

- [21] BERG P, SAALFELD S, VOB S, et al. A review on the reliability of hemodynamic modeling in intracranial aneurysms: Why computational fluid dynamics alone cannot solve the equation[J]. *Neurosurgical Focus*, 2019, 47(1):1-9.
- [22] 张炳, 段传志, 李铁林, 等. 切应力在血流动力学因素影响颅内动脉瘤形成和破裂中的作用[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20(4):319-324.
- [23] MACKEY J, BROWN R D, MOOMAW C J, et al. Familial intracranial aneurysms: Is anatomic vulnerability heritable? [J]. *Stroke*, 2013, 44(1):38-42.
- [24] 张芳, 王海宝, 余永强, 等. 三维数值模拟前交通动脉复合体的血流动力学[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(7):1346-1349.
- [25] 刘艳杰, 陈月芹, 王皆欢, 等. Willis环变异与交通动脉瘤发生的相关性研究[J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(10):1633-1636.
- [26] 刘健, 程纪皓. Willis环变异与交通动脉瘤发生的相关性研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2020, 18(10):4-7.
- [27] 王树庆, 叶远良, 左赞江, 等. 浅析后交通动脉瘤的发生与胚胎型大脑后动脉的关系[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2014, 12(3):319-320, 220.
- [28] 金玲, 毕国荣. 胚胎型大脑后动脉与脑血管病[J]. *国际脑血管病杂志*, 2016, 24(7):651-655.
- [29] THIARAWAT P, JAHROMI B R, KOZYREW D A, et al. Are fetal-type posterior cerebral arteries associated with an increased risk of posterior communicating artery aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 2019, 84(6):1306-1312.
- [30] CAN A, HO A L, EMMER B J, et al. Association between vascular anatomy and posterior communicating artery aneurysms[J]. *World Neurosurg*, 2015, 84(5):1251-1255.

代谢类新药诊治和预防原发性肝癌的研究进展

钟 瑜¹, 包仕廷^{2*} (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 广东医科大学附属医院, 广东湛江 524001)

摘要: 人体代谢与原发性肝癌发生发展存在密切联系; 一旦发生代谢障碍, 将进一步增加原发性肝癌发生率, 并影响患者预后。目前一般认为代谢类药物对提高原发性肝癌的防治效果具有一定意义。该文综述了近年来代谢类药物在原发性肝癌治疗和预防中研究进展。

关键词: 代谢药物; 原发性肝癌; 综述

中图分类号: R 735.7

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)02-0238-04

Advances on new metabolic drugs for diagnosis, treatment and prevention of primary hepatocarcinoma

ZHONG Yu¹, BAO Shi-ting^{2*} (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Human metabolism is closely related to the occurrence and development of primary hepatocarcinoma. Once the metabolic disorders occur, it will further increase the incidence of primary hepatocarcinoma and affect the patients' prognosis. It is generally believed that the administration of metabolic drugs can improve the prevention and treatment of primary liver cancer. This article reviews the research progress of metabolic drugs in the treatment and prevention of primary hepatocarcinoma in recent years.

Key words: metabolic drugs; primary hepatocarcinoma; review

原发性肝癌中大部分为肝细胞癌, 为全世界第四大常见的恶性肿瘤。近年来受当前人类生活饮食习惯及工作环境严重的影响, 原发性肝癌的发生率也在持续增加, 对人们的生活健康以及生活质量都造成了很大危害, 这引起了越来越多医学工作者的高度关注^[1]。近年来, 有研究指出人体代谢功能正常与否对原发性肝癌的发生发展产生一定影响^[2], 因此在原发性肝癌的预防以及治疗中, 合理应用代谢类药物对提高其防治效果具有积极意义, 而这也成为了近年来医

收稿日期: 2021-11-02

作者简介: 钟 瑜 (1995—), 男, 在读硕士研究生, E-mail: 814355299@qq.com

通信作者: 包仕廷 (1967—), 男, 硕士, 主任医师, E-mail: bst1967@sohu.com

学界的热点研究课题之一。基于此,本文对原发性肝癌与人体内代谢物间的关系做了更加详细分析,同时也将进一步详尽阐述代谢类药物在防治原发性肝癌过程中的研究新进展,以期能够为原发性肝癌临床防治中代谢类药物的合理使用提供指导和借鉴。

