

综述

ERS相关PERK通路在肝脏疾病中的作用

谢欢欢¹, 唐 蒙², 曾 明^{1*}¹中南大学湘雅公共卫生学院卫生毒理学系, 长沙 410013; ²重庆市九龙坡区疾病预防控制中心, 重庆 400000

摘要: 未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网腔内的过量累积会引发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS), 作为回应, 细胞会启动未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)以恢复内质网平衡。UPR通过三种途径被激活, 其中蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)通路是发生最早且非常关键的途径, 它直接调控细胞的生存途径。然而, 当ERS发生时间过长时, 相关的PERK通路无法恢复内质网的正常功能, 从而导致细胞凋亡、炎症反应和脂肪代谢紊乱等严重后果。近年来, 多项研究证实, ERS相关PERK通路在脂肪肝、肝脏炎症性疾病、肝纤维化、肝癌及其他肝脏损害性疾病中扮演着重要角色。因此, 本文就ERS相关PERK通路在肝脏疾病发病机制中的调控作用进行综述, 旨在为深入研究肝脏疾病的发病机制和治疗提供方向和线索。

关键词: 内质网应激; PERK通路; 肝脏疾病; 调控作用

The role of ERS-related PERK pathway in liver diseases

XIE Huanhuan¹, TANG Meng², ZENG Ming^{1*}¹Department of Health Toxicology, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410013, China; ²Jiulongpo Center for Disease Control and Prevention, Chongqing 400000, China)

Abstract: Excessive accumulation of unfolded or misfolded proteins in the endoplasmic reticulum lumen can trigger endoplasmic reticulum stress (ERS), and in response, the cell initiates the unfolded protein response (UPR) to restore ER balance. UPR is activated through three pathways, among which the protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) pathway is the earliest and most critical pathway, directly regulating cell survival. However, under prolonged ERS, the ERS-related PERK pathway is unable to restore the normal function of the endoplasmic reticulum, resulting in serious consequences such as apoptosis, inflammatory response, and lipid metabolism disorders. In recent years, many studies have confirmed that the ERS-related PERK pathway plays a critical role in fatty liver disease, hepatic inflammation, fibrosis, hepatocellular carcinoma, and other liver injury-related disorders. Therefore, this paper reviews the regulatory role of ERS related PERK pathway in the pathogenesis of liver diseases, aiming to provide directions and insights for further research on the pathogenesis and treatment of liver diseases.

Key Words: endoplasmic reticulum stress; PERK pathway; liver disease; regulatory effects

内质网是细胞内最重要的细胞器之一, 是由折叠膜构成的网络结构, 它的主要功能包括蛋白质

的合成、折叠和修饰, 糖脂的合成, 脂类的代谢和维持细胞的钙离子平衡等^[1]。各种生理和病理循

收稿日期: 2024-09-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81673225)

第一作者: E-mail: 2849330836@qq.com

*通信作者: E-mail: zengming@csu.edu.cn

环, 如过量的脂蛋白、病毒感染、能量或营养缺乏及氧化应激, 都会降低蛋白质折叠的能力, 从而导致蛋白质的累积, 破坏内质网的稳态, 引发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。只有正确折叠的蛋白质才能被转移到其他细胞器并做进一步处理。为了消除错误折叠的蛋白质, 细胞激活了一种适应性机制——未折叠蛋白质反应(unfolded protein response, UPR)^[2]。在UPR的3条分支中, 蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)通路发挥着重要作用, 它通过调节蛋白翻译和转录因子的表达, 帮助细胞应对内质网应激, 促进细胞的存活和恢复。然而, 如果内质网应激持续存在或过于严重, 该通路也可能导致细胞凋亡^[3]。肝脏是一个重要器官, 具有代谢、分泌、排泄和解毒等功能。肝细胞是肝脏中的主要细胞类型, 负责蛋白质的合成和折叠, 内含丰富的内质网, 因此易受内质网稳态和内质网应激的影响, ERS相关PERK通路在其中发挥着重要调控作用^[4]。已有多项研究证实, ERS相关PERK通路在调控多种肝脏疾病的发生发展中起作用, 如在用三价酒石酸锑钾建立的小鼠亚急性肝损伤模型中, 发现三价酒石酸锑钾暴露通过诱导氧化应激和激活ERS相关PERK通路触发肝细胞凋亡和肝损伤, 并且这种影响可以通过沉默肝细胞中的PERK来缓解^[5]。在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)小鼠模型中, 金荞麦提取物通过抑制NAFLD小鼠肝脏中的ERS标志物——葡萄糖调节蛋白78(glucose regulating protein 78, GRP78)、CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT enhancer binding protein homologous protein, CHOP)和磷酸化真核启动因子2 α (phosphorylated eukaryotic translation initiation factor 2 α , p-eIF2 α)的过表达, 并阻断PERK-eIF2 α -CHOP通路的激活, 从而对NAFLD小鼠的肝脂肪变性起到保护作用^[6]。综上所述, ERS相关PERK通路在肝脏疾病发病机制中扮演着重要角色。因此, 本文将进一步探讨ERS相关PERK通路对肝脏疾病发病机制的调控作用, 以期为深入研究肝脏疾病的发病机制及其防治措施提供线索和依据。

