

# 基于生物信息学与相关实验探究 ACLY 与食管癌的关系



王 萌, 张阳阳, 刘 静

武汉大学中南医院消化内科 (武汉 430071)

**【摘要】目的** 本研究以 ATP- 柠檬酸裂解酶 (ATP citrate lyase, ACLY) 为研究重点, 以食管癌细胞以及在线数据库为主要研究对象, 通过生物信息技术以及细胞生物实验进一步探索 ACLY 在食管癌细胞中的表达及其对细胞生长、增殖的影响, 以为食管癌临床诊治提供新靶点。**方法** 利用 TCGA 等数据库分析 ACLY 在食管癌患者中的表达情况, 以及 ACLY 在不同人群食管癌患者及不同临床分期食管癌中的表达情况。同时通过 CCK-8 法、EdU 染色实验、平板克隆实验以及流式细胞仪等细胞基础实验, 检测了 ACLY 变化对食管癌细胞增殖能力和细胞周期的影响。**结果** 研究发现 ACLY 在包括食管癌在内的多种肿瘤组织中高表达。ACLY 的表达与人种及性别无关, 具有普遍性。ACLY 的表达与食管癌的分期及淋巴结转移相关。进一步通过细胞生物学实验, 研究证实了敲低 ACLY 可抑制食管癌细胞的增殖能力且可使细胞周期阻滞, 过表达 ACLY 可提高食管癌细胞的增殖能力且可促进细胞周期进展。**结论** ACLY 分子可影响食管癌细胞的增殖能力, ACLY 可能是食管癌治疗及预后的潜在靶标。

**【关键词】** 食管癌; ATP- 柠檬酸裂解酶; 生物信息学; 细胞增殖

## Exploration of the relationship between ACLY and esophageal cancer based on bioinformatics and related experiments

Meng WANG, Yang-Yang ZHANG, Jing LIU

Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Jing LIU, Email: liujing\_GI@whu.edu.cn

**【Abstract】Objective** This study focuses on ATP citrate lyase (ACLY), takes esophageal cancer cells and online databases as the main research subjects, and further explores the expression of ACLY in esophageal cancer cells and its effects on cell growth and proliferation through bioinformatics analysis and cell biology experiments, in order to provide a new target for clinical diagnosis and treatment of esophageal cancer. **Method** The databases such as TCGA were used to analyze the expression of ACLY in esophageal cancer patients, as well as the expression of ACLY in esophageal cancer patients of different race groups and different clinical stages of esophageal cancer. At the same time, the effects of ACLY changes on the proliferation and cell cycle of esophageal cancer cells were detected by basic cell experiments such as CCK-8 method, EdU staining experiment, plate cloning experiment and flow cytometry. **Results** ACLY is highly expressed in various tumor tissues including esophageal cancer. The expression

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202211002

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82072753)

通信作者: 刘静, 博士, 主任医师, 副教授, 博士研究生导师, Email: liujing\_GI@whu.edu.cn

of *ACLY* is universal, independent of race and gender, and its expression is related to the staging of esophageal cancer and lymph node metastasis. Further experiments in cell biology confirmed that knocking down *ACLY* could inhibit the proliferation of esophageal cancer cells and block the cell cycle. Overexpression of *ACLY* could increase the proliferative capacity of esophageal cancer cells and promote cell cycle progression. **Conclusion** *ACLY* can affect the proliferation ability of esophageal cancer cells, and *ACLY* may be a potential target for the treatment and prognosis of esophageal cancer.

**【Keywords】** Esophageal cancer; *ACLY*; Bioinformatics; Cell proliferation

食管癌作为世界范围内发病率第七和致死率第六的癌症,是威胁人类健康的主要疾病之一,尤其在弱势人群中,食管癌危害性相对更高<sup>[1]</sup>。全球疾病负担研究 (GBD) 数据发现,全球因食管癌死亡的人数从 1990 年的 319 332 人增至 2019 年的 498 067 人,相对增幅达 55.97%<sup>[2]</sup>。根据全球癌症观察 2020 年线上平台 (GLOBOCAN 2020) 数据,全球食管癌病例数攀升至 60.41 万,占有所有癌症的 3.1%,2020 年每 18 例由于癌症死亡的病例中就有 1 例与食管癌相关<sup>[3]</sup>。有数据显示,50% 以上的食管癌发病患者位于中国,国内食管癌的组织学亚型中,鳞状细胞癌占比 90% 以上<sup>[4]</sup>。因此,深入研究食管癌的发病机制并寻找相关肿瘤标志物显得尤为重要。

ATP-柠檬酸裂解酶 (ATP citrate lyase, *ACLY*) 是脂肪酸生物合成中的关键酶,负责将柠檬酸以及辅酶 A 催化为乙酰辅酶 A 及草酰乙酸<sup>[5]</sup>。*ACLY* 主要分布于细胞质基质以及细胞核中<sup>[6]</sup>,其异常增多与多种恶性肿瘤有关,比如乳腺癌、前列腺癌、肝癌、宫颈癌、骨肉瘤和肺癌<sup>[6-8]</sup>,此外,*ACLY* 在肺腺癌以及急性髓系白血病中提示了不良的预后<sup>[9-10]</sup>。目前,*ACLY* 在食管癌中发挥的作用尚未有研究。本研究利用 TCGA、UALCAN 等数据库,同时采用生物信息学技术以及 CCK8 细胞增殖、平板克隆等体外细胞实验,对食管癌组织中 *ACLY* 分子的功能进行分析,以期对食管癌的发病机制及预后提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

在线数据来源于癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>)、癌症数据在线分析 (UALCAN) 数据库 (<http://ualcan.path.uab.edu>)、基因表达谱数

