

磺基转移酶 SULTs 调节糖脂代谢的研究进展^{*}

任亚丽¹, 陈小朋², 张 校¹综述, 张 松^{2△}审校

1. 武汉科技大学医学部医学院, 湖北武汉 430065; 2. 中部战区总医院消化内科, 湖北武汉 430070

摘 要: 人体的生物转化作用通过将外来化合物及内生物质代谢转化为极性或水溶性增加的物质, 改变其毒性或药理作用并利于排出体外, 在维护机体内环境稳态具有重要意义。硫酸结合反应是生物转化第二相反应的一种重要类型, 主要由细胞质磺基转移酶(也称硫酸转移酶, SULTs)超家族成员介导。近年来研究发现, SULTs 在药物代谢、肿瘤发生、炎症反应、激素调节、能量代谢等方面发挥重要作用。该文就 SULTs 超家族成员在糖脂代谢中的调控作用及分子机制进行综述, 以期对糖脂代谢紊乱相关疾病的机制研究和药物研发提供新的思路。

关键词: 磺基转移酶; 硫酸结合反应; 糖代谢; 脂代谢; 代谢性疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.021 **中图法分类号:** R589.2

文章编号: 1673-4130(2025)01-0102-06 **文献标志码:** A

Research progress of sulfotransferases SULTs in regulating glucose and lipid metabolism^{*}

REN Yali¹, CHEN Xiaopeng², ZHANG Xiao¹, ZHANG Song^{2△}

1. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430065, China;

2. Department of Gastroenterology, General Hospital of Central Theater

Comman, Wuhan, Hubei 430070, China

Abstract: The biotransformation processes in the human body play a crucial role in maintaining the internal environment's stability by converting exogenous compounds and endogenous metabolites into substances with increased polarity or water solubility. This alteration in toxicity or pharmacological effects facilitates their excretion from the body. Sulfation, an important type of phase II biotransformation reaction, is primarily mediated by members of the cytosolic sulfotransferases (also known as sulfotransferases, SULTs) superfamily. Recent studies have uncovered the significant roles of SULTs in drug metabolism, tumorigenesis, inflammatory responses, hormone regulation, and energy metabolism. This article provides a comprehensive review of the regulatory roles and molecular mechanisms of the SULTs superfamily members in carbohydrate and lipid metabolism, aiming to offer new insights into the mechanism research and drug development for disorders related to carbohydrate and lipid metabolism dysregulation.

Key words: sulfotransferase; sulfation; glucose metabolism; lipid metabolism; metabolic disease

硫酸结合反应是体内负责外源性和内源性物质失活、解毒和排泄的一种重要的第Ⅱ相生物转化过程, 主要由胞浆磺基转移酶(SULTs)超家族成员催化。SULTs 将带负电荷的硫酸基(SO₃²⁻)从通用的硫酸盐供体 3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸(PAPS)转移到其底物的亲核基团上产生亲水产物, 从而促进底物的排泄。SULTs 超家族成员的作用底物广泛, 既包括外源性化合物(药物、毒素等), 也包括体内产生的多种活性分子(脂肪酸、胆汁酸、类固醇激素等), 但由于 SULTs 的结构特点, 不同超家族成员对某一类的分子又表现出一定的底物特异性。SULTs 在体内广泛分布, 尤其是在内分泌代谢相关组织(肝脏、脂肪组

织、甲状腺等)中高表达, 并表现出性别、发育阶段差异的特点。近年来研究发现 SULTs 的表达受到核受体超家族成员的调控, 并在脂肪肝、动脉粥样硬化、高脂血症等代谢相关疾病的发病机制中发挥重要作用。本文从糖脂代谢的角度, 对 SULTs 参与代谢相关疾病的发病机制进行综述。

1 SULTs 超家族概述

1.1 SULTs 分类 SULTs 根据胞内定位不同可分为两类: (1) 位于高尔基体上的膜结合 SULTs, 主要对肽类、蛋白质、脂类和多糖进行硫酸化; (2) 存在于细胞质中的 SULTs, 主要参与类固醇、胆汁酸和神经递质的硫酸化^[1]。目前脊椎动物中已发现 6 种

