

• 论 著 •

SREBP2 及 PI3K/Akt/mTORC2 在喉癌中的表达及相关性研究*

陈 薇, 杨 勇[△]

(江西省人民医院/南昌医学院第一附属医院甲状腺头颈外科, 江西 南昌 330006)

[摘要] 目的 探究磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 C2(mTORC2)信号通路分子及人胆固醇调节元件结合蛋白 2(SREBP2)分子在喉癌组织中的表达情况。**方法** 选取本院 2019 年 1 月至 2022 年 6 月收治的原发性喉癌患者 60 例,取其肿瘤组织及癌旁组织样本,以免疫组织化学法测定 PI3K、AKT、mTORC2 及 SREBP2 表达情况并进行比较。**结果** 肿瘤组织 PI3K(88.3% vs. 40.0%)、AKT(76.7% vs. 31.7%)、mTORC2(78.3% vs. 21.7%)、SERBP2(65.0% vs. 8.3%)阳性表达率高于癌旁组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。肿瘤直径大于或等于 3 cm 患者 AKT、mTORC2、SERBP2 阳性表达率高于肿瘤直径小于 3 cm 患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);临床分期 III~IV 期患者 AKT、SERBP2 阳性表达率高于 I~II 期患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);不同分化程度患者 mTORC2、SERBP2 阳性表达率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PI3K、AKT、mTORC2、SERBP2 阳性表达患者 2 年生存率低于阴性表达患者,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 喉癌患者肿瘤组织中 PI3K/AKT/mTORC2 信号通路分子及 SREBP2 均呈高表达,与肿瘤直径、临床分期及分化程度有相关性,是潜在的喉癌靶向代谢重编程治疗的靶点。

[关键词] 喉癌; 磷脂酰肌醇 3-激酶; 蛋白激酶 B; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 C2; 胆固醇调节元件结合蛋白 2; 靶向代谢重编程; 表达; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.22.001

中图法分类号:R762;R767.1;R767.91;R7

文章编号:1009-5519(2023)22-3781-06

文献标识码:A

Expression and correlation of SREBP2, PI3K/Akt/mTORC2 in laryngeal carcinoma*

CHEN Wei, YANG Yong[△]

(Jiangxi Provincial People's Hospital/Department of Thyroid Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang Medical College, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin C2 (mTORC2) signal signaling and human cholesterol modulator junction albumin 2 (SREBP2) in laryngeal carcinoma tissue. **Methods** A total of 60 primary laryngeal cancer patients with tumor and adjacent noncancerous tissue samples were collected and compared for PI3K, AKT, mTORC2, and SREBP2 expression by immunohistochemistry. **Results** The positive expressions of PI3K (88.3% vs. 40.0%), AKT (76.7% vs. 31.7%), mTORC2 (78.3% vs. 21.7%), and SREBP2 (65.0% vs. 8.3%) were higher in cancer tissues than those in adjacent tissues, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The positive expressions of AKT, mTORC2 and SREBP2 were higher in patients whose tumors were ≥ 3 cm in diameter than in those whose tumors were < 3 cm in diameter, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The positive expression rates of AKT and SREBP2 in patients with stages III to IV disease were higher than those with stages I to II disease ($P < 0.05$). The positive expression rate of mTORC2 and SREBP2 was different between patients with different degrees of differentiation ($P < 0.05$). The 2-year survival rate of patients with positive expression of PI3K, AKT, mTORC2, and SREBP2 was lower than that with negative expression, although the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** PI3K/AKT/mTORC2 are highly expressed in the cancerous tissues of laryngeal cancer, which are related to the tumor diameter, clinical stage and differentiation degree, and they are potential targets for metabolic reprogramming therapy of laryngeal cancer.

