

综述

醛缩酶的生物學功能及其对肝细胞癌的调控机制

龚珂珂¹, 赵青², 张泽群², 兰永廷^{2*}, 赵培庆³¹山东第二医科大学临床医学院, 潍坊 261053; ²淄博市中心医院消化内科, 淄博 255000;³淄博市中心医院转化医学中心, 淄博 255000)

摘要: 肝细胞癌是一种死亡率极高的恶性肿瘤, 其发生机制与细胞代谢酶的异常表达相关。醛缩酶是调节人体能量代谢的重要酶类, 主要调节糖酵解和糖异生过程, 其异常表达与多种疾病密切相关, 并可作为多种肿瘤的独立预后因子。随着对醛缩酶认识的不断加深, 人们发现其在肝细胞癌中存在异常表达, 且通过调节细胞能量代谢、与其他蛋白质相互作用等方式促进了肝细胞癌的增殖转移及耐药性的发生。此外, 部分醛缩酶相关化合物已经逐步应用于肝癌的临床治疗, 而针对其结合位点开发的新型抑制剂有望成为肝细胞癌治疗的新靶点。因此, 本文就醛缩酶在肝细胞肝癌发生发展过程中的重要生物学作用展开综述, 以期为未来肝细胞癌的诊疗提供新的思路。

关键词: 醛缩酶; 肝细胞癌; 肿瘤耐药; 醛缩酶抑制剂; 靶向治疗

The biological functions of aldolase and its regulation mechanism in hepatocellular carcinoma

GONG Keke¹, ZHAO Qing², ZHANG Zequn², LAN Yongting^{2*}, ZHAO Peiqing³¹School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China;²Department of Gastroenterology, Zibo Central Hospital, Zibo 255000, China;³Translational Medicine Center of Zibo Central Hospital, Zibo 255000, China)

Abstract: Hepatocellular carcinoma is a malignancy with an extremely high mortality rate, and the abnormal expression of cellular metabolic enzymes perform important roles in its progression. Aldolase is an important enzyme that regulates human energy metabolism. It mainly regulates the process of glycolysis and gluconeogenesis. Its abnormal expression is closely associated with a variety of diseases and can be used as an independent prognostic factor for a variety of tumors. With the deepening understanding of aldolase, it was found that there was abnormal expression in hepatocellular carcinoma, and it promoted the proliferation, metastasis and drug resistance of hepatocellular carcinoma by regulating cellular energy metabolism and interacting with other proteins. Furthermore, some aldolase-related compounds have been gradually applied to the clinical treatment of liver cancer, and novel inhibitors developed for their binding sites are expected to become new targets for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in the future. Therefore, this paper reviews the important biological roles of aldolase in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma, in order to provide new ideas for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in the future.

收稿日期: 2024-08-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(81972002); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2022MC174)

第一作者: E-mail: 2781860246@qq.com

*通信作者: E-mail: mnilyt@126.com

Key Words: aldolase; hepatocellular carcinoma; tumor drug resistance; aldolase inhibitors; targeted therapy

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种死亡率极高的恶性肿瘤。由于肝细胞癌患者早期多无明显症状,大多数患者确诊时即为肿瘤晚期,预后极差。目前肝癌治疗以手术治疗、放化疗、免疫治疗等多学科综合治疗为主^[1]。肝癌的病因及发病机制极其复杂,其中能量代谢和代谢酶的变化是一个重要病因^[2]。即使在氧气充足的条件下,多数肿瘤细胞仍会通过糖酵解途径为细胞供能,这被称为“沃伯格效应(Warburg effect)”。此效应有助于肿瘤细胞迅速增殖,导致肿瘤的形成和进展。

醛缩酶(aldolase)是糖酵解过程中的重要代谢酶,包括醛缩酶A(aldolase A, ALDOA)、醛缩酶B(aldolase B, ALDOB)和醛缩酶C(aldolase C, ALDOC)。近年来,蛋白质组学及代谢组学的一系列研究表明,醛缩酶是肝细胞癌的独立预后因子,并可作为新的肿瘤免疫治疗靶点^[3-5]。基于醛缩酶在肝细胞癌中的关键生物学功能,本文就醛缩酶在肝细胞癌发生发展中的生物学作用、潜在的分子活化调控机制、耐药性的产生、肿瘤微环境调节、治疗前景等展开综述,以期为肝细胞癌的诊疗提供新的思路。

