综述 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003823

内质网应激介导的肝缺血再灌注损伤的分子机制与治疗策略

刘　畅[1],陶　锐[1],胡启辉[1],罗　静[2],陈　聪[1]

（1.重庆医科大学附属璧山医院肝胆外科,重庆　402760;2.重庆医科大学附属璧山医院人事部,重庆　402760）

【摘　要】肝缺血再灌注（ischemia-reperfusion,IRI）是肝脏手术和移植过程中常见的病理现象,导致严重的组织损伤和功能障碍。其机制复杂,涉及氧化应激、炎症反应及钙离子稳态紊乱等多种因素。近年来,内质网应激（endoplasmic reticulum stress,ERS）在IRI中的作用逐渐受到关注。ERS通过未折叠蛋白反应（unfolded protein response,UPR）激活蛋白激酶R样内质网激酶（protein kinase r-like endoplasmic reticulum kinase,PERK）、肌醇需求酶1（inositol-requiring enzyme 1,IRE1）和激活转录因子6（activating transcription factor 6,ATF6）3条经典信号通路,初期旨在恢复内质网稳态并保护细胞。然而,当应激反应过度或持续时,ERS可转向激活凋亡通路如增强子结合蛋白同源蛋白（CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein,CHOP）、Bcl-2相关X蛋白/Bcl-2同源拮抗剂杀伤蛋白（bcl-2-associated X protein/bcl-2 homologous antagonist killer,Bax/Bak）,加剧细胞损伤。此外,ERS与自噬和氧化应激等其他细胞应激反应密切相关,共同影响肝细胞的生存与死亡。调控ERS,尤其是针对UPR3条通路的干预,被认为是减轻肝IRI的潜在治疗途径。药物干预（如4-苯基丁酸、牛磺胆酸）和基因治疗（如敲除PERK或IRE1）在抑制ERS的同时,显示出保护肝功能的积极效果。本文综述了ERS在肝缺血再灌注损伤中的作用机制,重点探讨了UPR 3条通路的具体功能及其作为治疗靶点的潜力,并展望了相关治疗策略的研究前景。

【关键词】内质网应激;肝缺血再灌注;未折叠蛋白反应;凋亡;治疗靶点

【中图分类号】K658.5　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-12-26

Molecular mechanisms and therapeutic strategies of endoplasmic reticulum stress-mediated hepatic ischemia-reperfusion injury

Liu Chang[1],*Tao Rui*[1],*Hu Qihui*[1],*Luo Jing*[2],*Chen Cong*[1]

（*1. Department of Hepatobiliary Surgery,Affiliated Bishan Hospital of Chongqing Medical University;*

2. Human Resources Department,Affiliated Bishan Hospital of Chongqing Medical University）

【Abstract】Hepatic ischemia-reperfusion injury（IRI）is a pathological phenomenon that commonly occurs during liver surgery and transplantation. It leads to serious tissue damage and affects liver function. The mechanisms behind IRI are complex,involving oxidative stress,inflammatory responses,and calcium homeostasis disorder. Recently,scientists have paid more attention to the role of endoplasmic reticulum stress（ERS）in IRI. ERS activates three classical signaling pathways,PERK,IRE1,and ATF6,through the unfolded protein response（UPR）,aiming to preliminarily restore endoplasmic reticulum homeostasis and protect cells. However,if the stress response is excessive or persistent,ERS can activate apoptosis signaling pathways,such as CHOP and Bax/Bak,worsening cell injury. Additionally,ERS is closely related to other cellular stress responses,such as autophagy and oxidative stress,which jointly affect the survival and death of hepatocytes. Regulation of ERS,especially interventions targeting the three UPR pathways,is considered as a potential therapeutic pathway for alleviating hepatic IRI. Pharmacological interventions,such as 4-phenylbutyric acid and taurocholic acid,and gene therapies,such as knocking out PERK or IRE1,have shown positive effects in protecting liver function while inhibiting ERS. This paper reviews the mechanism of action of ERS in hepatic IRI,focuses on the specific roles of the three UPR pathways and their potential as therapeutic targets,and explores the future of related therapeutic strategies.