[Key words] Laryngeal carcinoma; Phosphatidylinositol 3-myosin; Protein kinase B; Mammalian

* 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划项目(202310144)。

作者简介:陈薇(1987-),硕士研究生,主治医师,主要从事头颈肿瘤研究。 [△] 通信作者, E-mail: yangyong1986@hotmail.com。

Rapamycin target protein C2; Human cholesterol regulatory element binding protein 2; Targeted metabolic reprogramming; Expression; Correlation

喉癌是一种来源于喉部黏膜上皮的恶性肿瘤,其中 96%~98% 为鳞状细胞癌,2020 年全球喉部鳞癌发病率占头颈部鳞癌的 21%,位居第二,男性发病率高于女性,男性喉癌发病率为 3.6/10 万,死亡率为 1.9/10 万,女性喉癌发病率为 0.5/10 万,死亡率为 0.3/10 万^[1]。喉癌临床表现多见为声音嘶哑、咽喉异物感、咳嗽、吞咽困难、颈部质硬包块、呼吸困难等,其发生主要与吸烟喝酒、病毒感染、环境及遗传因素相关^[2]。目前喉癌治疗方案为以手术治疗为主,以放疗、化疗及免疫治疗为辅的综合治疗^[3]。早期喉癌症状不明显,明确诊断时多为中晚期,尽管喉癌的治疗方式日趋完善,但晚期喉癌患者在治疗后多因局部复发和远处转移而导致预后较差。进一步研究喉癌的病因和分子机制,寻找和开发有效的治疗靶点,将会对喉癌的早期诊断、治疗及改善预后产生重要作用。近年来,针对肿瘤细胞的异常代谢过程,靶向代谢重编程已成为潜在的肿瘤治疗方案之一。胆固醇调节元件结合蛋白 2(SREBP2)是近年来在多种研究中异常表达的调控脂质代谢的关键转录因子,基础研究发现靶向 SREBP2 具有一定的抗肿瘤效果,可作为靶向代谢重编程的靶点^[4]。磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 C2(mTORC2)信号通路参与了众多癌症细胞自噬、凋亡、组织转移过程,其异常激活会影响多种肿瘤细胞增殖和转移的演进过程^[5]。PI3K/AKT/mTORC2 信号通路是调控 SREBP2 表达的关键通路,在卵巢癌中可促进胆固醇的合成及肿瘤生长^[6]。然而 PI3K/AKT/mTORC2 信号通路及 SREBP2 分子在喉癌中的表达及作用机制尚不清楚。本研究聚焦 PI3K/AKT/mTORC2 及 SREBP2 在喉癌组织中的表达水平,为开发以 SREBP2 为靶点的喉癌靶向代谢重编程疗法提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2019 年 1 月至 2022 年 6 月病理确诊为原发性喉癌的患者 60 例,其中男 55 例,女 5 例,年龄 47~87 岁,平均(67.93±8.83)岁。所有研究病例均已知晓本次研究内容及目的,且自愿签署知情同意书。本研究已获得医院医学伦理委员会批准。排除标准:(1)曾接受放疗、化疗及免疫治疗者;(2)合并其他器官、造血系统严重疾病者;(3)合并精神或神经性疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 收集患者的肿瘤组织(喉鳞状细胞肿瘤组织)及癌旁组织(声带息肉)样本,使用多聚甲醛固定 10~12 h 后脱水、石蜡包埋、组织切片,用于免疫组织化学(免疫组化)检测。

1.2.2 主要试剂 兔抗人 SREBP2 单克隆抗体购自江苏亲科生物研究中心有限公司,兔抗人 PI3K 单克隆抗体购自福建迈新生物技术公司,鼠抗人 AKT 单克隆抗体、二氨基联苯胺(DAB)显色剂均购自北京中杉金桥生物技术有限公司,鼠抗人 mTORC2 单克隆抗体购自北京百奥莱博科技有限公司。

