

【综述】

靶向肿瘤代谢的药物研究进展及与血管生成的关系

倪穗颖, 张经纬, 王广基, 周芳*

中国药科大学药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009

摘要: 肿瘤细胞的代谢重排是肿瘤发生发展过程中的一个重要特征, 主要表现为糖酵解、谷氨酰胺代谢及生物合成活动的增强。鉴于肿瘤代谢重排在肿瘤发展中的关键作用, 靶向肿瘤细胞代谢已成为国际上抗肿瘤药物研发的热点之一。肿瘤微血管新生是肿瘤进展的另一个重要特点, 与肿瘤血管内皮细胞的代谢转变密切相关, 其为肿瘤细胞的代谢活动提供物质支持。该文讨论了肿瘤细胞与内皮细胞代谢中异常的代谢变化及探讨了两者的关系, 并综述了靶向前述代谢变化的药物研发进展。

关键词: 肿瘤代谢重排; 内皮细胞代谢; 血管生成; 有氧糖酵解; 谷氨酰胺代谢

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)08-1525-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.029

Advances in drug development targeting tumor metabolism and the relevance with tumor angiogenesis

NI Suiying, ZHANG Jingwei, WANG Guangji, ZHOU Fang

Key Lab of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: The reprogramming of cellular metabolism is one of the hallmarks of cancer, which is featured as enhanced glycolysis, glutamine metabolism and other biosynthetic activities. Given its crucial role in tumor development, targeting tumor cell metabolism has become one of the hotspots in the research and development of antitumor drugs. Angiogenesis, a process related to a metabolic shift in endothelial cells, is another hallmark of cancer and supports the metabolic activities in tumor cells. In this article, the abnormal metabolic pathways in tumor cells and tumor endothelial cells were discussed and their relevance was further explored. The advance in therapeutic medicine targeting the metabolic pathways above was also summarized.

Key words: the reprogramming of tumor metabolism; endothelial metabolism; angiogenesis; aerobic glycolysis; glutamine metabolism

肿瘤能量代谢重编程是肿瘤发生发展过程中的一个重要特征, 致/抑癌基因的突变及环境压力使肿瘤细胞的代谢网络发生重排, 以适应生存与增殖的需要。靶向肿瘤细胞这种不同于正常细胞的代谢特征或环节已成为国际上药物研发的热点。而除了肿瘤细胞外, 肿瘤环境中的内皮细胞等其他基质细胞也在肿瘤的发生发展中扮演了重要角色。然而关于这些细胞的能量代谢特点、与肿瘤细胞代谢的相关关系、对肿瘤发展的作用仍缺乏系统全面的研究, 对以上方面的拓展研究或许能进一步打开抗肿瘤代

谢药物研发的新局面。

1 肿瘤代谢特征

肿瘤代谢的一个显著特征是葡萄糖摄取利用率及乳酸产出率的提高, 与正常组织相比, 即使在氧气充足的条件下, 肿瘤细胞也倾向于糖酵解的产能方式, 即所谓的“瓦伯格效应”(Warburg Effect)。糖酵解的产能效率低, 但相比于氧化磷酸化能以更快的速率产生 ATP 以满足肿瘤细胞快速增殖的能量需求, 且糖酵解的中间产物及终产物乳酸也能通过多种方式维持肿瘤细胞环境稳态, 促进肿瘤发

收稿日期: 2017-12-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573496, 81773989)

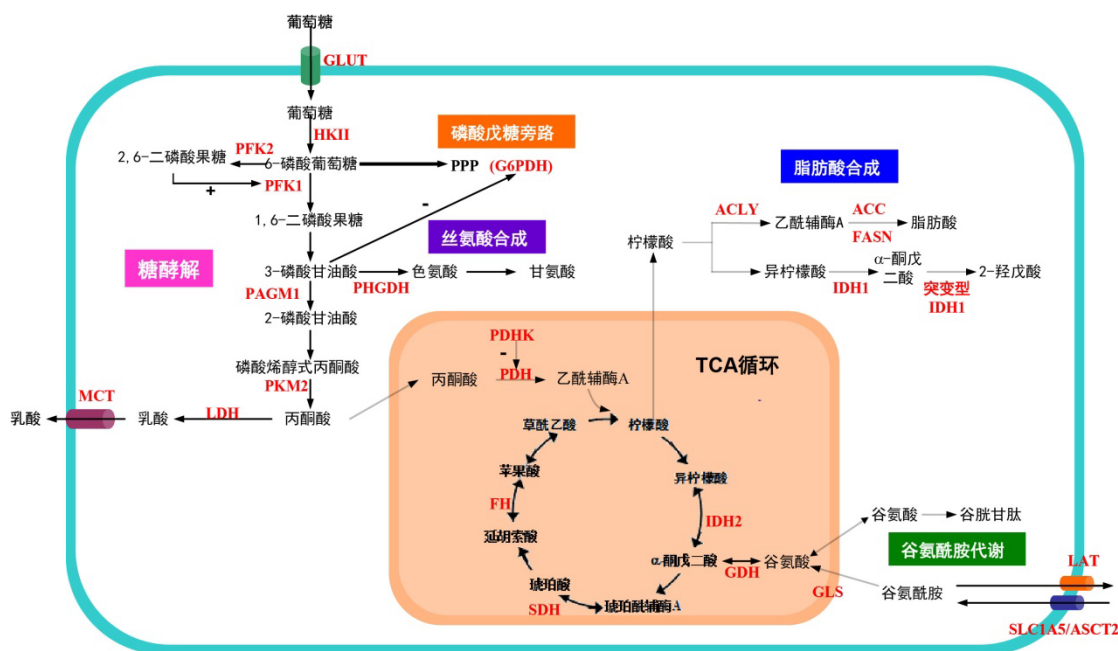
第一作者: 倪穗颖(1992—), 女, 广东肇庆, 硕士研究生, 研究方向为药物代谢动力学。Tel: 15251765800 E-mail: nisuiying@163.com