1 ERS和ERS相关PERK通路

ERS是指因受到不良刺激(如氧化应激、钙离子稳态失衡、缺糖、缺氧、感染等)引起内质网稳态失衡, 导致一些错误折叠或未折叠蛋白质在内质网腔内过量累积, 使内质网负荷过重而引起的一系列反应^[7]。根据诱发ERS的原因, 可将ERS分为以下三种类型。(1)未折叠蛋白反应: 由大量未折叠蛋白或错误折叠蛋白在内质网中堆积引起, 即UPR。(2)内质网过度负荷反应: 由于内质网中正确折叠蛋白过度堆积引起。(3)固醇调节级联反应: 由内质网膜胆固醇水平下降引发。以上三种类型中, 对UPR的研究最为深入详尽, 因此, 除非有特别的说明或指出, 当提及ERS时, 主要指UPR^[8]。UPR由位于内质网膜上的不同内质网应激传感器启动, 即PERK、肌醇需要酶1(inositol-requiring enzyme-1, IRE1)和激活转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)^[9]。在正常情况下, 这三种内质网应激传感器都通过与内质网伴侣GRP78/结合免疫球蛋白(binding immunoglobulin protein, Bip)的结合而保持非活性状态。在ERS发生时, 过量的未折叠蛋白在内质网腔累积, 导致GRP78从ERS传感器中解离, 随后触发UPR分支的激活, 即PERK、IRE1和ATF6信号通路的激活, 并通过这三条通路逐渐恢复内质网稳态^[10]。细胞对ERS的快速反应主要通过激活PERK通路, 该通路ERS反应中关键的调节系统。

当ERS发生时, PERK通路首先被激活。随后, 由PERK介导的信号通路会迅速减少蛋白质的合成, 从而有效地减轻内质网的负荷。PERK是I型跨膜蛋白, 是eIF2 α 激酶家族的成员之一^[11]。在正常情况下, 内质网伴侣蛋白GRP78/BiP会与腔结构域结合, 从而抑制PERK通路的激活。然而, 当内质网内未折叠蛋白累积到一定程度会触发ERS, 进而激活PERK通路^[12]。该通路的激活始于PERK的磷酸化, 接着活化PERK磷酸化eIF2 α 的51位丝氨酸位点, eIF2 α 的磷酸化直接阻碍了核糖体的组装, 进而阻断蛋白质的全局翻译, 减少内质网中蛋白质的折叠负荷, 从而起到保护细胞的作用。除了蛋白质翻译抑制外, p-eIF2 α 还选择性地增加了一些mRNA的翻译, 如激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)等^[13]。然而, 当内质网

稳态无法恢复时, eIF2 α 下游效应子ATF4和CHOP的翻译可持续增加表达^[14]。其中, CHOP是ERS诱导细胞凋亡的中心介质, 而ATF4被认为是其主要的诱导因子^[15]。因此, ERS相关PERK通路又称为PERK/eIF2 α /ATF4通路。当ERS发生时, 随着PERK通路的激活, 下游效应因子ATF4会起双重作用: 一方面, ATF4通过激活编码抗氧化反应和氨基酸合成及运输所需蛋白质的UPR靶基因, 促进内质网稳态的恢复; 另一方面, ATF4会进一步激活CHOP蛋白, 而CHOP会通过调控B淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)基因家族等凋亡相关因子以及启动半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (cysteine aspartic acid specific protease, Caspase)反应等, 参与ERS介导的细胞凋亡过程^[16,17]。

综上所述, 在ERS发生时, 由PERK介导的信号通路能快速减少蛋白质的合成, 减轻内质网的负荷, 但是当ERS过强或持续时间过长, 导致内质网的内稳态严重失衡无法修复时, PERK信号通路的下游效应子ATF4会激活CHOP蛋白, 引起细胞凋亡。

