

调控胰岛素抵抗在肝癌预防与治疗中的研究进展*

马莉¹综述,马青梅¹,杨文娟¹,邓海孝²,刘欣跃^{1,3△}审校

兰州大学第二医院:1. 药物基因组学实验室;2. 普外科;3. 检验医学中心,甘肃兰州 730000

关键词:胰岛素抵抗; 肝癌; 代谢紊乱; 免疫逃逸; 并发症

中图分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)07-0876-05

胰岛素抵抗(IR)是 2 型糖尿病及代谢紊乱症常见的并发症之一,且与肝癌发生、发展密切相关^[1]。肝癌是全球发病率居第 6 位、病死率居第 4 位的恶性肿瘤^[2]。尽管近年来肝癌的治疗已有所突破,但预后较差,效果并不理想,主要原因是治疗仍以外科手术为主,缺乏有效的辅助治疗手段^[3]。研究显示,调控代谢紊乱可能是肝细胞癌(HCC)患者的新型辅助治疗手段之一^[4]。IR 作为代谢综合征的特征及诱发因素之一,引起了人们的注意。本课题组前期的研究已经证实,IR 是引起肝癌细胞化疗耐药的重要因素之一^[5-6]。

代谢紊乱是导致多种疾病发生的重要因素。IR 常伴随高血糖、高胰岛素、全身慢性炎症等现象^[7],这些因素都能促进肝癌的发生。肝脏具有调节血糖水平和灭活胰岛素的作用^[8],肝癌患者常常因肝功能受损而引起血糖和胰岛素水平异常,导致 IR 的加剧^[9]。这些研究均证实 IR 促进肝癌发生、发展,同时肝癌也加剧机体 IR 程度。

尽管目前关于 IR 与肝癌发生的关系已有较多的研究,但关于二者之间相互作用的机制尚不明确。因此,本文总结了 IR 促进肝癌发生、发展和导致耐药方面的可能机制,列举了可通过缓解 IR 来干预肝癌的潜在新型药物,并以此来展望 IR 未来对肝癌预防、治疗及干预的重要意义。

1 IR 可诱导肝癌发生

肝脏是人体代谢的主要调节器官,肝癌的发生多伴随代谢的改变。IR 多引发体内代谢紊乱,如高血糖、高胰岛素、脂质代谢紊乱和慢性低度炎症,脂质代谢紊乱可促进非酒精性脂肪肝(NAFLD)发生,且这些因素均可导致肝癌的发生^[7]。

1.1 高血糖 不同于普通细胞的产能方式,肿瘤细胞即使在有氧条件下也采用糖酵解方式供能,这一过程既不需要氧气也不需要线粒体的参与,可能与肿瘤

破坏细胞线粒体功能有关,这一现象称为 Warburg 效应^[10]。由于糖酵解产能低,为保持过快的增殖速度,肿瘤细胞需要吸收大量葡萄糖,IR 引发的高血糖为肿瘤细胞提供了能量保障,同时高血糖还能促进肿瘤细胞血管形成,促进肿瘤生长。持续高血糖可促进缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)表达,增强肿瘤细胞的抗凋亡能力^[11]。HIF-1 α 促进 HCC 发展,在 HCC 中抑制 HIF-1 α 活性,可抑制肿瘤血管生成,促进肝癌细胞凋亡^[12]。LIN 等^[13]研究证实,高血糖能够显著诱导活性氧(ROS)的产生,引发小鼠脂肪组织的炎症反应,长期的炎症刺激常常诱导细胞发生癌变。同时,ROS 增高可引起脂质过氧化产生大量有毒醛,导致内皮细胞膜流动性、完整性受损。

