

# 糖酵解重编程介导肿瘤放疗抵抗

赖铭楷, 张贵海\*

暨南大学珠海临床医学院(珠海市人民医院, 北京理工大学附属医院)肿瘤科, 广东 珠海

收稿日期: 2026年1月13日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月25日

## 摘要

放射治疗是肿瘤治疗的重要手段, 但肿瘤细胞可通过糖酵解重编程形成多层次的辐射防御网络, 导致放疗抵抗。本综述系统阐述了其核心机制: 糖酵解重编程通过增强DNA损伤修复、维持氧化还原稳态、酸化肿瘤微环境并诱导免疫抑制、维持肿瘤干细胞干性与代谢可塑性, 以及与细胞周期和自噬等过程交互作用, 共同促进肿瘤放疗抵抗。尽管靶向糖酵解在临床前研究中显示出放射增敏潜力, 但其临床转化仍面临代谢异质性等挑战。未来需深入解析相关调控网络, 发展选择性干预策略, 为克服放疗抵抗提供新方向。

## 关键词

糖酵解重编程, Warburg效应, 放疗抵抗, 放射增敏

# Glycolytic Reprogramming Mediated Tumor Radioresistance

Mingkai Lai, Guihai Zhang\*

Department of Medical Oncology, Zhuhai Clinical Medical College of Jinan University (Zhuhai People's Hospital, The Affiliated Hospital of Beijing Institute of Technology), Zhuhai Guangdong

Received: January 13, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 25, 2026

## Abstract

Radiation therapy is an important means of tumor treatment, but tumor cells can be reprogrammed by glycolysis to form a multi-level radiation defense network, which leads to radiation resistance. This review systematically expounds its core mechanism: glycolytic reprogramming promotes tumor radiotherapy resistance by enhancing DNA damage repair, maintaining redox homeostasis, acidifying tumor microenvironment and inducing immunosuppression, maintaining tumor stem cell dryness and metabolic plasticity, and interacting with cell cycle and autophagy. Although

\*通讯作者。

**targeted glycolysis shows radiosensitization potential in preclinical research, its clinical transformation still faces challenges such as metabolic heterogeneity. In the future, it is necessary to deeply analyze the relevant regulatory networks and develop selective intervention strategies to provide a new direction for overcoming radiotherapy resistance.**

## Keywords

**Glycolytic Reprogramming, Warburg Effect, Radiotherapy Resistance, Radiosensitization**

Copyright © 2026 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

放射治疗属于恶性肿瘤局部治疗主要手段之一, 超 50% 癌症患者治疗过程需接受放疗, 它通过电离辐射直接损伤肿瘤细胞 DNA 或者间接产生活性氧诱导细胞死亡, 进而达到控制肿瘤目的[1]。然而临床实践里普遍存在的肿瘤放疗抵抗现象, 是致使局部治疗失败、复发和预后不良核心原因, 这种抵抗可能源于肿瘤固有的内在抵抗特性, 也可能在放疗过程当中被诱导产生获得性抵抗[2], 其背后涉及 DNA 损伤修复能力增强等复杂生物学过程。

这几年来肿瘤代谢重编程情况尤其是能量代谢途径深刻改变被证实是驱动上述抵抗表型的关键枢纽, 其中最经典特征是“瓦博格效应”, 肿瘤细胞即便在氧气充足情况下也倾向通过糖酵解把葡萄糖转化为乳酸而非效率更高的线粒体氧化磷酸化[3] [4]。长久以来这一看似“低效”代谢方式被解释成快速提供生物合成前体来适应增殖需求, 然而越来越多证据表明增强的糖酵解流在应对治疗压力特别是辐射应激中扮演着比单纯支持生长更关键的角色[5]。

虽然糖酵解通路在驱动放疗抵抗方面的作用已获公认但具体调控网络仍待阐明, 它并非只是简单能量供应途径而是整合多个关键生物学过程, 像 DNA 损伤修复、氧化还原稳态维持、肿瘤微环境重塑及细胞周期调控等, 进而形成协同防御网络主动助力肿瘤细胞抵御辐射压力, 所以深入揭示糖酵解重编程驱动肿瘤放疗抵抗多维度核心机制, 对全面理解治疗失败根源以及识别新生物学靶点有根本性意义, 本综述意在系统阐述这一代谢轴在放疗抵抗中的多功能角色并剖析其内在分子联系, 以此为认知肿瘤放疗抵抗提供理论参考和新视角。

## 2. 糖酵解重编程与肿瘤放疗抵抗的核心机制

### 2.1. 增强 DNA 损伤修复能力

辐射诱导出来的 DNA 损伤有多种形式, 主要包括单链断裂(SSB)、双链断裂(DSB)、碱基与糖基损伤以及交联等情况, 在这些损伤形式里 DSB 因为具有高度致死的特性而被当作最严重的损伤类型, 此类损伤发生后会激活 DNA 损伤修复系统(DDR), 该系统会通过引起细胞周期阻滞并且启动修复过程的方式[6], 促使细胞从辐射造成的损伤当中恢复过来, DNA 修复主要依靠一系列酶促反应来达成, 其目的是恢复 DNA 结构并且维持基因组的完整性与稳定性, 这是细胞应对辐射以及化学物质等环境胁迫的基础条件, 对保障细胞正常生理功能起到关键作用, 主要的修复机制包含碱基切除修复、核苷酸切除修复、错配修复, 以及针对双链断裂的同源重组(HR)和非同源末端连接(NHEJ)等多种途径, 这些修复机制会协同响应不同类型的 DNA 损伤, 其中 HR、NHEJ 以及替代末端连接是细胞处理 DSB 的主要修复方式[7]。

诱导 DDR 这种情况是促使辐照癌细胞产生放射抗性的主要原因之一, 辐射杀伤肿瘤细胞的核心要点是诱导 DNA 损伤, 特别是难以修复的 DSB, 糖酵解重编程通过多层次多维度增强 DSB 修复效率是导致放疗抵抗的关键。

### 2.1.1. 提供 DNA 合成的原料

磷酸戊糖途径(PPP)是肿瘤细胞面对辐射压力产生抵抗性的关键代谢通路, 该途径会通过分解葡萄糖-6-磷酸(G6P)来产生 5-磷酸核糖与 NADPH, 这二者分别支持 DNA 修复与抗氧化防御进而增强细胞在辐射环境中的存活能力[8], 5-磷酸核糖作为核苷酸合成的戊糖前体可为 DNA 损伤修复提供必需的原料, 研究证实放疗抵抗的肿瘤细胞普遍呈现 PPP 通量上调并同步增强氧化还原平衡与 DNA 修复效率, 同时 NADPH 作为关键还原剂不仅维持细胞内抗氧化系统还将氧化型谷胱甘肽(GSSG)还原为还原型谷胱甘肽(GSH)以有效清除辐射诱导的活性氧(ROS)并缓解氧化应激损伤[9]。

对耐辐射奇球菌展开的研究进一步揭示了 PPP 对辐射抗性的必要性, 这种生物在标准培养条件下完全依靠 PPP 来代谢葡萄糖并表现出较强紫外线抵抗能力, 而添加锰离子( $Mn^{2+}$ )能够诱导 Embden-Meyerhof-Parnas 途径即糖酵解途径激活, 形成 PPP 与 EMP 约为 6:1 的分流并竞争消耗 G6P, 这会导致 DNA 修复前体 5-磷酸核糖的供应减少进而降低辐射抗性。这一结果明确了“Mn 诱导-EMP 启动-PPP 分流 - 修复底物不足 - 辐射敏感性升高”的代谢调控链路[10]。

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)作为 PPP 的起始与限速酶, 在氧化应激下活性迅速上调, 维持细胞质还原态。其活性与细胞抗辐射能力呈正相关。值得注意的是, GSH 耗竭可增加野生型细胞的辐射诱导凋亡, 但对 G6PD 缺陷细胞无影响, 提示 G6PD/PPP 途径具有独立于 GSH 系统的保护作用[11]。

磷酸戊糖途径里的另一个关键酶, 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶(6PGD)同样是 PPP 中的重要调控节点, 在表皮生长因子受体(EGFR)激活之后, Src 家族激酶 Fyn 能够磷酸化 6PGD 第 481 位酪氨酸(Y481), 以此增强它与  $NADP^+$  的亲合力进而提升酶活性与 PPP 通量, 这样做可以促进 NADPH 与 5-磷酸核糖生成, 从而增强肿瘤细胞的增殖、成瘤以及辐射抗性, 抑制 Y481 磷酸化能够显著削弱上述所提到的效应[12]。

