

# 内质网应激与肝脏疾病研究进展

王洪岩, 刘晓琨, 杜雅菊, 赵磊

王洪岩, 杜雅菊, 赵磊, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科, 黑龙江省哈尔滨市 150086

刘晓琨, 哈尔滨医科大学附属第二医院急诊内科, 黑龙江省哈尔滨市 150086

杜雅菊, 教授, 医学博士, 主要从事消化系统肿瘤的临床和基础研究. 黑龙江省教育厅科学技术研究基金资助项目, No. 11541211  
作者贡献分布: 本文综述由王洪岩与赵磊完成; 杜雅菊与刘晓琨审核.

通讯作者: 杜雅菊, 教授, 主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路148号, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科. duyaju@medmail.com.cn

电话: 0451-86605404

收稿日期: 2011-11-07 修回日期: 2011-12-19

接受日期: 2012-02-27 在线出版日期: 2012-02-28

## Endoplasmic reticulum stress in liver disease

Hong-Yan Wang, Xiao-Jun Liu, Ya-Ju Du, Lei Zhao

Hong-Yan Wang, Ya-Ju Du, Lei Zhao, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Xiao-Jun Liu, Department of Emergency Medicine, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Supported by: the Science and Technology Research Project of Educational Department of Heilongjiang Province, No. 11541211

Correspondence to: Ya-Ju Du, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 148 Baojian Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. duyaju@medmail.com.cn

Received: 2011-11-07 Revised: 2011-12-19

Accepted: 2012-02-27 Published online: 2012-02-28

## Abstract

Endoplasmic reticulum stress (ERS) is an important self-defense mechanism of the cell. ERS initially activates survival pathway, but sustained ERS will induce apoptosis. ERS and apoptosis induced by ERS are involved in the pathogenesis of many liver diseases, including viral hepatitis, alcohol-induced liver injury, nonalcoholic fatty liver disease, drug-induced liver disease, acute hepatic failure, and hepatocellular carcinoma. It is of important theoretical and practical significance for curing liver diseases to find some new drugs targeting ERS-induced apoptosis. The present review will discuss the survival and death pathways mediated by ERS, the role of

ERS in the pathogenesis of hepatic diseases, and therapeutic interventions for these diseases.

**Key Words:** Endoplasmic reticulum stress; Apoptosis; Liver disease; Pathogenesis; Therapeutic intervention

Wang HY, Liu XJ, Du YJ, Zhao L. Endoplasmic reticulum stress in liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(6): 451-459

## 摘要

内质网应激是一种重要的细胞自我防御机制, 内质网应激时, 首先启动生存途径, 但是持续的内质网应激将启动细胞凋亡途径. 肝细胞内有大量的内质网, 许多肝脏疾病均与内质网应激及其介导的细胞凋亡有关, 如病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、药物性肝病、急性肝衰竭、肝癌等, 针对内质网应激途径来进行凋亡保护或促进凋亡以寻找新靶点药物来治疗肝脏疾病在理论上成为可能. 本文将从内质网应激反应的生存途径、凋亡途径、内质网应激及其介导的细胞凋亡在肝脏疾病发病机制中的作用以及在肝病干预治疗上的意义等方面进行综述.

**关键词:** 内质网应激; 细胞凋亡; 肝脏疾病; 发病机制; 干预治疗

王洪岩, 刘晓琨, 杜雅菊, 赵磊. 内质网应激与肝脏疾病研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(6): 451-459

http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/451.asp

## 0 引言

内质网是细胞内功能十分活跃和重要的细胞器, 与蛋白质的合成、储存、加工修饰、折叠、组装和运输密切相关, 同时对钙离子的储存也起到重要作用, 另外内质网腔中其他离子对分子伴侣协助蛋白质的折叠也有重要作用. 内质网这些极其重要的功能若紊乱将导致未折叠或者错误折叠的蛋白质在内质网中的堆积, 从而引发内质网应激<sup>[1]</sup>(endoplasmic reticulum stress, ERS). 内质网应激反应首先启动生存途径, 通

## ■背景资料

针对内质网应激途径来进行凋亡保护或促进凋亡以寻找新靶点药物来治疗肝脏疾病在理论上成为可能. 本文将从内质网应激反应的生存途径、内质网应激反应的凋亡途径、内质网应激及其介导的细胞凋亡在肝脏疾病发病机制中的作用以及在肝病干预治疗上的意义等方面进行综述.

## ■同行评议者

唐世刚, 教授, 湖南省人民医院

## ■相关报道

Malhi等对内质网应激的生存及凋亡信号转导途径进行详尽的叙述,并对内质网应激及其介导的细胞凋亡在许多肝脏疾病中所扮演的作用进行了简要说明。

过增强蛋白质的正确折叠,减少蛋白质的合成,清除错误折叠的蛋白质使内质网稳态恢复平衡;但是,对于那些不能达到内质网稳态平衡的细胞,持续的内质网应激将通过启动细胞凋亡途径来消除这些“妥协的细胞”。现已发现,内质网应激及其介导的细胞凋亡途径与许多肝脏疾病的发生发展都有密切的关系,如病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、药物性肝病、急性肝衰竭、肝癌等<sup>[2-5]</sup>。因此针对内质网应激途径来进行凋亡保护或促进凋亡以寻找新靶点药物来治疗肝脏疾病在理论上成为可能。本文将从内质网应激反应的生存途径、内质网应激反应的凋亡途径、内质网应激及其介导的细胞凋亡在肝脏疾病发病机制中的作用以及在肝病干预治疗上的意义等方面进行综述。

