

樊建春, 荀敬, 朱梓嫣, 等. 蛋白质二硫键异构酶 A3 在消化系统肿瘤中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(4): 141-146.

Fan JC, Xun J, Zhu ZY, et al. Research progress into protein disulfide isomerase A3 in digestive system tumors [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(4): 141-146.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.04.020

蛋白质二硫键异构酶 A3 在消化系统肿瘤中的研究进展

樊建春¹, 荀敬², 朱梓嫣¹, 王紫婷¹, 武雪亮^{3,4*}

(1. 河北北方学院, 张家口 075000; 2. 天津医科大学附属南开临床学院, 天津 300100; 3. 河北北方学院附属第一医院普通外科, 张家口 075000; 4. 河北北方学院附属第一医院肿瘤研究所, 张家口 075000)

【摘要】 目前恶性肿瘤已经成为威胁人类身体健康的主要疾病之一, 致死率、致残率在逐年上升。蛋白质二硫键异构酶 A3(PDIA3) 是 PDI 家族中重要的一员, 是一种功能广泛的硫醇氧化还原酶, 其在多种肿瘤中的表达含量升高, 与肿瘤细胞的侵袭和转移密切相关。尽管大量研究表明, PDIA3 在许多肿瘤的发生和发展中起着至关重要的作用, 但目前尚无系统的报道 PDIA3 在消化系统肿瘤中的作用。因此, 该文综述了 PDIA3 在 4 种消化系统肿瘤中的不同表达情况及临床意义, 探讨其在不同癌症发展阶段或临床预后中的作用, 进一步寻找有效的早期诊断和基因治疗的潜在靶点。这对提高肿瘤患者的生存率具有十分重要的意义。

【关键词】 蛋白质二硫键异构酶 A3; 消化道肿瘤; 机制; 临床研究

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 04-0141-06

Research progress into protein disulfide isomerase A3 in digestive system tumors

FAN Jianchun¹, XUN Jing², ZHU Ziyang¹, WANG Ziting¹, WU Xueliang^{3,4*}

(1. Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China. 2. Nankai Clinical College Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300100. 3. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000. 4. Cancer Research Institute, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000)

【Abstract】 At present, malignant tumors are one of the most important diseases that threaten human health, and related disability and fatality rates are increasing yearly. Protein disulfide isomerase A3 (PDIA3), an important member of the PDI family, is a type of mercaptan oxidoreductase with a wide range of functions. Its increased expression in a variety of tumors is closely related to the invasion and metastasis of tumor cells. Although numerous studies have shown that PDIA3 plays a crucial role in the occurrence and development of many tumors, the role of PDIA3 in digestive system tumors has not been systematically reported. Therefore, this paper reviews the different expression patterns of PDIA3 in four kinds of digestive system tumors and its clinical significance, and discusses its role in different stages of cancer development or clinical prognosis, so as to further search for effective early diagnosis and potential targets for gene therapy. It is of great significance to improve the survival rate of tumor patients.

【Keywords】 PDIA3; gastrointestinal tumor; mechanism; clinical research

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 河北省科技厅重点研发计划项目 (22377784D)。

【作者简介】 樊建春 (1996—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 消化道肿瘤基础与临床诊疗。E-mail: fanjianchun96@163.com

【通信作者】 武雪亮 (1984—), 男, 副主任医师, 副教授, 硕士, 研究方向: 消化道肿瘤基础与临床诊疗。E-mail: wxlwk@163.com

消化系统肿瘤分类众多,呈现发病率和死亡率双高的特征,给全世界带来了沉重的经济负担^[1]。有相关文献报道,我国主要以胃癌、结直肠癌、食管癌、肝癌、胰腺癌为主,消化系统肿瘤仍是中国肿瘤防控防治的重中之重^[2]。2020 年癌症分析提示结直肠癌、胃癌位居我国发病率前三,肝癌是我国癌症死亡率排名第二的癌症^[3]。虽然相关指南推荐早期筛查干预^[4],但标记物和影像学的局限性,效果仍不理想,仍需探索更为有效的诊治方法。此外,在许多关于蛋白质二硫键异构酶 (protein disulfide isomerase, PDI) 家族与肿瘤的研究中发现,其通过参与机体免疫逃逸、内质网应激、STAT3 信号通路等来影响肿瘤的发生、发展、浸润和转移。蛋白质二硫键异构酶 A3 (protein disulfide isomerase A3, PDIA3) 是 PDI 家族中重要的一员,与肿瘤的发生、增殖、转移、侵袭等密切相关。因此,了解 PDIA3 在消化系统肿瘤中的表达及作用机制,对于研究其早期诊断、转移机制及后期治疗都具有十分重要的意义。本文将对 PDIA3 在 4 种消化系统肿瘤发生、发展中的作用及相关机制进行综述,为诊断和治疗消化系统肿瘤提供新的方向和思路。

