

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.05.009

代谢重编程在恶性肿瘤中作用的研究进展

The research progress of the function of metabolic reprogramming in the malignant tumor

孙学梦^{1,2} 综述; 刘芳远^{1,3}, 苏丽娅^{1,2} 审阅(1. 内蒙古医科大学附属医院临床医学研究中心, 内蒙古自治区 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古自治区医学细胞生物学重点实验室, 内蒙古自治区 呼和浩特 010050; 3. 内蒙古医科大学附属医院 外科实验室, 内蒙古自治区 呼和浩特 010050)

[摘要] 随着细胞代谢相关研究的不断深入, 代谢重编程已被证实是恶性肿瘤的重要标志之一, 其主要方式包括糖酵解、氧化磷酸化、氨基酸代谢、脂肪酸代谢和核苷酸代谢等。代谢重编程中的氧化磷酸化、糖酵解等为恶性肿瘤细胞生长提供了能量基础; 糖酵解及脂质代谢过程的变化会影响恶性肿瘤细胞的侵袭及转移; 而糖酵解途径对恶性肿瘤的耐药性有影响。因此, 代谢重编程可以调控恶性肿瘤细胞的生长、转移等生物学行为, 从而影响肿瘤的发展和治疗效果, 是影响癌症发生和恶化的重要因素之一。目前, 人们对肿瘤生物学复杂性的理解逐渐深入, 这为基于代谢重编程研制肿瘤治疗药物提供了新的线索和思路。本文基于近年来关于恶性肿瘤代谢重编程的研究进展进行综述, 介绍代谢重编程影响肿瘤生长、增殖和转移的潜在机制, 讨论代谢重编程在肿瘤发生及靶向治疗中的意义, 以期对癌症治疗提供更新颖更全面的见解和治疗策略。

[关键词] 恶性肿瘤; 代谢重编程; 肿瘤免疫; 肿瘤耐药; 靶向治疗

[中图分类号] R730.2; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)05-0432-06

作为恶性肿瘤的发生、发展过程中的重要标志之一, 代谢重编程为肿瘤细胞的生长、增殖和转移提供了重要的物质和能量基础, 其中糖代谢、脂肪酸代谢及氨基酸代谢等都被证实了在癌前病变、肿瘤侵袭和转移、肿瘤耐药性方面发挥了重要作用。“Warburg 效应”促使肿瘤细胞在有氧条件下将葡萄糖转化为乳酸, 是许多恶性肿瘤自主调控代谢重编程的代表性事件之一, 其发现开启了学者对恶性肿瘤中代谢重编程研究^[1]。代谢组学技术和放射示踪技术^[2]的发展为人们研究肿瘤细胞的代谢活动研究提供了更准确的工具和方法, 能够帮助学者更全面的认识和了解代谢重编程在恶性肿瘤发生、发展过程中的具体作用机制。

近年来, 研究人员发现, 代谢重编程不仅对肿瘤细胞起作用, 还可以通过影响肿瘤微环境对其生长增殖过程进行调控。因此, 基于肿瘤代谢的靶向治疗手段受到广泛关注, 针对糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢等开发的靶向药物^[3], 如 3-溴丙酮酸、二氯乙酸、阿伐麦布、厄洛替尼等, 在基础研究和临床试验中均取得了良好的效果。本文对恶性肿瘤的代谢重编程进行系统的阐述并介绍了代谢重编程影响肿瘤生长、增殖和转移的潜在机制; 针对代谢重编程的肿瘤靶向治疗及药物开发前景进行重点讨论。

1 恶性肿瘤的代谢重编程机制

恶性肿瘤细胞代谢重编程是影响癌症发生和发展过程中的重要因素之一^[4], 其主要方式包括糖酵

解、氧化磷酸化、氨基酸代谢、脂肪酸代谢和核苷酸代谢等(图 1)。1956 年, Otto Warburg 对线粒体呼吸链复合物 IV 进行了观察, 并与正常组织进行对比后发现, 体外肿瘤组织切片在有氧条件下也会消耗大量葡萄糖产生乳酸, 并将这种现象命名为有氧糖酵解或“Warburg 效应”, 这一发现为肿瘤代谢的研究提供了基础^[5]。ROBEY 等^[6]发现, Akt 不仅能影响糖酵解, 还影响氧化磷酸化, 从而调节能量代谢; 影响己糖激酶(hexokinase, HK)-线粒体的关系和功能, 而丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt 过度活化会抑制细胞凋亡, 提高细胞的增殖能力, 增强原癌基因突变, 从而导致肿瘤发生。既往研究^[7]还发现, PI3K、STAT3、HIF-1、c-Myc、p53 和 NF- κ B 等是调控糖酵解的主要转录因子, 影响糖酵解和三羧酸循环中的相关基因表达, 并且调控肿瘤细胞的糖代谢, 是肿瘤生存和发展所必需的。

