

【代谢调控专栏】

肿瘤内源性代谢异常在前列腺癌发生发展中的研究进展

古悦, 薛梦侠, 周芳, 王广基*, 彭英*

中国药科大学 江苏省药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009

摘要:近年来, 前列腺癌的发病率在我国逐年上升, 严重影响男性的健康状况, 而以雄激素阻断为主线的前列腺癌治疗方案总是面临着去势抵抗的困境。随着代谢组学概念在肿瘤领域的深入拓展, 前列腺癌细胞内的代谢重编程受到越来越多研究者的关注。了解前列腺癌细胞内的代谢变化及其相关的分子机制, 可为探究前列腺癌的病因和寻找有效的诊断标志物及治疗策略提供线索。其中, 前列腺癌细胞中糖、脂以及氨基酸的代谢异常被广泛认为与前列腺癌的疾病进展相关, 就这3方面的研究进展进行汇总与剖析, 旨在为前列腺癌的早期诊断和治疗提供思路。

关键词:糖代谢; 脂代谢; 氨基酸代谢; 前列腺癌; 代谢重编程

中图分类号: R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 01-0001-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.001

Research progress on abnormal metabolism in progression of prostate cancer

GU Yue, XUE Mengxia, ZHOU Fang, WANG Guangji, PENG Ying

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

Abstract: The incidence of prostate cancer has increased by year in China, seriously affected the health of men. The first-line treatment for prostate cancer is androgen deprivation therapy, however, this treatment always face the dilemma of castration resistance. With the development of metabolomics in the field of cancer, the phenomenon of metabolic reprogramming in prostate cancer cells has attracted more and more attention. Understanding the metabolic changes and the related molecular mechanisms in prostate cancer cells can help us better understand the pathogenesis of prostate cancer and find effective diagnostic bio-markers and treatment strategies. Among them, the abnormal metabolism of glucose, fat and amino acids is widely considered to be related to the disease progression of prostate cancer. Therefore, this paper summarizes and analyzes the research progress of these three aspects, with a view to providing new ideas for the early diagnosis and adjuvant treatment of prostate cancer.

Key words: glucose metabolism; fat metabolism; amino acid metabolism; prostate cancer; metabolic reprogramming

据美国癌症协会统计, 2020年美国前列腺癌新增病例191 930例, 死亡人数33 330。目前对于前列腺癌的诊断主要是前列腺特异性抗原(PSA)检测、直肠指检和直肠超声检查, 但这些检测的可靠性有限, 无法鉴别侵袭性前列腺癌的形式, 且假阳性/阴性结果很常见^[1]。正是由于检测手段的有限性以及早期前列腺癌的临床不适症状不明显, 导致在我国60%就诊的前列腺癌患者已是晚期, 丧失了根治性手术的机会, 因此亟需开发更精准的前列腺癌诊断

方法, 而其中基于前列腺癌细胞内源性代谢异常产生的代谢性生物标志物始终是研究者们孜孜不倦的研究方向。前列腺癌的临床治疗主要是以雄激素阻断为主, 辅以放疗与化疗, 然而不论手术去势或者药物去势, 抗雄治疗和化疗都会出现治疗抵抗, 晚期前列腺癌患者面临无药可医, 这也是目前前列腺癌治疗中的瓶颈, 因此亟需寻找独立于雄激素信号通路的新靶点投入到前列腺癌的治疗中^[2]。随着代谢组学在肿瘤研究领域的兴起, 人们开始通

收稿日期: 2020-05-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81703608); 江苏省自然科学基金资助项目(BK20170741)

第一作者: 古悦(1995—), 在读硕士, 研究方向为药物代谢动力学。E-mail: 15365017557@163.com

*通信作者: 王广基(1953—), 中国工程院院士, 教授, 博士生导师, 研究方向为药物代谢动力学。E-mail: guangjiwang@hotmail.com

