◇ 基础研究 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Oct; 31(10): 1342-1352

内质网应激通过 TRIB3 调节肝癌细胞铁死亡：整合多组学证据分析

蔡　琳[1,2,5]，王安琪[3]，李硕皎[4]，饶　鹏[2]，唐　悦[2]，余文娴[2]，周海云[1,5]，孙国平[3]，刘加涛[1,2,5]

[1]安徽医科大学第一附属医院药剂科，合肥 230022，安徽；
[2]安徽医科大学药学科学学院，合肥 230032，安徽；
[3]安徽医科大学第一附属医院肿瘤科，合肥 230022，安徽；
[4]南通市海门区中医院药剂科，南通 226100，江苏；
[5]国家中医药管理局中药化学三级实验室，合肥 230022，安徽

摘要　**目的：**探究肝癌细胞内质网应激（ERS）与铁死亡之间的分子相互作用，为肝细胞癌（HCC）的诊断和治疗提供潜在靶点。**方法：**通过 RNA 测序筛选 ERS 状态下 HCC 细胞中差异表达基因（DEGs），将 DEGs 与铁死亡数据集（FerrDb 数据库）进行交集分析，获得 ERS 状态下差异表达的铁死亡相关基因（DFRGs）。通过构建蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络、GO 和 KEGG 分析识别关键基因，并对关键基因进行疾病相关性和 ROC 曲线分析。通过蛋白质印迹法、qRT-PCR、免疫组织化学和免疫荧光等实验评估 Tribbles 同源蛋白 3（TRIB3）对 ERS 状态下 HCC 铁死亡的影响。**结果：**共筛选出 57 个 DFRGs，PPI 分析确定了 15 个关键 DFRGs，而 ROC 曲线和 Kaplan-Meier 分析进一步表明，SESN2、SLC1A4、ATF4、DDIT3、HSPA5、SLC7A11、ASNS 和 TRIB3 对 HCC 患者的诊断和预后具有价值。此外，ERS 显著增加 TRIB3 表达，同时降低肝癌细胞铁死亡活性，而敲低 TRIB3 显著增加铁死亡相关分子的表达。**结论：**本研究鉴定并验证了一个新的 ERS 和铁死亡调控关键基因 TRIB3，其有望作为肝癌预后指标和潜在治疗靶点。

关键词　肝细胞癌；内质网应激；铁死亡；TRIB3；生物信息学分析

中图分类号：R735.7
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)10-1342-11
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.10.005

肝细胞癌（HCC）是全球第六大常见恶性肿瘤，也是癌症相关死亡的第三大原因[1]。手术是 HCC 最有效的治疗手段，然而超过 80% 的患者在确诊时已错失手术良机[2]。全身化疗在晚期 HCC 的治疗中起着关键作用，但由于凋亡抵抗等原因，治疗效果往往不尽人意[3]。因此，迫切需要开发有效的 HCC 治疗药物。

研究表明，内质网应激（ERS）在多种实体瘤中异常激活，持续的 ERS 与包括肝癌在内的多种肿瘤的发生、转移、耐药性和免疫逃逸显著相关[4]。研究发现，激活 ERS 可保护肝癌细胞免受阿霉素等药物诱导的细胞凋亡[5]。我们发现 ERS 在肝细胞癌组织中普遍激活[6]，并且衣霉素（TM）诱导能够激活 ATF6/COX-2 信号通路促进肿瘤凋亡抵抗[7]。但 ERS 如何调控细胞死亡的分子机制尚未完全阐明。

铁死亡是一种独特的细胞死亡形式，其特征在于对铁的依赖性以及非凋亡性。近年发现，癌症及其他损伤性疾病的产生与铁死亡密切相关[8]。实体瘤中 ERS 与铁死亡之间的相互作用研究报道较少。因此，深入研究肝癌 ERS 与铁死亡相关基

2025-10-18 收稿　2026-05-29 修回
安徽省自然科学基金（2508085MH194）；安徽省卫生健康委科研项目（AHWJ2024Aa20033）
蔡琳，女，硕士研究生，研究方向：药理学。
E-mail: cailin727@163.com
刘加涛，通信作者，男，博士，主任药师，硕士生导师，研究方向：抗肿瘤药理和临床药学。
E-mail: liujiatao@ahmu.edu.cn

因的表达与功能，对发掘潜在的治疗靶点具有重要意义。本研究旨在通过生物信息学方法，探究HCC中ERS与铁死亡的分子关联，并验证与HCC进展相关的关键基因。

1　材料与方法

1.1　数据收集　采用R语言分析ERS诱导剂TM（2.5 μmol/L，24 h）处理的肝癌细胞高通量测序数据，获得差异表达基因（DEGs）。肝细胞癌数据集来源TCGA-LIHC数据库（https://portal.gdc.cancer.gov/），包含374例肝癌样本和50例肝组织样本。从FerrDb数据库（http://zhounan.org/ferrdb/legacy/index.html）获取621个铁死亡相关基因（264个促进基因、238个抑制基因、9个生物标志物基因和110个未分类基因），经去重后获得564个铁死亡相关基因（FRGs）。

1.2　差异表达基因的筛选　使用数据集GSE208391（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/）筛选并鉴定DEGs。设定的筛选阈值为校正P<0.05且|logFC|>1.0，其中logFC>1.0的DEGs视为上调基因，而logFC<–1.0的则视为下调基因。通过在线韦恩图工具（http://www.ehbio.com/test/venn/#/）对DEGs与FRGs进行交集分析，获得ERS状态下差异表达的铁死亡相关基因（DFRGs）。利用R包ComplexHeatmap、ggplot2[3.3.6]等生成DFRGs的热图和火山图。

1.3　DFRGs的GO和KEGG富集分析　通过在线数据库DAVID V6.8.0（https://david. ncifcrf.gov/home.jsp）进行GO功能注释和KEGG通路富集分析。设定阈值P<0.05且count≥2，展示分析的可视化结果。

1.4　蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络分析　利用STRING数据库11.0版（https://string-db.org/）构建DFRGs编码蛋白质的PPI网络，最小置信度分数设定为0.9。将结果导入到Cytoscape软件3.8.0版（https://cytoscape.org/），完成网络可视化及关键DFRGs筛选。以连接度>5为条件，使用MCODE插件识别关键基因。

1.5　比较毒理学数据库（CTD）　利用CTD数据库，针对筛选出的关键基因，计算其与各种肝脏疾病相关的推断得分。

1.6　绘制受试者工作特征（ROC）曲线　使用R包pROC对15个关键DFRGs进行了ROC曲线分析，并以曲线下面积（AUC）评估诊断效能。设定AUC>0.5为临界值，0.5 ~ 0.7、0.7 ~ 0.9和大于0.9分别对应低、中、高诊断准确性。

