

# 内质网应激在代谢相关脂肪性肝病中的作用机制研究进展

韦何锐<sup>1</sup>, 肖凡<sup>2,3,4,5</sup>, 魏红山<sup>1</sup> (1. 首都医科大学附属北京地坛医院 消化科, 北京 100015; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所, 新发突发传染病研究北京市重点实验室, 北京 100015; 3. 北京市感染性疾病研究中心, 北京 100015; 4. 国家传染病医学中心, 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015; 5. 传染病溯源预警与智能决策全国重点实验室, 北京 100015)

**摘要:** 随着人类生活方式的改变, 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 的患病人群急剧扩张, 目前MAFLD位于全世界慢性肝病的首位。MAFLD可进一步发展为肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌, 严重威胁人类健康。但目前其发病机制不明确, 尚无批准的治疗手段。因此, 越来越多的学者研究MAFLD的发病机制, 而内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 引发的未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 对MAFLD的发展有着重要影响, 其参与胰岛素抵抗、脂质代谢、炎症和自噬等多个环节。本文将总结MAFLD疾病特征及ERS在MAFLD的作用机制和研究现状, 对发现MAFLD治疗靶点至关重要。

**关键词:** 代谢相关脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝病; 内质网应激; 未折叠蛋白反应

## Research progress on the mechanism of endoplasmic reticulum stress in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

Wei Herui<sup>1</sup>, Xiao Fan<sup>2,3,4,5</sup>, Wei Hongshan<sup>1</sup> (1. Department of Gastroenterology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2. Beijing Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases, Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 3. Beijing Institute of Infectious Diseases, Beijing 100015, China; 4. National Center for Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 5. National Key Laboratory of Intelligent Tracking and Forecasting for Infectious Diseases, Beijing 100015, China)

**Abstract:** As human's lifestyle changing, the number of patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) has expanded dramatically, MAFLD now ranks first in chronic liver disease worldwide. MAFLD may develop to liver fibrosis, liver cirrhosis and even hepatocellular carcinoma, which is a serious threat to human health. However, the pathogenesis of MAFLD is not clarified, and there is no approved treatment at present. Therefore, more and more scholars are devoted to the study of MAFLD. Importantly, unfolded protein response (UPR) induced by endoplasmic reticulum stress (ERS) is involved with insulin resistance (IR), lipid metabolism, inflammation, autophagy and so on, which has a great influence on the development of MAFLD. This article summarized the clinical characteristics of MAFLD and the mechanism and research status of ERS in MAFLD, which was crucial to discover therapeutic targets of MAFLD.

**Key words:** Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; Non-alcoholic fatty liver disease; Endoplasmic reticulum stress; Unfolded protein response

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.01.003

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82170541); 北京市医院管理局消化医学协调发展中心 (XXZ0404); 临床特色应用研究项目资金资助 (Z181100001718084); 北京市自然科学基金 (7202071); 中医现代化研究 (2018YFC1705700)

通信作者: 魏红山 Email: drwei@ccmu.edu.cn

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 是一类异质性疾病, 与肥胖、2型糖尿病和代谢综合征密切相关<sup>[1]</sup>。MAFLD是2020年由国际共识组织提出的对非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的重新定义<sup>[2]</sup>。随后中国肝病学会就MAFLD正式译为“代谢相关脂肪性肝病”达成共识, 强调MAFLD与代谢功能障碍疾病的紧密联系, 希望对MAFLD人群及时进行诊断和治疗, 从而减轻社会负担<sup>[3,4]</sup>。MAFLD在全球的患病率约为25%, 中国约为29.1%, 已成为全世界最常见的慢性肝脏疾病<sup>[5]</sup>。MAFLD患病率在全世界范围内呈快速增长趋势, 在过去的20年内, 我国MAFLD患病率增长为过去的2倍, 并且目前有研究表明, 通过建立数学模型预测2016年至2030年中国将成为MAFLD患者总数增长最快的国家, 且同时由于人口老龄化, 相应的晚期肝病和肝病病死率将至少增加1倍, 为全世界带来巨大的经济负担, 因此MAFLD已成为中国乃至世界亟需解决的重大健康问题<sup>[6,7]</sup>。