1.2 高胰岛素 为研究胰岛素与糖尿病患者 HCC 之间的关系,BABA 等^[14]对基于糖尿病的 HCC 小鼠采取高血糖、高血糖/胰岛素治疗,发现高血糖/胰岛素治疗组 HCC 的发生率及肿瘤直径明显高于高血糖组,同时细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)表达显著高于高血糖组,提示胰岛素可通过信号传导促进糖尿病患者 HCC 的发生及发展。为保持对高水平胰岛素的反应,癌细胞表面常高表达胰岛素样生长因子(IGF)和胰岛素受体。胰岛素受体的激活可增强肝细胞有丝分裂,减少细胞凋亡,促进肝癌发展^[15]。

1.3 NAFLD IR 可导致 NAFLD 发生^[1],而后者是引起 HCC 的潜在因素之一。NAFLD 患者肝脏内三酰甘油大量堆积,可直接引发脂肪变性,导致脂肪毒性。由于大量脂质堆积,肝脏脂肪细胞转化为肥大脂肪细胞,肥大脂肪细胞分泌游离脂肪酸,循环的脂肪酸转移至肝脏,促进 ROS 分泌,引发肝脏氧化应激^[16]。同时,游离脂肪酸作用于免疫细胞,致使免疫细胞分泌大量促炎细胞因子,包括白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-17 和肿瘤坏死因子(TNF)^[17],促进肝脏炎症发生。TIAN 等^[18]发现,在患有 NAFLD 相关 HCC

* 基金项目:甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY2017-31);兰州大学第二医院博士研究生培养专项(YJS-BD-11)。

△ 通信作者,E-mail:liuxy@lzu.edu.cn。

本文引用格式:马莉,马青梅,杨文娟,等. 调控胰岛素抵抗在肝癌预防与治疗中的研究进展[J]. 检验医学与临床,2021,18(7):876-880.

的人和小鼠中网格蛋白-B(Nogo-B)高表达。Nogo-B 是一种位于内质网的代谢调节蛋白,由 CD36 介导的高表达的 Nogo-B 与自噬相关蛋白 5(ATG5)相互作用能引发脂质代谢障碍,增强 YAP 蛋白活性,促进肿瘤发生。

1.4 慢性低度炎症 IR 引起的激素和炎症途径失调,可导致全身慢性低度炎症,这是导致肝癌发生的因素之一。脂肪组织通过分泌脂联素(ADPN)降低机体葡萄糖摄取和脂肪生成,是体内抗糖尿病脂肪因子之一,ADPN 表达水平与 IR 程度呈负相关。IR 抑制 ADPN 分泌,这种情况下肝脏生成大量脂肪并积累,同时引发巨噬细胞浸润,导致脂肪组织炎症的产生,间接促进肝癌发生^[19]。YAMAUCHI 等^[20]在敲除人类肥胖小鼠模型肝脏 ADPN 受体后,小鼠发生明显的 IR,同时肝脏发生氧化应激与炎症,再次证实 ADPN 具有缓解 IR、降低炎症发生的作用。IR 还可促进促炎因子 TNF- α 和 IL-6 的分泌,同时它们分泌异常可导致肝脏内的脂肪变性和炎症^[21]。一项针对青年肥胖患者的研究显示,IR 组患者血清 C 反应蛋白与纤维蛋白原水平明显高于未患 IR 组^[22]。IR 作为肝癌发生的诱因之一,还通过影响肿瘤代谢及微环境变化,促进肝癌发展,导致肝癌恶性程度增加。