1 PDIA3 的概述

1.1 PDIA3 的基因及蛋白的结构

在哺乳动物中,我们发现共有 21 个成员存在于 PDI 家族中^[5],其大小、表达、定位和酶功能各不相同。该家族成员的特征是含有一个或多个活性位点的硫氧还蛋白样结构域,具有典型的 *cys-x-x-cys* 序列^[6]。除了 PDI 作为催化剂在二硫化物键形成和异构中的作用外,PDI 蛋白还具有分子伴侣的作用,参与主要组织相容性复合 I (MHC-I) 的装配^[7]。在这个角色中,PDI 通过抑制非生产性折叠或通过受损多肽或部分折叠中间体的聚集来帮助蛋白质折叠或重新折叠。

PDIA3 是 PDI 家族中重要的一员,它是一种多功能蛋白质,具有催化内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 中蛋白质二硫键形成、氧化还原及异构化的作用。其广泛存在于大多数真核生物的细胞中,主要存在于 ER 中,还可以存在于细胞浆、细胞核和细胞表面^[8-10]。ER 中 PDIA3 的释放是由 3T3 细胞分泌的^[11]。其分子量为 58 kDa,也称为 P58、ER60、ERp57、ERp60、ERp61、GRP57、GRP58、PI-PLC、HsT17083、HEL-S-269、HEL-S-93 和 1,

25D3-MARRS^[12]。

PDIA3 蛋白是由 PDIA3 基因编码而成,其结构具有高度的复杂性,位于 15 号染色体上,由 505 个氨基酸组成。该蛋白含有四个硫氧还蛋白样结构域,即 A、B、B' 和 A',每个结构域都有一个类似硫氧还蛋白的折叠^[6,13],它们交替形成 α 螺旋和 β 折叠。观察发现人的 PDIA3 各个区域的边界信息,分别是 A 和 B 区的位点是在第 134 个氨基酸残基处,B 和 B' 区的位点是 211~212 之间,B' 和 A' 的边界位点是 340~341 之间。晶体学研究的数据和与经典 PDI 的类比表明,四个结构域使蛋白质具有一种 U 形结构。第一和第四结构域 (A 和 A' 结构域) 携带类似硫氧还蛋白的活性位点,具有 Cys-Gly-His-Cys 序列,这个序列保证了 PDIA3 的氧化还原活性^[14]。第二和第三结构域 (B 和 B' 结构域) 在氧化还原反应中不活跃,但可以为钙网蛋白和钙连蛋白提供结合位点,此处富含赖氨酸和精氨酸,这有助于识别和募集糖蛋白的多肽片段^[15-16]。

1.2 PDIA3 的功能及作用机制

人类 PDI 家族和亚家族的系统发育分析揭示了各成员之间的高度相关性以及明显的进化分歧^[17]。PDIA3 与肿瘤的发生和发展有密切的关系,也与 T 细胞功能障碍和免疫逃避有关。PDIA3 介导了氧化性损伤,并参与了内质网的应激反应,从而引起了与肿瘤有关的氧化依赖性调节因子的致癌性转化,导致肿瘤的发生^[18]。还有一些研究表明^[19],改变 PDIA3 的水平可以减少免疫球蛋白的形成,从而直接对癌症的敏感性和抵抗性起作用。Goplen 等^[20]研究表明 PDIA3 的表达方式也与肿瘤的侵袭和代谢有关。在多种癌症患者中,PDIA3 的高表达与患者较差的生存结果有关。PDIA3 在肝癌和肾癌中通过调节 STAT3 信号通路,促进细胞增殖并抑制细胞凋亡,从而参与肿瘤侵袭性表型的形成^[21-22]。此外,在 HeLa 细胞中,PDIA3 可能参与了线粒体 Ca^{2+} 单因子 (MCU) 的表达,从而参与了线粒体 Ca^{2+} 的摄取^[23]。另有研究表明,PDIA3 可以作为维生素 D3 活性形式的替代细胞膜受体,它可以通过与 PDIA3 相互作用介导前列腺癌 (CAP) 细胞的基因组和非基因组反应,并被认为是抑制前列腺癌进展的重要治疗药物^[24]。因此,多项研究表明 PDIA3 是一个十分重要的研究靶点。

