

DOI: 10.13376/j.cbls/20240108

文章编号: 1004-0374(2024)08-1067-12

## 内质网应激相关调控机制在免疫反应与疾病中的作用

高明阳<sup>1,2</sup>, 胡欣妍<sup>1,2</sup>, 王进千<sup>1,2</sup>, 杨宣叶<sup>1,2</sup>, 马晓霞<sup>1,2\*</sup>

(1 西北民族大学生物医学研究中心, 生物工程与技术国家民委重点实验室,  
兰州 730030; 2 西北民族大学生命科学与工程学院, 兰州 730010)

**摘要:** 内质网是负责细胞蛋白质翻译后修饰和折叠的细胞工厂, 然而由于受到一些内、外源性因素的刺激, 内质网功能会受到干扰, 蛋白质加工运输受到阻碍, 未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网中不断累积, 引起内质网应激。而这种情况出现后, 会激活未折叠蛋白反应来降低内质网应激的程度, 使内质网生理活动恢复到稳态。当刺激持续存在或过于强烈, 就会引发自噬途径来降解蛋白, 进而起到维持稳态的作用。近年来的研究发现, 未折叠蛋白反应三个相关途径不仅与固有免疫反应的信号转导途径有很大关联, 而且还会通过调控免疫细胞来参与免疫反应。除此以外, 这三个通路及其相关因子的调控与神经退行性疾病、代谢相关疾病、肝脏疾病等联系紧密。本文将近年来内质网应激相关机制在免疫以及相关疾病中的重要作用进行综述, 为今后研究人员在开展相关研究时提供一些思路和参考。

**关键词:** 内质网应激; 未折叠蛋白反应; 细胞稳态; 免疫反应; 疾病

中图分类号: Q244; R392; R36 文献标志码: A

## The role of endoplasmic reticulum stress-related regulatory mechanisms in immune response and diseases

GAO Ming-Yang<sup>1,2</sup>, HU Xin-Yan<sup>1,2</sup>, WANG Jin-Qian<sup>1,2</sup>, YANG Xuan-Ye<sup>1,2</sup>, MA Xiao-Xia<sup>1,2\*</sup>

(1 Key Laboratory of Biotechnology and Bioengineering of State Ethnic Affairs Commission, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; 2 College of Life Science and Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730010, China)

**Abstract:** The endoplasmic reticulum (ER) takes part in the post-translational modification and folding of native protein. Due to the internal or external stimulations, the function of the endoplasmic reticulum can be interrupted to some degree, leading to serious impairment of protein processing and transportation. With the accumulation of the unfolded or misfolded proteins, ER can display some biological responses, termed as ER stress. If ER stress occurs, the unfolded protein response could be stimulated to recover the normal homeostasis of ER. When the stimulus persists or is too strong, it will trigger the autophagy pathway to degrade the protein, which in turn plays a role in maintaining homeostasis. In recent years, it has been found that the three related pathways of the unfolded protein response are not only closely related to the signaling pathways of the innate immune response, but also participate in the immune response by regulating immune cells. In addition, the regulation of these three pathways and their related factors is closely related to neurodegenerative diseases, metabolism-related diseases, liver diseases and so on. In this review, molecular mechanisms for ER stress will be summarized systematically to give new insights into therapy for diseases in future.

**Key words:** endoplasmic reticulum stress; unfolded protein response; cell homeostasis; immune response; disease

收稿日期: 2024-03-16; 修回日期: 2024-06-11

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(23JRRA715); 中央高校基本科研业务费专项资金(31920220134)

\*通信作者: E-mail: maxiaoxia956@163.com

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是细胞中最大的细胞器, 是由一层单位膜所形成的囊状、泡状和管状结构, 并形成一连续的网膜系统。根据其表面是否有核糖体的附着而被分为粗面内质网和滑面内质网, 是蛋白质合成、转运、折叠以及脂质类固醇合成的主要场所<sup>[1]</sup>。当细胞面临营养匮乏、 $\text{Ca}^{2+}$  调控的代谢失衡、毒素刺激、持续氧化应激刺激时, 细胞稳态被打破, 这时细胞会启动一系列自我保护机制来应对这种情况, 其中包括内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ER stress/ ERS)。ERS 会启动未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR), 进一步促进蛋白的表达, 并通过激活蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK)、肌醇需求蛋白 1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1) 以及活性转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6), 帮助错误折叠和未折叠的蛋白形成正确空间构象。当刺激持续或过于强烈时, UPR 和泛素-蛋白酶体系统的共同作用无法使内质网恢复到正常状态, 受损的内质网部分会被自噬囊泡吞噬及降解。降解的内质网碎片可以重新组装成新的内质网, 从而恢复正常状态。因此, 自噬已成为恢复内质网稳态的最后手段<sup>[2-3]</sup>。除此以外, 内质网自噬还参与多种疾病的发生发展, 且在其中发挥着重要作用。

内质网是维持蛋白质稳态的重要细胞器, 生理或病理应激源都会导致 ERS<sup>[4]</sup>。近期研究表明 ERS 在特定的细胞和组织中具有特异性的免疫调节活性, 但关于 ERS 对免疫反应的影响仍有很大研究空间<sup>[5]</sup>。不仅如此, ERS 可通过 UPR 信号转导诱导炎症反应, 而免疫细胞依赖 UPR 信号转导分支来执行其特定功能。因此, 对 ERS 调节免疫反应的分子机制的深入探究可能有助于发现免疫疾病的新治疗靶点。除了在免疫过程中起作用, ERS 还与常见的如自噬、凋亡及肿瘤微环境调节等密不可分, 从而与多种类型的疾病如癌症、肝病、神经退行性疾病及代谢性疾病紧密相关<sup>[6]</sup>。深入探究 ERS 相关分子机制将为揭示某些疾病发生发展机制以及搜寻潜在治疗靶点提供新的视角。而研究 ERS 相关分子机制离不开系统地分析挖掘其所激活的 UPR 途径及相关因子所发挥的关键作用, 这同样为将来临床治疗蛋白合成异常相关疾病提供新的思路和线索。

## 1 内质网应激与未折叠蛋白反应

哺乳动物细胞中的 ERS 所激活的 UPR 信号由

3 种内质网跨膜蛋白启动, 称为 UPR 的 3 条分支传感器。激活 ATF6、PERK 和 IRE1 三个传感器 (图 1) 将调节下游多个基因转录, 从而促进蛋白质的正确折叠以重建内质网稳态<sup>[7]</sup>。途径一是 IRE1 $\alpha$ -XBP1 通路, IRE1 $\alpha$  首先发生磷酸化, 并且形成二聚体。接下来 p-IRE1 $\alpha$  会催化 XBP1 mRNA 发生剪切, 使之形成功能活跃的转录因子 XBP1s, XBP1s 进入细胞核后启动一系列基因转录, 如脂质合成、内质网相关降解 (endoplasmic reticulum-associated degradation, ERAD) 等, 从多方面缓解 ERS。同时, p-IRE1 $\alpha$  可以通过 IRE1 $\alpha$  依赖性 mRNA 降解 (regulated IRE-1 dependent mRNA decay, RIDD) 来降低内质网压力。不仅如此, p-IRE1 $\alpha$  还可以通过 TRAF2 催化 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 caspase-12 介导的信号通路, 促进细胞的凋亡。第二条信号途径是 PERK 通路, 激活方式类似于 IRE1 $\alpha$ , 也是先发生磷酸化形成二聚体。p-PERK 磷酸化下游的 eIF2, 接下来 p-eIF2 促进转录因子 ATF4 翻译, ATF4 的功能和 XBP1s 相似, 通过启动一系列基因转录从多个层次缓解 ERS。但当 ERS 加剧时, ATF4 会启动 CHOP 的转录, CHOP 进而启动促凋亡程序促进细胞凋亡。第三个是 ATF6 通路, ATF6 与 GRP78/BiP 分离后会从内质网膜上脱落, 移动到高尔基体被蛋白酶裂解, 生成转录因子 ATF6P50。之后进入细胞核中通过启动一系列基因转录从多个层次缓解 ERS<sup>[8-10]</sup>。随着生命科学研究的不断深入, UPR 三条途径与各种疾病联系起来, 并且已有研究指出将 UPR 作为治疗心血管类疾病、肿瘤类疾病, 甚至眼科相关疾病的新靶标。

