

## • 综 述 •

## 鞘脂及其代谢产物在肿瘤发生发展中的作用\*

何旻慧<sup>1,2</sup>, 胡溢洪<sup>1,2</sup>, 韩语诚<sup>1,2</sup> 综述, 邹先琼<sup>1,2△</sup> 审校

(桂林医学院: 1. 科学实验中心; 2. 基础医学院, 广西 桂林 541199)

**[摘要]** 鞘脂广泛存在于细胞膜, 参与细胞信号传导、细胞增殖、迁移、侵袭和细胞凋亡等生物过程。鞘脂及其代谢产物在肿瘤发生发展中扮演着重要角色, 包括促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 抑制肿瘤细胞凋亡和促进免疫逃逸等。近年来, 鞘脂在多种肿瘤中的作用被陆续发现。目前, 鞘脂及其代谢产物已成为肿瘤治疗中的研究热点, 该文将主要阐述鞘脂及其代谢产物在乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、结直肠癌等肿瘤发生发展中的作用和应用前景。

**[关键词]** 鞘脂; 鞘脂代谢产物; 肿瘤; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.14.031 **中图法分类号:** R392

**文章编号:** 1009-5519(2024)14-2481-05 **文献标识码:** A

**Role of sphingolipids and their metabolites in tumorigenesis and progression\***HE Minhui<sup>1,2</sup>, HU Yihong<sup>1,2</sup>, HAN Yucheng<sup>1,2</sup>, ZOU Xianqiong<sup>1,2△</sup>

(1. Science Experiment Center; 2. College of Basic Medical Sciences, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199, China)

**[Abstract]** Sphingolipids are widely present in cell membranes and participate in biological processes such as cell signaling, cell proliferation, migration, invasion and apoptosis. Sphingolipids and their metabolites play important roles in the occurrence and development of tumors, including promoting tumor cell proliferation, migration and invasion, inhibiting tumor cell apoptosis and promoting immune escape. In recent years, the role of sphingolipids in a variety of tumors has been found. At present, sphingolipids and their metabolites have become a research hotspot in tumor treatment. This article mainly described the role and application prospect of sphingolipids and their metabolites in the occurrence and development of breast cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer and other tumors.

**[Key words]** Sphingolipid; Sphingolipid metabolites; Tumors; Review

肿瘤是危害人类健康的主要疾病之一, 肿瘤死亡病例约占全球的 30%<sup>[1]</sup>。鞘脂是生物膜结构的重要组成部分, 随着鞘脂的深入研究, 发现鞘脂及其代谢产物是一类很重要的活性分子, 其参与调节细胞的生长、分化、衰老和细胞程序性死亡等较多重要的信号转导过程<sup>[2]</sup>。近年来研究发现, 鞘脂在癌细胞的生长和死亡中起关键作用, 逐渐成为新型抗癌的发展趋势<sup>[3]</sup>。研究鞘脂及其代谢产物在肿瘤发生发展中的作用, 一方面, 可以为肿瘤的早期诊断和预防提供更好的方法和技术; 另一方面, 可以通过开发新的治疗方法和药物为肿瘤的治疗提供更多的选择。

**1 鞘脂及其代谢产物**

鞘脂是一类以氨基醇鞘氨醇为骨架的 18 碳链脂类, 其不仅是真核生物膜的重要组成部分, 还是影响

细胞命运的重要信号分子<sup>[4-5]</sup>。鞘脂, 包括神经酰胺、鞘磷脂和不同的鞘糖脂, 对细胞功能和病理具有重要意义<sup>[6]</sup>。鞘脂类代谢物神经酰胺、神经酰胺-1-磷酸(C1P)和鞘氨醇-1-磷酸(S1P)是控制免疫细胞运输和命运的关键信号分子, 对免疫相关疾病和抗肿瘤免疫具有重要意义。目前研究表明, 鞘脂在细胞增殖、存活、死亡和细胞间相互作用中起着关键作用<sup>[7]</sup>, 因为其参与细胞膜、细胞信号传导、细胞相互作用和能量储存。这些过程也与癌症的转化、进展和转移有关。因此, 鞘脂可能是致癌过程的介质, 还可能是潜在的癌症生物标志物<sup>[8]</sup>。鞘脂代谢产物神经酰胺、C1P、鞘氨醇和 S1P 在调节神经系统细胞的应激耐受性、增殖、分化和成熟方面已经得到了验证。

