

妇科肿瘤专题

• 基础研究 •

GRP78 在不同亚型宫颈癌细胞株中表达情况及对顺铂敏感性影响*

张冉浠[#], 周莉[#], 陆安伟, 秦娟[△]

550004 贵阳, 贵州医科大学 临床医学院 (张冉浠、秦娟); 550004 贵阳, 贵阳市妇幼保健院 妇科肿瘤科 (周莉、秦娟); 518000 广东 深圳, 南方医科大学深圳医院 妇科 (陆安伟)

[摘要] 目的: 研究不同亚型宫颈癌细胞株中葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78) 表达情况, 以及 GRP78 表达水平对宫颈癌细胞顺铂敏感性的影响。方法: 采用免疫组织化学法检测人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 16(+) SiHa、HPV18(+) HeLa 以及 HPV(-) C33a 宫颈癌细胞中的 GRP78 表达, MMT、Western blot 法检测以上 3 种细胞在不同浓度顺铂、衣霉素 + 顺铂处理后的细胞抑制率及 GRP78 表达水平, 采用单因素方差分析, 分析相同浓度下单独顺铂、衣霉素 + 顺铂联合处理后 3 种细胞的细胞抑制率及 GRP78 蛋白表达的差异。结果: SiHa、HeLa 细胞 GRP78 阳性表达水平明显高于 C33a 细胞, SiHa 细胞 GRP78 阳性表达水平最高 ($P < 0.01$)。随着顺铂浓度增加, 3 种宫颈癌细胞抑制率增加呈浓度依赖性, 且 HeLa 细胞抑制率最高 ($P < 0.05$)。与单独顺铂组相比, 衣霉素联合顺铂药物处理组中 HeLa 及 SiHa 细胞抑制率显著升高 ($P < 0.05$), 并且 GRP78 表达水平也明显升高 ($P < 0.01$), 且各细胞株中 GRP78 表达水平均随顺铂浓度增加而增加。结论: GRP78 表达水平与宫颈癌细胞亚型有关, SiHa、HeLa 细胞对顺铂敏感性高于 C33a 细胞。衣霉素导致 GRP78 明显高表达, 增加了 SiHa、HeLa 细胞对顺铂的敏感性。

[关键词] 宫颈癌; GRP78; 内质网应激; 顺铂

[中图分类号] R737.33; R730.53 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.003

引文格式: Zhang RX, Zhou L, Lu AW, et al. Expression of GRP78 and its effect on cisplatin sensitivity in different subtypes of cervical cancer cells [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 389-394. [张冉浠, 周莉, 陆安伟, 等. GRP78 在不同亚型宫颈癌细胞株中表达情况及对顺铂敏感性影响 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 389-394.]

Expression of GRP78 and Its Effect on Cisplatin Sensitivity in Different Subtypes of Cervical Cancer Cells

Zhang Ranxi[#], Zhou Li[#], Lu Anwei, Qin Juan

[#]Contributed equally

College of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China (Zhang Ranxi, Qin Juan); Department of Gynecologic Oncology, Guiyang Maternal and Child Health Hospital & Guiyang Children's Hospital, Guiyang 550004, Guizhou, China (Zhou Li, QinJuan); Department of Gynecologic Oncology, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518000, China (Lu Anwei)

Corresponding author: Qin Juan, E-mail: ant000999@163.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 81860328), and by grants from Guizhou Science and Technology Department (NO. [2016]5603, NO. [2013]2020, NO. [20161001]14).

