

SBK2通过代谢重编程促进胃癌细胞增殖和抗凋亡

祝海娟^{1*}, 武云^{2#}

¹包头医学院研究生院, 内蒙古 包头

²内蒙古包头市中心医院肿瘤科, 内蒙古 包头

收稿日期: 2026年3月13日; 录用日期: 2026年4月6日; 发布日期: 2026年4月13日

摘要

目的: 探讨SH3结构域结合激酶2 (SBK2)基因在胃癌细胞凋亡、细胞周期调控、代谢重编程过程中的作用影响。方法: 采用慢病毒载体介导的基因编辑技术, 构建SBK2基因敲低(sh-SBK2)及过表达(OE-SBK2)的KATO III稳定转染细胞模型; 应用流式细胞术系统分析SBK2表达水平对胃癌细胞凋亡率及细胞周期分布的调控作用; 利用商品化检测试剂盒分析各组细胞ATP、葡萄糖含量及乳酸脱氢酶活性, 评估SBK2的表达对胃癌细胞代谢重编程相关产物含量的变化。结果: (1) 流式细胞术检测结果显示, OE-SBK2显著抑制凋亡进程、shSBK2转染显著促进细胞凋亡($P < 0.001$)。 (2) 敲降SBK2导致G1期细胞比例增加、S期减少($P < 0.001$); 而过表达SBK2组G1期细胞减少($P < 0.01$)、S期明显增加($P < 0.001$)。 (3) 代谢相关指标检测结果显示, OE-SBK2组ATP、葡萄糖含量显著增加, 乳酸脱氢酶活力也得到显著提升($P < 0.001$), 而在敲减SBK2的胃癌细胞中, ATP、葡萄糖含量显著减少, 乳酸活力也有下降趋势($P < 0.05$)。结论: 本研究揭示了SBK2在胃癌中的促癌作用, 并阐明了其通过调控代谢重编程来促进胃癌细胞增殖和抗凋亡的关键分子节点, 提示SBK2可作为胃癌预测性生物标志物及靶向治疗候选分子。

关键词

胃癌, SBK2, 代谢重编程, 糖酵解

SBK2 Promoting Proliferation and Anti-Apoptosis of Gastric Cancer Cells via Metabolic Reprogramming

Haijuan Zhu^{1*}, Yun Wu^{2#}

¹Graduate School, Baotou Medical College, Baotou Inner Mongolia

*第一作者。

#通讯作者。

²Department of Oncology, Baotou Central Hospital, Baotou Inner Mongolia

Received: March 13, 2026; accepted: April 6, 2026; published: April 13, 2026

Abstract

Objective: To explore the effects of the SH3 domain-binding kinase 2 (SBK2) gene on the apoptosis, cell cycle regulation, and metabolic reprogramming of gastric cancer cells. **Methods:** Using lentiviral vector-mediated gene editing technology, stable transfected KATO III cell models with SBK2 gene knockdown (sh-SBK2) and overexpression (OE-SBK2) were constructed. Flow cytometry (Annexin V/PI double staining method) was applied to systematically analyze the regulatory effects of SBK2 expression levels on the apoptosis rate and cell cycle distribution of gastric cancer cells. Commercial detection kits were used to analyze the contents of ATP, glucose, and the activity of lactate dehydrogenase in each group of cells, to evaluate the changes in the contents of products related to metabolic reprogramming of gastric cancer cells due to the expression of SBK2. **Results:** (1) The results of flow cytometry detection showed that OE-SBK2 significantly inhibited the apoptosis process, and sh-SBK2 transfection significantly promoted cell apoptosis ($P < 0.001$). (2) Knocking down SBK2 led to an increase in the proportion of cells in the G1 phase and a decrease in the S phase ($P < 0.001$); in the group with SBK2 overexpression, the number of cells in the G1 phase decreased ($P < 0.01$), and the number of cells in the S phase increased significantly ($P < 0.001$). (3) The results of detecting metabolic-related indicators showed that the contents of ATP and glucose in the OE-SBK2 group increased significantly, and the lactate activity was also significantly enhanced ($P < 0.001$). In contrast, in gastric cancer cells with SBK2 knockdown, the contents of ATP and glucose decreased significantly, and the lactate activity also showed a downward trend ($P < 0.05$). **Conclusion:** This study reveals the tumor-promoting role of SBK2 in gastric cancer and clarifies the key molecular nodes through which it promotes the proliferation and anti-apoptosis of gastric cancer cells by regulating metabolic reprogramming. It suggests that SBK2 can be used as a predictive biomarker for gastric cancer and a candidate molecule for targeted therapy.

