

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.01.012

· 综述 ·

胃癌细胞代谢重编程的机制及其诊疗进展

The mechanism of metabolic reprogramming in gastric cancer cells and its diagnostic and therapeutic progress

王亚奇, 高桂珍, 王振飞 (北京大学肿瘤医院内蒙古医院暨内蒙古医科大学附属肿瘤医院 肿瘤分子诊断实验室, 内蒙古 呼和浩特 010000)

[摘要] 受基因调控及缺氧微环境等因素影响, 胃癌细胞有着与正常细胞不同的代谢模式。胃癌细胞代谢重编程主要表现为无氧糖酵解水平上调、谷氨酰胺成瘾及脂质代谢失调等特征。代谢重编程不仅能为胃癌细胞生长供给必需的物质与能量, 其代谢物还可作为信号分子调控基因表达及代谢途径, 进而深度参与胃癌细胞增殖、分化与转移过程, 对胃癌的发生发展及临床诊疗具有关键影响。目前, 基于胃癌细胞代谢重编程的基础探索与临床干预策略是胃癌治疗的重要突破口。本文通过回顾胃癌细胞代谢重编程的特点、调控机制、病理作用等方面的基础研究及相应诊疗策略, 为胃癌的预防、诊断及治疗提供新的思路。

[关键词] 胃癌细胞; 代谢重编程; 基础研究; 诊疗策略

[中图分类号] R735.2; R730.4; R730.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385x(2026) 01-0091-08

肿瘤细胞在适应外部环境变化和内在生理需求时, 其代谢过程往往会发生系统性的调整和改变, 这种现象被称为肿瘤代谢重编程 (tumor metabolic reprogramming, TMR)。胃癌细胞代谢重编程主要表现为无氧糖酵解水平上调、谷氨酰胺成瘾及脂质代谢失调等特征。这些代谢变化不仅为肿瘤细胞提供能量和生物合成前体, 还通过调控表观遗传修饰、信号通路激活等机制影响肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的形成, 进而促进肿瘤扩散、转移及耐药等^[1]。近年来, 随着代谢组学、分子生物学等技术的快速发展, 胃癌细胞代谢重编程的研究取得了重要进展, 基于这些研究成果, 目前已开发出多种检测试剂盒及靶向代谢治疗策略, 包括小分子抑制剂、代谢干预联合治疗等, 这些新型治疗手段在临床前研究和早期临床试验中显示出良好的抗肿瘤效果^[2]。本文通过回顾胃癌细胞代谢重编程相关的基础研究及诊疗策略, 以期对胃癌的预防、诊断及治疗提供新的理论基础。

1 胃癌细胞代谢重编程的特点

能量代谢是细胞的能量来源, 胃癌细胞有其独特的代谢规律, 主要表现为: 无氧糖酵解水平上调、谷氨酰胺成瘾及脂质代谢失调。

1.1 无氧糖酵解水平上调

无氧条件下, 葡萄糖分解为丙酮酸并进一步转化为乳酸的过程被称为无氧糖酵解, 这一代谢途径能为细胞快速供能。早在 20 世纪, 德国著名生物学家 Warburg 就观察到, 肿瘤细胞表现出独特的糖代谢特征: 即使在有氧环境下, 其糖酵解活性仍显著高于

正常细胞, 且大部分丙酮酸不进入三羧酸循环, 而是在乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 作用下转化为乳酸, 这种异常的代谢表型被命名为“Warburg 效应”。该效应能使肿瘤细胞获得大量三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 以满足其快速增殖需求。研究^[3]发现, 胃癌细胞中调控糖酵解的己糖激酶 (hexokinase, HK) 和丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 表达明显升高。在此过程中, 葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 通过促进葡萄糖摄取、抑制耗氧量及激活 LDH, 进一步增强了胃癌细胞的糖酵解活性。通过糖酵解途径, 肿瘤细胞能够快速获得大量碳源, 用于合成其增殖所需的生物大分子, 并减少有氧氧化, 降低自由基的产生, 从而帮助肿瘤细胞逃避免疫清除和程序性死亡^[4]。

1.2 谷氨酰胺成瘾

谷氨酰胺作为血液循环和肌肉组织中含量最丰富的游离氨基酸, 在胃癌细胞代谢中扮演着重要角色。胃癌细胞高度依赖谷氨酰胺维持其生长和增殖, 内源性合成的谷氨酰胺无法满足其需求, 必须通过外源性摄取来补充, 这种特殊的代谢依赖性被称为“谷氨酰胺成瘾”^[5]。代谢组学研究^[6]发现, 谷氨酰胺是胃癌细胞中增加最多的物质, 约为正常细胞的 6~7 倍, 胃癌组织呈特征性的氨基酸蓄积现象。“谷氨

[基金项目] 国家自然科学基金地区项目 (82460865); 内蒙古自治区重点研发和成果转化项目 (2023KJHZ0023); 公立医院高水平临床专科建设科技项目 (2023SGGZ11504); 公立医院改革与高质量发展示范项目 (2024YNYB004)

[作者简介] 王亚奇, 硕士, 研究实习生

[通信作者] 王振飞 (扫码获取作者通信方式)



酰胺成癌”能为胃癌细胞提供氮源和碳源,以维持胃癌组织的不断增殖、自我更新及修复的需求。

1.3 脂质代谢失调

脂肪酸是许多生物大分子的合成原料,胃癌细胞的脂质代谢失调是其代谢重编程的一部分。研究^[7]发现,胃癌细胞脂肪酸合成和线粒体 β 氧化速率增强。此外,胃癌患者肿瘤组织转运大量短链脂肪酸用于肿瘤细胞的增殖及转移,胃癌患者血浆短链脂肪酸水平呈特征性降低,这种变化与疾病进展程度显著相关^[8]。胃癌细胞活跃的脂肪酸代谢有利于合成结构脂质、提供底物用于ATP合成,还参与调控细胞存活与增殖相关的信号通路,对促进胃癌进展具有重要作用。