1.2.3 免疫组化(Envision 二步法) 将组织置于 67℃ 烤箱中烘烤 30 min,二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化。使用高压热修复行抗原修复,冷却后蒸馏水冲洗 2 次,后用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次,每次 3 min。以含 1% 牛血清白蛋白(BSA)的磷酸盐平衡生理盐水缓冲液(PBS)进行封闭处理,作用 30 min。3% 过氧化氢去离子水室温下孵育 10 min,PBS 冲洗 3 次,每次 3 min。滴加一抗(预试验选定 PI3K 抗体为即用型,AKT 抗体的工作浓度为 1:200,mTORC2 抗体工作浓度为 1:200,SREBP2 抗体工作浓度为 1:200),室温下孵育 2 h。PBS 冲洗 3 次,每次 5 min。滴加新鲜配制的 DAB 显色,显微镜下观察以适度为止。苏木精复染,自来水冲洗,梯度乙醇脱水干燥,二甲苯透明,中性树胶封固。上述步骤中由试剂公司提供照片作为阳性对照,用 PBS 代替一抗作为阴性对照,以排除非特异性着色。

1.2.4 免疫组化结果判定标准 按切片中细胞染色强度评分:无色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;每张切片在 400× 显微镜下任意选取 5 格不重叠视野进行阳性细胞计数,每个视野计数 200 个细胞,计算 5 个视野中的阳性细胞色平均百分比,按照百分比计分:0 为 0 分,>0~25% 为 1 分,>25%~50% 为 2 分,>50%~75% 为 3 分,>75%~100% 为 4 分。以上两项得分相加(0~7 分),<3 分为(-),3 分为(+),>3~5 分为(++),>5~7 分为(+++)。分别计数各项得分的例数。

1.3 统计学处理 应用 SPSS24.0 统计软件对数据进行分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用描述性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同倍数显微镜观察下各分子在喉癌组织中表达情况 在高倍显微镜(400×)观察下,相较于癌旁组织,PI3K、AKT、mTORC2 在喉癌组织中高表达,并主要定位于细胞核和细胞质中;SREBP2 在喉癌组织中高表达,并主要定位于细胞核中,见图 1。PI3K、AKT、mTORC2 与 SREBP2 在低倍显微镜(200×)观察下表达情况见图 2。

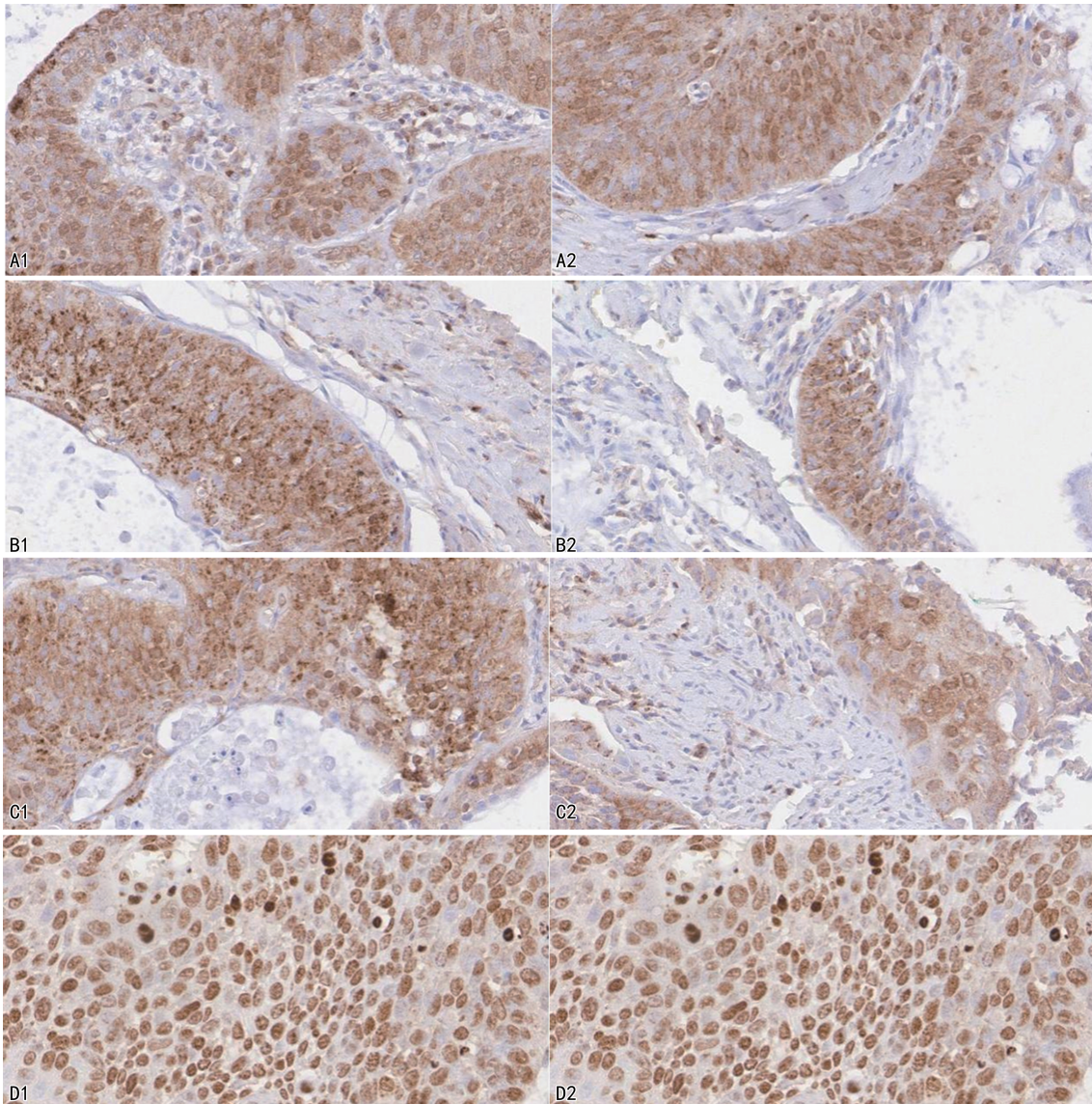
2.2 各分子在不同组织中阳性表达情况 各分子在肿瘤组织中表达阳性率显著高于癌旁组织,差异均有