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(82200708); 湖北省自然科学基金项目(2021CFB001)。

[△] 通信作者, E-mail: hbzhangs@163.com。

SULTs 基因家族,其中同一家族成员至少有 45% 的相同氨基酸序列,而同一亚家族成员至少具有 60% 的相同氨基酸序列^[2]。在人体中有 18 个 SULTs 基因,其中包括 5 个假基因 (SULT1D1P、SULT1D2P、

SULT1C5P、SULT2A2P、SULT3A1P) 和 13 个功能性 SULTs 基因^[2-3]。这些功能性基因编码 13 种具有特定表达模式和底物特异性的 SULTs 酶。见表 1。

表 1 人体内 SULT 超家族的分布与功能^[2,15]

SULTs	超家族成员	染色体定位	表达部位	底物	参与的代谢
SULT1	SULT1A1	16p12.1	胃、肝脏、肾脏、小肠、肺	对硝基苯酚	雌激代谢、芳香羟胺代谢、儿茶酚胺代谢、碘甲状腺原氨酸代谢、异黄酮代谢等
	SULT1A2	16p12.1		对硝基苯酚	
	SULT1A3	16p11.2		多巴胺	
	SULT1B1	4q13.3		碘甲状腺原氨酸	
	SULT1C2	2q12.3		对硝基苯酚	
	SULT1C3	2q12.3		胆汁酸;碘甲状腺原氨酸	
	SULT1C4	2q12.3		对硝基苯酚	
	SULT1E1	4q13.1		心脏、肝脏、肾上腺皮质、胎盘、皮肤、前列腺、卵巢、子宫	
				17-β 雌二醇	氧固醇(脱氢表雄酮、类固醇、胆汁酸、孕烯醇酮、雄酮)硫酸化、脂质代谢、雌激代谢、雄激素代谢等
SULT2	SULT2A1	19q13.3		脱氢表雄酮	
	SULT2B1a	19q13.3		孕烯醇酮	
	SULT2B1b	19q13.3		胆固醇	
SULT4	SULT4A1	22q13	脑	尚不明确	
SULT6	SULT6B1	2q22.3	肾、睾丸	尚不明确	酚类(氯酚)代谢、甲状腺素代谢等
假基因					
	SULT1D1P				
	SULT1D2P				
	SULT1C5P				
	SULT2A2P				
	SULT3A1P				

1.2 SULTs 结构 通过对 SULTs 晶体结构的深入研究,目前已确定了多种 SULTs 的晶体结构,包括人磺基转移酶 1A3 (SULT1A3)^[4]、羟基类固醇磺基转移酶 2B1 (SULT2B1)^[5] 和雌激素磺基转移酶 (SULT1E1)^[6],并揭示了其 PAPS 结合位点和底物结合位点的具体结构。SULTs 晶体结构通常表现为具有单个 α/β 结构域的球状蛋白,该结构域由特征性的五链平行 β 折叠组成,两侧被 α 螺旋包围。SULTs 基因编码的氨基酸序列既有相似性也有特异性,这些结构特点决定了 SULTs 功能的多样性。细胞质和膜结合 SULTs 具有保守的 PAPS 结合位点和催化核心,但其底物结合位点差异较大^[-7-8]。膜结合 SULTs 的底物结合位点是一个开放裂缝,其亲水表面垂直于 3'-磷酸腺苷-5'-磷酸(PAP)分子的 5'-磷酸基,而细胞质 SULTs 中的底物结合位点是一个疏水口袋。这些结构表明所有的 SULTs(包括细胞质和高尔基体中

的)均属于一个基因超家族,并且 SULTs 保守的催化核心导致了硫酸化这一共同作用机制。此外,SULTs 的结构也具有一定特异性,如 PAPS 的 3'-磷酸通过与保守丝氨酸的相互作用能特异性的催化赖氨酸的活性^[9]。

