

ERS 在 NASH 发生发展中的作用及 中医药调控 ERS 防治 NASH 的研究进展

穆杰¹,雷娜¹,宋虹霏¹,曾玲¹,李岫滢¹,吴圣杰¹,李青峰¹,李乔²

(1. 成都中医药大学基础医学院,四川 成都 611130;2. 成都中医药大学附属第三医院西区,四川 成都 611730)

摘要:非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis,NASH)被公认为全球最主要的公共卫生问题之一,是肝纤维化、肝硬化和肝癌的重要风险因子,严重危害着人类健康。NASH 疾病机制复杂,涉及了胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、脂质代谢等多个生物学机制,而随着研究的深入,内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)在 NASH 发生、发展中的重要作用逐渐被揭示,不仅在于 ERS 易受脂过载信号影响而启动,还在于其与 NASH“多重打击”间的密切联系,鉴于 ERS 逐渐被认为是 NASH 关键机制之一,越来越多的中药复方及单体防治 NASH 的效应机制研究也开始关注于 ERS 途径,因此该文分别对 ERS 与 NASH“多重打击”间的密切联系及中药复方、单体通过 ERS 途径改善 NASH 的效应机制展开综述,以期期为合理有效治疗 NASH 提供理论和实验研究依据。

关键词:非酒精性脂肪性肝炎;内质网应激;炎症;细胞凋亡;多重打击

中图分类号:R256.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1000-1719(2024)12-0203-08

Research Progress on Role of ERS in Occurrence and Development of NASH and Prevention and Treatment of NASH by Traditional Chinese Medicine through ERS

MU Jie¹,LEI Na¹,SONG Hongfei¹,ZENG Ling¹,LI Xiuyan¹,WU Shengjie¹,LI Qingfeng¹,LI Qiao²

(1. College of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611130, Sichuan, China;

2. West Area of The Third Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611730, Sichuan, China)

Abstract:Non-alcoholic steatohepatitis(NASH) is recognized as one of the most significant public health issues worldwide. It is an important risk factor of liver fibrosis, cirrhosis and liver cancer, which seriously endangers human health. The mechanism of NASH disease is complex, and its biological mechanisms involve insulin resistance, oxidative stress, inflammatory response, cell apoptosis, lipid metabolism, etc. With the deepening of research, the important role of endoplasmic reticulum stress

基金项目:国家自然科学基金青年项目(82104655);四川省中医药管理局科学技术研究专项(2023MS074);成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划项目(BSH2020016,XJ2022001101)

作者简介:穆杰(1990-),男,北京人,副教授,博士,研究方向:中医辨证论治理论体系,经方治疗常见病、疑难病,经方配伍规律与作用机制及临床应用。

通讯作者:李乔(1986-),女,山西永济人,副主任医师,硕士,研究方向:中医诊断学教学、科研及临床,E-mail:523550119@qq.com。

- [26] VAN DER MEULEN T A, HARMSSEN HJM, BOOTSMA H, et al. Dysbiosis of the buccal mucosa microbiome in primary Sjögren's syndrome patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(12): 2225-2234.
- [27] VAN DER MEULEN T A, HARMSSEN HJM, BOOTSMA H, et al. Reduced salivary secretion contributes more to changes in the oral microbiome of patients with primary Sjögren's syndrome than underlying disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(10): 1542-1544.
- [28] 李静静,张平,张茗.李敬孝教授从脾肾论治干燥综合征经验[J].*天津中医药大学学报*, 2022, 41(1): 22-26.
- [29] 桑永兵,刘颖,鲁杓峰,等.张华东教授从中央脾胃论治干燥综合征经验[J].*风湿病与关节炎*, 2015, 4(11): 35-37.
- [30] 姚锐,吴昌归,高永翔,等.以 AQP 表达验证“肺病及肠与泻肠清肺”关键的“水湿”病理证据[J].*中国中西医结合杂志*, 2017, 37(6): 726-729.
- [31] 胥靖域,顾三元,王菊,等.从肺肠微生态角度探讨“肺与大肠相表里”[J].*中医药临床杂志*, 2014, 26(9): 881-885.
- [32] 傅天啸,王庆,李天一,等.养阴益气活血方对于干燥综合征非肥胖糖尿病小鼠肠道菌群的影响[J].*中国中西医结合杂志*, 2021, 41(6): 717-723.
- [33] 刘兴艳,马舒伟,李雄伟,等.白芍总苷对于干燥综合征小鼠肠道微环境的调节作用[J].*中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(13): 50-57.
- [34] 彭颖,金晶,杨静玉,等.3种健脾补气方药对脾气虚证大鼠肠道菌群的影响[J].*中国中药杂志*, 2008(21): 2530-2534.
- [35] 王海瑜,张玉婷,柏志义,等.活血解毒方对 NOD 小鼠肠道菌群的影响[J].*中医杂志*, 2022, 63(1): 56-63.
- [36] WU G L, LU H F, CHEN Y L, et al. Changes of Intestinal Microecology in Patients with Primary Sjögren's Syndrome after Therapy of Yangyin Yiqi Huoxue Recipe [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2019, 25(9): 654-662.
- [37] ZHANG M, LIANG Y, LIU Y, et al. High-fat diet-induced intestinal dysbiosis is associated with the exacerbation of Sjögren's syndrome[J]. *Front Microbiol*, 2022, 3: 916089.

(ERS) in the occurrence and development of NASH has been gradually revealed. The reason is not only that ERS is susceptible to lipid overload signals and starts, but also due to its close connection with NASH “multiple strikes”. Given that ERS is gradually recognized as one of the key mechanisms of NASH, more and more studies on the effective mechanisms of traditional Chinese medicine formulas and monomers in preventing and treating NASH have also begun to focus on the ERS pathway. Therefore, this article reviewed the close relationship between ERS and NASH “multiple strikes”, as well as the mechanism by which traditional Chinese medicine formulae and monomers improve NASH through the ERS pathway, in order to provide theoretical and experimental research basis for the rational and effective treatment of NASH.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis; endoplasmic reticulum stress; inflammation; cell apoptosis; multiple strikes

非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 是非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 临床中的重要病理亚型^[1], 是在非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL) 脂肪变性病理改变的基础上, 进展性出现肝脏炎症与肝损伤的病理阶段, 被认为是肝纤维化、肝硬化和肝癌的重要风险因子, 严重危害着人类健康, 且流行病学调查研究显示在过去的三十年, 美国患病率已从 20% 升至 32%, 而我国成人 NAFLD 患病率也高达 29.2%, 患病率的日益升高, 也使其被公认为全球最主要的公共卫生问题之一^[2-4]。

NASH 的疾病机制复杂, 已经由 1998 年 Day CP 提出“二次打击”的经典发病机制假说发展至“多重打击”学说, 包括但不局限于遗传易感性、表观遗传、代谢途径与信号通路、细胞互作等^[5-6], 随着电子显微镜成像技术在 NASH 研究中的广泛应用, 内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 在 NASH 发生发展过程中的重要作用逐渐被揭示, ERS 与包括脂代谢紊乱、肝脏炎症反应、细胞凋亡过程、胰岛素抵抗、氧化应激等“多重打击”相关生物学过程存在重要的交互作用, ERS 在 NASH 中的关键作用也使之极有可能成为研发靶向药物的重要目标途径^[7]。