### 1 MAFLD诊断标准

MAFLD以肝脏内脂质异常积累为显著特征, 诊断必须从影像学、组织学等方面获得肝脏脂肪变性的证据, 并且合并以下3项中至少1项: ①超重/肥胖; ②2型糖尿病; ③至少存在2项代谢异常危险因素: a.白人男性和女性腰围 $\geq 102/88$  cm (或亚洲男性和女性 $\geq 90/80$  cm), b.血压 $\geq 130/85$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 或特定的药物治疗, c.血浆甘油三酯 $\geq 150$  mg/dl (1.70 mmol/L) 或特定药物治疗, d.血浆高密度脂蛋白胆固醇男性 $< 40$  mg/dl (1.0 mmol/L) 和女性 $< 50$  mg/dl ( $< 1.3$  mmol/L) 或特定药物治疗, e.糖尿病前期, 如空腹血糖水平100~125 mg/dl (5.6~6.9 mmol/L) 或餐后2 h血糖水平140~199 mg/dl (7.8~11.0 mmol/L) 或糖化血红蛋白5.7%~6.4% (39~47 mmol/mol), f.稳态模型评估胰岛素抵抗得分 $\geq 2.5$ , g.血浆高敏C反应蛋白 $> 2$  mg/L<sup>[8]</sup>。

### 2 MAFLD研究现状

关于MAFLD的病因研究, 最早提出的“二次打击”学说, 即脂肪变性 with 细胞炎症损伤共同作用引起MAFLD; 到2010年“多重打击”概念逐渐取代“二次打击”学说, 强调多重因素共同作用与基因易感个体而致病<sup>[9]</sup>。综合国内外研究发现, MAFLD发病与年龄、遗传易感性、摄入含脂肪和果糖含量高的食物、缺乏运动、肠道微生物及代谢产物、肌肉含量以及胆汁酸及其代谢产物等多因素均相关, 机体随之发生一系列病理改变, 主要为胰岛素抵

抗、糖尿病、内脏肥胖、营养不良和肠道菌群失调等, 共同作用引起肝脏脂质堆积、肝脏炎症和纤维化<sup>[2,10]</sup>。MAFLD具有不同疾病阶段: ①非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL), 即 $\geq 5\%$ 的肝细胞出现脂肪变性, 无肝细胞气球样变形式的肝损伤; ②非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 即至少5%的肝细胞脂肪变性并且同时伴随肝损伤的炎症表现, 伴或不伴纤维化<sup>[8]</sup>。NASH在全世界患病率为1%~3%, 作为疾病快速进展阶段, 可进一步发展为肝硬化、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[6]</sup>。

目前已有一定研究揭示MAFLD的发病机制, 但是仍未完全阐明, 治疗也主要以早期干预生活方式为主, 尚无有效的药物治疗手段被广泛应用<sup>[11-13]</sup>。内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 作为触发MAFLD疾病的关键因素, 在胰岛素抵抗、脂质代谢、炎症和自噬等方面发挥重要的调节作用。本文将深入探讨ERS调控MAFLD疾病进程的分子机制研究进展, 旨在为临床诊断标志物和治疗靶点提供新的方向。

### 3 ERS是促进MAFLD发生和发展的关键因素

3.1 ERS诱发未折叠蛋白反应 内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是蛋白质合成、折叠、修饰以及转运的主要场所, 同时也是脂质合成的场所和钙库。未折叠蛋白或错误折叠蛋白在ER聚集, 触发ERS激活的机体适应性反应, 即未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)。ERS激活UPR中三个重要的介质, 分别为蛋白激酶R样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇依赖酶1 $\alpha$  (inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ ) 和激活转录因子6 $\alpha$  (activating transcription factor 6 $\alpha$ , ATF6 $\alpha$ ), 三者均为定位在ER上的跨膜蛋白。在非应激状态下, 三者保持静息状态未被激活, 此时三者均在ER膜内侧与分子伴侣葡萄糖调节蛋白78/结合免疫球蛋白蛋白 (glucose regulated protein 78 / binding immunoglobulin protein, GRP78/BiP) 结合; 当ER出现错误折叠或未折叠的蛋白质时, GRP78/BiP与这些蛋白相结合, 同时与UPR中三种介质解离, 激活UPR三条经典通路: ①PERK为I型跨膜蛋白, 与GRP78/BiP解离后, PERK通过自磷酸化与二聚化, 使真核翻译起始因子2 $\alpha$  (eukaryotic translation initiation factor 2  $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ ) 磷酸化, 抑制蛋白质翻译过程, 磷酸化eIF2 $\alpha$ 诱导下游的转录活化因子4 (activating transcription factor 4, ATF4) 表达增加, 进而诱导CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT/enhancer binding protein homologous protein,

