



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260033
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260033
China Journal of General Surgery, 2026, 35(7):1432-1440.

· 文献综述 ·

AKR1B10在肝细胞癌中的研究进展

彭雪辉, 王超群, 郑璐

(中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院 肝胆胰外科, 重庆 400037)

摘要

醛酮还原酶家族1成员B10 (AKR1B10) 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 依赖性还原酶, 在肝细胞癌 (HCC) 中异常表达, 并参与肿瘤代谢重编程、细胞增殖、免疫微环境调控及治疗耐药。本文围绕 AKR1B10 在 HCC 中的表达特征、促癌机制、诊断与预后价值及临床转化进展进行综述。现有研究表明, AKR1B10 在 HCC 组织和血清中均可异常升高, 与甲胎蛋白 (AFP) 联合检测可能提高 HCC, 尤其是 AFP 阴性 HCC 的辅助诊断效能。机制研究显示, AKR1B10 可通过稳定乙酰辅酶 A 羧化酶 α 、促进脂质合成, 干扰视黄酸代谢, 激活 PI3K/Akt 信号, 并参与自噬、表观遗传调控、免疫微环境重塑及多种耐药网络, 从而影响 HCC 细胞的增殖、存活和治疗反应。然而, AKR1B10 与 HCC 侵袭转移及患者预后的关系尚存在明显争议: 部分肿瘤组织研究显示其高表达与较低分期、较少血管侵犯及较好预后相关, 而血清水平升高及部分公共数据库转录组研究则提示其与较大肿瘤负荷及较差生存相关。上述差异可能与检测标本类型、肿瘤分化程度和疾病阶段、病因背景、治疗方式及瘤内异质性等因素有关。目前, AKR1B10 具有成为 HCC 辅助诊断和治疗靶点的潜力, 但其临床应用仍缺乏统一的检测标准和质量前瞻性证据。未来应开展病因及分期分层的多中心前瞻性研究, 建立标准化检测和风险分层体系, 进一步明确 AKR1B10 在不同疾病阶段中的生物学作用, 并开发高选择性抑制剂及生物标志物驱动的联合治疗策略, 以推动其从基础研究向精准诊疗转化。

关键词

癌, 肝细胞; 醛酮还原酶家族1成员B10; 代谢重编程; 生物标记; 肿瘤; 抗药性; 综述
中图分类号: R735.7

Advances in AKR1B10 research in hepatocellular carcinoma

PENG Xuehui, WANG Chaoqun, ZHENG Lu

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University of PLA, Chongqing 400037, China)

Abstract

Aldo-keto reductase family 1 member B10 (AKR1B10) is an NADPH-dependent reductase that is aberrantly expressed in hepatocellular carcinoma (HCC) and is involved in metabolic reprogramming, tumor cell proliferation, immune microenvironment regulation, and therapeutic resistance. This review summarizes the expression characteristics, oncogenic mechanisms, diagnostic and prognostic value, and

基金项目: 重庆市自然科学基金资助项目 (CSTB2023NSCQ-MSX0252, CSTB2025NSCQ-GPX0061); 国家自然科学基金青年基金资助项目 (82300727); 重庆市卫生健康委医学青年拔尖人才基金资助项目 (YXQN2025008)。

收稿日期: 2026-01-26; **修订日期:** 2026-07-21。

作者简介: 彭雪辉, 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院助理研究员, 主要从事肝胆胰疾病与肿瘤的分子机制与临床方面的研究。

通信作者: 郑璐, Email: zhengl@tmmu.edu.cn; 王超群, Email: wangchq92@tmmu.edu.cn

clinical translational potential of AKR1B10 in HCC. Current evidence indicates that AKR1B10 is frequently elevated in HCC tissues and serum, and that its combination with alpha-fetoprotein (AFP) may improve the auxiliary detection of HCC, particularly in patients with AFP-negative disease. Mechanistically, AKR1B10 may promote HCC progression by stabilizing acetyl-CoA carboxylase α and enhancing lipid synthesis, disrupting retinoic acid metabolism, activating the PI3K/Akt pathway, and participating in autophagy, epigenetic regulation, immune microenvironment remodeling, and multiple drug-resistance networks. However, the associations of AKR1B10 with tumor invasion, metastasis, and patient outcomes remain controversial. In some studies of tumor tissues, high AKR1B10 expression has been associated with lower tumor stage, less vascular invasion, and better prognosis, whereas elevated serum levels and high transcriptomic expression in some public databases have been linked to greater tumor burden and poorer survival. These discrepancies may be attributable to differences in biospecimen type, tumor differentiation and disease stage, etiological background, treatment modalities, and intratumoral heterogeneity. Although AKR1B10 shows potential as an auxiliary biomarker and therapeutic target for HCC, its clinical application is limited by the lack of standardized detection protocols and high-quality prospective evidence. Future studies should focus on etiology- and stage-stratified multicenter prospective validation, establishment of standardized detection and risk-stratification systems, clarification of the stage-specific biological functions of AKR1B10, and development of highly selective inhibitors and biomarker-guided combination therapies to facilitate its translation from basic research to precision diagnosis and treatment.

