

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.02.010

· 综述 ·

代谢重编程在宫颈癌发展及治疗中作用的研究进展

Research progress on the role of metabolic reprogramming in the progression and treatment of cervical cancer

甘玉清¹综述;莫凌昭²审阅(1. 广西医科大学附属肿瘤医院 妇瘤科,广西南宁 530021;2. 北海市妇幼保健院,广西北海 536000)

[摘要] 宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤,由于其复杂性及异质性,患者病死率仍然较高。代谢重编程是肿瘤细胞的一个重要特征,通过癌基因的突变、抑癌基因的失活、信号转导途径失调和肿瘤微环境(TME)紊乱等发挥代谢重编程的致癌作用。随着从人乳头状瘤病毒(HPV)感染到宫颈癌发生至侵袭与转移,宫颈癌代谢表型也在演变。HPV 癌蛋白通过诱导代谢相关基因的表达改变细胞代谢模式促进宫颈癌的发生,上调有氧糖酵解以满足肿瘤细胞的增殖,增强脂肪酸代谢和有氧糖酵解以满足宫颈癌的淋巴结转移。此外,代谢重编程通过多种机制影响宫颈癌的治疗,例如代谢产物改变导致氧化应激失调介导的顺铂耐药、代谢相关基因重塑TME而出现的免疫抑制。在某些情况下,针对这些代谢途径和相关代谢酶的代谢抑制剂联合免疫治疗可成为宫颈癌的新型治疗方式。本文综述了代谢重编程在宫颈癌中的研究进展,为研发新的生物标志物和治疗靶点提供了新的策略。

[关键词] 宫颈癌;代谢重编程;肿瘤微环境;铂耐药;免疫治疗

[中图分类号] R737.33; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)02-0183-06

宫颈癌是全球女性第四大的恶性肿瘤。据统计,2020年全球有604 127例新发宫颈癌病例和341 831例死亡病例^[1]。持续性人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是宫颈癌发生的高危因素。由于宫颈癌的异质性,宫颈癌患者的长期预后仍较差。代谢重编程是肿瘤细胞的一个重要特征,Warburg效应是肿瘤代谢重编程的标志^[2],即氧化磷酸化的受损和有氧糖酵解的增加。肿瘤细胞重编程其新陈代谢以满足对高生物能量的需求,表现为有氧糖酵解上调、脂肪酸合成增加,以及氨基酸分解增加。越来越多的研究^[3]表明,肿瘤的生物行为与代谢的改变密切相关。随着代谢重编程相关研究的逐渐深入,对代谢重编程在宫颈癌中的作用及其机制的认识,可为宫颈癌的诊断和治疗提供理论指导依据。因此,本文将对代谢重编程在宫颈癌的发病机制、侵袭转移、耐药性、免疫治疗等的最新研究进展进行综述,并评价相关代谢酶在宫颈癌的靶向治疗,旨在为宫颈癌的诊断、治疗提供新的思路。

1 代谢重编程与宫颈癌的关系

代谢重编程有助于形成免疫抑制微环境、促进EMT进程,在宫颈癌的恶性进展中发挥着重要作用,与宫颈癌患者的临床分期和不良预后密切相关。

1.1 代谢重编程与宫颈癌的进展和预后相关

促进有氧糖酵解癌基因的激活以及普遍缺氧的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤中氧

化代谢失调的原因之一^[4]。有氧糖酵解产生的丙酮酸大部分用于乳酸发酵,为促进肿瘤恶性进展所需的酸性TME奠定了基础。TME是肿瘤进展不可忽视的因素。代谢重编程抑制免疫细胞的抗肿瘤活性,影响肿瘤的进展和预后。SHANG等^[5]为探索宫颈癌患者的代谢状态并更好地评估宫颈癌的预后,使用微阵列分析确定差异代谢基因的表达;而后,使用LASSO-Cox回归分析构建了基于脯氨酰4-羟化酶亚基 $\alpha 2$ (prolyl 4-hydroxylase subunit $\alpha 2$, P4HA2)等代谢相关基因特征的独立预后模型。多因素Cox回归分析显示,高代谢相关基因风险评分[HR=2.50, 95%CI(1.49, 4.20)]和淋巴结转移[HR=3.02, 95%CI(1.49, 6.1)]是独立的预后因素。具有高风险评分的宫颈癌患者表现出不良的预后。此外,发现癌基因P4HA2在宫颈癌组织中显著上调,与CD8⁺T细胞呈负相关,与PD-L1呈正相关,影响TME来限制免疫反应,并诱导EMT促进细胞转移。另外, HUANG等^[6]构建的宫颈癌代谢相关基因预后模型(metabolic gene-associated prognostic model, MGPM), ROC曲线分析显示MGPM准确预测宫颈癌患者1年OS(AUC=0.842)、3年OS(AUC=0.861)、5年OS(AUC=0.849),并与临床病理特征,包括肿瘤分期、肿瘤(T)和转移(M)显著相关,表现出良好的预后意义。高风险患