鞘脂代谢是以神经酰胺为核心而生成各种代谢

\* 基金项目: 广西壮族自治区自然科学基金项目(2020GXNSFDA238026)。

△ 通信作者, E-mail: zouxq019@glmc.edu.cn。

产物。代谢过程包括神经酰胺的产生和分解,以及由神经酰胺合成复杂鞘脂。神经酰胺可通过从头合成途径、挽救途径或水解途径产生<sup>[9]</sup>。然后,神经酰胺可能被磷酸化形成 C1P,脱酰基化为鞘氨醇,或与磷脂酰胆碱缩合形成鞘磷脂或葡萄糖/半乳糖形成脑苷脂<sup>[7]</sup>。脑苷脂类成分的代谢过程需要细胞溶酶体内一系列特异的专一性糖基水解酶的催化,在酶作用下按次序降解糖基形成神经酰胺,神经酰胺能够通过细胞周期和细胞凋亡等机制调节细胞生长,神经酰胺也可激活 MAPK 和 p38/PK 通路,调节细胞的功能。神经酰胺被称为促凋亡分子<sup>[10-11]</sup>,可促进细胞衰老、细胞周期阻滞和凋亡,许多常用的化疗药物通过激活酸性鞘磷脂酶和增加神经酰胺形成来诱导癌细胞凋亡。另一方面,S1P,一种神经酰胺分解代谢的产物,表现出促生存活性<sup>[4,12]</sup>。神经酰胺和 S1P 在细胞死亡和存活中发挥相反的作用,并维持称为“鞘脂变阻器的动态平衡”<sup>[13]</sup>。鞘脂与癌症的发生发展有重要联系,干扰鞘脂的代谢过程有可能会成为肿瘤的治疗方法,特别是具有多耐药性的肿瘤<sup>[14]</sup>。

## 2 鞘脂及其代谢产物在肿瘤发生发展中的作用

### 2.1 乳腺癌

目前,已在人类乳腺癌细胞和组织中发现的鞘脂代谢物、酶和转运蛋白失调<sup>[15]</sup>。有研究表明,所有乳腺癌亚型都伴有鞘脂代谢的特殊而实质性改变,鞘脂代谢物(如神经酰胺、二氢神经酰胺、鞘氨醇、S1P 和鞘磷脂)水平及其生物合成和分解代谢途径的改变已成为乳腺癌细胞生长、对治疗干预产生应答或逃避的分子机制,并可能具有诊断和预后价值<sup>[16]</sup>。

C1P 可以通过与质膜中 G 蛋白偶联的受体相互作用,激活转录因子核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) 及 PI3K/Akt 和 MEK/ERK1-2 通路,从而促进细胞迁移,还可以通过上调前列腺素 E2(PGE2)来增强多药耐药蛋白 1/P 糖蛋白(MRP1/Pgp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的表达水平<sup>[17]</sup>。对公共数据集的分析显示,神经酰胺合酶 4(CerS4)在乳腺癌中过度表达,乳腺癌细胞中持续的 CerS4 过表达激活了多种癌症相关通路,包括涉及甾醇调节元件结合蛋白、NF- $\kappa$ B、Akt/哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)和  $\beta$ -连环蛋白的通路<sup>[18]</sup>。

由于 S1P 是通过鞘氨醇激酶 1(SphK1)的作用从神经酰胺衍生的鞘氨醇中生成的,通常在乳腺癌中上调,并且与较差的预后和肿瘤进展相关,因此 S1P/神经酰胺比率和 SphK1 活性的变化是乳腺癌中鞘脂代谢改变的最佳表达结果,其对化疗和化疗耐药性及对肿瘤微环境都有影响。因此,通过抑制 S1P 形成或增加神经酰胺水平正在成为抑制肿瘤生长和克服耐药性有希望的目标<sup>[17]</sup>。葡萄糖神经酰胺是产生神经酰

胺的底物,口服葡萄糖神经酰胺通过影响乳腺瘤组织中的神经酰胺/S1P 比率平衡来抑制肿瘤生长。口服葡萄糖神经酰胺是新治疗方法有前景的基础<sup>[13]</sup>。