*通信作者: 周芳, 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为药物代谢动力学。Tel: (025)83271176 E-mail: zfl113@163.com

在肿瘤细胞中，代谢酶常因基因突变而发生功能变化，导致某一环节代谢产物的积累或新代谢产物的生成，这些产物作为致癌代谢物诱导了细胞的恶性转化。TCA 循环中琥珀酸脱氢酶（succinate dehydrogenase，SDH）和延胡索酸水合酶（fumarate hydratase，FH）的功能缺失型突变及异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase，IDH）1/2 在活性位点处的突变，分别导致 TCA 中间产物琥珀酸、延胡索酸大量积累及新代谢产物 R-2-羟基戊二酸（R-2-HG）的产生。琥珀酸、延胡索酸及 2-HG 能竞争性抑制 α -KG 依赖性的双加氧酶，包括脯氨酸羟化酶、组蛋白赖氨酸去甲基酶、DNA 羟化酶中的

在肿瘤环境中, 由于不同部位肿瘤细胞的缺氧程度及营养物质获得程度存在差异, 因此肿瘤细胞的代谢也存在异质性, 这种异质性保证了细胞群体在能量代谢中得到最大获益。处于高氧浓度区(靠近血管部位)的肿瘤细胞以缺氧肿瘤细胞分泌的乳酸作为能量来源, 通过氧化乳酸进行产能, 同时富余的葡萄糖能扩散至远隔区域被缺氧肿瘤细胞摄取进行糖酵解产能, 分泌的乳酸又能继续被处于高氧浓度区的肿瘤细胞摄取利用, 由此, 以代谢物乳酸作为纽带形成了由具有代谢异质性的细胞组成的“肿瘤共生系统”^[5]。

目前针对肿瘤代谢的药物研发主要以肿瘤细胞核心代谢通路中的转运体及关键酶作为靶点,涉及到的靶点如图 1 所示。其中以糖酵解通路研究得最为广泛和深入,已有多个药物进入临床研究阶段(表 1),目前这些在研药物在临床前/临床试验中表现出较有前景的治疗价值。



GLUT: 葡萄糖转运体; HKII: 己糖激酶 II; PFK-2: 6-磷酸果糖激酶 2; PAGM1: 磷酸甘油酸变位酶 1; PKM2: 丙酮酸激酶 M2; LDH: 乳酸脱氢酶; MCT: 单羧酸转运体; PHGDH: 磷酸甘油酸脱氢酶; G6PDH: 6-磷酸葡萄糖脱氢酶; PDH: 丙酮酸脱氢酶; PDHK: 丙酮酸脱氢酶激酶; IDH: 异柠檬酸脱氢酶; SDH: 琥珀酸脱氢酶; FH: 延胡索酸水合酶; GLS: 谷氨酰胺酶; GDH: 谷氨酸脱氢酶; ACLY: ATP-柠檬酸裂解酶; ACC: 乙酰辅酶 A 羧化酶; FASN: 脂肪酸合成酶; SLC1A5/ASCT2、LAT: 谷氨酰胺转运体

Fig. 1 Related transporters and enzymes in tumor cell characteristic metabolic pathway

表1 靶向肿瘤细胞代谢的药物及研究进展

Table 1 Drugs targeting tumor cell metabolism and research progress

代谢通路	靶点	代表药物	研发进展
糖酵解	GLUT1	Fasentin、Apigenin	临床前研究
	HKII	2-DG	临床 I/II 期
		EGCG	临床 II 期
		白藜芦醇 (Resveratrol)	临床 I 期
		茉莉酮酸甲酯 (Methyl jasmonate)	临床前研究
	PAGM1	MJE3、PGMI-004A	临床前研究
	PFK2	3PO	临床 I 期
	PKM2	紫草素 (shikonin)、紫草红素 (alkannin)	临床前研究
	PDK	双氯芬酸 (DCA)	临床 I/II 期
	LDHA	Gossypol	临床 I/II 期
	MCT1	AZD3965	临床 I/II 期
谷氨酰胺代谢	ASCT2	GPNA、BenSer	临床前研究
	GLS	CB-839	临床 I/II 期
		BPTES	临床前研究
		R162	临床前研究
	AAT	AOA	临床前研究
	G6PDH	BSO	临床 I 期
磷酸戊糖旁路		6-AN	临床前研究
		NCT-502、NCT-503、CBR-5884	临床前研究
丝氨酸合成	PHGDH		临床前研究
脂质合成	FASN	Cerulenin、C57	临床前研究
	ACC	TOFA	临床前研究
	ACLY	SB-204990	临床前研究
突变型 IDH		AGI-5198、AGI-6780	临床前研究
		Enasidenib	获批药物