[基金项目] 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(No. S2019041)

[作者简介] 甘玉清(1998—),女,硕士生,主要从事妇科肿瘤的相关研究。E-mail: 1771737804@qq.com

[通信作者] 莫凌昭, E-mail: molingzhao@hotmail.com

者存在高水平的肥大细胞活化和浸润($P<0.01$)及低水平的CD8⁺T细胞($P<0.01$),这些患者对免疫治疗的反应更差。此外,CHEN等^[7]的模型还分析了预后预测标志物与宫颈癌治疗疗效间的关系,发现顺铂等化疗药物半抑制浓度(IC₅₀)在低危组患者中较低,且对免疫治疗更敏感。从代谢重编程的角度出发,建立预测宫颈癌患者OS的可靠模型,对于宫颈癌的临床治疗及预后评估具有重要的意义。

1.2 脂肪酸代谢促进EMT过程加速宫颈癌的进展

代谢负荷时,肿瘤细胞激活脂肪酸代谢及相应的信号通路,以满足肿瘤细胞增殖和转移所需的能量^[8]。脂肪酸代谢的改变是肿瘤转移的重要机制,中间代谢产物激活致癌级联反应,加速肿瘤进展^[9]。硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)能催化脂肪酸的合成,与多种类型肿瘤的进展相关。WANG等^[10]研究表明,SCD1在宫颈癌组织中表达显著上调,与患者的肿瘤分期和OS有关。SCD1受到KLF9的负调控并激活Akt/GSK3 β 信号通路,影响宫颈癌细胞的增殖、迁移、侵袭和EMT过程,这一过程可能是通过促进脂肪酸合成而实现。低表达SCD1显著抑制宫颈癌细胞的EMT过程。CD36能导致脂质积累和代谢功能障碍,与患者的预后呈负相关^[11]。DENG等^[12]采用免疫组织化学法检测了133例宫颈癌组织和47例正常宫颈组织中CD36的表达水平,发现宫颈癌组织中CD36阳性表达率为73.68%(98/133),而在正常宫颈组织中仅为19.15%(9/47);Kaplan-Meier生存分析结果显示,CD36高表达的宫颈癌患者相对于低表达的患者预后更差;进一步的宫颈癌细胞实验发现,CD36至少部分通过TGF- β 信号通路促进EMT过程,从而促进宫颈癌的进展。

1.3 谷氨酰胺代谢促进宫颈癌的发展

谷氨酰胺是人体最丰富的游离氨基酸,其分解代谢生成脂肪酸等来满足三羧酸循环的碳氮需求,参与肿瘤细胞能量产生、信号转导等一系列活动^[13]。SHP2是一种蛋白酪氨酸磷酸酶,参与调节细胞代谢稳态。GAO等^[14]利用CRISPR-Cas9技术获得SHP2缺失的宫颈癌细胞,结果表明,SHP2缺失显著促进肿瘤代谢,激活谷氨酰胺转运蛋白基因,细胞发生谷氨酰胺代谢的重编程以利于细胞存活,促进宫颈癌的进展;在异种移植小鼠模型中,SHP2抑制宫颈癌细胞增殖并抑制移植瘤的生长。

2 HPV对代谢重编程的调控

宫颈癌是一种与HPV持续感染相关的疾病,癌蛋白E6和E7控制c-Myc、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、乳酸脱氢酶A(LDHA)等葡萄糖摄取和有氧糖酵解的关