1.7　潜在治疗药物　利用在线药物基因相互作用数据库DGIdb（https://dgidb.org/），基于8个关键DFRGs预测潜在治疗药物。

1.8　免疫组织化学（IHC）和免疫荧光（IF）检测　肝癌组织及配对的癌旁组织取自安徽医科大学第一附属医院住院的肝细胞癌患者，所有入组患者均签署了知情同意书并已获得伦理委员会批准（NO.20040158）。组织经固定、包埋处理后制备成4 μm的组织芯片用于免疫组化或免疫荧光检测[6]。组织芯片与特异性一抗TRIB3（ab137526，Abcam）、CD68（ab955，Abcam）、GRP78（ab32618，Abcam）4℃过夜孵育，随后加入相应的二抗孵育。免疫组化检测中，组织芯片用二氨基联苯胺进行显色，苏木精复染，通过染色强度与阳性染色细胞百分比的乘积计算目的蛋白表达水平。免疫荧光检测以DAPI（Sigma-Aldrich，美国）对复染细胞核，并用荧光显微镜系统（Olympus IX71，日本）采集图像。

1.9　小干扰RNA（siRNA）　将HepG2细胞培养在无菌培养皿中贴壁生长。使用Lipofectamine RNAiMax试剂在无血清培养基（Opti-MEM，美国）中向细胞分别转染30 pmol的阴性对照（NC）siRNA或TRIB3特异性siRNA，6 h后换液，孵育24 h后通过蛋白质印迹分析评估干扰效率。引物列表详见Tab.1。

1.10　实时定量逆转录聚合酶链反应（qRT-PCR）　利用Trizol（Invitrogen，美国）从HepG2细胞中提取总RNA并测定浓度（NanoDrop 2000，Thermo Scientific，美国），将mRNA逆转录成cDNA（HiScript II Q RT SuperMix for qPCR，Vazyme，中国）。使用AceQ qPCR SYBR Green Master Mix（Vazyme，中国）对mRNA进行实时定量PCR分析。引物序列见Tab.1。

1.11　蛋白质印迹分析（WB）　使用细胞裂解液（RIPA:PMSF=100:1）裂解细胞提取总蛋白，BCA（Thermo Fisher，美国）对细胞总蛋白进行定量。通过SDS-PAGE凝胶分离蛋白质，然后转移到PVDF膜上（Millipore，美国）。将膜与特异性一抗

Tab.1 Sequence used in the manuscript

Name	Sequence(5' to 3')	
si-TRIB3-1	Sense	GGUUGGAGUUGGAUGACAA
	Antisense	UUGUCAUCCAACUCCAACC
si-TRIB3-2	Sense	GGGAGACAGAGAAGUGGUU
	Antisense	AACCACUUCUCUGUCUCCC
si-TRIB3-3	Sense	GGAAGAAGCGGUUGGAGUU
	Antisense	AACUCCAACCGCUUCUUCC
TRIB3	Forward	GGTTCCCTGTCCAGGAAGAA
	Reverse	CCACTTCGAGCTCGTTTCTG
GAPDH	Forward	GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT
	Reverse	GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG
GPX4	Forward	GAGGCAAGACCGAAGTAAACTAC
	Reverse	CCGAACTGGTTACACGGGAA
SLC7A11	Forward	TCTCCAAAGGAGGTTACCTGC
	Reverse	AGACTCCCCTCAGTAAAGTGAC
TFR1	Forward	GGCTACTTGGGCTATTGTAAAGG
	Reverse	CAGTTTCTCCGACAACTTTCTCT
PRDX3	Forward	ACAGCCGTTGTCAATGGAGAG
	Reverse	ACGTCGTGAAATTCGTTAGCTT

GRP78(ab32618, Abcam)、TRIB3(ab137526, Abcam)、GPX4(R381958, Zenbio)、TFR1(R25971, Zenbio)、NRF2(R380773, Zenbio)、PRDX3(R27158, Zenbio)、SLC7A11(R382036, Zenbio)孵育过夜,洗膜后室温孵育二抗。最后通过凝胶成像仪拍照,并使用 Scion Image 4.0.3.2 进行半定量分析。

1.12 生存分析 利用 R 语言将基因表达值分为高、低表达组。经 Cox 回归模型计算风险比(HR), Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, P<0.05 为差异有统计学意义。

1.13 统计分析 实验数据经 SPSS 23.0 处理,实验重复≥3 次,结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。两组间差异采用 t 检验,多组间比较使用方差分析(ANOVA), P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 铁死亡相关差异表达基因的筛选 本研究使用 TM 诱导肝癌 HepG2 细胞内质网应激,高通量测序共筛选出 1061 个 DEGs(601 个上调,460 个下调)。将这些 DEGs 与 564 个 FRGs 进行交集分析,筛选出 57 个 DFRGs(41 个上调,16 个下调)用于进一步分析(Fig.1A-C)。

2.2 DFRGs 的 GO 和 KEGG 富集分析 使用在线数据库 DAVID 6.8 对 57 个 DFRGs 进行 GO 和 KEGG 富集分析。KEGG 富集结果(Fig.2A-B)表明,这些基因主要参与 PI3K-Akt 信号通路、脂质和动脉粥样硬化、内质网蛋白质加工、铁死亡和 p53 信号通路,并且主要富集于 310 个生物过程(BP)、7 个细胞成分(CC)、37 个分子功能(MF)(Fig.2C-D)。

2.3 PPI 网络分析及关键基因的筛选 利用 STRING 数据库构建 57 个 DFRGs 的 PPI 网络(Fig.3A),该交互网络由 64 个节点和 180 条边组成。通过 MCODE 筛选及 STRING 数据库可视化分析,依据得分阈值≥9.143,筛选出 SLC7A5、CHAC1、TRIB3 等 15 个关键基因(Fig.3B)。