2 胃癌细胞代谢重编程的机制

胃癌细胞代谢重编程受多种因素影响,主要包括以下几方面:基因调控、表观遗传修饰、线粒体功能障碍、代谢相关蛋白异常、低氧微环境和致癌病菌调控(图1)。

2.1 基因调控驱动代谢重编程

2.1.1 癌基因激活介导代谢通路重塑

癌基因是存在于细胞中的遗传物质,当其表达异常增高或活性增强时,可导致细胞发生恶性转化,获得侵袭和转移能力。MYC和RAS等癌基因能够增强糖酵解代谢途径,同时抑制线粒体的氧化磷酸化,MYC癌基因家族的失调存在于包括胃癌在内的绝大部分肿瘤中^[9]。诱导性T细胞共刺激配体(inducible T-cell costimulator ligand, ICOSL)在各种肿瘤组织中均有高表达,并参与肿瘤恶性进展,其作为致癌基因,能够增强胃癌细胞的糖酵解代谢过程,同时提升细胞的增殖、迁移及侵袭能力,靶向miR-331-3p/ICOSLG4轴可抑制胃癌进展^[10]。

2.1.2 抑癌基因失活引发代谢调控失衡

抑癌基因在维持细胞生长调控中起关键作用,这些基因的功能缺失会导致细胞周期调控失常,进而引发细胞恶性增殖和癌变。研究最多、最常见的肿瘤抑制蛋白为p53,其能够调节线粒体有氧呼吸与糖酵解间平衡。胃癌组织中的p53表达水平显著低于癌旁组织,癌旁组织又低于正常组织^[11]。除了调控糖酵解代谢途径外,p53还能通过下调固醇调节元件结合蛋白-1(sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1)的转录水平来抑制脂质合成代谢,从而延缓胃癌细胞的生长^[12]。

2.2 表观遗传修饰调控代谢重编程

表观遗传调控作为基因表达的重要调节机制,主要通过以下三种方式影响胃癌细胞代谢功能:

DNA甲基化修饰、非编码RNA调控和组蛋白翻译后修饰。

2.2.1 DNA甲基化介导代谢基因表达沉默

当基因启动子区域的CpG岛发生高甲基化修饰时,往往会抑制该基因的转录活性。糖异生途径中的重要限速酶1,6-二磷酸果糖激酶(1,6-diphosphofructokinase, DPFK)在多种肿瘤中甲基化沉默,可导致肿瘤细胞糖酵解活性显著增强^[13]。在胃癌细胞中,DPFK表达下调,而其过表达可抑制糖酵解,从而阻碍胃癌细胞的增殖和迁移,这一作用可能通过下调GLUT-1和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达来实现^[14]。

2.2.2 非编码RNA调控代谢基因转录水平

非编码RNA,包括短链非编码RNA(miRNA、piRNA、snoRNA、tsRNA等)和长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA),它们通过对代谢关键分子的调控,从而影响胃癌细胞的增殖、侵袭及转移等。miR-133a在胃癌细胞中表达下调,上调其表达能够通过阻断自噬过程和谷氨酰胺代谢途径,从而有效抑制胃癌细胞的生长和转移^[15]。lncRNA CCAT1在胃癌细胞中表达上调,其通过PTBP1/PKM2/糖酵解途径在促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭中发挥重要作用^[16]。

2.2.3 组蛋白翻译后修饰重塑代谢表观调控

基因表达的调控可以通过组蛋白的翻译后修饰实现,常见的修饰类型有甲基化、乙酰化、泛素化等。组蛋白去甲基化酶(histone demethylase, KDM)在胃癌等多种恶性肿瘤中异常高表达,且其表达水平与患者预后密切相关。在胃癌细胞中,过表达的KDM3A能够下调H3K9位点的甲基化修饰,上调糖酵解相关基因的表达水平,最终增强糖酵解代谢活性^[17]。沉默信息调节因子6(sirtuin 6, SIRT6)在胃癌等多种恶性肿瘤中呈低表达特征,SIRT6缺失引起组蛋白H3第9位赖氨酸乙酰化水平升高,进而激活糖酵解通路关键基因转录,促进胃癌的发生发展^[18]。

2.3 线粒体功能障碍驱动代谢重编程

线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)为无组蛋白保护的环状双链结构,具有较高的突变率。作为线粒体功能的核心遗传物质,mtDNA的完整性直接影响电子传递链活性和氧化磷酸化效率^[19]。研究^[20]表明,在62.5%的胃癌患者中鉴定出线粒体基因突变,这一变化影响线粒体氧化磷酸化,促进细胞糖酵解,从而增强胃癌细胞的增殖、侵袭和转移能力。SIRT3是SIRT家族的重要成员,SIRT3通过调控多种代谢酶的活性,参与细胞内活性氧水平的调节。当SIRT3在胃癌细胞中过表达时,可以观察到细胞糖酵