Keywords

Gastric Cancer, SBK2, Metabolic Reprogramming, Glycolysis

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

胃癌(Gastric Cancer, GC)是指起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,是全球最常见的消化系统恶性肿瘤[1]。GC的发病率和死亡率在中国所有癌症类型中排名第三,分别占全球GC新发病例和GC相关死亡病例的近44.0%和48.6%[2]。胃癌因其早期症状隐匿、诊断时多已进展至中晚期,导致临床治疗效果欠佳,整体预后较差,5年生存率约为20%,其高发病率和高死亡率对医疗系统和社会经济造成了沉重负担,亟需加强早期筛查、优化治疗策略并推动多学科综合治疗模式的发展[3]。因此,研究胃癌发生发展的相关生物标志物对GC的早期诊断、治疗及预后具有重要临床意义。

代谢重编程是癌症的新兴标志,其能够使癌细胞从营养贫乏的环境中获取必要的营养物质,利用这些营养物质来维持活力并建立新的生物量[4]。肿瘤代谢重编程的核心机制主要涉及有氧糖酵解、谷氨酰

胺代谢和脂肪酸代谢三条途径, 其中有氧糖酵解与 GC 发生发展显著相关。不仅直接介导肿瘤细胞增殖、侵袭等恶性生物学行为, 还通过重塑肿瘤微环境间接促进远处转移[5] [6]。

SH3 结构域结合激酶 2 (SH3 domain binding kinase 2, SBK2) 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的一员, 高表达于心肌细胞, 是心房肌节形成、维持的重要调节因子[7]。蛋白激酶是真核生物中数量最多的蛋白质类别之一, 通过 ATP 磷酸化底物蛋白, 调控其构象、活性和功能, 影响细胞生长、凋亡、代谢及信号传导等生命活动[8]。Oprea [9] 等人提出, 许多尚未被充分研究的蛋白激酶的异常表达可能在肿瘤发生中起关键作用。然而, SBK2 在癌症中的具体功能仍不明确。前期课题实验组研究表明, SBK2 在胃癌组织中的表达量高于正常组织, 并且沉默 SBK2 的表达可抑制胃癌细胞的增殖、迁移以及侵袭能力[10]。基于这些重要发现, 本研究拟对 SBK2 在胃癌发生发展中的分子机制进行深入探究, 重点揭示其在代谢重编程中的核心作用, 以期为靶向 SBK2 的胃癌精准治疗提供坚实的理论依据和实验支撑。

2. 材料与方法

2.1. 实验材料

人胃癌细胞系 KATO III 细胞、IMDM 培养基、0.25% 胰酶、20% 胎牛血清、1% 浓度青霉素 - 链霉素混合抗生素、plvx-shRNA SBK2-ZSGreen-T2A-puro、pCDH-CMV-MCS-EF1-copGFP-T2A-Puro SBK2、ATP 含量化学发光试剂盒、葡萄糖检测试剂盒、乳酸脱氢酶比色法检测试剂盒、Binding Buffer、Annexin V-FITC、PI 染色剂、RNaseA。

2.2. 实验方法

2.2.1. 细胞培养

将 KATO III 细胞培养于 79% Iscove's Modified Dulbecco's Medium (IMDM) 基础液中, 并补充 20% 胎牛血清 (Fetal Bovine Serum, FBS) 及 1% 浓度青霉素 - 链霉素混合抗生素溶液。转移至含 5% CO₂ 的 37°C 恒温培养系统进行培养。定期进行培养液更新及形态学监测。

2.2.2. 慢病毒的构建及转染

(1) 敲低 SBK2 慢病毒构建: 使用 plvx-shRNA2-ZSGreen-T2A-puro 表达载体, 设计并插入靶向 SBK2 的 shRNA 序列 (5'-GTCACCCATCGTCAGAAAG-3'), 与包装质粒 psPAX2 和 pMD2.G 共转染至 293T 细胞中形成慢病毒颗粒。病毒上清经纯化后, 通过滴度检测和支原体检测确保质量。

