

# 内质网应激与肝损伤研究进展

钟卫卫, 林世德

钟卫卫, 林世德, 遵义医学院附属医院感染科 贵州省遵义市 563003

作者贡献分布: 本文综述由钟卫卫完成; 林世德审校。

通讯作者: 林世德, 563003, 贵州省遵义市, 遵义医学院附属医院感染科. linshide8@yahoo.com.cn

电话: 0852-8609183

收稿日期: 2009-12-29 修回日期: 2010-02-10

接受日期: 2010-02-23 在线出版日期: 2010-04-08

## Role of endoplasmic reticulum stress in hepatocytes in the pathogenesis of liver injury

Wei-Wei Zhong, Shi-De Lin

Wei-Wei Zhong, Shi-De Lin, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Shi-De Lin, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. linshide8@yahoo.com.cn

Received: 2009-12-29 Revised: 2010-02-10

Accepted: 2010-02-23 Published online: 2010-04-08

### Abstract

The necrosis and apoptosis of hepatocytes play an important role in the pathogenesis of liver injury. In recent years, numerous studies have shown that hepatocyte stress, such as endoplasmic reticulum stress, mitochondrial stress and oxidative stress, may occur in the process of liver injury. The research on endoplasmic reticulum stress has become a new hot topic. This paper will review the role of endoplasmic reticulum stress in hepatocytes in the pathogenesis of a variety of liver injuries.

**Key Words:** Liver injury; Stress; Endoplasmic reticulum; Apoptosis

Zhong WW, Lin SD. Role of endoplasmic reticulum stress in hepatocytes in the pathogenesis of liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(10): 1021-1025

### 摘要

肝脏疾病组织学损伤, 在细胞水平上可分为坏死和凋亡。近年来, 大量研究表明, 应激可能是肝损伤发生过程中的重要环节, 如内质网应

激、线粒体应激和氧化应激等, 其中内质网应激是医学研究的一个新热点。本文将以内质网应激为切入点, 探讨内质网应激的作用功能, 内质网应激对细胞凋亡的影响, 以及内质网应激与各种肝损伤之间的关系并对之进行综述。

**关键词:** 肝损伤; 应激; 内质网; 细胞凋亡

钟卫卫, 林世德. 内质网应激与肝损伤研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(10): 1021-1025

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1021.asp>

### 0 引言

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是一种重要的亚细胞器, 广泛分布于除成熟红细胞以外的所有真核细胞的细胞质中, ER生理作用是对细胞内合成的大约1/3的蛋白质进行修饰、折叠和寡聚化从而使之形成正确的构象, 并且参与脂质代谢和类固醇激素的合成以及钙的储存<sup>[1,2]</sup>。ER也是一个比较敏感的细胞器, 凡影响ER功能的因素都能引起ER应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)<sup>[3]</sup>。如影响蛋白质翻译后修饰的因素二巯基苏糖醇(DTT)、同型半胱氨酸(homocystine)、葡萄糖胺(glucosamine)等, 均可致蛋白合成障碍; 病毒感染如肝炎病毒感染, 细胞则发生水分丢失, 出现脱水以及粗面ER上的核糖体脱落, 进而导致蛋白合成起始场所的缺失; 细菌性感染和有毒物质侵袭, 肝细胞产生浆细胞和解毒功能受到影响, ER变得肥大, 均可引起ERS<sup>[4-8]</sup>。上述因素作用可引起ER摄取/释放Ca<sup>2+</sup>障碍或蛋白质加工/运输障碍, 从而导致ER腔内错误折叠与未折叠蛋白聚集以及Ca<sup>2+</sup>平衡紊乱, 激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)<sup>[3]</sup>。UPR可通过某些特定基因的转录而增强蛋白质折叠的能力, 保持ER稳态, 维持细胞正常功能的作用。但当稳态不能重建, UPR信号传导途径将通过肝细胞凋亡而引起细胞损伤<sup>[9-11]</sup>。

### 1 ERS的效应

1.1 UPR UPR是由未折叠或错误折叠蛋白不能

### ■背景资料

内质网应激是一种信号反应通路系统, 属于细胞自我保护机制, 但应激反应过强或应激反应时间过长, 都会导致细胞损伤。大量的研究发现, 内质网应激, 在各种原因所致肝损伤中, 占有十分重要的作用, 其机制也得到越来越多的关注。

