

内质网应激在肝脏疾病病理过程中的作用研究进展

刘 甜, 王金妹, 郝礼森*

华北理工大学附属医院消化内科, 河北 唐山

收稿日期: 2025年4月8日; 录用日期: 2025年5月2日; 发布日期: 2025年5月9日

摘 要

肝脏疾病是临床上一类常见疾病, 其发病机制与治疗策略的研究备受关注。众多研究显示内质网应激是肝脏疾病发生发展的重要机制, 本文系统综述了内质网应激在酒精性肝病、代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病、病毒性肝炎、肝纤维化、肝细胞癌及肝衰竭等肝脏疾病病理过程中的作用。

关键词

内质网应激, 肝脏疾病, 病理过程

Research Advance on the Role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathological Processes of Liver Diseases

Tian Liu, Jinmei Wang, Lisen Hao*

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Apr. 8th, 2025; accepted: May 2nd, 2025; published: May 9th, 2025

Abstract

Liver diseases are a common category of clinical conditions, and research into their pathogenesis and treatment strategies has attracted significant attention. Numerous studies have demonstrated that endoplasmic reticulum stress is a key mechanism in the development and progression of liver

*通讯作者。

文章引用: 刘甜, 王金妹, 郝礼森. 内质网应激在肝脏疾病病理过程中的作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 342-347. DOI: 10.12677/acm.2025.1551376

diseases. This article systematically reviews the role of endoplasmic reticulum stress in the pathological processes of various liver diseases, including alcoholic liver disease, metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease, viral hepatitis, liver fibrosis, hepatocellular carcinoma, and liver failure.

Keywords

Endoplasmic Reticulum Stress, Liver Diseases, Pathological Processes

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

内质网(Endoplasmic reticulum, ER)是真核细胞的重要细胞器,其主要功能是参与蛋白质的合成及合成后的折叠、修饰,以及脂质合成及钙离子储存。内质网应激(Endoplasmic reticulum stress, ERS)是真核细胞在面临缺氧、代谢紊乱、炎症、缺血及钙离子平衡失调等病理因素产生的一种保护性反应[1]。肝脏是一个富含内质网的器官,众多研究显示 ERS 参与了酒精性肝病(Alcoholic liver disease, ALD)、代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病(Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)、病毒性肝炎、肝纤维化、肝细胞癌及肝衰竭等多种肝脏疾病的病理过程[2] [3]。本文就 ERS 在 ALD、MAFLD、病毒性肝炎、肝纤维化、肝细胞癌及肝衰竭等肝脏疾病病理过程中的作用作一综述。

2. 内质网应激概述

2.1. 内质网与内质网应激

内质网是一个由分支状小管和平坦囊泡构成的膜性网状结构,是真核细胞的重要细胞器,在蛋白质的合成及合成后的加工修饰中发挥重要作用,还参与细胞内脂质合成及钙离子储存[1]。当出现缺氧、氧化应激、代谢紊乱、炎症、缺血及钙离子平衡失调等病理因素时,内质网腔内错误折叠或未折叠蛋白聚集导致内质网功能损害,即为 ERS [1]。ERS 发生时,细胞通过启动未折叠蛋白反应(Unfolded protein response, UPR)恢复内质网功能。UPR 由内质网膜上的三个跨膜蛋白,即蛋白激酶 R 样 ER 激酶(Protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需求酶 1 (Inositol-requiring enzyme 1, IRE1)及激活转录因子 6 (Activating transcription factor 6, ATF6)介导[1] [2]。在生理状态下,上述三个跨膜蛋白与内质网分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78 (Glucose-regulated protein 78, GRP78)结合而处于失活状态。当发生 ERS 时,上述跨膜蛋白与 GRP78 解离,并激活其下游的信号通路以减少内质网腔内未折叠或错误折叠的蛋白质,恢复内质网的稳态。适度的 ERS 可促进错误折叠蛋白的重新折叠或降解,减轻内质网负担,恢复内质网功能。而内质网应激过强或持续时间过长将触发多种途径诱导细胞凋亡[3]。