## 2 内质网自噬在疾病发展中的作用

自噬即“自体吞噬”, 是细胞在应对一些内外源性不良刺激时所产生的的一种保护机制。其可以是非选择性或选择性的, 选择性自噬是有目的地吞噬不同底物, 如线粒体、过氧化物酶体、核糖体、内质网、溶酶体、细胞核、蛋白酶体和脂滴。其中内质网自噬也称网状自噬, 它为 UPR 反应的下游阶段, 当持续应激存在或 UPR 相关途径无法处理异常蛋白质时, 自噬启动。已经发现该调控蛋白质稳态的重要手段与神经退行性疾病、癌症及代谢性疾病联系紧密。内质网自噬主要有三种模式, 即巨 ER 自噬 (macro-ER-phagy)、微 ER 自噬 (micro-ER-phagy) 和 LC3 依赖的囊泡传递 (vesicular delivery) (图 2)。内质网自噬可通过清除细胞内受损的内质网或者内

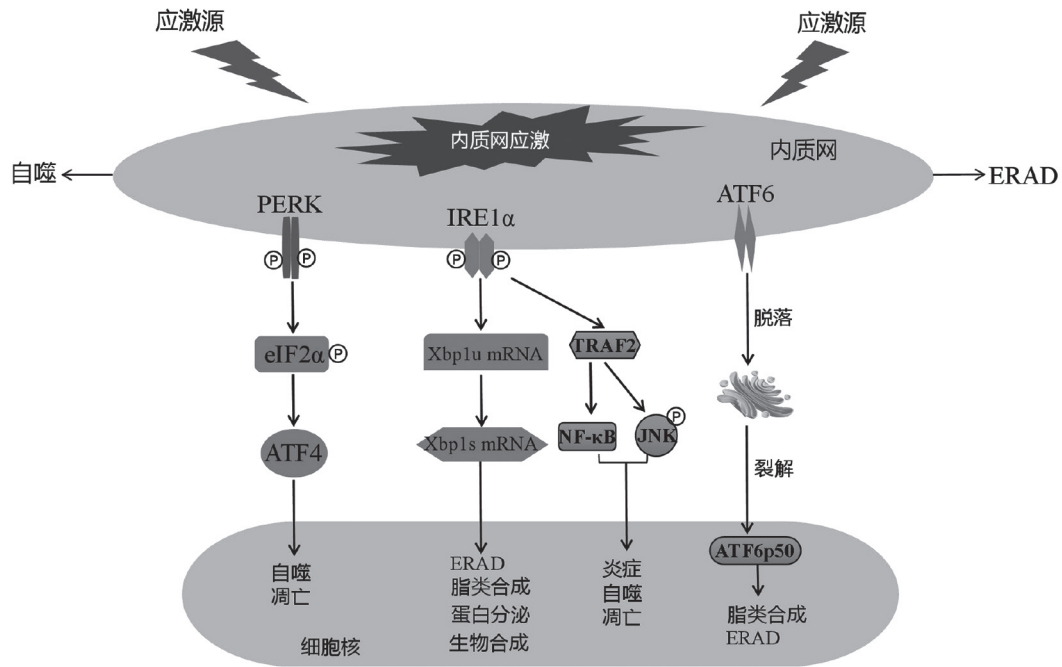


图1 内质网应激激活UPR的三条信号转导通路

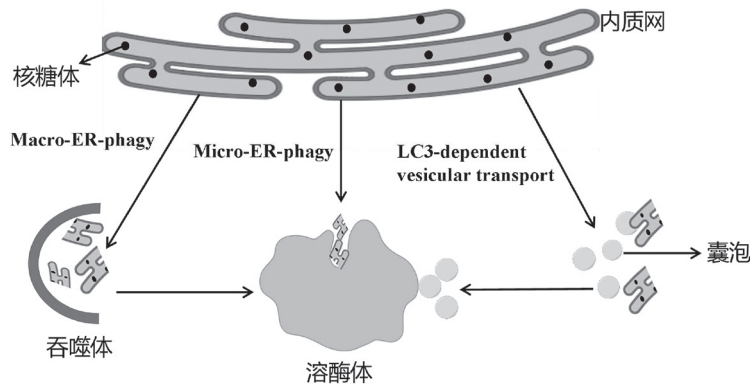


图2 内质网自噬的三种模式

质网片段来协助内质网质量调控, 帮助维持蛋白质及细胞稳态。内质网自噬主要与 ERS 引发的 UPR 中的两条途径有关, 即 IRE1 $\alpha$  途径与 PERK 途径。而自噬发生的关键因素是自噬受体 (ER-phagy adaptor) 的存在。迄今为止, 在哺乳动物和酵母中分别发现了 FAM134B、RTN3L、CCPG1、SEC62、TEX264、ATL3、Atg39 和 Atg40 等自噬受体<sup>[3,11-14]</sup>。这些自噬受体有助于内质网特定部位的结构发生自噬, 并响应不同的内、外源刺激, 包括营养缺乏、ERS 和钙离子浓度的变化。这些蛋白质合成异常或者折叠损伤所造成的内质网结构膨胀及 UPR 通路信号分子活性增强均会影响相关疾病的发生发展<sup>[15-16]</sup>。

常见的内质网自噬与多种疾病息息相关, 例如

神经功能相关疾病、肿瘤、病毒感染及自身免疫疾病等<sup>[17-19]</sup>。内质网自噬在这些疾病中的作用不容小觑, 其是维护内质网稳态和保证质量控制体系的主要途径。一方面 ERS 通过调节自噬功能来保护细胞, 避免损伤进一步恶化; 另一方面, 自噬又可以通过清除异常蛋白质和脂质, 减轻 ER 的压力。在神经退行性疾病中, 明显异常的蛋白质和蛋白包涵体在神经元内聚集, 而内质网自噬在累积蛋白质的清除以及该病的治疗中发挥着至关重要的作用<sup>[18]</sup>。除了在相关疾病中发挥重要作用以外, 其还与固有免疫联系紧密。病毒通过多种方法侵入宿主细胞, 以逃避免疫监视, 而内质网成为被各种病毒利用的最佳细胞器。例如,  $\beta$  冠状病毒可以利用 ER 伴侣蛋白



GRP78/BIP 和钙网蛋白 calreticulin 进行组装。之后,它们转运到溶酶体中并通过抑制溶酶体 pH 值下降来破坏其功能。最后,成熟的  $\beta$  冠状病毒被成功地转运出去感染其他细胞<sup>[20]</sup>。为了防止病毒感染,细胞会通过内质网自噬来清除病毒。在人微血管内皮细胞中,FAM134B 介导的内质网自噬也可以降解黄病毒诱导的过量内质网和内质网中包裹的病毒蛋白<sup>[21]</sup>。这个过程减少了病毒出芽所需的囊泡膜的供应,从而限制了病毒的复制。ERS 传感器及其下游信号通路的异常激活,也已然成为操纵肿瘤生长、扩散以及对抗化疗、靶向治疗和免疫治疗反应的核心调节因素<sup>[22]</sup>。因此,在未来对蛋白稳态、免疫反应以及相关疾病的研究中,内质网自噬也许能成为一个重要的靶点及主要调控机制。