CHOP)表达;②IRE1 $\alpha$ 为高度保守的蛋白,诱导下游x盒结合蛋白1(x box-binding protein 1, XBP1)mRNA的剪切,上调XBP1s表达,XBP1s增强ER相关蛋白质降解(ER associated protein degradation, ERAD)和脂质合成等功能;③ATF6 $\alpha$ 是一种II型单向跨膜蛋白,激活后进入细胞核,发挥调节蛋白质折叠、ERAD及UPR通路中相关基因的转录<sup>[14]</sup>。此外,UPR还可被有毒脂类物质激活,参与蛋白质和脂质代谢<sup>[15]</sup>。

在生理状态下,适应性UPR帮助清除未折叠或者错误折叠的蛋白质,维持ER稳态;但当应激因素持续存在,激活慢性持续性UPR将引起肝脏脂质堆积、胰岛素抵抗、炎症和自噬等,诱导肝脏脂肪变性和肝损伤,加速MAFLD疾病进展<sup>[16]</sup>。

**3.2 ERS与胰岛素抵抗** MAFLD常与肥胖、2型糖尿病等代谢疾病伴随出现,而胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)作为代谢紊乱的重要特征,也是目前MAFLD研究的热点之一。IR是指机体葡萄糖利用障碍,循环中胰岛素水平代偿性增加,造成高胰岛素血症。在肝脏、脂肪、骨骼肌等组织中,IR的产生与ERS、炎症、自噬等关系十分密切<sup>[17]</sup>。三条主要的UPR分支均与葡萄糖代谢和IR相关。肝细胞含有一种定位于ER的转录因子,即环状单磷酸腺苷AMP响应元件结合蛋白3样蛋白3(cyclic AMP-responsive element-binding protein 3-like protein 3, CREBP),其结构和机制与ATF6 $\alpha$ 相似,在多种细胞应激信号下,CREBP被激活后,从内质网传递到高尔基体,然后释放转录因子CREB,该转录因子驱动编码代谢调节因子或参与葡萄糖代谢的关键基因表达<sup>[18,19]</sup>。另有一项体外研究显示,在脂肪细胞中,胰岛素刺激IRE1 $\alpha$ 激活下游XBP1s,XBP1s亦可上调胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS1)和AKT(又名蛋白激酶B, protein kinase B, PKB)磷酸化水平促进胰岛素产生,表明胰岛素与XBP1s之间存在正反馈调节机制;同时XBP1s上调脂联素的分泌,进而抑制脂肪细胞分泌瘦素,同时下调肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF $\alpha$ )和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)等炎症因子分泌水平,抑制炎症反应、减少脂肪酸的释放,从而消除棕榈酸盐诱导的脂肪细胞IR,因此得出,XBP1s与脂肪细胞胰岛素敏感性呈正相关<sup>[20]</sup>。IR可能由炎症引起, Kim等<sup>[21]</sup>研究发现,特异性敲除小鼠巨噬细胞GRP78基因后,可激活UPR中ATF4,并促进M2型巨噬细胞极化、IL-6分泌增加,可改善饮食诱导的IR。已有研究表明,在已

经出现肥胖和IR的小鼠中,核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)的激活通过负反馈抑制PERK激活,逆转IR,改善肝脏脂肪变性,减轻了NASH和肝纤维化<sup>[22]</sup>。在肥胖小鼠中发现,ERS还会通过缝隙连接加强细胞-细胞之间联系,传递应激反应,引起IR和肝脏脂肪变<sup>[23]</sup>。ERS和IR同为MAFLD疾病进程中的关键因素,二者互相作用,产生恶性循环,加速代谢紊乱,加重MAFLD。

