

肿瘤代谢特点及其在肿瘤治疗中的应用进展

张城恺¹, 闫秋宇¹, 郝爽¹, 曹栩嘉¹, 王文², 刘正才^{3*}

¹空军军医大学基础医学院学员队, 陕西 西安

²空军军医大学唐都医院放射科, 陕西 西安

³空军军医大学西京医院综合外科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年5月26日; 录用日期: 2024年6月21日; 发布日期: 2024年6月27日

摘要

代谢重编程(metabolic reprogramming)是肿瘤的特征之一。本文针对肿瘤细胞中糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢、核苷酸代谢四种代谢类型进行综述。同时, 我们阐述了特殊代谢产物在肿瘤中的变化及其调控机制, 以更深刻地认识肿瘤的代谢特点及其在肿瘤治疗中的研究进展。

关键词

肿瘤代谢, 肿瘤糖酵解, 谷氨酰胺依赖

The Characteristics of Tumor Metabolism and Its Application Progress in Tumor Therapy

Chengkai Zhang¹, Qiuyu Yan¹, Shuang Hao¹, Xujia Cao¹, Wen Wang², Zhengcai Liu^{3*}

¹Cadets of Basic Medical School of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

²Radiology Department, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

³Department of General Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: May 26th, 2024; accepted: Jun. 21st, 2024; published: Jun. 27th, 2024

Abstract

Metabolic reprogramming is one of the characteristics of tumors. In this paper, four metabolic types of glucose metabolism, lipid metabolism, amino acid metabolism and nucleotide metabolism in tumor cells were reviewed. At the same time, we discussed the changes of special metabolites in

*通讯作者。

文章引用: 张城恺, 闫秋宇, 郝爽, 曹栩嘉, 王文, 刘正才. 肿瘤代谢特点及其在肿瘤治疗中的应用进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 931-939. DOI: 10.12677/acm.2024.1461863

tumor and their regulatory mechanisms in order to further understand the characteristics of tumor metabolism and the research progress in tumor therapy.

Keywords

Tumor Metabolism, Tumor Glycolysis, Glutamine Dependence

Copyright © 2024 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

肿瘤的发生发展中会发生一系列生物化学转变, 增强肿瘤的增殖能力、抵抗肿瘤细胞的死亡、激活组织浸润等, 氨基酸、葡萄糖、脂质等代谢物的重编程在肿瘤生物化学转变的过程中十分重要。因此, 对这些代谢物的分析和调控机制进行深入了解, 对肿瘤治疗有着十分重要的意义[1]。

2. 肿瘤细胞糖代谢

很多研究表明, 肿瘤细胞的能量代谢通常以有氧糖酵解(Warburg 效应)为主[2]。糖酵解途径由多个步骤组成, 其中3个是不可逆反应, 即己糖激酶(hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶(phospho fructo kinase, PFK)、丙酮酸激酶 M1/2 (pyruvate kinase, PKM1/2)催化反应[3]。HK 是糖酵解的第一个限速酶。葡萄糖通过葡萄糖转运蛋白(glucose transporter protein type, GLUT)进入细胞, HK 将其磷酸化形成 6-磷酸葡萄糖。靶向抑制糖酵解代谢过程中的关键酶, 可以抑制糖酵解途径, 从而抑制肿瘤细胞的生长。

2.1. 有氧糖酵解(Warburg 效应)是肿瘤的重要特点

Warburg 效应是由德国生物化学家 Otto Heinrich Warburg 在 1924 年提出的, 即癌细胞与正常细胞的能量来源不同造成癌细胞生长速度明显比正常细胞快。同时, 由于癌细胞更加倾向于糖酵解, 因此, 糖酵解对癌细胞的发生发展有着一定的影响。糖酵解中主要存在两种限速酶: HK 和 PFK。

HK 是糖酵解的第一个限速酶, 对肿瘤代谢十分重要。有学者利用鼠肝癌细胞系 AS-30D 进行研究, 结果显示 HKII 基因的复制数量明显高于正常细胞[4]。此外, 通过对限制片段长度的多态性进行分析, 发现 HKII 基因并没有出现重排, 这就表示基因数量的增加需要建立在原基因的稳定扩增上。在肿瘤之中的表达与其基因的甲基化程度也存在一定的关系, 即甲基化程度越高, HKII 表达越低[5]。

PFK 是糖酵解中最为重要的限速酶。TAp73 可以转录调控人肝脏磷酸果糖激酶(Recombinant Phosphofructokinase Liver, PFKL)的表达, 提高肿瘤细胞糖酵解的活性, 加快乳酸的分泌, 进而推动 Warburg 效应[6]。PFK 的激活会增加 ATP 合成, 使肿瘤具备较强的抗氧化能力, 机体内 TAp73 缺失时, PFK 在体内的激活过程可恢复成瘤能力[6]。另外, PFK 可以调节 PI3K/AKT 信号通路, 进而调控糖酵解过程; O-乙酰氨基葡萄糖转移酶(O-linked N-acetylglucosamine transferase, OGT)是细胞内一种蛋白质翻译后修饰酶, 糖基化 PFK 酶中的第 529 位丝氨酸, 加快葡萄糖代谢向 PPP 代谢的转换, 促进肿瘤细胞的选择性生长。

丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)能够催化高能磷酸化合物磷酸烯醇式丙酮酸发生底物水平磷酸化产生腺嘌呤核苷三磷酸(Adenosine triphosphate, ATP)和丙酮酸, 同时在糖酵解过程中, 丙酮酸激酶也是关键的限速酶[7]。PK 有 M 型和 L 型两种同工酶, 其中 PKM2 酶在肿瘤细胞中活性较低, 导致磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)及其他中间代谢产物无法及时发生反应而出现累积, 进入其他代谢途径能

够产生生物大分子和 NADPH 等维持细胞快速增殖[8]。此外,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase A, LDHA)在肿瘤组织中高表达,能促进丙酮酸转化为乳酸,可以明显地抑制肿瘤细胞的增殖和提供能量[9],减少了肿瘤细胞的侵袭[7]。抑癌基因 Kruppel4 样因子(Kruppel-like factor 4, KLF4)可下调 LDHA 基因的表达水平[8],而叉头盒蛋白 M1 (forkhead box protein M1, FOXM1)对 LDHA 的表达起正向促进作用,在癌细胞上体现为增殖和转移水平的提高[10]。人表皮生长因子 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)能使乳腺癌细胞发生凋亡、侵袭、转移等[11],类似作用还有原癌基因酪氨酸激酶(Src)。LDHA 中的第五个赖氨酸经过乙酰化修饰,酶活力下降,转移到溶酶体中,发生降解。目前,对糖酵解的研究已经很深入了,不仅是肿瘤细胞中的糖酵解发生了异常变化,而且 T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞也发生了糖代谢的变化。

2.2. 肿瘤 PPP 代谢增强

磷酸戊糖途径(Pentose Phosphate Path, PPP)是葡萄糖进行代谢的有效途径。葡萄糖被转化为 5-磷酸核糖,参与到糖酵解和 DNA 合成中,所有中间产物都是磷酸酯,生产多种产物以应对不同的需求。

目前临床学者对 PPP 代谢途径所开展的研究主要是以葡萄糖六磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase, G6PD)和六磷酸葡萄糖酸脱氢酶(6PGD)为切入点。G6PD 通过调节核糖-5-磷酸(R-5-P)和还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的生成,参与核苷酸和脂质的生物合成、维持氧化还原的动态平衡。G6PD 为肿瘤细胞提供 NADPH 以维持细胞内氧化还原平衡和脂类合成,并为核苷酸的生成提供 R-5-P,在肿瘤的增殖、分化、凋亡中起到了重要作用。在转羟乙醛酶(transketolase, TKT)的作用下,核酮糖-5-磷酸(Ribulose 5-phosphate, R5P)转化为甘油醛-3-磷酸(Glyceraldehyde 3-phosphate, G3P)和果糖-6-磷酸(fructose-6-phosphate, F6P),F6P 通过糖异生途径合成 G6PD [10]。G6PD 还具有保护生物有机体免受氧化损伤,这一作用机制主要取决于细胞 NADPH,而 NADPH 的水平可以通过提高 G6PD 酶活性来加以提升,同时也可有效预防 ROS 的损伤程度。组蛋白乙酰转移酶乙酰化 G6PD 可有效预防二聚体的生成,从而降低 G6PD 活性;相反,去乙酰化酶 Sirt2 可以对 G6PD 去乙酰化加以诱导,使其被激活,从而使 PPP 代谢被激活,形成 NADPH [12]。Sirt5 是调节因子催化 G6PD 的戊二酰化以增加其酶活性,敲除或者降低 Sirt5 表达,可降低 G6PD 酶的活性,导致 NADPH 和 GSH 水平降低,最终增加细胞对氧化应激的敏感性。p53 是一种抑癌基因,与 G6PD 相互作用,通过抑制 G6PD 二聚体的形成来抑制 p53 酶活性,从而抑制 PPP 代谢通路。

6PGD 在结肠癌、直肠癌、宫颈上皮内肿瘤、甲状腺肿瘤、肺癌等肿瘤细胞中高表达,是 PPP 代谢途径中的氧化还原酶,催化 6PG 脱羧形成 R5P,最终形成 NADPH。苹果酸酶 1 (malic enzyme 1, ME1)可以与 6PGD 相互作用形成异源二聚体,6PGD 同源二聚体具有酶活性,可模拟 6PGD 的功能来发挥作用[13]。二氢硫辛酰胺 S-乙酰转移酶(dihydrolipoamidetransferase, DLAT)和乙酰辅酶 A 乙酰转移酶(Recombinant Acetyl Coenzyme A Acetyltransferase 2, ACAT2)可以作为一种乙酰转移酶来催化 6PGD 的乙酰化,增加 6PGD 活性,无法显著减弱过表达肿瘤细胞的生长繁殖。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)可以催化 6PGD 的脱乙酰化,降低 6PGD 的活性[14]。