1 肿瘤与人体代谢之间的关系

肿瘤微环境(tumor environment, TME)是指恶性肿瘤细胞生长的内自然环境,恶性肿瘤细胞的繁殖、发展、侵入和转化均离不开内环境的影响。在肿瘤微环境中发生的一系列代谢异常改变与肿瘤细胞异常的发生发展有着密不可分的关系。最典型的莫过于著名的“瓦博格效应”^[3],亦即有氧糖酵解,癌细胞中的葡萄糖在有氧条件下不会被线粒体完全氧化,而是优先转变为乳酸,这与正常细胞中的葡萄糖代谢有着本质的区别。除此之外,在肿瘤中氨基酸代谢、核苷酸代谢、脂质代谢同样存在着异常的调控机制。由于这一系列代谢活动的存在,肿瘤细胞才得以发挥其自身无限增殖的潜能,所以深入研究其调控机制并加以药物对症治疗对未来治疗肿瘤具有重要意义。

2 原发性肝癌与人体代谢之间的关系

2.1 原发性肝癌与糖脂代谢

目前较多研究均表明原发性肝癌和人体代谢之间也存在着紧密的联系^[4-6]。尚冰等^[7]曾通过前瞻性研究表明中央肥胖症、高血糖与肝癌风险增加有关,尤其对患有代谢综合症的男性患者,并且血糖以剂量依赖的方式与肝癌风险增加有关。与此同时,在中国亦有研究者通过对562例慢性乙型肝炎患者作为主要研究对象开展肝癌发生危险性的评估,包括223例患原发性肝癌的患者,52例合并慢性糖尿病的患者,最后得出的结论是高血糖组与非高血糖组肝癌发生率分别为61.5%、37.5%,高血糖组肝癌发生率明显高于非糖尿病组^[8]。肝硬化、病毒性肝炎以及酒精性肝病等在肝癌发生发展中也扮演着主要角色,是原发性肝癌的易感因素。研究指出,糖尿病和上述易感因素可发挥协同作用,因此也会在一定程度上增加患者罹患肝癌的几率^[9-10]。任家书等^[11]研究指出在糖尿病患者人群中,未经使用代谢类药物治疗的患者,总中位存活期为26个月,无瘤中位存活期为17个月,但在使用代谢类药物治疗后,总中位存活期为42个月,无瘤中位存活期为39个月,分析其原因可能是由于应用代谢类药物治疗后,患者的糖代谢得到明显改善,因此在一定程度上降低了其肝癌的发生概率。最新报

道指出,脂肪酸代谢的异常同样会影响肝癌细胞的发生发展过程,其过程主要是通过细胞内脂肪酸合成增加以及细胞内脂质的堆积增加来实现,脂肪酸的水平高低甚至被认为是肿瘤疾病预后的影响因子^[12]。

2.2 原发性肝癌与氨基酸代谢

在肿瘤中,代谢的重新编程是其显著特征。越来越多的研究支持氨基酸代谢在肿瘤发育中至关重要,氨基酸代谢的变化在很大程度上支持肿瘤增殖和转移。目前在原发性肝癌对于蛋白质与氨基酸新陈代谢的科学研究中,关于谷氨酰胺方面的新陈代谢研究成果较多,主要体现为谷氨酰胺以及谷氨酰胺蛋白酶^[13](glutaminase, GLS)的异常调节。研究结果证明,丙氨酸丝氨酸半胱氨酸转运蛋白(alanine-serine-cysteine transporter 2, ASCT2)是谷氨酰胺在癌细胞中的重要传递体^[14],对患者病情的预后起着正相关的作用,而对谷氨酰胺酶GLS的异常调控则涉及到GLS1和GLS2两亚式,GLS1在肝癌中重要是起到促进肿瘤细胞生长的功能;与此相反,GLS2起到控制癌细胞增殖和转移的效果。Dai等^[15]通过实验表明,在肝细胞性肝癌的代谢过程中常常伴随着线粒体功能的失调以及障碍,而这往往通过调节谷氨酰胺的代谢途径来成为肿瘤细胞获取碳源的新途径。

