

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.03.013

· 综述 ·

不同肿瘤中 AKR1B10 的表达与作用

The expression and roles of AKR1B10 in different tumors

蒋堃¹综述;曹德良¹,吴萍²审阅(1.湖南中医药大学 科技创新中心,湖南 长沙 410208; 2.湖南中医药大学 医学院,湖南 长沙 410208)

[摘要] 肿瘤是全球第二大死因,长期以来肿瘤的防治一直是世界生物医学研究和实践中的重点。醛酮还原酶家族1成员B10(AKR1B10)是AKR1B亚家族的重要成员。作为一种多功能酶,其主要在消化道(如结肠、小肠和胃)的正常上皮组织中表达,在非消化道组织中呈阴性或低表达,但在多种肿瘤组织尤其是在实体肿瘤如肝细胞癌中表达上调,并显示出与肿瘤发生、发展和预后相关的特性,是一种可靠的血清标志物。然而,关于AKR1B10在肿瘤中作用的信息有限且零散。因此,在进一步了解AKR1B10的功能及其机制的基础上,通过收集跨地区、大规模的临床样本数据评估AKR1B10水平,有望在临床工作上发挥AKR1B10潜在的应用价值,助力个性化临床诊治与精确医疗的发展。

[关键词] AKR1B10;肿瘤;信号通路;临床应用

[中图分类号] R736.1; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)03-0323-07

肿瘤被认为是“永不愈合的伤口”,其特征是异常细胞不受控制地增殖和免疫系统的异常识别^[1]。肿瘤的长期发展和致命倾向已成为中国人的主要死因之一^[2],传统的治疗方法包括手术、化疗和放疗,再加上新开发的免疫疗法,都被用来消灭癌细胞或抑制其增殖^[3]。虽然经过治疗,肿瘤患者的生存期有所延长,但仍有很大一部分患者会复发,无法获得长期生存^[4]。因此,有必要在肿瘤前期诊断和治疗机制上深入了解。醛酮还原酶家族1成员B10(AKR1B10),是AKR1B亚家族的重要成员,其主要在消化道(如结肠、小肠和胃)的正常上皮组织中表达,在非消化道组织中呈阴性或低表达^[5-6],但是在肿瘤组织中呈现相反表达规则。AKR1B10在许多非消化道实体癌中过表达,如肝细胞癌^[7]、肺癌(肺鳞状细胞癌^[8]和吸烟相关性肺腺癌^[9])、胰腺癌^[10]和乳腺癌^[11]。AKR1B10过表达被认为是某些肿瘤的预后指标,其也可作为恶性疾病的潜在血清标志物^[12]。因此,本文总结AKR1B10在肿瘤中的表达、有关通路调节、作用以及应用现状,旨在为肿瘤的临床治疗提供了参考。

1 AKR1B10在肿瘤形成和发展中的作用

1.1 AKR1B10的功能

AKR1B10是一种NADPH依赖性氧化还原酶,它能有效地催化还原细胞内各种细胞毒性羰基化合物^[13],包括氧化应激产物^[14]和化疗药物^[15]。尽管它也参与激活致癌物质^[16],但其可以将高活性羰基转化为毒性较低的羟基,从而保护细胞免受羰基毒性损伤。AKR1B10同样具有较高的酶活性,可将视黄醛异构体特别是全反式视黄醛还原为相应的视黄醇^[17-18],从而可能导致细胞中视黄酸水平的下降。视黄酸是参

与细胞增殖和分化的信号分子^[19-20],且多个研究^[21-22]表明,视黄酸可以作为特定的抗癌药物。据了解,AKR1B10还可以通过泛素化-蛋白酶体阻碍脂肪酸合成过程中的限速酶乙酰-CoA羧化酶(ACCA)的降解,从而调节脂质合成和膜功能,促进细胞的生长和存活^[23-24]。AKR1B10通过farnesyl途径参与蛋白戊烯酰化^[25],这是致癌过程中的一个关键事件^[26]。综上所述,AKR1B10可能在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用。

1.2 AKR1B10在肿瘤形成中的作用

AKR1B10主要局限在远端胃肠道,可以将羰基化合物代谢为毒性较小的羟基化合物,从而对胃肠道黏膜产生保护作用^[27]。不仅如此,它还可以促进胃肠道黏膜中脂肪酸/脂质的合成,促进隐窝细胞的不断更新。在胃肠道肿瘤和炎症性肠病中,AKR1B10数量下调^[28]。

AKR1B10表达降低可介导肿瘤发生。OHASHI等^[29]通过cDNA微阵列分析,确定了AKR1B10为p53家族的直接靶标,后续实验发现AKR1B10的敲低可显著抑制p53诱导的结直肠癌细胞凋亡,而AKR1B10的过表达则增强p53诱导的细胞凋亡并抑制体内肿瘤增殖。ZU等^[30]发现,结肠癌细胞HCT-8中siRNA介导的AKR1B10沉默增强了丙烯醛和HNE的细胞毒性;而结肠癌细胞RKO中AKR1B10的异位表达则阻止宿主细胞抵抗羰基细胞毒性。此

[基金项目] 湖南省自然科学基金面上项目(No.2023JJ30461)

[作者简介] 蒋堃(1999—),男,硕士,主要从事中药抗肿瘤研究。
E-mail: 981491560@qq.com

[通信作者] 曹德良, E-mail: dcao@usc.edu.cn; 吴萍, E-mail: wup-ing781@hnu.edu.cn

外, siRNA 介导的 AKR1B10 沉默导致 DNA 断裂和 γ -H2AX 蛋白(DNA 双链断裂标记物)的激活, 这可使结肠 HCT-8 细胞容易受到亲电羰基损伤的影响, 导致 DNA 损伤和致癌。AKR1B10 在许多非消化道肿瘤如乳腺癌中出现过表达, 但机制尚不清楚^[31], 因此有必要进行进一步研究, 以阐明 AKR1B10 的低表达和过表达是否与致癌作用有关。

