

## 肿瘤中乳酸脱氢酶B作用机制的研究进展

白雁<sup>1</sup>, 郭心瑶<sup>1</sup>, 秦启亮<sup>2</sup>, 严方<sup>1\*</sup><sup>1</sup>中国药科大学药物分析系, 南京 210009; <sup>2</sup>青海省黄南藏族自治州食品药品检验检测中心, 同仁 811399)

**摘要** 有氧糖酵解增加是肿瘤代谢重编程的主要特征。有氧糖酵解不仅为癌细胞提供能量而且为其生物合成提供必要的前体, 这对促进肿瘤生长非常重要。癌细胞通过对糖酵解酶进行调节来满足其自身需求, 糖酵解酶在促进肿瘤存活、转移、侵袭等方面发挥着积极作用。乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)作为有氧糖酵解的关键酶, 由乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)和乳酸脱氢酶B(lactate dehydrogenase B, LDHB)两种亚基组成。LDHA被认为在有氧糖酵解过程中起着关键作用, 并得到了广泛的研究, 然而对于LDHB的研究却较少。但目前LDHB在各种肿瘤进展中的重要作用已被越来越多的报道, 大量研究表明, LDHB在多种肿瘤中异常表达, 与肿瘤恶性进展相关。本文从LDHB在肿瘤中的调控机制、与肿瘤发生发展的关系以及作为肿瘤诊断的生物标志物等方面综述了其近10年的研究进展, 有助于深入了解该蛋白在肿瘤中的作用机制。

**关键词** 乳酸脱氢酶B; 肿瘤; 糖酵解; 预后; 进展

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2023)02-0172-08

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20221112001

引用本文 白雁, 郭心瑶, 秦启亮, 等. 肿瘤中乳酸脱氢酶B作用机制的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2023, 54(2): 172 - 179.

Cite this article as: BAI Yan, GUO Xinyao, QIN Qiliang, et al. Advances in research on mechanism of lactate dehydrogenase B in tumors[J]. J China Pharm Univ, 2023, 54(2): 172 - 179.

## Advances in research on mechanism of lactate dehydrogenase B in tumors

BAI Yan<sup>1</sup>, GUO Xinyao<sup>1</sup>, QIN Qiliang<sup>2</sup>, YAN Fang<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;<sup>2</sup>Food and Drug Inspection and Testing Center, Huangnan Tibetan Autonomous Prefecture of Qinghai Province, Tongren 811399, China

**Abstract** Increased glycolysis is a major feature of metabolic reprogramming in cancer. Glycolysis provides not only energy for cancer cells but also necessary precursors for biosynthesis, which is important for promoting tumor growth. Cancer cells meet their own needs by regulating glycolytic enzymes, which play an active role in promoting cancer survival, metastasis, and invasion. Lactate dehydrogenase (LDH), as a key enzyme in glycolysis, consists of two subunits: lactate dehydrogenase A (LDHA) and lactate dehydrogenase B (LDHB). LDHA is known to play a key role in aerobic glycolysis and has been extensively studied, whereas less has been done on LDHB. However, at present, more and more reports have revealed the important effects of LDHB on the progression of various cancers. A large number of studies have shown that LDHB is abnormally expressed in a variety of cancers, which is related to the malignant progression of tumors. The article reviews the research progress of LDHB in recent ten years, including its regulatory mechanism in tumor, its relationship with cancer development and its role as a biomarker in clinical diagnosis of cancer, which provides some insight for further investigation of the mechanism of LDHB in cancer research.

**Key words** lactate dehydrogenase B (LDHB); tumor; glycolysis; prognosis; progress

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82173956)

收稿日期 2022-11-12 \*通信作者 Tel: 025-83271269 E-mail: lingziyf73@163.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 82173956)

20 世纪 20 年代, Otto Warburg 发现即使在充足的氧气为线粒体呼吸提供燃料的情况下, 肿瘤细胞也会优先使用糖酵解而不是线粒体氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 来产生三磷酸腺苷 (adenosine-triphosphate, ATP), 这种现象被称为“Warburg 效应”或有氧糖酵解<sup>[1]</sup>。有氧糖酵解被认为是肿瘤发生和进展的标志<sup>[2-3]</sup>, 其为癌细胞提供大分子和细胞器生物合成所需的糖酵解中间体, 以支持肿瘤快速增殖的需要<sup>[4]</sup>。乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 作为有氧糖酵解的关键酶, 催化丙酮酸和乳酸之间的相互转化, 在糖酵解过程中发挥着重要作用。LDH 是一种四聚体酶, 由两种亚基 LDHA 和 LDHB 组成<sup>[5]</sup>。其中, LDHA 在许多恶性肿瘤中异常过表达, 并与肿瘤的生长、维持和侵袭有关。上调的 LDHA 通过增加乳酸的产生、加速糖酵解、调节活性氧的产生以及大量肿瘤相关蛋白表达, 从而促进肿瘤的恶性进展。同时, 采用 LDHA 作为诊断和治疗靶点的临床试验也取得了令人鼓舞的结果<sup>[6]</sup>。然而 LDHB 在肿瘤中作用机制的相关研究相对较少, 但日益增多的文献报道均显示, LDHB 作为一种糖酵解酶也与多种肿瘤发生发展密切相关, 如肺癌<sup>[7]</sup>、胰腺癌<sup>[8]</sup>、前列腺癌<sup>[9]</sup>等。并且, 与 LDHA 在多种肿瘤中发挥促进肿瘤发展的作用不同的是, LDHB 在不同肿瘤中的作用不同, 不仅可以作为致癌因子发挥促癌作用, 而且可以作为抑癌因子发挥抑癌作用<sup>[10]</sup>, 因此本文对 LDHB 在肿瘤发生发展中的功能进行了综述。