3. 肿瘤细胞氨基酸代谢

氨基酸在肿瘤代谢中发挥着十分重要的作用,它的作用是为肿瘤细胞提供充足的营养,参与肿瘤免疫调控。另外,氨基酸还具有氧化还原功能、能量调控、维持内稳态等功能,因此,氨基酸代谢在肿瘤治疗中深受关注。在肿瘤的发生发展中,出现肿瘤细胞异常增殖,需要大量的营养物质来维持其生长,同时还需要逃避来源于宿主免疫系统的攻击,在这种过程中肿瘤细胞都是利用其自身独特的代谢方式来

完成的。肿瘤的各种生物合成途径都会涉及支链氨基酸，并将支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[15]。

在肿瘤细胞中，除必需氨基酸外，许多非必需氨基酸也需要外源性补充。氨基酸可以通过刺激一系列信号激活 mTOR，保证蛋白质、核酸和脂质的合成。临床上已明确的是亮氨酸和精氨酸可以激活 mTOR；此外，许多氨基酸转运蛋白也参与了 mTOR 信号传导，使得氨基酸与 mTOR 之间的关系更加复杂[16]。

研究表明，氨基酸的存在对 mTOR 在细胞中的定位有着一定的影响[17]。在细胞中不存在氨基酸的情况下，mTOR 广泛分布于细胞质中。然而，在添加氨基酸后，mTOR 可以迅速定位于溶酶体表面，并与小 G 蛋白 Rheb 结合。然而，Rheb 敲除小鼠的 mTOR 可能仍保留氨基酸敏感性，这表明除了 Rheb 之外，氨基酸仍可能以其他方式刺激下游 mTOR 信号。通过生化和遗传方法的选择表明，小 GTP 蛋白 Rag 作为一种重要的蛋白介质，其作用在于促使氨基充分激活 mTOR，在 Rag 缺失的情况下，mTOR 不能存在于溶酶体中[18]。

3.1. 肿瘤细胞的谷氨酰胺依赖(Glutamine Addiction)

谷氨酰胺是一种摄取量较大的非必需氨基酸，参与许多生物反应，包括能量产生、大分子合成和信号转导。谷氨酰胺可以用来合成核苷酸、脂质、谷氨酸，谷氨酸可以转化成为 α -酮戊二酸的中间代谢物，还原谷胱甘肽，进而对氧化应激产生抑制，维持线粒体的完整性，促进增殖细胞的存活[19]。许多癌细胞需要外源性补充谷氨酰胺来维持依赖谷氨酰胺进行的增殖。

Lobo C 等[20]用反义 DNA 干预 GA 神经节脑苷脂(Gangliosides, GA)表达，并与 GA 基因的 mRNA 进行结合，最终形成一种杂交分子，阻碍其前体剪接和翻译，同时，也可以将肿瘤细胞内谷氨酰胺酵解的发生加以阻断，在研究中选择 Ehrlich 腹水肿瘤细胞作为对象，使用谷氨酰胺酶反义片段(0.28 kb)的 pcDNA3 载体转染，结果显示，肿瘤细胞的生长率和扩散效率均有下降。实验结果显示，通过反义转染细胞可以逆转突变表型，而谷氨酰胺酶在细胞转化过程中的重要作用，这也为肿瘤基因治疗提供了一条新的途径。

3.2. 肿瘤细胞天冬氨酸/天冬酰胺合成代谢增强

天冬氨酸与天冬酰胺是非必需氨基酸，穿透细胞膜的能力较差，因此依赖于体内的生物合成[21]。天冬氨酸的合成底物为草酰乙酸，辅助因子为由谷氨酸生产 α -酮戊二酸过程中所产生的氨基，催化酶为天冬酰胺合成酶(Asparagine synthetase, ASN)，因此，机体内天冬氨酸和天冬酰胺需要借助谷氨酰胺及谷氨酸代谢来合成。研究发现，发生突变的鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)可以对谷草转氨酶 1 (Glutamate Oxaloacetate Transaminase 1, GOT1)产生一定的影响，以促进天冬氨酸转化为草酰乙酸，从而改变谷氨酸的代谢通量[22]。对于肿瘤细胞而言，天冬酰胺会抑制其凋亡，因此，天冬酰胺合成酶与肿瘤的发生发展可能存在着密切的关系[23]。在急性髓系白血病患者中，肿瘤细胞不能合成天冬酰胺，但正常细胞可以正常合成。因此，L-天冬酰胺酶作为药物在循环系统中降解天冬酰胺以杀死癌细胞。