### ■同行评议者

张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

## ■研发前沿

内质网应激(ERS)作为细胞对内外有害因素作用的一种自稳机制,与肝损伤的发生和发展密切相关。目前,内质网应激在各种肝损伤,如多种病毒所致肝损伤、中毒性肝损伤、肝纤维化、应急所致肝损伤中的作用,已得到更为深入的探讨,但内质网应激,在肝损伤的终极环节-肝衰竭中,除了一方面可导致细胞凋亡外,另一方面,是否也影响了残余肝细胞的再生,进而加剧肝衰竭,其机制尚未阐明,这需要进行更为深入的探讨,以便为肝损伤的治疗提供全新的指导。

## ■相关报道

宋小燕等探讨了内质网应激反应通路及细胞转归;闵敏等报道了内质网应激在多种原因所致肝损伤中的作用。

按正常途径移出ER,在ER腔内聚集所致<sup>[12,13]</sup>,是目前研究较为深入的一种信号转导通路,主要涉及ER与胞核、核糖体和高尔基体等多种细胞器之间的信号传递<sup>[14]</sup>。ER膜上存在三种感受腔内未折叠蛋白堆积的感受器蛋白,即跨膜蛋白激酶1(inositol requiring enzyme 1, IRE-1, 又称核酸内切酶)、激活作用转录因子(activating transcription factor-6, ATF-6)和双链RNA依赖的蛋白激酶样ER激酶(PKR-like ER kinase, PERK)<sup>[15,16]</sup>。当错误或未折叠蛋白在ER中积聚时,这些感应蛋白可感知ERS信号,通过三条途径保护ERS下的细胞<sup>[17]</sup>:(1)通过编码伴侣蛋白的基因如GRP78/BIP和GRP94转录上调,以促进蛋白质正确折叠:在非应激状态下,2型穿膜蛋白ATF-6与BIP形成稳定的复合物,通过BIP对ATF-6上高尔基体定位信号(golgi localization signal, GLS)的抑制作用而停留在ER膜上。ER腔内未折叠蛋白堆积信息能使ATF-6与BIP分离,解除BIP对GLS的抑制,从而使ATF-6转移到高尔基体得以活化<sup>[14,18]</sup>。ATF-6活化后分解出的胞质区域移位到细胞核,激活一些基因启动子区域的ERS反应元件,如GRP/BIP和GRP94和钙网膜蛋白等,使其转录活化,进而促进蛋白在ER腔内的正确折叠。(2)阻碍蛋白翻译,减少ER内蛋白合成的负担:PERK属于eIF2a(eukaryotic translation initiation factor 2, eIF2a)蛋白激酶家族成员,活化后能特异性地磷酸化eIF2a上51位丝氨酸,下调细胞内蛋白合成的整体水平<sup>[19-21]</sup>。当病毒感染或ER内钙耗竭引起ERS时,存在于胞质中的与PERK同源的PEK(pancreatic Eif2a kinase, PEK)也参与了eIF2a的磷酸化。有研究表明<sup>[22]</sup>: PERK活化后能特异性地抑制细胞周期素D1的翻译表达,导致G<sub>1</sub>期的停顿。PERK磷酸化eIF2a后抑制细胞内大部分蛋白的翻译生成,同时PERK激活后还会激活JNK(c-Jun NH-terminal kinases, JNK)及P38信号传导通路,诱导UPR基因的转录。(3)ER相关降解,以降低ER内非折叠蛋白的沉积<sup>[23]</sup>。最近有研究表明,ER可能通过JNK的激活而快速地删除多余的或损坏的细胞器和部分胞质而起到降低内质网内未折叠蛋白的目的。因此,通过对未折叠蛋白快速的降解,提高蛋白折叠能力,增强对新生蛋白的承载以及对坏死ER的清除,早期UPR可逆转ER内环境稳态的失衡,减轻ERS,从而起到抵御应激诱导所造成的有害影响。