### 2.2 卵巢癌

晚期卵巢癌女性中 3 种神经酰胺的血浆浓度显著升高,5 种神经酰胺的浓度也会增加。重要的是,当 C16-神经酰胺血浆浓度  $> 311.88 \text{ ng}/100 \mu\text{L}$  时,患卵巢癌的风险显著升高。生物活性鞘脂在癌症的发生和进展中发挥着重要作用,并且还参与转移过程。有研究表明,一些鞘脂可以作为晚期卵巢癌的潜在生物标志物,并且其可以在这种疾病的发病机制中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。高级别浆液性卵巢癌(HG-SC)是导致大多数卵巢癌死亡的亚型<sup>[20]</sup>。HGSC 的早期进展以磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺水平升高为标志。相比之下,后期阶段的脂质变化更加多样化,包括脂肪酸及其衍生物、甘油三酯、神经酰胺、己糖基神经酰胺、鞘磷脂、溶血磷脂酰胆碱和磷脂酰肌醇。这些改变突出了细胞膜稳定性、增殖和在癌症发展和进展过程中的生存所受到的特殊干扰,为人类卵巢癌的早期检测和预后提供了潜在的靶点<sup>[21]</sup>。

调节不良的鞘脂代谢是卵巢癌进展和耐药性的关键因素。卵巢癌的治疗失败主要是因化疗耐药性导致,但调节化疗耐药的潜在机制仍不清楚。有新的证据表明,卵巢癌耐药性与生物活性鞘脂和鞘脂代谢的调节有关<sup>[22]</sup>。神经酰胺和 S1P 水平的平衡在介导肿瘤细胞的药物敏感性和存活率方面是至关重要的,可通过提高凋亡前脂质神经酰胺水平和降低抗凋亡脂质 S1P 水平的方法治疗卵巢癌<sup>[22]</sup>。与正常卵巢细胞相比,卵巢癌细胞中神经酰胺激酶(CerK)及其介导的生物活性鞘脂神经酰胺和 C1P 减少。然而,顺铂耐药的卵巢癌细胞表现出 CerK 增加、神经酰胺减少和 S1P 增加,而且 CerK 水平与卵巢癌细胞中神经酰胺和 C1P 水平密切相关。功能分析表明,CerK 过度表达足以促进卵巢癌细胞的生长并赋予其化疗耐药性。通过抑制 CerK 可抑制顺铂耐药的卵巢癌细胞的生长并诱导细胞凋亡,这样可以增强顺铂的疗效。证明了 CerK 通过调节神经酰胺和 C1P 作为卵巢癌化疗耐药潜在机制的关键作用<sup>[23]</sup>。

### 2.3 胰腺癌

神经酰胺-1-磷酸转移蛋白(CPTP)是糖脂转移蛋白家族成员之一,与自噬和炎症调节相关。有研究证明了 CPTP 促进胰腺癌细胞的生长和转移<sup>[24]</sup>。在胰腺癌细胞中,CPTP 通过鞘脂代谢产物神经酰胺和 PI4KA/AKT 信号通路促进其生长和转移。特异性蛋白 1(Sp1)和 Sp3 转录因子也作为前列腺癌细胞中 CPTP 表达的上游正调节因子。有研究表明,CPTP 可能在胰腺癌细胞中发挥促肿瘤基因的作用,并可能成为胰腺癌有前景的治疗靶点<sup>[24]</sup>。

S1P 由 SphK 产生,在癌症生长、转移、化疗和耐药性中起着至关重要的作用。甲苯咪唑(MBZ)通过抑制 SphK 活性来降低 S1P 的产生,从而影响癌症的转移、侵袭和耐药性。MBZ 通过调节 JAK2/STAT3/Bcl-2 通路显示出生长抑制作用。黏着斑激酶这一调节迁移的转录因子的磷酸化被 MBZ 抑制,因此发现 MBZ 的作用通过 S1P/FAK/波形蛋白途径调节癌细胞的迁移。有研究发现,MBZ 可用作治疗胰腺癌及其类似物结构的潜在治疗剂<sup>[25]</sup>。

**2.4 结直肠癌(CRC)** CRC 的发生和进展伴随着结肠肿瘤中鞘脂组成的改变。在人类结肠肿瘤、啮齿动物实验研究和体外人类结肠癌细胞中,发现许多参与鞘脂代谢的酶失调,例如酸性丙胺酶、神经酰胺合成酶等。这些酶中有很多都与 S1P/神经酰胺比率增加有关,而后者又与结肠癌细胞存活率、增殖率和癌症进展率的增加有关<sup>[26-27]</sup>。因此,调节鞘脂水平的酶途径受到了极大的关注,因为其可能有助于 CRC 的发展,或者作为潜在的治疗靶点。

