

GRP78在消化道肿瘤的研究进展

张旭升¹, 关同闻², 孟云¹, 郭辉军¹, 彭江山¹, 杜雪芹³, 阎于珂^{2*}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

²甘肃省人民医院普外二科, 甘肃 兰州

³宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月23日

摘要

消化道肿瘤我国是常见的恶性肿瘤, 主要是指发生在食管、胃、结直肠、肝等的肿瘤。葡萄糖调节蛋白78 (Glucoregulatory protein 78, GRP78) 又称免疫球蛋白重链结合蛋白, 作为热休克蛋白70 (Heat shock protein 70, HSP70) 家族的成员之一, 存在于所有真核生物的内质网膜上。近些年来, 大量研究表明GRP78在消化道肿瘤(如食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌等)的进展中具有潜在调控作用, 且GRP78高表达通常与肿瘤患者的临床病理特征密切相关。此外, 消化道肿瘤中GRP78可产生化学耐药性并且GRP78的表达和患者预后存在着一定的关系。本文主要针对GRP78在消化道肿瘤中的功能及其调控机制作一综述, 为GRP78作为消化道肿瘤诊断、治疗及评估预后的生物靶标提供理论依据。

关键词

GRP78, 消化道肿瘤, 诊断, 研究进展

Research Progress of GRP78 in Gastrointestinal Cancer

Xusheng Zhang¹, Tongwen Guan¹, Yun Meng¹, Huijun Guo¹, Jiangshan Peng¹, Xunqin Du³, Yuke Yan^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Second Department of General Surgery, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou Gansu

³Clinical Medical College of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 23rd, 2022

Abstract

Gastrointestinal tumor is a common malignant tumor in China, which mainly refers to the tumors

*通讯作者。

文章引用: 张旭升, 关同闻, 孟云, 郭辉军, 彭江山, 杜雪芹, 阎于珂. GRP78 在消化道肿瘤的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11430-11440. DOI: 10.12677/acm.2022.12121647

occurring in the esophagus, stomach, colorectal, liver and so on. Glucoregulatory protein 78 (GRP78), also known as immunoglobulin heavy chain binding protein as a member of the heat shock protein 70 (HSP70) family, exists on the endoplasmic reticulum membrane of all eukaryotes. In recent years, a large number of studies have shown that GRP78 has a potential regulatory role in the progression of gastrointestinal tumors (such as esophageal cancer, gastric cancer, liver cancer, colorectal cancer, etc.), and the high expression of GRP78 is usually closely related to the clinicopathological characteristics of tumor patients. In addition, GRP78 can produce chemoresistance in gastrointestinal tumors, and there is a certain relationship between the expression of GRP78 and the prognosis of patients. This article mainly reviews the function and regulatory mechanism of GRP78 in gastrointestinal tumors, and provides theoretical basis for GRP78 as a biological target for diagnosis, treatment and prognosis evaluation of gastrointestinal tumors.

Keywords

GRP78, Gastrointestinal Cancer, Diagnosis, Research Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

消化道肿瘤占全球肿瘤的 26%，其死亡率占全球肿瘤的 35% [1]。相关研究表明我国 36.4% 的癌症死亡病例来自消化道癌(胃癌、结直肠癌、肝癌和食管癌)，且发生率呈上升状态[2] [3]，且因大多数患者发现已为中晚期，已经失去手术切除根治的机会，故化疗成为该类肿瘤的首选治疗方式。患者总体预后较差以及治疗过程中肿瘤耐药性的产生和术后复发及转移等因素，其死亡率较所有癌症类型高。因此，临床急需可靠的生物标志物进行诊断及预测预后。并进一步寻找新的更加有效的治疗方式。

在人类中由热休克蛋白 5 (Heat shock protein 5, HSPA5)基因编码的葡萄糖调节蛋白 78 被认为是热休克蛋白 70 的内质网同源物，GRP78 主要由两个功能域组成：一个具有三磷酸腺苷酶活性的氮末端核苷酸结合域和一个碳末端底物结合域[4]。GRP78 由 654 个氨基酸组成，其功能是防止错误折叠的蛋白质或蛋白质亚单位的运输[5] [6]。这种蛋白主要存在于内质网[7]，GRP78 也可以存在于癌细胞和内皮细胞上，但在正常细胞上很少表达。本文主要对 GRP78 的表达、功能及作用机制进行文献综述，并探讨其作为癌症诊断、预后预测及潜在治疗靶点的价值。

2. GRP78 概述与在癌症中的异常表达

热休克蛋白 70 (Heat shock protein 70, HSP70)家族包含许多成员，其中 GRP78 (HGNC: 5238 基因号：ENSG00000044574)位于人类 9q33.3 上(图 1)，又称热休克蛋白家族 A5 (HSPA5)，存在有 15 个转录本。相关研究证明 GRP78 在许多消化道肿瘤起着关键作用，例如：食管癌[8]、胃癌[9]、肺癌[10]、乳腺癌[11]、肝癌[12]、卵巢癌[13]、前列腺癌[14]等。作者从基因表达谱交互式分析(Gene expression profiling interactive analysis, GEPIA)数据库中提取了 GRP78 在多种癌症中的表达情况，可以看出 GRP78 在绝大多数消化道肿瘤组织中异常高表达，且明显高于配对正常组织(图 2)。大多数研究表明：过表达 GRP78 可促进消化道肿瘤的发生及发展，并与临床病例特征密切相关，例如：肿瘤浸润深度、TMN 分级、淋巴结是否转移、分化程度等。此外相关研究表明，在消化道肿瘤中 GRP78 高表达患者比低表达患者具有很差的预后。为

了验证此观点，作者从 GEPIA 数据库进一步提取 GRP78 在消化道肿瘤中 Kaplan-Meier 生存曲线(图 3)，结果显示 GRP78 的表达水平与总生存期(Overall survival, OS)和无病生存期(Disease free survival, DFS)存在密切关系。以上数据表明 GRP78 可能可以作为癌症诊断的生物标志物和治疗靶点[15]。

