



(扫描二维码查看原文)

· 述评 ·



专家介绍: 高华, 博士, 副教授, 北京医学伦理学会康复研究分会委员, 主要从事鞍区肿瘤的分子分类和个体化治疗方面的研究。围绕垂体腺瘤和颅咽管瘤复发、侵袭、化疗耐受、放疗抵抗等临床疑难问题, 综合神经影像学、病理学、分子生物学在不同层次应用多种手段展开研究。多项国家重点研发计划学术骨干, 作为课题负责人承担2项省部级基金和3项局级基金, 以第一作者或通信作者发表SCI论文20余篇, 核心期刊论文20余篇, 获得3项发明专利授权。



专家介绍: 董伟, 博士, 硕士研究生导师, 唐山市人民医院神经外科副主任、副主任医师; 致力于内镜神经外科、脑血管病、脑肿瘤等的相关治疗。曾在加拿大多伦多市西部医院等多家医院访学。主持河北省自然科学基金项目1项, 河北省医学科学研究重点课题计划项目1项, 唐山市重点研发计划项目1项, 参与国家863计划项目1项。以第一作者或通信作者发表SCI论文6篇, 核心期刊论文10篇。获得河北医学科技奖一等奖(排名第一)1项, 二等奖(排名第四)1项。主编并出版专著1部。现任河北省社区康复医学会-昏迷促醒康复专业委员会委员, 唐山市医学会第五届神经外科学分会青年委员, 河北省老年医学会神经外科专业委员会委员, 《实用心脑血管病杂志》青年编委, 第二届唐山市疼痛学会委员会委员。

基于细胞周期和代谢机制探讨垂体腺瘤的治疗策略

董伟¹, 董晓柳¹, 石文健¹, 刘永亮¹, 李景武¹, 张于¹, 董桂兰¹, 张欢¹, 高华²

【摘要】 垂体腺瘤起源于垂体前叶, 多为良性肿瘤, 近年其发病率和患病率呈逐年增加趋势, 约40%的手术治疗患者出现腺瘤切除不完全。除泌乳素腺瘤应用溴隐亭或卡麦角林治疗有效外, 其他类型的垂体腺瘤药物治疗效果仍需进一步提高。了解垂体腺瘤的分子生物学特征可能会发现新的治疗方法。目前有氧糖酵解和线粒体功能障碍的具体分子机制尚未完全确定, 但其是癌症发生发展的标志性事件。本文结合既往文献, 基于细胞周期和代谢机制探讨垂体腺瘤的治疗策略, 以期对垂体腺瘤临床诊治策略和肿瘤预后预测提供新的参考依据。

【关键词】 垂体腺瘤; 细胞周期; 代谢; 治疗

【中图分类号】 R 736.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.290

董伟, 董晓柳, 石文健, 等. 基于细胞周期和代谢机制探讨垂体腺瘤的治疗策略 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (12): 1-8. [www.syxnf.net]

DONG W, DONG X L, SHI W J, et al. Therapeutic strategy of pituitary adenoma based on cell cycle and metabolism mechanism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (12): 1-8.

Therapeutic Strategy of Pituitary Adenoma Based on Cell Cycle and Metabolism Mechanism DONG Wei¹, DONG Xiaoliu¹, SHI Wenjian¹, LIU Yongliang¹, LI Jingwu¹, ZHANG Yu¹, DONG Guilun¹, ZHANG Huan¹, GAO Hua²

1. Department of Neurosurgery, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China

2. Cell Biology Room, Beijing Institute of Neurosurgery, Beijing 100070, China

Corresponding author: GAO Hua, E-mail: huagao_bj@163.com

【Abstract】 Pituitary adenomas arise from the anterior pituitary and are usually benign, and the incidence and prevalence of pituitary adenomas are increasing in recent years, and approximately 40% of surgical patients have incomplete adenoma resection. In addition to the effective treatment of prolactin adenomas with bromocriptine or cabergoline, the therapeutic effects of other types of pituitary adenomas still need to be further improved. Understanding the molecular biological characteristics of pituitary adenomas may lead to new treatments. At present, the specific molecular mechanisms of aerobic glycolysis and

基金项目: 河北省自然科学基金精准医学联合基金细化项目 (H2020105017)

1.063000 河北省唐山市人民医院神经外科 2.100070 北京市神经外科研究所细胞生物室

通信作者: 高华, E-mail: huagao_bj@163.com

mitochondrial dysfunction have not been fully determined, but they are a landmark event in the occurrence and development of cancer. This article combines the previous literature to review the therapeutic strategy of pituitary adenoma based on cell cycle and metabolism mechanism, in order to provide a reference basis for the clinical diagnosis and treatment of pituitary adenoma and tumor prognosis prediction.

【Key words】 Pituitary adenoma; Cell cycle; Metabolism; Therapy

垂体腺瘤起源于垂体前叶, 主要影响下丘脑-垂体-靶器官轴系统^[1], 其年发病率为(3.9~7.4)/100 000, 患病率为(76~116)/100 000, 均呈逐年增高趋势^[2]。垂体腺瘤多为良性肿瘤, 部分呈浸润性生长, 其对邻近组织结构的压迫、侵犯可能会导致垂体功能减退或视野缺损^[3]。《世界卫生组织垂体腺瘤新分类(第4版)》^[4]指出, 以垂体分化和免疫组化染色为基础, 根据腺垂体细胞谱系可对垂体腺瘤进行分类, 这对临床针对垂体腺瘤的诊治和预后预测具有重要的指导价值。

垂体腺瘤是一种慢性、复杂的全身性疾病, 发病机制复杂^[5], 目前尚无分子标志物能够阐明其分子机制。原癌基因、抑癌基因、细胞信号转导异常及信号途径异常活化等参与了肿瘤的发生发展, 其中细胞周期调节失控是肿瘤发生的基础, 细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)是细胞周期的关键分子^[6]。多组学分析结果显示, 细胞周期调控异常与垂体瘤的发生存在明显相关性, 而其他细胞周期调控因子也可能是导致垂体瘤基因组异常的关键因素^[7]。除了控制细胞周期外, 细胞周期相关调控因子还参与了细胞能量代谢, 如葡萄糖、胰岛素信号转导途径及脂质合成等^[8]。细胞周期相关调控因子、糖酵解与氧化磷酸化、线粒体调控间的多重关系为细胞能量代谢及细胞周期调控的研究提供了新依据。细胞增殖是一个动态过程, 其可调控细胞周期及能量代谢, 将基因表达与合成代谢、分解代谢联系起来^[9]。高增殖速率的肿瘤细胞对其能量和生物合成具有较高的需求, 因此深入了解细胞周期和代谢的调控机制对于垂体腺瘤尤其是难治性垂体腺瘤的治疗具有重要的指导价值。