键酵解酶基因,从而改变细胞的代谢模式,促进宫颈病变的进程。

2.1 E6和E7病毒蛋白影响宿主细胞代谢

HPV通过癌蛋白E6促进抑癌基因p53泛素化降解和癌蛋白E7与细胞周期转录因子E2F竞争性的结合视网膜母细胞瘤蛋白,促进细胞周期的进程而发挥致癌作用。p53是重要的抑癌基因,能阻止细胞周期进程、促进细胞凋亡。然而,超过50%人恶性肿瘤中存在p53的失活^[15]。p53失活会上调葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)和GLUT4基因的表达而增加肿瘤细胞对葡萄糖的摄取,促进肿瘤生长^[16]。正常情况下,p53可引起HIF-1 α 的降解;p53失活时,HIF-1 α 水平升高^[17]。HIF-1 α 在缺氧条件下激活有氧糖酵解编码蛋白的基因转录,促进葡萄糖摄取并可激活LDHA增加乳酸的生成。研究^[18]结果显示,与HPV阴性C-33A细胞相比,HPV阳性CaSki细胞HIF-1 α 、LDHA等的表达上调。用siRNA沉默HeLa细胞中HPV18编码的E6和E7病毒癌基因后,LDHA和LDHB的表达显著下调,葡萄糖的消耗及乳酸的水平下降^[19]。

2.2 诱导代谢相关癌基因c-Myc的表达

有趣的是,YUAN等^[20]建立了一种HPV阳性且具有侵袭性的神经内分泌宫颈癌细胞,能在免疫缺陷小鼠体内迅速形成肿瘤,对RNA转录本进行分析时发现E7/Myc基因的融合,低表达病毒癌基因Myc对肿瘤的生长无明显影响,但在敲低Myc时,肿瘤的生长明显受到抑制。由此得出,侵袭性神经内分泌宫颈癌是由于Myc的过表达,而不是由HPV癌基因驱动结论。此外,还发现p53功能具有获得性突变。癌蛋白E6/E7激活胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2(IGF2BP2)调节Myc甲基化位点而促进宫颈癌的进展^[21]。M2型-丙酮酸激酶(M2-pyruvate kinase, PKM2)是有氧糖酵解的限速酶,能促进恶性肿瘤基因转录和肿瘤的形成。PKM1是比PKM2酶活性更高的一种PKM表型,从PKM2异构体到PKM1的表达转换受到c-Myc/hnRNP轴的调节^[19]。

3 代谢重编程在宫颈癌中的促癌作用机制

肿瘤细胞的增殖须满足高能量需求,正常细胞恶性转化的过程主要变化之一是线粒体的代谢重编程,一个典型特征是有氧糖酵解上调。

低表达的基因Fos相关抗原1可通过调节STAT1促进宫颈癌细胞的Warburg效应而促进肿瘤细胞增殖^[22]。沉默STAT1可通过糖酵解和脂肪酸两种代谢途径促进宫颈癌细胞增殖。机制上,一方面恢复GLUT1和LDHA的表达水平来恢复宫颈癌的

Warburg 效应;另一方面 AMP 依赖的蛋白激酶表达的减少导致脂肪酸合成限速酶乙酰辅酶 A 羧化酶增加,脂质合成增加,引起 HeLa 细胞线粒体功能障碍。另外, WEN 等^[23]在进行宫颈癌的体内及体外实验中发现,肌球蛋白 1b(myosin 1b, Myo1b)过表达会改变糖酵解的过程促进宫颈癌的发生与侵袭。证实过表达的 Myo1b 通过激活 ERK/HIF-1 α 通路及其下游糖酵解相关基因来发挥促肿瘤生长的作用。此外, WANG 等^[24]发现,组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SMYD2 与有氧糖酵解密切相关,通过功能获得和功能缺失实验表明, SMYD2 过表达促进宫颈癌细胞糖酵解代谢,进而促进宫颈癌的发生;相反, SMYD2 低表达诱导了从有氧糖酵解到氧化磷酸化的代谢转变,这一转变通过调控 p53 转录活性实现。基于 STAT1 或 SMYD2 或 Myo1b/ERK/HIF-1 α 通路等的靶向治疗可能为宫颈癌患者提供更多的治疗选择。

4 代谢重编程影响宫颈癌的侵袭和转移

2018 年发布的 FIGO 分期原则指出^[25],有淋巴结转移的宫颈癌患者均包含在 IIIc 期或以上。淋巴结转移与宫颈癌患者的不良预后密切相关。确定宫颈癌淋巴结转移发病机制相关的合成代谢和分解代谢中的关键酶,为针对宫颈癌淋巴结转移的靶向药物的研发提供更多的可能性。