[收稿日期] 2020-03-10 **[修回日期]** 2020-04-15

[#]共同第一作者

[基金项目] * 国家自然科学基金 (编号: 81860328); 贵州省科技计划项目 (编号: 黔科合平台人才 [2016]5603); 贵州省科学技术基金项目 (编号: 黔科合 J 字 [2013]2020 号); 贵阳市科技计划项目 (编号: 筑科合同 [20161001]14 号)

[通讯作者] [△] 秦娟, E-mail: ant000999@163.com

[Abstract] Objective: To study the expression of glucose-regulated protein 78 (GRP78) in different subtypes of cervical cancer cells and the effect of GRP78 expression on the sensitivity of cervical cancer cells to cisplatin. **Methods:** Immunohistochemistry was used to detect the expression of three cervical cancer cells, GRP78 in human papillomavirus (HPV) 16-positive SiHa, HPV18 positive-HeLa and HPV-negative C33a. Methyl thiazolyl tetrazolium and Western blot were used to detect the inhibition rate and GRP78 level of the above cells treated with different concentration of cisplatin and tunicamycin plus cisplatin. One-way ANOVA was used to analyze the differences in inhibition rate and GRP78 level in three kinds of cells treated with cisplatin and tunicamycin + cisplatin at the same concentration. **Results:** The GRP78 level in SiHa and HeLa were significantly higher than that in C33a, and the expression of GRP78 in HeLa was the highest ($P < 0.01$). As the concentration of Cisplatin increased, the inhibition rate increased in a concentration-dependent manner, and the inhibition rate of HeLa was the highest ($P < 0.05$). Compared with the Cisplatin group, the inhibition rate of HeLa and SiHa and the GRP78 level in the tunicamycin plus cisplatin group were significantly higher, and the GRP78 level in all cell lines increased as the concentration of cisplatin increased. **Conclusion:** The GRP78 level is related to the subtypes of cervical cancer cells. The sensitivity of SiHa and HeLa to cisplatin is higher than that of C33a. Tunicamycin induces higher expression of GRP78, which increases the sensitivity of SiHa and HeLa to cisplatin.

[Key words] Cervical cancer; GRP78; Endoplasmic reticulum stress; Cisplatin

宫颈癌是全球女性死亡的主要原因之一。顺铂通过损伤细胞 DNA 用于宫颈癌的化疗。但顺铂化疗的敏感性问题亟需解决。葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78) 是内质网上的一个主要应激介导蛋白, 既往认为 GRP78 表达水平与宫颈癌发生、发展有关^[1]。已有研究发现内质网应激反应 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 可降低 P53 突变肺癌细胞对顺铂的化疗耐受^[2]。目前已知 GRP78 在卵巢肿瘤细胞中有抗顺铂耐药作用^[3]。但 GRP78 与人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 相关宫颈癌细胞对顺铂敏感性之间的关系尚不明确。本试验拟探讨不同 HPV 亚型宫颈癌细胞 GRP78 表达水平的差异; 通过不同浓度顺铂处理后, 对比内质网激活剂衣霉素联合顺铂处理后, 宫颈癌细胞对顺铂的敏感性 & GRP78 的表达水平变化, 了解 ERS 与宫颈癌顺铂耐药间的关系, 寻找宫颈癌治疗的新的方向。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 人宫颈癌细胞株 SiHa (HPV16 +)、HeLa (HPV18 +) 及 C33a (HPV -) 购自上海中乔新舟生物科技有限公司。

1.1.2 试剂 DMEM 培养基、胰酶、胎牛血清、GRP78 (兔抗人) 一抗、二抗: 羊抗兔 IgG、顺铂、衣霉素、细胞全蛋白抽提试剂盒、聚氧基丙烯酸正丁酯 (butyleanoacrylate, BCA) 蛋白定量试剂盒。

1.2 主要方法

1.2.1 细胞株培养 培养于含有 10% 胎牛血清及 1% 双抗的高糖 DMEM 培养液中, 于 37℃ 5% CO₂ 培

养箱中培养, 细胞密度约为 5×10^5 个/mL 时进行后续实验。

1.2.2 免疫组织化学法 取 3 种细胞的细胞爬片各一张, 磷酸缓冲盐溶液冲洗, 加入 4% 多聚甲醛、一抗 (GRP78 抗体, 稀释倍数 1:100), 湿盒、4℃ 孵育过夜。二抗处理后二氨基联苯胺显色、苏木素复染。显微镜下观察: 阳性染色细胞浆或胞核呈黄色, 用 IPP 6.0 软件进行阳性着色细胞计数。阳性细胞表达率 = 阳性细胞数/细胞总数 $\times 100\%$ ^[4]。

