

# 内质网应激在酒精性肝病细胞凋亡中的作用

孙丽娜, 周俊英

**背景资料**  
酒精性肝病是当今国内外医学界研究的热点和难点, 其发病机制尚未完全阐明. 致病因素很多, 近年来的研究表明内质网应激在其发病过程中有重要的作用. 酒精性肝病中存在的高同型半胱氨酸血症与内质网应激有一定的关联, 而内质网应激又可通过激活需钙蛋白酶、caspase-12等来诱导肝细胞凋亡.

孙丽娜, 河北医科大学第三医院儿科 河北省石家庄市 050051  
周俊英, 河北医科大学第三医院感染科 河北省石家庄市 050051  
作者贡献分布: 孙丽娜与周俊英对此文所作贡献均等; 本文由孙丽娜综述, 周俊英审校.  
通讯作者: 周俊英, 教授, 050051, 河北省石家庄市, 河北医科大学第三医院感染科. sars156@sohu.com  
电话: 0311-88602050 传真: 0311-87023626  
收稿日期: 2009-11-19 修回日期: 2009-12-12  
接受日期: 2009-12-14 在线出版日期: 2010-01-08

## Contribution of endoplasmic reticulum stress to hepatocyte apoptosis in alcoholic liver disease

Li-Na Sun, Jun-Ying Zhou

Li-Na Sun, Department of Pediatrics, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Jun-Ying Zhou, Department of Infectious Diseases, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Correspondence to: Professor Jun-Ying Zhou, Department of Infectious Diseases, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. sars156@sohu.com

Received: 2009-11-19 Revised: 2009-12-12

Accepted: 2009-12-14 Published online: 2010-01-08

## Abstract

Endoplasmic reticulum stress represents a sub-cellular pathological state caused by a disorder of physiological function of the endoplasmic reticulum. Endoplasmic reticulum stress is not only a self-protective mechanism of the body, but also an important factor to promote cell apoptosis. In alcoholic liver disease, endoplasmic reticulum stress induced by several factors such as hyperhomocysteinemia can lead to hepatocyte apoptosis. In this article, we will review the contribution of endoplasmic reticulum stress to hepatocyte apoptosis in alcoholic liver disease.

**Key Words:** Endoplasmic reticulum stress; Alcoholic liver disease; Hepatocyte; Apoptosis

Sun LN, Zhou JY. Contribution of endoplasmic reticulum

stress to hepatocyte apoptosis in alcoholic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(1): 70-74

## 摘要

内质网应激是内质网生理功能发生紊乱的一种亚细胞器的病理状态, 既是机体的一种自我保护机制, 也是促进细胞凋亡的一条重要途径. 在酒精性肝病中, 可通过高同型半胱氨酸血症等的作用诱导内质网应激, 并可导致肝细胞凋亡. 本文就内质网应激在酒精性肝病细胞凋亡中的作用作一综述.

**关键词:** 内质网应激; 酒精性肝病; 肝细胞; 凋亡

孙丽娜, 周俊英. 内质网应激在酒精性肝病细胞凋亡中的作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18(1): 70-74

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/70.asp>

## 0 引言

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是因长期过量饮酒引起的中毒性肝脏疾病. 其包括轻症ALD、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化等类型. ALD的发病机制极为复杂, 目前尚未完全阐明, 因ALD中存在的高同型半胱氨酸血症和氧化应激等因素可诱导内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS), 所以ERS在ALD发病过程中的作用, 已越来越引起人们的关注. ERS既是机体的一种自我保护机制, 也是促进细胞凋亡的一条重要途径. 本文以下主要阐述ERS在ALD细胞凋亡中的作用.