解水平和ATP浓度升高^[21]。

2.4 代谢相关蛋白异常驱动代谢重编程

代谢过程中的转运体转运反应物、关键酶催化物质转化,这些功能蛋白在维持细胞正常代谢过程中起到关键作用。在胃癌患者中,肿瘤细胞代谢关键蛋白往往发生改变(表1)。

2.4.1 糖代谢关键蛋白异常

胃癌细胞糖酵解上调主要是由于参与葡萄糖摄取、乳酸生成的蛋白表达增加。GLUT1通过增强糖酵解通量,从而促进胃癌的恶性进展^[22]。HK家族可特异性催化葡萄糖磷酸化生成葡萄糖-6-磷酸的不可逆反应。研究^[23]表明,HK2在胃癌等多种恶性肿瘤组织中呈高表达特征。作为糖酵解途径的终末调控节点,PK催化磷酸烯醇式丙酮酸不可逆地转化为丙酮酸。胃癌细胞普遍优先表达PKM2亚型,而抑制PKM1亚型的表达,这种亚型分布特征导致糖酵解中间产物累积,减少丙酮酸进入三羧酸循环,削弱线粒体氧化磷酸化功能^[24]。LDH作为糖酵解-乳酸发酵途径的核心代谢酶,其通过催化丙酮酸还原为乳酸的反应,维持肿瘤细胞胞质NAD⁺循环及代谢特征^[25]。

2.4.2 氨基酸代谢关键蛋白异常

胃癌细胞氨基酸代谢重编程包括胞内氨基酸摄取率、关键酶及代谢产物的异常等。谷氨酸转运体(SLC家族)在维持细胞谷氨酸稳态中具有核心作用。

研究^[26]表明,SLC1A3、SLC1A5在胃癌细胞中高表达,在低氧条件下,SLC1A3通过促进胃癌细胞对天门冬氨酸的摄取和利用,显著增强胃癌细胞的增殖能力。SLC1A5的高表达与胃癌侵袭性特征显著相关,靶向抑制SLC1A5可有效抑制胃癌细胞增殖并逆转其化疗耐药表型。谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)在胃癌细胞中高表达,抑制GLS能影响胃癌细胞的生长和增殖,其表达水平与胃癌恶性程度呈正相关^[27]。

2.4.3 脂代谢关键蛋白异常

脂质代谢重构是胃癌代谢的关键特征,其通过特异性转运蛋白调控脂质转运及代谢通路的活化,进而支持胃癌细胞恶性增殖。CD36通过介导脂肪酸转运参与肿瘤脂质代谢重编程,其在胃癌等恶性肿瘤中的过表达与疾病进展相关^[28]。硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl CoA desaturase 1, SCD-1)在胃癌中呈高表达,其通过催化饱和脂肪酸向单不饱和脂肪酸的转化,促进肿瘤细胞增殖^[29]。溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶1(lysophosphatidylcholine acyltransferase 1, LPCAT1)是参与脂质代谢过程的重要酶,其在胃癌中过表达并参与胃癌的转移和复发^[30]。核受体亚家族1组D成员1(Rev-Erba)参与炎症信号转导并维持脂质代谢稳态,Rev-Erba在胃癌细胞中减少,导致代谢增强进而促进胃癌进展^[31]。

表1 胃癌细胞代谢调节蛋白异常表达及病理意义

代谢调节蛋白	生理功能	表达水平	病理意义
GLUT1	转运葡萄糖	↑	上调无氧糖酵解水平。快速获得大量碳源,用于合成其增殖所需的物质;减少有氧氧化从而逃避癌细胞的免疫清除和程序性死亡 ^[22-25] 。
HK2	催化己糖磷酸化	↑	
PK2	催化磷酸烯醇式丙酮酸转化为烯醇式丙酮酸	↑	
LDH	催化丙酮酸转化为乳酸	↑	
SLC	转运氨基酸	↑	促进氨基酸代谢。提供氮源和碳源,以维持胃癌组织的增殖、更新及修复需求 ^[26-27] 。
GLS	催化L-β-谷氨酰胺水解成L-谷氨酸	↑	
CD36	介导组织对脂肪酸的摄取	↑	促进脂质代谢。合成结构脂质提供底物用于ATP合成;参与调控细胞存活与增殖的信号通路 ^[28-31]
SCD-1	催化饱和脂肪酸转化为单一不饱和脂肪酸	↑	
LPCAT1	具有酰基转移酶和乙酰转移酶活性	↑	
Rev-Erba	介导炎症信号转导和脂质代谢稳态维持	↑	

2.5 肿瘤低氧微环境驱动代谢重编程

胃癌细胞的快速增殖会导致其体积增大,原有的微血管网络无法满足其对氧气和营养物质的需求,在这种缺氧微环境中,胃癌细胞内变化最显著的是HIF表达。HIF-1α转录活化的基因包括GLUT、糖酵解酶类、单羧酸转运体4(monocarboxylic acid transporter 4, MCT4)等。在低氧微环境下,HIF-1α通过多重调控机制驱动胃癌细胞的代谢重编程。首先,通过上调GLUT表达,促进肿瘤细胞对葡萄糖的

摄取;同时,HIF-1α通过激活糖酵解途径中HK2、PKM2等关键限速酶的转录表达,显著增强糖酵解代谢通量^[32]。为维持胞内pH稳态,HIF-1α还诱导MCT4的表达,加速乳酸的外排;此外,通过上调丙酮酸脱氢酶激酶1的表达,HIF-1α抑制丙酮酸向乙酰辅酶A的转化,完成从有氧呼吸到糖酵解为主的代谢转变^[33]。缺氧条件下,HIF-1α还能通过Drp1依赖的线粒体裂变加剧线粒体功能障碍,通过增加糖酵解来影响代谢^[34]。