2.4 关键 DFRGs 与肝病相关性分析 利用

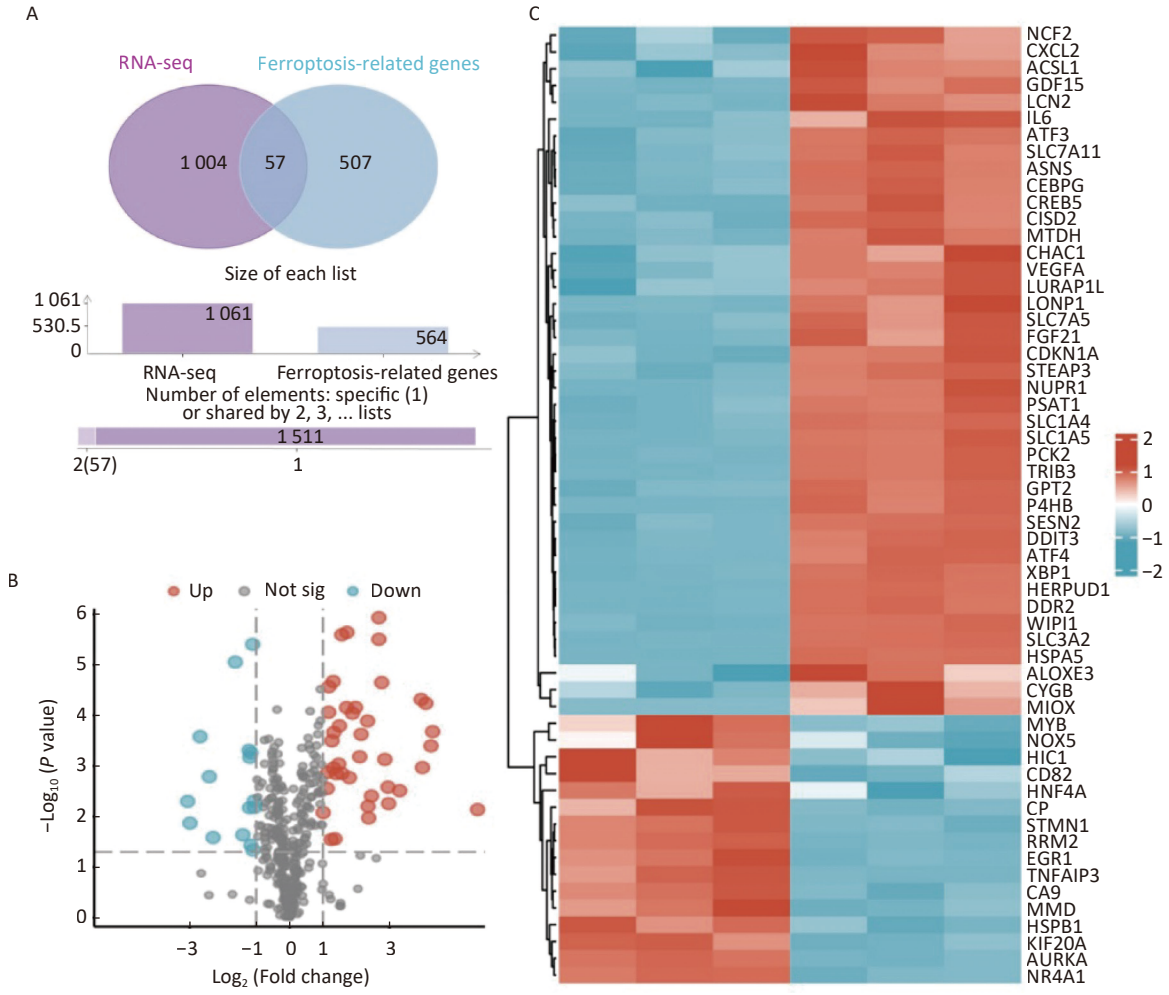


Fig.1　Identification of differentially expressed ferroptosis-related genes (DFRGs)

A: venn diagram of GEO2R result and FRGs; B: volcano plot of differential genes between control and ER stress groups; C: heatmap of the 57 differentially expressed DFRGs.

GSE208391 数据集分析发现 15 个关键 DFRGs 在 HCC 细胞和 ERS 状态下 HCC 细胞中存在显著的差异表达(Fig.4A)。相关性分析发现，大多数上调基因的表达呈正相关(Fig.4B)。比较毒理学数据库中评估表明，15 个关键 DFRGs 对乙型肝炎、非酒精性脂肪性肝病、脂肪肝与酒精性肝病、肝硬化和肝肿瘤均有影响(Fig.4C)，且其在肝癌中的平均推断得分(153.15)高于慢性肝病(65.51)，提示这些关键基因可能参与多种肝脏疾病的病理生理过程。

2.5　HCC 患者中关键基因的表达水平及其潜在的预后价值　通过 GEPIA 软件分析 TCGA/GTEX 数据集的 374 例 HCC 组织和 50 例正常组织，发现 TRIB3、ATF4 等 12 个基因在肝癌组织中表达显著升高，而 CHAC1、XBP1 和 HERUD1 的表达在两组中无显著差异(Fig.5A)。ROC 曲线分析显示，SLC7A11、TRIB3 等 10 个基因的 AUC 值超过 0.7，可作为肝癌早期诊断生物标志物(Fig.5B)。总生存期分析显示，SESN2、SLC1A4、ATF4、DDIT3、HSPA5、SLC7A11、ASNS 和 TRIB3 高表达的 HCC 患者的总体生存率更低，而 CEBPG 和 ATF3 的表达水平与总生存期无统计学差异(Fig.5C)。上述结果表明，SESN2、SLC1A4、ATF4、DDIT3、HSPA5、SLC7A11、ASNS 和 TRIB3 对肝癌兼具诊断和预后价值。

免疫荧光染色显示，肝癌组织的 ERS 蛋白 GRP78 表达水平高于癌旁组织，且基质中存在大量 CD68 染色(Fig.6A)。TCGA 数据库 RNAseq 数据表明，TRIB3 与内质网应激标志物 ATF4(r=0.553, P<0.001)和 DDIT3(r=0.63, P<0.001)的表达呈正相关(Fig.6B)。对 106 例肝癌及配对癌旁组