4.1 糖代谢重编程促进宫颈癌转移

肿瘤细胞在迁移的过程中需要消耗更多的葡萄糖,须满足高能量代谢的需求。HIF-1 α 和 c-Myc 是肿瘤有氧糖酵解的两个重要调节因子。在常氧条件下 c-Myc 表达上调,在低氧条件下 HIF-1 α 表达上调^[26]。c-Myc 通过激活 GLUT 和己糖激酶 2 等多种酶促进糖酵解^[27],引起细胞内代谢/能量供需失衡;HIF-1 α 介导丙酮酸脱氢酶磷酸化,确保肿瘤细胞的葡萄糖摄取和快速的能量补给,以补偿其低效率,使用抑制剂抑制两者活性,会引起线粒体呼吸停滞。c-Myc 还可通过 c-Myc/IDH1-AS1/IDH1- α KG/ROS/HIF-1 α 信号通路在常氧条件下调控 HIF-1 α ,从而激活 Warburg 效应^[28]。HU 等^[29]通过双荧光素酶报告基因实验,发现 miR-145 通过与 c-Myc 结合下调 c-Myc 的表达减少宫颈癌细胞的有氧糖酵解,进而抑制宫颈癌细胞增殖与迁移。OIP5-AS1 是缺氧反应性 lncRNA,通过激活 miR-124-5p/IDH2/HIF-1 α 信号通路促进宫颈癌细胞的 Warburg 效应,进而促进宫颈癌细胞增殖与侵袭^[30]。

4.2 脂肪酸代谢促进宫颈癌的转移

除有氧糖酵解外,脂肪酸代谢在肿瘤转移中也起重要作用。脂肪酸代谢的关键酶如脂肪酸结合蛋

白(fatty acid binding protein, FABP)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)和乙酰辅酶 A 羧化酶等高表达,为肿瘤转移提供了有利条件。研究^[22,31-32]表明,阻断脂肪酸合成的关键酶能有效的限制肿瘤的生长和转移。FABP5 在已经发生淋巴结转移的宫颈癌患者中表达上调,促进宫颈癌细胞的 EMT、淋巴管生成和淋巴结转移^[33]。机制上, FABP5 促进脂肪的分解和脂肪酸从头合成,在此基础上,高水平的脂肪酸激活 NF- κ B 通路,导致宫颈癌的淋巴结转移。SHANG 等^[34]的研究结果表明,宫颈癌淋巴结转移相关的 lncRNA 招募核因子核仁磷酸蛋白 1 到 FABP5 的启动子上,导致脂肪酸代谢重编程,进而促进淋巴结转移。FASN 调控脂肪酸代谢参与肿瘤淋巴结转移^[32]。FASN 一方面激活脂筏相关 c-Src/AKT/FAK 信号通路,提高细胞的迁移和侵袭能力;另一方面,通过分泌 PDGF-AA/IGFBP3 诱导淋巴管生成。FASN 抑制剂 C75 和浅蓝菌素能显著抑制淋巴结转移。

5 代谢重编程在宫颈癌治疗中的研究进展

肿瘤细胞激活代谢及相应的信号通路促进宫颈癌的发生与发展。近年来,代谢重编程在宫颈癌治疗中的重要作用受到越来越多的关注。例如,代谢重编程在顺铂耐药中的作用,代谢相关基因改变 TME 而重编程 T 细胞介导的反应,靶向抑制性免疫细胞的代谢以逆转免疫耐受,调节 PD-L1 的表达驱动抗肿瘤功能。

5.1 代谢重编程对顺铂耐药性的影响

化疗是宫颈癌综合治疗不可或缺的手段。放、化疗联合是宫颈癌晚期患者的标准化治疗方案。顺铂为常用的化疗药物,通过进入细胞核与 DNA 上的碱基相互作用,致使 DNA 损伤,最终导致肿瘤细胞凋亡^[35]。然而,肿瘤细胞对顺铂耐药是肿瘤治疗中面临的巨大挑战。

代谢重编程在顺铂耐药中起重要作用。活性氧(reactive oxygen species, ROS)是正常有氧代谢的产物,其氧化应激可使线粒体外膜破裂,促进肿瘤细胞凋亡^[36]。Warburg 效应能防止线粒体产生过多的 ROS,使肿瘤细胞获得更强的抗氧化和转移能力,促进肿瘤的进展^[37]。低水平的 ROS 及肿瘤细胞通过代谢重编程产生过量的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)来抵消 ROS 的损伤,是引起顺铂耐药主要机制^[38]。YANG 等^[39]发现, miR-497 通过减少转酮醇酶表达提高对顺铂的敏感性。然而,与 HeLa 细胞相比, miR-497 在顺铂耐药的癌细胞中低表达。降低转酮醇酶的表达后, ROS 生成增加,顺铂