1.3 AKR1B10 在肿瘤发展的作用

AKR1B10 与各种肿瘤的发展有关。在结直肠癌 HCT-8 细胞中, siRNA 敲低 AKR1B10 导致生长抑制, 增强细胞对反应性羰基化合物的敏感性^[17]。在 HCT-8 和肺癌 NCI-H460 细胞中, 敲低 AKR1B10 促进细胞凋亡, 分析其机制可能是通过线粒体功能障碍和氧化应激介导的^[32]。异种移植小鼠肝细胞癌的生长受到 AKR1B10 沉默的抑制^[33]。此外, AKR1B10 表达降低促进了胃癌细胞的增殖和迁移能力^[34]。这些数据提示, AKR1B10 对肿瘤的发展是必不可少的, 其有望成为某些肿瘤的诊断生物标志物, 且抑制 AKR1B10 可能是一种理想的治疗策略^[35-36]。

2 AKR1B10 对信号通路的调控作用

2.1 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 信号通路在调节炎症反应中起关键作用。NF- κ B 复合物一般由 p65 蛋白与其他 NF- κ B 亚基(如 p50 和 p52)组成, 形成不同的 NF- κ B 复合物^[37]。当受到细胞应激和炎症因子刺激后, I- κ B 蛋白被降解, NF- κ B 复合物被激活并转位入核^[38]。AKR1B10 具有还原酶活性, 能够催化某些醛酮类化合物转化为相应的醇类。在肿瘤细胞中, AKR1B10 通过这一活性促进游离脂肪酸(FFA)的合成; 而增加的 FFA 可以作为信号分子, 激活 TLR4 受体; TLR4 作为受体识别 FFA 后, 通过 MyD88 依赖的途径激活 NF- κ B 信号通路; 激活的 NF- κ B 信号通路进一步调控下游靶基因的表达, 如炎症细胞因子 IL-1 α 、IL-6 等, 从而参与肿瘤的炎症反应和免疫逃逸^[39]。比如 AKR1B10 可以通过 FFA/TLR4/NF- κ B 轴诱导鼻咽癌放疗耐药并促进细胞存活, 在 FFA 的刺激下, AKR1B10 过表达的细胞表现出 TLR4、MyD88 和 NF- κ B p65 等蛋白的高表达, 这可能为对抗鼻咽癌放疗耐药提供新的靶点^[40](见图 1)。这提示 AKR1B10 在激活 NF- κ B 信号通路中发挥重要作用。

2.2 MAPK 信号通路

MAPK 信号通路在多种生理病理过程中发挥作用^[41]。哺乳动物细胞中已经鉴定出 4 个 MAPK 亚家族, 即 ERK、JNK、p38 和 BMK1(ERK5)。这些 MAPKs 可被各种炎症刺激激活, 并在炎症中发挥重

要作用^[42]。AKR1B10 位于细胞膜附近, 可能通过其还原酶活性影响膜脂代谢(如 PIP2 水平), 间接调节 PLC 的活化, 参与控制 DAG 和 IP3 的生成, DAG 直接激活 PKC, PKC 激活后驱动 C-Raf $\rightarrow$ MEK1/2 $\rightarrow$ ERK1/2 激酶级联反应, AKR1B10 作为上游调控节点, 通过 PLC-PKC-ERK 轴将脂代谢与细胞增殖/存活信号整合, 提示其在癌症信号网络中的潜在枢纽地位, 见图 2。某研究^[43]从棘皮鱼地上部分分离出 5 种化合物, 进一步信号通路分析表明 MAPK 信号通路的活性与 AKR1B10 的表达高度相关, 但确切的调控机制尚不清楚; 同样, LIU 等^[44]从系统网络药理学和斑马模型中发现, 参复黄方治疗 COVID-19 可能与 AKR1B10 调控 MAPK 通路相关。上述虽然是从计算机大数据筛选得出结果, 但也有科研人员从实验角度证明两者相关性。研究^[45]表明, AKR1B10 能够通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/AKT/NF- κ B 信号通路, 促进乳腺癌细胞的增殖和迁移。具体来说, AKR1B10 的表达增加会导致 PI3K、AKT 和 NF- κ B p65 的磷酸化, 进而激活相关信号通路, 促进细胞增殖和转移。还有 HUANG 等^[46]在乳腺癌细胞中发现, AKR1B10 通过激活 PKC/ERK 通路, 促进了二维(2D)和三维(3D)培养物中乳腺癌细胞的克隆生成生长和增殖, 以及免疫缺陷雌性裸鼠的肿瘤生长。上述发现可表明, AKR1B10 可参与 MAPK 信号通路调控。