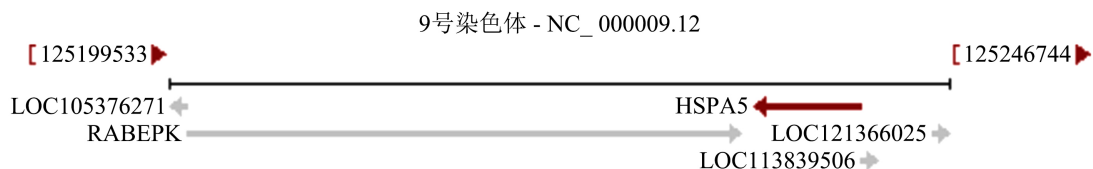
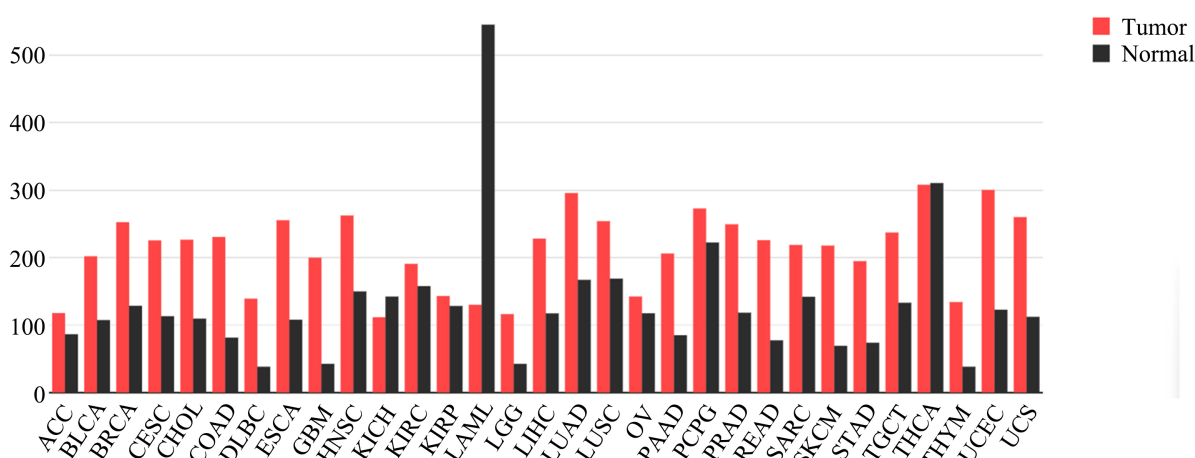


Figure 1. GRP78 is present on human chromosome 9

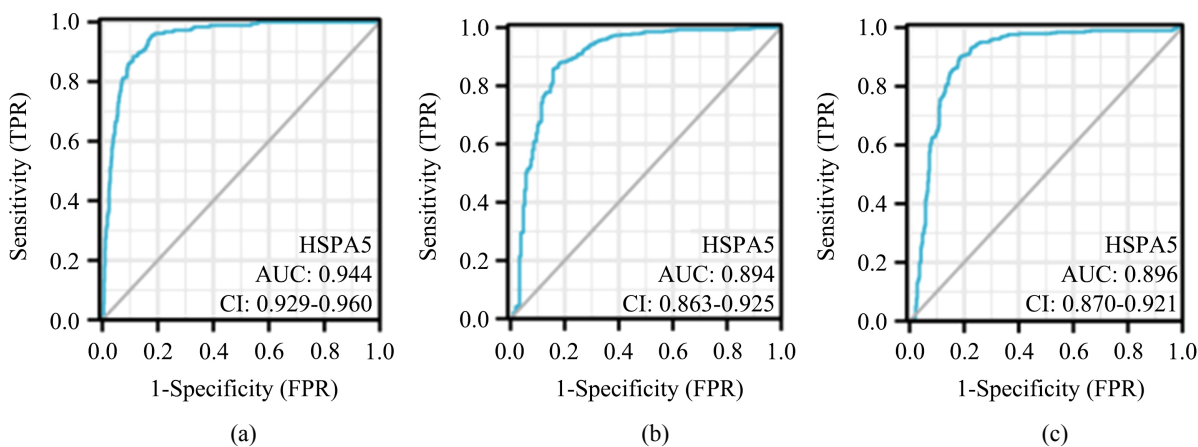
图 1. GRP78 位于人类 9 号染色体



ACC: 肾上腺皮质癌; BLCA: 膀胱尿路上皮癌; BRCA: 乳腺浸润癌; CESC: 宫颈鳞状细胞癌及宫颈内腺癌; CHOL: 胆管癌; COAD: 结肠腺癌; DLBC: 淋巴样肿瘤弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; ESCA: 食管癌; GBM: 多形性胶质母细胞瘤; HNSC: 头颈部鳞状细胞癌; KICH: 肾嫌色细胞癌; KIRC: 肾肾透明细胞癌; KIRP: 肾乳头状细胞癌; LAML: 急性髓性白血病; LGG: 脑低级胶质瘤; LIHC: 肝细胞癌; LUAD: 肺腺癌; LUSC: 肺鳞状细胞癌; OV: 卵巢浆液性囊腺癌; PAAD: 胰腺癌; PCPG: 嗜铬细胞瘤及副神经节瘤; PRAD: 前列腺腺癌; READ: 直肠癌; SARC: 肉瘤; SKCM: 皮肤黑色素瘤; STAD: 胃腺癌; TGCT: 睾丸生殖细胞肿瘤; THCA: 甲状腺癌; THYM: 胸腺瘤; UCEC: 子宫内膜癌; UCS: 子宫癌肉瘤

Figure 2. The GRP78 expression profile across relative tumor samples and paired normal tissues

