

## 综述

## CDO1调控常见代谢性疾病的分子作用机制

刘奇, 沈文清\*

安徽师范大学体育学院生理生化检测与运动康复重点实验室, 芜湖 241002

**摘要:** 半胱氨酸双加氧酶1 (cysteine dioxygenase type 1, CDO1)属于半胱氨酸双加氧酶(cysteine dioxygenase, CDO)家族, 是半胱氨酸分解代谢和牛磺酸合成代谢的关键酶, 主要在肝脏、脂肪、胰腺、肾脏、肺、脑和小肠组织中高表达。CDO1参与多种常见代谢性疾病的病理生理学调控过程, 例如脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、肥胖、肿瘤/癌症和神经退行性疾病。本文梳理和总结近年CDO1调控常见代谢性疾病的分子作用机制研究进展, 以期为靶向CDO1蛋白治疗胰岛素抵抗、肥胖、肿瘤/癌症和神经退行性疾病提供新的理论和实践依据。

**关键词:** CDO1; 半胱氨酸; 牛磺酸; 代谢性疾病

## Molecular mechanism of CDO1 regulating common metabolic diseases

LIU Qi, SHEN Wen-Qing\*

*Key Laboratory of Physiological and Biochemical Testing and Exercise Rehabilitation, School of Physical Education, Anhui Normal University, Wuhu 241002, China*

**Abstract:** Cysteine dioxygenase type 1 (CDO1) belongs to the cysteine dioxygenase (CDO) family. CDO1 is the key enzyme in cysteine catabolism and taurine synthesis. CDO1 is highly expressed in liver, adipose tissue, pancreas, kidney, lung, brain and small intestine. CDO1 is involved in the pathophysiological regulation of various common metabolic diseases, such as lipid metabolism disorders, insulin resistance, obesity, tumors/cancers, and neurodegenerative diseases. This article summarizes the research progress on the molecular mechanisms of CDO1 regulation of common metabolic diseases in recent years, aiming to provide new theoretical and practical basis for CDO1-targeted therapy for insulin resistance, obesity, tumors/cancers, and neurodegenerative diseases.

**Key words:** CDO1; cysteine; taurine; metabolic diseases

半胱氨酸双加氧酶 1 (cysteine dioxygenase type 1, CDO1) 是半胱氨酸双加氧酶 (cysteine dioxygenase, CDO) 家族蛋白的重要成员, 主要分布于细胞质, 是一种哺乳动物非血红素铁 (II) 双加氧酶, 亦称为含铁的金属蛋白酶, 编码基因位于 5 号染色体 q23.2 上, 催化生物体内过量半胱氨酸降解, 使其转化为半胱氨酸亚磺酸盐<sup>[1]</sup>。CDO1 通过与过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 相互作用, 调节牛磺酸

生物合成, 从而调控甘油三酯脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL)、激素敏感性脂肪酶 (hormone-sensitive lipase, HSL)、肉毒碱棕榈酰基转移酶 1B (carnitine palmitoyl transferase 1B, CPT1B)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 介导的信号通路, 改善机体糖脂代谢、氧化应激反应、炎症反应和胰岛素敏感性<sup>[2]</sup>。CDO1 基因启动子甲基化与肿瘤或癌症的发生和发展密切

This work was supported by Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. KJ2021A0096), Open Subject of Kinesiology in the College of Physical Education, Anhui Normal University (No. TYKFKT2023002), and General Project of Anhui Normal University (No. 762167, 2021xjxm051).

\*Corresponding author. E-mail: GraceShen07@163.com

相关, CDO1 基因启动子甲基化异常升高导致 CDO1 基因表达失活, 加速肿瘤或癌症的发生和发展<sup>[3]</sup>。CDO1 功能失调或障碍会导致半胱氨酸蓄积, 诱发神经毒性损伤, 加速阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等神经退行性疾病的发生、发展<sup>[4]</sup>。本文综述近年 CDO1 对常见代谢性疾病 (包括胰岛素抵抗、肥胖、肿瘤或癌症、神经退行性疾病) 的调控作用及其分子机制的研究进展, 以期提供靶向 CDO1 治疗代谢性疾病的理论和实践依据。

## 1 CDO1概述

### 1.1 CDO1蛋白分子结构

CDO1 的酶活性中心结构主要由单核铁依赖酶与组氨酸残基构成<sup>[5]</sup>。CDO1 属于 cupin 超家族蛋白, 小鼠 CDO1 分子结构存在典型的杯状——三明治折叠和罕见的半胱氨酸-酪氨酸分子内交联 (在 93 号半胱氨酸残基和 157 号酪氨酸残基之间)<sup>[5]</sup>。与小鼠结构中存在的催化无活性的单核 Ni(II) 金属中心相反, 具有催化活性的大鼠 CDO1 分子结晶显示出一种新型的四维配位单核铁中心, 涉及 3 种组氨酸 (His<sup>86</sup>、His<sup>88</sup> 和 His<sup>140</sup>) 和一个水分子 (图 1A)<sup>[6]</sup>。CDO1 整体分子结构包括一个小的  $\alpha$  螺旋结构域, 在氨基端附近包含 3 个  $\alpha$  螺旋, 紧接着 13 个  $\beta$  链, 这些  $\beta$  链被细分为主- $\beta$  三明治结构域和羧基端 2 个  $\beta$  发夹结构。在  $\beta 1$  和  $\beta 2$  之间有短的  $3_{10}$  螺旋, 整个  $\beta$  三明治由下侧的 7 条反向  $\beta$  链 ( $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 4$ 、 $\beta 7$ 、 $\beta 9$ 、 $\beta 12$  和  $\beta 13$ ) 和上侧的 6 条反向  $\beta$  链 ( $\beta 3$ 、 $\beta 5$ 、

$\beta 6$ 、 $\beta 8$ 、 $\beta 10$  和  $\beta 11$ ) 组成, 氨基端螺旋排列在三明治的下表面, 形成第二个非极性核心 (图 1B)<sup>[6]</sup>。CDO1 蛋白主要在肝脏、脂肪、胰腺、肾脏、肺、脑、小肠组织中高表达, 是胞浆型 CDO 酶, 对牛磺酸的生物合成发挥关键作用, CDO2 主要以膜蛋白结合酶的形式存在<sup>[7,8]</sup>。

### 1.2 CDO1生物学功能

CDO1 是一种单核非血红素铁 (II) 双加氧酶, 负责催化半胱氨酸氧化为半胱亚磺酸 (cysteine sulfinic acid, CSA), 调节半胱氨酸浓度和牛磺酸的生物合成。牛磺酸主要通过两种方式生物合成, 一是半胱氨酸在 CDO1 酶的催化作用下转化为 CSA, 然后通过半胱亚磺酸脱羧酶 (CSA decarboxylase, CSAD) 脱羧为亚牛磺酸, 再被亚牛磺酸脱氢酶 (hypotaurine dehydrogenase, HDH) 氧化为牛磺酸; 二是半胱氨酸并入辅酶 A (coenzyme A, CoA), 在 CoA 周转期间释放半胱胺, 通过半胱胺双加氧酶 (cysteamine dioxygenase, ADO) 将半胱胺氧化为亚牛磺酸, 并进一步将亚牛磺酸氧化为牛磺酸<sup>[7,9,10]</sup>。

研究表明, 半胱氨酸的异常积累可导致神经毒性, 通过自由基影响神经元的功能来诱导神经退行性疾病, CDO1 可通过促进半胱氨酸分解代谢以及抑制炎症因子的表达来改善运动神经元疾病 (motor neuron disease, MND)、PD 和 AD 等神经退行性疾病<sup>[11]</sup>。CDO1 可通过调控牛磺酸水平来调控机体糖脂代谢, 牛磺酸具有促进白色脂肪褐变、抑制成脂基因表达, 提高小鼠胰岛素敏感性的功能<sup>[12]</sup>。研究显示, CDO1 基因敲除抑制半胱氨酸的分解代谢,