Key words Carcinoma, Hepatocellular; Aldo-Keto Reductase Family 1 Member B10; Metabolic Reprogramming; Biomarkers, Tumor; Drug Resistance; Review

CLC number: R735.7

原发性肝癌以肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 为主 (占 80%), 是我国疾病负担最重的恶性肿瘤之一^[1]。2022 年, 我国肝癌新发 36.77 万例, 死亡 31.65 万例, 病死率居恶性肿瘤第 2 位^[2]。早期 (CNLC I~IIa 期) HCC 患者通过外科手术可获得较好的生存期, 术后 5 年生存率可达 60%~70%, 而中晚期 (CNLC IIb~IIIb 期) 患者即使采用综合治疗手段, 5 年生存率仅 10%~40%, 总体预后仍然严峻^[3]。HCC 的发生与肝炎病毒感染 (HBV/HCV)、肝硬化、代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)、TP53 突变、黄曲霉毒素及胰岛素样生长因子通路异常等多种因素相关^[4-5]。目前, 临床最常用的 HCC 血清标志物甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 响应精确率不足 70%^[6-7], 因此, 发现能够反映肿瘤发生、进展和治疗反应的新型标志物, 并明确其可干预的分子机制, 仍是 HCC 研究的重要方向。

醛酮还原酶家族 1 成员 B10 (aldo-keto

reductase family 1 member B10, AKR1B10) 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 依赖性还原酶, 该酶既参与活性羰基解毒和视黄醛代谢, 又可通过非酶性蛋白相互作用影响脂质合成和细胞存活^[8]。AKR1B10 最初从人 HCC 细胞中分离鉴定出来^[9], 提示其可能与 HCC 存在密切关联。近年来, 组织、血清和多组学研究不断扩展其在 HCC 诊断、预后及耐药中的潜在价值, 但不同研究对其促癌、抑制侵袭及预后方向的结论并不完全一致。本文在更新近 3 年证据的基础上, 对 AKR1B10 在 HCC 中的作用进行系统性梳理, 并阐明其在 HCC 病理进程中作为生物标志物与潜在治疗靶点的当前认知、争议焦点及未来研究方向。

1 AKR1B10 的结构特征及生理与病理功能

AKR1B10 是醛酮还原酶超家族的重要成员, 由 316 个氨基酸组成, 其二级结构是典型的 (α/β) 8 桶状折叠, 并具有高度保守的辅因子结合结构

域。AKR1B10 主要定位于细胞质，并可经溶酶体介导的非经典途径分泌^[10]。

在正常生理状态下，AKR1B10 主要表达于胃肠道等组织，在正常肝组织中表达较低。其还原活性可清除膳食或脂质过氧化产生的不饱和羰基化合物（如巴豆醛、反式-2-己烯醛、反式-2, 4-己二烯、4-羟基壬烯醛等），从而减少 DNA 加合、蛋白交联和膜脂损伤，在机体应对氧化应激和内生毒性代谢负荷时发挥保护作用^[11-12]。

在病理条件下，AKR1B10 的异常过表达使其功能发生转换：一方面，它直接结合并稳定脂肪酸从头合成的限速酶—乙酰辅酶 A 羧化酶 α (ACC α)，通过保护 ACC α 免受泛素-蛋白酶体途径降解，促进长链脂肪酸和磷脂的合成，从而影响脂质代谢，调控肿瘤细胞增殖^[13]；另一方面，其过度活化会与视黄醛氧化酶（如 ALDH1A）竞争底物，将视黄醛还原为视黄醇，从而减少视黄酸的生成。视黄酸水平下降会导致其核受体（RAR/RXR）的转录活性减弱，进而下调 p21、p27 等细胞周期抑制因子和 caspase 家族凋亡相关基因的表达，抑制肿瘤细胞凋亡^[14]。此外，AKR1B10 还可与甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）相互作用并抑制其核输入，进而抑制细胞自噬^[15-16]。这种功能转换的核心在于，正常状态下，AKR1B10 的表达与辅因子 NADPH/NADP⁺ 比值维持稳态，酶活性主要用于清除有毒醛类；而在癌变微环境（氧化应激、缺氧或炎症信号驱动）中，其异常过表达将原本的细胞保护机制转变为促进肿瘤恶性增殖、抑制凋亡

及免疫逃逸的工具。

AKR1B10 与多种肿瘤的发生发展密切相关。它在 HCC、非小细胞肺癌、结直肠癌、乳腺癌、肾癌等多种实体瘤中高表达，而在胃癌中呈低表达^[17-18]。功能上，抑制其活性可降低非小细胞肺癌对卡铂/紫杉醇的化疗耐药性^[19]；在结肠癌中，其通过 NF- κ B 通路推动肿瘤进展^[20]；在乳腺癌中，则促进癌细胞增殖且血清水平具有潜在标志物价值^[21-22]。上述证据为 AKR1B10 在肿瘤诊断和治疗中的转化应用提供了重要依据。

2 AKR1B10在HCC中的表达特征

AKR1B10 作为首次从 HCC 细胞中分离鉴定的蛋白，在 HCC 细胞和组织中均显著高表达^[23]。公共数据库（GEPIA、TCGA、GEO）分析进一步证实，其在 HCC 组织中的 mRNA 水平和蛋白水平均明显高于癌旁组织^[24]。免疫组化检测结果显示，AKR1B10 在 HCC 组织中的阳性表达率高达 97%（86/89），而在癌旁组织及肝腺瘤、局灶结节性增生等肝脏良性病变组织中表达极低或几乎不表达^[25]。血清研究^[26]同样观察到 HCC 患者的 AKR1B10 升高，但其水平可同时受肿瘤负荷、肝功能和基础肝病影响。2025 年的多队列研究^[27]进一步将 AKR1B10 纳入组织 mRNA 与血清蛋白联合特征，用于术后复发和治疗获益分层，但仍需外部前瞻性验证。表 1 概括了具有代表性的组织和血清证据。

表 1 AKR1B10在HCC组织和血清中的表达代表性研究
Table 1 Representative studies on AKR1B10 expression in HCC tissues and serum