2.3 原发性肝癌与核苷酸代谢

在癌症细胞的产生发展过程中,为适应其迅速生长的要求,就必须提高其对自身核苷酸的从头合成的需要,而这种过程中也涉及到多核苷酸生物代谢路径中较为经典的磷酸戊糖路径,磷酸核糖焦磷酸合成酶2(phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 2, PRPS2)作为该路径的一种限速酶。有文献表明,PRPS2对于乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌等常见癌症发展过程中有重大影响^[16]。但就目前而言,对于肝癌在核苷酸代谢相关机制及对应治疗方面的研究仍较少,完善其机制对肝癌在临床上的研究具有深远意义。

综上所述,代谢紊乱会在一定程度上提高患者发生肝癌的几率,而在代谢紊乱的基础上再合并其他危险因素进行相互作用,则无论是患者的肝癌发生率,还是其后期的病死率均会发生进一步上升,因此通过合理应用可以改善人体代谢情况的代谢类药物,对降低患者罹患肝癌的风险具有积极意义^[17]。

3 代谢类药物在原发性肝癌治疗和预防中的作用

3.1 S腺甘蛋氨酸在原发性肝癌治疗及预防中的作用

在临床上,SAMe已成为一个可以治愈由不同因

素所导致的肝脏内胆胆汁淤积的新药,而相关的研究也已表明S-腺苷蛋氨酸同时介入肝炎、肝纤维化以及肝癌发生的进展过程^[18]。蛋氨酸也是组成身体的必需氨基酸之一,尤其对于原发性肝癌患者来说,其肝脏多伴有不同程度的损害,如果其机体中的蛋氨酸代谢发生异常,会对其S-腺苷蛋氨酸的合成带来一定影响,而S-腺苷蛋氨酸不仅对肝损伤具有良好防范作用,而且还可以帮助患者有效降低肝癌发生率。这可能是由于肝脏中蛋氨酸转移酶表达会在一定程度上受S-腺苷蛋氨酸的影响,而蛋氨酸转移酶表达水平的高低又会在一定程度上对肝癌细胞生长带来一定影响,如果S-腺苷蛋氨酸含量下降,其作为甲基化过程的重要供体,会影响甲基供体反应^[19],不利于抑制肿瘤生长^[20]。同时,Wnt/ β 连环蛋白异常表达可使肝癌细胞异常增殖^[21],而S-腺苷蛋氨酸对 β 连环蛋白活性可以起到良好的抑制作用,可以有效阻断肝癌信号的合成,因此在肝癌预防及治疗中具有良好作用。另外,一些研究通过试验结果表明肝癌的恶性程度与肝组织中的GADD45 β 蛋白的含量高低有着密不可分的关系,而该蛋白可被S-腺苷蛋氨酸所诱导,说明S-腺苷蛋氨酸起到改善肝癌预后的作用^[22]。

3.2 二甲双胍在原发性肝癌治疗及预防中的作用

二甲双胍今被广泛认为是有效防治2型糖尿病(T2DM)的一线药品,但由于对二甲双胍的生物活性以及二甲双胍作用机制更深层次的认识,已表明其在抗癌方面也具有重要作用。Simon等^[23]曾通过对男女两组前瞻性探索,最后得出结论是随着糖尿病病程的增加,两组2型糖尿病患者的HCC患病率都较非糖尿病组明显上升;与非糖尿病组相对比,高血糖组患者发展为肝癌的危险性较非高血糖组患者高得多,且随着年数的增加,风险也随之增加。Chen等^[24]也通过对两组分别经二甲双胍治疗以及不经过二甲双胍药物治疗的肝癌细胞对照实验,得出结论为二甲双胍可抑制肿瘤细胞活性,且二甲双胍药物未来对治疗肝癌方面具有巨大潜力。其原因可能是由于一方面二甲双胍可以通过对线粒体氧化磷酸化进行抑制,激活具有调节胆固醇以及脂类代谢作用的AMP依赖的蛋白激酶,而这可以对mTOR信号通路起到一定抑制作用,而二甲双胍可以有效激发AMP依赖的蛋白激酶活性,因此可以有效降低患者肝癌发生几率^[25];另一方面,二甲双胍通过调节胰岛素/胰岛素样生长因子1轴,可在更大程度上提高患者胰岛素敏感性,有效改善患者血糖水平,在一定程度上对癌细胞的生长起到抑制作用,最终达到预防及降低肝病的发生风险^[26]。