2.6 致癌病菌感染介导代谢重编程

幽门螺杆菌所携带的细胞毒素相关基因A蛋白能够特异性靶向胃癌细胞的线粒体,通过干扰线粒体功能导致能量代谢异常。这种作用主要表现为有氧化途径受阻,ATP生成减少,同时促使细胞增强

糖酵解活性和氨基酸代谢途径,最终引起代谢重编程^[35]。病原性微生物参与胃肠道炎症和肿瘤的发生发展主要与Toll样受体(toll-like receptor, TLR)相关,TLR2的激活可增强胃癌细胞中的糖酵解和氧化应激,能介导促进肿瘤发生的慢性炎症反应^[36]。

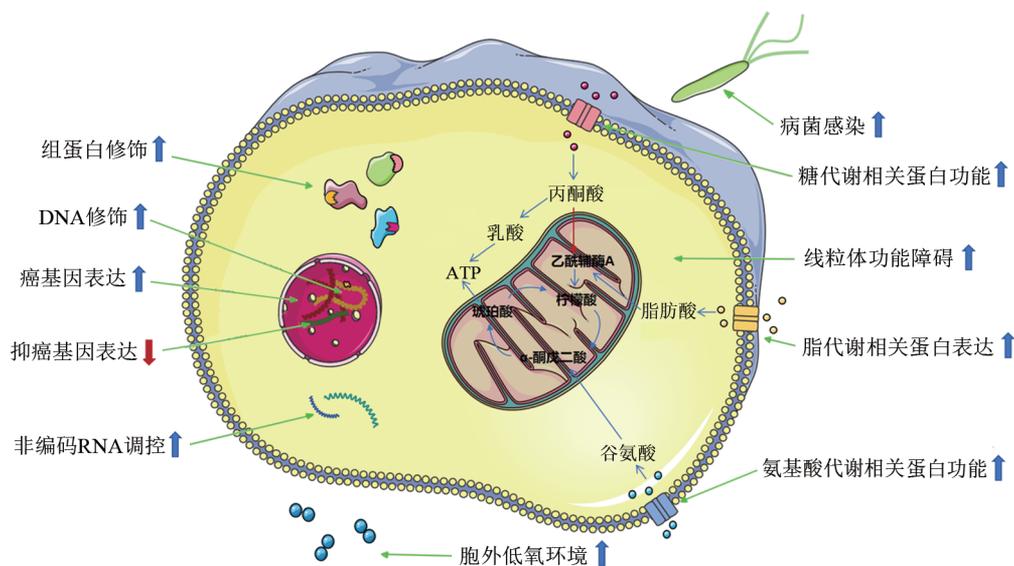


图1 胃癌细胞代谢重编程的机制

3 胃癌细胞代谢重编程的病理意义

胃癌细胞代谢重编程为肿瘤的生长提供能量、抑制免疫细胞的活性及功能、促进肿瘤转移及耐药,对胃癌的发生发展起着重要作用(图2)。

3.1 为肿瘤生长提供能量

胃癌细胞的恶性增殖依赖于独特的代谢重编程,其中Warburg效应通过增强糖酵解通量,为蛋白质、核酸、脂质等生物大分子的合成提供必需的碳骨架和前体物质,从而支持肿瘤的高增殖需求,并通过降低有氧代谢途径产生的自由基避免氧化损伤及程序性死亡。糖酵解途径的中间产物6-磷酸-葡萄糖、6-磷酸-果糖能够经磷酸戊糖途径代谢成为5-磷酸核糖,用于核酸从头合成,3-磷酸甘油、磷酸烯醇式丙酮酸和丙酮酸可用于合成非必需氨基酸,并且糖酵解使得NAD⁺还原成NADH,而NADH是许多酶的辅酶^[37]。除糖酵解外,胃癌细胞还可以利用重编程谷氨酰胺分解和脂肪酸氧化等其他核心代谢过程来满足其能量及物质需求^[38]。胃癌细胞通过调整代谢途径,可以获得快速增殖所需要的能量供应和生物大分子。

3.2 抑制免疫细胞活性及功能

胃癌细胞和活化的免疫细胞均倾向于利用糖酵解供能,但胃癌细胞对营养的摄取及对环境的适应能力往往比免疫细胞更强,TME中的葡萄糖大部分

被胃癌细胞摄取,而得不到足够葡萄糖的T细胞在活化过程中被限制,葡萄糖和氨基酸缺乏会减弱效应免疫细胞(如CD8⁺T细胞和NK细胞)的杀伤功能,且浸润的免疫细胞之间也会营养竞争,进一步抑制免疫细胞活性^[39]。CD155在胃癌组织和细胞中高表达,与具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT)受体结合,通过抑制葡萄糖代谢使CD8⁺T细胞失活,还可通过犬尿氨酸途径产生色氨酸及其下游代谢物,抑制效应T细胞功能,这些化合物与包括胃癌在内的多种恶性肿瘤的发病和预后有关^[40]。

3.3 促进肿瘤转移

肿瘤扩散是一个复杂的过程,肿瘤患者的生存率在很大程度上受肿瘤侵袭和转移能力的影响。大多数癌症倾向于转移到特定的器官,这种现象被称为器官亲和性。转移性胃癌细胞对脂肪酸具有偏好性,它们经常转移到富含脂肪的大网膜脂肪垫及肝脏。研究^[41]显示,细胞质磷脂酰肌醇转移蛋白1(phosphatidylinositol transfer protein cytoplasmic 1, PITPNC1)在胃癌细胞网膜转移中发挥重要作用,该蛋白通过增强CD36的表达水平,促进脂肪酸代谢从而抑制细胞凋亡,靶向PITPNC1治疗或能抑制胃癌细胞的网膜转移。热休克蛋白90(heat shock protein 90, Hsp90)是参与肿瘤发生发展过程的关键调控因子,Hsp90通过与糖酵解相关代谢酶相互作用,形成