彭英(1984—), 高级实验师, 研究方向为药物代谢动力学。E-mail: pengy2014@126.com

通过分析肿瘤细胞自身的代谢变化来评估前列腺癌的发病机制^[3-7]。肿瘤细胞在通过代谢重编程适应自身的快速生长和在体扩散时,往往会变得高度依赖或“上瘾”于特定的代谢途径,识别这些途径可以开发新的治疗选择,因此了解前列腺癌细胞的代谢异常有助于开发基于前列腺癌代谢脆弱性的靶向治疗。前列腺癌细胞具有独特的葡萄糖代谢特点并与其生物学行为密切相关,多种糖代谢相关基因已被证实在前列腺癌的发生与侵袭中发挥了重要作用^[8-9]。糖脂代谢在前列腺癌中的相对贡献与其他癌症不同,虽然大多数肿瘤主要利用糖酵解供能,但前列腺癌却更倾向于利用脂质代谢供能^[10],因此脂代谢对前列腺癌细胞的增殖至关重要。除此之外,前列腺癌中也发现了多种重要氨基酸的代谢异常,其中谷氨酰胺和精氨酸的研究已成为研究前列腺癌内源性代谢重组的活跃领域^[11]。因此,本文将分别对前列腺癌发生发展中糖代谢、脂代谢以及氨基酸代谢出现的代谢重编程现象进行文献剖析与汇总,旨在为前列腺癌未来的诊断和治疗提供新的思路。

1 前列腺癌与糖代谢

前列腺细胞的主要代谢功能之一是产生大量的柠檬酸作为精液的主要成分。大多数哺乳动物细胞中,糖酵解产生的柠檬酸的主要处置方式是在线粒体中经三羧酸循环(TCA)氧化产生大量的ATP,从而为细胞提供能量。但前列腺细胞在对柠檬酸的处置方面表现出高度特化的行为。正常的前列腺细胞中,由于顺乌头酸酶(Aco)(在TCA循环中催化柠檬酸第一步转化的酶)的活性受到抑制,柠檬酸的氧化受到抑制,导致细胞内柠檬酸蓄积,其浓度约是血浆水平的12倍。造成这种现象的原因是由于前列腺细胞具备积累大量锌的能力。健康的前列腺细胞中锌的浓度大约是血浆水平的200倍,而高浓度的锌会对Aco产生抑制作用,从而使线粒体中柠檬酸氧化受阻^[12]。由于在正常的前列腺细胞中TCA被抑制,导致细胞的能量效率很低。

有文献报道^[13],前列腺癌细胞内的锌水平显著降低,从而诱导了Aco酶的活性和TCA的再激活,同时,在前列腺癌进展期间,患者组织样本中柠檬酸水平逐渐降低。目前,柠檬酸含量的降低已经作为预测和诊断前列腺癌的标志^[14-15]。柠檬酸作为TCA循环的底物,是一种强有力的能量来源,随着前列腺癌疾病的进展,前列腺癌细胞为满足自身的能量需求开始氧化柠檬酸产生ATP^[16]。Costello

等^[17]对前列腺癌中柠檬酸水平非常低的这一现象提出了一个假说,即“前列腺恶性肿瘤的生物能理论”:为了恢复有效的能量产生系统,恶性细胞能够恢复氧化柠檬酸的能力产生ATP,完成TCA并将健康的前列腺细胞转化为高效节能的癌细胞。正常的前列腺细胞中每个葡萄糖分子产生14个ATP,而恢复柠檬酸氧化能力的前列腺癌细胞就会产生24个额外ATP。