2 IR 可促进肝癌发展

由于参与机体多种代谢及信号转导,IR 可通过改变肿瘤微环境、介导肿瘤细胞免疫逃逸和改变自噬活性的方式促进肝癌的恶化。

2.1 肿瘤微环境变化 IR 可导致脂肪组织和肝脏发生炎症,引起肿瘤微环境的改变。肝微环境中的肝星状细胞(HSC)、内皮细胞和库普弗细胞共同构成了肝脏促炎环境,HSC 在这种环境作用下表达 Toll 样受体 4(TLR4),TLR4 通过作用于 IKB/NF- κ B 和 JNK 通路,引发促炎性细胞因子(即 IL-6、TGF- β 1 和 MCP1)的大量释放,并在肝损伤激活后募集 T 细胞^[23],引发炎症浸润。另有研究显示,IR 与高胆汁酸血症的发生有关^[24]。胆汁酸在肝脏积聚形成大量脱氧胆酸(DCA),DCA 促进 HSC 分泌大量炎症与致瘤因子,包括 IL-6 和前列腺素 E2(PGE2),这些因子均可导致促进肝癌发展的炎症发生^[25]。由此可见,IR 导致的肝癌致瘤炎症微环境,是促进肝癌发展的重要因素之一。

2.2 肿瘤免疫逃逸 肿瘤细胞常通过异常表达和分泌多种物质,引发肿瘤免疫微环境变化,从而避免人体免疫系统识别与攻击,这一现象称为免疫逃逸,它是导致肿瘤发生、发展的诱因之一。CHEN 等^[26]研究证实,胰岛素通过作用于 PI3K/Akt/mTOR 通路增强程序性死亡配体-1(PD-L1)的表达,PD-L1 与在

活化的 T 淋巴细胞表达的程序性死亡受体 1(PD-1)相互作用介导肿瘤免疫逃逸。SUN 等^[27]研究发现,在 NASH 相关的 HCC 中细胞周期相关激酶(CCRK)高表达。在转基因小鼠中,CCRK 通过激活 mTORC1 信号通路募集大量骨髓来源抑制细胞(MDSC),MDSC 参与肿瘤特异性 T 细胞功能异常和肿瘤免疫逃逸。蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPase)常刺激细胞表面主要组织相容性复合体(MHC)Ⅰ类分子表达。高表达 TNF- α 可抑制 PTPase 活性,间接降低肿瘤细胞表面 MHC Ⅰ类分子表达,这使肿瘤细胞能够逃避免疫系统的免疫监视^[28]。

2.3 自噬 自噬溶酶体途径是细胞降解胞内成分的主要手段,自噬可介导储存在肝脏中三酰甘油发生脂解,异常自噬常与机体代谢紊乱相关,提示 IR 可能是自噬调控肝脏脂代谢的途径之一^[29]。

3 IR 是肝癌的潜在治疗靶点

3.1 IR 导致肝癌耐药 IR 可通过直接影响胰岛素信号传导或间接作用于其他信号通路引起肝癌细胞耐药。有学者通过构建稳定的 HepG2/IR 细胞模型,并与 HepG2 细胞对比,证实 IR 可显著降低肝癌细胞对顺铂、长春新碱、5-氟尿嘧啶(5-FU)和丝裂霉素的药物敏感性;在 HepG2/IR 细胞模型中,促凋亡蛋白 Caspase-3 低表达,Bcl-2 高表达,同时 IR 促进蛋白激酶样内质网激酶(PERK)的磷酸化,提示 IR 可诱发肝癌细胞对常规化疗药物耐药性,这一作用可能是通过促进 PERK 活性,降低肝癌细胞自噬与凋亡实现的^[6]。此外,研究显示,IR 可促进 HepG2 细胞表达内质网应激(ERS)分子伴侣,增强活性氧代谢水平,诱发多药耐药基因(P-gp)表达上调,提示 IR 可通过诱发 HepG2 细胞 ERS,引发肝癌细胞耐药^[5]。

