et al. Regulated IRE1-dependent decay participates in curtailing immunoglobulin secretion from plasma cells[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(3): 867-876. DOI: 10.

- 1002/eji.201343953.
- [23] CUBILLOS-RUIZ JR, SILBERMAN PC, RUTKOWSKI MR, et al. ER stress sensor XBP1 controls anti-tumor immunity by disrupting dendritic cell homeostasis[J]. *Cell*, 2015, 161(7): 1527-1538. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.025.
- [24] WANG Q, ZHOU H, BU Q, et al. Role of XBP1 in regulating the progression of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(2): 312-325. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.02.031.
- [25] SUN K, FAN C, ZHANG J, et al. Prevention of alloimmune rejection using XBP1-deleted bone marrow-derived dendritic cells in heart transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(12): 1660-1671. DOI: 10.1016/j.healun.2022.08.010.
- [26] NI H, OU Z, WANG Y, et al. XBP1 modulates endoplasmic reticulum and mitochondria crosstalk via regulating NLRP3 in renal ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 69. DOI: 10.1038/s41420-023-01360-x.
- [27] ZHANG J, ZHANG J, NI H, et al. Downregulation of XBP1 protects kidney against ischemia-reperfusion injury via suppressing HRD1-mediated NRF2 ubiquitylation[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 44. DOI: 10.1038/s41420-021-00425-z.
- [28] LIANG L, ZHANG F, FENG N, et al. IRE1 α protects against osteoarthritis by regulating progranulin-dependent XBP1 splicing and collagen homeostasis[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(11): 2376-2389. DOI: 10.1038/s12276-023-01106-w.
- [29] CHIU TL, HUANG HY, CHANG HF, et al. Enhanced IRE1 α phosphorylation/oligomerization-triggered XBP1 splicing contributes to parkin-mediated prevention of SH-SY5Y cell death under nitrosative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2017. DOI: 10.3390/ijms24032017.
- [30] PARK SM, KANG TI, SO JS. Roles of XBP1s in transcriptional regulation of target genes[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 791. DOI: 10.3390/biomedicines9070791.
- [31] 杨明, 房叶华. 狼疮肾炎患者外周血 B 细胞中 X-盒结合蛋白 1 的表达和临床意义[J]. *临床肾脏病杂志*, 2024, 3(7): 209-215. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2024.03.005.
- YANG M, FANG YH. Expression and clinical significance of X-box binding protein 1 in peripheral blood B cells of patients with lupus nephritis[J]. *J Clin Nephrol*, 2024, 3(7): 209-215. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2024.03.005.
- [32] QIU L, ZHENG X, JAISHANKAR D, et al. Beyond UPR: cell-specific roles of ER stress sensor IRE1 α in kidney ischemic injury and transplant rejection[J]. *Kidney Int*, 2023, 104(3): 463-469. DOI: 10.1016/j.kint.2023.06.016.
- [33] LIU S, ZHANG X, YAO X, et al. Mammalian IRE1 α dynamically and functionally coalesces with stress granules[J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(6): 917-931. DOI: 10.1038/s41556-024-01418-7.
- [34] FINK EE, MOPARTHY S, BAGATI A, et al. XBP1-KLF9 axis acts as a molecular rheostat to control the transition from adaptive to cytotoxic unfolded protein response[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(1): 212-223. e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.09.013.
- [35] GUTTMAN O, LE THOMAS A, MARSTERS S, et al. Antigen-derived peptides engage the ER stress sensor IRE1 α to curb dendritic cell cross-presentation[J]. *J Cell Biol*, 2022, 221(6): e202111068. DOI: 10.1083/jcb.202111068.
- [36] 王鹏, 王金格, 汪桐, 等. 未折叠蛋白反应在肿瘤微环境髓样细胞中的功能[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(20): 3807-3810. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.20.035.
- WANG P, WANG JG, WANG T, et al. Functional role of unfolded protein response in myeloid cells in tumor microenvironment[J]. *J Mod Oncol*, 2022, 30(20): 3807-3810. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.20.035.
- [37] LARABI A, BARNICH N, NGUYEN HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD[J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 38-51. DOI: 10.1080/15548627.2019.1635384.
- [38] SHI Y, LU Y, ZHU C, et al. Targeted regulation of lymphocytic ER stress response with an overall immunosuppression to alleviate allograft rejection[J]. *Biomaterials*, 2021, 272: 120757. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120757.
- [39] KEMP KL, LIN Z, ZHAO F, et al. The serine-threonine kinase inositol-requiring enzyme 1 α (IRE1 α) promotes IL-4 production in T helper cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(46): 33272-33282. DOI: 10.1074/jbc.M113.493171.
- [40] BRUCKLACHER-WALDERT V, FERREIRA C, STEBEGG M, et al. Cellular stress in the context of an inflammatory environment supports TGF- β -independent T helper-17 differentiation[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(11): 2357-2370. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.052.
- [41] SCHARER CD, PATTERSON DG, MI T, et al. Antibody-secreting cell destiny emerges during the initial stages of B-cell activation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3989. DOI: 10.1038/s41467-020-17798-x.
- [42] GLIMCHER LH, LEE AH, IWAKOSHI NN. XBP-1 and the unfolded protein response (UPR)[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(9): 963-965. DOI: 10.1038/s41590-020-0708-3.
- [43] GAUDETTE BT, ALLMAN D. Biochemical coordination of plasma cell genesis[J]. *Immunol Rev*, 2021, 303(1): 52-61. DOI: 10.1111/imr.12992.
- [44] ZHAO J, LI L, FENG X, et al. TIGIT-Fc fusion protein alleviates murine lupus nephritis through the regulation of SPI-B-PAX5-XBP1 axis-mediated B-cell differentiation[J]. *J Autoimmun*, 2023, 139: 103087. DOI: 10.1016/j.jaut.2023.103087.
- [45] LIU Z, NAN P, GONG Y, et al. Endoplasmic reticulum stress-triggered ferroptosis via the XBP1-Hrd1-Nrf2 pathway induces EMT progression in diabetic nephropathy[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 164: 114897. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114897.
- [46] NAVARRO-BETANCOURT JR, PAPIILLON J, GUILLEMETTE J, et al. Role of IRE1 α in podocyte proteostasis and mitochondrial health[J]. *Cell Death*