1.3 SULTs 功能 SULTs 是一种可以介导许多外源分子硫酸酯偶联的Ⅱ相解毒酶。硫酸结合反应是一种解毒途径,其产物具有极性和水溶性,有助于清除体内外有毒物质^[10]。SULTs 不仅参与外源性物质(药物、毒素、化学致癌物、环境污染物等)的解毒,还能够对内源性物质(类固醇激素、甲状腺激素、神经递质等)进行灭活。SULTs 具有底物特异性,因此不同类型的 SULTs 可以选择性地催化不同底物,发挥不同功能。如 SULT1E1 可以硫酸化 17β-雌二醇(E2),抑制其生物学活性,从而阻断 E2 与雌激素受体(ER)结合以干扰乳腺癌细胞生长。SULT2B1b 通过硫酸

化胆固醇,降低脂质合成相关基因、蛋白及 mRNA 的表达,从而使细胞内血脂水平降低。不同的Ⅱ相代谢酶也通过相互协调的方式发挥作用,如甲基化儿茶酚胺、3-O-甲基多巴胺和 3-O-甲基肾上腺素在经过甲基化修饰后会受到 SULT1A3 介导的硫酸化调节^[11]。硫酸基团除解毒功能外,细胞内的硫酸酯化和脱硫酸化作用还在调节生物活性物质(类固醇激素)的可用性方面起着重要作用。硫酸结合反应通过调节激素的体内代谢和信号通路(甲状腺激素、儿茶酚胺、类固醇和甾醇),在代谢相关疾病和癌症中发挥重要作用^[12-14]。此外,膜偶联 SULTs 还能硫酸化氨基葡萄糖等一些大分子化合物,将多糖转化为可被生物信号分子识别的特殊结合位点。

2 SULTs 与糖代谢

2.1 SULT1E1 与糖代谢 SULT1E1 在乳腺、肝脏、空肠等组织中高表达,可以硫酸化雌激素及碘甲状腺原氨酸,并且对体内的雌激素(E2、雌三醇)和外源性雌激素亲和力最高,所以也被称为雌激素磺基转移酶(EST)^[15]。体外研究表明,生理浓度的 E2 可以刺激小鼠胚胎成纤维细胞(3T3-L1)摄取葡萄糖,超出生理学浓度则抑制其摄取^[16]。SULT1E1 通过结合硫酸基和雌激素,从而抑制雌激素活性,SULT1E1 转基因小鼠显示出肝脏胰岛素敏感性增加、脂肪组织胰岛素敏感性降低的特点。HU 等^[17]发现高糖条件下肝细胞核因子 4 α (HNF4 α)与维甲酸相关孤儿受体 α (ROR α)形成复合物,与 SULT1E1 上游启动子区结合促进表达,而在低糖环境下,第 350 位丝氨酸磷酸化的孕烷受体(PXR)与 HNF4 α -ROR α 复合物相互作用使 ROR α 解离,从而抑制 SULT1E1 的转录。SULT1E1 是调节糖耐量受损引起的炎症反应关键因素之一,GAO 等^[18]发现在雌鼠体内 SULT1E1 功能缺失可以改善 2 型糖尿病小鼠的代谢指标,而在雄鼠体内敲除 SULT1E1 却加重糖尿病症状及白色脂肪组织中巨噬细胞的浸润和炎症程度。此外,绝经后女性出现中心性肥胖也与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的风险增加相关^[19]。以上研究表明,SULT1E1 可以通过硫酸化雌激素降低其生物活性,从而抑制葡萄糖摄取,降低血糖水平。SULT1E1 功能缺失在不同性别小鼠内对糖代谢的影响却相反,具有性别差异性^[20],其具体的分子机制还有待进一步研究。

2.2 SULT2B1b 与糖代谢 SULT2B1b 在肝脏、结肠、肾脏、肾上腺等组织中表达,主要负责胆固醇类化合物的硫酸化,也被称为羟基类固醇磺基转移酶。SULT2B1b 过表达通过调节 HNF4 α 乙酰化和亚细胞分布抑制其活性,从而抑制糖异生,降低血糖水平。HNF4 α 是葡萄糖生成的重要调节剂,在肝脏特异性缺失时会导致血糖降低。BI 等^[21]研究发现,SULT2B1b 主要通过下调去乙酰化酶 SIRT1,从而增加 HNF4 α 乙酰化,使其生物学活性降低,而 HNF4 α