研究人员还发现恶性肿瘤细胞消耗了大量的谷氨酰胺, 这表明肿瘤细胞依赖着氨基酸的合成和降解途径, 但并不是所有肿瘤细胞都将谷氨酰胺作为能量来源, 这种情况只出现在某些肿瘤中^[8]。肿瘤的各种生物合成途径都会涉及支链氨基酸, 并将支

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 81860541); 内蒙古自然科学基金(No. 2020BS08014); 内蒙古医科大学致远人才计划(No. ZY0120025); 内蒙古医科大学青年创新(No. YKD2020QNCX028)

[作者简介] 孙学梦(1999—), 女, 硕士生, 从事肿瘤学相关研究, E-mail: sxm17535855133@163.com

[通信作者] 苏丽娅, E-mail: suliya2307@hotmail.com

链氨基酸作为能量来源, 而支链氨基酸的代谢和其相关酶的代谢表达会受到致癌突变和肿瘤组织起源的影响^[9]。

脂肪酸是能量储存、细胞膜生长和生物信号分子产生等所必需的。恶性肿瘤中的脂肪酸代谢也越来越受到关注, 不断有研究证据表明肿瘤细胞在脂质代谢的不同方面表现出特定改变, 如 KINLAW

等^[10]发现, 不仅脂肪酸的从头合成是肿瘤代谢的特征, 脂蛋白脂肪酶也可能对肿瘤细胞产生一定的影响。YI 等^[11]研究发现了脂质代谢的另一些改变 (如脂肪酸摄取增加、脂滴的形成、脂肪酸 β 氧化和脂质去饱和等) 都密切参与肿瘤干细胞的产生和其干性特征的维持。