统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 不同临床特征患者各分子阳性表达情况比较 不同性别、年龄、吸烟(包/年)、肿瘤部位患者 PI3K、AKT、mTORC2、SERBP2 表达情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);肿瘤直径大于或等于 3 cm 患者 AKT、mTORC2、SERBP2 阳性表达率均高于肿瘤直径小于 3 cm 患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);临床分期 III~IV 期患者 AKT、SERBP2 阳性表达率高于 I~II 期患者,差异均有统计学意义

($P < 0.05$);不同分化程度患者 PI3K、AKT 阳性表达率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),不同分化程度患者 mTORC2、SERBP2 阳性表达率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 各分子不同表达患者预后情况比较 PI3K、AKT、mTORC2、SERBP2 阳性表达患者 2 年生存率均低于阴性表达患者,但是两者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。



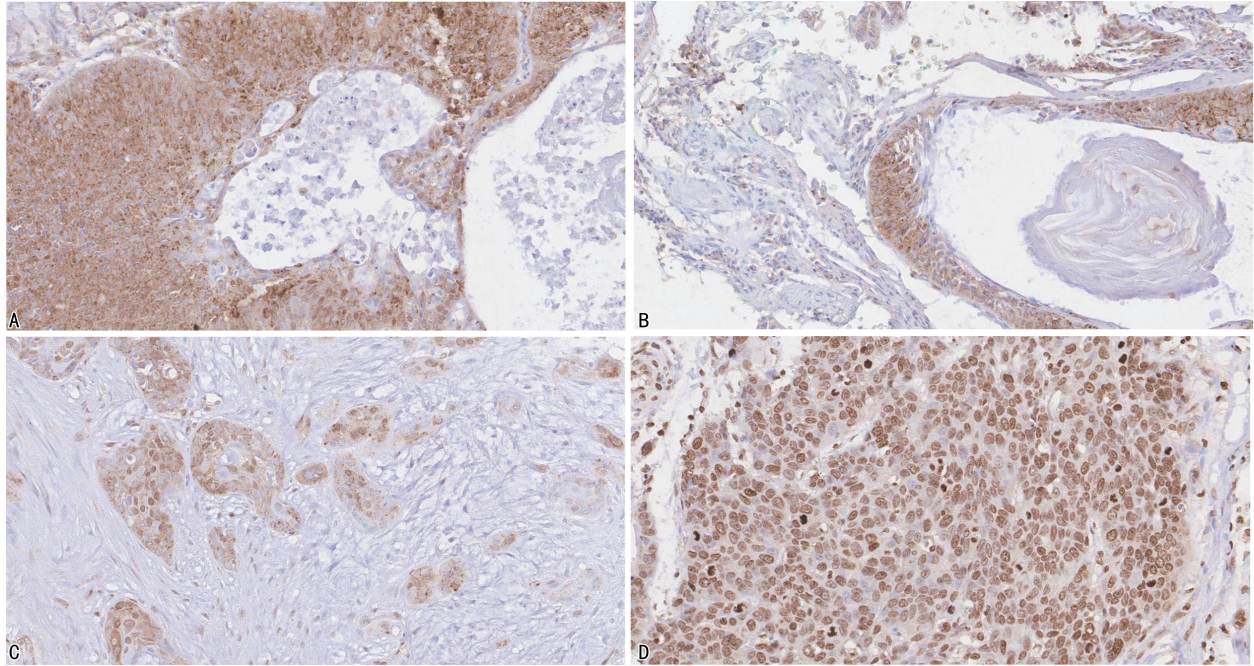
注:A1、A2 为 PI3K,肿瘤细胞细胞核、细胞质免疫组化染色阳性,间质纤维细胞阴性;B1、B2 为 AKT,肿瘤细胞细胞核、细胞质免疫组化染色阳性,间质纤维细胞阴性;C1、C2 为 mTORC2,肿瘤细胞细胞核、细胞质免疫组化染色阳性,间质纤维细胞阴性;D1、D2 为 SREBP2,肿瘤细胞细胞核免疫组化染色阳性。

图 1 高倍镜观察下各分子在喉癌组织中表达情况(免疫组化染色,400×)

表 1 各分子在不同组织中阳性表达情况[n(%)]

样本类型	n	PI3K 阳性	AKT 阳性	mTORC2 阳性	SERBP2 阳性
肿瘤组织	60	53(88.3)	46(76.7)	47(78.3)	39(65.0)
癌旁组织	60	24(40.0)	19(31.7)	13(21.7)	5(8.3)
χ^2	—	30.480	24.470	38.533	41.483
P	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。



注:A为PI3K,肿瘤细胞细胞核、细胞质阳性,间质组织细胞阴性;B为AKT,肿瘤细胞细胞核、细胞质阳性,间质淋巴细胞阴性;C为mTORC2,肿瘤细胞细胞核、细胞质阳性,间质纤维细胞阴性;D为SREBP2,肿瘤细胞细胞核阳性。

图2 低倍镜观察下各分子在喉癌组织中表达情况(免疫组化染色,200×)

