·综述·

ERO1A与恶性肿瘤相关性的研究进展

耿文倩,李欣岩,蒋彬,孙志英,李婉明
(中国医科大学生命科学学院分子细胞生物学教研室,卫生部细胞生物学重点实验室,医学细胞生物学教育部重点实验室,沈阳 110122)

摘要 内质网氧化还原酶1A(ERO1A)是一种含有黄素腺苷二核苷酸的内质网驻留硫醇氧化还原酶,属于内质网氧化还原酶家族。ERO1A参与细胞内多种活动的调节,如新生肽二硫键的形成、内质网氧化环境的维持和内质网应激的调控等。ERO1A与多种肿瘤的发生和发展密切相关,在结直肠癌、胰腺癌、肝癌、乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤中异常表达,可通过调控内质网应激、肿瘤糖酵解代谢、血管生成和细胞凋亡等过程,促进肿瘤增殖、侵袭和转移。本文总结了ERO1A的分子结构和功能及其近年来在多种恶性肿瘤中的相关研究,为恶性肿瘤的诊断和治疗提供参考。

关键词 内质网氧化还原酶1A; 恶性肿瘤; 转移; 血管生成
中图分类号 R730.2 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)08-0760-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260716.1731.026
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2026.08.014

Advances in research on the relationship between ERO1A and malignant tumors

GENG Wenqian, LI Xinyan, JIANG Bin, SUN Zhiying, LI Wanming
(Department of Molecular Cell Biology, College of Life Sciences, Key Laboratory of Cell Biology of National Health Commission, Key Laboratory of Medical Cell Biology of Ministry of Education, China Medical University, Shenyang 110122, China)

Abstract Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1A (ERO1A) is an endoplasmic reticulum-resident thiol oxidoreductase that contains a flavin adenine dinucleotide and belongs to the endoplasmic reticulum oxidoreductase family. ERO1A modulates diverse intracellular biological processes, including de novo disulfide bond formation in nascent polypeptides, maintenance of endoplasmic reticulum oxidative homeostasis, and regulation of endoplasmic reticulum stress. Closely implicated in the initiation and progression of multiple malignant tumors, ERO1A is aberrantly expressed in colorectal cancer, pancreatic cancer, hepatocellular carcinoma, breast cancer, lung adenocarcinoma, and other neoplasms. By governing endoplasmic reticulum stress, tumor glycolytic metabolism, angiogenesis, and cellular apoptosis, ERO1A facilitates tumor proliferation, invasion, and metastasis. This review addresses the molecular structure and biological functions of ERO1A as well as recent research advances regarding its roles in various malignant tumors, thereby providing evidence-based references for the diagnosis of malignant tumors and advanced therapeutic development.

Keywords endoplasmic reticulum oxidoreductin 1A; malignant tumor; metastasis; angiogenesis

内质网氧化还原酶(endoplasmic reticulum oxidoreductin,ERO)家族是位于真核细胞内质网腔内的关键功能蛋白家族,在不同物种中具有高度保守性。哺乳动物中,ERO1家族是内质网氧化折叠通路的核心组成部分,主要包含ERO1A和ERO1B两种亚型。其中,ERO1A广泛表达于大多数细胞中,其核心功能与缺氧应激适应密切相关。ERO1A表达由缺氧诱导因子1α(hypoxia inducible factor-1α,HIF-1α)或缺氧环境激活[1],参与细胞缺氧应激反应的调控,对维持缺氧条件下细胞内质网功能完整性至关重要;而ERO1B多在胰腺和胃细胞中特异性表达,多由未折叠蛋白反应诱导产生,在胰岛素生成和维持葡萄糖稳态中发挥重要作用;二者在基因定位、组织分布和功能上既有相似之处又有不同之处,共同构成内质网氧化折叠通路的“执行者”[2-3]。

近年的研究[1]表明,ERO1A在多种肿瘤中异常表达,并参与肿瘤发生和发展的各个方面,如肿瘤生长、血管生成、转移和化疗耐药等。研究[4-5]报道,ERO1A可促进肿瘤中某些蛋白的氧化折叠,如血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A,VEGFA)、程序性死亡受体配体1(programmed death