PPP 会通过 G6PD 与 6PGD 等关键酶进行精密调控, 在维持氧化还原稳态以及支持 DNA 生物合成与修复方面发挥核心作用, 是肿瘤放疗抵抗的重要代谢基础, 不过肿瘤代谢网络具有一定复杂性, PPP 常常和糖酵解等途径相互作用, 并且其功能存在肿瘤类型及亚型的差异, 具体机制还需要进一步研究。

### 2.1.2. 代谢酶的非经典功能

早期研究已经给代谢状态和修复能力之间的关联提供了基础证据, Bhatt 等人借助化学试剂抑制呼吸链来诱导糖酵解, 证实升高的糖酵解通量能够同时增强非同源末端连接与同源重组通路, 直接建立起“瓦博格效应”和放疗抵抗的因果关系[13]。这一过程涉及代谢酶活性改变且直接或间接参与 DNA 损伤修复过程, 近年来的研究从多个层面揭示了它的复杂机制。

在胶质母细胞瘤(GBM)当中, 丙酮酸激酶 M2 (PKM2)在 DNA 损伤之后发挥着关键的桥梁作用, 其功能通过两个紧密关联的层面来实现, 首先 DNA 损伤诱导 PKM2 在第 222 位丝氨酸发生磷酸化, 该修饰是其与组蛋白伴侣 FACT 复合物结合所必需的, PKM2 (S222A)突变体无法与 FACT 结合导致 FACT 与  $\gamma$ H2AX 的相互作用减弱, 染色质  $\gamma$ H2AX 加载减少, 其次 PKM2 的酶活性产物丙酮酸能够直接结合至 FACT 复合物的 SSRP1 亚基, 从而进一步增强 FACT 与  $\gamma$ H2AX 的关联[14]。PKM2 一方面通过其磷酸化依赖性蛋白互作, 另一方面通过其代谢产物, 共同介导了糖酵解代谢与染色质 DNA 损伤应答之间的功能性偶联, 最终促进了修复进程。

在胰腺导管腺癌(PDAC)中, 在受到电离辐射(IR)后酪蛋白激酶 2 (CK2)被激活并磷酸化磷酸甘油酸激酶 1 (PGK1)的第 256 位丝氨酸(S256), 进而发挥蛋白激酶功能磷酸化染色质重塑蛋白 MORC2 第 711 位

丝氨酸(S711), 增强其 ATP 酶活性以促进染色质重塑及 DDR [15]。

除 PKM2 和 PGK1 外, 其他糖酵解酶也被发现具有直接的核内修复功能。醛缩酶 A (ALDOA) 在电离辐射后可易位至细胞核, 与  $\gamma$ -H2AX 共定位, 并通过直接激活 DNA 损伤感应激酶 DNA-PKcs 和 ATM 来促进 NHEJ 与 HR 修复[16]。磷酸甘油酸变位酶 1 (PGAM1) 则可通过结合并抑制 WIP1 磷酸酶来稳定 DNA 损伤信号, 同时稳定 HR 关键蛋白 CtIP 并维持核苷酸池, 从而促进高效 HR [17]。此外, 果糖-2,6-二磷酸酶 3 (PFKFB3) 能在 DNA 双链断裂后快速招募至损伤灶, 这种核重定位对于招募 HR 修复因子(如 BRCA1、RPA 和 RAD51)以及核糖核苷酸还原酶 M2 亚基(RRM2)至损伤位点至关重要[18]。这些发现共同表明, 糖酵解酶可通过多种直接机制参与 DNA 修复过程的调控。

先前的研究表明, 线粒体 DNA (mtDNA) 减少的细胞表现出有氧糖酵解的转换, 在结直肠癌中表现出更多的化疗抵抗[19], 线粒体功能异常可能作为上游事件引发代谢重编程并诱导放疗抵抗。研究表明, 线粒体复合物 I 缺陷的细胞中磷酸化丙酮酸脱氢酶(p-PDH)高表达并诱导放疗抵抗。其机制在于, 线粒体复合物 I 缺陷可通过 “[Ca<sup>2+</sup>] m-PDP1-PDH” 轴导致细胞核内 PDH 减少, 进而通过降低组蛋白乙酰化水平来促进 DDR。恢复复合物 I 关键组分 NDUFS1 则可逆转此过程[20], 这揭示了线粒体至细胞核的逆向信号在抵抗中的作用。

其次, 在黑色素瘤模型中发现, 放疗抵抗细胞中缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )表达上调, 驱动糖酵解。使用 HIF-1 $\alpha$  抑制剂 2-甲氧基雌二醇(2-MeOE2)下调其下游靶点丙酮酸脱氢酶激酶 1 (PDK1)可抑制糖酵解、增加辐射诱导的 DNA 损伤与细胞凋亡从而逆转放疗抵抗, 进一步研究使用 PDK1 抑制剂二氯乙酸 (DCA)进行验证, 发现单独抑制 PDK1 也能产生类似作用[21]。该研究揭示了“HIF-1 $\alpha$ /PDK1/糖酵解”轴的核心作用。

总之, 糖酵解通路中的多个关键酶以及相关的代谢调控节点(如 HIF-1 $\alpha$ /PDK1、线粒体复合物 I-PDH 轴)通过非代谢功能直接参与调控 DDR, 是肿瘤产生放疗抵抗的重要机制。

### 2.1.3. 代谢产物调控 DNA 损伤修复

糖酵解途径的改变对调节 DNA 损伤反应起着至关重要作用, 它的代谢产物能直接影响 DNA 修复机制的活性, 乳酸作为糖酵解的其中一种产物, 已从单纯的代谢废物转变为重要调控分子, 通过介导蛋白质乳酸化修饰在肿瘤 DNA 损伤修复与治疗抵抗中发挥核心作用, 近期一系列研究揭示了这一过程的关键机制与治疗潜力, 研究表明肿瘤细胞内高水平的乳酸可作为底物直接驱动 DNA 修复关键蛋白的翻译后修饰, 在 HR 过程中乳酸促使 NBS1 蛋白在 K388 位点发生乳酸化, 此修饰由 TIP60 “写入”、HDAC3 “擦除”, 对稳定 MRE11-RAD50-NBS1 (MRN)复合物及招募修复因子至 DNA 双链断裂处至关重要, 临床证据显示该修饰水平与化疗不良预后相关[22]。在 GBM 干细胞中 ALDH1A3-PKM2 互作加剧了糖酵解和乳酸生成, 进而导致单链断裂修复蛋白 XRCC1 在 K247 位点乳酸化, 增强其核转位与修复活性从而介导放疗抵抗。此外, 辐射诱导的 TAB182 蛋白可通过上调乳酸脱氢酶 A (LDHA)转录进一步增加乳酸产生[23], 形成放疗抵抗的代谢正向反馈环路。

丙酮酸与 DNA 损伤的关联是当前研究的前沿领域, 并已揭示出一些有趣的联系。它被证明以各种方式在调节细胞对 DNA 损伤的反应中发挥作用。丙酮酸可直接结合组蛋白伴侣 FACT 复合物的 SSRP1 亚基, 增强 FACT 与 DNA 损伤标记  $\gamma$ H2AX 的相互作用, 从而促进  $\gamma$ H2AX 在染色质损伤位点的有效加载 [14], 此为启动后续修复过程的关键步骤。该机制揭示了糖酵解代谢物可直接影响染色质层面的表观遗传调控。另一方面, 研究显示 DNA 双链断裂(DSB)修复过程中, 局部染色质松弛依赖迅速的组蛋白乙酰化, 此过程需要大量乙酰辅酶 A 供应。在损伤局部, 丙酮酸脱氢酶复合体的 E1 $\alpha$  亚基(PDHE1 $\alpha$ )催化丙酮酸代谢产生乙酰辅酶 A, 进而支持断裂位点周围的组蛋白乙酰化, 促进染色质开放, 便于 53BP1、BRCA1 等