表2 不同临床特征患者各分子阳性表达情况比较[n(%)]

项目	n	PI3K	χ^2	P	AKT	χ^2	P	mTORC2	χ^2	P	SERBP2	χ^2	P
性别			0.000	1.000		0.000	1.000		1.494	0.222		3.243	0.072
男	57	50(87.7)			44(77.2)			46(80.7)			39(68.4)		
女	3	3(100.0)			2(66.7)			1(33.3)			0		
年龄(岁)			0.277	0.599		0.000	1.000		0.075	0.784		1.008	0.315
≤65	18	17(94.4)			14(77.8)			15(83.3)			10(55.6)		
>65	42	36(85.7)			32(76.2)			32(76.2)			29(69.0)		
吸烟(包/年)			0.072	0.789		0.000	1.000		1.571	0.210		1.595	0.207
≤400	6	6(100.0)			5(83.3)			3(50.0)			2(33.3)		
≥400	54	47(87.0)			41(75.9)			44(81.5)			37(68.5)		
肿瘤部位			0.819	0.366		0.984	0.321		0.743	0.389		3.338	0.068
声门型	48	41(85.4)			35(72.9)			36(75.0)			28(58.3)		
声门上型	12	12(100.0)			11(91.7)			11(91.7)			11(91.7)		
肿瘤直径(cm)			0.003	0.956		3.939	0.047		4.512	0.034		4.319	0.038
<3	38	33(86.8)			26(68.4)			26(68.4)			21(55.3)		
≥3	22	20(90.9)			20(90.9)			21(95.5)			18(81.8)		
临床分期			2.446	0.118		4.204	0.040		1.485	0.223		5.275	0.022
I~II	40	33(82.5)			27(67.5)			29(72.5)			22(55.0)		
III~IV	20	20(100.0)			19(95.0)			18(90.0)			17(85.0)		
分化程度			0.774	0.679		0.767	0.681		9.348	0.009		10.836	0.004
低、中低分化	11	10(90.9)			9(81.8)			7(63.6)			10(90.9)		
中、中高分化	25	21(84.0)			20(80.0)			24(96.0)			19(76.0)		
高分化	24	22(91.7)			17(70.8)			16(66.7)			10(41.7)		