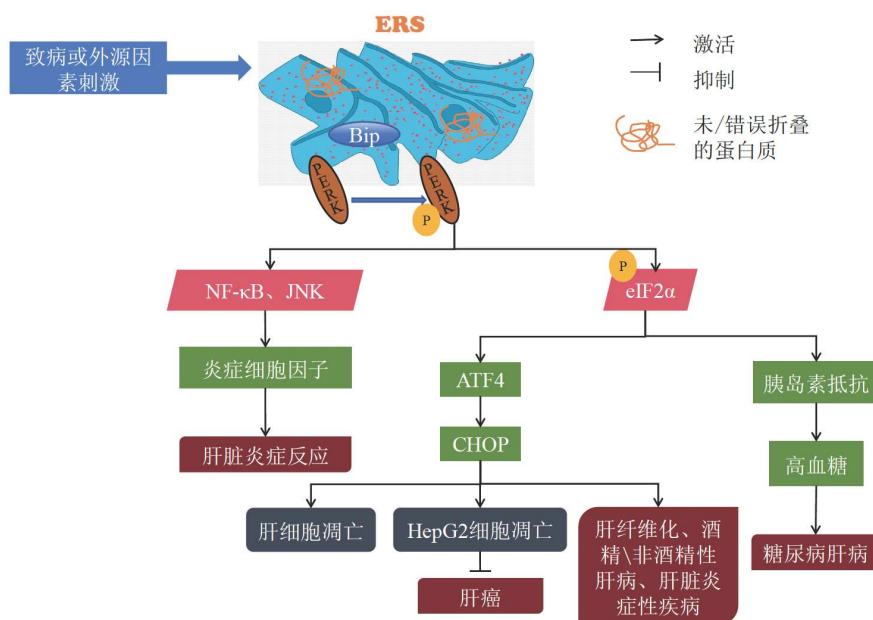
2 ERS相关PERK通路肝脏疾病的关系

本章节从肝纤维化、肝脏炎症性疾病、肝癌、酒精性/非酒精性肝病以及其他肝脏疾病等多个角

度, 详细阐述ERS相关PERK通路在肝脏疾病中的具体作用机制(图1)。

2.1 ERS相关PERK通路对肝纤维化的影响

肝纤维化是与肝星状细胞活化和ERS有关的慢性肝病的常见结局, 是一种进行性的病理状态, 其特征是肝脏中纤维结缔组织的过度积累^[18]。它通常发生在慢性肝病中, 一般会导致肝硬化、门脉高压和肝功能衰竭^[19]。重度纤维化患者肝组织中的内质网应激水平远高于轻度纤维化患者^[20]。当ERS发生时, 高表达的内质网常驻伴侣GRP78使PERK磷酸化, 导致eIF2 α 及其下游转录因子ATF4的激活, 进而激活与肝纤维化相关的转录因子CHOP, 促进肝细胞凋亡, 并参与肝纤维化的发生和发展^[21]。近年来多项研究佐证了该观点, 如经过10周肝纤维化诱导的小鼠肝脏中p-PERK/PERK、p-eIF2 α /eIF2 α 和ATF6的蛋白质表达较正常对照组显著升高, 促进肝细胞凋亡, 并加速肝纤维化的进程^[22]。此外, 有研究发现, 通过调控ERS相关PERK通路可以干预肝纤维化疾病的进程, 如在CCl₄诱导的小鼠肝纤维化模型中, 与对照组相比, 模型组PERK通路相关蛋白水平显著增加, 而鸢尾素治疗成功抑制了CCl₄诱导的这些内质网应激相关蛋白的上调, 抑制ERS相关PERK通路的激活, 并且提高了异质核糖核蛋白A1的稳定性进而减轻



NF- κ B: 核因子 κ B(nuclear factor kappa B); JNK: C-Jun氨基末端激酶(C-Jun amino terminal kinase)

图1 ERS相关信号通路与肝脏疾病的关系

ERS和肝纤维化,提示使用鸢尾素可能是一种有前途的肝纤维化患者的治疗策略^[23]。李媛等^[24]通过结扎总胆管方式建立阻塞性黄疸大鼠模型,结果发现模型组肝细胞大量坏死,肝纤维组织增生,肝组织PERK通路相关蛋白表达明显升高;而传统中药海金沙通过抑制ERS相关PERK通路激活,减缓了阻塞性黄疸大鼠肝纤维化进程,降低了细胞凋亡率,改善了肝功能,从而为临床治疗阻塞性黄疸引起的肝纤维化提供了新视角。Mohammadpour-Asl等^[9]研究发现,运动或胰岛素样生长因子1治疗可降低肝纤维化水平,抑制内质网应激标志物和细胞凋亡,并改善与脂质代谢相关的基因表达;其机制可能是通过减少ERS、创建适应性ER应激状态和改善蛋白质折叠来减少肝纤维化。因此,调控ERS相关的PERK通路,从而干预肝纤维化疾病的进程,可能会成为预防和治疗肝纤维化疾病的重要手段。

2.2 ERS相关PERK通路对肝脏炎症性疾病的影响

肝脏炎症性疾病是指由于一种或多种致病因素(如病毒、细菌、寄生虫、化学毒物、药物、酒精、自身免疫因素等)使肝细胞结构或功能受到破坏,引起身体一系列不适症状的疾病。研究证明,ERS相关PERK通路的激活能够促进NF- κ B信号通路的活化。NF- κ B是一个关键的炎症调节因子,活化后可以调控多种炎症细胞因子的表达,从而参与炎症反应及细胞凋亡等多种生物进程^[25]。有研究表明,在ERS条件下,PERK通路可以通过激活JNK等信号分子,进一步上调炎症细胞因子的表达,从而加剧肝脏的炎症反应^[26]。长期的ERS或严重的ERS可以触发一种新的细胞内源性凋亡途径,即ERS凋亡通路;PERK通路作为ERS的一个重要组成部分,其持续激活可以导致凋亡相关基因如CHOP等的表达,从而诱导肝细胞的凋亡^[16]。肝细胞凋亡是肝脏炎症性疾病的重要特征之一,肝细胞过度凋亡会导致肝组织的损伤和功能障碍^[27]。