2.2. 内质网应激涉及的信号通路

ERS 发生时,细胞主要通过启动 UPR 恢复内质网功能,涉及的信号通路主要包括 PERK、IRE1 及 ATF6 介导的信号途径[1]-[4]: 1. PERK 信号通路: 在正常情况下, PERK 作为内质网膜上的I型跨膜蛋白与分子伴侣 GRP78 结合处于失活状态。当 ERS 发生时, PERK 与 GRP78 解离并通过自磷酸化而被激活,激活的 PERK 通过特异性磷酸化真核翻译起始因子 2 α (Eukaryotic initiation factor 2 Alpha, eIF2 α)的抑制细

胞内蛋白质翻译,从而降低内质网折叠负荷,缓解应激压力。同时,磷酸化的 eIF2 α 还可激活转录因子 4 (Activating transcription factor 4, ATF4),进而激活 UPR 靶基因,调控氨基酸代谢过程。而在长期或严重 ERS 时,ATF4 可诱导 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)表达,导致细胞凋亡;2. IRE1 信号通路:IRE1 作为另一种 I 型 ER 跨膜蛋白,兼具丝氨酸/苏氨酸激酶和核糖核酸内切酶活性,在生理状态下,IRE1 与 GRP78 结合处于失活状态。发生 ERS 时,IRE1 与 GRP78 解离并被二聚化和自磷酸化激活。在低度 ERS 时,激活的 IRE1 通过其核糖核酸内切酶活性将 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP-1)剪接成剪接的 XBP-1 (Spliced XBP-1, XBP-1s),XBP-1s 通过 UPR 和内质网相关降解(ER-associated degradation, ERAD)相关基因的转录,从而增强 ER 内蛋白折叠和未折叠蛋白降解,恢复 ER 稳态;3. ATF6 信号通路:ATF6 是内质网膜上的 II 型跨膜蛋白,在生理条件下,ATF6 与 GRP78 结合处于失活状态。当 ERS 发生时,ATF6 与 GRP78 解离并被转运至高尔基体,在高尔基体内 ATF6 依次被位点 1 蛋白酶(S1P)和位点 2 蛋白酶(S2P)切割,释放具有转录活性的片段,通过促进 ER 内蛋白质折叠相关基因的转录清除错误折叠蛋白。

3. 内质网应激在肝脏疾病病理过程中的作用

3.1. 内质网应激在酒精性肝病病理过程中的作用

ALD 是由于大量饮酒所致的肝脏疾病,包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和肝硬化,而随着酒精消费人群的增多,ALD 的发病率日益增加。研究显示 ERS 与 ALD 的发生发展密切相关,如关慧等[5]在应用酒精处理肝癌细胞系 HepG2 构建体外 ALD 细胞模型时发现,酒精处理的 HepG2 细胞的 ERS 标志物 GRP78 表达显著升高;另一项研究发现,在 ALD 大鼠模型中,随着病程进展,大鼠肝组织中 ERS 标志分子 GRP78 的表达水平逐渐升高,并且其肝细胞的凋亡逐渐增加[6];此外,有研究发现白桦脂酸可通过抑制 ERS 减轻酒精诱导的小鼠肝损伤,而在此作用中小鼠的肝细胞凋亡明显减少[7]。这些研究显示 ESR 可通过影响肝细胞的凋亡参与 ALD 的病理过程。

3.2. 内质网应激在代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病病理过程中的作用

MAFLD 是遗传易感个体由于营养过剩和胰岛素抵抗引起的慢性进展性肝病,既往称为非酒精性脂肪性肝病,包括非酒精性脂肪肝以及由其演变的非酒精性脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化、肝硬化甚至肝癌。研究显示 ERS 在 MAFLD 的病理过程中发挥着重要作用,如有研究发现,在高脂饮食诱导的大鼠 MAFLD 模型中,大鼠肝组织中 ERS 标志物 PERK、IRE1 及 ATF6 水平显著升高,当应用内质网抑制剂 4-苯基丁酸后大鼠肝脏的脂肪变性及炎症明显减轻[8];另有研究发现,非酒精性脂肪性肝炎患者的肝组织中 ERS 标志物 ATF4、GRP78 表达水平明显升高,并且脂质超载的人肝细胞的内质网应激增强促进其凋亡[9]。这提示 MAFLD 病理过程中不仅存在细胞内质网应激,而且内质网应激可通过促进肝细胞凋亡参与其病理过程。一些研究也发现通过抑制 ERS 可减轻 MAFLD 病程中的肝脏脂肪变性和炎症损伤。如有研究发现,萝卜硫素能减轻高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病小鼠肝脏的炎症及脂肪变性,其机制与下调非酒精性脂肪性肝病小鼠肝脏的 ERS 标志物 PERK,ATF4 等有关[10];另有研究显示,在非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型中,应用复方化滞柔肝颗粒减轻小鼠肝脏的脂肪变性和炎症浸润的同时,伴随肝组织中 ERS 标志物 PERK、ATF4、GRP78 表达水平显著下调[11]。