修复因子的募集[24], 这是 DNA 损伤修复关键阶段支持局部染色质乙酰化的关键步骤。最终导致肿瘤细胞的放疗抵抗增强。

DNA 修复这个过程是高度消耗能量的, 糖酵解不但能提供 ATP 还会生成  $\text{NAD}^+$ , 大量研究工作都强调了  $\text{NAD}^+$  在 DNA 损伤修复复杂机制里有关键作用[25], 特别是作为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP1)这样的关键底物, PARP 家族酶会利用  $\text{NAD}^+$  催化多聚 ADP 核糖基化反应, 把 ADP-核糖单元转移到靶蛋白如组蛋白及染色质相关蛋白上, 进而在 DNA 损伤位点形成多聚 ADP 核糖链[26], 这一修饰过程作为重要信号机制能促进 DNA 修复蛋白招募并调节其功能, 从而显著提升 DNA 修复的效率与准确性, 研究显示抑制糖酵解会引起细胞内  $\text{NAD}^+$  耗竭, 从而损害 PARP1 介导的 DNA 单链断裂修复能力, 进一步凸显了糖酵解- $\text{NAD}^+$  轴在维持基因组稳定性中的关键作用。

## 2.2. 维持氧化还原稳态

辐射会通过“水辐射分解”这种方式产生大量活性氧(ROS), 而 ROS 的过度积累属于导致细胞死亡的重要机制, 糖酵解重编程能够帮助肿瘤细胞建立起强大的抗氧化防御体系。

### 2.2.1. 减少 ROS 的“生产”

在生理条件的环境下细胞主要依靠线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)来产生 ATP, 与之相反的是在糖酵解重编程的过程中即便有充足氧气供应 ATP 的生成也转向了糖酵解, 这种现象被称作瓦博格效应且常在肿瘤细胞当中被观察到, 线粒体 OXPHOS 的减少属于糖酵解重编程的一个重要方面, 有相关证据表明在肿瘤细胞里面 OXPHOS 活性通常会显著降低, 因为线粒体电子传递链是细胞内 ROS 的主要来源所以降低 OXPHOS 活性能够直接减少线粒体 ROS (mtROS) 的产生[27], 这在许多放疗抵抗细胞系比如胶质母细胞瘤、结直肠癌、肝癌当中得到了证实它们表现出线粒体膜电位降低以及耗氧率下降[19][20][28]。在胶质母细胞瘤中, 辐射可诱导 DYRK3 表达, 后者通过磷酸化 PRAS40 激活 mTORC1 并促进 DRP1 介导的线粒体分裂, 维持糖酵解代谢; 抑制 DYRK3 则能逆转这一过程, 增强 OXPHOS 并削弱细胞侵袭能力[29]。类似地, 在高级别胶质瘤中, 通过使用丙酮酸脱氢酶激酶(PDKs)抑制剂二氯乙酸(DCA)以激活 OXPHOS [30], 也被证明具有放射增敏潜力。

### 2.2.2. 增强 ROS 的“清除”

辐射会通过诱导 ROS 来造成细胞损伤。“瓦博格效应”一方面能通过激活 PPP 来增加抗氧化防御系统重要组成部分 NADPH 的产生, 另一方面又能通过限制电子传递链来减少 ROS 的产生。NADPH 作为关键还原剂可将 GSSG 还原为 GSH, 以此来有效清除辐射诱导产生的 ROS 并缓解氧化应激损伤。在这样的背景之下, 偏向糖酵解的癌细胞可能会通过改善氧化还原稳态以及降低氧化还原压力在放疗抵抗方面具有一定优势。多项研究系统揭示了不同信号通路及代谢重编程是如何通过促进 NADPH 生成以及 GSH 稳态, 进而增强癌细胞抗氧化防御并导致放疗抵抗的分子机制[31]。

放疗能够促进 GBM 细胞对葡萄糖进行摄取, 并且会将代谢流引导至磷酸戊糖途径 PPP, 这样做能增强抗氧化能力来支持细胞存活, 这个过程是受到丙酮酸激酶 M2 (PKM2) 调控的, 研究进一步证实, 药理激活 PKM2 可以逆转由辐射所引起的代谢重塑, 还在实验模型当中表现出了放射增敏效果[32]。在胰腺导管腺癌(PDAC)模型中, 获得性放疗抵抗细胞呈现出显著的代谢重编程, 其特点是 PPP 通量增强同时 GSH 水平升高。使用 PPP 抑制剂 6-氨基烟酰胺(6-AN)可有效逆转这种放疗抵抗表型[33]。

研究发现, 泛素 C 端水解酶-L1 (UCHL1) 可通过稳定缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 上调 HIF-1 转录活性, 进而驱动碳水化合物代谢重编程, 特异性增强磷酸戊糖途径(PPP)通量, 使 NADPH 水平增加, 最终以 HIF-1 $\alpha$  依赖的方式提高 GSH 含量并诱导放疗抵抗表型[34], 确立了“UCHL1-HIF-1 $\alpha$ -PPP-GSH”调控轴。

p53 在氧化应激状况下对代谢底物利用的调控作用较为关键, 研究显示在葡萄糖剥夺和活性氧压力

环境中, 有功能性 p53 的癌细胞能通过上调谷氨酰胺酶 2 (GLS2) 来增强谷氨酰胺代谢, 以此维持 NADPH 与 GSH 的再生能力和氧化还原稳态, 然而 p53 缺陷细胞会出现代谢适应性方面的缺陷, 对氧化应激会更加敏感[35], PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活也和放疗抵抗存在关联, 机制研究表明抑制该通路可借助分子伴侣介导的自噬途径降解 PPP 关键限速酶 G6PD, 使得 NADPH 及其下游产物 GSH 合成减少, 进而削弱细胞的抗氧化能力并增敏放疗[36]。

除了 PPP 之外其他代谢酶像胞质苹果酸酶 ME1 [37] 和异柠檬酸脱氢酶 2 IDH2 [38] 也是 NADPH 的重要来源。这些酶过度表达和肿瘤侵袭性以及放疗抵抗存在关联, 抑制它们的活性能够降低 NADPH 水平并增加放射敏感性, 另外, 辐射可激活以 NRF2 和 HIF-1 $\alpha$  为核心的抗氧化转录程序[39]。NRF2 调控包括 G6PD、xCT、GSH 合成酶在内的一系列抗氧化基因[40], HIF-1 $\alpha$  不仅诱导糖酵解酶还能上调 PPP 中转酮醇酶样蛋白 1 进一步增强 NADPH 产生[41], 这两个通路和糖酵解激活形成正反馈环路共同构筑抵抗氧化应激的防线。

### 2.3. 重塑肿瘤微环境

肿瘤微环境(TME)的代谢和免疫特性是介导放疗抵抗关键因素, 其核心机制是肿瘤细胞经糖酵解等代谢途径重编程, 致使乳酸过度生成和 TME 酸化[42], 酸性环境不仅直接降低肿瘤细胞放射敏感性, 还通过抑制 CCL5 等趋化因子阻碍 CD8<sup>+</sup> T 细胞募集, 且通过激活 NF- $\kappa$ B 通路促进促生存因子如 IL-6 释放进而破坏抗肿瘤免疫[43][44], 此外酸中毒与缺氧可协同持续激活 ATM/CHK1/CHK2 DNA 损伤检查点增强肿瘤细胞 DNA 修复能力[45], 进一步导致放疗抵抗。

辐射会通过上调胰腺导管腺癌里糖酵解酶 LDHA、PKM2 和 HIF-1 $\alpha$  的表达, 进而诱导产生乏氧 TME, 最终导致糖酵解增强以及乳酸生成增加。乳酸通过其受体 GPR81 激活髓系来源抑制细胞(MDSCs)内的 mTOR/HIF-1 $\alpha$ /STAT3 通路, 促进 MDSCs 的免疫抑制活性, 进而导致放疗抵抗增强[46]。另外, 乳酸的累积导致 TME 酸化, 直接抑制细胞毒性 T 淋巴细胞活性与增殖, 并通过组蛋白乳酸化等表观遗传机制促进 M2 型巨噬细胞极化、削弱 NK 细胞功能, 形成免疫抑制环境, 削弱放疗激发的抗肿瘤免疫[47]。

需要注意的是 TME 里的基质细胞尤其是癌症相关成纤维细胞(CAFs), 会通过调控肿瘤细胞代谢主动促进放疗抵抗, 研究表明 CAFs 会通过分泌细胞因子 midkine 激活肿瘤细胞内 Wnt/ $\beta$ -catenin/c-Myc 信号轴, 上调糖酵解关键酶 HK2 增强糖酵解代谢, 进而在体内外模型中介导放疗抵抗[48], 抑制糖酵解可逆转此效应。总的来说肿瘤糖代谢重编程驱动的 TME 酸化与免疫抑制网络相互交织, 共同促进放疗抵抗, 提示针对糖酵解与免疫交叉环节可能成为改善放疗疗效重要策略。