因此, 本文基于目前 ERS 在 NASH 疾病机制中的关键作用及中药单体化合物、中药复方通过 ERS 治疗 NASH 的研究报道展开综述, 探讨靶向调控 ERS 防治 NASH 的可能性及中医药的治疗优势。

1 ERS 在 NASH 发生发展过程中具有重要作用, 未折叠蛋白反应涉及的 PERK、IRE1、ATF6 途径是 ERS 的焦点问题

肝脏作为脂质代谢的重要场所, 肝细胞内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 被认为是调控脂稳态的重要细胞器^[8], 如包括高尔基体、溶酶体、内体、质膜、线粒体等细胞结构的脂质需求均依赖于 ER 的调控作用^[9], 这也构成了 ER 敏感而易受脂信号影响的特性, 目前研究表明包括如 NASH 的主要诱因高脂、高热量饮食形成的脂质过载信号, 及 Ca^{2+} 稳态失衡、氧化还原反应失调等, 均会影响 ER 生理功能, 从而导致未折叠蛋白或错误折叠蛋白在 ER 腔内积聚, 启动 ER 应激机制的发生, 导致 ERS。

ERS 的主题即是未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)^[10], 当 ER 腔内错误或未折叠蛋白积累量超过 ER 膜上泛素化的蛋白质降解功能时, UPR 被启动以增强蛋白质折叠能力, 降低未折叠蛋白负荷^[11]。

哺乳动物体内的 UPR 主要是未折叠或错误折叠

蛋白与位于 ER 膜上的 3 个 ER 跨膜应激传感器, 跨膜蛋白跨膜蛋白激酶 1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1)、双链 RNA 依赖的蛋白激酶样 ER 激酶 (PKR-like ER kinase, PERK)、活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 竞争性结合伴侣分子葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78), 一旦 UPR 发生, IRE1、PERK、ATF6 与 GRP78 解离从而活化, 启动 UPR 下游级联反应途径, UPR 最初具有保护作用, 通过减少蛋白质负载和激活级联反应, 以增加折叠蛋白的能力改善内环境稳态并减轻 ERS^[12-14], 但 UPR 在长期或严重的 ERS 条件下不足以缓解 ERS 时, 则 IRE1、PERK、ATF6 又会启动介导如细胞凋亡、炎症反应等多种与 NASH 密切相关的生物学过程^[7,15]。

2 ERS 参与 NASH“多重打击”生物学过程, 与 NASH 脂肪变性、肝脏炎症、肝损伤的主要病理改变密切相关

2.1 ERS 介导以胰岛素抵抗、氧化应激为核心的“二次打击”

“二次打击”学说是 1998 年由 DAY C P 首次提出的 NASH 经典发病机制, 也被称为“双重打击”学说^[5], 是肝脏脂质沉积引起的以胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 为核心的第一次打击, 以氧化应激 (oxidative stress, OS) 为核心的第二次打击。

近年来随着研究的深入, 虽然“多重打击”逐渐被提出^[6], 但 IR 与 OS 依然被认为是 NASH 发病机制中不可忽视的因素, 尤其电子显微镜在研究中的普及提供的越来越多的证据表明, 在细胞器层面上 ERS 在介导 IR、OS 中具有中重要的作用。

在 IR 层面, 脂过载信号影响 ER 功能引起 ERS, 主要通过 UPR 活化 IRE1 α 途径直接参与 IR 相关途径的级联反应, 在 IRE1 α 与 GRP78 解离使 IRE1 α 结构域二聚化、自身磷酸化而被活化后, 活化的 IRE1 α 可以募集接头分子肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2), 通过 TRAF2N 端具有 E3 连接酶活性的 RING 结构域与 IRE1 α 上 Lys828 之间的偶联反应形成 IRE1 α /TRAF2 复合物^[16], 进而激活细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1), 活化介导 IR 的重要信号 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)^[17-19], 活化的 JNK 不仅可以直接引起胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate, IRS-1) 酪氨酸磷酸化减少、丝氨酸磷酸化增加从而抑制胰岛素信号转导^[20-21], 还与 IR 密切相关的如 JNK、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 等的活化密切相

关^[21]。其次,部分研究表明 PERK 在胰岛素信号传导过程中也具有重要作用,这不仅体现于 PERK 与其他 UPR 途径间的交互作用^[22],如 MING SUN 等^[23]研究还发现靶向作用于 IRE1 α 和 PERK 能显著改善 IR;还取决于 PERK 途径本身对糖代谢的调节作用,如有研究表明携带肝细胞特异性 PERK 基因缺失的小鼠在代谢异常中表现出糖异生缺陷的现象,且具有 PERK 基因编码突变特征临床会表现为以 IR 为核心机制的 2 型糖尿病^[24-26],此外依赖 PERK 活化的 FOXO1、ATF4/Tribbles 同源蛋白 3 (tribbles homolog 3, TRB3) 介导的级联反应也会影响胰岛素信号通路诱发 IR^[27-28]。

在 OS 层面,ERS 不仅可以通过 UPR 启动级联反应的下游信号如肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor α , TNF - α)、白细胞介素 - 6 (interleukin 6, IL - 6) 等引起 OS 发生^[29],还可以直接影响线粒体功能,主要依赖于 PERK 启动的级联反应作用^[30]。线粒体作为细胞有氧呼吸产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的主要细胞器,UPR 启动 PERK/CAAT 增强子结合蛋白同源蛋白 (CAAT enhancerbinding protein homologous protein, CHOP) 可以通过 Bad/Bak 等破坏线粒体膜完整性影响线粒体功能^[31],在 ERS 介导 OS 的相关证据中更多的研究集中在 PERK/CHOP 对核红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 - related factor 2, Nrf2) 信号传导的影响^[32],Nrf2 被认为是在维持氧化还原平衡及消除在氧化和异源应激条件下受损蛋白质中具有重要作用^[33-34],如 DONG Y 等^[35]通过靶向调控 PERK/Nrf2 能显著改善肝脏 OS 水平。

此外,UPR 启动的 IRE1 α 、PERK、ATF6 之间的协同作用也会对 IR 与 OS 形成信号途径间的交互与串扰,如 ATF6 可以形成 PERK/CHOP 的增强信号^[36],IRE1 α 剪切 XBP1 协同 PERK/CHOP 影响 Nrf2 信号传导等^[37-38]。

2.2 ER 调控肝脏脂稳态,参与肝脏脂质代谢

肝脏脂质沉积作为 NASH 的基础病理改变,主要以甘油三酯的蓄积为主,也被称为脂肪变性。肝脏作为人体脂质代谢的重要器官,在包括脂类物质的吸收、分解、合成及运输等代谢过程中均具有重要作用,而肝脏参与脂类物质代谢虽然涉及甘油三酯、胆固醇、磷脂的合成^[39],但 NASH 作为以高脂、高热量饮食诱发的疾病,肝脏对过剩的脂类物质的转运与分解能力不足则是导致 NASH 肝脏脂质沉积的主要原因,ERS 也被认为是营养过剩型脂类代谢异常的关键机制^[8,39]。