## 1 有氧糖酵解和 LDHB

大量研究表明, 肿瘤细胞中糖酵解明显升高的主要原因之一是代谢途径相关酶和转运体基因的转录增强, 从而使相应蛋白表达增加, 如 LDH、磷酸果糖激酶 1 (phosphofructokinase-1, PFK-1)、己糖激酶 (hexokinase, HK)、葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 等<sup>[11]</sup>。其中 LDH 是有氧糖酵解中催化丙酮酸和乳酸转化可逆反应的关键酶, 包含五种同工酶分别是 LDH1 (H4)、LDH2 (MH3)、LDH3 (M2H2)、LDH4 (M3H)、LDH5 (M4), 均为 LDHA (M 亚基) 和 LDHB (H 亚基) 两种亚基组成的四聚体酶<sup>[5]</sup>。LDHA 由位于染色体 11p15.1 上

的 *ldha* 基因编码, 主要在骨骼肌中表达; LDHB 由位于染色体 12p12.1 上的 *ldhb* 基因编码, 主要在心肌中表达。LDHA 与 LDHB 有着相似的分子结构, 但蛋白活性位点周围的带电残基存在差异, 从而带有不同的正负电荷, 表现出不同的动力学特征。LDHA 蛋白分子上带 1 个正电荷, 而 LDHB 蛋白分子上带 6 个负电荷, 所以 LDHA 优先与丙酮酸结合, 催化丙酮酸转化为乳酸的正向反应; LDHB 优先与乳酸结合, 催化乳酸转化为丙酮酸的逆向反应<sup>[10, 12-13]</sup>。

## 2 肿瘤细胞中调控 LDHB 表达及酶活的机制

在不同的肿瘤细胞中, 多种途径可调控 LDHB 的表达及酶活。其中 DNA 甲基化修饰、转录因子调控、转录后调控和其他调控机制都调控了 LDHB 的表达, 只有蛋白质翻译后修饰调控了 LDHB 的酶活。

### 2.1 DNA 甲基化修饰调控 LDHB 表达

DNA 甲基化是指 DNA 序列上特定的碱基在 DNA 甲基化转移酶的催化作用下, 以 S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体, 通过共价键结合的方式获得一个甲基基团的化学修饰过程, 可以发生在胞嘧啶、腺嘌呤以及鸟嘌呤等位点, 其中胞嘧啶上第 5 位碳原子的甲基化是哺乳动物 DNA 甲基化的唯一形式。启动子的异常甲基化会使基因转录受到抑制, 从而调节基因表达<sup>[14]</sup>。Cui 等<sup>[15]</sup>研究发现胰腺癌细胞中 LDHB 的启动子高度甲基化, 导致 LDHB 表达下调。而 Liu 等<sup>[9]</sup>的研究则表明, 前列腺癌细胞中的成纤维细胞生长因子受体 1 (fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1) 促进了 LDHB 启动子甲基化, 抑制了其转录, 下调了其蛋白表达。

### 2.2 转录因子调控 LDHB 表达

2.2.1 转录因子 HIF-1 调控 LDHB 表达 缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 是一种含有  $\alpha$  和  $\beta$  亚基的异二聚体。当缺氧时, 稳定的 HIF-1 $\alpha$  进入细胞核结合 HIF-1 $\beta$ , 然后这种复合物与缺氧响应元件 (hypoxia-responsive elements, HRE) 结合, 激活靶基因转录<sup>[6]</sup>。临床病例研究中, Zhang 等<sup>[16]</sup>检测 79 例结肠癌患者的蛋白表达情况发现, HIF-1 $\alpha$  和 LDHB 的表达呈显著正相关。而在细胞水平上的研究则发现, 在神经母细胞瘤

细胞中,过表达 HIF-1 $\alpha$  后 LDHB 表达上调,敲低 HIF-1 $\alpha$  后 LDHB 表达下调<sup>[17]</sup>。然而,在乳腺癌细胞中,过表达 HIF-1 $\alpha$  后 LDHB 的表达则下调,显示 HIF-1 $\alpha$  和 LDHB 的表达呈负相关<sup>[18]</sup>。这些研究结果表明,HIF-1 $\alpha$  对 LDHB 具有双向调控作用。

2.2.2 转录因子 STAT3 调控 LDHB 表达 信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是一种细胞质转录因子,可将细胞外信号传导至细胞核。STAT3 在细胞质中以无活性的形式存在,当其酪氨酸残基磷酸化后被激活。活化的 STAT3 形成二聚体结构,并通过核转运蛋白进入细胞核,与基因启动子结合,进而激活靶基因转录<sup>[19]</sup>。Zha 等<sup>[20]</sup>发现人前列腺癌细胞 PC3,肝癌细胞 Bel-7402、HepG2,非小细胞肺癌细胞 A549,胰腺癌细胞 PANC-1 和乳腺癌细胞 MDA-MB-468 等细胞中的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)可以激活 STAT3,活化的 STAT3 进一步激活 LDHB 转录,上调 LDHB 表达,增强糖酵解,从而促进 mTOR 介导的肿瘤发生。