## 2 ERS引起细胞凋亡

ERS细胞一方面积极调动UPR以抵御应激诱导所造成的有害影响,另一方面当UPR不足以重建ER稳态,UPR信号通路则将通过细胞凋亡途径而引起细胞损伤甚至死亡<sup>[24,25]</sup>。而UPR所引起的细胞保护性机制与细胞凋亡之间的过渡机制仍不清楚,有研究表明<sup>[26,27]</sup>,IRE-1信号通路在UPR所引起细胞保护性机制与细胞凋亡之间的转换中占有很重要的作用。

ERS引起的细胞凋亡有一套自身的信号传递通路,称为ER相关性死亡(ER-associated death, ERAD)途径。ERAD途径包含ERS诱导CHOP/GADD153表达、JNK的活化和/或caspase-12蛋白水解酶的活化<sup>[2,23,28-29]</sup>。有研究表明ERS引起凋亡时胞质内的caspase-7转移至ER表面,激活caspase-12<sup>[30,31]</sup>。大量研究证实<sup>[32-36]</sup>,caspase-12是ERS介导细胞凋亡的一个主要调节因子。ERS时可通过Bcl-2蛋白家族中凋亡成员Bax/Bak影响内质网内Ca<sup>2+</sup>的释放,激活需钙蛋白酶(calpain),裂解前caspase-12酶原或通过GRP78/caspase-7复合物介导使caspase-12激活。激活的需钙蛋白酶(calpain)通过对线粒体内一系列蛋白激酶的激活,协同激活的JNK调节细胞凋亡。CHOP/GADD153是转录因子家族C/EBP成员之一,在正常生理状态下基本检测不到,但在ERS时,可被显著诱导表达,并参与调节下游相关凋亡基因的表达,促进凋亡<sup>[37-39]</sup>。

## 3 ERS与肝损伤

ERS是独立于细胞膜受体或线粒体途径的第3条凋亡信号途径<sup>[1,33,40]</sup>。近年来越来越多的研究发现ERS介导的细胞凋亡与乙型肝炎、丙型肝炎、非酒精性脂肪性肝病、烧伤所引起的肝损伤等都有密切的联系。

3.1 ERS与各种肝炎病毒感染所致肝损伤 各种肝炎病毒感染后,大量的病毒复制产物蛋白质堆积在病毒感染的细胞内,即可导致UPR<sup>[6]</sup>。乙型肝炎病毒对细胞的损伤可能和乙型肝炎病毒感染和长期携带导致的ERS有关<sup>[3]</sup>。当感染乙型肝炎病毒后,乙型肝炎病毒表面抗原的大、中、小3种形式的包膜蛋白中,大表面蛋白过表达,使大、中、小蛋白的比例不能达到恰当水平,三者无法结合成可分泌的病毒颗粒。一方面导致亚病毒和病毒颗粒的分泌受阻而积聚,造成肝细胞的毛玻璃样变性和对炎性细胞因子的高敏,从而造成肝脏实质损伤;另一方面变异蛋

白的表达还会妨碍内质网内正常可折叠蛋白的活性, 进一步促进UPR. ER是丙型肝炎病毒生命周期相关的最主要的细胞器<sup>[6]</sup>, 丙型肝炎病毒感染后, 可能会诱导生成一些与ER膜相关的病毒复制产物NS3和NS5B, 参与UPR途径, 从而增强病毒复制, 加重UPR.

**3.2 ERS与非酒精性脂肪性肝病** 随着生活水平的提高, 无节制高脂饮食已成为肥胖, 胰岛素抵抗, 非酒精性肝病等慢性疾病的重要诱因<sup>[41]</sup>. 非酒精性脂肪性肝病已越来越得到大家的认识, 由单纯的脂肪变性发展为非酒精性脂肪性肝炎再到肝硬化甚至肝细胞癌, 脂肪酸代谢紊乱已被公认为是其病变发展的基础<sup>[41,42]</sup>. 内质网是脂肪酸代谢的第一场所<sup>[43]</sup>, ER小叶内大量的三酰甘油合成酶如磷脂酸磷酸酶, 脂酰CoA转移酶无疑使ER在脂肪酸代谢中起着重大的作用, 且脂肪酸在ER代谢产生的一定量的活性氧可攻击生物膜磷脂中的不饱和脂肪酸, 形成脂质过氧化物, 诱发ERS<sup>[44]</sup>. ERS启动三条信号通路中, UPR和ER超负荷反应(endoplasmic reticulum overload response, EOR)由蛋白异常堆积引发, 固醇调节级联反应则是由内质网表面合成的胆固醇损耗所致<sup>[45,46]</sup>. 固醇调节级联反应信号通路被激活后, 固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein, SREBP-1c)表达上调, 增加脂肪酸合成酶的表达, 脂肪酸合成异常增多, 肝脏脂质代谢紊乱, 引起非酒精性脂肪性肝病<sup>[47]</sup>. 最近有研究表明<sup>[48]</sup>: ATF6的高表达可能参与了NASH(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的发病机制.

