

DOI: 10.13376/j.cbls/2022154

文章编号: 1004-0374(2022)11-1402-07

内质网应激信号通路在肝纤维化中的研究进展

陈鹏, 聂源, 朱萱*

(南昌大学第一附属医院消化科, 江西省消化疾病研究中心, 南昌 330006)

摘要: 肝纤维化是各种因素导致的胶原大量沉积和炎症过度反应的病理过程, 严重威胁人类的健康。寻求有效的肝纤维化治疗策略是全球性的医学难题。内质网损伤导致内质网应激, 激活未折叠蛋白应答, 介导三种跨膜蛋白 (PERK、IRE1、ATF6) 途径来维持内质网稳态, 恢复内质网功能, 而长期或过强的应激状态将诱导细胞相关凋亡信号表达和自噬, 促进细胞死亡。目前研究发现内质网应激在肝纤维化的发生发展和逆转中起着重要作用。本文就内质网应激信号通路在肝纤维化中的作用进行综述。

关键词: 肝纤维化; 内质网应激; 未折叠蛋白应答

中图分类号: Q256; R575 **文献标志码:** A

Research progress of endoplasmic reticulum stress signaling pathway in liver fibrosis

CHEN Peng, NIE Yuan, ZHU Xuan*

(Digestive Diseases Research Center of Jiangxi Province, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: Liver fibrosis is a process of fibrous accumulation and inflammatory reaction caused by various pathogenic factors, which seriously threatens human health. It is a global medical problem that needs effective treatment strategies. Endoplasmic reticulum (ER) damage leads to ER stress, which activates the unfolded protein response and mediates three transmembrane protein (PERK, IRE1, ATF6) pathways to maintain ER homeostasis and restore ER function. However, long-term or excessive stress induces expression of apoptotic signals and autophagy, promoting cell death. Endoplasmic reticulum stress plays an important role in the development and reversal of liver fibrosis. In this article we review the role of endoplasmic reticulum stress signaling pathway in liver fibrosis.

Key words: liver fibrosis; endoplasmic reticulum stress; unfolded protein response

肝纤维化是各种因素导致肝脏损伤后修复与重构的可逆性过程, 是各种慢性肝脏疾病的共同病理过程^[1]。发生肝纤维化时, 肝细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 在组织中过度积累, 导致肝脏结构与功能异常。持续性肝损伤和进行性纤维化导致肝硬化, 甚至发展至肝恶性肿瘤, 是全球日益关注的健康问题。当肝脏受损后, 肝细胞再生并取代坏死或凋亡的细胞, 并伴有炎症反应。若肝损伤持续存在, 肝窦周间隙的肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 将活化成肝肌成纤维细胞, 它是 ECM 的主要来源, 并在肝纤维化发病机制中发挥关键作用^[2]。

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是蛋白质合

成、折叠和运输的重要场所, 也是维持钙稳态的关键细胞器。内质网的正常功能受到干扰会诱发内质网应激 (ER stress, ERS), 它是一系列恢复内质网稳态的病理过程。越来越多研究发现, 内质网应激参与了肝脏纤维化的发生发展和逆转。本文就肝脏内内质网应激在肝纤维化中的作用进行综述。

收稿日期: 2022-06-02; 修回日期: 2022-06-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(81660110, 81960120); 江西省赣鄱英才555项目(GCZ(2012)-1)

*通信作者: E-mail: jyyfyzx@126.com; Tel: 0791-88692501

1 内质网应激与未折叠蛋白应答

内质网的正常功能被各种细胞内和细胞外的刺激破坏而导致内质网应激,致使内质网内蛋白质合成、加工和运输功能受损而导致未折叠/错误折叠蛋白的积累,从而激活未折叠蛋白应答(unfolded protein response, UPR)^[3]。蛋白质的质量检查和折叠加工必须在内质网中被高度调控才能获得最佳的细胞功能,因此UPR的功能是适应性地纠正未折叠/错误折叠的蛋白质,若无法纠正,细胞将通过ER相关蛋白降解(ER-associated degradation, ERAD)和自噬途径来清除这些蛋白质以恢复ER稳态^[4]。UPR实际上是一种维持ER稳态的特殊质量控制系统,其最终目的是补偿ERS造成的损伤以恢复ER功能。