### 3 内质网应激与免疫反应

#### 3.1 ERS与抗病毒及固有免疫的联系

近年研究发现,众多病毒在侵染机体的过程中会引发 ERS。而病毒引发的 UPR 可诱导细胞产生炎症反应,是病毒感染主要致病机制之一。UPR 识别病毒感染,激发宿主的抗病毒固有免疫反应,促进炎症性细胞因子产生。但是,某些病毒也可通过 UPR 逃逸宿主抗病毒免疫反应,促进病毒自身复制<sup>[23]</sup>。例如,丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、新城疫病毒及猪繁殖与呼吸综合征病毒 (porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)、脊髓灰质炎病毒、轮状病毒等几乎在各个生命周期节点均能够利用宿主内质网实现自身蛋白质的合成与化学修饰<sup>[24]</sup>。在正常情况下,内质网内腔中的 Bip 与 IRE1、ATF6 和 PERK 结合,进而抑制三个途径的激活<sup>[25]</sup>。在 ERS 期间,错误折叠蛋白质的积累会促使 UPR 三个传感器与 Bip 分离并发生二聚化或激活下游信号级联反应。此外, Bip 通过改变其亚细胞定位和稳定性影响炎症反应<sup>[26]</sup>。在癌症和病毒感染中, Bip 的分布发生改变,其在血流中的异常释放可诱导调节性髓样细胞的产生和促炎性细胞因子的表达。例如,在小反刍兽疫 (peste des petits ruminants, PPRV) 病毒感染过程中,UPR 的 ATF6 信号途径被激活。PPRV 通过上调干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 激活 ATF6 途径诱导自噬<sup>[27]</sup>。还有研究表明,塞内卡病毒 (Seneca valley virus, SVV) 通过 PERK 和 ATF6 介导的网状吞噬导致 STING 降解,这可能是 SVV 的一种免疫逃逸手段<sup>[28]</sup>,为开发新型抗病毒药物提

供了新的策略。除此以外,病毒感染还会通过 ERS 诱导细胞的自噬和凋亡,影响细胞的生存状态,进而影响病毒在体内的生命活动<sup>[29]</sup>。以上研究均表明 UPR 似乎有能力独立于其他免疫途径来诱导炎症反应。在持续的免疫反应中,UPR 反复激活会诱导形成一个正反馈回路,这会持续产生促炎性细胞因子,并最终导致慢性疾病的发生<sup>[30]</sup>。

先天免疫途径和 UPR 途径具有相似性,IRE1 和 Toll-like 受体都能触发活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和急性期蛋白的生成,并且都能与 NEMO 和 TRAF 配体结合,从而开启炎症反应信号的传递,如  $\text{NK-}\kappa\text{B}$ 、MAPK 和 JNK<sup>[31]</sup>。不仅如此,TLR4 和 TLR2 通过选择性激活 IRE1 激活转录因子 XBP1,同时抑制 ERS 途径的其他分支,激活的 XBP1 通过增强细胞因子的产生来放大 TLR 信号<sup>[32]</sup>。当敲除 ERS 相关分子 Bip 后,Toll 样受体 2 介导的炎症反应减弱,不利于病原体的清除。当 PRRSV 感染宿主细胞后,UPR 先于干扰素 (interferon, IFN) 被激活,而后利用 PKR 途径来激活  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  和 IFN 的抗病毒反应<sup>[33]</sup>。此外,IRE1 和 PERK 在进化上与参与固有免疫的蛋白质有关。以 RNase L 为例,它是一种抗病毒感染的胞质核糖核酸酶,激活后促进病毒 RNA 的降解,降解产物能够激活固有免疫反应<sup>[34]</sup>。同样,哺乳动物中 PERK 与蛋白激酶 R (PKR) 等抗病毒效应因子存在相互作用。PKR 是一种作用较强的抗病毒蛋白,可感知双链 RNA 并介导 I 型 IFN 反应<sup>[35]</sup>。猪流行性腹泻病毒 (porcine epidemic diarrhea virus, PEDV) E 蛋白定位于内质网,并通过激活 PERK/eIF2 $\alpha$  分支来触发 ERS,之后该分支抑制 RIG-I 信号相关抗病毒蛋白的翻译,从而抑制 I 型 IFN 的产生<sup>[36]</sup>。在内质网功能障碍的反应中,IRE1 $\alpha$  将 mRNA 切割成无修饰的单链片段,从而激活 RIG-I 固有免疫途径在检测到病毒 RNA 时触发炎症反应<sup>[37]</sup>。UPR 途径中的 IRE1 和 PERK 分子与固有免疫调节元件具有相似性,反映出固有免疫信号通路与 UPR 信号通路具有某些共性。例如,酵母中的 IRE1 包含激酶和 RNase 结构域,与哺乳动物 IRE1 $\alpha$  以及胞质病毒传感器 RNase L 的效应区高度相似。由于一些先天免疫传感器是从应激反应途径中进化而来,哺乳动物中的 GCN2 激酶结构域和 PERK 的激酶结构域与 PKR 有关,引起免疫反应<sup>[32,38]</sup>(图 3)。此外,ERS 可以引起固有免疫分子 IGF-BP7 的释放,其能够促进炎症反应和 NK 细胞介导的细胞毒性,从而实现 UPR 协同固有免疫反

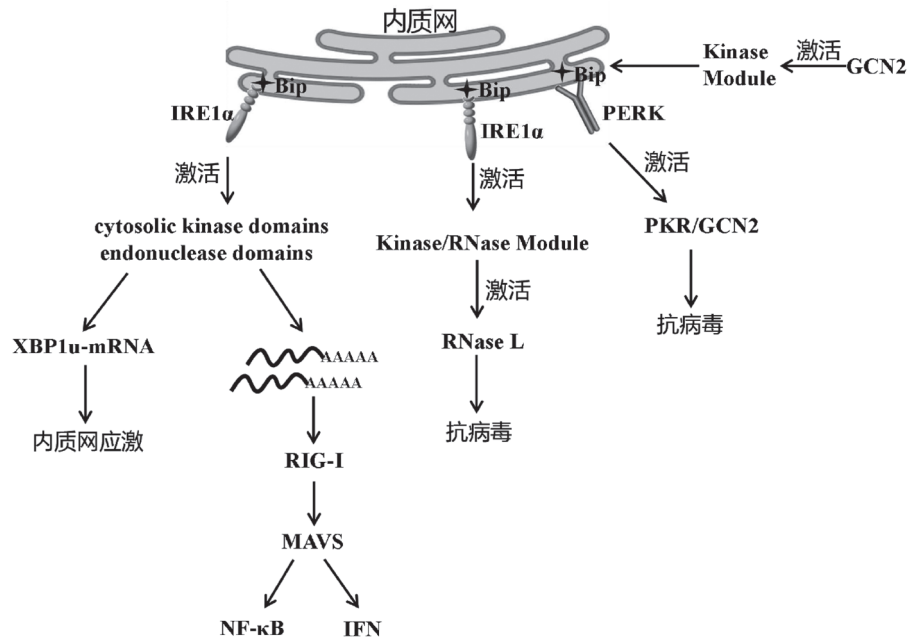


图3 UPR通路与其固有免疫反应间的联系

应清除病原体。除了在清除病原体上的突出表现, 一些由于蛋白错误折叠而引发的ERS在不断加剧后会引发诸如自身免疫性疾病的发生, 其相关免疫反应与ERS密切相关<sup>[39]</sup>。综上所述, ERS相关调控机制与免疫反应关系密切, 且未来对于内质网应激相关研究至关重要。

### 3.2 ERS激活UPR途径调控免疫细胞参与免疫反应

#### 3.2.1 IRE1α-XBP1途径与免疫

在肿瘤微环境中, UPR三个调节通路参与重要的免疫反应调控。在卵巢癌中发现IRE1α-XBP1信号通路抑制T细胞浸润和IFN $\gamma$ 表达, 从而促进肿瘤的发生发展<sup>[40]</sup>。在白癜风患者中, IRE1α-XBP1信号的激活通过上调趋化因子CXCL16的表达来增加CD8<sup>+</sup>T细胞的募集, 进而导致黑色素细胞特异性自身免疫反应和皮肤色素沉着<sup>[41]</sup>。此外, XBP1可能通过上调髓细胞中PD1的表达来抑制实体瘤中抗肿瘤T细胞的激活。因此, 靶向IRE1α-XBP1信号可以增加T细胞浸润, 提高免疫治疗效果<sup>[42]</sup>。除了在肿瘤微环境中IRE1α-XBP1对免疫产生影响, 还有一些研究表明其与巨噬细胞免疫逃逸相关。在卡波西肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)中, 该通路可上调巨噬细胞中程序性死亡受体-1配体(programmed death receptor-1 ligand, PD-L1)的表达, 进而诱导免疫抑制, 有助于病毒相关肿瘤的产生<sup>[43]</sup>。在IRE1α敲除的CD4<sup>+</sup>T细胞中, CD4<sup>+</sup>T细胞不能被激活和分化,