又可转录调控 SULT2B1b 的表达,二者形成负反馈环路调控肝脏糖异生。ZHAO 等^[22]研究发现骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物(c-MYC)基因敲低通过降低 SULT2B1 的表达抑制糖酵解。SULT2B1b 还可能通过调节胆固醇代谢和激素水平,影响胰岛素敏感性和葡萄糖利用率,进而对糖代谢产生影响。以上研究表明 SULT2B1b 可以通过不同的作用机制降低血糖水平,有望成为糖尿病的一个潜在治疗靶点。

2.3 SULT1C2 与糖代谢 SULT1C2 主要在肝脏、肾脏、甲状腺等组织中表达,与癌症(肝癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤)、糖尿病等疾病的发生发展密切相关。JIANG 等^[23]发现 SULT1C2 过表达通过增加乳酸脱氢酶(LDH)的表达,增强无氧糖酵解,从而促进肝癌细胞的生长、存活、迁移和侵袭。同时,SULT1C2 增加丙酮酸脱氢酶、枸橼酸合酶和琥珀酸脱氢酶亚基 A 的表达,促进氧化磷酸化,也通过促进法尼酯 X 受体(FXR)、脂肪酸辅酶连接酶 4(FACL4)和肉毒碱棕榈酰转移酶 2(CPT2)的表达提高脂肪酸代谢,促进肝癌的进展。SULT1C2 在肝癌组织中相对于邻近正常组织呈现过表达^[24],表明其具有成为肝癌诊断标志物和治疗靶点的潜力。

3 SULTs 与脂代谢

3.1 SULT1A1 与脂代谢 SULT1A1 主要在肝脏中表达,并在内源性和外源性物质的解毒转化中起主要作用。SULT1A1 与乳腺癌、子宫内膜癌等雌激素依赖性癌症相关^[25],同时雌激素浓度与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和总胆固醇(TC)水平呈负相关。因此,SULT1A1 基因多态性可能通过影响雌激素代谢,参与 LDL-C 和 TC 调节。SULT1A1 基因多态性通过影响雌激素水平,与绝经前和接受或未接受激素治疗妇女的血脂水平有关。据报道,SULT1A1 参与硫酸乙酰肝素和肝素代谢调节脂质水平,硫酸乙酰肝素促进脂肪酸跨细胞膜转运,从而促进细胞内脂质积聚,肝素可降低脂肪细胞中脂蛋白脂肪酶的降解速率并促进脂肪细胞分化^[26]。在饮食诱导的高胆固醇血症大鼠模型中 HNF4 α 、PXR、CAR、FXR、氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)和 SULT1A1 的表达水平均降低^[27]。因此 SULT1A1 可能并不是直接降低脂质水平,而是综合多种因素间接影响脂质代谢途径,未来尚需进一步研究其在脂质代谢中的具体作用机制。

3.2 SULT1B1 与脂代谢 SULT1B1 主要在小肠中表达,其与 SULT1A3/4 在小肠中的蛋白表达总量占所有 SULTs 的 67%。研究发现 SULT1B1 主要对酚类化合物起到硫酸化的作用。SULT1B1 在高脂饮食小鼠和非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者中的表达上调^[28],其过表达可能与脂质水平升高有关。PXR 可以通过直接基因调控或与其他转录调控因子的相互作用调节脂质代谢。细胞色素 P450 3A4 酶

(CYP3A4)主要参与外源性物质代谢及调节人体胆汁酸循环。LEO 等^[29]发现丙戊酸通过 CAR 和 PXR 途径增强 CYP3A4 的表达和转运蛋白(如 SULT1B1)的基因表达。有研究报道 SULT1B1 是结肠癌的预后相关基因之一^[30],在结肠癌肿瘤组织中,SULT1B1 的表达明显低于邻近正常组织,其低表达与结肠癌患者的生存率密切相关^[31]。因此 SULT1B1 是否通过调节脂质代谢影响结肠癌患者的生存率仍有待进一步研究,同时 SULT1B1 有望成为结肠癌治疗的新靶点。