**3.3 ERS与脂质代谢** ER为脂质合成和脂滴产生的主要场所,参与脂质的转运,肝脏过多的脂质堆积为MAFLD发病过程中的重要环节,可作为ERS的诱发因素,而ERS诱导的UPR三条通路均参与调节脂质合成、分解、脂肪酸氧化和脂蛋白分泌等<sup>[16,24]</sup>。

已有研究表明,IRE1 $\alpha$ -XBP1s与脂肪合成、分泌极低密度脂蛋白密切相关,XBP1s与脂肪生成基因启动子结合,促进其表达,如硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, Scd1)、乙酰辅酶A羧化酶2(acetyl-CoA carboxylase 2, Acc2)和甘油二酰基O-酰基转移酶2(diacylglycerol O-acyltransferase 2, Dgat2),上调固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, Srebp1c)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, Fasn)等基因的转录水平;饥饿状态下,XBP1s还可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体- $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ , PPAR- $\alpha$ )转录水平,加强脂肪酸的氧化和酮体生成<sup>[25]</sup>。研究表明在体外脂肪细胞中,XBP1s能够增强PPAR- $\gamma$ 的表达,PPAR- $\gamma$ 可以调节成熟脂肪细胞的脂肪合成和代谢,减少脂肪酸的释放<sup>[20]</sup>。Liu等<sup>[26]</sup>发现叉头盒A3(forkhead box A3, FOXA3)在NAFLD小鼠模型和患者中表达升高,FOXA3的转录受ERS引起的XBP1s诱导,进而促进包括Srebp1c基因在内的脂质生成基因的表达,加重肝脏脂质积累。与IRE1 $\alpha$ -XBP1s通路相似,PERK-eIF $\alpha$ -ATF4通路激活也通过上调脂肪合成相关基因,促进新生脂肪合成。而ATF6 $\alpha$ 则恰恰相反,在肝脏促进PPAR- $\alpha$ 的脂肪酸氧化作用,减轻肝脏脂质负荷,对于MAFLD脂质调控具有益处<sup>[27]</sup>。

ERS还与线粒体应激相互作用,调节脂质代谢。肖婷等<sup>[28]</sup>研究发现,在化学诱导的细胞ERS模型和高脂饮食诱导的小鼠模型中,线粒体应激相关蛋白60(mitochondrial stress protein, HSP60)水平与ERS组成正反馈环路,互相促进,通过上调雷帕霉素复合物靶分子1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)和其下游SREBP1水平促进

脂肪合成。

脂质代谢紊乱导致的肝细胞脂毒性主要由饱和脂肪酸引起,代表性的有棕榈酸、油酸等,可以通过线粒体凋亡途径触发PERK和IRE1 $\alpha$ 诱导的持续性的c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和CHOP激活,进而激活B淋巴细胞瘤-2相关X蛋白(B-cell lymphoma-2-associated X protein, BAX)介导的细胞死亡<sup>[29]</sup>。ERS调控脂质代谢与多因素互相联系,其间的调控关系尚未完全阐明,仍待进一步探索。

**3.4 ERS与肝脏炎症反应** 持续性UPR会激活各类炎症反应、释放细胞因子,促使NAFL进展至NASH。首先,UPR与应激激酶如JNK、蛋白激酶R(protein kinase R, PKR)和核因子 $\kappa$ B抑制因子 $\alpha$ 激酶(nuclear factor-kappa B inhibiting factor kinase, IKK)的激活有关,UPR广泛参与炎症反应的信号转导<sup>[24]</sup>。激活的IRE1 $\alpha$ 激活IKK和JNKs,参与激活促进炎症反应和促进凋亡通路的转录。ERS时,IRE1 $\alpha$ 和PERK-eIF2 $\alpha$ 通路激活核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)通路,激活下游促炎基因的表达,如炎症因子TNF $\alpha$ 、白介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )<sup>[30,31]</sup>。CHOP激活NF- $\kappa$ B,然后其作用于肝细胞分泌IL-8和TNF $\alpha$ ,促进炎症反应和细胞凋亡<sup>[31]</sup>。ATF6 $\alpha$ 通过促进AKT磷酸化激活NF $\kappa$ B,产生炎症反应。近来研究揭示非编码RNA(包括微小RNA、非编码长RNA等)参与MAFLD的炎症反应<sup>[32]</sup>。近期有一项研究通过建立细胞和动物MAFLD模型,揭示非编码长RNA(long noncoding RNAs, lncRNA)-gm9795通过ERS诱导的NF- $\kappa$ B和JNK途径加重炎症反应,加重NASH<sup>[33]</sup>。