1 细胞周期相关调控因子在垂体腺瘤中的表达情况

细胞周期是指细胞分裂成子细胞的过程, 分为4个阶段: S期(DNA合成期), 在这一阶段完成基因组的复制; M期(有丝分裂期), 这一阶段遗传物质分离到两个相同的子细胞中; G期(生长转换间期), 分为G₁期和G₂期, G₁期发生在DNA合成期前, G₂期先于有丝分裂期。哺乳动物的细胞周期由几种蛋白激酶驱动, 进而调节细胞周期各个阶段的进展, 其中CDK是整个细胞周期不同阶段过渡的关键调控因子^[10-11]。多种细胞周期蛋白和CDK复合物参与了G₁期/S期或G₂期/M期的调节、转换, 细胞周期蛋白D1、D2、D3等多种促有丝分裂信号可激活CDK4和CDK6活性, 进而促进细胞G₁期进展^[12]。CDK2/细胞周期蛋白E(如细胞周期蛋白E1、E2)复合物在G₁末期变得活跃, 可促进细胞由G₁期向S期转换^[13]。细胞周期蛋白A(如细胞周期蛋白A1、A2)复合物取代细胞周期蛋白E, 并于S末期和G₂期激活CDK1和CDK2活性。最后, CDK1/细胞周期蛋白B(如细胞周期蛋白B1、B2)复合物可促使细胞周期由G₂期向M期转换^[14]。

CDK抑制因子(CDK inhibitors, CKIs)是抗有丝分裂信

号或检修反馈信号的递质, 可通过阻断CDK激活或减少底物/ATP而减弱CDK的作用^[15]。CKIs包括INK4家族和Cip/Kip家族^[16], 其中INK4家族成员如p16INK4a、p15INK4b、p18INK4c、p19INK4d主要通过结合CDK4/6而抑制细胞G₁期/S期进展^[17]。Cip/Kip家族成员如p21Cip1、p27Kip1、p57Kip2与不同CDK复合物结合, 其作用不同^[18]。

p16INK4a可阻断细胞周期蛋白D与CDK4/6结合, 从而阻断细胞周期由G₁期进入S期。细胞周期蛋白D在多数垂体瘤中呈高表达, 约25%的垂体瘤患者存在等位基因不平衡^[19-20]。免疫组化染色结果显示, 细胞周期蛋白D阳性表达主要体现在无功能性垂体腺瘤患者, 功能性垂体腺瘤患者细胞周期蛋白D表达多缺失^[21]。有研究表明, 细胞周期蛋白D的免疫组化评分与Ki-67指数间呈正相关, 细胞周期蛋白D高表达的垂体腺瘤患者复发率较高^[22]。另有研究表明, 细胞周期蛋白D、p16INK4a是肿瘤复发的独立影响因素^[23]。综上, p16INK4a缺失导致细胞周期蛋白D水平增加, 促进细胞增殖, 致使肿瘤更具侵袭性, 进而导致患者预后不良。动物实验表明, CDK4缺失可降低MEN1+/-小鼠垂体肿瘤、胰岛肿瘤发生风险^[24]。一项个案报道显示, 采用CDK4/CDK6抑制剂帕博西尼治疗无功能性垂体腺瘤患者后肿瘤体积明显缩小, 随访1年未见严重不良反应^[25]。另有研究表明, p16INK4a低水平的细胞系较p16INK4a高水平的细胞系对帕博西尼的敏感性高^[26]。推测临床可根据患者生长激素腺瘤中的INK4家族表达水平对其实施分层管理, 并选择性应用生长抑素类药物联合帕博西尼治疗, 但其临床效果尚需进一步确认。目前临床对垂体腺瘤中p15INK4b、p18INK4c、p19INK4d表达情况及其与患者临床特征关系的研究较少。有研究表明, 与垂体相比, 垂体腺瘤的p15INK4b、p18INK4c表达下调^[27], 33.3%的患者p15INK4b启动子区呈高甲基化^[28]。基于免疫组化评分的多因素分析结果显示, p16INK4a水平是预测功能性垂体腺瘤复发的独立影响因素, 而p15INK4b水平与肿瘤复发无关^[23]。p19INK4d缺失的小鼠50%表现为垂体增生或肿瘤^[29]。

p21Cip1作为一种重要的CKIs, 可与CDK2/4特异性结合并起到抑制细胞周期蛋白-CDK复合物活性的作用, 是诱导细胞周期G₁期/S期阻滞的关键调控分子^[11]。有研究表明, 在泌乳素瘤和生长激素腺瘤中, CDK2/细胞周期蛋白E水平与肿瘤侵袭呈正相关, p21Cip1、p27Kip1表达水平与肿瘤侵袭呈负相关, 其中p27Kip1低表达与其启动子区高甲基化有关, 且其表达水平与泌乳素、多巴胺受体2表达水平相关^[30-31]。可见垂体腺瘤中多个CKIs的表达缺失导致细胞增殖和侵袭性增强, 因此研究不同种类转录因子在CKIs转录过程中的作用十分重要。目前临床对p57Kip2的研究较少。有研究显示, 由于p57Kip2启动子区高甲基化导致其在某些肿瘤中表达水

平下调^[32]。p57Kip2可致小鼠垂体增生,其过度表达与垂体发育不良有关^[33]。

2 垂体腺瘤的细胞代谢特征

癌症作为一种代谢类疾病的概念早于癌基因、肿瘤抑制因子和表观遗传学等。致癌基因、抑癌基因突变通过激活增殖信号和/或诱导有利于细胞增殖的基因表达来转化细胞,这两种途径均可诱导代谢重编程,进而促进肿瘤发生发展。癌细胞可依赖适应性代谢途径来为细胞生物能源、氧化还原稳态及其他代谢构建提供来源,以维持其高增殖率及生长率。不同类型肿瘤的细胞代谢特征不同,从有氧糖酵解到线粒体呼吸增加,肿瘤细胞会主动改变其新陈代谢以提高其存活率^[34]。肿瘤细胞代谢表型对肿瘤预后和治疗有一定指导价值^[35]。事实上,并不是所有的细胞能量代谢可促进癌症进展,部分代谢不是癌细胞增殖或存活所必需的。因此,结合病理学类型了解垂体腺瘤的细胞代谢特征可为垂体腺瘤的治疗提供新思路。