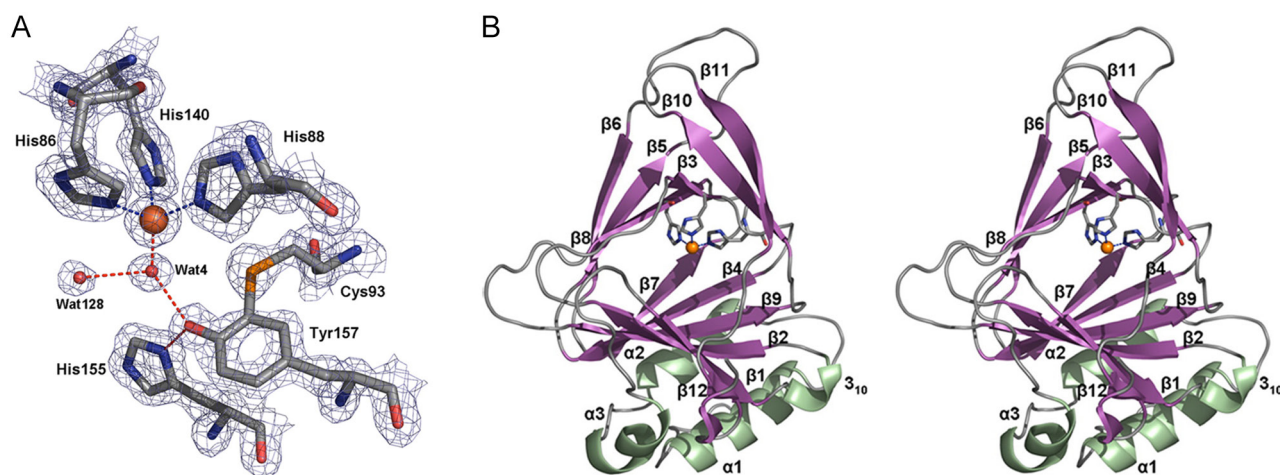


图 1. 半胱氨酸双加氧酶(CDO)活性位点的关键特征的电子密度证据和CDO整体分子结构

Fig. 1. Electron density evidence for key features of the cysteine dioxygenase (CDO) active site (A) and overall structure of CDO (B). Reproduced from reference<sup>[6]</sup> (open access article).

同时 CDO1 基因敲除诱导组织细胞线粒体产生大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 加速氧化应激和炎症反应, 进一步促进肥胖和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的形成<sup>[11, 13]</sup>。目前, CDO1 基因是一种新发现的抑癌基因, CDO1 基因启动子甲基化导致 CDO1 基因失活, 导致 CDO1 基因表达下调, 进而诱导人体肿瘤或癌症的形成<sup>[14, 15]</sup>。研究表明, 一些肿瘤和癌症中 CDO1 基因高度甲基化不受患者年龄、性别和不同组织形态学差异的影响<sup>[16]</sup>。肿瘤或癌症 (如胆囊癌、肺癌和神经胶质瘤) 中 CDO1 作为肿瘤标志物对癌症诊断起到预判和预诊断作用, 其准确性明显优于传统肿瘤标志物, 并且 CDO1 过表达和基因敲除都会对人体健康产生不良的影响<sup>[17]</sup>。

## 2 CDO1与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是 T2DM 前期表现, 根据国际糖尿病联盟 (IDF) 2021 年 12 月 6 日发布的《全球糖尿病地图 (IDF Diabetes Atlas)(第 10 版)》, 2021 年全球约 5.4 亿成年人 (20~79 岁) 患有 T2DM (每 10 人中 1 人为 T2DM 患者), 中国糖尿病患者占 1.4 亿, 相当于 10% 中国成年人患有 T2DM。如果不给予药物和 / 或运动干预, 预计 2045 年全球 T2DM 患者总数将增至 7.8 亿, 成年人患病率将高达 12.5%<sup>[18]</sup>。胰岛素抵抗是指正常剂量的胰岛素产生的作用低于正常生物学效应的一种状态, 此时单位浓度的胰岛素细胞效应减弱, 即组织对胰岛素的敏感性下降, 此时机体为了维持相对正常的血糖水平, 会通过自我调节机制使胰岛  $\beta$  细胞分泌比正常时多几倍甚至几十倍的胰岛素来降低血糖, 从而引发高胰岛素血症<sup>[19–21]</sup>。胰岛素抵抗诱导糖脂代谢紊乱、肥胖、T2DM 和心血管疾病等多种代谢性疾病<sup>[20]</sup>。T2DM 通常表现为胰岛素抵抗和空腹高血糖, 而靶器官、靶组织和靶细胞对胰岛素敏感性降低, 表现为骨骼肌、肝脏和脂肪组织等外周组织对机体糖的利用率下降, 导致空腹和进食后高血糖, 同时伴随脂代谢紊乱<sup>[18, 21]</sup>。

目前已有多项研究提示 CDO1 参与胰岛素抵抗的调控。研究表明, CDO1 蛋白过表达促进脂解作用和脂肪酸氧化, 抑制炎症因子生成和增加胰岛素敏感性<sup>[2, 22]</sup>。研究显示, 高脂膳食诱导的肥胖小鼠脂肪组织 CDO1 蛋白表达显著下调, 提示 CDO1 可能参与调控胰岛素抵抗和肥胖等代谢性疾病<sup>[11]</sup>。

Elshorbagy 等研究显示, 健康受试者过度摄食 28 天后, 体重显著上升, 脂肪组织 CDO1 上调, 胰岛素对禁食条件下牛磺酸和苯丙氨酸水平的降低作用明显受损, 提示含硫氨基酸代谢酶 CDO1 与胰岛素抵抗之间存在关联性<sup>[23]</sup>。

### 2.1 CDO1与胰岛素信号转导通路

胰岛素与胰岛素受体结合激活胰岛素受体底物 1/2 (insulin receptor substrate 1/2, IRS1/2), 使其结构改变, 促进其与含 SH2 结构域的磷酸肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) 结合, 结合 SH2 的 PI3K 会结合催化亚基 P110, P110 促进磷脂酰肌醇 -4,5- 二磷酸 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2) 转化为磷脂酰肌醇 -3,4,5- 三磷酸 (phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate, PIP3), PIP3 浓度增加, 招募丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1) 和 Akt 蛋白朝向质膜, 同时激活 PDK1 介导的 Akt 磷酸化, 激活胰岛素信号转导通路<sup>[18, 24]</sup>。T2DM 患者胰岛素信号转导通路 (PI3K/Akt) 激活受损, 显著降低 PDK1 和 Akt 磷酸化水平, 进而抑制包裹葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 的小囊泡向质膜移动, 从而促进组织细胞膜摄取葡萄糖, GLUT4 对葡萄糖的转运功能直接影响胰岛素介导的分子信号通路, 进而影响胰岛素敏感性<sup>[18, 25]</sup>。CDO1 通过调控牛磺酸水平改善脂代谢和胰岛素敏感性, 高剂量的牛磺酸可显著上调肝脏和肾脏组织 PI3K、Akt 和 GLUT4 蛋白表达, 改善胰岛素抵抗<sup>[11, 22]</sup>。

