

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240633

IRE1 α /TRAF2/JNK 信号通路在急性肝衰竭发展中的作用机制及潜在价值

关海梅¹, 张 衍², 陈玮钰¹, 李国宝¹, 曾阳玲¹, 张日云¹, 王恬雯¹, 谢宝华¹, 毛德文²

1 广西中医药大学研究生院, 南宁 530001

2 广西中医药大学第一附属医院肝病科, 南宁 530023

通信作者: 毛德文, mdwboshi2005@163.com (ORCID: 0000-0001-9438-9325)

摘要: 急性肝衰竭(ALF)是临床上最危重的一种肝脏疾病,严重影响我国人民生命健康。由于ALF的发病率和死亡率高、发病机制不明确、治疗手段有限,成为肝病领域亟待解决的重大难题。近年来,越来越多研究表明,内质网应激是ALF进展中一个关键的生物学过程,IRE1 α /TRAF2/JNK通路作为内质网应激信号传导的一部分,在疾病的发展中发挥着放大炎症反应、促进肝细胞凋亡、抑制肝再生能力等作用。而中医药作为我国传统瑰宝,从中药单体中寻找有效防治ALF的药物成为研究热点。本文旨在通过阐述IRE1 α /TRAF2/JNK通路在ALF发展中的作用机制,以及总结红景天苷、楮实子、补骨脂+五味子、黄芩素、京尼平、山柰酚、白藜芦醇、沙棘多糖提取物、木犀草素等中药单体调控该通路的潜在价值,以期对ALF的进一步研究和临床实践提供参考依据。

关键词: 肝功能衰竭, 急性; 信号传导; 内质网应激

基金项目: 国家自然科学基金(82274434, 81960841, 82060848); 广西中医药大学研究生教育创新计划(YCBZ2023157)

Mechanism of action and potential value of the IRE1 α /TRAF2/JNK pathway in the progression of acute liver failure

GUAN Haimei¹, ZHANG Kan², CHEN Weiyu¹, LI Guobao¹, ZENG Yangling¹, ZHANG Riyun¹, WANG Tianwen¹, XIE Baohua¹, MAO Dewen². (1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

Corresponding author: MAO Dewen, mdwboshi2005@163.com (ORCID: 0000-0001-9438-9325)

Abstract: Acute liver failure (ALF) is one of the most critical liver diseases in clinical practice and seriously affects the life and health of Chinese people. Due to its high morbidity and mortality rates, unclear pathogenesis, and limited treatment methods, ALF has become a major problem that needs to be solved urgently in the field of liver diseases. In recent years, more and more studies have shown that endoplasmic reticulum stress is a key biological process in the progression of ALF, and the IRE1 α /TRAF2/JNK pathway, as a part of endoplasmic reticulum stress signaling, plays a role in amplifying inflammatory response, promoting hepatocyte apoptosis, and inhibiting liver regeneration ability during the progression of diseases. As a traditional treasure of China, traditional Chinese medicine has become a research hotspot in search for effective prevention and treatment drugs for ALF from monomers of Chinese herbs. This article elaborates on the mechanism of action of the IRE1 α /TRAF2/JNK pathway in the progression of ALF and summarizes the potential value of several monomers of Chinese herbs in regulating this pathway, such as salidroside, Fructus Broussonetiae, Fructus Psoraleae+*Schisandra chinensis*, baicalein, genipin, kaempferol, resveratrol, sea buckthorn polysaccharide extract, and luteol, in order to provide a reference for further research and clinical practice of ALF.

Key words: Liver Failure, Acute; Signal Transduction; Endoplasmic Reticulum Stress

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82274434, 81960841, 82060848); Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Graduate Education Innovation Program (YCBZ2023157)

肝衰竭以大面积肝细胞死亡为病理特征,该病救治难度大,病死率高,属内科危急重症之一^[1]。根据其病史、起病特点及病情进展速度,可分为急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、亚急性肝衰竭、慢加急性(亚急性)肝衰竭和慢性肝衰竭四类。其中ALF是临床上最危重的一种肝脏疾病,其临床表现包括重度黄疸、凝血障碍、肝性脑病、全身炎症反应综合征等^[2]。早年间肝衰竭患者病死率高达80%以上^[3],近年来随着人工肝支持系统的开发和普及应用,内科综合治疗肝衰竭的水平较10年前已大为提高^[4],但该病的病死率仍维持在50%以上^[5]。全面探讨其发病机制并针对核心病理环节形成具备循证医学证据的诊疗技术方案是防治肝衰竭的关键所在。目前,肝衰竭的主要发病机制尚不明确,学术界提出了肝衰竭发病的主要机制是病毒直接作用、免疫损伤、内毒素血症的“三重打击学说”^[6],而代谢重编程、基因表达异常、线粒体功能障碍及内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)在肝衰竭发病中的作用机制也逐渐被重视,其中ERS是近年来的研究重点。

新近研究^[7]指出,ERS是ALF发生的重要机制。当肝脏受到持续的ERS时,可能导致肝细胞凋亡和炎症,进一步加速ALF的进展。ERS激活的信号通路,如肌醇需求酶1(inositol requires enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)和活化转录因子6(activation of transcription factor 6, ATF6),都与肝脏疾病的进展有关。ERS也可能影响肝细胞再生,这是恢复肝功能的一个关键过程。尽管至今尚未有系统性的研究探讨ERS与ALF的关联性,但不少学术研究均表明,ERS可能加剧ALF的发展进程。例如,Torres等^[8]在具有人源化肝脏的FRGN小鼠研究中发现,丙戊酸与对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)联合给药可引发ERS,引起类固醇急性调节蛋白上调和NAPQI蛋白质加合物形成,并通过c-Jun氨基末端激酶(JNK)和类固醇急性调节蛋白的相互作用诱导肝损伤。同时,相关研究^[9]发现,在ERS中,IRE1的同源基因IRE1 α 与肿瘤坏死因子受体相关因子2(tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2)的结合通过激活JNK促进肝脏细胞死亡。另一项研究^[10]也发现了促凋亡的IRE1 α /TRAF2/JNK通路可被长时间ERS激活,引起炎症反应,加快ALF进展。