1.2.3 药物处理 将 HeLa、SiHa、C33a 细胞株各自分为 3 组, 空白组仅用缓冲液处理, A 组为不同浓度顺铂处理 (1、10、20 $\mu\text{mol/L}$); B 组为不同浓度顺铂 (1、10、20 $\mu\text{mol/L}$) + 衣霉素处理 (衣霉素组采用二甲基亚砷培养基稀释, 浓度为 1 mg/L)。

1.2.4 四甲基偶氮唑蓝 (methyl thiazolyl tetrazolium, MTT) 比色法 调节细胞浓度为 1×10^6 个/mL, 接种于 96 孔板, 每个样品设 5~8 个平行孔, 分为对照组、A 组 (顺铂组)、B 组 (顺铂 + 衣霉素组): 每组给予药物处理 (浓度梯度如上述), 培养 24 h 后^[5], 每孔加入 5 mg/mL 的 MTT 20 μL , 继续培养、离心, 吸取上清液, 后测定吸光度值。同时设立空白组, 计算细胞抑制率。

1.2.5 Western blot 提取细胞内蛋白后用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转膜至聚偏二氟乙烯膜; 以 5% 脱脂牛奶封闭 2h 后孵育一抗, 于 4℃ 孵育过夜; 吐温磷酸盐缓冲液洗涤 3 次后孵育二抗, 于室温孵育 2h, Bio-Rad 凝胶成像系统获取图像。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料

用均数 ± 标准差表示, 多组间相互比较先进行单因素方差齐性检验, 方差齐性时用杜凯氏方法, 方差不齐时用非参数检验的两独立样本秩和检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌细胞中 GRP78 表达

SiHa 细胞呈多角形, 细胞浆和细胞核内均出现

棕黄色颗粒, 染色为强阳性。HeLa 细胞形态与 SiHa 类似, 胞浆表现为强阳性, 但胞核染色较 SiHa 细胞稍弱。C33a 细胞较小, 外形呈圆形且细胞核较大, C33a 细胞中的染色较弱, 胞浆为弱阳性(图 1)。3 类宫颈癌细胞中 SiHa 细胞中的 GRP78 蛋白阳性率表达最高(P < 0.01); 与 SiHa、HeLa 细胞相比较, C33a 细胞中的蛋白阳性表达率最低(表 1, 图 1)。