此外,ER与核苷酸结合域-富含亮氨酸重复序列家族-热蛋白结构域3(nucleotide-binding domain, leucine-rich-repeat-containing family, pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体的激活密切相关,NLRP3炎症小体激活促进IL-1 $\beta$ 和IL-18的分泌<sup>[34]</sup>。在患有NASH的小鼠和人类肝脏中发现NLRP3炎症小体功能非常活跃,NLRP3炎症小体激活导致肝脏炎症、肝星状细胞激活及肝纤维化<sup>[35]</sup>。Lebeauin等<sup>[36]</sup>通过建立小鼠衣霉素诱导的急性ERS模型以及高脂饮食诱导的NAFLD模型,Bax抑制剂-1(bax inhibitor-1, BI-1)敲除小鼠模型组肝脏中IRE1 $\alpha$ -XBP1s和CHOP表达升高,导致IRE1 $\alpha$ 诱导的NLRP3炎症小体激活和IL-1 $\beta$ 、IL-6、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP1)和趋化因子C-X-C基序配体1(chemokine C-X-C motif ligand 1, CXCL1)等促炎因子释放,加重肝脏炎症、细胞死亡、脂质代谢紊乱。因此,

ERS介导的炎症反应可加速MAFLD疾病进展。

**3.5 ERS与自噬** 巨自噬(简称自噬)是在酵母中发现的一种高度保守的应对饥饿的细胞生存机制,涉及不同的自噬相关蛋白,首先形成吞噬体,吞噬体吞噬细胞内物质后封闭形成自噬体,自噬体与溶酶体结合形成自噬溶酶体结构,通过酶分解其内物质<sup>[37]</sup>。自噬机制与内质网功能间的另一个重要联系是ER吞噬过程,即ER网络的一部分通过特定受体,如网状吞噬调节因子1,被自噬体吞噬,然后被溶酶体降解,内质网吞噬有助于内质网的适应性重塑,并与内质网应激引发的UPR相关<sup>[38]</sup>。有研究表明,IRE1 $\alpha$ 诱导可溶性ER-吞噬受体钙结合和卷曲结构域1有助于降解管状内质网<sup>[24]</sup>。ERS诱导的UPR主要通过ATF4和XBP1s刺激自噬发生,自噬还可刺激细胞内脂滴的降解,称脂噬<sup>[39]</sup>。

mTORC1是自噬的关键信号分子,其抑制自噬,促进生物合成、细胞周期过程和生长。而ERS调节mTORC1功能,进而调节自噬通量。有研究表明,酰基辅酶A氧化酶1(acyl-CoA oxidase 1, Acox1)为过氧化物酶体 $\beta$ 氧化的起始酶,其激活导致乙酰辅酶A水平升高,其与mTOR激活呈正相关,抑制自噬和脂噬,加重肝脏脂肪变性<sup>[40]</sup>。此外,研究表明在禁食条件下,XBP1s调控与肝脏溶酶体功能相关的基因,通过对肝细胞染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation, ChIP)分析,XBP1s占据了Tfeb启动子的-743至-523位点,Tfeb是自噬和溶酶体生物发生的主要调控因子,小鼠肝脏中缺失XBP1s可抑制Tfeb的转录和自噬<sup>[41]</sup>。过多的脂质积累会减弱细胞自噬功能,促进ERS;而增加自噬通量可加速脂质降解,抑制PERK-eIF2 $\alpha$ 信号转导通路<sup>[42]</sup>。ATF6 $\alpha$ 通路在自噬方面的作用机制尚未揭示。此外,自噬损伤上调ERS激活的c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK),加重IR,ERS引发的自噬诱导细胞死亡,加速疾病进入快速进展阶段<sup>[43]</sup>。由此得出,自噬是蛋白质代谢、糖脂代谢及细胞存亡的重要调控机制,关于MAFLD中自噬与ERS的相互关联目前尚未完全揭示,不可一概而论。

