

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201010.1128.008.html\(2020-10-10\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201010.1128.008.html(2020-10-10))

内质网氧化还原蛋白 1 及其与肿瘤关系的研究进展*

吴 敏 综述,黄尤光[△] 审校

(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院肿瘤研究所 650118)

[摘要] 内质网氧化还原蛋白 1(ERO1)是细胞蛋白折叠的关键分子,在细胞正常生理活动中发挥重要的作用。近年研究发现,ERO1 在多种类型的肿瘤组织和细胞系中高表达,其表达水平与肿瘤的发生发展及患者预后密切相关。本文就 ERO1 的生物学特性及其与肿瘤关系的研究进展进行综述,展望 ERO1 作为临床防治肿瘤的一个新靶点。

[关键词] 内质网氧化还原蛋白 1;肿瘤;恶性生物学行为;作用机制

[中图分类号] R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)06-1048-05

Research progress of endoplasmic reticulum oxidoreductin

ERO1 and its relationship with tumor*

WU Min, HUANG Youguang[△]

(Cancer Research Institute, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University/
Yunnan Cancer Hospital, Kunming, Yunnan 650118, China)

[Abstract] Endoplasmic reticulum redox protein 1 (ERO1) is a key molecular in cell protein folding and plays an important role in the normal physiological activities of cells. Recent studies have found that ERO1 was highly expressed in various types of tumor tissues and cell lines, and its expression level was closely related to the occurrence and development of tumors and the prognosis of patients. This article reviewed the research progress of the biological characteristics of ERO1 and its relationship with tumors, and prospected that ERO1 intervention could be used as a new intervention strategy for clinical prevention and treatment of tumors.

[Key words] endoplasmic reticulum oxidoreductin 1; tumors; malignant biological behavior; mechanism

恶性肿瘤已经成为威胁人类生命健康的主要公共卫生问题之一,据美国最新癌症数据显示,2020 年美国将有 1 806 590 例新发癌症患者和 606 520 例癌症死亡患者^[1]。随着恶性肿瘤发病率和病死率的持续攀升,且缺乏有效的干预策略以提高患者的生存率,因此寻找新的治疗靶点已经成为近年来的研究热点。近年来研究表明,内质网氧化还原蛋白 1(endoplasmic reticulum oxidoreductin 1, ERO1)在多种类型的肿瘤组织和细胞系中高表达,且与肿瘤患者的不良预后有关,还与肿瘤的恶性生物学行为密切相关^[2-5],因而深入研究 ERO1 与肿瘤的关系,或将成为新的肿瘤治疗干预靶点。

1 ERO1 家族概述

ERO1 是一种与内质网(endoplasmic reticulum, ER)膜腔紧密结合的糖基化黄素酶,其主要作用是参

与二硫键的形成,从而维持蛋白质的正确折叠,其基因定位于 14 号染色体上,基因组序列含有 16 个外显子和 15 个内含子^[6-7]。在哺乳动物中有两个与酵母 ERO1p 同源的蛋白质,称为 ERO1 α 和 ERO1 β 。ERO1 α 和 ERO1 β 显示出不同的组织分布,ERO1 α 在人体的多种组织中均有表达,而 ERO1 β 主要在分泌组织中高表达,如胰腺和胃^[8]。此外,二者在转录调控中也显示出一定差异:ERO1 α 由低氧条件诱导,而 ERO1 β 表达由未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)优先诱导^[9],表明 ERO1 的激活有一定程度的选择性。

2 ERO1 的生物学功能

蛋白质的氧化折叠主要发生在真核细胞 ER 中,是新生肽链折叠成天然蛋白形成正确二硫化物的过程。二硫键的形成对于维系分泌蛋白和膜结合蛋白

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81660417)。 作者简介:吴敏(1995—),在读硕士研究生,主要从事肿瘤分子标志物的研究。 [△]