2 内质网应激信号通路在肝纤维化中的作用

当细胞内外各种因素导致未折叠/错误蛋白在内质网中累积时,免疫球蛋白结合蛋白(binding immunoglobulin protein, BiP)从蛋白激酶RNA样ER激酶(protein kinase RNA-like ER kinase, PERK)、肌醇需要酶1(inositol requiring enzyme 1, IRE1)和激活转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)这3种ER跨膜蛋白上释放,使这些跨膜信号蛋白聚集、感应并传递UPR信号。BiP是调节ER内蛋白质量检查和降解的分子伴侣。在生理条件下,BiP与3种ER跨膜蛋白稳定结合,使三者处于失活状态。当发生ERS时,BiP从3种ER跨膜蛋白上解离,并以高亲和力与未折叠/错误折叠蛋白结合,解离后的跨膜蛋白转变为活性状态并激活下游信号^[5-6]。

2.1 PERK途径及其在肝纤维化中的作用

PERK是ER膜上的I型跨膜蛋白,属于丝/苏氨酸激酶家族成员。PERK与BiP解离后发生聚集,并通过自身二聚化和磷酸化而激活,然后使真核细胞翻译起始因子2 α (eIF2 α)的第51位丝氨酸磷酸化,从而抑制eIF2 β 的活性,导致大多数蛋白质的翻译减少,最终减轻ER负荷。然而,磷酸化的eIF2 α 可以促进激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)的表达,在UPR早期,ATF4上调ER分子伴侣蛋白的转录表达以恢复ER稳态,而在长期的UPR状态下,ATF4可以与UPR元件结合,促进C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)的表达,诱导ATP耗竭、氧化应激和细胞凋亡^[7-8]。

PERK是UPR的经典途径,在肝纤维化中具有多种作用。据Jo等^[9]报道,ERS通过PERK/eIF2 α /CHOP途径使肝细胞中双特异性磷酸酶5(dual-specificity phosphatase 5, DUSP5)的表达增加,而DUSP5的诱导不受IRE1或ATF6沉默的影响。过表达的DUSP5能降低细胞外信号调节激酶(extracellular-signal-regulated kinase, ERK)的磷酸化水平而抑制其活性,并且提高细胞内活化的Caspase-3水平,最终诱导肝细胞死亡和肝纤维化。这为ERS介导的细胞死亡和肝脏疾病提供了一个新的分子基础。在Lee等^[10]的研究中,转录因子Krüppel样因子10(Krüppel-like factor 10, KLF10)的缺失将更易诱发高蔗糖饮食小鼠的肝脏氧化应激和ERS。与高蔗糖饮食的野生型小鼠相比,KLF10基因敲除小鼠肝细胞中PERK/eIF2 α /CHOP信号途径被过度激活,导致肝细胞凋亡。这表明KLF10在肝脂肪变性进展为肝纤维化中具有保护作用。He等^[11]研究表明,核损伤相关分子模式HMGB1(high-mobility group box 1)可以从受损肝细胞中释放,激活HSC内TLR4和RAGE信号通路,并呈剂量依赖性增加BiP、PERK和IRE1 α 的表达,诱导HSC激活。另外,HMGB1还可以促进HSC内IL-1 β 和IL-18炎症因子的释放,诱导肝纤维化。

某些活性物质能够调节PERK途径,发挥抗纤维化活性。 γ -生育三烯酚(γ -tocotrienol, γ T3)能够降低高脂高胆固醇及蔗糖饮料饮食(high fat and high cholesterol diet along with sucrose drink, HFCS)和蛋氨酸及胆碱缺乏饮食(methionine and choline deficient diet, MCD)小鼠肝脏内BiP、CHOP、p-JNK、p-eIF2 α 和p-p38蛋白水平,从而抑制ERS,减轻肝脏炎症和纤维化^[12]。 γ T3的抗纤维化作用在CHOP基因敲除小鼠中被消除,表明 γ T3必须通过调节ERS来发挥抗纤维化功能,推测 γ T3可能抑制了HSC的激活。Liao等^[13]利用一种小分子多肽激素鸢尾素处理CCl₄诱导的肝纤维化模型小鼠和从该模型小鼠分离的原代HSC,发现模型小鼠肝脏纤维化和ERS程度减轻,体外HSC的激活也被抑制,并且发现鸢尾素通过抑制HSC内PERK/eIF2 α /CHOP途径介导的肝脏核蛋白HNRNPA1失衡来减少胶原堆积,缓解肝纤维化。戒酒硫的主要代谢产物二乙基二硫代氨基甲酸酯(DDC)可以抑制MCD饮食诱导的大鼠肝脏内ERS相关基因CHOP和ATF4的表达,并抑制Bax和Caspase-3活化,从而阻止肝细胞凋亡及HSC激活^[14]。Liu等^[15]使用亚