## 4 展望

在MAFLD疾病进程中,ERS不仅参与调节糖脂代谢、炎症、自噬等环节,还与氧化应激、细胞死亡、钙离子平衡等密切相关,因此ERS在MAFLD和其导致的HCC疾病中发挥至关重要的作用<sup>[16]</sup>。目前,ERS在MAFLD疾病中的关键调控机制仍未完全阐明,因而靶向调控ERS相关信号分子可能成为未来MAFLD诊疗的新策略。

## 参考文献

- [1] YOUNOSSI Z M, RINELLA M E, SANYAL A J, et al. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology[J]. *Hepatology*, 2021, 73(3): 1194-1198.
- [2] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014.
- [3] NAN Y, AN J, BAO J, et al. The Chinese Society of Hepatology position statement on the redefinition of fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(2): 454-461.
- [4] LIN S, HUANG J, WANG M, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world[J]. *Liver Int*, 2020, 40(9): 2082-2089.
- [5] ZHOU J, ZHOU F, WANG W, et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China[J]. *Hepatology*, 2020, 71(5): 1851-1864.
- [6] ESTES C, ANSTEE Q M, ARIAS-LOSTE M T, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 896-904.
- [7] NGUYEN V H, LE M H, CHEUNG R C, et al. Differential clinical characteristics and mortality outcomes in persons with NAFLD and/or MAFLD[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(10): 2172-2181.
- [8] ESLAM M, NEWSOME P N, SARIN S K, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 202-209.
- [9] LONARDO A, LEONI S, ALSWAT K A, et al. History of nonalcoholic COTTER T G, RINELLA M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1851-1864.
- [10] NEUSCHWANDER-TETRI B A. Therapeutic landscape for NAFLD in 2020[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1984-1998.
- [11] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 947-957.
- [12] QU W, MAT, CAI J, et al. Liver fibrosis and MAFLD: from molecular aspects to novel pharmacological strategies[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 761538.
- [13] BHATTARAI K R, CHAUDHARY M, KIM H R, et al. Endoplasmic reticulum (ER) stress response failure in diseases[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(9): 672-675.
- [14] CHEN X, CUBILLOS-RUIZ J R. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(2): 71-88.
- [15] LEBEAUPIN C, VALLEE D, HAZARI Y, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 927-947.
- [16] SAKURAI Y, KUBOTA N, YAMAUCHI T, et al. Role of insulin resistance in MAFLD[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4156.
- [17] HATTING M, TAVARES C D J, SHARABI K, et al. Insulin regulation of gluconeogenesis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1411(1): 21-35.
- [18] ZHANG K, SHEN X, WU J, et al. Endoplasmic reticulum stress activates cleavage of CREB to induce a systemic inflammatory response[J]. *Cell*, 2006, 124(3): 587-599.
- [19] CHO Y M, KIM D H, LEE K H, et al. The IRE1alpha-XBP1s pathway promotes insulin-stimulated glucose uptake in adipocytes by increasing PPARgamma activity[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(8): 1-15.
- [20] KIM J H, LEE E, FRIEDLINE R H, et al. Endoplasmic reticulum chaperone GRP78 regulates macrophage function and insulin resistance in diet-induced obesity[J]. *FASEB J*, 2018, 32(4): 2292-2304.
- [21] SHARMA R S, HARRISON D J, KISIELEWSKI D, et al. Experimental nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis are ameliorated by pharmacologic activation of Nrf2 (NF-E2 p45-related factor 2)[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 5(3): 367-398.
- [22] TIROSH A, TUNCMAN G, CALAY E S, et al. Intercellular transmission of hepatic ER stress in obesity disrupts systemic metabolism[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(2): 319-333.
- [23] LEMMER I L, WILLEMSSEN N, HILAL N, et al. A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders[J]. *Mol Metab*, 2021, 47: 101169.