## 1 ERS

内质网是一种重要的细胞器, 广泛存在于真核细胞中, 是蛋白质合成、折叠、组装、运输和细胞内钙的主要储存场所, 同时参与脂质代谢和类固醇激素的合成. 如某些因素使细胞内质网生理功能发生紊乱, 钙稳态失衡, 未折叠及错误折叠的蛋白质增多在内质网腔内堆积, 会引起ERS. ERS是体内的一种自我保护的机制. ERS通过激活未折叠蛋白反应(unfolded protein

**同行评议者**  
叶红军, 主任医师, 广东省北京大学深圳医院消化内科

response, UPR)信号传导通路, 来提高细胞在有害因素下的生存能力. 未折叠蛋白反应是指错误折叠与未折叠蛋白质不能按正常途径从内质网中释放, 从而在内质网腔内聚集, 引起一系列分子伴侣和折叠酶表达上调, 促进蛋白质正确折叠, 防止其聚集. 葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)、GRP94、热休克蛋白40均是内质网内驻留的分子伴侣, 而GRP78含量最丰富. 正常情况下, 细胞内质网膜上存在三种应激感受蛋白: 抑制物阻抗性酯酶1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、双链RNA依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PKP-like ER kinase, PERK)和活化转录因子6(activating transcription factor-6, ATF6). 非应激情况下, 这三种感受蛋白均与GRP78结合形成复合体, 处于无活性状态. 应激发生时, 内质网内未折叠蛋白增多, 未折叠蛋白与GRP78竞争性结合, IRE1、PERK、ATF6从而与GRP78解离. IRE1有两种异构体, IRE1 $\alpha$ 和IRE1 $\beta$ , 两者均具有核酸内切酶活性, 可作用于X-盒结合蛋白1(XBP-1)的mRNA, 剪接去除XBP-1的mRNA的26个内含子, 使其迅速翻译成大量的pXBP1(s), 诱导分子伴侣和折叠酶表达, 促进蛋白质正确折叠. PERK与GRP78解离后通过自身二聚化和磷酸化被激活, 激活的PERK使真核翻译起始因子eIF2 $\alpha$ 的第51位丝氨酸发生磷酸化, 磷酸化的eIF2 $\alpha$ 不能受eIF-2 $\beta$ 对GTP-GDP的交换作用, 从而减缓或暂停了蛋白质的合成. 降低内质网对新蛋白质折叠需求的压力. PERK也能够激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)正向调节抗凋亡蛋白, 如B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2), 从而激活细胞促生存途径<sup>[1]</sup>. ATF6与GRP78解离后进入高尔基体, 在高尔基体被S1P和S2P蛋白酶裂解, 活化的ATF6可转移到核内促进含顺式作用原件ERSE的转录因子(如XBP-1)及UPR靶分子(GRP78)等基因转录. 上述分子伴侣表达的上调可继续辅助未折叠蛋白的折叠, 如果仍未形成天然构象, 则可转位到细胞质中经泛素-蛋白酶体降解. 称内质网相关蛋白的降解. ERS可以通过未折叠蛋白反应和内质网相关蛋白的降解, 维持内质网的稳态, 促进细胞生存. 但如果ERS反应过强或持续时间过长, 肝细胞所受损伤过于严重, 则会启动细胞凋亡程序.

## 2 ALD与ERS

ALD的致病因素很多, 包括氧化还原状态的改

变, 氧化应激, 细胞因子环境和信号传递的改变, 免疫应答损伤等<sup>[2]</sup>. 而ERS在ALD中的作用已在动物模型中被证实. 首先, 在乙醇喂养的小鼠模型中, 可观察到严重的脂肪变性、散在凋亡和炎性坏死灶<sup>[3]</sup>. 长时间的未折叠蛋白反应会导致甘油三酯和胆固醇的增高. 这与内质网上驻留的转录因子-固醇调节元件(SREBP-1c和SREBP-2)的作用有关<sup>[4]</sup>. SREBP被RIP(Regulated intra- membrane proteolysis)在S1P和S2P位点激活, 激活的SREBP进入细胞核启动合成甘油三酯和胆固醇的基因表达, 从而导致甘油三酯和胆固醇的水平增高<sup>[5]</sup>. 其次, 在乙醇喂养的豚鼠模型中, 肝细胞脂肪变性和凋亡伴随着细胞色素P450(CYP2E1)、GRP78, SREBP-1c的mRNA以及CYP2E1、GRP78, nSREBP的蛋白水平增高, caspase-12被激活<sup>[6]</sup>. CYP2E1、GRP78, SREBP, caspase-12均为ERS的标志物, 这表明了ERS和ALD的发病机制有某种关联. 第三, 最近的研究显示, 未折叠蛋白反应与脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)所介导的损伤有关. LPS为革兰氏阴性杆菌细胞壁上的一种有机分子, 是一种肠道细菌内毒素, 是ALD的重要病理损害因素. 大鼠的肝硬化模型显示部分的未折叠蛋白反应依赖于基础状态的eIF2 $\alpha$ 的激活, 而充分的未折叠蛋白反应则依赖于LPS免疫反应后的IRE1, ATF-6和eIF2 $\alpha$ 的激活<sup>[7]</sup>. 第四, 在Lieber-DeCarli狒狒酒精肝模型中, 通过cDNA阵列分析的方法, 可观察到calpain 2, calpain p94基因转录的上调<sup>[8]</sup>. 综合以上几点, 可说明ERS存在于ALD中, 并发挥着重要作用.