2.1 有氧糖酵解 OSTROUKHOVA等^[35]揭示了癌细胞代谢的特征为有氧糖酵解。通过有氧糖酵解途径获得ATP的速度较慢,而多种肿瘤细胞可以较快的速度获得ATP,从而保证肿瘤细胞快速增殖所需要的能量^[36]。垂体腺瘤中氨基酸尤其是丙氨酸、谷氨酸和天冬氨酸的代谢特征值得考虑。谷氨酰胺是维持癌细胞中活跃的线粒体功能所必需的物质,谷氨酰胺衍生物2-羟基戊二酸可改变染色体的表观遗传景观并诱导癌细胞转化^[37]。葡萄糖的代谢途径和谷氨酰胺的分解代谢途径是在当前临床试验中靶向代谢抑制剂的两个主要方向,目前临床对垂体腺瘤有氧糖酵解特征的相关研究较多,而对谷氨酰胺代谢的相关研究较少。根据临床表现和血清激素水平将垂体腺瘤分为无功能性垂体腺瘤和功能性垂体腺瘤,其中功能性垂体腺瘤主要包括促肾上腺皮质激素腺瘤(adrenocorticotrophic hormone adenoma, ACTH)、生长激素腺瘤、泌乳素腺瘤和促甲状腺激素腺瘤,有氧糖酵解在细胞代谢中的作用如下。

2.1.1 ACTH OKLU等^[38]利用3种质谱技术分析ACTH患者血清发现,差异代谢物主要富集在丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢、维生素B代谢、赖氨酸生物合成、嘌呤代谢、氨基糖和核苷酸糖代谢、糖酵解和糖异生、氨基乙酰-tRNA生物合成、淀粉和蔗糖代谢方面;蛋白质组学与代谢物组学联合分析结果显示,与垂体腺瘤相比,ACTH中差异表达的蛋白质和代谢物富集在糖酵解/糖异生、丙酮酸代谢、柠檬酸循环和脂肪酸等代谢途径。ACTH患者糖酵解与脂肪酸合成明显减少,与谷氨酰胺分解有关的Myc信号通路表达明显增多^[39]。IJARE等^[40]基于核磁共振光谱法评估了促性腺腺瘤和泌乳素腺瘤的代谢组学特征,结果发现该两种疾病均包含中枢神经系统代谢物,如磷酸乙醇胺、谷氨酸、谷氨酰胺、N-乙酰天冬氨酸、天冬氨酸和肌醇。谷氨酰胺酶表达失调是肿瘤的标志性事件,而谷氨酰胺酶和谷氨酰胺合成酶是肿瘤的治疗靶点,且目前临床已有多个药物被证实可通过抑制谷氨酰胺代谢而发挥抗肿瘤效果^[41-42]。考虑到目前临床针对ACTH的药物治疗效果不佳,故针对谷氨酰胺酶抑制剂的组合策略开展临床试验或许会带来惊喜。

2.1.2 生长激素腺瘤 生长激素腺瘤中有氧糖酵解途径可能

减少或被抑制,即肿瘤细胞不能通过有氧糖酵解途径进行能量合成,这与“Warburg效应”不同^[43]。线粒体异柠檬酸脱氢酶2(isocitrate dehydrogenase 2 mitochondrial, ICDHm2)是生长激素腺瘤中代谢重编程的关键分子,干扰ICDHm2表达可明显减少生长激素和胰岛素样生长因子1的合成和释放,起到抑制肿瘤细胞增殖的作用。与垂体腺瘤相比,生长激素腺瘤的871/1213个位点磷酸化水平较低,且大多数集中在糖酵解和AMP依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路上^[44]。

2.1.3 泌乳素腺瘤 有研究表明,泌乳素腺瘤中糖酵解水平较高,患者组织内己糖激酶2和乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)水平较健康人明显增高,体外试验显示糖酵解抑制剂2-脱氧葡萄糖(2-deoxyglucose, 2-DG)可抑制垂体腺瘤细胞GH3与MMQ的增殖及泌乳素的释放^[45]。谷氨酰胺的耗竭可进一步导致垂体腺瘤细胞中谷氨酰胺合成酶表达增加,而谷氨酰胺合成酶表达水平与p53和Ki-67指数呈正相关;此外,谷氨酰胺对垂体腺瘤细胞系的生物活性存在亚型特异性,如其对泌乳素腺瘤MMQ细胞的抑制作用明显,但对GH3和AtT20细胞无明显影响^[46]。功能学试验显示,在表达谷氨酰胺合成酶的细胞中阻断内源性和外源性谷氨酰胺可诱导核苷酸代谢紊乱和细胞周期阻滞^[47]。

2.1.4 促甲状腺激素腺瘤 分泌促甲状腺激素的垂体腺瘤患者主要表现为甲状腺功能亢进的症状和体征,血清游离甲状腺激素水平升高,但发病率较低,其代谢研究目前仍处于空白。

2.2 线粒体功能障碍 线粒体功能在肿瘤发生发展中具有重要作用^[48],但其是如何促进肿瘤细胞增殖、生长是目前临床尚未充分探索的研究领域。柠檬酸循环、氧化磷酸化和脂肪酸 β -氧化发生在真核细胞的线粒体基质中,线粒体功能障碍与能量代谢重编程参与了癌症的发生发展^[49]。有研究表明,线粒体功能障碍与各种复杂的生物过程存在关联,包括能量代谢、氧化应激、细胞凋亡、细胞周期阻滞、线粒体自噬和免疫^[50]。此外,线粒体动力学与线粒体功能障碍密切相关。高通量测序技术结果显示,垂体腺瘤细胞中存在柠檬酸循环中的琥珀酸脱氢酶突变^[51-52]。线粒体编码的MT-ND1基因突变与能量代谢障碍密切相关,通过影响琥珀酸和 α -酮戊二酸的平衡而导致柠檬酸循环代谢物(琥珀酸和 α -酮戊二酸)增加,减缓了垂体腺瘤细胞中缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) mRNA的降解^[53]。超微结构显示,垂体腺瘤细胞中存在明显的氧化应激,其胞质内分布着更大更圆的线粒体,可能与融合过程增加和生物合成增加有关^[54],这种氧化应激可与重要的核因子红细胞2相关因子2应激反应通路激活同时发生,这可能减轻了肿瘤发展过程中的氧化应激损伤。在此过程中,还表现出乳酸产生增加,表明细胞代谢方式转变为有氧糖酵解。从表观遗传分析获得的数据表明垂体腺瘤可能具有癌症表观基因组的特征。据报道,大多数未经治疗的垂体腺瘤患者HIF-1 α 表达水平增加,这可能与有氧糖酵解基因表达、p53基因表达水平下调有关^[55-57]。嗜酸细胞瘤是一种以线粒体明显增多为特征的垂体腺瘤,全外显子组测序未发现其存在高频核基因突变,但发现线粒体DNA的几个体细胞突变和呼吸复合体I功能受

损。蛋白质组学分析结果表明, 14-3-3 η 仅在嗜酸细胞瘤中过度表达, 在鱼藤酮存在下 14-3-3 η 通过靶向 LDHA 而抑制有氧糖酵解途径, 进而导致线粒体增多^[58]。

线粒体功能障碍是疾病发生的标志, 以活性氧过量产生为特征, 功能失调的线粒体导致基因表达异常, 从而改变细胞形态和功能^[59-60]。分析细胞代谢、线粒体功能与垂体腺瘤发生发展的关系可为开发基于线粒体途径的新候选靶标提供理论依据。