2.2.3 转录因子 KLF14 调控 LDHB 表达 Krüppel-like 转录因子 14(Krüppel-like transcription factor 14, KLF14)是 Krüppel-like 转录因子(Krüppel-like transcription factor, KLF)家族成员中唯一不含内含子的基因,其 N 端含有一个转录调节域,C 端含有一个高度保守的 DNA 结合域,且 C 端结合区含有 3 个连续的 C2H2 锌指模体,能特异性识别和结合靶基因启动子区域的 GC 盒、CACCC 盒等核心元件,进而调节靶基因的转录<sup>[21]</sup>。Wu 等<sup>[22]</sup>的研究显示,结直肠癌细胞中的 KLF14 可降低 LDHB 启动子活性,并显著下调 LDHB 表达,降低糖酵解通量,进而抑制结直肠癌的进展。

### 2.3 转录后调控 LDHB 表达

转录后调控是指基因转录后在 mRNA 加工、翻译等过程中的调节。转录后调控包括 RNA 的可变剪接、mRNA 的 5' 加帽和 3' 加尾、microRNA(miRNA)调控等。miRNA 是一类由 19~22 个核苷酸组成的非编码小 RNA 分子,参与多种生物学过程,包括发育、分化、凋亡和细胞增殖。它们通过翻译抑制和 mRNA 切割调节基因表达<sup>[23]</sup>。在默克尔细胞癌<sup>[24]</sup>和甲状腺乳头状癌<sup>[25]</sup>等肿瘤的细胞中

都发现 miR-375 和 LDHB 表达水平呈负相关,并通过降解 LDHB mRNA,降低 LDHB mRNA 的丰度,从而下调 LDHB 蛋白表达。这些研究成果表明,miR-375 可以靶向 LDHB 的 mRNA,从而负调控 LDHB 蛋白表达。

### 2.4 其他机制调控 LDHB 表达

长链非编码 RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)是长度超过 200 个核苷酸的非蛋白编码 RNA 分子,可与 DNA、RNA 和蛋白质结合,在各个水平上进行基因调控<sup>[26]</sup>。La Montagna 等<sup>[27]</sup>在非小细胞肺癌细胞中发现 lncRNA KIMAT1 可与 LDHB 蛋白结合,增强 LDHB 蛋白稳定性,从而上调 LDHB 表达水平。

此外,启动子区的碱基突变会改变启动子活性,导致基因转录活性发生变化,从而调节基因表达。Liu 等<sup>[28]</sup>对 90 例三阴性乳腺癌患者和 110 例非三阴性乳腺癌患者以及 169 例健康汉族患者的 LDHB 启动子区进行了测序和分析,发现三阴性乳腺癌患者 LDHB 启动子区发生了 rs11046147 G > A 的突变,这种突变显著增强了 LDHB 启动子活性,提高了 LDHB 的表达。该突变体在三阴性乳腺癌患者中普遍存在,对三阴性乳腺肿瘤发生可能起到关键作用。

### 2.5 蛋白质翻译后修饰调控 LDHB 酶活

翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)是蛋白质功能调控的重要方式,它通过改变蛋白质的带电性、亲/疏水性和空间结构等性状来影响蛋白质的结构和功能。蛋白质的 PTMs 方式极其多样,以乙酰化、磷酸化、糖基化、泛素化等较为常见<sup>[29]</sup>。近年来研究发现,肿瘤的发生常伴随 PTMs 异常,其在肿瘤进展中起重要作用。

Shi 等<sup>[30]</sup>研究发现 LDHB 是一个乙酰化蛋白,去乙酰化酶 5(sirtuin 5, SIRT5)可使 LDHB 329 位赖氨酸(K329)去乙酰化。去乙酰化 LDHB 的酶活性显著增加,并且其有利于结直肠癌细胞中溶酶体酸化和自噬溶酶体成熟,进而增加癌细胞自噬。同时,LDHB K329 去乙酰化还可以通过促进癌细胞的呼吸作用和 ATP 生成,从而加速结直肠癌细胞的增殖和肿瘤生长。此外,Cheng 等<sup>[31]</sup>的研究发现,Aurora-A 可以直接与 LDHB 相互作用并磷酸化其 162 位丝氨酸。磷酸化 LDHB 解除了丙酮酸的

底物抑制作用,导致其丙酮酸还原为乳酸活性显著提高,进一步促进了癌细胞中糖酵解通量、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)的再生、乳酸的产生和糖酵解中间体的生物合成,从而促进了肿瘤细胞增殖。