3.2 IR 相关的潜在治疗靶点 研究者运用棕榈酸刺激 HepG2 细胞构建 IR 模型,发现细胞高表达 TRB3 和 COP1 蛋白。在脂毒性条件下,COP1 可被 TRB3 招募至 SIRT1,SIRT1 是抗氧化应激和炎性反应的重要因子之一,可使 SIRT1 发生泛素化降解,导致氧化应激和炎症的发生^[30],这提示在 IR 患者中,通过干预降低患者体内 TRB3 和 COP1 蛋白的表达,可缓解机体氧化应激和炎症。丙型肝炎病毒(HCV)感染可抑制胰岛素信号转导,促进 IR。SHAMS 等^[31]将 HCV NS5A 转染至 HepG2 细胞,结果发现 AKT 磷酸化明显上调,降低 NS5A 表达可缓解 IR,这提示 NS5A 可通过影响胰岛素 AKT/PKB 信号通路引发 IR。Ru-vBL1 与 HCC 的不良预后相关。研究显示,RuvBL1 可导致小鼠发生 IR,RuvBL1 可通过 Akt/mTOR 通路调节肝脏细胞胰岛素信号传导,在肝脏代谢及 HCC 发生、发展中具有重要作用^[8]。

3.3 缓解 IR 实现肝癌治疗的药物 二甲双胍是治疗糖尿病的首选药物,同时也是治疗癌症的新型药物。OHNO 等^[32]研究提示,二甲双胍是可通过提高细胞对胰岛素的敏感性达到治疗肝癌目的的药物之一。右美托咪定(DEX)常用于降低围术期 IR,使用 DEX 处理 HepG2/IR、L02/IR 细胞 48 h 后,发现细

胞葡萄糖消耗量降低,ERS 标志物结合免疫球蛋白(BIP)和 ER 蛋白 29(ERp29)表达受到抑制,这说明 DEX 可通过抑制 ERS 降低 IR,从而影响肝癌细胞生长^[33]。其他具有明确干预靶点的潜在新型治疗药物见表 1。

表 1 具有明确干预靶点的潜在新型治疗药物

干预靶点	药物名称	功能	参考文献
SPTLC3	萝卜硫素	抑制 HepG2 细胞 SPTLC3 表达,降低神经酰胺积累,增加胰岛素敏感性	[34]
G6Pase/PEPCK	人参皂苷	降低 HepG2/IR 细胞中 G6Pase 和 PEPCK 的表达,在降低 ROS 水平的同时,增加葡萄糖消耗量,提高细胞对胰岛素的敏感性	[35]
ORP150	谷氨酸	降低 ORP150 的表达,可改善 HepG2/IR 细胞 ERS 及胰岛素信号转导	[36]
STAT3	山药皂苷	促进 miR-125a-5p 表达,抑制 STAT3 信号通路,减少 HepG2/IR 细胞脂质积累并缓解 IR	[37]
IRS-1	替米沙坦	一种血管紧张素 1 型受体阻滞剂,通过抑制 IRS-1 磷酸化减轻 Hep3B 细胞的 IR	[38]

4 小结与展望

IR 参与诱导肝癌的发生,促进肝癌的进展,与肝癌的多药耐药相关。虽然目前关于 IR 与肝癌关系的研究很多,但二者之间相互作用的确切机制尚不明确。关于 IR 的研究依然存在以下局限性:(1)对肿瘤常规化疗药物耐药机制方面的研究较少,目前的研究热点多在寻找能够减轻 IR 进而缓解肝癌的药物。阐明 IR 导致常见化疗药物耐药的确切机制,不仅可以提高肿瘤细胞药物敏感性,达到直接杀伤的目的,还可以降低抗癌药物投入临床的时间和成本。(2)IR 诊断的标准物较少,目前临床关于 IR 诊断的标准仍然是空腹血糖×空腹胰岛素/22.5(若大于 2.67,提示 IR),但空腹血糖与空腹胰岛素水平受个体差异及治疗方案的影响,往往不能准确反映患者真实状况。(3)大多数研究集中在 HepG2 细胞,缺少其他肝癌细胞系及动物实验的验证,研究成果较为局限。

尽管如此,调控 IR 对于肝癌治疗仍然具有重要意义。由于 IR 受机体多种因素影响,部分肝癌患者可通过增强运动、调节饮食习惯缓解 IR,预防和治疗肝癌。值得注意的是,IR 与机体多种信号通路相关,IR 的干预在肝癌的预防、治疗、预后判断等方面起着重要作用,有望成为肝癌的治疗的重要环节及预后判断的标准之一。