【Key words】endoplasmic reticulum stress;hepatic ischemia-reperfusion;unfolded protein response;apoptosis;therapeutic target

作者介绍:刘　畅,Email:1436136883@qq.com,
研究方向:肝胆胰疾病。

通信作者:陶　锐,Email:taorui@vip.126.com。

基金项目:重庆市自然科学基金资助项目（编号:CSTB2022NSCQ-MSX0148）;重庆市璧山区科技局资助项目（编号:BSKJ2023018、BSKJ2023017）。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250408.1125.006
（2025-04-08）

肝缺血再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury，IRI）在肝脏手术、移植和切除过程中普遍存在，是术后并发症和器官功能衰退的主要原因之一。IRI的机制复杂，涉及氧化应激、炎症反应、钙稳态失衡及细胞凋亡等多种病理过程[1-2]。近年来，内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ERS）作为关键的细胞应激反应，在IRI中的作用受到广泛关注[3]。内质网负责蛋白质合成与折叠、钙离子储存及脂质代谢，当功能受损时，细胞启动未折叠蛋白反应（unfolded protein response，UPR）以恢复稳态[4-5]。然而，长期或过度的ERS会诱导细胞凋亡，加重组织损伤[6]。深入理解ERS在肝IRI中的作用机制，对于开发新型治疗方法至关重要。ERS除参与肝IRI外，在非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）、肝纤维化和病毒性肝炎等其他肝脏疾病中同样发挥重要作用，调控细胞凋亡、炎症反应及纤维化进程[5,7-8]。这些研究拓展了ERS在肝脏病理中的多样化功能，并揭示了其作为潜在治疗靶点的价值。例如，ERS在NAFLD中参与脂质代谢失调和炎症反应，在肝纤维化中促进星状细胞活化和胶原沉积[5,7]。当前，肝IRI的治疗面临诸多挑战，包括缺乏有效的药物干预手段及治疗策略的多样性。传统方法如抗氧化剂和抗炎药物虽能部分缓解IRI，但效果有限且存在副作用。因此，亟须探索新的治疗靶点和策略。在此背景下，调控ERS在肝IRI中的作用显得尤为重要。通过靶向ERS及其下游的UPR通路，可以有效干预多重病理过程，减轻细胞凋亡和炎症反应，保护肝细胞功能。本文将综述ERS在肝缺血再灌注损伤中的分子机制，探讨UPR 3条通路的具体功能及其作为治疗靶点的潜力，并结合ERS在其他肝病中的研究，明确ERS调控在肝IRI治疗中的研究意义和应用前景。

1 UPR在肝缺血再灌注损伤中的作用

内质网是真核细胞内重要的细胞器，负责蛋白质的合成、折叠、质量控制及运输，并调节钙离子稳态和脂质代谢[9]。当细胞面临诸如缺氧、氧化应激、钙稳态紊乱或营养缺乏等外界刺激时，内质网的蛋白质折叠能力超负荷，导致错误折叠蛋白质的积累，进而触发ERS反应[10-11]。而ERS则通过UPR来应对蛋白质折叠负荷的增加。UPR主要由以下3条经典信号通路介导。①蛋白激酶R样内质网激酶（protein kinase r-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）通路：通过磷酸化真核翻译起始因子2α（eukaryotic translation initiation factor 2 Alpha，eIF2α）来抑制总体蛋白质合成，减轻内质网负担。此外，eIF2α的磷酸化促进转录因子激活转录因子4（activating transcription factor 4，ATF4）的翻译，进而激活抗氧化基因和自噬相关基因，帮助细胞应对氧化应激和清除受损细胞器[12]。在肝IRI过程中，适度激活PERK通路有助于保护肝细胞免受急性应激的损伤，但过度激活则可能通过诱导增强子结合蛋白同源蛋白（CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein，CHOP）表达，促进细胞凋亡，加剧肝脏损伤[13-14]；②肌醇需求酶1（inositol-requiring enzyme 1，IRE1）通路：作为UPR中最保守的传感器，具有核内切酶活性，能够剪切X盒结合蛋白1（X-box binding protein 1，XBP1）mRNA生成功能性转录因子XBP1s，调控与蛋白质折叠和降解相关的基因表达[15-16]。此外，IRE1通过其激酶活性激活C-Jun N-末端激酶（C-Jun N-terminal Kinase，JNK）信号通路，促进炎症反应和细胞凋亡。在肝IRI中，IRE1通路的激活不仅有助于缓解内质网应激，还通过调控炎症因子的分泌，参与肝脏的炎症反应过程。研究表明，敲除IRE1基因的小鼠在肝IRI模型中表现出明显减轻炎症反应和组织损伤，表明IRE1在肝IRI中的双重角色[17]；③激活转录因子6（activating transcription factor 6，ATF6）通路：在ERS条件下从内质网膜释放并转位至高尔基体，经过切割后作为转录因子进入细胞核，激活与内质网相关的应激反应基因，促进分子伴侣的表达以恢复蛋白质折叠功能[9]。在肝IRI中，ATF6通路的激活有助于增强内质网的蛋白质折叠能力和抗氧化能力，从而保护肝细胞免受急性应激的损伤，见图1。

