

AMPK 信号通路在肝癌中的研究进展

李青峰, 奎翔, 易晓佳, 王小芳, 马甜甜, 王燕
(昆明医科大学第二附属医院病理科, 云南 昆明 650101)

[摘要] 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 其发病机制复杂多样, 且尚未明确。近年, 对腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 在 HCC 中研究较多, AMPK 是中枢细胞能量传感器, 起调控和维持能量动态平衡的作用, 被称为细胞的“调控器”。通过对 AMPK 通路在 HCC 的激活, 可诱导肝癌细胞发生自噬, 达到杀伤肿瘤的目的。因此, 对 AMPK 信号通路在肝癌细胞的机制的深入研究, 可以为肝细胞癌的治疗和预后提供更有效的理论依据。就近年来 AMPK 信号通路在肝癌的研究中做简要综述。

[关键词] AMPK 通路; 肝细胞癌; 发病机制; 自噬

[中图分类号] R737.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2021) 1B-0137-05

Advances in AMPK Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma

LI Qing-feng, KUI Xiang, YI Xiao-jia, WANG Xiao-fang, MA Tian-tian, WANG Yan
(Dept. of Pathology, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] The pathogenesis of hepatocellular carcinoma (HCC) is complex and remains unclear. In recent years, more and more studies have been focusing on AMP-activated protein kinase (AMPK) in HCC. AMPK is a central cell energy sensor, which plays a role in regulating and maintaining the dynamic balance of energy, and is known as the “regulator” of cells. Activation of AMPK pathway in HCC can induce autophagy of HCC cells and thus killing tumors. Therefore, further studies on the mechanism of AMPK signaling pathway in HCC cells can provide a better foundation for the treatment and prognosis of HCC. In this paper, we reviewed updates on AMPK signaling pathway in liver cancer.

[Key words] AMPK pathway; Hepatocellular carcinoma; Pathogenesis; Autophagy

肝癌早期症状不明显, 进展快速, 且预后不良, 是威胁人类生命安全的恶性肿瘤。据最新研究表明, 肝癌在全球癌症的发病率位居第七位, 发病率为 8.2%^[1]。我国肝癌的发病率和死亡率也较高, 其中发病率位居第四位, 死亡率位居第三位^[2]。肝癌可分为原发性和继发性。在原发性肝癌中, 肝癌可分为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 和混合型肝癌 (HCC-ICC) 三类, 其中, 肝细胞癌占比约 90%左右^[3], 是一种转移性较高、预后极差的肿瘤^[4]。因此, 对肝癌机制的深入研究和寻找

有效的治疗手段, 有着深远的意义。

目前对肝癌的治疗方式主要有手术切除、肝脏移植、术后药物治疗、介入栓塞治疗、放射治疗和放射性核素治疗等^[5]。目前, 肝癌的治疗主要以手术切除为主。但是, 大多数患者在手术治疗后效果不佳, 通常极易复发^[6]。这要求我们对肝癌的治疗寻找更为有效的手段。现如今, 分子生物学对肿瘤的治疗越来越广泛, 随着不断深入的研究, 在临床中的重要性日益明显, 如靶向治疗等。本综述重点讲述了 AMPK 在肝细胞癌中研究进展。

[收稿日期] 2021-01-12

[作者简介] 李青峰 (1993~), 男, 四川达州人, 在读硕士研究生, 主要从事肝癌的研究工作。

[通信作者] 王燕, E-mail: 18988406369@163.com

1 AMPK 的概述

腺苷单磷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 在大多数的脏器中广泛表达, 被称为“代谢调控开关”, 在机体中有着重要作用。AMPK 主要有含有催化 α 亚基和 β 和 γ 调节亚基构成的异源三聚体, 其中 α 包含 $\alpha 1$ 亚基和 $\alpha 2$ 亚基, β 包含 $\beta 1$ 亚基和 $\beta 2$ 亚基, γ 包含 $\gamma 1$ 亚基、 $\gamma 2$ 亚基和 $\gamma 3$ 亚基[7-8]。各类亚基的功能不同, N 末端催化是由 α 亚基催化, α 、 β 和 $\gamma 3$ 个亚单位是由 C 末端负责结合; N 末端的糖原结合结构域存在于 β 亚单位中, 保守结构域是存在 C 末端中。AMPK 一种中枢细胞能量传感器, 广泛存在于真核生物体内, 可根据细胞的能量状态来调节细胞代谢和生长情况, 是一种高度保守的丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶, 在能量代谢调节中起作用^[9-10]。