神经酰胺糖基化调控促进 CRC 的进展,其作用机制是通过调节神经酰胺糖基化作用诱导神经蛋白-脂代谢失调。ECHS1 是一种重要的酶,能催化脂肪酸代谢过程中的第二步氧化途径。ECHS1 除了在调节脂肪酸代谢中的重要作用外,许多文献指出,ECHS1 可能参与肿瘤的发展,包括结肠癌。ECHS1 通过促进 UDP-谷糖酰胺糖基转移酶(UGCG),能够改变神经酰胺的新陈代谢,从而增加糖化糖脂的合成。进一步分析表明,ECHS1 通过 PI3K/AKT/MS 依赖的信号通路释放活性氧物质和干扰线粒体膜电位,促进 CRC 的进展和耐药性。与此同时,ECHS1 引起的 CRC 细胞存活和耐药性的提高,在体外和体内均可通过抗 UCCG 特异性抑制剂艾利葡萄糖抑制剂来逆转。研究分析表明,在 CRC 组织中 ECHS1 的表达过度,这与 CRC 患者的分化和预后不佳有关。目前的研究表明,ECHS1 是一种新的预测生物标志物,为临床 CRC 化疗耐药性提供了新的见解<sup>[27]</sup>。

**2.5 其他肿瘤** 越来越多的证据表明,鞘脂参与肿瘤的发生发展,例如在非小细胞肺癌<sup>[11]</sup>、头颈部肿瘤<sup>[28]</sup>、神经胶质瘤<sup>[29]</sup>、黑色素瘤<sup>[30]</sup>等肿瘤中也有相关报道鞘脂及其代谢产物和该肿瘤的相关性。鞘脂及其代谢产物已被证明可以调节肿瘤和免疫细胞表面受体的表达和活性。此外,鞘脂是生物活性分子,在信号转导、细胞生长、分化、衰老和程序性细胞死亡中发挥主要作用,从而调节癌细胞信号传导并影响肿瘤抑制或存活<sup>[31]</sup>。许多肿瘤的特点是鞘脂代谢失衡,在许多情况下,鞘脂代谢紊乱可能促进癌症,甚至导致癌症<sup>[32]</sup>。不同肿瘤中的共同作用机制,主要是

鞘脂代谢产物在多种肿瘤类型中通过调节炎症反应参与肿瘤的发展,调节肿瘤细胞生存和侵袭。鞘脂代谢产物通过影响细胞周期调节和凋亡通路,在不同肿瘤中共同调控肿瘤细胞增殖和存活。鞘脂代谢产物促进肿瘤血管生成,提供充足的营养和氧气,支持肿瘤的生长和扩散。同时共同的靶点作用,鞘脂代谢产物可能通过影响 PI3K/Akt 信号通路,共同调控细胞生存、增殖和抗凋亡能力。多个肿瘤类型中,鞘脂代谢产物的作用可能与 NF- $\kappa$ B 信号通路有关,参与调节炎症反应和细胞存活。

不同肿瘤中的差异主要是组织特异性表达,例如鞘脂代谢在乳腺癌中可能与雌激素受体的表达密切相关,影响激素依赖性肿瘤的发展。肺癌中鞘脂代谢产物可能与肺部微环境的氧气水平有关,与肿瘤的血管生成和生长密切相关。在 HER2 阳性肿瘤中,鞘脂代谢异常可能与 HER2 信号通路的过度激活有关,从而影响肿瘤的侵袭性。鞘脂代谢在 p53 突变的肿瘤中可能表现出不同的调控模式,对细胞生存和凋亡的调控可能受到影响。鞘脂代谢产物可能参与调节肿瘤细胞的耐药性,与抗肿瘤药物的疗效和药物抵抗有关,同时不同肿瘤对于特定鞘脂代谢靶点的反应可能存在差异,这影响了靶向治疗的效果。