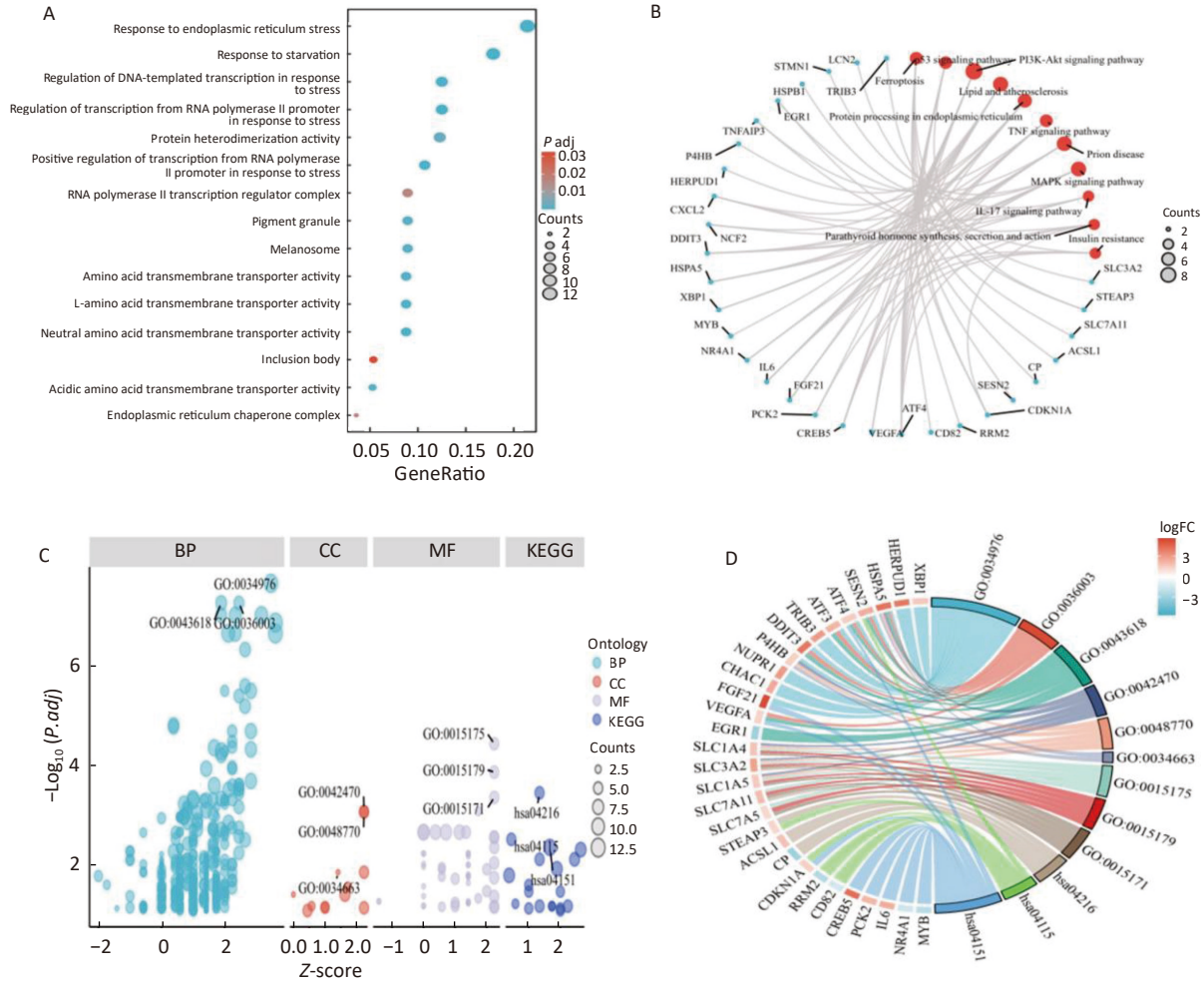


Fig.2 GO and KEGG enrichment analyses of differentially expressed DFRGs

KEGG pathway analysis of the 57 DFRGs: bubble chart (A) and circular network plot (B). GO enrichment analysis of the 57 DFRGs: bubble plot (C) and chord diagram (D).

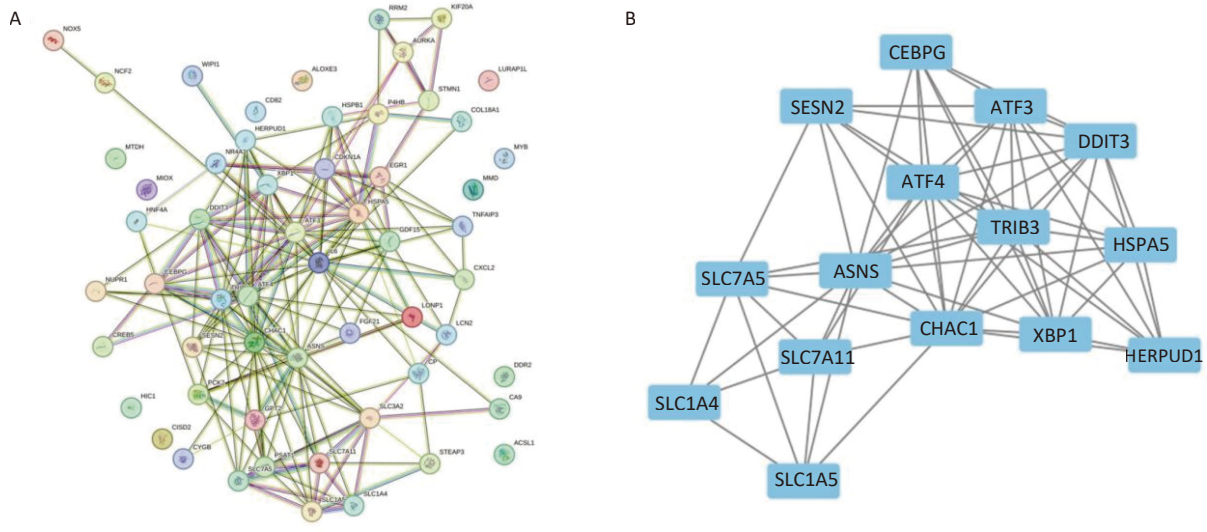


Fig.3 Construction of protein–protein interaction (PPI) network and identification of key hub genes

A: the PPI network maps about 57 differentially expressed DFRGs; B: string analysis network diagram of top15 DFRGs obtained by combining CytoHubba and MCODE algorithms.