1 醛缩酶生物学功能和潜在调控机制

1.1 醛缩酶的生物学功能

在人体细胞中,醛缩酶的三种同工酶由三种不同的基因编码,它们分别定位在17q11.2、9q31.1和17q11.2,虽然它们由不同染色体上的基因表达,但其序列同源性高达70%^[6]。这三种同工酶在人体发育的不同阶段、不同的人体器官中均呈差异性表达。在胎儿时期,肝脏中的醛缩酶以ALDOA为主要表达类型,随后ALDOB的表达逐渐增强,待肝脏分化完全后,ALDOA和ALDOC逐渐表达减少至消失。出生后,ALDOA基因在肌肉组织中广泛表达,ALDOB基因在肾、肝、胃和肠道中表达较高,ALDOC基因则在大脑、心脏和卵巢中呈高表达^[7]。醛缩酶在人体组织中差异性表达的时空特异性与其发挥的不同生物学作用存在相关性。

ALDOA是目前研究最广泛的醛缩酶成员,其异常表达与多种肿瘤的发生发展、炎症及动脉粥样硬化疾病进程密切相关^[8]。ALDOA在人体内的生理作用主要是参与糖酵解的调节过程。在糖酵解过程中,ALDOA将果糖-1,6-二磷酸(fructose-1,6-diphosphate, FDP)转化为3-磷酸甘油醛(glyceraldehyde 3-phosphate, G3P)和磷酸二羟丙酮(dihydroxyacetone phosphate, DHAP),在后续反应中,DHAP在磷酸丙糖异构酶的作用下转化为G3P,然后一起与辅酶I(NAD^+)在3-磷酸甘油醛脱氢酶的作用下生成还原型辅酶I(NADH),随后胞质中的 NADH 转移到线粒体中通过呼吸链进行氧化产生ATP,为细胞代谢提供能量。

ALDOB又称肝型醛缩酶或果糖二磷酸醛缩酶B,在肝脏和肾脏均有表达。ALDOB在果糖分解过程中发挥了重要的生物学作用。果糖被磷酸化成果糖-1-磷酸(fructose-1-phosphate, F1P)后,ALDOB随后将F1P裂解为DHAP和甘油醛,甘油醛随后被磷酸化为G3P,DHAP和G3P可进入糖酵解和糖异生途径^[9]。ALDOB基因功能障碍或缺乏可导致遗传性果糖不耐受(hereditary fructose intolerance, HFI)。HFI是一种罕见的常染色体隐性遗传性果糖代谢病,其病因为ALDOB基因突变导致果糖分解障碍,F1P大量累积使糖原分解和糖异生过程受到抑制,并与磷酸强力结合,阻断线粒体的能量代谢,从而诱发患者呕吐和进食困难等一系列症候群。如果不进行治疗或预防,这些影响可诱发肝肾功能衰竭,并最终导致患者死亡^[10]。

ALDOC主要在神经系统中表达,包括浦肯野细胞、海马细胞、许旺细胞(Schwann cells),主要负责修复受伤脑组织^[11]。目前关于ALDOC的研究较少,主要集中于神经系统相关疾病。但有研究表明,ALDOC在胃癌中高表达,并可以通过调节免疫浸润来促进胃癌进展^[12]。

1.2 醛缩酶的活化调控机制

真核生物DNA水平的表达调控主要是指基因扩增、基因重排、基因的甲基化修饰、染色质活化等。Tang等^[13]利用TCGA数据库收集肝细胞肝癌

中完整的mRNA、拷贝数变异和甲基化数据等资料, 进行统计学分析后显示, ALDOA上调与ALDOA的基因拷贝增益数及DNA甲基化存在显著相关性, 提示我们肝癌细胞中ALDOA过表达可能与上述机制有关。