2 PDIA3 与消化系统肿瘤

2.1 PDIA3 与食管鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma of esophagus, ESCC)

ESCC 是一种罕见的胃肠道肿瘤,死亡率很高^[25]。我国主要发生地为山西省和河北省,腺癌和鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, ESCC)是食管癌的两种主要类型,后者占全球病例的 90% 左右^[26]。ESCC 发生的主要危险因素包括酒精和烟草的过度食用,饮食中缺乏某些维生素或抗氧化剂,喝过热的饮料,碱液物质摄入过多以及接触有毒化学物质,如亚硝胺和霉菌毒素等^[27]。在我国,ESCC 仍然是发病率和癌症致死率最高的地区,尽管手术切除和辅助放化疗等治疗有所改善,但 ESCC 患者的远期预后仍低于 20%^[28]。研究发现,Ezrin 作为 ezrin/radixin/moesin(ERM)蛋白家族的成员,在调节癌症的生长和转移中起着至关重要的作用^[29]。在之前的研究中,实验发现 ezrin 在 ESCC 中上调并促进 ESCC 细胞的增殖和侵袭^[30]。Ezrin 也被视为在肿瘤发展中与许多其他分子连接的关键分子^[31]。在这些 ezrin 相关蛋白中,过往研究发现了三种蛋白,即 MYC、PDIA3 和 ITGA5B1,与患者的生存相关^[32-33],使用亲和纯化/质谱法鉴定 PDIA3 作为潜在的 ezrin 相互作用蛋白。共聚焦显微镜和免疫共沉淀分析进一步证实了 ezrin 与 PDIA3 的共定位和相互作用,它不仅参与 ESCC 的发生和进展,还与 ESCC 患者的 OS 和 DFS 有关,Cox 回归分析表明 PDIA3 在 ESCC 中的预后价值^[33]。PDIA3 在 ESCC 还未应用于临床,其具体作用机制仍需广大科研同胞进一步研究。

2.2 PDIA3 与胃癌(gastric cancer, GC)

GC 的形成是十分复杂的,可能是由于幽门螺杆菌长期感染与其他因素共同作用导致的。研究发现了在人体内维生素 D3 具有抗幽门螺旋杆菌的作用。幽门螺旋杆菌可以侵入到胃黏膜上皮,在此处被隔离并在溶酶体酸化受损的自噬体中存活。维生素 D3 通过激活 PDIA3 受体引起溶酶体降解功能的恢复,从而促进 PDIA3-STAT3 蛋白复合物的核易位和后续 MCOLN3 通道的上调,进一步导致 Ca^{2+} 释放增强和溶酶体酸化正常化。恢复的溶酶体降解功能驱动幽门螺旋杆菌通过自溶酶体途径被消除^[34]。研究发现,PDIA3 参与多重耐药胃癌(MDR-GC)。PDIA3 可以特异性作用于新合成的糖蛋白,

以促进糖链的正确折叠。研究中进行了蛋白质印迹分析(Western blot)和免疫组织化学(IHC)鉴定 PDIA3 的表达量;通过 CCK-8 法评估细胞增殖状态。Transwell 检测细胞的迁移和侵袭能力;采用免疫沉淀与质谱联用(IP-MS)分析来鉴定 MDR-GC 细胞中的 PDIA3 相互作用蛋白和相关途径;通过免疫荧光测定检测糖蛋白相互作用和易位。结果表明,PDIA3 敲低显著抑制了 MDR-GC 细胞的增殖、侵袭和迁移能力^[35]。PDIA3 可能是 MDR-GC 的潜在靶标,这可能有助于探索治疗具有耐药性的人 GC 的新方法。另一项研究采用 IHC、RT-qPCR、免疫共沉淀、Western blot 检测了 52 例 GC 中 PDIA3 蛋白表达情况,结果显示 PDIA3 蛋白在 GC 组织中处于高表达状态,且 PDIA3 的表达水平及其临床病理特征密切相关。此外,PDIA3 在免疫反应过程中参与抗原的加工和向细胞膜的运输,免疫沉淀实验表明:在 GC 中,MHCI 可以与 PDIA3 形成复合物。在 PDIA3-High 的 GC 中,预后改善的部分原因可能是由于 PDIA3 介导的 MHC I 类的表达和充分的抗原处理。这表明,PDIA3 在肿瘤免疫中起着至关重要的作用,PDIA3 是预测预后的一个有用的标志物^[36]。

