

AGPAT家族成员作为宫颈癌潜在预测性生物标志物和治疗靶点的研究进展

陈玉珍^{1,2*}, 潘含义², 周晓雨^{1,2}, 梁缘缘¹, 韦晓静¹, 陆泰宇¹, 陈姿燕¹, 潘虹¹, 梁月秀^{2#}

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²右江民族医学院附属医院妇产科, 广西 百色

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月28日; 发布日期: 2026年2月5日

摘要

宫颈癌是全球女性高发的恶性肿瘤之一, 其早期诊断与精准治疗仍面临重要挑战。近年来, 脂质代谢重编程被认为是肿瘤发生发展的关键特征, 其中磷脂生物合成限速酶AGPAT (Acylglycerol-3-Phosphate O-Acyltransferase)家族的作用逐渐受到关注。AGPAT通过调控溶血磷脂酸向磷脂酸的转化, 影响细胞膜脂质组成与结构重塑, 并进而调节多条肿瘤相关信号通路的激活状态, 在宫颈癌细胞增殖、侵袭、凋亡调控及代谢适应中发挥重要作用。现有研究显示, 多数AGPAT家族成员在宫颈癌组织中呈异常表达, 其中AGPAT2、AGPAT3的上调与肿瘤侵袭性增强及不良预后密切相关, 而AGPAT6的下调可能与抑癌效应相关。此外, 基于免疫组化、组织芯片、转录组及多组学分析的证据表明, AGPAT家族成员在宫颈癌的早期诊断、风险分层和预后评估中具有潜在应用价值。尽管针对AGPAT的靶向干预策略仍主要停留在基础与临床前研究阶段, 但其作为代谢相关预测性生物标志物和潜在治疗靶点的生物学合理性已逐渐显现。文章系统综述AGPAT家族在宫颈癌中的表达特征、分子机制及其临床相关研究进展, 为进一步探索宫颈癌的代谢干预策略和个体化治疗提供理论依据。

关键词

AGPAT家族, 宫颈癌, 生物标志物, 治疗靶点, 分子机制

Research Progress on AGPAT Family Members as Potential Predictive Biomarkers and Therapeutic Targets for Cervical Cancer

Yuzhen Chen^{1,2*}, Hanyi Pan², Xiaoyu Zho^{1,2}, Yuanyuan Liang¹, Xiaojing Wei¹, Taiyu Lu¹, Ziyen Chen¹, Hong Pan¹, Yuexiu Liang^{2#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈玉珍, 潘含义, 周晓雨, 梁缘缘, 韦晓静, 陆泰宇, 陈姿燕, 潘虹, 梁月秀. AGPAT 家族成员作为宫颈癌潜在预测性生物标志物和治疗靶点的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1218-1226. DOI: 10.12677/acm.2026.162506

¹Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: January 3, 2026; accepted: January 28, 2026; published: February 5, 2026

Abstract

Cervical cancer is one of the most prevalent malignant tumors among women worldwide, and its early diagnosis and precision treatment still face significant challenges. In recent years, lipid metabolic reprogramming has been recognized as a critical hallmark of cervical cancer progression, the role of the AGPAT (Acylglycerol-3-Phosphate O-Acyltransferase) family has garnered increasing attention—rate-limiting enzymes in phospholipid biosynthesis. AGPAT enzymes catalyze the conversion of lysophosphatidic acid to phosphatidic acid, subsequently modulating membrane lipid composition, membrane remodeling, and the activation of multiple oncogenic signaling pathways, thereby playing crucial roles in cervical cancer cell proliferation, invasion, apoptosis regulation, and metabolic adaptation. Recent studies have demonstrated aberrant expression patterns of AGPAT family members in cervical cancer, with upregulation of AGPAT2 and AGPAT3 closely associated with enhanced tumor aggressiveness and poor clinical outcomes, whereas downregulation of AGPAT6 may be linked to tumor-suppressive effects. Evidence derived from immunohistochemistry, tissue microarrays, transcriptomic profiling, and multi-omics analyses suggests that AGPAT family members hold potential application value in early diagnosis, risk stratification, and prognostic evaluation of cervical cancer. Although targeted therapeutic strategies against AGPAT remain primarily at the basic and preclinical research stages, the biological rationale for their utility as metabolism-related predictive biomarkers and potential therapeutic targets is gradually emerging. This review summarizes the expression patterns, molecular mechanisms, and clinical implications of AGPAT family members in cervical cancer, providing a theoretical basis for future metabolic intervention strategies and personalized therapeutic development.