转录水平的调控是真核生物基因表达调控中的重要环节。在真核生物中, 转录因子的调控机制最为重要, 同时也是目前的研究热点。转录因子是一种能与特异DNA序列结合的蛋白质, 研究发现, 第2类POU结构域转录因子1(POU domain, class 2, transcription factor 1, POU2F1)可与ALDOA的启动子区域结合, 提高ALDOA mRNA的表达, 从而使糖酵解和磷酸戊糖途径加强^[14]。巨核细胞白血病因子1(megakaryoblastic leukemia 1, MLK1)也可通过直接或间接作用诱导ALDOA的表达, 促进肝细胞癌进展^[15]。转录后修饰也在醛缩酶的表达过程中起到了重要作用, N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰是人类细胞中最普遍、最丰富、最保守的转录后修饰方式。Niu等^[16]的研究表明, ALDOA的转录后调节是由FTO介导的m6A修饰, 并且需要YTH N6-甲基腺苷RNA结合蛋白2(YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 2, YTHDF2)的参与。在肝癌细胞中敲除FTO基因, ALDOA mRNA的m6A甲基化水平显著提高, 但ALDOA mRNA的降解却加速了。这说明FTO对ALDOA mRNA的稳定性具有负调控作用。Shao等^[17]利用TCGA数据库分析ALDOA与m6A基因的相关性, 结果发现, ALDOA与人甲基化转移酶样蛋白14(methyltransferase-like 14, METTL14)、人去甲基化酶同源蛋白5(AlkB homolog 5, ALKBH5)、YTH结构域包含蛋白1(YTH domain-containing protein 1, YTHDC1)等m6A甲基化相关基因的表达均存在显著统计学差异, 遗憾的是, 该研究并未阐明差异产生的具体机制。蛋白质翻译后修饰是指蛋白质在翻译中或翻译后经历的一个共价加工过程, 这些修饰包含磷酸化、糖基化、泛素化、乙酰化等。目前对醛缩酶的翻译后修饰认识尚浅, 仅观察到在连环蛋白1(catenin beta 1, CTNNB1)突变的肝癌细胞中, ALDOASer36磷酸化水平明显高于野生型, 且突变的肝癌细胞具有更强的糖代谢能力和增殖能力^[18]。

非编码RNA也在基因表达调控过程中显示出重要的生物学作用, 在肿瘤细胞中许多基因呈现异常表达, 其中许多基因组被转录为miRNA。Wang等^[15]发现, miR-34a-5p与ALDOA的3'UTR区结合并抑制其表达, 从而使肝癌细胞的糖酵解减弱, 而蛋白激酶反义RNA可与miR-34a-5p竞争性结合该位点, 促进肝癌细胞糖酵解过程。

综上, 多种活化调控途径可以通过不同的基因表达水平促使醛缩酶异常活化, 这是导致其异常生物学功能的基础。因此, 研究上述调控途径有助于我们更好地了解醛缩酶与肝细胞癌发病机制的关系, 以期对肝细胞癌的诊疗提供更多的线索。

2 醛缩酶调控肝细胞癌的生物学功能

2.1 醛缩酶调控肝细胞癌的增殖、转移机制

目前研究表明, ALDOA与结肠癌、胃癌、肺癌^[3,4]等多种肿瘤的发生发展密切相关, 然而其在肝癌中的作用尚未得到完全证实。有学者提出, ALDOA可以通过参与糖酵解途径促进肝细胞癌增殖、转移。糖酵解途径较葡萄糖完全氧化磷酸化途径更短, 所以生成ATP的速度较氧化磷酸化快, 更能满足细胞代谢的需求。腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinases, AMPK)是一种营养传感器, 在应激状态下的能量稳态和代谢重编程中起着重要的调节作用。ALDOA过表达上调了AMP/ATP比率从而促进了AMPK的磷酸化活化, 随后AMPK通过多种下游通路调控肝癌细胞的增殖、转移^[19]。糖酵解过程加强使得细胞内及周围环境的pH降低, 酸性pH通过上调酸性诱导蛋白水解酶基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinases-2, MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)、组织蛋白酶B、组织蛋白酶L表达以及上调促血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 促进肿瘤的转移^[20]。

ALDOA能够调控肝细胞癌的增殖、转移, 另外一个很重要的机制是通过缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)-ALDOA轴实现的^[21]。ALDOA与HIF-1 α 形成正反馈回路, 进一步加强HIF-1 α 的表达, 而HIF-1 α 是缺氧微环境中最

重要的内源性转录因子,能够调节参与肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的多个基因表达^[22]。