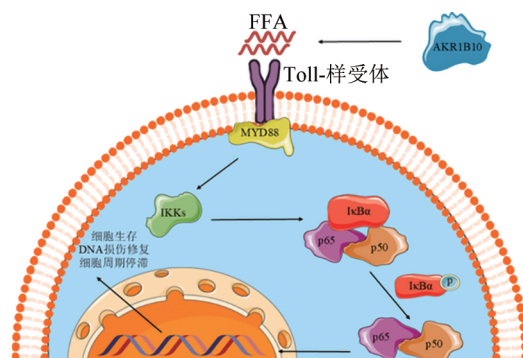


图1 AKR1B10 调控 NF- κ B 信号传导示意图

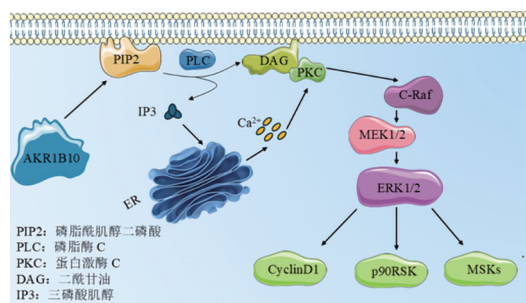


图2 AKR1B10 调控 MAPK 信号传导示意图

2.3 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/蛋白激酶B(PKB/AKT)信号通路是细胞中调节细胞生长、增殖、运动、代谢和存活的核心信号通路之一^[47]。AKR1B10通过某种机制激活PI3K/Akt信号通路,如生长因子受体等上游信号分子影响,进而引起PI3K的构象改变和活化;一旦PI3K被激活,它会催化PIP2磷酸化生成PIP3;PIP3作为第二信使与Akt的PH结构域结合,使Akt从细胞质转位到细胞膜上并被PDK1等激酶磷酸化激活,见图3。在一项体外肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)实验观察^[48]显示,AKR1B10敲低降低了Huh7细胞的CCK-8的活性,且AKR1B10在伤口愈合和Transwell测定中促进了Huh7细胞的迁移和侵袭;PI3K/Akt通路相关蛋白的磷酸化在AKR1B10敲低后,显著降低。QU等^[45]发现,AKR1B10沉默降低了PI3K、AKT和NF- κ B p65的磷酸化、NF- κ B p65的核易位以及BT-20细胞中增殖和迁移相关蛋白的表达;体内肿瘤异种移植实验证实,AKR1B10促进小鼠乳腺癌生长。综上所述,AKR1B10通过PI3K/Akt/mTOR信号通路促进某些肿瘤增殖、迁移和侵袭。

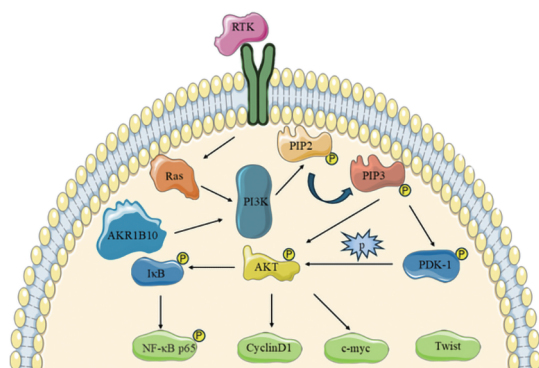


图3 AKR1B10调控PI3K/Akt信号传导示意图

2.4 其他信号通路

视黄酸是维生素A的代谢物,在细胞分化、生长等生理过程中起着关键作用^[49]。糖尿病视网膜病变(DR)作为糖尿病的主要并发症,可导致视力丧失甚至失明,全球患病率约28%,在60岁以上人群中更是高达47%。目前研究主要集中在AKR1B1的作用上,该酶通过参与葡萄糖代谢和调控炎症信号通路,在醛类解毒过程中发挥重要作用,从而减轻糖尿病并发症症状。值得注意的是,同为AKR家族成员的AKR1B10因其特殊的底物特异性(尤其是对视网膜醛类的代谢能力),很可能与AKR1B1类似,在视网膜氧化应激过程中发挥着关键作用。这一发现为深入理解DR的发病机制提供了新的研究方向^[50]。细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路是控制增殖、存活、

分化和运动等不同细胞过程的主要决定因素,通常在人类肿瘤中被激活。现有研究表明,AKR1B10在乳腺癌细胞迁移和侵袭^[11]、酒精性肝炎^[51]以及膀胱癌中^[52],都是通过调节ERK通路或达到癌细胞增殖或是诱导肝损伤或是抑制膀胱癌进展。

3 AKR1B10在诊断试剂中的临床应用

AKR1B10在肝癌患者中的表现显示出了其在早期诊断和预后评估中的潜力。研究^[53]表明,AKR1B10在HCC患者的血清中表达显著上调,与AFP联合使用时,诊断效能显著提高。具体来说,血清AKR1B10对AFP阴性HCC的诊断效果优异。此外,AKR1B10的表达水平在HCC患者中的敏感性和特异性较高,特别是在早期HCC中,其诊断准确性优于AFP。这使得AKR1B10有望成为一种更为可靠的早期诊断和监测肝癌的生物标志物^[54]。

目前,曹德良博士团队已成功研发出醛酮还原酶1B10测定试剂盒(国械注准:20223400138),并已完成大规模多中心的临床研究^[55]。前期实验表明,与AFP相比时,AKR1B10诊断HCC阳性率高达72.3%;而当两者联合诊断时更是达到了85%^[56]。由于AKR1B10的表达水平在其他类型肿瘤中也存在着表达差异,AKR1B10有望成为除了肝癌外的诊断标志物。

4 AKR1B10在不同类型肿瘤的作用

4.1 肝癌

许多研究探讨了AKR1B10水平在HCC中的潜在用途。醛糖还原酶抑制剂Fidarestat已被认为可有效治疗多种肿瘤。Wang团队采用小鼠肝细胞癌异种移植模型,用不同浓度Fidarestat治疗以确定其在肝细胞癌中作用。结果发现,Fidarestat下调NK细胞中AKR1B10的表达,促进NK细胞糖酵解,增强其对HCC细胞的杀伤活性^[57]。TAN等^[58]想更进一步了解HCC的发生和发展,他们从长链非编码RNA(lncRNA)出发,首先使用高通量微阵列芯片从5名HCC患者的肿瘤组织和邻近正常组织中获得差异表达的lncRNA;然后qRT-PCR验证了50对HCC患者组织样本中10个差异表达lncRNA的表达水平,发现一种新型lncRNA lncRNA-4045在HCC组织中显著上调且体外实验表示可以促进HCC细胞系的增殖、侵袭和迁移;qRT-PCR结果显示AKR1B10的表达量与lncRNA-4045呈正相关,提示LncRNA-4045可能通过增强AKR1B10蛋白的表达来促进HCC^[58]。此外,AKR1B10还可治疗慢性乙型肝炎,通过受核苷(酸)类似物调节^[59]。

AKR1B10在HCC的诊断中显示出了很大的潜力。DING团队发现AKR1B10在各种肿瘤中表现出显著的表达差异,但仅与肝癌患者生存率差显著相关,凸显了AKR1B10作为HCC预后生物标志物的重要性。研究^[60]表明,AKR1B10的表达与HCC患者临床病理特征(年龄、性别、肿瘤大小、分期等)的存在关系,且AKR1B10高表达表明预后不良,可作为患者预后的独立预测因子。另外,AKR1B10的表达水平还能够预测HCC患者的生存率,高表达水平通常预示着较差的预后^[54]。同样,一项大规模临床研究数据^[55]显示,与AFP相比,AKR1B10在早期HCC患者中表现出更加明显的灵敏度(72.3%)和特异性(92.6%)。以上结果均表明,AKR1B10可在临床上为肝脏肿瘤发现、良恶鉴别以及预后提供相应的证据。