参考文献

[1] FARRELL G. Insulin resistance, obesity, and liver cancer [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(1): 117-119.
[2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of

incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
[4] LIU M X, JIN L, SUN S J, et al. Metabolic reprogramming by PCK1 promotes TCA cataplerosis, oxidative stress and apoptosis in liver cancer cells and suppresses hepatocellular carcinoma [J]. Oncogene, 2018, 37 (12): 1637-1653.
[5] LIU X, LI L, LI J, et al. Insulin resistance contributes to multidrug resistance in HepG2 cells via activation of the PERK signaling pathway and upregulation of Bcl-2 and P-gp[J]. Oncol Rep, 2016, 35(5): 3018-3024.
[6] LI L, LI G, WEI H, et al. The endoplasmic reticulum stress response is associated with insulin resistance-mediated drug resistance in HepG2 cells [J]. Neoplasma, 2015, 62(2): 180-190.
[7] KUMAR K V S H. The good, the bad, and the ugly facets of insulin resistance[J]. Med J Armed Forces India, 2020, 76(1): 4-7.
[8] MELLO T, MATEROZZI M, ZANIERI F, et al. Liver haploinsufficiency of RuvBL1 causes hepatic insulin resistance and enhances hepatocellular carcinoma progression[J]. Int J Cancer, 2020, 146(12): 3410-3422.
[9] GIOVANNUCCI E, HARLAN D M, ARCHER M C, et al. Diabetes and cancer: a consensus report [J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(4): 207-221.
[10] HANAHAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
[11] KARAGIOTA A, KOURTI M, SIMOS G, et al. HIF-1α-derived cell-penetrating peptides inhibit ERK-dependent activation of HIF-1 and trigger apoptosis of cancer cells under hypoxia[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(4): 809-825.