据动态分析 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis, GEPIA) 数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>)。

### 1.2 细胞系及培养

食管癌细胞系 EC109 购自中国科学院上海生物科学研究所细胞库 (目录号: 1101HUM-PUMC 000246)。用含 10% 胎牛血清 (FBS) (Gibco, 美国) 的 RPMI-1640 培养基 (Servicebio, 中国) 培养,置于 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 恒温培养箱中,每 2~3 d 传代。

### 1.3 细胞转染

取对数生长期的 EC109 细胞,常规培养 24 h 后按照 Lipofectamine 2000 (Invitrogen, 美国) 说明书进行转染,分为 siNC 组、si*ACLY*#1 组、si*ACLY*#2 组,转染后的细胞用于后续实验。*ACLY* siRNA 两条序列 (si*ACLY*#1, GCTCGATTATGCACTGGAA; si*ACLY*#2, GACCA AAGATGGACTCTAT) 及其阴性对照 (siNC) 由广州锐博生物技术有限公司合成和提供。取对数生长期的 EC109 细胞,常规培养 24 h 后按照 Lipofectamine 8000 (碧云天, 中国) 说明书进行转染,分为 vec 组以及 oe*ACLY* 组,转染后的细胞用于后续实验。pcDNA3.1(+) 以及 pcDNA3.1(+) -*ACLY* 购自武汉森灵生物科技有限公司。

### 1.4 实时荧光定量 RT-PCR 检测 mRNA 表达

根据 Trizol 试剂 (Invitrogen, 美国) 说明书提取细胞 RNA,按照逆转录试剂盒 (TOYOBO, 日本) 说明书将 RNA 逆转录为 cDNA。采用实时荧光定量 PCR (Roche, 瑞士) 检测目的基因 (GAPDH-R: GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG; GAPDH-F: ACCACCCTGTT GCTGT AGCCAA; *ACLY*-R: AACTTTGCCTCTCTCCGC; *ACLY*-F: GATGGTCACTCCCTT CTG) 表达水平。

## 1.5 Western印迹检测蛋白表达

预冷的 NP40 蛋白裂解液（碧云天，中国）冰浴裂解抽提蛋白，于 4℃、12 000 r/min 条件下离心 20 min 后取上清，按 BCA 试剂盒（碧云天，中国）说明书测定蛋白浓度，蛋白变性后取 30 μg 加入至 10%Bis-Tris 胶（GE Healthcare，美国）中电泳，电泳结束后将蛋白转至 PVDF 膜上，5% 脱脂牛奶封闭 2 h。分别加入抗体 ACLY（15421-1-AP，武汉三鹰生物技术有限公司；稀释比 1:2 000）、p21（25614-1-AP，武汉三鹰生物技术有限公司；稀释比 1:2 000）、p27（10355-1-AP，武汉三鹰生物技术有限公司；稀释比 1:2 000），4℃孵育过夜。次日 TBST 洗膜 3 次，每次 10 min，加入 HRP 标记的羊抗兔 IgG（Servicebio，中国；稀释比 1:5 000）后室温下孵育 2 h，TBST 再次洗膜 3 次后采用 ECL 化学发光法显影检测目的条带。

## 1.6 CCK-8法检测细胞的增殖活力

将处理后的 EC109 细胞接种至 96 孔细胞培养板中，每孔接种约 2 000 个细胞，每组设 5 个复孔。常规培养 24、48、72 h 后，按照 CCK-8 试剂盒（Biosharp，中国）说明书加入 CCK-8 试剂，孵育 2 h 后在酶联仪（BioTek，美国）上测 450 nm 波长处的吸光度值（OD Value）。

## 1.7 平板克隆实验

取处理后的 EC109 细胞接种至 6 孔细胞培养板中，每孔 500 个。培养 10~14 d 后，用 4% 多聚甲醛固定细胞 30 min，PBS 清洗后用 0.5% 结晶紫（Biosharp，中国）染色 30 min，清水冲洗后晾干拍照。

## 1.8 EdU染色实验

处理过的 EC109 细胞用含 EdU 染色溶液（RIBOBIO，中国）的培养基换液，在培养箱中孵育 2 h 后，在 4% 多聚甲醛中固定并用 0.5% TritonX-100 透化。然后将细胞在 1X Apollo® 染色反应液中孵育，用 DAPI 溶液再次染色，最后在荧光显微镜（Olympus，日本）下检测。

## 1.9 流式细胞实验

处理过的 EC109 细胞用不含 EDTA 的 0.25% 胰蛋白酶消化液处理细胞 3~5 min，弃去胰酶，加入 2 mL 培养基吹打细胞，将细胞悬液转移至经高压灭菌的无酶 2 mL EP 管中。1 000 rpm 离心 5 min。离心后丢弃上层培养基，加入 1 mL PBS 洗涤细胞，

1 000 rpm 离心 5 min，共 3 次。最后一次洗涤后弃去 PBS，加入 2 mL 70% 乙醇以固定细胞，根据细胞周期检测试剂盒（凯基，中国）说明书进行上机检测，并将数据导入 CytExpert 软件进一步分析。

## 1.10 统计学分析

采用 GraphPad Prism8.0 统计学软件进行分析， $P < 0.05$  为有统计学意义。统计分析之前检验组间变量同质性，所有数据均服从正态分布。两组连续型正态分布的数据比较采用两独立样本  $t$  检验，三组及以上连续型正态分布的数据采用单因素方差分析。除另外说明，实验均重复 3 次。