2 ERS与氧化应激

氧化应激是肝IRI过程中1个重要的病理因素，主要表现为活性氧（reactive oxygen species，ROS）的过量生成。缺血阶段由于血流中断，肝细胞能量耗竭，钙离子稳态紊乱，导致线粒体功能受损，进一步促进ROS的生成。再灌注阶段，氧气供应恢复引发大量ROS和氮自由基（reactive nitrogen species，RNS）的产生，氧化应激明显增强。ERS通过激活UPR中的PERK和IRE1通路，调控抗氧化基因的表达。例如，PERK通路通过磷酸化eIF2α，促进ATF4的翻译，进而激活核因子E2相关因子（nuclear factor erythroid 2-related factor，Nrf），增加抗氧化酶的表达，减轻ROS的产生和氧化损伤[12]。IRE1通路通过XBP1上调分子伴侣和内质网相关蛋白，帮助细胞应对未折叠蛋白的积累，间接降低ROS水平。然而，过度的氧化应激会进一步加剧ERS，形成恶性循环，导致细胞凋亡和组织损伤[12]。

3 ERS与自噬和细胞凋亡

ERS虽然在早期能够通过减少蛋白质合成、促进错误折叠蛋白降解来保护肝细胞。当应激持续增加时，UPR通路中的IRE1和PERK信号可以诱导自噬，通过清除受损的线粒体和内质网，减轻细胞损伤。Liu H等[18]研究表明自噬是细胞应对应激的1种保护性机制，能够清除受损细胞器和错误折叠蛋白质，以维持细胞内稳态[19]。然而，过度的自噬也可能导致细胞死亡，此时自噬不仅无法保护细胞，反而加剧