**3.3 ERS与中毒性肝损害** 随着多种药物的滥用及外源性毒物侵袭机会的增加, 中毒性肝损害已成为仅次于病毒性肝炎所致肝损害的又一重要因素<sup>[49]</sup>. 最新研究发现, 应激可能是中毒性肝损害发生的重要环节<sup>[45,50-52]</sup>. 各种毒性物质, 如CCl<sub>4</sub>, D-氨基半乳糖, 内毒素脂多糖甚至一些生物毒性物质如动物胆等都可导致肝损伤, 因肝脏是体内最大的药物代谢器官, 是外源性毒物/药物攻击的主要靶器官. 多数外源性化合物须通过内质网膜上的混合功能氧化酶系统(如CYP450酶系)进行生物转化和代谢以形成无活性成分排出体外, 由此可见内质网在肝脏解毒作用中的地位十分重要, 但此过程另一方面也可能会影响内质网的结构或功能, 诱导内质网发生应激反应, 继而引起细胞凋亡、肝损伤等一系列级联反应. 研究表明<sup>[53-56]</sup>, 经CCl<sub>4</sub>及D-

氨基半乳糖等生物毒性物质染毒后的动物, 组织GRP78蛋白有明显的表达, 且同时伴有caspase-12酶原的活化和表达减少, 表明CCl<sub>4</sub>等生物毒性物质能引起ERS反应, 且ER应激诱导的细胞凋亡参与了中毒性肝损伤的发生机制.

**3.4 ERS与肝硬化** 肝硬化的主要病理是胶原纤维的异常增生, 而胶原纤维合成与内质网的功能直接相关<sup>[58]</sup>. 肝细胞损伤是肝纤维化的重要启动因素, 脂质过氧化物、酒精代谢产物的乙醛加合物等均可激发肝实质细胞胶原基因的表达, 导致胶原纤维异常增生<sup>[59]</sup>. 内质网在蛋白的合成及胶原纤维的正确折叠中占有很重要的作用, 他也是脂肪酸代谢的重要场所, 脂质过氧化物在细胞的堆积, 可诱发ERS. 研究发现<sup>[57]</sup>, CCl<sub>4</sub>诱导性肝硬化中GRP78蛋白和mRNA表达明显增高, 说明肝细胞内质网应激可能与肝硬化的发展过程有关. 而另有研究证实<sup>[58]</sup>, 在CCl<sub>4</sub>诱导性肝硬化的模型中, 通过降低ER诱发因素同型半胱氨酸的表达, 肝损害可得到明显缓解.

**3.5 ERS与烧伤** 肝细胞凋亡在烧伤后所致的肝脏功能障碍和肝损伤中占有很重要的作用<sup>[60]</sup>, 而其潜在的机制, 已越来越多的证明与ERS有关<sup>[15,61-63]</sup>. 研究证明, 严重烧伤后, caspase-3的活性明显升高, 且内质网应激标志蛋白GRP78/BIP等在烧伤后开始表达上调, 且有持续的表达. 烧伤所致ER Stress和UPR的激活无疑为烧伤的研究带来新的领域, 也为烧伤的临床诊治开辟更为广阔的思路, 吸引着更多学者进行更为深入的探讨.