## 1 内质网应激反应的生存途径

目前研究认为,引发肝细胞发生ERS反应的因素有:病毒感染、酒精、药物、缺乏生长因子、缺血再灌注、低氧/复氧、钙失衡、自由基、氧化应激、代谢障碍、突变基因表达的结构异常蛋白在内质网堆积<sup>[6]</sup>等。这些因素作用的共同机制是内质网内的钙摄取和释放障碍或蛋白质加工运输障碍。内质网应激反应生存途径也称未折叠蛋白反应(unfolded proteins response, UPR)。UPR的意义有2方面:一方面,对机体而言,正常细胞的UPR是有益的,可以使细胞稳态恢复平衡,避免启动凋亡途径引起细胞凋亡;另一方面,异常增殖的细胞发生UPR则是有害的,比如会诱导肿瘤细胞的生存途径而抑制凋亡,从而促进肿瘤的发生。内质网应激反应处理未折叠或错误折叠蛋白质的过程很复杂,主要有3个机制:(1)上调伴侣蛋白的表达(主要是GRP78和94)以促进未折叠蛋白折叠;(2)除伴侣蛋白外的细胞整体蛋白合成水平下调以减轻蛋白折叠负荷;(3)通过内质网相关降解作用(endoplasmic reticulum associated degradation, ERAD)降解未折叠或错误折叠蛋白。这些过程主要由以下3个转录因子activating transcription factor 6(ATF6), type- I ER transmembrane protein kinase(IRE1), pancreatic eIF-2 kinase, pancreatic ER kinase(PERK)进行调节。

在内质网非应激状态下(内质网中仅存在少量的未折叠蛋白),3种转录因子与糖调节蛋白78(glucose regulated protein 78, GRP78)结合处于非活性状态。GRP78有2个结构域,大结构域具

有ATP酶活性,通过水解ATP的耗能过程防止蛋白质聚集并促进其折叠以获得正确的空间构象;小结构域具有与蛋白折叠中间产物的疏水区域的结合位点。在非内质网应激状态下,GRP78以与ATP结合非活性形式存在;当内质网内未折叠或折叠错误的蛋白积聚发生ERS时,GRP78则与PERK、ATF6和IRE1解离,而优先与未折叠或折叠错误蛋白质结合。因此GRP78是内质网应激反应的主要标志性蛋白。解离后的PERK、ATF6和IRE1活化并启动相应的信号转导途径。

**1.1 ATF6途径** ATF6从GRP78解离下来之后转运到高尔基体中,被其中的site 1 protease(S1P)和site 2 protease(S2P)水解,水解后产生一个非活性的C末端片段和一个有活性的N末端片段,有活性的片段转位到细胞核内,与剪切后的XBP1(spliced XBP1)异二聚化结合启动ERS相关蛋白反应元件,启动编码内质网分子伴侣及ERAD蛋白的表达<sup>[7]</sup>。包括编码内质网伴侣蛋白Bip/GRP78、GRP94、钙网蛋白(calreticulin, CRT)等和催化蛋白折叠的二硫化异构酶PDI、ERP57、ERP72等。从而增强内质网处理未折叠蛋白和错误折叠蛋白的能力来缓解内质网压力,使内质网稳态恢复平衡。

**1.2 IRE1-splice XBP1途径** 哺乳动物IRE1有2个同源异构体IRE1 $\alpha$ 和IRE1 $\beta$ ,其中前者表达广泛,后者仅在消化系和呼吸道上皮中有表达,对ERS而言,IRE1 $\alpha$ 起主要作用,是一个具有激酶和核酸内切酶活性的内质网跨膜蛋白。与GRP78解离后,IRE1随后发生二聚化和自身磷酸化,激活自身的核糖核酸内切酶活性,从mRNA-XBP1 mRNA中切除一段252 bp的内含子,然后在tRNA连接酶的作用下将mRNA的两切割点连接形成一个新的mRNA,其表达的XBP1蛋白移位至核内,与NF-Y形成异源二聚体,增强自身和其他ERS相关靶基因的表达<sup>[8]</sup>。

**1.3 PERK-eIF2途径** 同IRE1一样,PERK从GRP78解离后也经过二聚化和自身磷酸化激活,活化的PERK通过磷酸化eIF-2 $\alpha$ ,下调几乎除伴侣蛋白外的细胞整体蛋白的表达,通过减少蛋白质合成以减轻内质网的负担。但同时PERK会选择性增加某些mRNA表达,因为磷酸化的eIF-2 $\alpha$ 会选择性增加某些5'非翻译区(包含抑制性上游开放阅读框架mRNA的翻译),如ATF4 mRNA等,而ATF4又会诱导很多蛋白的表达,如GRP78、C/EBP homologous protein(CHOP),CHOP又诱导GADD34表达,后者与蛋白磷酸酶1去磷酸化eIF-

2 $\alpha$ 有关, 从而形成一个负反馈环<sup>[7]</sup>.

## 2 内质网应激介导的细胞凋亡途径

ERS的生存信号也会启动凋亡信号, 持续的内质网应激将启动凋亡途径<sup>[9,10]</sup>. 内质网应激介导的细胞凋亡也有2个层次<sup>[11]</sup>: 一是先启动生理性凋亡, 意义在于清除“妥协的细胞”(即那些经过启动生存途径后仍未恢复稳态的细胞, 这些受损的但尚未凋亡的细胞会激发炎症反应和巨噬细胞的吞噬反应). 通过清除这些“妥协的细胞”以预防凋亡后的坏死并诱导抗炎性反应, 这种生理性的凋亡是有选择性的, 局限性的; 但是如果上述生理性凋亡不能实现, 持续的内质网应激将启动病理性凋亡, 而后者是广泛的、弥漫性的凋亡. ERS介导细胞凋亡的具体凋亡途径尚不透彻且生存途径和凋亡途径的界限很模糊. 现在已知的凋亡途径有以下3种: (1)PERK/eIF-2 $\alpha$ -CHOP途径; (2)IRE1 $\alpha$ -JNK途径(c-Jun N-terminal kinase); (3)Caspase-12途径.

**2.1 PERK/eIF-2 $\alpha$ -CHOP途径** CHOP的激活是近几年的研究热点, 他是内质网应激反应性细胞凋亡最具代表性的分子. CHOP首先作为一种CCAAT/enhancer binding proteins(C/EBP)同源蛋白被发现, 他可与其他C/EBP形成异源二聚体从而抑制C/EBPs的功能. 在非应激状态下, CHOP通常低水平表达, ERS刺激后, PERK/eIF-2 $\alpha$ 、ATF6和IRE1/XBP-1信号途径均被激活, PERK/eIF-2 $\alpha$ 下游的转录因子ATF4可与CHOP启动子上的AARE域结合, 而ATF6下游的ATF6 $\alpha$ 和ATF6 $\beta$ 以及IRE1/XBP-1下游的spliced-XBP-1可与CHOP启动子上的ERSE域结合, 诱导CHOP的表达, 其中PERK/eIF-2 $\alpha$ /ATF4是CHOP表达所必需的. 因此, PERK信号激活在ERS早期通过抑制蛋白质合成对细胞起保护作用, 但随ERS延长, PERK通过诱导CHOP表达而促进细胞凋亡<sup>[7]</sup>.