除了糖酵解途径外,ALDOA亦可通过非糖酵解机制影响肝癌细胞的增殖、转移。醛缩酶可与F-肌动蛋白细胞骨架相互作用,影响胞质分裂过程^[23]。ALDOA还可转运至细胞核参与细胞周期的S期并影响细胞增殖^[24],这是通过与转录因子c-jun相互作用间接调控白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、双特异性磷酸酶1(dual specificity phosphatase 1, DUSP1)和蛋白磷酸酶1调节亚基15A(protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A, PPP1R15A)等下游基因的转录实现的^[25]。Li等^[26]发现,ALDOA一方面可通过促进扭曲家族bHLH转录因子1(Twist family bHLH transcription factor 1, Twist1)的表达,激活MMP蛋白介导的细胞外基质降解;另一方面,ALDOA可通过下调E-钙黏蛋白,诱导肝癌细胞的EMT,这都促进了肝细胞癌的增殖、转移。

与ALDOA作用不同的是,ALDOB能够抑制肿瘤的发生,且在肝癌细胞中表达下调。一方面,ALDOB的缺失可导致胰岛素受体(insulin receptor, IR)-磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-丝氨酸/苏氨酸激酶(automatic kernel tunables, AKT)通路激活和IR核易位的增加,促进糖代谢和脂肪合成,以支持肝细胞癌快速生长的能量需求^[27];另一方面,ALDOB亦可通过非酶促作用抑制肿瘤的发生:ALDOB在肝癌细胞中能够与AKT相互作用,抑制AKT2在S474位点的磷酸化,从而阻断下游通路,导致细胞周期停滞、细胞代谢通路受损^[28]。ALDOB还可通过上调甲基胞嘧啶双加氧酶1(TET methylcytosine dioxygenase 1, TET1)抑制肝癌细胞的生长、迁移,这可能是通过增加甲基乙二醛的表达实现的^[29]。此外,ALDOB还可以通过直接结合和抑制磷酸戊糖途径中的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)来抑制糖酵解途径,从而抑制肿瘤的发生^[30]。

ALDOC在人类疾病和多种癌症中表达上调,HIF-1 α 在缺氧条件下与其启动子区域的低氧反应原件结合,导致糖酵解代谢重编程,从而促进胶

质母细胞癌和卵巢癌的发生发展^[31,32],但ALDOC在肝癌中的作用尚未得到证实。

醛缩酶还被证实与Wnt/ β -catenin通路有关。醛缩酶高水平表达可使 β -catenin活性形式水平以及下游靶基因,如c-myc和SOX-9表达增加,其中ALDOA的作用明显高于其他醛缩酶异构体。进一步的研究表明,醛缩酶通过与糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)结合来破坏 β -catenin降解复合物活性,胞质中积累的 β -catenin蛋白转移至细胞核后与T细胞因子/淋巴增强子因子(T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor, LEF/TCF)结合,可以启动下游靶基因的转录,诱导肿瘤的EMT^[33]。

综上,醛缩酶调控肝细胞癌增殖和转移的过程是通过多种通路实现的,如何选出最重要且特异性最强的靶点并进行阻断,将是未来肝细胞癌治疗的研究方向。

2.2 醛缩酶调节肝细胞癌的耐药

研究表明,ALDOA在多种消化道肿瘤中均能够促进肿瘤细胞耐药性的发生^[34-36]。如前所述,HIF-1 α -ALDOA途径是促进肝癌细胞生长、侵袭的重要途径。一方面,ALDOA通过上述途径可以上调己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)、M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2)及乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)等糖酵解相关酶和G6PD、核糖-5-磷酸异构酶A(ribose 5-phosphate isomerase A, RPIA)等磷酸戊糖途径相关酶的表达;另一方面,ALDOA还可通过HIF-1 α -ALDOA途径下调细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平和奥沙利铂诱导的细胞凋亡来介导肿瘤细胞对奥沙利铂的耐药^[14]。以往的研究均表明,EMT与化疗耐药有关^[37],而ALDOA也可通过下调E-钙黏蛋白诱导肝细胞癌的EMT。

肝癌组织中ALDOB的低表达激活了磷酸戊糖旁路途径,使得肝癌细胞中还原型辅酶II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和谷胱甘肽的生成增加,有助于对氧化损伤和一些化疗药物的抵抗。对于在乙型肝炎肝硬化基础上发生的肝细胞癌而言,肝癌细胞中HBs与ALDOB结合可以促进AKT、GSK-3 β 和Bcl-2蛋白的激活(磷酸化),进而减少顺铂导致的细胞凋亡^[38]。