此外,多种肝脏疾病如病毒性肝炎、酒精性肝病、肝衰竭等,都与ERS密切相关。ERS相关PERK通路的激活可能加速这些疾病的进展。研究指出,乙型肝炎中,乙型肝炎病毒表面抗原积聚会引发ERS,增加p-PERK表达,而干扰素 α 抑制PERK激活后可减轻肝细胞死亡损害^[28]。脂肪性肝

炎中,血清脂肪酶水平升高与ERS相关PERK通路激活有关,这种激活触发了NLRP3炎症小体活化,增加了Caspase-1、Caspase-11和白介素-1 β 的分泌,促进了细胞死亡,进而加速了脂肪性肝炎的进展^[29]。双酚S暴露实验显示,双酚S可通过激活ERS相关PERK通路诱导脂肪性肝炎^[30]。以上研究表明,ERS相关PERK通路是导致肝脏炎症性疾病的重要参与因素,调控其发生发展,但具体作用机制还需进一步研究。

2.3 ERS相关PERK通路对肝癌的影响

根据2022年全球癌症统计报告,肝癌是癌症相关死亡的第四大原因^[31]。而ERS在多种组织的癌症中被激活,并与癌症生物学发展的多个步骤紧密相关。其中,癌症相关p38丝裂酶原激活蛋白激酶的激活与PERK通路介导的翻译阻滞现象存在关联,这种翻译阻滞会导致细胞生长受阻并进入休眠状态,从而导致了机体对常规化疗药物的耐药性^[32]。此外,ERS通过激活部分PERK通路来触发自噬,该途径介导了肝癌细胞中的保护机制,抵抗癌细胞的凋亡。有研究者用顺铂处理抗胰岛素的HepG2细胞系,发现HepG2/IR细胞内质网肿胀,GRP78、p-PERK和p-糖蛋白水平显著升高,抗凋亡蛋白Bcl-2的表达也上调,而CHOP的表达没有显著变化。该研究结果表明,HepG2细胞中的胰岛素抵抗促进了保护性ERS(即轻度ERS阶段),激活了ERS相关PERK通路,导致Caspase-3依赖性凋亡途径的抑制和肝癌细胞的存活^[33]。Tang等^[34]在研究科罗索酸(corosolic acid, CRA)对肝癌的影响中发现,CRA的促凋亡作用取决于ERS,因为用选择性ERS抑制剂salubrinal预处理可有效逆转CRA诱导的细胞凋亡。此外,敲低未折叠蛋白反应蛋白CHOP基因显著降低了CRA诱导的ER应激相关蛋白的表达。该研究结果表明,CRA通过激活PERK-eIF2 α -ATF4通路触发肝癌细胞中ERS介导的细胞凋亡。Guo等^[35]用吡嗪酰胺处理HepG2细胞,诱导了ERS,p-PERK、p-eIF2 α 、ATF4和CHOP的表达均上调,PERK通路持续激活,引起肝癌细胞凋亡;并且与98 h处理组相比,122 h处理组CHOP的表达减少,同时细胞毒性更为严重。此外,还有研究探讨了补骨脂素在HepG2细胞中诱导的细胞毒性,发现补骨脂素以时间和剂量依赖的方式显著诱导肝癌细

胞死亡和凋亡；补骨脂素通过ERS相关PERK通路启动ERS，而ERS抑制剂4-PBA通过抑制ERS相关PERK通路的激活以减少HepG2细胞凋亡^[36]。以上研究结果说明，肝癌细胞的凋亡与p-PERK信号通路的激活密切相关，提示调控ERS相关PERK通路可能是肝癌治疗的一种有前途的策略，但仍需进一步研究。