当然, CHOP不会直接诱导细胞凋亡, 而是通过调节参与凋亡途径的基因表达来起作用: 高表达的CHOP会间接抑制凋亡抑制基因Bcl-2的表达, 并且过表达CHOP会造成Bax蛋白发生自胞质向线粒体的移位, 触发Bax/Bad系统, 从而导致Caspase-9和Caspase-3激活<sup>[12]</sup>, 故有人推断CHOP介导的凋亡信号可能最终作用于线粒体; 有人在大鼠心肌细胞凋亡的模型中证实了CHOP和其下游信号Bcl-2的关系, 在内质网应激介导的细胞凋亡的野生型大鼠心肌细胞中, Bcl-2的表达明显低于CHOP基因敲除的大鼠<sup>[13]</sup>,

CHOP还可以通过激活凋亡因子Bim调节细胞凋亡<sup>[14]</sup>; CHOP诱导凋亡的另一个靶点可能通过上调死亡受体DR5发挥作用<sup>[15]</sup>; 如前所述, CHOP又会诱导GADD34表达, 后者与蛋白磷酸酶1去磷酸化eIF-2 $\alpha$ 有关, eIF-2 $\alpha$ 去磷酸化后会重新启动蛋白质的重新合成, 新合成的蛋白质进入稳态尚未恢复的内质网腔中, 会激发活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)引起氧化应激反应引起细胞损伤<sup>[16]</sup>; 另外, 最近研究还表明, CHOP还可以通过Ca<sup>2+</sup>依赖途径诱导细胞凋亡, 凋亡途径为CHOP-ERO1 $\alpha$ -IP3R1-CaMK II. CHOP激活ERO1 $\alpha$ 后引起Ca<sup>2+</sup>释放通道IP3R1开放, 胞浆中Ca<sup>2+</sup>增多又激活CaMK II, 后者可启动JNK和FAS凋亡途径以及氧化应激ROS激活<sup>[17-19]</sup>. 但其他CHOP诱导凋亡的下游信号机制还需要进一步深入的研究.

**2.2 IRE1 $\alpha$ -JNK途径** IRE1激活的过程同时也伴随着JNK的激活. 活化的IRE1可与TRAF2(TNF receptor associated factor 2)相互作用形成IRE1-TRAF2复合物, 激活TNF依赖性的细胞凋亡信号ASK1(TNF-dependent apoptosis-signaling kinase 1), 随后激活JNK, 诱导细胞凋亡<sup>[7]</sup>. JNK的激活会导致Bcl-2表达下调, 后者又通过引起线粒体凋亡级联反应和Bim的激活<sup>[20]</sup>导致细胞凋亡. 许多研究证实了IRE1-TRAF2-ASK-JNK途径在ERS细胞凋亡中的重要性. ASK<sup>-/-</sup>大鼠的原代神经元细胞将显示JNK活化的降低和对ERS引起的细胞凋亡的抵抗<sup>[21]</sup>; 敲除ASK1的HeLa细胞会衰减ERS介导的细胞凋亡<sup>[22]</sup>; 抑制IRE1后会增加神经胶质瘤细胞的生存率<sup>[23]</sup>. 另外, IRE1 $\alpha$ 除了激活JNK途径外, 还可以激活其他凋亡途径中的蛋白, 并与之结合来激动旁路凋亡, 如IRE1 $\alpha$ 可以通过影响BH3-only蛋白家族中的Puma和Bid, 后者能激活Bax, Bak而启动线粒体凋亡途径<sup>[24]</sup>.

**2.3 Caspase-12的活化** Pro-Caspase-12是Caspase-12蛋白酶前体, 主要以无活性形式存在于内质网, 内质网损伤可特异性地介导其活化, 非内质网应激所致凋亡不会引起Caspase-12的活化, 仅在ERS刺激下活化. Caspase-12<sup>-/-</sup>小鼠对ERS诱导的细胞凋亡敏感性下降, 但对其他死亡刺激仍然敏感, 提示这是一条与线粒体和死亡受体途径无关的途径, 而是内质网依赖性的细胞凋亡信号转导通路<sup>[25]</sup>. 还有研究显示, 核酶抑制Caspase-12后, 可有效减少内质网应激性细胞凋亡<sup>[26]</sup>, 表明Caspase-12的活化是内质网应激中的一个凋亡通路.

## ■创新盘点

本文主要总结近几年的文献, 较为客观地分析了内质网应激与肝脏疾病的关系, 提出了肝病治疗的新靶点, 并展望了前景和提出了自己的观点.

### ■应用要点

本文提出了肝病治疗的新靶点内质网应激及其介导的细胞凋亡途径,为肝病的治疗提出一条新的治疗途径。

ERS导致Caspase-12移位到胞质后即序贯激活Caspase-9和Caspase-3,引起细胞凋亡。Caspase-12的激活可能存在不同的机制。研究发现,IRE-1活化后可通过接头分子TRAF2与Pro-Caspase-12相互作用,但目前造成Caspase-12的同源二聚化和自身活化的机制尚不明确<sup>[27]</sup>;此外ERS刺激造成的内质网钙释放可激活m-calpain, m-calpain自胞质移位至内质网,也可激活Caspase-12<sup>[28]</sup>;细胞质中Ca<sup>2+</sup>的浓度在ERS相关Caspase的激活中起重要作用,研究显示长时间的Ca<sup>2+</sup>浓度降低将导致内质网内蛋白质不能正常折叠,因为分子伴侣起作用依赖于内质网中的Ca<sup>2+</sup>浓度的。内质网腔中未折叠蛋白的聚集最终将导致ER相关的Caspases与GRP78解离。在Ca<sup>2+</sup>充足的情况下, Pro-Caspase-12将被calpain酶解为活性形式。研究显示,在calpain缺如的老鼠成纤维细胞中,均不存在Caspase-12的蛋白水解和ERS介导的细胞凋亡现象<sup>[28]</sup>。也有报道称, Caspase-12的激活信号可能来自于Caspase-7, ERS时, Pro-Caspase-12与GRP78解离暴露蛋白酶水解位点, 凋亡刺激信号的作用可使Caspase-7移位至内质网, 然后激活Caspase-12<sup>[29]</sup>。需要指出的是, 到目前为止, 仅在啮齿类动物中克隆出了具有功能活性的Caspase-12, Caspase-4是人类特有的Caspase, 与啮齿类动物的Caspase-12有57%的同源性<sup>[30]</sup>。Caspase-4与Caspase-12一样, 仅在ERS时被特异性的激活, 并且是钙蛋白酶依赖性的, 只有在高钙环境下才能产生有活性的片段引起内质网应激性细胞凋亡。研究表明敲除Caspase-4的细胞仍能通过其他凋亡途径引起细胞凋亡, 而不依赖于内质网应激的介导, 这也说明了人类的Caspase-4是ERS介导的细胞凋亡特有的标志分子<sup>[31]</sup>。以上是关于内质网应激信号的研究现状。

