

S1PR3对肝细胞癌恶性生物学行为的影响及其机制研究

赵天赐^{1,2}, 刘洋², 李朝县^{2,3}, 李成刚²

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心肝胆胰外科医学部, 北京 100853; ³南开大学医学院, 天津 300071

摘要: **背景** 1-磷酸鞘氨醇受体3(sphingosine-1-phosphate receptor 3, S1PR3)在多种肿瘤的发生发展中起重要作用, 但S1PR3在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的具体功能尚不明确。**目的** 探讨S1PR3对HCC恶性生物学行为的影响及其作用机制。**方法** 人肝癌细胞系 Huh7 和 HepG2 细胞随机分为两组, 分别采用二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)和S1PR3特异性抑制剂TY-52156处理, 通过CCK-8实验检测细胞增殖能力, Transwell实验评估细胞迁移与侵袭能力, 转录组测序筛选差异表达基因及潜在信号通路, Western blot验证关键分子表达, 建立肝细胞癌类器官模型, 通过CellTiter-Glo实验检测抑制剂处理后的细胞活力。**结果** 与对照组相比, CCK-8实验与Transwell实验显示TY-52156可以抑制Huh7和HepG2细胞的增殖、迁移和侵袭($P<0.05$)。转录组测序及后续分析提示, 精氨酸琥珀酸合成酶1(argininosuccinate synthetase 1, ASS1)可能作为S1PR3的下游效应分子参与调控过程。Western blot结果显示抑制S1PR3可上调ASS1表达($P<0.05$)。在类器官模型中, CellTiter-Glo实验提示, TY-52156处理后, 与对照组相比可引起肿瘤类器官模型死亡($P<0.001$)。**结论** 抑制S1PR3可削弱HCC细胞系的增殖、迁移及侵袭能力; ASS1作为S1PR3的下游差异表达分子, 其表达水平可被S1PR3负调控; S1PR3抑制剂可有效杀伤HCC类器官。

关键词: 肝细胞癌; S1PR3; TY-52156; ASS1; 类器官

中图分类号: R657.3

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)12-1180-07

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25101104

引用本文: 赵天赐, 刘洋, 李朝县, 等. S1PR3对肝细胞癌恶性生物学行为的影响及其机制研究 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (12): 1180-1186.

Effect of S1PR3 on malignant biological behavior of hepatocellular carcinoma and exploration of its mechanism

ZHAO Tianci^{1,2}, LIU Yang², LI Chaoxian^{2,3}, LI Chenggang²

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Faculty of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

Corresponding author: LI Chenggang. Email: lcgang301@126.com

Abstract: Background Sphingosine-1-phosphate receptor 3 (S1PR3) plays an important role in the development and progression of various tumors; however, its specific function in hepatocellular carcinoma (HCC) remains unclear. **Objective** To investigate the impact of S1PR3 on the malignant biological behavior of hepatocellular carcinoma (HCC) and elucidate its underlying mechanisms. **Methods** The human hepatocellular carcinoma cell lines Huh7 and HepG2 were randomly divided into two groups, and treated with the S1PR3-specific inhibitor TY-52156 and dimethyl sulfoxide (DMSO) separately. Cell proliferation was assessed by CCK-8 assay; migration and invasion abilities were evaluated using Transwell assays; differentially expressed genes and potential signaling pathways were identified by transcriptome sequencing; key molecular expression levels were verified by Western blot; additionally, a hepatocellular carcinoma organoid model was established, and cell viability after inhibitor treatment was measured by CellTiter-Glo assay. **Results** Compared with the control group, CCK-8 and Transwell assays showed that TY-52156 significantly inhibited the proliferation, migration, and invasion of Huh7 and HepG2 cells ($P<0.05$). Transcriptome sequencing and subsequent analyses suggested that argininosuccinate synthetase 1 (ASS1) might act as a downstream effector of S1PR3 in this regulatory process. Western blot results demonstrated that S1PR3 inhibition upregulated ASS1 expression ($P<0.05$). In the organoid model, CellTiter-Glo assay revealed that TY-52156 treatment induced significant death of tumor organoids ($P<0.001$). **Conclusion** Inhibition of S1PR3 reduces the proliferation, migration, and invasion capacities of HCC cell lines. As a downstream differentially expressed molecule of S1PR3, ASS1 is negatively regulated by S1PR3. The S1PR3 inhibitor effectively

收稿日期: 2025-10-11

第一作者: 赵天赐, 在读硕士。Email: ztc30203@163.com

通信作者: 李成刚, 博士, 副主任医师, 副教授。Email: lcgang301@126.com

kills HCC organoids.

Keywords: hepatocellular carcinoma; S1PR3; TY-52156; ASS1; organoid

Cited as: Zhao TC, Liu Y, Li CHX, et al. Effect of S1PR3 on malignant biological behavior of hepatocellular carcinoma and exploration of its mechanism[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(12): 1180-1186.