靶向治疗和免疫治疗是 21 世纪肿瘤治疗的新型手段，近年的临床实践显示肺癌的靶向治疗和免疫治疗均可获得较为满意的效果。天冬氨酸 β -羟化酶(aspartate β -hydroxylase, ASPH)呈高表达并与肿瘤的进展相关 ASPH 抑制剂在治疗肝癌、胆管癌、胰腺癌的研究已取得了初步成果，极有可能成为肿瘤治疗的新靶点。但国内外关于 ASPH 在肺癌中的作用研究均较少，尚需进一步深入探讨。此外，ASPH 在肿瘤发生发展中的具体作用机制也仍需进一步阐明，以将其用于抗肿瘤治疗，使更多的患者获益。

4. 肿瘤细胞脂质合成代谢

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物质。恶性肿瘤中的脂肪酸代谢如今也提到公众面前,不断有研究证据表明肿瘤细胞在脂质代谢表现出特定改变,如 KINLAW [24]等发现,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会对肿瘤细胞产生一定的影响。YI 等[25]研究发现了脂质代谢的另一些改变都密切参与肿瘤干细胞的产生和其干性特征的维持。

4.1. 肿瘤脂肪酸合成代谢

乙酰辅酶 A 是脂肪酸合成的重要代谢前体,糖酵解形成的丙酮酸进入三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle), 中间体柠檬酸穿过线粒体膜进入细胞质,在柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)的催化下被裂解成草酰乙酸和乙酰辅酶 A。乙酰辅酶 A 在 ACC 的催化之后将会形成丙二酰辅酶 A,七个丙二酰辅酶 A 分子和一个母体乙酰辅酶 A 分子,经过脂肪酸合成酶基因(Fatty acid synthase, FASN)催化,反复聚合而形成软脂酸,之后在经过延长及去饱和化,衍生出多种长度及饱和度不同的脂肪酸分子。

ATP 柠檬酸裂解酶是脂肪酸从头合成的一个限速酶。在多种肿瘤细胞中, ACLY 表达均会上调,例如乳腺癌、结肠癌等,其过表达会加快肿瘤细胞的生长[26]。植物乙酰辅酶 A 羧化酶(Acetyl CoA carboxylase, ACC)主要有两种,分别为 ACC1 和 ACC2。ACC1 是脂肪酸从头合成的限速酶,存在于细胞质中,由其催化生成的丙二酰辅酶 A,可以在脂肪酸的合成发挥作用,通过抑制 ACC1 产生可以减缓肿瘤细胞的增殖[27]。此外,各种癌症中 FASN 水平升高导致脂肪酸合成增加,这通常与癌症预后不良密切相关[28]。一项针对乳腺癌的研究发现,与未抑制 FASN 表达的肿瘤细胞相比,抑制 FASN 表达的肿瘤细胞的迁移受到明显抑制[29]。另有研究发现,在 218 例乳腺癌病例中,FASN 阴性组和 FASN 阳性组的乳腺癌患者占比分别为 70.4%和 84.2%,推测 FASN 阳性表达与癌症复发转移显著相关[30]。当 FASN 被抑制时,不饱和脂肪酸以及饱和脂肪酸的水平降低,且细胞迁移被抑制,表明 FASN 可通过调节特定脂肪酸的水平参与肿瘤的发生和发展[29]。当肿瘤细胞从增殖状态转变为迁移状态时脂肪酸的吸收或膜脂中特定脂肪酸的选择性释放可能有助于形成促进细胞迁移和侵袭的信号分子[31]。由此可见,FASN 高表达可以促进肿瘤细胞的迁移和侵袭。

4.2. 肿瘤细胞的胆固醇代谢

胆固醇是膜的重要成分,在维持脂双层的流动性、形成脂筏、参与信号转导等方面起着重要作用。甲羟戊酸途径((Mevalonate pathway, MP)是胆固醇合成的重要方式,和胆固醇在前列腺癌中的过度积累有关[32]。此外,该途径形成的代谢物还可作为异戊基供体进行蛋白质的异戊基化,许多信号蛋白的活性,如 Ras、Rho、cdc42 等,都依赖于异戊基化。

甲羟戊酸途径首先进行缩合反应生成 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (DL-3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL),底物是乙酰辅酶 A 和乙酰乙酰辅酶 A。第二步是整个甾醇合成中重要的限速步骤,HMG-CoA 发生还原反应,产物是甲羟戊酸[33]。HMG-CoA 还原酶的活性受到严格调控,AMP 依赖的蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)可以使 HMG-CoA 还原酶发生磷酸化,从而将其灭活。胆固醇调节元件结合蛋白(Sterol-regulatory element binding proteins, SREBP)在 MP 途径中也发挥重要作用,主要表现在可以激活大多数主要酶[34]。上游的肿瘤抑制因子 pRb 对 MP 途径的调控在甲状腺癌中发挥着重要作用,具体过程是 pRb 在 SREBP 转录水平发挥调控作用进一步来实现对 MP 途径之中很多关键酶基因表达水平的调控。此外,在甲羟戊酸途径中,某些代谢酶基因的启动子可与突变的 p53 和 SREBP 二者同时结合,可提高其表达[35]。