基金项目:国家自然科学基金(82373445)
作者简介:耿文倩(2002-),女,硕士研究生.
通信作者:李婉明,E-mail:wmli@cmu.edu.cn
收稿日期:2026-03-06
网络出版时间:2026-07-17 13:14:14

ligand 1，PD-L1）和基质金属蛋白酶，进而加速肿瘤血管生成、抑制抗肿瘤免疫反应或增强这些蛋白对细胞外基质和基底膜的降解能力。本文阐述了ERO1A在临床常见的5种恶性肿瘤（肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌和肝癌）中的作用及其对肿瘤微环境影响的最新研究进展，为恶性肿瘤的诊断和治疗提供理论依据。

1　ERO1A的分子结构和功能

ERO1A又称ERO1α或ERO1L，是一种含有黄素腺苷二核苷酸的内质网驻留硫醇氧化还原酶，定位于真核细胞内质网腔内，依赖信号肽引导进入内质网。人类*ERO1A*基因位于第14号染色体（14q24.3），其表达受缺氧、内质网应激、氧化应激等信号调控。该基因在功能上由2个区域组成：一个是包含黄素腺苷二核苷酸辅酶结合位点和邻近的内部活性位点的四螺旋束催化核心区域；另一个是具有外部活性位点的穿梭环[1]，在四螺旋束催化核心区域有多个半胱氨酸功能位点，分别执行相应功能。蛋白质的正确折叠依赖二硫键（-S-S-）的形成，而ERO1A的核心功能是与蛋白质二硫键异构酶协同作用，为催化新生肽中二硫键的形成提供氧化动力[6]。ERO1A还有助于维持内质网中的氧化环境，内质网中的氧化环境主要受还原型或氧化型谷胱甘肽分布不同的影响，其中内质网中的谷胱甘肽氧化还原电位远高于细胞质[7-8]，敲除*ERO1A*能够显著降低内质网中的谷胱甘肽氧化还原电位[9]。

2　ERO1A在恶性肿瘤中的作用及其对肿瘤微环境的影响

Oncomine数据库的泛癌表达分析显示，ERO1A在10种恶性肿瘤中表达上调，而在食管癌、头颈癌和白血病中表达下调[10]。此外，多项研究还证实ERO1A在胰腺癌[11]、肝癌[12]、乳腺癌[13]、肺癌[10,14]等侵袭性肿瘤中高表达，与患者预后不良、侵袭性增强和治疗抵抗有关[15]。ERO1A在维持内质网中的氧化还原平衡中起至关重要的作用，因此其在恶性肿瘤中失调与氧化应激增加、细胞代谢改变有关。ERO1A表达升高可能通过影响蛋白质折叠效率、调节应激反应途径以及促进癌细胞与其微环境间的相互作用，提高肿瘤细胞的环境适应性[10]。

ERO1A在绝大多数恶性肿瘤中高表达，提示其在肿瘤生物学中具有潜在作用。然而，其在不同恶性肿瘤中发挥的作用并不完全一致，具体的作用机制尚不明确。

2.1　ERO1A与肺癌

肺癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率长期位居恶性肿瘤首位，严重威胁人类健康[16]。与正常组织相比，ERO1A在肺癌尤其是肺腺癌中显著高表达[17]。研究[18]发现，*ERO1A*启动子低甲基化可导致ERO1A和热稳定Flap核酸内切酶1蛋白高表达，且该表达特征预示肺腺癌患者预后不良。还有研究[19]发现，*ERO1A* mRNA与miR-218-5p相互作用，*ERO1A*过表达可逆转miR-218-5p对肺腺癌细胞增殖的抑制作用，miR-218-5p/ERO1A调节轴最终抑制肺腺癌的血管生成。

此外，ERO1A的表达与淋巴结转移、TNM分期和肿瘤大小显著相关。在肺腺癌组织和细胞系中，Wnt2表达与ERO1A表达呈正相关，ERO1A过表达上调Wnt2表达和β连环蛋白磷酸化，通过Wnt2信号通路促进肺腺癌的增殖和转移[20]。研究[21]证明，ERO1A通过促进白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）/可溶性IL-6受体（soluble IL-6 receptor，sIL-6R）信号通路和调节黏蛋白16的表达，促进癌抗原12的分泌和肺癌细胞的转移。