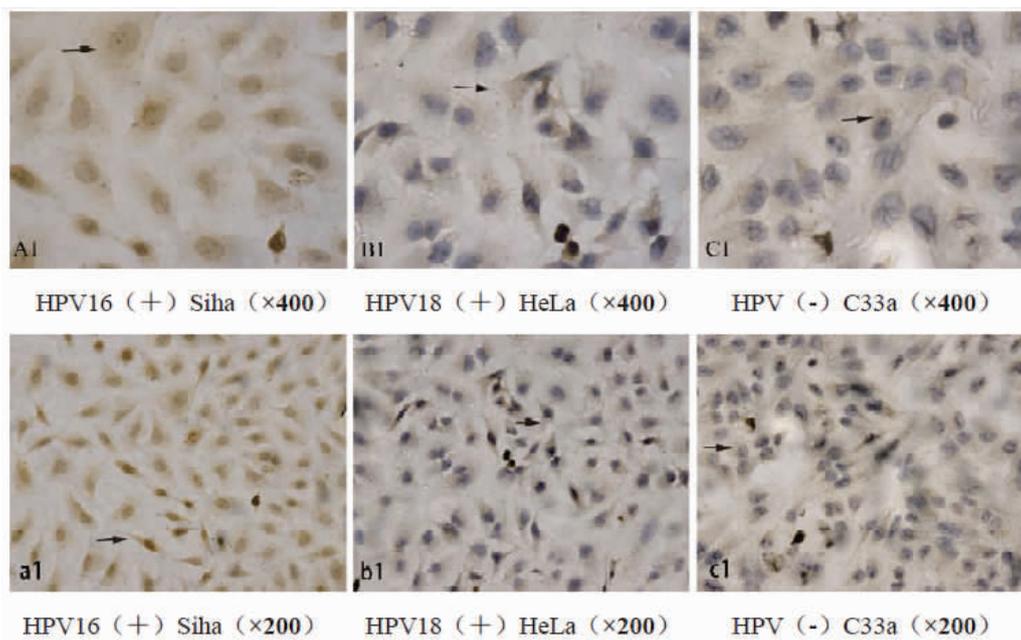


图 1 GRP78 在 3 种细胞株中的表达

Figure 1. Expression of GRP78 in Three Cell Lines

A1, B1, C1: Positive immunoreactivity in SiHa, HeLa, C33a (as indicated by the arrow, ×400); a1, b1, c1: Positive immunoreactivity in SiHa, HeLa, C33a (as indicated by the arrow, ×200).

GRP78: Glucose regulated protein 78.

表 1 在不同 HPV 亚型宫颈癌细胞 GRP78 阳性细胞数及率的比较 (F=315.41, P<0.001; $\chi^2 = 11.454, P=0.003$)

Tab 1. Comparison of positive cell number and rate of Grp78 in cervical cancer cells with different HPV subtypes (F=315.41, P<0.001)

Cell subtypes	Number of positive cells(x ± s)	LSD-t	P	Positive rate(%)	χ^2	P
HPV16(+) SiHa	181 ± 4.13	14.60	<0.001	99.15%	11.34	0.001
HPV18(+) HeLa	157 ± 4.38	25.67	<0.001	86.45%	4.35	0.039
HPV(-) C33A	124 ± 2.52			68.52%		

P: HPV16(+) SiHa vs HPV(-) C33a; HPV18(+) HeLa vs HPV(-) C33a

HPV: Human papilloma virus.

2.2 MTT 检测 3 组细胞抑制率

A(顺铂组)、B组(顺铂 + 衣霉素)随着顺铂浓度增加(1 μmol/L、10 μmol/L、20 μmol/L): HeLa、C33a 细胞抑制率均呈增高趋势, SiHa 细胞抑制率于顺铂浓度为 10 μmol/L(33.50%)时稍有降低, 但整体呈上升趋势; A组中: HeLa 细胞抑制率(53.40%、58.80%、74.30%)明显高于 SiHa 细胞(33.90%、

33.50%、45.10%)、C33a 细胞(6.20%、20.40%、30.60%)(P < 0.05); B组中 C33a 细胞抑制率分别为 16.20%、23.50%、39.40%, 较 A组有所升高, 但差异无统计学意义(P > 0.05); HeLa 细胞抑制率分别为: 71.20%、81.50%、94.10%; SiHa 细胞抑制率分别为: 43.80%、57.70%、62.30%。与 A组相比, B组中 HeLa 和 SiHa 两种宫颈癌细胞抑制率较 A组升

高,差异具有统计学意义($P < 0.05$) (图 2)。

2.3 不同浓度顺铂及衣霉素对三种亚型宫颈癌细胞 GRP78 表达水平的影响

A(顺铂组)、B 组(顺铂 + 衣霉素组)中 GRP78 在 3 种细胞中均随着顺铂药物浓度增加而表达水平升高。相同顺铂浓度下, B 组 SiHa、HeLa 细胞

GRP78 蛋白表达水平较 A 组明显升高($P < 0.01$); C33a 细胞在顺铂浓度为 $1\mu\text{mol/L}$ 、 $20\mu\text{mol/L}$ 时 GRP78 蛋白表达水平较 A 组升高($P < 0.05$),在顺铂浓度 $10\mu\text{mol/L}$ 时 GRP78 蛋白表达水平较 A 组稍低,但差异无统计学意义($P > 0.05$) (图 3、4)。