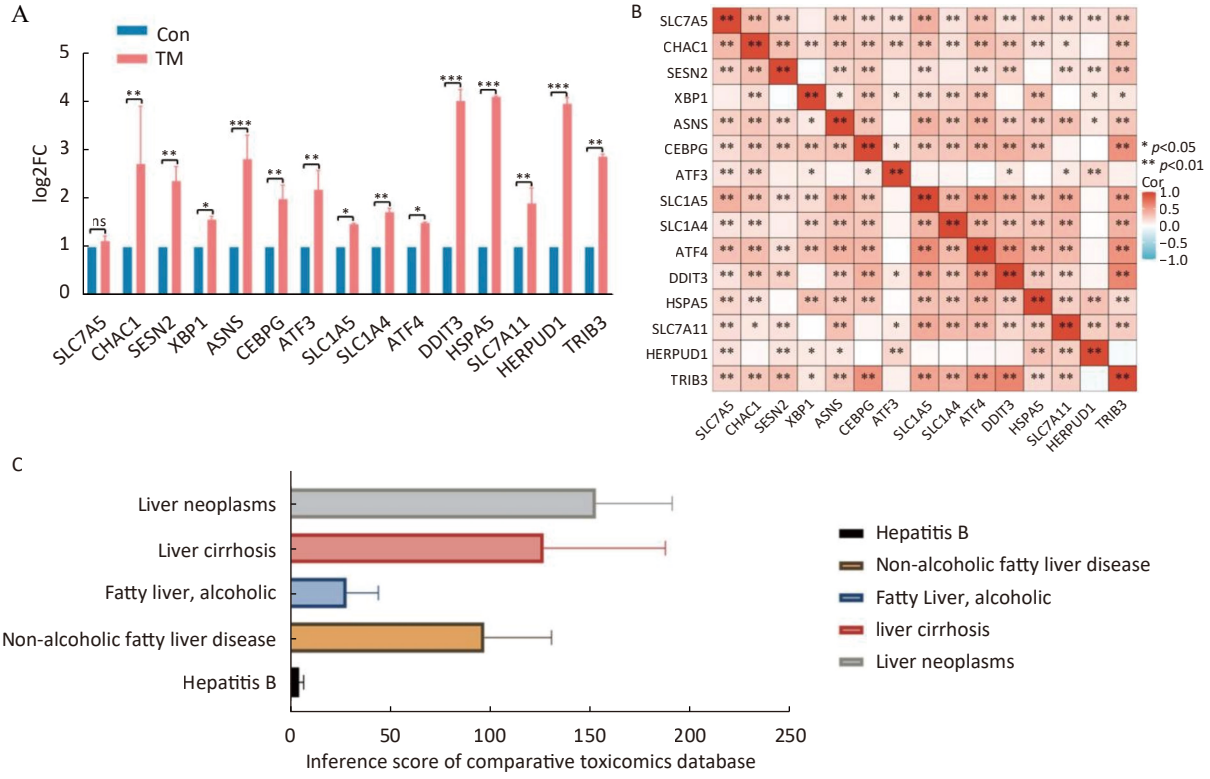


Fig.4　Expression and correlation of differentially expressed DFRGs with liver diseases

A: the expression of differentially expressed DFRGs in GSE208391 data; B: heatmap of correlation of 15 differentially expressed DFRGs; C: the correlations between DFRGs and liver diseases in comparative toxicomics database. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

织的 IHC 检测发现，TRIB3 高表达（$TRIB3^{high}$）组织的 $CD68^{+}$巨噬细胞浸润更多（Fig.6C）。Kaplan-Meier 分析发现，TRIB3 低表达患者的生存期显著长于高表达患者[（25.6±11.0）月 *vs.*（15.7±10.2）月；P=0.002]（Fig.6D）。

2.6　DFRGs 的潜在可成药物类别分析　DGIdb 数据库筛选出 44 种潜在作用于 8 个关键 DFRGs 的药物，其中 7 个 DFRGs 具有药物靶点潜力（Tab.2）。TRIB3 的潜在可成药物类别丰富，提示其可能是有效的抗肿瘤治疗靶点。

2.7　ERS 激活 TRIB3 抑制铁死亡　TM 诱导 ERS 后，HepG2 细胞中 TRIB3 的 mRNA 水平随着 TM 浓度的增加而升高（Fig.7A）。WB 结果显示，ERS 状态下铁死亡相关蛋白 GPX4、NRF2 和 SLC7A11 表达升高，而 TFR1、PRDX3 蛋白表达降低（Fig.7B）。免疫组化显示，HCC 组织中 TRIB3 的表达显著上调（Fig.7C）。TCGA 数据库也表明，TRIB3 与 HSPA5 等 ERS 标志物显著相关（Fig.7D）。使用 siRNA 敲低 TRIB3，发现 S3 片段表现出最高的敲低效率（Fig.7E）。WB 结果显示，敲低 TRIB3 后可逆转 TM 诱导的上述铁死亡相关蛋白表达变化，表现为 GPX4 和 SLC7A11 蛋白表达降低以及 TFR1 蛋白表达升高（Fig.7F），同时 mRNA 水平也呈现相应变化（Fig.7G）。

3　讨论

HCC 构成沉重的全球健康负担，治疗手段有限且易产生化疗耐药导致临床疗效不佳。ERS 在多种肿瘤中被激活，并与基因组不稳定、血管生成及凋亡抵抗等恶性特征相关[9]。研究发现，PERK、ATF6、IRE1α 等 ERS 相关分子在肝癌组织中表达上调，且 ERS 的激活与患者炎症反应及侵袭性表型密切相关[6]。此外，ERS 也与肝癌的化疗耐药与免疫逃逸有关[6,10]。因此，深入探究 ERS 在肿瘤微环境及化疗耐药中的具体作用具有重要意义。

铁死亡存在于多种肝脏疾病中，其特征为脂质过氧化物和活性氧的积累，铁死亡抑制剂可有效缓解相关疾病的肝损伤[11]。研究表明，铁死亡易发生于富含铁的癌细胞中（如肝细胞癌、胰腺癌），这为逆转癌症耐药提供了新视角[12]。铁死亡的发生涉及多种机制，主要包括 SLC7A11-GPX4、LIFR-NF-κB-LCN2 和 miR-362-3P/MIOX 等信号转导