### 2.4. 肿瘤干细胞的代谢可塑性

肿瘤干细胞(CSCs)被认为是肿瘤复发和抵抗的根源, 其独特代谢特性是其顽固性的重要基础, 近年来研究表明 CSCs 具有区别于普通肿瘤细胞的独特代谢特征, 且该特征在不同肿瘤类型及微环境中呈现高度异质性, 这些代谢特性不仅和其干性维持存在密切关联, 还直接影响其对放疗等治疗手段的抵抗能力。

#### 2.4.1. 代谢异质性与干性维持

CSCs 的代谢状态通常和其干性特征呈现紧密关联, 多数情况下 CSCs 倾向于依赖糖酵解进行供能, 以此维持较低 ROS 水平, 从而保护其干细胞功能并促进上皮-间质转化(EMT)过程[49]。例如在乳腺癌中 FBP1 通过 Snail 介导的表观沉默抑制氧化磷酸化(OXPHOS), 增强糖酵解从而降低 ROS 促进 CSCs 特性[50]。类似地, 胶质母细胞瘤(GBM)中的 CSCs 通过高表达 GLUT3 增强葡萄糖摄取[51], 鼻咽癌 CSCs 则上调糖酵解及抗氧化酶以增强放疗抵抗性[52]。

不过, CSCs 的代谢表型可不是单一的, 而是存在着显著异质性, 部分肿瘤类型的 CSCs 主要依靠 OXPHOS 来进行代谢, 像胰腺癌干细胞表现出较强的线粒体功能, 其 OXPHOS 活性对维持干性至关重要[53]; 肺 CSCs 亦显示较高的线粒体膜电位及核周线粒体分布[54]。白血病干细胞虽以 OXPHOS 为主, 但多处于代谢静息状态以减少 ROS 生成[55]。这种代谢多样性反映出 CSCs 在不同微环境及遗传背景下的适应能力。

#### 2.4.2. 代谢调控网络与放疗抵抗

CSCs 的代谢程序和复杂信号网络以及表观遗传调控相互交织, 共同对放疗抵抗起到介导作用。研究发现, LDHA 高表达和膀胱癌里 EMT 以及 CSCs 标志物表达呈正相关, 这提示了其在 CSCs 激活当中的作用[56]。磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1) 在口腔鳞癌中与 CD47 相互作用, 协同激活 Akt 通路并上调糖酵解关键酶(如 LDHA、PFKP), 进而增强 CSCs 干性和治疗抵抗[57]。在 GBM 中, 放疗后存活的 CSCs 里激活的 Spy1-CLIP3 信号轴, 通过抑制 CLIP3 转录并促进 GLUT3 膜转位, 驱动糖酵解偏移以及放疗抵抗, 值得一提的是, 降糖药格列美脲能通过恢复 CLIP3 功能逆转此过程并发挥放射增敏作用[58]。此外, 最新研究揭示了代谢产物直接参与表观遗传修饰以维持 CSCs 特性: 在肝细胞癌中, 糖酵解衍生的乳酸催化组蛋白乳酸化修饰, 进而转录激活下游靶基因 MCM7, 从而维持 CSCs 特性并导致放疗抵抗; 此过程可被三氧化二砷所抑制[59]。

#### 2.4.3. 低 ROS 状态与氧化还原稳态

不管更倾向于哪种代谢途径, 癌症干细胞普遍保持着比分化癌细胞更低的活性氧水平, 这种“低 ROS 状态”对防止干细胞分化、维持自我更新能力十分关键, 癌症干细胞借助糖酵解途径增强烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的产生, 促进谷胱甘肽再生, 有效清除电离辐射诱导的活性氧, 癌症干细胞的代谢特征对 DNA 损伤修复起到支持作用, 癌症干细胞通过糖酵解途径增强核苷酸池的供应, 以此促进 DNA 损伤修复, 糖酵解的分支途径像磷酸戊糖途径和一碳代谢为嘌呤和嘧啶合成提供关键前体, 进而支持 DNA 损伤修复, 比如, 癌症干细胞中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的表达上调, 促进 PPP 活性, 增加烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸产生和核苷酸合成, 从而增强 DNA 修复能力, 癌症干细胞通过抑制线粒体活性降低活性氧生成, 以此维持干性[60] [61]。NANOG 作为至关重要的 CSCs 标志物, 通过降低 OXPHOS 水平来防止线粒体 ROS 生成, 进而维持 CSCs 的干性, 在肝细胞癌里, 经典肿瘤干细胞标志物 NANOG 通过抑制 OXPHOS 维持 CSCs 干性, 让其免受氧化应激介导的细胞死亡[62]。

综合上述情况来看, 肿瘤干细胞的代谢特征具备高度复杂性以及可塑性, 这是其维持干性、适应微环境并抵抗治疗的重要基础, 深入解析其糖酵解代谢调控网络, 并且开发针对性的干预手段, 对于提高肿瘤治疗效果、抑制复发有着重要意义。

### 2.5. 调控细胞周期进程

细胞周期指的是从一个细胞完成分裂到下一个细胞开始分裂的连续事件进展过程, 这是细胞生长、增殖以及维持组织稳态的基础, 它可分为四个不同的阶段, 分别是 G1 (DNA 合成前期)、S (DNA 合成期)、G2 (DNA 合成后期) 和 M (有丝分裂期) [63]。

细胞周期能够高效运转依靠的是持续的能量供给以及生物合成支持, 研究显示糖酵解作为核心产能途径, 不仅能通过分解葡萄糖来产生 ATP, 还会提供像 3-磷酸甘油醛、磷酸烯醇式丙酮酸等关键代谢中间物, 这些物质是合成核酸、蛋白质与脂质的重要前体, 以此全面维持细胞周期进程所需的物质与能量基础[64]。近年来研究进一步揭示肿瘤细胞在应激条件下可通过代谢重编程调控细胞周期, 进而影响其对放射治疗的敏感性[65]。在前列腺癌模型里 Madhav 等人发现放疗可诱导细胞表面 CD105 表达上调, 进

而激活 BMP/TGF- $\beta$  信号通路, 使用人源化单克隆抗体 TRC105 拮抗 CD105 能显著增强放疗敏感性, 表现为克隆形成能力下降与凋亡增加。从机制上来说 CD105/BMP 信号轴通过上调去乙酰化酶 SIRT1, 一方面稳定 p53 并抑制糖酵解, 另一方面激活 PGC-1 $\alpha$  促进线粒体生物合成与氧化磷酸化, 从而满足辐射后 DNA 修复的能量需求[66], 把这条通路阻断会让 ATP 耗尽, 进而引起 G2 期细胞周期阻滞, 需要注意的是这种放射增敏作用依赖 p53 功能完整性, 在 p53 缺失或者突变的细胞里无效, 与之类似代谢干预也被证实能通过影响能量代谢与细胞周期增强放疗效果。在神经母细胞瘤和胶质瘤当中, 糖酵解抑制剂 2-脱氧葡萄糖和线粒体呼吸抑制剂二甲双胍联用, 可协同诱导出显著的放射增敏效应, 该联合策略会严重扰乱糖酵解与三羧酸循环代谢流, 使 ATP 合成急剧减少从而引发能量危机, 进而诱导持续 G2/M 期阻滞并最终促进细胞凋亡, 不过该策略在具有 p53 突变与 MYCN 扩增遗传背景的肿瘤细胞中效果有限, 这提示遗传异质性可能会影响治疗响应[61]。此外, 天然化合物也被发现可通过调控代谢相关通路影响细胞周期与放疗敏感性。在食管鳞状细胞癌中证实了黄芩素可靶向 HIF-1 $\alpha$  蛋白, 抑制糖酵解代谢, 并通过下调 Cyclin D1/CDK4 轴改变细胞周期分布, 从而增强放疗效果[67]。

总体来讲这些研究共同表明通过靶向这些通路像通过抑制 CD105 双重阻断糖酵解与氧化磷酸化或者使用天然化合物调控代谢关键蛋白能够通过干扰能量稳态诱导细胞周期阻滞进而提高放疗敏感性, 不过现有证据大多基于细胞及动物模型其临床转化还需要进一步验证并且治疗效果可能受到 p53 等关键基因状态的影响这提示未来需要开展基于分子分型的个体化治疗策略探索。