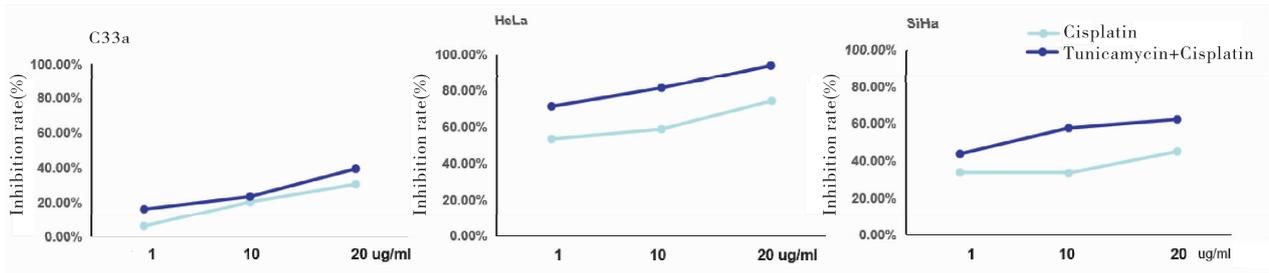


图 2 A 组(顺铂组)及 B 组(衣霉素 + 顺铂组)宫颈癌细胞增殖抑制情况

Figure 2. Proliferation of Cervical Cells Inhibited by Cisplatin or Tunicamycin plus Cisplatin at Different Concentrations

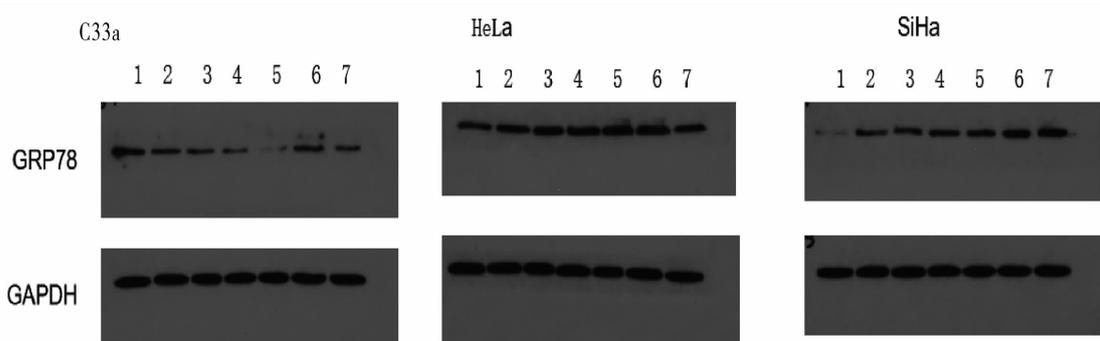


图 3 各组细胞 GRP78 的表达(以 GAPDH 为内参)

Figure 3. Expression of GRP78 in Each Group (GAPDH as Internal Reference)

1: Normal control; 2-4: Treated with cisplatin alone (1, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$); 5-7: Treated with tunicamycin + cisplatin (1, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$).

GRP78: Glucose regulated protein 78; GAPDH: Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase.