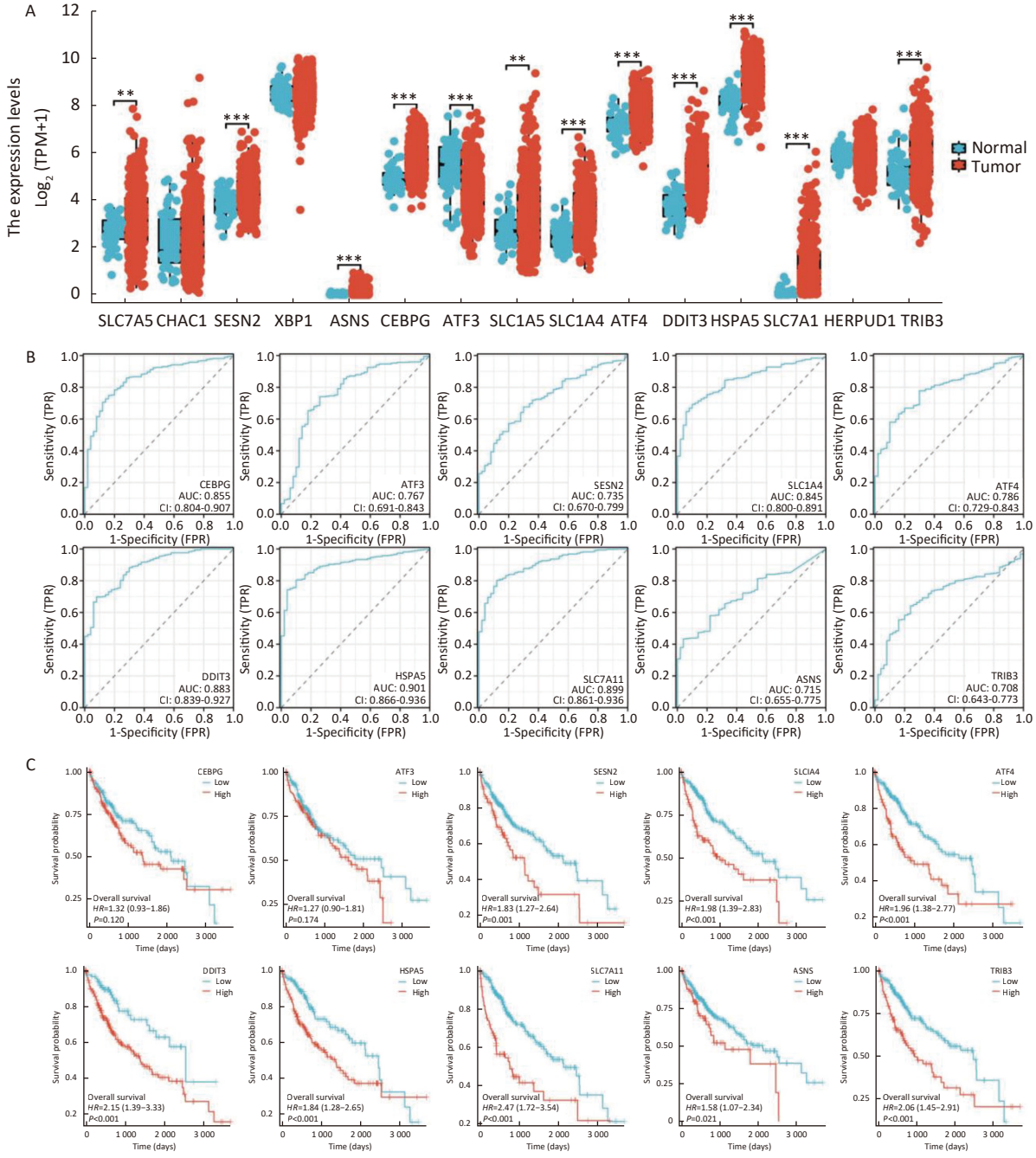


Fig.5 The role of core-DFRGs in the diagnosis and prognosis of HCC patients

A: the expression levels of the 15 differentially expressed DFRGs in HCC patients according to TCGA data; B: ROC curves of candidate core-DFRGs in diagnosing HCC; C: Kaplan-Meier estimated survival curves of the core-DFRGs were constructed using TCGA clinical data. ***P*<0.01, ****P*<0.001.

通路。肝癌中 Nrf2 的过表达可上调 SLC7A11, 抑制铁死亡并促进肿瘤进展[13]。铁死亡不仅影响肝癌细胞增殖, 还可增强传统化疗药物的抗肿瘤效果[14], 因此调控铁死亡有望成为肝癌治疗的新策略。

铁死亡与 ERS 之间的相互作用日益受到关注。一方面铁死亡诱导剂可激活 ERS, 触发细胞保护机制。例如 Dixon 等[15]发现, 在埃拉斯汀或索拉非尼诱导的 HT1080 细胞中, 铁死亡伴随 eIF2α-ATF4 通路激活, 并上调 CHOP 和 CHAC1 等下游分子。此外, ATF4 通过调节 HSPA5 或 System Xc-增强 GSH/GPX4 抗氧化功能[16]; 另一方面, ERS 在某些病理条件下也可促进铁死亡, 加剧疾病进展, 并与细胞凋亡形成协同调控。Xu 等[17]在溃疡性结

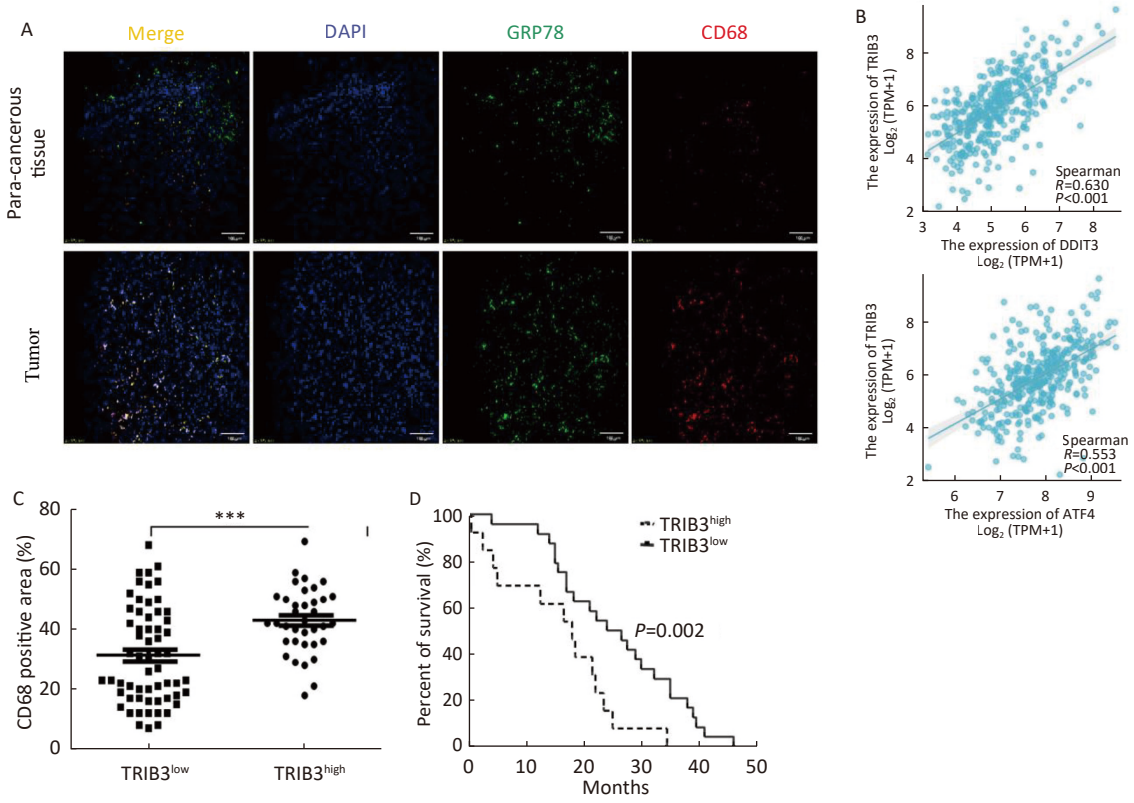


Fig.6　Over-expression of TRIB3 is associated with macrophage infiltration and poor overall survival in HCC patients

A: representative images of the expression pattern of CD68 and GRP78 protein in HCC tissues and paired liver tissues (scale bar=100 μm); B: Spearman correlation analysis of TRIB3 and two ER stress markers (ATF4 and DDIT3) according to TCGA database; C: the expression levels of $CD68^{+}$ cells in $TRIB3^{low}$ and $TRIB3^{high}$ HCC tissues; D: Log-rank test evaluated overall survival according to TRIB3 expression in 37 cases of HCC patients. ***P<0.001.