耐药细胞对顺铂重新获敏。另一项非小细胞肺癌(non-small cell carcinoma, NSCLC)的研究^[40],在三种NSCLC顺铂耐药细胞(A549、H1299和H460细胞)中使用线粒体抑制剂和顺铂联合治疗,消除了亲本细胞和耐药细胞之间的敏感性差异,降低了耐药细胞的活力。在顺铂治疗早期以ROS增加为主,使用抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸(NAC)逆转了顺铂诱导的ROS的增加和线粒体功能的增强,影响了细胞的氧化应激,这一发现支持这种代谢重编程是由ROS诱导的。针对这些代谢变化,联合代谢抑制剂的使用可以为克服顺铂耐药提供了一种新的策略。

5.2 代谢重编程中的免疫治疗

代谢重编程重塑TME,晚期宫颈癌患者高表达PD-L1,具有更差的PFS,为宫颈癌的治疗增加了更多障碍。通过重编程其细胞代谢方式,重建抗肿瘤免疫,可进一步优化宫颈癌的免疫治疗。

5.2.1 抑制机体抗肿瘤免疫

TME会影响免疫细胞的能量消耗和代谢重编程,导致免疫细胞产生耐受性,从而降低对肿瘤细胞的清除效率^[41]。TME是由肿瘤细胞、炎症细胞、免疫细胞及基质细胞等多种细胞构成的生态内环境^[42]。其中,免疫细胞主要包括T细胞、B细胞等^[43]。活化的T细胞通过产生细胞毒作用直接杀伤肿瘤细胞或者分泌信号分子启动其他类型的免疫细胞。TME中免疫细胞的代谢影响着免疫治疗的成功率。临床研究结果^[44]显示,宫颈癌患者的TME抑制状态与不良预后相关。

5.2.2 代谢靶点联合免疫治疗

蛋白质精氨酸甲基转移酶5(protein arginine methyltransferase 5, PRMT5)是与肿瘤细胞增殖、侵袭和转移密切相关的癌基因^[45]。研究^[46]表明,低表达宫颈癌细胞中的PRMT5,下调了组蛋白H3R2的对称二甲基化调控STAT1基因的转录,进而降低PD-L1的表达而增加了TME中CD4⁺T和CD8⁺T细胞的百分比,增强了宿主的抗肿瘤免疫;同时,还增强CD8⁺T细胞分泌IFN- γ 、TNF- α 和颗粒酶B的能力,促进T细胞及其他免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤能力。PD-L1⁺淋巴管密度较高的宫颈癌患者有着较短的OS,使用PD-L1抑制剂有助于恢复T细胞的抗肿瘤活性,使体内肿瘤得到控制^[44]。在宫颈癌小鼠模型中,PRMT5抑制剂可以减小肿瘤的大小和重量^[46]。PRMT5抑制剂已在多种不同类型的肿瘤模型中证实其抗肿瘤特性,包括胰腺癌模型、膀胱癌模型、NSCLC模型等^[47-49]。CHEN等^[50]发现,NAT10/ac4C/FOXP1通路增强宫颈癌细胞糖酵解,致使乳酸分泌持续增加,使肿瘤浸润Treg细胞的免疫抑制特性进

一步增强。低表达NAT10增强了PD-L1抑制剂介导的体内肿瘤消退的功效。代谢相关靶点协同PD-L1抑制剂作为宫颈癌的免疫治疗有望在临床应用中进一步发展。

5.3 代谢重编程中的其他治疗

二甲双胍是临床上常用于治疗2型糖尿病的药物,近年来,其抗肿瘤作用引起人们的关注。二甲双胍经多种代谢途径破坏肿瘤细胞的能量稳态,延缓肿瘤的生长。TYSZKA-CZOCHARA等^[51]研究发现,二甲双胍抑制谷氨酰胺酶和苹果酸酶1的表达影响NADPH的生成,氧化还原稳态被破坏而发挥抗肿瘤特性;另外,二甲双胍通过抑制ATP柠檬酸裂解酶影响脂肪酸的合成。同时,二甲双胍还可以阻断肿瘤细胞对氧的消耗,使TME缺氧程度降低,产生更好的抗肿瘤免疫微环境^[41]。针对代谢性疾病研发治疗肿瘤的药物具有广阔的前景。