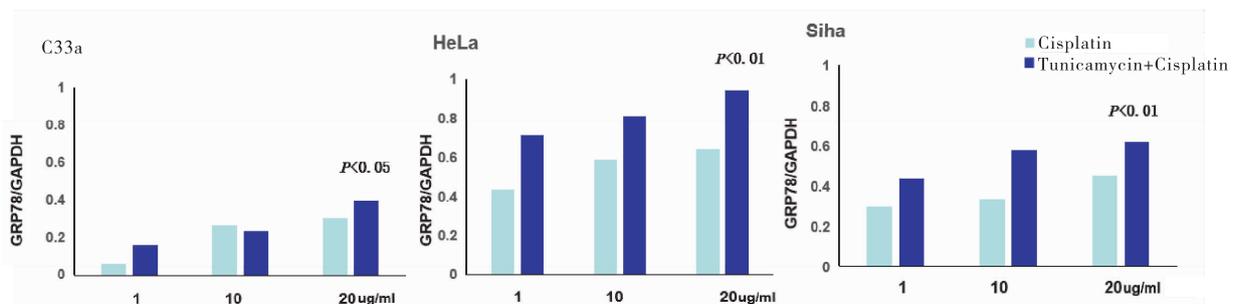


图 4 A 组(顺铂组)、B 组(衣霉素 + 顺铂组)中 3 种细胞 GRP78 蛋白表达水平比较

Figure 4. Expression of GRP78 in Three Kinds of Cells Treated with Cisplatin or Tunicamycin plus Cisplatin

3 讨论

3.1 宫颈癌与 GRP78 蛋白关系

宫颈癌的发生、进展与高危型 HPV 持续感染有关,中国大陆女性中常见 HPV 感染类型包括 HPV16、18、52、33 等,不同地区型别分布和感染率

不同^[6]。内质网是真核细胞常见细胞器,肿瘤细胞中基因突变和基因重排导致错误折叠蛋白的累积,进而引起 ERS^[7]。GRP78 是 ERS 的主要调节器。研究表明,GRP78 与肿瘤增生、侵袭等信号通路有关。GRP78 在许多肿瘤组织中高表达^[8]。研究发现宫颈癌组织中,GRP78 在高危型 HPV 感染阳性组

织中表达率显著高于低危型 HPV 及 HPV 阴性组织^[9]。也有研究指出 HPV16、18 宫颈癌患者 ERS 相关蛋白表达水平 (GRP78 等) 明显高于 HPV-6 和 HPV 阴性宫颈癌患者^[10]。本研究结果发现 GRP78 蛋白在 3 种宫颈癌细胞中均有表达, 而 HeLa、SiHa 细胞株中的蛋白表达明显高于 C33a 细胞株, 且 SiHa 细胞的表达水平最高, 故认为 GRP78 表达与宫颈癌不同 HPV 亚型相关, ERS 可能参与宫颈癌的发生和进展。

3.2 顺铂敏感性与 GRP78 蛋白关系

顺铂是通过损伤细胞 DNA 发挥抗肿瘤作用的化疗药物, 作用机制在于其可与 DNA 构成嘌呤间产生交联作用, 影响 DNA 修复, 引起 DNA 损伤, 从而导致肿瘤细胞凋亡。顺铂引起细胞凋亡的途径, 与细胞应激导致半胱氨酸蛋白酶 9 前体活化, 形成凋亡体复合体有关, 但一旦发生凋亡不足则会导致顺铂耐药^[11]。

Cubillos-Ruiz 等^[12]发现原位癌中 ERS 通常与高级别癌变、化疗耐药相关。GRP78 广泛用作 ERS 的生物标记。近期发现 GRP78 与癌症发生、进展及顺铂耐药密切相关。有研究指出 GRP78 高表达与肿瘤侵袭性增加、预后有关, GRP78 蛋白通过调节肿瘤细胞凋亡通路, 改变肿瘤细胞对抗肿瘤药物的反应^[13], Luo 等^[14]发现 GRP78 与宫颈癌细胞顺铂敏感性有关, 然而 GRP78 在化疗耐受方面的作用与肿瘤类型有关^[15]。