Keywords

AGPAT Family, Cervical Cancer, Biomarker, Therapeutic Target, Molecular Mechanism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一，全球范围内仍具有较高的发病率和死亡率，对患者的生理健康和心理状态均造成严重影响[1]。尽管以 HPV 筛查、疫苗接种及综合治疗为代表的防控策略不断推进，但晚期宫颈癌患者的长期生存状况仍不理想。如何在疾病早期实现更精准的风险识别，并为不同进展阶段的患者提供更具针对性的干预策略，仍是当前宫颈癌研究与临床实践面临的核心问题。近年来，随着分子生物学和肿瘤基因组学研究的深入，多种分子标志物被用于宫颈癌的早期诊断、疗效预测和预后评估，但其稳定性、特异性及临床转化价值仍有待进一步验证[2]。

除经典的病毒致癌机制和信号通路异常外，肿瘤细胞代谢重编程已被认为是推动肿瘤发生与进展的重要内在驱动力。以往研究多集中于糖代谢和氨基酸代谢异常，而近年来的研究逐渐认识到，脂质合成

与膜结构重塑同样在肿瘤细胞增殖、信号转导和微环境适应中发挥关键作用。磷脂酰甘油-3-磷酸酰基转移酶(Acylglycerol-3-Phosphate O-Acyltransferase, AGPAT)家族是甘油磷脂生物合成通路中的核心酶类,负责催化溶血磷脂酸(Lysophosphatidic Acid, LPA)向磷脂酸(Phosphatidic Acid, PA)的转化,为细胞膜构建、脂质储存及多条信号通路的激活提供关键底物[3] [4]。作为脂质代谢网络中的限速节点,AGPAT 家族目前已鉴定出 11 位成员,其中 AGPAT1、AGPAT2 及部分亚型在多种肿瘤中的异常表达逐渐受到关注[5]。

既往研究表明,AGPAT 介导的 PA 生成及其下游脂质代谢产物可影响 PKC、PI3K/Akt、mTOR 等多条肿瘤相关信号通路,从而参与调控细胞增殖、凋亡抑制、迁移和侵袭等关键生物学过程[6]。值得注意的是,PA 不仅是代谢中间产物,还可通过改变细胞膜脂质组成与物理特性,影响膜受体的空间分布和信号转导效率。这一特性提示,AGPAT 可能在代谢调控与信号整合之间发挥“枢纽性”作用。近年来,宫颈癌中脂质代谢重编程的研究逐渐增多,AGPAT 家族被认为可能通过调节膜脂环境、受体信号传递及下游级联反应,促进肿瘤细胞的恶性进展。此外,PA 在炎症反应和免疫调节中的生物学功能也提示 AGPAT 可能参与肿瘤微环境塑造,包括免疫细胞浸润模式改变和免疫逃逸过程,为其在宫颈癌中的潜在作用提供了理论依据。

尽管目前针对 AGPAT 家族在宫颈癌中的研究仍相对有限,但已有报道显示,其部分成员的异常表达与肿瘤分期、侵袭性及患者预后存在相关性[7] [8]。然而,现有研究多停留在表达关联或生物信息学层面,对不同 AGPAT 亚型在宫颈癌中的功能差异、分子机制及其临床意义的系统性认识仍显不足。因此,系统梳理 AGPAT 家族成员在宫颈癌中的表达特征、潜在分子机制及其作为诊断和预后相关生物标志物、潜在治疗靶点的研究进展,有助于深化对宫颈癌脂质代谢重编程特征的理解,并为未来精准诊疗和代谢干预策略的探索提供理论基础。

2. AGPAT 家族概览

2.1. AGPAT 家族基因与蛋白质特性

AGPAT (1-酰基甘油-3-磷酸酰基转移酶)家族是甘油磷脂生物合成途径中的关键酶类,通过催化溶血磷脂酸(LPA)向磷脂酸(PA)的转化,参与细胞膜构成、脂滴形成及多条信号通路的调控[9]。人类基因组中已鉴定出至少 11 个 AGPAT 家族成员(AGPAT1-AGPAT11),不同成员在组织分布、酶学特性及生物功能方面呈现一定差异。

AGPAT 家族蛋白普遍具有跨膜结构域,主要定位于内质网膜,在氨基酸序列上共享四个高度保守的基序(I~IV),其中基序 I 的 HX₄D 和基序 IV 的 EGTR 序列是维持催化活性的核心结构。这些保守基序确保 AGPAT 蛋白对酰基辅酶 A 及溶血磷脂酸底物的识别能力,是家族功能相似性的主要来源[10]。序列同源性分析显示,家族内部成员间的氨基酸序列相似性在不同亚型间存在较大差异,功能在进化过程中逐渐分化[11]。