2.1 靶向肿瘤糖酵解的药物

己糖激酶 II (HKII) 是肿瘤细胞有氧糖酵解中的关键酶, 在肿瘤细胞中过表达, 并与肿瘤细胞的活力相关^[6]。葡萄糖类似物 2-脱氧葡萄糖 (2-DG) 是研究较多的 HKII 抑制剂, 其能竞争性抑制葡萄糖转运体 GLUT1, 入胞后被 HK 磷酸化成 6-磷酸-2-脱氧右旋葡萄糖 (2DG-6-P), 由于不能进一步代谢而蓄积于胞内, 分别对 HK、磷酸葡萄糖异构酶 (PGI) 产生非竞争性、竞争性抑制作用, 从而造成细胞能量耗竭。单独使用 2-DG 不能显著引起肿瘤细胞的死亡, 但由于 2-DG 能对细胞能量代谢造成干扰, 因此当其与化疗药物及放射疗法联用时能发挥协同抑瘤作用。多项临床试验表明患者对于 2-DG 与化学疗法或放射疗法的联用治疗表现出较好的耐受性, 在此基础上临床 II/III 期试验将进一步开展^[7]。除了 2-DG 外, 许多天然产物表现出对 HKII 的抑制作用, 如白藜芦醇^[8]、绿茶萃取物中的儿茶素类物

质 EGCG^[9]、茉莉酮酸甲酯^[10]。

丙酮酸脱氢酶 (PDH) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 控制了丙酮酸的流向。PDH 受 PDHK 的调节, 在 PDHK 的作用下磷酸化失活。非甾体类抗炎药双氯芬酸 (DCA) 能通过抑制 PDK1 激活 PDH, 促使丙酮酸流向线粒体^[11], 同时也具有对 GLUT1、LDHA、MCT1 等糖酵解相关酶及转运体的抑制活性^[12]。LDHA (LDH5) 催化丙酮酸生成乳酸, 同时参与细胞内的 NAD⁺ 循环。天然产物棉籽油 (Gossypol) 能与 NADPH 竞争 LDH 结合位点, 从而抑制多种 LDH 的活性^[13]; 从 Gossypol 结构类似物中筛选出的小分子 LDHA 抑制剂 FX11 能降低胞内 ATP 水平、诱导胞内的氧化应激并导致细胞死亡^[14]。

6-磷酸果糖激酶 2 (6-phosphofructo-2-kinase, PFK2) 的亚型 PFKFB3 与多种肿瘤细胞的生长密切相关。在体研究表明小分子 PFK2 抑制剂 3-PO 能减少葡萄糖摄入及降低 2, 6-二磷酸果糖水平, 抑制乳

腺癌等多种肿瘤的生长,但由于 PFKFB 家族在 3-PO 结合位点具有强同源性,3-PO 在抑制 PFKFB3 的同时也会对其他亚型产生抑制作用^[15],而 3-PO 的衍生物 PFK15 则更具有选择性和低毒性^[16]。

单羧酸转运体 (monocarboxylate transporters, MCT) 是介导乳酸和丙酮酸双向跨膜转运的蛋白,其中 MCT4 参与了肿瘤细胞中乳酸的外排,是维持肿瘤细胞 pH 稳态及氧化还原平衡的关键因子,通过药物及 RNA 干扰手段下调乳腺癌细胞中的 MCT4 和 MCT1,能有效抑制细胞中的乳酸转运及细胞增殖、迁移、侵袭等活动^[17]。

此外,糖酵解中的其他环节也可作为治疗靶点。GLUT1 介导了肿瘤细胞中葡萄糖的转运, GLUT1 的小分子抑制剂 Fasentin^[18]及黄酮类化合物 Apigenin^[19]能分别通过与 GLUT1 的特异性位点结合、下调 GLUT1 水平以抑制葡萄糖的摄取。磷酸甘油酸变位酶 1 (Phosphoglycerate mutase 1, PAGM1) 对肿瘤的能量与物质代谢具有重要的生理意义,一方面它促进了肿瘤细胞的糖酵解产能,另一方面,通过催化 3-磷酸甘油酸 (3-PG) 转化成 2-磷酸甘油酸 (2-PG),削弱 3-PG 对 PPP 中限速酶 G6PD 的抑制作用,同时生成的产物 2-PG 能够维持丝氨酸合成通路中关键酶磷酸甘油酸脱氢酶 (phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH) 的活性,使 3-PG 能流入丝氨酸合成通路^[20]。MJE3^[21]和 PGMI-004A^[22]是 PAGM1 的两种抑制剂,均表现出对肿瘤的抑制作用。丙酮酸激酶 (PK) 也是药物设计的关注点,肿瘤细胞主要表达 PKM2 亚型,靶向 PKM2 的小分子能够作用于 PKM2 的 1,6-磷酸果糖 (FBP) 结合位点,但同时也能通过 FBP 结合位点对其他组织中的 PK 亚型产生抑制,而对其他组织产生毒性作用。天然产物紫草素 (shikonin) 及其对映异构体紫草红素 (alkannin) 能选择性作用于 MCF-7、A549 细胞中的 PKM2,而对其他亚型不产生抑制作用^[23]。

