

胃癌组织中 P4HB 与 GRP78 表达的相关性 及对患者预后的预测价值*

张陈霏¹ 赵文静² 张邢松³ 张珣磊¹ 杨磊¹

[摘要] 目的:探讨脯氨酰 4-羟化酶 β 多肽(P4HB)和葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)表达与胃癌临床特征的相关性及对患者预后的预测价值。方法:采用免疫组织化学法分别评估 150 例胃癌组织样本中 P4HB 和 GRP78 蛋白的表达,分析蛋白表达与胃癌临床病理学特征的关联。采用 Kaplan-Meier 分析比较总生存期(OS)的生存曲线。用单变量和多变量 Cox 回归模型分析影响 OS 的潜在预后因素。基于多变量 Cox 回归模型构建预后列线图,并与 TNM 分期比较其临床价值。结果:P4HB 的表达与患者年龄、Bormann 分型、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、术后辅助化疗相关,GRP78 的表达与肿瘤浸润深度和淋巴结转移相关;两者的表达呈正相关。Kaplan-Meier 分析表明,P4HB 和 GRP78 的高单一表达或共表达预示较短的 OS,两者的高共表达在术后辅助化疗组,特别是晚期组中预后不良。多因素 Cox 回归分析确定癌组织分化程度、TNM 分期、术后辅助化疗、P4HB 与 GRP78 共表达是 OS 的独立预后因素。在受试者工作特征曲线和决策曲线分析中,列线图在辨别能力和临床实用性方面优于 TNM 分期。结论:P4HB 与 GRP78 的表达呈正相关,其共表达是 OS 的独立预后因素,可作为胃癌患者特别是晚期术后辅助化疗患者 OS 的预测生物标志物。预后列线图模型可能具有较高的临床应用价值。

[关键词] 脯氨酰 4-羟化酶 β 多肽;葡萄糖调节蛋白 78;胃癌;术后辅助化疗;列线图

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.09.06

[中图分类号] R735.2 [文献标志码] A

Clinic correlation and prognostic value of P4HB and GRP78 expression in gastric cancer

ZHANG Chenfei¹ ZHAO Wenjing² ZHANG Xingsong³ ZHANG Xunlei¹ YANG Lei¹
(¹Department of Medical Oncology, Cancer Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226361, China; ²Central Laboratory, Cancer Hospital Affiliated to Nantong University; ³Department of Pathology, Cancer Hospital Affiliated to Nantong University)

Corresponding author: YANG Lei, E-mail: leiyang53@163.com

Abstract Objective: To explore the correlation and prognostic value of prolyl 4-hydroxylase beta polypeptide (P4HB) and glucose-regulated protein 78 (GRP78) expressions combined with clinical features in gastric cancer. **Methods:** One hundred and fifty gastric cancer tissue samples were evaluated P4HB and GRP78 protein expressions by immunohistochemistry separately. Association of the expressions with clinicopathological features was analyzed. Kaplan-Meier analyses were taken to compare survival curves of overall survival (OS). Univariate and multivariate Cox regression models were used to analyze potential prognostic factors of OS. Basing on the multivariate Cox regression model, a prognostic nomogram was constructed, clinical usefulness of which was compared to TNM stage. **Results:** The expressions of P4HB were correlated with age, Bormann type, depth of tumor invasion, lymph node metastasis, postoperative adjuvant chemotherapy, while the expressions of GRP78 were correlated with the depth of tumor invasion and lymph node metastasis. There was a positive correlation between their expressions. According to Kaplan-Meier analyses, high single expression or co-expression of P4HB and GRP78 indicated a shorter OS, high co-expression represented an unfavorable prognosis in the group with postoperative adjuvant chemotherapy, especially in the advanced stage. Multivariate Cox regression analysis identified differentiation, TNM stage, postoperative adjuvant chemotherapy, P4HB and GRP78 co-expression were independent prognostic factors for OS. The nomogram was better than TNM stage in discrimination ability and clinical usefulness shown in the receiver operating characteristic curves and decision curve analysis curves. **Conclusion:** P4HB was positively correlated with GRP78 expression, co-expression of them was an independent prognostic factor, and

*基金项目:南通市卫生和计划生育委员会科研课题(No:QA2019025)

¹南通大学附属肿瘤医院肿瘤内科(江苏南通,226361)

²南通大学附属肿瘤医院中心实验室

³南通大学附属肿瘤医院病理科

通信作者:杨磊, E-mail: leiyang53@163.com

could serve as a predictive biomarker for gastric cancer patients of OS, especially for advanced stage patients with postoperative adjuvant chemotherapy. The prognostic nomogram model may have a high clinical application value.