### 3 内质网应激及其介导的细胞凋亡在肝脏疾病中的研究进展

肝细胞代谢功能活跃, 拥有数量丰富的内质网, 膜蛋白的合成和分泌、脂蛋白和极低密度脂蛋白的组装分泌、胆固醇的生物合成、外源性化学物的代谢均与内质网的功能有关。故内质网的功能紊乱势必对肝细胞功能造成影响进而导致疾病产生。现已发现, 许多肝脏疾病的发生发展均与内质网应激及其介导的细胞凋亡有关, 包括病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、药物性肝病、急性肝衰竭、肝癌等,

使内质网应激及其介导的细胞凋亡途径成为肝病潜在的治疗靶点。

3.1 病毒性肝炎 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)在宿主细胞中的复制需要各种病毒蛋白的支持, 这些病毒蛋白在粗面内质网的核糖体中合成, 在内质网腔中获得正确折叠<sup>[32]</sup>, 丙型肝炎非结构蛋白4B(NS4B)在宿主细胞的过量表达可激活未折叠蛋白反应, 诱导一系列ROS<sup>[33]</sup>; 酵母双杂交系统中, NS4B可与ERS通路中的ATF6 $\beta$ 和ATF6 $\alpha$ 相互作用<sup>[34]</sup>; 在HCV复制模型中, 病毒复制诱导ERS, 使宿主细胞更易受氧化应激损伤<sup>[35]</sup>; HCV包膜蛋白E1和E2的过量表达也会诱导ERS通路中的ATF4、CHOP和XBP1的表达<sup>[36]</sup>; HCV核心蛋白表达同样会引起ERS导致内质网钙离子耗尽引起细胞凋亡<sup>[37]</sup>; 在细胞培养中还发现E2可以作为PERK的假底物, 抑制eIF2 $\alpha$ 的磷酸化, 使受感染细胞中其他正常蛋白的翻译减少, 引起肝细胞功能障碍<sup>[38]</sup>; HCV患者肝活检的样本中, 可观察到异常的内质网腔扩张, 说明内质网应激的存在<sup>[2]</sup>。

肝细胞毛玻璃样变是慢性乙型病毒性肝炎感染的典型病理学特点, 毛玻璃样改变是因为大量表面抗原在内质网腔中聚集所造成的<sup>[39]</sup>, 表面抗原在内质网腔中的聚集使错误折叠的蛋白困在内质网腔中不能得到正确的折叠, 但是还占用蛋白质折叠的空间和分泌通道<sup>[40]</sup>; 细胞培养发现过量表达的乙型肝炎病毒X蛋白HBx可以激活UPR<sup>[41]</sup>; Pre-S突变蛋白在内质网腔中聚集激活UPR信号, GRP78的表达可以通过与Caspase-7和Caspase-12结合形成的复合物阻断细胞凋亡, 并通过内质网应激介导的凋亡途径增加细胞对缺氧的耐受, 从而促进肿瘤生长, 据报道, ERS的下游信号ATF6、XBP、GRP78参与肝癌的形成<sup>[42-44]</sup>。

3.2 酒精性肝病 乙醇除了通过内质网和线粒体的细胞色素P4502E1代谢外, 乙醇本身也可诱导内质网的细胞色素P4502E1引发ROS导致氧化应激。乙醇喂养的大鼠从喂养的第2周开始一直到第6周, 与ERS相关的分子大量表达, 如分子伴侣GRP78和GRP94、CHOP、Caspase-12<sup>[3]</sup>; 乙醇喂养的大鼠高胱氨酸水平升高, 用甜菜碱治疗后高胱氨酸水平降低, 并且可以缓解UPR; 乙醇喂养的CHOP基因缺失的大鼠模型较野生型大鼠有低水平的ERS和酒精性脂肪变, 证实肝细胞凋亡是CHOP依赖性的<sup>[45]</sup>, 这表明CHOP诱导细胞凋亡是酒精引起的肝细胞损伤的机制之一;

另外,在酒精喂养的幼猪模型中,脂肪肝和细胞凋亡的程度与GRP78、CYP2E1和Caspase-12 mRNA水平相关<sup>[46]</sup>。以上实验均表明ERS参与酒精性肝病的形成。

**3.3 非酒精性脂肪性肝病** 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和明确的损肝因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床综合征。非酒精性脂肪肝的发病过程中,大量的游离脂肪酸在肝细胞内聚集,诱导肝细胞发生脂质过氧化,最后细胞发生凋亡坏死。在这个过程中,强烈的脂质过氧化是内质网应激的诱发因素。ERS有助于肝细胞位置内环境稳态,但是由于脂质的过多蓄积,脂质过氧化反应的持续存在,使内质网应激反应过长过强,势必造成细胞的损害。高饱和脂肪酸喂养的Wistar大鼠发生肝脂肪变性后,与对照组相比,ALT、AST水平增高,ERS标志蛋白CHOP、GRP78、XBP-1表达增加,以及与细胞凋亡密切相关的Caspase3蛋白活性增强<sup>[4]</sup>。研究发现去除ERS通路中的ATF6 $\alpha$ 、eIF2 $\alpha$ 、IRE1 $\alpha$ 的小鼠表现为ERS失调,肝细胞脂肪变性,ER蛋白合成恢复后,通过UPR通路活化作用,预防调节脂质代谢的代谢转录因子的产生,提示ERS可能是引起脂肪肝的基础<sup>[47]</sup>。高脂饲料喂养Wistar大鼠4 wk后改为半量饲料限食喂养能有效地降低大鼠肝脏中GRP78 mRNA的表达,肿胀断裂的内质网也得到了恢复,可见限食对大鼠肝脏ERS有抑制作用。