研究及样本	检测对象	主要结果	主要结论
Matkowskyj, 等 ^[25] , 89 例 HCC	组织免疫组化	86/89 (97%) HCC 阳性; 癌旁及良性肝病变很低或阴性	支持组织诊断价值; 单中心病理队列
Ye, 等 ^[27] , 多中心研究	血清 AKR1B10	HCC 患者血清 AKR1B10 水平显著高于健康人群, 可与 AFP 互补	需关注检测平台和对照人群
Wang, 等 ^[28] , 521 例 (HCC 109 例)	血清 AKR1B10	支持区分 HCC、良性肝病及其他肿瘤	需外部阈值验证
Ha, 等 ^[29] , 255 例切除 HCC	肿瘤组织蛋白	高表达与较少门静脉侵犯/肝内转移及较好预后相关	可能反映较高分化状态
Xie, 等 ^[30] , 273 例初治 HCC	血清 AKR1B10	≥ 267.9 pg/mL 与较短生存相关, 独立 HR=1.830	可能反映肿瘤负荷、分泌和肝功能
Guo, 等 ^[31] , 多队列	组织 mRNA+血清蛋白	双签名改善术后复发和治疗获益分层	多指标模型, 仍需前瞻性外部验证

3 AKR1B10与HCC进展及转移的关系

AKR1B10 的高表达与 HCC 的发生发展密切相

关。一般认为，HCC 可以从慢性肝病[如非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD）、非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic

steatohepatitis, NASH)、MASLD等]、肝纤维化、肝硬化演变而来。研究^[32-34]表明, AKR1B10在NAFLD、NASH及晚期肝纤维化中表达上调,且与疾病活动和肝纤维化阶段密切相关。Govaere等^[35]通过整合AKR1B10、ADAMTSL2、CFHR4和TREM2等四个蛋白标志物,结合体质量指数、2型糖尿病状态,构建了一个用于预测高危脂肪性肝炎向HCC进展的复合模型。另一项空间转录组和临床研究^[36]显示, AKR1B10富集于代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)气球样变肝细胞,血清水平与气球样变严重程度相关。这些结果支持AKR1B10可能连接代谢性肝损伤与恶性转化,但尚不能证明其单独驱动MASH向HCC演进。

AKR1B10在HCC侵袭转移过程中发挥的作用目前尚存争议,现有证据指向其可能同时具备促转移与抑转移的双向调控能力。Tian等^[37]发现,在Huh7细胞中,敲低AKR1B10可降低PI3K/Akt活化、迁移、侵袭和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关表型。Chen等^[38]基于趋化因子表达谱对HCC进行分子分型,发现高侵袭性亚型中IER3/RFX5复合物上调,激活AKR1B10并抑制p53,从而促进体外侵袭性,但缺乏体内验证。相反,切除队列研究^[39]表明,肿瘤组织AKR1B10低表达反而增加HCC转移风险;Ha等^[29]应用组织芯片技术检测了255例HCC组织中AKR1B10的表达水平,发现AKR1B10高表达与较低T分期、较少大门静脉侵犯或肝内转移相关。

上述矛盾可能来自四个方面,第一,细胞系敲低实验反映短期依赖性,而手术队列反映长期演化后的分化状态;第二, AKR1B10可能在早期通过视黄酸耗竭和脂质合成促进增殖,却在晚期去分化和EMT过程中下降;第三,组织表达、血清水平和数据库mRNA的生物学含义不同;第四,HBV/HCV、MASH等病因及瘤内亚克隆差异可能改变其功能。今后应采用病因与分期分层的配对组织-血清队列、空间/单细胞分析和肝细胞特异性条件敲除模型,判断AKR1B10在不同阶段的净效应。

4 AKR1B10在HCC中的促癌机制研究

AKR1B10在HCC中的作用机制涉及多个方面,

主要包括脂质代谢、自噬与增殖信号、视黄酸代谢、表观遗传调控、免疫微环境和耐药网络。

4.1 AKR1B10与肝脏脂质代谢

在肝脏中,脂质代谢紊乱或重编程往往与疾病和肿瘤的发生、发展、转移及耐药密切相关^[40-41]。AKR1B10在肝脏脂质代谢中扮演着重要角色,它可通过蛋白相互作用稳定ACC α ,减少其泛素-蛋白酶体降解,增加丙二酰辅酶A和脂肪酸从头合成^[42]。这一过程受上游PXR蛋白的负向调控:敲低PXR可上调AKR1B10,并增强ACC催化的脂生成步骤。而PXR激活则经SREBP1通路促进脂生成,提示PXR表达下降与AKR1B10上调可能构成不同于PXR激活的脂生成路径^[43]。由于ACC α 稳定机制主要在乳腺肿瘤细胞中建立,HCC中是否存在同样的复合物、泛素连接酶和剂量效应仍需直接验证。在NAFLD小鼠模型中,小檗碱通过靶向AKR1B10,抑制PPAR信号通路,减少脂肪酸合成,从而有效缓解NAFLD和HCC的进展^[44]。此外,烟酸姜黄素通过抑制AKR1B10/ACC α 介导的甘油三酯合成,显著改善肝功能和脂质代谢紊乱,为NASH的治疗提供有效策略^[45]。2026年研究^[46]进一步显示, AKR1B10通过PI3K/Akt活化加重脂质沉积、炎症和自噬抑制。因此, AKR1B10可能同时通过ACC α 稳定和PI3K/Akt-自噬轴促进脂质积累,但其在HCC中的相对贡献及与肿瘤细胞脂肪酸氧化的关系仍需进一步验证。

4.2 AKR1B10促进HCC细胞增殖与存活的多通路机制

AKR1B10通过多种分子机制驱动HCC细胞的恶性增殖,其功能网络覆盖代谢重编程、致癌信号激活及表观遗传重塑等,其中对视黄酸代谢的负向调控尤为关键。AKR1B10可将视黄醛还原为视黄醇,竞争性减少视黄酸生成底物。视黄酸在HCC中具有双重抑癌功能:一方面,它通过诱导线粒体依赖性细胞凋亡,负向调控肿瘤生长^[47];另一方面,它能够下调干性转录因子Oct4的转录活性,有效抑制HCC细胞的自我更新能力^[48]。全反式视黄酸可通过抑制CSTB/CYTB轴、损害线粒体功能而抑制HCC增殖、迁移和侵袭^[49]。鉴于视黄酸可通过RAR/RXR调控分化、细胞周期和凋亡,AKR1B10过表达造成的视黄酸耗竭可能解除细胞增殖限制,最终为HCC细胞的恶性增殖、存活及克隆性扩增营造有利的微环境。除代谢调控外,