### 3 LDHB 和肿瘤发生发展的关系

#### 3.1 LDHB 促进和抑制肿瘤作用

LDHB 在不同肿瘤中有不同作用,既可促进又可抑制肿瘤发生发展。

3.1.1 LDHB 的促癌作用 LDHB 在多种肿瘤中高表达并且发挥着促进肿瘤生长的作用,如乳腺癌、骨肉瘤、甲状腺乳头状癌等。

临床病例研究中,Wang 等<sup>[8]</sup>采用免疫组化检测了 50 对胰腺癌组织和匹配的邻近正常组织中 LDHB 蛋白的表达,发现与邻近正常组织相比,胰腺癌组织表达更高水平的 LDHB。类似情况,Wang 等<sup>[32]</sup>比较 56 例骨肉瘤组织和相邻正常组织也发现,与相邻正常组织相比,骨肉瘤组织中 LDHB 表达水平显著升高。另外,Luo 等<sup>[33]</sup>在对胰腺导管腺癌标本、瘤周组织标本、良性胰腺标本和正常胰腺标本研究中发现,106 例胰腺导管腺癌标本中,57 例(53.8%)检测到 LDHB 阳性表达;35 例瘤周组织标本中,11 例(31.4%)检测到 LDHB 阳性表达;55 例良性胰腺标本中,13 例(23.6%)检测到 LDHB 阳性表达;13 例正常胰腺组织中均未检测到 LDHB 的表达。这些数据表明,胰腺导管腺癌中 LDHB 蛋白阳性表达率显著高于瘤周组织、良性胰腺和正常胰腺组织。LDHB 阳性表达的瘤周组织和胰腺良性病变还显示出非典型增生或上皮内瘤变,提示 LDHB 是一种致癌因子,参与胰腺导管腺癌的癌变过程。此外,LDHB 的表达还与乳腺肿瘤状态有关,Yustisia Ika 等<sup>[34]</sup>在对 32 例乳腺纤维腺瘤和 31 例浸润性乳腺癌临床样本的研究中发现,32 例纤维腺瘤中 29 例(91%)表达 LDHB,然而 31 例浸润性乳腺癌中只有 20 例(64.5%)表达 LDHB,表明 LDHB 在不同肿瘤状态之间的表达存在显著差异。

在细胞水平上的相关研究发现,沉默 LDHB 会降低甲状腺乳头状癌<sup>[25]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[35]</sup>和胰腺癌<sup>[8]</sup>细胞中的有氧糖酵解,抑制癌细胞生长。同时 LDHB 表达上调促进了骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵

袭活性,抑制了细胞凋亡<sup>[32,36]</sup>。此外,McClelland 等<sup>[7,37]</sup>研究发现 LDHB 在三阴性乳腺癌和含有癌基因 *kras* 扩增型与突变型的肺腺癌细胞中过度表达;并且体外实验结果显示 LDHB 敲除可抑制癌细胞增殖,体内异种移植肿瘤实验证实了 LDHB 敲除可显著抑制小鼠体内异种移植瘤的生长。这些结果显示了 LDHB 对于三阴性乳腺癌和 *kras* 扩增型与突变型肺腺癌的生长是必需的。除此之外,Brisson 等<sup>[38]</sup>在对多种癌细胞的研究中还发现,LDHB 通过控制溶酶体活性与酸化、自噬囊泡成熟和细胞内蛋白质水解,增强癌细胞自噬,进而促进癌细胞增殖;而沉默 LDHB 可抑制癌细胞自噬和增殖,并诱导凋亡细胞死亡。

3.1.2 LDHB 的抑癌作用 有趣的是,LDHB 虽在多种肿瘤中表现出促进肿瘤发展的作用,但其在膀胱尿路上皮癌和肝癌等肿瘤中又发挥了抑制肿瘤生长的作用,抑制 LDHB 表达反而会增强癌细胞增殖、侵袭能力。

Sheng 等<sup>[39]</sup>运用比较蛋白质组学研究了 20 例临床膀胱尿路上皮癌肿瘤样本发现,LDHB 表达水平随着组织学分级升高而降低,在高级别膀胱癌组织中的表达明显低于非高级别膀胱尿路上皮癌组织。Chen 等<sup>[40]</sup>在对 75 例肝癌患者正常及癌变组织的 LDHB 表达水平进行研究时也发现,LDHB 在肝癌组织中的表达明显低于非癌组织,且与肝癌病理分级、血管浸润、淋巴结转移相关。细胞水平上研究则表明,下调 LDHB 表达可增强前列腺癌细胞的致癌性<sup>[9]</sup>。

#### 3.2 LDHB 促进和抑制肿瘤的分子机制

3.2.1 LDHB 的促癌作用分子机制 Rosso 等<sup>[41]</sup>分析了 21 例乳腺癌患者的肿瘤组织发现,乳腺癌组织中的 LDHB 表达水平与上皮钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin)变体水平呈正相关。在细胞水平上,下调 LDHB 表达可导致稳定转染 E-cadherin 变体乳腺癌细胞活力显著降低,增殖减少。同样在乳腺癌细胞中,Fu 等<sup>[42]</sup>研究发现高迁移率族框蛋白 2(high-mobility group box 2, HMGB2)也与 LDHB 表达水平呈正相关, HMGB2 通过上调 LDHB 表达,增强糖酵解、加速癌细胞增殖,从而促进乳腺癌进展。此外,Li 等<sup>[43]</sup>研究发现在非小细胞肺癌细胞中,LDHB 和发育多潜能相关蛋白 4