砷酸钠 (NaAsO_2) 体外刺激人的 HSC 后, 发现细胞内 CHOP、BiP、纤维化相关蛋白的表达和钙水平增加, 进而导致钙稳态失衡, 并诱导 HSC 的激活, 然而这些作用均可被氧化苦参碱逆转。这表明氧化苦参碱通过阻止 ERS 和恢复钙稳态来抑制 HSC 激活, 发挥抗纤维化作用。

2.2 IRE1途径及其在肝纤维化中的作用

IRE1 α 是 ER 膜上的 I 型跨膜蛋白, 具有位点特异的核酸内切酶结构域和丝 / 苏氨酸蛋白激酶结构域, IRE1 α 与 BiP 解离后通过自身二聚化和磷酸化而激活。一方面, 激活型 IRE1 α 的核酸内切酶活性使 X-盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) 前体 mRNA 被选择性切除一段碱基序列, 从而产生剪切型 XBP1 (XBP1 splicing, XBP1s), XBP1s 易位到细胞核中, 能够诱导 BiP、CHOP、内质网降解增强甘露糖苷酶样蛋白 (ER degradation-enhancing-mannosidase-like protein, EDEM) 等基因转录, 这些基因对于蛋白质的正确折叠和 ERAD 途径非常重要^[16]。IRE1 还能通过一种被称为调控 IRE1 依赖性衰变 (regulated Ire1-dependent decay, RIDD) 的过程来降解某些 mRNA, 减少分泌蛋白的产生, 从而减轻内质网负担^[17]。另一方面, 激活的 IRE1 α 可以募集肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2) 激活凋亡信号激酶 1 (apoptotic signaling kinase 1, ASK1), 活化的 ASK1 诱导 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinases, JNK) 激活, 通过磷酸化 Bcl-2 家族蛋白和其他机制促进细胞死亡^[18]。

IRE1 是 UPR 中最保守的途径, 也能够介导 ERS 相关的凋亡信号。慢性 NaAsO_2 暴露可以激活 IRE1 α 介导的 NADPH 氧化酶 4 (NOX4) 活化, 导致 ROS 的积累而激活 HSC^[19]。UPR 和 ROS 之间的复杂关系, 以及其他 UPR 途径在 ROS 产生和 HSC 激活中的作用, 有待进一步研究。MicroRNA-29a 可以减少阻塞性黄疸诱导的小鼠肝脏损伤^[20]。miR-29a 过表达导致 HSC 中 IRE1 α 、XBP1、PERK 和 CHOP 的下调, 阻止 HSC 激活, 从而减轻肝脏损伤和纤维化。另外, miR-29a 可以降低肝脏中 ULK、LC3BII 水平, 抑制自噬, 最终改善肝功能。Zuo 等^[21] 在经 PDGF 诱导的 HSC 中发现, 酸敏感离子通道 1a (acid-sensing ion channel 1a, ASIC1a) 通过 PI3K/AKT 途径被激活并迁移到细胞膜, 导致细胞外 Ca^{2+} 内流, 扰乱细胞内钙稳态, 使错误折叠蛋白积累而诱发 ERS, 最终导致 HSC 激活与增殖, 促进肝纤维化。

此外, 沉默 ASIC1a 降低了 ERS 相关标志物 BiP、IRE1、XBP1 和 Caspase12 的表达。Borkham-Kamphorst 等^[22] 认为 CYR61/CCN1 (cysteine-rich angiogenic inducer 61) 蛋白作为肌成纤维细胞的衰老诱导剂, 具有抗纤维化的潜力。通过腺病毒诱导 HSC 内 CCN1 蛋白过表达, 导致 ER 超载和代偿性 UPR, 激活 IRE1/XBP1/JNK 和 PERK/p-eIF2 α /CHOP 途径, 诱导 HSC 凋亡。因此, 特异性诱导 CCN1 基因表达可能有利于减轻或消除肝纤维化。