2.3 醛缩酶调节肝癌细胞肿瘤微环境

随着对肿瘤微环境认识的不断加深, 人们也逐渐认识到肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在肿瘤获得性耐药过程发挥的重要作用。缺氧是TME的共同特征, TME的比例和组成决定了肿瘤的进化过程, 并且在肿瘤发生、进展和治疗性耐药等过程中发挥着不可或缺的作用。ALDOA促进糖酵解过程, 使其代谢产物乳酸增多。通过HIF-1 α -VEGF和精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1)途径诱导^[39], 肝癌细胞排出的乳酸与周围巨噬细胞上的G蛋白偶联受体132(G protein-coupled receptor 132, Gpr132)形成一对配体/受体接收器, 能够激活巨噬细胞, 促使肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)从抗肿瘤M1表型转化为促肿瘤M2表型。另外, TME中高水平的乳酸还可通过调节髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)活性, 抑制免疫监视, 促进免疫抑制^[39]。ALDOA也可通过与其下游分子肿瘤坏死因子配体超家族成员4(tumor necrosis factor ligand superfamily member 4, TNFSF4)相互作用, 进而调节CD4⁺细胞功能, 影响肿瘤免疫浸润^[40]。然而, 目前尚未有研究证明ALDOB、ALDOC两者与TME存在相互作用。

尽管人们已经逐渐认识到, TME在肿瘤获得性耐药过程中发挥的重要作用, 遗憾的是, 我们对醛缩酶影响肝癌TME的详细机制并未完全了解, 为此尚需开展进一步的深入研究。

2.4 醛缩酶可作为肝细胞癌诊疗新靶点

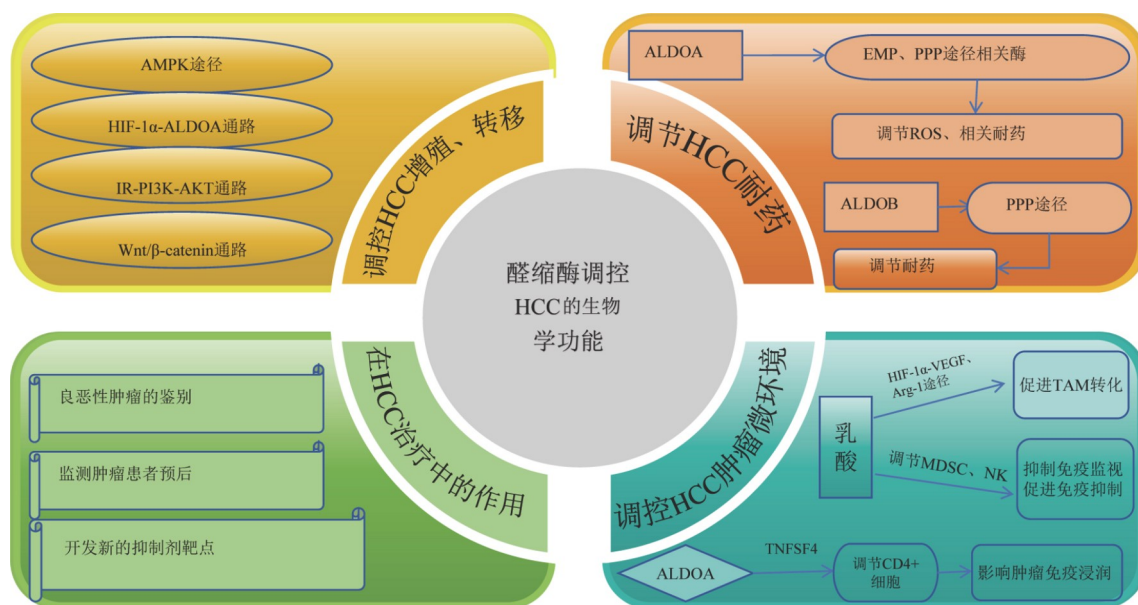
ALDOA的表达对肝脏良、恶性病变的鉴别诊断具有重要意义, 用免疫电镜观察, ALDOA在正常人、肝炎患者、肝硬化患者的肝组织中呈阴性或弱阳性表达, 而在肝癌组织中呈强阳性表达, 表现为大量阳性颗粒弥漫分布于胞质^[41]。因此, 使用ALDOA与甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)联合测定, 可提高肝癌阳性诊断率^[42]。ALDOB同样是多种肿瘤的独立预后因子^[17], 其表达水平也与肿瘤的发生发展有一定的相关性。另有研究证实, ALDOC高表达的脑胶质母细胞瘤患者预后较好^[11]。

