

双功能酶 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-双磷酸酶 4 (PFKFB4) 在肿瘤中的作用与研究进展

余朝军 赵宁辉

摘要 即使微环境中氧气充足,肿瘤细胞仍以较高的糖酵解率来代谢葡萄糖,这种独特的代谢方式称为有氧糖酵解(Warburg效应)。这种肿瘤细胞的代谢重编程可诱导肿瘤细胞中代谢酶系和代谢方式的改变。代谢酶 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-双磷酸酶(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatases,PFKFB)家族成员是果糖-2,6-二磷酸(F-2,6-BP)的最强变构激活剂,F-2,6-BP可变构激活糖酵解反应的关键酶磷酸果糖激酶-1(PFK-1),控制糖酵解通量,影响肿瘤生长。PFKFB4在多种肿瘤中过表达,是癌细胞生存和生长所必需的。本文综述了肿瘤进展中 PFKFB4 在糖酵解及糖酵解以外的功能,并讨论了靶向 PFKFB4 治疗的研究进展。

关键词 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 4 糖酵解 代谢重编程 肿瘤

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.038

为满足恶性增殖对能量和营养物质的需求,肿瘤细胞在适应微环境、生存和增殖方面表现出异常的可塑性。肿瘤微环境中的癌细胞和其他细胞的代谢重编程满足了这些要求,这对于肿瘤的生存和增殖是必不可少的。肿瘤细胞代谢重编程包括:葡萄糖以有氧酵解为主,氧化磷酸化减弱;磷酸戊糖代谢途径增强、谷氨酰胺分解代谢活跃、脂代谢异常等诸多方面。代谢重编程涉及肿瘤微环境中癌基因、肿瘤抑制因子、生长因子和局部因素之间的复杂相互作用。这些因素可诱导间质细胞和肿瘤细胞中代谢酶系和代谢方式的改变,如与 Warburg 效应相适应的代谢酶系,葡萄糖转运蛋白(GLUTs)及糖酵解限速酶如己糖激酶(HK)、磷酸果糖激酶(PFK)、丙酮酸激酶(PK)、乳酸脱氢酶A(LDHA)等关键酶的活性与蛋白质表达水平在肿瘤细胞中有着不同程度的上调^[1]。这些酶系和代谢方式改变满足了肿瘤细胞快速生长和增殖的需求,一方面弥补了糖酵解途径产能低效的缺点并为细胞的合成代谢提供了丰富的底物;另一方面在肿瘤的转移及免疫等方面发挥着重要作用。如糖酵解增强使乳酸大量生成并释放到细胞外,而乳酸能够作为能源底物直接参与三羧酸循环,帮助肿瘤细胞逃脱免疫伤害,促进肿瘤细胞的侵袭^[2,3]。代谢酶 6-磷酸

果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 4(PFKFB4)被证明在胶质母细胞瘤、胃癌、胰腺癌、膀胱癌、前列腺小细胞神经内分泌癌(SCNC)等多种人类肿瘤中存在表达增加^[4~10]。本文综述了 PFKFB4 在肿瘤发生、发展和代谢中的作用及其调控与受控机制,并阐述了其在靶点治疗中的研究进展。无论是直接针对该同工酶或间接抑制它的激活因子,都可能是治疗恶性肿瘤一种很有前途的方法。

一、PFKFB4 的结构与基因定位

6-磷酸果糖激酶-1/果糖-1,6-二磷酸酶(PFK1/FBPase1)同工酶催化的果糖-6-磷酸/果糖-1,6-二磷酸(F-6-P/F-1,6-BP)循环在控制糖酵解速率方面起着关键作用,其活性受果糖-2,6-二磷酸(F-2,6-BP)调节^[11]。双功能酶家族 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶(PFK-2/FBPase-2, PFKFB)调节 F-2,6-BP 合成。PFKFB 作为一个二聚体,包括两个结构域:主要的 α/β 域和一小的结构域,目前的研究发现有 PFKFB1~4 种同工酶,分别由不同的基因 PFKFB1~4 编码,所有同工酶均含有高度保守的核心结构,广泛存在于各种生物细胞中,在体内 4 种同工酶均由缺氧诱导。因 PFK-2 和 FBPase-2 处于一条单一的多肽链上,所以其是一个双重功能的酶,PFK-2 催化 F-6-P,在 Mg^{2+} 与 ATP 的参与下合成 F-2,6-BP,另一方面后者经 FBPase-2 催化又可降解产生 F-6-P 及磷酸。催化反应位点在该同型二聚体蛋白质的同一多肽链上发生,PFK-2 催化的活性部位在该酶亚基的 N 末