Key words prolyl 4-hydroxylase beta polypeptide; glucose-regulated protein 78; gastric cancer; postoperative adjuvant chemotherapy; nomogram

2020 年的统计数据表明,胃癌是全球范围内第五大常见癌症、第四大癌症相关死亡原因,其发病率的增加在东亚地区尤为显著^[1]。由于大多数胃癌患者在临床诊断时已错过了最佳治疗期,其预后依旧很差^[2]。作为一个存在巨大生物学异质性的癌种,即使具有相似临床特征的胃癌患者,预后也会有很大差异^[3-4]。因此,临床迫切需要借助更好的预测因子来精确评估胃癌的预后。

内质网(endoplasmic reticulum, ER)负责脂质合成、钙动态平衡,并参与折叠蛋白质,一旦平衡打破,由此产生的未折叠和错误折叠蛋白质的异常积累共同构成了 ER 应激^[5],一系列名为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的信号通路随后被激活以重建 ER 稳态^[5-7]。而恶性肿瘤往往伴随缺氧、酸中毒和营养缺乏,诱发 ER 应激及 UPR 的激活,在癌细胞的发生、增殖和存活中发挥核心作用^[5]。脯氨酰 4-羟化酶 β 多肽(prolyl 4-hydroxylase beta polypeptide, P4HB)隶属于蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)家族,作为一种酶分子伴侣来重建错误折叠的蛋白质,与 ER 应激和 UPR 密切相关^[8]。P4HB 被证明在包括肝癌、弥漫性神经胶质瘤等多种癌症中表达上调,可作为癌症治疗的潜在靶点^[9-10]。有研究表明 P4HB 与缺氧相关生物标志物呈正相关,预示胃癌的不良预后^[11]。葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78, GRP78)也可作为 ER 伴侣蛋白,在 ER 应激和 UPR 中起重要作用^[12]。GRP78 在包括胃癌在内的不同癌症中过表达目前已被广泛接受,也可以作为预后不良的良好指标,与治疗耐药相关^[13-15]。

Xia 等^[16]发现 P4HB 可以通过下调 GRP78 促进肝细胞癌的发生。而目前的研究表明, P4HB 或 GRP78 的过表达均与胃癌的不良预后有关,提示胃癌中 P4HB 可能与 GRP78 并不呈负相关。同时,基于胃癌中 P4HB、GRP78 表达的预后模型尚无报道,故本研究旨在探索 P4HB 和 GRP78 的表达与胃癌临床特征之间的相关性及两者共表达对患者预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入 2007—2013 年在南通大学附属肿瘤医院接受胃切除术的 150 例胃癌患者,中位随访时间为 68.0(2.5~92.5)个月。所有患者均在胃切除术后确认组织病理学诊断,术前未接受放疗或化疗。组

织病理学诊断为腺鳞状细胞癌或神经内分泌癌、随访数据不完整的患者被排除在本研究之外。收集的临床病理参数如下:年龄、性别、Bormann 分型、肿瘤大小、Lauren 分型、分化程度、病理类型、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期、血管浸润、周围神经浸润和基于氟尿嘧啶的术后辅助化疗。其中, TNM 分期参考 AJCC 第 7 版 TNM 分期手册。总生存期(overall survival, OS)定义为手术日期与死亡或最后一次随访日期之间的时间。本研究已获得所有患者的知情同意和南通大学附属肿瘤医院伦理委员会的批准(No:K200701-04)。

1.2 免疫组织化学法

组织芯片由两个不同区域的 1.5 mm 福尔马林固定石蜡包埋的组织核心构建,参照免疫染色标准方案进行免疫组织化学法染色^[17]。一抗分别使用鼠抗 P4HB 单克隆抗体(1:100, Abcam, Cambridge, UK)、兔抗 GRP78 单克隆抗体(1:100, Abcam, Cambridge, UK)。免疫组织化学评分由两名未知临床信息的病理科医生独立进行 H 评分,范围 0~300,为染色强度(0、1、2、3 分别代表阴性、弱、中、强染色)与染色比例(0~100 对应相应的百分率)的乘积。H 评分 < 200 分为低表达, \geq 200 分为高表达。