3.3 SULT1E1 与脂代谢 E2 通过雌激素受体参与胰岛素信号产生和糖脂代谢等信号通路的调控,从而与胰岛素抵抗、糖尿病、NAFLD 等代谢相关疾病的发生发展密切相关。与正常肝脏相比,NAFLD 和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者肝脏中 SULT1E1 的酶活性和蛋白表达水平显著增加^[32]。SULT1E1 可以抑制小鼠脂肪细胞分化,从而降低脂肪形成。GAO 等^[18]发现缺失 SULT1E1 的雌鼠中肝脏脂肪变减轻,葡萄糖耐受和胰岛素敏感性增加。而在高胆固醇和饱和脂肪饮食诱导的 NAFLD/NASH 模型中发现,SULT1E1 使雄鼠更易患 NAFLD/NASH^[33]。PPAR- γ 激动剂可以增加组织对胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗,降低血糖,同时,它还促进脂肪细胞分化,减少脂质沉积。IHUNNAH 等^[34]在人体脂肪细胞研究中发现,SULT1E1 通过灭活雌激素,抑制 PPAR- γ 诱导的脂肪分化和脂肪形成相关基因的表达。SULT1E1 还可以通过硫酸化 E2 影响 PPAR- γ 信号通路,调控内皮细胞的炎症反应和脂肪形成^[35]。在阻塞性胆汁淤积患者中,胆汁酸水平升高与 E2 水平呈正相关,胆汁淤积诱导的 FXR 活化可以抑制 SULT1E1,从而阻碍雌激素在肝脏中失活。以上研究表明 SULT1E1 在人体和动物中发挥不同作用,它在小鼠中能够抑制脂肪形成,但在人体中却促进脂肪形成。人类 SULT1E1 是一个促脂肪生成因子,可以作为抑制肥胖患者脂肪细胞转换和积累的药物治疗靶点。此外,SULT1E1 还可以通过激活 PPAR- γ 抑制乳腺癌细胞生长,为乳腺癌治疗提供了一个新靶点^[36]。

3.4 SULT2A1 与脂代谢 SULT2A1 在肝脏和肾上腺中高表达,主要参与胆汁酸的羟基类固醇硫酸化、羟基类固醇脱氢表雄酮(DHEA)和雄激素的代谢。SULT2A1 是负责肝脏中胆汁酸硫酸化的唯一酶,其表达受多种核受体(PXR、CAR、HNF4 α 、FXR)调节。研究发现 SULT2A1 在 NASH 患者中表达水平降低。CHAI 等^[37]发现梗阻性胆汁淤积患者肝脏 SULT2A1 表达水平显著降低,且与 FXR 降低呈显著正相关。WUNSCH 等^[38]发现原发性硬化性胆管炎患者肝脏 SULT2A1 低表达,可能是由于 miR-378a-5p 介导的 PXR/SULT2A1 轴的抑制所致。PXR 是一种石胆酸传感器,胆汁淤积时 PXR 过表达可以减少肝损伤^[39]。因此 SULT2A1 过表达激活 PXR,可

能是对原发性胆汁性胆管炎和原发性硬化性胆管炎等损伤性胆汁淤积的肝脏保护作用。

3.5 SULT2B1b 与脂代谢 SULT2B1b 在肝癌、NAFLD 及结肠癌等疾病的发生发展中发挥重要作用^[40]。在饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型中,SULT2B1 通过抑制 LXR 与固醇调节元件结合蛋白 1c(SREBP-1c)信号传导途径,降低小鼠肝脏和血清中的脂质水平^[41]。SULT2B1b 是合成 3-硫酸-25-羟化胆固醇(25HC3S)的关键酶,25HC3S 可以降低脂质水平,因此 SULT2B1b 通过合成 25HC3S 调节脂质代谢^[42]。此外,ZHANG 等^[43]发现 SULT2B1b 通过在体内外灭活氧化型胆固醇/LXR 信号通路促进肝细胞增殖,促进肝癌的发生发展。硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(SCD1)是控制脂肪生成的关键酶,CHE 等^[44]研究指出 SULT2B1 通过与 SCD1 相互作用调节脂质代谢,从而促进结肠癌的转移。以上研究表明,SULT2B1b 通过抑制脂质代谢的关键调控因子(LXR、SREBP-1c)和酶(SCD1、脂肪酸合酶)降低脂质水平,可能是治疗高脂血症和肝脂肪变性的有效靶点。

