

UGP2 与消化道肿瘤关系的研究现状

李林涛¹ 黄许森^{2*}

1. 右江民族医学院研究生学院, 中国·广西 百色 533000

2. 右江民族医学院附属医院胃肠与腹壁疝外科, 中国·广西 百色 533000

摘要: 肿瘤严重威胁着人类的生活和健康, 肿瘤细胞的生长增殖离不开细胞代谢的能量供应, UGP2 作为核苷酸代谢中的关键酶在肿瘤细胞的发展过程中发挥着重要作用, 并在人体多个器官组织中表达, 其中骨骼肌中表达最高, 肝脏次之, 另外在心脏、肾脏、胃等均有不同程度表达。有研究表明, UGP2 与多种肿瘤均有着密切关联, 论文将对 UGP2 与消化道肿瘤的关系研究现状做一综述。

关键词: UGP2; 消化道肿瘤; 能量代谢; 研究现状

Current Research Status on the Relationship between UGP2 and Gastrointestinal Tumors

Lintao Li¹ Xusen Huang^{2*}

1. Graduate School of Youjiang University of Ethnic Medicine, Baise, Guangxi, 533000, China

2. Department of Gastrointestinal and Abdominal Hernia Surgery, Affiliated Hospital of Youjiang University of Ethnic Medicine, Baise, Guangxi, 533000, China

Abstract: Tumors pose a serious threat to human life and health. The growth and proliferation of tumor cells depend on the energy supply of cell metabolism. UGP2, as a key enzyme in nucleotide metabolism, plays an important role in the development of tumor cells and is expressed in multiple organs and tissues of the human body, with the highest expression in skeletal muscle, followed by the liver. In addition, it is expressed to varying degrees in the heart, kidneys, stomach, and other organs. Studies have shown that UGP2 is closely associated with various tumors. This paper will provide a review of the current research status on the relationship between UGP2 and gastrointestinal tumors.

Keywords: UGP2; digestive tract neoplasms; energy metabolism; research status

0 前言

尿苷二磷酸葡萄糖焦磷酸化酶 2 由 508 个氨基酸组成, (uridine diphosphate glucosepyrophosphorylase-2, UGP2) 是核苷酸代谢所必需的关键酶^[1], 摄入人体内的葡萄糖在 UGP2 的催化下形成尿苷二磷酸葡萄糖 (uridine diphosphate glucose, UDPG), UDPG 是活化糖的主要形式, 参与机体内多种糖类的合成代谢^[2,3]。UGP2 作为关键酶参与的核苷酸代谢是细胞代谢过程中的重要一环, 间接影响着肿瘤细胞的进展。

1 UGP2 与胃癌的关系

胃癌是全球第五大常见癌症^[4]。肿瘤细胞的有氧糖酵解 (Warburg 效应) 即有氧肿瘤组织也可以分泌乳酸。这种现象在胃癌中也被发现, UGP2 作为长链非编码 RNA 通过调控代谢通路影响 Warburg 效应, 从而在能量供应上对胃癌细胞的发展进程产生作用^[5]。有研究表明, 胃癌组织 UGP2 的表达水平较非肿瘤组织表达下降超 6 倍之多^[6]。

2 UGP2 与肝细胞癌的关系

在原发性肝癌中, 75%~85% 的病例为肝细胞癌^[7]。

Hu^[8] 等人研究发现, UGP2 在肝细胞癌中的表达水平低于正常组织, 低 UGP2 表达与低生存率呈正相关, 并提出 UGP2 表达是肝细胞癌患者预后不良的独立因素, UGP2 的低表达水平与肝细胞癌患者的不良预后呈正相关。此外, 还发现 UGP2 与参与脂肪酸代谢的关键酶有紧密联系, 表明 UGP2 可能通过调节脂肪酸代谢进而影响肝细胞癌的发展。Wu^[9] 等人则发现在肝细胞癌中 UGP2mRNA 和 UGP2 蛋白表达水平显著下调, OS (一种评估抗肿瘤药物疗效的指标) 差的肝癌患者其 UGP2 表达水平也较低。有类似研究指出 UGP2mRNA 过表达抑制肝细胞癌的增殖速率和侵袭能力, 表现为癌细胞的生长标志物 Ki-61 和 PCNA 以及入侵标志物 MMP2 和 MMP9 的 mRNA 被 UGP2mRNA 抑制表达^[10]。据此推断, 沉默肿瘤中高转录的有害 mRNA, 增加具有肿瘤抑制功能的低转录 mRNA, 如 UGP2mRNA, 可能作为未来肝细胞癌的新治疗靶点。但另有研究发现 UGP2 的过表达会导致糖原水平升高和体外细胞迁移能力增强, 并加快体内肝细胞癌的肝内转移, 原因是 UGP2 可直接催化糖原库, 为癌细胞迁移提供足够的能量^[11]。由此可见, UGP2 在肝细胞癌转移方面的表达情况仍存在争议。