(2) 过表达 SBK2 慢病毒构建: 将 SBK2 的可编码序列 (Coding Sequence, CDS) 插入 pCDH-CMV-MCS-EF1-copGFP-T2A-Puro 表达载体, 包装产生慢病毒。纯化后检测病毒滴度和纯度, 确保其适用于后续实验。

(3) 慢病毒转染: 将 KATO III 细胞铺板于细胞培养皿中, 24 h 后进行病毒感染。分别按照阴性对照 (NC)、空载组 (Vector) 过表达组 (OE-SBK2) 以及敲降组 (sh-SBK2) 病毒感染 KATO III 细胞。

2.2.3. 流式细胞术

(1) 流式检测细胞凋亡: 病毒感染后调整细胞浓度为 5×10^4 cells/mL, 接种于 6 孔培养板 (2 mL/孔), 培养后收集, 经移除培养基、PBS 清洗、消化、离心等操作, 再用 PBS 洗涤重悬、离心。用 Binding Buffer 重悬, 向细胞悬液中加入 5 μ L 的 Annexin V-FITC, 避光室温孵育 15 分钟。补加入 10 μ L 的 PI 染色剂, 继续避光反应 10 分钟后, 立即加入 200 μ L 冰浴结合缓冲液终止反应。将染色后的细胞悬液转移至流式管中, 染色后样本于 1 小时内上机检测细胞凋亡情况并进行检测与分析。

(2) 流式检测细胞周期: 将感染病毒的细胞浓度调整为 5×10^4 cells/mL, 按照之前的分组分别接种于 6 孔板, 每孔加入 2 mL 细胞悬液。离心后收集细胞, 用 4°C 预冷 PBS 洗涤 2 次。加入 500 μ L 的含有

RNaseA (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的 PBS, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min。补加 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 PI, 孵育 30 min。预冷 PBS 清洗 3 次, 将样品置于流式细胞仪中进行检测, 以分析细胞周期的分布情况。

2.2.4. ATP 检测

收集细胞, 采用 ATP 分析试剂盒进行检测。取收集好的细胞按照每 2×10^6 个加入 0.3 mL 试剂一(2 mL EP 管中), 匀浆破碎细胞收集上清。将底物液与待测样品或标准品混合, 加入促进剂 37 $^{\circ}\text{C}$ 反应 30 min。加入沉淀剂充分混匀, 收集上清进行测定。酶标仪 636 nm 波长测定吸光度值, 计算 ATP 含量。

2.2.5. 葡萄糖检测

收集细胞上清, 采用葡萄糖分析试剂盒进行检测。根据试剂盒说明书, 向葡萄糖检测试剂中加入待测样品或标准品, 37 $^{\circ}\text{C}$ 反应 10 min。酶标仪 630 nm 波长测定吸光度值, 计算葡萄糖浓度。

2.2.6. 乳酸检测

收集细胞上清, 采用乳酸分析试剂盒进行检测。根据试剂盒说明书, 向酶工作液中先加入待测样品或标准品, 加入显色剂 37 $^{\circ}\text{C}$ 反应 10 min, 终止液停止反应。酶标仪 450 nm 波长测定吸光度值, 按计算公式得到乳酸浓度。

2.3. 统计学分析

本研究采用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 8.0 进行数据的处理与分析。所有实验均重复三次。实验结果以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm S$)表示, 组间均值的比较采用 t 检验, 多组间差异的比较采用单因素方差分析(ANOVA), 评估两组或多组数据均数的统计学差异显著性, 以 $P < 0.05$ 表示具有统计学差异(*代表 $P < 0.05$, **代表 $P < 0.01$, ***代表 $P < 0.001$)。

3. 结果

3.1. SBK2 表达影响胃癌细胞凋亡

本研究结果显示: 与 KATO III 对照组相比, 感染阴性对照(NC)组对细胞凋亡率没有显著影响($P > 0.05$); 而慢病毒介导的 SBK2 基因敲减稳转株 sh-SBK2 组显著促进了细胞凋亡(** $P < 0.001$); 空载体组对细胞凋亡率没有显著影响($P > 0.05$); 相反, SBK2 基因过表达组(OE-SBK2)则显著抑制了细胞凋亡的进程(** $P < 0.001$)。(见图 1)