4 结 语

SULTs 在糖尿病、脂肪肝和高脂血症等糖脂代谢紊乱相关疾病中发挥重要作用,但目前的研究主要集中在其对内源性和外源性物质的解毒作用。除了作为解毒酶外,SULTs 还可以通过调节内源性物质代谢,影响糖脂代谢途径的平衡,参与肿瘤的发生和发展。目前 SULTs 的多样性及其酶学特性、基因多态性、系统发育关系、结构生物学和 SULTs 基因表达调控机制等方面研究取得了显著进展,但在药物代谢、肿瘤发生、能量代谢和糖脂代谢中的调控作用及分子机制方面仍有待进一步探索。此外,研究 SULTs 介导的信号传导途径作为潜在的疾病治疗靶点也十分重要,有望为防治糖脂代谢相关疾病及开发针对 SULTs 的药物靶点提供新思路。

参考文献

- [1] 张钰,彭英,王广基,等.疾病状态下 II 相代谢酶表达和活性的研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2020,25(6):686-700.
- [2] KUROI K,RASOOL M I,ALHERZ F A,et al. SULT genetic polymorphisms: physiological, pharmacological and clinical implications[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol,2021,17(7):767-784.
- [3] UNO Y,MURAYAMA N,YAMAZAKI H. Molecular and functional characterization of cytosolic sulfotransferases in cynomolgus macaque[J]. Biochem Pharmacol,2019,166:153-162.
- [4] TOTH D,DUDAS B,MITEVA M A,et al. Role of conformational dynamics of sulfotransferases SULT1A1 and SULT1A3 in substrate specificity[J]. Int J Mol Sci,2023,