除了柠檬酸水平的变化,临床研究中还发现前列腺癌患者的乳酸脱氢酶(LDH)水平显著升高。沉默LDH可以诱导前列腺癌细胞PC3和DU145凋亡,抑制肿瘤生长^[18],LDH是参与糖酵解和糖异生工程中催化乳酸和丙酮酸之间氧化还原反应的重要酶类。有研究发现,用白细胞介素-4处理前列腺癌细胞PC3后,胞内LDH的蛋白和mRNA的表达均发生显著上调,同时PC3细胞的增殖速率也显著提高,提示炎症因子会诱发前列腺癌细胞糖代谢异常^[19]。此外,细胞对葡萄糖的摄取需要借助于葡萄糖转运体(Glut),其中Glut1是目前已知的体内分布最为广泛的葡萄糖转运体,而在前列腺癌中Glut1常常过度表达,且与前列腺癌的不良预后相关。Glut1已作为前列腺癌治疗的新靶点开展探索研究。譬如,长链非编码RNA(LncRNA GASL1)可以通过下调Glut1的表达而抑制前列腺癌的进展^[20]。而塞来昔布和染料木素的纳米脂质体药物可以通过抑制COX-2信号通路,进而下调Glut1蛋白的表达而抑制胞外葡萄糖的摄取,从而达到治疗前列腺癌的目的^[21]。

2 前列腺癌与脂代谢

肿瘤细胞内的脂质既提供能量,又可作为细胞因子,并能维持细胞膜的完整性,从而使肿瘤细胞在缺氧和缺营养的微环境中得以存活^[22]。脂质代谢异常是前列腺癌的一个显著特征^[23],高度增生的前列腺癌细胞对脂质的需求量很高,前列腺癌细胞内的脂质合成、摄取及代谢异常活跃。

细胞的脂质代谢包含脂质合成和脂质分解,在许多激素依赖型癌症中,脂肪从头合成增加被认为是侵袭性疾病的标志^[24]。已有研究表明,肿瘤细胞主要利用脂肪酸从头合成来增加总脂肪酸含量,参与脂肪酸从头合成的关键酶ATP-柠檬酸裂解酶(ACLY)、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)、脂肪酸合酶(FASN)的表达和活性在包括前列腺癌的多种癌症中发生上调,并与肿瘤的进展和不良预后相关^[25-26]。脂质合成关键酶的过表达是原发性和晚期前列腺癌的共同特征^[27]。很多研究已把脂质合成

酶作为前列腺癌新的治疗靶点,其中FASN是研究最多的一个关键酶,因为抑制FASN不会影响正常的前列腺细胞^[28],但是由于FASN活性部位的疏水性,导致候选化合物常常伴随较高的脂溶性和较低的生物利用度,因此这部分的尝试还尚未取得丰硕的成果^[29]。而脂质合成的另一个关键酶ACC的抑制剂,虽然具有抗脂质和抗致癌作用,但是它是非选择性的,抑制脂肪酸合成的同时也激活了脂肪酸的氧化^[30]。其他尝试例如ACLY的特异性抑制剂SB-204990,虽然已经在前列腺癌动物实验中显示了良好疗效,但是还未进展到临床试验^[31]。因此,寻找安全有效的药物仍然具有挑战性。

细胞中的脂肪酸储备除了从头合成途径,也可以通过摄取胞外脂肪酸。最近的研究发现,与前列腺癌细胞具有相似脂质代谢表型的肺癌细胞中,脂质碳生物量的70%来源于外源摄取,而仅有30%来源于从头合成途径^[32],强调了外源性脂质供应对前列腺癌细胞的重要性。同时,其他最近的研究表明,抑制脂肪酸外源摄取对前列腺癌有显著的治疗效果,这项研究证明了在人前列腺癌中CD36(脂质摄取的关键转运体)的高表达促使脂肪酸摄取增加。他们使用了前列腺癌患者组织以及来自患者的异种移植瘤(PDX)小鼠模型,确定了CD36的高表达与前列腺癌侵袭性的相关性。此外,CD36单克隆抗体治疗在PDX小鼠中有效地抑制了肿瘤的生长,当研究人员联合靶向脂肪酸合成酶FASN和CD36单克隆抗体治疗前列腺癌时,发现对肿瘤抑