3.3. 内质网在病毒性肝炎病理过程中的作用

病毒性肝炎是由嗜肝病毒引起的肝脏感染性疾病。已证实的嗜肝病毒有甲型、乙型、丙型、丁型及戊型肝炎病毒,而慢性乙型及丙型肝炎是肝硬化和肝细胞癌的重要病因。在乙型肝炎方面,有学者应用

乙型肝炎大鼠模型进行研究发现,感染乙型肝炎病毒的大鼠肝脏组织中 ERS 标志物 GRP78、磷酸化 eIF2 α 及磷酸化 PERK 表达均明显升高,而给予乙型肝炎病毒抑制剂拉米夫定处理后其肝组织中上述 ERS 标志物的表达均降低,并且肝组织的病理损伤减轻[12];另有研究显示,乙型肝炎病毒 S 基因的突变可诱导人肝癌细胞 HepG2 出现内质网应激进而诱导 HepG2 细胞凋亡[13]。而在丙型肝炎方面,有研究发现,丙型肝炎病毒慢性感染或复制可诱导人肝癌细胞 Huh-7.5 产生 ERS,而抑制内质网应激则可抑制丙型肝炎病毒的复制[14]。上述研究显示肝细胞的 ERS 参与了乙型及丙型病毒性肝炎的病理过程,抑制肝细胞的 ERS 可能成为治疗乙型及丙型病毒性肝炎的策略。

3.4. 内质网应激在肝纤维化病理过程中的作用

肝纤维化是肝脏对各种损伤产生的修复反应,其病理特征主要表现为肝内细胞外基质的异常沉积,可进展为肝硬化,而肝星状细胞(Hepatic stellate cells, HSC)是参与肝纤维化的最重要细胞。正常肝脏中的 HSC 处于静止状态,当肝脏受到损伤时, HSC 被激活并转化成肌成纤维细胞,在肝损伤区域增殖,表达 α -平滑肌肌动蛋白,产生大量细胞外基质,进而导致肝纤维化的形成并促进肝纤维化发展[15]。众多研究显示内质网应激参与了肝纤维化病理过程,如黎凤炎等[16]研究发现,肝纤维化患者肝组织中 ERS 标志物 PERK、eIF2 α 及 CHOP 表达显著升高,而应用 ERS 诱导剂毒胡萝卜素诱导人肝星状细胞 LX-2 出现 ERS 时, LX-2 细胞的 PERK、CHOP、IRE1、ATF6 及 α -平滑肌肌动蛋白表达显著升高;另有研究发现, ERS 诱导剂衣霉素可通过激活活化大鼠肝星状细胞 HSC-T6 的 ERS 进而诱导其凋亡[17];此外,研究发现[18],从中草药中提取的黄酮类化合物山奈酚在体外可通过抑制 HSC-T6 的 ERS 抑制其活化,在体内研究中发现山奈酚可显著减轻四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化。这些研究显示肝纤维化病程中存在细胞内质网应激,内质网应激通过影响活化 HSC 的凋亡及活化参与了肝纤维化病理过程。

3.5. 内质网应激在肝细胞癌病理过程中的作用

肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是起源于肝细胞的恶性肿瘤。研究显示 ERS 与 HCC 的病理过程相关。如有研究发现,来自 HCC 患者的肝癌组织中 ERS 标志物 GRP78、ATF6、PERK 表达升高,且与病人的生存率呈负相关[19];另有研究发现,乙型肝炎病毒 X 蛋白可通过诱导 ERS 促进肝癌细胞增殖[20];此外,有研究显示人肝癌细胞 ERS 可通过诱导产生环化酶相关蛋白 2,进而促进人肝癌细胞迁移及侵袭[21]。这些研究提示内质网应激不仅参与了 HCC 的病程而且还涉及其发病机制。