3.2. SBK2 表达变化影响胃癌细胞周期分布与增殖能力

细胞周期分析结果显示, 与 KATO III 对照组相比, 感染阴性对照(NC)病毒的实验组在 G1 期和 S 期的细胞比例未呈现差异($P > 0.05$), 且细胞增殖能力基本保持一致; 感染 sh-SBK2 病毒的实验组中, G1 期细胞比例显著增加(** $P < 0.001$), 同时 S 期细胞比例显著减少(** $P < 0.001$), 细胞增殖能力明显减弱; 而感染过表达 SBK2 病毒的实验组则表现为 G1 期细胞比例减少(** $P < 0.01$), S 期比例显著增加($P < 0.001$), 细胞增殖能力显著增强。(见图 2)

3.3. SBK2 表达对 ATP 含量的影响

实验结果表明: 感染 NC 病毒的细胞 ATP 水平与未感染的对照组相比, 并没有显著的变化, 这说明其并未对细胞的能量代谢产生干扰; 感染 sh-SBK2 病毒后, 细胞内的 ATP 含量有所下降, 但差异不明显(* $P < 0.05$); 相反, 感染过表达 SBK2 病毒的细胞显示出显著的 ATP 含量增加(** $P < 0.001$)。(见图 3)

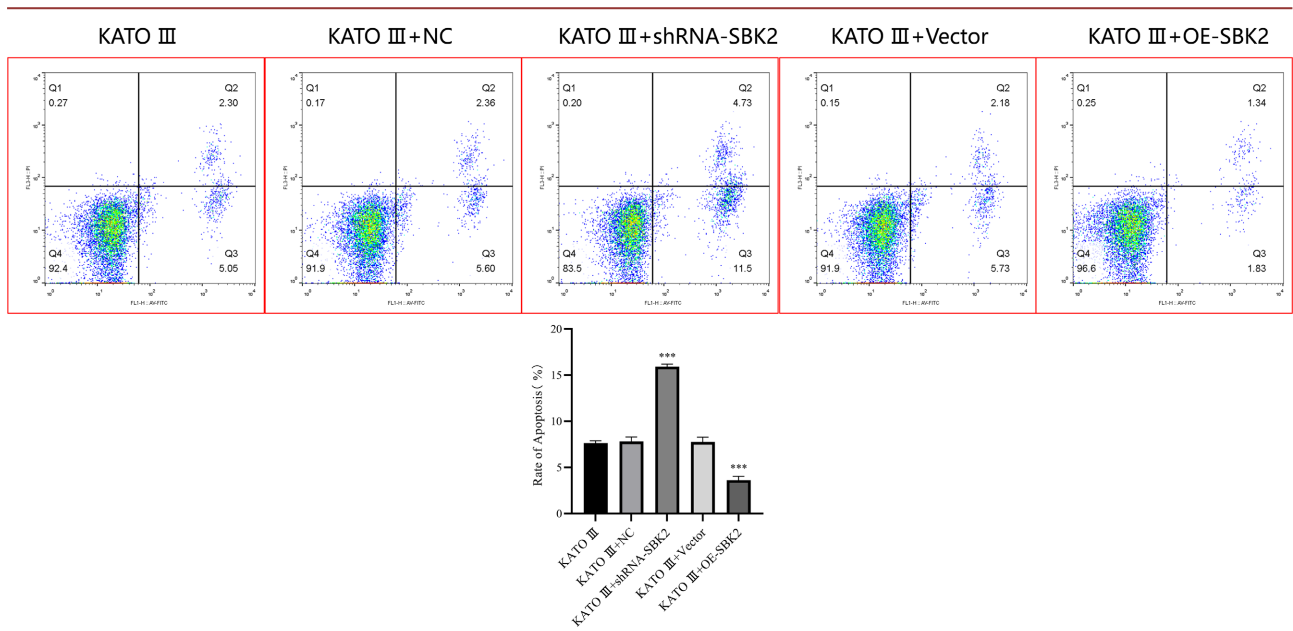


Figure 1. Effect of SBK2 expression on cell apoptosis