2.3 PDIA3 与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)

对 86 例 HCC 病例采用 IHC 和末端脱氧核苷酸转移酶 dUTP 切口末端标记法检测癌细胞 Ki-67 指数和凋亡细胞死亡情况。结果表明,PDIA3 在所有 86 例 HCC 病例中均有表达;56 例 HCC 病例(65%)表现出 PDIA3 的高表达,30 例(35%)表现出低表达。PDIA3 高表达的 HCC 患者的无病和总生存时间明显短于低表达的 HCC 患者。此外,PDIA3 表达的增加与 Ki-67 指数升高有关,表明癌细胞增殖增加和凋亡细胞死亡减少^[37]。另一项研究对 53 例 HCC 病例的组织进行 IHC,发现 PDIA3 高表达的 HCC 组织比低表达的 HCC 组织表现出更强的增殖指数,并且含有更少的凋亡细胞。将 PDIA3 蛋白敲低后显著抑制了 HCC 细胞系中的细胞增殖并诱导细胞凋亡。另外,免疫荧光染色和免疫共沉淀实验分别揭示了 PDIA3 和 STAT3 在 HCC 细胞系中的共定位和结合。PDIA3 的敲低降低了磷酸化 STAT3 和 STAT3 信号通路的下游蛋白,在 HCC 中,STAT3 的信号转导器和激活因子处于过度活跃状态,与 HCC 的发展和免疫逃逸密切相关。表明 PDIA3 通

过 STAT3 信号通路促进 HCC 进展。同时我们发现 STAT3 可抑制钙网蛋白易位到细胞表面和降低白细胞表面抗原 CD47 的表达,进而诱导 HCC 的免疫原性细胞死亡(ICD)。表明 STAT3 是通过重塑肿瘤免疫微环境来治疗 HCC 的潜在靶点^[22,38]。PDIA3 是 DNA 结合的 STAT3 复合物的必要组成部分,在多种转化细胞中观察到 PDIA3 的过表达可能与 STAT3 的致癌特性有关^[39]。另有表明 PDIA3 参与病毒诱导的内质网应激(ERS),在肿瘤发生中起重要作用。临床获得 HBV-HCC 组织、慢性乙型肝炎(CHB)肝组织和正常肝组织。通过 IHC 检测这些组织中 PDIA3 的表达。通过 Western blot 检测 PDIA3 在肝细胞系 L02、HBV 复制性肝细胞系 L02-pHBV4.1 和 HCC 细胞系中的表达含量进行验证。结果表明,在肝细胞癌和慢性乙型肝炎组织中 PDIA3 处于高表达状态。HCC 细胞系和 L02-pHBV4.1 也表现出更高的 PDIA3 表达。因此高 PDIA3 表达可能导致 HBV-HCC 患者预后不良^[40]。PDIA3 可支持 mTOR 复合物 1(mTORC1)的组装并稳定信号传导。研究认为,mTOR 的激活与肝癌的发病机制和侵袭性有关。体外和动物研究表明,mTOR 抑制剂可以有效治疗肝癌^[41-44]。截至目前,尚无任何 mTOR 抑制剂被批准用于治疗肝癌。这可能部分是由于 mTOR 的不完全抑制和其他信号通路如 MAPK 和 PI3K 的反馈机制的激活^[45]。为了克服 mTOR 抑制剂对肝癌的不完全作用,研究者利用了联合疗法。同时抑制 mTOR 和 MAPK 或 DNA 复制被证明可能对肝癌的治疗有效^[46-48]。

2.4 PDIA3 与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)

据最新癌症数据表明,CRC 已经成为仅次于乳腺癌、肺癌的第三大常见癌症,死亡率位居第二^[49]。虽然近些年来结直肠癌的诊断和治疗技术不断提高,但晚期患者的整体生存率依然很低,因此我们需要进一步探索新型标记物,这对 CRC 患者的诊断、治疗及预后具有十分重要的意义。快速生长的肿瘤细胞必须以高效率合成蛋白质,因此依赖于 ER 中新生分泌蛋白的有效折叠和质量控制系统。ER 驻留硫醇氧化还原酶 PDIA3 在二硫键形成中起重要作用。研究表明,选取 CRC 患者、结直肠息肉患者和健康体检者中抽取血液标本 88 份、77 份和 36 份。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 PDIA3 含量,分析不同标本组血清 PDIA3 含量的差异,结果显示,CRC 患者血清 PDIA3 含量高于结肠息肉患