多酶复合物,并通过动态调节糖酵解酶的分布,从而促进胃癌细胞的分化和迁移^[42]。

3.4 促进肿瘤耐药

肿瘤耐药是指患者接受治疗过程中肿瘤细胞逐渐失去对药物的敏感性,从而导致治疗效果下降的现象。研究^[43]表明,糖酵解与肿瘤耐药直接相关,与敏感细胞相比,耐药细胞的糖酵解代谢水平更高。顺铂治疗是进展期胃癌患者的一线化疗药物之一。研究^[44]表明,葡萄糖调节蛋白75通过调控抗氧化和代谢重编程促进胃癌细胞的存活和生长,进而诱导胃癌顺铂耐药。肿瘤细胞的脂肪酸线粒体 β -氧化促进肿瘤的化学性耐药,M2巨噬细胞可通过加重线粒体脂肪酸 β -氧化,促进胃癌细胞5-氟尿嘧啶耐药^[45]。

4 胃癌细胞代谢重编程的临床诊疗启示

代谢重编程是胃癌发生发展的重要机制及代表性生化特征,可作为诊断胃癌进展的重要依据;代谢重编程影响胃癌细胞多种生物学行为及对治疗的敏感性,与选择治疗方案、病情发展、患者生存质量有关;依据代谢重编程特点设计药物或进行营养干预,可以有效控制胃癌患者的病情进展(图2)。

4.1 代谢重编程与胃癌诊断及预后

代谢重编程特征与胃癌患者的临床预后显著相关,其特异性代谢谱可作为潜在的诊断标志物。研究^[46]发现,肿瘤细胞能量代谢酶水平高低与胃癌患者总体生存率有关,通过分析胃癌细胞的代谢状况,可以实现早期检测和预后预测,从而促进胃癌的精准医疗。氨基酸代谢(amino acid metabolism, AAM)与胃癌生长、预后和治疗效果有关,目前已经开发出AAM评分以预测胃癌患者的预后及治疗敏感性,从而有助于开发更有效的治疗方案^[47]。基于不同代谢特征的胃癌组织在预后上的差异,通过整合代谢特征,采用多种算法建立代谢亚型相关预后基因(metabolic subtype-related prognostic gene score, MSPG)评分体系来评估个体肿瘤的代谢模式,综合分析发现,MSPG评分是评估胃癌预后的良好生物标志物^[48]。

4.2 代谢重编程与胃癌生物治疗

胃癌的传统治疗方法为手术、放疗及化疗,随着肿瘤生物治疗技术的发展,生物治疗与代谢重编程的交互作用在胃癌诊疗领域的研究日渐深入,为胃癌的综合治疗提供了新的靶点和策略。通过探索化疗与免疫检查点抑制剂或靶向药物联合的方法,能够克服胃癌微环境的免疫抑制,在HER2阳性胃癌患

者中已显示出显著的治疗效果^[49]。研究^[50]表明,抑制胃癌微环境中的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)可以起到抑制胃癌生长的作用,其作用机制为抑制TAM间接为TME提供特定营养物质,同时提高TME中的免疫细胞功能以抑制肿瘤进展。针对TAM的生物治疗策略已被证明能够增强传统疗法的疗效。例如,将TAM耗竭或重编程与紫杉醇等化疗药物联合使用,可以促进巨噬细胞介导的肿瘤清除。同样,放疗与TAM调节相结合可以改变免疫抑制的TME,促进效应T细胞的募集,从而增强抗肿瘤反应。

4.3 代谢重编程与胃癌抗肿瘤药物

利用胃癌细胞能量代谢重编程特性,可以使用药物抑制其能量代谢,从而达到抑制肿瘤生长的作用。异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)作为天然黄酮类物质,可抑制肿瘤细胞增殖。研究^[51]表明,ISL能下调GLUT4表达,从而减少胃癌细胞对葡萄糖的摄取,并通过抑制胃癌中c-Myc和HIF-1 α 表达来诱导PDHK1/PGC-1 α 介导的能量代谢失衡。千金藤碱(cepharanthine)是一种具有抗肿瘤活性的生物碱,能够通过调节胃癌细胞的糖代谢途径中葡萄糖、丙酮酸等关键代谢物水平来干扰其能量供应,进而抑制肿瘤生长^[52]。针对氧化还原代谢的环钆化合物RDC11在胃癌细胞中诱导比传统铂类抗癌药物更高的细胞毒性,它以谷胱甘肽代谢为靶点,导致细胞活性氧增加,从而激活细胞凋亡,且中和了对铂类化疗和抗肿瘤免疫反应的主要耐药机制^[53]。氯硝柳胺(niclosamide)作为氧化磷酸化解偶联剂,通过干扰胃癌细胞生物节律并诱导支链氨基酸代谢紊乱,进而发挥抗肿瘤作用,具有较好的药物开发前景^[54]。

4.4 代谢重编程与胃癌营养辅助治疗

营养支持是胃癌治疗的重要组成部分,患者需要适当的热量、蛋白质、维生素等来维持体力及治疗,也需要限制过高热量的摄入以免促进肿瘤的进展。患者营养支持方案需基于其临床病理特征进行个体化调整,以实现最佳治疗效果^[55]。研究^[56]证实,生酮饮食通过调控肿瘤代谢微环境,在包括胃癌的多种实体瘤中表现出显著的抗肿瘤效应,能够抑制肿瘤生长。维生素C在胃癌防治中可通过多重机制发挥积极作用:作为强效抗氧化剂,可以减少DNA损伤,还可抑制亚硝胺等致癌物形成。临床建议胃癌患者适量补充维生素C,可作为辅助治疗手段增强常规治疗效果^[57]。