1.3 统计学方法

数据用 SPSS 25.0 进行处理。用 χ^2 检验、Spearman 相关性分析、逐步 Cox 比例风险回归分析、对数秩检验。R 包“survminer”“rms”“survival”“foreign”“survival ROC”“stdca”用于绘制 Kaplan-Meier 曲线、列线图、校准曲线、受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)、决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 P4HB 和 GRP78 的表达与患者临床病理特征的关系

通过免疫组织化学法在胃癌组织中分别检测 P4HB 和 GRP78 蛋白的表达。其中, 74 例(49.3%)患者低表达 P4HB、76 例(50.7%)患者高表达 P4HB; 71 例(47.3%)患者低表达 GRP78, 79 例(52.7%)患者高表达 GRP78。P4HB 的表达与患者年龄($P = 0.021$)、Bormann 分型($P = 0.029$)、肿瘤浸润深度($P = 0.001$)、淋巴结转移($P = 0.018$)、术后辅助化疗($P = 0.008$)相关,而 GRP78 的表达仅与肿瘤浸润深度($P = 0.041$)和淋

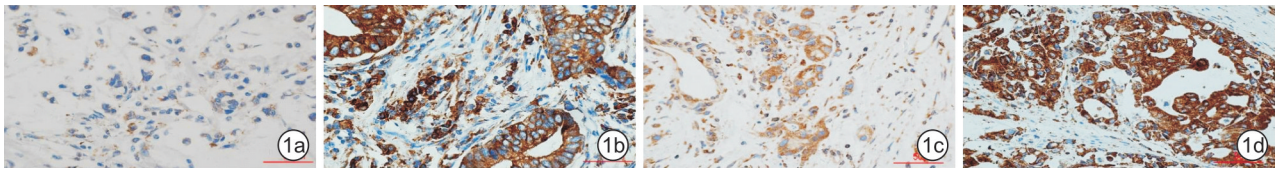
巴结转移 ($P = 0.043$) 相关。见表 1。H 评分的 Spearman 等级相关分析结果显示,两者的表达呈

正相关($R = 0.587, P < 0.001$)。P4HB 和 GRP78 染色的代表性图像如图 1 所示。

表 1 胃癌患者 P4HB、GRP78 表达与临床病理特征的关系

例

临床病理特征	P4HB 表达				GRP78 表达			
	低	高	χ^2	P	低	高	χ^2	P
总体	74	76			71	79		
年龄/岁								
<65	48	35	5.369	0.021	44	39	2.404	0.121
≥65	26	41			27	40		
性别								
男	49	54	0.408	0.523	49	54	0.008	0.931
女	25	22			22	25		
Bormann 分型								
I ~ II	32	20	4.743	0.029	25	27	0.018	0.894
III ~ IV	42	56			46	52		
肿瘤大小/cm								
<5	43	40	0.455	0.500	41	42	0.318	0.573
≥5	31	36			30	37		
Lauren 分型								
肠型	17	14			12	19		
弥漫型	40	31	5.489	0.064	38	33	2.263	0.323
混合型	17	31			21	27		
分化程度								
高、中分化	31	29	0.218	0.641	29	31	0.040	0.841
低分化	43	47			42	48		
病理类型								
腺癌	66	73	2.599	0.107	63	76	3.071	0.080
黏液、印戒细胞癌	8	3			8	3		
肿瘤浸润深度								
T ₁ ~ T ₃	61	43	11.786	0.001	55	49	4.192	0.041
T ₄	13	33			16	30		
淋巴结转移								
阴性	32	19	5.561	0.018	30	21	4.092	0.043
阳性	42	57			41	58		
TNM 分期								
I ~ II	41	31	3.209	0.073	37	35	0.914	0.339
III ~ IV	33	45			34	44		
血管浸润								
阴性	53	53	0.064	0.800	48	58	0.609	0.435
阳性	21	23			23	21		
周围神经浸润								
阴性	56	59	0.080	0.777	54	61	0.028	0.867
阳性	18	17			17	18		
术后辅助化疗								
无	17	33	7.055	0.008	22	28	0.334	0.563
有	57	43			59	51		
GRP78 表达								
低	53	18	34.562	<0.001				
高	21	58						