在肝脏对脂类物质分解层面上,脂肪酸 (fatty acid, FA) 作为脂类物质氧化供能的基础单位,如甘油三酯分解过程最终也归于 FA 的氧化,因此目前研究多关注于 FA 的分解代谢,结合 NASH 主要病因,食物中过剩的 FA 进入血浆非酯化脂肪酸池是肝脏 FA 的主要来源,FA 在肝细胞的氧化分解途径包括了 β - 氧化和特殊氧化方式 (丙酸氧化、 α - 氧化、 ω - 氧化、不饱和脂肪酸氧化)^[40],其中在线粒体进行的 β - 氧化是 FA 氧化分解的核心途径,ER 作为维持脂稳态的重要细胞器,多项证据表明 ER 对线粒体 β - 氧化过程具有调控作用。一方面,线粒体 β - 氧化过程涉及多种受 ER Ca²⁺ 信号调控的钙依赖酶,在 ERS 状态下

Ca²⁺ 从 ER 大量涌入线粒体,不仅会直接引起 β - 氧化过程紊乱,还会介导线粒体 Ca²⁺ 超载引起线粒体结构损害,导致 β - 氧化功能异常^[41-43];另一方面,ERS 可以通过多种途径的级联反应影响 β - 氧化过程,其中被认为是能量代谢调控中枢的腺苷酸活化蛋白激酶 [adenosine 5' - monophosphate (AMP) - activated protein kinase, AMPK] 便与 UPR 途径中 IRE1 α 、PERK 的活化存在密切的关联,如研究表明 AMPK 活化密切相关的钙调蛋白激酶和转化生长因子激酶 1 依赖于 ERS 激活蛋白 IRE1 α 的活化,而 AMPK 途径与以 PERK 为主的 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 之间也存在多重交互作用^[44-45]。此外 IRE1 α 、PERK 还参与调控 AMPK 下游与 β - 氧化密切相关的级联信号,如过氧化物酶体增殖物激活受体 - α (peroxisome proliferator activated receptor - α , PPAR α), IRE1 α 则主要通过活化 XBP - 1 实现调控作用^[46]。

在肝脏对脂类物质转运层面,在 ERS 状态下 ER 腔未折叠蛋白与错误折叠蛋白积聚,会导致 ER 合成脂蛋白和载脂蛋白功能异常,从而影响脂类物质转运功能,VLDL 是转运肝脏甘油三酯至外周组织利用或存储的主要载脂蛋白^[47],有研究表明 ERS 可以抑制载脂蛋白 B100 (apolipoprotein B100, ApoB100) 合成、装配和分泌,而 ApoB100 是 VLDL 重要成分,其中 IRE1 α /XBP1s 被认为在调控 VLDL 装备中具有重要作用,如 IRE1 α 的敲除会阻碍 TG - VLDL 装配,引起 VLDL 分泌水平下降^[48-50]。而 PERK 也可以通过 eIF2 α /ATF4 上调极低密度脂蛋白受体从而促进肝脏脂质沉积,诱发脂肪变性^[51-52]。

此外,有研究表明 ERS 可以直接激活胆固醇调节元件结合蛋白 - 1 (sterol - regulatory element binding proteins - 1, SREBP - 1) 促进脂类物质在肝细胞内的合成,包括调节脂类合成酶关键因子 SREBP - 1c 及调节胆固醇合成酶关键因子 SREBP - 2、SREBP - 1a,从而促进脂类物质在肝细胞内的蓄积,导致脂肪变性^[53-54]。

2.3 ERS 活化炎症相关途径介导 NASH 炎症反应

肝脏炎症反应作为 NASH 临床诊断的标志与临床防治的重点,ERS 在驱动 NASH 肝脏炎症反应中的重要作用在多项研究中已经被证实,包括 UPR 中活化的 IRE1 α 、PERK、ATF6 对炎症相关途径级联反应的启动、介导作用,以及对线粒体调控的促炎信号的活化作用。

首先处于 ERS 状态下,大量未折叠蛋白、错误折叠蛋白的蓄积或外溢会直接诱发免疫应答介导炎症反应,包括了自发炎症与高炎症反应,另有研究表明 ERS 与炎症反应的持续时间存在正相关,也佐证了 ERS 形成的未折叠蛋白与错误折叠蛋白与炎症反应间的高相关性^[55]。

另一方面,ERS 状态下活化的 IRE1 α 、PERK、ATF6 在启动、介导炎症反应相关途径中具有重要作用,尤其与核因子 κ B (nuclear factor kappa - B, NF - κ B) 途径的活化存在直接的关联,研究表明 IRE1 α 与 TRAF2 形成的 IRE1 α /TRAF2 复合体能够募集 NF - κ B 激酶抑制因子激酶 (inhibitor of kappa B kinase,

IKK 至 ER 膜,通过使核因子 κ B 抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)磷酸化并经泛素化修饰后,使 NF- κ B 二聚体得到释放而活化并启动下游炎症反应^[56],调控包括 TNF α 、IL-6、白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)等与 NASH 炎症反应密切相关的炎症因子的成熟与分泌;IRE1 α 还可以通过剪切 XBP1 调控 IKK 基因表达增加^[57],协同 IRE1 α /TRAF2 复合体对 NF- κ B 的活化;而 PERK 的协同作用则体现于对 I κ B 翻译过程的抑制作用。ERS 还参与了促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)途径的活化^[58],其中 IRE1 α /TRAF2 复合体通过与凋亡信号调节激酶(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)结合能直接活化 JNK 已被广泛证实,也有研究表明 ERS 状态下 PERK/CHOP 也参与了 MAPK 家族 p38 的活化^[59],而 MAPK 途径在调控促炎趋化因子的产生进而诱发炎症反应中具有重要作用。

此外,ERS 在 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)的活化中也具有重要作用,研究表明 ERS 状态下定位于 ER 膜的 NLRP3 可以在活化的 NF- κ B 作用下与接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis related spot like protein, ASC)和效应蛋白半胱天冬蛋白酶-1(cysteine aspartate specific protease-1, Caspase-1)组成的一种大分子多蛋白复合体,进而活化并激活 Caspase-1,对白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)和 IL-1 β 前体进行剪切,使 IL-1 β 成熟并分泌出胞外诱发炎症反应^[60-61];此外 ER 与线粒体细胞器之间的主要交流信号 Ca²⁺,在 ERS 状态下会大量从 ER 涌入线粒体导致线粒体 Ca²⁺ 超载,而线粒体 Ca²⁺ 超载也被认为是 NLRP3 炎症小体活化的直接因素之一^[62-63]。

2.4 ERS 活化细胞凋亡途径介导 NASH 肝细胞损伤

细胞凋亡是细胞为维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主的有序的死亡,凋亡是多基因严格控制的过程,这些基因在种属之间非常保守,包括如 Bcl-2 家族、Caspase 家族,在细胞内经典的凋亡途径主要有死亡受体活化和线粒体途径,随着研究的深入,ERS 介导的凋亡途径逐渐被认为是细胞内新的凋亡途径。ERS 启动、介导细胞凋亡不仅在于 UPR 的 IRE1 α 、PERK、ATF6 途径对 Bcl-2 家族、Caspase 家族基因的活化,还包括 ERS 特有的半胱天冬氨酸蛋白酶 12(cysteine aspartate specific protease-12, Caspase-12)促凋亡信号传导,此外 ER 与线粒体间的密切联系也构成了 ERS 对线粒体凋亡途径活化间的交互作用。