AKR1B10 还通过直接参与致癌信号网络驱动 HCC 恶性进展。在 Huh7 细胞中, AKR1B10 敲低后, 降低了 PI3K 和 Akt 磷酸化水平, 下调 CCND1 及多种 EMT 相关蛋白, 并抑制增殖、迁移和侵袭^[37]。除此之外, AKR1B10 还被发现参与了表观遗传层面的调控。Yu 等^[50]借助单细胞测序和空间转录组测序等前沿技术, 发现 AKR1B10 通过调控凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bax, 以及 Pan K1a、H3K181a 等组蛋白乳酸化水平, 沉默 AKR1B10 可抑制 HCC 细胞增殖。最近的体外研究^[38]还提出, IER3/RFX5-AKR1B10-p53 轴促进了 HCC 细胞增殖。总体而言, 视黄酸代谢、PI3K/Akt、p53 抑制和乳酸化可能共同维持 HCC 细胞存活, 但不同通路之间是否形成因果串联仍需救援实验和体内模型确认。

4.3 AKR1B10 与 HCC 免疫微环境

目前 AKR1B10 调控 HCC 免疫微环境的证据以数据库相关性为主。尽管已有研究表明 AKR1B10 可能通过促进细胞内 1-磷酸鞘氨醇 (1-sphingosine phosphate, SIP) 的合成, 间接促进耐受性树突状细胞 (dendritic cell, DC) 生成^[51]、抑制 Th1/CTL 介导的抗肿瘤免疫应答^[52]、并促进调节性 T 细胞分化^[53], 从而增强免疫抑制。然而, 在 HCC 模型中, 尚缺乏证明 AKR1B10 升高导致 SIP 增加并引发上述免疫变化的连续实验。Ma 等^[54]通过多数据库整合

分析发现, AKR1B10 高表达与免疫细胞浸润、促炎性细胞因子水平及免疫检查点表达呈正相关, 并提出 DANCER-miR-216a-5p-AKR1B10 调控轴可能参与肿瘤免疫微环境重塑。另一项甲基化和免疫分析^[55]也观察到, AKR1B10 与肿瘤微环境特征和免疫检查点存在相关性。跨癌种研究为进一步探索提供了线索: 在 KRASG12C 突变结直肠癌肝转移模型中, AKR1B10 可经 CXCL8/CXCR2 募集并重编程中性粒细胞, 乳酸诱导的组蛋白乳酸化增加 PD-L1 转录, 从而促进免疫逃逸^[56]。该机制不能直接等同于原发性 HCC, 但提示未来可重点检验“AKR1B10-糖酵解/乳酸-髓系细胞”轴。综上, AKR1B10 可能参与 HCC 免疫微环境重塑, 但当前因果证据弱于代谢和细胞内信号证据。

综上, AKR1B10 可能通过影响脂质代谢、细胞增殖与存活, 以及肿瘤免疫微环境等多个相互关联的生物学过程参与 HCC 进展。其中, 脂质代谢重编程、PI3K/Akt 等信号通路及自噬等机制可能共同影响肿瘤细胞的代谢适应性和存活能力, 而免疫微环境相关作用则可能进一步促进 HCC 的恶性进展。AKR1B10 介导的上述多层次调控可能相互协同, 形成促进 HCC 发生发展的复杂分子网络 (图 1)。