在免疫层面，*ERO1A*过表达与JAK/STAT和核因子κB信号通路有关，从而影响肿瘤微环境中的趋化因子和细胞因子[12]。过表达*ERO1A*通过招募免疫抑制性细胞，包括调节性T细胞、肿瘤相关成纤维细胞、M2型巨噬细胞和髓源性抑制细胞，导致免疫抑制性肿瘤微环境的发生[22]。ERO1A还与免疫原性细胞死亡有关，ERO1A缺失触发肿瘤细胞中致命的内质网应激，并通过免疫原性细胞死亡促进宿主抗肿瘤免疫[22]。总之，ERO1A在肺腺癌中高表达，可通过调控多条信号通路，参与糖酵解过程，调控肿瘤微环境和免疫原性细胞死亡，多维度促进肺腺癌的增殖、转移、血管生成，其缺失会触发抗肿瘤免疫，提示ERO1A多方面参与肺腺癌的发生和发展。

2.2　ERO1A与乳腺癌

乳腺癌是乳腺细胞生长失控形成的肿瘤。三阴性乳腺癌是指癌组织免疫组织化学检查结果为雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体2均

为阴性的乳腺癌。这类乳腺癌占所有乳腺癌病理类型的10.0%~20.8%，具有特殊的生物学行为和临床病理特征，预后较其他类型差[23]。

与正常细胞相比，ERO1A在乳腺癌细胞中呈显著过表达[24-25]，这个表达特征在三阴性乳腺癌中具有重要的临床意义。三阴性乳腺癌的临床相关性研究结果表明，ERO1A表达升高与乳腺癌患者总生存率降低显著相关[26]；在三阴性乳腺癌患者中，ERO1A水平上调与疾病复发和转移扩散风险直接相关[13]。

在肿瘤进展机制方面，ERO1A通过调控血管生成、铁死亡抵抗和治疗敏感性等关键途径发挥作用。首先，ERO1A在HIF-1α的介导下，通过转录后调控，在不影响*VEGFA* mRNA水平下增强VEGFA的分泌，进而促进乳腺癌肿瘤血管生成和转移[13,27]。研究[13,26]发现，核因子Ⅰ可将ERO1A作为直接转录靶标，通过ERO1A/HIF-1α/VEGFA信号通路，进一步增强三阴性乳腺癌的血管生成。还有研究[28]发现，抑制ERO1A后肿瘤微环境中VEGF和PD-L1的表达水平降低，进而阻碍了三阴性乳腺癌的发生和发展。其次，ERO1A通过mTORC1/IL-6/STAT3/SLC7A11信号通路维持乳腺癌细胞的氧化还原平衡和线粒体功能，帮助乳腺癌细胞抵抗铁死亡，尤其在mTORC1活性较高的肿瘤细胞中，显著促进肿瘤细胞增殖、血管生成和体内肿瘤生长[29]。再次，ERO1A参与三阴性乳腺癌的化疗耐药调控，研究[30]证实，抑制ERO1A可通过下调未折叠蛋白反应，减弱三阴性乳腺癌对紫杉醇的耐药性；而小分子ISRIB与ERO1A缺失协同作用，可破坏蛋白质稳态，增强内质网应激反应，进而抑制三阴性乳腺癌移植瘤的增殖和血管生成[30]。

ERO1A在乳腺癌，尤其是三阴性乳腺癌中，通过多途径、相互关联的机制调控肿瘤存活、血管生成、铁死亡抵抗和治疗耐药，其显著的临床相关性和功能特异性有力证明了其作为乳腺癌治疗靶点的潜在价值。