3 垂体腺瘤细胞周期与代谢相互影响

肿瘤细胞的生物合成需要大量的葡萄糖和谷氨酰胺, M2 型丙酮酸激酶可调控细胞周期向 G₁ 期转录, 谷氨酰胺代谢可支持 S 期 DNA 复制和 G₂ 期脂质合成^[61]。有研究表明, 细胞周期调节剂可直接调控细胞代谢途径^[62]。

3.1 C-Myc C-Myc 是一种重要的转录因子, 在不同类型的癌症中过度表达, 包括垂体腺瘤^[63]。C-Myc 可上调丙酮酸激酶水平, 进而增强细胞分裂、促进细胞周期进展、增加细胞体积, 并通过有氧糖酵解途径而促进细胞代谢, 同时抑制 p15INK4b、p21Cip1 和 p27Kip1 基因表达^[64-66]。此外, C-Myc 还能够激活 CDK1/CDK4/CDK6、CCNB/CCND 和细胞周期蛋白 E, 进而促进肿瘤发生^[67]。且已有研究证实, 在垂体腺瘤细胞系中通过阻断 C-Myc 信号通路而上调 p21Cip1、p27Kip1 基因表达, 进而导致细胞周期阻滞于 G₀ 期/G₁ 期^[63]。因此, C-Myc 信号通路作为细胞周期和代谢的关键调节剂, 可成为临床治疗垂体腺瘤的潜在靶点。

3.2 ErbB2 ErbB2 通过诱导 CDK2/ 细胞周期蛋白 E 复合物、细胞周期蛋白 D 激活和 CKIs 表达下调来促进细胞周期由 G₁ 期向 S 期转换^[68]。有研究表明, ErbB2 高表达水平细胞的糖酵解速率高于 ErbB2 低表达水平细胞, ErbB2 可通过上调糖酵解调节酶表达而增加丙酮酸向乳酸的转化速率^[69]。因此, ErbB2 抑制剂能够明显抑制 C-Myc 信号通路, 诱导 p27Kip1 基因表达上调, 从而抑制 CDK 复合物的活性^[66, 70]。临床针对 ErbB 家族在细胞上皮间质转化中的作用开发了相关治疗方案, 包括靶向细胞外结构域的单克隆抗体及酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), 现已用于垂体腺瘤细胞和动物模型的治疗。有研究表明, 采用吉非替尼处理 GH3 细胞可抑制肿瘤细胞增殖、降低泌乳素 mRNA 表达水平^[71]。

3.3 HIF-1 α 研究表明, 当细胞处于缺氧状态时, 糖酵解的速率会增加, 生长因子和信号转导增强 HIF-1 α 的作用, 进而增加调节糖酵解相关酶的表达水平^[72-74]。HIF-1 α 上调 HK2, 可将葡萄糖转化为 6-磷酸葡萄糖, 可增强 6 磷酸果糖激酶-2/果糖-2, 6-二磷酸酶同工酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatases 3 isozyme, PFKFB3)、M2 型丙酮酸激酶 (pyruvate kinase M2, PKM2) 和 LDHA 的作用, 加速将磷酸丙酮酸分解为丙酮酸和丙酮酸分解为乳酸^[75]。HIF-1 α 在调节细胞生长中具有双重作用, 既可促进有氧糖酵解和血管生成, 以维持生存和细胞生长, 又可上调 p21Cip1 和 p27Kip1 基因表达并诱导细胞凋亡和细胞周期停滞^[66, 76], 其作用机制可能是 HIF-1 α 可从 p21Cip1 启动子的结合位点置换 C-Myc, 随后激活 p21Cip1^[76]。研究表明, 垂体腺瘤中 HIF-1 α 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth

factor, VEGF) 水平呈正相关, 且 HIF-1 α /VEGF 信号通路可促使肿瘤细胞呈浸润性生长, 从而促进血管生存, 进而增加海绵窦侵袭发生风险^[77-79]。

3.4 ICDHm2 ICDHm2 在癌症中也具有双重作用, 可在维持氧化代谢的同时拮抗肿瘤细胞运动, ICDHm2 缺失可导致线粒体活性氧产生增加, 而下调 HIF-1 α 可有效减少由 ICDHm2 缺失导致的线粒体异常运动^[80]。上述研究结果提示了线粒体动力学在肿瘤细胞迁移和侵袭中具有核心作用, 为临床研究提供了一个可行的治疗靶点, 特别是线粒体异常增多的嗜酸性腺瘤^[81]。

3.5 14-3-3 蛋白 14-3-3 蛋白在细胞周期调控、细胞周期检查点和细胞凋亡等方面具有关键作用, 14-3-3 蛋白失调导致不受控制的细胞周期进展和肿瘤发生^[82]。14-3-3 蛋白家族包含 7 种亚型 (α/β 、 ϵ 、 η 、 γ 、 σ 、 θ/τ 和 δ/ζ), 每种亚型由单独的基因编码, 且不同亚型具有特异的亚细胞定位。其中 14-3-3 η 蛋白完全定位于线粒体, 14-3-3 γ 蛋白仅定位于细胞核, 14-3-3 σ 蛋白与有丝分裂期间中心体密切相关, 可诱导细胞停滞于 G₂ 期~M 期^[83]。研究表明, 14-3-3 σ 蛋白水平降低与细胞代谢活跃有关, 当其恢复时, 细胞代谢明显受抑制^[84]。因此, 14-3-3 σ 蛋白水平升高是临床治疗癌症的重要标志。在 ACTH 中, 14-3-3 蛋白与 USP8 结合失调可导致表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 发生高度去泛素化, 从而引起 EGFR 信号通路异常激活和 ACTH 细胞合成增加^[85]。14-3-3 蛋白抑制剂 R18 可明显抑制垂体腺瘤细胞系 MMQ 细胞增殖^[86]。在缺氧条件下, MDA-MB-231 细胞中 14-3-3 σ 蛋白缺失可促进与糖酵解相关的基因表达^[87]。

综上, 细胞调节剂与垂体腺瘤细胞代谢关系密切, 特定的细胞代谢活动直接参与细胞周期转化或支持肿瘤细胞生长, 理解和应用这些机制可为垂体腺瘤患者开辟新的治疗方向。

4 从细胞周期和代谢角度探讨垂体腺瘤的治疗策略

目前, 手术、药物和放射是临床治疗垂体腺瘤的主要手段。多巴胺激动剂是泌乳素腺瘤的首选治疗药物, 其中溴隐亭治疗有效率为 70%~80%, 尚未在中国大陆上市的卡麦角林治疗有效率为 90%~95%^[88]。约 50% 的生长激素腺瘤患者经生长抑素类似物、多巴胺激动剂和/或生长激素受体拮抗剂治疗后得以缓解^[89]。手术是 ACTH 的主要治疗方式, 药物用于辅助治疗, 2020 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准首个 11- β 羟化酶抑制剂奥西卓司他上市。一项多中心 III 期临床试验结果显示, 超过 50% 皮质醇增多症患者应用奥西卓司他治疗 24 周后病情完全缓解, 但患者伴有较高的消化道症状、头痛、乏力和肾上腺功能不全等不良反应发生率^[90]。目前临床针对无功能性垂体腺瘤仍缺乏有效药物, 小规模的药物临床试验结果显示, 卡麦角林、生长抑素类和替莫唑胺治疗无功能性垂体腺瘤具有一定效果^[91-92], 但仍需大样本量、多中心的临床试验证实。