各 AGPAT 基因在染色体上的分布较为分散,如 AGPAT1 与 AGPAT2 位于 6 号染色体,AGPAT3 位于 21 号染色体,AGPAT4 位于 6q26,而 AGPAT5 定位于 8p23.1。这种分布特征与其组织特异性表达模式相吻合。已有研究表明,AGPAT1 与 AGPAT2 在肝脏和脂肪组织中表达较高,AGPAT3 与 AGPAT5 在生殖系统中较为丰富,AGPAT4 则在神经系统中占优势[12] [13]。不同表达谱反映了各成员在生理代谢中的分工差异。细胞与分子研究发现,抑制部分 AGPAT 成员可影响细胞增殖、细胞周期及凋亡过程。例如,在宫颈癌细胞系中下调 AGPAT2 可导致细胞增殖能力下降、G1 期阻滞增加以及凋亡增强,这与 AGPAT 介导的 PA 生成减少,从而影响 PI3K/AKT 等信号通路活性相关。蛋白互作分析也提示,AGPAT 可能通过与多种信号调控蛋白相互作用,间接影响肿瘤相关通路的激活状态[14]。

2.2. AGPAT 在细胞代谢中的作用

AGPAT (1-酰基甘油-3-磷酸酰基转移酶)家族是甘油磷脂合成的关键酶,位于 Kennedy 通路的重要节点,催化溶血磷脂酸(LPA)生成磷脂酸(PA) [15]。PA 不仅是膜磷脂合成的前体,也是脂滴形成、膜结构重塑及多条信号通路激活的核心分子,可进一步生成 PC、PE、PI 等脂质,对维持细胞稳态具有重要意义。AGPAT 家族共享保守的 HX₄D 和 EGTR 催化基序,决定其底物识别和酶活性;不同亚型在组织表达和功能上存在差异,其中 AGPAT2 与脂肪代谢最为相关[16]。

AGPAT 的活性受细胞脂质水平调控,可通过 PA 与 DAG 影响 PI3K/Akt、mTOR、MAPK 等关键信号通路,进而调控细胞增殖、凋亡与代谢适应。此外,AGPAT 对膜脂质组成的调控可改变脂质结构,影响膜受体聚集及信号传递效率,这在肿瘤细胞中尤为重要。

在肿瘤代谢重编程背景下,AGPAT 的表达或活性常发生上调,与癌细胞对膜脂及能量需求增加密切相关。部分实体瘤中,AGPAT2、AGPAT9 等成员呈高表达,其可能促进细胞增殖、侵袭及不良预后。宫颈癌的研究进一步表明,不同 AGPAT 成员的表达模式具有分子分型价值,与肿瘤分期、浸润深度及预后差异相关[17]。

3. 宫颈癌生物学机制

3.1. 宫颈癌发生的分子机制

高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染被认为是宫颈癌最重要的致病因素。病毒基因组整合后,其早期基因 E6、E7 分别通过降解 p53、失活 pRb,破坏细胞周期与凋亡调控,使宫颈上皮细胞获得持续增殖优势。除病毒因素外,表观遗传异常同样参与宫颈癌早期发生[18]。CADM1、MAL、PAX1 等抑癌基因的启动子高甲基化可导致其表达沉默,而 miR-21、miR-155 等促癌 miRNA 上调,miR-34a、miR-218 等抑癌 miRNA 下调,进一步推动细胞周期失控与侵袭增强[19] [20]。

EGFR、STAT3、PI3K/Akt 及 MAPK 等多条关键信号通路在宫颈癌中呈持续激活状态[21]。其中 EGFR-PKM2-STAT3 轴可通过调控细胞周期与炎症相关基因促进肿瘤生长。同时,免疫微环境失衡也加速肿瘤发生与免疫逃逸,如 Treg、肿瘤相关巨噬细胞增多以及肿瘤细胞 PD-L1 上调,可共同抑制抗肿瘤免疫。

代谢重编程为宫颈癌细胞提供持续增殖所需的能量与结构基础,典型表现为糖酵解增强和代谢酶 PKM2 活化。近年来研究也提示脂质代谢,尤其是由 AGPAT 家族调控的磷脂合成与膜结构重塑,可能参与宫颈癌细胞信号调控与代谢适应。此外,细胞黏附分子与细胞骨架的变化,如 E-cadherin 下调、N-cadherin 与 Vimentin 上调,以及骨架相关蛋白表达异常,可促进 EMT 过程,使肿瘤细胞获得迁移与侵袭能力[15]。