### 2.2 CDO1对胰岛素抵抗中线粒体功能障碍的影响

研究表明, 粒体功能障碍可能导致糖脂代谢紊乱, 粒体功能障碍主要表现为线粒体数量减少、结构异常、氧化磷酸化功能受损、脂肪酸  $\beta$  氧化能力下降、线粒体融合与分裂的动态失衡和线粒体自噬功能受损<sup>[26, 27]</sup>。CDO1 基因敲除可促进脂肪细胞分化过程中 TNF- $\alpha$  和白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6) 分泌, 并抑制牛磺酸的生物合成, 诱导炎症反应和胰岛素抵抗, 同时 CDO1 基因敲除抑制线粒体呼吸链氧化磷酸化和 ATP 合成功能<sup>[11, 13]</sup>。相反地, CDO1 蛋白过表达促进小鼠脂解作用和脂肪酸氧化, 促进线粒体氧化磷酸化和能量消耗, 改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性<sup>[2]</sup>。体外实验研究显示, 用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 敲低 CDO1 基因可促进硫化氢 ( $H_2S$ ) 生成, 抑制细胞色素 C 氧化酶 (cytochrome C oxidase, COX) 活性, 间接影响线粒



体电子传递链功能,从而抑制线粒体 ATP 合成<sup>[11,28]</sup>。这些研究表明 CDO1 基因敲除诱导胰岛素抵抗中线粒体功能障碍,进而诱导其炎症反应。

### 2.3 CDO1对胰岛素抵抗中氧化应激的影响

谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是哺乳动物细胞中主要的硫醇和氧化还原缓冲剂,是细胞重要的抗氧化剂<sup>[29]</sup>,可维持氧化还原平衡,抵抗氧化应激<sup>[30]</sup>。氧化应激是指 ROS 大量生成,超过机体抗氧化能力,氧化系统与抗氧化系统的动态平衡被打破,导致大量氧自由基及其代谢产物积聚,造成细胞氧化应激损伤<sup>[31]</sup>。ROS 主要来源于线粒体,除此之外 NADPH 氧化酶、一氧化氮合酶、细胞色素 P50 单加氧酶等也会生成 ROS。细胞表达超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、GSH 过氧化物酶、GSH 还原酶等抗氧化剂,使细胞内 ROS 处于正常生理水平,避免氧化应激带来的损伤。过量 ROS 促进促炎症细胞因子释放,如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等,激活炎症因子信号通路,干扰正常的胰岛素信号通路,最终导致胰岛素抵抗,而过量 ROS 攻击线粒体,造成线粒体的肿胀、破裂、结构与功能障碍<sup>[18]</sup>。CDO1 作为半胱氨酸分解代谢的限速酶,催化半胱氨酸不可逆地转化为 CSA,这是细胞内降解半胱氨酸的主要途径<sup>[32]</sup>。半胱氨酸是 GSH 合成的重要底物,CDO1 过表达促进半胱氨酸分解代谢,抑制 GSH 合成,导致氧化应激<sup>[11,33]</sup>。研究显示,CDO1 蛋白过表达显著降低细胞 GSH 水平至 40%<sup>[34]</sup>。HepG2/C3A 肝细胞中 CDO1 蛋白表达增加可抑制半胱氨酸分解代谢,进而限制 GSH 合成的底物数量,诱导氧化应激<sup>[33]</sup>。综上,CDO1 过表达可促进半胱氨酸分解代谢,进而抑制 GSH 蛋白合成和活性,从而诱导细胞内 ROS 大量堆积,导致机体氧化应激和胰岛素抵抗的形成。

## 3 CDO1与肥胖

世界卫生组织 (WHO) 认定的慢性代谢性疾病包括肥胖、T2DM、高血压等心血管疾病,肥胖是多种慢性病的共同危险因素,表现为糖脂代谢紊乱和线粒体功能障碍,甚至诱导肿瘤或癌症发生和发展,损害人体健康<sup>[34,35]</sup>。Latorre 等研究显示,白色脂肪组织 CDO1 基因表达与空腹甘油三酯和糖化血红蛋白呈显著负相关,但与高密度脂蛋白呈显著正相关,提示白色脂肪组织 CDO1 基因和蛋白高表达

促进脂肪酸转运和氧化,抑制脂代谢紊乱和预防肥胖,同时在脂肪祖细胞和 ASC52 端粒细胞分化为脂肪细胞过程中,CDO1 mRNA 表达显著上调<sup>[13]</sup>。Elkafrawy 等研究显示,在 35 名成年人受试者中,血浆半胱氨酸水平与体脂量相关,胱氨酸和混合二硫化物与脂肪量呈强正相关,体外实验结果显示增加原代人前脂肪细胞外胱氨酸浓度可上调 CDO1 mRNA 表达水平<sup>[36]</sup>。Deng 等研究显示,在 3T3-L1 前脂肪细胞和间充质细胞分化为成熟脂肪细胞过程中,CDO1 蛋白表达显著升高,siRNA 诱导 CDO1 蛋白表达显著下降,同时抑制 3T3-L1 前脂肪细胞和间充质细胞分化为脂肪细胞<sup>[37]</sup>,提示 CDO1 蛋白表达水平对脂肪细胞分化和成熟具有重要作用。以上研究表明,CDO1 表达与肥胖发生之间存在密切联系。

### 3.1 CDO1调控脂代谢相关信号通路

研究表明,CDO1 基因过表达促进脂解作用和脂肪酸氧化相关基因蛋白表达,如 ATGL 和 HSL,促进脂肪酸氧化的基因包括过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )、CPT1B、酰基辅酶 A 脱氢酶长链 (acyl CoA dehydrogenase long chain, ACADL) 和促进白色脂肪组织棕色化的基因包括解耦联蛋白 1 (uncoupling protein1, UCP1) 和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  co-activator 1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 蛋白表达<sup>[2]</sup>。Guo 等研究显示,脂肪组织 CDO1 基因特异性敲除显著抑制小鼠产热作用、耗氧量和二氧化碳释放,反之,CDO1 基因表达上调促进小鼠能量消耗,降低其体重和脂滴大小,进而改善胰岛素敏感性,抑制肥胖<sup>[2]</sup>。研究显示,补充牛磺酸可显著降低高胆固醇血症大鼠血脂水平<sup>[38]</sup>。Zhao 等研究表明相比于低剂量牛磺酸,高剂量牛磺酸显著降低肥胖大鼠体重、血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 和肝脏游离脂肪酸 (free fatty acids, FFAs),低、高剂量牛磺酸均促进血清胆固醇转化为胆汁酸随粪便排出,进而改善肝脏 FFAs 堆积和脂质代谢紊乱,起到减脂减重效果<sup>[39]</sup>。Kim 等研究显示,牛磺酸显著降低 OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima fatty) 大鼠血清甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白和瘦素水平,进而提高胰岛素敏感性,抑制胰岛素抵抗和肥胖<sup>[40]</sup>。研究表明,与野生型小鼠相比,CDO1 基

因敲除小鼠肝脏、胰腺、肾脏和肺脏牛磺酸表达显著下调<sup>[10]</sup>。而 CDO1 蛋白高表达促进牛磺酸合成、肥胖小鼠白色脂肪组织棕色化和棕色脂肪组织产热作用和能量消耗以及脂肪酸氧化,从而抑制脂肪细胞肥大和炎症反应,改善肥胖脂代谢紊乱<sup>[13]</sup>。牛磺酸又称 2-氨基乙磺酸,是体内含量丰富的小分子含硫氨基酸,既可通过膳食获得,也可通过体内半胱氨酸合成获得<sup>[7, 39, 40]</sup>。CDO1 基因敲除可显著降低脂肪细胞<sup>[13]</sup>和肝细胞<sup>[28]</sup>线粒体呼吸链氧化磷酸化功能。研究表明, CDO1 基因敲除小鼠组织和血浆半胱氨酸水平显著升高, H<sub>2</sub>S 生成增加, 肝脏 SCD1 蛋白表达显著上调, 导致脂肪酸氧化损伤, 肝脏甘油三酯、胆固醇和极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 水平升高, 进而诱导脂代谢紊乱和肥胖<sup>[41, 43, 44]</sup>。

