

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.05.013

· 综述 ·

醛缩酶家族在恶性肿瘤中作用的研究进展

Research progress on the role of the aldolase family in malignant tumors

田丹 综述; 阳志军 审阅(广西医科大学附属肿瘤医院 妇科, 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 广西 南宁 530021)

[摘要] 醛缩酶家族是糖酵解过程中的第4种酶,其家族成员ALDOA、ALDOB和ALDOC被发现在消化、呼吸、泌尿等系统的恶性肿瘤中差异表达,与肿瘤患者预后密切相关,有望成为的独立的预后标志物。醛缩酶家族成员可通过影响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侵袭转移,还可通过多种机制介导肿瘤耐药。由于醛缩酶家族在肿瘤发生发展中的重要作用,其不仅可以作为肿瘤诊断及监测预后的标志物,还有望成为肿瘤治疗的新靶点,可为肿瘤的预测、诊断及治疗提供临床应用价值。

[关键词] 醛缩酶家族;恶性肿瘤;预后标志物;侵袭转移;代谢重排

[中图分类号] R730.2; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)05-0478-05

醛缩酶家族成员是糖酵解过程中的主要代谢酶,参与糖酵解、果糖酵解及糖异生过程。近年来研究^[1-2]发现,醛缩酶家族成员在多种恶性肿瘤中差异表达,通过促进肿瘤糖酵解、与其他蛋白相互作用的方式参与Wnt/ β -catenin、HIF-1 α 等信号通路调节,在促进肿瘤生长、侵袭转移及耐药方面扮演重要角色。本文将围绕醛缩酶家族成员的构成、在人类恶性肿瘤发生发展中的作用、可能的机制及在肿瘤治疗中的应用展开综述,为恶性肿瘤治疗及相关药物研究提供新的思路。

1 醛缩酶家族的生理和病理功能

目前发现醛缩酶家族有3个成员:aldolase A (ALDOA)、aldolase B (ALDOB)和aldolase C (ALDOC),是醛缩酶的3种不同亚型,其基因染色体定位分别为17q11.2、9q31.1和17q11.2。醛缩酶家族成员在人体组织中的表达具有特异性。研究^[3-4]发现,发育中的胚胎组织及成年人肌肉组织中主要表达ALDOA;成年人肝脏、肾脏组织中多表达ALDOB^[5-6];在大脑及其他神经组织中,ALDOC的表达则更为丰富^[7-9]。

醛缩酶家族主要在糖酵解过程中发挥重要作用,在以葡萄糖为底物的糖酵解过程中,醛缩酶家族参与催化1,6-二磷酸果糖(fructose-1, 6-diphosphate, FBP)生成磷酸二羟丙酮(dihydroxyacetone phosphate, DHAP)和3'-磷酸甘油醛(3-phosphoglyceraldehyde, G3P)。在此过程中ALDOA发挥着主要作用。此外,ALDOB和ALDOC还参与了以果糖为底物的糖酵解过程,催化果糖1-磷酸(fructose-1-phosphate)生成DHAP和D-甘油醛^[8,10]。醛缩酶家族蛋白表达异常被发现与癌症、遗传性乳

糖不耐受、阿尔兹海默症和精神分裂症等多种疾病相关^[11-14]。许多学者对醛缩酶家族蛋白与恶性肿瘤发生发展之间的关系开展了较深入的研究。

2 醛缩酶家族在恶性肿瘤中的表达及临床意义

醛缩酶家族成员在恶性肿瘤中的异常表达已被证实与肿瘤患者预后密切相关。研究^[15-22]发现,ALDOA在胃癌、NSCLC、前列腺癌、乳腺癌、口腔鳞状上皮细胞癌和甲状腺癌等多种肿瘤组织中均呈现高表达,并可作为一个独立的预后因素,提示患者的不良预后结局^[17,23-24]。ALDOA还可以作为胃癌的潜在癌症干细胞(CSC)标志物,用于诊断及预后预测^[25]。此外,ALDOA在肺癌伴胸水患者中高表达,可用于鉴别恶性胸水和结核性胸膜炎导致的胸水^[26]。相比于ALDOA在胃癌组织中高表达,ALDOB在胃癌组织中的表达则显著低于癌旁组织,并与恶性肿瘤浸润深度、淋巴结转移、远处转移和TNM分期呈负相关^[27]。另外,NOUHAUD等^[28]在50名肾透明细胞癌患者中发现存在ALDOB基因拷贝数变异(CNV),ALDOB的拷贝数丢失与肾癌Fuhrman分级及Heng预后评分相关,提示不良预后结局。ALDOC在脑胶质母细胞瘤中表达水平低于正常脑组织,并与脑胶质母细胞瘤的分子亚型、肿瘤分级和复发状态相关,ALDOC表达越低,预后越差^[29]。因此进一步探讨醛缩酶家族蛋白是否可作为肿瘤诊断及预后的标志物具有重要的临床应用价值。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.82060476);区域性高发肿瘤早期防治研究教育部自主研究资助项目(No.GKE-ZZ202018)