Tab.2　Druggable categories for the 8 core-DFRGs (Top 10)

Druggable gene category	Matching gene count	Matching gene (s)	Non-matching gene (s)
Transporter	4	SLC1A4, ATF4, HSPA5, SLC7A11	DDIT3, ASNS, TRIB3
Cell surface	3	SLC1A4, HSPA5, SLC7A11	ATF4, DDIT3, ASNS, TRIB3
Druggable genome	3	HSPA5, SLC7A11, TRIB3	SLC1A4, ATF4, DDIT3, ASNS
Transcription factor	3	ATF4, DDIT3, TRIB3	SLC1A4, HSPA5, SLC7A11, ASNS
Clinically actionable	2	DDIT3, ASNS	SLC1A4, ATF4, HSPA5, SLC7A11, TRIB3
Enzyme	2	HSPA5, ASNS	SLC1A4, ATF4, DDIT3, SLC7A11, TRIB3
Drug resistance	1	ASNS	SLC1A4, ATF4, DDIT3, HSPA5, SLC7A11, TRIB3
Kinase	1	TRIB3	SLC1A4, ATF4, DDIT3, HSPA5, SLC7A11, ASNS
Protease inhibitor	1	HSPA5	SLC1A4, ATF4, DDIT3, SLC7A11, ASNS, TRIB3
Serine-threonine kinase	1	TRIB3	SLC1A4, ATF4, DDIT3, HSPA5, SLC7A11, ASNS
transcription factor binding	1	DDIT3	SLC1A4, ATF4, HSPA5, SLC7A11, ASNS, TRIB3
transcription factor complex	1	DDIT3	SLC1A4, ATF4, HSPA5, SLC7A11, ASNS, TRIB3

肠炎患者及模型中发现，铁死亡伴随 PERK-ATF4-　　CHOP 通路激活，而使用 PERK 抑制剂 GSK414 可

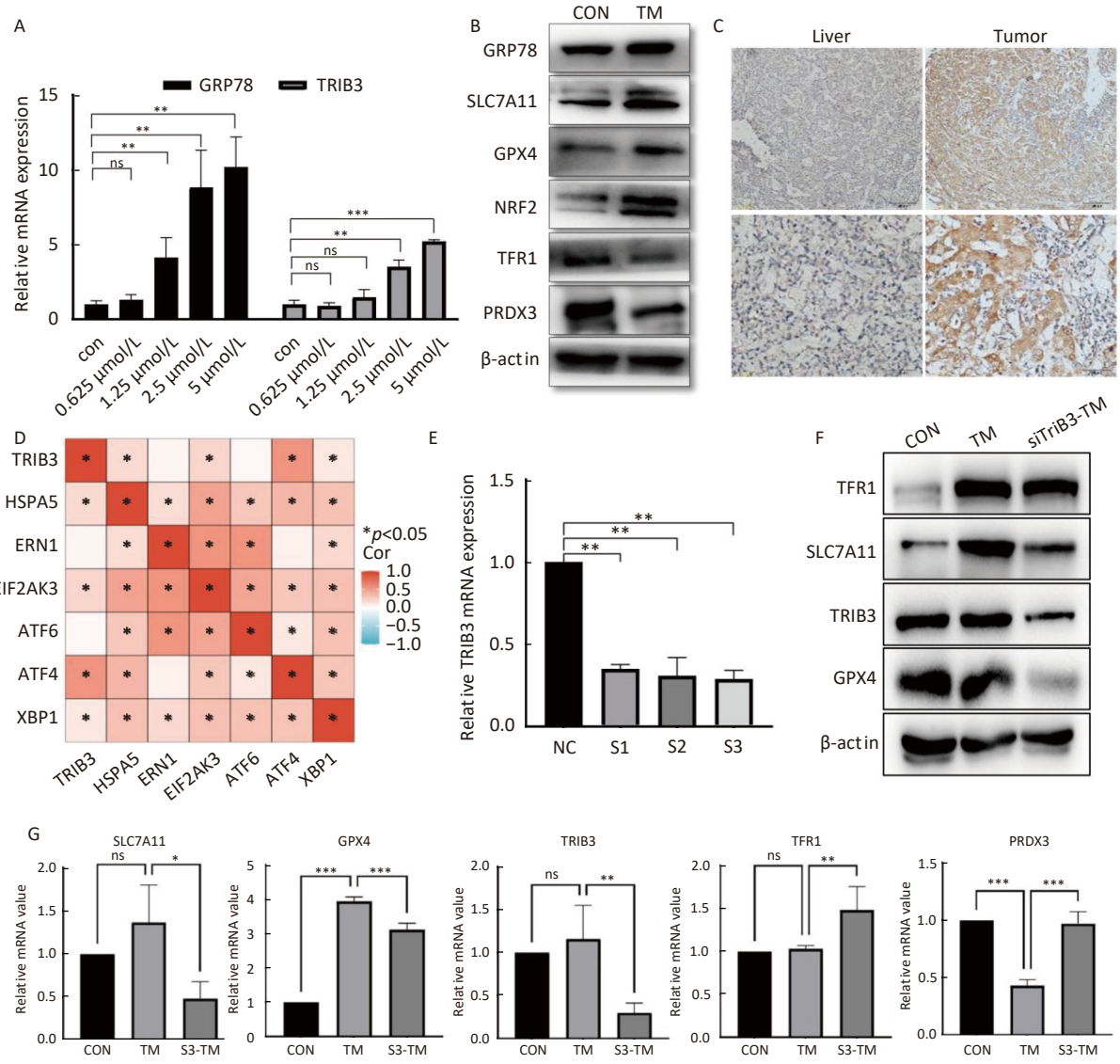


Fig.7 ER stress inhibits ferroptosis via up-regulating TRIB3 in HCC

A: qPCR analyses the mRNA levels of GRP78 and TRIB3 in HepG2 cells treated by a series of tunicamycin (TM); B: western blot analyses of ferroptosis-related proteins after co-incubated with TM for 24 hours; C: representative images of TRIB3 protein in HCC tissues and paired liver tissues (Scale bar=200 μm for the upper panel; Scale bar=50 μm for the lower panel); D: heatmap of the correlation of the 7 ER stress marker genes; E: qPCR detected the mRNA levels of TRIB3 after transfection HepG2 cells with specific TRIB3 siRNA. Western blot and qPCR analyses of ferroptosis-related proteins (F) and mRNA (G) levels after knockdown of TRIB3 (n=3). *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

减轻铁死亡。以上研究均提示，铁死亡与 ERS 存在相互作用。本研究通过将内质网应激 HepG2 细胞相关的基因与 FRGs 进行交集，经 PPI、ROC 曲线和 Kaplan-Meier 等一系列分析发现 TRIB3 对 HCC 患者的诊断和预后具有重要价值。进一步验证实验发现 TRIB3 与 ERS 标志物 ATF4、DDIT3 的表达呈正相关，TRIB3 高表达组织的 $CD68^+$巨噬细胞浸润更多，且患者总体生存期更短。细胞实验也证实，激活 ERS 可显著抑制铁死亡并上调 TRIB3 表达，而抑制 TRIB3 可逆转 ERS 对铁死亡的抑制效应。上述结果提示，TRIB3 是连接 ERS 与铁死亡抑制的关键分子节点。