2 肝癌的抑癌基因和癌基因

2.1 肝癌的癌基因

在正常的人体中, 也存在着癌基因, 通常情况下是不表达的, 只有在一定的诱因下, 癌基因就会发生活化、促进细胞增殖, 从而造成癌症的发生、发展。近些年对于肝癌在分子水平上的研究越来越多, 也越来越广, 也从多个角度证明了肝癌的发病机制的复杂性, 目前对肝癌发病机制的研究还尚未清楚。但是研究发现某些原癌基因与肝癌的发展存在一定联系。C-myc 是一种参与肿瘤调控和细胞增殖分化的核内转录因子。研究表明, 扩增或过表达的原癌基因 C-myc 参与了多种肿瘤的复发、转移^[11]。C-myc 原癌基因的激活在肝癌形成过程中起到关键作用。此外, 激活的原癌基因 C-myc, 能引起肝细胞的增殖和选择性转化, 最终导致 HCC 的发生。研究表明^[12]C-myc 参与肝癌的形成, 且与肝癌的分化程度密切相关。同样 Chang W C 等^[13]认为分化程度的高低和肿瘤的大小有一定的关系。原癌基因与抑癌基因是相互作用的, 原癌基因的活化同时存在的抑癌基因的失活, 同样情况下肝癌发生、发展与抑癌基因相关。

2.2 肝癌的抑癌基因

随着现在科学技术的不断发展进步, 越来越多的癌基因被相继发现, 其中癌基因也涉及了一

些基因动态变化组的相关疾病。最被大家所了解的基因是 RAS 原癌基因和 TP53 抑癌基因^[14], 而其中 RAS 基因广泛参与了 15% ~ 20% 的人类肿瘤发展进程。

TP53 基因属于最早发现的肿瘤抑制基因, 也是最常见的突变基因, 其突变具有功能增益或功能丧失效应作用^[15]。在与肝癌发生相关的体细胞突变谱中, TP53 最为常见。Long J 等^[16]通过对不同人群中 TP53 突变状态和 RNA 表达情况, 建立相关基因免疫预后模型, 得出 TP53 的突变导致了肝癌免疫应答的下调。Zhu G 等^[17]通过对醛脱氢酶 1 家族成员 L1 (ALDH1L1) 的单核苷酸多态性 (SNPs) 及其 mRNA 表达水平对乙型肝炎病毒 (HBV) 相关肝癌患者生存的影响及与肿瘤蛋白 TP53 表达的关系得出, TP53 的表达水平与两者有联系。在基因水平的相关研究中, Ye S 等^[18]通过用基因组分析用来识别驱动基因的改变, 对 1000 肝癌患的基因进行外显子组测序, 得出 TP53 突变、RET 突变和索拉非尼靶向基因突变的患者与肝癌细胞预后不良相关, 认为 TP53 和 RET 均可作为肝细胞预后评估和靶向治疗的生物学标志物之一。在药物水平上, 薯蓣皂苷元显示对癌症的有效作用, Mao Z 等^[19]通过研究发现薯蓣皂苷元 (Dioscin) 可显著下调 TP53 诱导的糖酵解和凋亡调节因子 (TIGAR) 的表达, 其中凋亡调节因子介导并抑制 p53、Akt/mTOR、CDK5/ATM 通路, 对肝癌具有较强的抑制作用。通过 TP53 基因的研究, 对日后的肝癌的治疗提供理论依据。

PTEN 基因是仅次于 P53 的第二大突变抑癌基因。在肝癌中, 平均有约一半的病例有 PTEN 表达降低^[20]的情况, 该基因的缺失会激活 PI3K /AKT 信号通路, 从而引起人类多种癌症的发展。PTEN 长蛋白是 PTEN 的翻译异构体, 是以细胞的非自主的方式起作用的蛋白。丙型肝炎病毒 (HCV) 感染是肝癌的确定的危险因素之一, 有研究表 PTEN 长蛋白与 HCV 核心蛋白相互作用, 这种作用是 PTEN 长蛋白抑制 HCV 复制所必需的蛋白^[20]。HCV 病毒可能改变了 PTEN 的调节和促凋亡的能力, 从而使得肿瘤的进程加快^[21], 为抗病毒方面的研究提供了新的理论支撑。Wang Z 等^[22]通过对 micor RNA (miR) -367 在肝癌进展中的功能作用和对 PI3K/AKT 通路研究得出, 抑制 miR-367 可能会增强 PTEN 表达, 降低 p-GSK3 β 和 p-AKT 的水平, 表明了 PTEN 可能是肝癌中 miR-367 的治疗靶点。有研究着发现甲基转移酶样 1 (METTL 1) 在肝癌