2.4 ERS相关PERK通路对酒精性/非酒精性肝病的影响

酒精性肝病是一种因长期大量饮酒而引发的肝脏疾病，它仍然是肝脏相关疾病导致死亡的主要原因之一^[37]。饮酒可导致未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网腔内积累。这一过程首先通过PERK通路激活ERS，随后，p-eIF2 α 水平显著升高，触发ATF4的核翻译；ATF4的激活调节参与细胞凋亡、脂质代谢和肥胖等生理过程的多种基因表达(如促凋亡基因*Bcl-2*、脂质代谢基因过氧化酶体增殖物激活受体 γ 等)^[38]。研究发现，在酒精和高脂肪饮食诱导的肝损伤动物模型中，ERS相关PERK通路被激活，传统中草药制剂片仔癀可通过抑制ERS相关PERK通路而改善酒精和高脂肪饮食导致的大鼠肝损伤的严重程度，这种改善作用体现在肝功能、肝脏病理表现以及脂质代谢等多个方面^[39]。在用酒精构建的小鼠急性肝损伤模型中，发现ERS相关PERK通路相关标志物PERK、p-PERK、eIF2 α 和p-eIF2 α 表达均明显升高，生物活性肽乳源性六肽通过调节PERK通路相关蛋白表达水平来降低ERS水平，进而保护肝脏，减轻肝损伤^[40]。ERS相关PERK通路是参与酒精性肝病发病的关键调控机制，针对该通路的研究在治疗酒精性肝病中应用潜力巨大。

NAFLD以无显著饮酒史人群的肝脏脂肪异常沉积为特征，其病程呈渐进性发展，可能导致肝硬化、肝癌等终末期肝病，并显著增加肝脏相关及全因死亡率。研究发现，NAFLD中存在持续的ERS并通过活化下游的信号通路，促进脂质形成、加剧炎症反应以及诱导细胞凋亡，这些过程在多个层面上参与了NAFLD的发生和发展^[9]。ERS相关PERK信号通路被认为是调节肝脏脂肪变性和沉积重要的信号通路^[42]。有研究者使用三甲胺N-氧化物构建NAFLD动物模型，结果显示，三甲胺N-氧

化物激活的PERK通路参与了NAFLD的各种病理状态，包括脂肪变性、炎症浸润、肝损伤和肝纤维化，表明了PERK通路在NAFLD发生和进展中的重要性^[43]。正常情况下，肝细胞可通过启动自身凋亡程序清除受损的细胞，从而保护肝脏，但如果肝细胞凋亡的调控过程出现紊乱，可能会直接对肝细胞的结构与功能产生不良影响，进而导致严重的肝脏损伤^[44]。沉默*PERK*基因可抑制PERK蛋白的激活以及ERS相关PERK通路下游蛋白的激活，从而减少细胞凋亡，即阻断ERS相关PERK通路可显著减少饱和脂肪酸诱导的细胞凋亡^[45]。以上研究说明，ERS相关PERK通路与NAFLD之间具有密切关系，抑制该通路导致的细胞凋亡对于NAFLD的发生发展至关重要，靶向ERS相关PERK通路可能成为NAFLD的潜在治疗策略。

2.5 ERS相关PERK通路对其他肝脏疾病的影响

胰岛素抵抗是指人体的肝脏、脂肪组织等器官对胰岛素的敏感度下降，导致胰岛素不能发挥降血糖的作用，这是2型糖尿病的重要特征。ERS相关PERK通路可能与肝脏ERS诱导的胰岛素信号障碍有关。有研究发现，ERS相关PERK通路相关元件eIF2 α 是肝细胞糖异生机制所必需的，生长抑制DNA损伤基因34(growth arrest and DNA damage-inducible protein 34, GADD34)是eIF2 α 的一种特异性磷酸酶，在瘦弱小鼠饮食诱导的低血糖模型中，GADD34呈现显著过表达，这种表达增强通过促进内质网应激状态下的蛋白质折叠稳态，有效抵御了肥胖相关代谢应激诱导的胰岛素抵抗和葡萄糖不耐受。此外，抑制p-eIF2 α 蛋白表达的小鼠会表现出严重的低血糖^[47]。有证据表明，肥胖小鼠肝脏中的eIF2 α 磷酸化与胰岛素抵抗呈正相关，提示ERS相关PERK通路参与了肥胖小鼠体内的肝脏胰岛素抵抗^[48]。胰岛素抵抗状态会增加肝脏葡萄糖输出，引起不可抑制的高血糖，最终导致糖尿病肝病^[49]。Pandey等^[50]研究了桑色素(一种黄酮醇)对烟酰胺诱导的2型糖尿病雄性Wistar大鼠肝损伤的调节作用。结果显示，桑色素通过抑制ERS相关PERK通路来减轻高血糖介导的蛋白毒性和细胞凋亡，桑色素治疗阻止了大鼠体重的显著下降，增加了葡萄糖耐量，减少了糖尿病大鼠肝脏的炎症。上述研究表明，ERS相关PERK通路在肝脏的糖异

生功能中扮演着至关重要的角色。然而, 该通路在肝脏胰岛素抵抗中的具体作用尚不明晰。因此, 深入探究ERS相关PERK通路在肝脏胰岛素抵抗之间的关系, 可能为解决糖尿病问题提供重要的线索和启示。