图 2. 相关肿瘤样本和配对正常组织的 GRP78 表达谱



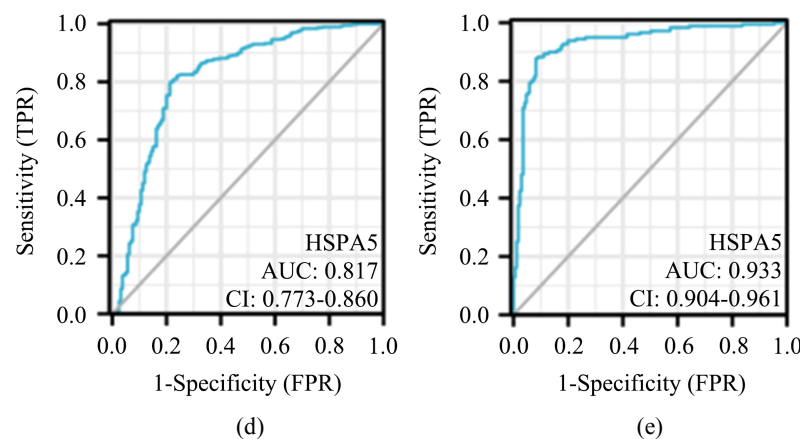


Figure 3. Gastrointestinal tumour ROC curve (a): oesophageal cancer; (b): gastric cancer; (c): colorectal cancer; (d): hepatocellular carcinoma; (e): pancreatic cancer

图 3. 消化道肿瘤 ROC 曲线(a): 食管癌; (b): 胃癌; (c): 结直肠癌; (d): 肝癌; (e): 胰腺癌

3. GRP78 在消化道肿瘤中的临床价值

3.1. GRP78 与食管癌

食道癌是世界上第八大常见恶性肿瘤，它是导致癌症死亡的第六大原因[16]。吸烟、饮酒、高脂饮食等均为其发生发展的因素危险因素。因患者术后复发率高、5 年总生存率为低于 20% [17]、以及对当前化疗药物不敏感等因素导致肿瘤患者死亡率较高。

董孝成等[18]发现 GRP78 的表达在食管癌组织中具有较高阳性率，然而在正常组织中基本呈现阴性。Peng 等[8]同时证明了这一观点，并发现其临床病理生理学特征显示：GRP78 的高表达与淋巴结转移以及肿瘤晚期相关，然而与性别、年龄、吸烟状况、饮酒量、肿瘤位置、组织学分级、肿瘤大小和肿瘤浸润无相关性。随访结果显示：与 GRP78 高表达患者相比 GRP78 低表达患者具有更好的 5 年生存率以及中位生存时间。GRP78 高表达与淋巴结是否转移以及临床进展有关，可作为食管鳞状细胞癌(Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者总生存期(Overall survival, OS)的独立预后因素。表明 GRP78 可作为 ESCC 患者一种新的预后标志物从而判断 ESCC 患者的预后情况。2020 年彭蓉等[19]发现在食管癌组织及细胞中 GRP78 的表达高于癌旁组织及正常细胞。且表明 GRP78 高表达率与临床分期、分化程度、病理类型有关。随访结果发现：GRP78 低表达组术后 3 年生存率高于 GRP78 高表达组。更加进一步证实了上述观点。

肿瘤细胞的侵袭和转移取决于基底膜和细胞外基质 ECM 的降解，基质金属蛋白酶 2 (Matrix metalloproteinase 2, MMP2)和基质金属蛋白酶 9 (Matrix metalloproteinase 9, MMP9)作为 ECM 主要降解蛋白酶。Zhao 等[20]发现当 GRP78 减少时，MMP2 和 MMP9 的表达同时下调，然而 E-钙粘蛋白和 twist 的表达并没有显著变化。这一发现表明，GRP78 可能通过影响 ESCC 细胞中 MMP-2 和 MMP-9 的表达来抑制转移。Peng 等[8]同时发现 GRP78 可促进 ESCC 细胞的侵袭和迁移，这一发现与 Zhao 等人的研究结果一样。然而其相关机制作者并没有阐明，需要进一步研究。另一项研究[21]发现过表达 GRP78 增加了胃癌细胞从 G1 期进入 S 期和 G2/M 期，且增殖效率以及细胞克隆形成率明显提升。表明其可能通过调节细胞周期进入促进细胞的增殖。目前并没有相关研究表明 GRP78 在胃癌细胞凋亡中的研究机制，需要进一步的研究。

3.2. GRP78 与胃癌

胃癌是全球第五大常见癌症，也是第三大常见癌症死亡原因。在我国胃癌发病率呈上升状态，危害

患者健康，其是癌症相关死亡率的主要原因[22] [23]。手术切除、化疗和放疗仍然是最常见的治疗方式。然而，大多数患者确诊已为晚期，故胃癌目前存活仍较低。对于我们来说早期发现仍是一个重大挑战。已有大量报道指出，GRP78 高表达对胃癌的增殖、侵袭和转移具有一定作用，并有报道指出 GRP78 可作为胃癌的临床诊断指标[8]。

Lei 等[24]发现在胃癌组织以及胃癌细胞中 GRP78 阳性表达显著高于正常组织。其临床病理生理学特征显示 GRP78 表达与浸润深度、分化水平和疾病阶段显著相关。此外，有淋巴结转移患者的 GRP78 表达率高于无淋巴结转移患者。并且发现通过下调 GRP78 可以发现在 G1 期显著抑制了胃癌细胞的增殖，然而过表达 GRP78 显著增加了 G1 期的细胞增殖。这些结果表明，GRP78 可以促进胃癌细胞的增殖。

磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/AKT (蛋白激酶 B)信号通路在细胞增殖、分化以及凋亡中发挥着重要作用。Jin 等[25]研究发现 KIAA1324 降低了 MNK45 细胞中 AKT 的磷酸化。这一现象可能与 GRP78 和 KIAA1324 相互作用有关。研究还发现 KIAA1324 可通过抑制 GRP78 诱导胃癌细胞凋亡，抑制胃癌细胞和肿瘤的生长。细胞周期蛋白 D1 是细胞周期进程的重要介导因子。ON-013100 是一种抑制细胞周期蛋白 D1 表达的化合物，显示出强大的抗癌活性。Wang 等[26]发现 GRP78 和 ON-013100 具有相似的效应以及 NLRP6 可以和 GRP78 可以通过 PYD 结构域结合、GRP78 的 SBD 结构域和 NLRP6 之间可以相互作用。表明过表达 GRP78 可以介导 NLRP6 上调细胞周期 D1 的表达和迁移、促进胃癌细胞的增殖及抑制细胞凋亡。且免疫组化染色结果显示，胃癌组织中 GRP78 蛋白表达上调，这与之前研究结果一致[27]。相关研究[28]通过构建 GRP78 特异性的真核 RNA 干扰表达载体，分析 GRP78 沉默对人胃癌 SGC-7901 细胞系的影响。结果表明，转染 psiSTRIKE/Grp78 后，GRP78 mRNA 和蛋白的表达显著降低。表明 GRP78 表达的降低可能会抑制晚期胃癌的进展，并可能增加癌细胞对化疗的敏感性。另一项研究[29]表明：纤溶酶原 kringle 5 通过下调细胞外调节蛋白激酶的磷酸化从而降低 GRP78 的表达，进一步导致了 caspase-7 的裂解和肿瘤细胞凋亡。表明纤溶酶原 kringle 5 可以通过调节 GRP78 的表达从而抑制胃癌细胞的生长。在预后方面[30]，相关结果显示：GRP78 表达阴性的患者的生存时间显著长于 GRP78 表达阳性的患者。这表明胃癌组织中的 GRP78 表达与胃癌预后有关，GRP78 可能成为检测胃癌患者病情以及评估胃癌患者预后的重要指标。另一项研究[31]通过 ELISA 法检测胃癌患者血清和正常血清中抗 GRP78 抗体频率，结果表明胃癌患者中 GRP78 自身抗体高于正常血清。提示抗 GRP78 可能是诊断胃癌的一个潜在生物标志物。然而这项研究只是评估了抗 GRP78 抗体的性能区分胃癌患者和正常人，无法鉴别与胃炎、癌前病变等其他类型疾病，还需进一步研究。因此，探究 GRP78 在胃癌中的作用机制，有望成为 GC 早期诊断的新型标志物及治疗的潜在靶点。

3.3. GRP78 与结直肠癌

结直肠癌是最常见的癌症之一，它是导致全球癌症死亡的第二大原因[32]。尽管 90%的早期结直肠癌患者可以通过手术治愈[33]，但诊断为晚期的患者预后较差[34]。虽然目前结直肠癌的诊断和治疗有了一定进展，但是结直肠癌筛查检查仍然非常有限[35]，因此有必要去寻找反映结直肠癌进程的生物标志物，这对结直肠癌的早期诊断和治疗具有重要意义。

Xing 等[36]通过免疫组化分析了 GRP78 在人结直肠癌标本表达明显高于正常组织，并通过构建 shRNA-GRP78 质粒发现不仅有效的抑制了 RKO 细胞增殖并且还诱导了细胞凋亡。胡邱宇等[37]通过 GRP78 与大肠癌的 meta 分析表明：GRP78 表达阳性率与大肠癌患者的淋巴结是否转移，是否远处转移具有显著的正相关性，但是与大肠癌的不同组织学分化程度呈显著的负相关性。一项体外实验表明[35]：阿司匹林可以通过调控 PI3K/Akt/Raptor 途径去抑制 PIK3CA 突变的 CRC 细胞增殖，并且诱导 PIK3CA 突变的 CRC 细胞凋亡，增强细胞自噬。Gong 等[38]发现 Bcl-2 可以通过降低黄连素去增加 Bax 的表达，

但是这条途径可以通过 BIX 诱导的结直肠癌的 GPR78 的过表达被消减。因此说明黄连素可以通过下调 GRP78 的表达来抑制结直肠癌细胞(SW480)的增殖和迁移。邢智伟等[39]发现 miR-340 能够直接靶向 GRP78 来促进 COLO-205 细胞的凋亡, 并抑制结直肠癌的增殖、迁移和侵袭。Li 等[40]发现表面 GRP78 可能通过与 uPA-uPAR 蛋白酶系统的结合介导促进了 CRC 细胞的侵袭, 并且表面 GRP78 可通过调节 CRC 细胞与基质的粘附以及调节 ECM 的降解从而促进 CRC 细胞的迁移和侵袭。在结直肠癌患者对化疗药物的反应中, 相关研究表明[41]可以通过增加 ATAD3A 去稳定 GRP78 的表达为了蛋白质保持折叠并减轻 ER 应激, 从而降低免疫原性和抗肿瘤免疫力。以及 Chern 等[42]发现 SPARC 通过增强 ER 应激信号与 GRP78 相互作用可以促进化疗后细胞死亡。另一项研究表明[43] GRP78 的高表达与化疗后结直肠癌患者的预后相关。这些结果为结直肠癌提供了一种新的生物标志物, 对于结直肠癌的早期诊断以及治疗具有重要意义。

3.4. GRP78 与肝癌

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是一种侵袭性恶性肿瘤, 常常发生在既往有肝炎和肝硬化病史的患者。目前, 肝细胞癌成为全球第二大癌症相关死亡原因[44]。90%的 HCC 的患者病史包括慢性肝硬化或肝炎, 我国 HCC 患者总生存期 5 年发病率低于 13% [45]。肝细胞癌的早期诊断对于患者至关重要, 并和患者预后密切相关。肝细胞癌患者的早期介入可以大大改善患者的预后。但是, 大多数肝细胞癌患者常被诊断为中晚期, 已经失去手术机会。因此, 早期诊断对于 HCC 患者的良好预后和临床结果至关重要。