中的表达上调, 通过对改转移酶的研究, 得出 METTL1 通过抑制 PTEN 信号发挥致癌作用, 认为靶向 METTL1/PTEN 轴, 可能在肝癌的干预中提供治疗有着巨大的潜力^[23]。上述文献表明, 能为肝癌在基因研究和治疗方面提供新的思路。通过相关基因的研究, 对探索肝癌在 AMPK 信号通路的研究提供了理论支撑。

3 AMPK 信号通路在肝癌中的作用

3.1 AMPK 与肝癌

AMPK 作为目前研究最多的信号通路蛋白, 在各大肿瘤系统涉及甚多。在靶向治疗相关性研究中, Dai W 等^[24]表明 C 型凝集素结构域 3 成员 B (CLEC3B) 依赖于 AMPK 信号通路激活引起 VEGF 在肿瘤细胞的表达, 表明了该因子可能是肝癌的治疗的潜在靶点。Guo J C 等^[25]通过 miR-448 下调黑色素瘤相关抗原 (MAGEA) 来激活 AMPK 信号通路而抑制了肝癌干细胞自我更新, 为肝癌的治疗提供了新策略。许多肝癌患者经过化疗治疗后都产生了一定的耐药性, 这对于后续治疗是一个很大的挑战, 有研究者发现抑制 6- 磷酸葡萄糖酸脱氢酶 (6PGD) 可激活 AMPK 信号通路, 并且可以作为克服肝癌化疗耐药性的治疗靶点^[26]。Zhu Y 等^[27]认为 TRIM24 通过 AMPK 通路促进了肝癌的发展, 通过调控该通路, 可能成为肝癌治疗的潜在靶点。短链 enoyl-CoA 水合酶 (ECHS1) 在肝癌发展过程中能量代谢和自噬作用机制尚未清楚, Xu W J 等^[28]通过 ECHS1 在能量代谢研究得出, 沉默 ECHS1 通过 AMPK 激活可抑制细胞增殖并诱导自噬, 在肿瘤治疗靶点具有新的意义。

3.2 AMPK 与自噬

在肝癌的自噬研究中, 下调的 SOX 18 激活肝癌细胞自噬信号通路 AMPK/mTOR, 从而诱导细胞死亡来阻碍肿瘤的发展^[29]。ATP-AMPK-mTOR 轴在热应激诱导自噬中对肝癌细胞的凋亡有保护作用, 提示靶向自噬可能是提高 RFA (射频消融术) 治疗肝癌疗效的策略^[30]。Wei X 等^[31]认为在肝癌中 Skp 2 参与自噬的机制不明确, 通过 CARM1 和 AMPK 诱导细胞核自噬功能探索, 认为 Skp2 促进肝癌的进展, 可能成为肝癌治疗潜在的靶点。新型的趋化因子 CXCL 17, 在肝癌方面有着重要的临床意义, Wang L 等^[32]探讨了 CXCL17 在肝细胞癌生长、自噬和转移中的作用及其机制, 得出趋化因子 CXCL 17 通过 LKB 1-AMPK 途径增强了肝癌侵袭力, 抑制了自噬。胆汁酸在肝癌中也有一定的研

究, 据报道^[33]胆汁酸通过靶向 AMPK/mTOR 途径诱导肝癌细胞自噬, 通过激活自噬促进肝癌的侵袭, 胆汁酸水平可能是判断肝细胞癌患者预后指标之一, 能为日后肝癌的用药提供理论参考。

