

## 综 述

# $\alpha$ -烯醇化酶在肿瘤发生发展中的作用机制研究进展

蔡 鑫, 梁 婷综述, 罗岳西审校

**【摘要】** 肿瘤的发生、发展是一个多基因、多因素、多阶段相互作用的结果。 $\alpha$ -烯醇化酶(ENO1)是一种多功能酶,参与多种生理及病理过程,尤其与肿瘤的发生、发展密切相关。研究已证实,ENO1 在多种恶性肿瘤中均有不同程度的表达上调,并阐明了部分可能的分子机制。因此,ENO1 有望成为一些肿瘤的早期诊断、判断预后的潜在生物标志物和新的治疗靶点。文章主要就 ENO1 在肿瘤发生发展中的作用及其相关机制的研究进行综述。

**【关键词】**  $\alpha$ -烯醇化酶;肿瘤;上皮间质转化;侵袭;转移

**【中图分类号】** R73 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)01-0050-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.01.011

## Research progress on the role and mechanism of alpha-enolase in tumorigenesis and development

CAI Xin, LIANG Ting reviewing, LUO Yue-xi checking

(Department of Obstetrics and Gynecology, Nanchong Central Hospital, The Second Clinical Medical College, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】** The occurrence and development of tumors are the product of a multi-gene, multi-factor, multi-stage interaction. Alpha-enolase (ENO1) is a multifunctional enzyme that participates in various physiological and pathological processes, especially closely associated with the genesis and development of tumors. Studies have confirmed that ENO1 is up-regulated in various malignancies to vary degrees, and some possible molecular mechanisms have been elucidated. In this paper, the research progress of ENO1 in tumor is reviewed, which provides theoretical reference and a basis for further clinical research.

**【Key words】** alpha-enolase; tumor; epithelial-mesenchymal transition; invasion; migration

## 0 引 言

$\alpha$ -烯醇化酶(alpha-enolase, ENO1)是烯醇化酶家族的 3 种同功酶之一,是糖酵解过程中的重要限速酶,其催化 2-磷酸甘油酸脱水成磷酸烯醇式丙酮酸,并产生 ATP<sup>[1]</sup>。近年来,研究发现 ENO1 在多种类型肿瘤中存在显著的差异表达,并在肿瘤的发生、发展过程中起到重要作用。本文就 ENO1 在肿瘤中的作用及其机制作一综述。

## 1 ENO1 概述

ENO1 属于烯醇化酶家族,基因定位于 1 号染色体,其蛋白相对分子质量为 48 kDa,广泛分布于多种组织中,主要存在于细胞质中,也存在于细胞膜和细胞核中,根据其细胞定位在多种生理及病理过程中发挥重要功能。作为一种糖酵解酶,可催化糖酵解途径的最后一步中的 2-磷酸甘油酸向磷酸烯醇式丙酮酸转化,能够通过促进肿瘤细胞能量代谢影响肿瘤细胞增殖。定位于细胞膜表面的 ENO1 还可充当纤溶酶原受体,促进纤溶酶原激活为纤溶酶,从而促进细胞外基质的降解,可在肿瘤细胞的迁移中发挥重要作用。在细胞核中,ENO1 可以翻译成 c-myc 启动子结合蛋白 1 与 c-myc 结合,从而负调控 c-myc 表达并抑制肿瘤生长<sup>[1-3]</sup>。这些均