# 2 结果

## 2.1 ACLY在不同肿瘤中的表达

根据 GEPIA 数据库对 33 种不同肿瘤类型的分析结果发现，ACLY 的 mRNA 表达水平在结肠腺癌、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、食管癌、多形性胶质母细胞瘤、头颈部鳞状细胞癌、肾透明细胞癌、脑低级别胶质瘤、肝细胞肝癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠腺癌、皮肤黑色素瘤、胃癌以及胸腺癌等 14 种肿瘤中表达上调（图 1）。此外，GEPIA 数据库和 TCGA 数据库分析结果表明 ACLY 在食管癌中显著高表达（图 2）。以上结果提示了 ACLY 可能是不良的肿瘤相关分子。

## 2.2 ACLY在不同人种食管癌患者中的表达

UALCAN 数据库分析表明，ACLY 在不同种族、性别食管癌患者肿瘤组织中的表达无显著差异（图 3），提示 ACLY 在食管癌患者中的分布具有普遍性。

## 2.3 ACLY表达与食管癌患者临床病理特征的关系

UALCAN 数据库分析表明，ACLY 在食管肿瘤鳞状细胞癌和腺癌组织中的表达差异无统计学意义（图 4-A）。食管癌肿瘤分期 I 期、II 期、III 期、IV 期肿瘤组织中 ACLY 表达量与正常组织相比高表达（图 4-B），肿瘤组织淋巴结转移状态 N0、N1、N2 和 N3 中 ACLY 表达量与正常组织相比高表达（图 4-C），提示 ACLY 的异常表达与食管癌的临床表征有关。

## 2.4 敲低以及过表达ACLY后对食管癌细胞增殖能力的影响

实时荧光定量 RT-PCR（图 5-A、6-A）与 Western 印迹（图 5-B、6-B）检测结果表明，与

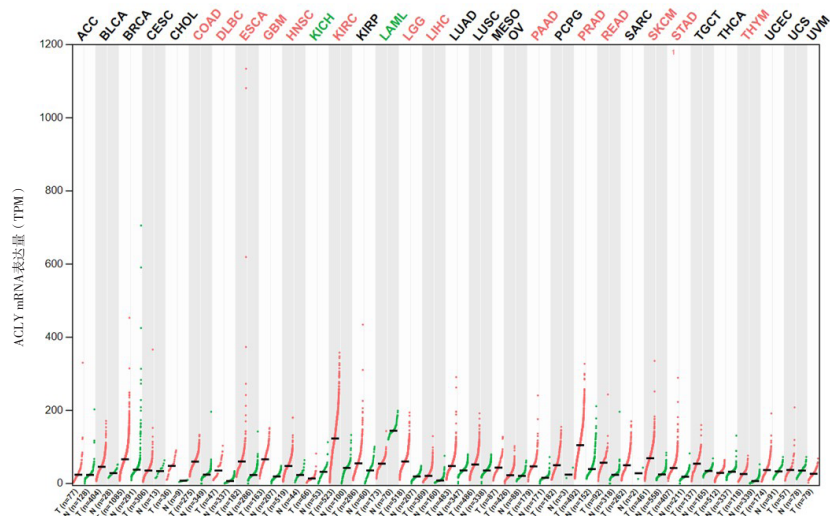


图1 GEPIA数据库分析ACLY在不同肿瘤组织中的表达

Figure 1. Expression of ACLY in different tumor tissues by GEPIA database

注：红色为肿瘤组织，绿色为正常组织；X轴：不同肿瘤组织和正常组织样本数量；Y轴：TPM (transcripts per kilobase million)：每千个碱基的转录每百万映射读取的转录本；ACC：肾上腺皮质癌；BLCA：膀胱尿路上皮癌；BRCA：乳腺浸润癌；CESC：宫颈鳞癌和腺癌；CHOL：胆管癌；COAD：结肠腺癌；DLBC：弥漫性大B细胞淋巴瘤；ESCA：食管癌；GBM：多形性胶质母细胞瘤；HNSC：头颈部鳞状细胞癌；KICH：肾嫌色细胞癌；KIRC：肾透明细胞癌；KIRP：肾乳头状细胞癌；LAML：急性髓细胞样白血病；LGG：脑低级别胶质瘤；LIHC：肝细胞肝癌；LUAD：肺腺癌；LUSC：肺鳞癌；MESO：间皮瘤；OV：卵巢浆液性囊腺癌；PAAD：胰腺癌；PCPG：嗜铬细胞瘤；PRAD：前列腺癌；READ：直肠癌；SARC：肉瘤；SKCM：皮肤黑色素瘤；STAD：胃癌；TGCT：睾丸癌；THCA：甲状腺癌；THYM：胸腺癌；UCEC：子宫内膜癌；UCS：子宫肉瘤；UVM：葡萄膜黑色素瘤

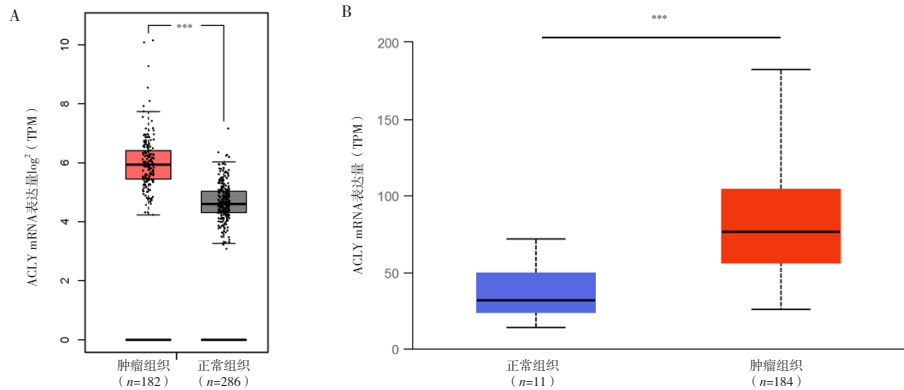


图2 ACLY在食管癌中的表达

Figure 2. ACLY expression in esophageal cancer

注：A：GEPIA数据库分析ACLY在食管癌中的表达，图中红色为肿瘤组织，黑色为正常组织对照；B：TCGA数据库分析ACLY在食管癌中的表达，图中红色为肿瘤组织，蓝色为正常组织对照；\*\*\* $P<0.001$ ；X轴：肿瘤组织和正常对照组织样本数量，Y轴：TPM (transcripts per kilobase million)：每千个碱基的转录每百万映射读取的转录本