在我国,原发性肝癌的发病率居恶性肿瘤第4位,致死率居第2位,其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占75%~85%^[1]。HCC起病隐匿,部分患者就诊时已不适合接受根治性治疗(如手术切除),因此系统抗肿瘤治疗在中晚期肝细胞癌的全程管理中占据核心地位^[2]。由于肿瘤的高度异质性,一些患者对当前靶向药物表现出原发或继发耐药。加之HCC有高复发转移风险,患者总体生存率仍不理想^[3]。深入揭示HCC发生发展的新分子机制,挖掘能够预测疾病进展的新型生物标志物与治疗靶点,对提升患者生存率具有迫切而重要的临床价值^[4]。

1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)是一种脂质介质,由鞘氨醇经鞘氨醇激酶催化磷酸化生成^[5]。S1P与癌症、心脑血管疾病、自身免疫性疾病、感染、糖尿病等疾病密切相关^[6-9]。同时S1P具有自分泌和旁分泌活性,可通过细胞表面的S1P受体及细胞内信号通路发挥作用^[10]。在已知的5种S1P受体中,1-磷酸鞘氨醇受体3(sphingosine-1-phosphate receptor 3, S1PR3)在多种癌症(如肺癌、肾癌和口腔癌等)中发挥促进癌细胞增殖、迁移和侵袭的重要作用^[11-13]。研究显示HCC患者血清中S1P水平升高^[14]。有报道表明S1PR3可提高HCC中癌症干细胞样细胞的比例^[15]。进一步探究S1PR3在HCC中的功能机制具有重要意义。TY-52156作为S1PR3的一种特异性抑制剂已经被广泛应用于多项研究^[16]。TY-52156可抑制乳腺癌及急性淋巴细胞性白血病的进展,但对肝细胞癌的作用尚不清楚^[17-18]。本研究使用TY-52156抑制S1PR3,以系统评估其对肝细胞癌恶性生物学行为的影响及其机制,探索S1PR3作为治疗靶点的可能性。

1 材料与方法

1.1 细胞来源

人HCC细胞系Huh7、HepG2购自中国细胞库,肝细胞癌类器官及类器官培养检测系统定制于黑玉科学公司。

1.2 主要试剂

标准胎牛血清(上海源培, S660KJ),青霉素/

链霉素双抗(上海源培, S110JV),DMEM培养基(上海源培, L130KJ),PBS(上海源培, B310KJ),细胞消化液Accutase(Gbico, 00-4555-56),类器官培养基试剂盒(黑玉科学, DJ2805-HCC),CCK-8(Beyotime, C0042),TRIzol(Beyotime, R0016),BCA法蛋白检测试剂盒(Solarbio, PC0020),PVDF膜(Millipore, IPVH00010),PET膜细胞小室(Kirgen, K56024),4%多聚甲醛固定液(Beyotime, P0099),结晶紫染色液(Beyotime, C0121),基质胶(Corning, 356231),VAHTS Universal V10 RNA-seq Library Prep Kit试剂盒(Vazyme, NR616-02),TY-52156(MCE, HY19736),抗S1PR3抗体(Abcam, ab170952),羊抗兔-HRP(Bioss, bs-0295G-HRP),GAPDH(Proteintech, 10494-1-AP); celltiter-glo试剂盒(Promega, G7573)。

1.3 细胞培养

人HCC细胞系Huh7、HepG2均使用含有10%标准胎牛血清和1%青霉素/链霉素双抗的DMEM,放入37°C、5%CO₂培养箱中培养。

1.4 CCK-8实验检测细胞增殖情况

重悬细胞,将细胞接种于96孔板中(2×10³/孔),随机分为两组,分别用20 μM TY-52156和二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)处理。两组细胞分别在0 h、24 h、48 h和72 h加入10 μL CCK-8试剂。在37°C培养箱中孵育1 h,测量各孔在450 nm处的吸光值。

1.5 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭情况

将密度为10×10⁴/mL的细胞悬液以200 μL/孔接种至Transwell上室(无血清培养基),下室加入含有10%胎牛血清的DMEM培养基500 μL。在上下室中加入TY-52156调整其浓度为20 μM,并设置一组使用DMSO处理作为对照。培养48 h后,采用4%多聚甲醛固定细胞15 min,经结晶紫染色后,采用倒置显微镜对迁移至下室的细胞进行计数分析。侵袭实验中将基质胶与DMEM培养基按照1:8比例稀释后,加入Transwell小室,37°C孵育4 h使其凝固。而后操作步骤迁移实验。