表 3 各分子不同表达患者预后情况比较

分子	表达情况	2 年生存情况[n(%)]		χ^2	P
		是	否		
PI3K	阳性	46(86.8)	7(11.7)	0.157	0.692
	阴性	7(100.0)	0		
AKT	阳性	39(84.8)	7(15.2)	1.161	0.281
	阴性	14(100.0)	0		
mTORC2	阳性	40(85.1)	7(14.9)	0.985	0.321
	阴性	13(100.0)	0		
SERBP2	阳性	33(84.6)	6(15.4)	0.642	0.423
	阴性	20(95.2)	1(4.8)		

3 讨 论

喉癌是耳鼻咽喉头颈外科常见的恶性肿瘤。有研究认为,吸烟是喉癌发生的首要致病因素,长期大量的吸烟、喝酒会干扰细胞抑癌基因的代谢,促进细胞的异常增殖,导致喉癌的发生^[7]。目前,与喉癌相关的分子机制主要有:(1)信号调控异常,如 NER、BER、DSBR 通路及 MMR 信号通路传导异常;(2)基因突变,如 MYCT、POM121 突变及编码多种 miRNA 的基因突变;(3)抑癌基因的异常甲基化;(4)线粒体基因改变;(5)线粒体呼吸功能障碍等。

喉癌细胞生长、增殖、侵袭和转移与能量代谢和遗传相关。肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭和转移需要大量能量,故肿瘤细胞的演进过程常与脂质代谢异常相伴而行^[8]。SREBP 是脂类代谢合成和致癌信号通路中关键的转录因子^[9],有 3 种亚型:SREBP1a、SREBP1c 和 SREBP2,其中 SREBP2 在各脏器中均广泛表达,主要调控胆固醇合成代谢^[10],转运至高尔基体产生 SREBP2m,可进入细胞核后,调控 MVA 通路,参与脂质代谢及胆固醇合成^[11]。多种细胞信号通路对 SREBP2 成熟具有调控作用,胰岛素可以通过 PI3K/AKT/mTORC2 信号通路激活 SREBP2 的表达,加速胆固醇从头合成。SREBP2 与炎症、自噬和细胞凋亡的致病过程密切相关,加速多种代谢紊乱的发生、发展^[12]。SREBP2 在多种癌细胞中被激活,其下游参与脂代谢的靶基因表达升高,参与肿瘤细胞的发生、发展^[4]。JIE 等^[13]研究发现,SREBP2 通过促进破骨细胞生成和乳腺癌转移来加重乳腺癌相关的骨质溶解。GAO 等^[14]通过使用 SREBP 活化的特异性抑制剂 fatostatin,证实阻断子宫内膜癌中 SREBP 调节的代谢途径可抑制肿瘤生长并增强细胞凋亡。李晓枫等^[15]研究显示 SREBP2 在原发性肝癌中高表达,与病理类型、分化程度、门静脉侵袭及 TNM 分期等临床特征及预后有关,SREBP2 高表达明显增加患者死亡风险。刘坤等^[16]研究在肾癌细胞中,SREBP 等许多脂质代谢的关键因子发生改变,通过脂类抑制剂能抑制肾癌细胞的生长;胆固醇代谢基因 SREBP1 和 SREBP2 的表达,可通过增加 VEGF-C 的表达诱导