### 3 鞘脂及其代谢产物在肿瘤治疗中的前景

近年来,鞘脂代谢途径的调节一直处于癌症治疗药物发现的前沿。但引人注目的是,对这些治疗的耐药性也与鞘脂代谢的改变有关<sup>[27]</sup>。为此,人们开发了许多鞘脂代谢抑制剂,不仅进一步明确了对鞘脂途径的理解,还有可能作为治疗干预措施的关键。因此,了解如何更好地使用这些针对鞘脂代谢的新药物,无论是单独使用还是与当前的癌症治疗相结合,对于癌症控制都有巨大的潜力<sup>[33]</sup>。鞘脂代谢产物在肿瘤治疗中可以通过促进肿瘤细胞凋亡来发挥作用,如神经鞘脂醇类化合物可以促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤生长。鞘脂代谢产物也可以通过调节肿瘤细胞的免疫应答来发挥作用,提高肿瘤细胞对免疫治疗的敏感性。针对肿瘤微环境中鞘脂代谢异常的特点,通过抑制鞘脂合成酶,可以减少肿瘤细胞的迁移和侵袭,降低肿瘤的恶性程度,实现对肿瘤微环境的调节。此外,通过调节鞘脂代谢还可以改变肿瘤细胞的代谢模式,增加肿瘤细胞对放疗和化疗的敏感性,从而提高治疗效果。

综上所述,鞘脂及其代谢产物在肿瘤发生发展中发挥着重要的作用。鞘脂及其代谢产物在肿瘤的诊断和治疗中具有巨大的潜力,但其研究还面临着一些挑战。首先,由于肿瘤微环境的复杂性,鞘脂及其代谢产物在肿瘤发生发展中的具体作用机制尚未完全



阐明。其次,鞘脂及其代谢产物在肿瘤细胞中的代谢途径及其分子机制的研究仍处于起步阶段,需要进一步深入探索。最后,对于鞘脂及其代谢产物作为靶点的新型治疗策略,还需要在临床实践中加以验证。在未来的研究和临床实践中,将需更多地深入探究,以更好地理解鞘脂及其代谢产物在肿瘤发生发展中的作用机制和在肿瘤治疗中的应用前景,为肿瘤治疗提供更多的选择和方案,进一步提高治疗的效果和成功率。总体而言,鞘脂及其代谢产物在不同肿瘤类型中发挥着重要作用,既表现出一定的共同性,又存在显著的差异性。深入了解鞘脂代谢的生物学功能及其在不同肿瘤中的调节机制,将有助于制定更加精准和有效的肿瘤治疗策略,为患者提供更好的个体化治疗方案。

### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [2] JAMIL M, COWART L A. Sphingolipids in mitochondria—from function to disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1302472.
- [3] GROUX-DEGROOTE S, DELANNOY P. Cancer-Associated glycosphingolipids as tumor markers and targets for cancer immunotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6145.
- [4] WIECZOREK I, STROSZNAJDER R P. Recent insight into the role of sphingosine-1-Phosphate lyase in neurodegeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6180.
- [5] MERRILL A H J, SULLARDS M C. Opinion article on lipidomics: Inherent challenges of lipidomic analysis of sphingolipids [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(8): 774-776.
- [6] HANNUN Y A, OBEID L M. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(3): 175-191.
- [7] STEPANOVSKA TANTUROVSKA B, MANAILA R, FABBRO D, et al. Lipids as targets for renal cell carcinoma therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3272.
- [8] TZELEPI V, GIKA H, BEGOU O, et al. The contribution of lipidomics in ovarian cancer management: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13961.
- [9] MASUDA-KUROKI K, ALIMOHAMMADI S, DINARDO A. The role of sphingolipids and sphingosine-1-phosphate-sphingosine-1-phosphate-receptor signaling in psoriasis[J]. *Cells*, 2023, 12(19): 2352.
- [10] HARWOOD J, LLOYD-EVANS E, GOMEZ-LARRAURI A, et al. Role of bioactive sphingolipids in physiology and pathology [J]. *Essays Biochem*, 2020(3): 579-589.
- [11] LI J X, LI R Z, SUN A, et al. Metabolomics and integrated network pharmacology analysis reveal Tricin as the active anti-cancer component of Weijing decoction by suppression of PRKCA and sphingolipid signaling[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 171: 105574.
- [12] OGRET MEN B. Sphingolipid metabolism in cancer signalling and therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(1): 33-50.
- [13] MORO K, ICHIKAWA H, KOYAMA Y, et al. Oral administration of glucosylceramide suppresses tumor growth by affecting the ceramide/sphingosine-1-Phosphate balance in breast cancer tissue[J]. *World J Oncol*, 2023, 14(5): 430-437.
- [14] PATT A, DEMORET B, STETS C, et al. MDM2-Dependent rewiring of metabolomic and lipidomic profiles in dedifferentiated liposarcoma models[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2157.
- [15] ESTRADA-PÉREZ A R, GARCÍA-VÁZQUEZ J B, MENDOZA-FIGUEROA H L, et al. Untargeted LC-MS/MS metabolomics study of HO-AAVPA and VPA on breast cancer cell lines[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14543.
- [16] HIGASHI C, SAITO K, KOZUKA Y, et al. Ganglioside GD2 expression is associated with unfavorable prognosis in early triple-negative breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(9): 4045-4053.
- [17] CORSETTO P A, ZAVA S, RIZZO A M, et al. The critical impact of sphingolipid metabolism in breast cancer progression and drug response [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2107.
- [18] KIM S J, SEO I, KIM M H, et al. Ceramide