ATGL 将甘油三酯分解为二酰基甘油 (diacylglycerol, DAG) 和 FFAs, DAG 被 HSL 分解为单酰基甘油 (monoacylglycerol, MAG) 和 FFAs, 而 MAG 在脂肪酶作用下转化为甘油和 FFAs, 表明 ATGL 和 HSL 蛋白表达有利于脂肪分解<sup>[2]</sup>。PPAR $\gamma$  是重要的合成脂肪转录因子, 促进脂肪酸摄取、甘油三酯和脂滴形成以及脂肪存储, 同时增加胰岛素敏感性, 促进糖代谢<sup>[11]</sup>。CDO1 与 PPAR $\gamma$  相互作用能够促进中介复合物的核心亚基 Med24 被招募到 ATGL 和 HSL 基因启动子上来激活二者表达, 过表达 CDO1 导致的脂肪酸氧化基因 (*CPT1b*) 和褐变基因 (*UCPI*) 蛋白表达上调可被 PPAR $\alpha$  拮抗剂所抑制, 促使白色脂肪组织棕色化、机体能量消耗和寒冷耐受性功能降低<sup>[2]</sup>。研究显示, CDO1 基因敲除抑制脂肪酸转运和脂肪酸氧化相关基因 PPAR $\gamma$ 、CCAAT 增强子结合蛋白  $\alpha$  (CCAAT/enhancer-binding protein  $\alpha$ , C/EBP $\alpha$ ) 和脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid binding protein 4, FABP4) 蛋白表达, 表明 CDO1 可能是 PPAR $\gamma$  转录激活所必需的, CDO1 与 PPAR $\gamma$  相互作用促进脂肪合成<sup>[2, 37]</sup>。瘦素是脂肪细胞分泌的蛋白质类激素, 具有抑制食欲, 增加能量消耗, 促进脂代谢和抑制肥胖的功能<sup>[45]</sup>。瘦素可通过非胰岛素和固醇调节元件结合蛋白 -1c (sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1C) 依赖机制下调 SCD1 蛋白表达<sup>[46]</sup>。胰岛素主要是促进脂肪合成并抑制脂肪分解, 而瘦素可促进脂解作用, 提高 FFAs 水平, 对抗胰岛素的作用, 从而促进胰岛素抵抗<sup>[19, 31]</sup>。CDO1 缺失导致 H<sub>2</sub>S 生成增加<sup>[41]</sup>, 而 H<sub>2</sub>S 可抑制大鼠

胚胎心肌 H9c2 细胞上高糖损伤引起的 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 蛋白表达和瘦素表达上调<sup>[42]</sup>, 提示 CDO1 缺失可通过调节瘦素 /SCD1 引发脂代谢紊乱。综上, CDO1 可上调不同组织中脂解作用相关蛋白表达水平, 促进脂解作用和脂肪酸氧化, 加速胆固醇转化和白色脂肪组织棕色化 (图 2)。

### 3.2 CDO1调控肥胖炎症反应

牛磺酸作为生成牛磺酸-氯胺的主要底物, 可抑制 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等炎症因子分泌<sup>[7]</sup>。TNF- $\alpha$  是一种多效性的系统性促炎症细胞因子和炎症反应介质, 由脂肪细胞、活化的单核巨噬细胞分泌, 诱导炎症反应<sup>[47-49]</sup>。由 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子诱导的炎症反应与肥胖、T2DM 和胰岛素抵抗密切相关<sup>[50]</sup>。CDO1 基因敲除可促进炎症因子分泌和蛋白表达, 同时抑制牛磺酸生物合成, 提示 CDO1 蛋白可抑制炎症反应<sup>[11]</sup>。综上, CDO1 可提高牛磺酸生成, 促进牛磺酸-氯胺复合物形成, 进而抑制 TNF- $\alpha$  等炎症因子介导的炎症反应 (图 2)。

## 4 CDO1基因启动子甲基化与肿瘤或癌症

### 4.1 CDO1基因启动子甲基化诱导肿瘤或癌症的形成

自 2010 年以来癌症已成为威胁人类生命健康的头号杀手, 是世界公认的重大公共健康问题<sup>[19]</sup>。启动子区域的异常高甲基化可能会导致抑癌基因的沉默和失活, 促进肿瘤或癌症发生以及恶化<sup>[51]</sup>。癌症一般由异常基因调控引起, 例如抑癌基因的下调以及致癌基因的上调, 在多种癌细胞和肿瘤细胞中均发现 CDO1 mRNA 表达显著下调<sup>[11, 52]</sup>。CDO1 作为一种抑癌基因, 主要通过启动子的甲基化失活, CDO1 基因启动子甲基化与多种肿瘤或癌症的形成密切相关<sup>[3]</sup>。研究表明, 在多种癌症易发组织 (如乳腺、食管、肺、膀胱、胃) 中 CDO1 启动子都处于高甲基化状态, 且癌细胞 CDO1 蛋白表达显著下调<sup>[14]</sup>。CDO1 蛋白表达上调后, 肺部癌细胞的增殖显著被抑制<sup>[11]</sup>。抑制 CDO1 基因启动子区域高度甲基化可恢复 CDO1 蛋白表达, 促进牛磺酸合成, 抑制肿瘤或癌细胞生长发育, 表明 CDO1 具有抑制肿瘤或癌症基因表达的功能<sup>[52, 53]</sup>。