首先,IRE1 α 、PERK、ATF6 途径主要通过下调 Bcl-2 表达与上调促凋亡基因 Bim,进而激活 Bax 调节的线粒体凋亡途径启动、介导细胞凋亡。一方面,活化后具有丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶特性的 IRE1 α 与 TRAF2 结合,通过 ASK1 激活 JNK 信号通路调控上述细胞凋亡过程^[56-58];另一方面,CHOP 可以直接调控上述凋亡过程,而 CHOP 的活化主要依赖于 PERK/eIF2 α /ATF4 与 ATF6^[64],也有研究表明具有内切核糖核酸酶特性的 IRE1 α 剪切的 XBP-1 同样参与了 CHOP 的活化过程^[65],且 IRE1 α /XBP-1 也被认为可

以直接调控细胞凋亡,具体机制尚不清楚,但可能与其活化的 CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein, C/EBP)对细胞周期与分化的调控实现的^[66]。此外由 IRE1 α 活化的 NF- κ B 与 NLRP3 炎症小体在调控细胞凋亡中也具有重要的作用。

其次,调控细胞凋亡的 Caspase 第一家族(也叫做白细胞介素-1 β 转化酶家族)中,Caspase-12 通过切割 Caspase-9 激活 Caspase-3 的细胞凋亡机制是唯一定位于 ER,且只能在 ERS 途径中执行而在其他任何死亡受体活化和线粒体途径凋亡机制中都不会被启动的细胞凋亡机制^[67]。

此外,ER-线粒体膜偶联结构的发现形成的 ER 与线粒体间的密切联系也构成了 ERS 对线粒体凋亡途径活化间的交互作用,主要是以 Ca²⁺ 振荡导致的线粒体 Ca²⁺ 超载诱发细胞凋亡为主^[62-63]。

3 中药复方及单体化合物通过调控 ERS 防治 NASH 的临床与实验研究

3.1 靶向调控 ERS 防治 NASH 的中药复方研究

在细胞器相关生物学机制层面上,ERS 在 NASH 发生发展中的重要作用已被广泛认可,不仅在于 ERS 会介导 NASH 脂肪变性、肝脏炎症与肝损伤的主要病理结果,也在于 ERS 参与了 NASH 相关的“多重打击”的各个环节,因此靶向调控 ERS 也逐渐成为 NASH 防治研究的重点问题。

中医药在防治 NASH 上具有显著的治疗优势,但由于中药复方具有多途径、多靶点的作用特点,且复方化合物成分复杂难辨,导致中药复方防治 NASH 的研究尚集中于改善 IR、OS 及炎症反应、细胞凋亡层面,但目前仍已有多项关于中药复方通过调控 ERS 防治 NASH 的研究报道,如陈作海等^[68]在临床研究发现温中疏肝健脾方可以通过 IRE1 α -JNK 信号通路改善 NASH,刘昊飞^[69]探讨了脂肝合剂通过 ERS 途径调控 NLRP3 炎症小体改善 NASH 的作用,此外还包括了如祛湿泄浊化痰法组方,及四逆散加味方、降脂颗粒、护肝清脂片等从 ERS 改善 NASH 的研究^[70-73]。

此外鉴于 ERS 在 NASH 机制中的关键作用,因此研究重点以通过 ERS 调控 IR、OS、免疫炎症反应、细胞凋亡及糖脂代谢等与 NASH 机制密切相关的中药复方也极有可能成为未来防治 NASH 的有效中药复方,如靶向调控 PERK 改善 IR 的黄芪汤^[74],调控 Caspase-12 改善高糖模型细胞损伤的通络益肾方^[75]等,然而作用机制上的互通仍须以中医辨证论治为指导原则,但仍可窥查调控 ERS 但非针对 NASH 防治的相关处方,也多是与益气祛湿、健脾益肾相关,与防治 NASH 的中药复方具有相似之处,而针对其靶向调控 ERS 的共性核心化合物组份也是未来可深入研究的方向。

3.2 中药单体化合物成分对 ERS 的调控作用

目前随着 ERS 在 NASH 发病机制中的重要作用不断被报道,已有大量研究证据明确了中药单体化合物成分通过调控 ERS 改善 NASH 及糖尿病、冠心病等代谢类疾病的作用,包括酚类化合物、黄酮类化合物、萜类化合物等。

3.2.1 酚类化合物 白藜芦醇是一种非黄酮类多酚

有机化合物,具有多种生物活性,包括抗炎、抗氧化及改善 ERS 等作用,如 DING S 等^[76]研究发现白藜芦醇能够通过调控 PERK/CHOP 减轻 ERS 从而治疗高脂饮食喂养大鼠建立的 NASH 模型,且白藜芦醇还可以有效改善以卡霉素建立小鼠 ERS 模型出现的肝脏脂肪变性炎症反应^[77],而白藜芦醇靶向调控 PERK/CHOP 的作用在 JINMI LEE 等^[78]的体外实验研究中也得以证实,另如芝麻酚、苹果多酚、原花青素 B2 等也均可以通过 ERS 途径改善 NASH^[79-81]。

目前还有大量研究显示,姜黄素可以显著改善 ERS 涉及的 PERK/CHOP 途径、Caspase-12 途径诱发的炎症反应、细胞凋亡等生物学过程^[82-83],虽然目前研究主要以心、脑、肾相关疾病为主,但已有研究表明姜黄素可以用于 NASH 的治疗^[84],因此姜黄素对于肝细胞 ERS 可能也具有靶向调控作用,有待进一步研究确定。

3.2.2 黄酮类化合物 黄酮类化合物广泛存在于自然界的植物中,具有抗炎、抗氧化、改善代谢及保护肝细胞活性等作用,具有良好的成药性,尤其在 NASH 防治中展现出极大的优势,而 ERS 作为 NASH 重要机制,已有大量研究显示黄酮类化合物对 ERS 的靶向调控作用,如在高质饮食诱导的 NAFLD 中,槲皮素可以通过 IRE1 α /XBP1s 途径促进肝脏 VLDL 组装和脂吞噬^[85];另如 QI XIE 等^[86]通过体内、外实验研究确证了橙皮苷可以靶向作用于 ERS 启动 UPR 反应的感受器蛋白 IRE1 α 、PERK、ATF6 以缓解 NASH 模型以 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 为主的炎症水平;XIANG H 等^[87]研究发现具有显著抗炎作用的山柰酚能够显著降低高质饮食介导的 ERS 相关感受器蛋白经典途径 IRE1 α /XBP1s、ATF6、PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 的活化水平,从而改善 ERS,减轻肝脏脂肪变性和炎症反应。