[作者简介] 田丹(1996—),女,硕士生,主要从事卵巢癌基础与临床研究, E-mail:Gxzhtd@163.com

[通信作者] 阳志军, E-mail: yzj7528@126.com

3 醛缩酶家族在恶性肿瘤发生发展中的作用及调控机制

3.1 醛缩酶家族蛋白通过影响细胞代谢促进肿瘤细胞增殖

在胃癌^[17]、子宫颈腺癌^[22]、肺癌^[30]、乳腺癌^[31]等恶性肿瘤中,ALDOA促进肿瘤增殖并与HIF-1 α 密切相关。恶性肿瘤由于生长迅速容易导致局部组织缺氧,在缺氧的状态下,HIF-1 α 被激活并促进ALDOA表达^[17];同时由于肿瘤细胞的“瓦博格效应(Warburg effect)”,与正常组织相比,肿瘤细胞更倾向于通过糖酵解途径供能,ALDOA的过表达可加速糖酵解并产生大量乳酸,乳酸将进一步阻断脯氨酸羟化酶结构域(PHD)活性,并以此抑制HIF-1 α 蛋白发生泛素化分解^[30],这在ALDOA与HIF-1 α 之间形成一个正反馈调节环从而促进恶性肿瘤细胞不断生长。敲低ALDOA可显著降低HIF-1 α 活性并抑制恶性肿瘤的生长^[32]。腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)作为能量代谢的关键分子在代谢重排中起着重要的调节作用,ALDOA的过表达可提高AMP/ATP比率,通过能量感应机制激活AMPK;除此之外,ALDOA还可与溶酶体上的V-ATP酶(vacuolar-ATPases)相互作用直接激活AXIN与LKB1形成复合物,磷酸化Thr172从而激活AMPK通路^[33]。ALDOC也可通过激活AMPK信号通路促进胆囊癌及乳腺癌细胞增殖,这可能是由于MUC16c与ALDOC结合破坏了ALDOC感知葡萄糖的能力以及降低ALDOC与FBP的结合,通过溶酶体途径激活AMPK通路并促进胆囊癌细胞的增殖^[34]。此外,ALDOA还可激活EGFR/MAPK信号通路,促进NSCLC及前列腺癌的增殖和G/S转化^[35-36]。JARRAR等^[31]研究发现,在间歇性缺氧处理后,乳腺癌细胞MCF7中ALDOB和ALDOC表达上升,并促进了MCF7细胞的增殖及侵袭转移能力,这可能也与ALDOB和ALDOC引起HIF-1 α 的激活相关。以上研究表明,醛缩酶家族在促进肿瘤细胞增殖过程中发挥重要作用。

3.2 醛缩酶家族蛋白通过非酶功能促进肿瘤细胞侵袭转移

醛缩酶家族蛋白均可通过调控Wnt信号通路促进胃癌、大肠腺癌及子宫颈癌等多种肿瘤细胞的侵袭转移^[17-18,22,37-40]。CASPI等^[41]研究发现,醛缩酶可与Axin竞争性结合GSK-3 β ,导致由Axin和GSK-3 β 等组成的破坏复合物解体, β -catenin磷酸化降解减少并在胞质内积累,激活Wnt信号通路促进EMT。在肾细胞癌的研究^[42]中发现,敲低ALDOA的表达会