制效果更显著,提示可以将脂质摄取和脂质合成联合作为一种更有效的治疗前列腺癌的方法^[33]。

前列腺癌细胞的脂质合成和氧化是受雄激素调控的,前列腺癌中的雄激素受体(AR)的表达增加可以上调脂质合成关键酶的表达并加速前列腺癌细胞中的脂质氧化^[34-35]。肉碱棕榈酰转移酶1(CPT1)是细胞中脂肪酸 β -氧化的关键调节酶和限速酶,其亚型CPT1A和CPT1C能够促进肿瘤的生长。研究表明,在前列腺癌细胞中使用CPT1A的抑制剂会抑制细胞生长并下调AR的表达^[36]。前列腺癌中的脂质代谢非常动态,根据细胞情况在脂质合成和氧化之间进行切换,从而促进对疾病进展和治疗耐药性的适应。例如随着肿瘤开始超出血管系统网络,营养物质的可及性受到损害,远离血管的细胞对营养物质和氧气的获取减少,因此更多地依赖脂肪酸氧化来维持生存^[37]。低氧环境已被证明使前列腺癌细胞更依赖于脂肪酸氧化来维持生存和抵抗辐射^[38],随着肿瘤的破裂或扩散,肿瘤细胞再次暴露于氧气和营养物质中导致其重新转换回依赖糖酵解和脂质合成维持生存,从而为将来的环境侵害做好准备。脂肪合成和氧化的合理循环维持了前列腺癌肿瘤的持续扩增。事实上,同时靶向脂肪合成和氧化已被证明不仅可以降低前列腺癌的生存能力,还可以显著降低AR的表达^[36],进一步了解雄激素如何调节这种脂质合成/氧化代谢转换将有助于设计更多的靶向治疗。前列腺癌细胞的糖、脂代谢过程简图见图1。