2.3　ERO1A与结直肠癌

结直肠癌是最常见的癌症类型之一，具有较高的发病率和死亡率[31]。在结直肠癌中，ERO1A呈高表达，其表达水平与肿瘤的发生和发展密切相关[32]。

内质网应激是细胞在面对内质网功能紊乱（如蛋白质折叠异常、钙稳态失衡等）时启动的应激反应，可通过调控下游靶基因表达，影响细胞存活和凋亡，在肿瘤进展中扮演双重角色，ERO1A与内质网应激存在密切的相互调控关系[33-34]。最新的研究[30]表明，内质网应激可显著上调ERO1A的表达，反之，ERO1A缺失也会使结直肠癌细胞发生内质网应激。抑制ERO1A会通过诱导内质网应激，引发结直肠癌细胞自噬和caspase依赖的细胞凋亡[30-31]。此外，研究[34]发现，ERO1A缺失通过miR-101/EZH2/Wnt/β-catenin信号通路促进结直肠癌细胞凋亡，从非内质网应激途径促进结直肠癌细胞凋亡，提示其对细胞凋亡的调控具有多通路特性。

除调控细胞凋亡外，ERO1A还参与结直肠癌的血管生成过程。研究[35]证实，在结直肠癌中，*ERO1A*是过氧化物酶体增殖物激活受体δ（peroxisome proliferator-activated receptor δ，PPARδ）的靶基因。PPARδ可通过与ERO1A相互作用，诱导VEGFA表达，而敲低*PPARδ*可通过上调ERO1A，进一步增强结直肠癌细胞中VEGFA的表达和血管生成能力[35]。ERO1A通过与内质网应激形成相互调控网络，调控结直肠癌细胞凋亡，并通过PPARδ/VEGFA通路影响肿瘤血管生成，充分提示ERO1A可能参与结直肠癌的发生和发展，可能成为结直肠癌诊断和治疗的潜在分子靶点。

2.4　ERO1A与胰腺癌

胰腺导管腺癌是最常见的胰腺癌亚型，是一种高致死、免疫抑制性恶性肿瘤[36]。胰腺导管腺癌组织中*ERO1A* mRNA和蛋白水平显著高于正常胰腺组织和癌旁组织，提示其可能在胰腺导管腺癌的发生和发展中发挥关键作用[37]。

已有研究[38]证实，抑制ERO1A和吲哚胺2，3-双加氧酶1可改善单核细胞浸润和树突状细胞分化，上调白细胞介素-8、淋巴细胞胞浆蛋白1、转胶蛋白-2等免疫调节因子水平，最终使肿瘤从免疫抑制、难以被免疫系统识别和攻击的状态，转变为免疫活化、易被免疫细胞特异性杀伤的状态。研究[37]发现，ERO1A高表达可以增强胰腺导管腺癌细胞Warburg效应，使代谢模式从线粒体氧化磷酸化向糖酵解转变，为胰腺导管腺癌细胞快速增殖提供能量和生物合成前体，增强胰腺导管腺癌细胞在缺氧环

境中的适应性。此外，无论是通过敲低*ERO1A*基因还是使用EN460药物抑制ERO1A的表达，均能在体外有效抑制胰腺导管腺癌细胞增殖，并在体内显著减缓胰腺导管腺癌的生长[37]。

尽管*ERO1A*敲低会引起胰腺导管腺癌免疫环境和代谢模式发生改变，但其异常表达是否参与胰腺导管腺癌信号通路的调控还有待进一步研究。ERO1A有望成为胰腺导管腺癌临床治疗的新靶点。

2.5　ERO1A与肝癌

肝癌是一类起源于肝脏细胞的恶性肿瘤，其中肝细胞癌最为常见，占所有肝癌类型的70%~90%，其发病与肝脏慢性损伤、细胞异常增殖密切相关，是全球范围内发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤之一[39]。

研究发现，ERO1A在肝细胞癌组织和细胞中高表达与肿瘤转移、分化程度高和TNM分期高等不良临床病理特征显著相关。功能缺失和功能获得实验进一步证实，ERO1A触发S1PR1/STAT3/VEGFA信号通路在体外和体内均能促进肝癌细胞的迁移、侵袭、上皮–间质转化和血管生成[12]。一项关于肝细胞凋亡的研究[40]发现，DNA甲基转移酶1（DNA methyltransferase 1，DNMT1）和组蛋白赖氨酸甲基转移酶［又称常染色质的组蛋白赖氨酸N–甲基转移酶2（euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 2，EHMT2/G9a）］分别通过介导*ERO1A*启动子高甲基化和H3K9me2修饰，共同调控ERO1A沉默；高同型半胱氨酸可以通过DNMT1和EHMT2/G9a的协同作用，下调ERO1A的表达，进而激活肝细胞的内质网应激和凋亡。