## 4 结论

肝损伤的终极环节-肝衰竭, 重大表现除了大片肝脏组织坏死外, 另一重要特征, 即存在肝再生障碍. 随着ERS在肝损伤中的作用-可致细胞凋亡, 越来越明确, ERS与残余肝细胞肝再生障碍之间的联系成为人们关注的焦点. ERS是否一方面可致细胞凋亡; 另一方面也可影响残余肝细胞的再生, 进而加剧肝衰竭, 其机制尚未阐明, 这需要进行更为深入的探讨, 以便为肝损伤的治疗提供全新的指导.

## 5 参考文献

- 1 袁国林, 邹萍. 内质网应激反应介导细胞凋亡的机制研究进展. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2003; 23: 614-617
- 2 杨艳华, 李国丽, 王晓鹏. Ca<sup>2+</sup>与未折叠蛋白应答介导内质网应激与细胞凋亡. 河北医科大学学报 2008; 29: 460-463
- 3 方欢, 申宗候. 内质网应激. 医学分子生物学杂志

## ■创新盘点

本文比较全面地总结了ERS发生的相关性信号转导通路及机制, 以及在常见肝病发生中的作用, 并提出内质网应激在肝损伤的终极环节-肝衰竭中的可行机制, 为肝损伤的治疗提供全新的指导.

## ■应用要点

本文通过介绍内质网应激在各种肝损伤中的研究结果,提出内质网应激是各种肝损伤发生发展的重要因素,对内质网应激的干预将可能成为预防肝损伤的重要环节,对判断病情及治疗均有重要的意义。