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660418)

作者单位:650000 昆明医科大学第二附属医院功能神经外科(神外二病区)

通讯作者:赵宁辉,电子信箱:zhaoninghui@hotmail.com

端区域,而 FB Pase - 2 则在 C 末端区域,其同工酶的一个特性在于 PFK - 2/FB Pase - 2 活性比。

PFKFB4 是双功能酶 PFKFB 家族蛋白之一,在人类中由 PFKFB4 基因编码,包含有 14 个外显子和 13 个内含子,最初是从人睾丸 cDNA 文库分离出来的 PFK - 2/FB Pase - 2 同工酶基因,位于 3 号染色体, p21 - p22 区,开放阅读框架长 1410bp,编码 469 个氨基酸,相对分子质量为 54000^[12]。既往认为,PFKFB4 同时具有激酶和磷酸酶活性的主要生物学功能,即合成(激酶/PFK - 2)和水解(磷酸酶/FB Pase - 2)糖酵解信号分子 F - 2,6 - BP,通过调控细胞内的糖酵解水平,进而控制肿瘤的生长。目前越来越多的研究发现 PFKFB4 在多种肿瘤中的过表达还与肿瘤的发生、发展及某些肿瘤的预后相关,如 PFKFB4 高表达预示原发性胶质母细胞瘤和浸润性膀胱癌患者预后不良^[8]。

二、PFKFB4 在肿瘤糖酵解中的调节作用

肿瘤细胞的糖酵解通量通过不同酶促反应的微调来进行,使葡萄糖衍生的碳单元能够进入其他合成代谢途径,如核苷酸和蛋白质的生物合成。PFKFB4 由缺氧诱导,是缺氧诱导的糖酵解反应所必需的^[4]。PFKFB4 的相对激酶和磷酸酶活性可以适应肿瘤微环境不断变化的需要。肿瘤细胞中的葡萄糖主要通过糖酵解或磷酸戊糖途径被利用,所以将其分流到这两种途径中以平衡合成代谢和氧化还原稳态,是确保肿瘤无限增殖和逃避凋亡的关键。肿瘤细胞中 PFKFB4 最重要功能之一就是通过糖酵解的变构调节来调控糖酵解和磷酸戊糖途径代谢通量。研究表明,PFKFB4 将葡萄糖代谢中间体转移到各种癌细胞的磷酸戊糖途径(PPP),在管理活性氧(ROS)积累方面发挥了关键作用^[13~15]。

在前列腺癌中 PFKFB4 通过平衡糖酵解活性和抗氧化产物,维持细胞的氧化还原平衡^[6]。一项两种前列腺癌糖代谢差异的研究中发现,PFKFB4 在良性前列腺组织中的表达低于腺癌,在小细胞神经内分泌癌(SCNC)中表达明显高于腺癌,而 SCNC 比腺癌表现出更明显的糖酵解效应^[7,16]。CD44 是糖代谢的关键调控因子,SCNC 细胞的 CD44 敲除降低了 PFKFB4 的 mRNA 和蛋白水平及糖酵解作用。转移性前列腺癌细胞中 PFKFB4 mRNA 的表达高于原发肿瘤,通过 RNAi 的无偏性筛选表明,PFKFB4 基因敲除可阻断前列腺癌细胞的生长,并引起前列腺癌异种移植瘤的消退,证实前列腺癌细胞依赖 PFKFB4 而生