4.2 鼻咽癌

鼻咽癌是最常见的人类头颈癌之一,其发展与遗传和环境因素以及行为习惯有关。鼻咽癌是一类异质性疾病,不同患者在病理类型、肿瘤分化程度、临床表现、体质、放化疗敏感性等方面存在较大差异。因此,治疗干预的结果并不理想,尽管在放疗和化疗方面取得了重大创新,但患者的5年生存率仍约为50%^[61-62]。筛选出鼻咽癌的新型特异性分子指标对于早期诊断和个体化治疗具有重要意义。GUO等^[63]通过免疫组化评估AKR1B10在良性、癌旁鼻咽和NPC组织中的表达水平。结果显示,AKR1B10在良性组织中的阳性表达率为82.4%(42/51),在癌旁组织中的阳性表达率为98.7%(235/238),明显高于鼻咽癌组织中的44.5%(133/299);进一步采用相关细胞实验验证,发现AKR1B10低表达是鼻咽癌的独立预后指标,可能与调节鼻咽癌细胞的增殖和迁移有关。

AKR1B10还有望成为鼻咽癌标志物。在一项研究中,研究者收集并分析鼻咽癌患者和健康对照者的血清样本。结果显示,与健康对照组相比,鼻咽癌患者样本的AKR1B10水平显著升高,且鼻咽癌根治性治疗后AKR1B10可能与远处转移有关^[61]。HE等^[64]研究显示,AKR1B10在鼻咽增生、良性肿瘤和肿瘤中过表达,并且被认为是一种潜在的新生物标志物。虽然有些结果有一定的不确定性,但现有大部分研究表明AKR1B10水平在鼻咽癌患者中明显上调,说明AKR1B10有望作为鼻咽癌诊断标志物。

4.3 口腔癌

口腔癌有多种组织学类型,包括来自上皮细胞的鳞状细胞癌、唾液腺的腺癌、扁桃体的淋巴瘤和黑色素产生的细胞黑色素瘤等。口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是最常见的肿瘤,约占口腔癌的90%^[65]。在东南亚地区,口腔鳞状细胞癌

主要与烟草、酒精,尤其是槟榔的消费有关^[66]。研究^[67]发现,AKR1B10在OSCC组织表达水平显著高于正常组织,且通过与糖酵解酶2(HK2)结合,促进了OSCC细胞的糖酵解过程。这一过程增加了细胞的能量产生,从而加速了肿瘤的增殖、迁移和侵袭。敲除AKR1B10发现,OSCC细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化(EMT)能力都受到抑制,这表明AKR1B10在这些过程中起到重要作用。

治疗口腔癌的标准程序是手术,并可结合放疗或化疗。尽管引入了新的诊断和治疗策略,口腔癌仍然具有预后差和生存率低的特点^[68]。一项临床研究^[69]表明,在OSCC肿瘤组织中AKR1B10的高表达与OSCC的肿瘤大小($P = 0.043$)、神经周围浸润($P = 0.012$)和复发($P = 0.001$)有关。AKR1B10的高表达与OSCC患者较差的总生存期和无病生存期显著相关。有研究^[70]检测了OSCC患者唾液AKR1B10水平,并和正常人进行对比。结果发现,OSCC患者的平均唾液AKR1B10水平显著高于正常人($P < 0.001$)。唾液AKR1B10水平较高($> 646 \text{ pg/mL}$)的OSCC患者的生存率明显低于唾液AKR1B10水平较低($\leq 646 \text{ pg/mL}$)的OSCC患者。这些研究都表明AKR1B10的高表达与口腔癌大小、TNM分期等相关。

4.3 其他肿瘤

AKR1B10在多个肿瘤中的发病机制已被广泛报道,但在子宫内膜癌中仅进行了简要研究,有研究团队为阐明AKR1B1和AKR1B10作为子宫内膜癌组织生物标志物的潜力,采用免疫组化检测101例特征明确的子宫内膜样癌患者和12例浆液性子宫内膜癌患者组织两者水平,并与临床病理资料进行了比较。结果发现,与子宫内膜样子宫内膜癌相比,在邻近的非肿瘤性子宫内膜组织中发现AKR1B1和AKR1B10的免疫组化水平显著增高。在免疫组化AKR1B1和AKR1B10水平较高的患者中观察到更好的生存趋势^[71]。上述表明,AKR1B1和AKR1B10在子宫内膜样子宫内膜癌中发挥保护作用,并显示出作为预后生物标志物的潜力。

免疫疗法为胃癌(gastric carcinoma, GC)患者带来了新的希望。探索GC中的免疫浸润模式和关键分子对于优化免疫疗法的疗效至关重要。有研究^[34]表明,M2巨噬细胞极化是GC中的主要免疫浸润模式。低AKR1B10表达诱导M2巨噬细胞极化并促进GC的恶性转化。AKR1B10与GC患者的预后密切相关,有多项研究^[69,72-73]显示,AKR1B10低可以作为胃癌良好预后指标。

AKR1B10与结直肠癌也有一定关系。有研究团

队通过烟草特异性亚硝胺(NNK)暴露的结直肠癌(colorectal cancer, CRC)细胞模型和TCGA数据库分析,筛选出102个吸烟相关差异基因,并建立了一个由AKR1B10、CALB2、PLAC1和GNA15组成的四基因标志物,用于预测吸烟CRC患者的预后。其中,AKR1B10被确认为核心基因,其低表达与CRC不良预后显著相关。实验表明,NNK抑制AKR1B10表达,激活Wnt通路(上调N-Cadherin、 β -Catenin等,下调E-Cadherin),从而增强CRC细胞的增殖、迁移和侵袭能力;而过表达AKR1B10可逆转这一效应。研究为吸烟相关CRC的预后评估和靶向治疗提供了新标志物和潜在靶点,强调了AKR1B10在抑制NNK诱导的CRC进展中的抑癌作用^[74]。