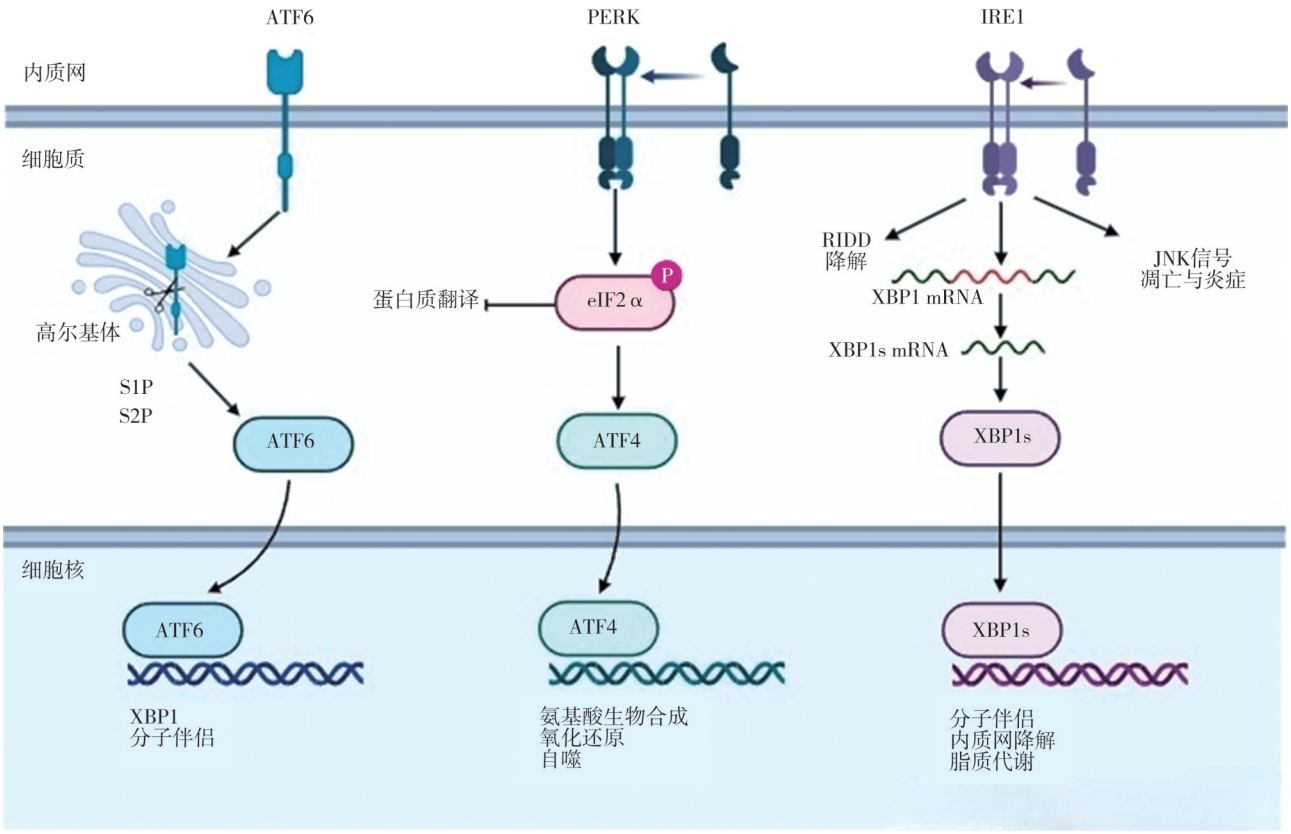


图1　UPR3条通路

了ERS的负担，形成恶性循环[20]。而在肝IRI严重阶段，自噬的失调可能转变为促凋亡机制，进一步加剧肝细胞和组织损伤[7,21]。而C/EBP同源蛋白（C/EBP homologous protein，CHOP）的上调是ERS诱导细胞凋亡的重要标志。CHOP通过降低抗凋亡B细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）的表达，促进促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）和Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bak）的激活，诱导线粒体通透性转换，最终导致细胞凋亡[1,22-23]。同时ERS激活的半胱天冬酶-12（caspase-12）直接介导细胞凋亡，其通过半胱天冬酶-9/3（caspase-9/3）信号通路引发细胞死亡[14,17,22]。IRE1通路还通过JNK信号通路促进凋亡，JNK的激活能够促进Bax的线粒体定位，从而增加细胞凋亡的可能性[24-25]。

4　ERS与炎症反应

Zhang H和Chen HC等[26-27]研究再灌注后，氧化应激引发的初步损伤激活肝脏的免疫反应，导致中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞的募集和激活。肝脏中的库普弗细胞（kupffer cells）在炎症反应中起着核心作用，释放炎性细胞因子（如肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin-1 beta，IL-1β）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）加重肝细胞损伤[28-29]，并通过产生ROS和RNS进一步增强氧化应激，形成恶性循环[8,30]。Wang L[24]研究表明ERS不仅直接损伤肝细胞，还通过激活UPR，特别是IRE1通路，启动核因子κB（nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells，NF-κB）和JNK等炎症信号通路，促进炎性细胞因子的分泌，这些因子又反馈作用于库普弗细胞和中性粒细胞，进一步加剧肝组织的炎症反应，从而扩大损伤范围。此外，ERS与钙稳态失衡、氧化应激的共同作用，增加肝细胞的免疫应答，恶化再灌注损伤。

5　ERS在肝IRI治疗中的作用

ERS在IRI中的作用不仅加剧了肝细胞的损伤，还为治疗提供了新的潜在靶点。通过调控ERS，减轻其对肝脏的负面影响，已成为目前治疗肝IRI的研究热点。对于ERS在肝IRI治疗中的具体作用及其调控方法的探讨在其治疗方面提供了新的思路[31-32]。

5.1　ERS抑制剂的应用

针对ERS的抑制剂在肝IRI治疗中显示出良好的潜在治疗效果。Zhou Y[33]研究表明2种常见的ERS抑制剂4-苯

基丁酸（4-phenylbutyric acid，4-PBA）和牛磺胆酸（tauroursodeoxycholic acid，TUDCA）在动物实验中有效减少了ERS相关凋亡信号的激活，并降低了肝损伤的程度。