国内研究表明[46] [47]: GRP78 蛋白在 HCC 组织中表达明显高于正常组织且 GRP78 表达率与患者年龄、性别无关, 但是 GRP78 蛋白阳性表达与患者术前 AFP 水平、肿瘤大小、肿瘤分化程度有关。阳媛[48]通过在 Huh7、Hep1-SK 两种肝癌细胞系中感染 GRP78 腺病毒过表达 GRP78, 探究 GRP78 在肝癌细胞增殖, 迁移, 侵袭能力中发挥的作用。其实验结果表明: GRP78 在促进肝癌细胞增殖, 迁移, 侵袭能力发挥重要作用。同时进一步在裸鼠成瘤体内实验证明, GRP78 过表达可以促进肝癌的发生, 加快肿瘤的生长速度。先前研究[49]表明 survivin 可以通过减少 GRP78 和增加波形蛋白表达来调节肝癌细胞的迁移以及抑制肝癌细胞的 EMT。Wei 等[50]同时验证了这结果, 并且发现 P4HB 可以通过下调 GRP78 表达从而促进肝癌细胞 EMT、迁移和侵袭。在 2019 年 Xiong 等[51]发现 GRP78 和 LRP6 相互作用以调节 LRP6 蛋白水平, 进而通过激活 Wnt 信号通路调节 HOXB9 促进肝癌的侵袭和迁移。揭示了对肝癌侵袭和转移的新认识, 并提出了肝癌治疗的潜在靶点。相关研究[52]证实: GRP78 可以通过激活 IKK α/β 和 IKK β 以及促进 IKK α/β 的降解释放结合的 NF- κ B 从而增加 FAT10 表达促进 HCC 的增殖。Gemma 等[53]发现肝癌细胞中过表达 CD5L 的可以通过结合 GRP78 促进肝癌细胞增殖和抗凋亡反应。在另一项研究中发现[54]: 在肝癌组织中 GRP78 表达较癌旁组织中高, 且 GRP78 高表达患者的中位总体生存时间以及中位疾病无进展生存时间明显低于 GRP78 低表达。笔者通过 TCGA 数据库进行分析发现 KM 曲线同时验证了以上观点($P < 0.05$) (图 4)。说明 GRP78 对于肝癌患者的预后有一定影响。综上所述 GRP78 在肝癌的发生、发展过程中以及肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭以及预后中起着重要作用。

3.5. GRP78 与胰腺癌

胰腺癌是人类肿瘤中恶性程度最高的肿瘤之一[55]。它主要的病理类型是导管腺癌(Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC), 约占 85% [56]。胰腺癌具有高度的侵袭性, 以高病死率、预后差为特点, 中位生存期为 3~6 个月, 目前总的 5 年生存率为 8%左右[57] [58]。尽管胰腺癌仅占有癌症发病数的 2%, 但是占癌症相关死亡人数的 5%, 在无症状癌症中居于首位[59]。因此去寻找胰腺癌肿瘤标志物尤为重要。

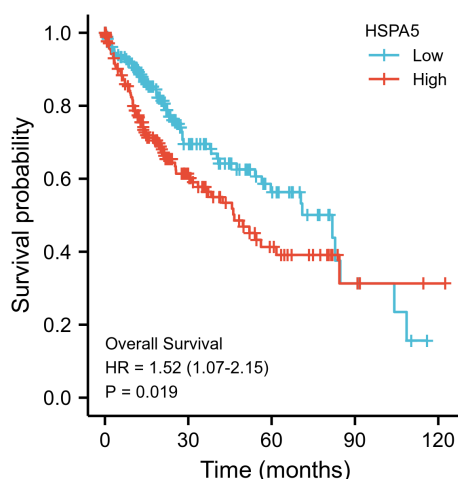


Figure 4. KM curve of GRP78 in hepatocellular carcinoma
图 4. GRP78 在肝癌中的 KM 曲线

先前研究表明[60]: GRP78 在正常胰腺组织、胰腺良性病变、胰腺癌组织中的表达依次升高。沈珊珊等[61]以及 Niu 等[62]更加证实了这一观点:GRP78 在胰腺癌组织中的表达水平明显高于癌旁正常组织。分析 GRP78 表达与胰腺癌临床病例特征关系显示:癌组织中 GRP78 蛋白表达上调和胰腺癌肿瘤直径 > 4 cm、分化程度低以及较高的 T 分期密切相关。与患者性别、年龄、肿瘤部位、N 分期及 AJCC 临床分期没有明显相关性。

另一项研究[63]表明,降低 50%的 GRP78 表达就可以抑制由 KRAS 驱动的胰腺癌小鼠模型中的肿瘤生长。Soma 等[64]证明了通过 YUM70 去抑制 GRP78 从而诱导内质网应激去介导胰腺癌细胞的凋亡。另一项研究表明[65] GRP78 的过表达可以通过增加基质金属蛋白酶的分泌和活性,以及调节细胞骨架动力学去促进胰腺癌细胞的侵袭。在一项体外研究中[62], GRP78 在 PDAC 细胞系中通过调节 CyclinD1、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4、CDK6、磷酸信号转导、转录 3 (p-STAT3)、janus 激酶 2 (JAK2)、ras 同源基因家族成员 A (RhoA)、Rho 相关激酶 1 (ROCK1)和含有蛋白 4 (Smad4)的不育 α 基序结构域来影响 PDAC 细胞的增殖、迁移和侵袭。结果数据表明,GRP78 在胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭中起关键作用,且 GRP78 的升高与胰腺癌患者的预后不良有关。这些表明,GRP78 与胰腺癌的发生、发展和预后密切相关,提示 GRP78 在胰腺癌中起着重要的作用。

4. 小结和期望

消化道肿瘤作为一种常见的恶性肿瘤,其具有强大的侵袭转移能力以及容易发生早期转移。目前,早期消化道肿瘤患者常以手术治疗为主。然而大多数患者发现病情已为中晚期失去了手术机会,化疗或放疗成为主要的治疗手段。目前虽然这些治疗的方法可以使患者获得一些生存优势,然而由于易耐药性和显著毒性,导致肿瘤的复发及转移,从而导致患者死亡。近些年来随着靶向治疗在恶性肿瘤中的不断深入研究,为越来越多的患者带来了明显的生存获益,但是目前在消化道肿瘤中靶向治疗仍需进一步的深入研究。因此,需要我们去更好地了解消化道肿瘤分子机制研究。

GRP78 作为热休克蛋白家族的一员,近年来在多种消化道肿瘤广泛过表达,大量研究表明 GRP78 是一种潜在的癌基因,通过参与细胞增殖、迁移、侵袭以及诱导凋亡,在消化道肿瘤的发生及发展中发挥着重要作用,其表达水平与肿瘤病理生理特征以及患者的预后存在着密切关系。当前研究表明,GRP78 在消化道肿瘤组织及细胞表达明显高于正常组织及细胞。此外,当前已经发表的 GRP78 与消化道肿瘤的