肝衰竭是指由多种因素引发的严重肝脏功能损害, 导致肝脏的合成、解毒、代谢和生物转化等功能发生严重障碍的一种疾病。ERS在急性或慢性肝衰竭中的研究很少, 但遗传分析结果显示, ERS以及ERS相关PERK通路下游相关基因, 如*BiP*、*ATF4*和*PERK*等, 在急性或慢性肝衰竭患者中存在显著的差异表达现象^[51]。*PERK*基因在肝脏中的特异性缺失, 中断了ERS相关PERK通路, 显著干扰了蛋白质的翻译和转录阶段, 进而导致伴侣蛋白的表达减少, 影响脂质代谢的正常进行, 最终可能导致肝功能障碍, 成为肝衰竭的诱因之一^[52]。因此, ERS相关PERK通路在肝衰竭的发病中扮演着重要角色, 但该通路如何调控肝衰竭以及如何通过靶向该通路治疗或预防肝衰竭还需进一步的研究探讨。

在环境污染物暴露导致肝损伤过程中, 同样也伴随着ERS相关PERK通路的参与。研究发现, 砷暴露能够激活由活性氧介导的ERS相关PERK通路, 进而诱导L02细胞凋亡; 而ERS相关PERK通路的抑制剂GSK2606414和抗氧化剂NAC则能够有效降低肝细胞凋亡率, 未来它们可能作为预防或延缓砷诱导的肝毒性发作和进展的潜在治疗剂^[53]。砷和氟作为两种主要的地下水污染物, 能够通过激活ERS相关PERK通路来诱导大鼠肝细胞发生凋亡, 这一过程会导致肝功能的损害, 并降低肝脏的抗氧化能力, 进而造成氧化损伤^[54]。因此, 调控ERS相关PERK通路可能成为预防肝损伤及其机制研究的热点。

3 总结

ERS相关PERK通路在肝细胞中通过感知多种致病因素或外源性因素的刺激, 动态调节下游效应分子(如CHOP、Caspase-3、Bax、Bcl-2等)的表达, 介导肝细胞凋亡、炎症反应及脂肪代谢等生物过程, 从而影响多种肝脏疾病的发生和发展。然而, 尽管ERS相关的PERK通路的重要性已得到

广泛认可, 但当前的研究仍存在一些问题。迄今为止, 大多数干预研究都仅考虑了该通路对肝脏疾病模型或细胞的潜在不良影响, 对人体肝组织及人类肝脏疾病的研究较少见, 其中涉及的一些具体机制: 如何通过ERS相关PERK通路发挥作用及在什么情况下发挥保护作用 and 损害作用仍不甚清楚。因此, 可以开展更多基于人体肝组织样本的研究, 利用高通量测序、蛋白质组学等现代生物技术手段, 进一步揭示ERS相关的PERK通路在人体肝组织中的具体作用机制。同时, 结合生物信息学分析, 挖掘ERS相关的PERK通路上下游及与其他ERS相关分支(如ATF6和IRE1)的交互作用, 或可为人类肝脏疾病的防治提供新的线索和依据。

作者贡献声明:

谢欢欢: 设计论文框架, 起草论文, 论文修改, 绘制图表;

唐 蒙: 设计论文框架, 论文修改;

曾 明: 拟定写作思路, 指导撰写文章并定稿。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] McNally BD, Ashley DF, Hänschke L, et al. Long-chain ceramides are cell non-autonomous signals linking lipotoxicity to endoplasmic reticulum stress in skeletal muscle. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1748
- [2] Watt NT, McGrane A, Roberts LD. Linking the unfolded protein response to bioactive lipid metabolism and signalling in the cell non-autonomous extracellular communication of ER stress. *Bioessays*, 2023, 45(8): e2300029
- [3] Chen Y, Chen Z, Cheng W, et al. The role of the GRP78/PERK/ATF4 pathway in the ability of gua lou gui zhi decoction to attenuate apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress after ischemia-reperfusion injury. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(10): 296
- [4] Wang J, Ding L, Wang K, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in cadmium-induced hepatocyte apoptosis and the protective effect of quercetin. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 241: 113772
- [5] Zhang H, Tang M, Liu Q, et al. PAT exposure caused human hepatocytes apoptosis and induced mice subacute liver injury by activating oxidative stress and the ERS-associated PERK pathway. *Sci Total Environ*, 2024, 955: 177003