- 24(23):16900.
- [5] COOK I, LEYH T S. Sulfotransferase 2B1b, sterol sulfonation, and disease[J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(3): 521-531.
 - [6] YI M, NEGISHI M, LEE S J. Estrogen sulfotransferase (SULT1E1): its molecular regulation, polymorphisms, and clinical perspectives[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(3): 194.
 - [7] JAMES M O. Enzyme kinetics of PAPS-sulfotransferase [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2342: 285-300.
 - [8] ZHANG P, ZHANG L, HOU Z, et al. Structural basis for the substrate recognition mechanism of ATP-sulfurylase domain of human PAPS synthase 2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 586: 1-7.
 - [9] PEDERSEN L C, YI M, PEDERSEN L G, et al. From steroid and drug metabolism to glycobiology, using sulfotransferase structures to understand and tailor function [J]. *Drug Metab Dispos*, 2022, 50(7): 1027-1041.
 - [10] MEI X, GOHAL S A, ALATWI E S, et al. Sulfation of quercitrin, epicatechin and rutin by human cytosolic sulfotransferases (SULTs): differential effects of SULT genetic polymorphisms[J]. *Planta Med*, 2021, 87(6): 498-506.
 - [11] HAYASHI A, TERASAKA S, NUKADA Y, et al. 4"-Sulfation is the major metabolic pathway of epigallocatechin-3-gallate in humans: characterization of metabolites, enzymatic analysis, and pharmacokinetic profiling [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(27): 8264-8273.
 - [12] VITKU J, HILL M, KOLATOROVA L, et al. Steroid sulfation in neurodegenerative diseases [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 839887.
 - [13] MUELLER J W, VOGG N, LIGHTNING T A, et al. Steroid sulfation in adrenal tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(12): 3385-3397.
 - [14] DUFFEL M W. Cytosolic sulfotransferases in endocrine disruption[J]. *Essays Biochem*, 2024, 3: EBC20230101.
 - [15] 梁健, 王欢, 韩晓菲. 磺基转移酶 SULT 家族及其在药物代谢中的作用[J]. *生理科学进展*, 2020, 51(5): 389-394.
 - [16] FATIMA L A, CAMPELLO R S, BARRETO-ANDRADE J N, et al. Estradiol stimulates adipogenesis and SLC2A4/GLUT4 expression via ESR1-mediated activation of CEBPA[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 498: 110447.
 - [17] HU H, YOKOBORI K, NEGISHI M. PXR phosphorylated at Ser350 transduces a glucose signal to repress the estrogen sulfotransferase gene in human liver cells and fasting signal in mouse livers[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180: 114197.
 - [18] GAO J, HE J, SHI X, et al. Sex-specific effect of estrogen sulfotransferase on mouse models of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2012, 61(6): 1543-1551.
 - [19] FASHE M, YI M, SUEYOSHI T, et al. Sex-specific expression mechanism of hepatic estrogen inactivating enzyme and transporters in diabetic women [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 190: 114662.
 - [20] WANG J, FENG Y, LIU B, et al. Estrogen sulfotransferase and sulfatase in steroid homeostasis, metabolic disease, and cancer[J]. *Steroids*, 2024, 201: 109335.
 - [21] BI Y, SHI X, ZHU J, et al. Regulation of cholesterol sulfotransferase SULT2B1b by hepatocyte nuclear factor 4 α constitutes a negative feedback control of hepatic gluconeogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2018, 38(7): e00654-17. .
 - [22] ZHAO T, LI Y, SHEN K, et al. Knockdown of OLR1 weakens glycolytic metabolism to repress colon cancer cell proliferation and chemoresistance by downregulating SULT2B1 via c-MYC[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 13(1): 4.
 - [23] JIANG L, XU F, LI C, et al. Sulfotransferase 1C2 promotes hepatocellular carcinoma progression by enhancing glycolysis and fatty acid metabolism [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(9): 10738-10754.
 - [24] 闫伟华, 赵树超, 张敏, 等. SULT1C2 在肝癌中表达及其与预后关系生存分析[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2023, 59(5): 687-692.
 - [25] WUNDER J, PEMP D, CECIL A, et al. Influence of breast cancer risk factors on proliferation and DNA damage in human breast glandular tissues: role of intracellular estrogen levels, oxidative stress and estrogen biotransformation[J]. *Arch Toxicol*, 2022, 96(2): 673-687.
 - [26] JIANG Z, MICHAL J J, WU X L, et al. The heparan and heparin metabolism pathway is involved in regulation of fatty acid composition[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(5): 659-663.
 - [27] XU Y, LU J, GUO Y, et al. Hypercholesterolemia reduces the expression and function of hepatic drug metabolizing enzymes and transporters in rats[J]. *Toxicol Lett*, 2022, 364: 1-11.
 - [28] CHEN L, CHEN L, LI X, et al. Transcriptomic profiling of hepatic tissues for drug metabolism genes in nonalcoholic fatty liver disease: a study of human and animals [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1034494.
 - [29] LEO S, KATO Y, WU Y, et al. The effect of vitamin d3 and valproic acid on the maturation of human-induced pluripotent stem cell-derived enterocyte-like cells [J]. *Stem Cells*, 2023, 41(8): 775-791.
 - [30] SU Y, TIAN X, GAO R, et al. Colon cancer diagnosis and staging classification based on machine learning and bioinformatics analysis[J]. *Comput Biol Med*, 2022, 145: 105409.
 - [31] LIAN W, JIN H, CAO J, et al. Identification of novel biomarkers affecting the metastasis of colorectal cancer through bioinformatics analysis and validation through qRT-PCR[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 105.
 - [32] MRDJEN M, HUANG E, PATHAK V, et al. Dysregulated meta-organismal metabolism of aromatic amino acids in alcohol-associated liver disease[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(11): e0284.
 - [33] MATSUSHITA N, HASSANEIN M T, MARTINEZ-CLLEMENTE M, et al. Gender difference in NASH susceptibility: roles of hepatocyte Ikk β and Sult1e1 [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0181052.