关系,并得出了相应的结论。然而部分研究纳入的样本量小,不具有一定的可信度。因此,在未来的研究中,应大量收集样本,多中心的进行研究增加研究结果的可信度和真实性。随着我们对 GRP78 的理解不断发展,认识到它的多方面作用不仅仅是调节内质网中的蛋白质折叠。而且可与其他因子相互作用从而影响着消化道肿瘤的发展。例如,在食管癌中 GRP78 可通过下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达抑制 ESCC 细胞转移、在胃癌中 GRP78 和 KIAA1324 相互作用从而降低了 MNK45 细胞中 AKT 的磷酸化诱导胃癌细胞凋亡以及抑制胃癌细胞和肿瘤的生长、在结直肠癌中表面 GRP78 可能通过与 uPA-uPAR 蛋白酶系统的结合介导促进了 CRC 细胞的侵袭、在肝癌中 GRP78 和 LRP6 相互作用通过激活 Wnt 信号通路调节 HOXB9 促进肝癌的侵袭和迁移等。然而,GRP78 不仅在消化道肿瘤中发挥着重要作用,在其他肿瘤的作用也是不可替代的。例如,在肺癌中[66]发现 GRP78 与 OTUD3 相互作用可抑制肺癌细胞的生长和迁移、GRP78 高度表达与预后不良有关以及 HA15 可抑制肺癌细胞中的 GRP78 从而抑制肺癌细胞增殖促进细胞凋亡[67]等。在乳腺癌中发现白桦酸(BA)可通过靶向 GRP78 介导的糖酵解和 ER 应激凋亡途径从而抑制乳腺癌转移[68]等。

综上所述,笔者结合最新的研究进展,针对不同的消化道肿瘤综述并总结了 GRP78 在其的作用及机制。展望未来,它很可能成为癌症诊断及治疗中潜在的生物标志物及治疗靶点,并作为一种新的癌症治疗选择应用于未来更多的研究中。同时目前也需要对 GRP78 在消化道肿瘤发生中的作用机制进行更多的临床研究来深入探索。

基金项目

1) 甘肃省青年科技基金计划,编号: 22JR5RA708; 2) 甘肃省人民医院 - 院内科科研青年项目,编号: 20GSSY4-12。

参考文献

- [1] Arnold, M., Abnet, C.C., Neale, R.E., *et al.* (2020) Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*, **159**, 335-349. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.068>
- [2] Feng, R.-M., Zong, Y.-N., Cao, S.-M. and Xu, R.H. (2019) Current Cancer Situation in China: Good or Bad News from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Communications*, **39**, 1-22. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0368-6>
- [3] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [4] Madhavan, S. and Nagarajan, S. (2020) GRP78 and Next Generation Cancer Hallmarks: An Underexplored Molecular Target in Cancer Chemoprevention Research. *Biochimie*, **175**, 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.05.005>
- [5] Hendershot, L.M., Valentine, V.A., Lee, A.S., Morris, S.W. and Shapiro, D.N. (1994) Localization of the Gene Encoding Human BiP/GRP78, the Endoplasmic Reticulum Cognate of the HSP70 Family, to Chromosome 9q34. *Genomics*, **20**, 281-284. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1166>
- [6] Haas, I.G. (1991) BiP—A Heat Shock Protein Involved in Immunoglobulin Chain Assembly. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, **167**, 71-82.
- [7] Hernandez, I. and Cohen, M. (2022) Linking Cell-Surface GRP78 to Cancer: From Basic Research to Clinical Value of GRP78 Antibodies. *Cancer Letters*, **524**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.10.004>
- [8] Ren, P., Chen, C., Yue, J., Zhang, J. and Yu, Z. (2017) High Expression of Glucose-Regulated Protein 78 (GRP78) Is Associated with Metastasis and Poor Prognosis in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncotargets and Therapy*, **10**, 617-625. <https://doi.org/10.2147/OTT.S123494>
- [9] Zheng, H.C., Gong, B.C. and Zhao, S. (2017) The Meta and Bioinformatics Analysis of GRP78 Expression in Gastric Cancer. *Oncotarget*, **8**, 73017-73028. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20318>
- [10] Ahmadi, A., Khansarinejad, B., Hosseinkhani, S., Ghanei, M. and Mowla, S.J. (2017) miR-199a-5p and miR-495 Target GRP78 within UPR Pathway of Lung Cancer. *Gene*, **620**, 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.03.032>
- [11] Zielinska, H.A., Daly, C.S., Alghamdi, A., *et al.* (2020) Interaction between GRP78 and IGFBP-3 Affects Tumourige-