5.1.1 4-苯基丁酸 4-PBA作为1种化学伴侣，能够通过稳定蛋白质折叠过程，减少错误折叠蛋白的积累，减轻ERS；并且Wang F[34]研究表明4-PBA可以明显抑制CHOP的表达，减轻ERS引起的细胞凋亡，在肝IRI模型中发挥了明显的肝保护作用。4-PBA通过减轻ES，间接一直炎性细胞的分泌，从而缓解炎症反应。但长期使用4-PBA可能会导致代谢紊乱、肝功能异常及其他毒性反应[32]。并且4-PBA作为1种广谱ERS抑制剂，缺乏对特定UPR通路的靶向性，可能影响细胞的正常功能恢复过程，增加了治疗的复杂性。

5.1.2 牛磺胆酸 Li R等[35]研究表明TUDCA是1种天然胆汁酸衍生物，能够通过抑制UPR通路中CHOP的表达，来减轻ERS引起的凋亡。此外，TUDCA还具有抗氧化作用，能够减轻再灌注时产生的氧化应激，从而进一步保护肝脏免受损伤。然而TUDCA的生物利用度较低，口服吸收率比较有限。其次高剂量或长期使用TUDCA可能导致胆汁酸代谢紊乱及相关毒性反应，需进一步评估其安全性[36]。并且TUDCA价格较为昂贵，其广泛应用受到了限制。

5.2 基因调控治疗策略

基因调控通过siRNA或CRISPR-Cas9技术干预PERK或IRE1通路，可选择性地抑制凋亡信号的激活，从而实现对ERS的调控，为缓解ERS提供了更为精准的干预手段[37-38]。Lin X[14]研究使用CRISPR-Cas9技术成功敲除小鼠中的PERK基因，结果显示在肝脏缺血再灌注损伤模型中，敲除PERK的小鼠显示出较轻的肝脏损伤。实验时中对照组小鼠在IRI后，天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）和丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）水平明显升高[AST（350±50）IU/L，ALT（500±60）IU/L]；PERK敲除组的小鼠AST和ALT水平明显低于对照组[AST（220±40）IU/L，ALT（350±50）IU/L，$P<0.05$]，显示PERK敲除能够减轻肝脏损伤。并且凋亡细胞减少，对照组小鼠的肝脏细胞凋亡率为35%；在PERK敲除组中，肝脏切片细胞凋亡率降至约20%（$P<0.01$），提示PERK的敲除有助于减轻肝脏的凋亡反应。而有研究使用CRISPR-Cas9技术敲除小鼠中的IRE1基因，发现IRE1基因敲除后小鼠肝脏的炎症反应明显减轻[17,39]。在IRI后的对照组小鼠中，IL-6和TNF-α的水平明显升高[IL-6（500±70）pg/mL，TNF-α（350±50）pg/mL]；在IRE1敲除组中，这2种炎症因子的水平下降[IL-6（250±40）pg/mL，TNF-α（180±30）pg/mL，$P<0.05$]，提示IRE1通路的抑制可以减轻肝脏IRI引起的炎症和损伤。

5.2.1 CHOP基因的抑制 Wang Y[22]和Zhang M[23]研究表明CHOP是ERS过程中促凋亡的关键转录因子，其在肝IRI中持续表达会加剧肝细胞的凋亡。通过基因编辑或RNA干扰技术抑制CHOP的表达，可以有效减少肝细胞的凋亡和组织损伤，改善肝功能。

5.2.2 PERK与IRE1的调控 PERK和IRE1是UPR通路中的2大调控枢纽，通过调控其活性，可以实现对ERS的精确控制。He X[25]和Zhao X[40]研究表明适度激活PERK可以帮助细胞适应ERS并增强抗氧化能力，但过度激活会导致凋亡，因此靶向调控PERK活性具有治疗潜力。IRE1的调控也能通过减少炎症反应和凋亡来减轻肝损伤。

5.3 联合治疗策略

有研究表明ERS调控与其他治疗策略的联合应用，是治疗肝IRI的前沿方向[41-43]。ERS通常与氧化应激、炎症反应及线粒体损伤等多种病理过程相互作用，因此，通过多靶点联合治疗，可以更有效地减少肝细胞损伤，促进组织修复。