3.2. 宫颈癌进展的信号通路

宫颈癌的恶性进展与多条关键信号通路的持续激活密切相关。EGFR-PKM2-STAT3 通路是目前研究较多的促进型通路之一。EGFR 作为受体酪氨酸激酶,在宫颈癌组织中常呈高表达,其激活可进一步促进 PKM2 与 STAT3 的信号传导,增强肿瘤细胞增殖、侵袭能力并抑制凋亡。多项研究指出,抑制 EGFR 或阻断其下游信号可不同程度降低宫颈癌细胞的生长和转移能力[22]。

Wnt/ β -catenin 通路的异常激活在宫颈癌中同样普遍存在。当 β -catenin 在细胞质中稳定积累并进入细胞核后,可上调 c-Myc、Cyclin D1 等促癌基因的表达,促进细胞周期进展和抑制凋亡[23]。阻断该通路被证实可降低肿瘤细胞的干性特征和肿瘤球形成能力,提示其在肿瘤持续生长和复发中具有重要作用。

与肿瘤血管生成相关的 HIF-1 α /VEGF 信号通路在宫颈癌进展中也发挥关键功能。宫颈癌组织常存在

不同程度的缺氧状态,可诱导 HIF-1 α 上调并刺激 VEGF 的表达,促进新生血管形成,从而为肿瘤细胞提供营养供应并支持外侵和转移。已有研究表明,该通路的持续激活与肿瘤分期、浸润深度和转移风险密切相关[24]。

PI3K/Akt/mTOR 通路是调控细胞生存、代谢重编程和对外界压力反应的核心网络。HPV E6/E7 蛋白可通过影响 p53 和 Rb 蛋白功能间接激活该通路,使 Akt 和 mTOR 的磷酸化水平升高,从而促进蛋白合成、细胞生长和抗凋亡。PI3K/Akt/mTOR 通路的活性增强与宫颈癌的化疗耐药和预后不良密切相关,因此成为重要的潜在治疗靶点。

在细胞死亡调控方面,凋亡通路失衡也是宫颈癌进展的重要特征。Bcl-2 家族蛋白表达失调及 Caspase 激活受阻均可削弱细胞凋亡反应。放疗相关研究显示,p53 依赖的凋亡信号在肿瘤细胞中常被部分抑制,这可能影响放疗敏感性并加速肿瘤恶性演变[25]。

此外,部分生物标志物与血管生成及恶性行为呈协同表达趋势。例如,GPC-3 在部分宫颈癌组织中与 HIF-1 α 、VEGF 等呈一致变化,提示其可能参与调控血管生成及肿瘤进展过程,并与患者预后显著相关。

4. AGPAT 家族与宫颈癌关联

4.1. AGPAT 表达与宫颈癌预后关系

现有研究表明,AGPAT 家族成员在宫颈癌中的异常表达与患者临床结局息息相关。其中,AGPAT2 是目前研究较为深入的成员之一,在多种宫颈癌组织及细胞模型中均呈现显著上调趋势。生存分析结果显示,AGPAT2 高表达与总体生存期缩短及不良预后显著相关,其促癌效应可能源于增强磷脂生物合成能力,从而支持肿瘤细胞的快速增殖、迁移与侵袭行为。在校正肿瘤分期、分化程度及淋巴结转移等混杂因素后,AGPAT2 仍表现出对预后的独立预测价值,提示其具有潜在的临床评估意义[26]。

AGPAT3 的异常表达同样与宫颈癌的侵袭性表型紧密相关。多项研究发现,AGPAT3 表达水平与肿瘤分化程度及临床分期呈正相关,高表达患者往往具有更差的生存结局。鉴于 AGPAT3 在膜脂合成与能量代谢调控中的关键作用,其上调可能为高增殖状态下的肿瘤细胞提供必要的结构基础与代谢支持,从而推动宫颈癌的持续进展[27]。

与上述成员不同,AGPAT6 在宫颈癌组织中多呈下调趋势,部分研究认为其可能发挥抑癌作用[28]。临床数据显示,AGPAT6 较高表达水平通常与更好的预后结局相关,推测其可能通过调控 PI3K/Akt 等信号通路,抑制肿瘤细胞的增殖与迁移能力。尽管其具体分子机制尚未完全阐明,但 AGPAT6 的差异性表达为理解 AGPAT 家族在宫颈癌中的功能分化提供了重要线索。

4.2. AGPAT 作为宫颈癌生物标志物的研究

随着分子病理学与系统生物学研究的深入,AGPAT 家族成员在宫颈癌中的生物标志物潜力逐渐显现。多项研究一致表明,AGPAT2、AGPAT3 等成员在宫颈癌组织中呈异常高表达,其水平变化与肿瘤分期、分化程度及患者生存结局高度相关。AGPAT2 的上调通常提示更强的细胞增殖能力和侵袭潜能,而 AGPAT3 的异常表达亦与较差的临床表现及疾病进展风险增加直接相关,提示二者可能共同参与调控肿瘤相关的代谢重编程过程。