调节 IRE1 途径也可作为有效的抗纤维化方式。Chen 等^[23] 研究发现, IRE1 α RNase 特异性抑制剂 STF-083010 显著逆转纤维化肝脏中 miR-122 的下调, 减轻 CCl_4 诱导的小鼠肝脏损伤和肝纤维化。miR-122 的下游靶基因, 如 $\text{Coll}1\alpha1$ 、 $\text{Coll}1\alpha2$ 、CTGF、P4HA1 和 Mmp9 的 mRNA 与小鼠肝脏中 miR-122 的表达水平呈负相关。这些说明 STF-083010 抗纤维化作用可能与其抑制肝脏 ERS 和阻止 miR-122 被剪切有关。据 Wang 等^[24] 报道, 广泛使用的抗癌药物依托泊苷 (VP-16) 能激活 LX-2 细胞内 IRE1/ASK1/JNK 和 PERK/eIF2 α 通路, 上调 Caspase-12、Bim、Bax、CHOP, 下调 Bcl-2, 最终促进 LX-2 细胞凋亡。此外, VP-16 还能通过直接减少 I 型胶原蛋白的合成和间接增加 Mmp-13/Timp-1 的比例来介导胶原沉积的降解, 最终逆转肝纤维化。Ustuner 等^[25] 对一种柑橘类水果中富含的黄酮类化合物柚皮素 (NRG) 研究发现, NRG 显著降低 CCl_4 诱导的肝纤维化模型大鼠肝脏内 IRE1 α 和 XBP1s 水平。与 CCl_4 组对比, CCl_4 +NRG 组肝脏中 ATG5、ATG7、Beclin1、LC3-II、VPS34 等自噬相关蛋白表达水平也显著降低, 表明 NRG 能通过抑制肝脏 ERS 和自噬减轻肝纤维化。蓝莓中富含的锦葵色素在 HSC 中以剂量依赖性上调 BiP、CHOP、Caspase-3/12 和 Bax 蛋白水平, 下调 Bcl-2, 通过 ERS 凋亡途径和线粒体依赖途径诱导 HSC 凋亡, 表明锦葵色素有可能作为一种有益于肝脏健康的功能性食品成分^[26]。

2.3 ATF6途径及其在肝纤维化中的作用

ATF6 是 ER 膜上的 II 型跨膜蛋白, 属于 ATF/CREB (ATF/cAMP response element binding) 转录因子家族成员。ATF6 α 拥有两个高尔基体定位信号和多个 BiP 结合位点, 当 ATF6 α 与 BiP 解离后, 暴露高尔基体定位序列并被转运至高尔基体, 由高尔基体 S1P (site-1 protease) 和 S2P 蛋白酶对其进行剪切并激活。激活型 ATF6 α (sATF6 α) 由转录激活域、DNA 结合域和核定位信号组成, 其进入细胞核后

可促进与UPR和ERAD相关的基因的转录^[27-28]。与IRE1和PERK信号级联类似,ATF6也可以增强XBP1和CHOP的转录。

ATF6途径也是ERS中一条重要的分支。据Zhang等^[29]报道,黄连素(Berberine)可以通过抑制ATF6/SREBP-1c通路而逆转肝脏损伤,显著降低肝脏炎症、纤维化和脂质过氧化物。这表明抑制肝脏ERS,阻止ATF6/SREBP-1c通路激活,可能是一种新的治疗肝炎、肝纤维化和肝脂肪变性的策略。骨髓间充质干细胞可通过SIRT1/HIF-1 α 通路降低大鼠肝脏内BiP/ATF6/CHOP介导的肝细胞凋亡,从而减轻铬对肝脏的毒性作用^[30]。CCl₄可诱导肝细胞ER衔接蛋白干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)与磷酸化的干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)结合而介导ERS,并且激活肝细胞线粒体死亡途径,最终促进肝纤维化^[31]。这可能是ERS介导肝病的新机制。