3.3 基于 AMPK 信号通路与肝癌药物治疗

二甲双胍 (Met) 常用于 II 型糖尿病的治疗中, 该药物在肝癌的研究中也有涉及。有人证实二甲双胍能激活 AMPK 并抑制肝癌细胞的增殖^[4]。罗格列酮二甲双胍加合物 (RZM) 通过 AMPK 上调 P21 的表达增强了 Met 在肝癌中的抗增殖作用, 可作为新的辅助药物^[34]。在中药植物中, 组氨酸是一种酚类黄酮, 从药用植物毛茛属植物中分离得到, 对多种癌症具有抗肿瘤活性, 但其机制不清。Han M 等^[35]认为组氨酸通过激活 AMPK/mTOR 通路诱导内质网应激 (ERS) 介导肝癌细胞凋亡, 为该病的治疗提供了新的思路。同样, 紫草素是从紫草根中分离得到的一种萘醌衍生物, 通过不同的分子机制表现出广谱抗肿瘤活性。Liu B 等^[35]表明, 通过 PKM 2-AMPK-PGC1 α 信号通路在触发线粒体功能障碍方面发挥了新的作用, 为肝癌的药物治疗上提供了新途径。金雀异黄素, 主要存在于豆科之中, 如槐角、山豆根中含量较大。通过对金雀异黄素研究发现^[36], 金雀异黄素介导的 AMPK 活化通过能量依赖 Caspase 途径增加加速肝细胞凋亡, 增加细胞呼吸抑制肝巨噬细胞的炎症反应, 从而达到抑制肝细胞癌的发生^[37]。通过药物的在 AMPK 通路的研究, 为日后肝癌的药物治疗上提供新的理论依据, 也为靶向治疗提供理论参考。

4 小结

肝癌成为了威胁人类健康的疾病, 发病机制受多种因素影响, 目前尚未清楚。前言中提到肝癌的治疗手段多样, 但是大多数患者的预后情况不佳, 易复发, 除上述文中所以提及因素外, 还受到了环境、生活、心里、免疫等因素影响, 其研究空间依然广阔。AMPK 信号通路在肝癌的靶向治疗、药物、自噬的研究具有一定的意义, 但是肝癌的研究远不止于此, 目前肝癌发生、发展与 AMPK 的关系尚未完全明确, 还需进一步探讨。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and

- mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018,68(6):394-424.
- [2] 陈金东. 中国各类癌症的发病率和死亡率现状及发展趋势[J]. *遵义医学院学报*, 2018,41(06):5-14.
- [3] Chuang L, Danbing G, Zhi Z. National Health and family planning commission of the people's republic of china. diagnosis, management, and treatment of hepatocellular carcinoma (V2017)[J]. *J Clin Hepatol*, 2017,33(8):1419-1431.
- [4] Ferretti A C, Hidalgo F, Tonucci F M, et al. Metformin and glucose starvation decrease the migratory ability of hepatocellular carcinoma cells: Targeting AMPK activation to control migration[J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):2815.
- [5] Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) hepatocellular carcinoma. 2018.V1.[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 28-70.
- [6] Stravitz R T, Heuman D M, Chand N, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis improves outcome [J]. *Am J Med*, 2008,121(2):119-126.
- [7] Ross F A, MacKintosh C, Hardie D G. AMP-activated protein kinase: A cellular energy sensor that comes in 12 flavours[J]. *FEBS J*, 2016,283(16):2987-3001.
- [8] Tyszkiewicz-Czochara, Konieczny, Majka. Recent advances in the role of AMP-activated protein kinase in metabolic reprogramming of metastatic cancer cells: targeting cellular bioenergetics and biosynthetic pathways for anti-tumor treatment.[J]. *Journal of physiology and pharmacology: An official journal of the Polish Physiological Society*, 2018,69(3):337-349.
- [9] Gu X, Yan Y, Novick S J, et al. Deconvoluting AMP-dependent kinase (AMPK) adenine nucleotide binding and sensing[J]. *J Biol Chem*, 2017,292(30):12653-12666.
- [10] Yao H, Tao X, Xu L. Dioscin alleviates nonalcoholic fatty liver disease through adjusting lipid metabolism via SIRT1/AMPK signaling pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2018,05(131):51-60.
- [11] Chang C, Liu J, He W, et al. A regulatory circuit HP1 γ /miR-451a/c-Myc promotes prostate cancer progression oncogene [J]. *Oncogene*, 2018,37(4):415-426.
- [12] 陈晨, 郭遂群. 子宫内膜癌组织中DAPK3和c-Myc的表达及其与患者预后的关系 [J]. *南方医科大学学报*, 2016,36(6):863-869.
- [13] Chang W C, Chen R C, Chou C T, et al. Histological grade of hepatocellular carcinoma correlates with arterial enhancement on gadoteric acid-enhanced and diffusion-weighted MR images [J]. *Abdom Imaging*, 2014,39(6):1202-1212.
- [14] Zhang X, Cheng Q, Yin H, et al. Regulation of autophagy and EMT by the interplay between p53 and RAS during cancer progression (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2017,51(1):18-24.
- [15] Kancherla V, Abdullazade S, Matter M S, et al. Genomic analysis revealed new oncogenic signatures in TP53-mutant hepatocellular carcinoma[J]. *Front Genet*, 2018,9(1):2.
- [16] Long J, Wang A, Bai Y, et al. Development and validation of a TP53-associated immune prognostic model for hepatocellular carcinoma [J]. *E Bio Medicine*, 2019,42(5):363-374.
- [17] Zhu G, Liao X, Han C, et al. ALDH1L1 variant rs2276724 and mRNA expression predict post-operative clinical outcomes and are associated with TP53 expression in HBV-related hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2017,38(3):1451-1463.
- [18] Ye S, Zhao X Y, Hu X G, et al. TP53 and RET may serve as biomarkers of prognostic evaluation and targeted therapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2017,37(4):2215-2226.
- [19] Mao Z, Han X, Chen D, et al. Potent effects of dioscin against hepatocellular carcinoma through regulating TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR)-mediated apoptosis, autophagy, and DNA damage[J]. *Br J Pharmacol*, 2019,176(7):919-937.
- [20] Khalid A, Hussain T, Manzoor S, et al. PTEN: A potential prognostic marker in virus-induced hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2017,39(6):1-10.
- [21] Wu Q, Li Z, Liu Q. Treatment with PTEN-Long protein inhibits hepatitis C virus replication [J]. *Virology*, 2017,5(11):1-8.
- [22] Wang Z, Luo Y, Wang Z, et al. MicroRNA-367 promotes progression of hepatocellular carcinoma through PTEN/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Bioscience Reports*, 2020,40(3):1-27.