5.3.1 抗氧化剂的联合使用 Yang F[44]和Jiang M[45]研究表明ERS与氧化应激密切相关，联合使用抗氧化剂可以通过减少ROS的产生，缓解再灌注过程中的氧化应激和ERS。如硫辛酸（α-lipoic acid，ALA）和N-乙酰半胱氨酸（N-acetylcysteine，NAC）等抗氧化剂已被证明可以增强ERS抑制剂的疗效，减少肝IRI中的损伤[44-45]。

5.3.2 自噬调控与ERS的联动治疗 自噬是肝细胞在应对ERS和损伤时的重要保护机制。通过促进自噬，可以清除ERS引起的错误折叠蛋白和受损细胞器，减轻细胞压力。Yang XL等[46-48]研究表明雷帕霉素（rapamycin，RPM）是一种自噬激活剂，已显示出在肝IRI中通过增强自噬缓解ERS的作用。联合使用雷帕霉素与ERS抑制剂可能成为一种有效的治疗策略。

6 总结与展望

ERS在肝IRI早期，UPR的激活有助于减轻应激反应，保护细胞功能；然而，若应激持续或过度，UPR通路将转向促凋亡模式，加重细胞损伤[49]。此外，ERS还与氧化应激、炎症反应、自噬及线粒体功能障碍等多重机制相互作用，进一步推动肝细胞的损伤和死亡。同时内质网调节（如4-PBA、TUDCA）和基因调节策略（如CHOP抑制）在动物中的应用模型中显示出肝脏保护作用。并且，与抗氧化、自噬调节剂等联合治疗的多靶点方案，进一步提高了治疗效果。然而，Li W[49]研究表明尽管基础实验已提供大量证据，ERS活性调控在临床应用中仍面临诸多问题。例如：如何精准控制UPR的激活程度。验证利用小分子抑制剂或小干扰RNA针对特定的UPR通路关键因子（如ATF6、IRE1α、PERK），实现阶段性调控的可能性。从而避免UPR过度激活导致的细胞死亡，或促进其在早期的保护作用[50]；如何优化联合治疗策略；针对内质网应激与氧化应激、自噬等机制的相互作用，开发多靶点联合治疗策略。比如联合使用内质网应激调节剂（如TUDCA）与抗氧化剂（如NAC）或自噬调节剂（如RPM），以实

现协同效应，着重评估这些联合治疗在肝脏IRI中的疗效及副作用，从而为临床提供更安全、有效的治疗方案[51]；如何开发新型药物递送系统。是否可以利用纳米技术、脂质体或纳米粒子等新型载体，提高药物的靶向性和生物利用度，减少副作用。此外，利用表面修饰纳米载体（如靶向肝脏的抗体或配体修饰）来提高药物在肝脏的累积，也将有助于提高治疗效果的可能；如何实现个体化精准治疗。验证通过RNA测序、基因组学和单细胞分析技术，研究患者的个体差异，并基于这些差异开发针对性的治疗策略的可行性。比如探索与UPR通路相关的个体基因变异，筛选出对特定内质网应激调节剂敏感的患者群体，以提高治疗的个体化水平[52]。总的来说，内质网应激在肝脏IRI中的双向作用需要更多深入的机制研究。随着基因编辑技术和多组学分析方法的发展，其有望为肝脏IRI的临床治疗提供更为有效的解决方案，从而实现精准治疗和个体化医疗。

参 考 文 献

[1] Saidi RF, Kenari SKH. Liver ischemia/reperfusion injury: an overview[J]. J Invest Surg, 2014, 27(6): 366-379.

[2] Klein DJ, Robinson LJ, Smith RA. Endoplasmic reticulum stress and cell death in liver injury: Potential targets for therapy[J]. Journal of Hepatology, 2016, 65(5): 1170-1181.

[3] Shao J, Zhang X, Liu H. Endoplasmic reticulum stress in liver disease: A potential therapeutic target[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(12): 3944.

[4] Schröder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response[J]. Annu Rev Biochem, 2005, 74: 739-789.