PI3K-AKT 通路在细胞周期和代谢启动中起主要作用, 因此 PI3K-AKT 通路抑制剂对 ErbB2 扩增的乳腺癌有益; 而 mTOR 抑制剂可有效抑制细胞分裂和降低代谢率^[93-94]。PI3K/AKT/mTOR 通路由受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase,

RTK) 激活, RTK 有助于激素产生和细胞增殖, 异常 RTK 激活可促进垂体细胞增殖和激素产生, 从而导致垂体细胞增殖和/或肿瘤生长^[95]。SAJJAD 等^[96]、CAIRNS 等^[97]研究表明, 雷帕霉素能够抑制来自 mTOR 通路激活的生长激素腺瘤、ACTH 腺瘤和无功能性垂体腺瘤的原代肿瘤细胞的 mTOR 活性, 但其未评估细胞活力或增殖能力。然而, 此类研究通过 mTOR 抑制作用为雷帕霉素作为治疗垂体腺瘤的药物提供了证据。

HIF-1 α 与肿瘤细胞的高代谢状态、细胞周期有关, 能够增加放化疗的敏感性^[98]。HIF-1 α 在正常细胞中作用很小, 这一特性解释了靶向 HIF-1 α 药物不良反应少的原因。动物实验表明, 阻断 HIF-1 α 可以抑制替莫唑胺诱导的大鼠垂体腺瘤 GH3 细胞自噬, 从而提高替莫唑胺的抗肿瘤功效, 提示 HIF-1 α 水平与替莫唑胺治疗垂体腺瘤的药物敏感性相关^[99]。

5 小结

科学家们一向重视靶向细胞周期在临床治疗中的应用前景, 但早期临床转化较易受到细胞周期抑制剂特异性的影响。细胞代谢的变化有助于细胞转化和肿瘤进展, 不同病理类型的垂体腺瘤具有不同的细胞代谢特征。一些生物标志物在细胞周期和糖酵解的失调中起着至关重要的作用, 如 14-3-3 σ 可降低 C-Myc 表达水平, 在恢复细胞周期和糖酵解中发挥着重要作用, 且该类生物标志物在癌症研究中的重要性也正在显现, 这有助于开发新的应对垂体腺瘤的治疗策略。

作者贡献: 高华进行文章的构思与设计, 并对文章整体负责、监督管理; 董晓柳、石文建、刘永亮、李景武、张于、董桂兰、张欢进行文献的收集、整理、分析; 董伟撰写、修订论文, 负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MELMED S. Pathogenesis of pituitary tumors [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7 (5): 257-266. DOI: 10.1038/nrendo.2011.40.
- [2] DALY A F, BECKERS A. The epidemiology of pituitary adenomas [J]. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2020, 49 (3): 347-355. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.04.002.
- [3] EZZAT S, ASA S L, COULDWELL W T, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review [J]. *Cancer*, 2004, 101 (3): 613-619. DOI: 10.1002/ncr.20412.
- [4] NISHIOKA H, INOSHITA N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2018, 35 (2): 57-61. DOI: 10.1007/s10014-017-0307-7.
- [5] BIERMASZ N R. The burden of disease for pituitary patients [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33 (2): 101309. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101309.
- [6] PHAN T G, CROUCHER P I. The dormant cancer cell life cycle [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20 (7): 398-411. DOI: 10.1038/s41568-020-0263-0.
- [7] LONG Y, LU M, CHENG T, et al. Multiomics-based signaling pathway network alterations in human non-functional pituitary adenomas [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 835. DOI: 10.3389/fendo.2019.00835.
- [8] ITO K, ITO K. Metabolism and the control of cell fate decisions and stem cell renewal [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2016, 32: 399-409. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-111315-125134.
- [9] DAVIS J E Jr, KIRK J, JI Y B, et al. Tumor dormancy and slow-cycling cancer cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1164: 199-206. DOI: 10.1007/978-3-030-22254-3_15.
- [10] BESSON A, DOWDY S F, ROBERTS J M. CDK inhibitors: cell cycle regulators and beyond [J]. *Dev Cell*, 2008, 14 (2): 159-169. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.01.013.
- [11] OHTSUBO M, THEODORAS A M, SCHUMACHER J, et al. Human cyclin E, a nuclear protein essential for the G1-to-S phase transition [J]. *Mol Cell Biol*, 1995, 15 (5): 2612-2624. DOI: 10.1128/mcb.15.5.2612.
- [12] GOEL S, DECRISTO M J, MCALLISTER S S, et al. CDK4/6 inhibition in cancer: beyond cell cycle arrest [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28 (11): 911-925. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.07.002.
- [13] TADESSE S, CALDON E C, TILLEY W, et al. Cyclin-dependent kinase 2 inhibitors in cancer therapy: an update [J]. *J Med Chem*, 2019, 62 (9): 4233-4251. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01469.
- [14] XIE B W, WANG S Y, JIANG N, et al. Cyclin B1/CDK1-regulated mitochondrial bioenergetics in cell cycle progression and tumor resistance [J]. *Cancer Lett*, 2019, 443: 56-66. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.11.019.
- [15] LIM S, KALDIS P. Cdk, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation [J]. *Development*, 2013, 140 (15): 3079-3093. DOI: 10.1242/dev.091744.
- [16] BURY M, LE CALVÉ B, FERBEYRE G, et al. New insights into CDK regulators: novel opportunities for cancer therapy [J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31 (5): 331-344. DOI: 10.1016/j.tcb.2021.01.010.
- [17] ROUSSEL M F. The INK4 family of cell cycle inhibitors in cancer [J]. *Oncogene*, 1999, 18 (38): 5311-5317. DOI: 10.1038/sj.onc.1202998.
- [18] NAKAYAMA K, NAKAYAMA K. Cip/Kip cyclin-dependent kinase inhibitors: brakes of the cell cycle engine during development [J]. *Bioessays*, 1998, 20 (12): 1020-1029. DOI: 10.1002/(SICI)1521-1878(199812)20:12<1020::AID-BIES8>3.0.CO;2-D.
- [19] SIMPSON D J, FRYER A A, GROSSMAN A B, et al. Cyclin D1 (CCND1) genotype is associated with tumour grade in sporadic pituitary adenomas [J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22 (11): 1801-1807. DOI: 10.1093/carcin/22.11.1801.
- [20] HIBBERTS N A, SIMPSON D J, BICKNELL J E, et al. Analysis of cyclin D1 (CCND1) allelic imbalance and overexpression in sporadic human pituitary tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5 (8): 2133-2139.
- [21] HEWEDI I H, OSMAN W M, EL MAHDY M M. Differential expression of cyclin D1 in human pituitary tumors: relation to MIB-1 and p27/Kip1 labeling indices [J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2011, 23 (4): 171-179. DOI: 10.1016/j.jnci.2011.11.003.
- [22] TURNER H E, NAGY Z, SULLIVAN N, et al. Expression