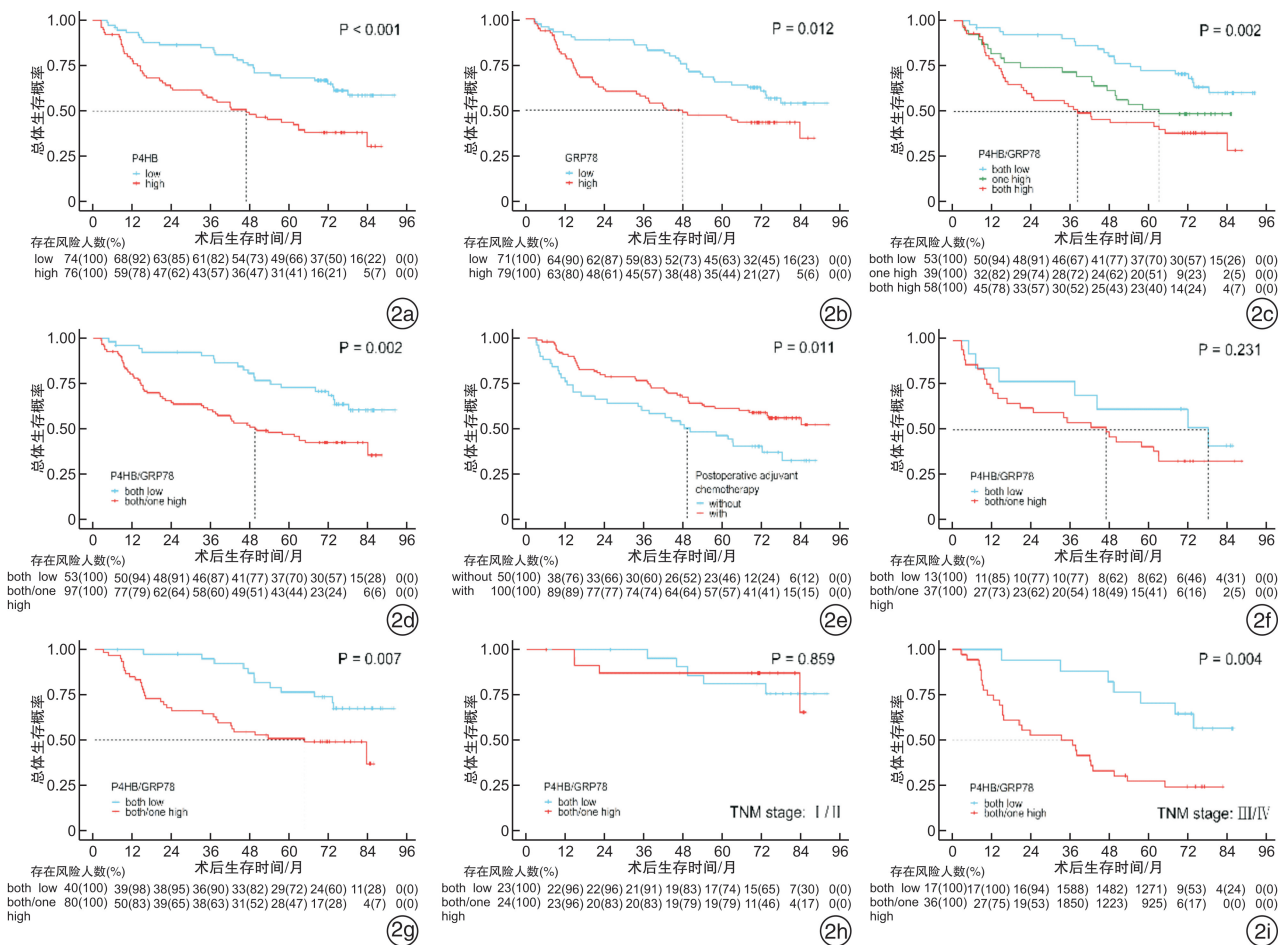
1a:P4HB在胃癌细胞质中低表达;1b:P4HB在胃癌细胞质中高表达;1c:GRP78在胃癌细胞质中低表达;1d:GRP78在胃癌细胞质中高表达。

图 1 P4HB 和 GRP78 在胃癌组织中表达的代表性免疫组织化学法染色图像 (×400)

2.2 P4HB 和 GRP78 的表达与 OS

通过 P4HB 和 GRP78 的表达分层,进行了 Kaplan-Meier 生存分析和对数秩检验以比较 OS。结果显示,P4HB(图 2a)或 GRP78(图 2b)的高表达与明显更短的 OS 相关($P < 0.001$ 、 $P = 0.012$)。进一步分析表明,当 P4HB 和 GRP78 均低表达时,患者预后最好,预后最差与 P4HB 和 GRP78 均高表达相关,仅高表达 1 种蛋白时患者预后介于两者之间(图 2c, $P = 0.002$),两种或 1 种蛋白高表达组