### 4.2 CDO1基因启动子甲基化与不同类型的癌症

胆囊癌是胆囊恶性肿瘤的常见类型, 早期症状不易察觉, 发展到中晚期不易治疗。研究表明, CDO1 基因启动子甲基化水平能够作为预测胆囊癌

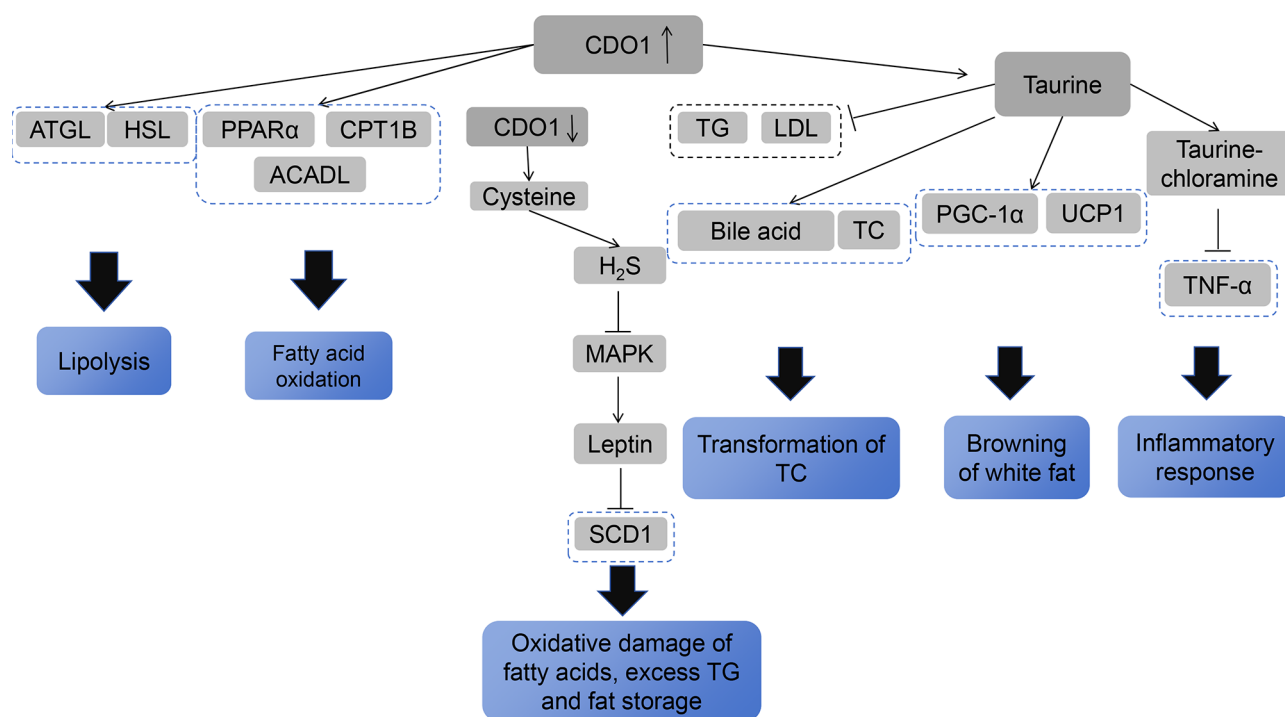


图 2. CDO1对脂代谢和炎症的调控作用

Fig. 2. Regulatory effects of CDO1 on fat metabolism and inflammation. CDO1 indirectly regulates the browning of white fat and inflammation through taurine; On the other hand, CDO1 improves lipid metabolism disorders by regulating cysteine, lipid lysis and fatty acid oxidation. The arrows represent facilitation effects, and bar-headed lines represent inhibitory effects. CDO1, cysteine dioxygenase type 1; ATGL, adipose triglyceride lipase; HSL, hormone-sensitive lipase; PPAR $\alpha$ , peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ ; CPT1B, carnitine palmitoyl transferase 1B; ACADL, acyl CoA dehydrogenase long chain; MAPK, mitogen-activated protein kinase; SCD1, stearoyl-CoA desaturase 1; TG, triglycerides; LDL, low density lipoprotein; TC, total cholesterol; UCP1, uncoupling protein1; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ; PGC-1 $\alpha$ , peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  co-activator 1 $\alpha$ .

患者预后的生物学指标, 这为胆囊癌患者早期诊断、有效治疗以及预后情况改善提供新思路<sup>[54, 55]</sup>。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 由于缺乏敏感且特异性的早期诊断物, 是肺癌发生率和死亡率最高的癌症类型。与传统蛋白标志物相比, CDO1 基因甲基化在肿瘤识别中具有普遍性和早期性, 常表现为肿瘤或癌细胞中 CDO1、Ras 关联结构域家族 1 亚型 A (Ras association domain family 1 isoform A, RASSF1A) 和人矮小同源盒基因 2 (short stature homo box 2, SHOX2) 蛋白失活, 主要机制是因为肿瘤或癌症中这些基因启动子区域高度甲基化, 可通过测量 CDO1、RASSF1A 和 SHOX2 基因甲基化检出率筛选 NSCLC, 同时 CDO1 基因甲基化是筛选或诊断 NSCLC 最有效的潜在分子标志物<sup>[56]</sup>。研究表明, 肺腺癌患者肺脏组织和血清 CDO1 基因启动子甲基化异常增高, 并且 CDO1 基因启动子甲基化检测敏感性和特异性较高, 因而 CDO1 基因启

动子甲基化检测是肺腺癌患者早期诊断、治疗和预后重要的临床治疗方法<sup>[16]</sup>。神经胶质瘤发病率和死亡率居颅内原发肿瘤之首, 早期诊断对患者治疗和预后效果至关重要, 研究表明 CDO1 和 P16 基因甲基化联合检测具有较高的诊断价值, 有利于神经胶质瘤治疗和预后<sup>[17]</sup>。原发性肝癌患者血清 CDO1 基因启动子区域异常甲基化, CDO1 基因启动子甲基化水平联合血清甲胎蛋白 ( $\alpha$ -fetoprotein, AFP) 水平检测可显著提高原发性肝癌检出率<sup>[57]</sup>。研究表明, 相比于子宫内膜良性肿瘤和正常子宫内膜, 子宫内膜癌和非典型子宫内膜增生患者组织学标本 CDO1 和锌指蛋白 454 (zinc finger protein 454, ZNF454) 基因高度甲基化, 且 CDO1 和 ZNF454 基因甲基化检测具有高敏感性和特异性, 对子宫内膜癌早期检测、诊断和预后效果具有重要意义<sup>[58]</sup>。研究表明, 抑制 PI3K/Akt 信号通路可抑制胃癌细胞转移<sup>[59]</sup>。Xia 等研究显示, 敲低 CDO1 基因表达可上调 PI3K/Akt



信号通路, 促进胃癌细胞增殖和分化以及细胞周期的调控, 使细胞癌变, 而过表达 CDO1 基因抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活, 同时抑制胃癌细胞增殖和分化<sup>[60]</sup>。铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡细胞的程序性死亡, 是诱导人体胃癌细胞死亡的新型生理学机制。Hao 等研究显示, CDO1 蛋白过表达促进 Erastin (埃拉斯汀, 铁死亡诱导剂) 蛋白表达, 促使胃癌细胞铁死亡诱导作用, 反之抑制 CDO1 基因表达可显著上调 GSH 过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 蛋白表达, 进而抑制脂质过氧化和癌症恶化<sup>[61]</sup>。该研究表明抑制 CDO1 蛋白表达可促进胱氨酸摄取和 GSH 蛋白合成, 抑制 ROS 生成, 进而抑制脂质过氧化和氧化应激反应, 同时抑制 Erastin 诱导的胃癌细胞铁死亡<sup>[61]</sup>。以上研究提示, CDO1 可作为潜在的靶点, 用于治疗胆囊癌、胃癌、肺腺癌、神经胶质瘤、子宫内膜癌等癌症。

## 5 CDO1与神经退行性疾病

关于 CDO1 调控神经退行性疾病的文献较少, 主要集中在 CDO1 调节神经退行性疾病的炎症反应、氧化应激和病理形成过程 (图 3)。已知神经退行性疾病是一种中枢神经系统功能失调或障碍的精

神类疾病, 主要特征为神经细胞结构和功能逐渐丧失, 与炎症反应和氧化应激密切相关。1985 年 Perry 等人研究显示, 哈勒沃登-施帕茨病 (Haller-vorden-Spatz disease) 发病机制为颅脑基底核中苍白球半胱氨酸积累和 CDO1 蛋白表达显著下调<sup>[52]</sup>。研究显示, 氧化应激和炎症反应是诱导 AD、PD 和 MND 等神经退行性疾病发病的主要原因<sup>[4, 62]</sup>。大脑细胞中半胱氨酸大量堆积导致大脑神经毒性和细胞毒性, 加速 AD、PD 和 MND 等神经退行性疾病形成。半胱氨酸的大量堆积可能会螯合铁, 导致局部铁含量显著增加, 同时过量的半胱氨酸和亚铁结合生成 ROS, 损伤大脑神经细胞<sup>[11]</sup>。研究表明脂肪组织 CDO1 蛋白表达与机体系统代谢性疾病的炎症因子分泌和表达密切相关。CDO1 mRNA 水平与脂肪生成基因表达呈显著正相关, 与不同促炎症因子标记物呈负相关<sup>[13]</sup>。研究表明, CDO1 基因敲低或敲除导致促炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 基因和蛋白高表达, 促使 ROS 大量堆积, 诱导小胶质细胞和星形胶质细胞大量生成, 进而加速神经退行性疾病病理生理过程<sup>[4, 13]</sup>。综上所述, CDO1 通过促进半胱氨酸分解代谢和抑制促炎症因子信号通路的激活, 改善神经退行性疾病炎症反应和细胞功能。