## 2.6. 自噬调控

自噬是细胞内关键降解与循环机制, 其过程涉及蛋白质核糖体及受损细胞器清除与再利用, 对维持细胞内稳态有着十分重要的作用, 近年研究显示自噬在肿瘤放射生物学里扮演复杂角色, 一方面过度活化可能直接诱导细胞发生死亡, 另一方面适度激活也可促进肿瘤细胞在辐射应激下存活, 从而介导放疗抵抗[68][69]。所以深入探讨自噬在放疗中的调控机制以及其与相关信号通路、代谢重编程之间相互作用, 对开发新型放射增敏策略具有重要意义。

在非小细胞肺癌(NSCLC)当中, 糖酵解关键酶 PKM2 的表达水平已被证实和放疗敏感性密切相关, 研究显示利用短发夹 RNA 沉默 PKM2 能够显著增强电离辐射诱导的细胞凋亡与自噬, 进而提高细胞及移植瘤模型的放疗反应, 该过程伴随着 AKT 与 PDK1 磷酸化抑制以及 ERK 与 GSK3 $\beta$  磷酸化增强, 这提示 PKM2 通过调控多条关键信号通路影响自噬与凋亡平衡[70]。然而目前对于其上游调控机制及下游效应分子的认识仍然较为局限, 并且需要结合特异性小分子抑制剂进一步验证其临床转化潜力。

鼻咽癌(NPC)放射抗性的研究揭示了“RPA-糖酵解-自噬”轴起到关键作用, 复制蛋白 A (RPA)抑制剂 HAMNO 可以抑制糖酵解功能, 导致 AMPK/mTOR 通路激活与自噬流增强, 让肿瘤细胞对自噬依赖性生存更为敏感, 联合使用自噬抑制剂如氯喹能够协同增强放疗疗效[71]。该发现提示同时靶向 DNA 复制应激反应与代谢-自噬网络可能成为克服放疗抵抗的新方向, 但其在临床样本中的有效性及对正常组织的潜在影响仍需深入评估。

头颈鳞状细胞癌(HNSCC)的研究深入阐明了 p53 在辐射诱导代谢重编程以及自噬调控方面的作用, 在 p53 野生型放疗抵抗细胞里 p53 通过转录上调 BNIP3 激活线粒体自噬来有效清除受损线粒体并维持氧化代谢功能, 而在 p53 缺失型细胞中 BNIP3 诱导受阻致使损伤线粒体聚集及活性氧升高迫使细胞转向糖酵解并增强对糖酵解抑制剂的敏感性[72], 这一发现不仅揭示 p53 通过调控线粒体自噬影响代谢重塑的新机制还提示 p53 状态可作为预测代谢靶向治疗反应的生物标志物。

在喉癌研究中聚焦于姜黄素及 GLUT1 siRNA 对放疗敏感性的协同增强作用, GLUT1 在喉癌中呈现高表达且与自噬相关蛋白呈负相关, 姜黄素可抑制辐射诱导的 GLUT1 过表达并通过 AMPK-mTOR-

Beclin1 通路诱导保护性自噬, 值得注意的是当联合使用自噬抑制剂 3-MA 阻断该通路时细胞死亡模式由自噬转向凋亡从而在体内外模型中均产生显著的放射增敏效应[73], 这说明在抑制糖代谢的同时干预保护性自噬可更有效地促进肿瘤细胞死亡。

肝细胞癌(HCC)的研究给 HK2 在放疗抵抗里的作用提供新视角, HK2 除了参与糖酵解之外还能经由非代谢依赖性机制结合并推动促凋亡蛋白 AIMP2 经自噬-溶酶体途径降解进而抑制辐射诱导的凋亡[74]。临床前研究显示 HK2 抑制剂酮康唑和放疗联用可产生协同致死效应且为克服 HCC 放疗抵抗提供潜在的即用型治疗策略。

自噬在肿瘤放疗反应中与糖酵解信号通路密切交织, 未来研究需进一步阐明不同肿瘤类型及放疗分割模式下自噬的动态调控网络并结合特异性自噬诱导剂或抑制剂开展临床转化探索, 以期通过精准干预自噬途径来增强放疗疗效。

### 3. 靶向糖酵解逆转放疗抵抗策略

靶向糖酵解联合放疗是克服肿瘤放射抵抗的重要策略之一。肿瘤细胞依赖有氧糖酵解(瓦博格效应)维持能量与生物合成, 这一代谢特性与放疗抵抗密切相关。抑制糖酵解可通过直接靶向糖酵解酶或其上游调控因子, 增强放疗敏感性。

直接抑制糖酵解酶是常用策略, 包括使用 2-脱氧葡萄糖(2-DG)竞争性抑制己糖激酶 2 (HK2) [75]、氯尼达明靶向线粒体结合 HK2 [76]等。此外, 酮康唑作为已获批的 HK2 抑制剂, 在肝细胞癌模型中与放疗联用显示出协同效应[74]。抑制葡萄糖转运蛋白(如 GLUT1 抑制剂 WZB117)也能有效降低糖酵解通量, 在乳腺癌等模型中逆转放射抵抗[77]。靶向乳酸代谢(如使用 LDHA 抑制剂司替戊醇)可通过抑制 NBS1 乳酸化削弱 DNA 修复, 从而增敏放疗[22]。

靶向上游调控因子可间接调控糖酵解。例如, 在胶质母细胞瘤中, Spy1-CLIP3 轴通过促进 GLUT3 膜定位驱动糖酵解与放疗抵抗; 糖尿病药物格列美脲可恢复 CLIP3 功能, 在临床前模型中发挥放射增敏作用[58]。在鼻咽癌中, 抑制 RPA 可通过代谢重编程促使细胞依赖自噬, 联合使用自噬抑制剂(如氯喹 CQ)可增强放疗疗效[71]。在肝细胞癌中, RAC1 蛋白通过磷酸化糖酵解酶 PKM2 与 FBP1 驱动糖酵解, 进而导致放射抵抗。靶向该通路, 联合使用放疗与 RAC1 抑制剂膦甲酸钠, 在临床前模型中展现出协同抗肿瘤效果[78]。

调节代谢流向也是重要方向。二氯乙酸(DCA)通过抑制丙酮酸脱氢酶激酶(PDKs)激活氧化磷酸化, 逆转瓦博格效应, 在高级别胶质瘤的临床前及临床研究中显示出放射增敏潜力[30]。

联合靶向其他代谢途径可提升疗效。例如在宫颈癌中, 联合糖酵解抑制剂 2-DG 与谷胱甘肽/硫氧还蛋白代谢抑制剂(BSO/AUR)可通过升高氧化应激水平, 在不同放射抵抗程度的细胞中实现增敏[11]。

然而当前靶向肿瘤糖酵解代谢治疗仍面临多重核心挑战: 肿瘤代谢具有高度可塑性与异质性, 当糖酵解这一主要供能途径被抑制时, 它们能迅速启动备用方案, 例如增强谷氨酰胺分解、提升脂肪酸氧化或激活回补反应, 从而绕过抑制、维持生存与增殖, 这使得单一靶点治疗极易引发耐药。更进一步, 这种代谢状态在空间上(如肿瘤缺氧核心与富氧边缘)、细胞类型上(癌细胞、成纤维细胞、免疫细胞共存)以及患者个体间都存在巨大差异, 这种多层次异质性意味着几乎不存在普适性的代谢疗法, 精准分型成为前提; 其次, 由于能量代谢在正常细胞中普遍存在, 由于糖酵解等基础代谢途径是几乎所有正常细胞(尤其是活跃增殖的免疫细胞和肠道细胞)所必需的, 系统性抑制很可能导致严重的全身毒性, 极大地压缩了安全治疗窗口。同时, 许多代谢酶在肿瘤与特定正常组织中均有表达, 设计出真正只杀伤肿瘤而不伤及正常的药物异常困难; 同时, 肿瘤内部异常高压、结构紊乱的血管以及致密的基质, 构成了坚固的“城墙”, 严重阻碍药物渗透。对于脑部肿瘤, 则还面临着血脑屏障这道天然防线, 使绝大多数药物被挡在

门外; 最后, 临床转化面临着生物标志物缺失、联合治疗方案复杂以及传统疗效评估标准不适用等多重困难, 使精准治疗与疗效优化充满挑战。

#### 4. 小结与展望

糖酵解重编程作为肿瘤代谢重塑核心特征, 在驱动放疗抵抗方面发挥多维度多层次枢纽作用。本综述系统阐明其关键机制, 一是糖酵解经磷酸戊糖途径提供核苷酸前体与 NADPH, 直接增强 DNA 损伤修复能力并维持氧化还原稳态, 二是糖酵解关键酶像 PKM2、PGK1 等及其代谢产物如乳酸、丙酮酸, 通过非经典功能直接调控 DNA 修复、染色质重塑及表观遗传修饰, 形成代谢修复偶联网络, 三是糖酵解衍生的乳酸酸化肿瘤微环境, 诱导免疫抑制并激活 DNA 损伤检查点, 进一步巩固抵抗表型, 四是糖酵解支持肿瘤干细胞的代谢可塑性与干性维持, 通过低 ROS 状态、增强修复能力等途径赋予其更强辐射存活能力。糖酵解还通过与细胞周期调控、自噬等生物学过程交互作用, 共同构成辐射防御网络。