2.2 靶向肿瘤谷氨酰胺代谢的药物

谷氨酰胺代谢与肿瘤细胞中的能量代谢和多种生物大分子合成密切相关,与其相关的多个转运体和酶在恶性肿瘤中存在上调现象。*L*-门冬酰胺酶具有谷氨酰胺酶活性,能将细胞外的 Gln 转化成 Glu,快速引起胞内 Gln 的耗竭,从而造成细胞死亡。谷氨酰胺转运体 SLC1A5 (ASCT2) 和 LAT1 在恶性肿瘤中普遍上调,ASCT2 的抑制剂 GPNA 和苯

胺 (benzylserine, BenSer) 均能抑制 Gln 的转运及 Gln 依赖性的 mTOR 信号的激活,而 BenSer 还能同时对 LAT1 产生抑制作用^[24]。

肿瘤细胞中的谷氨酰胺代谢主要受谷氨酰胺酶 (glutaminase, GLS)、谷氨酸脱氢酶 (glutamate dehydrogenase, GDH)、转氨酶的调节,对上述 3 种酶进行抑制能有效干扰肿瘤细胞的谷氨酰胺代谢活动。BPTES 和 CB-839 为 GLS 的变构抑制剂,能选择性地抑制 GLS2 外的其他 GLS 亚型^[25-26]。目前对 GDH 主要是使用非特异性的抑制剂进行抑制,EGCG 是其中一种 GDH 抑制剂,但它同时也能对以 NADPH 作为辅因子的酶产生抑制作用^[27]。而天冬氨酸转氨酶 (Aspartate aminotransferase, AAT) 的抑制剂氨基氧乙酸 (amino oxyacetate, AOA) 也能选择性地抑制 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的增殖及肿瘤的生长^[28]。

谷氨酰胺在线粒体中生成各种生物大分子前体的活动,需依赖于线粒体电子传递链的活性,而二甲双胍 (Metformin) 能通过影响线粒体电子传递链中复合物 I 的活性来抑制谷氨酰胺及糖酵解来源的中间体流入 TCA 循环,从而减少柠檬酸的合成及脂质的从头合成,对肿瘤细胞产生生长抑制^[29]。

2.3 靶向肿瘤磷酸戊糖旁路的药物

磷酸戊糖旁路 (PPP) 与核苷酸的合成及供氢体 NADPH 的产生相关,对肿瘤细胞的存活和生长具有重要生理意义。6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (G6PDH) 是 PPP 首步反应的催化酶,在肿瘤细胞中活性显著增加,且过表达 G6PDH 的细胞表现出肿瘤细胞的特性,目前已发现 2-DG 与 G6PDH 抑制剂 6-氨基烟酰胺 (6-AN) 联用能显著降低人类胶质瘤细胞和鳞状细胞癌细胞中的谷胱甘肽含量并增强放疗敏感性^[30];此外,谷胱甘肽耗竭剂丁硫氨酸亚砷胺 (buthionine SR-sulfoximine, BSO) 能抑制 G6PDH 过表达细胞表现出肿瘤细胞的特性^[31]。最近有研究表明阿司匹林能对 HT-29 结肠癌细胞中的 G6PDH 进行乙酰化,从而抑制 G6PDH 的酶活,提示通过抑制 PPP 通路影响肿瘤细胞核苷酸合成可能为阿司匹林发挥抗癌作用的重要机制^[32]。

2.4 靶向肿瘤合成代谢通路的药物

丝氨酸从头合成反应能为肿瘤的生长及增殖活动输送多种前体物质,3-PG 从糖酵解分流至丝氨酸合成通路,在磷酸甘油酸脱氢酶 (PHGDH) 等酶的作用下合成丝氨酸。PHGDH 的哌嗪-1-硫代酰胺抑

制剂 NCT-502 和 NCT-503 在 PHGDH 依赖型的肿瘤细胞中能减少丝氨酸生成, 并抑制合成来源及摄取来源的丝氨酸流入核苷酸, 产生抗肿瘤作用^[33]; 近年来筛选出的 PHGDH 非竞争性抑制剂 CBR-5884 对丝氨酸合成活性高的乳腺癌及黑色素瘤细胞也表现出抗增殖活性, 但其在鼠血浆中具有不稳定性^[34]。