尽管 HCC 的靶向治疗和免疫检查点抑制剂已取得重要进展，但晚期患者的总体有效率和生存时间仍不理想[18]。目前尚未出现直接靶向铁死亡的抗肿瘤药物应用于临床[19]。因此，同时干预铁死亡和 ERS 可能为抗肿瘤药物研发提供新方向。索拉非尼作为激酶抑制剂，通过抑制 System Xc-导致谷胱甘肽的消耗、铁依赖性 ERS 及脂质活性氧的积累，最终导致肝癌细胞铁死亡[20]。药物

基因相互作用数据库分析结果表明，TRIB3 的潜在可成药类别包括转录因子、激酶、丝氨酸-苏氨酸激酶和可成药基因组。联合 TRIB3 抑制剂与铁死亡诱导剂（如索拉非尼等），可能通过逆转肿瘤细胞的铁死亡耐受，增强治疗疗效，尤其对 ERS 激活型 HCC 患者可能具有针对性治疗价值。

综上所述，TRIB3 在 HCC 组织中显著高表达，其表达水平与患者总生存期缩短、肿瘤组织巨噬细胞浸润增多呈正相关。ERS 的激活导致 TRIB3 表达上调，进而抑制铁死亡；而抑制 TRIB3 可逆转 TM 的作用，在蛋白和 mRNA 水平上促进铁死亡。本研究表明，TRIB3 有望成为治疗 HCC 的潜在靶点，并为 HCC 的诊断与治疗相关生物标志物的发掘提供新思路。

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] Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040 [J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1598-1606.

[3] Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2019, 156(2): 477-491.

[4] Akman M, Belisario DC, Salaroglio IC, et al. Hypoxia, endoplasmic reticulum stress and chemoresistance: dangerous liaisons [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 28.

[5] Fan LL, Sun GP, Ma T, et al. Melatonin reverses tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress in human hepatocellular carcinoma cells and improves cytotoxic response to doxorubicin by increasing CHOP and decreasing survivin [J]. J Pineal Res, 2013, 55(2): 184-194.

[6] Liu JT, Fan LL, Yu HQ, et al. Endoplasmic reticulum stress causes liver cancer cells to release exosomal miR-23a-3p and up-regulate programmed death ligand 1 expression in macrophages [J]. Hepatology, 2019, 70(1): 241-258.

[7] Bu LJ, Yu HQ, Fan LL, et al. Melatonin, a novel selective ATF-6 inhibitor, induces human hepatoma cell apoptosis through COX-2 downregulation [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(6): 986-998.

[8] 张亮, 廖勇群, 夏秦川, 等. 铁死亡调控信号通路以及在相关疾病中的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(2): 227-234.

[9] Banerjee S, Zhang W. Endoplasmic reticulum: target for next-generation cancer therapy [J]. Chembiochem, 2018, 19(22): 2341-2343.

[10] Zhou B, Lu DH, Wang AQ, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes sorafenib resistance via miR-188-5p/hnRNPA2B1-mediated upregulation of PKM2 in hepatocellular carcinoma [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 26: 1051-1065.

[11] 丁明霞, 罗亚文, 何毅怀. 脂质过氧化介导肝损伤在肝病中的作用 [J]. 安徽医学, 2025, 46(9): 1182-1187.

[12] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(5): 280-296.

[13] Elkateb AS, Nofal S, Ali SA, et al. Camptothecin sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib-induced ferroptosis via suppression of Nrf2 [J]. Inflammation, 2023, 46(4): 1493-1511.

[14] Xu T, Ding W, Ji XY, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(8): 4900-4912.

[15] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

[16] Hong SH, Lee DH, Lee YS, et al. Molecular crosstalk between ferroptosis and apoptosis: emerging role of ER stress-induced p53-independent PUMA expression [J]. Oncotarget, 2017, 8(70): 115164-115178.

[17] Xu MY, Tao J, Yang YD, et al. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 86.

[18] Jiang XL, Zhang W, Li LF, et al. Integrated transcriptomic analysis revealed hub genes and pathways involved in sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma [J]. Pathol Oncol Res, 2021, 27: 1609985.

[19] Zhang C, Liu XY, Jin SD, et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 47.

[20] Lachaier E, Louandre C, Godin C, et al. Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines originating from different solid tumors [J]. Anticancer Res, 2014, 34(11): 6417-6422.

Chin J Clin Pharmacol Ther 2026 Oct; 31(10)

Endoplasmic reticulum stress regulates ferroptosis in hepatocellular carcinoma via TRIB3: evidence from an integrated multi-omics analysis

CAI Lin[1,2,5], WANG Anqi[3], LI Shuojiao[4], RAO Peng[2], TANG Yue[2], YU Wenxian[2], ZHOU Haiyun[1,5], SUN Guoping[3], LIU Jiatao[1,2,5]

[1] Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China; [2] School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui, China; [3] Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China; [4] Department of Pharmacy, Nantong Haimen District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong 226100, Jiangsu, China; [5] The Grade 3 Pharmaceutical Chemistry Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230022, Anhui, China

ABSTRACT **AIM**: To explore the molecular interaction between endoplasmic reticulum stress (ERS) and ferroptosis in hepatocellular carcinoma (HCC), and provide potential targets for the diagnosis and treatment of HCC. **METHODS**: Differentially expressed genes (DEGs) in endoplasmic reticulum stressed HCC cells were identified by RNA sequencing, these DEGs were then intersected with the ferroptosis dataset (FerrDb database) to obtain differentially expressed ferroptosis-related genes (DFRGs) under ERS. Key genes were identified through the construction of a PPI network, GO and KEGG analyses. Disease correlation and ROC curve analyses were also performed for the key genes. Western blotting, qRT-PCR, Immunohistochemistry and immunofluorescence evaluated the effect of Tribbles homolog 3 (TRIB3) on ferroptosis in HCC cells under ERS. **RESULTS**: A total of 57 DFRGs were screened. PPI analysis identified 15 key DFRGs, while ROC curve and Kaplan-Meier analysis further revealed that SESN2, SLC1A4, ATF4, DDIT3, HSPA5, SLC7A11, ASNS, and TRIB3 may hold diagnostic and prognostic value for HCC patients. In addition, ERS could significantly increase the expression of TRIB3 and simultaneously decrease the ferroptosis activity of liver cancer cells, while ferroptosis-related molecules expression was obviously increased through knocking down TRIB3. **CONCLUSION**: In this study, TRIB3 was identified and validated as a novel core gene involved in the modulation of ERS and ferroptosis. TRIB3 may serve as a prognostic indicator and potential therapeutic target for HCC.

KEYWORDS hepatocellular carcinoma; endoplasmic reticulum stress; ferroptosis; TRIB3; bioinformatics analysis