ATF6途径也受到某些活性物质的调节。Bian等^[32]报道,异甘草酸镁(MgIG)以剂量-时间依赖方式使HSC阻滞在G₀/G₁期,抑制HSC的增殖,并伴有ERS相关蛋白ATF6、BiP、PERK、IRE1、CHOP表达水平增加,诱导活化的HSC凋亡,但MgIG并不影响LO2细胞。这提示MgIG具有作为HSC靶向抗纤维化候选物的潜力。较低浓度的槲皮素可以选择性地抑制HSC的增殖,并通过促进HSC中ATF6剪切、PERK和IRE1磷酸化以及提高Bax/Bcl-2比值和激活Caspase级联信号而触发线粒体凋亡,最终导致HSC凋亡^[33]。Bian等^[34]用千层纸素A(oroxylin A, OA)刺激活化型HSC后发现,OA能够诱导HSC内的ERS,并显著上调ATF6、PERK和IRE1蛋白水平,诱导HSC凋亡;另外,OA还通过改变细胞周期蛋白水平使细胞周期停滞在S期,抑制HSC增殖。鉴于存在多条抗纤维化途径,OA是一种非常有研究前景的治疗剂。Hartmann等^[35]对比肠缺血再灌注损伤的大鼠对照组模型发现,经谷氨酰胺预处理可以显著降低肝脏内ATF6和BiP的表达,抑制ERS,从而减轻肝脏损伤,保护肝脏细胞。从掌叶大黄根茎中分离的大黄酚能够上调HSC中ROS、BiP、CHOP的水平,诱导氧化应激和ERS,促HSC凋亡,从而减轻脂多糖诱导的肝纤维化^[36]。钙调蛋白激酶II(CaMK II)的抑制剂KN-62通过增加HSC内Ca²⁺水平诱导ERS,同时上调Caspase-12和Bax,下调Bcl-2,从

而促进HSC凋亡^[37]。这表明CaMK II/Ca²⁺信号通路在抗肝纤维化机制中具有重要影响。都庆国等^[38]对肝纤维化模型小鼠进行生长抑素治疗处理,发现生长抑素能降低肝脏组织内BiP、CHOP、Bax和Caspase-9的蛋白水平,表明生长抑素能够缓解ERS相偶联的炎症凋亡反应,并抑制HSC的活化。牛磺酸脱氧胆酸(TUDCA)能够减轻胆总管结扎诱导的肝脏促凋亡反应和UPR^[39]。经TUDCA治疗后,肝脏内CHOP表达下降,促凋亡标志物Caspase-3/12、TNFRsf1a和FADD水平上升,肝脏纤维化程度减轻。

2.4 ERS过程中的其他蛋白质降解途径

除了UPR途径之外,细胞还能通过ERAD和自噬途径来维持ER稳态,后两种途径主要降解错误折叠的蛋白质和蛋白质聚集体。ERAD负责识别ER中末端错误折叠的蛋白质,然后将这些蛋白质转运至细胞质中,通过泛素-蛋白酶体途径进行降解。而在某些情况下,ERAD也可以识别和降解某些被认为是正确折叠的蛋白质,以调节蛋白质浓度。在UPR过程中产生的XBP1s和sATF6 α 都增加了ERAD途径中相关基因的表达^[40]。

自噬则负责回收和清除老化的蛋白质、蛋白质聚集体和受损的细胞器,是一种细胞内溶酶体介导的蛋白质大量降解途径。ER作为自噬的起点,当积聚的未折叠/错误折叠蛋白超过ER负载时,自噬将被激活,表明自噬也是ERS过程中的一种重要保护机制^[41]。多项研究表明自噬可以抑制肝纤维化的进展。自噬抑制Kupffer细胞分泌IL-1 β 等细胞因子,从而阻止HSC活化^[42]。Chen等^[43]证实细胞因过度自噬而受损,导致HSC老化,随之活性下降,ECM分泌减少。在酒精性肝损伤中,自噬可以清除脂滴和受损的线粒体,以减少氧化应激和脂质过氧化,从而保护肝细胞^[44]。因此,调节肝脏自噬也是预防肝损伤的一种潜在途径,这对于慢性肝脏疾病的临床治疗是一个较新的领域^[45]。

综上所述,未折叠蛋白应答中PERK、IRE1和ATF6三种ER跨膜蛋白途径并不是相互独立的,而是相互联系和依赖的,共同调节细胞的生理过程。发生内质网应激时(图1),BiP从3种跨膜蛋白上解离,激活PERK、IRE1和ATF6途径,因此BiP可作为ERS的激活标志蛋白。PERK激活eIF2 α ,抑制eIF2 β 活性,减少蛋白质翻译;IRE1剪切XBP1,上调BiP,减轻UPR;ATF6转移至高尔基体被剪切激活,增加ERAD相关靶基因的转录,清除未折叠/错误折叠蛋白,三条途径相互协同,最终减轻