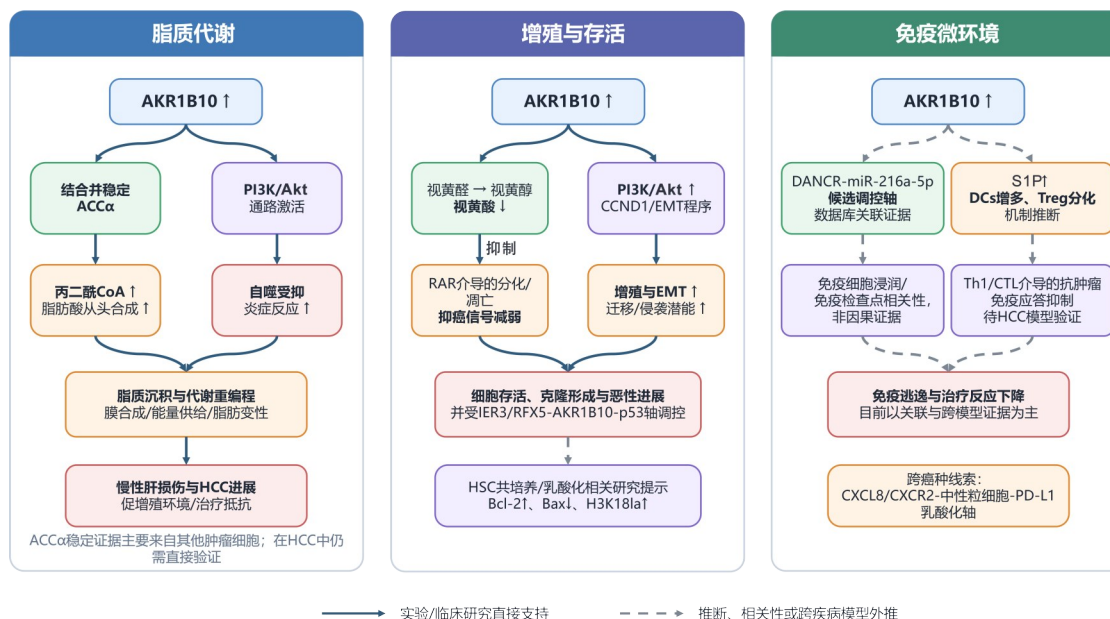


图1 AKR1B10参与HCC进展的主要机制

Figure 1 Major mechanisms by which AKR1B10 contributes to HCC progression

4.4 AKR1B10与HCC靶向治疗耐药

HCC的耐药性是抗肿瘤治疗中的重要瓶颈和重大挑战,而AKR1B10可作为多条耐药信号的下游效应分子。在转录调控层面,E2F1上调AUF1并稳定AKR1B10 mRNA,从而促进HCC干性和药物耐受^[57]。此外,IRAK4/IRAK1/AP-1/AKR1B10信号轴也可通过增强AKR1B10表达,维持HCC对阿霉素和索拉非尼的耐药性^[58]。既往移植瘤和细胞研究显示,依帕司他联合索拉非尼可阻断mTOR信号通路,增强细胞周期阻滞、凋亡和自噬,并提高抑瘤效应^[59-60]。依帕司他是已上市的醛糖还原酶抑制剂,并非AKR1B10特异性药物,因此其联合效应不能全部归因于AKR1B10。

2026年研究^[61]进一步揭示AARS1介导AKR1B10 K173乳酸化,阻断其泛素-蛋白酶体降解;稳定的AKR1B10与LDHA相互作用并促进LDHA Y10磷酸化,形成AKR1B10-乳酸-LDHA正反馈环,驱动仑伐替尼耐药。依帕司他联合仑伐替尼在异种移植和患者来源移植瘤中显示协同作用。该研究加强了AKR1B10作为耐药靶点的证据,但进入临床仍需明确药代动力学、AKR1B1脱靶效应、最佳患者选择和长期耐药演化。

5 AKR1B10在HCC诊断和预后中的应用

根据《原发性肝癌诊疗指南(2026年版)》^[62]推荐,目前HCC临床诊断的主要肿瘤标志物包括血清AFP、PIVKA-II和血浆游离微小核糖核酸(microRNA)。一项多中心研究^[26]证实,AKR1B10在HCC患者中的表达水平约为健康人群的18倍 $[1\ 567.3 \pm 292.6\text{ pg/mL vs. } (85.7 \pm 10.9)\text{ pg/mL}]$,其诊断效能与现有标志物相当,提示其具有良好的临床应用潜力。另有研究^[27]表明,将AKR1B10与AFP联合检测可显著提高早期HCC的诊断响应率,尤其在AFP阴性人群中展现出独特的互补价值。此外,AKR1B10在区分HCC与其他肝脏疾病及良性病变(如肝硬化、肝腺瘤等)方面亦表现出优势,有助于提升鉴别诊断的准确性^[25]。

在预后评估方面,AKR1B10表现出的不一致需要按样本类型解释。Ha等^[29]在255例切除患者中发现,肿瘤组织AKR1B10高表达与较少大门静脉侵犯、较少肝内转移、较低分期和较好生存相

关。一项纳入168例HCC患者的回顾性研究^[63]显示,AKR1B10高表达多见于低分化患者,提示其与更高的肿瘤恶性程度相关。相反,Xie等^[30]对273例初治HCC随访2年发现,血清AKR1B10 $\geq 267.9\text{ pg/mL}$ 者中位生存期较短,多因素分析提示其为不良预后因素。公共数据库研究^[55]也常将高mRNA表达与较差生存联系起来。

上述矛盾可能源于组织AKR1B10主要标记分化型肿瘤细胞,而血清AKR1B10更多反映肿瘤负荷、肝功能及肝病背景;不同队列的病因、分期、治疗方式和截断值差异亦可能造成方向性不一致。临床应用建议采用配对组织-血清动态检测,并在多变量模型中纳入分期、门静脉侵犯、肝功能Child-Pugh分级、AFP及治疗方式。2025年的组织mRNA与血清蛋白双签名研究^[31]支持多维联合分层思路,但仍待前瞻性外部验证。

6 总结与展望

AKR1B10在HCC早期诊断、预后评估及靶向治疗中展现出重要的应用潜力。作为诊断标志物,其在早期HCC中特异性高表达,尤其对AFP阴性人群具有独特的补充诊断价值;作为预后相关标志物,AKR1B10与患者生存和复发风险的关系具有明显的样本类型和研究队列依赖性,其临床预后价值仍需进一步验证。此外,初步证据表明AKR1B10可能成为HCC治疗的潜在靶点,其抑制策略有望协同增强化疗敏感性^[64]。尽管前景广阔,其临床转化仍面临诸多挑战,未来研究应聚焦以下四个方向:第一,建立标准化、可重复的血清检测体系,并在HBV、HCV和MASH等病因分层的多中心前瞻性队列中确定不同背景人群的参考区间与临床阈值;第二,深化机制解析,利用肝细胞特异性条件敲除、类器官和患者来源移植瘤区分AKR1B10在早期增殖、晚期EMT和耐药中的阶段性作用,借助空间转录组和单细胞测序等技术,绘制AKR1B10在HCC微环境中的时空表达图谱,揭示不同细胞亚群及疾病阶段的差异性调控网络及治疗响应动力学;第三,推进临床验证,尽管回顾性队列研究已初步证实其诊断与预后价值,但真实世界临床效用仍需前瞻性、多中心、大样本研究加以验证。需在前述标准化检测体系基础上,明确其与AFP、PIVKA-II等现有标志物的最优

联合策略,构建适合不同肝病背景人群的规范化检测流程,推动其纳入HCC诊疗常规;第四,加快抑制剂研发与临床转化。以依帕司他为代表的醛糖还原酶抑制剂在部分体内外模型中表现出抗肿瘤活性,但其作用并非特异性地针对AKR1B10,因此仍需开发高选择性的AKR1B10抑制剂并验证其治疗价值。未来应聚焦新型抑制剂开发,并探索AKR1B10抑制剂与索拉非尼、仑伐替尼等靶向药物及免疫检查点抑制剂的协同增效方案,优化联合用药时机与序贯策略。