导致IL-4产生减少<sup>[44]</sup>, 进而影响免疫反应。除此以外, 在急性病毒感染期间, XBP1还促进CD8<sup>+</sup>T细胞的分化<sup>[45]</sup>。因此, XBP1通路也许是对抗免疫治疗耐药的潜在靶点。

#### 3.2.2 PERK-eIF2 $\alpha$ 途径与免疫

PERK-eIF2 $\alpha$ 与IRE1α-XBP1信号同样也参与抗肿瘤免疫。研究表明, 激活PERK-eIF2 $\alpha$ 通路会抑制CD8<sup>+</sup>T细胞浸润并促进肿瘤生长, 而抑制该通路有助于提高CD8<sup>+</sup>T细胞的生命, 增加T细胞浸润的数量, 清除肿瘤<sup>[46]</sup>。同样, CHOP作为PERK-eIF2 $\alpha$ 信号的下游传感器, T细胞的CHOP缺失可促进自发CD8<sup>+</sup>T细胞抗肿瘤免疫, 提高T细胞免疫治疗的有效性<sup>[47]</sup>。还有研究表明, PERK-eIF2 $\alpha$ 途径的转录因子ATF4对CD4<sup>+</sup>T细胞介导的免疫应答至关重要<sup>[48]</sup>。同时ATF4缺失导致IL-17的产生适度减少, 也提示ATF4参与调节辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)的发育。除此以外, PERK-eIF2 $\alpha$ 通路的另一个转录因子CHOP也参与了IL-17表达和Th17细胞分化的调控。与IRE1α-XBP1一样, PERK-eIF2 $\alpha$ 也会参与M2巨噬细胞极化。在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中, CHOP促进了M2巨噬细胞的产生, 表明CHOP抑制抗原加工和递呈<sup>[49]</sup>。因此, 靶向PERK-eIF2 $\alpha$ 通路可能是提高免疫治疗有效性的一种有希望的策略。

#### 3.2.3 ATF6途径与免疫

MDSCs是骨髓来源的异质细胞, 可抑制T细

胞功能<sup>[50-51]</sup>。荷瘤小鼠模型表明, ATF6 $\alpha$ 通路的激活可诱导多形核 MDSCs (PMNMDSCs) 的发育, 并促进 PMNMDSCs 的免疫抑制活性, 从而抑制肿瘤特异性免疫反应, 加快肿瘤进展<sup>[52]</sup>。ATF6 还与巨噬细胞的活化有关, 在急性肝损伤早期, 巨噬细胞 UPR 信号被激活。干扰 ATF6 表达可抑制巨噬细胞分泌细胞因子, 减轻肝纤维化<sup>[53]</sup>。在 Th2 和 Th17 细胞驱动的混合性粒细胞性气道疾病中, ATF6 也起着关键作用, 其可促进 Th2 和 Th17 细胞的分化和细胞因子分泌<sup>[54]</sup>。这些研究表明, ATF6 $\alpha$  通路介导的免疫抑制很重要, 也提示靶向 ATF6 $\alpha$  通路是提高疗效的一种有希望的策略。

## 4 内质网应激与疾病

### 4.1 内质网应激在肝炎中的作用

#### 4.1.1 病毒性肝炎

病毒性肝炎是由嗜肝病毒感染引起的严重的公共卫生问题, 影响着全世界数亿人, 包括甲型到戊型肝炎病毒, 其中乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 为导致肝脏慢性感染的主要病毒<sup>[55]</sup>。ERS 参与 HBV 和 HCV 复制周期中的每一个阶段, 即在病毒复制的过程中会积累大量的病毒蛋白进而引起内质网应激。例如, HBV 会利用内质网的蛋白质折叠机制和细胞的分泌途径, 在过表达其 x 蛋白的细胞培养系统中, UPR 中的 ATF6 和 XBP1 被激活, 促进了 HBV 在体内的复制, 进而引起肝炎<sup>[56-57]</sup>。环氧化酶 (cyclooxygenase-2, COX2) 是主要的炎症介质, 在炎症反应和内质网应激之间中发挥作用<sup>[58]</sup>。此外, COX2 在慢性肝炎患者的肝组织中与 HBx 共表达<sup>[59]</sup>。HBx 可以通过 eIF2 $\alpha$ -ATF4 通路诱导 COX2 的表达, 进而引起炎症免疫反应<sup>[60]</sup>。不仅如此, HBx 和内质网中大量 HBs 蛋白的积累可导致钙离子代谢失衡, 由此产生的内质网应激可诱导 IL-8 转录, 进而参与到免疫反应中对抗 HBV 病毒, 减轻肝炎症状<sup>[61]</sup>。HCV 也是引发慢性肝炎的主要病原体, 其本身的结构和非结构蛋白都在内质网应激中发挥着重要作用。例如, 其非结构蛋白 NS5A, 参与内质网-细胞核信号转导。在 ER 中, NS5A 蛋白的表达诱导 ERS, 最终激活 STAT-3 和 NF- $\kappa$ B, 进而发挥抗病毒活性<sup>[62]</sup>。IFN- $\alpha$  受体 1 (IFNAR1) 是一种 IFN 受体, 可被 UPR 中的 PERK 下调。敲除 PERK 可减轻 IFNAR1 的降解, 恢复细胞对 IFN 的反应和抗病毒活性<sup>[63]</sup>。PKR 是一种先天免疫模式

识别受体, 由 HCV 复制过程中产生的双链 RNA 激活。eIF2 $\alpha$  可被活化的 PKR 磷酸化, 通过 PERK 途径激活 UPR<sup>[64-65]</sup>。综上所述, HBV 和 HCV 引发病毒性肝炎与 ERS 激活的 UPR 通路之间有着紧密的联系, UPR 途径通过与免疫反应途径协同发挥抗病毒作用, 进而防止肝炎向肝癌方向发展。同时, 也可将内质网应激相关途径作为病毒侵染机体引发肝炎的药物靶点<sup>[66]</sup>, 这也许是未来防治该病的有效手段。

#### 4.1.2 寄生虫性肝炎

许多在肝脏内寄生的寄生虫也会引发肝炎, 进而引发机体产生不适症状。例如, 棘球绦虫的幼虫、血吸虫以及肝片吸虫等会在一定程度上造成哺乳动物肝脏损伤。对于肝棘球蚴这类牧区常见的寄生虫, 阿苯达唑是目前唯一用于其治疗的口服药物<sup>[67]</sup>。然而, 研究发现了一种新的药物硼替佐米 (bortezomib, BTZ), 使用该药物后会导致机体泛素化蛋白的积累和寄生虫死亡。BTZ 进入机体后, UPR 通路中的 IRE1-XBP1 基因显著上调, 而该通路的激活与 BTZ 药物协同加速了寄生虫的死亡<sup>[68]</sup>。除此以外, 在日本血吸虫 (*Schistosoma japonicum*) 感染的小鼠模型中, 使用牛磺酸治疗显著抑制了感染小鼠肝脏中的 GRP78 的表达, 也表明了肝脏病变的减轻与内质网应激有紧密联系<sup>[69-70]</sup>。在另一项小鼠实验中发现, 抑制感染血吸虫后小鼠体内的 ERS 可促进寄生虫发育和存活<sup>[71]</sup>。对于寄生虫性肝炎与 ERS 之间还没有更加深入的研究, 但寄生虫在入侵机体的过程中也要表达相关蛋白, 其作为外源蛋白, 必然会对内质网造成巨大的负担。同时, 寄生虫感染会引起 IgE 抗体的产生, 这又提示 ERS 与免疫之间有着潜在的联系。因此, 将来在抗寄生虫的研究中, 可以将 ERS 激活的三个 UPR 通路作为治疗靶点, 为治疗该类肝病提供新思路。