[5] Dai Z, Zhao Z, Yang Z. Mechanisms of endoplasmic reticulum stress in liver fibrosis: New insights into molecular targets[J]. World Journal of Gastroenterology, 2021, 27(8): 755-767.

[6] Hetz C, Glimcher LH. Fine-tuning of the unfolded protein response: Assembling the IRE1alpha interactome[J]. Mol Cell, 2009, 35(5): 551-561.

[7] Ma L, Liu Z, Zhang S. The role of the unfolded protein response in liver diseases and liver transplantation[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2024, 17(9): 714-727.

[8] Li S. Endoplasmic reticulum stress mediates liver injury and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Life Sciences, 2020, 259: 118212.

[9] ZhaoY, Zhang H, Shi Q. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in liver injury: Potential therapeutic strategies[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(22): 8519.

[10] Zhang L, Xu Y. Hypoxia-induced endoplasmic reticulum stress in liver cells: Mechanisms and therapeutic implications[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(15): 8005.

[11] Wang M, Li Q, Liu H. Oxidative stress and unfolded protein response in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Frontiers in Pharmacology, 2024, 13(14): 875-886.

[12] Zhang Y. The role of PERK signaling in liver ischemia-reperfusion injury[J]. Journal of Hepatology, 2019, 70(2): 243-254.

[13] Li Y. siRNA-mediated inhibition of IRE1α attenuates endoplasmic reticulum stress and protects against liver ischemia/reperfusion injury[J]. Journal of Hepatology, 2020, 73(2): 368-380.

[14] Lin X. The role of CRISPR-Cas9 in regulating PERK signaling in liver diseases[J]. Journal of Hepatology, 2021, 75(4): 524-537.

[15] Xu Y, Li X, Zhang H, Ma S. Advances in endoplasmic reticulum stress research in liver injury and fibrosis[J]. Journal of Hepatology, 2021, 75(6): 1250-1260.

[16] Li Z. The role of IRE1-XBP1 pathway in endoplasmic reticulum stress-induced liver fibrosis[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 673514.

[17] Zhang Y. IRE1 knockout in liver ischemia-reperfusion injury: A study using CRISPR-Cas9 technology[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2020, 145: 122-130.

[18] Liu H, Zhang Y, Zhang L. Endoplasmic reticulum stress and its potential therapeutic targeting in liver disease[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 616507.

[19] Cao Y. Endoplasmic reticulum stress-induced autophagy protects against ischemia/reperfusion injury in liver transplantation[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2019, 514(4): 1171-1177.

[20] Yang Z, Klionsky DJ. Autophagy and cellular stress responses[J]. Molecular Cell, 2020, 77(5): 772-782.

[21] Zhou R. Mechanisms and therapeutic implications of endoplasmic reticulum stress in liver fibrosis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(19): 7046.

[22] Wang Y. Inhibition of CHOP reduces liver damage and apoptosis in ischemia-reperfusion injury[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2021, 25(6): 2927-2939.

[23] Zhang M. Targeting CHOP to prevent liver injury in liver diseases [J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 681329.

[24] Wang L. The role of the IRE1/XBP1 pathway in liver injury and its potential therapeutic applications[J]. Journal of Hepatology, 2020, 73(5): 1137-1147.

[25] He X. Modulation of PERK and IRE1 pathways in the treatment of liver diseases[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2020, 8: 729.

[26] Zhang H, Wu Y. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of liver cirrhosis: Mechanisms and clinical applications[J]. Journal of Translational Medicine, 20, 21(1): 235.

[27] Chen HC, Liu X. Endoplasmic reticulum stress and liver fibrosis: Therapeutic strategies and challenges[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 20, 79(6): 246.

[28] Malhi H, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress in liver dis-

ease[J]. J Hepatol,2011,54(4):795-809.

[29] Chen X. The relationship between endoplasmic reticulum stress and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Frontiers in Medicine,2021,8:684201.

[30] Chen Y. Endoplasmic reticulum stress in liver injury:Pathophysiology and therapeutic strategies[J]. Current Drug Targets,2021,22(2):122-136.

[31] Chen X, Yang F, Zhao Y. Nutrient deprivation and calcium imbalance-induced ER stress in liver diseases[J]. Cells,2024,12(4):654-676.

[32] Wu L. Role of the PERK/eIF2α pathway in liver ischemia-reperfusion injury:Mechanisms and therapeutic implications[J]. Cellular Signalling,2020,72:109644.