肿瘤细胞合成胆固醇的途径中存在多个潜在的抑制性靶点，目前临床已经对胆固醇合成相关蛋白的治疗药物进行了研究。其中，他汀类药物可以通过对细胞膜的完整性进行破坏来发挥抗肿瘤作用。他汀类药物是目前最为常见的一种降胆固醇药物，同时也是肿瘤尤其是乳腺癌临床研究中使用的最广泛的胆固醇代谢靶向药物。

5. 肿瘤细胞核苷酸代谢

核苷酸包括嘧啶碱、核糖或脱氧核糖、磷酸等[36]。在合成嘌呤和嘧啶核苷酸时，必须要通过磷酸戊糖通路，才能得到磷酸二氢钾，而磷酸二氢钾是从葡萄糖转化为核糖的唯一方法。

天冬氨酸、谷氨酰胺和碳酸氢盐是由氨甲酰磷酸合酶产生的嘧啶环，在双清乳清酸酯脱氢酶的催化下与 5-磷酸核糖(5-phosphoribosyl α -pyrophosphate, 5-PRPP)发生反应，产生乳清酸-核苷酸，从而在尿苷酸合成酶的作用之下产生尿苷酸[37]。

与嘧啶不同，嘌呤是在激活的 PRPP 上直接合成的，经过多种作用后，将其转变为次黄嘌呤核苷酸(hypoxanthine nucleotide, IMP) [38]。这一工艺采用了二氧化碳、谷氨酰胺、阿斯巴甜、甘氨酸等，将 IMP 转化为腺嘌呤核苷酸(Vitamin B8, AMP)、鸟嘌呤核苷酸(guanylate, GMP)，然后再经过核酸激酶转化为腺嘌呤核苷三磷酸(Adenosine triphosphate, ATP)、三磷酸鸟苷(Guanosine triphosphate, GTP)。此工艺需要的 NADPH 大部分来源于 PPP 的氧化分支[39]。

核苷酸合成过程中所需要的底物主要来源于糖酵解、PPP、丝氨酸-甘氨酸途径、TCA 循环以及由转谷氨酰胺酶反应提供的碳和氮前体，如天冬氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、甘氨酸和 CO₂ [40]。因而，在调控肿瘤细胞代谢路径时，往往会导致其代谢路径的改变。比如，在代谢过程中，碳流动转化可能引起一个不正常的核苷酸。调控碳流量进入单一碳代谢的机理，其本质是由丝氨酸诱发的丙酮酸激酶 2 (Pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2)变构活化。PKM2 在增殖细胞的表达较高，但 PKM2 的酶活力较丙酮酸激酶 M1 (Pyruvate kinase M1, PKM1)低，从而使磷酸烯醇丙酮酸(Phosphoenolpyruvic acid, PEP)的转化率下降，从而促进了 PPP 水平的提高和丝氨酸的合成。同时，丝氨酸的升高又会导致酶的异构化，导致 PKM2 的活力增强，进而降低了合成丝氨酸时的碳流，最终降低核苷酸的合成。此外，在尿素循环过程中，由于体内的代谢酶精氨酸琥珀酸合成酶(argininosuccinate synthetase, ASS1)活性下降，使嘧啶的合成基质中的天冬氨酸积累，从而提高了嘧啶的合成，加速了癌细胞的增殖[41]。

在 mTORC1 的信号途径中，嘌呤和嘧啶可以通过转录及转译来完成合成。例如，活化 mTORC1 可以加速由核糖体蛋白 S6 激酶 1 (ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1)磷酸化的嘌呤形成，这一过程最终催化了三个嘧啶的合成[42] [43] [44]。由 S6K1 调控的肉桂醇脱氢酶(Cinnamyl-Alcohol Dhydrogenase, CAD)磷酸化过程，可有效增强 mTORC1 信号通路的活力[45]。2016 年，Manning 等[46]研究表明，胸腺基质细胞(thymic stromal cell, TSC)的缺乏将会激活 mTORC1。通过构建老鼠模型来开展研究发现，次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(inosine-5'-monophosphate dehydrogenase, IMPDH)抑制剂能有效地控制癌细胞，而增强 mTORC1 的活化作用。此外，mTORC1 的活化还可以调节各种糖类及蛋白的代谢，从而生成嘌呤合成所需的基质，进一步加快嘌呤的合成。同时在嘌呤合成和 mTORC1 激活的过程中均有亚甲基四氢叶酸脱氢酶(2-Methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFD2)的参与。mTORC1 能够在 PPP 通路上对 NADPH 氧化枝发生作用，使其代谢发生改变，因此可以促进核苷酸的合成代谢。