在ALD中, 是什么诱导了ERS呢, 高同型半胱氨酸血症、氧化应激和乙醛加合物发挥了重要的作用. 氧化应激主要是由乙醇介导的CYP2E1和NADH/NAD<sup>+</sup>的比例增高引起的. 氧化应激发挥了很多非特定性的作用, 包括诱发ERS. 有研究表明, 乙醛可在培养的HepG2细胞中诱导ERS, 并可在大鼠肝细胞瘤的细胞中激活SREBP-1<sup>[9,10]</sup>. 而高同型半胱氨酸血症诱发的ERS反应在ALD中的作用, 似乎更为重要, 并可被特定的活体内实验证实, 下面我们主要讨论一下Hhcy与ERS的关系.

**2.1 高同型半胱氨酸血症** 同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种有害的非必需氨基酸, 不直接参与蛋白质的合成. 他为含硫氨基酸, 是蛋氨酸代谢的中间产物. 同型半胱氨酸的代谢途径有3种: (1)同型半胱氨酸可逆的形成S-腺苷同

**研究前沿**  
酒精性肝病中存在内质网应激已被目前的研究证实, 内质网应激通过激活需钙蛋白酶、caspase-12来介导肝细胞凋亡, 但caspase-12促凋亡的下游机制还亟待进一步深入研究.

**相关报道**  
Ji等研究发现采用强饲法给小鼠喂养Hcy, 可发现3种内质网应激感受蛋白, IRE-1 $\alpha$ , ATF-6和PERK均被激活, 说明Hhcy可诱导内质网应激. Grondin等用TBT诱导大鼠肝细胞凋亡时, 应用钙螯合剂(EGTA)可抑制calpain的活性, 说明了calpain是由钙激活的.

**创新盘点**  
内质网应激是酒精性肝损伤研究的新热点, 本文探讨了酒精性肝病诱导内质网应激的关键因素和主要机制, 并对内质网应激介导的肝细胞凋亡的具体机制进行了详细阐述。

型半胱氨酸, 后者在甜菜碱半胱氨酸转甲基酶(BHMT)的作用下, 再次甲基化生成蛋氨酸。还可以在蛋氨酸合酶(MS)的催化下, 接受N5甲基四氢叶酸提供的甲基, 以维生素B12为辅助因子, 再甲基化生成蛋氨酸; (2)同型半胱氨酸还可在胱硫醚- $\beta$ -合成酶(CBS)的催化下, 以维生素B6为辅助因子, 转硫化生成胱硫醚, 再生成半胱氨酸和 $\alpha$ -丁酮酸, 半胱氨酸再进一步形成谷胱甘肽<sup>[11]</sup>; (3)释放到细胞外基质(血浆或体液)。血清中总同型半胱氨酸(tHcy)的浓度正常为5-16 mmol/L, 而理想的上限应为10 mmol/L<sup>[11]</sup>。超过血清中Hcy正常值范围称为高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, Hhcy)。营养缺乏或同型半胱氨酸代谢所需的酶类缺陷或突变可导致Hhcy。