1.6 Western blot检测ASS1的表达情况

采用20 μM TY-52156和DMSO分别处理细胞72 h后提取细胞总蛋白,采用BCA法蛋白检测试

剂盒测定精氨基琥珀酸合成酶 1 (argininosuccinate synthetase 1, ASS1) 浓度。经 SDS-PAGE 电泳分离后, 将蛋白转至 PVDF 膜上。膜在 4°C 下与相应一抗 (GAPDH 1 : 5 000 稀释、ASS1 1 : 20 000 稀释) 孵育过夜, 再与相应二抗孵育。采用增强化学发光试剂在成像系统中显影, 并通过 Image J 软件对蛋白条带进行定量分析。

1.7 转录组测序

采用 20 μ M TY-52156 和 DMSO 分别处理细胞 72 h 后, 采用 TRIzol 试剂提取总 RNA。使用 NanoDrop2000 分光光度计鉴定 RNA 纯度和定量, 使用 Agilent 2100 Bioanalyzer 评估 RNA 完整性。使用 VAHTS Universal V10 RNA-seq Library Prep Kit 试剂盒说明书构建转录组文库。转录组测序由上海欧易生物技术有限公司进行。

1.8 类器官培养及 CellTiter-Glo 检测活力

观察类器官细胞团块直径达到 200 μ m 时, 收集类器官于 15 mL 离心管中, 300 g 离心 3 min。弃上清, 加入 1 mL TrypLE 消化 3 min 后, 吹打细胞至肉眼观察无明显颗粒物。重悬于类器官培养基中, 加入基质胶后接种于 24 孔超低吸附板中静置固化, 固化完成后补加培养基, 每 2~3 d 更换一次培养基^[9]。分别用 20 μ M TY-52156 和 DMSO 处理类器官, 于处理后的 0 h、24 h、48 h 及 72 h, 每孔加入 30 μ L CellTiter-Glo 试剂。将培养板振荡 15 min, 室温避光孵育 15 min。孵育结束后, 每孔取 70 μ L 混合液转移至白色不透明板中, 检测发光强度。

1.9 统计学分析

数据分析和图表显示均通过 GraphPad Prism 9.1.0 软件实现。实验结果的测量数据采用均数 \pm 标准差进行表示, 两组比较采用 *t* 检验, 多组比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抑制 S1PR3 可以抑制肝细胞癌细胞系 Huh-7 和 HepG2 的增殖、迁移和侵袭能力

本研究采用两株经典肝细胞癌细胞系——高转移性的 Huh-7 和分化较好的 HepG2——以评估 S1PR3 功能的普适性。采用 S1PR3 特异性抑制剂 TY-52156 对 Huh7 和 HepG2 两种肝细胞癌细胞系进行处理。CCK-8 细胞增殖实验结果表明, 与对照组相比, 经 TY-52156 处理后的 Huh-7 和 HepG2 细胞的增殖能力均受到抑制 ($P < 0.01$)。通过

Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭能力的变化, 发现 TY-52156 处理可减弱 Huh-7 和 HepG2 细胞的迁移 ($P < 0.01$) 与侵袭 ($P < 0.05$) 能力。见图 1。