#### 4.1.3 药物性肝损伤

肝脏是人体重要的代谢器官, 各种药物和毒物都通过其代谢和排泄, 大多数化合物通过内质网膜上的混合功能氧化酶系统 (CYP450) 转化为无活性成分进行排泄, 此过程会造成 ER 稳态失衡, 激活 ERS<sup>[72]</sup>。例如, 在对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) 诱导的急性肝损伤动物模型中, 发现 UPR 通路中的 ATF6、CHOP 过表达, 表明 ERS 在药物毒性引发的肝损伤中发挥重要作用。红景天苷通过激活 AMPK/SIRT1 信号抑制内质网应激介导的 ATF4 信号通路, 在 APAP 诱导的急性药物性肝损伤中发



挥重要作用<sup>[73]</sup>。研究表明, 镉可以通过激活 PERK-EIF2 $\alpha$ -ATF4-CHOP、IRE1 $\alpha$ -XBP1 和 ATF6-CHOP 相关信号通路, 引起 UPR 通路相关因子 GRP78、PERK、ATF4、CHOP、IRE1 $\alpha$ 、XBP1 和 ATF6 等 mRNA 水平和蛋白水平的升高<sup>[74]</sup>。除此以外, 阿维拉林可通过抑制 ERS 减轻铅诱导的肝糖代谢紊乱<sup>[75]</sup>。除上述已证明引发 ERS 导致肝损伤的药物外, 氯氮平、奥氮平、双氯芬酸、依非韦伦、吡喹酮、舍曲林等药物引发的肝毒性也与 ERS 有密切联系, 但具体作用机制还有待探究<sup>[76]</sup>。也有研究表明, 急性 ERS 可以通过 PERK 刺激 MAPK 磷酸酶 3 (MKP-3) 降解, 部分抑制肝脏糖异生。因此, MKP-3 可能是药物性肝损伤相关性低血糖的治疗靶点<sup>[77]</sup>。综上所述, ERS 在药物性肝损伤的发生发展中有重要作用, 这也为该领域的研究拓宽了视野。

#### 4.1.4 非酒精脂肪性肝炎

非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是慢性肝病最常见的病因, 影响全球 25% 的普通人群及 85%~98% 的病态肥胖患者<sup>[78]</sup>。NASH 是脂质积累、肝细胞死亡、炎症和纤维化的结合, 最终会发展为肝硬化、肝细胞癌 (HCC) 等等。ER 参与分泌和跨膜蛋白折叠、钙稳态和脂质生物发生, 其功能障碍与代谢驱动的 NASH 病理学有关<sup>[79]</sup>。ERS 发生后, UPR 会通过其三条途径来调控肝脏脂质稳态。IRE1 $\alpha$ -XBP1 途径调节极低密度脂蛋白 (VLDL) 的分泌和脂肪合成, 进而参与肝脏代谢<sup>[80]</sup>。研究表明, XBP1 缺失小鼠的肝脏脂肪生成受限, 血清甘油三酯和胆固醇水平较低, 脂肪变性减少<sup>[81]</sup>。除此以外, PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4 途径可调节脂肪生成和脂肪变性, ATF6 $\alpha$  途径可以保护肝脏, 防止肝脏发生脂肪变性<sup>[82-83]</sup>。UPR 途径除上述的直接作用外, 还与先天免疫反应途径有所交叉, 共同调节 NASH 的发生发展。在内质网应激时, IRE1 $\alpha$  激活与促炎途径转录激活有关的蛋白 I $\kappa$ B。在 NASH 中, NF- $\kappa$ B 是肝损伤、纤维化, 甚至是 HCC 的核心因子。而此时 PERK 的激活抑制 I $\kappa$ B 的翻译, 增强了 NF- $\kappa$ B 活性<sup>[84-85]</sup>。ATF6 $\alpha$ 、IRE1 $\alpha$  和 PERK 对 ER 应激诱导的 NF- $\kappa$ B 激活至关重要。在释放 IL-1 $\beta$  和 TNF $\alpha$  等介质的肝脏 Kupffer 细胞中, JNK 依赖性肝细胞死亡和 NF- $\kappa$ B 激活之间存在损伤和炎症的恶性循环。这表明肝细胞中正常或上调 NF- $\kappa$ B 活性通过防止肝细胞死亡来预防 NASH, 但超过一定阈值, NF- $\kappa$ B 促进肝细胞中炎症发展和趋化因子的分泌, 导致肝脏炎症恶化并引发纤维化<sup>[86]</sup>。综上所述, 内质网应

激在 NASH 中的作用机制备受关注, 但其在肝脏非实质部分的功能尚未得到探索。因此, 未来研究 Kupffer 细胞中的 ERS 有很大意义, 这些反应可能会影响 NASH 中的肝脏炎症。

## 4.2 内质网应激在神经退行性疾病中的调控机制

### 4.2.1 内质网应激与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (AD) 是最常见的痴呆类型, 占所有病例的 60%~80%<sup>[87]</sup>。AD 的特点是未折叠或者错误折叠的蛋白质在大脑中积累, 许多研究表明 UPR 会在 AD 患者的大脑中激活, 而这也说明内质网应激与 AD 密不可分的关系<sup>[88-89]</sup>。内质网是处理蛋白质的巨大工厂, 确保正确折叠蛋白继续进行翻译后修饰。AD 中出现的异常蛋白质积累和聚集会激活 UPR 来帮助缓解内质网的压力, 使蛋白质的生物合成减少。早期研究认为  $\beta$  淀粉样肽在脑神经斑块中的积累是 AD 发病的主要作用机制之一。 $\beta$  淀粉样蛋白激活 UPR 信号, 如 PERK 或 XBP-1, 而这反过来又被认为可以防止  $\beta$  淀粉样蛋白神经毒性<sup>[90-91]</sup>。在 AD 患者死后的大脑中发现, Bip/GRP78 和 p-PERK 等 UPR 相关因子水平在大脑皮层和海马中显著增加, 更加明确了内质网应激参与 AD 发生发展过程<sup>[92-93]</sup>。除此以外, 在 AD 患者海马体的含有颗粒小泡变性 (GVD) 包涵体的神经元中, UPR 标志物 (即 pPERK、pIRE1 $\alpha$  和 peIF2 $\alpha$ ) 明显增加<sup>[92]</sup>。在果蝇和小鼠模型中, 先前进行轻度 ER 应激 (即预处理) 具有神经保护作用, 因为它促进了神经自噬, 这说明内质网应激可以在 AD 的早期阶段发挥保护作用<sup>[94]</sup>。不仅如此, ERS 还与固有免疫反应之间有串扰作用, 即 PERK 和 IRE1 下游信号通路与 NF- $\kappa$ B 信号转导的激活有关, NF- $\kappa$ B 信号转导是 AD 病理学的潜在神经元触发因素。因此, 慢性炎症可能通过激活 UPR 信号转导来增强 AD 的发病<sup>[95]</sup>。神经退行性疾病最核心的病理变化是神经元死亡, 当内质网无法处理来自外界的刺激和压力所导致的蛋白质累积时, 这种病理变化就会加重, 进而激活 UPR 中的自噬途径, 最终导致神经细胞死亡<sup>[96]</sup>。综上所述, ERS 激活的 UPR 途径对于 AD 等神经疾病的调控较为复杂, 其在疾病发生的不同情况和阶段下发挥着不同的生理作用, 为神经退行性疾病的治疗等提供了新的思路。

### 4.2.2 内质网应激与帕金森病

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是世界上第二常见的神经退行性疾病, 其主要的致病机制是  $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -Syn) 的病理性聚集, 进