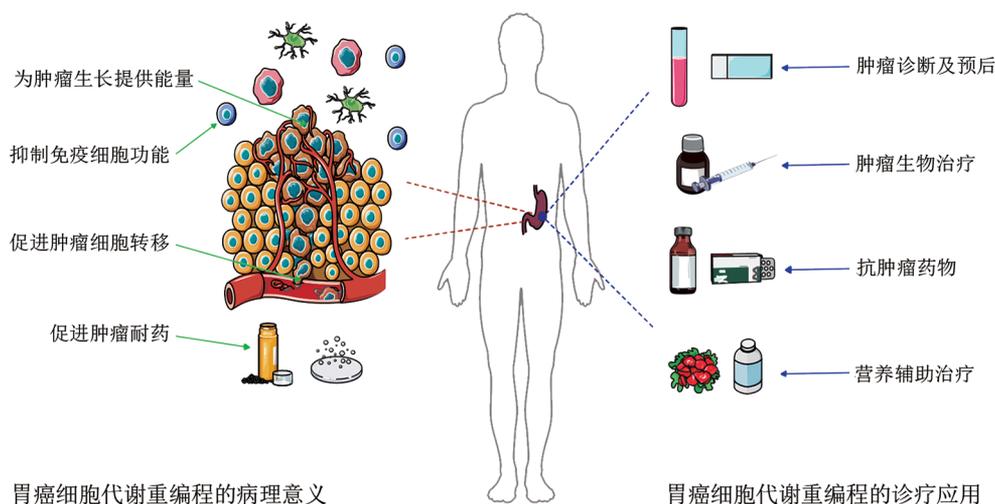


图2 胃癌细胞代谢重编程病理意义及临床诊疗应用

5 结语

目前,胃癌细胞代谢重编程的相关研究已取得了许多重要进展。未来,随着单细胞测序、空间代谢组学等新技术的应用,胃癌细胞代谢重编程的研究将更加深入。监测动态代谢变化、绘制代谢全景图是用于靶点探测及精准治疗的趋势;通过开发应用于检测或筛查的试剂盒,探索更为方便的无创或微创性胃癌代谢标志物检测方法;利用整合多组学数据,阐明代谢重编程的时空异质性及其与TME的动态互动,将有助于制定更加精准的胃癌个体化治疗策略;同时,探索代谢干预与传统化疗、生物治疗等的协同作用,也将为胃癌的综合治疗提供新的方向。这些研究进展将显著提升胃癌的诊疗水平,改善患者预后。

【参考文献】

- [1] YANG K, WANG X K, SONG C H, et al. The role of lipid metabolic reprogramming in tumor microenvironment[J]. *Theranostics*, 2023, 13(6): 1774-1808. DOI: 10.7150/thno.82920.
- [2] HE Y B, HONG Q R, CHEN S L, et al. Reprogramming tumor-associated macrophages in gastric cancer: a pathway to enhanced immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1558091. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1558091.
- [3] LIANG Y Z, RAO Z L, DU D W, et al. Butyrate prevents the migration and invasion, and aerobic glycolysis in gastric cancer via inhibiting Wnt/ β -catenin/c-Myc signaling[J]. *Drug Dev Res*, 2023, 84(3): 532-541. DOI: 10.1002/ddr.22043.
- [4] FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Metabolic reprogramming and cancer progression[J]. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473. DOI: 10.1126/science.aaw5473.
- [5] LI X, PENG X Q, LI Y, et al. Glutamine addiction in tumor cell: oncogene regulation and clinical treatment[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 12. DOI: 10.1186/s12964-023-01449-x.
- [6] GOULITQUER S, CROYAL M, LALANDE J, et al. Consequences of blunting the mevalonate pathway in cancer identified by a plurimomics approach[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 745. DOI: 10.1038/s41419-018-0761-0.
- [7] LI S, WU T, LU Y X, et al. Obesity promotes gastric cancer metastasis via diacylglycerol acyltransferase 2-dependent lipid droplets accumulation and redox homeostasis[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101596. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101596.
- [8] KIM Y L, LEE W, CHUNG S H, et al. Metabolic alterations of short-chain fatty acids and TCA cycle intermediates in human plasma from patients with gastric cancer[J]. *Life Sci*, 2022, 309: 121010. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121010.
- [9] LIU F F, YANG X T, GENG M Y, et al. Targeting ERK, an Achilles' Heel of the MAPK pathway, in cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(4): 552-562. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30109180/>. DOI: 10.1016/j.apsb.2018.01.008.
- [10] ZHANG L, GAO Y G. ICOSLG acts as an oncogene to promote glycolysis, proliferation, migration, and invasion in gastric cancer cells[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2024, 752: 109841. DOI: 10.1016/j.abb.2023.109841.
- [11] GOMES A S, RAMOS H, SOARES J, et al. p53 and glucose metabolism: an orchestra to be directed in cancer therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131: 75-86. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.03.015.
- [12] ALVARADO-ORTIZ E, DE LA CRUZ-LÓPEZ K G, BECERRIL-RICO J, et al. Mutant p53 gain-of-function: role in cancer development, progression, and therapeutic approaches[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 8: 607670. DOI: 10.3389/fcell.2020.607670.
- [13] SONG Q H, SUI J Z, YANG Y X, et al. Fructose-1, 6-bisphosphatase 1 in cancer: dual roles, mechanistic insights, and therapeutic potential-A comprehensive review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 293: 139273. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.139273.
- [14] HAN F F, GUO S W, HUANG C, et al. Gastric cancer mesenchymal stem cells inhibit natural killer cell function by up-regulating FBP1[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2021, 46(4): 427-437. DOI: 10.5114/cej.2021.111753.
- [15] ZHANG X, LI Z, XUAN Z, et al. Novel role of miR-133a-3p in