脂质从头合成活动增加是肿瘤细胞的另一个重要代谢特点。柠檬酸裂解酶 (ATP-citrate lyase, ACLY)、乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 及脂肪酸合成酶 (fatty acid synthetase, FASN) 是脂质合成代谢中的重要代谢酶。抑制 FASN 能通过多种机制引起肿瘤细胞死亡, 目前以 FASN 作为靶点的抑制剂主要有浅蓝菌素 (cerulenin)^[35] 及其衍生物 C75^[36]、EGCG^[36] 等, 抗菌药三氯生 (Triclosan)^[37] 与用于治疗肥胖症的药物奥司利他 (orlistat)^[38] 也能对 FASN 产生抑制作用。ACC 的变构抑制剂 TOFA 能干扰脂质合成代谢, 对肿瘤细胞产生细胞毒作用^[39]。ACLY 是将葡萄糖代谢与脂质合成代谢联系起来的一个关键酶, ACLY 抑制剂 SB-204990 能够对肿瘤细胞的增殖活动产生抑制^[40]。此外, 处于缺氧环境中的肿瘤细胞还能通过乙酰辅酶 A 合成酶 (Acetyl-CoA synthetase, ACSs) 的作用将乙酸转化成乙酰辅酶 A 作为脂质合成的另一个原料来源, 针对 ACSs 的药物开发也是热点问题^[41]。另一方面, 肿瘤细胞还能通过脂解途径获取脂肪酸, 脂解反应能缓解抑制脂质从头合成所造成的肿瘤细胞生长阻滞, 同时对这两个通路进行抑制或许能产生更强的抗肿瘤效果^[42]。

2.5 靶向突变型 IDH 的药物

IDH1、IDH2 突变致使致癌产物 2-HG 产生, 从而对基因的表观调控产生影响, 促进了肿瘤的发展。以突变型 IDH1、IDH2 作为靶点的药物已被证实能产生抗肿瘤疗效。AGI-5198 和 AGI-6780 分别是 R132H 单点突变型 IDH1 和 R140Q 突变型 IDH2 的小分子抑制剂, 能通过抑制突变型 IDH 诱导肿瘤细胞的体外分化^[43-44]。目前, 在这些 IDH 抑制剂中, Enasidenib (AG-221) 已获得 FDA 批准, 成为用于治疗复发型急性髓细胞性白血病 (AML) 的首个致癌代谢物合成抑制剂^[45]。

2.6 其他与肿瘤代谢相关的治疗策略

有研究表明肿瘤基质细胞向肿瘤细胞供能可能为一种新的促癌模式: 肿瘤环境中的基质细胞通过

分解代谢向肿瘤细胞提供乳酸、游离脂肪酸、酮体、谷氨酰胺等物质, 当这些基质细胞不能提供足够的能量物质时, 肿瘤便发生转移, 这种肿瘤基质细胞与肿瘤细胞的代谢偶联关系可能成为治疗肿瘤的一个重要靶点^[46]。另一方面, 肿瘤代谢的异质性促使肿瘤细胞共生体系的形成, 若破坏该系统的平衡, 则能剥夺肿瘤细胞的能量供应, 使肿瘤细胞无法进行正常代谢而死亡。MCT1 在上述系统中扮演重要角色, 参与了血管邻近部位肿瘤细胞对乳酸的摄取活动, 研究发现对 MCT1 进行抑制后能使肿瘤细胞由乳酸氧化产能转变为糖酵解产能, 从而使得远离血管部位的肿瘤细胞得不到足够的葡萄糖供应而死亡^[47]。

3 肿瘤内皮细胞代谢与肿瘤发展

肿瘤血管在肿瘤细胞的代谢活动中充当物质运输的媒介, 维持肿瘤代谢中的物质供应及完成代谢物清理。由于肿瘤细胞的代谢异质性, 目前的治疗药物不能针对所有肿瘤细胞的代谢特质进行全面击破, 而肿瘤血管在肿瘤细胞代谢活动中的重要作用则为抗肿瘤代谢治疗提供了一种新思路——通过抑制血管的生成来阻断向肿瘤细胞的物质供应, 从而扰乱肿瘤细胞的代谢稳态。最近有研究指出血管出芽活动与内皮细胞的能量代谢变化相关^[48], 一旦启动血管生成, 血管内皮细胞可以从长期静止迅速切换到强烈的增殖状态, 呈过度糖酵解状态, 而对血管内皮细胞能量代谢的调控也显示出对病理性血管生成的抑制作用, 成为近年来心脑血管疾病研究中的热点之一。内皮细胞代谢将有可能成为抗血管疗法及抗肿瘤代谢治疗的核心环节。

3.1 肿瘤内皮细胞的代谢特点

肿瘤血管的生成依赖于肿瘤内皮细胞的增殖与迁移, 而内皮细胞通过调整自身的代谢程序以配合血管生成活动。从血管结构上看, 位于血管壁上的肿瘤内皮细胞可以直接获取血流中的氧, 却并不依赖于氧化代谢供能, 而是选择糖酵解作为主要的供能途径, 当静息内皮细胞被激活而发生增殖及迁移时, 糖酵解通路也会在原有水平上相应加强^[49]。与肿瘤细胞一样, 对糖酵解的高度依赖性符合内皮细胞的生理及功能特点, 对于内皮细胞而言, 主要任务是通过出芽在无血管组织区域中形成血管, 而氧化代谢产能不足以支持内皮细胞在无血流灌注的缺氧区域进行出芽活动, 此外, 糖酵解及其旁路还能作为内皮细胞的生长及迁移提供前体物质, 并且减少

ROS 造成的氧化损伤。内皮细胞中的糖酵解水平容易受到环境因素和分子信号的影响,如 VEGF 能上调葡萄糖转运体 GLUT1 及 PFKFB3 的水平^[50],而 DLL4 信号则会抑制糖酵解^[51]。