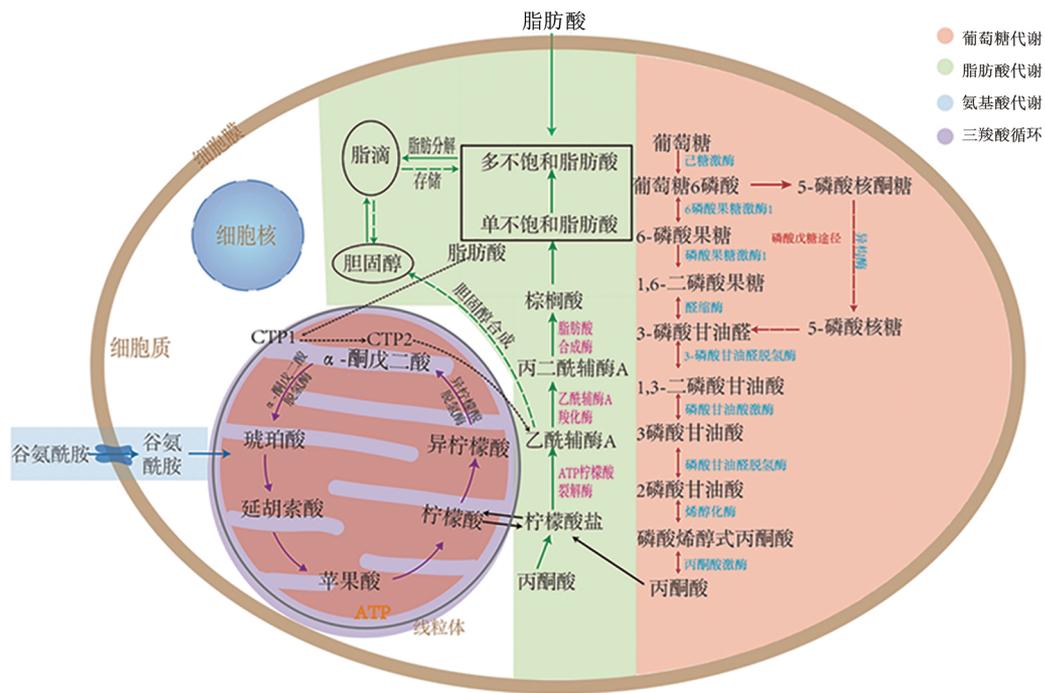


图1 细胞的代谢过程及糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢间的相互作用

2 代谢重编程对肿瘤发生和发展的影响

代谢重编程是肿瘤发生和发展过程中的重要机制之一, 可调控恶性肿瘤细胞的生长、转移等生物学行为(图2), 从而影响肿瘤的发展和治疗效果。

制之一, 可调控恶性肿瘤细胞的生长、转移等生物学行为(图2), 从而影响肿瘤的发展和治疗效果。

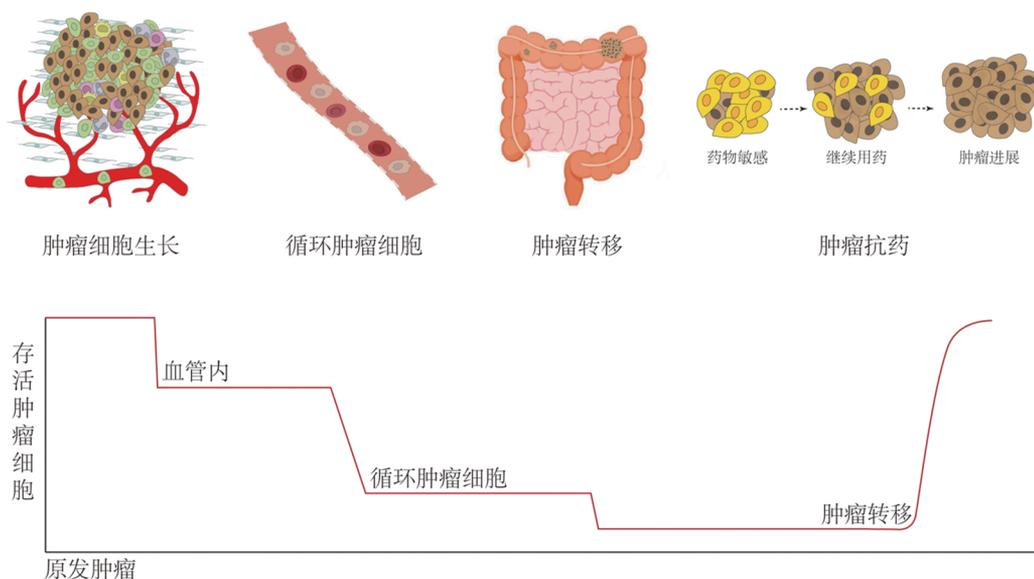


图2 恶性肿瘤的生物学行为

2.1 代谢重编程影响肿瘤的生长、增殖

肿瘤生长过程受多种因素影响,而代谢重编程为恶性肿瘤细胞生长提供了物质基础。氧化磷酸化是指,物质在体内氧化时释放的能量通过呼吸链供给ADP,后者与无机磷酸合成ATP的偶联反应。氧化磷酸化的代谢重编程在肿瘤生长过程中发挥了重要作用,其生化反应链——线粒体电子传递链,被认为是肿瘤生长的重要影响因素^[12]。MARTÍNEZ-REYES等^[13]发现,线粒体复合物I和II通过促进线粒体NAD⁺和FAD的产生,促进三羧酸循环产生更多的能量,从而影响恶性肿瘤细胞的增殖和生长。而缺乏线粒体复合体III的恶性肿瘤细胞生长受到抑制,因此MARTÍNEZ-REYES等^[13]推断线粒体复合物III的泛醇氧化是影响肿瘤生长的另一个重要因素。

除氧化磷酸化外,糖代谢改变也在肿瘤发生过程中发挥了重要作用。通过癌症基因组图谱分析^[2]后发现,缺乏甲基硫代腺苷磷酸化酶(methylthioadenosine phosphorylase, MTAP)的患者具有糖酵解升高的特征;联合代谢组学分析^[2]发现,MTAP缺失介导的代谢重编程增强了胰腺癌细胞中的糖酵解和从头嘌呤合成,因而HU等^[2]提出了MTAP缺失会通过改变糖酵解过程来促进胰腺癌进展的观点。糖代谢另一种的重要酶系是乳酸脱氢酶。乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)通过在厌氧条件下将丙酮酸转化为乳酸来参与细胞代谢过程。另外,在LI等^[14]的研究中,证实了外源性miR-449a的低表达可促进LDHA的表达并增强非小细胞肺癌细胞的糖酵解,从而促进肺癌细胞的增殖。

除氧化磷酸化和糖酵解过程外,核苷酸代谢产物也会影响肿瘤的发生和进展。HUANG等^[15]基于代谢组和转录组的多组学研究方式,并在转基因小鼠和临床组织样本中进行了验证,证实了癌基因Achaete-scute同源物1(Achaete-scute homolog 1, ASCL1)低表达时小细胞肺癌细胞中的嘌呤核苷酸含量显著上升,且嘌呤合成通路中的次黄嘌呤脱氢酶(inosine 5'-monophosphate dehydrogenase, IMPDH)的表达也升高,还能够通过激活IMPDH的转录、促进嘌呤合成、加快肺癌细胞的生长速度。