**基金项目:**四川省科学技术厅科技计划项目(2016JY0155);四川省教育厅科研计划项目(16ZA0239);南充市校科技战略合作项目(18SXHZ0361)

**作者单位:**637000 南充,川北医学院第二临床医学院(南充市中心医院)妇产科(蔡 鑫、梁 婷、罗岳西)

**通信作者:**罗岳西,E-mail: 2717378119@qq.com

提示 ENO1 与肿瘤的发生、发展密切相关。

## 2 ENO1 在肿瘤中的表达

近年来多个研究结果发现, ENO1 在多种恶性肿瘤组织中表达均显著上调, 包括神经胶质瘤、鼻咽癌、乳腺癌、胰腺癌、子宫癌等<sup>[4-8]</sup>, 提示 ENO1 与恶性肿瘤的发生密切相关。此外, 还有研究指出 ENO1 表达水平与临床分期、病理类型、淋巴转移、生存预后等密切相关。研究者通过对临床样本数据进行分析, 在胰腺癌中, ENO1 过表达与患者的临床分期、淋巴结转移呈正相关, 而与生存时间呈负相关<sup>[6,9]</sup>。高表达 ENO1 的胰腺癌患者的中位生存期短至 8 个月, 而低表达 ENO1 患者的中位生存期可达 30 个月<sup>[6]</sup>。在胃癌中, Qian 等<sup>[10]</sup>研究发现, 男性胃癌患者中 ENO1 表达水平明显高于女性患者, 但其表达水平与 TNM 分期和分化程度无显著相关性, 单变量 Cox 回归分析显示高表达 ENO1 患者较低表达患者增加了两倍的死亡风险。此外, 研究发现在肺癌、胰腺癌和前列腺癌患者血清中抗 ENO1 自身抗体水平明显增高, 且与临床分期及预后密切相关, 揭示 ENO1 可作为自身抗原, 促进机体的体液免疫反应, 从而促进肿瘤进展<sup>[11-13]</sup>。这些研究数据均表明, ENO1 与多种类型恶性肿瘤的发生、发展密切相关, ENO1 及相关抗体可作为肿瘤诊断及判断预后的潜在生物标志物。

## 3 ENO1 与肿瘤进展的作用机制

### 3.1 ENO1 与上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)

EMT 与上皮恶性肿瘤的发生和发展密切相关, 并参与多种恶性上皮组织肿瘤浸润及转移过程。EMT 是指上皮细胞在某些因素的作用下, 细胞极性、细胞间的紧密连接逐渐丧失、细胞骨架重构, 从而使上皮细胞的变形、迁移和运动能力增加, 变成有间质细胞形态和特性的细胞<sup>[14-15]</sup>。近年来, 研究发现 ENO1 在肺癌、胃癌、子宫内膜癌等多种肿瘤中参与调控 EMT 过程<sup>[7,16-17]</sup>。Xu 等<sup>[16]</sup>在研究高血糖对肿瘤的影响时发现, 高糖诱导的 ENO1 上调可抑制 E-cadherin 的表达, 同时提高 snail、vimentin 和 N-cadherin 的表达, 而沉默 ENO1 则部分逆转了高糖对肿瘤恶性表型的影响, 同时 TGF- $\beta$ 、p-Smad2 和 p-Smad3 表达水平下降, 提示高血糖可能通过 TGF- $\beta$ /Smad 信号

通路诱导 ENO1 表达, 从而触发 Snail 诱导的 EMT。因此认为围手术期血糖控制是恶性肿瘤临床管理的一个潜在策略。而在子宫内膜癌中, ENO1 沉默通过调节 p85 从而介导 PI3K / AKT 信号及其下游信号的失活, 包括糖酵解, 细胞周期和 EMT 进程<sup>[7]</sup>。

但也有研究发现, ENO1 可抑制肿瘤的 EMT 过程。周鑫等<sup>[18]</sup>通过稳定上调非小细胞肺癌 A549 中的 ENO1 表达水平, 发现细胞中上皮样细胞标志物 E-cadherin 表达量明显上升, 而间质样细胞标志物 N-cadherin 和 Vimentin 的表达降低。此研究结果的不一致可能与肿瘤细胞系特异性有关。这些研究数据均表明, ENO1 可以通过介导肿瘤的 EMT 过程从而影响肿瘤进展。

### 3.2 ENO1 与肿瘤细胞的增殖与凋亡

肿瘤的发生与细胞的无休止增殖和异常凋亡有关, 是两者平衡失调的结果。大量研究已在多种类型恶性肿瘤中发现 ENO1 可促进肿瘤细胞增殖并抑制其凋亡<sup>[6,19-20]</sup>。在乳腺癌中, 沉默乳腺癌细胞中的 ENO1 水平显著抑制了细胞增殖和集落形成能力, 且将细胞阻滞在 G2/M 期, 细胞周期相关蛋白 Cdc25、Cdc2 和 cyclin B1 表达水平也显著降低。同时, 沉默 ENO1 后细胞凋亡率显著增加, 凋亡相关蛋白 Bax 表达增加, 而 Bcl-2 表达减少。此外, PI3K 和 Akt 磷酸化水平也显著降低, 这表明 ENO1 可能通过介导 PI3K/Akt 途径及其下游信号通路来影响肿瘤细胞活性<sup>[19-20]</sup>。但 ENO1 对肿瘤细胞的这种促进增殖和抑制凋亡的作用并未在正常细胞中观察到, 这可能与肿瘤的 Warburg 效应相关, 大多数肿瘤细胞受到缺氧微环境的影响, 可以重新编程与糖酵解酶水平增加相关的代谢过程以增强糖酵解途径, 但正常细胞中不会出现这一现象<sup>[9]</sup>。