**2.2 高同型半胱氨酸血症与ERS** 在酗酒的志愿者中, 可发现存在Hhcy<sup>[12]</sup>。慢性乙醇中毒所导致的蛋氨酸代谢紊乱可形成Hhcy。在乙醇灌胃小鼠模型中, MS, BHMT和CBS的mRNA减少<sup>[13]</sup>。BHMT催化的再甲基化途径可代谢大约50%的Hcy, 因为他只在肝脏和肾脏中存在。大约50%的酒精性肝硬化患者可发现BHMT的mRNA大量减少。最近的研究表明, BHMT在HepG2细胞中的过表达, 抑制了Hhcy介导的ERS、脂质聚集和细胞死亡<sup>[14]</sup>。在肝脏非实质细胞中表达人BHMT的基因改造小鼠, 可以抵抗由注入乙醇和喂养高蛋氨酸及低叶酸饮食所导致的Hhcy和脂肪肝<sup>[5]</sup>。另有研究显示, 在乙醇灌胃小鼠模型中, 血浆同型半胱氨酸的含量为正常的5-10倍。如果给该模型组喂养甜菜碱, 可观察到ERS的消除与谷丙转氨酶的降低, 肝细胞脂肪变性和凋亡的改善程度平行, 因为甜菜碱可以作为甲基供体, 使Hcy再甲基化为蛋氨酸, 降低血清中Hcy的含量<sup>[3]</sup>。给以乙醇和缺乏叶酸的食物为日常饮食的豚鼠补充S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionine, SAM), 因SAM可促进Hcy代谢, 故可使被ERS激活的SREBP-1c减少<sup>[15]</sup>。采用强饲法给小鼠喂养Hcy, (15 mg/只), 8 h后可发现3种ERS感受蛋白, IRE-1 $\alpha$ , ATF-6和PERK均被激活<sup>[5]</sup>。以上的研究可说明ALD中存在Hhcy, 而Hhcy与ERS之间有一定关联。Hcy诱导ERS有以下几种可能的机制: (1)亚硝酰基的Hcy可逃脱蛋氨酸tRNA合成酶的编辑和校正, 在蛋白质的合成过程中形成未折叠或错误折叠的蛋白质, 从而诱发ERS, ERS进一步诱发肝细胞凋亡; (2)在蛋氨酸tRNA合成酶的作用下, Hcy可被转化为其活化形式-同型半胱

氨酸硫内酯, 后者可修改赖氨酸残基和蛋白质的其他自由胺基团, 或者破坏二硫键形成, 以导致内质网中蛋白质的错误折叠<sup>[5]</sup>。同型半胱氨酸硫内酯水平的升高已经在人的同型半胱氨酸遗传代谢性疾病和高蛋氨酸饮食喂养的动物模型中发现<sup>[16]</sup>; (3)Hcy可产生过多的超氧化物阴离子诱发肝细胞的氧化应激, 从而导致肝脏损伤, 这在以往的研究中已经证实。

### 3 ERS与肝细胞凋亡

肝细胞的凋亡与坏死常同时存在。在ALD中, 通过TUNEL染色和普通HE染色均可观察到凋亡现象。同一因素可以通过相同的机制在同样的区域诱导肝细胞凋亡或坏死。在ALD中也不例外, 细胞凋亡和坏死在发病过程中均可见到。ALD细胞凋亡的标志为肝细胞嗜酸性小体的形成, 且嗜酸性小体和Mallory小体可见于同一肝细胞内。肝细胞的凋亡有3种途径, 死亡受体(Fas、TNF- $\alpha$ )活化、线粒体损伤和ERS途径。这3种凋亡途径在ALD的发病过程中均存在。前两种为经典途径, 已研究得较多, 我们下面主要讨论一下ERS介导的肝细胞凋亡。ERS介导的凋亡是近些年提出的一种新的途径。在此过程中, 细胞内钙稳态失衡和需钙蛋白酶、caspase-12的激活是关键的一环。

**3.1 细胞内钙稳态失衡** 内质网是细胞内钙储存的主要场所。细胞内钙稳态失衡是诱导ERS的重要因素。内质网主要通过其膜上的蓝尼叮受体和1, 4, 5-三磷酸肌醇受体通道(inositol-1, 4, 5-triphosphate receptor, IP3R), 将钙离子释放入胞质。再通过其膜上的钙泵(SERCA)将钙离子从胞质中摄入到内质网腔中, 从而维持细胞内钙稳态平衡。多种因素都能影响内质网上钙释放通道和钙泵的功能, 导致细胞内钙稳态失衡, 引发ERS。毒胡萝卜素可通过抑制SERCA, 提高胞质中的钙离子浓度, 从而诱发ERS, 现已作为诱导ERS的一种常用工具应用在实验研究中。ERS时, 钙离子从内质网腔释放到胞质中, 胞质中的钙离子水平增高, 从而激活calpain, 诱发ERS介导的凋亡途径, 导致细胞凋亡。