近年来, 一些与醛缩酶相关的化合物已逐渐应用于肝癌的临床治疗。随着具有显著抗肿瘤作用、

微弱不良反应活性天然产物的发现, 研究天然化合物对肝细胞癌的治疗作用也逐步提上日程。曾诚^[43]对当归中的活性多糖进行研究, 发现相对分子质量在 1.2×10^6 Da以下且结构为 β -葡聚糖的当归多糖可显著抑制体外过表达ALDOA的肝癌细胞增殖能力。Grandjean等^[44]发现, ALDOA是小分子变构抑制剂TDZD-8的靶点。TDZD-8与ALDOA表面的Cys289位点结合并影响ALDOA的构象, 可以抑制ALDOA的糖酵解功能并降低HIF-1 α 的稳定性, 从而发挥抗肿瘤作用, 但是TDZD-8仅是一种化学探针, 因此, 寻找TDZD-8的类似药物十分重要。Raltegravir是一种可以抑制ALDOA与 γ -肌动蛋白相互作用的抑制剂, Gizak等^[45]用另一种化合物“UM0112176”模拟Raltegravir并阐明了其作用机制, 即通过破坏肌动蛋白细胞骨架并改变癌细胞中的活性氧水平、线粒体膜电位、双链DNA断裂等, 从而启动导致癌细胞凋亡的细胞内事件级联反应。Chang等^[46]的研究表明, Raltegravir可以抑制小鼠体内肿瘤生长及癌症的浸润性转移, 此研究为开发针对醛缩酶复合物的相关抑制剂, 抑制癌细胞生长提供了新的治疗策略。2-磷酸-6-二磷酸萘作为醛缩酶的一种抑制剂, 可以通过调节醛缩酶二磷酸的活性进而抑制HELA肝癌细胞的增殖^[47]。此外, 研究表明, YH67507可以通过作用于ALDOB达到抑制HCC增殖的作用。乔睿智^[48]采用计算机辅助药物设计的方法, 通过对先导化合物YH67507进行结构优化、筛选等过程的处理, 获得了优选化合物MD33, 验证了MD33与ALDOB能够高效结合, 从而显著抑制肝癌细胞HepG2的增殖及肝癌皮下移植瘤的生长。总之, 醛缩酶相关抑制剂对HCC的治疗作用已经成为目前的研究热点, 期待能够开发更多的新靶点用以诊断、监测及治疗HCC(图1)。

3 总结与展望

综上, 醛缩酶在人体的不同器官中呈差异性表达, 且发挥着重要的生物学作用。醛缩酶可通过影响肝癌细胞代谢促进肿瘤细胞增殖, 也可通过非酶功能促进肿瘤细胞增殖、转移, 还可通过多种机制介导肿瘤耐药并影响TME。由于醛缩酶在肝细胞癌发生发展中的重要作用, 其不仅可以作



EMP: 糖酵解途径; PPP: 磷酸戊糖途径

图1 醛缩酶对HCC生物学功能的调控

为肿瘤诊断及监测预后的标志物, 针对其结合位点开发有效的抑制剂也有望成为新的靶向药物治疗方向。然而, 值得注意的是, 结合位点是否受醛缩酶蛋白酶活性或者TME中其他因素的影响仍未可知。此外, 目前醛缩酶在肝细胞癌中的研究以ALDOA居多, 对于ALDOB、ALDOC在肝癌发生发展中涉及的分子机制还有待进一步探索。展望未来, 对醛缩酶在肝细胞癌发生发展中的作用及其调控机制研究的不断加深, 必将为其在肿瘤诊疗的临床应用提供更为充足的理论依据。