综上,AKR1B10作为HCC诊疗领域的新兴分子,兼具诊断、预后评估和治疗干预的多重价值。然而,其临床转化之路仍任重道远,亟需基础研究与临床实践的紧密协作,通过机制深挖、标志物验证、药物开发及联合策略优化等多维度协同推进,以期最终使AKR1B10从实验室研究真正造福于HCC患者。

作者贡献声明:彭雪辉负责论文构思、文献调研、信息归纳整理、文章撰写、论文修改、图表绘制;王超群负责研究经费支持、写作指导;郑璐负责确立研究方向,并对关键数据进行复核与把关,全程指导论文撰写与修改。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492.
- [2] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1):47–53. doi:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] Shan TH, Ran XH, Li HZ, et al. Disparities in stage at diagnosis for liver cancer in China[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2023, 3(1):7–13. doi:10.1016/j.jncc.2022.12.002.
- [4] Wu B, Tobe RG, Yan MX, et al. Trends of global burden related to HBV and HCV from 1990 to 2019: an age-period-cohort analysis[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(3): e28663. doi:10.1002/jmv.28663.
- [5] Mranda GM, Xiang ZP, Liu JJ, et al. Advances in prognostic and therapeutic targets for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The hippo signaling pathway[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:937957. doi:10.3389/fonc.2022.937957.
- [6] Seo SI, Kim HS, Kim WJ, et al. Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(13):3928–3935. doi:10.3748/wjg.v21.i13.3928.
- [7] Gao HX, Xie CJ, Wang J, et al. PIVKA-II combined with alpha-fetoprotein for the diagnostic value of hepatic tumors in children: a multicenter, prospective observational study[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(4):1326–1335. doi:10.1007/s12072-024-10668-4.
- [8] Endo S, Matsunaga T, Nishinaka T. The role of AKR1B10 in physiology and pathophysiology[J]. *Metabolites*, 2021, 11(6):332. doi:10.3390/metabo11060332.
- [9] Cao D, Fan ST, Chung SS. Identification and characterization of a novel human aldose reductase-like gene[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(19):11429–11435. doi:10.1074/jbc.273.19.11429.
- [10] Couture JF, Pereira De Jesus-Tran KP, Roy AM, et al. Comparison of crystal structures of human type 3 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase reveals an "induced-fit" mechanism and a conserved basic motif involved in the binding of androgen[J]. *Protein Sci*, 2005, 14(6):1485–1497. doi:10.1110/ps.051353205.
- [11] Martin HJ, Maser E. Role of human aldo-keto-reductase AKR1B10 in the protection against toxic aldehydes[J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 178(1/2/3):145–150. doi:10.1016/j.cbi.2008.10.021.
- [12] Zhong LL, Liu ZW, Yan RL, et al. Aldo-keto reductase family 1 B10 protein detoxifies dietary and lipid-derived alpha, beta-unsaturated carbonyls at physiological levels[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 387(2): 245–250. doi:10.1016/j.bbrc.2009.06.123.
- [13] Penning TM. The aldo-keto reductases (AKRs): overview[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 234:236–246. doi:10.1016/j.cbi.2014.09.024.
- [14] Preston-Alp S, Wang Y, Bergonzoni M, et al. Integrated transcriptomic and methylome analysis reveals retinoic acid pathway activation after decitabine treatment in EBV-associated gastric cancer[J]. *mBio*, 2026, 17(3): e0314825. doi:10.1128/mbio.03148-25.
- [15] Li WY, Liu C, Huang ZL, et al. AKR1B10 negatively regulates autophagy through reducing GAPDH upon glucose starvation in colon cancer[J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(8):jcs255273. doi:10.1242/jcs.255273.
- [16] Guo M, Wang T, Ge WJ, et al. Role of AKR1B10 in inflammatory diseases[J]. *Scand J Immunol*, 2024, 100(2): e13390. doi:10.1111/sji.13390.
- [17] Banerjee S. Aldo keto reductases AKR1B1 and AKR1B10 in cancer: molecular mechanisms and signaling networks[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1347:65–82. doi:10.1007/5584_2021_634.
- [18] Fukumoto S, Yamauchi N, Moriguchi H, et al. Overexpression of the aldo-keto reductase family protein AKR1B10 is highly correlated with smokers' non-small cell lung carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(5): 1776–1785. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-1238.