总之，ERO1A上调是影响肝细胞癌发生和发展的关键因素，这一发现为肝细胞癌的临床诊断提供了潜在标志物，同时也使ERO1A有望成为肝细胞癌治疗的新靶点。

2.6　ERO1A与肿瘤微环境

肿瘤微环境是一个复杂的生态系统，包含免疫细胞、基质细胞、血管系统和细胞外基质[41]。目前的研究结果表明，ERO1A对肿瘤微环境具有广泛而深远的影响，有助于形成免疫抑制微环境。研究[10,22]表明，*ERO1A* mRNA水平与$CD8^+$ T细胞、B细胞和自然杀伤细胞等抗肿瘤免疫细胞的数量呈负相关，而与肿瘤相关成纤维细胞、髓源性抑制细胞和肿瘤相关巨噬细胞等免疫抑制细胞呈正相关。

研究[28]报道，ERO1A不仅可以通过增加其氧化折叠直接促进肿瘤细胞PD-L1的表达，还可以通过HIF-1α间接促进PD-L1的表达，从而诱导T细胞功能障碍。还有研究[22]发现，在肿瘤细胞中敲除*ERO1A*促进了$CD8^+$T细胞浸润，增强了针对PD-1治疗的反应。此外，研究[22,28]表明，ERO1A水平与免疫检查点的敏感性呈负相关。

ERO1A可调控多种免疫细胞的功能，进而重塑肿瘤微环境，促进肿瘤进展，还可以提高髓源性抑制细胞的趋化性。研究[28]报道，肿瘤细胞分泌的趋化因子粒细胞集落刺激因子和C-X-C基序趋化因子配体随着ERO1A增强自身氧化折叠而增加，从而促进多形核髓源性抑制细胞的募集和分化。除调控髓源性抑制细胞外，ERO1A还可能影响单核细胞的浸润和分化过程。肿瘤微环境中的髓源性抑制细胞具有强大的免疫抑制活性，而树突状细胞通过摄取和呈递肿瘤抗原来激活T细胞[42]。研究[43-44]发现，ERO1A对巨噬细胞极化有影响，ERO1A上调促进巨噬细胞向M2型转化，从而促进肿瘤进展。

ERO1A上调是肿瘤细胞应对不利微环境的重要适应性机制。ERO1A通过影响免疫细胞的募集和分化，触发T细胞的功能障碍，有助于肿瘤抑制性免疫微环境的形成。

3　总结与展望

目前，ERO1A的研究重点主要集中在恶性肿瘤领域，其在不同恶性肿瘤中发挥不同的作用。随着ERO1A表达对肿瘤影响的研究不断深入，以下问题亟待阐明：(1) ERO1A与蛋白质二硫键异构酶的相互作用十分密切，但主导机制仍不明确；(2) ERO1A能否协同靶向内质网或未折叠蛋白反应的药物发挥效应，影响肿瘤的发生和发展；(3) ERO1A能否与免疫检查点相关联。

综上所述，ERO1A具有肿瘤支持作用，靶向ERO1A有望成为一种抗肿瘤策略。此外，ERO1A具有双重特性，既调控内质网应激稳态，也参与介导免疫抑制性肿瘤微环境重塑。ERO1A成为探究肿瘤适应性调控机制的潜在靶点。随着新技术的出现，ERO1A在肿瘤中特异的分子作用模式有待进一步阐明。

参考文献：

[1] MAY D, ITIN A, GAL O, et al. Ero1-Lα plays a key role in a HIF-1-mediated pathway to improve disulfide bond formation and VEGF secretion under hypoxia: implication for cancer [J]. Oncogene, 2005, 24 (6): 1011-1020. DOI: 10.1038/sj.onc.1208325.