参考文献

- [1] 陈世发, 赵礼金. 肝癌发生发展机制的研究进展及其治疗现状. 中国普通外科杂志, 2018, 27(7): 910-923
- [2] 吕桂帅, 陈磊, 王红阳. 我国肝癌研究的现状与前景. 生命科学, 2015, 27(3): 237-248
- [3] Chen L, Wu Z, Guo J, et al. Initial clinical and experimental analyses of ALDOA in gastric cancer, as a novel prognostic biomarker and potential therapeutic target. *Clin Exp Med*, 2023, 23(6): 2443-2456
- [4] Lu G, Shi W, Zhang Y. Prognostic implications and immune infiltration analysis of ALDOA in lung adenocarcinoma. *Front Genet*, 2021, 12: 721021
- [5] Chen X, Yang T, Zhou Y, et al. Proteomic profiling of osteosarcoma cells identifies ALDOA and SULT1A3 as negative survival markers of human osteosarcoma. *Mol Carcinog*, 2014, 53(2): 138-144
- [6] 田丹, 阳志军. 醛缩酶家族在恶性肿瘤中作用的研究进展. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(5): 478-482
- [7] Chen H, Ye Z, Xu X, et al. ALDOA inhibits cell cycle arrest induced by DNA damage via the ATM-PLK1 pathway in pancreatic cancer cells. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 514
- [8] Chang YC, Yang YC, Tien CP, et al. Roles of aldolase family genes in human cancers and diseases. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(8): 549-559
- [9] Herman MA, Birnbaum MJ. Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease. *Cell Metab*, 2021, 33(12): 2329-2354
- [10] Tran C. Inborn errors of fructose metabolism. what can we learn from them? *Nutrients*, 2017, 9(4): 356
- [11] Chang YC, Tsai HF, Huang SP, et al. Enrichment of aldolase C correlates with low non-mutated IDH1 expression and predicts a favorable prognosis in glioblastomas. *Cancers*, 2019, 11(9): 1238
- [12] Chen L, Zeng Y, Ren B, et al. ALDOC regulated the biological function and immune infiltration of gastric cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2023, 158: 106407
- [13] Tang Y, Yang X, Feng K, et al. High expression of aldolase A is associated with tumor progression and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(1): 174-183
- [14] Lin J, Xia L, Oyang L, et al. The POU2F1-ALDOA axis promotes the proliferation and chemoresistance of colon