的 OS 明显短于两者均低表达组(图 2d, $P = 0.002$)。术后辅助化疗组的预后优于非辅助化疗组(图 2e, $P = 0.011$),高表达的 P4HB 和(或) GRP78 在术后辅助化疗组中表现出明显更差的 OS(图 2f, $P = 0.231$),但在术后未辅助化疗组中没有差异(图 2g, $P = 0.007$)。当术后辅助化疗组按 TNM 分期进一步分层后,发现在 TNM I ~ II 期中无预后意义(图 2h, $P = 0.859$),但在 III ~ IV 期中高共表达组的 OS 显著变短(图 2i, $P = 0.004$)。



2a:P4HB组;2b:GRP78组;2c,2d:P4HB和GRP78共表达组;2e:术后辅助化疗组;2f:术后未辅助化疗的患者中P4HB和GRP78共表达组;2g:术后辅助化疗的患者中P4HB和GRP78共表达组;2h:术后辅助化疗的TNM I ~ II期患者中P4HB和GRP78共表达组;2i:术后辅助化疗的TNM III ~ IV期患者中P4HB和GRP78共表达组。

图 2 胃癌患者 OS 的 Kaplan-Meier 分析

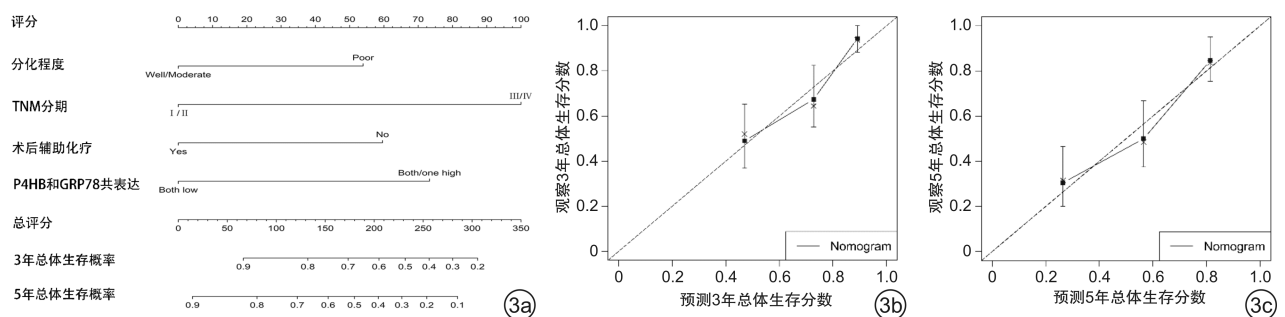
2.3 基于逐步Cox回归分析的OS预后列线图构建

单因素Cox回归分析显示,胃癌OS与Borrmann分型($P=0.004$)、肿瘤大小($P=0.028$)、分化程度($P=0.004$)、肿瘤浸润深度($P<0.001$)、淋巴结转移($P<0.001$)、TNM分期($P<0.001$)、术后辅助化疗($P=0.012$)、P4HB表达($P=0.001$)、GRP78表达($P=0.013$)、P4HB和GRP78共表达($P=0.002$)有关。见表2。随后将上述变量用于前向逐步Cox回归分析,最终入选模型的变量为分

化程度($P=0.020$, $HR=1.846$, $95\%CI 1.099\sim 3.101$)、TNM分期($P<0.001$, $HR=3.124$, $95\%CI 1.870\sim 5.217$)、术后辅助化疗($P=0.005$, $HR=0.507$, $95\%CI 0.317\sim 0.810$)、P4HB与GRP78共表达($P=0.002$, $HR=2.304$, $95\%CI 1.355\sim 3.915$)。见表2。基于Cox模型构建了预测胃癌患者3年和5年OS概率的列线图(图3a),其C指数为0.733($95\%CI 0.680\sim 0.786$)。列线图的校准曲线表明3年和5年模型均校准良好(图3b,3c)。