通信作者, E-mail: huangyouguang2008@126.com。

的结构和功能至关重要,且二硫键的错配会显著增加未折叠蛋白反应的发生,而真核生物内质网中二硫键形成的两个主要参与者是二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)和 ERO1^[10]。PDI 可直接催化还原底物中二硫化物的形成,并且可以通过异构化反应将非天然二硫键转化为天然二硫键,从而纠正蛋白质的错误折叠^[11]。ERO1 可氧化被还原的 PDI 结构域^[12],使蛋白质氧化折叠开始新的循环,并通过其非共价结合的黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD),将电子转移到分子氧,产生 H₂O₂^[11,13]。此外,有研究表明 ERO1 除了参与蛋白质二硫键的形成,还参与代谢的调节,比如促进睾丸激素的分泌、调节类固醇的生成和胰岛素分泌^[9,14-15]。

3 ERO1 在肿瘤中的表达及与预后的关系

新近研究表明,相较于正常细胞和组织中的 ERO1 水平,ERO1 在肝癌、胰腺癌、胆管癌、宫颈癌、乳腺癌等多种类型的癌细胞和癌组织中高表达,且与肿瘤患者的不良预后密切相关^[2-5,16]。ZHANG 等^[17]对 205 例胰腺导管腺癌患者的癌组织标本和癌旁组织标本进行分析后发现,ERO1 高表达的胰腺导管腺癌患者总生存率显著低于 ERO1 低表达患者,且 ERO1 的表达与肿瘤的大小和组织学分化密切相关。YAN 等^[4]收集了 186 例胆管癌组织标本和 36 例癌旁组织标本,发现 ERO1 在胆管癌组织中的阳性表达率为 84.9%,而在癌旁组织中表达率为 0,进一步对 ERO1 表达与临床病理和患者预后进行相关分析后表明,ERO1 的高表达与临床分期和病理分期密切相关,且 ERO1 的表达是胆管癌患者生存的独立危险因素。同样地,YANG 等^[2]收集了 114 例原发性肝癌患者的术后癌组织和癌旁组织,发现肿瘤组织中的 ERO1 α mRNA 和蛋白水平明显高于癌旁组织,且 ERO1 α 高表达的肝癌患者 5 年总生存期较 ERO1 α 低表达的肝癌患者低,无复发、生存期缩短,此外经 RT-qPCR 检测后发现 ERO1 α 高表达与肿瘤转移显著相关。综上,ERO1 在肿瘤组织中高表达,且与肿瘤患者预后密切相关,提示 ERO1 也许可作为肿瘤患者预后新的生物标志物。

4 ERO1 表达对肿瘤细胞恶性生物学行为的影响

肿瘤细胞的过度增殖、高度迁移、侵袭和转移能力是恶性肿瘤的主要特征,也是恶性肿瘤患者不良预后的主要原因之一。已有研究表明实体肿瘤中大多都存在低氧的微环境,其有助于肿瘤细胞的侵袭和转移,同时容易产生耐药性,进而限制了抗肿瘤疗效^[18-19],而 ERO1 α 在缺氧条件下其表达可显著升高^[20]。

4.1 ERO1 表达与肿瘤细胞增殖和凋亡

ZHANG 等^[5]研究表明,敲低宫颈癌 HeLa 细胞

中 ERO1 α 的表达会明显抑制 HeLa 细胞的增殖,使 HeLa 细胞周期被阻滞于 G₁ 期。GUPTA 等^[3]使用 CRISPR/Cas 基因组编辑技术沉默胰腺癌细胞中 ERO1 α 的表达后,发现胰腺癌细胞的增殖能力显著降低,且明显抑制了胰腺癌细胞的克隆形成能力,进一步建立裸鼠皮下成瘤模型后,发现沉默 ERO1 α 表达组的裸鼠其皮下成瘤能力较未沉默组显著降低。此外,笔者团队经过前期研究同样发现,敲低结肠癌细胞中的 ERO1 α 的表达可以抑制结肠癌细胞的增殖,同时可以显著促进结肠癌细胞的凋亡^[21]。上述体外和体内实验结果均表明,ERO1 的表达不仅可以促进肿瘤细胞增殖,还可以抑制肿瘤细胞的凋亡,从而促进肿瘤细胞存活。