- protein response-homeostasis, cell death and evolution in virus infections. *FEMS Microbiol Rev*, 2021, 45: fuab016
- [8] Rozpedek W, Pytel D, Mucha B, et al. The role of the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress. *Curr Mol Med*, 2016, 16: 533-44
- [9] Jo HJ, Yang JW, Park JH, et al. Endoplasmic reticulum stress increases DUSP5 expression via PERK-CHOP pathway, leading to hepatocyte death. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 43-69
- [10] Lee J, Oh AR, Lee HY, et al. Deletion of KLF10 leads to stress-induced liver fibrosis upon high sucrose feeding. *Int J Mol Sci*, 2020, 22: 331
- [11] He Q, Fu Y, Ding X, et al. High-mobility group box 1 induces endoplasmic reticulum stress and activates hepatic stellate cells. *Lab Invest*, 2018, 98: 1200-10
- [12] Kim Y, Natarajan SK, Chung S. Gamma-tocotrienol attenuates the hepatic inflammation and fibrosis by suppressing endoplasmic reticulum stress in mice. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62: e1800519
- [13] Liao X, Zhan W, Li R, et al. Irisin ameliorates endoplasmic reticulum stress and liver fibrosis through inhibiting PERK-mediated destabilization of HNRNPA1 in hepatic stellate cells. *Biol Chem*, 2021, 402: 703-15
- [14] Liu T, Wang P, Cong M, et al. Diethyldithiocarbamate, an anti-abuse drug, alleviates steatohepatitis and fibrosis in rodents through modulating lipid metabolism and oxidative stress. *Br J Pharmacol*, 2018, 175: 4480-95
- [15] Liu X, Wang D, Yang W, et al. Oxymatrine exerts anti-fibrotic effects in a rat model of hepatic fibrosis by suppressing endoplasmic reticulum stress. *J Int Med Res*, 2020, 48: 300060520961681
- [16] 关丽英, 许彩民, 潘华珍. 内质网应激介导的细胞凋亡. *生物化学与生物物理进展*, 2007, 34: 1136-41
- [17] Hollien J, Lin JH, Li H, et al. Regulated Ire1-dependent decay of messenger RNAs in mammalian cells. *J Cell Biol*, 2009, 186: 323-31
- [18] 李倩, 范妤, 史晓燕, 等. 内质网应激诱导的自噬在肝脏疾病中的研究进展. *生命科学*, 2021, 33: 876-887
- [19] Tao Y, Qiu T, Yao X, et al. IRE1 α /NOX4 signaling pathway mediates ROS-dependent activation of hepatic stellate cells in NaAsO₂-induced liver fibrosis. *J Cell Physiol*, 2021, 236: 1469-80
- [20] Huang YH, Yang YL, Huang FC, et al. MicroRNA-29a mitigation of endoplasmic reticulum and autophagy aberrance counteracts in obstructive jaundice-induced fibrosis in mice. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243: 13-21
- [21] Zuo L, Zhu Y, Hu L, et al. PI3-kinase/Akt pathway-regulated membrane transportation of acid-sensing ion channel 1a/calcium ion influx/endoplasmic reticulum stress activation on PDGF-induced HSC Activation. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 3940-50
- [22] Borkham-Kamphorst E, Steffen BT, Van de Leur E, et al. CCN1/CYR61 overexpression in hepatic stellate cells induces ER stress-related apoptosis. *Cell Signal*, 2016, 28: 34-42
- [23] Chen QQ, Zhang C, Qin MQ, et al. Inositol-requiring enzyme 1 α endoribonuclease specific inhibitor STF-083010 alleviates carbon tetrachloride induced liver injury and liver fibrosis in mice. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1344
- [24] Wang C, Zhang F, Cao Y, et al. Etoposide induces apoptosis in activated human hepatic stellate cells via ER stress. *Sci Rep*, 2016, 6: 34330
- [25] Ustuner D, Kolac UK, Ustuner MC, et al. Naringenin ameliorate carbon tetrachloride-induced hepatic damage through inhibition of endoplasmic reticulum stress and autophagy in rats. *J Med Food*, 2020, 23: 1192-200
- [26] Ma Y, Li Y, Zhang H, et al. Malvidin induces hepatic stellate cell apoptosis via the endoplasmic reticulum stress pathway and mitochondrial pathway. *Food Sci Nutr*, 2020, 8: 5095-106
- [27] Ye J, Rawson RB, Komuro R, et al. ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs. *Mol Cell*, 2000, 6: 1355-64
- [28] 李姚, 王志鑫, 温浩, 等. 内质网应激的信号通路及其与肝脏疾病的关系. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36: 464-467
- [29] Zhang Z, Li B, Meng X, et al. Berberine prevents progression from hepatic steatosis to steatohepatitis and fibrosis by reducing endoplasmic reticulum stress. *Sci Rep*, 2016, 6: 20848
- [30] Zhao Y, Yan J, Li AP, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells could reduce the toxic effects of hexavalent chromium on the liver by decreasing endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis via SIRT1/HIF-1 α signaling pathway in rats. *Toxicol Lett*, 2019, 310: 31-8
- [31] Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Gyongyosi B, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced hepatocellular death pathways mediate liver injury and fibrosis via stimulator of interferon genes. *J Biol Chem*, 2016, 291: 26794-805
- [32] Bian M, Chen X, Zhang C, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate promotes the activated hepatic stellate cells apoptosis via endoplasmic reticulum stress and ameliorates fibrogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Biofactors*, 2017, 43: 836-46
- [33] He L, Hou X, Fan F, et al. Quercetin stimulates mitochondrial apoptosis dependent on activation of endoplasmic reticulum stress in hepatic stellate cells. *Pharm Biol*, 2016, 54: 3237-43
- [34] Bian M, He J, Jin H, et al. Oroxylin A induces apoptosis of activated hepatic stellate cells through endoplasmic reticulum stress. *Apoptosis*, 2019, 24: 905-20
- [35] Hartmann RM, Licks F, Schemitt EG, et al. Protective effect of glutamine on the main and adjacent organs damaged by ischemia-reperfusion in rats. *Protoplasma*, 2017, 254: 2155-68
- [36] Wu JS, Chiu V, Lan CC, et al. Chrysophanol prevents lipopolysaccharide-induced hepatic stellate cell activation by upregulating apoptosis, oxidative stress, and the unfolded protein response. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 11
- [37] Liu H, Wang L, Dai L, et al. CaMK II/Ca²⁺ dependent endoplasmic reticulum stress mediates apoptosis of