而XIA等^[16]则提出了肝细胞癌中关于代谢重编程的新观点,即糖酵解、氧化磷酸化和磷酸戊糖途径构成了中心碳代谢网络,该网络能调节肿瘤细胞的能量分配和生物合成需求,从而促进恶性肿瘤细胞的增殖。

2.2 代谢重编程影响肿瘤的侵袭、转移

代谢重编程不仅能够影响肿瘤的增殖和生长,在恶性肿瘤的侵袭及转移中也发挥了重要作用。作为能量提供物质之一,葡萄糖通过三羧酸循环和线

粒体呼吸作用转换为细胞生命活动所需的能力,其代谢水平的改变对恶性肿瘤细胞的侵袭和转移具有重要的影响^[17]。YANG等^[18]发现,胰腺癌细胞内的糖酵解活动显著增强,为恶性肿瘤细胞提供能量,从而支持癌症的进展。LIANG等^[19]研究结果则证明,线粒体动力相关蛋白的高表达能够促进胰腺癌细胞内的有氧糖酵解,从而加速了胰腺癌细胞的转移。

此外,有研究^[20-21]还发现,癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)能通过自身的糖代谢与脂肪酸代谢途径改变肿瘤微环境,影响肿瘤侵袭与转移,故CAF的代谢过程研究已逐渐成为研究者关注的焦点。FIASCHI等^[20]报道指出,前列腺癌细胞肿瘤微环境中的CAF能够增强自身有氧糖酵解过程,同时减少氧化磷酸化作用,这一现象能够产生大量乳酸并释放到细胞外基质,导致肿瘤微环境呈酸性变化,最终促进肿瘤细胞的转移。而GONG等^[21]重点关注了CAF中的脂质代谢重编程。他们对结直肠癌肿瘤细胞实验后发现,CAF分泌的脂肪酸和磷脂能够被结直肠癌细胞摄取和吸收,最终促进肿瘤细胞的迁移和侵袭。

综上,在肿瘤细胞内,糖酵解及脂质代谢过程的变化会影响恶性肿瘤细胞的侵袭及转移,这一发现将为针对癌症恶化及扩散的临床治疗提供重要的线索和帮助。

2.3 代谢重编程对肿瘤的耐药性产生的影响

肿瘤耐药性是肿瘤治疗面临的重大挑战之一,对化学治疗或靶向治疗药物的耐药性是肿瘤复发和转移的主要原因。而代谢重编程与恶性肿瘤耐药性密切相关,其中以“Warburg效应”为代表的糖酵解途径被证实对恶性肿瘤的耐药性影响尤为关键。RUPRECHT等^[22]发现,通过抑制糖酵解过程能有效提高乳腺癌细胞对拉帕替尼的敏感性;在HE等^[23]研究中发现,高表达Yes相关蛋白1(Yes associated protein 1, YAP1)的胃癌细胞被M2型巨噬细胞浸润分泌IL13,通过上调THP1中葡萄糖转运蛋白3来激活糖酵解重编程,从而促进胃癌细胞对5-氟尿嘧啶产生抗药性。

目前,铂类药物被广泛应用于癌症患者的治疗,在卵巢癌、睾丸癌、膀胱癌、头颈癌、非小细胞肺癌等多种癌症均具有良好的治疗效果^[24],但由于肿瘤细胞耐药性的影响,一些患者的预后情况并不理想。从糖酵解到脂肪酸摄取的代谢转变是肿瘤细胞对铂类药物耐药重要因素之一,如TAN等^[25]发现,顺铂耐药的卵巢癌细胞会表现出脂肪酸摄取的增加,同时降低葡萄糖摄取及脂肪生成速率,最终缺乏脂质的肿瘤细胞对顺铂的耐药性也会降低。基于此,TAN等^[25]

提出了一种新的铂类耐药机制,并在多种肿瘤细胞系中得到了验证。这一发现为临床上使用顺铂治疗提供了靶向代谢的治疗策略。

上述研究提示,肿瘤细胞对药物的耐药性会随着内源性代谢的改变而发生变化,该结论为研究人员针对耐药性研发新治疗药物和手段提供了新思路。

3 基于代谢重编程的肿瘤靶向治疗情况

近年来,靶向治疗已成为临床上主要的肿瘤治疗方式之一。微环境的调控会改变恶性肿瘤细胞的代谢活动,从而影响细胞的生长、增殖、迁移和药物敏感性等过程。代谢重编程能影响恶性肿瘤的多种调控机制(图3),因此靶向代谢重编程的肿瘤治疗手段具有巨大的研究价值和广阔的应用前景,能够为恶性肿瘤治疗提供新的见解和思路。