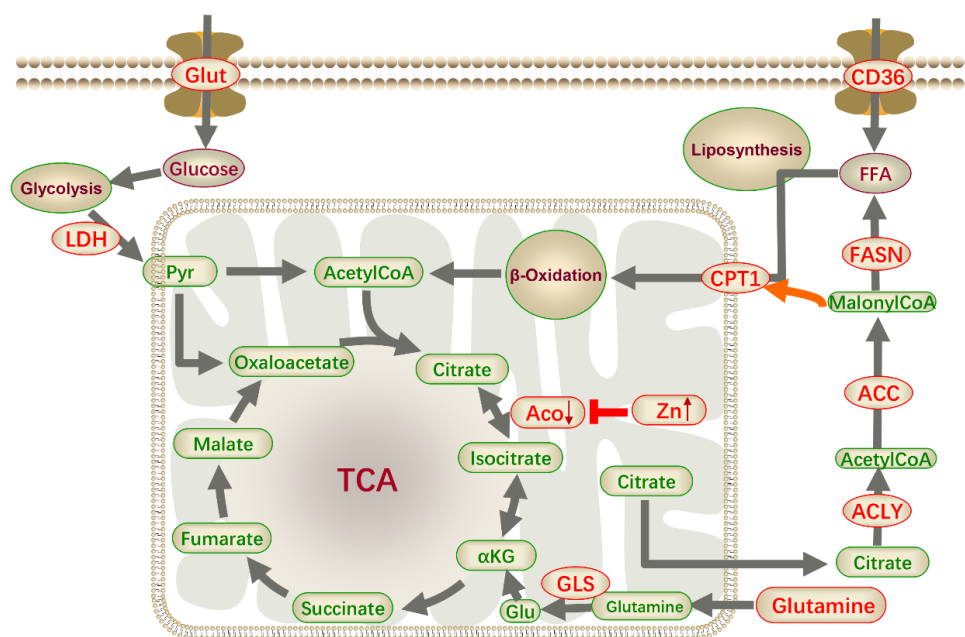


图1 前列腺癌细胞的糖、脂代谢过程简图

Fig. 1 Sketch of glucose and lipid metabolism in prostate cancer cells

3 前列腺癌与氨基酸代谢

氨基酸代谢在前列腺癌中同样会发生代谢重编程。到目前为止,已发现前列腺癌中出现多种氨基酸的代谢异常^[39]。

精氨酸和谷氨酰胺是前列腺癌中研究比较多的2种氨基酸。精氨酸是一种必需氨基酸,对精子形成至关重要^[40-41]。精氨酸可以同时转化为脯氨酸和谷氨酰胺,具有生成一氧化氮(NO)的独特功能,而NO是一种具有多种细胞效应的化合物,在前列腺组织中NO对维持平滑肌张力和正常分泌功能具有重要的生理作用。多项研究表明,精氨酸在包括前列腺癌在内的多种癌症中对维持恶性表型具有重要作用^[42],前列腺癌组织中精氨酸的受激代谢有助于肿瘤生长、血管生成、以及对免疫反应的抑制^[43]。精氨酸由瓜氨酸通过精氨琥珀酸合成酶1(ASS1)和精氨琥珀酸裂解酶(ASL)的两步催化合成,然后精氨酸酶1(Arg1)将精氨酸分解成鸟氨酸和尿素,再通过Arg和鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)将鸟氨酸转化为瓜氨酸以在线粒体中再循环。其中ASS1、ASL或OTC的异常会影响细胞内精氨酸的储存^[44-46],ASS1的表达常常在前列腺癌中下调^[47],导致前列腺癌细胞只能从血液中获取精氨酸。因此,血液中精氨酸的快速消耗可作为前列腺癌诊断的新策略^[48]。

谷氨酰胺在为能量代谢和蛋白质合成提供碳氮源以促进肿瘤细胞生长方面发挥重要作用^[49-50],限制谷氨酰胺供应已被发现可以有效抑制肿瘤细胞生长。谷氨酰胺的主要转运蛋白是丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运蛋白-2(ASCT2),常常在前列腺癌患者样本中呈现高表达。敲除ASCT2会抑制前列腺癌的生长和体内的自发转移。ASCT2化学抑制剂在体外也能抑制谷氨酰胺转运、并促进前列腺癌细胞系PC3、DU145和LNCaP细胞的增殖^[51]。因此,以ASCT2为靶点的化合物可能为前列腺癌提供新的治疗方法。

有研究发现,随着前列腺癌的疾病进展,患者组织样本中谷氨酰胺和谷氨酸水平呈上升趋势,这一发现表明转移性前列腺癌组织可能具有较高的谷氨酰胺摄取^[51-52],因此,基于谷氨酰胺的成像方法已被开发出来,以协助癌症诊断^[53]。此外,在Zacharias等^[54]的最新研究中阐述了高侵袭性的PC3细胞中,谷氨酰胺的利用率显著增加,支持了前列腺癌恶化进程需要增加谷氨酰胺分解的假说。谷氨酰胺酶(GLS)是一种将谷氨酰胺转化为谷氨酸的

酶,在调节肿瘤细胞生长的细胞代谢过程中起重要作用^[55]。最近的研究发现,GLS在前列腺癌组织和细胞中常常过表达,此外,GLS的高表达与Gleason评分和前列腺癌临床分期显著相关^[56]。这些结果使得谷氨酰胺代谢酶成为很有希望的治疗靶点,目前已有一些谷氨酰胺酶小分子抑制剂被开发出来,谷氨酰胺酶抑制剂CB-839目前正在I和II期临床试验,还有一些抑制剂BPTES、IPN60090也正在临床试验中评估^[57]。