- synthase 4 overexpression exerts oncogenic properties in breast cancer[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1):183.
- [19] KNAPP P, BODNAR L, BŁACHNIO-ZABIELSKA A, et al. Plasma and ovarian tissue sphingolipids profiling in patients with advanced ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(1):139-144.
- [20] CAI D R, LIU T T, FANG J Y, et al. Molecular cluster mining of high-grade serous ovarian cancer via multi-omics data analysis aids precise medicine [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(11):9151-9165.
- [21] BIFARIN O O, SAH S, GAUL D A, et al. Machine learning reveals lipidome remodeling dynamics in a mouse model of ovarian cancer[J]. *J Proteome Res*, 2023(6):2092-2108.
- [22] KREITZBURG K M, VAN WAARDENBURG R C A M, YOON K J. Sphingolipid metabolism and drug resistance in ovarian cancer[J]. *Cancer Drug Resist*, 2018, 1:181-197.
- [23] ZOU J, JIAN L. Inhibition of ceramide kinase is effective against Cisplatin-Resistant ovarian cancer cells by regulating ceramide and C1P levels[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2023, 88(1):61-70.
- [24] ZHANG Y Q, JI S Y, ZHANG X Y, et al. Human CPTP promotes growth and metastasis via sphingolipid metabolite ceramide and PI4KA/AKT signaling in pancreatic cancer cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(13):4963-4983.
- [25] LIMBU K R, CHHETRI R B, OH Y S, et al. Mebendazole impedes the proliferation and migration of pancreatic cancer cells through SK1 inhibition dependent pathway [J]. *Molecules*, 2022, 27(23):8127.
- [26] MACHALA M, PROCHÁZKOVÁ J, HOFMANOVÁ J, et al. Colon cancer and perturbations of the sphingolipid metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23):6051.
- [27] LI R, HAO Y Y, WANG Q H, et al. ECHS1, an interacting protein of LASP1, induces sphingolipid-metabolism imbalance to promote colorectal cancer progression by regulating ceramide glycosylation[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10):911.
- [28] BECKHAM T H, ELOJEIMY S, CHENG J C, et al. Targeting sphingolipid metabolism in head and neck cancer: rational therapeutic potentials[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(5):529-539.
- [29] WEN S J, TU X Y, ZANG Q C, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry-based metabolomics and fluxomics reveals the metabolic alterations in glioma U87MG multicellular tumor spheroids versus two-dimensional cell cultures[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2024, 38(2):e9670.
- [30] NOUJARÈDE J, CARRIÉ L, GARCIA V, et al. Sphingolipid paracrine signaling impairs keratinocyte adhesion to promote melanoma invasion[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(12):113586.
- [31] EL RIDI R, DUAN J J, JIN J F. Editorial: Sphingolipid metabolism dysfunction in cancer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1208616.
- [32] SAMAHA D, HAMDO H H, WILDE M, et al. Sphingolipid-transporting proteins as cancer therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14):3554.
- [33] SHAW J, COSTA-PINHEIRO P, PATTERSON L, et al. Novel sphingolipid-based cancer therapeutics in the personalized medicine era [J]. *Adv Cancer Res*, 2018, 140:327-366.

(收稿日期:2023-12-28 修回日期:2024-03-27)