• 综 述 •

液体活检在早期良恶性肺结节诊断中的研究进展*

吕 超^{1,2,3}, 汪小云¹, 刘 柳¹, 魏大荣¹综述, 牟方政^{1△}审校

1. 重庆大学附属三峡医院中医内科, 重庆 404100; 2. 重庆大学附属三峡医院肿瘤早期诊治中心, 重庆 404100; 3. 重庆市道地药材质量评价与鉴定技术创新中心, 重庆 404100(作者核实)

摘 要:在我国, 肺癌居恶性肿瘤发病及死亡之首, 早期诊治可显著提高肺癌的生存率, 然而 75% 的患者在初诊时已处于晚期, 错过最佳治疗时机。肺结节是早期肺癌的表现形式, 如何精准区分良恶性肺结节, 避免恶性肺结节的漏诊及良性肺结节的过度治疗是一直困扰临床的重要问题。液体活检具有无创、重复性高、可操作性强、易于动态监测及克服肿瘤异质性等优势, 可实现对恶性肿瘤早发现、早诊断, 是最具潜力的肿瘤精准医学检测技术, 有望成为肺结节良恶性诊断的突破口。文章就近年来液体活检在肺结节诊断中的研究与应用作一综述, 以期为其临床应用及未来研究提供思路。

关键词:液体活检; 肺结节; 循环肿瘤细胞; 循环肿瘤 DNA

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.022

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2025)01-0107-06

文献标志码:A

Research progress of liquid biopsy in the diagnosis of pulmonary nodules*

LYU Chao^{1,2}, WANG Xiaoyun¹, LIU Liu¹, WEI Darong¹, MOU Fangzhen^{1△}

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404100, China; 2. Cancer Early Detection and Treatment Center, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404100, China; 3. Chongqing Technical Innovation Center for Quality Evaluation and Identification of Authentic Medicinal Herbs, Chongqing 404100, China

Abstract: In China, lung cancer ranks first in the incidence and death of malignant tumors. Early diagnosis and timely treatment can significantly improve the survival rate of lung cancer. However, 75% of patients are already in the advanced stage at the time of initial diagnosis, missing the best treatment opportunity. Lung nodules are the manifestations of early lung cancer. How to accurately distinguish benign and malignant pulmonary nodules and avoid missing diagnosis of malignant lung nodules and over-treatment of benign lung nodules are important clinical problems. Liquid biopsy has the advantages of non-invasiveness, high reproducibility, operability, easy dynamic monitoring and overcoming tumor heterogeneity, which can realize early detection and diagnosis of malignant tumors. Besides, it is the most potential precision tumor detection technology, which is expected to become a breakthrough in the diagnosis of benign and malignant lung nodules. This article reviews the research and application of liquid biopsy in the diagnosis of lung nodules in recent years, in order to provide ideas for clinical application and future research.

Key words: liquid biopsy; pulmonary nodules; circulating tumor cell; circulating tumor DNA

肺癌是全球癌症相关死亡的最主要原因, 统计结果表明, 肺癌占有所有癌症死亡的比例达 18.7%^[1]。我国肺癌患者整体 5 年生存率明显低于西方国家, 已成为我国“头号癌症杀手”, 主要原因是 75% 的肺癌患者诊断已处于晚期, 错过了最佳的根治性治疗时机^[2]。早期诊断并进行完全性手术切除的原位腺癌和微浸润腺癌的 10 年无病生存期可达 100%, 而 IV 期患者仅在 0%~13%^[3]。因此, 提高肺癌的生存率关键在于早期治疗, 而早期诊断是实现早期治疗的基础。

肺结节是早期肺癌的最主要表现形式, 我国对于

高危肺癌人群进行胸部 CT 筛查结果显示肺结节阳性率高达 22.9%^[4-5]。在所发现的肺结节中, 恶性肺结节占比仅 4%, 但研究表明无论结节的初始大小和生长速度, 延迟诊断都会降低 10 年生存率^[6-7]。如何精准区分良恶性肺结节, 避免恶性肺结节的漏诊及良性肺结节的过度治疗是一直困扰临床的重要问题。因此迫切需要其他精准的检查方法辅助肺结节良恶性的诊断。

目前临床上常用的肺癌生物标志物包括细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)和神经

* 基金项目: 重庆市万州区科卫联合医学科研项目(wzstc-kw2023039); 重庆市科卫联合中医药科研项目(2024ZYQN001)。

△ 通信作者, E-mail: 465798071@qq.com。