[2] VEMBAR SS, BRODSKY JL. One step at a time: endoplasmic reticulum-associated degradation [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008, 9 (12): 944-957. DOI: 10.1038/nrm2546.

[3] SCHWARZ DS, BLOWER MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73 (1): 79-94. DOI: 10.1007/s00018-015-2052-6.

[4] LEE S, LEE E, KO E, et al. Tumor-associated macrophages secrete CCL2 and induce the invasive phenotype of human breast epithelial cells through upregulation of ERO1-α and MMP-9 [J]. Cancer Lett, 2018, 437: 25-34. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.025.

[5] 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. DOI: 10.18632/oncotarget.14960.

[6] INABA K, MASUI S, IIDA H, et al. Crystal structures of human Ero1α reveal the mechanisms of regulated and targeted oxidation of PDI [J]. EMBO J, 2010, 29 (19): 3330-3343. DOI: 10.1038/emboj.2010.222.

[7] WAYPA GB, MARKS JD, GUZY R, et al. Hypoxia triggers subcellular compartmental redox signaling in vascular smooth muscle cells [J]. Circ Res, 2010, 106 (3): 526-535. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.206334.

[8] VARONE E, CHERNORUDSKIY A, CHERUBINI A, et al. ERO1 alpha deficiency impairs angiogenesis by increasing N-glycosylation of a proangiogenic VEGFA [J]. Redox Biol, 2022, 56: 102455. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102455.

[9] ZHOU B, WANG G, GAO S, et al. Expression of ERO1L in gastric cancer and its association with patient prognosis [J]. Exp Ther Med, 2017, 14 (3): 2298-2302. DOI: 10.3892/etm.2017.4782.

[10] LIU L, WANG C, LI S, et al. ERO1L is a novel and potential biomarker in lung adenocarcinoma and shapes the immune-suppressive tumor microenvironment [J]. Front Immunol, 2021, 12: 677169. DOI: 10.3389/fimmu.2021.677169.

[11] GUPTA N, PARK JE, TSE W, et al. ERO1α promotes hypoxic tumor progression and is associated with poor prognosis in pancreatic cancer [J]. Oncotarget, 2019, 10 (57): 5970-5982. DOI: 10.18632/oncotarget.27235.

[12] YANG S, YANG C, YU F, et al. Endoplasmic reticulum resident oxidase ERO1-Lalpha promotes hepatocellular carcinoma metastasis and angiogenesis through the S1PR1/STAT3/VEGF-A pathway [J]. Cell Death Dis, 2018, 9: 1105. DOI: 10.1038/s41419-018-1134-4.

[13] VARONE E, DECIO A, CHERNORUDSKIY A, et al. The ER stress response mediator ERO1 triggers cancer metastasis by favoring the angiogenic switch in hypoxic conditions [J]. Oncogene, 2021, 40 (9): 1721-1736. DOI: 10.1038/s41388-021-01659-y.

[14] VORONKOVA MA, JOHNSON B, GANDHI N, et al. ERO1A levels are a prognostic indicator in EGFR mutated non small cell lung cancer [J]. NPJ Precis Oncol, 2024, 8: 250. DOI: 10.1038/s41698-024-00736-1.

[15] JOHNSON BD, GELDENHUYS WJ, HAZLEHURST LA. The role of ERO1α in modulating cancer progression and immune escape [J]. J Cancer Immunol, 2020, 2: 103-115. DOI: 10.33696/cancerimmunol.2.023.

[16] LI C, LEI S, DING L, et al. Global burden and trends of lung cancer incidence and mortality [J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136 (13): 1583-1590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002529.

[17] ZHU J, WANG M, HU D. Development of an autophagy-related gene prognostic signature in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma [J]. PeerJ, 2020, 8: e8288. DOI: 10.7717/peerj.8288.

[18] ZHOU J, LIU B, LI Z, et al. Proteomic analyses identify differentially expressed proteins and pathways between low-risk and high-risk subtypes of early-stage lung adenocarcinoma and their prognostic impacts [J]. Mol Cell Proteom, 2021, 20: 100015. DOI: 10.1074/mcp.RA120.002384.