6 结 语

代谢组学的兴起揭示了不同代谢途径对宫颈癌的影响。本文不仅讨论了代谢重编程对宫颈癌的HPV感染、预后、肿瘤发生发展、侵袭与转移的影响,还阐述了代谢产物的改变所介导的顺铂耐药、代谢相关基因影响TME进而出现的免疫抑制、线粒体抑制剂二甲双胍应用于宫颈癌治疗的现状。随着研究的深入,临床上逐渐出现了靶向代谢重编程的治疗方法。越来越多的证据表明,代谢重编程相关的分子在肿瘤相关特征中的作用,它们作为治疗反应的预测分子标志物或药物靶标的潜力是可以确定的,是一种很有前景的抗肿瘤策略。然而,尽管代谢靶点和免疫疗法结合已有了研究进展,但在临床应用仍然匮乏,需要在临床前对药物的安全性和有效性进行更进一步的研究,并更好地了解肿瘤免疫逃逸的代谢机制和免疫细胞的代谢需求。由于宫颈癌的复杂性,需要对失调的代谢与宫颈癌的相关性及代谢表型如何随着肿瘤进展而演变有更加深入的认识,对宫颈癌的诊断、治疗及预后具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] SINGH D, VIGNAT J, LORENZONI V, *et al.* Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative [J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2023, 11(2): e197-e206[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9848409/>. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0.
- [2] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-1033. DOI: 10.1126/science.1160809.