值得注意的是,不同 AGPAT 成员在宫颈癌中的表达模式并不一致。以 AGPAT6 为代表的部分成员在多项研究中表现为下调,其较高表达水平往往与更好的预后相关,可能通过调节脂质代谢稳态或抑制特定致癌信号通路发挥保护作用。这种表达趋势的差异性提示,AGPAT 家族在宫颈癌发生发展过程中并非简单的整体激活或抑制,而是呈现出功能分工与相互制衡的复杂特征。

随着高通量测序技术及多组学分析手段的广泛应用,基于 AGPAT 家族表达特征构建诊断或预后预测模型逐渐成为研究热点。已有生物信息学研究尝试将多个 AGPAT 成员纳入综合评分体系,用于宫颈癌的风险分层与预后评估,结果显示可在一定程度上提高预测准确性。这类研究为推动宫颈癌分子分型及提升早期识别能力提供了新的思路。

4.3. AGPAT 介导的膜脂重塑与信号转导机制在宫颈癌中的作用

与传统观点中将 AGPAT 仅视为脂质合成限速酶不同,近年来的生化与膜生物学研究逐渐揭示,AGPAT 家族成员通过精细调控溶血磷脂酸(LPA)与磷脂酸(PA)的比例,直接影响细胞膜的物理化学性质,从而改变膜受体的空间组织方式及信号转导效率。

AGPAT2 与 AGPAT3 的上调可显著提高细胞膜局部 PA 含量,导致膜曲率增加和脂筏微区稳定性增强。PA 分子具有锥形结构,易在膜内形成高曲率区域,这种结构特征被证实可促进受体酪氨酸激酶(如 EGFR)的二聚化与活化。一系列体外重构膜系统与脂质体实验表明,富含 PA 的膜环境可显著降低 EGFR 二聚化所需的能量阈值,从而增强其自磷酸化水平。

此外,PA 还可作为信号脂质直接招募含有 PA 结合结构域的效应蛋白,例如 mTOR 复合体和 Raf-1,从而放大下游 PI3K/Akt/mTOR 及 MAPK 信号级联反应。相反,LPA 的积累则倾向于通过 G 蛋白偶联型 LPA 受体介导瞬时而可逆的信号激活,其信号持续性明显弱于 PA 介导的膜内信号平台。

在这一背景下,AGPAT2/3 介导的 PA/LPA 比率失衡,不仅增强了 EGFR 等膜受体的激活强度,还可能抑制其内吞和降解过程,从而延长信号持续时间,促进宫颈癌细胞的增殖、侵袭及 EMT 进程。

与之形成对比的是,AGPAT6 在多项研究中呈现下调趋势,其降低可能削弱 PA 富集膜微区的形成,促进受体内吞与信号衰减,从而在一定程度上发挥抑癌效应。这种“促癌型(AGPAT2/3)-抑癌型(AGPAT6)”的功能分化,为理解 AGPAT 家族在宫颈癌中的异质性作用提供了重要的分子机制依据。

5. AGPAT 家族成员的治疗潜力

5.1. 针对 AGPAT 家族成员的靶向治疗策略

目前,针对 AGPAT 家族成员的靶向治疗研究仍处于前临床探索阶段,相关策略主要围绕抑制 AGPAT 介导的脂质代谢重编程,以削弱肿瘤细胞对膜脂合成和信号脂质供给的依赖。基于结构生物学解析与药物虚拟筛选的研究,已提出若干 AGPAT 小分子抑制剂原型。这类化合物可通过结合 AGPAT 的催化核心结构域,抑制溶血磷脂酸向磷脂酸的转化,在细胞水平上降低磷脂酸生成并扰乱下游脂质代谢网络,从而抑制肿瘤细胞的增殖与迁移能力,初步验证了 AGPAT 作为酶学靶点的可行性。

关于 AGPAT 家族的直接小分子抑制剂研究仍处于早期探索阶段。已有报道的化合物如 AGPAT4-IN-1 (CL26),可通过共价结合 AGPAT4 的关键半胱氨酸残基抑制其催化活性,体外实验显示其对 AGPAT4 的 IC_{50} 约为 795 nM,能够削弱溶血磷脂酸向磷脂酸的转化,进而影响下游脂质代谢和膜信号调控[29]。然而,目前针对 AGPAT2、AGPAT3 等成员的特异性抑制剂尚未开发出明确的小分子化合物或系统药理学数据。此外,现有抑制剂的药代动力学特性、体内分布及毒性数据均非常有限,也未有任何 AGPAT 抑制剂进入临床试验阶段。由此可见,AGPAT 靶向药物开发仍属于明显的“未满足的临床需求”,而非已有“初步治疗价值”。