3 UGP2 与胆囊癌的关系

胆囊癌是一种相对少见的恶性肿瘤^[12]。Wang 等^[13]人发现 UGP2 基因在胆囊癌细胞中表达上调,相较于正常胆囊细胞高出 16 倍之多,Wang 还提出肿瘤体积大、TNM 分期高、有淋巴结转移的胆囊癌患 UGP2 阳性表达的比例显著高于肿瘤体积小、TNM 分期低、无淋巴结转移的患者;UGP2 还与胆囊癌细胞的侵袭性显著相关,但与性别、年龄、分化程度、胆囊结石无关;Wang 利用 Kaplan-Meier 生存分析得出 UGP2 阳性的患者的平均生存时间显著低于其阴性患者,提示 UGP2 是胆囊癌患者预后不良的独立预测因素。

4 UGP2 与胰腺导管癌的关系

胰腺导管腺癌是胰腺癌中最常见的类型,占到 90% 以上^[14,15]。L^[16] 等人在研究中表明 UGP2 和在胰腺导管癌中的阳性表达率显著高于癌旁组织,UGP2 表达水平在胰腺导管癌中呈正相关。另有 Wolfe^[17] 等人发现,胰腺导管癌患者的分化程度、最大肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移和浸润周围组织与患者平均生存率密切相关,UGP2 表达阳性患者的生存时间明显短于阴性表达患者的生存时间,UGP2 阳性表达与胰腺导管癌患者术后生存时间呈负相关,与患者死亡率呈正相关。这些结果表明,UGP2 的表达水平反映了胰腺导管癌的进展和预后,推测 UGP2 可能在胰腺导管癌的发展中起重要作用。

5 UGP2 与结直肠癌的关系

结直肠癌的发生发展大多遵循“腺瘤—癌”序列^[18],从癌前病变进展到癌一般需要 5~10 年的时间,为疾病的早期诊断和临床干预提供了重要时间窗口^[19]。Thorsen 等^[20] 人研究中发现 UGP2 基因在结直肠癌细胞增殖时可替代其转录起始位点,从源头调节结直肠癌细胞的发展进程。田悦^[21] 对 82 例患者的结直肠癌组织及癌旁组织进行探索,发现 UGP2 蛋白在结直肠癌组织、癌旁组织、腺瘤组织均有表达,其中癌组织中表达含量最高,腺瘤组织次之,癌旁组织最少,由此说明 UGP2 蛋白参与结直肠组织的癌变过程,并可能遵循“腺瘤—癌”序列;为结直肠癌的早期诊断提供依据。

6 结语

细胞的异常代谢和自主性生长是恶性肿瘤的基本特征,细胞内葡萄糖的合成、供应在癌细胞的生长和发育阶段必不可少。UGP2 在消化道肿瘤细胞中存在差异性表达,主要通过细胞代谢的方式间接影响肿瘤细胞的发展及患者预后。在胃癌组中 UGP2 的表达水平较正常细胞高出 6 倍,通过调控细胞代谢影响 Warburg 效应,在能量供应上对胃癌细胞产生抑制作用。UGP2 的表达水平在肝细胞癌中显著下调,其低表达与肝细胞癌患者的不良预后呈正相关,并参与脂肪酸代谢,间接影响肝细胞癌的进展,而与肝细胞癌转移的关系仍存在争议。Wang 等人发现 UGP2 基因在胆囊癌细胞中表达