与之相反, Ejeskär 等<sup>[21]</sup>研究发现, 在神经母细胞瘤中上调 ENO1 表达可以抑制细胞增殖并诱导凋亡, 且 ENO1 基因对肿瘤细胞的生长有很强的剂量依赖性抑制作用。表明 ENO1 在不同类型肿瘤细胞中的作用并非一致, 可能存在肿瘤特异性, 也可能与 ENO1 的亚细胞定位有关。

### 3.3 ENO1 与肿瘤细胞的侵袭及转移

侵袭及转移是恶性肿瘤最主要的特征之一, 也是肿瘤引起患者死亡的主要原因。肿瘤转移涉及多方面调控因素, 如肿瘤细胞自身、机体免疫状态、肿瘤与微环境间的相互作用等。然而, 目前肿瘤转移的具体调控

机制尚未揭示清楚。近期研究显示,ENO1 可以促进肿瘤细胞侵袭及转移。通过 shRNA 沉默胰腺癌细胞系 CFPAC-1、PT45 和 T3M4 中的 ENO1 表达,并进行划痕和 Transwell 实验研究它们的迁移和侵袭性,发现其迁移和侵袭能力较对照组明显降低。进一步建立动物模型,发现注射 shENO1 细胞的小鼠的肺部肿瘤面积显著减少。这些数据证实,在体外观察到的 shENO1 细胞迁移和侵袭能力的变化明显损害了在体内的扩散和形成转移的能力,表明 ENO1 可促进肿瘤的侵袭及转移<sup>[22]</sup>。此外,ENO1 也诱导其他多种恶性肿瘤(如神经胶质瘤、肺癌、胃癌、结直肠癌和胰腺癌)细胞发生转移及侵袭<sup>[22-24]</sup>。进一步机制研究,ENO1 可在细胞表面作为纤溶酶原受体激活纤溶酶原系统,与整合素  $\alpha_v/\beta_3$  和尿激酶型纤溶酶原激活剂受体协同作用促进肿瘤转移和侵袭<sup>[22]</sup>。Sun 等<sup>[23]</sup>发现敲低 ENO1 显著降低了胃癌细胞中 AKT 磷酸化水平,而过表达 ENO1 则与之相反,进一步利用 PI3K 的抑制剂 Ly294002 处理过表达 ENO1 的肿瘤细胞,发现 ENO1 过表达诱导的迁移能力明显受损,表明 ENO1 可能通过调节 AKT 信号通路来调节肿瘤细胞的转移。而在结直肠癌中,ENO1 可以通过调节 AMPK/mTOR 途径来促进肿瘤的转移<sup>[24]</sup>。

**3.4 ENO1 与肿瘤的血管生成** 肿瘤血管生成是肿瘤赖以生存、生长的必要条件之一,如无新生血管形成,肿瘤直径将不会超过 2 mm,不备有转移能力,肿瘤将保持休眠状态或者退化消失<sup>[25-26]</sup>。因此,抑制肿瘤血管形成已成为当前抗肿瘤治疗新的靶点。在乳腺癌的研究中,向裸鼠中注射 siRNA ENO1 转染的乳腺癌细胞建立乳腺癌异种移植模型,发现肿瘤组织中的血管形成显著减少,且凋亡细胞数量明显增加,此外还检测到肿瘤组织中的氧含量增加,表明缺氧的减少可能与 siRNA ENO1 转染后氧需求的减少有关,揭示 ENO1 表达的抑制增加了肿瘤细胞对缺氧的耐受性,从而导致血管形成减少<sup>[27]</sup>。而近期在脑胶质瘤的研究中也证实了这一结论,沉默 ENO1 表达显著抑制了脑胶质瘤微血管内皮细胞的葡萄糖摄取量、乳酸产量、细胞外酸化率及血管形成能力,说明 ENO1 介导的有氧糖酵解能够显著促进脑胶质瘤的血管生成<sup>[4]</sup>。上述研究均表明,ENO1 可通过介导有氧糖酵解而降低肿瘤细胞对缺氧的耐受性从而促进肿瘤的血管生成。