(developmental pluripotency-associated 4, Dppa4) 的表达水平呈正相关。敲低 LDHB 可逆转 Dppa4 对癌细胞糖酵解和增殖的促进作用, Dppa4-LDHB 轴在非小细胞肺癌细胞的糖酵解过程中起重要作用, 参与调控非小细胞肺癌的发生发展。LDHB 还可以通过降低 AMP 活化蛋白激酶  $\alpha$  (AMP-activated protein kinase  $\alpha$ , AMPK $\alpha$ ) 磷酸化水平阻碍其激活, 进而促进癌基因 *kras* 介导的肺肿瘤发生<sup>[27]</sup>。

在更详细的代谢途径研究中, 突变异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenases, IDHs) 产生的代谢物 R-2-羟基戊二酸 (R-2-hydroxyglutarate, R-2HG), 被报道具有抗肿瘤活性。Qing 等<sup>[44]</sup>研究发现, 在白血病细胞中, R-2HG 通过脂肪和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO)/血小板型磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase platelet, PFKP)/LDHB 轴抑制 LDHB 的表达, 从而抑制有氧糖酵解, 发挥抗肿瘤活性。而抗癌药物 4-氨基-2-三氟甲基苯基维甲酸酯 (4-amino-2-*t*-rifluoromethylphenyl retinate, ATPR) 则是通过视黄酸受体  $\alpha$  (retinoic acid receptor  $\alpha$ , RAR $\alpha$ )/LDHB/细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 糖酵解信号通路下调 LDHB 表达, 抑制糖酵解, 抑制白血病细胞增殖, 从而产生了抗白血病的作用<sup>[45]</sup>。同时, 在胰腺癌细胞中 L 型氨基酸转运蛋白 2 (L-type amino acid transporter 2, LAT2) 可以通过 LAT2-mTOR-LDHB 通路, 靶向激活 mTOR 并上调 LDHB 表达; 过表达 LDHB 可激活糖酵解通路, 并促进胰腺癌细胞对吉西他滨的化疗耐药性<sup>[46]</sup>。

**3.2.2 LDHB 的抑癌作用分子机制** Hong 等<sup>[47]</sup>通过研究肝癌细胞发现, LDHB 沉默可诱导糖酵解增强, 并通过乳酸介导丙酮酸脱氢酶激酶 (pyruvate dehydrogenase kinase, PDK) 激活, 增加丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PDH) 的抑制性磷酸化, 减弱 PDH 活性, 从而降低氧化磷酸化通量。这一结果显示了, LDHB 沉默是增强糖酵解的关键机制, 并在肝癌进展中参与线粒体功能障碍的维持, 抑制氧化磷酸化通路。此外, Kim 等<sup>[48]</sup>还报道了 LDHB 抑制不仅可以启动和维持代谢向有氧糖酵解的转变, 而且通过诱导紧密连接蛋白-1 (claudin-1, Cln-1) 蛋白表达促进了肝癌细胞的侵袭。

### 3.3 LDHB 与临床患者预后

LDHB 不仅发挥促进与抑制肿瘤作用, 而且其表达水平还与患者预后相关。Luo 等<sup>[33]</sup>研究发现 LDHB 表达水平与胰腺导管腺癌患者生存率呈负相关, LDHB 阳性表达的患者存活时间明显短于 LDHB 阴性表达的患者, LDHB 蛋白的阳性表达与胰腺导管腺癌患者的进展和不良预后有关。此外, LDHB 高表达对三阴性乳腺癌<sup>[37]</sup>、胰腺癌<sup>[46, 8]</sup>、骨肉瘤<sup>[36]</sup>和肺腺癌<sup>[7]</sup>患者生存率有着显著影响, LDHB 过表达的患者预后较差。Sun 等<sup>[49]</sup>的研究则显示了 LDHB 的过表达会导致口腔鳞状细胞癌细胞对紫杉醇、顺铂和 5 氟尿嘧啶 (TPF) 新辅助化疗方式中紫杉醇的耐药性, 高 LDHB 表达与 TPF 化疗效果差以及口腔鳞状细胞癌患者较短的总生存期和无病生存期相关。

相反, Koh 等<sup>[50]</sup>研究发现 LDHB 阳性肺鳞状细胞癌患者的无复发生存率高于 LDHB 阴性患者。高 LDHB 表达和血清 LDH 水平与肺鳞状细胞癌患者更好的临床治疗结果显著相关。此外, 有报道低 LDHB/LDHA 比值与肝癌、前列腺癌患者不良预后显著相关。LDHB 的低表达和 LDHA 的过表达与前列腺癌患者的生化复发和生存时间短相关, LDHB 表达越低的前列腺癌患者的无复发生存率越差<sup>[9, 12, 47]</sup>。

## 4 LDHB 作为肿瘤诊断的生物标志物

LDHB 可作为一种临床生物标志物, 用于对肿瘤患者的诊断, 对肿瘤治疗具有重要意义。研究表明 LDHB 是肺鳞状细胞癌<sup>[50]</sup>、骨肉瘤<sup>[36]</sup>复发的独立预测标志物以及头颈部鳞状细胞癌<sup>[51]</sup>的潜在预后标志物。除此之外, de Haas 等<sup>[52]</sup>还发现, *ldhb*、*ccnb1* 和 *myc* 3 种基因的表达水平能够预测成神经管细胞瘤患者的生存情况; 肿瘤组织中同时表达 LDHB 和周期蛋白 B1 (cyclin B1, CCNB1) 蛋白的患者预后很差, 而低表达 MYC 蛋白的患者预后良好; 多因素分析则显示 LDHB/CCNB1 和 MYC 均是独立的成神经管细胞瘤的预后标志物。