图 1. SBK2 表达对细胞凋亡影响

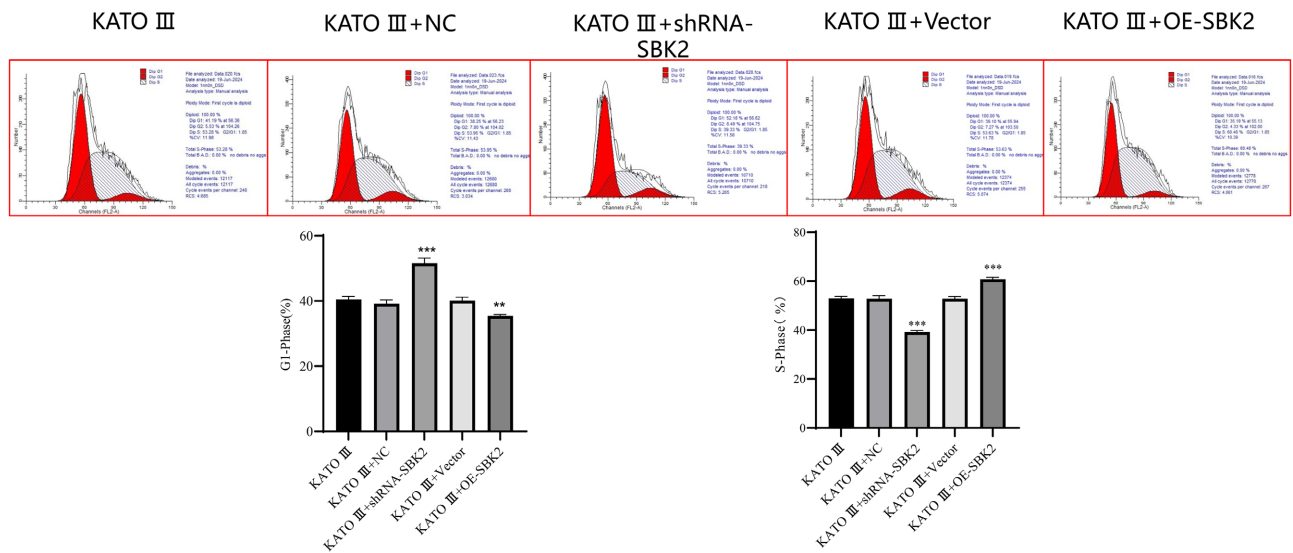


Figure 2. Effects of SBK2 expression on cell cycle distribution
图 2. SBK2 表达对细胞周期分布的影响

3.4. SBK2 表达对葡萄糖含量的影响

研究表明: 随着检测时间增加, 与 KATO III 组相比, 感染 NC 病毒对细胞中的 GLU 水平没有显著影响($P > 0.05$); 感染 shRNA 病毒则显著降低了细胞内的 GLU 含量($***P < 0.001$); 感染过表达 SBK2 病毒的细胞显示出显著增加的 GLU 含量($***P < 0.001$)。(见图 4)

3.5. SBK2 表达对乳酸脱氢酶活力的影响

LDH 活力实验的结果表明: 在 0 h 时, 各处理组 LDH 活力相近。24 h 时, sh-SBK2 组和 OE-SBK2 组与对照组相比, LDH 活力有显著差异($***P < 0.001$), 说明干扰或过表达 SBK2 基因对细胞的 LDH 活力

产生了影响; OE-SBK2 组的 LDH 活力相对较高。48h 时, 这种差异更为明显, OE-SBK2 组的 LDH 活力远高于其他组(** $P < 0.001$), 而 shSBK2 组则低于 KATO III 组(* $P < 0.05$)。(见图 5)