2.2 S1PR3 负调控下游分子 ASS1 表达

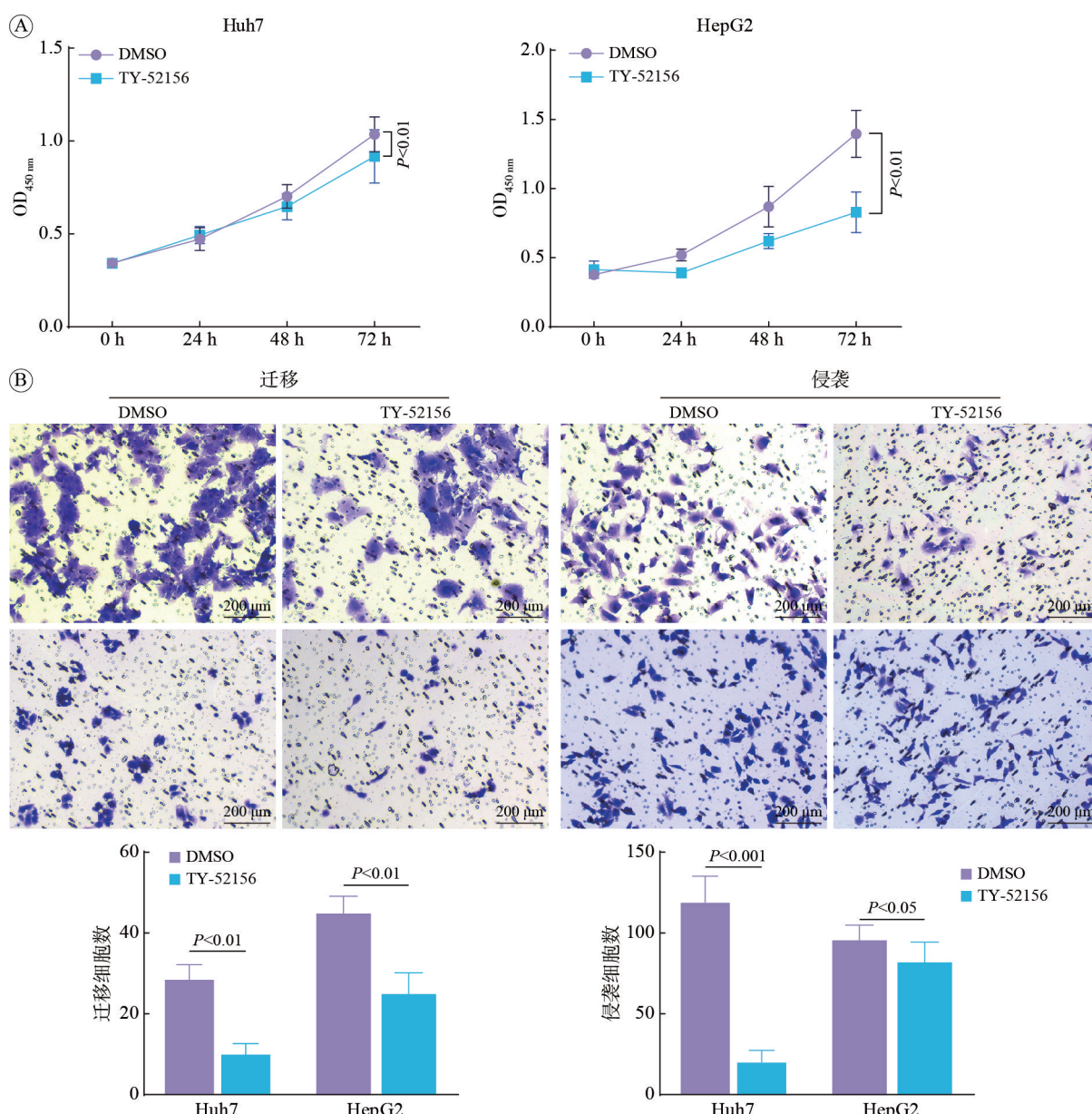
分别使用 S1PR3 抑制剂 TY-52156 和溶剂对照 DMSO 处理 Huh7 和 HepG2 细胞系, 并进行 RNA 测序分析。火山图所示, 两组处理条件下均鉴定出大量差异表达基因。进一步取 Huh7 和 HepG2 细胞系中共同差异表达的基因, 共获得 13 个交集基因。KEGG 通路富集分析结果显示, 在 Huh7 和 HepG2 细胞系中, 这些差异基因均显著富集于“丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢通路”。在交集基因列表中, 精氨基琥珀酸合成酶 1 (argininosuccinate synthetase 1, ASS1) 基因与该代谢通路密切相关, 为验证 ASS1 在蛋白水平的变化, Western blot 检测了抑制 S1PR3 后 ASS1 的表达情况, 结果显示 TY-52156 处理组中 ASS1 蛋白表达水平比 DMSO 对照组高 ($P < 0.05$)。见图 2。

2.3 S1PR3 抑制剂能够有效杀伤肝细胞癌类器官

为在更接近体内模型条件下评估 S1PR3 抑制对肝细胞癌的影响, 采用患者来源的组织建立肝细胞癌类器官模型。经 DMSO 处理的对照组类器官形态完整, 球体圆润, 边界清晰, 生长状态良好。与之相比, 经 TY-52156 处理后, 类器官随时间推移出现明显的形态学改变: 球体逐渐崩解、结构松散, 边缘模糊。通过用 CellTiter-Glo 方法检测活力, 结果显示处理 48 h 后, 实验组类器官细胞活性完全丧失, 表明 TY-52156 可导致类器官彻底死亡 ($P < 0.001$)。见图 3。

3 讨论

HCC 是一种具有高发病率与病死率的恶性肿瘤, 其进展迅速、易耐药及高转移率的特性使得探索新的治疗靶点至关重要^[1-4]。S1P 信号通路被证实在多种癌症中参与调控细胞存活、迁移与代谢重编程^[5-10]。其中, 受体 S1PR3 在多种恶性肿瘤中表现出促癌功能^[11-13], 但其在 HCC 中的具体功能与机制尚未完全阐明。本研究首次系统地证实了 S1PR3 在 HCC 细胞增殖、迁移及侵袭中的关键作用, 并揭示其可能通过抑制 ASS1 的表达来驱动肿瘤进展。本研究在患者来源的肝细胞癌类器官模型中验证了 S1PR3 靶向抑制的强大抗肿瘤效果, 为将该分子作为潜在治疗靶点提供了新的实验依据。