- [24] PARK S M, KANG T I, SO J S. Roles of XBP1s in transcriptional regulation of target genes[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 791.
- [25] LIU C, ZHOU B, MENG M, et al. FOXA3 induction under endoplasmic reticulum stress contributes to non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(1): 150-162.
- [26] CHEN X, ZHANG F, GONG Q, et al. Hepatic ATF6 increases fatty acid oxidation to attenuate hepatic steatosis in mice through peroxisome proliferator-activated receptor alpha[J]. *Diabetes*, 2016, 65(7): 1904-1915.
- [27] XIAO T, LIANG X, LIU H, et al. Mitochondrial stress protein HSP60 regulates ER stress-induced hepatic lipogenesis[J]. *J Mol Endocrinol*, 2020, 64(2): 67-75.
- [28] ZHAO J, HU Y, PENG J. Targeting programmed cell death in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): a promising new therapy[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1): 17.
- [29] TUFANLI O, TELKOPARAN AKILLILAR P, ACOSTA-ALVEAR D, et al. Targeting IRE1 with small molecules counteracts progression of atherosclerosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(8): E1395-E1404.
- [30] WILLY J A, YOUNG S K, STEVENS J L, et al. CHOP links endoplasmic reticulum stress to NF-kappaB activation in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Mol Biol Cell*, 2015, 26(12): 2190-2204.
- [31] 寇小妮, 解新科, 郝明霞, 等. 微小RNA-140抑制对小鼠非酒精性脂肪性肝病进展的影响及机制[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2020, 12(3): 34-40.
- [32] YE L, ZHAO D, XU Y, et al. LncRNA-Gm9795 promotes inflammation in non-alcoholic steatohepatitis via NF-kB/JNK pathway by endoplasmic reticulum stress[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 101.
- [33] ZHOU Y, TONG Z, JIANG S, et al. The roles of endoplasmic reticulum in NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1219.
- [34] SUKHORUKOV V N, KHOTINA V A, BAGHERI EKTA M, et al. Endoplasmic reticulum stress in macrophages: the vicious circle of lipid accumulation and pro-inflammatory response[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(7): 210.
- [35] LEBEAUPIN C, VALLÉE D, ROUSSEAU D, et al. Bax inhibitor-1 protects from nonalcoholic steatohepatitis by limiting inositol-requiring enzyme 1 alpha signaling in mice[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 515-532.
- [36] BHARDWAJ M, LELI NM, KOUMENIS C, et al. Regulation of autophagy by canonical and non-canonical ER stress responses[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 116-128.
- [37] YANG M, LUO S, WANG X, et al. ER-Phagy: a new regulator of ER homeostasis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 684526.
- [38] FLESSA C M, KYROU I, NASIRI-ANSARI N, et al. Endoplasmic reticulum stress and autophagy in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): current evidence and perspectives[J]. *Curr Obes Rep*, 2021, 10(2): 134-161.
- [39] HE A, CHEN X, TAN M, et al. Acetyl-CoA derived from hepatic peroxisomal beta-oxidation inhibits autophagy and promotes steatosis via mTORC1 activation[J]. *Mol Cell*, 2020, 79(1): 30-42.
- [40] ZHANG Z, QIAN Q, LI M, et al. The unfolded protein response regulates hepatic autophagy by sXBP1-mediated activation of TFEB[J]. *Autophagy*, 2021, 17(8): 1841-1855.
- [41] DENG X, PAN X, CHENG C, et al. Regulation of SREBP-2 intracellular trafficking improves impaired autophagic flux and alleviates endoplasmic reticulum stress in NAFLD[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(3): 337-350.
- [42] FARZANEGI P, DANA A, EBRAHIMPOOR Z, et al. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): roles of oxidative stress and inflammation[J]. *Eur J Sport Sci*, 2019, 19(7): 994-1003.

收稿日期: 2022-03-21

韦何锐, 肖凡, 魏红山. 内质网应激在代谢相关脂肪性肝病中的作用机制研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2024, 16(1): 13-17.