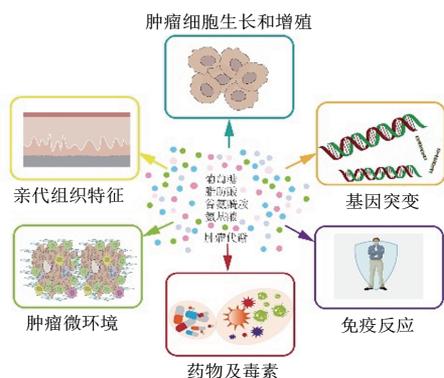


图3 恶性肿瘤患者肿瘤代谢的影响因素

3.1 代谢重编程的靶向治疗

代谢重编程已被证明在多种恶性肿瘤中发挥着关键作用,因此针对恶性肿瘤进行靶向代谢治疗是新兴的策略,包括靶向糖代谢、氨基酸代谢及核苷酸代谢等途径。大量研究表明,类黄酮、萜类化合物和醌等天然产物,可通过抑制糖酵解途径中的葡萄糖代谢靶点来发挥抗癌特性^[3]。在LI等^[26]的研究报告中,重点介绍了通过改变代谢途径来治疗恶性肿瘤的新策略,包括糖酵解抑制剂、氧化磷酸化抑制剂、谷氨酰胺阻断剂等,采取单独用药或与其他药物联合使用进行靶向治疗恶性肿瘤。

除糖代谢外,核苷酸代谢也逐渐成为治疗靶点,参与核苷酸代谢的腺嘌呤核糖核苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是能量传感因子,可调节细胞内的能量和物质合成过程。TYSZKA-CZOCHARA等^[27]讨论了AMPK的激活在恶性肿瘤细胞代谢重编程中的含义,并提出了针对恶性肿瘤细胞代谢的潜在治疗策略。

此外,代谢过程与肿瘤免疫也存在联系。

WANG等^[28]发现,T细胞激活过程中会增加对谷氨酰胺的摄取,而PD-1会导致T细胞相应转运蛋白减少,同时还减少了支链氨基酸,如缬氨酸和亮氨酸的分解代谢。氨基酸代谢与T细胞间的密切联系,使氨基酸代谢重编程逐渐成为癌症免疫治疗的新兴靶点。针对代谢重编程的靶向治疗有望成为恶性肿瘤治疗的新策略。

3.2 代谢靶向治疗与其他疗法的联合

代谢靶向治疗通常是针对特定代谢通路或分子靶点的治疗方法,包括靶向蛋白质、代谢酶或信号通路等,与其他疗法的联合使用可提高治疗效果,减轻不良反应、提高患者生活质量。作为恶性肿瘤中代谢变化的重要标志之一,“Warburg效应”一直是肿瘤治疗领域的关注焦点,而在“Warburg效应”中发挥重要作用的葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter-1, GLUT1)被证实是肿瘤治疗中新的分子靶标。PLISZKA等^[29]发现将基于GLUT1开发的新型抑制剂与顺铂联合应用能够抑制Akt/mTOR下游信号传导以及其他参与细胞生长和存活的信号通路,在乳腺癌细胞中发挥协同抗癌作用。在多项临床前研究中,使用GLUT1抑制剂抑制糖酵解并与常规癌症治疗相结合,已被证明有助于以协同方式增强治疗作用。如WENG等^[30]发现,新型GLUT1抑制剂和顺铂的组合通过增强DNA损伤作用并调节Akt/mTOR和MAPK信号通路,抑制乳腺癌细胞的生长;KORGA等^[31]研究发现,多柔比星与糖酵解抑制剂联合使用能够有效抑制肝脏肿瘤细胞的活性,并且促进肿瘤细胞的凋亡。此外,靶向糖代谢酶LDHA的联合疗法,也受到广泛关注。如,HAO等^[32]发现,LDHA抑制剂联合放疗可以增加对放射药物耐药的前列腺癌细胞的放射敏感性,提示LDHA是开发克服放射耐药性的联合疗法的理想治疗靶点。

除糖代谢外,研究人员对靶向氨基酸代谢的治疗手段也进行了深入研究。SUN等^[33]发现,抑制谷氨酰胺分解及糖酵解的双重抑制对卵巢癌治疗有促进作用;另一项研究^[34]则发现,葡萄糖及谷氨酰胺代谢的双重抑制可用于胰腺癌的治疗。