降低 β -catenin表达,抑制Wnt/ β -catenin信号通路,逆转肾细胞癌的侵袭转移。以上研究证明,醛缩酶蛋白是Wnt/ β -catenin信号通路的关键调控因子,可能成为抑制肿瘤发生发展的重要靶点。ALDOA还可通过阻断PHD活性,激活HIF-1 α /MMP9信号轴,促进NSCLC的侵袭转移^[30]。结直肠癌细胞可通过上调ALDOB促进果糖代谢、糖酵解、糖异生及磷酸戊糖途径分解代谢,从而促进肿瘤转移。CHANG等^[27]通过免疫沉淀和蛋白质组学分析发现, γ -肌动蛋白可与醛缩酶蛋白家族中的ALDOA特异性结合,通过调节肌动蛋白聚合来促进肺癌细胞侵袭转移;使用4-脱氢葡萄糖和2,3-丁二醇抑制ALDOA酶的活性,或者改变肿瘤微环境中的葡萄糖浓度后,依然无法逆转ALDOA促进肺癌侵袭转移的作用,说明醛缩酶蛋白可通过非酶功能在肿瘤发生发展中发挥作用。

3.3 醛缩酶家族通过多种机制介导肿瘤耐药

ALDOA过表达与肺癌、结直肠癌、乳腺癌、骨肉瘤患者的化疗耐药相关^[20,43-45]。ALDOA导致的化疗耐药可能与其参与肿瘤细胞代谢重编有关^[46]。ALDOA高表达可促进糖酵解及磷酸戊糖途径的分解代谢,降低NADP/NADPH比值及细胞内的活性氧水平,以适应细胞氧化应激并减少细胞凋亡,导致结肠癌细胞发生化疗耐药。ALDOA除可通过加速DHAP向G3P转化过程促进磷脂酸产生外,还可直接与磷脂酶D2结合抑制其酶的活性,导致磷脂酶D1酶活性补偿性升高导致总的磷脂酶D酶活性增高,促进磷脂酸产生及脂肪酸合成,加强DNA修复并发挥抗凋亡及促自噬作用^[47]。CHANG等^[43]通过构建ALDOA突变体抑制其酶活性后,发现ALDOA依然可通过抑制miR-145表达来促进Oct4转录从而诱导肺癌细胞干性导致化疗耐药。这再一次说明ALDOA除了发挥酶活性影响肿瘤代谢外,还可以通过非酶功能发挥作用。因此,ALDOA有望成为一个重要的肿瘤耐药治疗的靶点。ALDOB高表达可提高结肠癌及透明细胞肾癌(ccRCC)患者的化疗敏感性^[6,38],ALDOB除引起DNA错配修复系统功能的丧失直接诱导肿瘤细胞凋亡外^[39],还可通过降低肿瘤组织中FBP水平,破坏氧化还原稳态从而间接引起肿瘤细胞凋亡。

4 醛缩酶家族及相关分子可成为肿瘤治疗的新靶点

醛缩酶家族除可通过代谢重排促进糖酵解、磷酸戊糖途径分解代谢外,还可通过与其他蛋白直接结合发挥非酶功能,促进肿瘤的一系列恶性行为发生。研究^[48]发现,在原位肠癌小鼠模型和肠癌肝转移小鼠模型中,利用无果糖饮食来减少肿瘤组织中的

果糖代谢,可影响ALDOB过表达引起的代谢重排并抑制肿瘤生长及转移。目前,已发现一种小分子变构抑制剂TDZD-8可特异性靶向ALDOA的Cys289位点,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仅仅是一种化学探针,因此寻找TDZD-8的类似药物十分重要^[32]。除此以外,CHANG等^[27]在研究中发现,拉替格韦可抑制ALDOA- γ -肌动蛋白的相互作用来抑制肺癌转移,并且对正常肺组织无显著毒性。但这仅限于实验室研究,且拉替格韦主要在抗病毒治疗中发挥作用,因此拉替格韦在肿瘤中的治疗作用还有待进一步探索。总之,抑制醛缩酶家族成员的酶活性及其与其他蛋白质间的相互作用有望成为肿瘤治疗的靶点。

5 结 语

多项研究表明醛缩酶在许多肿瘤中存在差异表达,并且可作为一个独立的临床预后因素,因此有必要开发高效、无侵入的检测手段将醛缩酶家族作为肿瘤诊断及监测预后的标志物。同时,醛缩酶家族可通过影响肿瘤代谢并参与HIF-1 α 、AMPK信号通路来调控肿瘤的增殖、侵袭转移及耐药,促进肿瘤发生发展。此外醛缩酶家族蛋白可通过蛋白质-蛋白质复合物直接相互作用调控肿瘤发展,针对其结合位点开发有效的抑制剂阻止其相互作用有望成为新的治疗靶点,因此在今后的研究中还需要探究这种结合是否受醛缩酶家族蛋白酶活性或者肿瘤环境中葡萄糖浓度的影响。目前已有的针对醛缩酶家族进行肿瘤治疗的研究还处在实验室阶段,有待进行更进一步的临床前期研究。醛缩酶家族在肿瘤中的研究以ALDOA居多,对于ALDOB及ALDOC在肿瘤发生发展中所涉及的分子机制还有待进一步探索。因此,随着对醛缩酶家族在恶性肿瘤发生发展中的作用及其调控机制的深入研究,将为其在肿瘤诊断、预后及治疗等方面的临床应用提供理论依据。