**3.2 需钙蛋白酶** 需钙蛋白酶(calpain)存在于胞质中, 属半胱氨酸蛋白酶类, 他的激活依赖于钙离子。今天我们发现的calpain超过13个亚型, 有两种亚型广泛存在于哺乳动物的组织细胞中, 称为 $\mu$ -calpain(calpain 1)和m-calpain(calpain 2), 分别被微摩尔浓度和毫摩尔浓度的钙离子激

活。由于正常细胞内钙离子浓度在纳摩尔水平波动, 因此通常认为 $\mu$ -calpain是在生理条件下发挥作用, 而m-calpain则在病理情况(细胞内钙超载)下才能被激活<sup>[1,18]</sup>。Calpain以无活性的二聚体的形式存在于胞质中, 由大小亚基组成, 大亚基(80 kDa)有4个结构域, 包含活性部位, 小亚基(30 kDa)由两个结构域组成, 包含调节部位。大小亚基上均有EF手臂, 是钙离子的结合位点<sup>[18]</sup>。ERS时, 不同的凋亡信号可刺激内质网膜上的IP3R通道开放, 使钙离子从内质网腔释放。钙被释放到细胞质中, 随之会部分被线粒体摄入, 线粒体中钙水平增高, 增加了线粒体膜的通透性, 释放细胞色素C<sup>[19]</sup>。细胞色素C可结合到IP3R通道上, 抑制钙离子的负反馈作用, 促进钙离子进一步从内质网释放, 进一步增加胞质中的钙水平, 钙离子可与calpain上的EF手臂结合, 从而激活calpain<sup>[20]</sup>。Grondin等用TBT诱导大鼠肝细胞凋亡时, 应用钙螯合剂(EGTA)可抑制calpain的活性和肝细胞的凋亡, 说明了calpain是由钙激活的。calpain被激活时, 80 kDa的大亚基水解为76 kDa的亚单位, 30 kDa的小亚基水解为19 kDa的亚单位, 此时酶原形式变为活性形式, 亚单位自体降解后开始降解底物<sup>[1,17]</sup>。Calpain可裂解多种蛋白底物, 包括胞质中和质膜中的, 例如黏着斑蛋白(vinculin)。Vinculin与几种细胞骨架蛋白如肌动蛋白、桩蛋白和踝蛋白结合<sup>[21]</sup>。Calpain可通过裂解vinculin, 破坏细胞骨架稳定性, 使胞膜起泡, 核染色质聚集, 诱导细胞凋亡<sup>[19]</sup>。Gressner等<sup>[22]</sup>的研究发现, 转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )可介导培养的大鼠肝细胞凋亡, 而TGF- $\beta$ 的激活是依赖于calpain的活性的, 说明TGF- $\beta$ 可能为calpain的作用底物, calpain可通过激活TGF- $\beta$ 来诱导肝细胞凋亡。同时活化的calpain还可在环状结构域剪切Bcl-xL使之由抗凋亡分子转变为促凋亡分子, 促进细胞凋亡。而除以上所述, calpain最重要的作用底物就是caspase-12。

**3.3 caspase-12** caspase-12属caspase家族, 是另一半胱氨酸蛋白酶家族。该家族属白介素1 $\beta$ 转换酶(int-erleukin-1 beta converting enzyme, ICE)家族, 是最终执行凋亡的水解酶, 有14个成员, 各成员之间存在同源性, 各自作用不同, 但彼此间形成级联反应。Caspase-12位于内质网膜的胞质侧, 并且只存在于内质网上, 并且也是唯一存在于内质网上的caspase家族成员。他以酶原的形式存在。ERS时, caspase-12被激活, 他的可能的激活途径有4种: (1)活化的calpain可转位于