由此可知,IRE1 α /TRAF2/JNK是ERS凋亡途径的重要串扰通路,在ALF的发生发展中发挥着关键性作用。因此,通过进一步研究ERSIRE1 α /TRAF2/JNK通路在ALF中的作用机制,及总结中药单体调控该通路的作用价值,将有助于揭示通路的潜在治疗靶点和生物学功能。现就ERSIRE1 α /TRAF2/JNK信号通路在ALF发展过程中的调控作用综述如下。

1 ERS与ALF

ALF的关键病理学特征在于大量肝细胞凋亡和坏死。细胞凋亡也叫细胞的程序性死亡,与坏死相比其不同点在于:凋亡是一个主动的过程,同时还会激活调节一系列相关的信号通路,比如核因子- κ B(NF- κ B)通路^[11]、JNK/激活蛋白-1(AP-1)通路^[12]、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(Akt)通路^[13]、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38-MAPK)通路^[14]、核因子E2相关因子2/血红素加氧酶-1通路^[15]等。有相关学者指出,ERS、线粒体、氧化应激通路及死亡受体通路等多条途径都会促进细胞凋亡,而ERS途径是研究较多的凋亡途径。

在肝细胞中,内质网是蛋白合成、折叠和成熟以及脂质合成、糖原降解和维持钙稳态的主要部位。内质网管腔内未折叠蛋白质的积累是导致ERS的主要特征。正常细胞有维持内质网稳态的自我保护机制,即未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。然而,在病理情况下,异常折叠或未折叠的蛋白往往在内质网内大量聚集,引起内质网功能紊乱,即形成ERS^[16]。而当ERS持续并且UPR不能恢复正常的蛋白质折叠平衡时,细胞会进入凋亡程序,以避免损坏蛋白质的进一步积累对整个组织或器官的损害^[7]。在过去的二十年中,广泛的研究已经阐明了内质网跨膜蛋白调节UPR的三种应激传感器^[17]: PERK、IRE1、ATF6。同时,IRE1 α 和PERK-eIF2 α 可以激活C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP),CHOP参与肝脏的ERS代谢转录调控,代谢异常调控已知与eIF2 α 诱导和CHOP上调有关^[18]。此外,IRE1 α 与细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)和TRAF2形成三方复合物,激活JNK后以诱导炎症基因的表达^[19-23]。在内质网稳态调控中,分子伴侣葡萄糖调节蛋白78(Glucose-regulating protein 78, GRP78/BiP)对三种主要的应激传感器起到关键性的调节作用。在非应激条件下,GRP78/BiP与这三种传

感器结合,抑制它们的信号激活。然而,当ERS触发时,GRP78/BiP则从这三种传感器上分离,同时激活并分别启动其关联的信号传导途径,进而启动UPR^[24]。Ren等^[25]研究发现,在D-GalN/LPS诱导小鼠ALF过程中,ERS效应蛋白XBP-1、ATF-6和IRE 1 α 在ALF早期被激活,而ERS诱导的细胞凋亡调节因子Caspase-12和CHOP则在ALF晚期表达升高,表明抑制ERS可能代表了一种治疗ALF的新方法。由此可知,ERS与ALF的发生发展相关,IRE1 α /TRAF2/JNK信号通路可能在炎症反应及凋亡途径中发挥关键性作用。然而,对于其具体机制和相互关系仍需深入研究。

2 IRE1 α /TRAF2/JNK信号通路的介绍

2.1 IRE1 α 的结构与功能 IRE1 α 在细胞质表面含有丝氨酸/苏氨酸激酶和内切核糖核酸酶结构域,是内质网应激期间最突出和进化保守的信号分子^[26]。IRE1 α 通路的激活是由于ERS引起的TRAF2作为IRE1 α 的结合伴侣,可以与IRE1 α 相互作用,并调节IRE1 α 通路的激活和信号传导。在ERS条件下,IRE1 α 从GRP78/BiP中释放出来,会发生自聚集并激活其内切酶活性^[27]。IRE1 α 被磷酸化和激活,进而激活其内源性的内切酶活性,促进XBP1的剪切,从而产生活性形式的XBP1蛋白^[28]。XBP1是一种转录因子,可以调节内质网的蛋白质合成和折叠,从而维持细胞内质网的平衡。TRAF2的结合可以增强IRE1 α 对XBP1的剪切活性,进一步促进XBP1的激活,从而调节ERS的适应性反应^[29]。

然而如果ERS严重或持续,内质网功能将持续受损,可能引起肝脏的病理改变,如肝脏脂肪堆积和肝脏炎症^[30-31]。此外,在其他蛋白中,CHOP、生长阻滞和DNA损伤诱导基因34(GADD34)、ASK1及JNK被报道在调节ERS的适应性分支和凋亡分支之间发挥复杂的相互作用^[32]。同时,Hur等^[33]研究证明了XBP1的基因消融可以导致IRE1 α 的激活,降低Cyp1a2和Cyp2e1 mRNA的表达,并保护小鼠免受APAP诱导的肝毒性。

除了通过XBP1 mRNA剪接信号外,IRE1 α 还可以通过另一种IRE1 α -traf2途径发出信号。有研究^[34]表明,伴随IRE1 α 二聚体形成的轻度ERS主要催化XBP1的剪接,而在额外的应激刺激下,可以形成IRE1 α 低聚物,激活IRE1 α -traf2途径。同时JNK被IRE1 α 的激酶活性磷酸化,从而促进肝细胞凋亡^[35]。由上可知,IRE1 α 的磷酸化产生TRAF2的结合位点,从而导致JNK活化,与肝脏病理改变密切相关。