4.2 ERO1 表达与肿瘤细胞迁移、侵袭和转移

YANG 等^[2]通过细胞划痕、Transwell 迁移和侵袭实验表明,敲低肝癌细胞中 ERO1 α 的表达后,可以显著抑制肝癌细胞的迁移和侵袭能力。HAN 等^[22]研究表明敲低胰腺癌细胞中 ERO1 的表达时,胰腺癌细胞的迁移和侵袭能力明显降低,进一步检测了裸鼠皮下移植瘤组织中侵袭、转移相关蛋白 MMP-2 和 MMP-9 表达后发现,敲低 ERO1 抑制了 MMP-2 和 MMP-9 的表达。此外,体内动物实验也同样表明,与注射了野生型乳腺癌细胞的小鼠相比,注射了敲低 ERO1 α 表达的乳腺癌细胞的小鼠,其体内肿瘤生长延迟,且体内肿瘤的肺转移数也显著降低^[23]。综上所述,ERO1 的高表达显著促进肿瘤细胞发生恶性迁移、侵袭和转移,深入研究 ERO1 与肿瘤发生发展间的关系及具体机制,靶向 ERO1 可有望成为恶性肿瘤治疗的潜在新策略。

5 ERO1 在肿瘤发生发展中的作用机制

5.1 ERO1 调控肿瘤血管生成

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种高度特异性促血管内皮细胞生长的因子,其在促进肿瘤新生血管的生成中发挥重要作用,而新生血管的生成是恶性肿瘤具有侵袭性的重要标志之一。TANAKA 等^[16]分别将低表达 ERO1 α 的乳腺癌细胞和过表达 ERO1 α 的乳腺癌细胞注入小鼠乳腺后,发现过表达 ERO1 α 显著增加了肿瘤组织中血管的数量,而敲低 ERO1 α 的表达则明显抑制了肿瘤血管的生成。KUTOMI 等^[23]敲低乳腺癌细胞中 ERO1 α 的表达后,发现乳腺癌细胞分泌的 VEGF 明显减少。此外,YANG 等^[2]检测了肝癌组织中的 VEGF 表达,发现 VEGF 水平与肝癌发生转移密切相关,且转移性肝癌标本中 VEGF 水平上调与 ERO1 α 过表达呈正相关,同时进一步分析发现 ERO1 α 低表达的肝癌细胞其 VEGF 的 mRNA 和蛋白表达水平明显低于过表达 ERO1 α 的肝癌细胞,且

发现了 ERO1 α 可通过 S1PR1/STAT3/VEGF-A 信号通路促进血管生成。ERO1 主要参与二硫键的形成,而 VEGF 需要形成二硫键以发挥其生物活性,因此,ERO1 与肿瘤血管的生成密切相关,且 ERO1 不仅通过介导 VEGF 的氧化蛋白折叠来发挥作用,还通过增加 VEGF 的 mRNA 表达来增加 VEGF 的分泌。

5.2 ERO1 调控肿瘤上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)

EMT 在肿瘤恶性进展中发挥重要作用,EMT 不仅会促进肿瘤发生侵袭和转移,同时还会增加肿瘤对临床干预的耐受^[24]。有研究表明在肝癌细胞中敲低 ERO1 α 的表达后,EMT 相关蛋白 E-钙黏蛋白表达水平升高,而波形蛋白(Vimentin)和锌指转录因子 Snail2 表达水平降低,且在过表达 ERO1 α 的肝癌细胞中得到相反的结果,同样地在 ERO1 α 低表达和过表达的肝癌细胞免疫荧光显示出相同的结果^[2]。TAKEI 等^[7]敲低结肠癌细胞中 ERO1 α 的表达后,发现 E-钙黏蛋白表达增加,而锌指转录因子 Snail 的表达及整合素连接激酶 1(ILK1)的表达减少。ZHANG 等^[5]的实验同样表明在宫颈癌细胞中敲低 ERO1 α 的表达后,EMT 促进蛋白的表达水平明显降低,且用活性氧清除剂 N-乙酰半胱氨酸处理宫颈癌细胞后,发现其抑制了 ERO1 α 过表达触发的 EMT 信号传导现象,表明了 ERO1 α 可能通过其副产物以增强肿瘤细胞发生 EMT。以上实验结果提示,ERO1 通过参与肿瘤细胞 EMT 过程的调控,从而促进肿瘤细胞侵袭和转移。