**3.4 缺血-再灌注损伤** 缺血-再灌注损伤引起的肝损伤机制涉及很多细胞级联反应,包括炎症反应信号、氧化应激、细胞内钙离子增加、凋亡级联反应和内质网应激等<sup>[48]</sup>。大鼠缺血-再灌注损伤模型中,在再灌注开始的40 min到18 h内,片段化XBP1水平增加,提示ERS持续存在<sup>[49]</sup>。人类缺血-再灌注肝损伤样本中,可以观察到双相的UPR途径<sup>[50]</sup>。在缺血阶段,IRE1 $\alpha$ 激活,在再灌注阶段进一步增加;随着缺血加重,肝细胞内的PERK和eIF2 $\alpha$ 磷酸化减弱,而窦上皮细胞在再灌注早期PERK和eIF2 $\alpha$ 磷酸化增强。表明缺血-再灌注损伤中也有内质网应激反应的参与。

**3.5 中毒性肝损伤** 近年来,随着新药、新化学物质的不断出现和环境污染加剧,药物/中毒性肝损伤的发病率呈明显上升趋势。中毒性肝损伤的发病机制非常复杂,确切发病机制目前尚不清楚。新近研究表明,应激可能是中毒性肝损伤发生过程中的重要环节,如线粒体应激、内质

网应激和氧化应激等,其中内质网应激在肝损伤中的作用尤其受到关注。内质网应激可能是机体应激时发生在细胞中的最早期反应,他可以通过激活内质网分子伴侣等保护分子的表达,以保护细胞、抵抗应激、维持生存。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,最后形成无活性成分排出体外,因此内质网在肝脏解毒作用中占据非常重要的地位,但此过程亦可能会影响内质网的结构或功能,诱导内质网应激反应,继而引起细胞凋亡、肝损伤等一系列级联反应。由此可见,内质网应激与中毒性肝损伤的发生发展可能密切相关。有实验发现,四氯化碳诱导大鼠肝损伤时GRP78和Caspase-12的表达有变化,其变化趋势和大鼠肝细胞凋亡、病理损伤一致,这一结果提示内质网应激介导的肝细胞凋亡参与了大鼠的中毒性肝损伤<sup>[51]</sup>。乙酰氨基酚消耗内质网中的谷胱甘肽引起氧化还原应激,eIF2 $\alpha$ 磷酸化和JNK磷酸化<sup>[52]</sup>。临床上应用的药物硼替佐米也可以激活UPR<sup>[53]</sup>,这种药物在鼠类实验中除了引起ERS还可以导致肝脏脂肪变,因此许多药物引起脂肪变的机制可以通过ERS解释。

**3.6 急性肝衰竭** 急性肝功能衰竭患者临床上突发肝功能丧失,短期内出现凝血障碍(INR $\geq 1.5$ )和不同程度神志障碍(肝性脑病)。虽然临床有药物和人工肝等各种治疗措施,但病死率仍很高,原因在于急性肝衰竭发病机制多且复杂,目前尚未完全阐明。因此,研究其具体的发病机制至关重要。D-Gal/LPS诱导小鼠急性肝功能衰竭模型中,早期Caspase-12 mRNA表达水平逐渐升高,后期(7-9 h)降低,与肝细胞凋亡发生的时间相一致;Caspase-12蛋白酶因内质网应激而被大量活化,提示Caspase-12介导肝细胞凋亡途径参与炎症性急性肝功能衰竭的发生发展,是急性肝功能衰竭中肝细胞损伤的重要机制之一,并提示早期干预Caspase-12表达及活化对急性肝功能衰竭可能具有保护作用<sup>[5]</sup>。

**3.7 肝癌** 癌症以高增殖率为特点,高增殖主要依靠蛋白质的合成实现。ERS通路中的PERK-eIF2 $\alpha$ 可使翻译终止,导致蛋白激酶翻译停止丝裂原P38失活,细胞生长中止,处于休眠状态,从而造成了肿瘤细胞对传统化疗药物的抵抗<sup>[54]</sup>。UPR也可以增加肿瘤细胞对缺氧的适应能力,促进肿瘤细胞在缺氧环境中的生长<sup>[55]</sup>,另外缺氧可以诱导XBP1转录和片段化,后者对肿瘤的形成

#### ■同行评价

本文内容全面,分析较为透彻,较为客观地分析了内质网应激与肝脏疾病的关系,并展望了前景和提出了自己的观点。

成是必需的<sup>[56]</sup>; GRP78对肿瘤的形成也有重要作用<sup>[57]</sup>, GRP78在癌组织中的表达明显高于癌旁正常组织中的表达<sup>[58]</sup>, GRP78表达和XBP1相关, GRP78和ATF6水平与肿瘤病理学分级相关, 现阶段调控UPR信号通路已经用于辅助化疗药物的研究. 事实上, 已经发现一些化疗药物具有诱导ERS介导的细胞凋亡的功能, 如硼替佐米<sup>[59]</sup>. 另外, 有研究显示, 去氢- $\alpha$ -姜黄烯DHE是一种植物来源的倍半萜内酯, 可以通过诱导内质网应激介导的细胞凋亡促进肝癌细胞的凋亡, 实验数据显示, DHE引起内质网应激介导的细胞凋亡相关分子表达, 如IRE、CHOP、XBP1、Caspase-4, 最终激活JNK途径启动凋亡, 经过DHE处理的肝癌细胞, 45 d后减少一半, 这项研究显示DHE可能成为治疗肝癌的一个新型制剂<sup>[60]</sup>.