2.2 TRAF2的作用及其与肿瘤坏死因子受体的关联 TRAF2是一种蛋白质,属于TRAF家族的成员之一。TRAF2是一个多结构域蛋白,包含有RING指结构域、斑点结构域、共享结构域和TRAF结构域^[18]。TRAF2在信号转导途径中起着重要的调节作用,它可以通过与多种信号分子的相互作用,参与调节多种信号通路的激活和信号传导。TRAF2主要通过与肿瘤坏死因子受体家族成员的胞内结构域相互作用,参与调节肿瘤坏死因子受体家族介导的信号传导。当肿瘤坏死因子受体家族成员受体与其配体结合时,TRAF2可以通过与受体的胞内结构域相互作用,形成一个信号复合物,从而激活下游的信号通路。这些信号通路包括NF- κ B通路、JNK通路和MAPK通路等,这些通路在肝脏中的细胞增殖、细胞凋亡、炎症反应等生理和病理过程中起着重要的调节作用^[36]。由此可知,TRAF2在IRE1 α 通路中充当了重要的中介分子,连接了ERS的感应和JNK信号通路的激活。

2.3 JNK通路的激活 JNK是MAPK家族的一员,包括JNK1、JNK2和JNK3三个亚型。JNK的活性受到磷酸化的调控,当细胞受到外界刺激或内部应激时,JNK被激活并磷酸化^[37]。通过转录活化下游转录因子,在应激状态下对细胞发挥调控作用。有研究^[38]表明,IRE1是一种含有细胞质激酶的跨膜内质网蛋白,它将ERS与细胞外信号调节激酶磷酸化和ATF4活化联系起来,通过激活JNK上调炎症细胞因子,参与了ALF中炎症的调节。众所周知,持续的JNK活化会导致细胞凋亡,然而最近的证据^[39]表明,它也可能在坏死性凋亡和自噬中发挥作用。研究^[8]发现,急性肝损伤大鼠肝组织中可见大量JNK的激活和磷酸化表达,而抑制JNK信号通路的激活可以促进肝细胞的增殖。以上证据表明,JNK信号通路的激活与否是ALF病情发展及转归的重要一环。

3 IRE1 α /TRAF2/JNK信号通路在ALF中的作用

ERS启动后,IRE1 α 被自磷酸化激活,然后与TRAF2结合,TRAF2随后激活JNK。在ALF中,JNK的激活可以导致炎症因子的产生和炎症细胞的浸润,进一步加剧肝损伤和炎症反应。同时,JNK的激活还可以通过调节Bcl-2家族蛋白、caspase家族蛋白等,促进细胞凋亡的发生。以下是IRE1 α /TRAF2/JNK信号通路在ALF中的三个主要作用的具体介绍。

3.1 放大炎症反应 “瀑布式”的炎症冲击是导致ALF肝损伤的关键因素之一,研究炎症免疫性反应网络中的关键节点和分子信号通路,是阐明ALF发病机制的热点

和难点问题。越来越多的证据表明,肝脏在调节免疫反应中的作用与ERS和炎症有关^[40]。诱导炎症的因子,即病原体相关分子模式分子和损伤相关分子模式分子,激活所谓的“急性期反应”,这是一种早期的全身反应,主要由IL-6信号转导和转录激活因子3信号和促炎细胞因子IL-1 β 和TNF- α 介导^[41]。然而,也有相反的证据,即炎症介质直接或间接影响内质网^[42]。这表明ERS与肝脏炎症反应之间存在反馈回路,并有可能产生恶性循环,从而放大炎症反应,加重肝损伤^[43]。

不同UPR分支的相互作用发生在微生物感应结构中,这有可能激活炎症细胞因子的产生。在满载胆固醇的巨噬细胞中,ERS会扰乱内质网膜的稳态,同时诱导细胞凋亡和TNF- α 、IL-6的分泌^[44-45]。大多数证据表明,IRE1 α 通过TRAF2信号传导和PERK通过转录激活因子3信号传导在ERS/UPR和炎症之间起作用。此外,不可补救的ERS通过反式磷酸化过度激活IRE1 α 的RNase结构域,导致内质网定位mrna的大量降解,这一机制被称为ire1依赖性衰变(regulated ire1 dependent decay, RIDD)^[33]。此外,JNK被IRE1 α 的激酶活性磷酸化,从而促进细胞凋亡。最近的报道^[40]已经讨论了RIDD与肝脏疾病的关系。通过这种机制,炎症也会被诱导,因为IRE1 α 的持续激活促进了miR17的降解,从而导致硫氧还蛋白相互作用蛋白mRNA的稳定和NLRP3炎症小体的下游激活。另外研究^[46]发现,XBP1的基因消融导致肝脏中的组成型IRE1 α 激活,以及Cyp1a2和Cyp2e1mRNA的RIDD、JNK激活减少,并保护小鼠免受APAP诱导的肝毒性。

研究^[47]表明,ERS反应的诱导对于增强急性期反应蛋白的表达至关重要。此外,炎症刺激可引起肝细胞ERS升高。尽管一些研究显示,适当的肝脏ERS反应在某些炎症模型中是有益的,但有证据^[48]表明,持续的ERS和UPR,或未能恢复内质网稳态,可能会加剧肝脏炎症。研究^[49]表明,ERS导致人 β 细胞死亡,至少部分是通过JNK激活导致的。暴露于IL-1 β 、TNF- α 和IFN- γ 的人 β 细胞,用化学伴侣TUDCA或抑制CHOP(或JNK)处理,可防止细胞因子诱导的凋亡。在细胞核中,活化的JNK可以与AP-1的组成成员之一c-Jun结合,从而激活AP-1复合物,启动IL-6、IL-1 β 和TNF- α 等促炎细胞因子基因的转录并翻译成蛋白质,可以放大炎症反应,并导致组织炎症和细胞损伤。Zhan等^[50]揭示了IRE1 α -sXBP1信号参与了硫乙酰胺诱导的急性肝损伤的发生发展,而STF-083010作为IRE1 α 核糖核酸内切酶特异性抑制剂,可以通过激活Beclin-1触发肝细胞自噬,从而减轻硫乙酰胺诱导的氧化应激和炎症损伤。