## 4 ENO1 与肿瘤的放化疗抗性

包括肝癌、乳腺癌、卵巢癌在内的多种恶性肿瘤都面临着放化疗抗性的问题,这严重影响患者的生活质量和预后。大多数肿瘤细胞处于缺氧的微环境中,这是导致肿瘤放化疗抗性的机制之一<sup>[28-29]</sup>。暴露于缺氧环境中的肿瘤细胞表现出糖酵解水平增加,这与糖酵解酶活性的增加有关,而 ENO1 作为糖酵解过程的一个关键酶可直接影响肿瘤微环境<sup>[6]</sup>。近年来,多个研究已显示 ENO1 与肿瘤的放化疗抗性密切相关。在鼻咽癌中,ENO1 的表达水平在对多西他赛耐药的癌组织和细胞中显著上调,而抑制 ENO1 表达则恢复了细胞对多西他赛的敏感性<sup>[5]</sup>。Qian 等<sup>[10]</sup>在研究胃癌的耐药机制时发现,ENO1 在对顺铂耐药的胃癌细胞中的表达呈显著上调,同时细胞中有氧糖酵解增强。相反,ENO1 下调则抑制了糖酵解,且恢复了肿瘤细胞对顺铂的敏感性。揭示 ENO1 可通过介导肿瘤细胞的糖酵解水平从而影响肿瘤对化疗药物的敏感性。动物实验进一步验证了这一结论,建立小鼠子宫内瘤异种移植模型,成瘤后瘤内注射顺铂予以化疗,与对照组相比,shRNA-ENO1 组可以观察到更明显的肿瘤生长抑制<sup>[7]</sup>。

ENO1 不仅可诱导肿瘤对化疗药物产生耐药性,还有实验揭示 ENO1 能诱导肿瘤产生对放射治疗的抵抗性。Gao 等<sup>[27]</sup>研究者建立乳腺癌的小鼠异种移植模型,并进行放射治疗,发现两组小鼠的肿瘤体积和重量均明显减小,但与对照组相比,siRNA ENO1 转染组的肿瘤体积和重量减少得更明显,提示抑制 ENO1 表达可增强肿瘤细胞对放射治疗的敏感性。因此,靶向 ENO1 可提高恶性肿瘤对放化疗的敏感性,同时 ENO1 也可作为预测肿瘤对放化疗敏感性的潜在生物标志物,具有一定的临床应用潜力。

## 5 结语与展望

综上所述,ENO1 是一种多功能蛋白,在不同的组织和细胞中不同的生理和病理状态下,甚至是在不同的细胞亚定位均能够通过不同作用途径显示出不同的功能。体内和体外研究均证明,ENO1 在多种恶性肿瘤中均有不同程度的表达上调,可通过不同的作用途径,在肿瘤增殖、凋亡、血管生成、



侵袭、转移和放化疗抗性中发挥重要作用,从而参与肿瘤的发生、发展,为肿瘤的早期诊断、预后评估提供新的生物标志物和新的治疗靶点。但 ENO1 影响肿瘤的确切机制尚未完全清楚,且作为肿瘤的相关生物标志物的应用价值也不十分明确。因此,该领域还需进一步深入探索,从而阐明 ENO1 在肿瘤中的具体功能及其分子机制,最终使 ENO1 成为多种肿瘤的相关生物标志物和治疗靶点,以促进临床医学的进步和发展。