而引发多巴胺能神经元进行性丢失<sup>[97]</sup>。研究表明,  $\alpha$ -Syn 在聚集的早期会激活 ERS, 以 UPR 途径来缓解内质网压力。在 PD 模型中发现,  $\alpha$ -Syn 会显著上调 GRP78、PERK、ATF6 以及 IRE1 $\alpha$  水平, 进而促进内质网对  $\alpha$ -Syn 异常聚集蛋白的降解, 减轻其所引起的神经毒性<sup>[98-99]</sup>。 $\alpha$ -Syn 的聚集不仅会破坏囊泡的形成、转运、融合、回收等过程, 还会破坏内质网 Ca<sup>2+</sup> 稳态, 导致内质网无法处理这种压力诱发 ERS<sup>[100-101]</sup>。 $\alpha$ -Syn 的致病机制至今尚未得到深入研究, 但其与细胞内的各种细胞器间都有着潜在的联系, 最终引发 PD。综上所述, 在之后对于 PD 相关研究中, 研究人员似乎可以从三方面来对其进行治疗或缓解, 即抑制或者阻断  $\alpha$ -Syn 自身在神经细胞中的表达、根据其其与细胞器之间的作用机制, 通过一些在翻译过程中的蛋白质控手段的激活来减少  $\alpha$ -Syn 的聚集以及通过促进 ERS 等相关途径加速对  $\alpha$ -Syn 的降解, 最终达到治疗或预防 PD 发生的目的。

#### 4.2.3 内质网应激与肌萎缩侧索硬化症

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是以选择性上、下运动神经元损害为特征的慢性进行性神经系统变性疾病。目前的研究发现其主要的致病机制可能与 TDP-43 (transactive response DNA-binding protein-43) 有关, 原因是在 ALS 患者的脊髓神经细胞的病理性包涵体中可检测到 TDP-43<sup>[102]</sup>。在 TDP-43 的 A315T 突变 ALS 患者皮肤中发现 ERS 标志物 GRP78 显著升高<sup>[103]</sup>。最近的一项研究揭示了内质网阴离子通道的成孔成分——氯通道 CLIC 样 1 (CLIC1) 维持内质网中 Ca<sup>2+</sup> 稳态, 破坏该通道促进了小鼠模型脑和脊髓中错误蛋白的积累, 这明确了内质网通道的稳态失衡是 ALS 及其他神经退行性疾病的主要病因之一<sup>[104]</sup>。超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1) 作为 ALS 的致病基因, 发生病变会导致神经退行性疾病的发生。相关研究表明, 与 UPR 相关的蛋白在 ALS 患者的脊髓和 SOD1 突变小鼠中表达上调, 如 CHOP 在 SOD1 转基因小鼠的运动神经元、神经胶质细胞和脊髓中高表达, 在散发性 ALS 患者的脊髓样本中也发现了类似的结果。不仅如此, 突变的 SOD1 蛋白可以通过与 ERAD 相关的逆转录元件 Derlin-1 的 C 末端直接相互作用来抑制后者的表达, 从而引起错误折叠的蛋白在细胞内的聚集, 最终通过激活 IRE1-TRAF2-ASK1 通路促进神经元死亡<sup>[105]</sup>, 由此可见 ERS 相关调控机制在 ALS 的病理过程中具有

重要作用。而且在 ALS 治疗中发现, 脑多巴胺神经营养因子 (CDNF) 可在体内和体外调控 UPR 的三个途径。通过靶向调节 ERS 激活的 UPR 通路来拯救 ALS 中的运动神经元, 这已然为后续对于 ALS 治疗提供了新的靶点和思路<sup>[106-107]</sup>。

## 5 总结与展望

内质网作为蛋白质稳态的质量控制细胞器, 其质量控制系统包括内质网相关降解、蛋白质分子伴侣和自噬。当内质网中错误折叠和未折叠的蛋白质积累打破蛋白质稳态时, ERS 被激活, 进而引起适应性未折叠蛋白反应, 恢复蛋白质稳态。UPR 是一种高度保守的信号转导通路, 当细胞无法跟上内质网的蛋白质折叠需求时被激活, 这是一种称为 ERS 的细胞损伤形式。然而, 在无法补救的内质网应激下, UPR 会发出促炎和促死亡信号, 导致细胞死亡。慢性 ERS 引起的细胞损伤正在成为多种人类疾病病理生理学的核心。本综述旨在说明内质网应激及其相关机制以及其在免疫和相关疾病中所扮演的角色, 同时指出内质网应激可能在未来的疾病治疗和抗病毒免疫反应中成为新的靶点。总之, 蛋白质正确合成和折叠是维持细胞稳态并保证其发挥正常生物学活性的基石。因此, 如何通过 ESR 等机制维持蛋白质稳态进而治疗和预防疾病将是未来相关领域的研究重点。

### [参 考 文 献]

- [1] Kang X, Wang J, Yan L. Endoplasmic reticulum in oocytes: spatiotemporal distribution and function. *J Assist Reprod Genet*, 2023, 40: 1255-63
- [2] Qi Z, Chen L. Endoplasmic reticulum stress and autophagy. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 167-77
- [3] González A, Covarrubias-Pinto A, Bhaskara RM, et al. Ubiquitination regulates ER-phagy and remodelling of endoplasmic reticulum. *Nature*, 2023, 618: 394-401
- [4] 高明阳, 吴玉湖, 杨宣叶, 等. 蛋白质动态平衡网络维稳机制的研究进展. *生物工程学报*, 2024, 40: 434-45
- [5] Bettigole SE, Glimcher LH. Endoplasmic reticulum stress in immunity. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 107-38
- [6] Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 173-94
- [7] Luchetti F, Crinelli R, Cesarini E, et al. Endothelial cells, endoplasmic reticulum stress and oxysterols. *Redox Biol*, 2017, 13: 581-7
- [8] Zhang C, Hu J, Wang X, et al. Avian reovirus infection activate the cellular unfold protein response and induced apoptosis via ATF6-dependent mechanism. *Virus Res*, 2021, 297: 198346