3.3 他汀类在原发性肝癌治疗及预防中的作用

最新的报道指出,他汀类药物的使用可显著降低慢性肝病患者的肝癌发病风险,在慢性乙型肝炎及慢性丙型肝炎患者中,他汀类药物均可降低肝癌的发病率^[27]。杨艳东等^[28]也同时认为,他汀类药物的使用能够帮助慢性丙型肝炎患者提高对病毒的持续应答能力,不但能够有效增强患者抗病毒治疗功效,同时还能够逐步减少患者肝硬化发病率和肝癌患病率。由此可见,他汀类药物有望作为未来原发性肝癌患者的新辅助疗法,对提高原发性肝癌的治疗及预防效果具有积极意义。分析他汀类药物在原发性肝癌防治过程中的作用机理,可能是基于它对于3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶的调控,它既能够对患者内源性胆固醇产生竞争性抑制作用,也可以通过患者细胞内的羟基戊代谢途径进行有效控制,使之能够进一步减少细胞内胆固醇的合成总量。总之,他汀类药物不仅能够有效降低患者体内血清胆固醇水平,而且还可以进一步降低脂质合成、阻滞细胞的周期,对肝癌细胞增殖具有良好抑制作用,通过加快肿瘤细胞凋亡来达到治疗及预防肿瘤疾病发生发展的目的^[29]。王方华等^[30]指出,他汀类药物可在一定程度上通过抗氧化作用,不仅可以对原发性肝癌的发生起到良好的预防作用,而且还对原发性肝癌的转移以及扩散起到一定的抑制作用,可以有效改善患者预后。

4 结语

综上所述,原发性肝癌为临床常见的一类恶性病变,具体原因及其发生机理还没有彻底清楚,其治疗以及预防依旧是目前研究的一个热点课题。虽然目前已经有较多研究表明原发性肝癌的发生发展和生物代谢存在密切关系,同时本文也对S-腺苷蛋氨酸、二甲双胍以及他汀类药物等代谢类药物在原发性肝癌治疗及预防中的作用机制作了简单论述,表明其原发性肝癌治疗及预防中具有一定应用价值,相信未来随着临床的不断深入研究以及各种新的生物技术的发展等,将会有更多的代谢类药物在原发性肝癌治疗及预防中发挥更大作用,进一步推动原发性肝癌防治工作的发展。

参考文献:

- [1] 周泽文,刘颖春,向邦德,等.原发性肝癌的全球展望:流行情况、危险因素和人群归因分值[J].中国癌症防治杂志,2021,13(1):14-21.
- [2] 赵文昊,刘雪莲,李宏伟,等.原发性肝癌的营养代谢特点及意义[J].临床肝胆病杂志,2019,35(4):905-907.