除糖酵解外,脂肪酸代谢是内皮细胞另一重要的代谢特征^[52]。有研究指出脂肪酸氧化是内皮细胞中一条重要的能量供应通路,当内皮细胞被激活后,其脂肪酸氧化的速率将高于肿瘤细胞 200 倍;同时内皮细胞中的脂肪酸氧化活动为核苷酸的从头合成提供碳源^[53],因此对脂肪酸代谢的抑制也会损害内皮细胞的增殖能力。另一方面,FA 代谢也能通过脂质修饰的方式调节与血管功能相关的酶,如 FASN 的敲低能引起膜上的 eNOS 发生转位,减少内皮细胞的迁移、出芽及降低血管渗漏性^[54]。鉴于上述功能特点,脂肪酸代谢通路将会是一个具有开发前景的抗血管生成靶标。

3.2 靶向肿瘤内皮细胞代谢的抗血管生成治疗

基于肿瘤血管内皮细胞的高糖酵解特性,糖酵解抑制剂对内皮细胞的活性及血管生成也存在显著影响。PFKFB3 的阻断剂 3-PO 对肿瘤内皮细胞具有剂量相关的作用效应,高剂量的 3-PO 在抑制肿瘤生长的同时也能抑制内皮细胞的增殖、破坏肿瘤血管的完整性,而低剂量的 3-PO 则能产生促血管正常化的作用^[55]。由于内皮细胞需要一个较高的基础糖酵解水平来维持稳态,因此对糖酵解进行大幅度抑制则会对内皮细胞产生毒性,如葡萄糖类似物 2-DG 能重度抑制内皮细胞的糖酵解水平,破坏内皮细胞的能量稳态,引起细胞死亡^[56]。

脂肪酸代谢也是内皮细胞中的一个重要代谢环节,对脂肪酸氧化的限速酶 CPT1a 进行选择性的敲除,在体内及离体水平上均通过损伤内皮细胞的增殖活动而抑制了血管的芽生,由于内皮细胞自身并不能补救因 CPT1a 沉默造成的 dNTP 合成缺陷,因此对 CPT1a 进行药物阻断可以抑制病理性的血管生成^[53]。而靶向 FASN 的奥司利他也能够抑制肿瘤内皮细胞中的 FA 代谢,减少胞内脂肪酸的合成、抑制内皮细胞的增殖及降低细胞表面 VEGFR2 的表达,从而发挥抗血管生成效应^[57]。虽然靶向内皮细胞代谢的治疗能在一定程度上抑制内皮细胞的增殖及血管生成,但目前该种治疗方案仍存在一个治疗终点的问题——即通过抑制内皮细胞代谢以修剪血管从而阻断肿瘤细胞的营养输送通道,还是借此促进血管正常化而抑制肿瘤恶化及转移?而对内皮

细胞的代谢及肿瘤血管的生成抑制到何种程度能对肿瘤细胞的代谢产生影响,也是需要探讨的问题。

4 结语

靶向肿瘤细胞中异常的代谢变化,是抗肿瘤药物研发的一个热点。有氧糖酵解作为肿瘤细胞重要的代谢特征,同时也出现在增殖状态的健康细胞中,因此若针对该代谢通路进行治疗,需考虑对肿瘤细胞的治疗特异性及对其他细胞的毒性作用,同时也需考虑肿瘤细胞在该治疗压力下可能出现的代偿变化。而另一方面,药物的多重靶向作用或许能提高治疗效果,一些药物同时对多个促瘤环节具有调节作用,如奥司利他在靶向肿瘤细胞中 FASN 的同时,也能对血管内皮细胞内的 FASN 进行抑制,从而干扰肿瘤血管生成过程;白藜芦醇、双氯芬酸、ECGC 等能靶向肿瘤细胞核心代谢通路中的多种酶及转运体,从而发挥抗肿瘤作用,上述药物的治疗特性或许能为抗肿瘤代谢药物的研发提供一种新思路。此外,肿瘤环境中存在着包括内皮细胞、纤维母细胞、免疫细胞在内的基质细胞,它们的代谢活动及与肿瘤细胞的代谢偶联关系对肿瘤环境的塑造及对肿瘤发展具有重要意义,或许能成为抗肿瘤药物研发的重要切入点。

参考文献

- [1] Annibaldi A, Widmann C. Glucose metabolism in cancer cells [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010, 13(4): 466-470.
- [2] Son J, Lyssiotis C A, Ying H, et al. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway [J]. Nature, 2013, 496(7443): 101-105.
- [3] Beloribidjefafilia S, Vasseur S, Guillaumond F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells [J]. Oncogenesis, 2016, 5(1): e189.
- [4] Morin A, Letouzé E, Gimenezroqueplo A P, et al. Oncometabolites-driven tumorigenesis: From genetics to targeted therapy [J]. Int J Cancer, 2014, 135(10): 2237-2248.
- [5] Strickaert A, Saiselet M, Dom G, et al. Cancer heterogeneity is not compatible with one unique cancer cell metabolic map [J]. Oncogene, 2017, 36(19): 2637-2642.
- [6] Tan V P, Miyamoto S. HK2/hexokinase-II integrates glycolysis and autophagy to confer cellular protection [J]. Autophagy, 2015, 11(6): 963-964.
- [7] Zhang D, Li J, Wang F, et al. 2-Deoxy-D-glucose