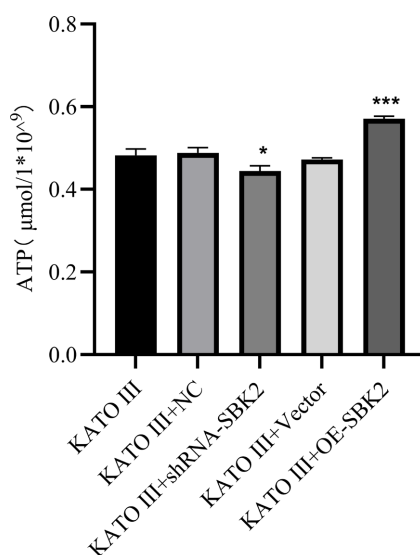


Figure 3. Effects of SBK2 expression on ATP content
图 3. SBK2 表达对 ATP 含量影响

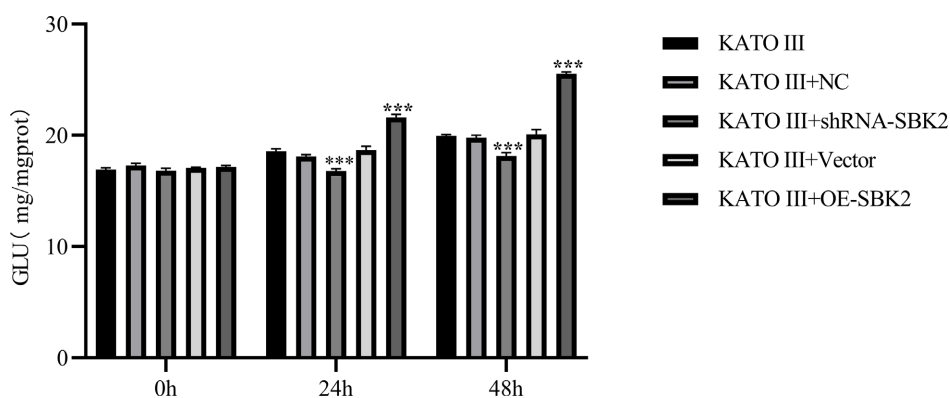


Figure 4. Effects of SBK2 expression on glucose content
图 4. SBK2 表达对葡萄糖含量的影响

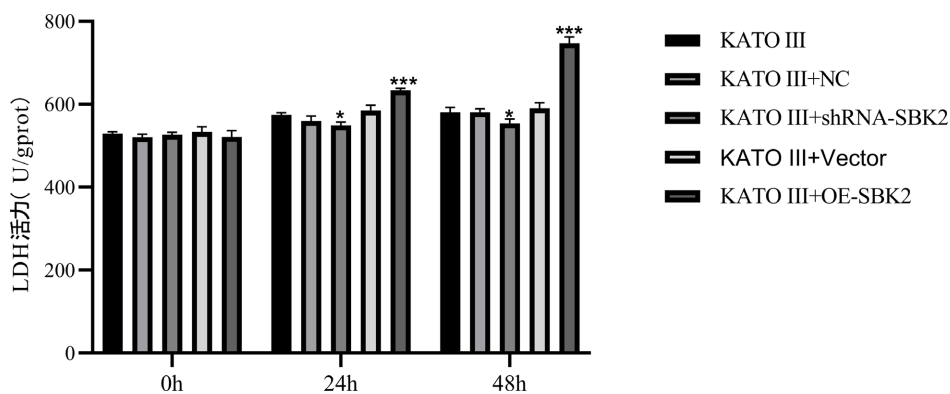


Figure 5. Effects of SBK2 expression on lactate dehydrogenase activity
图 5. SBK2 表达对乳酸脱氢酶活力影响

4. 讨论

胃癌作为一种高度异质性的恶性肿瘤, 其发生发展涉及多种分子机制的协同作用。近年来, 代谢重编程被认为是肿瘤细胞适应微环境、实现快速增殖的关键机制[4]。本研究利用慢病毒感染构建 SBK2 敲低和过表达细胞模型, 通过体外细胞实验揭示了 SBK2 借助调控代谢重编程促进胃癌细胞恶性增殖及抗凋亡的作用, 为胃癌发病机制研究开辟新路径, 也为临床治疗策略的研发提供了潜在靶点。

代谢重编程是指细胞在特定病理生理条件下, 通过动态调整其代谢途径和通量, 以满足生物能量、生物合成及氧化还原平衡等需求的过程。在肿瘤发生发展中, 代谢重编程作为癌细胞的关键特征之一, 通过促进糖酵解、谷氨酰胺分解、脂肪酸合成等代谢途径的异常活化, 支持肿瘤细胞的快速增殖、存活及转移[11]-[13]。这一过程与基因组不稳定性、促肿瘤炎症微环境、免疫逃逸等共同构成肿瘤的十大标志性特征, 并为癌症的诊断、预后评估及靶向治疗提供了重要的生物学基础。