也有不少有关AKR1B10与肺癌研究,AKR1B10的高表达与非小细胞肺癌对化疗药物的耐药性有关,有研究^[75]通过靶向AKR1B10发现,使用Epalrestat(一种口服AKR1B10抑制剂)可以克服非小细胞肺癌患者对标准化疗的耐药性。此外,AKR1B10的表达增加还与化疗后肿瘤细胞的增殖和侵袭能力增强有关^[76]。其中包括AKR1B10增强的Warburg效应促进肺癌源性脑转移对培美曲塞的获得性耐药的研究^[77]。综上,AKR1B10在许多肿瘤都存在它的身影,说明其潜在的意义。

5 总 结

尽管现代医学技术的革新和检测手段的升级显著提升了肿瘤诊疗水平,但恶性肿瘤的高转移率和异质性仍导致临床治疗面临生存率提升缓慢、耐药频发等严峻挑战。深入解析肿瘤演进机制并筛选关键调控靶点,已成为改善早诊效率和治疗应答率的核心突破口。AKR1B10是一种醛酮还原酶,可以通过防止细胞毒性和调节异戊二烯、视黄酸和脂质代谢来维持细胞稳态。确定AKR1B10参与肿瘤疾病发生和发展的途径并阐明其机制有助于提高这些疾病的诊断和治疗。一些研究人员已经研究了AKR1B10在肿瘤中的作用,并推测AKR1B10可能通过不同的机制发挥作用,如NF- κ B、MAPK、PI3K/Akt信号通路。此外,AKR1B10也可能通过调节视黄醇有关代谢,对肿瘤发生产生一定影响。尽管AKR1B10在多种恶性肿瘤中的异常表达已被广泛报道,但其在肿瘤发生发展中的具体分子机制仍存在诸多未解之谜。现有研究表明,该酶可能通过调控细胞代谢重编程、氧化应激反应及信号通路活化等过程参与肿瘤进程,但其特异性作用靶点和精确调控网络尚未完全阐明,进一步揭示AKR1B10的表达调控机制及其与肿瘤恶性表型的因果关系,不仅可

为阐明肿瘤发生发展的分子基础提供新视角,更重要的是,其相关研究成果有望转化为临床应用,即通过开发基于AKR1B10的早期诊断生物标志物、设计特异性抑制剂克服化疗耐药等策略,最终实现肿瘤精准诊疗体系的优化升级。

[参考文献]

- [1] LUO Q K, LIU P, YU P F, *et al.* Cancer stem cells are actually stem cells with disordered differentiation: the monophyletic origin of cancer[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(4): 827-838. DOI:10.1007/s12015-023-10508-2.
- [2] LV H, YANG M, ZHU J G. Research progress of PD 1/PD L1 inhibitors in the treatment of urological tumors[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2024, 24(11): 1104-1115. DOI: 10.2174/0115680096278251240108152600.
- [3] ZHAO M, ZHANG Y Y, MIAO J, *et al.* An activatable phototheranostic probe for anti-hypoxic type I photodynamic- and immuno-therapy of cancer[J/OL]. *Adv Mater*, 2024, 36(4): e2305243[2025-01-20]. <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.202305243>. DOI:10.1002/adma.202305243.
- [4] YIN W, WANG J, JIANG L, *et al.* Cancer and stem cells[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2021, 246(16): 1791-1801. DOI: 10.1177/15353702211005390.
- [5] SHANBHAG A P, BHOWMIK P. Cancer to cataracts: the mechanistic impact of aldo-keto reductases in chronic diseases[J]. *Yale J Biol Med*, 2024, 97(2): 179-204. DOI:10.59249/VTBV6559.
- [6] HITEFIELD N L, MACKAY S, HAYS L E, *et al.* Differential activation of NRF2 signaling pathway in renal-cell carcinoma caki cell lines[J/OL]. *Biomedicines*, 2023, 11(4): 1010[2025-01-20]. <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/4/1010>. DOI: 10.3390/biomedicines11041010.
- [7] WANG Z X, PEI Y X, LI W W, *et al.* Clinical value of AKR1B10 in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2022, 17(12): e0279591[2025-01-20]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0279591>. DOI:10.1371/journal.pone.0279591.
- [8] DING Y, BIAN T T, LI Q Y, *et al.* A new risk model for CSTA, FAM83A, and MYCT1 predicts poor prognosis and is related to immune infiltration in lung squamous cell carcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(11): 7705-7725.
- [9] ZHOU J Z, JIANG G Q, XU E W, *et al.* Identification of *SRXN1* and *KRT6A* as key genes in smoking-related non-small-cell lung cancer through bioinformatics and functional analyses[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 11: 810301[2025-01-20]. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.810301/full>. DOI: 10.3389/fonc.2021.810301.
- [10] KONG D M, WU Y Y, TONG B H, *et al.* CHES1 modulated tumorigenesis and senescence of pancreas cancer cells through repressing AKR1B10[J/OL]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2024, 1870(6): 167214[2025-01-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S09255443924002035?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.bbdis.2024.167214.
- [11] ZENG Y Q, LI J, GUO W Y, *et al.* AKR1B10 protects against UVC-