上述证据表明,肝脏炎症和ERS的激活导致了复杂的细胞内过程,而不同信号通路之间存在交叉点和串扰关系;还表明了炎症介质和UPR分支之间存在前反馈循环,可以在免疫细胞的帮助下由炎症诱发,而当肝衰竭严重时,产生的恶性循环既可以由不利的代谢条件和炎症介质引起,也可以由抗炎药物和影响UPR的药物中断。由此可知,这些分子信号通路共同构成了ALF发病机制的重要组成部分。

3.2 促进肝细胞凋亡 IRE1 α /TRAF2/JNK信号通路是ERS响应中的一个重要分支,它在一定条件下可以促进肝细胞凋亡。JNK的激活可以触发一系列下游效应,其中之一是促进肝细胞的凋亡^[8]。细胞凋亡是程序性细胞死亡,其特征是DNA降解、细胞核浓缩和碎裂以及凋亡小体的形成,细胞膜完整,但没有继发性炎症反应。细胞凋亡是维持生命活动的重要过程,主要由两条途径引起,一种由细胞外死亡配体受体途径引起,另一种由细胞内途径引起。ERS是诱导细胞凋亡的重要途径。当ERS发生在细胞中时,内质网膜上的三个跨膜蛋白受体被激活,从而引起细胞凋亡。ERS诱导的细胞凋亡与自噬相似,由PERK、IRE1 α 、ATF6和Ca²⁺四种主要途径介导。其中,CHOP通路是细胞凋亡的主要因子,三种跨膜传感器均能诱导细胞凋亡^[51]。此外,由Ca²⁺触发的细胞凋亡通路由其特定因子caspase12的激活诱导^[49]。ERS还可以通过IRE1 α /TRAF2/JNK通路诱导细胞凋亡。当ERS发生时,IRE1 α 被激活,通过XBP1与CHOP相互作用,并通过TRAF38-ASK通路激活下游c-JNK或p38-MAPK基因表达,从而导致细胞凋亡^[52]。

研究^[53]发现,乙醇能够激活ERS凋亡通路诱导肝细胞死亡,而ERS抑制剂4-苯基丁酸可减弱肝ERS应激相关蛋白GRP78、pIRE1 α 、pIF2 α 的表达,减轻乙醇诱导的肝细胞死亡和肝组织损伤,同时抑制了外泌体miR-122的表达。Wang等^[54]研究发现成纤维细胞生长因子1通过抑制APAP诱导的ERS,显著抑制ATF6的激活,降低GRP78、PDI和CHOP的表达,有效地保护肝脏免受AP毒性的影响。成纤维细胞生长因子1可能是一种很有前途的治疗AP诱导的急性肝损伤的药物。Qi等^[55]发现在四氯化碳诱导的肝衰竭小鼠中,血清ALT水平升高,肝组织GRP78和CHOP表达显著上调,在应用ERS抑制剂4-苯基丁酸干预后,p-Akt、NF-kappaBp65和增殖细胞核抗原蛋白水平显著降低。应激颗粒的激动剂亚砷酸盐用于干预缺氧诱导的肝细胞损伤细胞模型和ALF小鼠模型随着缺氧时间从4 h增加到12 h,HIF-1 α 、ERS和细胞凋亡水

平逐渐升高,应激颗粒标志物 G3BP1 和 TIA-1 表达先升高后降低。亚砷酸盐干预组与缺氧细胞组和 ALF 组相比, HIF-1 α 、细胞凋亡和 ERS 水平升高;而与 ALF 组相比,亚砷酸盐干预组肝损伤程度和肝功能、HIF-1 α 、ERS 和细胞凋亡水平降低,应激颗粒水平升高,得出了应激颗粒可以通过减少 ERS 介导的细胞凋亡来保护肝细胞免受 ALF 期间缺氧诱导的损伤^[56]。此外, β -谷甾醇也可以抑制 ERS 标志物 IRE1 α 、XBP1 和 CHOP 的上调,从而减弱肝细胞凋亡^[57]。

以上研究说明 ERS 可以介导肝细胞凋亡,参与肝损伤,而使用 ERS 抑制剂可以降低 ERS 信号通路如 GRP78、IRE1 α 、XBP1 和 CHOP 等表达,减少肝细胞凋亡,从而有效保护肝脏免受药物毒性影响。因此,寻找有效的 ERS 抑制剂可能是减轻肝细胞凋亡和肝损伤的关键之一。

3.3 抑制肝再生能力 在肝脏再生的早期阶段,大量的多肽链是产生新的细胞流入内质网所必需的。正常情况下,肝细胞会激活 UPR,然后增强多肽加工蛋白的表达,多肽加工蛋白在内质网稳态维持中是必不可少的,并且在 ERS 期间总是被激活^[58]。研究^[59]发现,经活性氧的诱导,激活 c-Jun 和上调磷酸化可引发细胞凋亡,相反,c-Jun 的 C 末端 Ser-243 去磷酸化,则可稳定 c-Jun 活性,促进细胞增殖,从而增强其致癌能力^[60]。Chen 等^[61]发现,在重组腺病毒感染的肝细胞中观察到 PLCG2 基因表达明显上升,同时 PKCD、p38 和 JNK 磷酸化的表达上升,肝细胞凋亡指数上升,而在应用 PKCD 活性抑制剂 Go6983 后,p38 和 p-JNK 水平显著下降,同时 caspase3、caspase8 的含量也下调,并刺激肝细胞再生。Khamphaya 等^[62]在探索非酒精性脂肪性肝炎患者肝再生相关机制时发现,非酒精性脂肪性肝炎患者肝组织 c-Jun 表达增加,II 型肌醇 1、4、5-三磷酸受体呈现低表达;ITPR2-基因敲除细胞比对照细胞表现出更弱的核钙信号传导和细胞增殖,敲除 c-Jun 后 ITPR2 的含量显著上调,表明 JNK 信号的抑制促进了核钙信号传导和细胞增殖。

综上所述,减弱 JNK 信号通路活性,抑制 JNK 蛋白的表达,抑制 JNK 磷酸化激活或抑制 JNK 信号通路介导的细胞凋亡途径可能起到促进肝再生、防治肝衰竭的作用。促进肝再生防治肝衰竭是 ALF 研究领域具有重要价值和前景的研究方向。