此外如天然黄酮刺槐素、银杏叶总黄酮、白芍总苷等由天然中药提取的复合黄酮及黄酮类化合物组分也在多项包括 NASH 及冠心病、糖尿病等防治研究中被证实能够通过 ERS 途径发挥抗炎、抗凋亡、改善代谢等作用,具有巨大的可挖掘潜力^[88-90]。

3.2.3 萜类化合物 广藿香醇作为萜类化合物,是广藿香中的主要成分,XUE WU 等^[91]研究发现高脂饮食建立的 NASH 模型经广藿香醇治疗后,IRE1 α 、PERK、ATF6 表达显著降低,不仅有效改善了 ERS,还能够抑制极低密度脂蛋白受体的表达来降低肝脏 VLDL 的摄取,同时增加 ApoB100 的分泌和微粒体甘油三酯转移蛋白的活性来恢复 VLDL 的合成和输出。白桦脂酸也称为桦木酸,是一种五环羽扇豆烯型三萜,是酸枣仁、桦木皮等的有效成分,MING GU 等^[92]研究发现桦木酸能够有效改善 NASH 脂肪变性与炎症反应,效应机制主要与改善 ERS 有关,桦木酸可以阻断细胞内 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号传导,从而有效缓解高脂饮食诱发的肝细胞 ERS,马玉容^[93]在研究中发现桦木酸还能够作用于 ERS 途径 IRE1 α /JNK 与 Caspase-12 信号传导改善 NASH 模型肝细胞凋亡引起的肝损伤。

还有研究表明,对于 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号传导的调控作用,还包括如雷公藤红素、梓醇、薯蓣皂苷元等萜类化合物,此外如黄芪甲苷、积雪草酸等

虽然未集中于 NASH 的防治,但从相同的效应机制而言均有进一步研究的价值^[94-98]。

3.2.4 中药其他类化合物有效成分 大量研究表明除酚类化合物、黄酮类化合物、萜类化合物之外,如醌类化合物、生物碱等中药单体化合物成分也可以作用于 ERS 途径,从而在包括 NASH 等多种疾病的治疗中发挥良好的抗炎、抗凋亡、改善代谢等作用。如芝麻中的芝麻素、萝卜硫素等,研究集中于对 ERS 途径中 IRE1 α /XBP-1、IRE1 α /TRAF2/ASK1、PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号传导的干预作用^[99-100]。

4 小结

综上所述,ERS 作为 NASH 发生、发展过程中的重要机制,不仅参与了经典的以 IR 和 OS 为核心的“二次打击”过程,还与“多重打击”涉及的炎症反应、细胞凋亡、脂质代谢等过程密切相关,主要依赖于 ERS 途径中由 UPR 感受器蛋白 IRE1 α 相关的 IRE1 α /XBP-1、IRE1 α /TRAF2/ASK1 信号传导,PERK 相关的 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号传导,ATF6 信号传导,以及相对保守的 Caspase-12 信号传导,与 ER 和线粒体间交流信号 Ca²⁺ 流,形成了与促炎、促凋亡及糖、脂代谢途径间的级联信号,包括如 JNK、MAPK、Bad/Bax、NF- κ B、NLRP3 等靶点与途径。

基于以上相关研究也提示,ERS 途径相关靶点可以成为防治 NASH 药物开发研究中重点关注的目标靶点,而中医药治疗 NASH 具有卓越的临床疗效,且目前已有大量研究表明,包括酚类化合物如白藜芦醇、芝麻酚等,黄酮类化合物如槲皮素、橙皮苷等,萜类化合物如广藿香醇、桦木酸等均可以通过调控 ERS 显著改善 NASH 脂肪变性、炎症反应、细胞凋亡等病理改变,且中药单体化合物成分如姜黄素、黄芪甲苷等也有大量研究表明其对 ERS 的调控作用,未来也极有可能成为防治 NASH 的潜在化合物。

此外在中药复方研究中,目前尚集中于明确中药复方对 IR、OS 及炎症反应、脂代谢等生物学过程的干预作用,但已有部分研究瞄准对 ERS 途径的调控,中医在辨证论治指导下尚有大量中药复方治疗 NASH 由卓越的临床疗效,且 ERS 途径作为 NASH 的重要机制,在未来研究中有待进一步开展治疗 NASH 有效处方靶向调控 ERS 的效应机制研究。

参考文献

- [1] PARTHASARATHY G, REVELO X, MALHI H. Pathogenesis of Non-alcoholic Steatohepatitis: An Overview [J]. *Hepatology Communications*, 2020, 4(4): 478-492.
- [2] YOUNOSSI Z M. Non-alcoholic fatty liver disease—A global public health perspective [J]. *Journal of Hepatology*, 2019, 70(3): 531-544.
- [3] WESTON S R, LEYDEN W, MURPHY R, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease [J]. *Hepatology*, 2015, 41: 372-379.
- [4] LI J, ZOU B, YEO Y H, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(5): 389-398.
- [5] DAY C P, JAMES O F W. Steatohepatitis: A tale of two 'Hitts'? [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845.