- targeting of glucose metabolism in cancer cells as a potential therapy [J]. *Cancer Lett*, 2014, 355(2): 176-183.
- [8] Dai W, Wang F, Lu J, et al. By reducing hexokinase 2, resveratrol induces apoptosis in HCC cells addicted to aerobic glycolysis and inhibits tumor growth in mice [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(15): 13703-13717.
- [9] Gao F, Li M, Liu W B, et al. Epigallocatechin gallate inhibits human tongue carcinoma cells via HK2-mediated glycolysis [J]. *Oncology Reports*, 2015, 33(3): 1533-9.
- [10] Goldin N, Arzoin L, Heyfets A, et al. Methyl jasmonate binds to and detaches mitochondria-bound hexokinase [J]. *Oncogene*, 2008, 27(34): 4636.
- [11] Fujiwara S, Kawano Y, Yuki H, et al. PDK1 inhibition is a novel therapeutic target in multiple myeloma [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(1): 170-178.
- [12] Gottfried E, Lang S A, Renner K, et al. New Aspects of an old drug-diclofenac targets MYC and glucose metabolism in tumor cells [J]. *Plos One*, 2013, 8(7): e66987.
- [13] Judge J L, Lacy S H, Ku W Y, et al. The lactate dehydrogenase inhibitor gossypol inhibits radiation-induced pulmonary fibrosis [J]. *Radiation Res*, 2017, 188(1): 35.
- [14] Le A, Cooper C R, Gouw A M, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2010, 107(5): 2037-2042.
- [15] Clem B, Telang S, Clem A, et al. Small-molecule inhibition of 6-phosphofructo-2-kinase activity suppresses glycolytic flux and tumor growth [J]. *Mol Cancer Therap*, 2008, 7(1): 110-120.
- [16] Wei Z, Liang Y, Zhang J, et al. PFK15, a small molecule inhibitor of PFKFB3, induces cell cycle arrest, apoptosis and inhibits invasion in gastric cancer [J]. *Plos One*, 2016, 11(9): e0163768.
- [17] Polański R, Hodgkinson C L, Fusi A, et al. Activity of the monocarboxylate transporter 1 inhibitor AZD3965 in small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4): 926-937.
- [18] Wood T E, Dalili S, Simpson C D, et al. A novel inhibitor of glucose uptake sensitizes cells to FAS-induced cell death [J]. *Mol Cancer Therap*, 2008, 7(11): 3546.
- [19] Melstrom L G, Salabat M R, Ding X Z, et al. Apigenin inhibits the GLUT-1 glucose transporter and the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in human pancreatic cancer cells [J]. *Pancreas*, 2008, 37(4): 426.
- [20] Hitosugi T, Zhou L, Elf S, et al. Phosphoglycerate Mutase 1 coordinates glycolysis and biosynthesis to promote tumor growth [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(5): 585.
- [21] Evans M J, Morris G M, Wu J, et al. Mechanistic and structural requirements for active site labeling of phosphoglycerate mutase by spiroepoxides [J]. *Molecular Biosystems*, 2007, 3(7): 495.
- [22] Hitosugi T, Zhou L, Fan J, et al. Tyr26 phosphorylation of PGAM1 provides a metabolic advantage to tumours by stabilizing the active conformation [J]. *Nat Commun*, 2013, 4(2): 1790.
- [23] Yang P, Li Z, Fu R, et al. Pyruvate kinase M2 facilitates colon cancer cell migration via the modulation of STAT3 signalling [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(9): 1853-62.
- [24] Wang Q, Beaumont K A, Otte N J, et al. Targeting glutamine transport to suppress melanoma cell growth [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(5): 1060.
- [25] Emadi A, Jun S A, Tsukamoto T, et al. Inhibition of glutaminase selectively suppresses the growth of primary acute myeloid leukemia cells with IDH mutations [J]. *Experim Hematol*, 2014, 42(4): 247.
- [26] Matre P, Velez J, Jacamo R, et al. Inhibiting glutaminase in acute myeloid leukemia: metabolic dependency of selected AML subtypes [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 79722.
- [27] Zhang J, Wang G, Mao Q, et al. Glutamate dehydrogenase (GDH) regulates bioenergetics and redox homeostasis in human glioma [J]. *Oncotarget*, 2016, 295(10): 799-800.
- [28] Jin L, Li D, Alesi G N, et al. Glutamate dehydrogenase 1 signals through antioxidant glutathione peroxidase 1 to regulate redox homeostasis and tumor growth [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(2): 257-270.
- [29] Takla G, Vincent E E, Robert E, et al. Metformin antagonizes cancer cell proliferation by suppressing mitochondrial-dependent biosynthesis [J]. *Plos Biol*, 2015, 13(12): e1002309.
- [30] Sharma P K, Dwarakanath B S, Varshney R. Radiosensitization by 2-deoxy-D-glucose and 6-aminonicotinamide involves activation of redox sensitive ASK1-JNK/p38MAPK signaling in head and neck cancer cells [J]. *Free Rad Biol Med*, 2012, 53(7): 1500.
- [31] Kuo W, Lin J, Tang T K. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) gene transforms NIH 3T3 cells and induces tumors in nude mice [J]. *Int J Cancer*, 2000, 85(6): 857-864.
- [32] Marimuthu S, Chivukula R S, Alfonso L F, et al. Aspirin acetylates multiple cellular proteins in HCT-116 colon cancer cells: Identification of novel targets [J]. *Int J*