6. 展望

目前针对肿瘤代谢重编程的靶向药物取得不错进展，LI [3]等的研究报告中，便重点讲解了通过改变代谢途径来治疗恶性肿瘤的新策略，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。

PLISZKA 等[47]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。OZCAN 等[48]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-26-二磷酸酶 3 的组合,能够抑制胰腺导管腺癌细胞的生长。

肿瘤调控机制的复杂性使目前针对肿瘤代谢临床上可应用的药物较少,此外,肿瘤预防及体外诊断也是临床上的热点话题。大多数代谢酶在肿瘤中都高表达,但这些代谢酶和癌症中间产物很少作为癌症治疗的标志物,如何实现两者的临床转化是一个十分重要的问题[49]。目前,对其核心问题的把握就在于如何使肿瘤细胞从氧化磷酸化转化为有氧糖酵解。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[50]。在日后的研究中,我们还需要对肿瘤细胞代谢的新通路进行深入研究,从不同肿瘤基因组发生突变的异质性来探究肿瘤代谢的治疗方案。

参考文献

- [1] 龙常春,唐思伟,程忠平. 肿瘤细胞能量代谢的特点及调控机制[J]. 医学综述, 2017, 23(3): 479-483.
- [2] 陆璐. 试论 Warburg 效应在肿瘤防治中的作用[J]. 东方药膳, 2021(6): 66.
- [3] Li, Z. and Zhang, H. (2015) Reprogramming of Glucose, Fatty Acid and Amino Acid Metabolism for Cancer Progression. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **73**, 377-392. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2070-4>
- [4] 维帕威·维萨瓦托尔, 贾萨达·萨卡尔库, 卡莫尔·波恩·朗格洛杰金达, 等. 移植前 AS-30D 肝癌细胞状态决定其移植后在大白鼠体内的生长周期[J]. 实验动物科学, 2003, 20(z1): 34.
- [5] Sebastian, S. and Kenkare, U.W. (1998) Expression of Two Type II-Like Tumor Hexokinase RNA Transcripts in Cancer Cell Lines. *Tumor Biology*, **19**, 253-260. <https://doi.org/10.1159/000030015>
- [6] Li, L., Li, L., Li, W., Chen, T., Zhao, L., et al. (2018) TAp73-Induced Phosphofructokinase-1 Transcription Promotes the Warburg Effect and Enhances Cell Proliferation. *Nature Communications*, **9**, Article No. 4683. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07127-8>
- [7] Xie, H., Hanai, J., Ren, J., Kats, L., Burgess, K., Bhargava, P., et al. (2014) Targeting Lactate Dehydrogenase: A Inhibits Tumorigenesis and Tumor Progression in Mouse Models of Lung Cancer and Impacts Tumor-Initiating Cells. *Cell Metabolism*, **19**, 795-809. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.003>
- [8] Shi, M., Cui, J., Du, J., Wei, D., Jia, Z., Zhang, J., et al. (2014) A Novel KLF4/LDHA Signaling Pathway Regulates Aerobic Glycolysis in and Progression of Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*, **20**, 4370-4380. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0186>
- [9] Fantin, V.R., St-Pierre, J. and Leder, P. (2006) Attenuation of LDH-A Expression Uncovers a Link between Glycolysis, Mitochondrial Physiology, and Tumor Maintenance. *Cancer Cell*, **9**, 425-434. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.04.023>
- [10] Cui, J., Shi, M., Xie, D., Wei, D., Jia, Z., Zheng, S., et al. (2014) FOXM1 Promotes the Warburg Effect and Pancreatic Cancer Progression via Transactivation of LDHA Expression. *Clinical Cancer Research*, **20**, 2595-2606. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-2407>
- [11] Jin, L., Chun, J., Pan, C., Alesi, G.N., Li, D., Magliocca, K.R., et al. (2017) Phosphorylation-Mediated Activation of LDHA Promotes Cancer Cell Invasion and Tumour Metastasis. *Oncogene*, **36**, 3797-3806. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.6>
- [12] 阮丹. 肿瘤代谢研究进展综述[J]. 医学信息(下旬刊), 2013, 26(8): 688-689. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1959.2013.08.899>
- [13] Yao, P., Sun, H., Xu, C., Chen, T., Zou, B., Jiang, P., et al. (2017) Evidence for a Direct Cross-Talk between Malic Enzyme and the Pentose Phosphate Pathway via Structural Interactions. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 17113-17120. <https://doi.org/10.1074/jbc.m117.810309>
- [14] Nóbrega-Pereira, S., Fernandez-Marcos, P.J., Briochio, T., Gomez-Cabrera, M.C., Salvador-Pascual, A., Flores, J.M., et al. (2016) G6PD Protects from Oxidative Damage and Improves Healthspan in Mice. *Nature Communications*, **7**, Article No. 10894. <https://doi.org/10.1038/ncomms10894>
- [15] Ananieva, E.A. and Wilkinson, A.C. (2018) Branched-Chain Amino Acid Metabolism in Cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, **21**, 64-70. <https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000430>