5.3 ERO1 调控肿瘤免疫

在生理条件下,机体的免疫系统可以及时识别并清除肿瘤细胞,而恶性肿瘤却能够采用不同生存策略,在抗肿瘤免疫应答的各阶段得以幸存,但其具体的调控机制目前尚未完全明确。有研究表明肿瘤细胞中高表达的 ERO1 α 促进了粒细胞集落刺激因子(G-CSF),趋化因子 CXCL1 和 CXCL2 的氧化折叠,用于诱导和募集多核型髓源抑制性细胞,从而抑制抗肿瘤 T 细胞介导的免疫应答^[25]。TANAKA 等^[26]研究表明 ERO1 α 不仅可以通过促进程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1,PD-L1)的氧化蛋白折叠来上调 PD-L1 的表达,还可通过 ERO1 α 产生 ROS 从而上调缺氧诱导因子-1 α 的表达水平,导致 PD-L1 mRNA 的表达增加,而 PD-L1 在肿瘤发生免疫逃逸中起关键作用。综上,ERO1 在调控肿瘤免疫的过程中发挥着重要作用,ERO1 的过表达不仅促进了肿瘤细胞免疫逃逸,且可通过抑制抗肿瘤 T 细胞的免疫应答来促进体内肿瘤生长,这为建立有效的肿瘤免疫治疗提供了新思路。

5.4 其他作用机制

整合素 β 1 是整合素的亚家族之一,主要介导细胞与细胞外基质间的信号传递,且参与恶性肿瘤的侵袭和转移^[27]。TAKEI 等^[7]发现在缺氧条件下,敲低 ERO1 α 在结直肠癌细胞中的表达会影响整合素 β 1 的 N-糖基化和膜转运,导致肿瘤细胞表面的整合素 β 1 表达减少,从而使 ERO1 α 低表达的肿瘤细胞表现出更高的接触抑制特性,提示在缺氧条件下 ERO1 α 通过调控整合素信号传导,使肿瘤细胞失去接触抑制的特性。Akt/mTOR 信号通路在肿瘤细胞的增殖、侵袭和凋亡等过程中发挥重要作用。YAN 等^[4]研究表明在沉默胆管癌细胞中 ERO1 α 的表达后,AKT/mTOR 信号通路的效应蛋白 p-Akt、p-4EBP1 和 p-S6 的表达明显降低,在过表达 ERO1 α 的细胞中得到相反的结果,且在进一步使用 Akt 通路抑制剂以后,发现 ERO1 α 的蛋白水平无明显改变,提示了 ERO1 α 是 Akt/mTOR 信号通路的上游调控分子,ERO1 α 可通过调控 Akt/mTOR 信号通路促进恶性肿瘤的进展。JNK 信号通路是丝裂原活化蛋白激酶三大主要信号通路之一,主要参与调控细胞周期、增殖和凋亡等生理及病理过程^[28]。SEOL 等^[29]敲低胃癌细胞中 ERO1 的表达后,JNK 的磷酸化明显降低,表明敲低 ERO1 表达对 JNK 信号通路有抑制作用,提示 ERO1 可能通过调控 JNK 信号通路的活化,以调节肿瘤的发生发展。此外,有研究表明在胰腺癌细胞中过表达 ERO1 激活了 Wnt/catenin 信号通路,并上调 Wnt/catenin 信号通路的相关靶蛋白,从而调节胰腺癌的进展^[22]。综上,ERO1 可能通过调控多条信号通路,从而调节肿瘤的恶性进展过程,但具体机制有待进一步研究。

6 ERO1 表达与肿瘤耐药关系

目前,化疗是治疗恶性肿瘤的主要治疗方法之一,但随着化疗耐药不断增加,肿瘤耐药性已经成为当今全世界都亟待解决的一个问题。研究表明通过沉默胃癌细胞中 ERO1 的表达,可明显增加胃癌细胞对 5-氟尿嘧啶和紫杉醇的敏感性,显著增强抗肿瘤疗效^[29]。此外,HAYES 等^[30]对 76 例接受地塞米松治疗和 188 例接受硼替佐米治疗的多发性骨髓瘤患者的分析表明,在同样接受地塞米松和硼替佐米治疗的情况下,ERO1 高表达的多发性骨髓瘤患者其总生存期明显低于 ERO1 低表达的患者。这些结果提示,ERO1 可能是肿瘤发生耐药性的原因之一,且与药物本身的作用机制无关,ERO1 也许可作为抗肿瘤治疗过程中监测肿瘤患者发生耐药性的一个生物标志物。