3.6. 内质网应激在肝衰竭病理过程中的作用

肝衰竭是指由药物、肝毒性物质、病毒感染、酒精等多种因素引起的严重肝脏损害,导致合成、解毒、代谢和生物转化功能严重障碍或失代偿,出现以黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。研究显示在肝衰竭病理过程中存在内质网应激,针对内质网应激进行干预可减轻肝衰竭。如有研究发现,在肝衰竭小鼠肝组织中, ERS 标志物 GRP78 表达水平随病情的进展而升高,抑制 ERS 可减轻肝脏炎症及损伤[22];另有研究发现,在对乙酰氨基酚诱导的急性肝衰竭小鼠模型中,其肝组织中 ERS 标志物 GRP78、ATF4、XBP-1s 显著升高,而应用木犀草素可通过下调肝组织中的 ERS 标志物水平,进而显著减轻肝衰竭大鼠肝组织病理损伤[23]。

4. 小结

ERS 作为细胞的自我保护机制,适度的 ERS 可通过激活 PERK、IRE1、ATF6 信号通路发挥细胞保护作用。而 ERS 过强或持续时间过长将触发多种途径诱导细胞凋亡。肝脏作为富含内质网的器官,其疾病的发生发展与 ERS 密切相关,本文对 ERS 在肝脏疾病病理过程中的作用进行了综述。研究显示 ERS

参与了酒精性肝病、代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病、病毒性肝炎、肝纤维化、肝细胞癌及肝衰竭等肝脏疾病的病理过程。然而,目前的研究多基于动物及细胞实验,针对人肝脏疾病的临床研究较少,且不同肝脏疾病中 ERS 信号通路的具体作用机制尚未明确,未来研究需着重探讨 ERS 的调控机制,并结合临床。

基金项目

河北省自然科学基金面上项目(H2018209366)。

参考文献

- [1] Chen, X., Shi, C., He, M., Xiong, S. and Xia, X. (2023) Endoplasmic Reticulum Stress: Molecular Mechanism and Therapeutic Targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 352. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01570-w>
- [2] Ajoolabady, A., Kaplowitz, N., Lebeaupin, C., Kroemer, G., Kaufman, R.J., Malhi, H., *et al.* (2022) Endoplasmic Reticulum Stress in Liver Diseases. *Hepatology*, **77**, 619-639. <https://doi.org/10.1002/hep.32562>
- [3] Zhang, J., Guo, J., Yang, N., Huang, Y., Hu, T. and Rao, C. (2022) Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Cell Death in Liver Injury. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 1051. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05444-x>
- [4] Oakes, S.A. and Papa, F.R. (2015) The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Human Pathology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **10**, 173-194. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104649>
- [5] 关慧, 刘慧敏, 贾晓青, 等. 酒精性肝病中蛋白酶体活性抑制与内质网应激相关性的体外实验[J]. 山东大学学报(医学版), 2011, 49(8): 52-56.
- [6] 孙丽娜, 周东方, 周俊英, 等. 内质网应激在大鼠酒精性肝病肝细胞凋亡中的作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(1): 35-39.
- [7] He, E., Ma, Y., Kong, L., Huang, Y., Huang, C., Yang, W., *et al.* (2022) Suppression of Endoplasmic Reticulum Stress-Associated Pathways and Hepatocyte Apoptosis Participates in the Attenuation of Betulinic Acid on Alcohol-Provoked Liver Injury in Mice. *Food & Function*, **13**, 11489-11502. <https://doi.org/10.1039/d2fo01042a>
- [8] Pei, E., Wang, H., Li, Z., Xie, X., Cai, L. and Lin, M. (2023) Endoplasmic Reticulum Stress Inhibitor May Substitute for Sleeve Gastrectomy to Alleviate Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **47**, Article ID: 102229. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2023.102229>
- [9] González-Rodríguez, Á., Mayoral, R., Agra, N., Valdecantos, M.P., Pardo, V., Miquilena-Colina, M.E., *et al.* (2014) Impaired Autophagic Flux Is Associated with Increased Endoplasmic Reticulum Stress during the Development of NAFLD. *Cell Death & Disease*, **5**, e1179. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.162>
- [10] Mansour, S.Z., Moustafa, E.M. and Moawad, F.S.M. (2022) Modulation of Endoplasmic Reticulum Stress via Sulforaphane-Mediated AMPK Upregulation against Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Rats. *Cell Stress and Chaperones*, **27**, 499-511. <https://doi.org/10.1007/s12192-022-01286-w>
- [11] 操颖, 陈泌链, 余思雨, 等. 化滞柔肝颗粒抑制内质网应激改善非酒精性脂肪性肝炎的作用机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(5): 2195-2203.
- [12] 买尔旦·米吉提, 唐国华, 艾则孜江·艾尔肯, 等. 大黄酚对慢性乙型病毒性肝炎大鼠肝功能损伤及肝脏纤维化作用及机制研究[J]. 现代药物与临床, 37(10): 2177-2183.
- [13] Choi, Y., Kim, D.H., Cho, E.J., Kim, Z., Jang, J., Kim, H., *et al.* (2025) The sV184A Variant in HBsAg Specific to HBV Subgenotype C2 Leads to Enhanced Viral Replication and Apoptotic Cell Death Induced by PERK-eIF2 α -CHOP-Mediated ER Stress. *Journal of Medical Virology*, **97**, e70253. <https://doi.org/10.1002/jmv.70253>
- [14] Lin, D., Chen, Y., Koksai, A.R., Dash, S. and Aydin, Y. (2023) Targeting ER Stress/PKA/GSK-3 β /Catenin Pathway as a Potential Novel Strategy for Hepatitis C Virus-Infected Patients. *Cell Communication and Signaling*, **21**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01081-9>
- [15] Higashi, T., Friedman, S.L. and Hoshida, Y. (2017) Hepatic Stellate Cells as Key Target in Liver Fibrosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **121**, 27-42. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.007>
- [16] 黎凤炎, 刘泽峰, 夏雨艳, 等. 内质网应激蛋白激酶 RNA 样 ER 激酶(PERK)通路对肝星状细胞激活及I型胶原蛋白表达的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 968-974.
- [17] Liu, H., Dai, L., Wang, M., Feng, F. and Xiao, Y. (2021) Tunicamycin Induces Hepatic Stellate Cell Apoptosis through Calpain-2/Ca²⁺-Dependent Endoplasmic Reticulum Stress Pathway. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**,