者和正常人,PDIA3 含量随病情进展而升高,差异有统计学意义^[50]。而在另外一项实验中,研究者从细胞层面验证了 PDIA3 与 CRC 之间的关系。将小干扰 RNA(siRNA)引入 SW480 细胞以敲低 PDIA3 表达,评估 PDIA3 对细胞生长的影响。与邻近的非癌组织相比,在 CRC 组织中发现 PDIA3 表达的显著上调。且敲低后的 SW480 细胞中,通过电镜发现亚细胞形态发生变化,免疫荧光技术发现含 PDIA3 的细胞数量明显下降和细胞凋亡增加,CCK-8 法发现细胞增殖明显减少^[51]。通过 Ménoret 等^[52]在研究药物对癌症的化疗作用中,发现 PDIA3 具有调节肿瘤细胞化学敏感性的功能,从而得出 PDIA3 有望成为大肠癌治疗的新靶点的结论。在大肠癌领域,PDIA3 只停留在基础研究,并未应用于临床,今后仍需进一步探索其具体作用机制。

2.5 PDIA3 与其他消化系统的研究

截至目前,PDIA3 蛋白在小肠癌、胰腺癌、食管癌、胆管癌等其他少见的消化系统肿瘤中的研究成果甚少,尚未在文献中有所报道。

3 总结与展望

长期以来,消化系统肿瘤是一个无法攻克难题,该疾病具有复杂性、并发症的严重性和高致死率等特点,不仅给患者身体和心理造成了巨大的伤害,还给社会带来了沉重的经济负担。因此,深入地了解消化系统肿瘤的发病机制,寻找更有效的治疗方法是当务之急。

近年来,随着高通量测序等技术的发展,PDIA3 在消化系统肿瘤发病机制的相关性逐渐显露出来。研究人员发现 PDIA3 是一个在大多数消化系统肿瘤中都存在的蛋白,在 ER 中可以调节糖蛋白的正确折叠,其高表达与患者较差的预后相关,同时与机体免疫逃逸、内质网应激存在一定的相关性。作为消化系统肿瘤的生物标记物和潜在治疗靶点,PDIA3 是否比其它蛋白更具有优势,能否研究出靶向 PDIA3 的一线药物,仍需进一步探究。除此之外,有些研究仅存在于体外实验,缺乏体内实验,结构是否可靠,仍需进一步多中心合作完善实验逐步验证。近几年,肿瘤免疫治疗得到国家政策的支持,多个肿瘤免疫治疗药物已经获得美国 FDA(Food and Drug Administration, FDA)批准临床应用。肿瘤免疫治疗由于其卓越的疗效和创新性,在 2013 年被《科学》杂志评为年度最重要的科学突破。在

今后的研究中,应该更加侧重 PDIA3 与免疫系统方面的研究。

综上所述,在消化系统肿瘤中,PDIA3 参与消化系统肿瘤的发生、发展。但目前的研究还存在一定的局限性。因此,随着生命科学技术的不断更新、不断深入,可以从不同的角度切入,深入挖掘 PDIA3 在消化系统肿瘤中的作用机制和潜在作用,从而为临床预防、治疗消化系统恶性肿瘤提供更科学的依据。

参考文献:

- [1] 周家琛,郑荣寿,王少明,等. 2020 年中国和世界部分国家主要消化道肿瘤负担比较[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 26-32.
- [2] 肖文博,朱广涵,朱云,等. 1990—2019 年中国主要消化系统恶性肿瘤发病变化分析[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(9): 693-700.
- [3] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [4] 赫捷,陈万青,李兆申,等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京)[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(7): 488-527.
- [5] Galligan JJ, Petersen DR. The human protein disulfide isomerase gene family [J]. Hum Genomics, 2012, 6(1): 6.
- [6] Ferrari DM, Söling HD. The protein disulphide-isomerase family: unravelling a string of folds [J]. Biochem J, 1999, 339(1): 1-10.
- [7] Ding Y, Lu B, Chen D, et al. Proteomic analysis of colonic mucosa in a rat model of irritable bowel syndrome [J]. Proteomics, 2010, 10(14): 2620-2630.
- [8] Mahmood F, Xu R, Awan MUN, et al. PDIA3: Structure, functions and its potential role in viral infections [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112110.
- [9] Jordan PA, Gibbins JM. Extracellular disulfide exchange and the regulation of cellular function [J]. Antioxid Redox Signal, 2006, 8(3/4): 312-324.
- [10] Adikesavan AK, Unni E, Jaiswal AK. Retraction notice to Overlapping signal sequences control nuclear localization and endoplasmic reticulum retention of GRP58 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 501(3): 826.
- [11] Hirano N, Shibasaki F, Sakai R, et al. Molecular cloning of the human glucose-regulated protein ERp57/GRP58, a thiol-dependent reductase. Identification of its secretory form and inducible expression by the oncogenic transformation [J]. Eur J Biochem, 1995, 234(1): 336-342.
- [12] Chichiarelli S, Altieri F, Paglia G, et al. ERp57/PDIA3: new insight [J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1): 12.
- [13] Silvennoinen L, Myllyharju J, Ruoppolo M, et al. Identification and characterization of structural domains of human ERp57: association with calreticulin requires several domains [J]. J Biol Chem, 2004, 279(14): 13607-13615.
- [14] Gaucchi E, Chichiarelli S, Grillo C, et al. The binding of antibiotics to ERp57/GRP58 [J]. J Antibiot (Tokyo), 2008, 61(6): 400-402.
- [15] Turano C, Gaucchi E, Grillo C, et al. ERp57/GRP58: a protein with multiple functions [J]. Cell Mol Biol Lett, 2011, 16(4): 539-563.
- [16] Oliver JD, Roderick HL, Llewellyn DH, et al. ERp57 functions as a subunit of specific complexes formed with the ER lectins calreticulin and calnexin [J]. Mol Biol Cell, 1999, 10(8): 2573-2582.
- [17] Powell LE, Foster PA. Protein disulphide isomerase inhibition as a potential cancer therapeutic strategy [J]. Cancer Med, 2021, 10(8): 2812-2825.
- [18] Coe H, Michalak M. ERp57, a multifunctional endoplasmic reticulum resident oxidoreductase [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42(6): 796-799.
- [19] Seliger B, Wollscheid U, Momburg F, et al. Coordinate downregulation of multiple MHC class I antigen processing genes in chemical-induced murine tumor cell lines of distinct origin [J]. Tissue Antigens, 2000, 56(4): 327-336.
- [20] Goplen D, Wang J, Enger PØ, et al. Protein disulfide isomerase expression is related to the invasive properties of malignant glioma [J]. Cancer Res, 2006, 66(20): 9895-9902.
- [21] Liu Y, Wang JX, Nie ZY, et al. Upregulation of ERp57 promotes clear cell renal cell carcinoma progression by initiating a STAT3/ILF₃ feedback loop [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 439.
- [22] Kondo R, Ishino K, Wada R, et al. Downregulation of protein disulfide-isomerase A3 expression inhibits cell proliferation and induces apoptosis through STAT3 signaling in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Oncol, 2019, 54(4): 1409-1421.
- [23] He J, Shi W, Guo Y, et al. ERp57 modulates mitochondrial calcium uptake through the MCU [J]. FEBS Lett, 2014, 588(12): 2087-2094.
- [24] Karlsson S, Olausson J, Lundh D, et al. Vitamin D and prostate cancer: the role of membrane initiated signaling pathways in prostate cancer progression [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010, 121(1/2): 413-416.
- [25] Petrillo A, Smyth EC. Immunotherapy for squamous esophageal cancer: a review [J]. J Pers Med, 2022, 12(6): 862.
- [26] Yang T, Hui R, Nouws J, et al. Untargeted metabolomics analysis of esophageal squamous cell cancer progression [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 127.
- [27] Oka D, Yamashita S, Tomioka T, et al. The presence of aberrant DNA methylation in noncancerous esophageal mucosae in association with smoking history: a target for risk diagnosis and prevention of esophageal cancers [J]. Cancer, 2009, 115(15): 3412-3426.
- [28] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