- [23] Tian Q H, Zhang M F, Zeng J S, et al. METTL1 overexpression is correlated with poor prognosis and promotes hepatocellular carcinoma via PTEN[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2019, 97(11):1535–1545.
- [24] Dai W, Wang Y, Yang T, et al. Downregulation of exosomal CLEC3B in hepatocellular carcinoma promotes metastasis and angiogenesis via AMPK and VEGF signals [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1):113–113.
- [25] Guo J C, Yang Y J, Zhang J Q, et al. microRNA-448 inhibits stemness maintenance and self-renewal of hepatocellular carcinoma stem cells through the MAGEA6-mediated AMPK signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):23461–23474.
- [26] Chen H, Wu D, Bao L, et al. 6PGD inhibition sensitizes hepatocellular carcinoma to chemotherapy via AMPK activation and metabolic reprogramming [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111(4):1353–1358.
- [27] Zhu Y, Zhao L, Shi K, et al. TRIM24 promotes hepatocellular carcinoma progression via AMPK signaling [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 367(2):274–281.
- [28] Xu W J, Chen L G, Chen X, et al. Silencing ECHS1 attenuates the proliferation and induces the autophagy of hepatocellular carcinoma via impairing cell metabolism and activating AMPK[J]. *Neoplasma*, 2015, 62(6):872–880.
- [29] Sun Y, Lei B, Huang Q. SOX18 Affects Cell Viability, Migration, Invasiveness, and Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma (HCC) Cells by Participating in Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) Progression and Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase (AMPK)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(1):6244–6254.
- [30] Jiang J, Chen S, Li K, et al. Targeting autophagy enhances heat stress-induced apoptosis via the ATP-AMPK-mTOR axis for hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1):499–510.
- [31] Wei X, Li X, Yan W, et al. SKP2 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression Through Nuclear AMPK-SKP2-CARM1 Signaling Transcriptionally Regulating Nutrient-Deprived Autophagy Induction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(6):2484–2497.
- [32] Wang L, Li H, Zhen Z, et al. CXCL17 promotes cell metastasis and inhibits autophagy via the LKB1-AMPK pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Gene*, 2019, 690(12):129–136.
- [33] Gao L, Lv G, Li R, et al. Glycochenodeoxycholate promotes hepatocellular carcinoma invasion and migration by AMPK/mTOR dependent autophagy activation [J]. *Cancer Lett*, 2019, 454(6):215–223.
- [34] Liu Y, Hu X, Shan X, et al. Rosiglitazone metformin adduct inhibits hepatocellular carcinoma proliferation via activation of AMPK/p21 pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1):13.
- [35] Han M, Gao H, Xie J, et al. Hispidulin induces ER stress-mediated apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo by activating AMPK signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(5):666–676.
- [36] Liu B, Jin J, Zhang Z, et al. Shikonin exerts antitumor activity by causing mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma through PKM2-AMPK-PGC1alpha signaling pathway[J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(4):397–405.
- [37] Lee S R, Kwon S W, Lee Y H, et al. Dietary intake of genistein suppresses hepatocellular carcinoma through AMPK-mediated apoptosis and anti-inflammation [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(2):902–908.