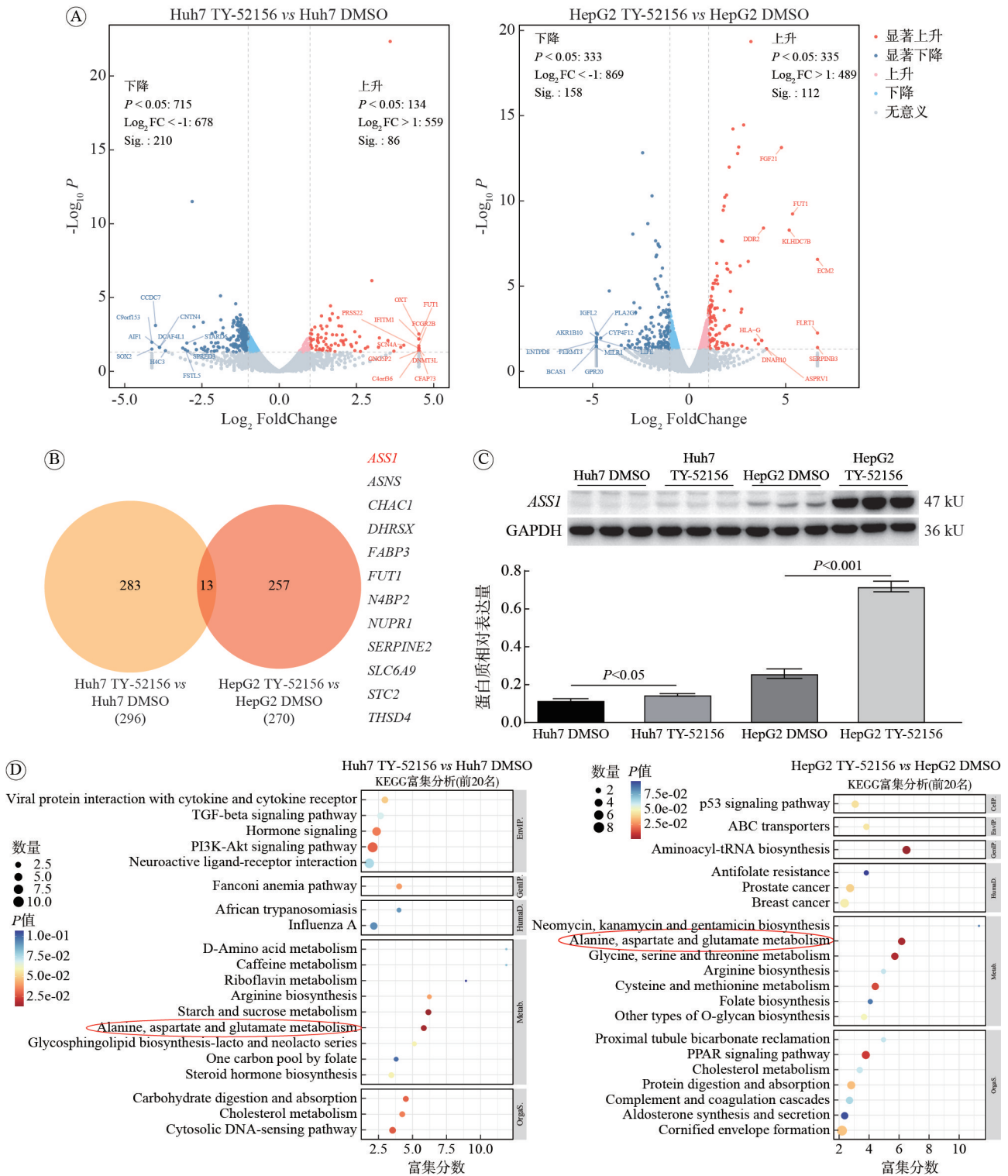
A: CCK-8细胞增殖实验显示, 加入TY-52156抑制Huh7和HepG2细胞的增殖; B: 实验显示, 抑制S1PR3抑制肝细胞癌细胞的迁移和侵袭, 放大倍数: 100×。

图1 S1PR3抑制剂能够显著抑制肝细胞癌细胞系的增殖、迁移和侵袭能力

Fig. 1 S1PR3 inhibitors can significantly suppress the proliferation, migration, and invasion capabilities of hepatocellular carcinoma cell lines

本研究通过特异性抑制剂TY-52156证实了S1PR3对HCC细胞系Huh7和HepG2恶性表型的促进作用并通过转录组测序与生物信息学分析, 将S1PR3的下游效应分子锁定为ASS1。ASS1是尿素循环和天冬氨酸代谢中的关键酶, 近年来被发现在多种实体瘤中发挥抑癌功能^[20-24]。本研究在蛋白水平验证了抑制S1PR3可显著上调ASS1的表达。这与先前报道中ASS1高表达与肝细胞癌患者良好预后相关、并能抑制肝细胞癌细胞生长的结论相一致^[25]。已有综述系统地指出, S1P信号通路通过受体(如S1PR3)介导PI3K/Akt、MAPK等下游通