- analysis of cyclins in pituitary adenomas and the normal pituitary gland [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, 53 (3): 337–344. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2000.01088.x.
- [23] LEE E H, KIM K H, KWON J H, et al. Results of immunohistochemical staining of cell-cycle regulators: the prediction of recurrence of functioning pituitary adenoma [J]. *World Neurosurg*, 2014, 81 (3/4): 563–575. DOI: 10.1016/j.wneu.2013.09.035.
- [24] GILLAM M P, NIMBALKAR D, SUN L, et al. MEN1 tumorigenesis in the pituitary and pancreatic islet requires CDK4 but not CDK2 [J]. *Oncogene*, 2015, 34 (7): 932–938. DOI: 10.1038/onc.2014.3.
- [25] ANDERSON E, HELLER R S, LECHAN R M, et al. Regression of a nonfunctioning pituitary macroadenoma on the CDK4/6 inhibitor palbociclib: case report [J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 44 (6): E9. DOI: 10.3171/2018.2.FOCUS17660.
- [26] CHEN Y Y, LI Z Y, FANG Q Y, et al. CDKN2A (p16INK4A) affects the anti-tumor effect of CDK inhibitor in somatotroph adenomas [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47 (2): 500–510. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4807.
- [27] HOSSAIN M G, IWATA T, MIZUSAWA N, et al. Expression of p18 (INK4C) is down-regulated in human pituitary adenomas [J]. *Endocr Pathol*, 2009, 20 (2): 114–121. DOI: 10.1007/s12022-009-9076-0.
- [28] OGINO A, YOSHINO A, KATAYAMA Y, et al. The p15 (INK4b) /p16 (INK4a) /RB1 pathway is frequently deregulated in human pituitary adenomas [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64 (5): 398–403. DOI: 10.1093/jnen/64.5.398.
- [29] BAI F, CHAN H L, SMITH M D, et al. p19Ink4d is a tumor suppressor and controls pituitary anterior lobe cell proliferation [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34 (12): 2121–2134. DOI: 10.1128/MCB.01363-13.
- [30] DONG W, ZHU H B, GAO H, et al. Expression of cyclin E/Cdk2/p27Kip1 in growth hormone adenomas [J]. *World Neurosurg*, 2019, 121: e45–53. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.08.209.
- [31] DONG W, LI J H, LIU Q, et al. P21Waf1/Cip1 and p27Kip1 are correlated with the development and invasion of prolactinoma [J]. *J Neurooncol*, 2018, 136 (3): 485–494. DOI: 10.1007/s11060-017-2683-6.
- [32] JIA H, CONG Q, CHUA J F L, et al. p57Kip2 is an unrecognized DNA damage response effector molecule that functions in tumor suppression and chemoresistance [J]. *Oncogene*, 2015, 34 (27): 3568–3681. DOI: 10.1038/onc.2014.287.
- [33] BILODEAU S, ROUSSEL-GERVAIS A, DROUIN J. Distinct developmental roles of cell cycle inhibitors p57Kip2 and p27Kip1 distinguish pituitary progenitor cell cycle exit from cell cycle reentry of differentiated cells [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29 (7): 1895–1908. DOI: 10.1128/MCB.01885-08.
- [34] RODIC S, VINCENT M D. Reactive oxygen species (ROS) are a key determinant of cancer's metabolic phenotype [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142 (3): 440–448. DOI: 10.1002/ijc.31069.
- [35] OSTROUKHOVA M, GOPLEN N, KARIM M Z, et al. The role of low-level lactate production in airway inflammation in asthma [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302 (3): L300–307. DOI: 10.1152/ajplung.00221.2011.
- [36] YU L, CHEN X, SUN X, et al. The glycolytic switch in tumors: how many players are involved? [J]. *J Cancer*, 2017, 8 (17): 3430–3440. DOI: 10.7150/jca.21125.
- [37] YOO H C, YU Y C, SUNG Y, et al. Glutamine reliance in cell metabolism [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52 (9): 1496–1516. DOI: 10.1038/s12276-020-00504-8.
- [38] OKLU R, DEIPOLYI A R, WICKY S, et al. Identification of small compound biomarkers of pituitary adenoma: a bilateral inferior petrosal sinus sampling study [J]. *J Neurointerv Surg*, 2014, 6 (7): 541–546. DOI: 10.1136/neurintsurg-2013-010821.
- [39] FENG J, ZHANG Q, ZHOU Y, et al. Integration of proteomics and metabolomics revealed metabolite-protein networks in ACTH-secreting pituitary adenoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 678. DOI: 10.3389/fendo.2018.00678.
- [40] IJARE O B, BASKIN D S, PICHUMANI K. Ex Vivo 1H NMR study of pituitary adenomas to differentiate various immunohistochemical subtypes [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 3007. DOI: 10.1038/s41598-019-38542-6.
- [41] JIN H J, WANG S Y, ZAAL E A, et al. A powerful drug combination strategy targeting glutamine addiction for the treatment of human liver cancer [J]. *Elife*, 2020, 9: e56749. DOI: 10.7554/eLife.56749.
- [42] MATÉ S J M, CAMPOS-SANDOVAL J A, SANTOS-JIMÉNEZ J L, et al. Dysregulation of glutaminase and glutamine synthetase in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 467: 29–39. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.09.011.
- [43] FENG J, GAO H, ZHANG Q, et al. Metabolic profiling reveals distinct metabolic alterations in different subtypes of pituitary adenomas and confers therapeutic targets [J]. *J Transl Med*, 2019, 17 (1): 291. DOI: 10.1186/s12967-019-2042-9.
- [44] ZHAO S, FENG J, LI C, et al. Phosphoproteome profiling revealed abnormally phosphorylated AMPK and ATF2 involved in glucose metabolism and tumorigenesis of GH-PAs [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42 (2): 137–148. DOI: 10.1007/s40618-018-0890-4.
- [45] LIU G, WANG L, LI Y. Inhibition of lncRNA-UCA1 suppresses pituitary cancer cell growth and prolactin (PRL) secretion via attenuating glycolysis pathway [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2020, 56 (8): 642–649. DOI: 10.1007/s11626-020-00494-x.
- [46] HU J T, CHEN Q B, DING X, et al. Glutamine metabolism in the proliferation of GS-expression pituitary tumor cells [J]. *Endocr Connect*, 2020, 9 (3): 223–233. DOI: 10.1530/EC-19-0515.
- [47] PENG Y N, FU S J, HU W F, et al. Glutamine synthetase facilitates cancer cells to recover from irradiation-induced G₂/M arrest [J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21 (1): 43–51. DOI: 10.1080/15384047.2019.1665394.
- [48] RASBACH K A, SCHNELLMANN R G. Signaling of mitochondrial