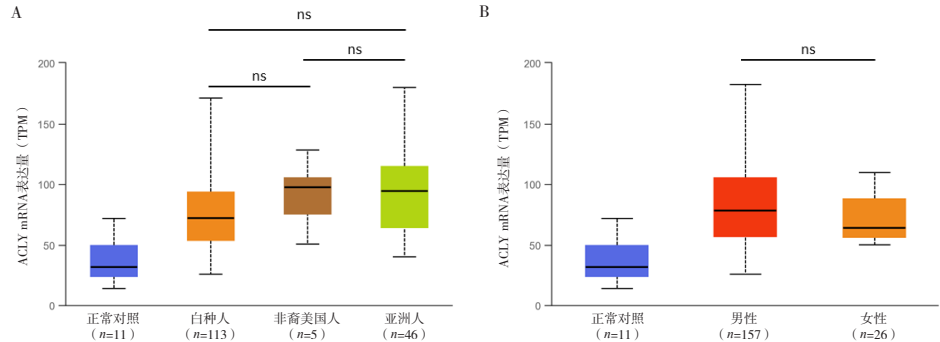


图3 ACLY在不同人群中的表达

Figure 3. ACLY expression in different groups

注：A：ACLY在不同种族人群中的表达；B：ACLY在不同性别人群中的表达；ns表示组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )



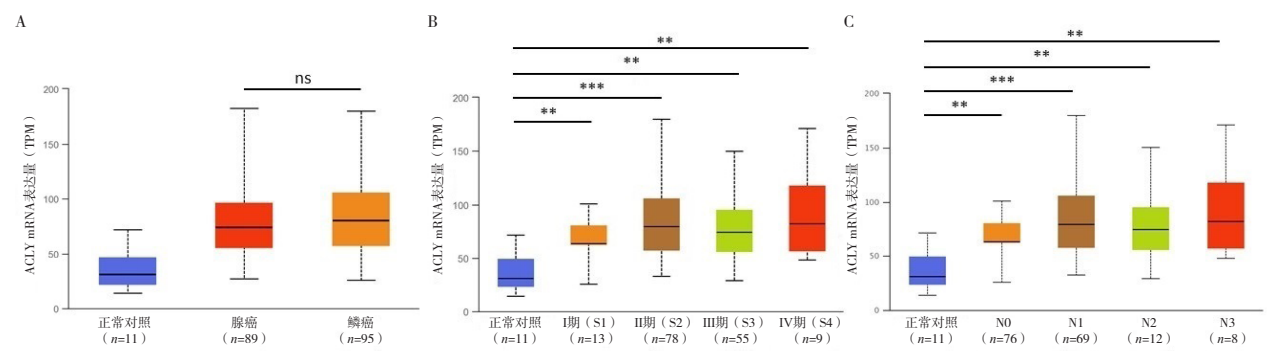


图4 ACLY表达与食管癌患者临床分型的关系

Figure 4. Relationship between ACLY expression and clinical classification of patients with esophageal cancer

注：A：ACLY表达与肿瘤组织学的关系；B：ALCY表达与肿瘤分期的关系；C：ACLY表达与淋巴结转移的关系；\*\* $P<0.01$ ，\*\*\* $P<0.001$ ，ns表示组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )

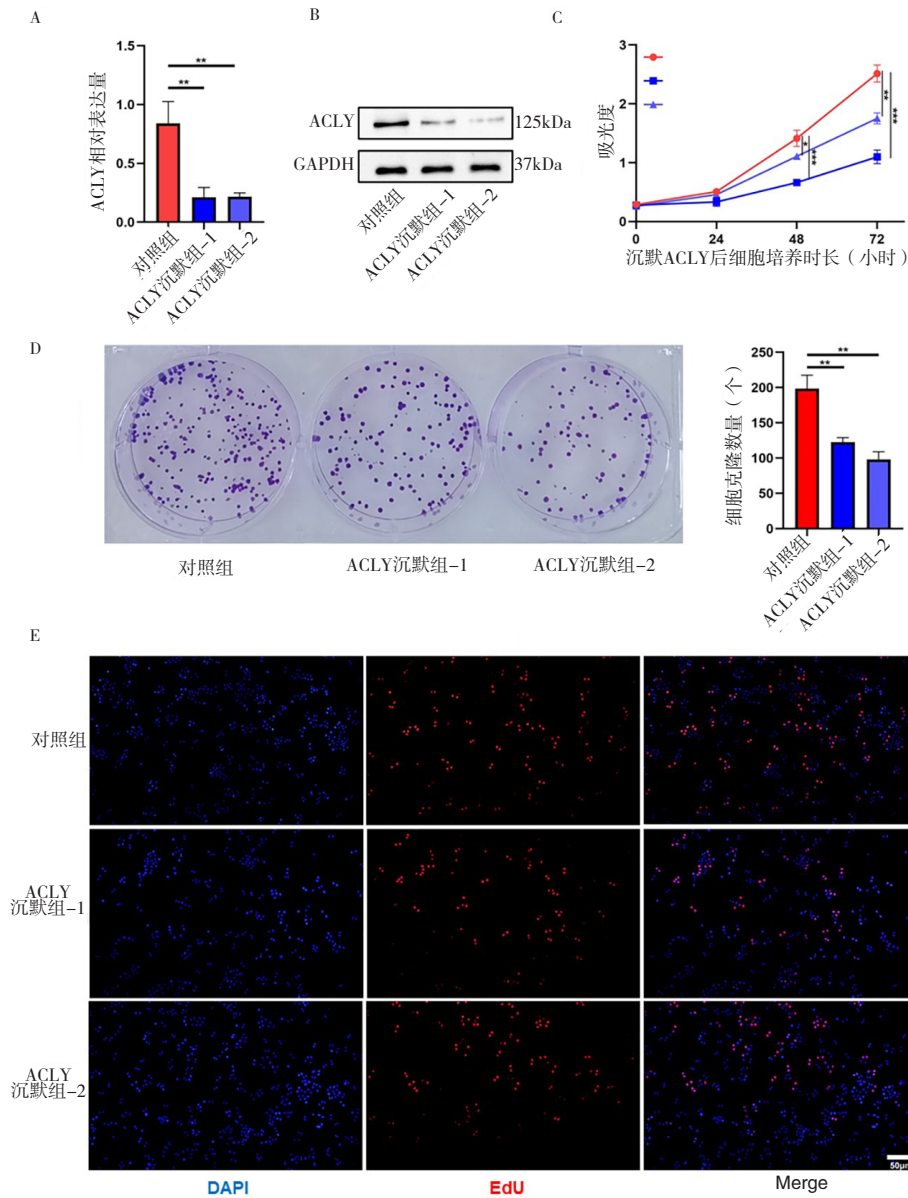


图5 ACLY敲低后对EC109细胞增殖能力的影响

Figure 5. Effect of ACLY knockdown on the proliferative capacity of EC109 cells

注：A：实时荧光定量RT-PCR检测转染效果；B：Western印迹检测转染效果；C：CCK8实验检测敲低ACLY后细胞活力变化；D：平板克隆实验检测敲低ACLY后细胞增殖速度；E：EdU染色实验检测敲低ACLY后细胞增殖变化；\*\* $P<0.01$ ，\*\*\* $P<0.001$

siNC 组相比, siACLY#1 组、siACLY#2 组 ACLY 的表达水平均显著下调; 与 vec 组相比, oeACLY 组 ACLY 的表达水平显著上调。CCK-8 实验结果显示, 在 EC109 细胞中 siACLY#1 组、siACLY#2 组细胞的 OD 值均低于 siNC 组, 说明敲低 ACLY 后, EC109 细胞的活力明显下降 (图 5-C); 在 EC109 细胞中 oeACLY 组细胞的 OD 值高于 vec 组, 说明过表达 ACLY 之后, EC109 细胞的活力明显上升 (图 6-C), 差异均具有统计学意义。平板克隆实验提示, siACLY#1 组、siACLY#2 组

的细胞克隆数明显少于 siNC 组, 说明敲低 ACLY 抑制了食管癌的增殖能力 (图 5-D), 而 oeACLY 组细胞克隆数明显高于 vec 组, 说明过表达 ACLY 促进了食管癌的增殖能力 (图 6-D), 差异均具有统计学意义。EdU 染色实验显示, siACLY#1 组、siACLY#2 组中处于增殖分裂期的细胞占有所有细胞的比例明显低于 siNC 组 (图 5-E), 而 oeACLY 组中处于增殖分裂期的细胞占有所有细胞的比例明显高于 vec 组 (图 6-E)。以上结果均提示 ACLY 可影响食管癌细胞的增殖, 具体体现