## 5 总结与展望

肿瘤是一种生物能量代谢失调的疾病。代谢重编程是肿瘤的主要特征, 为癌细胞提供了独特

的生存环境以及大量生物合成途径所需的中间体,满足了快速增殖癌细胞的营养需求。肿瘤代谢重编程包括谷氨酰胺分解增加以及脂质代谢、有氧糖酵解增加等。有氧糖酵解在肿瘤增殖、迁移和侵袭中起着关键作用,与肿瘤生长和进展密切相关。

LDHB 是有氧糖酵解的关键酶,不仅参与了多种肿瘤的发生发展,而且可以作为生物标志物用于对肿瘤患者的诊断和预后判断。虽然 LDHB 和 LDHA 都与肿瘤进展有关,但是与 LDHA 相比,LDHB 与肿瘤的关系要复杂得多。LDHA 在所有肿瘤细胞中均表现出相似高的表达水平,然而从目前有关 LDHB 的研究来看,LDHB 在不同肿瘤中的表达水平不同,并参与了多种不同的信号转导通路,发挥了不同的生物学作用。在乳腺癌、肺癌、甲状腺乳头状癌等肿瘤中 LDHB 作为一种致癌因子,发挥着增强糖酵解的作用,促进肿瘤增殖、侵袭和迁移;但有趣的是 LDHB 又在前列腺癌、肝癌、膀胱尿路上皮癌等肿瘤中作为糖酵解的抑制因子发挥抑癌作用,高 LDHB 表达反而会降低癌细胞增殖和侵袭活力。本课题组研究发现 LDHB 是一个糖基化蛋白,同时在肝癌细胞上的研究显示,糖基化 LDHB 会降低肝癌细胞糖酵解通量,抑制肝癌细胞增殖。本研究结果和已有文献报道结果一致,表明了 LDHB 在肝癌中作为糖酵解抑制因子,抑制肝癌进展。此外,后续实验还将聚焦于糖酵解通路相关蛋白与代谢物的研究,深入了解 LDHB 在糖酵解通路中的具体作用机制。

综上所述,LDHB 与各种肿瘤的关系相当复杂,因此还需要更多的研究来阐明 LDHB 在不同肿瘤中的作用以及影响肿瘤进展详细的分子机制,为其今后用于肿瘤诊断和治疗奠定理论基础。

## References

- [1] Jones RG, Thompson CB. Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth[J]. *Genes Dev*, 2009, **23**(5): 537-548.
- [2] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, **123** (3191): 309-314.
- [3] Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis[J]? *Nat Rev Cancer*, 2004, **4**(11): 891-899.
- [4] Xu RH, Pelicano H, Zhou Y, et al. Inhibition of glycolysis in cancer cells: a novel strategy to overcome drug resistance associated with mitochondrial respiratory defect and hypoxia[J]. *Cancer Res*, 2005, **65**(2): 613-621.
- [5] de la Cruz-López KG, Castro-Muñoz LJ, Reyes-Hernández DO, et al. Lactate in the regulation of tumor microenvironment and therapeutic approaches[J]. *Front Oncol*, 2019, **9**: 1143.
- [6] Feng YB, Xiong YL, Qiao TY, et al. Lactate dehydrogenase A: a key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy[J]. *Cancer Med*, 2018, **7**(12): 6124-6136.
- [7] McClelland ML, Adler AS, Deming L, et al. Lactate dehydrogenase B is required for the growth of KRAS-dependent lung adenocarcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, **19**(4): 773-784.
- [8] Wang RG, Li JB, Zhang CJ, et al. Lactate dehydrogenase B is required for pancreatic cancer cell immortalization through activation of telomerase activity[J]. *Front Oncol*, 2022, **12**: 821620.
- [9] Liu J, Chen G, Liu Z, et al. Aberrant FGFR tyrosine kinase signaling enhances the Warburg effect by reprogramming LDH isoform expression and activity in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, **78**(16): 4459-4470.
- [10] Urbańska K, Orzechowski A. Unappreciated role of LDHA and LDHB to control apoptosis and autophagy in tumor cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(9): 2085.
- [11] Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, et al. Energy metabolism in tumor cells[J]. *FEBS J*, 2007, **274**(6): 1393-1418.
- [12] Cascardo F, Anselmino N, Páez A, et al. HO-1 modulates aerobic glycolysis through LDH in prostate cancer cells[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, **10**(6): 966.
- [13] Mishra D, Banerjee D. Lactate dehydrogenases as metabolic links between tumor and stroma in the tumor microenvironment [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, **11**(6): 750.
- [14] Liu HB, Li S, Wang XY, et al. DNA methylation dynamics: identification and functional annotation[J]. *Brief Funct Genomics*, 2016, **15**(6): 470-484.
- [15] Cui JJ, Quan M, Jiang WH, et al. Suppressed expression of LDHB promotes pancreatic cancer progression via inducing glycolytic phenotype[J]. *Med Oncol*, 2015, **32**(5): 143.
- [16] Zhang W, Tong D, Liu F, et al. RPS7 inhibits colorectal cancer growth via decreasing HIF-1 $\alpha$ -mediated glycolysis[J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(5): 5800-5814.
- [17] Jiang P, Huang M, Qi WW, et al. FUBP<sub>1</sub> promotes neuroblastoma proliferation via enhancing glycolysis—a new possible marker of malignancy for neuroblastoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, **38**(1): 400.
- [18] Nam K, Oh S, Shin I. Ablation of CD44 induces glycolysis-to-oxidative phosphorylation transition via modulation of the c-Src-Akt-LKB1-AMPK $\alpha$  pathway[J]. *Biochem J*, 2016, **473**(19): 3013-3030.
- [19] Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G, et al. Stat3 as an