- [3] 孙学梦, 刘芳远, 苏丽娅. 代谢重编程在恶性肿瘤中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(5): 432-437. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.05.009.
- [4] PASCALE R M, CALVISI D F, SIMILE M M, *et al.* The Warburg effect 97 years after its discovery[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(10): 2819[2023-11-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008042/>. DOI: 10.3390/cancers12102819.
- [5] SHANG C, HUANG J, GUO H. Identification of a metabolic related risk signature predicts prognosis in cervical cancer and correlates with immune infiltration[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 677831[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8264424/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.677831.
- [6] HUANG J, LUO F, SHI M, *et al.* Construction and validation of a metabolic gene-associated prognostic model for cervical carcinoma and the role on tumor microenvironment and immunity[J]. *Aging (Albany N Y)*, 2021, 13(23): 25072-25088. DOI: 10.18632/aging.203723.
- [7] CHEN G Q, HONG X S, HE W S, *et al.* The construction and analysis of tricarboxylic acid cycle related prognostic model for cervical cancer[J/OL]. *Front Genet*, 2023, 14: 1092276[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10033772/>. DOI: 10.3389/fgene.2023.1092276.
- [8] CURRIE E, SCHULZE A, ZECHNER R, *et al.* Cellular fatty acid metabolism and cancer[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(2): 153-161. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.05.017.
- [9] LUO X, CHENG C, TAN Z, *et al.* Emerging roles of lipid metabolism in cancer metastasis[J/OL]. *Mol Cancer*, 2017, 16: 76[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387196/>. DOI: 10.1186/s12943-017-0646-3.
- [10] WANG L L, YE G L, WANG Y, *et al.* Stearoyl-CoA desaturase 1 regulates malignant progression of cervical cancer cells[J/OL]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 12941-12954[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9275951/>. DOI: 10.1080/21655979.2022.2079253.
- [11] PING P, LI J, LEI H, *et al.* Fatty acid metabolism: a new therapeutic target for cervical cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1111778 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37056351/>. DOI: 10.3389/fonc.2023.1111778.
- [12] DENG M, CAI X D, LONG L, *et al.* CD36 promotes the epithelial-mesenchymal transition and metastasis in cervical cancer by interacting with TGF- β [J/OL]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 352[2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31655604/>. DOI: 10.1186/s12967-019-2098-6.
- [13] JIN J, BYUN J K, CHOI Y K, *et al.* Targeting glutamine metabolism as a therapeutic strategy for cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(4): 706-715. DOI: 10.1038/s12276-023-00971-9.
- [14] GAO X, KANG J, LI X, *et al.* Deletion of the tyrosine phosphatase Shp2 in cervical cancer cells promotes reprogramming of glutamine metabolism[J/OL]. *FASEB*, 2023, 37(4): e22880[2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36943407/>. DOI: 10.1096/fj.202202078RR.
- [15] PERRI F, PISCONTI S, DELLA VITTORIA SCARPATI G. P53 mutations and cancer: a tight linkage[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(24): 522[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5233470/>. DOI: 10.21037/atm.2016.12.40.
- [16] SCHWARTZENBERG-BAR-YOSEPH F, ARMONI M, KARNIELI E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(7): 2627-2633. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-0846.
- [17] SITARZ K, CZAMARA K, SZOSTEK S, *et al.* The impact of HPV infection on human glycogen and lipid metabolism – a review[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(1): 188646 [2023-11-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36678382/>. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188646.
- [18] PRIEGO-HERNÁNDEZ V D, ARIZMENDI-IZAZAGA A, SOTO-FLORES D G, *et al.* Expression of HIF-1 α and genes involved in glucose metabolism is increased in cervical cancer and HPV-16-positive cell lines[J/OL]. *Pathogens*, 2023, 12(1): 33[2023-07-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9865746/>. DOI: 10.3390/pathogens12010033.
- [19] PRAKASAM G, IQBAL M A, SRIVASTAVA A, *et al.* HPV18 oncoproteins driven expression of PKM2 reprograms HeLa cell metabolism to maintain aerobic glycolysis and viability[J]. *Virusdisease*, 2022, 33(3): 223-235. DOI: 10.1007/s13337-022-00776-w.
- [20] YUAN H, KRAWCZYK E, BLANCATO J, *et al.* HPV positive neuroendocrine cervical cancer cells are dependent on Myc but not E6/E7 viral oncogenes[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45617[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5381214/>. DOI: 10.1038/srep45617.
- [21] HU C, LIU T, HAN C, *et al.* HPV E6/E7 promotes aerobic glycolysis in cervical cancer by regulating IGF2BP2 to stabilize m6A-MYC expression[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2): 507-521[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8741847/>. DOI: 10.7150/ijbs.67770.
- [22] ZHANG M Y, LIANG L, HE J Y, *et al.* Fra-1 inhibits cell growth and the Warburg effect in cervical cancer cells via STAT1 regulation of the p53 signaling pathway[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 579629[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7554318/>. DOI: 10.3389/fcell.2020.579629.
- [23] WEN L J, HU X L, LI C Y, *et al.* Myosin 1b promotes migration, invasion and glycolysis in cervical cancer via ERK/HIF-1 α pathway[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(11): 12536-12548[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8661216/>.
- [24] WANG Y, JIN G, GUO Y Y, *et al.* SMYD2 suppresses p53 activity to promote glucose metabolism in cervical cancer[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2021, 404(2): 112649[2023-11-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34015314/>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112649.
- [25] BHATLA N, AOKI D, SHARMA D N, *et al.* Cancer of the cervix uteri: 2021 update[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155(Suppl 1): 28-44. DOI: 10.1002/ijgo.13865.
- [26] HE J, HUANG B, ZHANG K, *et al.* Long non-coding RNA in cervical cancer: from biology to therapeutic opportunity[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110209[2023-11-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559848/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110209.
- [27] MILLER D M, THOMAS S D, ISLAM A, *et al.* c-Myc and cancer metabolism[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20): 5546-5553. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0977.
- [28] XIANG S X, GU H, JIN L, *et al.* lncRNA IDH1-AS1 links the functions of c-Myc and HIF1 α via IDH1 to regulate the Warburg effect[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(7): E1465-E1474. DOI: 10.1073/pnas.1711257115.