[参考文献]

- [1] BURNS J S, MANDA G. Metabolic pathways of the Warburg effect in health and disease: perspectives of choice, chain or chance [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2755[2021-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29257069/>. DOI:10.3390/ijms18122755.
- [2] EL-KENAWI A, GATENBEE C, ROBERTSON-TESSI M, *et al*. Acidity promotes tumour progression by altering macrophage phenotype in prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(7): 556-566. DOI:10.1038/s41416-019-0542-2.
- [3] CHEN H D, YE Z, XU X W, *et al*. ALDOA inhibits cell cycle arrest induced by DNA damage *via* the ATM-PLK1 pathway in pancreatic cancer cells[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 514[2021-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34565365/>. DOI:10.1186/s12935-021-02210-5.
- [4] PAPAPOPOULOS C, SVINGOU M, KEKOU K, *et al*. Aldolase A deficiency: report of new cases and literature review[J/OL]. *Mol Genet Metab Rep*, 2021, 27: 100730[2021-11-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7907525/>. DOI:10.1016/j.ymgmr.2021.100730.
- [5] MORALES-ALVAREZ M C, RICARDO-SILGADO M L, LEMUS H N, *et al*. Fructosuria and recurrent hypoglycemia in a patient with a novel c.1693T>A variant in the 3' untranslated region of the aldolase B gene [J/OL]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2019, 7: 2050313x18823098[2021-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6330728/>. DOI:10.1177/2050313x18823098.
- [6] WANG J, WU Q, QIU J X. Accumulation of fructose 1, 6-bisphosphate protects clear cell renal cell carcinoma from oxidative stress[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(6): 898-908. DOI: 10.1038/s41374-019-0203-3.
- [7] WHITE J J, BOSMAN L W J, BLOT F G C, *et al*. Region-specific preservation of Purkinje cell morphology and motor behavior in the ATXN1[82Q] mouse model of spinocerebellar ataxia 1 [J/OL]. *Brain Pathol*, 2021, 31(5): e12946[2021-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33724582/>. DOI:10.1111/bpa.12946.
- [8] OPPELT S A, ZHANG W M, TOLAN D R. Specific regions of the brain are capable of fructose metabolism[J]. *Brain Res*, 2017, 1657: 312-322. DOI:10.1016/j.brainres.2016.12.022.
- [9] XU S M, AO J P, GU H H, *et al*. IL-22 impedes the proliferation of schwann cells: transcriptome sequencing and bioinformatics analysis[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4): 2395-2405. DOI:10.1007/s12035-016-9699-3.
- [10] GUNDUZ M, ÜNAL-UZUN Ö, KOÇ N, *et al*. Molecular and clinical findings of Turkish patients with hereditary fructose intolerance[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34(8): 1017-1022. DOI:10.1515/jpem-2021-0303.
- [11] WANG F, XU C S, CHEN W H, *et al*. Identification of blood-based glycolysis gene associated with Alzheimer's disease by integrated bioinformatics analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 83(1): 163-178. DOI:10.3233/JAD-210540.
- [12] WANG H M, ZHANG Y Q, ZHENG C Y, *et al*. A 3-gene-based diagnostic signature in Alzheimer's disease[J]. *Eur Neurol*, 2022, 85(1): 6-13. DOI:10.1159/000518727.
- [13] WANG H, LU H, ZHANG X M, *et al*. Association of serum levels of antibodies against ALDOA and FH4 with transient ischemic attack and cerebral infarction[J/OL]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 274 [2021-11-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268454/>. DOI: 10.1186/s12883-021-02301-w.
- [14] KARA E, KOR D, BULUT F D, *et al*. Glycogen storage disease type XII; an ultra rare cause of hemolytic anemia and rhabdomyolysis: one new case report [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34(10): 1335-1339. DOI:10.1515/jpem-2021-0258.
- [15] ZHAO C G, ZHOU Y R, MA H W, *et al*. A four-hypoxia-genes-based prognostic signature for oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1): 232[2021-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8094530/>. DOI:10.1186/s12903-021-01587-z.
- [16] CHEN Z, LIU X, LIU F, *et al*. Identification of 4-methylation driven genes based prognostic signature in thyroid cancer: an