- Oncol, 2011, 39(5): 1273.
- [33] Pacold M E, Brimacombe K R, Chan S H, et al. A PHGDH inhibitor reveals coordination of serine synthesis and 1-carbon unit fate [J]. Nat Chem Biol, 2016, 12(6): 452.
- [34] Mullarky E, Lucki N C, Beheshti Z R, et al. Identification of a small molecule inhibitor of 3-phosphoglycerate dehydrogenase to target serine biosynthesis in cancers [J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2016, 113(7): 1778.
- [35] Vance D, Goldberg I, Mitsuhashi O, et al. Inhibition of fatty acid synthetases by the antibiotic cerulenin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1972, 48(3): 649-656.
- [36] Puig T, Vázquezmartín A, Marrero P, et al. Fatty acid metabolism in cancer cells: Differential inhibitory effects of epigallocatechin (EGCG) and C75 [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(2): B28-B28.
- [37] Sadowski M C, Pouwer R H, Gunter J H, et al. The fatty acid synthase inhibitor triclosan: repurposing an anti-microbial agent for targeting prostate cancer [J]. Oncotarget, 2014, 5(19): 9362-9381.
- [38] Sokolowska E, Presler M, Goyke E, et al. Orlistat reduces proliferation and enhances apoptosis in human pancreatic cancer cells (PANC-1) [J]. Anticancer Res, 2017, 37(11): 6321-6327.
- [39] Li S, Qiu L, Wu B, et al. TOFA suppresses ovarian cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* [J]. Mol Med Rep, 2013, 8(2): 373.
- [40] Hatzivassiliou G, Zhao F, Bauer D E, et al. ATP citrate lyase inhibition can suppress tumor cell growth [J]. Cancer Cell, 2005, 8(4): 311-321.
- [41] Gao X, Lin S H, Ren F, et al. Acetate functions as an epigenetic metabolite to promote lipid synthesis under hypoxia [J]. Nat Commun, 2016, 7: 11960.
- [42] Zaidi N, Lupien L, Kuemmerle N B, et al. Lipogenesis and lipolysis: The pathways exploited by the cancer cells to acquire fatty acids [J]. Progr Lipid Res, 2013, 52(4): 585.
- [43] Dan R, Popovicimuller J, Palaskas N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells [J]. Science, 2013, 340(6132): 626.
- [44] Wang F, Yen K E. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation [J]. Science, 2013, 340(6132): 622-626.
- [45] Amatangelo M D, Quek L, Shih A, et al. Enasidenib induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response [J]. Blood, 2017, 130(6): 732.
- [46] Martinez-Outschoorn U E, Pestell R G, Howell A, et al. Energy transfer in "parasitic" cancer metabolism: mitochondria are the powerhouse and Achilles' heel of tumor cells [J]. Cell Cycle, 2011, 10(24): 4208.
- [47] Pinheiro C, Longattofilho A, Azevedosilva J, et al. Role of monocarboxylate transporters in human cancers: state of the art [J]. J Bioenerg Biomembr, 2012, 44(1): 127-139.
- [48] Stapor P, Wang X, Goveia J, et al. Angiogenesis revisited - role and therapeutic potential of targeting endothelial metabolism [J]. J Cell Sci, 2014, 127(20): 4331-4341.
- [49] Eelen G, Zeeuw P D, Simons M, et al. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature [J]. Circul Res, 2015, 116(7): 1231.
- [50] Yeh W L, Lin C J, Fu W M. Enhancement of glucose transporter expression of brain endothelial cells by vascular endothelial growth factor derived from glioma exposed to hypoxia [J]. Mol Pharmacol, 2008, 73(1): 170-177.
- [51] De B K, Georgiadou M, Schoors S, et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting [J]. Cell, 2013, 154(3): 651-663.
- [52] Ulrike H, Joanna K, Peter C. Targeting fatty acid metabolism in cancer and endothelial cells [J]. Crit Rev Oncol/Hematol, 2016, 97: 15-21.
- [53] Schoors S, Bruning U, Missiaen R, et al. Fatty acid carbon is essential for dNTP synthesis in endothelial cells [J]. Nature, 2015, 520(7546): 192.
- [54] Solinas G, Borén J, Dulloo A G. De novo lipogenesis in metabolic homeostasis: More friend than foe? [J]. Mol Metab, 2015, 4(5): 367.
- [55] Conradi L C, Brajic A, Cantelmo A R, et al. Tumor vessel disintegration by maximum tolerable PFKFB3 blockade [J]. Angiogenesis, 2017(1): 1-15.
- [56] Eelen G, Zeeuw P D, Simons M, et al. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature [J]. Circul Res, 2015, 116(7): 1231.
- [57] Browne C D, Hindmarsh E J, Smith J W. Inhibition of endothelial cell proliferation and angiogenesis by orlistat, a fatty acid synthase inhibitor [J]. FASEB J, 2006, 20(12): 2027-2035.