这一现状提示,未来的药物开发不仅需要针对不同 AGPAT 家族成员设计高选择性抑制剂,同时也需结合纳米载体或局部递送策略,以增强在宫颈癌组织中的靶向性和疗效。与此同时,遗传干预(如 siRNA/miRNA)和下游信号通路调控(如 PI3K/Akt/mTOR 抑制)为 AGPAT 靶向研究提供了补充策略,在体外及动物模型中显示出增强化疗敏感性和抑制肿瘤生长的潜力。这些研究共同表明,AGPAT 家族作为宫

颈癌潜在预测性生物标志物与治疗靶点具有应用前景，但其确切的临床可行性仍需系统性验证。

除小分子抑制剂外，基因沉默技术亦为 AGPAT 靶向研究提供了重要工具。利用 siRNA 或 shRNA 下调特定 AGPAT 家族成员的表达，可显著抑制宫颈癌细胞的生长，并在部分研究中增强其对常规化疗药物的敏感性，提示 AGPAT 可能参与肿瘤细胞的耐药调控过程。为克服核酸药物体内稳定性和递送效率的限制，一些研究尝试采用脂质体或纳米载体系统实现靶向递送，在提高抑制效率的同时降低对正常组织的潜在影响，为联合治疗策略的构建提供了实验依据。

在信号转导层面，AGPAT 介导的脂质代谢变化可影响多条与肿瘤存活紧密相关的信号通路，包括 PI3K/Akt 和 STAT3。因此，抑制 AGPAT 活性不仅可干预膜脂合成过程，还可能通过间接方式削弱促癌信号网络的持续激活。已有体外研究显示，AGPAT 抑制与化疗或放疗联合应用时，可能在削弱 DNA 损伤修复能力、提高放疗敏感性方面产生协同效应，但相关结论仍有待更系统的验证。

此外，相较于传统竞争性抑制剂，针对 AGPAT 的变构调节策略逐渐受到关注。该类干预方式通过结合非催化位点改变蛋白构象，有望在提高抑制选择性的同时减少对其他同源酶的非特异性影响。尽管目前相关研究仍停留在概念与早期实验阶段，但这一方向为实现更精准的 AGPAT 靶向干预提供了新的思路。

5.2. AGPAT 家族在宫颈癌治疗中的应用前景

随着 AGPAT 家族在宫颈癌发生发展中的分子机制逐渐明晰，其作为潜在代谢治疗靶点的价值受到持续关注。不同 AGPAT 成员在肿瘤组织中的差异性表达，为基于脂质代谢调控的靶向干预提供了理论基础。现有研究已尝试通过小分子抑制剂、核酸药物等方式调控 AGPAT 的表达或活性，以影响肿瘤细胞的增殖、迁移及生存状态。尽管相关干预手段尚未进入临床应用阶段，但初步结果提示，抑制 AGPAT 功能可能增强化疗敏感性或削弱肿瘤细胞对不利微环境的适应能力。

值得注意的是，AGPAT 家族成员与人乳头瘤病毒相关致癌过程之间的潜在联系，为宫颈癌的早期干预提供了新的研究视角。有研究提出，AGPAT3 等成员的表达可能受 HPV 致癌蛋白调控，其异常激活参与宫颈上皮细胞的代谢重编程及癌前病变形成。基于这一机制，针对 AGPAT 的干预策略被认为可能在疾病早期阶段发挥调控作用。然而，目前相关证据主要来源于细胞实验及生物信息学分析，仍缺乏动物模型及临床前研究的系统验证。

在药物递送层面，纳米载体技术和局部给药系统为提高 AGPAT 靶向治疗的有效性提供了技术支撑。通过增强药物在宫颈局部组织的蓄积，有望在提高治疗效率的同时降低全身毒副作用[30]。该策略已在多种肿瘤模型中显示出应用潜力，为 AGPAT 靶向药物的进一步开发提供了可借鉴的路径。

总体而言，AGPAT 家族成员在宫颈癌中的治疗潜力主要体现在其作为代谢调控枢纽所具备的多层次干预可能性。未来，结合多组学数据将 AGPAT 表达特征与临床分期、治疗反应及预后结局相整合，有望推动患者分层管理与个体化治疗策略的制定。然而，其确切治疗价值仍需通过更系统的机制研究、规范的动物实验及临床前验证加以确认。