- [19] Suvilesh KN, Manjunath Y, Nussbaum YI, et al. Targeting AKR1B10 by drug repurposing with epalrestat overcomes chemoresistance in non-small cell lung cancer patient-derived tumor organoids[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(17):3855–3867. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-23-3980](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-3980).
- [20] Liu C, Shi L, Li WY, et al. AKR1B10 accelerates the production of proinflammatory cytokines via the NF- κ B signaling pathway in colon cancer[J]. *J Mol Histol*, 2022, 53(5):781–791. doi: [10.1007/s10735-022-10093-7](https://doi.org/10.1007/s10735-022-10093-7).
- [21] Qu JY, Li J, Zhang YM, et al. AKR1B10 promotes breast cancer cell proliferation and migration via the PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1):163. doi: [10.1186/s13578-021-00677-3](https://doi.org/10.1186/s13578-021-00677-3).
- [22] Cao Z, Delfino K, Tiwari V, et al. AKR1B10 as a potential novel serum biomarker for breast cancer: a pilot study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:727505. doi: [10.3389/fonc.2022.727505](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.727505).
- [23] Laffin B, Petrash JM. Expression of the aldo-ketoreductases AKR1B1 and AKR1B10 in human cancers[J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3:104. doi: [10.3389/fphar.2012.00104](https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00104).
- [24] Cao HR, Huang P, Qiu JW, et al. Immune landscape of hepatocellular carcinoma tumor microenvironment identifies a prognostic relevant model[J]. *Heliyon*, 2024, 10(3):e24861. doi: [10.1016/j.heliyon.2024.e24861](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24861).
- [25] Matkowskyj KA, Bai H, Liao J, et al. Aldoketoreductase family 1B10 (AKR1B10) as a biomarker to distinguish hepatocellular carcinoma from benign liver lesions[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(4):834–843. doi: [10.1016/j.humpath.2013.12.002](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.12.002).
- [26] Zhu RP, Xiao J, Luo DT, et al. Serum AKR1B10 predicts the risk of hepatocellular carcinoma-A retrospective single-center study[J]. *Gastroenterol Y Hepatol*, 2019, 42(10):614–621. doi: [10.1016/j.gastrohep.2019.06.007](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.06.007).
- [27] Ye X, Li CY, Zu XY, et al. A large-scale multicenter study validates aldo-keto reductase family 1 member B10 as a prevalent serum marker for detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019, 69(6):2489–2501. doi: [10.1002/hep.30519](https://doi.org/10.1002/hep.30519).
- [28] Wang ZR, Kong LJ, Zhang R, et al. Serum aldo-keto reductase family 1 member B10 (AKR1B10) as a potential biomarker for diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2024, 11:131–143. doi: [10.2147/JHC.S443006](https://doi.org/10.2147/JHC.S443006).
- [29] Ha SY, Song DH, Lee JJ, et al. High expression of aldo-keto reductase 1B10 is an independent predictor of favorable prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gut Liver*, 2014, 8(6):648–654. doi: [10.5009/gnl13406](https://doi.org/10.5009/gnl13406).
- [30] Xie CL, Ye X, Zeng L, et al. Serum AKR1B10 as an indicator of unfavorable survival of hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(10):1030–1042. doi: [10.1007/s00535-023-02011-9](https://doi.org/10.1007/s00535-023-02011-9).
- [31] Guo DF, Fan LW, Wen Q, et al. Dual tissue mRNA and serum protein signatures improve risk stratification in hepatocellular carcinoma[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2025, 9(1):354. doi: [10.1038/s41698-025-01142-x](https://doi.org/10.1038/s41698-025-01142-x).
- [32] Govaere O, Cockell S, Tiniakos D, et al. Transcriptomic profiling across the nonalcoholic fatty liver disease spectrum reveals gene signatures for steatohepatitis and fibrosis[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(572):eaba4448. doi: [10.1126/scitranslmed.aba4448](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aba4448).
- [33] Choi SJ, Yoon S, Kim KK, et al. A composite blood biomarker including AKR1B10 and cytokeratin 18 for progressive types of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Diabetes Metab J*, 2024, 48(4):740–751. doi: [10.4093/dmj.2023.0189](https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0189).
- [34] Tang SF, Borlak J. Genomics of human NAFLD: Lack of data reproducibility and high interpatient variability in drug target expression as major causes of drug failures[J]. *Hepatology*, 2024, 80(4):901–915. doi: [10.1097/HEP.0000000000000780](https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000780).
- [35] Govaere O, Hasoon M, Alexander L, et al. A proteo-transcriptomic map of non-alcoholic fatty liver disease signatures[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(4):572–578. doi: [10.1038/s42255-023-00775-1](https://doi.org/10.1038/s42255-023-00775-1).
- [36] Li JZ, Zhang LL, Ye LH, et al. AKR1B10 serves as a specific biomarker for the identification of hepatocellular ballooning degeneration in MASH patients[J]. *Liver Int*, 2026, 46(7):e70712. doi: [10.1111/liv.70712](https://doi.org/10.1111/liv.70712).
- [37] Tian K, Deng Y, Li ZP, et al. AKR1B10 inhibits the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells by regulating the PI3K/AKT pathway[J]. *Oncol Lett*, 2023, 27(1):18. doi: [10.3892/ol.2023.14151](https://doi.org/10.3892/ol.2023.14151).
- [38] Chen X, Zhang Q, Zhang NB. IER3 as an RFX5 transcriptional co-activator promotes hepatocellular carcinoma progression via AKR1B10-mediated p53 transcriptional regulation[J]. *Discov Oncol*, 2026, 17(1):846. doi: [10.1007/s12672-026-05264-x](https://doi.org/10.1007/s12672-026-05264-x).
- [39] Wu CY, Jan YJ, Ko BS, et al. Prognostic significance of 14-3-3 ϵ , aldo-keto reductase family 1 B10 and metallothionein-1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(12):6855–6863. doi: [10.21873/anticancer.13060](https://doi.org/10.21873/anticancer.13060).
- [40] Yang FR, Hilakivi-Clarke L, Shaha A, et al. Metabolic reprogramming and its clinical implication for liver cancer[J]. *Hepatology*, 2023, 78(5):1602–1624. doi: [10.1097/HEP.0000000000000005](https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000005).
- [41] Zhao Y, Han SB, Zeng Z, et al. Decreased lncRNA HNF4A-AS1 facilitates resistance to sorafenib-induced ferroptosis of hepatocellular carcinoma by reprogramming lipid metabolism[J]. *Theranostics*, 2024, 14(18):7088–7110. doi: [10.7150/thno.99197](https://doi.org/10.7150/thno.99197).
- [42] Ma J, Yan RL, Zu XY, et al. Aldo-keto reductase family 1 B10 affects fatty acid synthesis by regulating the stability of acetyl-CoA carboxylase- α in breast cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(6):3418–3423. doi: [10.1074/jbc.M707650200](https://doi.org/10.1074/jbc.M707650200).
- [43] Bitter A, Rümmele P, Klein K, et al. Pregnane X receptor activation and silencing promote steatosis of human hepatic cells by distinct lipogenic mechanisms[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(11):2089–2103. doi: [10.1007/s00204-014-1348-x](https://doi.org/10.1007/s00204-014-1348-x).