综上,大量研究证实了代谢重编程与其他治疗方法联合使用可在恶性肿瘤的治疗中产生积极影响,有助于改善患者的预后及生存状态,这也为未来研究提供了新的方向。

3.3 代谢靶向治疗在恶性肿瘤治疗中的前景

代谢重编程作为可以被调控的肿瘤治疗靶标,为新的抗肿瘤药物开发提供了可能性。针对代谢的靶向治疗具有精度高、准确性好的特点,可有效地避免对正常细胞的损伤。近年来,靶向谷氨酰胺逐渐成为研究

人员关注的热点。OZCAN等^[35]发现,通过抑制谷氨酰胺酶-1(glutaminase-1, GLS1)和磷酸果糖2激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3的组合,能够抑制胰腺导管腺癌细胞的生长。XU等^[34]则提出了同时双重抑制谷氨酰胺和葡萄糖代谢的治疗新策略,有效避免了恶性肿瘤细胞中谷氨酰胺和葡萄糖在生物合成和能量产生中相互替代的现象,有望能够通过抑制恶性肿瘤细胞增殖提高治疗效果。除此之外,YU等^[36]发现,GLS1在恶性肿瘤细胞中呈高表达,以满足肿瘤细胞增殖过程对谷氨酰胺的需求,由此提出了通过靶向GLS1及开发GLS1抑制剂来治疗恶性肿瘤的观点。

随着对肿瘤代谢重编程研究的深入,越来越多的新型代谢靶向治疗药物被开发出来,为肿瘤治疗提供更多的选择和机会。有研究者将目光转向了代谢相关的基因标志物,如LUO等^[37]研究了一系列与生存相关的代谢基因,并开发了基于代谢调控机制的胃癌预测模型;而LIU等^[38]则鉴定并验证了胃癌糖酵解相关基因的标志物。因此,代谢靶向治疗在肿瘤治疗中具有广阔的应用前景,尤其对于传统治疗效果不佳的患者。基于代谢重编程开发的治疗技术和肿瘤药物,将为肿瘤的预防、治疗等带来更多的帮助。

4 小结与展望

恶性肿瘤的发生和发展需要肿瘤细胞的代谢活动支持,通过代谢重编程,肿瘤细胞能够通过各种代谢途径获得其增殖、侵袭和转移的能量需求。近年来,检测和分析技术的发展,不仅帮助人们进一步了解肿瘤的可塑性和异质性,也揭示了促进肿瘤生长和发展的代谢途径。代谢重编程在多种恶性肿瘤的发生发展过程中起着关键作用,不同的代谢通路中的各种代谢物水平会直接影响糖酵解^[5]、氨基酸代谢^[8-9]及脂肪酸循环^[21]等的改变^[39],且由于恶性肿瘤的种类及分型不同,所引起的变化也有所不同^[40-42]。

代谢重编程同样会影响恶性肿瘤的治疗,包括肿瘤耐药^[43]与肿瘤免疫治疗等。恶性肿瘤代谢与化疗药物耐药密切相关,代谢途径的变化可帮助肿瘤细胞增殖并适应生存环境以产生耐药性。免疫细胞会因为恶性肿瘤代谢重编程而产生反应,导致对抗肿瘤的免疫反应受损及免疫治疗耐受。因此对肿瘤免疫的代谢机制和免疫细胞代谢的充分了解能够帮助克服恶性肿瘤免疫治疗耐受,促进免疫治疗效果^[44]。

但目前对于多种恶性肿瘤的代谢组学研究仍不完全,许多代谢机制尚不完全,未来有望通过基因组学、蛋白质组学等研究技术的发展,发现恶性肿瘤新的代谢特征,完善对各种恶性肿瘤代谢物网络的认知;希望通过代谢机制的深入了解与研究找到关

键调控点,从而可以从代谢的角度预防、诊断、治疗肿瘤,进一步研制出更有效的治疗药物与手段。

[参考文献]