表2 胃癌患者OS预后特征的单因素和多因素Cox回归分析

相关因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄/岁(≥ 65 vs. < 65)	1.246	0.791~1.963	0.343			
性别(女 vs. 男)	1.081	0.665~1.756	0.754			
Borrmann分型(III~IV vs. I~II)	2.142	1.271~3.609	0.004			
肿瘤大小/cm(≥ 5 vs. < 5)	1.662	1.056~2.616	0.028			
Lauren分型			0.214			
弥漫型 vs. 肠型	1.818	0.932~3.545	0.079			
混合型 vs. 肠型	1.613	0.790~3.293	0.190			
分化程度(低分化 vs. 高、中分化)	2.111	1.274~3.497	0.004	1.846	1.099~3.101	0.020
病理类型[黏液(印戒)细胞癌 vs. 腺癌]	0.592	0.216~1.622	0.308			
肿瘤浸润深度(T_4 vs. $T_1\sim T_3$)	2.536	1.601~4.019	<0.001			
淋巴结转移(阳性 vs. 阴性)	3.824	2.060~7.101	<0.001			
TNM分期(III~IV vs. I~II)	3.200	1.942~5.275	<0.001	3.124	1.870~5.217	<0.001
血管浸润(阳性 vs. 阴性)	1.385	0.861~2.229	0.180			
周围神经浸润(阳性 vs. 阴性)	1.279	0.766~2.135	0.346			
术后辅助化疗(有 vs. 无)	0.556	0.351~0.879	0.012	0.507	0.317~0.810	0.005
P4HB表达(高 vs. 低)	2.266	1.414~3.630	0.001			
GRP78表达(高 vs. 低)	1.799	1.130~2.862	0.013			
P4HB和GRP78共表达(两者/一者高 vs. 两者低)	2.260	1.338~3.817	0.002	2.304	1.355~3.915	0.002



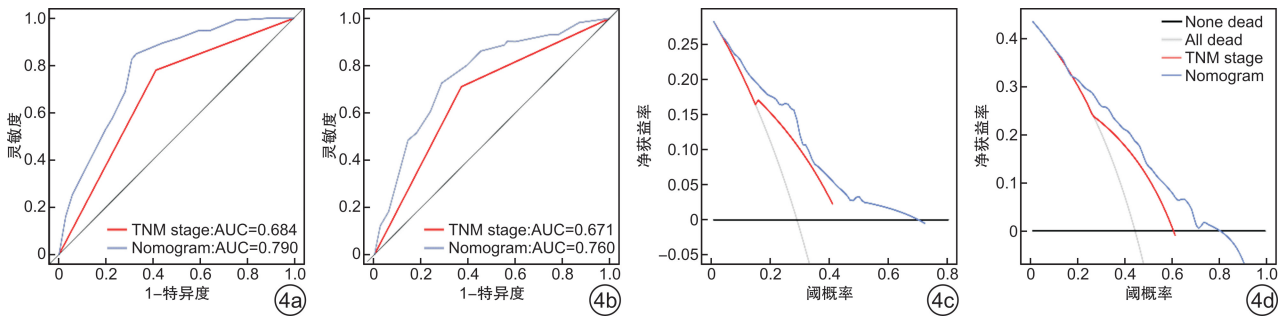
3a:预测3年和5年OS概率的列线图;3b:预测3年OS概率的校准曲线;3c:预测5年OS概率的校准曲线。

图3 胃癌患者OS预后列线图 and 校准曲线

2.4 列线图的临床价值评估

为了评估列线图的辨别能力和临床实用性,本文将其与临床广泛使用的TNM分期进行比较。图4a、4b显示3年和5年OS概率的ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.790和0.760,远大于TNM分期(分别为0.684和

0.671),证明了列线图的区分能力更好。由于DCA曲线在估计替代预后策略方面优于AUC,因此本文分别对列线图和TNM分期进行了3年和5年OS概率的DCA曲线。如图4c和4d所示,与TNM分期相比,列线图对3年和5年OS均提供了更高的净收益。



4a:预测 3 年 OS 概率的 ROC 曲线;4b:预测 5 年 OS 概率的 ROC 曲线;4c:预测 3 年 OS 概率的 DCA 曲线;4d:预测 5 年 OS 概率的 DCA 曲线。

图 4 胃癌患者 OS 预后列线图与 TNM 分期的 ROC 和 DCA 曲线

3 讨论

ER 不仅富含钙依赖性分子伴侣(如 GRP78),用于稳定蛋白质折叠中间体,还为借助 PDI 形成二硫键和蛋白质的正确折叠提供了氧化环境。无应激状态下,GRP78 与传感器相结合,使后者保持不活动。一旦发生 ER 应激,GRP78 从传感器上解离,优先与未折叠的蛋白质结合,从而激活 UPR 传感器,影响蛋白质的折叠和转运,通过 ER 相关降解(ER associated degradation, ERAD)、自噬等途径增加未折叠蛋白质的清除。在遇到不能解决的应激时,细胞会发生凋亡^[7,18]。