- repressing gastric cancer growth and metastasis via blocking autophagy-mediated glutaminolysis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 320. DOI: 10.1186/s13046-018-0993-y.
- [16] ZHANG C, WANG H X, LIU Q W, et al. lncRNA CCAT1 facilitates the progression of gastric cancer via PTBP1-mediated glycolysis enhancement[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 246. DOI: 10.1186/s13046-023-02827-6.
- [17] 杜天明, 严群, 王向阳, 等. 胃癌患者癌组织中赖氨酸去甲基化酶 3A 的表达及临床意义[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2020, 49(4): 481-485. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2020.04.019.
- [18] 李杰, 侯玮, 张燕, 等. MLF1IP, SIRT6 在胃癌组织中的表达及意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(10): 920-923. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2023.10.011.
- [19] 杨璐, 梁蓓蓓. 靶向线粒体代谢的抗肿瘤研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(12): 1248-1253. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.12.011.
- [20] LI Y N, SUNDQUIST K, ZHANG N Q, et al. Mitochondrial related genome-wide Mendelian randomization identifies putatively causal genes for multiple cancer types[J]. *EBioMedicine*, 2023, 88: 104432. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104432.
- [21] ZOU Y, ZHAO J L, LI C Y, et al. Total Astragalus saponins promote ferroptosis in gastric cancer cells by upregulating SIRT3[J]. *Transl Cancer Res*, 2025, 14(2): 1311-1322. DOI: 10.21037/tcr-24-1421.
- [22] LU Y X, WU Q N, CHEN D L, et al. Pharmacological ascorbate suppresses growth of gastric cancer cells with GLUT1 overexpression and enhances the efficacy of oxaliplatin through redox modulation[J]. *Theranostics*, 2018, 8(5): 1312-1326. DOI: 10.7150/thno.21745.
- [23] WU J Y, HU L R, WU F P, et al. Poor prognosis of hexokinase 2 overexpression in solid tumors of digestive system: a meta-analysis. *Oncotarget*: 2017, 8(19): 32332-32344. DOI: 10.18632/oncotarget.15974.
- [24] CHEN Y Y, GUO Y F, YUAN M, et al. USP4 promotes the proliferation and glucose metabolism of gastric cancer cells by upregulating PKM2[J]. *PLoS One*, 2023, 18(8): e0290688. DOI: 10.1371/journal.pone.0290688.
- [25] CHEN W S, HUANG Z X, ZHANG H H, et al. Lactate dehydrogenase and risk of readmission with gastric cancer: a propensity score matching analysis[J]. *J Invest Surg*, 2023, 36(1): 2172488. DOI: 10.1080/08941939.2023.2172488.
- [26] 张仙宏, 张思雨, 李乐. 氨基酸代谢重编程在肿瘤发生发展中的作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(2): 174-188. DOI: 10.13865/j.cnki.cjmb.2022.06.1105.
- [27] FANG L, HUANG H X, LV J L, et al. m5C-methylated lncRNA NR_033928 promotes gastric cancer proliferation by stabilizing GLS mRNA to promote glutamine metabolism reprogramming[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 520. DOI: 10.1038/s41419-023-06049-8.
- [28] RUAN C W, MENG Y K, SONG H. CD36: an emerging therapeutic target for cancer and its molecular mechanisms[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(7): 1551-1558. DOI: 10.1007/s00432-022-03957-8.
- [29] YANG Z Q, CHEN Y Q, MIAO Y P, et al. Elucidating stearoyl metabolism and NCOA4-mediated ferroptosis in gastric cancer liver metastasis through multi-omics single-cell integrative mendelian analysis: advancing personalized immunotherapy strategies[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 46. DOI: 10.1007/s12672-025-01769-z.
- [30] CHEN Z X, LIANG L, HUANG H Q, et al. LPCAT1 enhances the invasion and migration in gastric cancer: based on computational biology methods and *in vitro* experiments[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(12): 13438-13454. DOI: 10.1002/cam4.5991.
- [31] CHEN K, CHENG X W, WAN Y F, et al. Posttranslational modifications of Rev-Erba protein and abnormal inflammatory response in gastric cancer[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 6291656. DOI: 10.1155/2022/6291656.
- [32] FERRER C M, LYNCH T P, SODI V L, et al. O-GlcNAcylation regulates cancer metabolism and survival stress signaling via regulation of the HIF-1 pathway[J]. *Mol Cell*, 2014, 54(5): 820-831. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.04.026.
- [33] LIU Y D, ZHANG Z, WANG J Y, et al. Metabolic reprogramming results in abnormal glycolysis in gastric cancer: a review[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 1195-1204. DOI: 10.2147/OTT.S189687.
- [34] XIAO Y L, LIU X Z, XIE K D, et al. Mitochondrial dysfunction induced by HIF-1 α under hypoxia contributes to the development of gastric mucosal lesions[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(4): e1653. DOI: 10.1002/ctm2.1653.
- [35] SALVATORI S, MARAFINI I, LAUDISI F, et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: pathogenetic mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2895. DOI: 10.3390/ijms24032895.
- [36] 李雨哲, 季承博, 刘友东, 等. 激活 Toll 样受体 2 可以促进胃癌细胞中的 OXPHOS 和糖酵解[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(01): 6-15+42. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.01.002.
- [37] WON Y, JANG B, LEE S H, et al. Oncogenic fatty acid metabolism rewires energy supply chain in gastric carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2024, 166(5): 772-786. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.01.027.
- [38] 杨仕仗, 姚美莲, 郝宇钧. 代谢重编程在胃癌中的研究进展[J]. *肿瘤*, 2021, 41(11): 768-780. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2021.2107-0488.
- [39] YANG H, ZOU X M, YANG S F, et al. Identification of lactylation related model to predict prognostic, tumor infiltrating immunocytes and response of immunotherapy in gastric cancer[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1149989. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1149989.
- [40] YASUDA T, WANG Y. Gastric cancer immunosuppressive microenvironment heterogeneity: implications for therapy development[J]. *Trends Cancer*, 2024, 10(7): 627-642. DOI: 10.1016/j.trecan.2024.03.008.
- [41] TAN Y J, LIN K L, ZHAO Y, et al. Adipocytes fuel gastric cancer omental metastasis via PTPN1-mediated fatty acid metabolic reprogramming[J]. *Theranostics*, 2018, 8(19): 5452-5468. DOI: 10.7150/thno.28219.
- [42] LIU S Y, SHEN G G, ZHOU X Y, et al. Hsp90 promotes gastric cancer cell metastasis and stemness by regulating the regional distribution of glycolysis-related metabolic enzymes in the cytoplasm[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(33): e2310109. DOI: 10.1002/advs.202310109.
- [43] 吴秋雪. 左金丸下调 RTKN 抑制糖酵解逆转胃癌顺铂耐药的机制研究[D]. 上海中医药大学, 2021.
- [44] DAI Y, LI F, JIAO Y W, et al. Mortalin/glucose-regulated protein 75 promotes the cisplatin-resistance of gastric cancer via regulating anti-oxidation/apoptosis and metabolic reprogramming[J]. *Cell*