6. 结语

AGPAT 家族作为脂质代谢的关键酶，在宫颈癌发生与进展中发挥重要作用。现有研究显示，多数 AGPAT 成员在宫颈癌中呈现异常表达，并与肿瘤增殖、侵袭、药物敏感性及预后密切相关。AGPAT2、AGPAT3、AGPAT5 的高表达往往提示更具侵袭性的生物学行为，而 AGPAT6 等成员则可能具有抑癌作用，反映出该家族在宫颈癌中具有功能异质性[31]。

AGPAT 通过影响磷脂合成与膜脂结构，进而调控多条肿瘤相关信号通路，包括增殖、凋亡、细胞周

期及免疫微环境等,为理解宫颈癌的代谢重编程提供了新的视角。其与 HPV 感染、化疗耐药及放疗反应的潜在关联,也揭示其在宫颈癌全病程管理中的价值。

目前关于 AGPAT 的功能研究和靶向药物仍处于早期阶段,但已有初步证据支持其作为诊断标志物、预后因子及治疗靶点的可行性[32]。未来需通过更系统的分子研究、临床样本验证及药物开发,进一步明确不同 AGPAT 成员的具体作用及临床应用潜力。

综上所述,AGPAT 家族为理解宫颈癌代谢异常和开发新型精准治疗策略提供了重要方向,具有较高的转化研究价值。

基金项目

本研究受国家级大学生创新创业训练计划项目(项目编号:202510599002)、广西壮族自治区教育厅自筹经费科研项目(项目编号:Z-L20250732)资助。

参考文献

- [1] 陈欣欣, 陈志芳. 宫颈癌及癌前病变筛查的研究进展[J]. 中国医药, 2025, 20(4): 636-640.
- [2] 白刻可, 王彩霞. TRIP13 在多种肿瘤中表达情况的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2025, 38(4): 569-571, 575.
- [3] Liu, L., Guo, L., Liu, H., Pan, X., Zong, Y., Feng, L., et al. (2024) Down-Regulation of SEIPIN Transcription Attenuated the Triacylglycerol Accumulation in *Nannochloropsis Oceanica*. *Journal of Oceanology and Limnology*, **43**, 187-195. <https://doi.org/10.1007/s00343-024-3282-y>
- [4] 陈奕君, 刘雨航, 段海波, 等. AGPAT5 在肝癌中的功能与机制研究[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(9): 838-847.
- [5] 牛作虎, 孙凤霞, 王玉涛, 等. 中医药通过调控髓源性抑制细胞治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2025, 35(2): 255-259.
- [6] Springett, G.M., Bonham, L., Hummer, A., Linkov, I., Misra, D., Ma, C., et al. (2005) Lysophosphatidic Acid Acyltransferase- β Is a Prognostic Marker and Therapeutic Target in Gynecologic Malignancies. *Cancer Research*, **65**, 9415-9425. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-0516>
- [7] Shanmugaraj, B., Malla, A., Bulaon, C.J.I., Phoolcharoen, W. and Phoolcharoen, N. (2022) Harnessing the Potential of Plant Expression System Towards the Production of Vaccines for the Prevention of Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Vaccines*, **10**, Article 2064. <https://doi.org/10.3390/vaccines10122064>
- [8] Felsher, M., Setiawan, D., Varga, S., Perry, R., Riley, D., Newman, R., et al. (2023) Economic and Humanistic Burden of HPV-Related Disease in Indonesia: A Qualitative Analysis. *Global Public Health*, **18**, Article ID: 2237096. <https://doi.org/10.1080/17441692.2023.2237096>
- [9] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [10] Bogdanova, A., Andrawos, C. and Constantinou, C. (2022) Cervical Cancer, Geographical Inequalities, Prevention and Barriers in Resource Depleted Countries (Review). *Oncology Letters*, **23**, Article No. 113. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13233>
- [11] Sisnowski, J., Vujovich-Dunn, C., Gidding, H., Brotherton, J., Wand, H., Lorch, R., et al. (2021) Differences in School Factors Associated with Adolescent HPV Vaccination Initiation and Completion Coverage in Three Australian States. *Vaccine*, **39**, 6117-6126. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.076>
- [12] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [13] Karagiota, A., Chachami, G. and Paraskeva, E. (2022) Lipid Metabolism in Cancer: The Role of Acylglycerolphosphate Acyltransferases (AGPATs). *Cancers*, **14**, Article 228. <https://doi.org/10.3390/cancers14010228>
- [14] Mak, H.Y., Ouyang, Q., Tumanov, S., Xu, J., Rong, P., Dong, F., et al. (2021) AGPAT2 Interaction with CDP-Diacylglycerol Synthases Promotes the Flux of Fatty Acids through the CDP-Diacylglycerol Pathway. *Nature Communications*, **12**, Article No. 6877. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27279-4>
- [15] Korbecki, J., Bosiacki, M., Pilarczyk, M., Gąssowska-Dobrowolska, M., Jarmużek, P., Szućko-Kociuba, I., et al. (2024) Phospholipid Acyltransferases: Characterization and Involvement of the Enzymes in Metabolic and Cancer Diseases. *Cancers*, **16**, Article 2115. <https://doi.org/10.3390/cancers16112115>