- [6] Wang D, Zhang D, Zhu Z, et al. Fagopyrum dibotrys extract improves nonalcoholic fatty liver disease via inhibition of lipogenesis and endoplasmic reticulum stress in high-fat diet-fed mice. *BMC Res Notes*, 2024, 17(1): 310
- [7] Liu M, Yuan M, Ma Y, et al. Wild-type and rtA181T/sW172* mutant strains of hepatitis b virus drive hepatocarcinogenesis via distinct GRP78-mediated ER stress pathways. *J Med Virol*, 2025, 97(1): e70151
- [8] Shen Z, Qi Y, Yu W, et al. Grass Carp Reovirus (GCRV) infection activates the PERK-eIF2 α pathway to promote the viral replication. *Fish Shellfish Immunol*, 2024, 155: 110020
- [9] Mohammadpour-Asl S, Roshan-Milani B, Roshan-Milani S, et al. Endoplasmic reticulum stress PERK-ATF4-CHOP pathway is involved in non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetic rats: the rescue effect of treatment exercise and insulin-like growth factor I. *Heliyon*, 2024, 10(5): e27225
- [10] Brar KK, Hughes DT, Morris JL, et al. PERK-ATAD3A interaction provides a subcellular safe haven for protein synthesis during ER stress. *Science*, 2024, 385(6712): eadp7114
- [11] Wang P, Li J, Tao J, et al. The luminal domain of the ER stress sensor protein PERK binds misfolded proteins and thereby triggers PERK oligomerization. *J Biol Chem*, 2018, 293(11): 4110-4121
- [12] Xia SW, Wang ZM, Sun SM, et al. Endoplasmic reticulum stress and protein degradation in chronic liver disease. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105218
- [13] Raines LN, Zhao H, Wang Y, et al. PERK is a critical metabolic hub for immunosuppressive function in macrophages. *Nat Immunol*, 2022, 23(3): 431-445
- [14] Harding HP, Zhang Y, Scheuner D, et al. Ppp1r15 gene knockout reveals an essential role for translation initiation factor 2 alpha (eIF2 α) dephosphorylation in mammalian development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(6): 1832-1837
- [15] Marciniak SJ, Chambers JE, Ron D. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress in disease. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(2): 115-140
- [16] Abdullah A, Ravanian P. Kaempferol mitigates endoplasmic reticulum stress induced cell death by targeting caspase 3/7. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2189
- [17] Rozpedek W, Pytel D, Mucha B, et al. The role of the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress. *Curr Med Med*, 2016, 16(6): 533-544
- [18] Sun Z, Guo Y, Xu X, et al. Hydronidone induces apoptosis in activated hepatic stellate cells through endoplasmic reticulum stress-associated mitochondrial apoptotic pathway. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 39(8): 1695-1703
- [19] Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10): 2515-2532
- [20] Koo JH, Lee HJ, Kim W, et al. Endoplasmic reticulum stress in hepatic stellate cells promotes liver fibrosis via PERK-mediated degradation of HNRNPA1 and up-regulation of SMAD2. *Gastroenterology*, 2016, 150(1): 181-193.e188
- [21] Luo XH, Han B, Chen Q, et al. Expression of PERK-eIF2 α -ATF4 pathway signaling protein in the progression of hepatic fibrosis in rats. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(7): 3542-3550
- [22] Li Y, Li C, Xiong Y, et al. Didymin ameliorates liver fibrosis by alleviating endoplasmic reticulum stress and glycerophospholipid metabolism: based on transcriptomics and metabolomics. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 1713-1729
- [23] Liao X, Zhan W, Li R, et al. Irisin ameliorates endoplasmic reticulum stress and liver fibrosis through inhibiting PERK-mediated destabilization of HNRNPA1 in hepatic stellate cells. *Biol Chem*, 2021, 402(6): 703-715
- [24] 李媛, 李屹, 张晔, 等. 海金沙提取物对阻塞性黄疸大鼠 PERK/eIF2 α /CHOP通路及肝纤维化的影响. *河北医药*, 2021, 43(19): 2913-2916
- [25] Li D, Zhang K, Xu C, et al. Cypermethrin induces apoptosis, autophagy and inflammation via ERS-ROS-NF- κ B axis in hepatocytes of carp (*Cyprinus carpio*). *Pestic Biochem Physiol*, 2023, 196: 105625
- [26] Xie Q, Gao S, Li Y, et al. Effects of 3021 meal replacement powder protect NAFLD via suppressing the ERS, oxidative stress and inflammatory responses. *PeerJ*, 2023, 11: e16154
- [27] Kurbatova IV, Topchieva LV, Dudanova OP, et al. Role of MMP-2 and MMP-9 in the relationship between inflammation, fibrosis, and apoptosis during progression of non-alcoholic fatty liver disease and diagnostic significance of plasma levels of their active forms. *Biochemistry (Mosc)*, 2024, 89(11): 1998-2022
- [28] Baudi I, Isogawa M, Moalli F, et al. Interferon signaling suppresses the unfolded protein response and induces cell death in hepatocytes accumulating hepatitis B surface antigen. *PLoS Pathog*, 2021, 17(5): e1009228
- [29] Parafati M, Kirby RJ, Khorasanizadeh S, et al. A nonalcoholic fatty liver disease model in human induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes, created by endoplasmic reticulum stress-induced steatosis. *Dis Mod-el Mech*, 2018, 11(9): dmm033530
- [30] Qin J, Ru S, Wang W, et al. Long-term bisphenol S