- induced DNA damage in breast cancer cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(6): 726-738. DOI:10.1093/abbs/gmab045.
- [12] WEI S, LIU W W, XU M X, *et al.* Cathepsin F and Fibulin-1 as novel diagnostic biomarkers for brain metastasis of non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(12): 1795-1805. DOI: 10.1038/s41416-022-01744-3.
- [13] BOICHOT V, MENETRIER F, SALIOU J M, *et al.* Characterization of human oxidoreductases involved in aldehyde odorant metabolism [J/OL]. *Sci Rep*, 2023, 13: 4876[2025-01-20]. <https://www.nature.com/articles/s41598-023-31769-4>. DOI:10.1038/s41598-023-31769-4.
- [14] CAI J Z, YANG J, CHEN X M, *et al.* Melatonin ameliorates trimethyltin chloride-induced cardiotoxicity: The role of nuclear xenobiotic metabolism and Keap1-Nrf2/ARE axis-mediated pyroptosis[J]. *Biofactors*, 2022, 48(2): 481-497. DOI: 10.1002/biof.1787.
- [15] HIROSAWA K, FUJIOKA H, MORINAGA G, *et al.* Quantitative analysis of mRNA and protein expression levels of aldo-keto reductase and short-chain dehydrogenase/reductase isoforms in the human intestine[J]. *Drug Metab Dispos*, 2023, 51(12): 1569-1577. DOI:10.1124/dmd.123.001402.
- [16] LIU R Q, ZHENG S Y, YANG C Y, *et al.* Prognostic value of aldo-keto reductase family 1 member B10 (AKR1B10) in digestive system cancers: a meta-analysis[J/OL]. *Medicine*, 2021, 100(14): e25454[2025-01-02]. https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/04090/prognostic_value_of_aldo_keto_reductase_family_1.97.aspx. DOI:10.1097/MD.00000000000025454.
- [17] YE X, WANG T, ZHONG L Y, *et al.* Aldo-keto reductase 1B10 as a carcinogenic but not a prognostic factor in colorectal cancer[J]. *J Cancer*, 2024, 15(6): 1657-1667. DOI:10.7150/jca.91064.
- [18] LIU J X, BAN H Y, LIU Y F, *et al.* The expression and significance of AKR1B10 in laryngeal squamous cell carcinoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18228[2025-01-02]. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-97648-y>. DOI:10.1038/s41598-021-97648-y.
- [19] YOSHIOKA H, UETA M, FUKUOKA H, *et al.* Alteration of gene expression in pathological keratinization of the ocular surface[J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(6): 37[2025-01-02]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2793793>. DOI: 10.1167/iovs.65.6.37.
- [20] ZHAO Y Y, ZHANG M M, LI H P, *et al.* Aldo-keto reductase 1B: much learned, much more to do[J]. *hLife*, 2024, 2(4): 154-178. DOI:10.1016/j.hlife.2023.12.002.
- [21] ZHU L, XIONG L, HUANG J S, *et al.* A combination of all-trans retinoic acid derivative and COX-2 inhibitor has anticancer effects in human pharyngeal carcinoma cells[J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21664[2025-01-02]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844023088722?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.heliyon.2023. e21664.
- [22] DOGAN M. Analysis of the mechanisms underlying the anticancer and biological activity of retinoic acid and chitosan nanoparticles containing retinoic acid[J/OL]. *Med Oncol*, 2024, 41(11): 251[2025-01-02]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-024-02512-4>. DOI:10.1007/s12032-024-02512-4.
- [23] SHEN Y, HUANG J J, JIA L, *et al.* Bioinformatics and machine learning driven key genes screening for hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Biochem Biophys Rep*, 2023, 37: 101587[2025-01-02]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405580823001681?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.bbrep.2023.101587.
- [24] SYAMPRASAD N P, JAIN S, RAJDEV B, *et al.* Aldose reductase and cancer metabolism: the master regulator in the limelight[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 211: 115528[2025-01-02]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295223001193?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.bcp.2023.115528.
- [25] BANERJEE S. Aldo keto reductases AKR1B1 and AKR1B10 in cancer: molecular mechanisms and signaling networks[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1347: 65-82. DOI:10.1007/5584_2021_634.
- [26] FUJII J, HOMMA T, MIYATA S, *et al.* Pleiotropic actions of aldehyde reductase (AKR1A)[J/OL]. *Metabolites*, 2021, 11(6): 343 [2025-01-02]. <https://www.mdpi.com/2218-1989/11/6/343>. DOI: 10.3390/metabo11060343.
- [27] CAO Y J, FAN L, LI L K, *et al.* Propofol suppresses cell proliferation in gastric cancer cells through NRF2-mediated polyol pathway[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2022, 49(2): 264-274. DOI:10.1111/1440-1681.13595.
- [28] ENDO S, MATSUNAGA T, NISHINAKA T. The role of AKR1B10 in physiology and pathophysiology[J/OL]. *Metabolites*, 2021, 11 (6): 332[2025-01-02]. <https://www.mdpi.com/2218-1989/11/6/332>. DOI:10.3390/metabo11060332.
- [29] OHASHI T, IDOGAWA M, SASAKI Y, *et al.* AKR1B10, a transcriptional target of p53, is downregulated in colorectal cancers associated with poor prognosis[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(12): 1554-1563. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-13-0330-T.
- [30] ZU X Y, YAN R L, PAN J S, *et al.* Aldo-keto reductase 1B10 protects human colon cells from DNA damage induced by electrophilic carbonyl compounds[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(1): 118-129. DOI:10.1002/mc.22477.
- [31] ROBINSON K, CAO Z, DELFINO K, *et al.* Impact of cytotoxic chemotherapy on aldo-keto reductase family 1 member B10 expression[J/OL]. *J Int Med Res*, 2023, 51(6): 3000605231179317 [2025-01-02]. <https://sage.cnpereading.com/paragraph/article/?doi=10.1177/03000605231179317>. DOI:10.1177/03000605231179317.
- [32] CUBILLOS-ANGULO J M, FUKUTANI E R, CRUZ L A B, *et al.* Systems biology analysis of publicly available transcriptomic data reveals a critical link between AKR1B10 gene expression, smoking and occurrence of lung cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0222552[2025-01-02]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0222552>. DOI:10.1371/journal.pone.0222552.
- [33] JUNG Y J, LEE E H, LEE C G, *et al.* AKR1B10-inhibitory *Selaginella tamariscina* extract and amentoflavone decrease the growth of A549 human lung cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 202: 78-84. DOI:10.1016/j.jep.2017.03.010.
- [34] WU Y, HAO Y J, ZHUANG Q X, *et al.* AKR1B10 regulates M2 macrophage polarization to promote the malignant phenotype of gastric cancer[J/OL]. *Biosci Rep*, 2023, 43(10): BSR20222007 [2025-01-02]. <https://portlandpress.com/bioscierep/article/43/10/BSR20222007/232873/AKR1B10-regulates-M2-macrophage-polarization-to>. DOI:10.1042/BSR20222007.
- [35] RUIZ F X, PARÉS X, FARRÉS J. Perspective on the structural basis for human aldo-keto reductase 1B10 inhibition[J/OL].