- hepatic stellate cells stimulated by transforming growth factor β 1. *Int J Biol Macromol*, 2021, 172: 321-9
- [38] 都庆国, 陆建文, 王建华, 等. 生长抑素通过抑制内质网应激反应减轻肝纤维化小鼠肝损伤研究. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24: 172-5
- [39] Paridaens A, Raevens S, Devisscher L, et al. Modulation of the unfolded protein response by tauroursodeoxycholic acid counteracts apoptotic cell death and fibrosis in a mouse model for secondary biliary liver fibrosis. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 214
- [40] Qi L, Tsai B, Arvan P. New insights into the physiological role of endoplasmic reticulum-associated degradation. *Trends Cell Biol*, 2017, 27: 430-40
- [41] Rashid HO, Yadav RK, Kim HR, et al. ER stress: autophagy induction, inhibition and selection. *Autophagy*, 2015, 11: 1956-77
- [42] Lodder J, Denaes T, Chobert MN, et al. Macrophage autophagy protects against liver fibrosis in mice. *Autophagy*, 2015, 11: 1280-92
- [43] Chen W, Zhang Z, Yao Z, et al. Activation of autophagy is required for Oroxylin A to alleviate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and hepatic stellate cell activation. *Int Immunopharmacol*, 2018, 56: 148-55
- [44] Ding WX, Li M, Chen X, et al. Autophagy reduces acute ethanol-induced hepatotoxicity and steatosis in mice. *Gastroenterology*, 2010, 139: 1740-52
- [45] Lucantoni F, Martinez-Cerezuela A, Gruevska A, et al. Understanding the implication of autophagy in the activation of hepatic stellate cells in liver fibrosis: are we there yet? *J Pathol*, 2021, 254: 216-28