路导致代谢平衡的破坏是肿瘤发生发展的关键环节^[26]。本研究推测, S1PR3可能通过这些下游信号通路抑制了ASS1的转录表达, 导致细胞内天冬氨酸代谢重编程, 进而促进嘧啶合成、维持肿瘤细胞快速增殖所需的原料供应, 并可能增强肿瘤干细胞特性^[27-28]。这与Tsai等^[15]的研究相呼应, 即S1PR3信号与HCC中癌症干细胞比例的维持有关。因此, 本研究提出一个潜在的工作模型: “S1PR3信号激活→抑制ASS1表达→触发天冬氨酸/嘧啶代谢重编程→促进HCC细胞增殖、干性及转移”。同时也有研究表明, ASS1的抑癌功能不仅局限于调



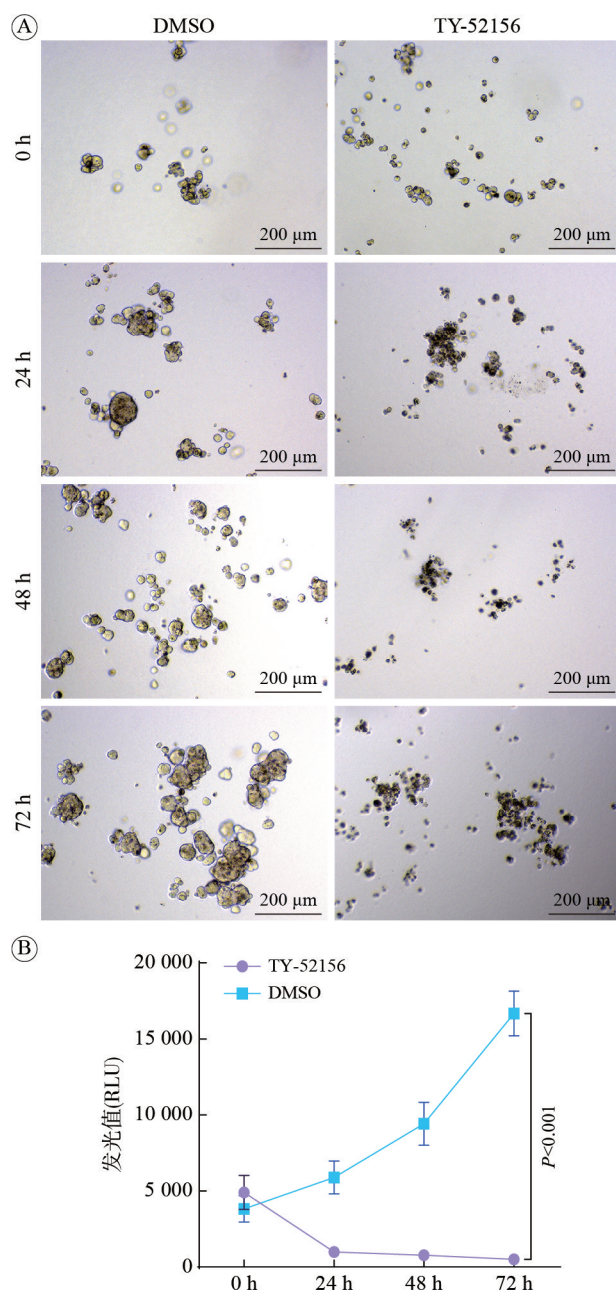
A: DMSO 和 TY-52156 处理后细胞差异表达基因火山图; B: HepG2、Huh7 差异表达基因 Venn 图; C: Western blot 检测 DMSO 和 TY-52156 处理后, HepG2 和 Huh7 中 ASS1 的表达; D: E:HepG2、Huh7 差异基因 KEGG 富集分析图。

图 2 S1PR3 可通过影响 ASS1 表达参与肝细胞癌细胞功能调控

Fig. 2 S1PR3 participates in the functional regulation of hepatocellular carcinoma cells via modulating ASS1 expression

控细胞增殖,其在肿瘤侵袭转移过程中同样发挥关键作用:一方面,ASS1 可通过调节 STAT3 的磷酸化抑制分化抑制因子 1 影响 HCC 的迁移侵袭^[29];另一方面,ASS1 表达升高能够促进 L-精氨酸的生

成进而削弱 HCC 细胞的转移能力^[30]。结合本研究中观察到的 TY-52156 对 Huh7 和 HepG2 细胞迁移侵袭的显著抑制作用,ASS1 很可能是 S1PR3 同时调控肝细胞癌增殖与转移的共同下游关键分子。当