- [12] ZHOU Y, DONG X, XIU P, et al. Meloxicam, a selective COX-2 inhibitor, mediates hypoxia-inducible factor-(HIF-) 1α signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:7079308.
- [13] LIN Y, BERG A H, IYENGAR P, et al. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes; the role of reactive oxygen species[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(6): 4617-4626.
- [14] BABA H, KURANO M, NISHIDA T, et al. Facilitatory effect of insulin treatment on hepatocellular carcinoma development in diabetes[J]. *BMC Res Notes*, 2017, 10(1):478.
- [15] ZHANG H, PELZER A M, KIANG D T, et al. Down-regulation of type I insulin-like growth factor receptor increases sensitivity of breast cancer cells to insulin[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(1):391-397.
- [16] WANLESS I R, LENTZ J S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity; an autopsy study with analysis of risk factors[J]. *Hepatology*, 1990, 12(5):1106-1110.
- [17] PARK E J, LEE J H, YU G Y, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression[J]. *Cell*, 2010, 140(2):197-208.
- [18] TIAN Y, YANG B, QIU W, et al. ER-residential Nogo-B accelerates NAFLD-associated HCC mediated by metabolic reprogramming of oxLDL lipophagy[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3391.
- [19] KADOWAKI T, YAMAUCHI T, KUBOTA N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(7):1784-1792.
- [20] YAMAUCHI T, NIO Y, MAKI T, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions [J]. *Nat Med*, 2007, 13(3):332-339.
- [21] SUN B, KARIN M. Obesity, inflammation, and liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3):704-713.
- [22] TARANTINO G, COLICCHIO P, CONCA P, et al. Young adult obese subjects with and without insulin resistance; what is the role of chronic inflammation and how to weigh it non-invasively? [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2009, 6:6.
- [23] SHETTY K, CHEN J, SHIN J H, et al. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma development in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Curr Hepatol Rep*, 2015, 14(2): 119-127.
- [24] SUN W, ZHANG D, WANG Z, et al. Insulin resistance is associated with total bile acid level in type 2 diabetic and nondiabetic population; a cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(10):e2778.
- [25] LOO T M, KAMACHI F, WATANABE Y, et al. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE2-mediated suppression of antitumor immunity[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(5):522-538.
- [26] CHEN M, SHARMA A, LIN Y, et al. Insulin and epithelial growth factor (EGF) promote programmed death ligand 1 (PD-L1) production and transport in colon cancer stem cells[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):153.
- [27] SUN H, YANG W, TIAN Y, et al. An inflammatory-CCRK circuitry drives mTORC1-dependent metabolic and immunosuppressive reprogramming in obesity-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):5214.
- [28] HOLDEN R J, PAKULA I S, MOONEY P A. Tumor necrosis factor- α : a continuum of liability between insulin-dependent diabetes mellitus, non-insulin-dependent diabetes mellitus and carcinoma (review) [J]. *Med Hypotheses*, 1999, 52(4):319-323.
- [29] SINGH R, KAUSHIK S, WANG Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism[J]. *Nature*, 2009, 458(7242): 1131-1135.
- [30] REN X, CHEN N, CHEN Y, et al. TRB3 stimulates SIRT1 degradation and induces insulin resistance by lipotoxicity via COP1 [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382(1): 111428.
- [31] SHAMS F, RAFIQUE S, ZAHID S, et al. Advances in the role of HCV nonstructural protein 5a (NS5A) of 3a genotype in inducing insulin resistance by possible phosphorylation of AKT/PKB[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):6150.
- [32] OHNO T, SHIMIZU M, SHIRAKAMI Y, et al. Metformin suppresses diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ- $+$ Leprdb/ $+$ Leprdb mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124081.
- [33] LIU F, ZHU S, NI L, et al. Dexmedetomidine alleviates insulin resistance in hepatocytes by reducing endoplasmic reticulum stress[J]. *Endocrine*, 2020, 67(1):87-94.
- [34] TENG W, LI Y, DU M, et al. Sulforaphane prevents hepatic insulin resistance by blocking serine palmitoyltransferase 3-mediated ceramide biosynthesis [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5):1185.
- [35] MO J, ZHOU Y, YANG R, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates palmitic acid-induced insulin resistance in HepG2 cells in association with modulating Akt and JNK activity [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(6):1160-1167.
- [36] LI Y, SUN M, LIU Y, et al. Gymnemic acid alleviates type 2 diabetes mellitus and suppresses endoplasmic reticulum stress in vivo and in vitro [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(13):3662-3669.
- [37] XU L N, YIN L H, JIN Y, et al. Effect and possible mechanisms of dioscin on ameliorating metabolic glyco-

lipid metabolic disorder in type-2-diabetes[J]. Phytomedicine, 2019, 67: 153139.

[38] YOSHIDA T, YAMAGISHI S, MATSUI T, et al. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, inhibits advanced glycation end-product (AGE)-elicited hepatic insulin resistance via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation[J]. J Int Med Res, 2008, 36(2): 237-243.

(收稿日期: 2020-07-23 修回日期: 2020-12-11)

肿瘤实验室研究专题 · 综述 DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 07. 005

YBX1 在肿瘤中的研究进展*

崔琪琪¹, 王超², 刘双¹, 杜润翱², 田少萍¹, 王勇²综述, 岳丹^{1△}审校

1. 天津医科大学医学检验学院, 天津 300203; 2. 天津医科大学第二医院, 天津市泌尿外科研究所, 天津 300211

关键词: YBX1; 癌症; 耐药; 靶向治疗

中图分类号: R730. 2 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2021)07-0880-04