淋巴管生成,促进胃癌淋巴结转移。张莉等^[17]证实了 SREBP2 通过改变结肠癌的细胞代谢来抑制结肠癌的生长,同时降低了与癌症干细胞相关基因的表达。YU 等^[18]研究发现 lincRNA, SNHG16 通过直接 miR-195/SREBP 2 轴调控脂肪生成,促进胰腺癌的发展。目前,在肝癌、结肠癌、胃癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肾癌、前列腺癌、胰腺癌等肿瘤中均已发现异常表达的 SREBP2^[13-16]。

近年来,针对肿瘤细胞的异常代谢过程,靶向代谢重编程已成为潜在的肿瘤治疗方案之一。PI3K/AKT/mTORC2 信号通路是调节 SREBP1 和 SREBP2 表达的关键信号通路,通过 mTORC2 分子调控卵巢癌细胞中 SREBP2 表达,并影响胆固醇代谢及肿瘤生长^[6]。目前,许多靶向 PI3K 信号通路抑制剂已进入临床试验,如 BKM120(布帕利西布)是一种口服泛 I 类可逆 PI3K 抑制剂,在耐受剂量下在人肿瘤异种移植模型中表现出良好的口服生物利用度和显著的抗肿瘤活性^[17]。靶向 SREBP2 同样具有潜在的抗肿瘤作用。WEI 等^[19]证实可溶的青蒿素类似物青蒿琥酯可通过抑制 SREBP2 的核定位及其靶基因 HMGCR 的表达,限制 MVA 途径来加速胶质瘤细胞衰老,具有潜在的抗肿瘤作用。KIM 等^[20]证实大黄素联合索拉非尼可抑制肝癌细胞中 SREBP2 转录活性,从而抑制胆固醇生物合成和致癌 AKT 信号传导,是晚期肝癌患者潜在的疗法之一。有研究证实,SREBP1 和 SREBP2 是 PI3K 信号通路调控的下游分子之一^[21],而靶向 SREBP2 的基础研究也显示了较好的肿瘤抑制效果^[22],表明靶向 PI3K 治疗肿瘤的可能机制之一是抑制 SREBP2 表达。本研究发现喉鳞状细胞癌患者肿瘤组织中 PI3K/AKT/mTORC2 通路分子及 SREBP2 高表达,而间质组织细胞阴性,相较于癌旁组织,喉癌组织 PI3K、AKT、mTORC2 及 SREBP2 分子表达阳性率显著升高,蛋白质水平证实了 PI3K/AKT/mTORC2 信号通路及 SREBP2 分子在喉癌组织中的异常表达,是潜在的喉癌靶向代谢重编程治疗的靶点。

本文选取原发性喉癌患者 60 例,取肿瘤组织及癌旁组织样本,以免疫组化法测定 PI3K、AKT、mTORC2 及 SREBP2 表达情况并进行比较。肿瘤组织 PI3K(88.3% vs. 40.0%)、AKT(76.7% vs. 31.7%)、mTORC2(78.3% vs. 21.7%)、SERBP2(65.0% vs. 8.3%)阳性表达率高于癌旁组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。肿瘤直径大于或等于 3 cm 患者 AKT、mTORC2、SERBP2 阳性表达率高于肿瘤直径小于 3 cm 患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);临床分期 III~IV 期患者 AKT、SERBP2 阳性表达率高于 I~II 期患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);不同分化程度患者 mTORC2、SERBP2 阳性表达率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PI3K、AKT、mTORC2、SERBP2 阳性表达患者 2 年生存率