针对代谢重编程关键节点的干预策略已成为肿瘤治疗领域的重要研究方向[14] [15]。其中, Warburg 效应是代谢重编程的核心表现[16]。癌细胞即使在有氧条件下, 也优先通过糖酵解(Glycolysis)而非氧化磷酸化(Oxidative Phosphorylation)来代谢葡萄糖, 并产生大量乳酸。这种独特的现象被称为“Warburg 效应”或“有氧糖酵解”, 由德国生物化学家 Otto Warburg 在 20 世纪 20 年代首次发现[17]。我们的研究发现, SBK2 在胃癌细胞能量代谢重编程过程中发挥着至关重要的正向调节作用。SBK2 的过表达能够显著增强胃癌细胞的糖酵解活性, 表现为 ATP 含量增加、葡萄糖含量增加及乳酸脱氢酶活力增强。相反, 敲低 SBK2 则抑制了这些糖酵解相关指标。这表明 SBK2 是调控胃癌细胞糖酵解的重要分子, 其表达水平的变化直接影响细胞的能量代谢模式。已有研究表明, 多种分子可通过调控糖酵解关键酶或相关信号通路影响胃癌细胞的代谢状态。例如, 糖酵解关键酶 HK2 在多种肿瘤中高表达, 其活性增强可促进葡萄糖向糖酵解途径转化, 从而支持肿瘤细胞的能量需求。针对 HK2 的抑制剂 3-BrPA 以及磷酸果糖激酶抑制剂 SCT 已被证实能够通过抑制糖酵解途径、下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 并上调促凋亡蛋白 Bax, 增强线粒体介导的细胞凋亡信号, 从而有效抑制胃癌细胞增殖[18] [19]。此外, 甘草查尔酮 A (LicA)作为一种新型 HK2 抑制剂, 不仅能够抑制 HK2 酶活性, 还可干扰 AKT 信号通路, 显著降低胃癌细胞的葡萄糖摄取和乳酸生成, 并诱导细胞凋亡[20]这些研究共同表明, 糖酵解代谢通路在胃癌发生发展中具有关键作用, 同时也为靶向代谢治疗提供了重要依据。与上述研究相比, 本研究从新的调控分子角度揭示了 SBK2 在胃癌代谢重编程中的潜在作用。虽然既往关于 SBK2 在肿瘤代谢中的研究仍较为有限, 但本研究结果提示, SBK2 可能通过调控糖酵解相关酶的表达或活性, 从而影响细胞能量代谢模式。这一发现为理解胃癌代谢调控网络提供了新的线索, 也提示 SBK2 可能位于糖酵解调控信号通路的上游调节环节。与直接靶向代谢酶相比, 针对代谢调控因子的干预可能具有更广泛的调控效应, 从而为肿瘤治疗提供新的策略。

综上所述, 本研究揭示了 SBK2 在胃癌细胞糖酵解代谢中的正向调控作用, 并提示其可能参与胃癌细胞代谢重编程过程。未来仍需进一步探讨 SBK2 调控糖酵解的具体分子机制, 以及其在体内肿瘤模型和临床样本中的表达特征和功能作用。随着对 SBK2 功能网络的进一步解析及其在肿瘤微环境中的作用研究不断深入, SBK2 有望成为胃癌新的诊断标志物和潜在治疗靶点, 从而为改善患者临床预后及推动精准医学发展提供新的理论依据。

参考文献

- [1] Hou, W., Kong, L., Hou, Z. and Ji, H. (2022) CD44 Is a Prognostic Biomarker and Correlated with Immune Infiltrates in Gastric Cancer. *BMC Medical Genomics*, **15**, Article No. 225. <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01383-w>
- [2] Yang, W., Zhao, H., Yu, Y., Wang, J., Guo, L., Liu, J., et al. (2023) Updates on Global Epidemiology, Risk and Prognostic Factors of Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 2452-2468.