本研究通过不同浓度顺铂、顺铂联合衣霉素处理 3 种亚型宫颈癌细胞后, 发现 3 种宫颈癌细胞株对顺铂都存在浓度依赖性反应。不同亚型宫颈癌细胞对顺铂敏感性不同, 其中 HeLa、SiHa 细胞抑制率较高, C33a 细胞抑制率最低, 从而推测 HPV(-) 细胞对顺铂的敏感性低于 HPV16/18 亚型宫颈癌细胞。Xu 等^[16]研究认为顺铂可以使 HeLa 细胞的 GRP78、转录因子 C/EBP 同源蛋白等 ERS 相关蛋白表达增加, 且乳胞素可以通过引起 GRP78 表达水平上调增强顺铂对 HeLa 细胞的细胞毒性。本实验结果提示 HPV 阴性细胞 (C33a) 较 HPV 高危阳性细胞 (HeLa、SiHa 细胞), GRP78 蛋白呈现低表达, 并且顺铂作用后的细胞抑制率最低。故推测这种低表达与 HPV 阴性宫颈癌细胞对顺铂敏感性降低有关, GRP78 表达趋势可能与宫颈癌细胞对顺铂的敏感性相关。

3.3 内质网激活剂增加顺铂敏感性

衣霉素是一种内质网激活剂, 通过引发内质网

应激导致细胞凋亡的发生。Ahmad 等^[17]发现 A549 肺癌细胞在用衣霉素处理后, 通过上调 GRP78 蛋白表达, 激活应激活化蛋白激酶通路和核因子激活的 B 细胞的 k-轻链增强通路, 导致细胞凋亡, 使 A549 肺癌细胞对顺铂呈高度敏感性。本项研究发现与顺铂组相比, 联合衣霉素组 GRP78 表达水平明显增加, 且抑制细胞增殖能力增强, 其中 HeLa、SiHa 细胞抑制率升高有统计学意义, 由此推测衣霉素联合顺铂可以显著抑制宫颈癌 HeLa 细胞、SiHa 细胞增殖, 其原因可能与激活内质网应激蛋白的表达, 减少脱氧核糖核酸双链断裂修复, 导致细胞死亡有关。研究结果发现: 衣霉素顺铂联合作用于宫颈癌细胞后, GRP78 表达水平均升高, 较单独顺铂作用所介导的细胞抑制率进一步升高, 以 HeLa 细胞株抑制率上升最明显。而 C33a 细胞在联合衣霉素使用后, 顺铂对该种细胞的抑制率无明显改变。此结果表明: ERS 导致 GRP78 蛋白一过性升高可增加 HPV16/18(+) 宫颈癌细胞株对顺铂的敏感性, 而对于 HPV 阴性宫颈癌细胞衣霉素并未改善其对顺铂的敏感性。

一些研究认为 GRP78 表达水平上调可以增加 SPCA1 肺癌细胞、EC9706 食管癌细胞对顺铂化疗的敏感性^[18-19]。Belfi 等^[20]也认为上调 GRP78 表达水平可以增加直肠癌细胞株 (HCT116、SW480、VACO-8) 对包括顺铂在内等通过损伤细胞 DNA 发挥作用的肿瘤化疗药物的敏感性。Gaddameedhi 等^[21]认为未折叠蛋白反应、GRP78 蛋白水平上调可下调促进 DNA 修复的基因, 引起线粒体介导的细胞死亡, 进而增加 A549 肺癌细胞对顺铂的敏感性。本研究结果也表明 GRP78 水平升高会增加宫颈癌细胞的化疗敏感性, 衣霉素联合顺铂可以增强顺铂的抗肿瘤作用, 尤其增强对 HPV 阳性宫颈癌细胞的抗肿瘤作用。因此, 推测可能与 GRP78 蛋白表达上调可以活化半胱氨酸蛋白酶有关。以上研究结果可以为使用衣霉素增敏顺铂治疗宫颈癌提供新的思考方向。

4 结 论

本文结果提示内质网应激可能参与宫颈癌的发生和发展; GRP78 表达水平与宫颈癌细胞顺铂敏感性有关。宫颈癌 HeLa 及 SiHa 细胞可能通过上调 GRP78 蛋白来增加对顺铂的化疗敏感性, 该结论希望为宫颈癌的治疗提供相应的理论基础。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论