A: DMSO、Y-52156 分别处理 0、24、48 和 72 h 后肝细胞癌类器官的生长状态, 放大倍数: 100 \times ; B: celltiter-glo 检测类器官活力。

图 3 S1PR3 抑制剂对肝细胞癌类器官活力与生长状态的影响

Fig. 3 Effect of S1PR3 inhibitors on the viability and growth status of liver cancer organoids

然, ASS1 下游精确的代谢物变化与信号网络仍需后续代谢组学与分子实验进一步解析。

为了在更接近人体肿瘤微环境的体系中评估 S1PR3 的靶向价值, 本研究采用了患者来源肝细胞癌类器官模型。肿瘤类器官模型(patient-derived tumor organoid, PDO)能够三维模拟原发肿瘤的组织架构、细胞异质性及药物反应, 尤其能保留肿瘤内癌症干细胞的异质性, 该异质性是导致治疗

耐药和复发的核心原因^[31]。本研究中, TY-52156 处理导致了类器官结构的迅速崩解与细胞活力的完全丧失, 其杀伤效果甚至比二维细胞培养模型更为显著和彻底。这一结果在技术层面也得到了最新研究的支持: 微型化、高通量的 PDO 培养与检测平台已经成熟, 能够实现对药物反应的稳健、可重复评估, 极大地增强了临床前药物测试的生理相关性和预测价值^[32]。本研究在 PDO 层面的成功验证, 不仅强有力地支持了 S1PR3 作为治疗靶点的可行性, 也展示了利用 PDO 模型进行靶点快速验证的策略优势。

当然, 本研究也存在一些局限性。第一, S1PR3 调控 ASS1 转录的具体上游信号传导通路尚未完全阐明。第二, 本研究主要关注了 ASS1 介导的细胞自主性增殖与迁移表型, 而 S1P 信号通路已被证实能通过影响肿瘤相关免疫细胞的功能, 深刻塑造免疫抑制性微环境^[26], 因此, S1PR3-ASS1 轴是否以及如何通过调控肿瘤细胞代谢, 进而影响微环境中免疫细胞的功能, 是一个极具潜力的研究方向。第三, 尽管类器官模型极具价值^[33], 但在动物体内模型中验证 TY-52156 的药效、药代动力学及系统性毒性, 是将该靶点推向临床的必经步骤, 这也是本课题组下一步重点研究的方向。

综上所述, 本研究揭示了 S1PR3 在 HCC 中通过负调控抑癌基因 ASS1 来促进肿瘤进展的新机制, 并在类器官模型中证实了靶向 S1PR3 的有效性。这些发现不仅拓展了研究人员对 S1P 信号通路在肝细胞癌中作用的认识, 也为开发以 S1PR3 为靶点的新型肝细胞癌治疗策略提供了重要的理论依据和实验基础。

作者贡献 赵天赐: 实验设计与实施, 论文撰写; 刘洋: 论文撰写与修改; 李朝县: 实验实施; 李成刚: 实验设计与指导, 审读和修订, 经费支持。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: ztc30203@163.com。

参考文献

- 1 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 17-68.
- 2 Hwang S, Shin DJ, Kang B, et al. Clinical feasibility of circulating tumor DNA in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab [J/OL]. https://doi.org/10.1159/000549565.