- biogenesis following oxidant injury [J] . *J Biol Chem*, 2007, 282(4): 2355–2362. DOI: 10.1074/jbc.M608009200.
- [49] WANET A, ARNOULD T, NAJIMI M, et al. Connecting mitochondria, metabolism, and stem cell fate [J] . *Stem Cells Dev*, 2015, 24 (17) : 1957–1971. DOI: 10.1089/scd.2015.0117.
- [50] LI N, ZHAN X. Mitochondrial dysfunction pathway networks and mitochondrial dynamics in the pathogenesis of pituitary adenomas [J] . *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 690. DOI: 10.3389/fendo.2019.00690.
- [51] CASAR-BOROTA O, ØYSTESE K A, SUNDSTRÖM M, et al. A high-throughput analysis of the IDH1 (R132H) protein expression in pituitary adenomas [J] . *Pituitary*, 2016, 19 (4) : 407–414. DOI: 10.1007/s11102-016-0720-7.
- [52] HAO S Y, HONG C S, FENG J, et al. Somatic IDH1 mutation in a pituitary adenoma of a patient with maffucci syndrome [J] . *J Neurosurg*, 2016, 124 (6) : 1562–1567. DOI: 10.3171/2015.4.jns15191.
- [53] PORCELLI A M, GHELLI A, CECCARELLI C, et al. The genetic and metabolic signature of oncogenic transformation implicates HIF1 alpha destabilization [J] . *Hum Mol Genet*, 2010, 19 (6) : 1019–1032. DOI: 10.1093/hmg/ddp566.
- [54] HORVATH E. Ultrastructural markers in the pathologic diagnosis of pituitary adenomas [J] . *Ultrastruct Pathol*, 1994, 18 (1/2) : 171–179. DOI: 10.3109/01913129409016287.
- [55] VIDAL S, HORVATH E, KOVACS K, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 alpha) in pituitary tumours [J] . *Histol Histopathol*, 2003, 18 (3) : 679–686. DOI: 10.14670/HH-18.679.
- [56] SEMENZA G L. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations [J] . *J Clin Invest*, 2013, 123(9) : 3664–3671. DOI: 10.1172/JCI67230.
- [57] KRUISWIJK F, LABUSCHAGNE C F, VOUSDEN K H. p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill [J] . *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16 (7) : 393–405. DOI: 10.1038/nrm4007.
- [58] FENG J, ZHANG Q, LI C Z, et al. Enhancement of mitochondrial biogenesis and paradoxical inhibition of lactate dehydrogenase mediated by 14-3-3 η in oncocytomas [J] . *J Pathol*, 2018, 245(3) : 361–372. DOI: 10.1002/path.5090.
- [59] SRINIVASAN S, GUHA M, KASHINA A, et al. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics—the cancer connection [J] . *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2017, 1858 (8) : 602–614. DOI: 10.1016/j.bbabi.2017.01.004.
- [60] GENOVESE I, VEZZANI B, DANESE A, et al. Mitochondria as the decision makers for cancer cell fate: from signaling pathways to therapeutic strategies [J] . *Cell Calcium*, 2020, 92: 102308. DOI: 10.1016/j.ceca.2020.102308.
- [61] ICARD P, FOURNEL L, WU Z, et al. Interconnection between metabolism and cell cycle in cancer [J] . *Trends Biochem Sci*, 2019, 44 (6) : 490–501. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.12.007.
- [62] LEAL-ESTEBAN L C, FAJAS L. Cell cycle regulators in cancer cell metabolism [J] . *Biochim Biophys Acta BBA-Mol Basis Dis*, 2020, 1866 (5) : 165715. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165715.
- [63] DONG W, CHEN Y Y, LIU Q, et al. The absence of PRDM2 involved the tumorigenesis of somatotroph adenomas through regulating c-Myc [J] . *Gene*, 2020, 737: 144456. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144456.
- [64] HE T L, ZHANG Y J, JIANG H, et al. The c-Myc-LDHA axis positively regulates aerobic glycolysis and promotes tumor progression in pancreatic cancer [J] . *Med Oncol*, 2015, 32 (7) : 187. DOI: 10.1007/s12032-015-0633-8.
- [65] DANG C V. MYC, metabolism, cell growth, and tumorigenesis [J] . *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, 3 (8) : a014217. DOI: 10.1101/cshperspect.a014217.
- [66] CLAASSEN G F, HANN S R. A role for transcriptional repression of p21CIP1 by c-Myc in overcoming transforming growth factor beta-induced cell-cycle arrest [J] . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97 (17) : 9498–9503. DOI: 10.1073/pnas.150006697.
- [67] OBAYA A J, KOTENKO I, COLE M D, et al. The proto-oncogene c-Myc acts through the cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor p27 (Kip1) to facilitate the activation of CDK4/6 and early G (1) phase progression [J] . *J Biol Chem*, 2002, 277 (34) : 31263–31269. DOI: 10.1074/jbc.M202528200.
- [68] NEVE R M, SUTTERLÛTY H, PULLEN N, et al. Effects of oncogenic ErbB2 on G1 cell cycle regulators in breast tumour cells [J] . *Oncogene*, 2000, 19 (13) : 1647–1656. DOI: 10.1038/sj.onc.1203470.
- [69] MA C X, GAO F, LUO J, et al. NeoPalAna: neoadjuvant palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, and anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor-positive breast cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (15) : 4055–4065. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3206.
- [70] COOPER O, VLOTIDES G, FUKUOKA H, et al. Expression and function of ErbB receptors and ligands in the pituitary [J] . *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18 (6) : R197–211. DOI: 10.1530/erc-11-0066.
- [71] FUKUOKA H, COOPER O, MIZUTANI J, et al. HER2/ErbB2 receptor signaling in rat and human prolactinoma cells: strategy for targeted prolactinoma therapy [J] . *Mol Endocrinol*, 2011, 25 (1) : 92–103. DOI: 10.1210/me.2010-0353.
- [72] LUM J J, BUI T, GRUBER M, et al. The transcription factor HIF-1 alpha plays a critical role in the growth factor-dependent regulation of both aerobic and anaerobic glycolysis [J] . *Genes Dev*, 2007, 21 (9) : 1037–1049. DOI: 10.1101/gad.1529107.
- [73] KIM J W, TCHERNYSHYOV I, SEMENZA G L, et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia [J] . *Cell Metab*, 2006, 3 (3) : 177–185. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.02.002.
- [74] MARÍN-HERNÁNDEZ A, GALLARDO-PÉREZ J C, RALPH S J, et al. HIF-1 alpha modulates energy metabolism in cancer cells by inducing over-expression of specific glycolytic isoforms