- 2004; 1: 36-39
- 4 晏春根. 高同型半胱氨酸血症、内质网应激与肝损伤. *中国全科医学* 2006; 9: 513-515
- 5 Lawrence de Koning AB, Werstuck GH, Zhou J, Austin RC. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clin Biochem* 2003; 36: 431-441
- 6 王茜婷, 张卫光. 内质网应激介导肝细胞凋亡. *中国组织工程研究与临床康复* 2008; 12: 3549-3552
- 7 林丽, 唐朝枢, 袁文俊. 内质网应激. *生理科学进展* 2003; 34: 333-335
- 8 Watanabe Y, Suzuki O, Haruyama T, Akaike T. Interferon-gamma induces reactive oxygen species and endoplasmic reticulum stress at the hepatic apoptosis. *J Cell Biochem* 2003; 89: 244-253
- 9 Lin JH, Li H, Yasumura D, Cohen HR, Zhang C, Panning B, Shokat KM, Lavail MM, Walter P. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. *Science* 2007; 318: 944-949
- 10 Boyce M, Bryant KF, Jousse C, Long K, Harding HP, Scheuner D, Kaufman RJ, Ma D, Coen DM, Ron D, Yuan J. A selective inhibitor of eIF2alpha dephosphorylation protects cells from ER stress. *Science* 2005; 307: 935-939
- 11 王虎, 蔡定芳. Ca<sup>2+</sup>与内质网途径的细胞凋亡. *国际病理科学与临床杂志* 2006; 26: 283-290
- 12 Rutkowski DT, Kaufman RJ. A trip to the ER: coping with stress. *Trends Cell Biol* 2004; 14: 20-28
- 13 Okada T, Yoshida H, Akazawa R, Negishi M, Mori K. Distinct roles of activating transcription factor 6 (ATF6) and double-stranded RNA-activated protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) in transcription during the mammalian unfolded protein response. *Biochem J* 2002; 366: 585-594
- 14 温韬, 赵金垣. 内质网应激与中毒性肝损伤. *肝脏* 2008; 13: 160-161
- 15 祝筱梅, 姚永明, 盛志勇. 内质网应激与急性损伤后免疫反应. *生理科学进展* 2009; 40: 51-54
- 16 Shen J, Snapp EL, Lippincott-Schwartz J, Prywes R. Stable binding of ATF6 to BiP in the endoplasmic reticulum stress response. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 921-932
- 17 Reddy RK, Mao C, Baumeister P, Austin RC, Kaufman RJ, Lee AS. Endoplasmic reticulum chaperone protein GRP78 protects cells from apoptosis induced by topoisomerase inhibitors: role of ATP binding site in suppression of caspase-7 activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 20915-20924
- 18 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
- 19 Harding HP, Zhang Y, Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature* 1999; 397: 271-274
- 20 McCullough KD, Martindale JL, Klotz LO, Aw TY, Holbrook NJ. Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 1249-1259
- 21 马涛, 薛承锐. 内质网未折叠蛋白反应与凋亡信号机制研究进展. *医学综述* 2008; 14: 3565-3567
- 22 Brewer JW, Diehl JA. PERK mediates cell-cycle exit during the mammalian unfolded protein response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 12625-12630
- 23 Cudna RE, Dickson AJ. Endoplasmic reticulum signaling as a determinant of recombinant protein expression. *Biotechnol Bioeng* 2003; 81: 56-65
- 24 李载权, 周爱儒, 唐朝枢. 内质网应激反应分子机理研究进展. *中国生物化学与分子生物学报* 2004; 20: 283-288
- 25 Zhang K, Kaufman RJ. Signaling the unfolded protein response from the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2004; 279: 25935-25938
- 26 Lin JH, Li H, Yasumura D, Cohen HR, Zhang C, Panning B, Shokat KM, Lavail MM, Walter P. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. *Science* 2007; 318: 944-949
- 27 Wu J, Kaufman RJ. From acute ER stress to physiological roles of the Unfolded Protein Response. *Cell Death Differ* 2006; 13: 374-384
- 28 Oyadomari S, Araki E, Mori M. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in pancreatic beta-cells. *Apoptosis* 2002; 7: 335-345
- 29 Breckenridge DG, Germain M, Mathai JP, Nguyen M, Shore GC. Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. *Oncogene* 2003; 22: 8608-8618
- 30 Rao RV, Hermel E, Castro-Obregon S, del Rio G, Ellerby LM, Ellerby HM, Bredesen DE. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. Mechanism of caspase activation. *J Biol Chem* 2001; 276: 33869-33874
- 31 Morishima N, Nakanishi K, Takenouchi H, Shibata T, Yasuhiko Y. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *J Biol Chem* 2002; 277: 34287-34294
- 32 Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yankner BA, Yuan J. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature* 2000; 403: 98-103
- 33 宋小燕, 赵永波. 未折叠蛋白反应与细胞转归. *国际神经病学神经外科学杂志* 2007; 34: 99-102
- 34 Kouroku Y, Fujita E, Jimbo A, Kikuchi T, Yamagata T, Momoi MY, Kominami E, Kuida K, Sakamaki K, Yonehara S, Momoi T. Polyglutamine aggregates stimulate ER stress signals and caspase-12 activation. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1505-1515
- 35 Shiraishi H, Okamoto H, Yoshimura A, Yoshida H. ER stress-induced apoptosis and caspase-12 activation occurs downstream of mitochondrial apoptosis involving Apaf-1. *J Cell Sci* 2006; 119: 3958-3966
- 36 Rao RV, Peel A, Logvinova A, del Rio G, Hermel E, Yokota T, Goldsmith PC, Ellerby LM, Ellerby HM, Bredesen DE. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program: role of the ER chaperone GRP78. *FEBS Lett* 2002; 514: 122-128
- 37 Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ* 2004; 11: 381-389
- 38 Zinszner H, Kuroda M, Wang X, Batchvarova N, Lightfoot RT, Remotti H, Stevens JL, Ron D. CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. *Genes Dev* 1998; 12: 982-995
- 39 Endo M, Oyadomari S, Suga M, Mori M, Gotoh T. The ER stress pathway involving CHOP is activated in the lungs of LPS-treated mice. *J Biochem* 2005; 138: 501-507
- 40 翟丽, 杨月, 郭秀丽, 刘新泳. 内质网应激介导的细胞凋亡途径及新靶点药物. *中国药理学杂志* 2008; 43: 1361-1364
- 41 陈璐璐, 李凝旭, 邓向群. 限食对高脂喂养大鼠肝