- nesis and Prognosis in Breast Cancer Patients. *Cancers*, **12**, Article No. 3821. <https://doi.org/10.3390/cancers12123821>
- [12] Jiang, B., Zhang, R., Zhang, J., *et al.* (2019) GRP78-Targeted Ferritin Nanocaged Ultra-High Dose of Doxorubicin for Hepatocellular Carcinoma Therapy. *Theranostics*, **9**, 2167-2182. <https://doi.org/10.7150/thno.30867>
- [13] 顾雪, 余美玲, 肖成炜, 等. 葡萄糖调节蛋白 78 在卵巢癌侵袭转移中的作用[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(9): 1148-1152+1157.
- [14] Liao, Y., Liu, Y., Xia, X., *et al.* (2020) Targeting GRP78-Dependent AR-V7 Protein Degradation Overcomes Castration-Resistance in Prostate Cancer Therapy. *Theranostics*, **10**, 3366-3381. <https://doi.org/10.7150/thno.41849>
- [15] Farshbaf, M., Khosroushahi, A.Y., Mojarad-Jabali, S., *et al.* (2020) Cell Surface GRP78: An Emerging Imaging Marker and Therapeutic Target for Cancer. *Journal of Controlled Release*, **328**, 932-941. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.055>
- [16] Huang, J., Koulaouzidis, A., Marlicz, W., *et al.* (2021) Global Burden, Risk Factors, and Trends of Esophageal Cancer: An Analysis of Cancer Registries from 48 Countries. *Cancers*, **13**, Article No. 141. <https://doi.org/10.3390/cancers13010141>
- [17] 魏鹏飞, 黄辉, 陈明霞, 等. 不同部位食管癌患者放疗联合化疗的干预效果以及 3 年内发生转移的影响因素分析[J]. 中国医药, 2020, 15(6): 898-902.
- [18] 董孝成, 陈绍森, 赵恩亮. 不同组织学类型食管癌 GRP78 的表达及其临床病理特征的相关性研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(9): 1030-1031.
- [19] 彭蓉, 娜吧错, 益西卓呷. 不同病理类型食管癌 GRP78、GRP94 表达及与预后的关系分析[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(7): 22-26.
- [20] Zhao, G., Kang, J., Jiao, K., *et al.* (2015) High Expression of GRP78 Promotes Invasion and Metastases in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Digestive Diseases and Sciences*, **60**, 2690-2699. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3689-6>
- [21] 丁伟超, 马岩岩, 邱贤秀, 王绍祥, 王莹, 任哲. GRP78 在食管癌细胞 ECA-109 增殖过程中的功能研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2013, 35(1): 41-46.
- [22] Diamantis, A., Samara, A.A., Baloyiannis, I., *et al.* (2021) Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) and Synchronous Intra-Abdominal Liposarcoma: A Report of Two Rare Cases and Literature Review. *International Journal of Surgical Oncology*, **2021**, Article ID: 2626635. <https://doi.org/10.1155/2021/2626635>
- [23] Etemadi, A., Safiri, S., Sepanlou, S.G., *et al.* (2020) The Global, Regional, and National Burden of Stomach Cancer in 195 Countries, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **5**, 42-54. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30328-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30328-0)
- [24] Yang, L., Yang, S., Liu, J., *et al.* (2014) Expression of GRP78 Predicts Taxane-Based Therapeutic Resistance and Recurrence of Human Gastric Cancer. *Experimental and Molecular Pathology*, **96**, 235-241. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.02.011>
- [25] Kang, J.M., Park, S., Kim, S.J., *et al.* (2015) KIAA1324 Suppresses Gastric Cancer Regression by Inhibiting the Oncoprotein GRP78. *Cancer Research*, **75**, 3087-3097. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3751>
- [26] Wang, X., Wu, X., Wang, Q., *et al.* (2020) NLRP6 Suppresses Gastric Cancer Growth via GRP78 Ubiquitination. *Experimental Cell Research*, **395**, Article ID: 112177. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112177>
- [27] Zhang, J., Jiang, Y., Jia, Z., *et al.* (2006) Association of Elevated GRP78 Expression with Increased Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis in Patients with Gastric Cancer. *Clinical & Experimental Metastasis*, **23**, 401-410. <https://doi.org/10.1007/s10585-006-9051-9>
- [28] Zhang, X., Zhang, L., Wang, S., Wu, D. and Yang, W. (2015) Decreased Functional Expression of Grp78 and Grp94 Inhibits Proliferation and Attenuates Apoptosis in a Human Gastric Cancer Cell Line *In Vitro*. *Oncology Letters*, **9**, 1181-1186. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2831>
- [29] Fang, S., Hong, H., Li, L., *et al.* (2017) Plasminogen Kringle 5 Suppresses Gastric Cancer via Regulating HIF-1 α and GRP78. *Cell Death & Disease*, **8**, e3144. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.528>
- [30] 仲杨. 葡萄糖调节蛋白-78 在胃癌组织中的表达变化及其意义[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(20): 2470-2473.
- [31] Qin, J., Yang, Q., Ye, H., *et al.* (2020) Using Serological Proteome Analysis to Identify and Evaluate Anti-GRP78 Autoantibody as Biomarker in the Detection of Gastric Cancer. *Journal of Oncology*, **2020**, Article ID: 9430737. <https://doi.org/10.1155/2020/9430737>
- [32] Rasool, M., Malik, A., Waquar, S., *et al.* (2021) Assessment of Clinical Variables as Predictive Markers in the Development and Progression of Colorectal Cancer. *Bioengineered*, **12**, 2288-2298. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1933680>
- [33] Ji, D., Zhan, T., Li, M., *et al.* (2018) Enhancement of Sensitivity to Chemo/Radiation Therapy by Using miR-15b