- [29] Bruce B, Khanna G, Ren L, et al. Expression of the cytoskeleton linker protein ezrin in human cancers [J]. Clin Exp Metastasis, 2007, 24(2): 69–78.
- [30] Xie JJ, Xu LY, Xie YM, et al. Roles of ezrin in the growth and invasiveness of esophageal squamous carcinoma cells [J]. Int J Cancer, 2009, 124(11): 2549–2558.
- [31] Arpin M, Chirivino D, Naba A, et al. Emerging role for ERM proteins in cell adhesion and migration [J]. Cell Adh Migr, 2011, 5(2): 199–206.
- [32] Liu W, He JZ, Wang SH, et al. MASAN: a novel staging system for prognosis of patients with oesophageal squamous cell carcinoma [J]. Br J Cancer, 2018, 118(11): 1476–1484.
- [33] He JZ, Wu ZY, Wang SH, et al. A decision tree-based combination of ezrin-interacting proteins to estimate the prognostic risk of patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Hum Pathol, 2017, 66: 115–125.
- [34] Hu W, Zhang L, Li MX, et al. Vitamin D3 activates the autolysosomal degradation function against *Helicobacter pylori* through the PDIA3 receptor in gastric epithelial cells [J]. Autophagy, 2019, 15(4): 707–725.
- [35] Song D, Guo M, Wu K, et al. Silencing of ER-resident oxidoreductase PDIA3 inhibits malignant biological behaviors of multidrug-resistant gastric cancer [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2021, 53(9): 1216–1226.
- [36] Shimoda T, Wada R, Kure S, et al. Expression of protein disulfide isomerase A3 and its clinicopathological association in gastric cancer [J]. Oncol Rep, 2019, 41(4): 2265–2272.
- [37] Takata H, Kudo M, Yamamoto T, et al. Increased expression of PDIA3 and its association with cancer cell proliferation and poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Lett, 2016, 12(6): 4896–4904.
- [38] Li Y, Song Z, Han Q, et al. Targeted inhibition of STAT3 induces immunogenic cell death of hepatocellular carcinoma cells via glycolysis [J]. Mol Oncol, 2022, 16(15): 2861–2880.
- [39] Eufemi M, Coppari S, Altieri F, et al. ERp57 is present in STAT3–DNA complexes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 323(4): 1306–1312.
- [40] Liu M, Du L, He Z, et al. Increased ERp57 expression in HBV-related hepatocellular carcinoma: possible correlation and prognosis [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 1252647.
- [41] Villanueva A, Chiang DY, Newell P, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2008, 135(6): 1972–1983.
- [42] Engl T, Rutz J, Maxeiner S, et al. mTOR inhibition reduces growth and adhesion of hepatocellular carcinoma cells invitro [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7064–7071.
- [43] Semela D, Piguet AC, Kolev M, et al. Vascular remodeling and antitumoral effects of mTOR inhibition in a rat model of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2007, 46(5): 840–848.
- [44] Huynh H, Pierce Chow KH, Soo KC, et al. RAD001 (everolimus) inhibits tumour growth in xenograft models of human hepatocellular carcinoma [J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(7): 1371–1380.
- [45] Carracedo A, Ma L, Teruya-Feldstein J, et al. Inhibition of mTORC1 leads to MAPK pathway activation through a PI3K-dependent feedback loop in human cancer [J]. J Clin Invest, 2008, 118(9): 3065–3074.
- [46] Newell P, Toffanin S, Villanueva A, et al. Ras pathway activation in hepatocellular carcinoma and anti-tumoral effect of combined sorafenib and rapamycin *in vivo* [J]. J Hepatol, 2009, 51(4): 725–733.
- [47] Piguet AC, Saar B, Hlushchuk R, et al. Everolimus augments the effects of sorafenib in a syngeneic orthotopic model of hepatocellular carcinoma [J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(6): 1007–1017.
- [48] Wang Z, Zhou J, Fan J, et al. Effect of rapamycin alone and in combination with sorafenib in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(16): 5124–5130.
- [49] 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.
- [50] Niu Y, Xue J, Wu X, et al. Clinical significance of serum haptoglobin and protein disulfide-isomerase A3 in the screening, diagnosis, and staging of colorectal cancer [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 935500.
- [51] Yang Z, Liu J, Shi Q, et al. Expression of protein disulfide isomerase A3 precursor in colorectal cancer [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 4159–4166.
- [52] Ménoret A, Drew DA, Miyamoto S, et al. Differential proteomics identifies PDIA3 as a novel chemoprevention target in human colon cancer cells [J]. Mol Carcinog, 2014, 53(1): E11–E22.

[收稿日期]2022-12-25