- [1] WARBURG O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309-314. DOI: 10.1126/science.123.3191.309.
- [2] HU Q, QIN Y, JI S, *et al*. MTAP deficiency-induced metabolic reprogramming creates a vulnerability to cotargeting de novo purine synthesis and glycolysis in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(19): 4964-4980. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0414.
- [3] CUI Y, LI C, SANG F, *et al*. Natural products targeting glycolytic signaling pathways-an updated review on anti-cancer therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1035882[2023-01-05]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.1035882/full>. DOI: 10.3389/fphar.2022.1035882.
- [4] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-21-1059.
- [5] HSU P P, SABATINI D M. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond[J]. *Cell*, 2008, 134(5): 703-707. DOI: 10.1016/j.cell.2008.08.021.
- [6] Robey R B, Hay N. Is Akt the "Warburg kinase"? -Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2009, 19(1): 25-31. DOI: 10.1016/j.semcancer.2008.11.010.
- [7] CAO Y, TAN Z Q. Transcription factors and tumor glycometabolism[J]. *Chin Sci Bull*, 2013, 58(5/6): 419-425. DOI: 10.1360/972012-1191.
- [8] SANDULACHE V C, OW T J, PICKERING C R, *et al*. Glucose, not glutamine, is the dominant energy source required for proliferation and survival of head and neck squamous carcinoma cells[J]. *Cancer*, 2011, 117(13): 2926-2938. DOI: 10.1002/cncr.25868.
- [9] ANANIEVA E A, WILKINSON A C. Branched-chain amino acid metabolism in cancer[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2018, 21(1): 64-70. DOI: 10.1097/mco.0000000000000430.
- [10] KINLAW W B, BAURES P W, LUPIEN L E, *et al*. Fatty acids and breast cancer: make them on site or have them delivered[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(10): 2128-2141. DOI: 10.1002/jcp.25332.
- [11] YI M, LI J J, CHEN S N, *et al*. Emerging role of lipid metabolism alterations in Cancer stem cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 1-18. DOI: 10.1186/s13046-018-0784-5.
- [12] DEBERARDINIS R J, CHANDEL N S. We need to talk about the Warburg effect[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(2): 127-129. DOI: 10.1038/s42255-020-0172-2.
- [13] MARTÍNEZ-REYES I, CARDONA L R, KONG H, *et al*. Mitochondrial ubiquinol oxidation is necessary for tumour growth[J]. *Nature*, 2020, 585(7824): 288-292. DOI: 10.1038/s41586-020-2475-6.
- [14] LI L, LIU H J, DU L J, *et al*. miR-449a suppresses LDHA-mediated glycolysis to enhance the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to ionizing radiation[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(4): 547-556. DOI: 10.3727/096504017x15016337254605.
- [15] KIM J H, LEE S Y, CHOI J E, *et al*. Polymorphism in ASCL1 target gene *DDC* is associated with clinical outcomes of small cell lung cancer patients[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(1): 19-28. DOI: 10.1111/1759-7714.13212.
- [16] XIA H, HUANG Z, XU Y, *et al*. Reprogramming of central carbon metabolism in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Biomed Pharmacother*,