**3.8 胆汁淤积症** 胆汁淤积指有毒性的疏水性胆汁酸在肝内的沉积, 研究发现这种疏水性的脱氧胆酸在体外会引起未折叠蛋白反应基因产物BiP/GRP78和CHOP的表达<sup>[61]</sup>, 说明胆汁淤积与内质网应激反应密切相关. 遗传性的肝内胆汁淤积模型中, 肝内胆汁酸的淤积程度亦和内质网应激有关<sup>[62]</sup>. 实验表明, 用有毒性的甘氨酸脱氧胆酸(GCDCA)处理缺乏CHOP基因的大鼠肝细胞, 这些细胞的死亡情况明显低于正常的肝细胞组<sup>[63]</sup>. 另外, 有实验将 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶等位基因突变的大鼠分为2组, 一组进行胆管结扎, 一组不进行结扎, 发现结扎组的CHOP和BiP/GRP78表达水平较未结扎组的高, 且易发生肝损害和肝纤维化<sup>[64]</sup>, 说明肝内错误折叠的蛋白质堆积会增加其他损害因素对肝脏损伤的敏感性, 提示基因的改变会干扰蛋白质的正确折叠, 因此会进一步加重肝损害.

#### 4 干预治疗

基于很多肝病发生都与内质网应激及其介导的细胞凋亡有关, 使对ERS的干预也可能成为肝病治疗的新靶点, 比如通过使用化学合成的分子伴侣促进蛋白质折叠, 使用诱导剂诱导ERS介导的细胞凋亡治疗肿瘤等. 此方面已有一些研究, 对缺血-再灌注损伤的大鼠应用化学合成的分子伴侣4-苯基丁酸钠(4PBA)可以减轻ERS及其相关的Caspase-12的激活, 从而减轻肝损伤, 改善生存率<sup>[65]</sup>. 去氢- $\alpha$ -姜黄烯DHE, 可以通过诱导内质网应激介导的细胞凋亡促进肝癌细胞的凋亡, 示DHE可能成为治疗肝癌的一个新型制剂<sup>[60]</sup>. 应用4-苯基丁酸钠(4PBA)和牛磺酸结合型的熊去氧

胆酸可以逆转脂肪肝降低转氨酶, 除了药物本身可以改善ob/ob大鼠对胰岛素的敏感性外, 还可以减轻未折叠反应和内质网应激反应<sup>[66]</sup>.

#### 5 结论

近年来的研究表明, 内质网应激及其介导的细胞凋亡与肝病的发生发展密切相关, 对内质网应激作用机制的研究, 既可以进一步了解细胞在应激状态下的自我调控能力, 还可以进一步了解肝病的发生机制, 从而对肝病采取一些新的干预、治疗措施, 达到预防和治疗疾病的目的. 如通过应用一些细胞毒性药物诱发内质网应激, 加速癌细胞的凋亡来治疗癌症, 也可以应用一些药物或者细胞因子来阻断疾病, 减少甚至逆转细胞的凋亡, 达到保护人群健康, 治疗疾病的目的. 但是内质网应激引起的肝细胞凋亡在肝损伤机制中扮演了多大的作用尚不清楚, 干扰药物的研究也仅仅处于起步阶段, 有关内质网应激及其介导的细胞凋亡在肝病方面的作用需要更多的研究予以证实.

#### 6 参考文献

- 1 Schröder M, Kaufman RJ. ER stress and the unfolded protein response. *Mutat Res* 2005; 569: 29-63
- 2 Asselah T, Bièche I, Mansouri A, Laurendeau I, Cazals-Hatem D, Feldmann G, Bedossa P, Paradis V, Martinot-Peignoux M, Lebre C, Guichard C, Ogier-Denis E, Vidaud M, Tellier Z, Soumelis V, Marcellin P, Moreau R. In vivo hepatic endoplasmic reticulum stress in patients with chronic hepatitis C. *J Pathol* 2010; 221: 264-274
- 3 Ji C, Kaplowitz N. Betaine decreases hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and liver injury in alcohol-fed mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1488-1499
- 4 Wei Y, Wang D, Topczewski F, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids induce endoplasmic reticulum stress and apoptosis independently of ceramide in liver cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E275-E281
- 5 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. *中华肝病杂志* 2005; 13: 685-688
- 6 刁青, 甄真. 内质网应激在肝脏疾病发病机制中的作用. *国际内科学杂志* 2009; 36: 665-668, 671
- 7 Malhi H, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress in liver disease. *J Hepatol* 2011; 54: 795-809
- 8 Lee K, Tirasophon W, Shen X, Michalak M, Prywes R, Okada T, Yoshida H, Mori K, Kaufman RJ. IRE1-mediated unconventional mRNA splicing and S2P-mediated ATF6 cleavage merge to regulate XBP1 in signaling the unfolded protein response. *Genes Dev* 2002; 16: 452-466
- 9 Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 1013-1030