Article 684857. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.684857>

- [18] Cao, R., Cao, C., Hu, X., Du, K., Zhang, J., Li, M., *et al.* (2023) Kaempferol Attenuates Carbon Tetrachloride (CCl₄)-Induced Hepatic Fibrosis by Promoting ASIC1a Degradation and Suppression of the ASIC1a-Mediated ERS. *Phytomedicine*, **121**, Article ID: 155125. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155125>
- [19] Liu, J., Fan, L., Yu, H., Zhang, J., He, Y., Feng, D., *et al.* (2019) Endoplasmic Reticulum Stress Causes Liver Cancer Cells to Release Exosomal miR-23a-3p and Up-Regulate Programmed Death Ligand 1 Expression in Macrophages. *Hepatology*, **70**, 241-258. <https://doi.org/10.1002/hep.30607>
- [20] Cho, H.K., Kim, S.Y., Kyaw, Y.Y., Win, A.A., Koo, S., Kim, H., *et al.* (2015) HBx Induces the Proliferation of Hepatocellular Carcinoma Cells via AP1 Over-Expressed as a Result of ER Stress. *Biochemical Journal*, **466**, 115-121. <https://doi.org/10.1042/bj20140819>
- [21] Yoon, S., Shin, B. and Woo, H.G. (2021) Endoplasmic Reticulum Stress Induces CAP2 Expression Promoting Epithelial-Mesenchymal Transition in Liver Cancer Cells. *Molecules and Cells*, **44**, 569-579. <https://doi.org/10.14348/molcells.2021.0031>
- [22] 任锋, 杨丙章, 张向颖, 等. 内质网应激在 D-氨基半乳糖/脂多糖诱导小鼠急性肝衰竭中的作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(5): 364-368.
- [23] Tai, M., Zhang, J., Song, S., Miao, R., Liu, S., Pang, Q., *et al.* (2015) Protective Effects of Luteolin against Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure in Mouse. *International Immunopharmacology*, **27**, 164-170. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.05.009>