- [6] FANG Y L, CHEN H, WANG C L, et al. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From two hit theory to multiple hit model[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(27): 2974-2983.
- [7] NA LEI, HONGFEI SONG, LING ZENG, et al. Persistent Lipid Accumulation Leads to Persistent Exacerbation of Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammation in Progressive NASH via the IRE1 α /TRAF2 Complex[J]. *Molecules*, 2023, 28(7): 3185.
- [8] TAO ZHAO, KUN WU, CHRISTER HOGSTRAND, et al. Lipophagy mediated carbohydrate-induced changes of lipid metabolism via oxidative stress, endoplasmic reticulum (ER) stress and ChREBP/PPAR γ pathways[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(10): 1987-2003.
- [9] RENNERT C, HEIL T, SCHICHT G, et al. Prolonged Lipid Accumulation in Cultured Primary Human Hepatocytes Rather Leads to ER Stress than Oxidative Stress[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(19): 7097.
- [10] JIAN CHEN, YI XI TANG, JIAN XUN KANG, et al. Astragalus polysaccharide alleviates transport stress-induced heart injury in newly hatched chicks via ERS-UPR-autophagy dependent pathway[J]. *Poult Sci*, 2022, 101(9): 102030.
- [11] TAN J, CHE Y, LIU Y, et al. CELSR2 deficiency suppresses lipid accumulation in hepatocyte by impairing the UPR and elevating ROS level[J]. *The FASEB Journal*, 2021, 35(10): e21908.
- [12] YU M, LUN J, ZHANG H, et al. Targeting UPR branches, a potential strategy for enhancing efficacy of cancer chemotherapy[J]. *Acta Biochimica et Biophysica sinica*, 2021, 53(11): 1417-1427.
- [13] KOPP M C, LARBURU N, DURAIRAJ V, et al. UPR proteins IRE1 and PERK switch BiP from chaperone to ER stress sensor[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2019, 26(11): 1053-1062.
- [14] SONG SU, YAN TING SHI, YICHU, et al. Sec62 promotes gastric cancer metastasis through mediating UPR-induced autophagy activation[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2022, 79(2): 1-17.
- [15] PARTHASARATHY G, MALHI H. Assessment of Lipotoxic Endoplasmic Reticulum (ER) Stress in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)[J]. *Methods in molecular biology*, 2022, 2455: 243-254.
- [16] VARL B, CAGLAYAN C, KANDEMIR F M, et al. The impact of Nrf2/HO-1, caspase-3/Bax/Bcl2 and ATF6/IRE1/PERK/GRP78 signaling pathways in the ameliorative effects of morin against methotrexate-induced testicular toxicity in rats[J]. *Molecular Biology Reports*, 2022, 49(10): 9641-9649.
- [17] YU Y, WU D, LI Y, et al. Ketamine enhances autophagy and endoplasmic reticulum stress in rats and SV-HUC-1 cells via activating IRE1-TRAF2-ASK1-JNK pathway[J]. *Cell cycle*, 2021, 20(18): 1907-1922.
- [18] MOUKEILA M B Y, THOKERUNGA E, HE F, et al. Adenosine 2 receptor regulates autophagy and apoptosis to alleviate ischemia reperfusion injury in type 2 diabetes via IRE-1 signaling[J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2023, 23(1): 154.
- [19] FAN ZHEN K, FANG H, YU XIU S, et al. The molecular mechanism of IRE1 α , ASK1 and JNK in response to unfolded protein response in the dorsal raphe nucleus of post-traumatic stress disorder rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61(4): 531-541.
- [20] ANYANG LI, CONG LIN, FENGFENG XIE, et al. Berberine Ameliorates Insulin Resistance by Inhibiting IKK/NF- κ B, JNK, and IRS-1/AKT Signaling Pathway in Liver of Gestational Diabetes Mellitus Rats[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2022, 20(8): 480-488.
- [21] ROBERTO CASTIGLIONE, ADELE VIVACQUA, MARTA SANTORO, et al. Glucagon-like Peptide-1 Acts as Signaling Mediator to Modulate Human Sperm Performance via Targeting Akt, JNK and IRS-1 Cell Signaling Cascades: Novel Insights into Sperm Physiopathology[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(11): 3844.
- [22] SHI Y, PAN D, YAN L, et al. Salvianolic acid B improved insulin resistance through suppression of hepatic ER stress in ob/ob mice[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 526(3): 733-737.
- [23] MING SUN, WENYAN ZHAO, SHUQIANG LI, et al. Gastric Sleeve Surgery Alleviates Obesity-Associated Insulin Resistance and Suppresses Endoplasmic Reticulum Stress in Adipose Tissue of db/db Mice[J]. *Obes Surg*, 2019, 29(10): 3220-3227.
- [24] HOTAMISLIGIL G S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 900-917.
- [25] WOLCOTT C D, RALLISON M L. Infancy-onset diabetes mellitus and multiple epiphyseal dysplasia[J]. *J Pediatr*, 1972, 80(2): 292-297.
- [26] KIM M J, KIM M N, MIN S H, et al. Specific PERK inhibitors enhanced glucose-stimulated insulin secretion in a mouse model of type 2 diabetes[J]. *Metabolism*, 2019, 97: 87-91.
- [27] HAIXIA DU, YANPENG MA, XIQIANG WANG, et al. Advanced glycation end products induce skeletal muscle atrophy and insulin resistance via activating ROS-mediated ER stress PERK/FOXO1 signaling[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(3): E279-E287.
- [28] LU SUN, YAN LI LIU, FANG YE, et al. Free fatty acid-induced H₂O₂ activates TRPM2 to aggravate endothelial insulin resistance via Ca²⁺-dependent PERK/ATF4/TRB3 cascade in obese mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143: 288-299.
- [29] TONGXI LI, YIFAN CHEN, PENG TAN, et al. Dihydroartemisinin alleviates steatosis and inflammation in nonalcoholic steatohepatitis by decreasing endoplasmic reticulum stress and oxidative stress[J]. *Bioorg Chem*, 2022, 122: 105737.
- [30] XIN CHEN, LIANG MI, GANG GU, et al. Dysfunctional Endoplasmic Reticulum-Mitochondrion Coupling Is Associated with Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis and Neurological Deficits in a Rodent Model of Severe Head Injury[J]. *J Neurotrauma*, 2022, 39(7-8): 560-576.
- [31] YEYE KUANG, ZHANGLIAN HE, LILI LI, et al. The developmental regulator HAND1 inhibits gastric carcinogenesis through enhancing ER stress apoptosis via targeting CHOP and BAK which is augmented by cisplatin[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1): 120-136.
- [32] NING LI, YALI ZHAO, FANGYU WANG, et al. Folic acid alleviates lead acetate-mediated cardiotoxicity by down-regulating the expression levels of Nrf2, HO-1, GRP78, and CHOP proteins[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(37): 55916-55927.
- [33] AYOUNG KIM, JA HYUN KOO, JUNG MIN LEE, et al. NRF2-mediated SIRT3 induction protects hepatocytes from ER stress-induced liver injury[J]. *FASEB J*, 2022, 36(3): e22170.
- [34] FENG HE, XIAOLI RU, TAO WEN. NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4777.
- [35] YUESHENG DONG, YAN XING, JIN SUN, et al. Baicalein Alleviates Liver Oxidative Stress and Apoptosis Induced by High-Level Glucose through the Activation of the PERK/Nrf2 Signaling Pathway[J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 599.
- [36] CHAO YANG, ZENG WANG, YUANCHANG HU, et al. Hyperglycemia-triggered ATF6-CHOP pathway aggravates acute inflammatory liver injury by β -catenin signaling[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 115.
- [37] CHEN S, LI X, ZHANG X, et al. PCV2 and PRV Coinfection Induces Endoplasmic Reticulum Stress via PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP

- and IRE1 – XBP1 – EDEM Pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (9) :4479.
- [38] LI Q, LIAO J, ZHANG K, et al. Toxicological mechanism of large amount of copper supplementation; Effects on endoplasmic reticulum stress and mitochondria – mediated apoptosis by Nrf2/HO – 1 pathway – induced oxidative stress in the porcine myocardium [J]. *Journal of inorganic biochemistry*, 2022, 230 :111750
- [39] NGUYEN P, LERAY V, DIEZ M, et al. Liver lipid metabolism [J]. *Journal of Animal Physiology & Animal Nutrition*, 2010, 92 (3) : 272 – 283.
- [40] MONTAUDIS A, SEIDMAN E, BOUDREAU F, et al. Intestinal fatty acid binding protein regulates mitochondrion beta – oxidation and cholesterol uptake [J]. *Journal of Lipid Research*, 2008, 49 (5) :961.
- [41] ADOLFO GARCIA ERUSTES, MANUELA D' ELETTO, GABRIEL CICOLIN GUARACHE, et al. Overexpression of α – synuclein inhibits mitochondrial Ca^{2+} trafficking between the endoplasmic reticulum and mitochondria through MAMs by altering the GRP75 – IP3R interaction [J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99 (11) :2932 – 2947.
- [42] MARCHI S, BITTREMIEUX M, MISSIROLI S, et al. Endoplasmic Reticulum – Mitochondria Communication Through Ca^{2+} Signaling; The Importance of Mitochondria – Associated Membranes (MAMs) [J]. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 2017, 997 :49 – 67.
- [43] TAKEDA K, ISHIDA T, YOSHIDA M, et al. Crystal Structure of the Catalytic and Cytochrome b Domains in a Eukaryotic Pyrroloquinoline Quinone – Dependent Dehydrogenase [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2019, 85 (24) :e01692 – 19.
- [44] GE TIAN, JING LI, LINA ZHOU. Ginsenoside Rg1 regulates autophagy and endoplasmic reticulum stress via the AMPK/mTOR and PERK/ATF4/CHOP pathways to alleviate alcohol induced myocardial injury [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52 (1) :56.
- [45] JIANGMAN LV, YANFEN JIANG, QUANWEN FENG, et al. Porcine Circovirus Type 2 ORF5 Protein Induces Autophagy to Promote Viral Replication via the PERK – eIF2 α – ATF4 and mTOR – ERK1/2 – AMPK Signaling Pathways in PK – 15 Cells [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11 :320.
- [46] SOMAYA Z MANSOUR, ENAS M MOUSTAFA, FATMA S M Moawed. Modulation of endoplasmic reticulum stress via sulforaphane – mediated AMPK upregulation against nonalcoholic fatty liver disease in rats [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2022, 27 (5) :499 – 511.
- [47] XIAOXIAO JIANG, SAM FULTE, FENGYAN DENG, et al. Lack of VMP1 impairs hepatic lipoprotein secretion and promotes non – alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*. 2022, 77 (3) :619 – 631.
- [48] QIU W, SU Q, RUTLEDGE A C, et al. Glucosamine – induced endoplasmic reticulum stress attenuates apolipoprotein B100 synthesis via PERK signaling [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 (9) :1814 – 1823.
- [49] QIU W, AVRAMOGLU R K, RUTLEDGE A C, et al. Mechanisms of glucosamine – induced suppression of the hepatic assembly and secretion of apolipoprotein B – 100 – containing lipoproteins [J]. *J Lipid Res*, 2006, 47 (8) :1749 – 1761.
- [50] WANG S, CHEN Z, LAM V, et al. IRE1 α – XBP1s induces PDI expression to increase MTP activity for hepatic VLDL assembly and lipid homeostasis [J]. *Cell Metab*, 2012, 16 (4) :473 – 486.
- [51] SU Q, TSAI J, XU E, et al. Apolipoprotein B100 acts as a molecular link between lipid – induced endoplasmic reticulum stress and hepatic insulin resistance [J]. *Hepatology*, 2009, 50 (1) :77 – 84.
- [52] SU Q, RUTLEDGE A C, DEKKER M, et al. Apolipoprotein B; not just a biomarker but a causal factor in hepatic endoplasmic reticulum stress and insulin resistance [J]. *Clin Lipidol*, 2010, 5 (2) : 267 – 276.
- [53] TAO WANG, XIAOZHEN WEI, YIRU SUN, et al. Copper nanoparticles induce the formation of fatty liver in *Takifugu fasciatus* triggered by the PERK – EIF2 α – SREBP – 1c pathway [J]. *NanoImpact*, 2021, 21 :100280.
- [54] YE RYUNG KIM, EUN JI LEE, KYONG OH SHIN, et al. Hepatic triglyceride accumulation via endoplasmic reticulum stress – induced SREBP – 1 activation is regulated by ceramide synthases [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51 (11) :1 – 16.
- [55] CHANG JUN JIANG, JUN HAN LI. Research progress on mechanism of exercise improving non – alcoholic fatty liver disease through regulating endoplasmic reticulum stress [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2022, 74 (5) :816 – 826.
- [56] PEIFANG CONG, TENG WANG, CHANGCI TONG, et al. Resveratrol ameliorates thoracic blast exposure – induced inflammation, endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the brain through the Nrf2/Keap1 and NF – κ B signaling pathway [J]. *Injury*, 2021, 52 (10) : 2795 – 2802.
- [57] SHITIAN SUN, ZHENGGUO JI, JIARONG FU, et al. Endosulfan induces endothelial inflammation and dysfunction via IRE1 α /NF – κ B signaling pathway [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27 (21) : 26163 – 26171.
- [58] MENGPIG YU, FEIPENG CHEN, HAOPEI WANG, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates nickel chloride – induced epithelial? mesenchymal transition and migration of human lung cancer A549 cells through Smad2/3 and p38 MAPK activation [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 249 :114398.
- [59] JIN CHEN, JUNQIU CHEN, YUANHANG CHENG, et al. Mesenchymal stem cell – derived exosomes protect beta cells against hypoxia – induced apoptosis via miR – 21 by alleviating ER stress and inhibiting p38 MAPK phosphorylation [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1) :97.
- [60] ZHOU Y, TONG Z, JIANG S, et al. The Roles of Endoplasmic Reticulum in NLRP3 Inflammasome Activation [J]. *Cells*, 2020, 9 (5) :1219.
- [61] YANG G K, KIM S M, KIM K P, et al. The Role of Inflammasome – Dependent and Inflammasome – Independent NLRP3 in the Kidney [J]. *Cells*, 2019, 8 (11) :1389.
- [62] ADOLFO GARCIA ERUSTES, MANUELA D' ELETTO, GABRIEL CICOLIN GUARACHE, et al. Overexpression of α – synuclein inhibits mitochondrial Ca^{2+} trafficking between the endoplasmic reticulum and mitochondria through MAMs by altering the GRP75 – IP3R interaction [J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99 (11) :2932 – 2947.
- [63] MO G, X LIU, ZHONG Y, ET AL. IP3R1 regulates Ca^{2+} transport and pyroptosis through the NLRP3/Caspase – 1 pathway in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Cell Death Discovery*, 2021, 7 (1) :31.
- [64] FEN ZHANG, ZHIJING NI, SHUQI ZHAO, et al. Flurochloridone Induced Cell Apoptosis via ER Stress and eIF2 α – ATF4/ATF6 – CHOP – Bim/Bax Signaling Pathways in Mouse TM4 Sertoli Cells [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19 (8) :4564.
- [65] YOUN KYUNG CHOI, JUNG IL KANG, SANGHOON HAN, et al. L – Ascorbic Acid Inhibits Breast Cancer Growth by Inducing IRE/ JNK/CHOP – Related Endoplasmic Reticulum Stress – Mediated p62/SQSTM1 Accumulation in the Nucleus [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (5) :1351.
- [66] XIAOLEI LI, YU SUN, HUI CHEN, et al. Hydroxycamptothecin induces apoptosis of fibroblasts and prevents intraarticular scar adhe-