上调,提出 UGP2 的阳性表达与患者的生存时间呈负相关。在胰腺癌方面,UGP2 通过影响 UDPG 的生成从而抑制胰腺导管癌的能量供应,UGP2 表达水平与胰腺导管癌术后生存时间呈负相关,与患者死亡率呈正相关。在结直肠癌中,UGP2 基因在结直肠癌细胞增殖时可替代其转录起始位点,从源头调节结直肠癌细胞的发展进程,UGP2 在结直肠癌组织中表达量高于其他组织,为结直肠癌的早期诊断提供依据。综上可见,UGP2 在消化道肿瘤中的表达水平存在差异,还需进一步探索。

参考文献:

- [1] 国家卫健委中国结直肠癌诊疗规范(2023版)[J].中国实用外科杂志,2023,43(6):602-630.
- [2] Figueroa CM, Lunn JE, Iglesias AA. Nucleotide-sugar metabolism in plants: the legacy of Luis F. Leloir[J]. J Exp Bot,2021, 72(11):4053-4067.
- [3] 车安然.P2Y14对肿瘤微环境中T细胞的调控功能研究[D].上海:华东师范大学,2022.
- [4] 胃癌诊治难点中国专家共识(2020版)[J].中国实用外科杂志,2020,40(8):869-904.
- [5] 罗婷,杜彦,段杰,等.开发和验证基于9个糖酵解相关基因的胃癌预后预测评分系统[J].癌症研究与治疗技术,2020:19.
- [6] Mo X, Wu Y, Chen L, et al. Global expression profiling of metabolic pathway-related lncRNAs in human gastric cancer and the identification of RP11-555H23.1 as a new diagnostic biomarker[J]. J Clin Lab Anal,2019,33(2):22692.
- [7] 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.
- [8] Hu Q, Shen S, Li J, et al. Low UGP2 Expression Is Associated with Tumour Progression and Predicts Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma[J]. Dis Markers,2020(11):3231273.
- [9] WU Y. Identification of Protein-Coding Gene Markers in Breast Invasive Carcinoma Based on Machine Learning[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae,2024,46(2):147-153.
- [10] Hu J, Song C. LncRNA-SVUGP2 suppresses progression of hepatocellular carcinoma[J]. Scientific Reports,2017,5(58): 97835-97850.
- [11] Wang L, Xiong L, Wu Z, et al. Expression of UGP2 and CFL1 expression levels in benign and malignant pancreatic lesions and their clinicopathological significance[J]. World J Surg Oncol, 201816(1):11.
- [12] 李茂岚,刘颖斌.胆道恶性肿瘤临床研究进展与展望[J].中国实用外科杂志,2020,40(2):167-170.
- [13] Wang Q, Yang ZL, Zou Q, et al. SHP2 and UGP2 are Biomarkers for Progression and Poor Prognosis of Gallbladder Cancer[J].

- Cancer Invest,2016,34(6):255-64.
- [14] 贺心怡,汤丁越,张洁,等.基于KRAS突变肽段介导的胰腺癌免疫治疗[J/OL].华东理工大学学报(自然科学版),1-11[2024-10-27].
- [15] 赵梓楠,王国年.SOX4在消化系统恶性肿瘤中的研究进展[J].实用肿瘤学杂志,2022,36(4):364-368.
- [16] Li Y, Zhuang H, Zhang X, et al. Multiomics Integration Reveals the Landscape of Prometastasis Metabolism in Hepatocellular Carcinoma[J]. Mol Cell Proteomics,2018,17(4):607-618.
- [17] Wolfe AL, Zhou Q, Toska E, et al. UDP-glucose pyrophosphorylase 2, a regulator of glycogen synthesis and glycosylation, is critical for pancreatic cancer growth[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2021,118(31):e2103592118.
- [18] 卢恒哲,莫中成,邱媛,等.肿瘤相关巨噬细胞与结直肠癌:从机制到治疗的研究进展[J].现代肿瘤医学,2024,32(22):4366-4372.
- [19] Dekker E, Tanis P J, Vleugels J L A, et al. Colorectal cancer [J]. Lancet,2019,394(10207):1467-1480.
- [20] Thorsen K. Tumor-specific usage of alternative transcription start sites in colorectal cancer identified by genome-wide exon array analysis[J]. BMC Genomics,2011(12):505.
- [21] 田悦.UGP2在结直肠癌中的表达及临床病理意义[D].百色:右江民族医学院,2022.