- against *DCLK1* in Colorectal Cancer. *Stem Cell Reports*, **11**, 1506-1522. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.10.015>
- [34] Petrik, A.F., Green, B.B., Vollmer, W.M., *et al.* (2016) The Validation of Electronic Health Records in Accurately Identifying Patients Eligible for Colorectal Cancer Screening in Safety Net Clinics. *Family Practice*, **33**, 639-643. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw065>
- [35] Chen, Z., Wang, C., Dong, H., *et al.* (2020) Aspirin Has a Better Effect on PIK3CA Mutant Colorectal Cancer Cells by PI3K/Akt/Raptor Pathway. *Molecular Medicine*, **26**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-0139-5>
- [36] Xing, X., Li, Y., Liu, H., Wang, L. and Sun, L. (2011) Glucose Regulated Protein 78 (GRP78) Is Overexpressed in Colorectal Carcinoma and Regulates Colorectal Carcinoma Cell Growth and Apoptosis. *Acta Histochemica*, **113**, 777-782. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2010.11.006>
- [37] 胡邱宇, 王强, 李喜霞, 吴清明. 葡萄糖调节蛋白 78 表达水平与大肠癌关系的 Meta 分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(6): 743-749.
- [38] Gong, C., Hu, X., Xu, Y., *et al.* (2020) Berberine Inhibits Proliferation and Migration of Colorectal Cancer Cells by Downregulation of GRP78. *Anti-Cancer Drugs*, **31**, 141-149. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000835>
- [39] 邢智伟, 乔晓娟, 马补换, 等. miR-340 通过靶向 GRP78 促进结直肠癌细胞凋亡并抑制其增殖、迁移和侵袭[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, 37(4): 516-523.
- [40] Li, Z., Zhang, L., Zhao, Y., *et al.* (2013) Cell-Surface GRP78 Facilitates Colorectal Cancer Cell Migration and Invasion. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **45**, 987-994.
- [41] Huang, K.C., Chiang, S.F., Yang, P.C., *et al.* (2021) ATAD3A Stabilizes GRP78 to Suppress ER Stress for Acquired Chemoresistance in Colorectal Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 6481-6495. <https://doi.org/10.1002/jcp.30323>
- [42] Chern, Y.J., Wong, J.C.T., Cheng, G.S.W., *et al.* (2019) The Interaction between SPARC and GRP78 Interferes with ER Stress Signaling and Potentiates Apoptosis via PERK/eIF2 α and IRE1 α /XBP-1 in Colorectal Cancer. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 504. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1687-x>
- [43] Mhaidat, N.M., Alzoubi, K.H., Almomani, N. and Khabour, O. (2015) Expression of Glucose Regulated Protein 78 (GRP78) Determines Colorectal Cancer Response to Chemotherapy. *Cancer Biomarkers*, **15**, 197-203. <https://doi.org/10.3233/CBM-140454>
- [44] Forner, A., Llovet, J.M. and Bruix, J. (2012) Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet*, **379**, 1245-1255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61347-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61347-0)
- [45] Craig, A.J., von Felden, J., Garcia-Lezana, T., Sarcognato, S. and Villanueva, A. (2020) Tumour Evolution in Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 139-152. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0229-4>
- [46] 赵玮. GRP78 及 COX-2 在肝癌组织中的表达及其相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [47] 曾经章, 杨勤, 谢汝佳, 等. 肝细胞癌组织中 GRP78 和 p-PERK 蛋白的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(5): 517-523.
- [48] 阳媛. GRP78 促进肝癌细胞增殖迁移侵袭的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [49] Tai, C.J., Chin-Sheng, H., Kuo, L.J., *et al.* (2012) Survivin-Mediated Cancer Cell Migration through GRP78 and Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Marker Expression in Mahlavu Cells. *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 336-343. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1692-5>
- [50] Xia, W., Zhuang, J., Wang, G., *et al.* (2017) P4HB Promotes HCC Tumorigenesis through Downregulation of GRP78 and Subsequent Upregulation of Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Oncotarget*, **8**, 8512-8521. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14337>
- [51] Xiong, H., Xiao, H., Luo, C., *et al.* (2019) GRP78 Activates the Wnt/HOXB9 Pathway to Promote Invasion and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma by Chaperoning LRP6. *Experimental Cell Research*, **383**, Article ID: 111493. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.07.006>
- [52] Luo, C., Xiong, H., Chen, L., *et al.* (2018) GRP78 Promotes Hepatocellular Carcinoma Proliferation by Increasing FAT10 Expression through the NF- κ B Pathway. *Experimental Cell Research*, **365**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.02.007>
- [53] Aran, G., Sanjurjo, L., Bárcena, C., *et al.* (2018) CD5L Is Upregulated in Hepatocellular Carcinoma and Promotes Liver Cancer Cell Proliferation and Antiapoptotic Responses by Binding to HSPA5 (GRP78). *The FASEB Journal*, **32**, 3878-3891. <https://doi.org/10.1096/fj.201700941RR>
- [54] 马海东, 曹洁, 高龙, 付文康, 等. 葡萄糖调节蛋白 78 对肝癌预后及肿瘤细胞增殖的影响[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(12): 1294-1305.
- [55] Zhou, B., Xu, J.W., Cheng, Y.G., *et al.* (2017) Early Detection of Pancreatic Cancer: Where Are We Now and Where

- Are We Going? *International Journal of Cancer*, **141**, 231-241. <https://doi.org/10.1002/ijc.30670>
- [56] Ilic, M. and Ilic, I. (2016) Epidemiology of Pancreatic Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 9694-9705. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i44.9694>
- [57] Lin, Q.-J., Yang, F., Jin, C. and Fu, D.-L. (2015) Current Status and Progress of Pancreatic Cancer in China. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 7988-8003. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.7988>
- [58] Ansari, D., Tingstedt, B., Andersson, B., *et al.* (2016) Pancreatic Cancer: Yesterday, Today and Tomorrow. *Future Oncology*, **12**, 1929-1946. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0010>
- [59] Goral, V. (2015) Pancreatic Cancer: Pathogenesis and Diagnosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, 5619-5624. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.14.5619>
- [60] 杜进兵, 李清华. GRP78 蛋白在胰腺癌中的表达及对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响研究[J]. 中国医学装备, 2014, 11(8): 47-51.
- [61] 沈珊珊, 蒋廷页, 杨天宇, 等. 胰腺癌中 GRP78 表达及其对预后的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(12): 1393-1396.
- [62] Niu, Z., Wang, M., Zhou, L., *et al.* (2015) Elevated GRP78 Expression Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Pancreatic Cancer. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 16067. <https://doi.org/10.1038/srep16067>
- [63] Shen, J., Ha, D.P., Zhu, G., *et al.* (2017) GRP78 Haploinsufficiency Suppresses Acinar-to-Ductal Metaplasia, Signaling, and Mutant *Kras*-Driven Pancreatic Tumorigenesis in Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **14**, E4020-E4029. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616060114>
- [64] Samanta, S., Yang, S., Debnath, B., *et al.* (2021) The Hydroxyquinoline Analogue YUM70 Inhibits GRP78 to Induce ER Stress—Mediated Apoptosis in Pancreatic Cancer. *Cancer Research*, **81**, 1883-1895. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1540>
- [65] Yuan, X.P., Dong, M., Li, X. and Zhou, J.P. (2015) GRP78 Promotes the Invasion of Pancreatic Cancer Cells by FAK and JNK. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **398**, 55-62. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-2204-2>
- [66] Du, T., Li, H., Fan, Y., *et al.* (2019) The Deubiquitylase OTUD3 Stabilizes GRP78 and Promotes Lung Tumorigenesis. *Nature Communications*, **10**, Article No. 2914. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10824-7>
- [67] Wu, J., Wu, Y. and Lian, X. (2020) Targeted Inhibition of GRP78 by HA15 Promotes Apoptosis of Lung Cancer Cells Accompanied by ER Stress and Autophagy. *Biology Open*, **9**, Article ID: bio053298. <https://doi.org/10.1242/bio.053298>
- [68] Zheng, Y., Liu, P., Wang, N., *et al.* (2019) Betulinic Acid Suppresses Breast Cancer Metastasis by Targeting GRP78-Mediated Glycolysis and ER Stress Apoptotic Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 8781690. <https://doi.org/10.1155/2019/8781690>