存^[6]。进一步研究发现前列腺癌细胞中 PFKFB4 的下调是通过破坏 PPP,导致 ROS 的积累和自噬诱导。

选择性沉默 PFKFB4 增加了前列腺癌细胞中果糖 - 2,6 - 二磷酸的浓度,表明其在前列腺癌细胞中主要发挥磷酸酶作用,将葡萄糖 - 6 - 磷酸转移到 PPP。由此可见,PFKFB4 通过减少前列腺癌细胞中果糖 - 2,6 - 二磷酸水平,使葡萄糖 - 6 - 磷酸导向 PPP,降低了糖酵解途径活性,使 NADPH 和谷胱甘肽水平升高,最终减少肿瘤细胞的氧化应激和死亡,避免前列腺癌细胞的凋亡,促进肿瘤的生长。p53 缺陷的结肠癌中,癌细胞也高度依赖于 PFKFB4 同工酶的功能。对于 p53 缺失肿瘤细胞,PFKFB4 维持着葡萄糖用于能量产生与抗氧化剂合成之间的平衡,是肿瘤细胞存活必需的^[13]。p53 缺失的癌细胞中 PFKFB4 缺失也会破坏 PPP,导致细胞生物合成活性的破坏和 ROS 的增加。但在野生型 p53 细胞中没有观察到这种效应,也间接表明了 p53 调节 PFKFB4 的表达,并且 p53 缺陷的癌细胞高度依赖于该酶的功能。相反,在其他类型转化细胞和肿瘤中 PFKFB4 的表达对于合成果糖 - 2,6 - 二磷酸又是肿瘤细胞糖代谢重新编程所必需的,所以对 PFKFB4 的酶活性和调节需要具体分析,以确定其作为 FB Pase - 2 的潜在作用^[6,13]。

肺腺癌 H460 细胞中沉默 PFKFB4 降低了低氧诱导的糖酵解通量,抑制癌细胞在低氧条件下的增殖和存活^[17]。肝细胞肝癌(HCC)中过氧化物酶增殖激活受体 γ (pPAR γ) 磷酸化可以直接激活 PFKFB4 的表达,从而增强 HCC 中葡萄糖的利用和糖酵解,促进细胞增殖^[18]。脑胶质瘤干细胞(CSCs)中,PFKFB4 的敲除降低了乳酸分泌和 ATP 水平,导致大量细胞死亡,表明 PFKFB4 对维持脑 CSCs 的干性可能至关重要^[8]。

这些结果表明 PFKFB4 在肿瘤生长和进展中有着关键功能,但对于 PFKFB4 调控糖酵解和 PPP 通量的具体机制尚不完全明确。近年来一项乳腺癌研究中,Dasgupta 等^[15]研究发现 PFKFB4 磷酸化激活致癌转录因子 SRC - 3 会导致转酮酶的上调。这一发现解释了一些肿瘤细胞中 PFKFB4 过表达对糖代谢的影响,如 PPP 的关键非氧化酶的转录以及糖酵解中间体向 PPP 非氧化性臂的重定向。

三、PFKFB4 在肿瘤细胞中糖酵解以外的功能

随着糖酵解研究的深入,发现糖酵解酶在各种生理或病理过程中还发挥了调控糖酵解以外的功能及作用^[19]。近年来研究发现,除了公认的在有氧糖酵

解,生物合成和氧化还原稳态中的作用外,PFKFB4还参与了转录调节、细胞周期进程、自噬和肿瘤转移等过程。

近年来代谢酶研究的一个重大发现是一些代谢酶可作为蛋白激酶参与肿瘤的转录调控,例如丙酮酸激酶 M2(PKM2)^[20]。PKM2 在 Thr11 磷酸化组蛋白 H3 调控基因转录。此外,PKM2 还通过磷酸化许多非组蛋白,如 Bub3,肌球蛋白轻链 2 和 PAK2 等,调节肿瘤的有丝分裂和细胞骨架等生物学过程。一项乳腺癌的研究揭示了 PFKFB4 作为蛋白激酶的新功能^[15]。在乳腺实体恶性肿瘤中,PFKFB4 表达明显高于非恶性组织。PFKFB4 被发现可作为蛋白激酶磷酸化致癌类固醇受体辅激活因子-3(SRC-3),增强其转录活性,以驱动乳腺癌进程。SRC-3 是前列腺、乳腺和卵巢肿瘤为介导激素依赖性基因表达而激活的一种转录辅激活因子。通过抑制 PFKFB4 或磷酸化缺陷型突变体 SRC-3 的异位表达,可抑制 SRC-3 介导的转录。PFKFB4 或 SRC-3 沉默抑制了乳腺肿瘤的生长和转移。