- [16] Wang, Y.P., Zhou, L.S., Zhao, Y.Z., Wang, S.W., Chen, L.L., Liu, L.X., *et al.* (2014) Regulation of G6PD Acetylation by KAT9/SIRT2 Modulates NADPH Homeostasis and Cell Survival during Oxidative Stress. *The EMBO Journal*, **33**, 1304-1320. <https://doi.org/10.1002/embj.201387224>
- [17] Sancak, Y., Peterson, T.R., Shaul, Y.D., Lindquist, R.A., Thoreen, C.C., Bar-Peled, L., *et al.* (2008) The Rag GTPases Bind Raptor and Mediate Amino Acid Signaling to mTORC1. *Science*, **320**, 1496-1501. <https://doi.org/10.1126/science.1157535>
- [18] Zhou, L., Wang, F., Sun, R., Chen, X., Zhang, M., Xu, Q., *et al.* (2016) SIRT5 Promotes IDH2 Desuccinylation and G6PD Deglutarylation to Enhance Cellular Antioxidant Defense. *EMBO Reports*, **17**, 811-822. <https://doi.org/10.15252/embr.201541643>
- [19] Jiang, P., Du, W., Wang, X., Mancuso, A., Gao, X., Wu, M., *et al.* (2011) P53 Regulates Biosynthesis through Direct Inactivation of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase. *Nature Cell Biology*, **13**, 310-316. <https://doi.org/10.1038/ncb2172>
- [20] Donadio, A.C., Lobo, C., Tosina, M., de la Rosa, V., Martín-Rufián, M., Campos-Sandoval, J.A., *et al.* (2007) Antisense Glutaminase Inhibition Modifies the O-GlcNAc Pattern and Flux through the Hexosamine Pathway in Breast Cancer Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, **103**, 800-811. <https://doi.org/10.1002/jcb.21449>
- [21] Du, W., Jiang, P., Mancuso, A., Stonestrom, A., Brewer, M.D., Minn, A.J., *et al.* (2013) TAp73 Enhances the Pentose Phosphate Pathway and Supports Cell Proliferation. *Nature Cell Biology*, **15**, 991-1000. <https://doi.org/10.1038/ncb2789>
- [22] 徐梦婕, 黄耀, 谢国然, 等. E2F1 与肿瘤代谢重编程的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(23): 3858-3860.
- [23] 徐钰, 宋捷, 项蓉蓉, 等. 氨基酸代谢在抗肿瘤领域的研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(2): 340-344.
- [24] Kinlaw, W.B., Baures, P.W., Lupien, L.E., Davis, W.L. and Kuemmerle, N.B. (2016) Fatty Acids and Breast Cancer: Make Them on Site or Have Them Delivered. *Journal of Cellular Physiology*, **231**, 2128-2141. <https://doi.org/10.1002/jcp.25332>
- [25] Yi, M., Li, J., Chen, S., Cai, J., Ban, Y., Peng, Q., *et al.* (2018) Emerging Role of Lipid Metabolism Alterations in Cancer Stem Cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0784-5>
- [26] 王琼, 伍勇彬. RNA 干扰 ACLY 表达对结肠癌 SW480 细胞周期、凋亡和 AKT 信号通路的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(1): 60-63.
- [27] Hunkeler, M., Hagmann, A., Stutfeld, E., Chami, M., Guri, Y., Stahlberg, H., *et al.* (2018) Structural Basis for Regulation of Human Acetyl-CoA Carboxylase. *Nature*, **558**, 470-474. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0201-4>
- [28] 黄嘉琦, 秦晓东, 薛红宇, 秦泽莲. 脂肪酸代谢改变与肿瘤发生、发展的关系[J]. 医学综述, 2023, 29(7): 1318-1323.
- [29] Xu, S., Chen, T., Dong, L., Li, T., Xue, H., Gao, B., *et al.* (2020) Fatty Acid Synthase Promotes Breast Cancer Metastasis by Mediating Changes in Fatty Acid Metabolism. *Oncology Letters*, **21**, Article No. 27. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12288>
- [30] Jiang, W., Xing, X., Zhang, C., Yi, L., Xu, W., Ou, J., *et al.* (2021) MET and FASN as Prognostic Biomarkers of Triple Negative Breast Cancer: A Systematic Evidence Landscape of Clinical Study. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 604801. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.604801>
- [31] Röhrig, F. and Schulze, A. (2016) The Multifaceted Roles of Fatty Acid Synthesis in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 732-749. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.89>
- [32] 罗湘建, 曹亚. 肿瘤能量代谢机制研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2011, 38(7): 585-592. <https://doi.org/10.3724/sp.j.1206.2010.00611>
- [33] Santos, C.R. and Schulze, A. (2012) Lipid Metabolism in Cancer. *The FEBS Journal*, **279**, 2610-2623. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08644.x>
- [34] Shamma, A., Takegami, Y., Miki, T., Kitajima, S., Noda, M., Obara, T., *et al.* (2009) Rb Regulates DNA Damage Response and Cellular Senescence through E2F-Dependent Suppression of N-Ras Isoprenylation. *Cancer Cell*, **15**, 255-269. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.03.001>
- [35] Freed-Pastor, W.A., Mizuno, H., Zhao, X., Langerød, A., Moon, S., Rodriguez-Barrueco, R., *et al.* (2012) Mutant P53 Disrupts Mammary Tissue Architecture via the Mevalonate Pathway. *Cell*, **148**, 244-258. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.12.017>
- [36] 王迪, 魏岚, 刘希, 等. 抗代谢类抗肿瘤药物对人肿瘤细胞中核苷酸代谢的影响[J]. 西北药学杂志, 2015(1): 59-65.