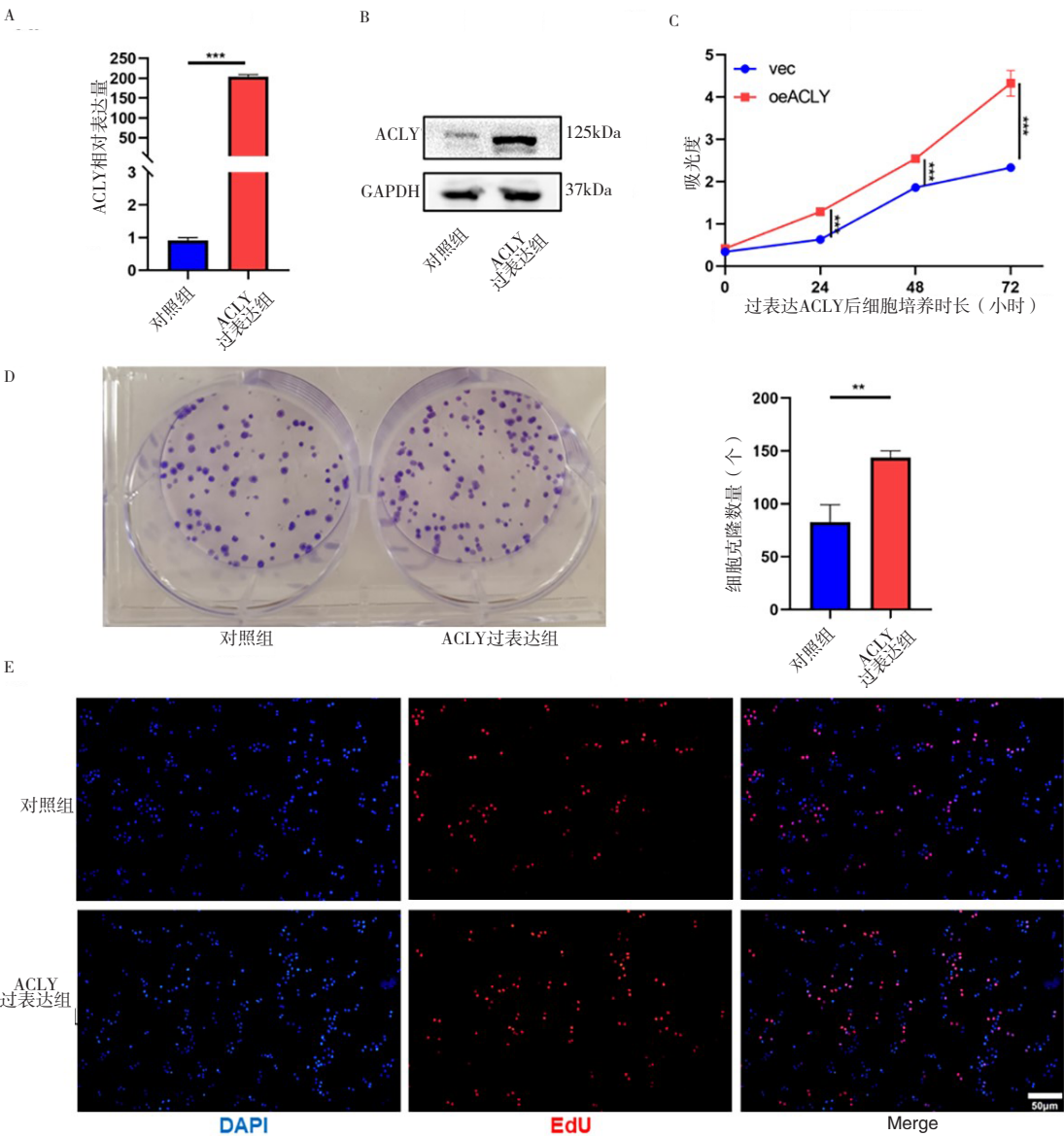


图6 过表达ACLY对EC109细胞增殖能力的影响

Figure 6. Effect of overexpression of ACLY on the proliferative capacity of EC109 cells

注: A: 实时荧光定量RT-PCR检测转染效果; B: Western印迹检测转染效果; C: CCK8实验检测过表达ACLY后细胞活力变化; D: 平板克隆实验检测过表达ACLY后细胞增殖速度; E: EdU染色实验检测过表达ACLY后细胞增殖变化; \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$

为敲低 ACLY 可抑制食管癌细胞的增殖, 过表达 ACLY 可促进食管癌细胞的增殖。

## 2.5 敲低以及过表达 ACLY 后对食管癌细胞周期的影响

细胞周期检测结果表明, 与 siNC 组相比, siACLY#1 组、siACLY#2 组 G1 期细胞增加, 而 G2 和 S 期细胞减少(图 7-A、图 7-B); 与 vec 组相比,

oeACLY 组 G1 期细胞减少, 而 G2 和 S 期细胞增加(图 8-A、图 8-B), 差异均具有统计学意义。

Western 印迹结果表明, siACLY#1 组、siACLY#2 组中周期调节蛋白 p21、p27 蛋白的表达水平均显著高于 siNC 组(图 7-C), 而 oeACLY 组中周期调节蛋白 p21、p27 蛋白的表达水平均显著低于 vec 组(图 8-C)。以上结果表明 ACLY 可影响细

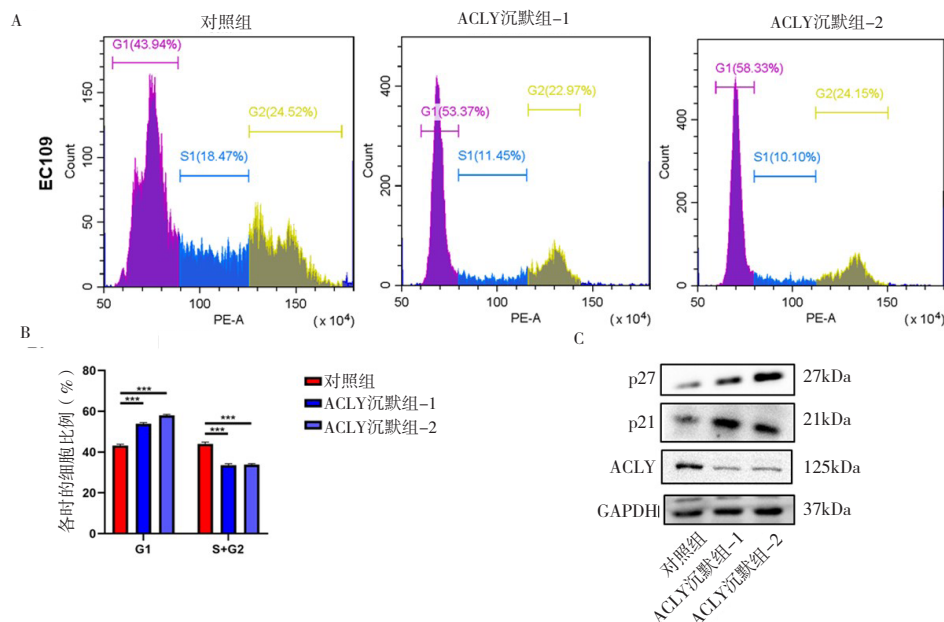


图7 ACLY敲低后对EC109细胞周期的影响

Figure 7. Effect of ACLY knockdown on the cell cycle of EC109 cells

注: A、B: 流式细胞技术检测敲低ACLY后细胞周期变化; C: Western印迹检测敲低ACLY后细胞周期相关蛋白的变化; \*\*\* $P < 0.001$