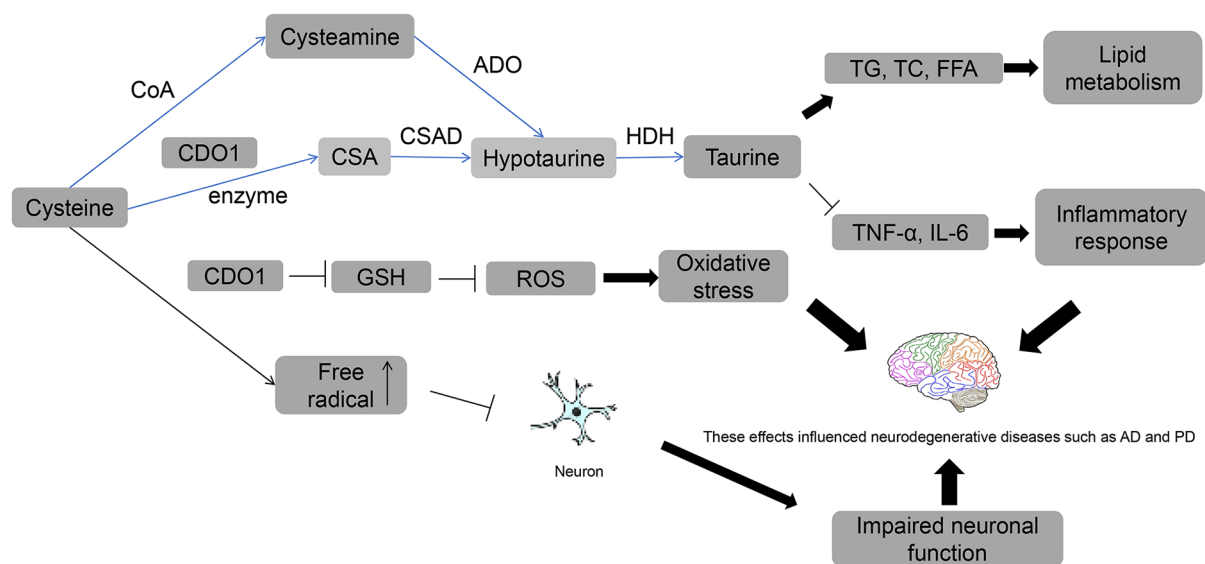


图 3. CDO1对神经退行性疾病神经元炎症反应和氧化应激的调控作用

Fig. 3. Regulation of CDO1 on neuronal inflammatory response and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Cysteine is catalyzed by CDO1 to synthesize taurine through metabolic pathways, which indirectly regulates lipid metabolism and inflammatory response. On the other hand, cysteine-mediated production of ROS leads to impaired neuronal function and affects neurodegenerative diseases such as AD and PD. The arrows represent facilitation effects, and bar-headed lines represent inhibitory effects. CoA, coenzyme A; ADO, cysteamine dioxygenase; CSA, cysteine sulfinic acid; CSAD, cysteine sulfinic acid decarboxylase; HDH, hypotaurine dehydrogenase; GSH, glutathione; ROS, reactive oxygen species; TG, triglycerides; TC, total cholesterol; FFA, free fatty acids; IL-6, interleukin-6.

## 6 总结和展望

CDO1 催化半胱氨酸转化为牛磺酸, 促进牛磺酸生物合成, 可改善肥胖和 T2DM 等代谢性疾病脂代谢、炎症反应以及癌细胞增殖和分化现象及其相关分子信号通路蛋白表达, 如 UCP1、PPAR $\gamma$ 、GLUT4 和 Erastin 蛋白, 进而抑制肥胖、T2DM、肿瘤或癌症形成和发展。CDO1 基因敲除显著抑制牛磺酸生物合成和 UCP1 蛋白表达, 进而抑制脂肪酸氧化和白色脂肪组织棕色化, 阻碍能量消耗, 加速肥胖、T2DM 等代谢性疾病形成。CDO1 蛋白过表达促进 Erastin (铁死亡诱导剂) 表达, 从而诱导胃癌细胞铁死亡。在多种肿瘤或癌症 (如胆囊癌、肺癌和神经胶质瘤) 发病机制中, CDO1 基因启动子甲基化异常升高致使 CDO1 基因表达失活, 加速肿瘤或癌症形成和发展。CDO1 蛋白过表达促进半胱氨酸分解代谢, 抑制炎症反应和 ROS 诱导的氧化应激, 可改善 AD 和 PD 中大脑神经细胞功能。目前, 关于运动对 CDO1 蛋白调控代谢性疾病中脂代谢、癌细胞增殖和分化、神经细胞氧化应激和炎症反应作用机制的研究甚少, 希望随着相关机制的逐步明确, 未来能研发出靶向 CDO1 蛋白表达联合运动改善代谢性疾病的药物治疗和运动处方。

## 参考文献

- 1 Satsu H, Terasawa E, Hosokawa Y, Shimizu M. Functional characterization and regulation of the taurine transporter and cysteine dioxygenase in human hepatoblastoma HepG2 cells. *Biochem J* 2003; 375(Pt 2): 441–447.
- 2 Guo YY, Li BY, Xiao G, Liu Y, Guo L, Tang QQ. Cdo1 promotes PPAR $\gamma$ -mediated adipose tissue lipolysis in male mice. *Nat Metab* 2022; 4(10): 1352–1368.
- 3 Zhang LL (张丽丽), Wu JX. DNA methylation: an epigenetic mechanism of tumor production. *Heredity (遗传)* 2006; 28(7): 880–885 (in Chinese).
- 4 Wang TM (王天幕), Ren WJ, Tian ZJ. Growth differentiation factor 5 and metabolic diseases. *Prog Biochem Biophys (生物化学与生物物理进展)* 2024; 51(3): 564–574 (in Chinese).
- 5 Stipanuk MH. Sulfur amino acid metabolism: pathways for production and removal of homocysteine and cysteine. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 539–577.
- 6 Simmons CR, Liu Q, Huang Q, Hao Q, Begley TP, Karplus PA, Stipanuk MH. Crystal structure of mammalian cysteine dioxygenase. A novel mononuclear iron center for cysteine thiol oxidation. *J Biol Chem* 2006; 281(27): 18723–18733.
- 7 Brait M, Ling S, Nagpal JK, Chang X, Park HL, Lee J, Okamura J, Yamashita K, Sidransky D, Kim MS. Cysteine dioxygenase 1 is a tumor suppressor gene silenced by promoter methylation in multiple human cancers. *PLoS One* 2012; 7(9): e44951.
- 8 Hirschberger LL, Daval S, Stover PJ, Stipanuk MH. Murine cysteine dioxygenase gene: structural organization, tissue-specific expression and promoter identification. *Gene* 2001; 277(1–2): 153–161.
- 9 Krijt J, Sokolová J, Šilhavý J, Mlejnek P, Kubovčík J, Liška F, Malínská H, Hüttl M, Marková I, Křížková M, Stipanuk MH, Křížek T, Ditroi T, Nagy P, Kožich V, Pravenec M. High cysteine diet reduces insulin resistance in SHR-CRP rats. *Physiol Res* 2021; 70(5): 687–700.
- 10 Stipanuk MH, Jurkowska H, Roman HB, Niewiadomski J, Hirschberger LL. Insights into taurine synthesis and function based on studies with cysteine dioxygenase (CDO1) knockout mice. *Adv Exp Med Biol* 2015; 803: 29–39.
- 11 Chen M, Zhu JY, Mu WJ, Guo L. Cysteine dioxygenase type 1 (CDO1): Its functional role in physiological and pathophysiological processes. *Genes Dis* 2022; 10(3): 877–890.
- 12 Guo YY, Li BY, Peng WQ, Guo L, Tang QQ. Taurine-mediated browning of white adipose tissue is involved in its anti-obesity effect in mice. *J Biol Chem* 2019; 294(41): 15014–15024.
- 13 Latorre J, Mayneris-Perxachs J, Oliveras-Cañellas N, Ortega F, Comas F, Fernández-Real JM, Moreno-Navarrete JM. Adipose tissue cysteine dioxygenase type 1 is associated with an anti-inflammatory profile, impacting on systemic metabolic traits. *EBioMedicine* 2022; 85: 104302.
- 14 Chen X, Poetsch A. The role of *Cdo1* in ferroptosis and apoptosis in cancer. *Biomedicines* 2024; 12(4): 918.
- 15 Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, Khan AP, Cao Q, Yu J, Laxman B, Mehra R, Lonigro RJ, Li Y, Nyati MK, Ahsan A, Kalyana-Sundaram S, Han B, Cao X, Byun J, Omenn GS, Ghosh D, Pennathur S, Alexander DC, Berger A, Shuster JR, Wei JT, Varambally S, Beecher C, Chinnaiyan AM. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature* 2009; 457(7231): 910–914.
- 16 Wang P (王攀). The role of CDO1 and MARCH11 methylation in the early diagnosis of lung cancer [D/OL]. Tianjin: Tianjin Medical University (天津医科大学), 2020 (in Chinese). <https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=kxD1c6RDvB-wSLfUgrlK3sCzTCDticFG6ykrTBjAiWbrANhJuFDjEbSuo-SZOE1o0stQIH51rS9177NeYFPQn0EGGJ1A0qThQiFmS-B0uzE0xmABo6xX6hKJg==&uniplatform=NZKPT&language=gb>
- 17 Li XX (李显雄), Xu PK, Li SH. Value of detection of P16 and CDO1 gene methylation in plasma in the diagnosis of glioma. *J Anhui Med Univ (安徽医科大学学报)* 2017;