- 10 Healy SJ, Gorman AM, Mousavi-Shafaei P, Gupta S, Samali A. Targeting the endoplasmic reticulum-stress response as an anticancer strategy. *Eur J Pharmacol* 2009; 625: 234-246
- 11 Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat Cell Biol* 2011; 13: 184-190
- 12 Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ* 2004; 11: 381-389
- 13 Fu HY, Okada K, Liao Y, Tsukamoto O, Isomura T, Asai M, Sawada T, Okuda K, Asano Y, Sanada S, Asanuma H, Asakura M, Takashima S, Komuro I, Kitakaze M, Minamino T. Ablation of C/EBP homologous protein attenuates endoplasmic reticulum-mediated apoptosis and cardiac dysfunction induced by pressure overload. *Circulation* 2010; 122: 361-369
- 14 Puthalakath H, O'Reilly LA, Gunn P, Lee L, Kelly PN, Huntington ND, Hughes PD, Michalak EM, McKimm-Breschkin J, Motoyama N, Gotoh T, Akira S, Bouillet P, Strasser A. ER stress triggers apoptosis by activating BH3-only protein Bim. *Cell* 2007; 129: 1337-1349
- 15 Yamaguchi H, Wang HG. CHOP is involved in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis by enhancing DR5 expression in human carcinoma cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 45495-45502
- 16 Back SH, Scheuner D, Han J, Song B, Ribick M, Wang J, Gildersleeve RD, Pennathur S, Kaufman RJ. Translation attenuation through eIF2alpha phosphorylation prevents oxidative stress and maintains the differentiated state in beta cells. *Cell Metab* 2009; 10: 13-26
- 17 Park GB, Kim YS, Lee HK, Song H, Cho DH, Lee WJ, Hur DY. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis of EBV-transformed B cells by cross-linking of CD70 is dependent upon generation of reactive oxygen species and activation of p38 MAPK and JNK pathway. *J Immunol* 2010; 185: 7274-7284
- 18 Timmins JM, Ozcan L, Seimon TA, Li G, Malagelada C, Backs J, Backs T, Bassel-Duby R, Olson EN, Anderson ME, Tabas I. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II links ER stress with Fas and mitochondrial apoptosis pathways. *J Clin Invest* 2009; 119: 2925-2941
- 19 Li G, Mongillo M, Chin KT, Harding H, Ron D, Marks AR, Tabas I. Role of ERO1-alpha-mediated stimulation of inositol 1,4,5-triphosphate receptor activity in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *J Cell Biol* 2009; 186: 783-792
- 20 Hetz C, Thielen P, Fisher J, Pasinelli P, Brown RH, Korsmeyer S, Glimcher L. The proapoptotic BCL-2 family member BIM mediates motoneuron loss in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1386-1389
- 21 Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K, Saegusa K, Takeda K, Inoue K, Hori S, Kakizuka A, Ichijo H. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev* 2002; 16: 1345-1355
- 22 Kim I, Shu CW, Xu W, Shiau CW, Grant D, Vasile S, Cosford ND, Reed JC. Chemical biology investigation of cell death pathways activated by endoplasmic reticulum stress reveals cytoprotective modulators of ASK1. *J Biol Chem* 2009; 284: 1593-1603
- 23 Auf G, Jabouille A, Guérit S, Pineau R, Delugin M, Bouchecareilh M, Magnin N, Favereaux A, Maitre M, Gaiser T, von Deimling A, Czabanka M, Vajkoczy P, Chevet E, Bikfalvi A, Moenner M. Inositol-requiring enzyme 1alpha is a key regulator of angiogenesis and invasion in malignant glioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 15553-15558
- 24 Hetz C, Bernasconi P, Fisher J, Lee AH, Bassik MC, Antonsson B, Brandt GS, Iwakoshi NN, Schinzel A, Glimcher LH, Korsmeyer SJ. Proapoptotic BAX and BAK modulate the unfolded protein response by a direct interaction with IRE1alpha. *Science* 2006; 312: 572-576
- 25 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
- 26 Jiang S, Xie Q, Zhou H, Zhang W, Zhou X, Li G, Shi Y, Jin Y. Ribozyme-mediated inhibition of caspase-12 activity reduces apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress in primary mouse hepatocytes. *Int J Mol Med* 2008; 22: 717-724
- 27 Yoneda T, Imaizumi K, Oono K, Yui D, Gomi F, Katayama T, Tohyama M. Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress. *J Biol Chem* 2001; 276: 13935-13940
- 28 Tan Y, Dourdin N, Wu C, De Veyra T, Elce JS, Greer PA. Ubiquitous calpains promote caspase-12 and JNK activation during endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2006; 281: 16016-16024
- 29 Masud A, Mohapatra A, Lakhani SA, Ferrandino A, Hakem R, Flavell RA. Endoplasmic reticulum stress-induced death of mouse embryonic fibroblasts requires the intrinsic pathway of apoptosis. *J Biol Chem* 2007; 282: 14132-14139
- 30 Fischer H, Koenig U, Eckhart L, Tschachler E. Human caspase 12 has acquired deleterious mutations. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 722-726
- 31 Matsuzaki S, Hiratsuka T, Kuwahara R, Katayama T, Tohyama M. Caspase-4 is partially cleaved by calpain via the impairment of Ca<sup>2+</sup> homeostasis under the ER stress. *Neurochem Int* 2010; 56: 352-356
- 32 Hügler T, Fehrmann F, Bieck E, Kohara M, Kräusslich HG, Rice CM, Blum HE, Moradpour D. The hepatitis C virus nonstructural protein 4B is an integral endoplasmic reticulum membrane protein. *Virology* 2001; 284: 70-81
- 33 Li S, Ye L, Yu X, Xu B, Li K, Zhu X, Liu H, Wu X, Kong L. Hepatitis C virus NS4B induces unfolded protein response and endoplasmic reticulum overload response-dependent NF-kappaB activation. *Virology* 2009; 391: 257-264
- 34 Tong WY, Nagano-Fujii M, Hidajat R, Deng L, Takigawa Y, Hotta H. Physical interaction between hepatitis C virus NS4B protein and CREB-RP/ATF6beta. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 299: 366-372
- 35 Ciccaglione AR, Marcantonio C, Tritarelli E, Equestre M, Vendittelli F, Costantino A, Geraci A, Rapicetta M. Activation of the ER stress gene gadd153 by hepatitis C virus sensitizes cells to oxidant injury. *Virus Res* 2007; 126: 128-138
- 36 Chan SW, Egan PA. Hepatitis C virus envelope proteins regulate CHOP via induction of the unfolded protein response. *FASEB J* 2005; 19: 1510-1512