研究表明 PFKFB4 通过从 ATP 转移磷酸基团来磷酸化 Ser857 上 SRC-3 的 CBP 相互作用结构域,从而增加 SRC-3 活性。Ser857 位点的磷酸化促进 SRC-3 与 ATF4 的结合,并募集到靶基因转酮酶(TKT),TKT 介导了非氧化性 PPP 和嘌呤的合成。此外,SRC-3 还上调腺苷一磷酸脱氢酶-1(AMPD1)和黄嘌呤脱氢酶(XDH),它们直接或间接参与嘌呤合成代谢。PFKFB4 或 SRC-3 的沉默不仅会减少细胞内核糖体-5p 的数量,还降低了高糖酵解乳腺癌细胞中嘌呤核苷酸及腺苷,黄嘌呤和鸟嘌呤等中间代谢物的浓度。这些结果与前面研究证明的 PFKFB4 对于癌细胞 PPP 至关重要的结论一致。因此,PFKFB4 可通过代谢和转录调控 PPP 途径,促进葡萄糖的利用。此外,PFKFB4 在 Ser857 上对 SRC-3 的磷酸化也在雌二醇和葡萄糖存在下促进了雌激素受体活性。由此证明 PFKFB4 通过刺激 SRC-3 促进肿瘤侵袭性和转移性,将糖代谢与转录激活联系起来。但 Goncalves 等^[21]研究也指出 PFKFB4 作为蛋白激酶的新特性需要更多深入的研究来证实,因为尚不清楚 PFKFB4 是否直接磷酸化 SRC-3,也可能是与 PFKFB4 结合的昆虫蛋白激酶介导了 SRC-3 的磷酸化。另一项乳腺癌的研究发现,PFKFB4 通过诱导透明质酸(HA)产生以 p38 依赖的方式促进乳腺癌转移,在体内和体外实验中 PFKFB4 都能增强乳腺癌细

胞的迁移和侵袭性。进一步研究发现 PFKFB4 对迁移的影响主要是通过诱导透明质酸酶 2(HAS2)的表达上调和 HA 的产生来介导,而促进乳腺癌细胞的转移。

为满足生物合成的需要,有效的代谢适应需要主动自噬降解细胞质的含量。自噬受各种应激刺激的调节,包括营养缺乏,氧化应激和缺氧,并且还与耐药性有关。由于 PFKFB4 在维持能量代谢和氧化还原稳态方面的作用,所以它可以在细胞环境中正向或负向调节自噬。PFKFB4 的缺失降低了进入 PPP 的流量,破坏了 NADPH 的生成,增强 ROS 水平以诱导自噬^[14]。p53 缺失的结肠癌细胞中,PFKFB4 的高磷酸酶活性使癌细胞免受过度氧化应激,PFKFB4 缺失减弱了生物合成活性,使细胞生物合成活性破坏和 ROS 增加,导致细胞死亡^[13]。一项小细胞肺癌(SCLC)细胞的研究发现,PFKFB4 受内皮酪氨酸激酶(Etk)的正向调控,并可与 Etk 直接结合。SCLC 细胞中 Etk 或 PFKFB4 的缺失降低了自噬活性。相反,PFKFB4 的高表达增加了化疗耐药,并且与 SCLC 患者较差的化疗反应及预后相关。但其 PFKFB4 调控自噬的机制尚不完全清楚,需要进一步研究 Etk 与 PFKFB4 之间的相互作用是如何调控耐药性 SCLC 细胞的自噬诱导。有研究发现 p62 蛋白的积累与肿瘤细胞自噬有关。在前列腺癌细胞中观察到若抑制 PFKFB4 可引起 p62 和 ROS 积累,增加了自噬通量^[14]。抗氧化剂和 PFKFB4 的联合抑制阻止了 p62 的积累,从而避免了自噬。因此,PFKFB4 表达是这些细胞中 ROS 解毒所必需的,没有它作为 ROS 的解毒反应可能刺激自噬。