Y-盒结合蛋白-1(YBX1)是一种多功能癌蛋白,其参与癌症相关的细胞增殖与存活,染色质失稳及耐药性等相关广泛基因的调节。YBX1 作为多种基因的转录因子,参与多种 DNA/RNA 依赖性事件,包括 DNA 修复,前体 mRNA 剪接, mRNA 转录, mRNA 包装, mRNA 稳定性以及翻译的调节。在细胞水平, YBX1 的活性表现为参与细胞增殖和分化、细胞凋亡、应激反应和恶性细胞转化等过程。研究表明 YBX1 表达显著升高与多种常见肿瘤的预后不良和复发有关,包括肾癌、前列腺癌、胰腺癌和黑色素瘤等。此外,研究显示 YBX1 的核定位和(或)过表达可用于预测 20 多种不同肿瘤类型患者的预后。本文对 YBX1 功能及其在肿瘤中的研究进展展开综述。

1 YBX1 的结构

YBX1 是冷休克蛋白超家族的成员,它是一种可与 DNA/RNA 结合的多功能蛋白,共有 3 个结构域,包括经典的冷休克蛋白结构域(CSD),富含丙氨酸/脯氨酸的 N-末端结构域(A/P 结构域)和具有交替带正、负电荷氨基酸的长 C 末端结构域(CTD)^[1]。CTD 可以与其他细胞蛋白或核酸相互作用,特异识别单链 DNA 和双链 DNA 的 Y-盒序列,是 DNA 修复蛋白的结合位点;而 A/P 结构域参与基因转录的调控,使 Y-盒结合蛋白能与转录复合物中其他蛋白质发生特异作用,进而使转录具备专一性。

2 YBX1 定位与修饰

2.1 YBX1 在细胞中的定位 YBX1 在癌细胞的细胞质与细胞核中均有表达。在细胞质中, YBX1 主要

参与一些 mRNA 剪接的转录后修饰^[1]。当在体外和体内暴露于各种环境刺激(如氧化应激和紫外线照射)时,或在接受抗癌药物治疗的患者的癌细胞中, YBX1 可以被蛋白激酶 B(AKT)、p70 核糖体蛋白 S6 激酶(p70S6K)和 p90 核糖体 S6 亚基激酶(p90RSK)等激酶磷酸化,转位进入细胞核,以促进恶性肿瘤相关基因的转录。因此,在癌症中磷酸化的 YBX1 作为转录因子起着至关重要的作用。YBX1 核转位可以在许多癌症中观察到,并且与癌症预后不良和疾病进展相关^[2]。核内 YBX1 通过多种机制参与转录调控及 DNA 损伤修复活动^[3]。

2.2 YBX1 的转录后修饰 作为转录因子, YBX1 的活性和功能受到多个水平的调节。YBX1 的功能可通过多个位点的翻译后修饰来调节。YBX1 最常见的翻译后修饰是磷酸化修饰。第一个被鉴定的,同样也是目前研究最广泛的 YBX1 磷酸化位点是 CSD 结构域中的丝氨酸 102(S102)。SUTHERLAND 等^[4]研究表明, S102 磷酸化可能对乳腺癌中 YBX1 的致癌活性至关重要。此外, S102 的磷酸化水平与表皮生长因子受体(EGFR)和人表皮生长因子受体 2(HER2)的表达呈正相关,而二者在原发性乳腺癌中的表达均上调。另一方面,乳腺癌中 S102A-YBX1 突变体会阻止 EGFR 和 HER2 的产生,并抑制乳腺癌的发展^[5]。

除了乳腺癌中 S102 的磷酸化,质谱分析发现 YBX1 的 CSD 结构域中 S165 的磷酸化同样十分重要。YBX1 可能是核因子- κ B(NF- κ B)的潜在活化因子。抑制 YBX1 的 S165 磷酸化可能是结肠癌的一种

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81872078,81772954);天津市自然科学基金面上项目(18JCYBJC26700);天津医科大学第二医院临床研究项目(ChiCTR1900024895)。

△ 通信作者, E-mail: yuedan@tmu. edu. cn。

本文引用格式:崔琪琪,王超,刘双,等. YBX1 在肿瘤中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(7): 880-883.