- 52(4): 593–596 (in Chinese).
- 18 Zheng LF (郑莉芳). Effect and mechanism of lncRNA H19/miR-181a-5p axis in improving insulin resistance in mice with type 2 diabetes mellitus through high-intensity interval training [D/OL]. Shanghai: Shanghai University of Sport (上海体育学院), 2021 (in Chinese). [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=kxD1c6RDvBwdZF7Kk0-OBdeZ7Xk-5spGEGxmk7E6L6vCmulNeg--zTj6wjU7L2a2vnHkiPdTM0touMIMq-VFF\\_pCifzt\\_EFNkTEtt-vEwUI03FOtTc-cguYDc9viqS-iH&uniplatform=NZKPT&language=gb](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=kxD1c6RDvBwdZF7Kk0-OBdeZ7Xk-5spGEGxmk7E6L6vCmulNeg--zTj6wjU7L2a2vnHkiPdTM0touMIMq-VFF_pCifzt_EFNkTEtt-vEwUI03FOtTc-cguYDc9viqS-iH&uniplatform=NZKPT&language=gb)
- 19 Wei YQ (魏伊秋), Li M, Yu J. Research progress on the relationship between chronic inflammation and insulin resistance mechanism. *J Clin Pathol* (临床与病理杂志) 2019; 39(3): 640–645 (in Chinese).
- 20 Zhang H (张荷), Zhou Y, Zhang YM. Effect of hypoxic exercise on insulin resistance and blood lipid metabolism in obese rats. *J Beijing Sport Univ* (北京体育大学学报) 2016; 39(9): 44–49 (in Chinese).
- 21 Han YQ (韩炎杞), Yang XY, Chen SY. Research status of hepatic insulin resistance and exercise therapy. *Sci Technol Outlook* (科技展望) 2016; 26(9): 308 (in Chinese).
- 22 Zeng MY (曾梦莹). Study on the regulatory effect of taurine intervention on glucose and lipid metabolism and oxidative stress in type 2 DM rats [D/OL]. Urumqi: Xinjiang Medical University (新疆医科大学), 2019 (in Chinese). [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=kxD1c6RDvByJdZBO-AGbPvZSG17Q56ZyJBdm2sOSixSpa-WhME4sKqAX-0l6SwTgYPMgbU3TL6DWBkDW7PXtitzlwYOznjz-jGwk057\\_m0XtGSUWN-ChDMoBw==&uniplatform=NZKPT&language=gb](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=kxD1c6RDvByJdZBO-AGbPvZSG17Q56ZyJBdm2sOSixSpa-WhME4sKqAX-0l6SwTgYPMgbU3TL6DWBkDW7PXtitzlwYOznjz-jGwk057_m0XtGSUWN-ChDMoBw==&uniplatform=NZKPT&language=gb)
- 23 Elshorbagy AK, Samocha-Bonet D, Jerneén F, Turner C, Refsum H, Heilbronn LK. Food overconsumption in healthy adults triggers early and sustained increases in serum branched-chain amino acids and changes in cysteine linked to fat gain. *J Nutr* 2018; 148(7): 1073–1080.
- 24 Chakraborty C, Doss CG, Bandyopadhyay S, Sarkar BK, Haneef SA. Mapping the structural topology of IRS family cascades through computational biology. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67(3): 1319–1331.
- 25 Duelli R, Kuschinsky W. Brain glucose transporters: relationship to local energy demand. *News Physiol Sci* 2001; 16: 71–76.
- 26 Ye JT (叶金甜), Liang FX, Lei SL. A new entry point for the prevention and treatment of insulin resistance: mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal muscle. *Med Controv* (医学争鸣) 2017; 8(3): 49–52 (in Chinese).
- 27 Sampath S, Karundevi B. Effect of troxerutin on insulin signaling molecules in the gastrocnemius muscle of high fat and sucrose-induced type-2 diabetic adult male rat. *Mol Cell Biochem* 2014; 395(1–2): 11–27.
- 28 Jurkowska H, Roman HB, Hirschberger LL, Sasakura K, Nagano T, Hanaoka K, Krijt J, Stipanuk MH. Primary hepatocytes from mice lacking cysteine dioxygenase show increased cysteine concentrations and higher rates of metabolism of cysteine to hydrogen sulfide and thiosulfate. *Amino Acids* 2014; 46(5): 1353–1365.
- 29 Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830(5): 3217e3266.
- 30 Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, Kang R, Tang D. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ* 2016; 23(3): 369–379.
- 31 Ning CM (宁春妹), Zhao Y, An JX. Pathogenesis and treatment of insulin resistance in animals. *Heilongjiang Anim Husband Veter Med* (黑龙江畜牧兽医) 2022; 21: 23–29 (in Chinese).
- 32 Stipanuk MH, Dominy JE Jr, Lee JJ, Coloso RM. Mammalian cysteine metabolism: new insights into regulation of cysteine metabolism. *J Nutr* 2006; 136(6 Suppl): 1652S–1659S.
- 33 Dominy JJ, Hwang J, Stipanuk MH. Overexpression of cysteine dioxygenase reduces intracellular cysteine and glutathione pools in HepG2/C3A cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(1): E62–E69.
- 34 Wang Y, Li J, Matye D, Zhang Y, Dennis K, Ding WX, Li T. Bile acids regulate cysteine catabolism and glutathione regeneration to modulate hepatic sensitivity to oxidative injury. *JCI Insight* 2018; 3(8): e99676.
- 35 Guo J (郭俊), Cai LL, Xu ZX. Effect of aerobic exercise on lipid metabolism in rats with high-fat diet. *Liter Bull Sports Sci Tech* (体育科技文献通报) 2022; 30(11): 220–223 (in Chinese).
- 36 Elkafrawy H, Mehanna R, Ali F, Barghash A, Dessouky I, Jerneén F, Turner C, Refsum H, Elshorbagy A. Extracellular cystine influences human preadipocyte differentiation and correlates with fat mass in healthy adults. *Amino Acids* 2021; 53(10): 1623–1634.
- 37 Deng P, Chen Y, Ji N, Lin Y, Yuan Q, Ye L, Chen Q. Cysteine dioxygenase type 1 promotes adipogenesis via interaction with peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 458(1): 123–127.
- 38 Yang Y (杨燕), Xiao R, Li XH. Effect of taurine supplementation on lipid metabolism in hypercholesterolemic rats. *Chin J Public Health* (中国公共卫生) 2002; 18(7): 31–32 (in Chinese).
- 39 Zhao YX (赵玉星), Cao XL, Guo JX. Effects of taurine on weight loss and lipid reduction in rats. *Sci Tech Food Indust* (食品工业科技) 2018; 39(10): 324–329 (in Chinese).
- 40 Kim KS, Oh DH, Kim JY, Lee BG, You JS, Chang KJ,