- cancer cells by enhancing glycolysis and the pentose phosphate pathway activity. *Oncogene*, 2022, 41(7): 1024-1039
- [15] Wang J, Zhang HM, Dai ZT, et al. MKL-1-induced PINK1-AS overexpression contributes to the malignant progression of hepatocellular carcinoma via ALDOA-mediated glycolysis. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21283
- [16] Niu Y, Lin Z, Wan A, et al. Loss-of-function genetic screening identifies aldolase a as an essential driver for liver cancer cell growth under hypoxia. *Hepatology*, 2021, 74(3): 1461-1479
- [17] Shao Y, Wu B, Yang Z, et al. ALDOB represents a potential prognostic biomarker for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Transl Androl Urol*, 2023, 12(4): 549-571
- [18] Gao Q, Zhu H, Dong L, et al. Integrated proteogenomic characterization of HBV-Related hepatocellular carcinoma. *Cell*, 2019, 179(5): 1240
- [19] Meng SS, Gu HW, Zhang T, et al. Gradual deterioration of fatty liver disease to liver cancer via inhibition of AMPK signaling pathways involved in energy-dependent disorders, cellular aging, and chronic inflammation. *Front Oncol*, 2023, 13: 1099624
- [20] Rofstad EK, Mathiesen B, Kindem K, et al. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. *Cancer Res*, 2006, 66(13): 6699-6707
- [21] Chang YC, Chan YC, Chang WM, et al. Feedback regulation of ALDOA activates the HIF-1 α /MMP9 axis to promote lung cancer progression. *Cancer Lett*, 2017, 403: 28-36
- [22] Chen T, Wang L, Chen C, et al. HIF-1 α -activated TMEM237 promotes hepatocellular carcinoma progression via the NPHP1/Pyk2/ERK pathway. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(5): 120
- [23] Lew CR, Tolan DR. Targeting of several glycolytic enzymes using RNA interference reveals aldolase affects cancer cell proliferation through a non-glycolytic mechanism. *J Biol Chem*, 2012, 287(51): 42554-42563
- [24] Mamczur P, Gamian A, Kolodziej J, et al. Nuclear localization of aldolase A correlates with cell proliferation. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12): 2812-2822
- [25] 杨鑫. 醛缩酶A调控肝癌发生发展的机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2022
- [26] Li X, Jiang F, Ge Z, et al. Fructose-bisphosphate aldolase a regulates hypoxic adaptation in hepatocellular carcinoma and involved with tumor malignancy. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(11): 3215-3227
- [27] Liu G, Wang N, Zhang C, et al. Fructose-1,6-bisphosphate aldolase B depletion promotes hepatocellular carcinogenesis through activating insulin receptor signaling and lipogenesis. *Hepatology*, 2021, 74(6): 3037-3055
- [28] He X, Li M, Yu H, et al. Loss of hepatic aldolase B activates Akt and promotes hepatocellular carcinogenesis by destabilizing the Aldob/Akt/PP2A protein complex. *PLoS Biol*, 2020, 18(12): e3000803
- [29] Tao Q, Yuan S, Yang F, et al. Aldolase B inhibits metastasis through ten-eleven translocation 1 and serves as a prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 170
- [30] Li M, He X, Guo W, et al. Aldolase B suppresses hepatocellular carcinogenesis by inhibiting G6PD and pentose phosphate pathways. *Nat Cancer*, 2020, 1(7): 735-747
- [31] Kathagen-Buhmann A, Schulte A, Weller J, et al. Glycolysis and the pentose phosphate pathway are differentially associated with the dichotomous regulation of glioblastoma cell migration versus proliferation. *Neuro-Oncology*, 2016, 18(9): 1219-1229
- [32] Zhang SF, Wang XY, Fu ZQ, et al. TXNDC17 promotes paclitaxel resistance via inducing autophagy in ovarian cancer. *Autophagy*, 2015, 11(2): 225-238
- [33] Caspi M, Perry G, Skalka N, et al. Aldolase positively regulates of the canonical Wnt signaling pathway. *Mol Cancer*, 2014, 13(1): 164
- [34] Gu M, Jiang B, Li H, et al. Aldolase A promotes cell proliferation and cisplatin resistance via the EGFR pathway in gastric cancer. *Am J Transl Res*, 2022, 14(9): 6586-6595
- [35] Li X, Yu C, Luo Y, et al. Aldolase a enhances intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and invasion through promoting glycolysis. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(7): 1782-1794
- [36] Kawai K, Uemura M, Munakata K, et al. Fructose-bisphosphate aldolase A is a key regulator of hypoxic adaptation in colorectal cancer cells and involved in treatment resistance and poor prognosis. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 525-534
- [37] Singh A, Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene*, 2010, 29(34): 4741-4751
- [38] Wu J, Dan C, Zhao HB, et al. ALDOB acts as a novel HBsAg-binding protein and its coexistence inhibits cisplatin-induced HepG2 cell apoptosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2014, 24(3): 181-191
- [39] Husain Z, Huang Y, Seth P, et al. Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells. *J Immunol*, 2013, 191(3): 1486-1495
- [40] Tian W, Zhou J, Chen M, et al. Bioinformatics analysis of

- the role of aldolase A in tumor prognosis and immunity. [Sci Rep](#), 2022, 12(1): 11632
- [41] 赵洪波, 任建林. 醛缩酶与肝癌的关系. 中国医药指南, 2010, 8(36): 211-213
- [42] 陈士葆, 朱成, 张国治, 等. 血清醛缩酶同工酶A测定对肝病的诊断价值. 第二军医大学学报, 1984(4): 316
- [43] 曾诚. 醛缩酶A作为肝癌治疗新靶点的实验研究及活性当归多糖的筛选[D]. 西安: 第四军医大学, 2018
- [44] Grandjean G, de Jong PR, James BP, et al. Definition of a novel feed-forward mechanism for glycolysis-HIF1 α signaling in hypoxic tumors highlights aldolase a as a therapeutic target. [Cancer Res](#), 2016, 76(14): 4259-4269
- [45] Gizak A, Wiśniewski J, Heron P, et al. Targeting a moonlighting function of aldolase induces apoptosis in cancer cells. [Cell Death Dis](#), 2019, 10(10): 712
- [46] Chang YC, Chiou J, Yang YF, et al. Therapeutic targeting of aldolase a interactions inhibits lung cancer metastasis and prolongs survival. [Cancer Res](#), 2019, 79(18): 4754-4766
- [47] Heron PW, Abellán-Flos M, Salmon L, et al. Bisphosphonate inhibitors of mammalian glycolytic aldolase. [J Med Chem](#), 2018, 61(23): 10558-10572
- [48] 乔睿智. 一种醛缩酶B激活剂的结构优化与抗肝癌活性评价[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2023