- [37] Cory, J. and Sato, A. (1983) Regulation of Ribonucleotide Reductase Activity in Mammalian Cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **53**, 257-266. <https://doi.org/10.1007/bf00225258>
- [38] 徐玲玲, 康丽峰, 刘高飞, 等. 嘌呤核苷磷酸化酶与嘧啶核苷磷酸化酶的融合表达及酶法合成嘌呤核苷类产物[J]. 生物加工过程, 2021, 19(1): 8-16.
- [39] Lane, A.N. and Fan, T.W. (2015) Regulation of Mammalian Nucleotide Metabolism and Biosynthesis. *Nucleic Acids Research*, **43**, 2466-2485. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv047>
- [40] 侯怡然, 李宝莉, 邢金良, 等. 肝癌代谢重编程研究及其临床应用进展[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019, 6(3): 295-300.
- [41] Frederiks, W.M., Vizan, P., Bosch, K.S., Vreeling-Sindelarová, H., Boren, J. and Cascante, M. (2008) Elevated Activity of the Oxidative and Non-Oxidative Pentose Phosphate Pathway in (Pre)neoplastic Lesions in Rat Liver. *International Journal of Experimental Pathology*, **89**, 232-240. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2008.00582.x>
- [42] Howell, J.J., Ricoult, S.J.H., Ben-Sahra, I. and Manning, B.D. (2013) A Growing Role for mTOR in Promoting Anabolic Metabolism. *Biochemical Society Transactions*, **41**, 906-912. <https://doi.org/10.1042/bst20130041>
- [43] Ben-Sahra, I., Howell, J.J., Asara, J.M. and Manning, B.D. (2013) Stimulation of De Novo Pyrimidine Synthesis by Growth Signaling through mTOR and S6K1. *Science*, **339**, 1323-1328. <https://doi.org/10.1126/science.1228792>
- [44] Robitaille, A.M., Christen, S., Shimobayashi, M., Cornu, M., Fava, L.L., Moes, S., *et al.* (2013) Quantitative Phosphoproteomics Reveal mTORC1 Activates De Novo Pyrimidine Synthesis. *Science*, **339**, 1320-1323. <https://doi.org/10.1126/science.1228771>
- [45] Valvezan, A.J., Turner, M., Belaid, A., Lam, H.C., Miller, S.K., McNamara, M.C., *et al.* (2017) mTORC1 Couples Nucleotide Synthesis to Nucleotide Demand Resulting in a Targetable Metabolic Vulnerability. *Cancer Cell*, **32**, 624-638.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.09.013>
- [46] Ben-Sahra, I., Hoxhaj, G., Ricoult, S.J.H., Asara, J.M. and Manning, B.D. (2016) mTORC1 Induces Purine Synthesis through Control of the Mitochondrial Tetrahydrofolate Cycle. *Science*, **351**, 728-733. <https://doi.org/10.1126/science.aad0489>
- [47] Pliszka, M. and Szablewski, L. (2021) Glucose Transporters as a Target for Anticancer Therapy. *Cancers*, **13**, Article No. 4184. <https://doi.org/10.3390/cancers13164184>
- [48] Ozcan, S.C., Mutlu, A., Altunok, T.H., *et al.* (2021) Simultaneous Inhibition of PFKFB3 and GLS1 Selectively Kills KRAS-Transformed Pancreatic Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **571**, 118-124.
- [49] 齐先梅, 罗娅, 王婧. 代谢重编程在肺动脉高压发病机制中的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(11): 2062-2071.
- [50] Gnocchi, D., Sabbà, C., Massimi, M. and Mazzocca, A. (2023) Metabolism as a New Avenue for Hepatocellular Carcinoma Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 3710. <https://doi.org/10.3390/ijms24043710>