4 总结与展望

前列腺癌的代谢重编程是近年来一个活跃的研究领域,随着氟代脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层显像技术(FDG-PET)的广泛应用,前列腺癌细胞的糖代谢重新成为研究热点,针对糖代谢关键酶如磷酸果糖激酶抑制剂、己糖激酶抑制剂等均被陆续开发出来。脂代谢模式的改变是前列腺癌重要的特征,了解前列腺癌细胞脂代谢变化及其背后的分子机制,可为探究前列腺癌的发病原因和寻找有效的治疗办法提供线索。目前,抑制氨基酸代谢领域在体外抗癌药物研究方面取得了很大的成功,但体内实现仍面临诸多的挑战。理解前列腺癌中代谢途径及其调控的知识将有助于鉴定更多可能的治疗靶标,开发更有效的针对前列腺癌的新型治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jamaspishvili T, Kral M, Khomeriki I, et al. Urine markers in monitoring for prostate cancer [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2010, 13(1): 12-19.
- [2] Qin J, Lee H J, Wu S P, et al. Androgen deprivation-induced NCoA2 promotes metastatic and castration-resistant prostate cancer [J]. J Clin Invest, 2014, 124(11): 5013-5026.
- [3] Shah S, Carrière W J, Li J Y, et al. Targeting ACLY sensitizes castration-resistant prostate cancer cells to AR antagonism by impinging on an ACLY-AMPK-AR feedback mechanism [J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 43713-43730.
- [4] Cheng Y H, Wang D, Jiang J, et al. Integrative analysis of AR-mediated transcriptional regulatory network reveals IRF1 as an inhibitor of prostate cancer progression [J]. Prostate, 2020, 80(8): 640-652.
- [5] Lee B, Mahmud I, Marchica J, et al. Integrated RNA and metabolite profiling of urine liquid biopsies for prostate

- cancer biomarker discovery [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3716.
- [6] Oberhuber M, Pecoraro M, Rusz M, et al. STAT3-dependent analysis reveals PDK4 as independent predictor of recurrence in prostate cancer [J]. *Mol Syst Biol*, 2020, 16(4): e9247.
- [7] Shao Y P, Ye G Z, Ren S C, et al. Metabolomics and transcriptomics profiles reveal the dysregulation of the tricarboxylic acid cycle and related mechanisms in prostate cancer [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(2): 396-407.
- [8] Cutruzzolà F, Giardina G, Marani M, et al. Glucose metabolism in the progression of prostate cancer [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 97.
- [9] Ros S, Santos C R, Moco S, et al. Functional metabolic screen identifies 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-biphosphatase 4 as an important regulator of prostate cancer cell survival [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(4): 328-343.
- [10] Zadra G, Photopoulos C, Tyekucheva S, et al. A novel direct activator of AMPK inhibits prostate cancer growth by blocking lipogenesis [J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(4): 519-538.
- [11] Eidelman E, Twum-Ampofo J, Ansari J, et al. The metabolic phenotype of prostate cancer [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 131.
- [12] Zhang P, Schatz A, Adeyemi B, et al. Vitamin D and testosterone co-ordinately modulate intracellular zinc levels and energy metabolism in prostate cancer cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 189: 248-258.
- [13] Zheng H, Dong B J, Ning J, et al. NMR-based metabolomics analysis identifies discriminatory metabolic disturbances in tissue and biofluid samples for progressive prostate cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501: 241-251.