- [9] Gong J, Wang XZ, Wang T, et al. Molecular signal networks and regulating mechanisms of the unfolded protein response. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2017, 18: 1-14
- [10] Fauzee YNBM, Taniguchi N, Ishiwata-Kimata Y, et al. The unfolded protein response in *Pichia pastoris* without external stressing stimuli. *FEMS Yeast Res*, 2020, 20: foaa053
- [11] Mochida K, Oikawa Y, Kimura Y, et al. Receptor-mediated selective autophagy degrades the endoplasmic reticulum and the nucleus. *Nature*, 2015, 522: 359-62
- [12] Parashar S, Ferro-Novick S. Architecture of the endoplasmic reticulum plays a role in proteostasis. *Autophagy*, 2022, 18: 937-8
- [13] Lahiri V, Klionsky DJ. CCPG1 is a noncanonical autophagy cargo receptor essential for reticulophagy and pancreatic ER proteostasis. *Autophagy*, 2018, 14: 1107-9
- [14] Yang Y, Klionsky DJ. A novel reticulophagy receptor, Epr1: a bridge between the phagophore protein Atg8 and ER transmembrane VAP proteins. *Autophagy*, 2021, 17: 597-8
- [15] Mochida K, Nakatogawa H. ER-phagy: selective autophagy of the endoplasmic reticulum. *EMBO Rep*, 2022, 23: e55192
- [16] Gubas A, Dikic I. ER remodeling via ER-phagy. *Mol Cell*, 2022, 82: 1492-500
- [17] Ferro-Novick S, Reggiori F, Brodsky JL. ER-phagy, ER homeostasis, and ER quality control: implications for disease. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46: 630-9
- [18] Hill MA, Sykes AM, Mellick GD. ER-phagy in neurodegeneration. *J Neurosci Res*, 2023, 101: 1611-23
- [19] Hübner CA, Dikic I. ER-phagy and human diseases. *Cell Death Differ*, 2020, 27: 833-42
- [20] Ghosh S, Dellibovi-Ragheb TA, Kerviel A, et al.  $\beta$ -Coronaviruses use lysosomes for egress instead of the biosynthetic secretory pathway. *Cell*, 2020, 183: 1520-35
- [21] Lennemann NJ, Coyne CB. Dengue and Zika viruses subvert reticulophagy by NS2B3-mediated cleavage of FAM134B. *Autophagy*, 2017, 13: 322-32
- [22] Chen X, Cubillos-Ruiz JR. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 71-88
- [23] 李正, 方钱, 陈涛涌. 内质网应激在抗病毒天然免疫应答中的研究进展. *医学研究生学报*, 2022, 35: 318-24
- [24] Crawford SE, Hyser JM, Utama B, et al. Autophagy hijacked through viroporin-activated calcium/calmodulin-dependent kinase kinase- $\beta$  signaling is required for rotavirus replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: E3405-13
- [25] Kopp MC, Larburu N, Durairaj V, et al. UPR proteins IRE1 and PERK switch BiP from chaperone to ER stress sensor. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26: 1053-62
- [26] 曹宏伟, 张柯慧, 李淑红, 等. 内质网应激反应: 调控天然免疫信号传导抵御病毒感染的枢纽. *中国兽医学报*, 2023, 43: 804-11
- [27] Zhang R, Lin H, You Q, et al. Peste des Petits ruminants virus upregulates STING to activate ATF6-mediated autophagy. *J Virol*, 2022, 96: e0137522
- [28] Bai L, Zhang R, Zheng H, et al. Seneca valley virus degrades STING via PERK and ATF6-mediated reticulophagy. *Viruses*, 2023, 15: 2209
- [29] 田丽平, 冯冠榕, 鲁会军, 等. 病毒感染引起的内质网应激对不同生物学功能的影响研究进展. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18: 486-8
- [30] Suliman M, Schmidtke MW, Greenberg ML. The role of the UPR pathway in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 735622
- [31] Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W, et al. NF- $\kappa$ B: at the borders of autoimmunity and inflammation. *Front Immunol*, 2021, 12: 716469
- [32] Martinon F, Glimcher LH. Regulation of innate immunity by signaling pathways emerging from the endoplasmic reticulum. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23: 35-40
- [33] Zhu Z, Liu P, Yuan L, et al. Induction of UPR promotes interferon response to inhibit PRRSV replication via PKR and NF- $\kappa$ B pathway. *Front Microbiol*, 2021, 12: 757690
- [34] Li S, Liu Y, Liu X, et al. Magnetite Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles enhance mild microwave ablation of tumor by activating the IRE1-ASK1-JNK pathway and inducing endoplasmic reticulum stress. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 6129-40
- [35] Liu CX, Li X, Nan F, et al. Structure and degradation of circular RNAs regulate PKR activation in innate immunity. *Cell*, 2019, 177: 865-80
- [36] Zheng L, Liu H, Tian Z, et al. Porcine epidemic diarrhea virus E protein inhibits type I interferon production through endoplasmic reticulum stress response (ERS)-mediated suppression of antiviral proteins translation. *Res Vet Sci*, 2022, 152: 236-44
- [37] Lencer WI, DeLuca H, Grey MJ, et al. Innate immunity at mucosal surfaces: the IRE1-RIDD-RIG-I pathway. *Trends Immunol*, 2015, 36: 401-9
- [38] Chakrabarti A, Jha BK, Silverman RH. New insights into the role of RNase L in innate immunity. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31: 49-57
- [39] Liu Q, Körner H, Wu H, et al. Endoplasmic reticulum stress in autoimmune diseases. *Immunobiology*, 2020, 225: 151881
- [40] Song M, Sandoval TA, Chae CS, et al. IRE1 $\alpha$ -XBP1 controls T cell function in ovarian cancer by regulating mitochondrial activity. *Nature*, 2018, 562: 423-8
- [41] Li S, Zhu G, Yang Y, et al. Oxidative stress drives CD8<sup>+</sup> T-cell skin trafficking in patients with vitiligo through CXCL16 upregulation by activating the unfolded protein response in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140: 177-89
- [42] Lee AH, Sun L, Mochizuki AY, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade induces T cell and cDC1 activation but fails to overcome the immunosuppressive tumor associated macrophages in recurrent glioblastoma. *Nat Commun*, 2021, 12: 6938
- [43] Gilardini Montani MS, Falcinelli L, Santarelli R, et al. KSHV infection skews macrophage polarisation towards M2-like/TAM and activates Ire1  $\alpha$ -XBP1 axis up-regulating pro-tumorigenic cytokine release and PD-L1 expression. *Br J Cancer*, 2020, 123: 298-306

- [44] Kemp KL, Lin Z, Zhao F, et al. The serine-threonine kinase inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$  (IRE1 $\alpha$ ) promotes IL-4 production in T helper cells. *J Biol Chem*, 2013, 288: 33272-82
- [45] Kamimura D, Bevan MJ. Endoplasmic reticulum stress regulator XBP-1 contributes to effector CD8<sup>+</sup> T cell differentiation during acute infection. *J Immunol*, 2008, 181: 5433-41
- [46] Hurst KE, Lawrence KA, Essman MT, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to mitochondrial exhaustion of CD8<sup>+</sup> T cells. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7: 476-86
- [47] Chen X, Iliopoulos D, Zhang Q, et al. XBP1 promotes triple-negative breast cancer by controlling the HIF1 $\alpha$  pathway. *Nature*, 2014, 508:103-7
- [48] Yang X, Xia R, Yue C, et al. ATF4 regulates CD4<sup>+</sup> T cell immune responses through metabolic reprogramming. *Cell Rep*, 2018, 23: 1754-66
- [49] Yao Y, Wang Y, Zhang Z, et al. Chop deficiency protects mice against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by attenuating M2 macrophage production. *Mol Ther*, 2016, 24: 915-25
- [50] Bartoszewski R, Brewer JW, Rab A, et al. The unfolded protein response (UPR)-activated transcription factor X-box-binding protein 1 (XBP1) induces microRNA-346 expression that targets the human antigen peptide transporter 1 (TAP1) mRNA and governs immune regulatory genes. *J Biol Chem*, 2011, 286: 41862-70
- [51] Miao Y, Yang H, LeVorse J, et al. Adaptive immune resistance emerges from tumor-initiating stem cells. *Cell*, 2019, 177: 1172-86
- [52] Tcyganov EN, Hanabuchi S, Hashimoto A, et al. Distinct mechanisms govern populations of myeloid-derived suppressor cells in chronic viral infection and cancer. *J Clin Invest*, 2021, 131: e145971
- [53] Wang Q, Zhu X, Li Z, et al. ATF6 promotes liver fibrogenesis by regulating macrophage-derived interleukin-1 $\alpha$  expression. *Cell Immunol*, 2021, 367: 104401
- [54] Wu D, Zhang X, Zimmerly KM, et al. Unfolded protein response factor ATF6 augments T helper cell responses and promotes mixed granulocytic airway inflammation. *Mucosal Immunol*, 2023, 16: 499-512
- [55] Hu T, Wang J, Li W, et al. Endoplasmic reticulum stress in hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Viruses*, 2022, 14: 2630
- [56] Awe K, Lambert C, Prange R. Mammalian BiP controls posttranslational ER translocation of the hepatitis B virus large envelope protein. *FEBS Lett*, 2008, 582: 3179-84
- [57] Li B, Gao B, Ye L, et al. Hepatitis B virus X protein (HBx) activates ATF6 and IRE1-XBP1 pathways of unfolded protein response. *Virus Res*, 2007, 124: 44-9
- [58] Hung JH, Su IJ, et al. Endoplasmic reticulum stress stimulates the expression of cyclooxygenase-2 through activation of NF- $\kappa$ B and pp38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 2004, 279: 46384-92
- [59] Cheng AS, Chan HL, Leung WK, et al. Expression of HBx and COX-2 in chronic hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular carcinoma: implication of HBx in upregulation of COX-2. *Mod Pathol*, 2004, 17: 1169-79
- [60] Cho HK, Cheong KJ, Kim HY, et al. Endoplasmic reticulum stress induced by hepatitis B virus X protein enhances cyclo-oxygenase 2 expression via activating transcription factor 4. *Biochem J*, 2011, 435: 431-9
- [61] Tsuge M, Hiraga N, Zhang Y, et al. Endoplasmic reticulum-mediated induction of interleukin-8 occurs by hepatitis B virus infection and contributes to suppression of interferon responsiveness in human hepatocytes. *Virology*, 2018, 525: 48-61
- [62] Waris G, Tardif KD, Siddiqui A. Endoplasmic reticulum (ER) stress: hepatitis C virus induces an ER-nucleus signal transduction pathway and activates NF- $\kappa$ B and STAT-3. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64: 1425-30
- [63] Liu J, HuangFu WC, Kumar KG, et al. Virus-induced unfolded protein response attenuates antiviral defenses via phosphorylation-dependent degradation of the type I interferon receptor. *Cell Host Microbe*, 2009, 5: 72-83
- [64] Hesler S, Angeliadis M, Husain B, et al. Contribution of dsRBD2 to PKR activation. *ACS Omega*, 2021, 6: 11367-74
- [65] He B. Viruses, endoplasmic reticulum stress, and interferon responses. *Cell Death Differ*, 2006, 13: 393-403
- [66] Lin D, Chen Y, Koksai AR, et al. Targeting ER stress/PKA/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway as a potential novel strategy for hepatitis C virus-infected patients. *Cell Commun Signal*, 2023, 21: 102
- [67] Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*, 2010, 114: 1-16
- [68] Stadelmann B, Aeschbacher D, Huber C, et al. Profound activity of the anti-cancer drug bortezomib against *Echinococcus multilocularis* metacestodes identifies the proteasome as a novel drug target for cestodes. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8: e3352
- [69] Yu YR, Ni XQ, Huang J, et al. Taurine drinking ameliorates hepatic granuloma and fibrosis in mice infected with *Schistosoma japonicum*. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*, 2016, 6: 35-43
- [70] Peng M, Chen F, Wu Z, et al. Endoplasmic reticulum stress, a target for drug design and drug resistance in parasitosis. *Front Microbiol*, 2021, 12: 670874
- [71] Peng M, Zhao S, Hu Y, et al. Nitric oxide-induced endoplasmic reticulum stress of *Schistosoma japonicum* inhibits the worm development in rats. *Free Radic Biol Med*, 2024, 212: 295-308
- [72] 陈顺宏, 黄汉飞, 林杰, 等. 内质网应激在肝脏疾病中的作用研究进展. *胃肠病学和肝病杂志*, 2021, 30: 463-9
- [73] Xu J, Zhao L, Zhang X, et al. Salidroside ameliorates acetaminophen-induced acute liver injury through the inhibition of endoplasmic reticulum stress-mediated ferroptosis by activating the AMPK/SIRT1 pathway. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 262: 115331
- [74] Wang J, Ding L, Wang K, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in cadmium-induced hepatocyte apoptosis