- [44] Yang S, Cao SJ, Li CY, et al. Berberine directly targets AKR1B10 protein to modulate lipid and glucose metabolism disorders in NAFLD[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 332: 118354. doi:10.1016/j.jep.2024.118354.
- [45] Lin XL, Zeng YL, Ning J, et al. Nicotinate-curcumin improves NASH by inhibiting the AKR1B10/ACC α -mediated triglyceride synthesis[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 201. doi:10.1186/s12944-024-02162-5.
- [46] Nie N, Tian J, Dong XY. AKR1B10 drives hepatic steatosis and inflammation in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease via PI3K/AKT-mediated autophagy suppression[J]. *Hum Cell*, 2026, 39(4):61. doi:10.1007/s13577-026-01367-3.
- [47] Wang Q, Song ZY, Cui BP, et al. Anti-tumor analysis of the RIG-I agonist in vitro and in vivo[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2025, 44: 102249. doi:10.1016/j.bbrep.2025.102249.
- [48] Chen AL, Yin K, Cui QW, et al. Preventing liver carcinogenesis through the use of inhibitors targeting metabolic enzymes ACLY, G6PD, and TYMS, combined with 9-cis retinoic acid[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 331:148378. doi:10.1016/j.ijbiomac.2025.148378.
- [49] Sun J, Zheng J, Zhu WY, et al. All-trans retinoic acid suppresses hepatocellular carcinoma progression via the CSTB/CYTB axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2026, 30(2):e71012. doi:10.1111/jcmm.71012.
- [50] Yu YF, Li YN, Zhou L, et al. Hepatic stellate cells promote hepatocellular carcinoma development by regulating histone lactylation: Novel insights from single-cell RNA sequencing and spatial transcriptomics analyses[J]. *Cancer Lett*, 2024, 604:217243. doi:10.1016/j.canlet.2024.217243.
- [51] Simmons S, Sasaki N, Umemoto E, et al. High-endothelial cell-derived SIP regulates dendritic cell localization and vascular integrity in the lymph node[J]. *eLife*, 2019, 8:e41239. doi:10.7554/eLife.41239.
- [52] Satyananda V, Oshi M, Tokumaru Y, et al. Sphingosine 1-phosphate (S1P) produced by sphingosine kinase 1 (SphK1) and exported via ABCC1 is related to hepatocellular carcinoma (HCC) progression[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(9):4394-4407.
- [53] Okamoto Y, Kitakaze K, Takenouchi Y, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor type 2 positively regulates interleukin (IL)-4/IL-13-induced STAT6 phosphorylation[J]. *Cell Signal*, 2021, 88: 110156. doi:10.1016/j.cellsig.2021.110156.
- [54] Ma LN, Ma Y, Luo X, et al. AKR1B10 expression characteristics in hepatocellular carcinoma and its correlation with clinicopathological features and immune microenvironment[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):12149. doi:10.1038/s41598-024-62323-5.
- [55] Khan MN, Mao B, Hu J, et al. AKR1B10 as a novel prognostic biomarker linking methylation and immune escape in hepatocellular carcinoma[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1):1551. doi:10.1007/s12672-025-03017-w.
- [56] Li WW, Yuan WK, Du ZH, et al. AKR1B10 reprograms neutrophils by histone lactylation to foster immune evasion in KRASG12C mutation colorectal cancer liver metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2026, 45(1):61. doi:10.1186/s13046-026-03653-2.
- [57] Zhang T, Guan GW, Zhang J, et al. E2F1-mediated AUF1 upregulation promotes HCC development and enhances drug resistance via stabilization of AKR1B10[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(4):1154-1167. doi:10.1111/cas.15272.
- [58] Cheng BY, Lau EY, Leung HW, et al. IRAK1 augments cancer stemness and drug resistance via the AP-1/AKR1B10 signaling cascade in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2332-2342. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-2445.
- [59] 金圆圆, 韩超, 耿楠, 等. AKR1B10抑制剂增强索拉非尼对小鼠肝癌异种移植瘤的抑制作用[J]. *中华肝病杂志*, 2019, 27(1): 39-44. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.009.
- Jin YY, Han C, Geng N, et al. AKR1B10 inhibitor enhances the inhibitory effect of sorafenib on liver cancer xenograft[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2019, 27(1): 39-44. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.009.
- [60] Geng N, Jin YY, Li YR, et al. AKR1B10 inhibitor epalrestat facilitates sorafenib-induced apoptosis and autophagy via targeting the mTOR pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(9):1246-1256. doi:10.7150/ijms.42956.
- [61] Liu ZJ, Yuan JS, Su ST, et al. AARS1-mediated AKR1B10 lactylation stabilizes an aerobic glycolysis-positive feedback loop to drive lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Transl Med*, 2026, 16(1):e70561. doi:10.1002/ctm2.70561.
- [62] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2026年版)[J]. *中国普通外科杂志*, 2026, 35(4):603-673. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260031.
- Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2026 edition)[J]. *China Journal of General Surgery*, 2026, 35(4): 603-673. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260031.
- [63] Schmitz KJ, Sotiropoulos GC, Baba HA, et al. AKR1B10 expression is associated with less aggressive hepatocellular carcinoma: a clinicopathological study of 168 cases[J]. *Liver Int*, 2011, 31(6):810-816. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02511.x.
- [64] Bailly C. Moving toward a new horizon for the aldose reductase inhibitor epalrestat to treat drug-resistant cancer[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 931:175191. doi:10.1016/j.ejphar.2022.175191.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 彭雪辉, 王超群, 郑璐. AKR1B10在肝细胞癌中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2026, 35(7):1432-1440. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260033

Cite this article as: Peng XH, Wang CQ, Zheng L. Advances in AKR1B10 research in hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(7):1432-1440. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260033