- [3] 彭瑞, 赵丽, 赵琦, 等. 肿瘤糖代谢机制的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(7):872-876.
- [4] WU J, XUE R, JIANG R T, et al. Characterization of metabolic landscape in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(9):1144-1156.
- [5] 丁恩慈, 陆东燕, 魏利娟, 等. 肝癌肝移植术前及术后 PET/CT 的代谢负荷参数的变化特征分析[J]. 中华器官移植杂志, 2021, 42(5):293-297.
- [6] 蔡坤, 田舍, 喻超, 等. 原发性肝癌患者血清代谢产物初步研究[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(7):745-748.
- [7] 尚冰, 邢彦峰. 肝动脉化疗栓塞术联合二甲双胍治疗原发性肝癌的临床应用[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(1):70-73.
- [8] 刘爽, 王春峰. 2型糖尿病对乙肝患者原发性肝癌发病风险及肝癌患者肿瘤标志物水平的影响[J]. 河南医学研究, 2020, 29(35):6548-6551.
- [9] 张利利, 李玉芳, 张驰, 等. 乙型肝炎肝硬化合并2型糖尿病发生原发性肝癌的风险研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(10):788-789.
- [10] AZIT N A, SAHRAN S, VOON M L, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes patients: A two-centre study in a developing country[J]. *PLoS One*, 2021, 16(12):e260675.
- [11] 任家书, 马秀现. 二甲双胍治疗糖尿病合并新发肝癌患者的远期疗效[J]. 转化医学杂志, 2019, 8(4):229-231.
- [12] MA Y, NENKOV M, CHEN Y, et al. Fatty acid metabolism and acyl-CoA synthetases in the liver-gut axis[J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(11):1512-1533.
- [13] 侯怡然, 李宝莉, 邢金良, 等. 肝癌代谢重编程研究及其临床应用进展[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019, 6(3):295-300.
- [14] JIN L, ALESI G N, KANG S. Glutaminolysis as a target for cancer therapy[J]. *Oncogene*, 2016, 35(28):3619-3625.
- [15] DAI W, XU L, YU X, et al. OGDHL silencing promotes hepatocellular carcinoma by reprogramming glutamine metabolism[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(5):909-923.
- [16] 黄奕芝, 杨紫青, 温伟杰, 等. NSUN2 通过靶基因 PRPS2 调控核苷酸代谢从而介导肝癌细胞的增殖[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(4):640-645.
- [17] 马志勇, 李雪平, 李昌安, 等. 肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合二甲双胍对原发性肝癌的临床应用疗效研究[J]. 北方药学, 2019, 16(7):80-81.
- [18] 李昱江, 诸葛宇征. S-腺苷蛋氨酸在肝脏疾病发生发展中作用的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2012, 31(5):661-664.
- [19] LOZANO-ROSAS M G, CHAVEZ E, VELASCO-LOYDEN G, et al. Diminished S-adenosylmethionine biosynthesis and its metabolism in a model of hepatocellular carcinoma is recuperated by an adenosine derivative[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(1):81-94.
- [20] 刘彦, 叶楠, 龚建平. 代谢类药物治疗和预防原发性肝癌的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(7):1413-1417.
- [21] SHEN Y N, HE H G, SHI Y, et al. Kruppel-like factor 8 promotes cancer stem cell-like traits in hepatocellular carcinoma through Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(2):751-760.
- [22] 宋冉, 周磊. S-腺苷蛋氨酸对原发性肝癌患者术后肝损伤保护作用及机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(11):1292-1294.
- [23] SIMON T G, KING L Y, CHONG D Q, et al. Diabetes, metabolic comorbidities, and risk of hepatocellular carcinoma: Results from two prospective cohort studies[J]. *Hepatology*, 2018, 67(5):1797-1806.
- [24] CHEN B, CHA J H, YAN M, et al. ATXN7L3B promotes hepatocellular carcinoma stemness and is downregulated by metformin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 573:1-8.
- [25] 尚冰, 邢彦峰. 肝动脉化疗栓塞术联合二甲双胍治疗原发性肝癌的临床应用[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(1):70-73.
- [26] 陶荔, 曹莺. 二甲双胍对肝癌细胞凋亡及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的影响[J]. 山东医药, 2020, 60(26):15-18.
- [27] 卫晶, 吕佳宏, 孙晓佳, 等. 他汀类药物对慢性肝病肝细胞癌风险影响的 Meta 分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(7):696-701.
- [28] 杨艳东, 江勇. 他汀类药物提高抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎疗效的系统评价[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(5):1012-1019.
- [29] SINGH V, YEOH B S, ABOKOR A A, et al. Vancomycin prevents fermentable fiber-induced liver cancer in mice with dysbiotic gut microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4):1077-1091.
- [30] 王方华, 赵稚博, 龚建平. 他汀类药物在肝癌治疗中的“双刃剑”作用及相关机制探讨[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(9):2097-2099.