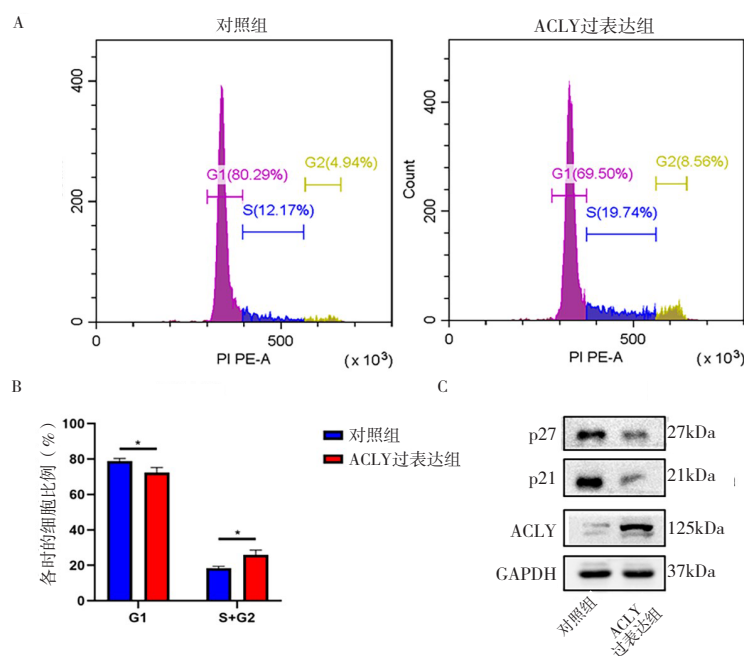


图8 过表达ACLY对EC109细胞周期的影响

Figure 8. Effect of ACLY overexpression on the cell cycle of EC109 cells

注: A、B: 流式细胞技术检测过表达ACLY后细胞周期变化; C: Western印迹检测过表达ACLY后细胞周期相关蛋白的变化; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$

胞周期,具体表现为敲低 ACLY 后食管癌细胞发生周期阻滞,过表达 ACLY 后细胞周期得到促进。

### 3 讨论

ACLY 作为一种关键代谢酶,在肿瘤细胞中发挥中枢作用,还可通过脂肪酸的从头合成途径以支持膜的生物合成,对肿瘤细胞的生长和增殖非常重要。PI3K-Akt 途径的激活可以通过磷酸化 ACLY 以刺激其生物活性<sup>[11]</sup>,此外,ACLY 还可以在多种位点被其他激酶磷酸化,例如核苷二磷酸激酶<sup>[12]</sup>和环腺苷酸依赖性蛋白激酶<sup>[13]</sup>。如前所述,ACLY 在多数肿瘤中表达上升,在临床中,ACLY 在人卵巢癌中同样高表达,可以作为预后因素。ACLY 敲低可抑制细胞增殖,并在体外诱导细胞周期停滞,提示 ACLY 可作为卵巢癌的新型治疗靶点<sup>[14]</sup>;抑制 ACLY 同样可导致肺癌细胞的生长停滞<sup>[9]</sup>,此观点在临床患者标本中得到了证实<sup>[15]</sup>,在本研究中也得到了一致的结果。有趣的是,补充胰岛素可以挽救上述的增殖停滞;相反,脂肪酸棕榈酸酯可进一步诱导细胞死亡,表明 ACLY 的作用机制极可能与营养代谢有关<sup>[16]</sup>,这为本研究探究 ACLY 在食管癌中发挥作用的潜在分子机制提供了方向。在与 ACLY 相关的抗肿瘤治疗方面,用特定药物抑制 ACLY 不仅可以抑制对葡萄糖依赖性生长的肿瘤细胞,还可以通过诱导细胞分化来抑制癌症进展<sup>[17]</sup>。ACLY 抑制剂可阻碍甲状腺癌细胞的三维生长和细胞侵袭,此外,ACLY 抑制剂协同使用可以增强索拉非尼的细胞毒性<sup>[18]</sup>。在结直肠癌中,ACLY 通过诱导肿瘤干细胞休眠而造成肿瘤的耐药性甚至复发<sup>[19]</sup>;同样地,ACLY 也是前列腺癌特异性治疗的可能靶点<sup>[20]</sup>。以上说明了 ACLY 的临床意义,ACLY 分子在抗肿瘤治疗中的潜力,提示其可作为食管癌治疗的靶点。

本研究利用 TCGA 等数据库分析表明了 ACLY 在结肠腺癌、肾细胞癌以及肺癌等肿瘤组织中的异常表达,这一结果与以往的研究一致。此外,数据库分析还发现了 ACLY 在食管癌组织中也呈高表达状态,并且 ACLY 在不同人群食管癌患者肿瘤组织中的表达无显著差异,提示 ACLY 在食管癌患者中的分布具有普遍性。本研究进一步利用细胞生物学实验证实,敲低 ACLY 可抑制细胞的增殖能力且使细胞周期阻滞。

<http://www.jnewmed.com>

本研究通过生物信息学技术以及细胞生物学实验,重点对食管癌中 ACLY 基因进行分析,揭示了 ACLY 在食管癌中发挥的促癌作用。ACLY 表达与食管癌细胞侵袭转移之间的关系可做进一步的研究。本研究不足之处在于并未更进一步探究 ACLY 与食管癌发生与发展之间的分子机制,以及没有开展体内动物实验进行验证。综上所述,ACLY 基因表现出了其在肿瘤发生发展方面的潜在作用,预示其可能是食管癌治疗与预后的潜在靶标。