4 中药单体调控 IRE1 α /TRAF2/JNK 信号通路保护肝脏

Xiong 等^[63]研究发现,红景天苷可通过 IRE1 α -JNK 通

路抑制 ERS 介导的细胞凋亡,对缺氧性肝损伤具有保护作用。同时,在 APAP 诱导的小鼠实验^[64]中发现,不同剂量楮实子对于肝损伤均具有保护作用,可通过降低 GRP78、CHOP 和 JNK mRNA 的表达,缓解 ERS 及细胞凋亡的发生。张婧茜等^[65]在细胞培养实验中发现,补骨脂刺激后细胞中 GRP78 和 PERK mRNA 及其蛋白的表达均显著上调,表明补骨脂激活了 ERS 和相关的凋亡信号通路,从而造成肝损伤。而与五味子配伍后,能明显下调细胞中 GRP78、PERK mRNA 及其蛋白表达,提示补骨脂与五味子配伍后可缓解 ERS。黄芩素^[66]通过预处理后可抑制血清 AST 和 ALT 的上升以及降低 TNF- α 、一氧化氮或诱导型一氧化氮合酶的表达,同时激活 c-FLIP(L)、XIAP 和 cIAP2 的蛋白表达可能阻断 NF- κ B 信号分子的募集,从而达到抑制 JNK 信号通路来预防 D-GalN/LPS 诱导的肝损伤的作用。Kim 等^[67]研究发现,京尼平具有明显的肝保护作用,可防止 GalN/LPS 诱导的肝损伤,这与其抗氧化、抗凋亡活性以及抑制 NF- κ B 核易位和核 p-c-Jun 表达有关。

Wang 等^[68]研究发现,山奈酚在 LPS/d-GalN 诱导的小鼠 ALF 模型中,通过调节 ERS-GRP78-CHOP 信号通路抑制肝细胞凋亡,保护小鼠免受肝衰竭。另外研究^[69]发现,白皮杉醇是白藜芦醇的天然衍生物,降低了 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎细胞因子及 CHOP 和磷酸化-IRE1 α 的表达,并减少了 D-GalN/LPS 处理的小鼠肝脏中氧化应激的产生。而在沙棘多糖提取物^[70]及木犀草素^[71]的研究中发现了两者均可以通过降低血清 ALT、AST、TNF- α 、IL-6、丙二醛水平,以及恢复超氧化物歧化酶,减轻肝损伤。沙棘多糖提取物还可降低丙二醛含量并和谷胱甘肽过氧化物酶活性,抑制 TLR4、p-ERK、p-JNK 和 p-p38 MAPK 的表达。此外,木犀草素恢复了 GSH 和谷胱甘肽过氧化物酶活性,抑制了 i-NOS、TNF- α 、NF- κ B 和 IL-6 等促炎因子的表达。

由上可知,多项研究均表明,中药单体比如红景天苷、楮实子、补骨脂+五味子、黄芩素、京尼平、山奈酚、白藜芦醇、沙棘多糖提取物、木犀草素等可通过调控 IRE1 α /TRAF2/JNK 通路降低相关信号介质及炎症因子的表达,抑制 IRE1 α -JNK 信号通路下传从而缓解 ERS 及肝细胞凋亡的发生,最终对 ALF 起到干预作用。

5 小结与展望

综上所述,IRE1 α /TRAF2/JNK 作为 ERS 途径的重要串扰通路,在 ALF 的发生发展中发挥着放大炎症反应、促进肝细胞凋亡、抑制肝再生能力等关键性作用。并总

结了部分中药单体的调控机制,得出了或许可以通过降低IRE1 α 与TRAF2的结合,抑制JNK/c-Jun磷酸化,使JNK/c-Jun信号通路失活从而抑制炎症损伤、减少肝细胞凋亡、促进肝细胞再生,起到拮抗ALF发展的作用。

虽然ERSIRE1 α /TRAF2/JNK通路在ALF发展中的作用研究在很多方面已经取得了重要的进展,但仍有些需要深入思考的问题。(1)ALF机制的复杂性和多样性:ALF是一个复杂的疾病,受多种因素的影响,IRE1 α /TRAF2/JNK通路只是其中之一。UPR下游的三个信号通路如何相互作用,以及与其他ERS通路的串扰关系。(2)动物模型的局限性:研究IRE1 α /TRAF2/JNK通路的作用通常使用动物模型,但这些模型仍然无法完全模拟人类ALF的复杂病理生理过程。因此,需要更多的临床数据来验证实验结果,以更好地了解该通路在人类ALF中的作用。(3)特定治疗策略的缺乏性:目前肝细胞ERS抑制剂实验研究较少,且中医药治疗体系尚未完善,尚未开发出特定的药物来干预该通路,未来有待大量实验研究验证此通路的潜在治疗价值。此外,随着对IRE1 α /TRAF2/JNK通路作用的深入理解,未来可以研发更精确的靶向治疗策略,以减轻ALF的病理损伤。还可以将IRE1 α /TRAF2/JNK通路的研究与个体患者的基因组信息和生物标志物相结合,有望实现个性化医疗,更好地诊断和治疗ALF患者。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 关海梅负责拟定写作思路并撰写文章;陈玮钰、曾阳玲负责设计论文框架;李国宝、张日云负责收集、整理相关文献;王恬雯、谢宝华负责修订论文;毛德文、张衍提供指导意见并最后定稿。

参考文献:

- [1] LIN DN, CHEN H, XIONG J, et al. Mesenchymal stem cells exosomal let-7a-5p improve autophagic flux and alleviate liver injury in acute-on-chronic liver failure by promoting nuclear expression of TFEB[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 865. DOI: 10.1038/s41419-022-05303-9.
- [2] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
- [3] WLODZIMIROW KA, ESLAMI S, ABU-HANNA A, et al. Systematic review: Acute liver failure-one disease, more than 40 definitions[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(11): 1245-1256. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05097.x.
- [4] LI N, GU H, ZHU Y, et al. Recent progresses of the treatment of liver failure[J]. *Med Philos*, 2018, 39(8): 50-54. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2018.08b.15.
李娜, 顾欢, 朱英, 等. 肝衰竭治疗的最新进展[J]. *医学与哲学·B*, 2018, 39(8): 50-54. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2018.08b.15.
- [5] MEZZANO G, JUANOLA A, CARDENAS A, et al. Global burden of disease: Acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis[J]. *Gut*, 2022, 71(1): 148-155. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322161.
- [6] YE YN, GAO ZL. Three attacks in the development of HBV-related liver failure[J]. *Infect Dis Inf*, 2009, 22(5): 276-279. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2009.05.006.
叶一农, 高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J]. *传染病信息*, 2009, 22(5): 276-279. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2009.05.006.
- [7] AJOOLABADY A, KAPLOWITZ N, LEBEAUPIN C, et al. Endoplasmic reticulum stress in liver diseases[J]. *Hepatology*, 2023, 77(2): 619-639. DOI: 10.1002/hep.32562.
- [8] TORRES S, BAULIES A, INSAUSTI-URKIA N, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced upregulation of STARD1 promotes acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 552-568. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.023.
- [9] PRINZ E, AVIRAM S, ARONHEIM A. WDR62 mediates TNF α -dependent JNK activation via TRAF2-MLK3 axis[J]. *Mol Biol Cell*, 2018, 29(20): 2470-2480. DOI: 10.1091/mbc.E17-08-0504.
- [10] TABAS I, RON D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(3): 184-190. DOI: 10.1038/ncb0311-184.
- [11] PLÜMPE J, MALEK NP, BOCK CT, et al. NF-kappaB determines between apoptosis and proliferation in hepatocytes during liver regeneration[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 278(1): G173-G183. DOI: 10.1152/ajpgi.2000.278.1.G173.
- [12] CZAJA MJ. The future of GI and liver research: Editorial perspectives. III. JNK/AP-1 regulation of hepatocyte death[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 284(6): G875-G879. DOI: 10.1152/ajpgi.00549.2002.
- [13] LIU W, JING ZT, WU SX, et al. PI3K/AKT inhibitors promote death receptor-mediated hepatocyte apoptosis and liver injury[C]//The Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology. Abstract Collection of the 12th National Congress of the Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology and the 2018 National Academic Conference. Chongqing, 2018: 113-114.
刘伟, 荆振唐, 吴淑香, 等. PI3K/Akt抑制剂促进死亡受体介导的肝细胞凋亡及肝损伤[C]//中国生物化学与分子生物学会第十二届全国会员代表大会暨2018年全国学术年会摘要集. 重庆, 2018: 113-114.
- [14] HEINRICHSDORFF J, LUEDDE T, PERDIGUERO E, et al. p38 alpha MAPK inhibits JNK activation and collaborates with IkkappaB kinase 2 to prevent endotoxin-induced liver failure[J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(10): 1048-1054. DOI: 10.1038/embor.2008.149.
- [15] WANG KY, WEI DH, ZOU ZL, et al. Changes of MPO and Nrf2/HO-1 signaling pathway in D-GalN/LPS-induced acute liver failure in rats[J]. *Chin J Crit Care Med*, 2022, 42(8): 717-722. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.08.012.
王柯尹, 魏大海, 邹卓林, 等. D-GalN/LPS诱导大鼠ALF中髓过氧化物酶和Nrf2/HO-1信号通路的变化[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(8): 717-722. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.08.012.
- [16] XU CY, BAILLY-MAITRE B, REED JC. Endoplasmic reticulum stress: Cell life and death decisions[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2656-2664. DOI: 10.1172/JCI26373.
- [17] LISBONA F, ROJAS-RIVERA D, THIELEN P, et al. BAX inhibitor-1 is a negative regulator of the ER stress sensor IRE1alpha[J]. *Mol Cell*, 2009, 33(6): 679-691. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.02.017.
- [18] URANO F, WANG X, BERTOLOTI A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1[J]. *Science*, 2000, 287(5453): 664-666. DOI: 10.1126/science.287.5453.664.