虽然针对糖酵解靶点的放射增敏策略在实验室研究中展现出潜力, 但它的临床转化依旧面临着很多挑战, 像肿瘤代谢异质性、微环境动态变化、正常组织毒性以及缺乏预测性生物标志物等情况。未来的研究需要进一步整合多组学技术和空间代谢分析, 深入去解析不同肿瘤类型以及亚型中糖酵解调控网络的特异性, 要开发出更具选择性的代谢抑制剂或者联合用药方案, 去探索代谢干预和免疫疗法、靶向治疗等之间的协同作用。通过系统地揭示糖酵解在放疗抵抗中的整合调控机制, 有希望为突破肿瘤放疗抵抗提供新的理论依据和干预策略, 最终达到改善患者疗效的目的。

#### 参考文献

- [1] Du, S., Wen, Q., Han, T., Ren, J., Wang, M., Dai, Y., *et al.* (2025) Nanoscale Metal-Organic Framework-Based Self-Monitoring Oxygen Economizer and ROS Amplifier for Enhanced Radiotherapy-Radiodynamic Therapy. *Advanced Science*, **12**, e03582. <https://doi.org/10.1002/advs.202503582>
- [2] Song, J., Yang, P., Chen, C., Ding, W., Tillement, O., Bai, H., *et al.* (2025) Targeting Epigenetic Regulators as a Promising Avenue to Overcome Cancer Therapy Resistance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 219. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02266-z>
- [3] Warburg, O. (1956) On Respiratory Impairment in Cancer Cells. *Science*, **124**, 269-270. <https://doi.org/10.1126/science.124.3215.269>
- [4] Vaupel, P. and Multhoff, G. (2021) Revisiting the Warburg Effect: Historical Dogma versus Current Understanding. *The Journal of Physiology*, **599**, 1745-1757. <https://doi.org/10.1113/jp278810>
- [5] Gao, S., Liu, X., Chen, S. and Zhou, P. (2025) Glucose Metabolism Modulation as a Strategy to Enhance Cancer Radiotherapy. *Metabolites*, **15**, Article 793. <https://doi.org/10.3390/metabo15120793>
- [6] Huang, R.X. and Zhou, P.K. (2020) DNA Damage Response Signaling Pathways and Targets for Radiotherapy Sensitization in Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0150-x>
- [7] Yuan, B., Jiang, C., Chen, L., Wen, L., Cui, J., Chen, M., *et al.* (2022) A Novel DNA Repair Gene Signature for Immune Checkpoint Inhibitor-Based Therapy in Gastric Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 893546. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.893546>
- [8] Mittal, A., Newwani, M., Sarangi, I., Achreja, A., Lawrence, T.S. and Nagrath, D. (2022) Radiotherapy-Induced Metabolic Hallmarks in the Tumor Microenvironment. *Trends in Cancer*, **8**, 855-869. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.05.005>
- [9] Phan, L.M., Yeung, S.C.J. and Lee, M.H. (2014) Cancer Metabolic Reprogramming: Importance, Main Features, and Potentials for Precise Targeted Anti-Cancer Therapies. *Cancer Biology & Medicine*, **11**, 1-19.
- [10] Zhang, Y.M., Wong, T.Y., Chen, L.Y., *et al.* (2000) Induction of a Futile Embden-Meyerhof-Parnas Pathway in *Deinococcus radiodurans* by Mn: Possible Role of the Pentose Phosphate Pathway in Cell Survival. *Applied and Environmental Microbiology*, **66**, 105-112. <https://doi.org/10.1128/aem.66.1.105-112.2000>
- [11] Tuttle, S., Stamato, T., Perez, M.L. and Biaglow, J. (2000) Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase and the Oxidative Pentose Phosphate Cycle Protect Cells against Apoptosis Induced by Low Doses of Ionizing Radiation. *Radiation Research*, **153**, 781-787. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2000\)153\[0781:gpdato\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2000)153[0781:gpdato]2.0.co;2)

- [12] Liu, R., Li, W., Tao, B., Wang, X., Yang, Z., Zhang, Y., *et al.* (2019) Tyrosine Phosphorylation Activates 6-Phosphogluconate Dehydrogenase and Promotes Tumor Growth and Radiation Resistance. *Nature Communications*, **10**, Article No. 991. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08921-8>
- [13] Bhatt, A.N., Chauhan, A., Khanna, S., Rai, Y., Singh, S., Soni, R., *et al.* (2015) Transient Elevation of Glycolysis Confers Radio-Resistance by Facilitating DNA Repair in Cells. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 335. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1368-9>
- [14] Wu, S., Cao, R., Tao, B., *et al.* (2022) Pyruvate Facilitates Fact-Mediated  $\gamma$ H2ax Loading to Chromatin and Promotes the Radiation Resistance of Glioblastoma. *Advanced Science*, **9**, e2104055. <https://doi.org/10.1002/advs.202104055>
- [15] Tong, Y., Liu, X., Liu, Q., Wang, J., Xiang, Y., Wang, K., *et al.* (2025) The Glycolytic Enzyme PGK1 Phosphorylates MORC2 to Confer Radioresistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 824. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-08177-9>
- [16] Sobanski, T., Suraweera, A., Burgess, J.T., Richard, I., Cheong, C.M., Dave, K., *et al.* (2023) The Fructose-Bisphosphate, Aldolase a (ALDOA), Facilitates DNA-PKcs and ATM Kinase Activity to Regulate DNA Double-Strand Break Repair. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 15171. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41133-1>
- [17] Qu, J., Sun, W., Zhong, J., Lv, H., Zhu, M., Xu, J., *et al.* (2017) Phosphoglycerate Mutase 1 Regulates dNTP Pool and Promotes Homologous Recombination Repair in Cancer Cells. *Journal of Cell Biology*, **216**, 409-424. <https://doi.org/10.1083/jcb.201607008>
- [18] Gustafsson, N.M.S., Färnegårdh, K., Bonagas, N., Ninou, A.H., Groth, P., Wiita, E., *et al.* (2018) Targeting PFKFB3 Radiosensitizes Cancer Cells and Suppresses Homologous Recombination. *Nature Communications*, **9**, Article No. 3872. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06287-x>
- [19] Mou, J., Peng, J., Shi, Y., Li, N., Wang, Y., Ke, Y., *et al.* (2018) Mitochondrial DNA Content Reduction Induces Aerobic Glycolysis and Reversible Resistance to Drug-Induced Apoptosis in SW480 Colorectal Cancer Cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **103**, 729-737. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.099>
- [20] Shi, Y., Wang, Y., Jiang, H., *et al.* (2021) Mitochondrial Dysfunction Induces Radioresistance in Colorectal Cancer by Activating  $[Ca^{2+}]_m$ -PDP1-PDH-Histone Acetylation Retrograde Signaling. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 837. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03984-2>
- [21] Zhao, H., Jiang, H., Li, Z., Zhuang, Y., Liu, Y., Zhou, S., *et al.* (2017) 2-Methoxyestradiol Enhances Radiosensitivity in Radioresistant Melanoma MDA-MB-435R Cells by Regulating Glycolysis via HIF-1 $\alpha$ /PDK1 Axis. *International Journal of Oncology*, **50**, 1531-1540. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.3924>
- [22] Chen, H., Li, Y., Li, H., Chen, X., Fu, H., Mao, D., *et al.* (2024) NBS1 Lactylation Is Required for Efficient DNA Repair and Chemotherapy Resistance. *Nature*, **631**, 663-669. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07620-9>
- [23] Li, G., Wang, D., Zhai, Y., Pan, C., Zhang, J., Wang, C., *et al.* (2024) Glycometabolic Reprogramming-Induced XRCC1 Lactylation Confers Therapeutic Resistance in ALDH1A3-Overexpressing Glioblastoma. *Cell Metabolism*, **36**, 1696-1710.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.07.011>
- [24] Zhang, J., Chen, F., Tian, Y., Xu, W., Zhu, Q., Li, Z., *et al.* (2023) PARylated PDHE1 $\alpha$  Generates Acetyl-CoA for Local Chromatin Acetylation and DNA Damage Repair. *Nature Structural & Molecular Biology*, **30**, 1719-1734. <https://doi.org/10.1038/s41594-023-01107-3>
- [25] Yoshino, J., Baur, J.A. and Imai, S. (2018) NAD<sup>+</sup> Intermediates: The Biology and Therapeutic Potential of NMN and NR. *Cell Metabolism*, **27**, 513-528. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.11.002>
- [26] Chappidi, N., Quail, T., Doll, S., Vogel, L.T., Aleksandrov, R., Felekyan, S., *et al.* (2024) PARP1-DNA Co-Condensation Drives DNA Repair Site Assembly to Prevent Disjunction of Broken DNA Ends. *Cell*, **187**, 945-961.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.015>
- [27] Jiang, Z., He, J., Zhang, B., Wang, L., Long, C., Zhao, B., *et al.* (2024) A Potential "Anti-Warburg Effect" in Circulating Tumor Cell-Mediated Metastatic Progression? *Aging and Disease*, **16**, 269-282. <https://doi.org/10.14336/ad.2023.1227>
- [28] Kang, H., Lee, H., Kim, K., Shin, E., Kim, B., Kang, J., *et al.* (2023) DGKB Mediates Radioresistance by Regulating Dgat1-Dependent Lipotoxicity in Glioblastoma. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article 100880. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100880>
- [29] Kim, K., Lee, S., Kang, H., Shin, E., Kim, H.Y., Youn, H., *et al.* (2021) Dual Specificity Kinase DYRK3 Promotes Aggressiveness of Glioblastoma by Altering Mitochondrial Morphology and Function. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 2982. <https://doi.org/10.3390/ijms22062982>
- [30] Cook, K.M., Shen, H., McKelvey, K.J., Gee, H.E. and Hau, E. (2021) Targeting Glucose Metabolism of Cancer Cells with Dichloroacetate to Radiosensitize High-Grade Gliomas. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 7265. <https://doi.org/10.3390/ijms22147265>
- [31] Yao, X., Li, W., Fang, D., Xiao, C., Wu, X., Li, M., *et al.* (2021) Emerging Roles of Energy Metabolism in Ferroptosis Regulation of Tumor Cells. *Advanced Science*, **8**, e2100997. <https://doi.org/10.1002/advs.202100997>