## 【参考文献】

- [1] Ji H, Wang J, Guo J, *et al.* Progress in the biological function of alpha-enolase[J]. *Anim Nutr*, 2016, 2(1):12-17.
- [2] Cappello P, Principe M, Bulfamante S, *et al.* Alpha-Enolase (ENO1), a potential target in novel immunotherapies[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2017, 22(1): 944-959.
- [3] Cappello P, Curcio C, Mandili G, *et al.* Next Generation Immunotherapy for Pancreatic Cancer: DNA Vaccination is Seeking New Combo Partners[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(2): 51-70.
- [4] 王清源, 卢金靖, 许鑫, 等. PGK1 和 ENO1 介导的有氧糖酵解在脑胶质瘤血管生成中的作用[J]. *解剖科学进展*, 2019, 25(4): 405-409.
- [5] Peng X, Gong FM, Ren M, *et al.* Proteomic analysis of docetaxel resistance in human nasopharyngeal carcinoma cells using the two-dimensional gel electrophoresis method[J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27(8): 748-755.
- [6] Wang L, Bi R, Yin H, *et al.* ENO1 silencing impairs hypoxia-induced gemcitabine chemoresistance associated with redox modulation in pancreatic cancer cells[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(7): 4470-4480.
- [7] Zhao M, Fang W, Wang Y, *et al.* Enolase-1 is a therapeutic target in endometrial carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17): 15610-15627.
- [8] Cancemi P, Buttacavoli M, Roz E, *et al.* Expression of Alpha-Enolase (ENO1), Myc Promoter-Binding Protein-1 (MBP-1) and Matrix Metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) Reflect the Nature and Aggressiveness of Breast Tumors[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3952-3969.
- [9] Yin H, Wang L, Liu HL. ENO1 Overexpression in Pancreatic Cancer Patients and Its Clinical and Diagnostic Significance[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018; 1-7.
- [10] Qian X, Xu W, Xu J, *et al.* Enolase 1 stimulates glycolysis to promote chemoresistance in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 47691-47708.
- [11] Li HZ, Hong BW, Xue JD. Diagnostic value of  $\alpha$ -enolase expression and serum  $\alpha$ -enolase autoantibody levels in lung cancer[J]. *J Bras Pneumol*, 2018, 44(1):18-23.
- [12] Principe M, Ceruti P, Shih N Y, *et al.* Targeting of surface alpha-enolase inhibits the invasiveness of pancreatic cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13):11098-11113.
- [13] Sanchez TW, Zhang G, Li J, *et al.* Immunoseroproteomic Profiling in African American Men with Prostate Cancer: Evidence for an Autoantibody Response to Glycolysis and Plasmidogen-Associated Proteins[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2016, 15(12): 3564-3580.
- [14] 周昊, 封冰, 王锐. MicroRNA 调控肝细胞癌 EMT 和细胞外基质重塑的研究进展[J]. *东南国防医药*, 2020, 22(3):59-64.
- [15] 刘士明, 丁涛, 雷良玉, 等. I 型辅酶脱氢酶 1 $\alpha$  亚复合物 4 过表达对人结直肠癌细胞上皮-间质转化的作用[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(6):596-601.
- [16] Xu X, Chen B, Zhu S, *et al.* Hyperglycemia promotes Snail-induced epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer via activating ENO1 expression[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1): 1-12.
- [17] Zhou J, Zhang S, Chen Z, *et al.* CircRNA-ENO1 promoted glycolysis and tumor progression in lung adenocarcinoma through up-regulating its host gene ENO1[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 885-899.
- [18] 周鑫, 张莹, 韩迺珺, 等. 烯醇化酶 ENO1 抑制非小细胞肺癌细胞上皮间质转换[J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(5): 221-226.
- [19] Zang HY, Gong LG, Li SY, *et al.* Inhibition of  $\alpha$ -enolase affects the biological activity of breast cancer cells by attenuating PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(1):249-257.
- [20] Zhang J, Li H, Miao L, *et al.* Silencing of ENO1 inhibits the proliferation, migration and invasion of human breast cancer cells[J]. *J BUON*, 2020, 25(2):696-701.
- [21] Ejeskär K, Krona C, Carén H, *et al.* Introduction of in vitro transcribed ENO1 mRNA into neuroblastoma cells induces cell death[J]. *BMC cancer*, 2005, 5(1): 161-170.
- [22] Principe M, Borgoni S, Cascione M, *et al.* Alpha-enolase (ENO1) controls  $\alpha$  v/ $\beta$  3 integrin expression and regulates pancreatic cancer adhesion, invasion, and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 1-13.
- [23] Sun L, Lu T, Tian K, *et al.* Alpha-enolase promotes gastric cancer cell proliferation and metastasis via regulating AKT signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 845: 8-15.
- [24] Zhan P, Zhao S, Yan H, *et al.*  $\alpha$ -enolase promotes tumorigenesis and metastasis via regulating AMPK/mTOR pathway in colorectal cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(5): 1427-1437.
- [25] Viallard C, Larrivée B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 409-426.
- [26] 罗皓, 徐磊, 赵青, 等. 重组人血管内皮抑素联合 NX 方案治疗蒽环及紫杉类药物失败的 HER-2 阴性晚期乳腺癌疗效观察[J]. *东南国防医药*, 2018, 20(6):601-605.
- [27] Gao J, Zhao R, Xue Y, *et al.* Role of enolase-1 in response to hypoxia in breast cancer: exploring the mechanisms of action[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(4): 1322-1332.
- [28] Jing X, Yang F, Shao C, *et al.* Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):157-172.
- [29] 寇蓬, 徐勤, 杨丽华. Twist 在低氧微环境中对宫颈癌 Hela 细胞顺铂耐药的作用及可能机制[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(8):815-819.

(收稿日期:2020-07-27; 修回日期:2020-08-31)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕铮烽)