- Death Discov, 2021, 7(1): 140. DOI: 10.1038/s41420-021-00517-w.
- [45] ZHANG Y, CAO J, YUAN Z, et al. Construction and validation of prognostic signatures related to mitochondria and macrophage polarization in gastric cancer[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1433874. DOI: 10.3389/fonc.2024.1433874.
- [46] CHEN Y Z, WANG B H, ZHAO Y Z, et al. Metabolomic machine learning predictor for diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1657. DOI: 10.1038/s41467-024-46043-y.
- [47] ZHAO G J, WU M, YAN Q W. Comprehensive analysis to reveal amino acid metabolism-associated genes as a prognostic index in gastric cancer[J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023: 3276319. DOI: 10.1155/2023/3276319.
- [48] CHEN H, JING C Q, SHANG L, et al. Molecular characterization and clinical relevance of metabolic signature subtypes in gastric cancer[J]. Cell Rep, 2024, 43(7): 114424. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114424.
- [49] YANG Y, LI S J, TO K K W, et al. Tumor-associated macrophages remodel the suppressive tumor immune microenvironment and targeted therapy for immunotherapy[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 145. DOI: 10.1186/s13046-025-03377-9.
- [50] ZHAO L, LIU Y Y, ZHANG S M, et al. Impacts and mechanisms of metabolic reprogramming of tumor microenvironment for immunotherapy in gastric cancer[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(4): 378. DOI: 10.1038/s41419-022-04821-w.
- [51] YU M Z, PAN Q L, LI W B, et al. Isoliquiritigenin inhibits gastric cancer growth through suppressing GLUT4 mediated glucose uptake and inducing PDHK1/PGC-1 α mediated energy metabolic collapse[J]. Phytomedicine, 2023, 121: 155045. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155045.
- [52] LU Y Y, ZHU C Y, DING Y X, et al. Cepharanthine, a regulator of keap1-Nrf2, inhibits gastric cancer growth through oxidative stress and energy metabolism pathway[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 450. DOI: 10.1038/s41420-023-01752-z.
- [53] RIEGEL G, ORVAIN C, RECBERLIK S, et al. The unfolded protein response-glutathione metabolism axis: a novel target of a cycloruthenated complexes bypassing tumor resistance mechanisms[J]. Cancer Lett, 2024, 585: 216671. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216671.
- [54] 陈通钻, 戴瑞霞, 金高巍, 等. 氯硝柳胺下调 CLOCK 引起胃癌细胞节律紊乱诱发支链氨基酸代谢失调的机制研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(5): 817-825. DOI: 10.11844/cjcb.2022.05.0005.
- [55] TRIANTAFILLIDIS J K, PAPA KONTANTINO U J, ANTONAKIS P, et al. Enteral nutrition in operated-on gastric cancer patients: an update [J]. Nutrients, 2024, 16(11): 1639. DOI: 10.3390/nu16111639.
- [56] PLOTTI F, TERRANOVA C, LUVERO D, et al. Diet and chemotherapy: the effects of fasting and ketogenic diet on cancer treatment[J]. Chemotherapy, 2020, 65(3/4): 77-84. DOI: 10.1159/000510839.
- [57] TOH J W T, WILSON R B. Pathways of gastric carcinogenesis, *Helicobacter pylori* virulence and interactions with antioxidant systems, vitamin C and phytochemicals[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6451. DOI: 10.3390/ijms21176451.

[收稿日期] 2025-06-12

[修回日期] 2025-11-10

[本文编辑] 党瑞山