四、PFKFB4 受多种因素的调节

目前普遍认为,调节 PFKFB4 基因表达的因素是肿瘤低氧微环境下缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)的调控机制^[5,8]。在几种乳腺癌细胞系中,缺氧环境下 PFKFB4 的表达均增加,并证实其由 HIF-1 α 诱导。对于缺氧诱导 PFKFB4 表达的机制,Minchenko 首先发现了缺氧诱导 PFKFB4 基因表达是由缺氧反应元件(HRE)介导的,HIF-1 α 与 PFKFB4 基因 5'-启动子区的 HRE 结合,从而诱导 PFKFB4 基因的转录。随后 Zhang 等在膀胱癌的研究中,从 PFKFB4 启动子区域的 5 个 HRE 缺氧反应元件中筛选出 HRE-D,并证明了 HRE-D 在膀胱癌细胞中被 HIF-1 α 反式激活。哺乳动物雷帕霉素受体蛋白(mTOR)信号通路的激活也以 HIF-1 α 依赖性方式上调 PFKFB4 转

录。

此外,PFKFB4 还受 myc 过度表达,ras 激活和 p53 功能丧失等多种致癌及抑癌信号通路的转录调控。例如,PFKFB4 的启动子有 p53 反应元件,基因的转录会直接受到野生型 p53 的抑制^[13]。p53 与启动子结合,通过组蛋白去乙酰化酶介导转录抑制,从而降低 PFKFB4 基因的表达。另外,在前列腺小细胞神经内分泌癌细胞中发现 PFKFB4 受到 CD44 的正向调控^[16]。

五、以 PFKFB4 作为肿瘤治疗策略的研究进展

与正常细胞比较,癌细胞必须保持较高的糖酵解速率,特别是对线粒体呼吸功能缺陷细胞,同时肿瘤细胞糖酵解的增强常与耐药性相关,因此抑制肿瘤细胞糖酵解成为杀死癌细胞和克服耐药性的有效方法。PFKFB4 是许多肿瘤中主要的过表达 PFK2 同工酶,将其作为治疗靶点的潜在应用受到越来越多关注。

研究证明,来自不同组织起源和遗传背景的肿瘤细胞均需要 PFKFB4 表达,PFKFB4 是导致 PFK-1 活化的调节酶,是限速酶和糖酵解途径中的关键控制点。Chesney 等^[22]研究发现,用于抑制 PFKFB4 酶的试剂可能有助于降低肿瘤代谢和生长。研究人员使用基于结构的虚拟计算筛选,鉴定研制出小分子 PFKFB4 抑制剂 5-(n-(8-甲氧基-4-喹啉基)氨基)戊酸硝酸酯(5MPN)。在临床前小鼠模型中显示出有效的抗肿瘤作用和较高的口服生物利用度。口服给药后显著降低小鼠模型中已建立的 Lewis 肺癌移植瘤的生长,并确定 5MPN 是通过竞争性地结合 PFKFB4 的 F-6-P 结合位点,抑制其激酶活性,降低细胞内 F-2,6-BP,糖酵解和 ATP 含量,进而抑制肺癌细胞增殖。此外,5MPN 还可在不影响正常支气管上皮细胞的情况下,选择性抑制 Ras 转化支气管上皮细胞的细胞增殖和肿瘤生长。

然而,以 PFKFB4 作为肿瘤治疗策略还有许多问题需要研究。例如,PFKFB4 具有较高的 FBPase-2 活性,使葡萄糖向戊糖磷酸途径重定向,为脂类生物合成和清除活性氧提供了还原能力,对维持氧化还原平衡和促进前列腺癌细胞存活至关重要^[6]。但目前尚未开发出选择性抑制 FBPase-2 活性的治疗策略;其次,PFKFB4 被证明可作为蛋白激酶促进肿瘤的侵袭、转移,但还不清楚能否在不影响其激酶活性的情况下开发出针对 PFKFB4 蛋白激酶活性的特异性抑制剂,在肿瘤进展期间各种微环境条件下控制 PFKFB4 活性。