PDI 家族是硫氧还蛋白超家族的一部分,主要作为 S-S 键格式化和重排的催化剂,也可作为 ERAD 中的伴侣,对维持和调节蛋白质稳态起巨大作用。P4HB 作为原型 PDI 蛋白,其伴侣活性独立于催化活性,对许多下游蛋白至关重要^[19]。已有较多研究支持上调的 P4HB 与癌症的转移和侵袭密切相关^[19-20]。P4HB 在多种癌症组织和癌细胞中高表达^[9-10]。GRP78 作为热休克蛋白 70 家族中最丰富的蛋白质,主要存在于 ER 腔中,可阻止错误折叠的蛋白质或蛋白质亚基的转运^[21-22]。GRP78 也称 BiP,在细胞中作为分子伴侣发挥作用,其高表达对多种癌症的增殖、侵袭、转移至关重要,被证明与肿瘤耐药、复发和患者的生存期缩短相关^[13-14,23-24]。在 GRP78 的帮助下,肿瘤细胞可以对抗活性氧、自噬等,并启动促生存信号通路^[21,25]。因此,无论 P4HB 还是 GRP78,都有作为肿瘤预后生物标志物和治疗靶点的潜力。

P4HB 和 GRP78 都是参与 UPR 的 ER 伴侣蛋白,然而很少有研究关注其相关性,特别是在癌症当中。研究表明,BiP 和 PDI 在抗体的氧化折叠中具有协同作用,BiP 与未折叠的多肽链结合,使它们保持在 PDI 可接近半胱氨酸残基的构象中^[26]。与体外肝细胞癌中 P4HB 与 GRP78 表达呈负相关的研究^[16]不太一致的是,本研究发现胃癌组织中 P4HB 和 GRP78 的表达呈正相关,但具

体机制尚需通过基础实验进一步探索。

UPR 可能是化疗耐药的关键驱动因素^[27-29]。研究发现,使用 5-氟尿嘧啶治疗后结肠癌细胞需要通过 UPR 激活胰腺 ER 激酶样 ER 激酶分支存活,使用抑制剂与 5-氟尿嘧啶协同作用可以抑制体内结肠癌细胞的生长^[30]。P4HB 和 GRP78 高共表达的胃癌患者 UPR 可能更剧烈,因此在基于 5-氟尿嘧啶的术后辅助化疗亚组中,此类患者更易耐药、具有更短的 OS。当按 TNM 分期进一步分层时,只有 III~IV 期患者的 OS 显著缩短,可能与早期胃癌患者残存肿瘤细胞少、耐药性不显著有关。

本研究列线图模型将 P4HB 和 GRP78 的共表达与其他预后变量相结合,是预测胃癌患者术后 OS 的简单可视化工具。通过 3 年和 5 年 OS 概率的 AUC 和 DCA 曲线比较,列线图模型的鉴别能力和临床实用性要优于 TNM 分期,可能对临床具有重要价值。

本研究的局限性:首先,本研究是一项对小样本胃癌患者的回顾性研究,存在统计学上的局限性;其次,需要体内、外实验来进一步明确胃癌中 P4HB 和 GRP78 表达的相关性和调控机制;第三,欠缺独立的外部队列来验证本文的研究结果。

总之,本研究发现胃癌组织中 P4HB 与 GRP78 的表达呈正相关,其共表达可独立预测胃癌患者的 OS,同时可预测晚期患者接受以 5-氟尿嘧啶为基础的术后辅助化疗的 OS。基于逐步 Cox 回归模型的预后列线图在鉴别能力和临床实用性方面可能优于 TNM 分期。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
 [2] 秦虹, 宋金霞, 底玮, 等. 胃癌组织中的 DAB2IP、Snail 表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(7): 411-415.