- sion in rabbits by activating the IRE - 1 signal pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 781 : 139 - 147.
- [67] OBENG E A, BOISE L H. Caspase - 12 and Caspase - 4 Are Not Required for Caspase - dependent Endoplasmic Reticulum Stress - induced Apoptosis [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280 (33) : 29578 - 29587.
- [68] 陈作海. 基于 IRE1 α - JNK 信号通路探讨温中疏肝健脾方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效及其机制研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.
- [69] 刘吴飞. 基于 ER stress/NLRP3 级联探讨脂肝合剂治疗非酒精性脂肪肝机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [70] 林铭斯. 基于 IRE1 α /JNK 信号通路探究祛湿泄浊化痰法组方治疗非酒精性脂肪肝机制 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2018.
- [71] 赵乐. 四逆散加味方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝脏内质网应激相关炎症反应的影响 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2015.
- [72] LILI YANG, YAN ZHOU, HAIYAN SONG, et al. Jiang - Zhi granules decrease sensitivity to low - dose CCl₄ induced liver injury in NAFLD rats through reducing endoplasmic reticulum stress [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1) : 228.
- [73] 杨少婷, 陈芝娟, 肖淳欣, 等. 护肝清脂片血清对蝴蝶酒精性脂肪肝细胞模型内质网应激的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(11) : 1277 - 1287.
- [74] 沈倩, 赵鼎, 王利, 等. 黄芪汤对高糖诱导足细胞损伤的保护作用及机制研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(5) : 457 - 462, 493.
- [75] 李小会, 成晓萍, 赵永凯, 等. 通络益肾方含药血清对高糖诱导肾小球系膜细胞 GRP78、CHOP 表达的影响 [J]. *陕西中医药大学学报*, 2016, 39(5) : 89 - 92.
- [76] SHIBIN D, JINJIN J, GUOFU Z, et al. Resveratrol and caloric restriction prevent hepatic steatosis by regulating SIRT1 - autophagy pathway and alleviating endoplasmic reticulum stress in high - fat diet - fed rats [J]. *Plos One*, 2017, 12(8) : e0183541.
- [77] YANAN CHEN, HAO ZHANG, YUEPING CHEN, et al. Resveratrol Alleviates Endoplasmic Reticulum Stress - Associated Hepatic Steatosis and Injury in Mice Challenged with Tunicamycin [J]. *Mol Nutr Food Res*. 2020, 64(14) : e2000105.
- [78] LEE J, HONG S W, KWON H, et al. Resveratrol, an activator of SIRT1, improves ER stress by increasing clusterin expression in HepG2 cells [J]. *Cell Stress and Chaperones*, 2019, 24(4) : 825 - 833.
- [79] YANG Y, QU Y, LV X, et al. Sesamol supplementation alleviates nonalcoholic steatohepatitis and atherosclerosis in high - fat, high carbohydrate and high - cholesterol diet - fed rats [J]. *Food & Function*, 2021, 12(19) : 9347 - 9359.
- [80] YAN B, CHEN L, WANG Y, et al. Preventive Effect of Apple Polyphenol Extract on High - Fat Diet - Induced Hepatic Steatosis in Mice through Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022(10) : 70.
- [81] MING Y L, YANG S Z, HUAN H Z, et al. Procyanidin B2 Alleviates Palmitic Acid - Induced Injury in HepG2 Cells via Endoplasmic Reticulum Stress Pathway [J]. *Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021 : 8920757.
- [82] LI ZHANG, XIAN CHENG, SHICHEN XU, et al. Curcumin induces endoplasmic reticulum stress - associated apoptosis in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells via disruption of intracellular calcium homeostasis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(24) : e11095.
- [83] ELLA P DENNIS, ROBYN N WATSON, FLORENCE MCPATE, et al. Curcumin Reduces Pathological Endoplasmic Reticulum Stress through Increasing Proteolysis of Mutant Matrilin - 3 [J]. *Int J Mol Sci*. 2023, 24(2) : 1496.
- [84] 马晓磊. 姜黄素对内质网应激诱导小鼠肝损伤的保护作用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- [85] XIONG, TING, PING, et al. Quercetin ameliorates HFD - induced NAFLD by promoting hepatic VLDL assembly and lipophagy via the IRE1 α /XBP1s pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 114 : 52 - 60.
- [86] XIE Q, GAO S, LEI M, et al. Hesperidin suppresses ERS - induced inflammation in the pathogenesis of non - alcoholic fatty liver disease [J]. *Aging*, 2022, 14(3) : 1265 - 1279.
- [87] XIANG H, SHAO M, LU Y, et al. Kaempferol Alleviates Steatosis and Inflammation During Early Non - Alcoholic Steatohepatitis Associated With Liver X Receptor α - Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 3 Signaling Pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12 : 690736.
- [88] ZHE JIANG, HAO SUN, JIAEN MIAO, et al. The natural flavone acacetin protects against high - fat diet - induced lipid accumulation in the liver via the endoplasmic reticulum stress/ferroptosis pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 640 : 183 - 191.
- [89] 庞欣欣, 石秀杰, 张雅歌, 等. 银杏叶提取物 EGB761 对糖尿病肾病小鼠肾小管损伤及内质网应激的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(8) : 879 - 886.
- [90] 武晓旭, 章超群, 许坤, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织中内质网应激的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(6) : 768 - 772.
- [91] WU X, XU N, LI M, et al. Protective Effect of Patchouli Alcohol Against High - Fat Diet Induced Hepatic Steatosis by Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress and Regulating VLDL Metabolism in Rats [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10 : 1134.
- [92] GU M, ZHAO P, ZHANG S, et al. Betulinic acid alleviates endoplasmic reticulum stress - mediated nonalcoholic fatty liver disease through activation of farnesoid X receptors in mice [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2019, 176(7) : 847 - 863.
- [93] 马云容. 基于内质网应激通路探讨桦木酸对酒精性肝损伤的保护机制 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2020.
- [94] T TIAN, X C LIA, M ZHANG, et al. Effects of celastrol on autophagy and endoplasmic reticulum stress - mediated apoptosis in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2022, 30(6) : 656 - 662.
- [95] 田香, 熊琪, 乐凯, 等. 梓醇缓解内质网应激抑制非酒精性脂肪肝细胞凋亡 [J]. *药学报*, 2021, 56(6) : 1634 - 1643.
- [96] YUJIE ZHONG, ZHIMAN LI, RUYI JIN, et al. Diosgenin Ameliorated Type II Diabetes - Associated Nonalcoholic Fatty Liver Disease through Inhibiting De Novo Lipogenesis and Improving Fatty Acid Oxidation and Mitochondrial Function in Rats [J]. *Nutrients*, 2022, 14(23) : 4994.
- [97] 刘红, 王增四, 高文, 等. 黄芪甲苷对 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾组织内质网应激及 CHOP 信号通道的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(13) : 1318 - 1322.
- [98] 乔荟博, 张晓雪, 王玉颖, 等. 积雪草酸对高糖培养肾小球系膜细胞内质网应激的影响 [J]. *江苏医药*, 2015, 41(3) : 255 - 257.
- [99] YI MING LI, SHAO YANG ZHAO, HUAN HUAN ZHAO, et al. Procyanidin B2 Alleviates Palmitic Acid - Induced Injury in HepG2 Cells via Endoplasmic Sesamin Attenuates Obesity - Associated Nonalcoholic Steatohepatitis in High - Fat and High - Fructose Diet - Fed Mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021 : 8920757.
- [100] SOMAYA Z MANSOUR, ENAS M MOUSTAFA, FATMA S M MOAWED. Modulation of endoplasmic reticulum stress via sulfaphane - mediated AMPK upregulation against nonalcoholic fatty liver disease in rats [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2022, 27(5) : 499 - 511.