- 3 Rimassa L, Finn RS, Sangro B. Combination immunotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2023, 79 (2): 506-515.
- 4 Xu C, Liang LT, Liu GQ, et al. Predicting hepatocellular carcinoma outcomes and immune therapy response with ATP-dependent chromatin remodeling-related genes, highlighting MORF4L1 as a promising target [J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25 (1): 4.
- 5 Xu XF, Han Y, Zhu TX, et al. The role of SphK/S1P/S1PR signaling pathway in bone metabolism [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115838.
- 6 Feng YY, Wang HM, Zhu ZY, et al. Aberrant lipid metabolism reshapes the immune landscape in bone metastasis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13 (12): e012134.
- 7 Di Pietro P, Izzo C, Abate AC, et al. The dark side of sphingolipids: searching for potential cardiovascular biomarkers [J]. *Biomolecules*, 2023, 13 (1): 168.
- 8 Kajita K, Ishii I, Mori I, et al. Sphingosine 1-phosphate regulates obesity and glucose homeostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (2): 932.
- 9 Mohammed S, Bindu AN, Viswanathan A, et al. Sphingosine 1-phosphate signaling during infection and immunity [J]. *Prog Lipid Res*, 2023, 92: 101251.
- 10 Chen HY, Wang JM, Zhang CY, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor, a new therapeutic direction in different diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113341.
- 11 Lin ZJ, Li Y, Han X, et al. Targeting SPHK1/PBX1 axis induced cell cycle arrest in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (21): 12741.
- 12 Yan YL, Bao G, Pei JY, et al. NF- κ B and EGFR participate in S1PR3-mediated human renal cell carcinomas progression [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2022, 1868 (7): 166401.
- 13 Zhou XX, Liu JH, Chen X, et al. S1PR3 inhibition impairs cell cycle checkpoint via the AKT/WEE1 pathway in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2025, 23 (1): 573.
- 14 Ji YY, Chen HY, Gow W, et al. Potential biomarkers Ang II/AT1R and S1P/S1PR1 predict the prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20 (5): 208.
- 15 Tsai CF, Hsieh TH, Lee JN, et al. Curcumin suppresses phthalate-induced metastasis and the proportion of cancer stem cell (CSC) -like cells via the inhibition of AhR/ERK/SK1 signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63 (48): 10388-10398.
- 16 Liu DQ, Liu JM, Li Y, et al. Broad and diverse roles of sphingosine-1-phosphate/sphingosine-1-phosphate receptors in the prostate [J]. *iScience*, 2024, 27 (12): 111290.
- 17 Gao G, Liao WT, Shu P, et al. Targeting sphingosine 1-phosphate receptor 3 inhibits T-cell exhaustion and regulates recruitment of proinflammatory macrophages to improve antitumor efficacy of CAR-T cells against solid tumor [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11 (8): e006343.
- 18 Zhu D, Jiang TT, Ma DY, et al. S1P-S1PR3-RAS promotes the progression of S1PR3hi TAL1+ T-cell acute lymphoblastic leukemia that can be effectively inhibited by an S1PR3 antagonist [J]. *Leukemia*, 2023, 37 (10): 1982-1993.
- 19 Han D, Ma QN, Ballar P, et al. Reprogramming tumor-associated macrophages and inhibiting tumor neovascularization by targeting MANF - HSF1 - HSP70-1 pathway: An effective treatment for hepatocellular carcinoma [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14 (10): 4396-4412.
- 20 Lim LQJ, Adler L, Hajaj E, et al. ASS1 metabolically contributes to the nuclear and cytosolic p53-mediated DNA damage response [J]. *Nat Metab*, 2024, 6 (7): 1294-1309.
- 21 Luo WS, Zou ZZ, Nie Y, et al. ASS1 inhibits triple-negative breast cancer by regulating PHGDH stability and de novo serine synthesis [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15 (5): 319.
- 22 Khare S, Kim LC, Lobel G, et al. ASS1 and ASL suppress growth in clear cell renal cell carcinoma via altered nitrogen metabolism [J]. *Cancer Metab*, 2021, 9 (1): 40.
- 23 Yang C, Pataskar A, Feng XD, et al. Arginine deprivation enriches lung cancer proteomes with cysteine by inducing arginine-to-cysteine substituents [J]. *Mol Cell*, 2024, 84 (10): 1904-1916.
- 24 Sun WB, Kou HY, Fang Y, et al. FOXO3a-regulated arginine metabolic plasticity adaptively promotes esophageal cancer proliferation and metastasis [J]. *Oncogene*, 2024, 43 (3): 216-223.
- 25 Fu YJ, Liu SS, Rodrigues RM, et al. Activation of VIPR1 suppresses hepatocellular carcinoma progression by regulating arginine and pyrimidine metabolism [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 (11): 4341-4356.
- 26 Rufail ML, Bassi R, Giussani P. Sphingosine-1-phosphate metabolic pathway in cancer: implications for therapeutic targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26 (3): 1056.
- 27 Kim S, Lee M, Song Y, et al. Argininosuccinate synthase 1 suppresses tumor progression through activation of PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP axis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1): 127.
- 28 Shi JY, Mui S, Yan YC, et al. m6A-modified circRAPGEF1 interaction with IGF2BP3 promotes hepatocellular carcinoma progression via reprogramming aspartate metabolism [J]. *Adv Sci*, 2025, 12 (41): e03851.
- 29 Du DY, Liu C, Qin MY, et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutic targets for hepatocellular carcinoma [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12 (2): 558-580.
- 30 Kim JS, Choi WM, Kim HI, et al. Synergistic effects of L-arginine and argininosuccinate synthetase 1 in inducing apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Liver Cancer*, 2025, 25 (1): 79-90.
- 31 Giron-Michel J, Padelli M, Oberlin E, et al. State-of-the-art liver cancer organoids: modeling cancer stem cell heterogeneity for personalized treatment [J]. *BioDrugs*, 2025, 39 (2): 237-260.
- 32 Close DA, Johnston PA. Miniaturization and characterization of patient derived hepatocellular carcinoma tumor organoid cultures for cancer drug discovery applications [J]. *SLAS Discov*, 2025, 30: 100201.
- 33 Wang HM, Zhang CY, Peng KC, et al. Using patient-derived organoids to predict locally advanced or metastatic lung cancer tumor response: A real-world study [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4 (2): 100911.

(责任编辑:孟晓彤)