六、展 望

肿瘤细胞的糖酵解是一种复杂、动态的过程,在该过程中糖酵解和其他代谢途径被重新编程,以增加细胞增殖所需的能量生产和生物分子合成。了解糖酵解酶在肿瘤细胞和其他细胞中的调控与受控机制,对癌症的诊断和预后以及开发更多选择性治疗具有重要意义。同时,由于肿瘤细胞代谢重编程的复杂性,糖酵解的药理学作用也尚未被证明临床有效。

PFKFB4 在多种肿瘤细胞中过表达,参与调节肿瘤细胞的糖酵解通量、转录调节、细胞周期进程、自噬和肿瘤转移等过程,且可作为某些肿瘤的预后标志物,有较高的研究价值。本文总结了目前关于 PFKFB4 及其在肿瘤中的作用,并介绍了与其相关的调节机制及将其作为靶点治疗的研究进展。但现有研究仍缺乏更多对其潜在分子机制的探索,多为一些与临床病理特征相关性的研究,对其作为疗效指标的研究更为少见。PFKFB4 的小分子抑制剂与其他药物组合已被证明可以提高癌症治疗效率,但有关 PFKFB4 抑制剂的临床前数据还需要进一步确认其潜在的临床应用价值。因此针对 PFKFB4 仍有待于开展深入地研究,为其成为肿瘤治疗的靶点提供更多理论和实验依据。

参考文献

- 1 Wilde L, Roche M, Domingo-Vidal M, *et al.* Metabolic coupling and the reverse Warburg effect in cancer: implications for novel biomarker and anticancer agent development[J]. *Semin Oncol*, 2017, 44(3): 198-203
- 2 Faubert B, Li KY, Cai L, *et al.* Lactate metabolism in human lung tumors[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 358-371
- 3 Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, *et al.* Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate[J]. *Nature*, 2017, 551(7678): 115-118
- 4 Minchenko O, Opentanova I, Caro J. Hypoxic regulation of the 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase gene family (PFKFB-1-4) expression in vivo[J]. *FEBS Lett*, 2003, 554(3): 264-270
- 5 Minchenko OH, Tsuchihara K, Minchenko DO, *et al.* Mechanisms of regulation of PFKFB expression in pancreatic and gastric cancer cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38): 13705-17
- 6 Ros S, Santos CR, Moco S, *et al.* Functional metabolic screen identifies 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 4 as an important regulator of prostate cancer cell survival[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(4): 328-343
- 7 Li W, Cohen A, Sun Y, *et al.* The role of CD44 in glucose metabolism in prostatic small cell neuroendocrine carcinoma[J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(4): 344-353
- 8 Goidts V, Bageritz J, Puccio L, *et al.* RNAi screening in glioma stem -