- exposure aggravates non-alcoholic fatty liver by regulating lipid metabolism and inducing endoplasmic reticulum stress response with activation of unfolded protein response in male zebrafish. *Environ Pollut*, 2020, 263: 114535
- [31] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33
- [32] Ranganathan AC, Adam AP, Zhang L, et al. Tumor cell dormancy induced by p38SAPK and ER-stress signaling: an adaptive advantage for metastatic cells? *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(7): 729-735
- [33] Liu X, Li L, Li J, et al. Insulin resistance contributes to multidrug resistance in HepG2 cells via activation of the PERK signaling pathway and upregulation of Bcl-2 and P-gp. *Oncol Rep*, 2016, 35(5): 3018-3024
- [34] Tang F, Peng Y, Liu J, et al. Integrating network pharmacology and experimental models to examine the mechanisms of corosolic acid in preventing hepatocellular carcinoma progression through activation PERK-eIF2 α -ATF4 signaling. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396(12): 3671-3682
- [35] Guo HL, Hassan HM, Ding PP, et al. Pyrazinamide-induced hepatotoxicity is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP pathway. *Toxicology*, 2017, 378: 65-75
- [36] Yu Y, Yu R, Men W, et al. Psoralen induces hepatic toxicity through PERK and ATF6 related ER stress pathways in HepG2 cells. *Toxicol Mech Methods*, 2020, 30(1): 39-47
- [37] Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(2): 175-194
- [38] Ji C. New Insights into the pathogenesis of alcohol-induced ER stress and liver diseases. *Int J Hepatol*, 2014, 2014: 513787
- [39] Yang Y, Chen Z, Deng L, et al. Pien Tze Huang ameliorates liver injury by inhibiting the PERK/eIF2 α signaling pathway in alcohol and high-fat diet rats. *Acta Histochem*, 2018, 120(6): 578-585
- [40] Xu Q, Xi H, Chen X, et al. Milk-derived hexapeptide PGIPN prevents and attenuates acute alcoholic liver injury in mice by reducing endoplasmic reticulum stress. *Int J Mol Med*, 2020, 46(3): 1107-1117
- [41] Mundi MS, Velapati S, Patel J, et al. Evolution of NAFLD and its management. *Nutr Clin Pract*, 2020, 35(1): 72-84
- [42] Huang Y, Zhao C, Kong Y, et al. Elucidation of the mechanism of NEFA-induced PERK-eIF2 α signaling pathway regulation of lipid metabolism in bovine hepatocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 211: 105893
- [43] Yang B, Tang G, Wang M, et al. Trimethylamine N-oxide induces non-alcoholic fatty liver disease by activating the PERK. *Toxicol Lett*, 2024, 400: 93-103
- [44] Wang C, Deng J, Deng H, et al. A novel Sox9/lncRNA H19 axis contributes to hepatocyte death and liver fibrosis. *Toxicol Sci*, 2020, 177(1): 214-225
- [45] Fang Z, Gao W, Jiang Q, et al. Targeting IRE1 α and PERK in the endoplasmic reticulum stress pathway attenuates fatty acid-induced insulin resistance in bovine hepatocytes. *J Dairy Sci*, 2022, 105(8): 6895-6908
- [46] Oliveira MM, Mohamed M, Elder MK, et al. The integrated stress response effector GADD34 is repurposed by neurons to promote stimulus-induced translation. *Cell Rep*, 2024, 43(2): 113670
- [47] Scheuner D, Song B, McEwen E, et al. Translational control is required for the unfolded protein response and *in vivo* glucose homeostasis. *Mol Cell*, 2001, 7(6): 1165-1176
- [48] Kumashiro N, Erion DM, Zhang D, et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(39): 16381-16385
- [49] Torbenson M, Chen YY, Brunt E, et al. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(4): 508-513
- [50] Pandey VK, Mathur A, Khan MF, et al. Activation of PERK-eIF2 α -ATF4 pathway contributes to diabetic hepatotoxicity: attenuation of ER stress by Morin. *Cell Signal*, 2019, 59: 41-52
- [51] Jin L, Wang K, Liu H, et al. Genomewide histone H3 lysine 9 acetylation profiling in CD4⁺ T cells revealed endoplasmic reticulum stress deficiency in patients with acute-on-chronic liver failure. *Scand J Immunol*, 2015, 82(5): 452-459
- [52] Teske BF, Wek SA, Bunpo P, et al. The eIF2 kinase PERK and the integrated stress response facilitate activation of ATF6 during endoplasmic reticulum stress. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(22): 4390-4405
- [53] Liu C, Zhang A. ROS-mediated PERK-eIF2 α -ATF4 pathway plays an important role in arsenite-induced L-02 cells apoptosis via regulating CHOP-DR5 signaling. *Environ Toxicol*, 2020, 35(10): 1100-1113
- [54] Dong N, Feng J, Xie J, et al. Co-exposure to arsenic-fluoride results in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through the PERK signaling pathway in the liver of offspring rats. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 197(1): 192-201