文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Ajiro M, Zheng ZM. E6⁺E7, a novel splice isoform protein of human papillomavirus 16, stabilizes viral E6 and E7 oncoproteins via HSP90 and GRP78[J]. *mBio*, 2015, 6(1): e02068-14.
- [2] Gan PP, Zhou YY, Zhong MZ, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes autophagy and apoptosis and reduces chemotherapy resistance in mutant P53 lung cancer cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(1): 133-151.
- [3] Li W, Wang W, Dong H, et al. Cisplatin-induced senescence in ovarian cancer cells is mediated by GRP78[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(6): 2525-2534.
- [4] Tian T, Li XK, Hua Z, et al. S100A7 promotes the migration, invasion and metastasis of human cervical cancer cells through epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24964-24977.
- [5] Zhang XP, Pan CC, Zhou L, et al. Knockdown of ST6Gal-I increases cisplatin sensitivity in cervical cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 949.
- [6] 余艳琴, 富诗岚, 徐慧芳, 等. 中国大陆女性体检人群中人乳头瘤病毒型别感染率及九价疫苗中 HPV 各型别分布的系统评价[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(2): 103-113.
- [7] Bailly C, Waring MJ. Pharmacological effectors of GRP78 chaperone in cancers[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 163: 269-278.
- [8] Wang Y, Wang JH, Zhang XL, et al. Endoplasmic reticulum chaperone glucose-regulated protein 78 in gastric cancer: An emerging biomarker[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6087-6093.
- [9] 刘卿, 汪俊涛, 秦娟, 等. 内质网应激蛋白 GRP78 在宫颈癌组织中的表达及意义[J]. *贵州医科大学学报*, 2017, 42(7): 763-766, 771.
- [10] 邵世清, 王社莲, 张永艳, 等. 内质网应激相关蛋白与宫颈癌细胞系中人乳头瘤病毒感染的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(2): 224-228.
- [11] Dasari S, Tchouwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanism of action[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 364-378.
- [12] Cubillos-Ruiz JR, Bettigole SE, Glimcher LH. Tumorigenic and immunosuppressive effects of endoplasmic reticulum stress in Cancer[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 692-706.
- [13] Cultara CN, Kozuch SD, Ramasundaram P, et al. GRP78 modulates cell adhesion markers in prostate cancer and multiple myeloma cell lines[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1263.
- [14] Luo CY, Fan W, Jiang Y, et al. Glucose-related protein 78 Expression and its effects on cisplatin resistance in cervical cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2197-2209.
- [15] Gifford JB, Hill R. GRP78 influences chemoresistance and prognosis in cancer[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(6): 701-708.
- [16] Xu Y, Li D, Wang LC, et al. Proteasome inhibitor lactacystin enhances cisplatin cytotoxicity by increasing endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis in HeLa cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 189-195.
- [17] Ahmad M, Hahn IF, Chatterjee S. GRP78 up-regulation leads to hypersensitization to cisplatin in A549 lung cancer cells[J]. *Anti-cancer Res*, 2014, 34(7): 3493-3500.
- [18] Zhang LC, Wang JR, Zhao L, et al. GRP78 upregulation-induced increase in cisplatin sensitivity of SPCA1 lung cancer cells[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2011, 124(20): 3341-3346.
- [19] Zhou F, Li YH, Wang JJ, et al. Endoplasmic reticulum stress could induce autophagy and apoptosis and enhance chemotherapy sensitivity in human esophageal cancer EC9706 cells by mediating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317705748.
- [20] Belfi CA, Chatterjee S, Gosky DM, et al. Increased sensitivity of human colon cancer cells to DNA cross-linking agents after GRP78 up-regulation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 257(2): 361-368.
- [21] Gaddameedhi S, Chatterjee S. Association between the unfolded protein response, induced by 2-deoxyglucose, and hypersensitivity to cisplatin: A mechanistic study employing molecular genomics[J]. *J Cancer Res Ther*, 2009, 5(S9): S61-S66.