低于阴性表达患者,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,喉癌患者肿瘤组织中 PI3K/AKT/mTORC2 信号通路分子及 SREBP2 分子蛋白质水平存在异常表达,相较于声带息肉,喉癌组织 PI3K、AKT、mTORC2 及 SREBP2 分子表达阳性率显著升高,是潜在的喉癌靶向代谢重编程治疗的靶点。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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] ECHANIQUE K A, DESAI S V, MARCHIANO E, et al. Laryngeal verrucous carcinoma[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 156(1): 38-45.
- [3] MUR T, JALEEL Z, AGARWAL P, et al. Paediatric laryngeal squamous cell carcinoma: Systematic review and pooled analysis [J]. Clin Otolaryngol, 2021, 46(3): 494-500.
- [4] XUE L, QI H, ZHANG H, et al. Targeting SREBP-2-regulated mevalonate metabolism for Cancer Therapy [J]. Front Oncol, 2020, 10: 1510.
- [5] XU F, NA L, LI Y, et al. Roles of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in neurodegenerative diseases and tumours [J]. Cell Biosci, 2020, 10(1): 54.
- [6] ZHAO J, ZHANG X, GAO T, et al. SIK2 enhances synthesis of fatty acid and cholesterol in ovarian cancer cells and tumor growth through PI3K/Akt signaling pathway [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(1): 25.
- [7] 朱奕, 郭萃, 王胜资. 吸烟相关性喉癌遗传易感基因的初步研究 [J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(1): 11-21.
- [8] 白日兰, 崔久崑, 肿瘤脂代谢重编程及其对肿瘤和免疫的影响 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(5): 511-517.
- [9] CHENG X, LI J, GUO D. SCAP/SREBPs are central players in lipid metabolism and novel metabolic targets in cancer therapy [J]. Curr Top Med Chem, 2018, 18(6): 484-493.
- [10] 孟颖, 王启扉, 吕志民. 胆固醇代谢与肿瘤 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(1): 23-31.
- [11] FENG S, HAN M, ZHOU L, et al. NS5ABP37 inhibits liver cancer by impeding lipogenesis and cholesterol synthesis [J]. Cancer Sci, 2017, 108(1): 12-22.
- [12] SHIMANO H, SATO R. SREBP-regulated lipid metabolism: Convergent physiology - divergent pathophysiology [J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(12): 710-730.
- [13] JIE Z, XIE Z, XU W, et al. SREBP-2 aggravates breast cancer associated osteolysis by promoting osteoclastogenesis and breast cancer metastasis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(1): 115-125.
- [14] GAO Y, NAN X, SHI X, et al. SREBP1 promotes the invasion of colorectal cancer accompanied upregulation of MMP7 expression and NF-kappaB pathway activation [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 685.
- [15] 李晓枫, 刘展华. SREBP2 在原发性肝癌中的表达水平与临床病理特征及预后的关系 [J]. 热带医学杂志, 2019, 19(10): 1201-1212.
- [16] 刘坤, 滕立臣. 肾癌发生发展及转移中脂肪代谢的最新研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(23): 4176-4180.
- [17] 张莉, 闻晓东. 大肠癌的脂质代谢与天然产物的防治研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2019, 27(4): 289-293.
- [18] YU Y, DONG J T, HE B, et al. LincRNA SNHG16 induces the SREBP2 to promote lipogenesis and enhance the progression of pancreatic cancer [J]. Future Oncol, 2019, 15(33): 3831-3844.
- [19] WEI S, LIU L, CHEN Z, et al. Artesunate inhibits the mevalonate pathway and promotes glioma cell senescence [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1): 276-284.
- [20] KIM Y S, LEE Y M, OH T I, et al. Emodin sensitizes hepatocellular carcinoma cells to the anti-cancer effect of sorafenib through suppression of cholesterol metabolism [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 3127.
- [21] SHANGGUAN X, MA Z, YU M, et al. Squalene epoxidase metabolic dependency is a targetable vulnerability in castration-resistant prostate cancer [J]. Cancer Res, 2022, 82(17): 3032-3044.
- [22] LI M, LU Q, ZHU Y, et al. Fatostatin inhibits SREBP2-mediated cholesterol uptake via LDLR against selective estrogen receptor alpha modulator-induced hepatic lipid accumulation [J]. Chem Biol Interact, 2022, 365: 110091.

(收稿日期: 2023-04-08 修回日期: 2023-10-09)