- <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i16.2452>
- [3] Ilic, M. and Ilic, I. (2022) Epidemiology of Stomach Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 1187-1203. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i12.1187>
- [4] Mao, Y., Xia, Z., Xia, W. and Jiang, P. (2024) Metabolic Reprogramming, Sensing, and Cancer Therapy. *Cell Reports*, **43**, Article 115064. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.115064>
- [5] Chelakkot, C., Chelakkot, V.S., Shin, Y. and Song, K. (2023) Modulating Glycolysis to Improve Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 2606. <https://doi.org/10.3390/ijms24032606>
- [6] 刘添, 王军, 姬瑞. 胃癌与糖酵解关系的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2023, 28(6): 778-783.
- [7] Chen, X., Sun, Z., Zhou, S., Jiang, W., Li, J., Song, G., *et al.* (2023) SH3 Domain-Binding Kinase 1 Promotes Proliferation and Inhibits Apoptosis of Cervical Cancer via Activating the Wnt/ β -Catenin and Raf/ERK1/2 Signaling Pathways. *Molecular Carcinogenesis*, **62**, 1147-1162. <https://doi.org/10.1002/mc.23552>
- [8] Póti, Á.L., Dénes, L., Papp, K., Bató, C., Bánóczy, Z., Reményi, A., *et al.* (2023) Phosphorylation-Assisted Luciferase Complementation Assay Designed to Monitor Kinase Activity and Kinase-Domain-Mediated Protein-Protein Binding. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 14854. <https://doi.org/10.3390/ijms241914854>
- [9] Oprea, T.I., Bologa, C.G., Brunak, S., Campbell, A., Gan, G.N., Gaulton, A., *et al.* (2018) Erratum: Unexplored Therapeutic Opportunities in the Human Genome. *Nature Reviews Drug Discovery*, **17**, 377-377. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.52>
- [10] 赵雅茹. 沉默 CDK17、SBK2 的表达影响胃癌细胞恶性生物学行为的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2023.
- [11] Yoo, H.C., Yu, Y.C., Sung, Y. and Han, J.M. (2020) Glutamine Reliance in Cell Metabolism. *Experimental & Molecular Medicine*, **52**, 1496-1516. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00504-8>
- [12] Cai, Z., Li, Y., Ma, M., Wang, L., Wang, H., Liu, M., *et al.* (2023) Adipocytes Promote Pancreatic Cancer Migration and Invasion through Fatty Acid Metabolic Reprogramming. *Oncology Reports*, **50**, Article No. 141. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8578>
- [13] Fukushi, A., Kim, H., Chang, Y. and Kim, C. (2022) Revisited Metabolic Control and Reprogramming Cancers by Means of the Warburg Effect in Tumor Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 10037. <https://doi.org/10.3390/ijms231710037>
- [14] Faubert, B., Solmonson, A. and DeBerardinis, R.J. (2020) Metabolic Reprogramming and Cancer Progression. *Science*, **368**, eaaw5473. <https://doi.org/10.1126/science.aaw5473>
- [15] Yoshida, G.J. (2015) Metabolic Reprogramming: The Emerging Concept and Associated Therapeutic Strategies. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **34**, Article No. 368. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0221-y>
- [16] Vaupel, P., Schmidberger, H. and Mayer, A. (2019) The Warburg Effect: Essential Part of Metabolic Reprogramming and Central Contributor to Cancer Progression. *International Journal of Radiation Biology*, **95**, 912-919. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589653>
- [17] Warburg, O., Wind, F. and Negelein, E. (1927) The Metabolism of Tumors in the Body. *Journal of General Physiology*, **8**, 519-530. <https://doi.org/10.1085/jgp.8.6.519>
- [18] Wang, T., Zhang, X., Guo, X., Xian, S. and Lu, Y. (2016) 3-Bromopyruvate and Sodium Citrate Target Glycolysis, Suppress Survivin, and Induce Mitochondrial-Mediated Apoptosis in Gastric Cancer Cells and Inhibit Gastric Orthotopic Transplantation Tumor Growth. *Oncology Reports*, **35**, 1287-1296. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4511>
- [19] Guo, X., Zhang, X., Wang, T., Xian, S. and Lu, Y. (2016) 3-Bromopyruvate and Sodium Citrate Induce Apoptosis in Human Gastric Cancer Cell Line MGC-803 by Inhibiting Glycolysis and Promoting Mitochondria-Regulated Apoptosis Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **475**, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.04.151>
- [20] Wu, J., Zhang, X., Wang, Y., Sun, Q., Chen, M., Liu, S., *et al.* (2018) Licochalcone a Suppresses Hexokinase 2-Mediated Tumor Glycolysis in Gastric Cancer via Downregulation of the Akt Signaling Pathway. *Oncology Reports*, **39**, 1181-1190. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6155>