- Discov, 2020, 6(1): 128. DOI: 10.1038/s41420-020-00361-4.
- [47] WAGNER MC, RHODES G, WANG E, et al. Ischemic injury to kidney induces glomerular podocyte effacement and dissociation of slit diaphragm proteins Neph1 and ZO-1[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(51): 35579-35589. DOI: 10.1074/jbc.M805507200.
- [48] QIU L, LAI X, WANG JJ, et al. Kidney-intrinsic factors determine the severity of ischemia/reperfusion injury in a mouse model of delayed graft function[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(6): 1489-1501. DOI: 10.1016/j.kint.2020.07.033.
- [49] SCHINSTOCK CA, MANNON RB, BUDDE K, et al. Recommended treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: the 2019 expert consensus from the transplantation society working group[J]. *Transplantation*, 2020, 104(5): 911-922. DOI: 10.1097/TP.0000000000003095.
- [50] HE J, ZHOU Y, SUN L. Emerging mechanisms of the unfolded protein response in therapeutic resistance: from chemotherapy to immunotherapy[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 89. DOI: 10.1186/s12964-023-01438-0.
- [51] FOHLEN B, TAVERNIER Q, HUYNH TM, et al. Real-time and non-invasive monitoring of the activation of the IRE1 α -XBP1 pathway in individuals with hemodynamic impairment[J]. *EBioMedicine*, 2018, 27: 284-292. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.12.023.
- [52] RI M, TASHIRO E, OIKAWA D, et al. Identification of toyocamycin, an agent cytotoxic for multiple myeloma cells, as a potent inhibitor of ER stress-induced XBP1 mRNA splicing[J]. *Blood Cancer J*, 2012, 2(7): e79. DOI: 10.1038/bcj.2012.26.
- [53] KUANG B, WANG M, YAN H, et al. Genetic and pharmacological targeting of XBP1 alleviates hepatic ischemia reperfusion injury by enhancing FoxO1-dependent mitophagy[J]. *Transl Res*, 2024, 272: 162-176. DOI: 10.1016/j.trsl.2024.03.006.
- [54] RAYMUNDO DP, DOULTSINOS D, GUILLORY X, et al. Pharmacological targeting of IRE1 in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(12): 1018-1030. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.07.006.
- [55] BRAUN MG, ASHKENAZI A, BEVERIDGE RE, et al. Discovery of potent, selective, and orally available IRE1 α inhibitors demonstrating comparable PD modulation to IRE1 knockdown in a multiple myeloma model[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(11): 8708-8729. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c02425.
- [56] MIMURA N, FULCINITI M, GORGUN G, et al. Blockade of XBP1 splicing by inhibition of IRE1 α is a promising therapeutic option in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2012, 119(24): 5772-5781. DOI: 10.1182/blood-2011-07-366633.
- [57] BATISTA A, RODVOLD JJ, XIAN S, et al. IRE1 α regulates macrophage polarization, PD-L1 expression, and tumor survival[J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(6): e3000687. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000687.
- [58] HU CC, DOUGAN SK, MCGEHEE AM, et al. XBP-1 regulates signal transduction, transcription factors and bone marrow colonization in B cells[J]. *EMBO J*, 2009, 28(11): 1624-1636. DOI: 10.1038/emboj.2009.117.
- [59] BORATYŃSKA M, BANASIK M, PATRZALEK D, et al. Sirolimus delays recovery from posttransplant renal failure in kidney graft recipients[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(2): 839-842. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.12.010.
- [60] LI X, ZHU G, GOU X, et al. Negative feedback loop of autophagy and endoplasmic reticulum stress in rapamycin protection against renal ischemia-reperfusion injury during initial reperfusion phase[J]. *FASEB J*, 2018: fj201800299R. DOI: 10.1096/fj.201800299R.

(收稿日期: 2024-06-17)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)