内质网膜上, 在T132/A133和K158/T159两个切割位点切割procaspase-12, 使其成为有活性的片段, 即活化的caspase-12<sup>[23]</sup>。应用calpain抑制剂(A6185)可抑制caspase-12的裂解和细胞凋亡, 表明caspase-12活化是由calpain介导<sup>[24]</sup>; (2)ERS时, caspase-7从细胞质转位到内质网, 然后在Asp94和Asp31处切割procaspase-12, 产生活性的caspase-12; (3)在正常状态下, 肿瘤坏死因子受体相关因子2(TNF-receptor-associated factor 2, TRAF2)与procaspase-12形成稳定的复合物, ERS发生时可导致procaspase-12与TRAF2分离, 并发生其同源二聚化或寡聚化, 从而活化caspase-12; (4)ERS时, GRP78与procaspase-7、procaspase-12形成复合体, 应激反应过强时, 该复合体解离, caspase-12暴露活化。

关于caspase-12促凋亡的下游机制, 以往报道称活化后的caspase-12从内质网膜转移到细胞质中, 激活caspase-9, 活化的caspase-9激活caspase-3, 从而再活化caspase-3, 活化的caspase-3激活的脱氧核糖核酸酶(CAD), 引起染色体DNA断裂, 最终产生细胞凋亡。但Haidara等<sup>[24]</sup>应用t-BHP诱导大鼠肝细胞凋亡试验中发现, caspase-12和caspase-9的活性可在细胞核中检测到, 而且活性比在胞质中高。说明caspase-12和caspase-9活化后转移到了细胞核, 并在细胞核中发挥促凋亡的作用, 但具体机制还不清楚。

另外, ERS时, CHOP(C/EBP homologous protein)基因也可诱导细胞凋亡。CHOP编码的蛋白质属于CCAAT/增强子相连蛋白的转录因子C/EBP家族。正常情况下, CHOP表达极低, ERS时, 其表达显著增加。ERS时, IRE1、ATF6及PERK活化, 均可启动CHOP转录与表达, 继而降低Bcl-2表达, 抑制其抗凋亡作用, 并使谷胱甘肽耗竭, 诱导细胞凋亡。CHOP基因敲除的小鼠乙醇喂养后, 并不改变ERS其他标志物的表达, 但却减少了细胞凋亡, 这说明CHOP参与乙醇喂养小鼠模型中ERS介导的细胞凋亡<sup>[5]</sup>。

## 4 结论

ALD是近年来发病率逐渐升高的一种慢性酒精中毒性肝损伤, 其发病机制及治疗方法是目前国内外致力研究的热点, 但尚未取得令人满意的成果。通过对乙醇诱导的ERS的机制, ERS介导的肝细胞凋亡途径的了解, 有望研制出更有效的治疗ALD的药物, 比如可应用甜菜碱或促进同型半胱氨酸代谢的酶类来治疗Hhcy, 或利