- [19] XIE YC, RAMACHANDRAN A, BRECKENRIDGE DG, et al. Inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase 1 protects against acetaminophen-induced liver injury[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 286(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.taap.2015.03.019.
- [20] WANG CF, CHEN K, XIA YJ, et al. N-acetylcysteine attenuates ischemia-reperfusion-induced apoptosis and autophagy in mouse liver via regulation of the ROS/JNK/Bcl-2 pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108855. DOI: 10.1371/journal.pone.0108855.
- [21] BRENNER C, GALLUZZI L, KEPP O, et al. Decoding cell death signals in liver inflammation[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(3): 583-594. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.033.
- [22] ROTHE M, SARMA V, DIXIT VM, et al. TRAF2-mediated activation of NF-kappa B by TNF receptor 2 and CD40[J]. *Science*, 1995, 269(5229): 1424-1427. DOI: 10.1126/science.7544915.
- [23] SEKI E, BRENNER DA, KARIN M. A liver full of JNK: Signaling in regulation of cell function and disease pathogenesis, and clinical approaches[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(2): 307-320. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.004.
- [24] HANAWA N, SHINOHARA M, SABERI B, et al. Role of JNK translocation to mitochondria leading to inhibition of mitochondria bioenergetics in acetaminophen-induced liver injury[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(20): 13565-13577. DOI: 10.1074/jbc.M708916200.
- [25] REN F, YANG BZ, ZHANG XY, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in D-GalN/LPS-induced acute liver failure[J]. *Chin J Hepatol*, 2014, 22(5): 364-368. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.05.009. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.05.009.
- [26] RIAZ TA, JUNJAPPA RP, HANDIGUND M, et al. Role of endoplasmic reticulum stress sensor IRE1 α in cellular physiology, calcium, ROS signaling, and metaflammation[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1160. DOI: 10.3390/cells9051160.
- [27] KARAGÖZ GE, ACOSTA-ALVEAR D, NGUYEN HT, et al. An unfolded protein-induced conformational switch activates mammalian IRE1[J]. *eLife*, 2017, 6: e30700. DOI: 10.7554/eLife.30700.
- [28] LEE KP, DEY M, NECULAI D, et al. Structure of the dual enzyme Ire1 reveals the basis for catalysis and regulation in nonconventional RNA splicing[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 89-100. DOI: 10.1016/j.cell.2007.10.057.
- [29] MA K, VATTEM KM, WEK RC. Dimerization and release of molecular chaperone inhibition facilitate activation of eukaryotic initiation factor-2 kinase in response to endoplasmic reticulum stress[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(21): 18728-18735. DOI: 10.1074/jbc.M200903200.
- [30] YE RS, JUNG DY, JUN JY, et al. Grp78 heterozygosity promotes adaptive unfolded protein response and attenuates diet-induced obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2010, 59(1): 6-16. DOI: 10.2337/db09-0755.
- [31] INABA Y, FURUTANI T, KIMURA K, et al. Growth arrest and DNA damage-inducible 34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis in mice[J]. *Hepatology*, 2015, 61(4): 1343-1356. DOI: 10.1002/hep.27619.
- [32] WU J, HE GT, ZHANG WJ, et al. IRE1 α signaling pathways involved in mammalian cell fate determination[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(3): 847-858. DOI: 10.1159/000443039.
- [33] HUR KY, SO JS, RUDA V, et al. IRE1 α activation protects mice against acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(2): 307-318. DOI: 10.1084/jem.20111298.
- [34] HAN D, LERNER AG, VANDE WALLE L, et al. IRE1 α kinase activation modes control alternate endoribonuclease outputs to determine divergent cell fates[J]. *Cell*, 2009, 138(3): 562-575. DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.017.
- [35] AHYI AN, QUINTON LJ, JONES MR, et al. Roles of STAT3 in protein secretion pathways during the acute-phase response[J]. *Infect Immun*, 2013, 81(5): 1644-1653. DOI: 10.1128/IAI.01332-12.
- [36] DUVIGNEAU JC, LUÍS A, GORMAN AM, et al. Crosstalk between inflammatory mediators and endoplasmic reticulum stress in liver diseases[J]. *Cytokine*, 2019, 124: 154577. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.10.018.
- [37] LI YK, SCHWABE RF, DEVRIES-SEIMON T, et al. Free cholesterol-loaded macrophages are an abundant source of tumor necrosis factor- α and interleukin-6: Model of NF-kappaB-and map kinase-dependent inflammation in advanced atherosclerosis[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(23): 21763-21772. DOI: 10.1074/jbc.M501759200.
- [38] RASHID HO, KIM HK, JUNJAPPA R, et al. Endoplasmic reticulum stress in the regulation of liver diseases: Involvement of Regulated IRE1 α and β -dependent decay and miRNA[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(5): 981-991. DOI: 10.1111/jgh.13619.
- [39] QI ZH, CHEN LX. Endoplasmic reticulum stress and autophagy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 167-177. DOI: 10.1007/978-981-15-0602-4_8.
- [40] LERNER AG, UPTON JP, PRAVEEN PVK, et al. IRE1 α induces thioredoxin-interacting protein to activate the NLRP3 inflammasome and promote programmed cell death under irremediable ER stress[J]. *Cell Metab*, 2012, 16(2): 250-264. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.07.007.
- [41] ZINDEL J, KUBES P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 493-518. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847.
- [42] TANG Y, ZHOU XP, CAO T, et al. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in inflammatory diseases[J]. *DNA Cell Biol*, 2022, 41(11): 924-934. DOI: 10.1089/dna.2022.0353.
- [43] XU HX, TIAN Y, TANG DM, et al. An endoplasmic reticulum stress-MicroRNA-26a feedback circuit in NAFLD[J]. *Hepatology*, 2021, 73(4): 1327-1345. DOI: 10.1002/hep.31428.
- [44] NÜRNBERGER S, MILLER I, DUVIGNEAU JC, et al. Impairment of endoplasmic reticulum in liver as an early consequence of the systemic inflammatory response in rats[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(12): G1373-G1383. DOI: 10.1152/ajpgi.00056.2012.
- [45] HIRAMATSU N, KASAI A, HAYAKAWA K, et al. Real-time detection and continuous monitoring of ER stress *in vitro* and *in vivo* by ES-TRAP: Evidence for systemic, transient ER stress during endotoxemia[J]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34(13): e93. DOI: 10.1093/nar/gkl515.
- [46] TAM AB, KOONG AC, NIWA M. Ire1 has distinct catalytic mechanisms for XBP1/HAC1 splicing and RIDD[J]. *Cell Rep*, 2014, 9(3): 850-858. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.09.016.
- [47] ZHANG KZ, SHEN XH, WU J, et al. Endoplasmic reticulum stress activates cleavage of CREBH to induce a systemic inflammatory response[J]. *Cell*, 2006, 124(3): 587-599. DOI: 10.1016/j.cell.2005.11.040.
- [48] MAUREL M, SAMALI A, CHEVET E. Endoplasmic reticulum stress: At the crossroads of inflammation and metabolism in hepatocellular carcinoma development[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(3): 301-303. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.08.007.
- [49] BROZZI F, NARDELLI TR, LOPES M, et al. Cytokines induce endoplasmic reticulum stress in human, rat and mouse beta cells via different mechanisms[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(10): 2307-2316. DOI: 10.1007/s00125-015-3669-6.
- [50] ZHAN F, ZHAO GP, LI X, et al. Inositol-requiring enzyme 1 alpha endoribonuclease specific inhibitor STF-083010 protects the liver from thioacetamide-induced oxidative stress, inflammation and injury by triggering hepatocyte autophagy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 261-269. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.04.051.
- [51] LEI Y, WANG SL, REN BS, et al. CHOP favors endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells via inhibition of autophagy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183680. DOI: 10.1371/journal.pone.0183680.
- [52] TIAN RD, CHEN YQ, HE YH, et al. Phosphorylation of eIF2 α mitigates endoplasmic reticulum stress and hepatocyte necroptosis in acute liver injury[J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(1): 79-87. DOI: 10.1016/j.jaohep.2019.05.008.