- [29] HU C, LIU T, ZHANG W, *et al.* miR-145 inhibits aerobic glycolysis and cell proliferation of cervical cancer by acting on MYC[J/OL]. *FASEB J*, 2023, 37(4): e22839[2023-11-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36946075/>. DOI: 10.1096/fj.202201189RR.
- [30] LI L, MA Y, MAERKEYA K, *et al.* lncRNA OIP5-AS1 regulates the Warburg effect through miR-124-5p/IDH2/HIF-1 α pathway in cervical cancer[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 655018[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8427313/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.655018.
- [31] BATCHULUUN B, PINKOSKY S L, STEINBERG G R. Lipogenesis inhibitors: therapeutic opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(4): 283-305. DOI: 10.1038/s41573-021-00367-2.
- [32] DU Q, LIU P, ZHANG C, *et al.* FASN promotes lymph node metastasis in cervical cancer *via* cholesterol reprogramming and lymphangiogenesis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 488[2023-11-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35597782/>. DOI: 10.1038/s41419-022-04926-2.
- [33] ZHANG C Y, LIAO Y D, LIU P, *et al.* FABP5 promotes lymph node metastasis in cervical cancer by reprogramming fatty acid metabolism [J]. *Theranostics*, 2020, 10(15): 6561-6580. DOI: 10.7150/thno.44868.
- [34] SHANG C L, WANG W, LIAO Y D, *et al.* LNMICC promotes nodal metastasis of cervical cancer by reprogramming fatty acid metabolism[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(4): 877-890. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2356.
- [35] GHOSH S. Cisplatin: the first metal based anticancer drug[J/OL]. *Bioorg Chem*, 2019, 88: 102925[2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003078/>. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.102925.
- [36] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 909-950. DOI: 10.1152/physrev.00026.2013.
- [37] LU J R, TAN M, CAI Q S. The Warburg effect in tumor progression: mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism [J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt A): 156-164. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.04.001.
- [38] GIACOMINI I, RAGAZZI E, PASUT G, *et al.* The pentose phosphate pathway and its involvement in cisplatin resistance[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 937[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7036764/>. DOI: 10.3390/ijms21030937.
- [39] YANG H, WU X L, WU K H, *et al.* MicroRNA-497 regulates cisplatin chemosensitivity of cervical cancer by targeting transketolase[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(11): 2690-2699[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5126283/>.
- [40] CRUZ-BERMÚDEZ A, LAZA-BRIVIESCA R, VICENTE-BLANCO R J, *et al.* Cisplatin resistance involves a metabolic reprogramming through ROS and PGC-1 α in NSCLC which can be overcome by OXPHOS inhibition[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 135: 167-181. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.009.
- [41] GUERRA L, BONETTI L, BRENNER D. Metabolic modulation of immunity: a new concept in cancer immunotherapy[J/OL]. *Cell Rep*, 2020, 32(1): 107848[2023-11-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640218/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107848.
- [42] JOYCE J A, FEARON D T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 74-80. DOI: 10.1126/science.aaa6204.
- [43] PETITPREZ F, MEYLAN M, DE REYNIÈS A, *et al.* The tumor microenvironment in the response to immune checkpoint blockade therapies[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 784[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221158/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00784.
- [44] ZHOU C F, WEI W F, MA J, *et al.* Cancer-secreted exosomal miR-1468-5p promotes tumor immune escape *via* the immunosuppressive reprogramming of lymphatic vessels[J/OL]. *Mol Ther*, 2021, 29(4): 1512-1528[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8058488/>. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.12.034.
- [45] KIM H, KIM H, FENG Y, *et al.* PRMT5 control of cGAS/STING and NLRC5 pathways defines melanoma response to antitumor immunity[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(551): eaaz5683[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7508354/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz5683.
- [46] JIANG Y S, YUAN Y Y, CHEN M, *et al.* PRMT5 disruption drives antitumor immunity in cervical cancer by reprogramming T cell-mediated response and regulating PD-L1 expression[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 9162-9176. DOI: 10.7150/thno.59605.
- [47] ORBEN F, LANKES K, SCHNEEWEIS C, *et al.* Epigenetic drug screening defines a PRMT5 inhibitor-sensitive pancreatic cancer subtype[J/OL]. *JCI Insight*, 7(10): e151353[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9220834/>. DOI: 10.1172/jci.insight.151353.
- [48] LIU S J, LIU Z N, PIAO C Y, *et al.* Flavokawain A is a natural inhibitor of PRMT5 in bladder cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 293[2023-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9533510/>. DOI: 10.1186/s13046-022-02500-4.
- [49] JENSEN-PERGAKES K, TATLOCK J, MAEGLEY K A, *et al.* SAM-competitive PRMT5 inhibitor PF-06939999 demonstrates antitumor activity in splicing dysregulated NSCLC with decreased liability of drug resistance[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(1): 3-15. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0620.
- [50] CHEN X N, HAO Y, LIU Y, *et al.* NAT10/ac4C/FOXPI promotes malignant progression and facilitates immunosuppression by reprogramming glycolytic metabolism in cervical cancer[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(32): e2302705[2023-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37818745/>. DOI: 10.1002/adv.202302705.
- [51] TYSZKA-CZOCHARA M, BUKOWSKA-STRAKOVA K, MAJKA M. Metformin and caffeic acid regulate metabolic reprogramming in human cervical carcinoma SiHa/HTB-35 cells and augment anticancer activity of Cisplatin *via* cell cycle regulation[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 106(Pt A): 260-272. DOI: 10.1016/j.fct.2017.05.065.

[收稿日期] 2023-11-14

[修回日期] 2024-02-02

[本文编辑] 党瑞山