- 37 Benali-Furet NL, Chami M, Houel L, De Giorgi F, Vernejoul F, Lagorce D, Buscail L, Bartenschlager R, Ichas F, Rizzuto R, Paterlini-Br  chot P. Hepatitis C virus core triggers apoptosis in liver cells by inducing ER stress and ER calcium depletion. *Oncogene* 2005; 24: 4921-4933
- 38 Pavo N, Romano PR, Graczyk TM, Feinstone SM, Taylor DR. Protein synthesis and endoplasmic reticulum stress can be modulated by the hepatitis C virus envelope protein E2 through the eukaryotic initiation factor 2alpha kinase PERK. *J Virol* 2003; 77: 3578-3585
- 39 Su IJ, Wang HC, Wu HC, Huang WY. Ground glass hepatocytes contain pre-S mutants and represent preneoplastic lesions in chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1169-1174
- 40 Awe K, Lambert C, Prange R. Mammalian BiP controls posttranslational ER translocation of the hepatitis B virus large envelope protein. *FEBS Lett* 2008; 582: 3179-3184
- 41 Li B, Gao B, Ye L, Han X, Wang W, Kong L, Fang X, Zeng Y, Zheng H, Li S, Wu Z, Ye L. Hepatitis B virus X protein (HBx) activates ATF6 and IRE1-XBP1 pathways of unfolded protein response. *Virus Res* 2007; 124: 44-49
- 42 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
- 43 Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N, Harding H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth. *EMBO J* 2005; 24: 3470-3481
- 44 Wang HC, Huang W, Lai MD, Su IJ. Hepatitis B virus pre-S mutants, endoplasmic reticulum stress and hepatocarcinogenesis. *Cancer Sci* 2006; 97: 683-688
- 45 Ji C, Mehrian-Shai R, Chan C, Hsu YH, Kaplowitz N. Role of CHOP in hepatic apoptosis in the murine model of intragastric ethanol feeding. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 1496-1503
- 46 Esfandiari F, Villanueva JA, Wong DH, French SW, Halsted CH. Chronic ethanol feeding and folate deficiency activate hepatic endoplasmic reticulum stress pathway in micropigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G54-G63
- 47 Rutkowski DT, Wu J, Back SH, Callaghan MU, Ferris SP, Iqbal J, Clark R, Miao H, Hassler JR, Fornek J, Katze MG, Hussain MM, Song B, Swathirajan J, Wang J, Yau GD, Kaufman RJ. UPR pathways combine to prevent hepatic steatosis caused by ER stress-mediated suppression of transcriptional master regulators. *Dev Cell* 2008; 15: 829-840
- 48 Sakon M, Ariyoshi H, Umeshita K, Monden M. Ischemia-reperfusion injury of the liver with special reference to calcium-dependent mechanisms. *Surg Today* 2002; 32: 1-12
- 49 Duvigneau JC, Kozlov AV, Zifko C, Postl A, Hartl RT, Miller I, Gille L, Staniek K, Moldzio R, Gregor W, Haindl S, Behling T, Redl H, Bahrami S. Reperfusion does not induce oxidative stress but sustained endoplasmic reticulum stress in livers of rats subjected to traumatic-hemorrhagic shock. *Shock* 2010; 33: 289-298
- 50 Emadali A, Nguyen DT, Rochon C, Tzimas GN, Metrakos PP, Chevet E. Distinct endoplasmic reticulum stress responses are triggered during human liver transplantation. *J Pathol* 2005; 207: 111-118
- 51 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. *胃肠病学和肝病学杂志* 2008; 17: 786-789
- 52 Nagy G, Szarka A, Lotz G, D  czi J, Wunderlich L, Kiss A, Jemnitz K, Veres Z, B  nhegyi G, Schaff Z, S  megi B, Mandl J. BGP-15 inhibits caspase-independent programmed cell death in acetaminophen-induced liver injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 243: 96-103
- 53 Dong H, Chen L, Chen X, Gu H, Gao G, Gao Y, Dong B. Dysregulation of unfolded protein response partially underlies proapoptotic activity of bortezomib in multiple myeloma cells. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 974-984
- 54 Ranganathan AC, Adam AP, Zhang L, Aguirre-Ghiso JA. Tumor cell dormancy induced by p38SAPK and ER-stress signaling: an adaptive advantage for metastatic cells? *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 729-735
- 55 Fels DR, Koumenis C. The PERK/eIF2alpha/ATF4 module of the UPR in hypoxia resistance and tumor growth. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 723-728
- 56 Romero-Ramirez L, Cao H, Nelson D, Hammond E, Lee AH, Yoshida H, Mori K, Glimcher LH, Denko NC, Giaccia AJ, Le QT, Koong AC. XBP1 is essential for survival under hypoxic conditions and is required for tumor growth. *Cancer Res* 2004; 64: 5943-5947
- 57 Fu Y, Lee AS. Glucose regulated proteins in cancer progression, drug resistance and immunotherapy. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 741-744
- 58 Shuda M, Kondoh N, Imazeki N, Tanaka K, Okada T, Mori K, Hada A, Arai M, Wakatsuki T, Matsubara O, Yamamoto N, Yamamoto M. Activation of the ATF6, XBP1 and grp78 genes in human hepatocellular carcinoma: a possible involvement of the ER stress pathway in hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2003; 38: 605-614
- 59 Fribley A, Wang CY. Proteasome inhibitor induces apoptosis through induction of endoplasmic reticulum stress. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 745-748
- 60 Hsu YL, Wu LY, Kuo PL. Dehydrocostuslactone, a medicinal plant-derived sesquiterpene lactone, induces apoptosis coupled to endoplasmic reticulum stress in liver cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 808-819
- 61 Bernstein H, Payne CM, Bernstein C, Schneider J, Beard SE, Crowley CL. Activation of the promoters of genes associated with DNA damage, oxidative stress, ER stress and protein misfolding by the bile salt, deoxycholate. *Toxicol Lett* 1999; 108: 37-46
- 62 Bochkis IM, Rubins NE, White P, Furth EE, Friedman JR, Kaestner KH. Hepatocyte-specific ablation of Foxa2 alters bile acid homeostasis and results in endoplasmic reticulum stress. *Nat Med* 2008; 14: 828-836
- 63 Tamaki N, Hatano E, Taura K, Tada M, Kodama Y, Nitta T, Iwaisako K, Seo S, Nakajima A, Ikai I, Uemoto S. CHOP deficiency attenuates cholestasis-induced liver fibrosis by reduction of hepatocyte injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G498-G505
- 64 Mencin A, Seki E, Osawa Y, Kodama Y, De Minicis S, Knowles M, Brenner DA. Alpha-1 antitrypsin Z protein (PiZ) increases hepatic fibrosis in a murine model of cholestasis. *Hepatology* 2007; 46: 1443-1452
- 65 Vilatoba M, Eckstein C, Bilbao G, Smyth CA, Jen-



kins S, Thompson JA, Eckhoff DE, Contreras JL. Sodium 4-phenylbutyrate protects against liver ischemia reperfusion injury by inhibition of endoplasmic reticulum-stress mediated apoptosis. *Surgery* 2005; 138: 342-351

66 Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vailancourt E, Smith RO, Görgün CZ, Hotamisligil GS. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006; 313: 1137-1140

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》出版流程

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

**第一步 作者提交稿件:** 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com)咨询, 编务将在1个工作日内回复.

**第二步 审稿:** 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

**第三步 编辑、修改稿件:** 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

**第四步 录用稿件:** 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

**第五步 排版制作:** 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

**第六步 组版:** 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

**第七步 印刷、发行:** 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

**第八步 入库:** 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原创文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)