### 参考文献

- 1 Rogers JE, Sewastjanow-Silva M, Waters RE, et al. Esophageal cancer: emerging therapeutics[J]. Expert Opin Ther Targets, 2022, 26(2): 107-117. DOI: [10.1080/14728222.2022.2036718](https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2036718).
- 2 GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1204-1222. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
- 3 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 4 Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(11204): 1145-1158. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30427-1).
- 5 Feng X, Zhang L, Xu S, et al. ATP-citrate lyase (ACLY) in lipid metabolism and atherosclerosis: an updated review[J]. Prog Lipid Res, 2020, 77: 101006. DOI: [10.1016/j.plipres.2019.101006](https://doi.org/10.1016/j.plipres.2019.101006).
- 6 Du D, Liu C, Qin M, et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutical targets for hepatocellular carcinoma[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(2): 558-580. DOI: [10.1016/j.apsb.2021.09.019](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.09.019).
- 7 Zhang ZG, Zhang HS, Sun HL, et al. KDM5B promotes breast cancer cell proliferation and migration via AMPK-mediated lipid metabolism reprogramming[J]. Exp Cell Res, 2019, 379(2): 182-190. DOI: [10.1016/j.yexcr.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.04.006).
- 8 Xin M, Qiao Z, Li J, et al. miR-22 inhibits tumor growth



- and metastasis by targeting ATP citrate lyase: evidence in osteosarcoma, prostate cancer, cervical cancer and lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44252–44265. DOI: [10.18632/oncotarget.10020](https://doi.org/10.18632/oncotarget.10020).
- 9 Migita T, Narita T, Nomura K, et al. ATP citrate lyase: activation and therapeutic implications in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20): 8547–8554. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-08-1235](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1235).
- 10 Wang J, Ye W, Yan X, et al. Low expression of ACLY associates with favorable prognosis in acute myeloid leukemia[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 149. DOI: [10.1186/s12967-019-1884-5](https://doi.org/10.1186/s12967-019-1884-5).
- 11 Icard P, Wu Z, Fournel L, et al. ATP citrate lyase: a central metabolic enzyme in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2020, 471: 125–134. DOI: [10.1016/j.canlet.2019.12.010](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.12.010).
- 12 Wu T, Jun S, Choi EJ, et al. 53BP1–ACLY–SLBP–coordinated activation of replication–dependent histone biogenesis maintains genomic integrity[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(3): 1465–1483. DOI: [10.1093/nar/gkab1300](https://doi.org/10.1093/nar/gkab1300).
- 13 Pierce MW, Palmer JL, Keutmann HT, et al. ATP–citrate lyase. Structure of a tryptic peptide containing the phosphorylation site directed by glucagon and the cAMP–dependent protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 1981, 256(17): 8867–8870. DOI: [10.1016/S0167-6911\(81\)80039-4](https://doi.org/10.1016/S0167-6911(81)80039-4).
- 14 Wei X, Shi J, Lin Q, et al. Targeting ACLY attenuates tumor growth and acquired cisplatin resistance in ovarian cancer by inhibiting the PI3K–AKT pathway and activating the AMPK–ROS pathway[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 642229. DOI: [10.3389/fonc.2021.642229](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.642229).
- 15 Csanadi A, Kayser C, Donauer M, et al. Prognostic value of malic enzyme and ATP–citrate lyase in non-small cell lung cancer of the young and the elderly[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126357. DOI: [10.1371/journal.pone.0126357](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126357).
- 16 Velez BC, Petrella CP, DiSalvo KH, et al. Combined inhibition of ACLY and CDK4/6 reduces cancer cell growth and invasion[J]. *Oncol Rep*, 2023, 49(2): 32. DOI: [10.3892/or.2022.8469](https://doi.org/10.3892/or.2022.8469).
- 17 Khwairakpam AD, Shyamananda MS, Sailo BL, et al. ATP citrate lyase (ACLY): a promising target for cancer prevention and treatment[J]. *Curr Drug Targets*, 2015, 16(2): 156–163. DOI: [10.2174/1389450115666141224125117](https://doi.org/10.2174/1389450115666141224125117).
- 18 Huang SS, Tsai CH, Kuo CY, et al. ACLY inhibitors induce apoptosis and potentiate cytotoxic effects of sorafenib in thyroid cancer cells[J]. *Endocrine*, 2022, 78(1): 85–94. DOI: [10.1007/s12020-022-03124-6](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03124-6).
- 19 Zhang M, Peng R, Wang H, et al. Nanog mediated by FAO/ACLY signaling induces cellular dormancy in colorectal cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2): 159. DOI: [10.1038/s41419-022-04606-1](https://doi.org/10.1038/s41419-022-04606-1).
- 20 Shah S, Cariveau WJ, Li J, et al. Targeting ACLY sensitizes castration-resistant prostate cancer cells to AR antagonism by impinging on an ACLY–AMPK–AR feedback mechanism[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 43713–43730. DOI: [10.18632/oncotarget.9666](https://doi.org/10.18632/oncotarget.9666).

收稿日期: 2022 年 11 月 22 日 修回日期: 2023 年 03 月 26 日  
本文编辑: 任 炼 曹 越

引用本文: 王萌, 张阳阳, 刘静. 基于生物信息学与相关实验探究 ACLY 与食管癌的关系[J]. 医学新知, 2023, 33(5): 334–342. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202211002](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202211002)  
Wang M, Zhang YY, Liu J. Exploration of the relationship between ACLY and esophageal cancer based on bioinformatics and related experiments[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 33(5): 334–342. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202211002](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202211002)