[19] CHEN G, WANG Q, WANG K. MicroRNA-218-5p affects lung adenocarcinoma progression through targeting endoplasmic reticulum oxidoreductase 1 alpha [J]. Bioengineered, 2022, 13 (4): 10061-10070. DOI: 10.1080/21655979.2022.2063537.

[20] XIE J, LIAO G, FENG Z, et al. ERO1L promotes the proliferation and metastasis of lung adenocarcinoma via the Wnt2/β-catenin signaling pathway [J]. Mol Carcinog, 2022, 61 (10): 897-909. DOI: 10.1002/mc.23441.

[21] LEI Y, ZANG R, LU Z, et al. ERO1L promotes IL6/sIL6R signaling and regulates MUC16 expression to promote CA125 secretion and the metastasis of lung cancer cells [J]. Cell Death Dis, 2020, 11: 853. DOI: 10.1038/s41419-020-03067-8.

[22] LIU L, LI S, QU Y, et al. Ablation of ERO1A induces lethal endoplasmic reticulum stress responses and immunogenic cell death to activate anti-tumor immunity [J]. Cell Rep Med, 2023, 4 (10): 101206. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101206.

[23] BERTUCCI F, NG CKY, PATSOURIS A, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers [J]. Nature, 2019, 569 (7757): 560-564. DOI: 10.1038/s41586-019-1056-z.

[24] TANAKA T, KAJIWARA 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. DOI: 10.4049/jimmunol.1402538.

[25] 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. DOI: 10.1111/cas.12177.

[26] ZILLI F, MARQUES RAMOS P, AUF DER MAUR P, et al. The NFIB-ERO1A axis promotes breast cancer metastatic colonization of disseminated tumour cells [J]. EMBO Mol Med, 2021, 13 (4): e13162. DOI: 10.15252/emmm.202013162.

[27] 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. DOI: 10.1038/bjc.2016.105.

[28] VARONE E, RETINI M, CHERUBINI A, et al. Small molecule-mediated inhibition of the oxidoreductase ERO1A restrains aggressive breast cancer by impairing VEGF and PD-L1 in the tumor microenvironment [J]. Cell Death Dis, 2025, 16 (1): 105. DOI: 10.1038/s41419-025-07426-1.

[29] WANG Z, ZONG H, LIU W, et al. Augmented ERO1α upon mTORC1 activation induces ferroptosis resistance and tumor progression via upregulation of SLC7A11 [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43 (1): 112. DOI: 10.1186/s13046-024-03039-2.

[30] VARONE E, DECIO A, BARBERA MC, et al. Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1-alpha deficiency and activation of protein translation synergistically impair breast tumour resilience [J]. Br J Pharmacol, 2022, 179 (23): 5180-5195. DOI: 10.1111/bph.15927.