- Metabolites, 2021, 11(12): 865[2025-01-02]. <https://www.mdpi.com/2218-1989/11/12/865>. DOI:10.3390/metabo11120865.
- [36] BÜKÜM N, NOVOTNÁ E, MORELL A, *et al.* Inhibition of AKR1B10-mediated metabolism of daunorubicin as a novel off-target effect for the Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor dasatinib[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114710[2025-01-02]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295221003269?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.bcp.2021.114710.
- [37] GUO Q, JIN Y Z, CHEN X Y, *et al.* NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53[2025-01-05]. <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01757-9>. DOI:10.1038/s41392-024-01757-9.
- [38] THOMS H C, STARK L A. The NF- κ B nucleolar stress response pathway[J/OL]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1082[2025-01-06]. <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/9/1082>. DOI: 10.3390/biomedicines9091082.
- [39] LIU C, SHI L, LI W, *et al.* AKR1B10 accelerates the production of proinflammatory cytokines *via* the NF- κ B signaling pathway in colon cancer[J]. *J Mol Histol*, 2022, 53(5): 781-791. DOI:10.1007/s10735-022-10093-7.
- [40] LIU X T, HU Z, QU J Y, *et al.* AKR1B10 confers resistance to radiotherapy *via* FFA/TLR4/NF- κ B axis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(3): 756-767. DOI:10.7150/ijbs.52927.
- [41] GUO M, WANG T, GE W J, *et al.* Role of AKR1B10 in inflammatory diseases[J/OL]. *Scand J Immunol*, 2024, 100(2): e13390[2025-01-05]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sji.13390>. DOI:10.1111/sji.13390.
- [42] LI Y, PENG B, LI Y, *et al.* miR-203a-3p/153-3p improves cognitive impairments induced by ischemia/reperfusion *via* blockade of SRC-mediated MAPK signaling pathway in ischemic stroke[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2022, 358: 109900[2025-01-06]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279722001053?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.cbi.2022.109900.
- [43] SUN N, MA S, JIN L X, *et al.* Unveiling the anticancer mechanism of *Echinops davuricus*: isolation and evaluation of AKR1B10 inhibitors[J/OL]. *Chem Biodivers*, 2024, 21(4): e202302053[2025-01-06]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.202302053>. DOI: 10.1002/cbdv.202302053.
- [44] LIU T W, GUO Y H, ZHAO J X, *et al.* Systems pharmacology and verification of ShenFuHuang formula in zebrafish model reveal multi-scale treatment strategy for septic syndrome in COVID-19[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 584057[2025-01-06]. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2020.584057/full>. DOI: 10.3389/fphar.2020.584057.
- [45] QU J Y, LI J, ZHANG Y M, *et al.* AKR1B10 promotes breast cancer cell proliferation and migration *via* the PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway[J/OL]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 163[2025-01-02]. <https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-021-00677-3>. DOI:10.1186/s13578-021-00677-3.
- [46] HUANG C F, CAO Z, MA J, *et al.* AKR1B10 activates diacylglycerol (DAG) second messenger in breast cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(10): 1300-1310. DOI:10.1002/mc.22844.
- [47] LIU Y H, KONG H B, CAI H P, *et al.* Progression of the PI3K/Akt signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1238782[2025-01-17]. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1238782/full>. DOI:10.3389/fphar.2023.1238782.
- [48] TIAN K, DENG Y, LI Z P, *et al.* AKR1B10 inhibits the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells by regulating the PI3K/AKT pathway[J/OL]. *Oncol Lett*, 2023, 27(1): 18[2025-01-02]. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2023.14151>. DOI: 10.3892/ol.2023.14151.
- [49] BERENGUER M, DUESTER G. Retinoic acid, RARs and early development[J]. *J Mol Endocrinol*, 2022, 69(4): T59-T67. DOI: 10.1530/JME-22-0041.
- [50] KARAN B M, LITTLE K, AUGUSTINE J, *et al.* Aldehyde dehydrogenase and aldo-keto reductase enzymes: basic concepts and emerging roles in diabetic retinopathy[J/OL]. *Antioxidants*, 2023, 12(7): 1466[2025-01-07]. <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/7/1466>. DOI:10.3390/antiox12071466.
- [51] WU Y, QI Y B, BAI Y Q, *et al.* LncRNA 1700020114Rik promotes AKR1B10 expression and activates Erk pathway to induce hepatocyte damage in alcoholic hepatitis[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 374[2025-01-07]. <https://www.nature.com/articles/s41420-022-01135-w>. DOI:10.1038/s41420-022-01135-w.
- [52] HUANG Z N, YAN Y L, ZHU Z, *et al.* CBX7 suppresses urinary bladder cancer progression *via* modulating AKR1B10-ERK signaling[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 537[2025-01-07]. <https://www.nature.com/articles/s41419-021-03819-0>. DOI:10.1038/s41419-021-03819-0.
- [53] WANG Z R, KONG L J, ZHANG R, *et al.* Serum aldo-keto reductase family 1 member B10 (AKR1B10) as a potential biomarker for diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2024, 11: 131-143. DOI:10.2147/JHC.S443006.
- [54] XIE C, YE X, ZENG L, *et al.* Serum AKR1B10 as an indicator of unfavorable survival of hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(10): 1030-1042. DOI:10.1007/s00535-023-02011-9.
- [55] YE X, LI C, ZU X, *et al.* A large-scale multicenter study validates aldo-keto reductase family 1 member B10 as a prevalent serum marker for detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019, 69(6): 2489-2501. DOI:10.1002/hep.30519.
- [56] ZHU R, XIAO J, LUO D, *et al.* Serum AKR1B10 predicts the risk of hepatocellular carcinoma - A retrospective single-center study[J]. *Gastroenterol Y Hepatol Engl Ed*, 2019, 42(10): 614-621. DOI: 10.1016/j.gastre.2019.06.007.
- [57] WU T G, KE Y, TANG H R, *et al.* Fidarestat induces glycolysis of NK cells through decreasing AKR1B10 expression to inhibit hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 23: 420-431. DOI:10.1016/j.omto.2021.06.005.
- [58] TAN C, ZENG X, GUO X, *et al.* A novel lncRNA lncRNA-4045 promotes the progression of hepatocellular carcinoma by affecting the expression of AKR1B10[J]. *Dig Dis Sci*, 2024, 69(7): 2502-2521. DOI:10.1007/s10620-024-08383-z.
- [59] ORITA N, KAWAGUCHI K, HONDA M, *et al.* Aldo-keto reductase family 1 member B10 is regulated by nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 674: 133-139. DOI:10.1016/j.bbrc.2023.06.093.