- oncogene[J]. *Cell*, 1999, **98**(3): 295-303.
- [20] Zha XJ, Wang F, Wang Y, *et al.* Lactate dehydrogenase B is critical for hyperactive mTOR-mediated tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2011, **71**(1): 13-18.
- [21] Hao JS, Zhu CJ, Yan BY, *et al.* Stimulation of KLF14/PLK1 pathway by thrombin signaling potentiates endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, **99**: 859-866.
- [22] Wu GY, Yuan SC, Chen ZP, *et al.* The KLF14 transcription factor regulates glycolysis by downregulating LDHB in colorectal cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, **15**(3): 628-635.
- [23] Hill M, Tran N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer[J]. *Dis Model Mech*, 2021, **14**(4): dmm047662.
- [24] Kumar S, Xie H, Scicluna P, *et al.* MiR-375 regulation of LDHB plays distinct roles in polyomavirus-positive and-negative merkel cell carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, **10**(11): 443.
- [25] Wang JM, Jiang JY, Zhang DL, *et al.* HYOU<sub>1</sub> facilitates proliferation, invasion and glycolysis of papillary thyroid cancer via stabilizing LDHB mRNA[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, **25**(10): 4814-4825.
- [26] Yang H, Jiang Z, Wang S, *et al.* Long non-coding small nuclear RNA host genes in digestive cancers[J]. *Cancer Med*, 2019, **8**(18): 7693-7704.
- [27] La Montagna M, Shi L, Magee P, *et al.* AMPK $\alpha$  loss promotes KRAS-mediated lung tumorigenesis[J]. *Cell Death Differ*, 2021, **28**(9): 2673-2689.
- [28] Liu J, Li Y, Chen XQ, *et al.* rs11046147 mutation in the promoter region of lactate dehydrogenase-B as a potential predictor of prognosis in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Commun*, 2020, **40**(6): 279-282.
- [29] Liu JN, Wang Q, Kang YJ, *et al.* Unconventional protein post-translational modifications: the helmsmen in breast cancer[J]. *Cell Biosci*, 2022, **12**(1): 22.
- [30] Shi L, Yan H, An SX, *et al.* SIRT5-mediated deacetylation of LDHB promotes autophagy and tumorigenesis in colorectal cancer[J]. *Mol Oncol*, 2019, **13**(2): 358-375.
- [31] Cheng AX, Zhang P, Wang B, *et al.* Aurora-A mediated phosphorylation of LDHB promotes glycolysis and tumor progression by relieving the substrate-inhibition effect[J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 5566.
- [32] Wang L. miR-141-3p overexpression suppresses the malignancy of osteosarcoma by targeting FUS to degrade LDHB[J]. *Biosci Rep*, 2020, **40**(6): BSR20193404.
- [33] Luo Y, Yang ZL, Li DQ, *et al.* LDHB and FABP4 are associated with progression and poor prognosis of pancreatic ductal adenocarcinomas[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2017, **25**(5): 351-357.
- [34] Yustisia I, Amriani R, Cangara H, *et al.* High expression of FBP<sub>1</sub> and LDHB in fibroadenomas and invasive breast cancers [J]. *Breast Dis*, 2021, **40**(4): 251-256.
- [35] Deng HB, Gao YY, Trappetti V, *et al.* Targeting lactate dehydrogenase B-dependent mitochondrial metabolism affects tumor initiating cells and inhibits tumorigenesis of non-small cell lung cancer by inducing mtDNA damage[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, **79**(8): 445.
- [36] Li C, Chen Y, Bai P, *et al.* LDHB may be a significant predictor of poor prognosis in osteosarcoma[J]. *Am J Transl Res*, 2016, **8**(11): 4831-4843.
- [37] McClelland ML, Adler AS, Shang Y, *et al.* An integrated genomic screen identifies LDHB as an essential gene for triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2012, **72**(22): 5812-5823.
- [38] Brisson L, Bański P, Shoarina M, *et al.* Lactate dehydrogenase B controls lysosome activity and autophagy in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2016, **30**(3): 418-431.
- [39] Sheng KH, Yao YC, Chuang SS, *et al.* Search for the tumor-related proteins of transition cell carcinoma in Taiwan by proteomic analysis[J]. *Proteomics*, 2006, **6**(3): 1058-1065.
- [40] Chen RH, Zhou X, Yu ZH, *et al.* Low expression of LDHB correlates with unfavorable survival in hepatocellular carcinoma: strobe-compliant article[J]. *Medicine*, 2015, **94**(39): e1583.
- [41] Rosso M, Lapyckyj L, Besso MJ, *et al.* Characterization of the molecular changes associated with the overexpression of a novel epithelial cadherin splice variant mRNA in a breast cancer model using proteomics and bioinformatics approaches: identification of changes in cell metabolism and an increased expression of lactate dehydrogenase B[J]. *Cancer Metab*, 2019, **7**: 5.
- [42] Fu DY, Li J, Wei JL, *et al.* HMGB2 is associated with malignancy and regulates Warburg effect by targeting LDHB and FBP<sub>1</sub> in breast cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2018, **16**(1): 8.
- [43] Li LF, Wang YF, Wang Q, *et al.* High developmental pluripotency-associated 4 expression promotes cell proliferation and glycolysis, and predicts poor prognosis in non-small-cell lung cancer[J]. *Mol Med Report*, 2019, **20**(1): 445-454.
- [44] Qing Y, Dong L, Gao L, *et al.* R-2-hydroxyglutarate attenuates aerobic glycolysis in leukemia by targeting the FTO/m<sup>6</sup>A/PFKP/LDHB axis[J]. *Mol Cell*, 2021, **81**(5): 922-939. e9.
- [45] Du Y, Zhang MJ, Li LL, *et al.* ATPR triggers acute myeloid leukaemia cells differentiation and cycle arrest via the RAR $\alpha$ /LDHB/ERK-glycolysis signalling axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, **24**(12): 6952-6965.
- [46] Feng MY, Xiong GB, Cao Z, *et al.* LAT2 regulates glutamine-dependent mTOR activation to promote glycolysis and chemoresistance in pancreatic cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, **37**(1): 274.
- [47] Hong SM, Lee YK, Park I, *et al.* Lactic acidosis caused by repressed lactate dehydrogenase subunit B expression downregulates mitochondrial oxidative phosphorylation via the pyruvate dehydrogenase (PDH)-PDH kinase axis[J]. *J Biol Chem*, 2019, **294**(19): 7810-7820.
- [48] Kim JH, Kim EL, Lee YK, *et al.* Decreased lactate dehydroge-