7 小 结

ERO1 是维持机体稳态的重要物质,其不仅参与二硫键形成,还能够调控机体的正常代谢。在各种损害因素作用下可促进机体 ERO1 过表达,并通过调控

肿瘤血管生成、EMT 和肿瘤免疫等多种信号通路促进恶性肿瘤的发生发展。ERO1 的表达水平不仅与肿瘤恶性进程相关,且和肿瘤患者不良预后密切相关,提示 ERO1 或能作为恶性肿瘤的诊断生物标志物和治疗靶点。目前关于 ERO1 在肿瘤中的具体作用机制尚未明确,未来需要更多的基础和临床研究来进一步阐明 ERO1 在调控肿瘤发生、侵袭、转移中具体机制,为临床防治肿瘤提供新见解和新手段。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70 (1): 7-30.
- [2] YANG S, YANG C, YU F, et al. Endoplasmic reticulum resident oxidase ERO1- α promotes hepatocellular carcinoma metastasis and angiogenesis through the S1PR1/STAT3/VEGF-A pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (11): 1105.
- [3] GUPTA N, PARK J E, TSE W, et al. ERO1 α promotes hypoxic tumor progression and is associated with poor prognosis in pancreatic cancer [J]. *Oncotarget*, 2019, 10(57): 5970-5982.
- [4] YAN W, WANG X, LIU T, et al. Expression of endoplasmic reticulum oxidoreductase 1- α in cholangiocarcinoma tissues and its effects on the proliferation and migration of cholangiocarcinoma cells [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 6727-6739.
- [5] ZHANG Y, LI T, ZHANG L, et al. Targeting the functional interplay between endoplasmic reticulum oxidoreductin-1 α and protein disulfide isomerase suppresses the progression of cervical cancer [J]. *EBioMedicine*, 2019, 41: 408-419.
- [6] LONG Q, ZHU X, WU Y, et al. Molecular cloning and characterization of the porcine Ero1L and ERp44 genes: potential roles in controlling energy metabolism [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2011, 173(2): 259-269.
- [7] TAKEI N, YONEDA A, SAKAI-SAWADA K, et al. Hypoxia-inducible ERO1 α promotes cancer progression through modulation of integrin- β 1 modification and signalling in HCT116 colorectal cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 9389.
- [8] KANEMURA S, OKUMURA M, YUTANI K, et al. Human ER oxidoreductin-1 α (Ero1 α) undergoes dual regulation through complementary redox interactions with protein-disulfide isomerase [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291 (46): 23952-23964.
- [9] SHERGALIS A G, HU S, BANKHEAD A, 3RD, et al. Role of the ERO1-PDI interaction in oxidative protein folding and disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 210: 107525.
- [10] SAARANEN M J, RUDDOCK L W. Applications of catalyzed cytoplasmic disulfide bond formation [J]. *Biochem Soc Trans*, 2019, 47(5): 1223-1231.
- [11] MOILANEN A, RUDDOCK L W. Non-native proteins inhibit the ER oxidoreductin 1 (Ero1)-protein disulfide isomerase relay when protein folding capacity is exceeded [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(26): 8675-8655.
- [12] MATSUSAKI M, OKUDA A, MATSUO K, et al. Regulation of plant ER oxidoreductin 1 (ERO1) activity for efficient oxidative protein folding [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(49): 18820-18835.
- [13] MOILANEN A, KORHONEN K, SAARANEN M J, et al. Molecular analysis of human ERO1 reveals novel regulatory mechanisms for oxidative protein folding [J]. *Life Sci Alliance*, 2018, 1 (3): e201800090.
- [14] CHEN F, WANG Y, LIU Q, et al. ERO1 α promotes testosterone secretion in hCG-stimulated mouse Leydig cells via activation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(7/8): 5666-5678.
- [15] HU J, JIN J, QU Y, et al. ERO1 α inhibits cell apoptosis and regulates steroidogenesis in mouse granulosa cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 511: 110842.
- [16] TANAKA T, KUTOMI G, KAJIWARA T, et al. Cancer-associated oxidoreductase ERO1- α drives the production of VEGF via oxidative protein folding and regulating the mRNA level [J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(11): 1227-1234.
- [17] ZHANG J, YANG J, LIN C, et al. Endoplasmic Reticulum stress-dependent expression of ERO1L promotes aerobic glycolysis in Pancreatic Cancer [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (18):

8400-8414.