- [16] Agarwal, A.K. and Garg, A. (2010) Enzymatic Activity of the Human 1-Acylglycerol-3-Phosphate-O-Acyltransferase Isoform 11: Upregulated in Breast and Cervical Cancers. *Journal of Lipid Research*, **51**, 2143-2152. <https://doi.org/10.1194/jlr.m004762>
- [17] Karalis, T. and Pouligiannis, G. (2024) The Emerging Role of LPA as an Oncometabolite. *Cells*, **13**, Article 629. <https://doi.org/10.3390/cells13070629>
- [18] Thakral, S. and Ghoshal, K. (2015) miR-122 Is a Unique Molecule with Great Potential in Diagnosis, Prognosis of Liver Disease, and Therapy Both as miRNA Mimic and Antimir. *Current Gene Therapy*, **15**, 142-150. <https://doi.org/10.2174/1566523214666141224095610>
- [19] Meršáková, S., Holubeková, V., Grendár, M., *et al.* (2018) Methylation of CADM1 and MAL Together with HPV Status in Cytological Cervical Specimens Serves an Important Role in the Progression of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Oncology Letters*, **16**, 7166-7174. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9505>
- [20] Zhu, H., Zhu, H., Tian, M., Wang, D., He, J. and Xu, T. (2020) DNA Methylation and Hydroxymethylation in Cervical Cancer: Diagnosis, Prognosis and Treatment. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article 347. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00347>
- [21] He, J., Zhuang, Y.L. and Hu, C.Y. (2022) Clinicopathological Characteristics and Prognostic Risk Factors of Cervical Cancer Patients Aged ≤ 35 Years Old. *Medicine*, **101**, e32004.
- [22] Yuan, J., Hu, Z., Mahal, B.A., Zhao, S.D., Kensler, K.H., Pi, J., *et al.* (2018) Integrated Analysis of Genetic Ancestry and Genomic Alterations across Cancers. *Cancer Cell*, **34**, 549-560.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.019>
- [23] Cerami, E., Gao, J., Dogrusoz, U., Gross, B.E., Sumer, S.O., Aksoy, B.A., *et al.* (2012) The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data. *Cancer Discovery*, **2**, 401-404. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-12-0095>
- [24] Fernández, L.P., Ramos-Ruiz, R., Herranz, J., Martín-Hernández, R., Vargas, T., Mendiola, M., *et al.* (2017) The Transcriptional and Mutational Landscapes of Lipid Metabolism-Related Genes in Colon Cancer. *Oncotarget*, **9**, 5919-5930. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23592>
- [25] 吕晨晨. RNA 结合蛋白 MSI2 在奶牛乳腺炎和乳脂合成中的作用及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [26] van Blitterswijk, W.J. and Hilkmann, H. (1993) Rapid Attenuation of Receptor-Induced Diacylglycerol and Phosphatidic Acid by Phospholipase D-Mediated Transphosphatidylation: Formation of Bisphosphatidic Acid. *The EMBO Journal*, **12**, 2655-2662. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1993.tb05926.x>
- [27] 刘易陇. 基于多模态生物标志物的卵巢癌预后预测研究[D]: [博士学位论文]. 成都: 电子科技大学, 2024.
- [28] 赵艳萍, 冯泽岸. 黄芪多糖逆转化疗药物耐药机制的研究进展[J]. *甘肃医药*, 2024, 43(4): 292-296.
- [29] Ng, K., Koo, T., Huang, I.B., Lee, T.K., Fong, T., Gao, Y., *et al.* (2025) AGPAT4 Targeted Covalent Inhibitor Potentiates Targeted Therapy to Overcome Cancer Cell Plasticity in Hepatocellular Carcinoma Mouse Models. *Science Translational Medicine*, **17**, eadn9472. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adn9472>
- [30] 冉明霞. miR-202-5p 调控鹅颗粒细胞增殖凋亡、脂质沉积和类固醇激素合成的机制研究[D]: [博士学位论文]. 雅安: 四川农业大学, 2023.
- [31] 杨玉玲. 宫颈鳞癌铁死亡相关基因预后模型的构建及 CA9 与放疗疗效的初步探索[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西安医学院, 2023.
- [32] 赖武江. 子宫颈癌免疫代谢分子亚型鉴定及 IMPDH1 介导恶性进展机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2023.