- 脏内质网应激的影响. 中国病理生理杂志 2008; 24: 568-572
- 42 闵敏, 陈东风, 王军, 艾正琳, 樊丽琳, 严丽丽. 葡萄糖调节蛋白78在大鼠非酒精性脂肪性肝炎中的表达及意义. 第三军医大学学报 2009; 31: 79-81
- 43 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695
- 44 王万风, 陈东风. 内质网应激线粒体功能紊乱与非酒精性脂肪性肝病. 重庆医学 2009; 38: 423-424
- 45 林胜利, 卓德祥, 王晓红, 吴逸国, 王柯, 吴耀南, 张卫光, 李载权, 唐朝枢. 氧化损伤与内质网应激在四氯化碳致大鼠肝脂肪变性中的作用机制. 中国生物化学与分子生物学报 2006; 22: 422-430
- 46 Pahl HL. Signal transduction from the endoplasmic reticulum to the cell nucleus. *Physiol Rev* 1999; 79: 683-701
- 47 Marciniak SJ, Ron D. Endoplasmic reticulum stress signaling in disease. *Physiol Rev* 2006; 86: 1133-1149
- 48 艾正琳, 陈东风. SREBP-1c在大鼠非酒精性脂肪性肝病中的表达及意义. 第三军医大学学报 2006; 28: 1063-1065
- 49 闵敏, 陈东风, 朱超慧, 艾正琳, 王军, 樊丽琳. 活化转录因子6在非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织中的表达及意义. 重庆医学 2009; 38: 389-391
- 50 Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349: 474-485
- 51 Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2002; 65: 166-176
- 52 Tardif KD, Waris G, Siddiqui A. Hepatitis C virus, ER stress, and oxidative stress. *Trends Microbiol* 2005; 13: 159-163
- 53 温韬, 张海燕, 卢静, 李胜利, 王晶晶, 朴正福. 内质网应激在四氯化碳致大鼠急性肝损伤中的作用探讨. 胃肠病学和肝病杂志 2008; 17: 786-789
- 54 周惠娟, 谢青, 姜山, 李光明, 周霞秋, 刘海防, 俞红, 郭清. Caspase-12在D-氨基半乳糖联合脂多糖诱导小鼠急性肝功能衰竭中的表达及作用. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 685-688
- 55 Xie Q, Khaoustov VI, Chung CC, Sohn J, Krishnan B, Lewis DE, Yoffe B. Effect of tauroursodeoxycholic acid on endoplasmic reticulum stress-induced caspase-12 activation. *Hepatology* 2002; 36: 592-601
- 56 刘华川, 张鸿, 关一夫, 平贺紘一. CCl4诱发galectin-3基因敲除鼠急性肝损伤中GRP78和BAD表达. 中国医科大学学报 2008; 37: 204-207
- 57 张海燕, 温韬, 丁淑芹, 卢静, 李胜利, 王晶晶, 武彦宁, 朴正福. 内质网及氧化应激在大鼠慢性肝损伤中的变化. 肝脏 2009; 14: 23-26
- 58 王晓红, 张卫光, 林胜利, 田珑, 李载权, 张书永. 四氯化碳诱导性肝硬化大鼠肝组织葡萄糖调节蛋白78表达的研究. 解剖学报 2006; 37: 290-293
- 59 李岩, 王垂杰. 肝纤维化发病机制研究述要. 中医药学刊 2003; 21: 422-425
- 60 Erman F, Balkan J, Cevikbas U, Koçak-Toker N, Uysal M. Betaine or taurine administration prevents fibrosis and lipid peroxidation induced by rat liver by ethanol plus carbon tetrachloride intoxication. *Amino Acids* 2004; 27: 199-205
- 61 Klein D, Schubert T, Horch RE, Jauch KW, Jeschke MG. Insulin treatment improves hepatic morphology and function through modulation of hepatic signals after severe trauma. *Ann Surg* 2004; 240: 340-349
- 62 万义福, 许宝华, 张玉珍, 万福生, 李国辉. 大鼠严重烧伤后心肌细胞GRP94表达变化及其意义. 中国比较医学杂志 2008; 18: 43-47
- 63 殷嫦嫦, 何海翔, 许宝华, 杨晓红, 李国辉, 万福生. 严重烧伤诱导大鼠心肌细胞内质网应激反应. 南昌大学学报(理科版) 2007; 31: 481-485

## ■同行评价

本文选题尚可, 内容完整, 有一定参考价值.

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.