- [53] WANG S, LUAN JJ, LV XW. Inhibition of endoplasmic reticulum stress attenuated ethanol-induced exosomal miR-122 and acute liver injury in mice[J]. Alcohol Alcohol, 2019, 54(5): 465-471. DOI: 10.1093/alcalc/agz058.
- [54] WANG XF, ZHANG X, WANG F, et al. FGF1 protects against APAP-induced hepatotoxicity via suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2019, 43(6): 707-714. DOI: 10.1016/j.clinre.2019.03.006.
- [55] QI J, CHEN X, ZHANG C, et al. Effects of 4-phenylbutyric acid on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice[J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(4): 286-291. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.04.011.
齐军, 陈熙, 张程, 等. 4-苯基丁酸对四氯化碳诱导小鼠急性肝损伤的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(4): 286-291. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.04.011.
- [56] LI WY, YANG F, LI X, et al. Stress granules inhibit endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis during hypoxia-induced injury in acute liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(8): 1315-1329. DOI: 10.3748/wjg.v29.i8.1315.
- [57] ABO-ZAID OA, MOAWED FS, ISMAIL ES, et al. β -Sitosterol mitigates hepatocyte apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress in thioacetamide-induced hepatic injury in γ -irradiated rats[J]. Food Chem Toxicol, 2023, 172: 113602. DOI: 10.1016/j.fct.2023.113602.
- [58] DESHMUKH K, APTE U. The role of endoplasmic reticulum stress response in liver regeneration[J]. Semin Liver Dis, 2023, 43(3): 279-292. DOI: 10.1055/a-2129-8977.
- [59] ALHUTHALI HM, BRADSHAW TD, LIM KH, et al. The natural alkaloid Jerantinine B has activity in acute myeloid leukemia cells through a mechanism involving c-Jun[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 629. DOI: 10.1186/s12885-020-07119-2.
- [60] HUANG CC, WANG JM, KIKKAWA U, et al. Calcineurin-mediated dephosphorylation of c-Jun Ser-243 is required for c-Jun protein stability and cell transformation[J]. Oncogene, 2008, 27(17): 2422-2429. DOI: 10.1038/sj.onc.1210888.
- [61] CHEN XG, LV QX, MA J, et al. PLC γ 2 promotes apoptosis while inhibits proliferation in rat hepatocytes through PKCD/JNK MAPK and PKCD/p38 MAPK signalling[J]. Cell Prolif, 2018, 51(3): e12437. DOI: 10.1111/cpr.12437.
- [62] KHAMPHAYA T, CHUKIJRUNGROAT N, SAENGSRISUWAN V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease impairs expression of the type II inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor[J]. Hepatology, 2018, 67(2): 560-574. DOI: 10.1002/hep.29588.
- [63] XIONG YL, WANG YM, XIONG YL, et al. Salidroside alleviated hypoxia-induced liver injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis via IRE1 α /JNK pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 529(2): 335-340. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.06.036.
- [64] GAO JM, WANG TT, BIAO YN, et al. Broussonetiae fructus protects against APAP-induced liver injury in mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(16): 66-73. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20221544.
高晶淼, 王婷婷, 彭雅宁, 等. 楮实子通过抑制ERS途径保护APAP诱导的小鼠肝损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 66-73. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20221544.
- [65] ZHANG JX, YIN J, QU XL, et al. Effects of compatibility of *Schisandra chinensis* on *Psoralea corylifolia*-induced oxidative damage and endoplasmic reticulum stress in hepatocytes[J]. China Pharm, 2022, 33(9): 1088-1093. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.09.11.
张婧茜, 殷佳, 曲晓琳, 等. 五味子配伍对补骨脂致肝细胞氧化损伤和ERS的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(9): 1088-1093. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.09.11.
- [66] WU YL, LIAN LH, WAN Y, et al. Baicalein inhibits nuclear factor- κ B and apoptosis via c-FLIP and MAPK in D-GalN/LPS induced acute liver failure in murine models[J]. Chem Biol Interact, 2010, 188(3): 526-534. DOI: 10.1016/j.cbi.2010.09.008.
- [67] KIM SJ, KIM JK, LEE DU, et al. Genipin protects lipopolysaccharide-induced apoptotic liver damage in D-galactosamine-sensitized mice[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 635(1-3): 188-193. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.03.007.
- [68] WANG HJ, CHEN LY, ZHANG XY, et al. Kaempferol protects mice from d-GalN/LPS-induced acute liver failure by regulating the ER stress-Grp78-CHOP signaling pathway[J]. Biomedicine Pharmacother, 2019, 111: 468-475. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.105.
- [69] WEN JJ, LIN HF, ZHAO MS, et al. Piceatannol attenuates D-GalN/LPS-induced hepatotoxicity in mice: Involvement of ER stress, inflammation and oxidative stress[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 64: 131-139. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.08.037.
- [70] LIU H, ZHANG W, DONG SC, et al. Protective effects of sea buckthorn polysaccharide extracts against LPS/d-GalN-induced acute liver failure in mice via suppressing TLR4-NF- κ B signaling[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 176: 69-78. DOI: 10.1016/j.jep.2015.10.029.
- [71] TAI MH, ZHANG JY, SONG SD, et al. Protective effects of luteolin against acetaminophen-induced acute liver failure in mouse[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 27(1): 164-170. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.05.009.

收稿日期: 2023-11-15; 录用日期: 2024-01-18

本文编辑: 林姣

引证本文: GUAN HM, ZHANG K, CHEN WY, et al. Mechanism of action and potential value of the IRE1 α /TRAF2/JNK pathway in the progression of acute liver failure[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(6): 1281-1288.
关海梅, 张衍, 陈玮钰, 等. IRE1 α /TRAF2/JNK信号通路在急性肝衰竭发展中的作用机制及潜在价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(6): 1281-1288.