- [3] Jiang Y, Zhang Q, Hu Y, et al. ImmunoScore Signature: A Prognostic and Predictive Tool in Gastric Cancer[J]. *Ann Surg*, 2018, 267(3): 504-513.
- [4] Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 264-279.
- [5] Tameire F, Verginadis II, Koumenis C, et al. Cell intrinsic and extrinsic activators of the unfolded protein response in cancer: Mechanisms and targets for therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 33: 3-15.
- [6] Kranz P, Neumann F, Wolf A, et al. PDI is an essential redox-sensitive activator of PERK during the unfolded protein response (UPR) [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2986.
- [7] Wang M, Kaufman RJ. The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(9): 581-597.
- [8] Zou H, Wen C, Peng Z, et al. P4HB and PDIA3 are associated with tumor progression and therapeutic outcome of diffuse gliomas[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(2): 501-510.
- [9] Shi R, Gao S, Zhang J, et al. Collagen prolyl 4-hydroxylases modify tumor progression [J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2021, 53(7): 805-814.
- [10] Kong Y, Chen H, Chen M, et al. Abnormal ECA-Binding Membrane Glycans and Galactosylated CAT and P4HB in Lesion Tissues as Potential Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 855952.
- [11] Zhang J, Wu Y, Lin YH, et al. Prognostic value of hypoxia-inducible factor-1 alpha and prolyl 4-hydroxylase beta polypeptide overexpression in gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(22): 2381-2391.
- [12] Kwon D, Koh J, Kim S, et al. Overexpression of endoplasmic reticulum stress-related proteins, XBP1 s and GRP78, predicts poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2018, 122: 131-137.
- [13] Gifford JB, Hill R. GRP78 Influences Chemoresistance and Prognosis in Cancer[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(6): 701-708.
- [14] Nagelkerke A, Bussink J, Sweep FC, et al. The unfolded protein response as a target for cancer therapy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846(2): 277-284.
- [15] Gonzalez-Gronow M, Pizzo SV. Physiological Roles of the Autoantibodies to the 78-Kilodalton Glucose-Regulated Protein (GRP78) in Cancer and Autoimmune Diseases[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6): 1222.
- [16] Xia W, Zhuang J, Wang G, et al. P4HB promotes HCC tumorigenesis through downregulation of GRP78 and subsequent upregulation of epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8512-8521.
- [17] Li L, Cui Y, Ji JF, et al. Clinical Correlation Between WISP2 and beta-Catenin in Gastric Cancer[J]. *Anti-cancer Res*, 2017, 37(8): 4469-4473.
- [18] Mohi-Ud-Din R, Mir RH, Wani TU, et al. The Regulation of Endoplasmic Reticulum Stress in Cancer: Special Focuses on Luteolin Patents[J]. *Molecules*, 2022, 27(8): 2471.
- [19] Lee E, Lee DH. Emerging roles of protein disulfide isomerase in cancer[J]. *BMB Rep*, 2017, 50(8): 401-410.
- [20] Gwark S, Ahn HS, Yeom J, et al. Plasma Proteome Signature to Predict the Outcome of Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy [J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(24): 6267.
- [21] Casas C. GRP78 at the Centre of the Stage in Cancer and Neuroprotection [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 177.
- [22] Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elfiky AA. GRP78: A cell's response to stress[J]. *Life Sci*, 2019, 226: 156-163.
- [23] Dai YJ, Qiu YB, Jiang R, et al. Concomitant high expression of ERalpha36, GRP78 and GRP94 is associated with aggressive papillary thyroid cancer behavior [J]. *Cell Oncol(Dordr)*, 2018, 41(3): 269-282.
- [24] Liu M, Yang J, Lv W, et al. Down-regulating GRP78 reverses pirarubicin resistance of triple negative breast cancer by miR-495-3p mimics and involves the p-AKT/mTOR pathway[J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(1): 20210245.
- [25] Foth M, McMahon M. Autophagy Inhibition in BRAF-Driven Cancers [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14): 3498.
- [26] Mayer M, Kies U, Kammermeier R, et al. BiP and PDI cooperate in the oxidative folding of antibodies in vitro [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(38): 29421-29425.
- [27] Kim C, Kim B. Anti-Cancer Natural Products and Their Bioactive Compounds Inducing ER Stress-Mediated Apoptosis: A Review[J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): 1021.
- [28] Wang Y, Wang K, Jin Y, et al. Endoplasmic reticulum proteostasis control and gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 449: 263-271.
- [29] Khaled J, Kopsida M, Lennernas H, et al. Drug Resistance and Endoplasmic Reticulum Stress in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cells*, 2022, 11(4): 632.
- [30] Shi Z, Yu X, Yuan M, et al. Activation of the PERK-ATF4 pathway promotes chemo-resistance in colon cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3210.

(收稿日期:2022-06-08)

(本文编辑: 衡璐)