- integrative analysis based on the methylmix algorithm [J]. *Aging* (Albany NY), 2021, 13(16): 20164-20178. DOI: 10.18632/aging.203338.
- [17] JIANG Z H, WANG X H, LI J, *et al.* Aldolase A as a prognostic factor and mediator of progression *via* inducing epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4377-4386. DOI:10.1111/jcmm.13732.
- [18] LI X, YU C, LUO Y C, *et al.* Aldolase A enhances intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and invasion through promoting glycolysis[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(7): 1782-1794. DOI:10.7150/ijbs.59068.
- [19] XU Z, LIU G C, ZHANG M, *et al.* miR-122-5p inhibits the proliferation, invasion and growth of bile duct carcinoma cells by targeting ALDOA[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(6): 2596-2606. DOI:10.1159/000492702.
- [20] DAI L, PAN G D, LIU X J, *et al.* High expression of ALDOA and DDX5 are associated with poor prognosis in human colorectal cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1799-1806. DOI:10.2147/CMAR.S157925.
- [21] HE Y J, DENG F, ZHAO S J, *et al.* Analysis of miRNA-mRNA network reveals miR-140-5p as a suppressor of breast cancer glycolysis *via* targeting GLUT1[J]. *Epigenomics*, 2019, 11(9): 1021-1036. DOI:10.2217/epi-2019-0072.
- [22] SAITO Y, TAKASAWA A, TAKASAWA K, *et al.* Aldolase A promotes epithelial-mesenchymal transition to increase malignant potentials of cervical adenocarcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(8): 3071-3081. DOI:10.1111/cas.14524.
- [23] KAWAI K J, 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[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 525-534. DOI:10.3892/ijo.2016.3814.
- [24] TANG Y, YANG X F, FENG K H, *et al.* High expression of aldolase A is associated with tumor progression and poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(1): 174-183. DOI:10.21037/jgo-20-534.
- [25] MORISAKI T, YASHIRO M, KAKEHASHI A, *et al.* Comparative proteomics analysis of gastric cancer stem cells [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e110736 [2021-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25379943/>. DOI:10.1371/journal.pone.0110736.
- [26] 冯小鹏, 孙珍贵, 汪向海, 等. 恶性胸水中醛缩酶A的水平及其对肺腺癌细胞增殖、迁移与侵袭能力的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(9):1662-1667. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2013.09.022.
- [27] CHANG Y C, CHIOU J, YANG Y F, *et al.* Therapeutic Targeting of Aldolase A Interactions Inhibits Lung Cancer Metastasis and Prolongs Survival [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4754-4766. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-18-4080.
- [28] NOUHAUD F X, BLANCHARD F, SESBOUE R, *et al.* Clinical Relevance of Gene Copy Number Variation in Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma [J/OL]. *Clin Genitourin Cancer*, 2018, 16(4): e795-e805.[2021-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29548613/>. DOI:10.1016/j.clgc.2018.02.013.
- [29] CHANG Y C, TSAI H F, HUANG S P, *et al.* Enrichment of aldolase C correlates with low non-mutated IDH1 expression and predicts a favorable prognosis in glioblastomas[J]. *Cancers*, 2019, 11(9): 1238-1250. DOI:10.3390/cancers11091238.
- [30] CHANG Y C, CHAN Y C, CHANG W M, *et al.* Feedback regulation of ALDOA activates the HIF-1 α /MMP9 axis to promote lung cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 2017, 403: 28-36. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.06.001.
- [31] JARRAR Y, ZIHLIF M, AL BAWAB A Q, *et al.* Effects of intermittent hypoxia on expression of glucose metabolism genes in MCF7 breast cancer cell line[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2020, 20(3): 216-222. DOI:10.2174/156800961966619116095847.
- [32] GRANDJEAN G, DE JONG P R, JAMES B, *et al.* Definition of a novel feed-forward mechanism for glycolysis-HIF1 α signaling in hypoxic tumors highlights aldolase A as a therapeutic target[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 4259-4269. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0401.
- [33] TU Z B, HOU S Q, ZHENG Y R, *et al.* In vivo library screening identifies the metabolic enzyme aldolase A as a promoter of metastatic lung colonization[J/OL]. *iScience*, 2021, 24(5): 102425 [2021-11-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8138724/>. DOI:10.1016/j.isci.2021.102425.
- [34] FAN K, WANG J W, SUN W T, *et al.* MUC16 C-terminal binding with ALDOC disrupts the ability of ALDOC to sense glucose and promotes gallbladder carcinoma growth[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2020, 394(1): 112118[2021-11-20]. <https://www.sciencedirect.com/journal/experimental-cell-research>. DOI:10.1016/j.yexcr.2020.112118.
- [35] FU H L, GAO H J, QI X Y, *et al.* Aldolase A promotes proliferation and G 1/S transition *via* the EGFR/MAPK pathway in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018,38(1):18[2021-11-25]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1186/s40880-018-0290-3>. DOI:10.1186/s40880-018-0290-3.
- [36] KUANG Q W, LIANG Y X, ZHUO Y J, *et al.* The ALDOA metabolism pathway as a potential target for regulation of prostate cancer proliferation[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 3353-3366. DOI:10.2147/OTT.S290284.
- [37] CUI K, JIN S L, DU Y B, *et al.* Long noncoding RNA DIO3OS interacts with miR-122 to promote proliferation and invasion of pancreatic cancer cells through upregulating ALDOA[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 202[2021-11-25].<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6668142/>. DOI:10.1186/s12935-019-0922-y.
- [38] TIAN Y F, HSIEH P L, LIN C Y, *et al.* High expression of aldolase B confers a poor prognosis for rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *J Cancer*, 2017, 8(7): 1197-1204. DOI:10.7150/jca.18197.
- [39] LIAN J B, XIA L, CHEN Y X, *et al.* Aldolase B impairs DNA mismatch repair and induces apoptosis in colon adenocarcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(11): 152597. DOI:10.1016/j.prp.2019.152597.
- [40] WANG C, XU J P, YUAN D X, *et al.* Exosomes carrying ALDOA and ALDH3A1 from irradiated lung cancer cells enhance migration and invasion of recipients by accelerating glycolysis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 469(1/2): 77-87. DOI:10.1007/s11010-020-03729-3.
- [41] CASPI M, PERRY G, SKALKA N, *et al.* Aldolase positively regulates of the canonical Wnt signaling pathway[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 164-174. DOI:10.1186/1476-4598-13-164.
- [42] HUANG Z K, HUA Y B, TIAN Y, *et al.* High expression of fructose-bisphosphate aldolase A induces progression of renal cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(6): 2996-3006. DOI:10.3892/or.2018.6378.