- [14] Icard P, Lincet H. The reduced concentration of citrate in cancer cells: an Indicator of cancer aggressiveness and a possible therapeutic target [J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 29: 47-53.
- [15] Gregorio E P, Alexandrino A P, Schuquel I T A, et al. Seminal citrate is superior to PSA for detecting clinically significant prostate cancer [J]. *Int Braz J Urol*, 2019, 45 (6): 1113-1121.
- [16] Costello L C, Feng P, Milon B, et al. Role of zinc in the pathogenesis and treatment of prostate cancer: critical issues to resolve [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2004, 7(2): 111-117.
- [17] Costello L C, Franklin R B. The intermediary metabolism of the prostate: a key to understanding the pathogenesis and progression of prostate malignancy [J]. *Oncology*, 2000, 59(4): 269-282.
- [18] Xian Z Y, Liu J M, Chen Q K, et al. Inhibition of LDHA suppresses tumor progression in prostate cancer [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(10): 8093-8100.
- [19] 蔡志煊, 陈 果, 付 欣, 等. 白细胞介素-4调控糖代谢相关基因LDH-A诱导前列腺癌细胞PC3的增殖 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(4): 516-519.
- Chen G, Fu X, et al. IL-4 induced proliferation in prostate cancer PC3 cells via regulating LDH-A expression [J]. *J Pract Med*, 2016, 32(4): 516-519.
- [20] Li Z Q, Liu H, Ju W, et al. LncRNA GASL1 inhibits growth and promotes expression of apoptosis-associated proteins in prostate carcinoma cells through GLUT-1 [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5327-5334.
- [21] Tian J Y, Guo F J, Chen Y Y, et al. Nanoliposomal formulation encapsulating celecoxib and genistein inhibiting COX-2 pathway and Glut-1 receptors to prevent prostate cancer cell proliferation [J]. *Cancer Lett*, 2019, 448: 1-10.
- [22] Beloribi-Djefalia S, Vasseur S, Guillaumond F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells [J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(1): e189.
- [23] Kang S, Kim H I, Choi Y J, et al. Traditional herbal formula taecumjowi-Tang (TJ001) inhibits p53-mutant prostate cancer cells growth by activating AMPK-dependent pathway [J]. *Evid - Based Complementary Altern Med*, 2019, 2019: 1-11.
- [24] Singha P K, Mäklin K, Vihavainen T, et al. Evaluation of FASN inhibitors by a versatile toolkit reveals differences in pharmacology between human and rodent FASN preparations and in antiproliferative efficacy *in vitro* vs. *in situ* in human cancer cells [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 149: 105321.
- [25] Lee H, Lee M, Hong S K. CRTC2 as a novel prognostic biomarker for worse pathologic outcomes and biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with prostate cancer [J]. *Investig Clin Urol*, 2019, 60(2): 84-90.
- [26] Ueda K, Nakatsu Y, Yamamotoya T, et al. Prolyl isomerase Pin1 binds to and stabilizes acetyl CoA carboxylase 1 protein, thereby supporting cancer cell proliferation [J]. *Oncotarget*, 2019, 10(17): 1637-1648.
- [27] Shafi A A, Putluri V, Arnold J M, et al. Differential regulation of metabolic pathways by androgen receptor (AR) and its constitutively active splice variant, AR-V7, in prostate cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31):