- and the protective effect of quercetin. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 241: 113772
- [75] Qiu T, Shi JX, Cheng C, et al. Avicularin attenuates lead-induced impairment of hepatic glucose metabolism by inhibiting the ER stress-mediated inflammatory pathway. *Nutrients*, 2022, 14: 4806
- [76] Fofelle F, Fromenty B. Role of endoplasmic reticulum stress in drug-induced toxicity. *Pharmacol Res Perspect*, 2016, 4: e00211
- [77] Huang X, Zhu H, Lu W, et al. Acute endoplasmic reticulum stress suppresses hepatic gluconeogenesis by stimulating MAPK phosphatase 3 degradation. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 15561
- [78] Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*, 2006, 45: 600-6
- [79] Lebeaupin C, Vallée D, Hazari Y, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2018, 69: 927-47
- [80] Wang S, Chen Z, Lam V, et al. IRE1 $\alpha$ -XBP1s induces PDI expression to increase MTP activity for hepatic VLDL assembly and lipid homeostasis. *Cell Metab*, 2012, 16: 473-86
- [81] Lee AH, Scapa EF, Cohen DE, et al. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1. *Science*, 2008, 320: 1492-6
- [82] Oyadomari S, Harding HP, Zhang Y, et al. Dephosphorylation of translation initiation factor 2 $\alpha$  enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice. *Cell Metab*, 2008, 7: 520-32
- [83] Chen X, Zhang F, Gong Q, et al. Hepatic ATF6 increases fatty acid oxidation to attenuate hepatic steatosis in mice through peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ . *Diabetes*, 2016, 65: 1904-15
- [84] Deng J, Lu PD, Zhang Y, et al. Translational repression mediates activation of nuclear factor  $\kappa$ B by phosphorylated translation initiation factor 2. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 10161-8
- [85] Jiang HY, Wek SA, McGrath BC, et al. Phosphorylation of the  $\alpha$  subunit of eukaryotic initiation factor 2 is required for activation of NF- $\kappa$ B in response to diverse cellular stresses. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 5651-63
- [86] Luedde T, Schwabe RF. NF- $\kappa$ B in the liver--linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8: 108-18
- [87] 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2023, 19: 1598-695
- [88] Hoozemans JJ, Veerhuis R, Van Haastert ES, et al. The unfolded protein response is activated in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2005, 110: 165-72
- [89] Unterberger U, Höftberger R, Gelpi E, et al. Endoplasmic reticulum stress features are prominent in Alzheimer disease but not in prion diseases *in vivo*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65: 348-57
- [90] Lee DY, Lee KS, Lee HJ, et al. Activation of PERK signaling attenuates A $\beta$ -mediated ER stress. *PLoS One*, 2010, 5: e10489
- [91] Casas-Tinto S, Zhang Y, Sanchez-Garcia J, et al. The ER stress factor XBP1s prevents amyloid- $\beta$  neurotoxicity. *Hum Mol Genet*, 2011, 20: 2144-60
- [92] Hoozemans JJ, van Haastert ES, Nijholt DA, et al. The unfolded protein response is activated in pretangle neurons in Alzheimer's disease hippocampus. *Am J Pathol*, 2009, 174: 1241-51
- [93] Ho YS, Yang X, Lau JC, et al. Endoplasmic reticulum stress induces tau pathology and forms a vicious cycle: implication in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Alzheimers Dis*, 2012, 28: 839-54
- [94] Fouillet A, Levet C, Virgone A, et al. ER stress inhibits neuronal death by promoting autophagy. *Autophagy*, 2012, 8: 915-26
- [95] Salminen A, Kauppinen A, Suuronen T, et al. ER stress in Alzheimer's disease: a novel neuronal trigger for inflammation and Alzheimer's pathology. *J Neuroinflammation*, 2009, 6: 41
- [96] Gao Y, Wang C, Jiang D, et al. New insights into the interplay between autophagy and oxidative and endoplasmic reticulum stress in neuronal cell death and survival. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 994037
- [97] Chen R, Gu X, Wang X.  $\alpha$ -Synuclein in Parkinson's disease and advances in detection. *Clin Chim Acta*, 2022, 529: 76-86
- [98] Liu M, Qin L, Wang L, et al.  $\alpha$ -Synuclein induces apoptosis of astrocytes by causing dysfunction of the endoplasmic reticulum-Golgi compartment. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 322-32
- [99] Gorbatyuk MS, Shabashvili A, Chen W, et al. Glucose regulated protein 78 diminishes  $\alpha$ -synuclein neurotoxicity in a rat model of Parkinson disease. *Mol Ther*, 2012, 20: 1327-37
- [100] Nemani VM, Lu W, Berge V, et al. Increased expression of  $\alpha$ -synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle reclustering after endocytosis. *Neuron*, 2010, 65: 66-79
- [101] Kovacs G, Reimer L, Jensen PH. Endoplasmic reticulum-based calcium dysfunctions in synucleinopathies. *Front Neurol*, 2021, 12: 742625
- [102] Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 2006, 314: 130-3
- [103] Wang X, Zhou S, Ding X, et al. Activation of ER stress and autophagy induced by TDP-43 A315T as pathogenic mechanism and the corresponding histological changes in skin as potential biomarker for ALS with the mutation. *Int J Biol Sci*, 2015, 11: 1140-9
- [104] Guo L, Mao Q, He J, et al. Disruption of ER ion homeostasis maintained by an ER anion channel CLCC1 contributes to ALS-like pathologies. *Cell Res*, 2023, 33: 497-515
- [105] Dong Q, Fu L, Zhao Y, et al. Derlin-1 is a target to improve radiotherapy effect of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2017, 8: 55135-46
- [106] De Lorenzo F, Lüningschrör P, Nam J, et al. CDFN



rescues motor neurons in models of amyotrophic lateral sclerosis by targeting endoplasmic reticulum stress. *Brain*, 2023, 146: 3783-99

[107] adic V, Prell T, Lautenschlaeger J, et al. The ER

mitochondria calcium cycle and ER stress response as therapeutic targets in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 147