- [32] Bailleul, J., Ruan, Y., Abdulrahman, L., Scott, A.J., Yazal, T., Sung, D., *et al.* (2023) M2 Isoform of Pyruvate Kinase Rewires Glucose Metabolism during Radiation Therapy to Promote an Antioxidant Response and Glioblastoma Radioresistance. *Neuro-Oncology*, **25**, 1989-2000. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad103>
- [33] Shimoni-Sebag, A., Abramovich, I., Agranovich, B., Massri, R., Stossel, C., Atias, D., *et al.* (2025) A Metabolic Switch to the Pentose-Phosphate Pathway Induces Radiation Resistance in Pancreatic Cancer. *Radiotherapy and Oncology*, **202**, Article 110606. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110606>
- [34] Nakashima, R., Goto, Y., Koyasu, S., Kobayashi, M., Morinibu, A., Yoshimura, M., *et al.* (2017) UCHL1-HIF-1 Axis-Mediated Antioxidant Property of Cancer Cells as a Therapeutic Target for Radiosensitization. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 6879. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06605-1>
- [35] Chang, H.W., Lee, M., Lee, Y.S., Kim, S.H., Lee, J.C., Park, J.J., *et al.* (2021) p53-Dependent Glutamine Usage Determines Susceptibility to Oxidative Stress in Radioresistant Head and Neck Cancer Cells. *Cellular Signalling*, **77**, Article 109820. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109820>
- [36] Deng, H., Chen, Y., Wang, L., Zhang, Y., Hang, Q., Li, P., *et al.* (2023) PI3K/mTOR Inhibitors Promote G6PD Autophagic Degradation and Exacerbate Oxidative Stress Damage to Radiosensitize Small Cell Lung Cancer. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 652. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06171-7>
- [37] Lu, Y.X., Ju, H.Q., Liu, Z.X., *et al.* (2018) ME1 Regulates NADPH Homeostasis to Promote Gastric Cancer Growth and Metastasis. *Cancer Research*, **78**, 1972-1985. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-3155>
- [38] Li, J., He, Y., Tan, Z., Lu, J., Li, L., Song, X., *et al.* (2018) Wild-Type IDH2 Promotes the Warburg Effect and Tumor Growth through HIF1 $\alpha$  in Lung Cancer. *Theranostics*, **8**, 4050-4061. <https://doi.org/10.7150/thno.21524>
- [39] Reinema, F.V., Sweep, F.C.G.J., Adema, G.J., Peeters, W.J.M., Martens, J.W.M., Bussink, J., *et al.* (2023) Tamoxifen Induces Radioresistance through NRF2-Mediated Metabolic Reprogramming in Breast Cancer. *Cancer & Metabolism*, **11**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s40170-023-00304-4>
- [40] Ju, H.Q., Lu, Y.X., Wu, Q.N., *et al.* (2017) Disrupting G6PD-Mediated Redox Homeostasis Enhances Chemosensitivity in Colorectal Cancer. *Oncogene*, **36**, 6282-6292. <https://doi.org/10.1038/ncr.2017.227>
- [41] Heller, S., Maurer, G.D., Wanka, C., Hofmann, U., Luger, A., Bruns, I., *et al.* (2018) Gene Suppression of Transketolase-Like Protein 1 (TKTL1) Sensitizes Glioma Cells to Hypoxia and Ionizing Radiation. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 2168. <https://doi.org/10.3390/ijms19082168>
- [42] An, L., Li, M. and Jia, Q. (2023) Mechanisms of Radiotherapy Resistance and Radiosensitization Strategies for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01839-2>
- [43] Chen, H.Y., Xu, L., Li, L., Liu, X., Gao, J. and Bai, Y. (2018) Inhibiting the CD8+ T Cell Infiltration in the Tumor Microenvironment after Radiotherapy Is an Important Mechanism of Radioresistance. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 11934. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30417-6>
- [44] Gu, H., Huang, T., Shen, Y., Liu, Y., Zhou, F., Jin, Y., *et al.* (2018) Reactive Oxygen Species-Mediated Tumor Microenvironment Transformation: The Mechanism of Radioresistant Gastric Cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article 5801209. <https://doi.org/10.1155/2018/5801209>
- [45] Kim, H., Lin, Q. and Yun, Z. (2018) The Hypoxic Tumor Microenvironment *in Vivo* Selects Tumor Cells with Increased Survival against Genotoxic Stresses. *Cancer Letters*, **431**, 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.05.047>
- [46] Yang, X., Lu, Y., Hang, J., Zhang, J., Zhang, T., Huo, Y., *et al.* (2020) Lactate-Modulated Immunosuppression of Myeloid-Derived Suppressor Cells Contributes to the Radioresistance of Pancreatic Cancer. *Cancer Immunology Research*, **8**, 1440-1451. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-20-0111>
- [47] Pan, B.S., Hsu, C.C., Wu, H.E., *et al.* (2025) Glucose Metabolism and Its Direct Action in Cancer and Immune Regulation: Opportunities and Challenges for Metabolic Targeting. *Journal of Biomedical Science*, **32**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1186/s12929-025-01167-1>
- [48] Zhang, H., Zhang, K., Qiu, L., Yue, J., Jiang, H., Deng, Q., *et al.* (2023) Cancer-Associated Fibroblasts Facilitate DNA Damage Repair by Promoting the Glycolysis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1869**, Article 166670. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166670>
- [49] Thomas, T.M. and Yu, J.S. (2017) Metabolic Regulation of Glioma Stem-Like Cells in the Tumor Micro-Environment. *Cancer Letters*, **408**, 174-181. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.07.014>
- [50] Dong, C., Yuan, T., Wu, Y., Wang, Y., Fan, T.W.M., Miriyala, S., *et al.* (2013) Loss of FBP1 by Snail-Mediated Repression Provides Metabolic Advantages in Basal-Like Breast Cancer. *Cancer Cell*, **23**, 316-331. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.01.022>
- [51] Flavahan, W.A., Wu, Q., Hitomi, M., Rahim, N., Kim, Y., Sloan, A.E., *et al.* (2013) Brain Tumor Initiating Cells Adapt to Restricted Nutrition through Preferential Glucose Uptake. *Nature Neuroscience*, **16**, 1373-1382. <https://doi.org/10.1038/nn.3510>
- [52] Shen, Y.A., Wang, C.Y., Hsieh, Y.T., *et al.* (2015) Metabolic Reprogramming Orchestrates Cancer Stem Cell Properties