- 31997-32012.
- [29] Swinnen J V, van Veldhoven P P, Timmermans L, et al. Fatty acid synthase drives the synthesis of phospholipids partitioning into detergent-resistant membrane microdomains [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 302(4): 898-903.
- [29] Maier T, Leibundgut M, Ban N. The crystal structure of a mammalian fatty acid synthase [J]. *Science*, 2008, 321(5894): 1315-1322.
- [30] Beckers A, Organe S, Timmermans L, et al. Chemical inhibition of acetyl-CoA carboxylase induces growth arrest and cytotoxicity selectively in cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(17): 8180-8187.
- [31] Fritz V, Benfodda Z, Rodier G, et al. Abrogation of de novo lipogenesis by stearoyl-CoA desaturase 1 inhibition interferes with oncogenic signaling and blocks prostate cancer progression in mice [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(6): 1740-1754.
- [32] Hosios A M, Hecht V C, Danai L V, et al. Amino acids rather than glucose account for the majority of cell mass in proliferating mammalian cells [J]. *Dev Cell*, 2016, 36(5): 540-549.
- [33] Watt M J, Clark A K, Selth L A, et al. Suppressing fatty acid uptake has therapeutic effects in preclinical models of prostate cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(478): eaau5758.
- [34] Butler L M, Centenera M M, Swinnen J V. Androgen control of lipid metabolism in prostate cancer: novel insights and future applications [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(5): R219-R227.
- [35] Tennakoon J B, Shi Y, Han J J, et al. Androgens regulate prostate cancer cell growth via an AMPK-PGC-1 α -mediated metabolic switch [J]. *Oncogene*, 2014, 33(45): 5251-5261.
- [36] Schlaepfer I R, Rider L, Rodrigues L U, et al. Lipid catabolism via CPT1 as a therapeutic target for prostate cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(10): 2361-2371.
- [37] DeBerardinis R J, Chandel N S. Fundamentals of cancer metabolism [J]. *Sci Adv*, 2016, 2(5): e1600200.
- [38] Dheeraj A, Agarwal C, Schlaepfer I R, et al. A novel approach to target hypoxic cancer cells via combining β -oxidation inhibitor etomoxir with radiation [J]. *Hypoxia (Auckl)*, 2018, 6: 23-33.
- [39] Deuschle F C, Morath V, Schiefner A, et al. Development of a high affinity Anticalin® directed against human CD98hc for theranostic applications [J]. *Theranostics*, 2020, 10(5): 2172-2187.
- [40] Dai D, Wu S G, Zhang H J, et al. Dynamic alterations in early intestinal development, microbiota and metabolome induced by in ovo feeding of L-arginine in a layer chick model [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2020, 11: 19.
- [41] Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health [J]. *Amino Acids*, 2020, 52(3): 329-360.
- [42] Zhao N, Peacock S O, Lo C H, et al. Arginine vasopressin receptor 1a is a therapeutic target for castration-resistant prostate cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(498): eaaw4636.
- [43] Badurdeen S, Mulongo M, Berkley J A. Arginine depletion increases susceptibility to serious infections in preterm newborns [J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(2): 290-297.
- [44] Kim S S, Xu S, Cui J, et al. Histone deacetylase inhibition is synthetically lethal with arginine deprivation in pancreatic cancers with low argininosuccinate synthetase 1 expression [J]. *Theranostics*, 2020, 10(2): 829-840.
- [45] Mohammad M A, Didelija I C, Wang X, et al. Developmental changes in the utilization of citrulline by neonatal pigs [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(1): F175-F182.
- [46] Lam S K, Yan S, Xu S, et al. Endogenous arginase 2 as a potential biomarker for PEGylated arginase 1 treatment in xenograft models of squamous cell lung carcinoma [J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(3): 18.
- [47] Yeh T H, Chen Y R, Chen S Y, et al. Selective intracellular delivery of recombinant arginine deiminase (ADI) Using pH-Sensitive cell penetrating peptides to overcome ADI resistance in hypoxic breast cancer cells [J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(1): 262-271.
- [48] Selvi I, Basar H, Baydilli N, et al. The importance of plasma arginine level and its downstream metabolites in diagnosing prostate cancer [J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(11): 1975-1983.
- [49] Altman B J, Stine Z E, Dang C V. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11): 749.
- [50] Cluntun A A, Lukey M J, Cerione R A, et al. Glutamine metabolism in cancer: understanding the heterogeneity [J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(3): 169-180.
- [51] Wang Q, Hardie R A, Hoy A J, et al. Targeting ASCT2-mediated glutamine uptake blocks prostate cancer growth and tumour development [J]. *J Pathol*, 2015, 236(3): 278-289.
- [52] Dasgupta S, Putluri N, Long W, et al. Coactivator SRC-2-dependent metabolic reprogramming mediates prostate cancer survival and metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2015,

- 125(3): 1174-1188.
- [53] Venneti S, Dunphy M P, Zhang H, et al. Glutamine-based PET imaging facilitates enhanced metabolic evaluation of gliomas *in vivo* [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(274): 274ra17.
- [54] Zacharias N M, McCullough C, Shanmugavelandy S, et al. Metabolic differences in glutamine utilization lead to metabolic vulnerabilities in prostate cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16159.
- [55] Matés J M, Segura J A, Martín-Rufián M, et al. Glutaminase isoenzymes as key regulators in metabolic and oxidative stress against cancer [J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(4): 514-534.
- [56] Zhang J, Mao S, Guo Y, et al. Inhibition of GLS suppresses proliferation and promotes apoptosis in prostate cancer [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6): BSR20181826.
- [57] Song M, Kim S H, Im C Y, et al. Recent development of small molecule glutaminase inhibitors [J]. *Curr Top Med Chem*, 2018, 18(6): 432-443.

[责任编辑 兰新新]