- [18] KUMAR A, DEEP G. Hypoxia in tumor micro-environment regulates exosome biogenesis; Molecular mechanisms and translational opportunities[J]. *Cancer Lett*, 2020, 479: 23-30.
- [19] ZHAO L, FU C, TAN L, et al. Advanced nanotechnology for hypoxia-associated antitumor therapy[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(5): 2855-2874.
- [20] TAKEI N, YONEDA A, KOSAKA M, et al. ERO1 α is a novel endogenous marker of hypoxia in human cancer cell lines[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 510.
- [21] 王国琴, 张旭明, 王胜超, 等. 内质网氧化还原酶 1 α 表达下调对结肠癌细胞增殖、凋亡、迁移和自噬的影响[J]. *肿瘤*, 2019, 39(5): 325-334.
- [22] HAN F, XU Q, ZHAO J, et al. ERO1L promotes pancreatic cancer cell progression through activating the Wnt/catenin pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 8996-9005.
- [23] KUTOMI G, TAMURA Y, TANAKA T, et al. Human endoplasmic reticulum oxidoreductin 1- α is a novel predictor for poor prognosis of breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(8): 1091-1096.
- [24] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84.
- [25] TANAKA T, KAJIWARA T, TORIGOE T, et al. Cancer-associated oxidoreductase ERO1- α drives the production of tumor-promoting myeloid-derived suppressor cells via oxidative protein folding[J]. *J Immunol*, 2015, 194(4): 2004-2010.
- [26] TANAKA T, KUTOMI G, KAJIWARA T, et al. Cancer-associated oxidoreductase ERO1- α promotes immune escape through up-regulation of PD-L1 in human breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24706-24718.
- [27] ZHAO G, GONG L, SU D, et al. Cullin5 deficiency promotes small-cell lung cancer metastasis by stabilizing integrin β 1 [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 972-987.
- [28] HAMMOUDA M B, FORD A E, LIU Y, et al. The JNK signaling pathway in inflammatory skin disorders and cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 857.
- [29] SEOL S Y, KIM C, LIM J Y, et al. Overexpression of endoplasmic reticulum oxidoreductin 1- α (ERO1L) Is Associated with Poor Prognosis of Gastric Cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48(4): 1196-1209.
- [30] HAYES K E, BATSOMBOON P, CHEN W C, et al. Inhibition of the FAD containing ER oxidoreductin 1 (Ero1) protein by EN-460 as a strategy for treatment of multiple myeloma [J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(8): 1479-1488.

(收稿日期: 2020-10-23 修回日期: 2020-12-29)

(上接第 1047 页)

- [28] CAVINATO M, KOZIEL R, ROMANI N, et al. UVB-induced senescence of human dermal fibroblasts involves impairment of proteasome and enhanced autophagic activity[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(5): 632-639.
- [29] MULLENDERS L H F. Solar UV damage to cellular DNA: from mechanisms to biological effects[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2018, 17(12): 1842-1852.
- [30] SAMPLE A, HE Y Y. Autophagy in UV Damage Response[J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(4): 943-955.
- [31] ZHAO B, QIANG L, JOSEPH J, et al. Mitochondrial dysfunction activates the AMPK signaling and autophagy to promote cell survival [J]. *Genes Dis*, 2016, 3(1): 82-87.
- [32] KAMMEYER A, LUITEN R M. Oxidation events and skin aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 21: 16-29.
- [33] POILLET-PEREZ L, DESPOUY G, DELAGE-MOURROUX R, et al. Interplay between ROS and autophagy in cancer cells, from tumor initiation to cancer therapy[J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 184-192.
- [34] CHEN H, WENG Q Y, FISHER D E. UV signaling pathways within the skin [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(8): 2080-2085.
- [35] BALDWIN A S. Regulation of cell death and autophagy by IKK and NF-kappaB: critical mechanisms in immune function and cancer [J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 327-345.

(收稿日期: 2020-10-29 修回日期: 2020-12-06)