- 2022, 153: 113485[2023-01-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222008745?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113485.
- [17] YOSHIDA G J. Metabolic reprogramming: the emerging concept and associated therapeutic strategies[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 111. DOI: 10.1186/s13046-015-0221-y.
- [18] YANG J S, REN B, YANG G, *et al.* The enhancement of glycolysis regulates pancreatic cancer metastasis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(2): 305-321. DOI: 10.1007/s00018-019-03278-z.
- [19] LIANG J, YANG Y P, BAI L, *et al.* DRP1 upregulation promotes pancreatic cancer growth and metastasis through increased aerobic glycolysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(5): 885-895. DOI: 10.1111/jgh.14912.
- [20] FIASCHI T, GIANNONI E, TADDEI L, *et al.* Carbonic anhydrase IX from cancer-associated fibroblasts drives epithelial-mesenchymal transition in prostate carcinoma cells[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(11): 1791-1801. DOI: 10.4161/cc.24902.
- [21] GONG J, LIN Y Y, ZHANG H Q, *et al.* Reprogramming of lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts potentiates migration of colorectal cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 267. DOI: 10.1038/s41419-020-2434-z.
- [22] RUPRECHT B, ZAAL E A, ZECHA J, *et al.* Lapatinib resistance in breast cancer cells is accompanied by phosphorylation-mediated reprogramming of glycolysis[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 1842-1853. DOI: 10.1158/0008-5472.can-16-2976.
- [23] HE Z, CHEN D, WU J, *et al.* Yes associated protein 1 promotes resistance to 5-fluorouracil in gastric cancer by regulating GLUT3-dependent glycometabolism reprogramming of tumor-associated macrophages[J/OL]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 702: 108838 [2023-01-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003986121000886?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.abb.2021.108838.
- [24] GUO Y, JIN S X, YUAN H, *et al.* DNA-unresponsive platinum(II) complex induces ERS-mediated mitophagy in cancer cells[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(1): 520-530. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01690.
- [25] TAN Y Y, LI J J, ZHAO G Y, *et al.* Metabolic reprogramming from glycolysis to fatty acid uptake and beta-oxidation in platinum-resistant cancer cells[J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 4554. DOI: 10.1038/s41467-022-32101-w.
- [26] LI Z Y, ZHANG H F. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(2): 377-392. DOI: 10.1007/s00018-015-2070-4.
- [27] TYSZKA-CZOCHARA M, KONIECZNY P, MAJKA M. Recent advances in the role of AMP-activated protein kinase in metabolic reprogramming of metastatic cancer cells: targeting cellular bioenergetics and biosynthetic pathways for anti-tumor treatment[J/OL]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(3):[2023-01-30]. https://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/06_18/pdf/10.26402/jpp.2018.3.07.pdf. DOI: 10.26402/jpp.2018.3.07.
- [28] WANG W M, ZOU W P. Amino acids and their transporters in T cell immunity and cancer therapy[J]. *Mol Cell*, 2020, 80(3): 384-395. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.09.006.
- [29] PLISZKA M, SZABLEWSKI L. Glucose Transporters as a Target for anticancer therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16): 4184. DOI: 10.3390/cancers13164184.
- [30] WENG H C, SUNG C J, HSU J L, *et al.* The combination of a novel GLUT1 inhibitor and cisplatin synergistically inhibits breast cancer cell growth by enhancing the DNA damaging effect and modulating the Akt/mTOR and MAPK signaling pathways[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 879748[2023-01-30]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.879748/full>. DOI: 10.3389/fphar.2022.879748.
- [31] KORGA A, OSTROWSKA M, JOZEFczyk A, *et al.* Apigenin and hesperidin augment the toxic effect of doxorubicin against HepG2 cells[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2019, 20(1): 22. DOI: 10.1186/s40360-019-0301-2.
- [32] HAO J, GRAHAM P, CHANG L, *et al.* Proteomic identification of the lactate dehydrogenase A in a radioresistant prostate cancer xenograft mouse model for improving radiotherapy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 74269-74285. DOI: 10.18632/oncotarget.12368.
- [33] SUN L, YIN Y, CLARK L H, *et al.* Dual inhibition of glycolysis and glutaminolysis as a therapeutic strategy in the treatment of ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 63551-63561. DOI: 10.18632/oncotarget.18854.
- [34] XU Y, YU Z, FU H, *et al.* Dual inhibitions on glucose/glutamine metabolisms for nontoxic pancreatic cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(19): 21836-21847. DOI: 10.1021/acsami.2c00111.
- [35] OZCAN S C, MUTLU A, ALTUNOK T H, *et al.* Simultaneous inhibition of PFKFB3 and GLS1 selectively kills KRAS-transformed pancreatic cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 571: 118-124. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.07.070.
- [36] YU W, YANG X Y, ZHANG Q, *et al.* Targeting GLS1 to cancer therapy through glutamine metabolism[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(11): 2253-2268. DOI: 10.1007/s12094-021-02645-2.
- [37] LUO T, LI Y, NIE R, *et al.* Development and validation of metabolism-related gene signature in prognostic prediction of gastric cancer[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 3217-3229. DOI: 10.1016/j.csbj.2020.09.037.
- [38] LIU Y, WU M, CAO J, *et al.* Identification and verification of a glycolysis-related gene signature for gastric cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(18): 1010. DOI: 10.21037/atm-22-3980.
- [39] ZHUANG X, CHEN Y W, WU Z R, *et al.* Mitochondrial miR-181a-5p promotes glucose metabolism reprogramming in liver cancer by regulating the electron transport chain[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(7): 972-983. DOI: 10.1093/carcin/bgz174.
- [40] SHI H, CHENG Y, SHI Q, *et al.* Myoferlin disturbs redox equilibrium to accelerate gastric cancer migration [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 905230[2023-01-05]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.905230/full>. DOI: 10.3389/fonc.2022.905230.
- [41] ROSEWEIR A K, CLARK J, MCSORLEY S T, *et al.* The association between markers of tumour cell metabolism, the tumour microenvironment and outcomes in patients with colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(9): 2320-2329. DOI: 10.1002/ijc.32045.
- [42] JI H B, RAMSEY M R, HAYES D N, *et al.* LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis[J]. *Nature*, 2007, 448(7155): 807-810. DOI: 10.1038/nature06030.
- [43] CAO Y H. Adipocyte and lipid metabolism in cancer drug resistance[J]. *J Clin Investig*, 2019, 129(8): 3006-3017. DOI: 10.1172/jci127201.
- [44] GNOCCHI D, SABBÀ C, MASSIMI M, *et al.* Metabolism as a new avenue for hepatocellular carcinoma therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3710. DOI: 10.3390/ijms24043710.

[收稿日期] 2023-02-24

[修回日期] 2023-05-10

[本文编辑] 郁晓路