- [43] CHANG Y C, YANG Y F, CHIOU J, *et al.* Nonenzymatic function of Aldolase A downregulates miR-145 to promote the Oct4/DUSP4/TRAF4 axis and the acquisition of lung cancer stemness[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3): 195-207. DOI:10.1038/s41419-020-2387-2.
- [44] ZHANG S, QIN Y P, KUANG J M, *et al.* Proteomic investigation of resistance to chemotherapy drugs in osteosarcoma[J]. *Technol Health Care*, 2018, 26(1): 145-153. DOI:10.3233/THC-171038.
- [45] YANG H, GENG Y H, WANG P, *et al.* Extracellular ATP promotes breast cancer chemoresistance *via* HIF-1 α signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 199-211. DOI:10.1038/s41419-022-04647-6.
- [46] LIN J G, XIA L Z, 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[J]. *Oncogene*, 2022, 41(7): 1024-1039. DOI: 10.1038/s41388-021-02148-y.
- [47] CHANG Y C, CHANG P M H, LI C H, *et al.* Aldolase A and phospholipase D1 synergistically resist alkylating agents and radiation in lung cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 11:811635[2021-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8813753/>. DOI:10.3389/fonc.2021.811635.
- [48] BU P C, CHEN K-Y, XIANG K, *et al.* Aldolase B-Mediated Fructose Metabolism Drives Metabolic Reprogramming of Colon Cancer Liver Metastasis[J]. *Cell Metabolism*, 2018, 27(6): 1249-1262.E4. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.003.

[收稿日期] 2021-11-25

[修回日期] 2022-03-05

[本文编辑] 阮芳铭