- Chung HJ, Yoo MC, Yang HI, Kang JH, Hwang YC, Ahn KJ, Chung HY, Jeong IK. Taurine ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia by reducing insulin resistance and leptin level in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) rats with long-term diabetes. *Exp Mol Med* 2012; 44(11): 665–673.
- 41 Niewiadomski J, Zhou JQ, Roman HB, Liu X, Hirschberger LL, Locasale JW, Stipanuk MH. Effects of a block in cysteine catabolism on energy balance and fat metabolism in mice. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1363(1): 99–115.
- 42 Zhuang XD, Hu X, Long M, Dong XB, Liu DH, Liao XX. Exogenous hydrogen sulfide alleviates high glucose-induced cardiotoxicity via inhibition of leptin signaling in H9c2 cells. *Mol Cell Biochem* 2014; 391(1–2): 147–155.
- 43 Miyazaki M, Kim YC, Gray-Keller MP, Attie AD, Ntambi JM. The biosynthesis of hepatic cholesterol esters and triglycerides is impaired in mice with a disruption of the gene for stearoyl-CoA desaturase 1. *J Biol Chem* 2000; 275(39): 30132–30138.
- 44 Ntambi JM, Miyazaki M, Stoeckl JP, Lan H, Kendzierski CM, Yandell BS, Song Y, Cohen P, Friedman JM, Attie AD. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(17): 11482–11486.
- 45 Liu Y (刘妍), Chang LP, Gao HL. Research progress on the pathogenesis of insulin resistance. *World Chin Med (世界中医药)* 2021; 16(11): 1671–1674 (in Chinese).
- 46 Biddinger SB, Miyazaki M, Boucher J, Ntambi JM, Kahn CR. Leptin suppresses stearoyl-CoA desaturase 1 by mechanisms independent of insulin and sterol regulatory element-binding protein-1c. *Diabetes* 2006; 55(7): 2032–2041.
- 47 Burska AN, Sakthiswary R, Sattar N. Effects of tumour necrosis factor antagonists on insulin sensitivity/resistance in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(6): e128889.
- 48 Liu J (刘娟), Ma J, Wang Y. Study on the relationship between insulin resistance and adipocytokines and its production mechanism. *Clin J Trad ChinMed (中医药临床杂志)* 2017; 29(1): 9–12 (in Chinese).
- 49 Ishizuka K, Usui I, Kanatani Y, Bukhari A, He J, Fujisaka S, Yamazaki Y, Suzuki H, Hiratani K, Ishiki M, Iwata M, Urakaze M, Haruta T, Kobayashi M. Chronic tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment causes insulin resistance via insulin receptor substrate-1 serine phosphorylation and suppressor of cytokine signaling-3 induction in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 2007; 148(6): 2994–3003.
- 50 Du J (杜杰). Aerobic exercise ameliorates inflammatory response in insulin-resistant mice by inhibiting hepatic IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Chin Sports Sci Technol (中国体育科技)* 2017; 53(6): 101–107 (in Chinese).
- 51 Zhou Y (周雨), Yu HG, Cao Y. Application of CDO1 gene promoter methylation in tumor research. *Prog Biochem Biophys (生物化学与生物物理进展)* 2023; 51(5): 1043–1053 (in Chinese).
- 52 Perry TL, Norman MG, Yong VW, Whiting S, Crichton JU, Hansen S, Kish SJ. Hallervorden-Spatz disease: cysteine accumulation and cysteine dioxygenase deficiency in the globus pallidus. *Ann Neurol* 1985; 18(4): 482–489.
- 53 Chen C (陈晨), Lu C, Lu QJ. Significance of methylation of cysteine dioxygenase 1 gene promoter region in tissue and serum of lung adenocarcinoma in the diagnosis of early lung cancer. *Chin Med Eng (中国医学工程)* 2017; 25(8): 4–7 (in Chinese).
- 54 Yun ZL (云哲琳), Zhang SB, Zhang ZW. Changes in methylation levels of CDO1 gene promoter in cancer tissue and serum in patients with gallbladder cancer and their relationship with prognosis. *J Guangxi Med Univ (广西医科大学学报)* 2019; 36(11): 1792–1796 (in Chinese).
- 55 Chu RY (矗日雅). Preliminary study on the methylation level of cysteine dioxygenase 1 (CDO1) gene promoter in cancer tissue and serum of gallbladder cancer patients [D/OL]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University (内蒙古医科大学), 2020 (in Chinese). <https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=kxD1c6RDvBw2sVT3nEXHWT5rS48ymp71C-MIndhpa-pBYSBxkB2STLEhcYIU5B529QI398tQ5KdC-FaaEgQEkRWxYBIZWCOrxAK6ENLuBkYjqj9pud-eD6tZA==&uniplatform=NZKPT&language=gb>
- 56 Ma XY (马晓阳), Zhang S, Jiang ZY. Application of CDO1, RASSF1A and SHOX2 gene methylation in non-small cell lung cancer. *J Clin Exp Pathol (临床与实验病理学杂志)* 2020; 36(10): 1175–1179 (in Chinese).
- 57 Yang Y (杨阳). Study on the methylation status of CDO1 gene promoter in serum of patients with primary liver cancer [D/OL]. Jinan: Shandong University (山东大学), 2014 (in Chinese). [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=kxD1c6RDvBw9QWjzgBW\\_0fYhY6wX6Zp4kTUBeiQ2vVEG-Z9qZHuSS5ulWNcz\\_kUeISwkVPNG2fsqQ\\_7zQnHtxl-6rcWx1F9R6\\_quGjIPd3P2rPbA51KE6nA==&uniplatform=NZKPT&language=gb](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=kxD1c6RDvBw9QWjzgBW_0fYhY6wX6Zp4kTUBeiQ2vVEG-Z9qZHuSS5ulWNcz_kUeISwkVPNG2fsqQ_7zQnHtxl-6rcWx1F9R6_quGjIPd3P2rPbA51KE6nA==&uniplatform=NZKPT&language=gb)
- 58 Wang L, Dong L, Xu J, Guo L, Wang Y, Wan K, Jing W, Zhao L, Feng X, Zhang K, Guo M, Zou Y, Zhang L, Li Q. Hypermethylated CDO1 and ZNF454 in cytological specimens as screening biomarkers for endometrial cancer. *Front Oncol* 2022; 12: 714663.
- 59 Pan HM, Lang WY, Yao LJ, Wang Y, Li XL. shRNA-interfering LSD1 inhibits proliferation and invasion of gastric cancer cells via VEGF-C/PI3K/AKT signaling pathway. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11(8): 622–633.

- 60 Xia J (夏金), Yuan Y, Li JL. CDO1 regulates the proliferation and cell cycle of gastric cancer cells through PI3K/AKT signaling pathway. *Modern Oncol (现代肿瘤医学)* 2020; 28(17): 2952–2956 (in Chinese).
- 61 Hao S, Yu J, He W, Huang Q, Zhao Y, Liang B, Zhang S, Wen Z, Dong S, Rao J, Liao W, Shi M. Cysteine dioxygenase 1 mediates erastin-induced ferroptosis in human gastric cancer cells. *Neoplasia* 2017; 19(12): 1022–1032.
- 62 Wu JF (邬建飞), Liu Y, Wei DX, Pu JL, Cai DF, Wang RL. Research progress on the application of single-cell transcriptome technology in neurodegenerative disease. *Chin J Comparat Med (中国比较医学杂志)* 2023; 33(12): 86–92 (in Chinese).