- in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cell Cycle*, **14**, 86-98. <https://doi.org/10.4161/15384101.2014.974419>
- [53] Valle, S., Alcalá, S., Martín-Hijano, L., Cabezas-Sáinz, P., Navarro, D., Muñoz, E.R., *et al.* (2020) Exploiting Oxidative Phosphorylation to Promote the Stem and Immuno-evasive Properties of Pancreatic Cancer Stem Cells. *Nature Communications*, **11**, Article No. 5265. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18954-z>
- [54] Ye, X.Q., Li, Q., Wang, G.H., *et al.* (2011) Mitochondrial and Energy Metabolism-Related Properties as Novel Indicators of Lung Cancer Stem Cells. *International Journal of Cancer*, **129**, 820-831. <https://doi.org/10.1002/ijc.25944>
- [55] Lagadinou, E.D., Sach, A., Callahan, K., Rossi, R.M., Neering, S.J., Minhajuddin, M., *et al.* (2013) BCL-2 Inhibition Targets Oxidative Phosphorylation and Selectively Eradicates Quiescent Human Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **12**, 329-341. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.12.013>
- [56] Jiang, F., Ma, S., Xue, Y., Hou, J. and Zhang, Y. (2016) LDH-A Promotes Malignant Progression via Activation of Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Conferring Stemness in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **469**, 985-992. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.12.078>
- [57] Pai, S., Yadav, V.K., Kuo, K., Pikatan, N.W., Lin, C., Chien, M., *et al.* (2021) PDK1 Inhibitor BX795 Improves Cisplatin and Radio-Efficacy in Oral Squamous Cell Carcinoma by Downregulating the PDK1/CD47/Akt-Mediated Glycolysis Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11492. <https://doi.org/10.3390/ijms22111492>
- [58] Kang, H., Lee, S., Kim, K., Jeon, J., Kang, S., Youn, H., *et al.* (2021) Downregulated CLIP3 Induces Radioresistance by Enhancing Stemness and Glycolytic Flux in Glioblastoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 282. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02077-4>
- [59] Liu, Z., Han, J., Su, S., Zeng, Q., Wu, Z., Yuan, J., *et al.* (2025) Histone Lactylation Facilitates MCM7 Expression to Maintain Stemness and Radio-Resistance in Hepatocellular Carcinoma. *Biochemical Pharmacology*, **236**, Article 116887. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.116887>
- [60] Olivares-Urbano, M.A., Griñán-Lisón, C., Marchal, J.A. and Núñez, M.I. (2020) CSC Radioresistance: A Therapeutic Challenge to Improve Radiotherapy Effectiveness in Cancer. *Cells*, **9**, Article 1651. <https://doi.org/10.3390/cells9071651>
- [61] Lee, S.Y., Jeong, E.K., Ju, M.K., Jeon, H.M., Kim, M.Y., Kim, C.H., *et al.* (2017) Induction of Metastasis, Cancer Stem Cell Phenotype, and Oncogenic Metabolism in Cancer Cells by Ionizing Radiation. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0577-4>
- [62] Chen, C.L., Uthaya Kumar, D.B., Punj, V., Xu, J., Sher, L., Tahara, S.M., *et al.* (2016) NANOG Metabolically Reprograms Tumor-Initiating Stem-Like Cells through Tumorigenic Changes in Oxidative Phosphorylation and Fatty Acid Metabolism. *Cell Metabolism*, **23**, 206-219. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.004>
- [63] Dalton, S. (2015) Linking the Cell Cycle to Cell Fate Decisions. *Trends in Cell Biology*, **25**, 592-600. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.07.007>
- [64] Luengo, A., Li, Z., Gui, D.Y., Sullivan, L.B., Zagorulya, M., Do, B.T., *et al.* (2021) Increased Demand for NAD<sup>+</sup> Relative to ATP Drives Aerobic Glycolysis. *Molecular Cell*, **81**, 691-707.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.12.012>
- [65] Keoh, L.Q., Chiu, C. and Ramasamy, T.S. (2025) Metabolic Plasticity and Cancer Stem Cell Metabolism: Exploring the Glycolysis-Oxphos Switch as a Mechanism for Resistance and Tumorigenesis. *Stem Cell Reviews and Reports*, **21**, 2446-2468. <https://doi.org/10.1007/s12015-025-10956-y>
- [66] Madhav, A., Andres, A., Duong, F., Mishra, R., Haldar, S., Liu, Z., *et al.* (2018) Antagonizing CD105 Enhances Radiation Sensitivity in Prostate Cancer. *Oncogene*, **37**, 4385-4397. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0278-0>
- [67] Guo, D., Jin, J., Liu, J., Wang, Y., Li, D. and He, Y. (2022) Baicalein Inhibits the Progression and Promotes Radiosensitivity of Esophageal Squamous Cell Carcinoma by Targeting HIF-1A. *Drug Design, Development and Therapy*, **16**, 2423-2436. <https://doi.org/10.2147/ddt.s370114>
- [68] Zois, C.E. and Koukourakis, M.I. (2009) Radiation-Induced Autophagy in Normal and Cancer Cells: Towards Novel Cytoprotection and Radio-Sensitization Policies? *Autophagy*, **5**, 442-450. <https://doi.org/10.4161/auto.5.4.7667>
- [69] Mukha, A., Kahya, U. and Dubrovskaya, A. (2021) Targeting Glutamine Metabolism and Autophagy: The Combination for Prostate Cancer Radiosensitization. *Autophagy*, **17**, 3879-3881. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1962682>
- [70] Meng, M.B., Wang, H.H., Guo, W.H., *et al.* (2015) Targeting Pyruvate Kinase M2 Contributes to Radiosensitivity of Non-Small Cell Lung Cancer Cells *In Vitro* and *In Vivo*. *Cancer Letters*, **356**, 985-993. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.11.016>
- [71] Feng, Y., Jiang, Y., Liu, J., Liu, J., Shi, M., Chen, J., *et al.* (2023) Targeting RPA Promotes Autophagic Flux and the Antitumor Response to Radiation in Nasopharyngeal Carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 738. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04574-w>
- [72] Chang, H.W., Kim, M.R., Lee, H.J., Lee, H.M., Kim, G.C., Lee, Y.S., *et al.* (2019) p53/BNIP3-Dependent Mitophagy Limits Glycolytic Shift in Radioresistant Cancer. *Oncogene*, **38**, 3729-3742. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0697-6>

- 
- [73] Dai, L.B., Zhong, J.T., Shen, L.F., *et al.* (2021) Radiosensitizing Effects of Curcumin Alone or Combined with GLUT1 siRNA on Laryngeal Carcinoma Cells through AMPK Pathway-induced Autophagy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 6018-6031. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16450>
- [74] Zheng, Y., Zhan, Y., Zhang, Y., Zhang, Y., Liu, Y., Xie, Y., *et al.* (2023) Hexokinase 2 Confers Radio-Resistance in Hepatocellular Carcinoma by Promoting Autophagy-Dependent Degradation of AIMP2. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 488. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06009-2>
- [75] Shi, X., Zhang, W., Gu, C., Ren, H., Wang, C., Yin, N., *et al.* (2021) NAD<sup>+</sup> Depletion Radiosensitizes 2-DG-Treated Glioma Cells by Abolishing Metabolic Adaptation. *Free Radical Biology and Medicine*, **162**, 514-522. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.007>
- [76] Kim, J.H., Alfieri, A.A., Kim, S.H., *et al.* (1986) Potentiation of Radiation Effects on Two Murine Tumors by Lonidamine. *Cancer Research*, **46**, 1120-1123.
- [77] Zhao, F., Ming, J., Zhou, Y. and Fan, L. (2016) Inhibition of Glut1 by WZB117 Sensitizes Radioresistant Breast Cancer Cells to Irradiation. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **77**, 963-972. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3007-9>
- [78] Jiang, Y., Zhou, K., Wei, X., Feng, J., Zhou, B., Liu, C., *et al.* (2025) RAC1 Directly Phosphorylates Both PKM2 and FBP1 to Promote Radioresistance in Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Therapy*, **34**, 1201-1214. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.10.049>