- [60] MA L N, MA Y, LUO X, *et al.* AKR1B10 expression characteristics in hepatocellular carcinoma and its correlation with clinicopathological features and immune microenvironment[J/OL]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 12149[2025-01-07]. <https://www.nature.com/articles/s41598-024-62323-5>. DOI:10.1038/s41598-024-62323-5.
- [61] LU J, KANG T, ZHANG Z. Diagnostic value of aldo-keto reductase family 1 member B10 in human nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Mol Clin Oncol*, 2023, 19(5): 89[2025-01-10]. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2023.2685>. DOI:10.3892/mco.2023.2685.
- [62] 张峻峥, 李海亮, 樊宏, 等. 老年鼻咽癌EB病毒感染及其对癌组织 MUC16 和 AKR1B10 表达的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(14): 2148-2151. DOI:10.11816/cn.ni.2023-222043.
- [63] GUO Y, LUO W, HU Z, *et al.* Low expression of Aldo-keto reductase 1B10 is a novel independent prognostic indicator for nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Cell Biosci*, 2016, 6: 18[2025-01-10]. <http://www.celandbioscience.com/content/6/1/18>. DOI: 10.1186/s13578-016-0082-x.
- [64] HE Y C, SHEN Y, CAO Y, *et al.* Overexpression of AKR1B10 in nasopharyngeal carcinoma as a potential biomarker[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(1): 127-135. DOI:10.3233/CBM-150548.
- [65] CARUNTU A, CARUNTU C. Recent advances in oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *J Clin Med*, 2022, 11(21): 6406[2025-01-10]. <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/21/6406>. DOI: 10.3390/jcm11216406.
- [66] RAI P, NG A, INTEKHAB I, *et al.* Oral cancer in Asia-a systematic review[J/OL]. *Adv Oral Maxillofac Surg*, 2022, 8: 100366[2025-01-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667147622001169>. DOI:10.1016/j.adoms.2022.100366.
- [67] CAI Y, LI H, XIE D, *et al.* AKR1B10 accelerates glycolysis through binding HK2 to promote the malignant progression of oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 132[2025-01-10]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-024-00996-0>. DOI:10.1007/s12672-024-00996-0.
- [68] UMAPATHY V R, NATARAJAN P M, SWAMIKANNU B. Review of the role of nanotechnology in overcoming the challenges faced in oral cancer diagnosis and treatment[J/OL]. *Molecules*, 2023, 28(14): 5395[2025-01-12]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/14/5395>. DOI:10.3390/molecules28145395.
- [69] FANG C Y, LIN Y H, CHEN C L. Overexpression of AKR1B10 predicts tumor recurrence and short survival in oral squamous cell carcinoma patients[J]. *J Oral Pathol Med*, 2019, 48(8): 712-719. DOI:10.1111/jop.12891.
- [70] BASTÍAS D, MATURANA A, MARÍN C, *et al.* Salivary biomarkers for oral cancer detection: an exploratory systematic review[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2634[2025-01-19]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/5/2634>. DOI:10.3390/ijms25052634.
- [71] HOJNIK M, FRKOVIĆ GRAZIO S, VERDENIK I, *et al.* AKR1B1 and AKR1B10 as prognostic biomarkers of endometrioid endometrial carcinomas[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3398[2025-01-12]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/14/3398>. DOI: 10.3390/cancers13143398.
- [72] AHMED S M U, JIANG Z N, ZHENG Z H, *et al.* AKR1B10 expression predicts response of gastric cancer to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 773-780. DOI:10.3892/ol.2018.9705.
- [73] YAO H B, XU Y, CHEN L G, *et al.* AKR1B10, a good prognostic indicator in gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(3): 318-324. DOI:10.1016/j.ejso.2013.12.014.
- [74] JIANG M, ZHANG X, HUANG H, *et al.* A novel four-gene biomarker for tobacco smoking-induced colorectal cancer progression[J]. *Nicotine Tob Res*, 2024, 26(10): 1286-1295. DOI: 10.1093/ntr/ntae077.
- [75] SUVILESH K N, MANJUNATH Y, NUSSBAUM Y I, *et al.* Targeting AKR1B10 by drug repurposing with epalrestat overcomes chemoresistance in non-small cell lung cancer patient-derived tumor organoids[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(17): 3855-3867. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-3980.
- [76] JANG T H, LIN S C, YANG Y Y, *et al.* The role of AKR1B10 in lung cancer malignancy induced by sublethal doses of chemotherapeutic drugs[J/OL]. *Cancers*, 2024, 16(13): 2428[2025-01-18]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/13/2428>. DOI: 10.3390/cancers16132428.
- [77] DUAN W, LIU W, XIA S, *et al.* Warburg effect enhanced by AKR1B10 promotes acquired resistance to pemetrexed in lung cancer-derived brain metastasis[J/OL]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 547[2025-01-20]. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-023-04403-0>. DOI: 10.1186/s12967-023-04403-0.

[收稿日期] 2024-08-31

[修回日期] 2025-03-24

[本文编辑] 郁晓路