[31] BRAY F,LAVERSANNE M,SUNG H,et al. Global cancer statistics 2022:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2024,74(3):229-263. DOI:10.3322/caac.21834.
[32] CHEN P,CHEN Y,SHARMA A,et al. Inhibition of ERO1L induces autophagy and apoptosis via endoplasmic reticulum stress in colorectal cancer[J]. Cell Signal,2025,127:111560. DOI:10.1016/j.cellsig.2024.111560.
[33] WALTER P,RON D. The unfolded protein response:from stress pathway to homeostatic regulation[J]. Science,2011,334(6059):1081-1086. DOI:10.1126/science.1209038.
[34] WANG G,HAN J,WANG G,et al. ERO1α mediates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via microRNA-101/EZH2 axis in colon cancer RKO and HT-29 cells[J]. Hum Cell,2021,34(3):932-944. DOI:10.1007/s13577-021-00494-3.
[35] LUO W,HE D,ZHANG J,et al. Knockdown of PPARδ induces VEGFA-mediated angiogenesis via interaction with ERO1A in human colorectal cancer[J]. Front Oncol,2021,11:713892. DOI:10.3389/fonc.2021.713892.
[36] SHIBUYA KC,GOEL VK,XIONG W,et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma contains an effector and regulatory immune cell infiltrate that is altered by multimodal neoadjuvant treatment[J]. PLoS One,2014,9(5):e96565. DOI:10.1371/journal.pone.0096565.
[37] 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. DOI:10.7150/thno.45124.
[38] TAY AHM,CINOTTI R,SZE NSK,et al. Inhibition of ERO1a and IDO1 improves dendritic cell infiltration into pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Front Immunol,2023,14:1264012. DOI:10.3389/fimmu.2023.1264012.
[39] CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY S,FISHER PB,SARKAR D. Hepatocellular carcinoma (HCC):epidemiology,etiology and molecular classification[J]. Adv Cancer Res,2021,149:1-61. DOI:10.1016/bs.acr.2020.10.001.
[40] SHEN J,JIAO Y,DING N,et al. Homocysteine facilitates endoplasmic reticulum stress and apoptosis of hepatocytes by suppressing ERO1α expression via cooperation between DNMT1 and G9a[J]. Cell Biol Int,2022,46(8):1236-1248. DOI:10.1002/cbin.11805.
[41] PITT JM,MARABELLE A,EGGERMONT A,et al. Targeting the tumor microenvironment:removing obstruction to anticancer immune responses and immunotherapy[J]. Ann Oncol,2016,27(8):1482-1492. DOI:10.1093/annonc/mdw168.
[42] LU C,LIU Y,ALI NM,et al. The role of innate immune cells in the tumor microenvironment and research progress in anti-tumor therapy[J]. Front Immunol,2023,13:1039260. DOI:10.3389/fimmu.2022.1039260.
[43] BELGIOVINE C,D'INCALCI M,ALLAVENA P,et al. Tumor-associated macrophages and anti-tumor therapies:complex links[J]. Cell Mol Life Sci,2016,73(13):2411-2424. DOI:10.1007/s00018-016-2166-5.
[44] BISWAS SK,MANTOVANI A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets:cancer as a paradigm[J]. Nat Immunol,2010,11(10):889-896. DOI:10.1038/ni.1937.

（编辑　陈　姜）

（上接第759页）

[8] BERJIS A,MUTHUMANI D,AGUILAR OA,et al. Pretreatment with IL-15 and IL-18 rescues natural killer cells from granzyme B-mediated apoptosis after cryopreservation[J]. Nat Commun,2024,15(1):3937. DOI:10.1038/s41467-024-47574-0.
[9] SHEN J,ZHANG Y,TANG W,et al. Short IL-18 generated by caspase-3 cleavage mobilizes NK cells to suppress tumor growth[J]. Nat Immunol,2025,26(3):416-428. DOI:10.1038/s41590-024-02074-7.
[10] FERREIRA LG,DE ALMEIDA SR. IL-18 production is required for the generation of a Th1 response during experimental chromoblastomycosis[J]. PLoS One,2025,20(5):e0322127. DOI:10.1371/journal.pone.0322127.
[11] 马天星,李金田,李娟,等. 归芪益元膏通过NLRP3/ASC/caspase-1通路调控$^{12}C^{6+}$束辐射肺肾旁效应损伤大鼠的机制[J]. 中华中医药杂志,2024,39(10):5162-5168.
[12] ABDI K,LAKY K,ABSHARI M,et al. Dendritic cells trigger IFN-γ secretion by NK cells independent of IL-12 and IL-18[J]. Eur J Immunol,2022,52(9):1431-1440. DOI:10.1002/eji.202149733.
[13] ZHANG JH,GAO MZ,CHEN Q,et al. Eleutherococcus senticosus alleviates aristolochic-acid-induced acute kidney damage by inhibiting the NLRP3/IL-1β signaling pathway in mice[J]. Planta Med,2025,91(4):189-196. DOI:10.1055/a-2517-9234.
[14] WANG X,WANG L,WEN X,et al. Interleukin-18 and IL-18BP in inflammatory dermatological diseases[J]. Front Immunol,2023,14:955369. DOI:10.3389/fimmu.2023.955369.
[15] 朱桂松,朱倩,贾蓉,等. 黄葵煎剂联合补中益气汤治疗脓毒症邪实正虚证的临床疗效[J]. 时珍国医国药,2025,36(3):497-502. DOI:10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-0317.

（编辑　陈　姜）