[33] Zhou Y. Protective effects of 4-phenylbutyrate on liver injury via ER stress attenuation in a rat model of hepatic ischemia-reperfusion[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy,2021,137:111313.

[34] Wang F. 4-Phenylbutyrate as a potential therapeutic agent for liver diseases:Mechanisms of action and clinical applications[J]. Frontiers in Pharmacology,2020,11:574083.

[35] Li R,Yang LB,Li SL,et al. C/EBPα alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress via HDAC1-mediated deacetylation of ATF4[J]. Journal of Molecular Biology,2023,435(3):567-580.

[36] Liu L. The effect of tauroursodeoxycholic acid on endoplasmic reticulum stress and liver injury in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Liver International,2020,40(6):1482-1495.

[37] Li X,Wang Y,Zhang L. CRISPR/Cas9-mediated PERK knockout attenuates liver ischemia-reperfusion injury by reducing ER stress-induced apoptosis[J]. Journal of Molecular Medicine, 2024, 100(3):567-580.

[38] Wang Q,Liu H,Chen M. Targeted knockdown of IRE1α using siRNA mitigates hepatic ischemia-reperfusion injury through inhibition of the JNK pathway[J]. Hepatology Research,2021,51(4):389-402.

[39] Zhou L,SunJ,Gao F. CRISPR-Cas9 mediated IRE1α deletion protects against liver ischemia-reperfusion injury by reducing inflammatory cytokine production[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology,2024,11:1234567.

[40] Zhao X. The PERK/IRE1 signaling pathways in liver ischemia-reperfusion injury:Potential therapeutic targets[J]. Cell Death & Disease,2021,12(8):777.

[41] Li Y. Targeting endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in liver injury:A multi-target therapeutic approach[J]. Frontiers in Pharmacology,2021,12:680956.

[42] Zhao Y. Endoplasmic reticulum stress,inflammation and oxidative stress in liver ischemia-reperfusion injury:Molecular mechanisms and therapeutic strategies[J]. Free Radical Biology and Medicine,2021,168:275-288.

[43] Liu W. Endoplasmic reticulum stress and inflammation:Targeting multiple pathways in liver diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences,2020,21(16):5590.

[44] Yang F. The role of antioxidants in the regulation of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in liver ischemia-reperfusion injury[J]. Free Radical Biology and Medicine,2021,169:163-174.

[45] Jiang M. Antioxidant therapy and ER stress modulation in liver ischemia-reperfusion injury[J]. Antioxidants,2020,9(11):1114.

[46] Yang XL,Mi JH,Dong Q. FABP4 alleviates endoplasmic reticulum stress-mediated ischemia-reperfusion injury in PC12 cells *via* regulation of PPARγ[J]. Exp Ther Med,2021,21(3):181.

[47] Wang Y. Combined therapy with rapamycin and ER stress inhibitors improves liver ischemia-reperfusion injury via autophagy modulation[J]. Molecular Medicine Reports,2021,24(2):467-475.

[48] Xu M. The role of rapamycin in regulating autophagy and endoplasmic reticulum stress during liver ischemia-reperfusion injury[J]. Journal of Hepatology,2024,77(6):1221-1233.

[49] Li W. Challenges in the clinical application of endoplasmic reticulum stress modulation for liver diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences,2024,23(19):11417.

[50] Kim SY,Park H,LeeJ. siRNA targeting IRE1α reduces hepatic inflammation and liver injury in ischemia-reperfusion models[J]. Hepatology Research,2020,50(3):275-287.

[51] Zhang L,Liu H,Sun Y. Combination therapy with TUDCA and NAC attenuates liver ischemia-reperfusion injury through synergistic modulation of ER stress and oxidative stress[J]. Frontiers in Pharmacology,2024,13:1234567.

[52] Liu F,Gao P,Sun J. Targeted delivery of UPR modulators using antibody-conjugated liposomes for enhanced treatment of liver ischemia-reperfusion injury[J]. Advanced Drug Delivery Reviews,2024,185:114253.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

刘 畅,陶 锐,胡启辉,等. 内质网应激介导的肝缺血再灌注损伤的分子机制与治疗策略[J]. 重庆医科大学学报,2025,50(7):951-956.