- like cells identifies PFKFB4 as a key molecule important for cancer cell survival[J]. *Oncogene*, 2012, 31(27): 3235–3243
- 9 Yun SJ, Jo SW, Ha YS, *et al.* PFKFB4 as a prognostic marker in non – muscle – invasive bladder cancer[J]. *Urol Oncol*, 2012, 30(6): 893–899
 - 10 Bobarykina AY, Minchenko DO, Opentanova IL, *et al.* Hypoxic regulation of PFKFB – 3 and PFKFB – 4 gene expression in gastric and pancreatic cancer cell lines and expression of PFKFB genes in gastric cancers[J]. *Acta Biochim Pol*, 2006, 53(4): 789–799
 - 11 Rider MH, Bertrand L, Vertommen D, *et al.* 6 – phosphofructo – 2 – kinase/fructose – 2,6 – biphosphatase: head – to – head with a bi-functional enzyme that controls glycolysis[J]. *Biochem J*, 2004, 381(Pt 3): 561–579
 - 12 Manzano A, Perez JX, Nadal M, *et al.* Cloning, expression and chromosomal localization of a human testis 6 – phosphofructo – 2 – kinase/fructose – 2,6 – biphosphatase gene[J]. *Gene*, 1999, 229(1–2): 83–89
 - 13 Ros S, Floter J, Kaymak I, *et al.* 6 – Phosphofructo – 2 – kinase/fructose – 2,6 – biphosphatase 4 is essential for p53 – null cancer cells[J]. *Oncogene*, 2017, 36(23): 3287–3299
 - 14 Strohecker AM, Joshi S, Possemato R, *et al.* Identification of 6 – phosphofructo – 2 – kinase/fructose – 2,6 – biphosphatase as a novel autophagy regulator by high content shRNA screening[J]. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5662–5676
 - 15 Dasgupta S, Rajapakshe K, Zhu B, *et al.* Metabolic enzyme PFKFB4 activates transcriptional coactivator SRC – 3 to drive breast cancer[J]. *Nature*, 2018, 556(7700): 249–254
 - 16 Li W, Qian L, Lin J, *et al.* CD44 regulates prostate cancer proliferation, invasion and migration via PDK1 and PFKFB4[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65143–65151
 - 17 Chesney J, Clark J, Klarer AC, *et al.* Fructose – 2,6 – biphosphatase synthesis by 6 – phosphofructo – 2 – kinase/fructose – 2,6 – biphosphatase 4 (PFKFB4) is required for the glycolytic response to hypoxia and tumor growth[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(16): 6670–6686
 - 18 Shu Y, Lu Y, Pang X, *et al.* Phosphorylation of PPARgamma at Ser84 promotes glycolysis and cell proliferation in hepatocellular carcinoma by targeting PFKFB4[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 76984–76994
 - 19 Lu Z, Hunter T. Metabolic kinases moonlighting as protein kinases[J]. *Trends Biochem Sci*, 2018, 43(4): 301–310
 - 20 Yang W, Lu Z. Nuclear PKM2 regulates the Warburg effect[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(19): 3154–3158
 - 21 Goncalves MD, Cantley LC. A glycolysis outsider steps into the cancer spotlight[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(1): 3–4
 - 22 Chesney J, Clark J, Lanceta L, *et al.* Targeting the sugar metabolism of tumors with a first – in – class 6 – phosphofructo – 2 – kinase (PFKFB4) inhibitor[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(20): 18001–18011

(收稿日期:2019–07–23)

(修回日期:2019–09–16)

继发性淋巴水肿的治疗进展

杨伊兰 龙 笑

摘 要 淋巴水肿是一种慢性、不可治愈的疾病,其中继发性淋巴水肿全球患者约(1.4~2.5)亿,我国患淋巴水肿人数估计超过 600 万,且以每年数万例的速度增长。目前的治疗主要分为非手术治疗和外科手术治疗。保守和非手术治疗可缓解淋巴水肿的进展,但不能解决已经出现的慢性纤维化等病理改变。当淋巴水肿合并反复发作的淋巴管炎,或者进展到晚期,通常需要手术干预。本文对目前淋巴水肿的保守治疗及手术治疗以及未来组织工程淋巴管重构的最新进展进行了综述。

关键词 淋巴水肿 治疗 组织工程

中图分类号 R6 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.039

淋巴水肿是指由于淋巴系统的损伤或功能障碍而导致的组织中细胞外液的积聚。其包括进行性肿胀、慢性组织炎症和组织纤维化等一系列病理改变。除肿胀、疼痛等不适之外,淋巴水肿会导致肢体运动功能下降,复发性软组织感染,如蜂窝组织炎或丹毒。

淋巴水肿分为原发性和继发性淋巴水肿。原发性淋巴水肿是先天性淋巴系统发育不良所致。而继发性淋巴水肿常发生于淋巴结清扫及放射治疗后,其中最常见病因包括乳腺癌及各类妇科肿瘤。约 20%~30% 接受腋窝淋巴清扫术的患者会发生淋巴水肿;而每 6 例实体瘤患者中就有 1 例在术后罹患淋巴水肿^[1]。

淋巴水肿的治疗目标为延缓疾病进展、减少患肢肿胀以及恢复淋巴回流功能。治疗总体上可分为保

基金项目:中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费青年医学人才奖励项目(2018RC320001)

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医院整形外科

通讯作者:龙笑,副教授,电子信箱:pumclongxiao@126.com