- [J] .Mini Rev Med Chem, 2009, 9 (9) : 1084–1101.DOI: 10.2174/138955709788922610.
- [75] GARDNER L B, LI Q, PARK M S, et al.Hypoxia inhibits G₁/S transition through regulation of p27 expression [J] .J Biol Chem, 2001, 276 (11) : 7919–7926.DOI: 10.1074/jbc.m010189200.
- [76] KOSHIJI M, KAGEYAMA Y, PETE E A, et al.HIF-1 alpha induces cell cycle arrest by functionally counteracting Myc [J] .EMBO J, 2004, 23 (9) : 1949–1956.DOI: 10.1038/sj.emboj.7600196.
- [77] KOUROUPI M, SIVRIDIS E, PAPAZOGLU D, et al.Hypoxia inducible factor expression and angiogenesis–analysis in the pituitary gland and patterns of death [J] .In Vivo, 2018, 32 (1) : 185–190.DOI: 10.21873/invivo.11223.
- [78] HE W, HUANG L, SHEN X L, et al.Relationship between RSUME and HIF-1 α /VEGF-A with invasion of pituitary adenoma [J] .Gene, 2017, 603: 54–60.DOI: 10.1016/j.gene.2016.12.012.
- [79] KINALI B, SENOGLU M, KARADAG F K, et al.Hypoxia-inducible factor 1 α and AT-rich interactive domain-containing protein 1A expression in pituitary adenomas: association with pathological, clinical, and radiological features [J] .World Neurosurg, 2019, 121: e716–722.DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.196.
- [80] WANG Y, AGARWAL E, BERTOLINI I, et al.IDH2 reprograms mitochondrial dynamics in cancer through a HIF-1 α -regulated pseudohypoxic state [J] .FASEB J, 2019, 33 (12) : 13398–13411.DOI: 10.1096/fj.201901366R.
- [81] KIM S, KIM S Y, KU H J, et al.Suppression of tumorigenesis in mitochondrial NADP (+)-dependent isocitrate dehydrogenase knock-out mice [J] .Biochim Biophys Acta, 2014, 1842 (2) : 135–143.DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.11.008.
- [82] HERMEKING H, BENZINGER A.14–3–3 proteins in cell cycle regulation [J] .Semin Cancer Biol, 2006, 16 (3) : 183–192. DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.002.
- [83] ABDRABOU A, BRANDWEIN D, WANG Z X.Differential subcellular distribution and translocation of seven 14–3–3 isoforms in response to EGF and during the cell cycle [J] .Int J Mol Sci, 2020, 21 (1) : E318.DOI: 10.3390/ijms21010318.
- [84] CHAURASIYA B, MAHANTY A, ROY D, et al.Influence of tumor microenvironment on the distribution and elimination of nano-formulations [J] .Curr Drug Metab, 2016, 17 (8) : 783–798. DOI: 10.2174/1389200217666160607093347.
- [85] CENTORRINO F, BALLONE A, WOLTER M, et al.Biophysical and structural insight into the USP8/14–3–3 interaction [J] .FEBS Lett, 2018, 592 (7) : 1211–1220.DOI: 10.1002/1873–3468.13017.
- [86] ZHAO S D, LI B, LI C Z, et al.The apoptosis regulator 14–3–3 η and its potential as a therapeutic target in pituitary oncocytoma [J] .Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 797.DOI: 10.3389/fendo.2019.00797.
- [87] KRASNOV G S, DMITRIEV A A, SNEZHKINA A V, et al.Deregulation of glycolysis in cancer: glyceraldehyde–3–phosphate dehydrogenase as a therapeutic target [J] .Expert Opin Ther Targets, 2013, 17 (6) : 681–693.DOI: 10.1517/14728222.2013.775253.
- [88] MAITER D.Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma [J] .Neuroendocrinology, 2019, 109 (1) : 42–50.DOI: 10.1159/000495775.
- [89] KISELJAK–VASSILIADES K, CARLSON N E, BORGES M T, et al.Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy [J] .Endocrine, 2015, 49 (1) : 231–241.DOI: 10.1007/s12020–014–0383–y.
- [90] PIVONELLO R, FLESERIU M, NEWELL–PRICE J, et al.Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing’s disease (LINC 3) : a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase [J] .Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8 (9) : 748–761.DOI: 10.1016/S2213–8587(20)30240–0.
- [91] EVEN–ZOHAR N, GREENMAN Y.Management of NFAs: medical treatment [J] .Pituitary, 2018, 21 (2) : 168–175.DOI: 10.1007/s11102–018–0865–7.
- [92] ALMALKI M H, AHMAD M M, BREMA I, et al.Contemporary management of clinically non-functioning pituitary adenomas: a clinical review [J] .Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2020, 13: 1179551420932921.DOI: 10.1177/1179551420932921.
- [93] ENGELMAN J A.Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations [J] .Nat Rev Cancer, 2009, 9 (8) : 550–562.DOI: 10.1038/nrc2664.
- [94] DÜVEL K, YECIES J L, MENON S, et al.Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1 [J] .Mol Cell, 2010, 39 (2) : 171–183.DOI: 10.1016/j.molcel.2010.06.022.
- [95] EZZAT S.The role of hormones, growth factors and their receptors in pituitary tumorigenesis [J] .Brain Pathol, 2001, 11 (3) : 356–370.DOI: 10.1111/j.1750–3639.2001.tb00405.x.
- [96] SAJJAD E A, ZIELINSKI G, MAKSYMOWICZ M, et al.mTOR is frequently active in GH-secreting pituitary adenomas without influencing their morphopathological features [J] .Endocr Pathol, 2013, 24 (1) : 11–19.DOI: 10.1007/s12022–012–9230–y.
- [97] CAIRNS R A, PAPANDREOU I, SUTPHIN P D, et al.Metabolic targeting of hypoxia and HIF1 in solid tumors can enhance cytotoxic chemotherapy [J] .Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104 (22) : 9445–9450.DOI: 10.1073/pnas.0611662104.
- [98] DENKO N C.Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour [J] .Nat Rev Cancer, 2008, 8 (9) : 705–713.DOI: 10.1038/nrc2468.
- [99] ZHANG K, YANG Y L, WANG D C, et al.HIF-1 α inhibition sensitized pituitary adenoma cells to temozolomide by regulating presenilin 1 expression and autophagy [J] .Technol Cancer Res Treat, 2016, 15 (6) : NP95–104.DOI: 10.1177/1533034615618834.

(收稿日期: 2021–08–06; 修回日期: 2021–11–10)

(本文编辑: 李越娜)