- nase B expression enhances claudin 1-mediated hepatoma cell invasiveness via mitochondrial defects[J]. *Exp Cell Res*, 2011, **317**(8): 1108-1118.
- [49] Sun W, Zhang X, Ding X, *et al.* Lactate dehydrogenase B is associated with the response to neoadjuvant chemotherapy in oral squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2015, **10**(5): e0125976.
- [50] Koh YW, Lee SJ, Park SY. Prognostic significance of lactate dehydrogenase B according to histologic type of non-small-cell lung cancer and its association with serum lactate dehydrogenase[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, **213**(9): 1134-1138.
- [51] Li C, Chen S, Jia WM, *et al.* Identify metabolism-related genes IDO1, ALDH2, NCOA2, SLC7A5, SLC3A2, LDHB, and HPRT1 as potential prognostic markers and correlate with immune infiltrates in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2022, **13**: 955614.
- [52] de Haas T, Hasselt N, Troost D, *et al.* Molecular risk stratification of medulloblastoma patients based on immunohistochemical analysis of MYC, LDHB, and CCNB<sub>1</sub> expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, **14**(13): 4154-4160.

## ·本刊讯·

# “生物质谱技术前沿进展及其在药物研发中的应用” 专刊/专栏征稿启事

为了促进学术交流,为药学及相关学科研究人员构建展示最新研究成果的平台,展示国内外中青年药学专家的学术风采,《中国药科大学学报》编辑部拟定于2023年第4期在“药学前沿”栏目中,刊登“生物质谱技术前沿进展及其在药物研发中的应用”专栏论文,现特向在国内外从事药学及相关领域研究中有造诣科学工作者征集研究性论文,约请国内外中青年药学专家为本次活动撰稿。

### 征文要求和注意事项

1. 撰稿要求 请结合您课题组所从事的研究工作,展望学科发展前景,具有创新性、学术型、科学性、规范性和可读性。征文范围包括但不限于:1)基于质谱技术的药物靶标研究;2)基于质谱技术的蛋白质组/肽组/代谢组学在药物研发中的应用;3)基于质谱技术的细菌耐药性检测及耐药机制研究;4)基于质谱技术的药物空间代谢组学研究;5)基于质谱技术的高通量药物筛选;6)基于质谱技术的药动学/药效学研究;7)质谱新技术在中药研究中的应用。

2. 全文要求 10 000 ~ 12 000 字,引用文献中以近5年发表的为主。

3. 征文需要按照编辑部“三审制”进行评审,经过同行专家评审后决定最终是否录用。

4. 投稿方式 采用“《中国药科大学学报》在线投稿系统”(http://zgykdxxb.cpu.edu.cn/jcpu/home)投稿。请在投稿时注明“2023生物质谱技术专栏”字样。

5. 其他注意事项 本次征文以《中国药科大学学报》正刊形式出版,收稿截止日期为2023年6月30号。

本期专栏投稿文章不收审稿费,录用论文不收取版面费。发表后将按《中国药科大学学报》标准支付稿酬,并赠送样刊2本。

(本刊编辑部)