**应用要点**  
由于酒精性肝病中的内质网应激主要是由Hhcy诱发, 故可通过降低血中Hhcy的浓度来减轻酒精性肝损伤, 并可通过应用calpain、caspase等促凋亡蛋白的抑制剂来减少肝细胞凋亡, 延缓肝损伤。

**同行评价**  
本综述内容新颖, 论点明确, 语言表述清晰, 深入探讨了内质网应激在酒精性肝病的发病机制中的作用, 对了解和防治酒精性肝病有一定临床意义。

用calpain、caspase等促凋亡蛋白的抑制剂作为抗肝细胞凋亡的药物, 阻止肝细胞凋亡过程, 延缓肝损伤, 从而成为治疗ALD新的有效方法。

## 5 参考文献

- 1 Mehendale HM, Limaye PB. Calpain: a death protein that mediates progression of liver injury. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 232-236
- 2 Wilfred de Alwis NM, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 44-54
- 3 Ji C, Kaplowitz N. Betaine decreases hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and liver injury in alcohol-fed mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1488-1499
- 4 Ji C, Kaplowitz N. ER stress: can the liver cope? *J Hepatol* 2006; 45: 321-333
- 5 Ji C. Dissection of endoplasmic reticulum stress signaling in alcoholic and non-alcoholic liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(suppl 1): S16-S24
- 6 Kruse KB, Dear A, Kaltenbrun ER, Crum BE, George PM, Brennan SO, McCracken AA. Mutant fibrinogen cleared from the endoplasmic reticulum via endoplasmic reticulum-associated protein degradation and autophagy: an explanation for liver disease. *Am J Pathol* 2006; 168: 1299-1308
- 7 Tazi KA, Bièche I, Paradis V, Guichard C, Laurendeau I, Dargère D, Legrand A, Fay M, Pedruzzi E, Robin MA, Cazals-Hatem D, Tellier Z, Bernuau D, Feldmann G, Vidaud M, Lebre C, Ogier-Denis E, Moreau R. In vivo altered unfolded protein response and apoptosis in livers from lipopolysaccharide-challenged cirrhotic rats. *J Hepatol* 2007; 46: 1075-1088
- 8 Seth D, Leo MA, McGuinness PH, Lieber CS, Brennan Y, Williams R, Wang XM, McCaughan GW, Gorrell MD, Haber PS. Gene expression profiling of alcoholic liver disease in the baboon (*Papio hamadryas*) and human liver. *Am J Pathol* 2003; 163: 2303-2317
- 9 Dey A, Cederbaum AI. Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl 1): S63-S74
- 10 Lluís JM, Colell A, García-Ruiz C, Kaplowitz N, Fernández-Checa JC. Acetaldehyde impairs mitochondrial glutathione transport in HepG2 cells through endoplasmic reticulum stress. *Gastroenterology* 2003; 124: 708-724
- 11 Ji C, Kaplowitz N. Hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and alcoholic liver injury. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1699-1708
- 12 Sakuta H, Suzuki T. Alcohol consumption and plasma homocysteine. *Alcohol* 2005; 37: 73-77
- 13 Ji C, Deng Q, Kaplowitz N. Role of TNF- $\alpha$  in ethanol-induced hyperhomocysteinemia and murine alcoholic liver injury. *Hepatology* 2004; 40: 442-451
- 14 Ji C, Shinohara M, Kuhlenskamp J, Chan C, Kaplowitz N. Mechanisms of protection by the betaine-homocysteine methyltransferase/betaine system in HepG2 cells and primary mouse hepatocytes. *Hepatology* 2007; 46: 1586-1596
- 15 Esfandiari F, You M, Villanueva JA, Wong DH, French SW, Halsted CH. S-adenosylmethionine attenuates hepatic lipid synthesis in micropigs fed ethanol with a folate-deficient diet. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1231-1239
- 16 Chwatko G, Boers GH, Strauss KA, Shih DM, Jakubowski H. Mutations in methylenetetrahydrofolate reductase or cystathionine beta-synthase gene, or a high-methionine diet, increase homocysteine thiolactone levels in humans and mice. *FASEB J* 2007; 21: 1707-1713
- 17 周晓琳. 78kDa葡萄糖调节蛋白的神经元保护作用研究. 上海: 上海交通大学, 2007: 59-61
- 18 Azuma M, Shearer TR. The role of calcium-activated protease calpain in experimental retinal pathology. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 150-163
- 19 Grondin M, Marion M, Denizeau F, Averill-Bates DA. Tributyltin induces apoptotic signaling in hepatocytes through pathways involving the endoplasmic reticulum and mitochondria. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 222: 57-68
- 20 Boehning D, Patterson RL, Sedaghat L, Glebova NO, Kurosaki T, Snyder SH. Cytochrome c binds to inositol (1,4,5) trisphosphate receptors, amplifying calcium-dependent apoptosis. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 1051-1061
- 21 Bailly M. Connecting cell adhesion to the actin polymerization machinery: vinculin as the missing link? *Trends Cell Biol* 2003; 13: 163-165
- 22 Gressner OA, Lahme B, Siluschek M, Rehbein K, Herrmann J, Weiskirchen R, Gressner AM. Activation of TGF- $\beta$  within cultured hepatocytes and in liver injury leads to intracrine signaling with expression of connective tissue growth factor. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 2717-2130
- 23 姜山, 谢青. 内质网应激与细胞凋亡. 国外医学·流行病学传染病学分册 2004; 31: 330-333
- 24 Haidara K, Marion M, Gascon-Barré M, Denizeau F, Averill-Bates DA. Implication of caspases and subcellular compartments in tert-butylhydroperoxide induced apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 229: 65-76

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