靶向糖酵解与磷酸戊糖途径代谢交叉点的癌症治疗药物研究进展

候欣启[1,2]，胡高勇[1,2]，韩晓燕[2*]，阳伟红[3*]
1. 天津中医药大学 中医药研究院，天津 301617
2. 天津中医药大学 中药学院，天津 301617
3. 天津中医药大学 针灸推拿学院，天津 301617

摘 要：肿瘤细胞的代谢重编程是癌症发生和发展的重要特征。通过调控代谢途径，肿瘤细胞能够满足快速增殖的需求，其中糖酵解和磷酸戊糖途径（PPP）是 2 条关键的代谢途径。近期研究发现，糖酵解与 PPP 之间存在复杂的代谢串扰，肿瘤细胞通过调节两条途径的交叉点，如葡萄糖-6-磷酸（G6P）和果糖-6-磷酸（F6P），灵活调整代谢通量以适应肿瘤微环境的变化。这些代谢交叉点不仅揭示了肿瘤细胞代谢的复杂性，也为靶向药物的开发提供了新的方向。当前，针对这些代谢交叉点的靶向药物研究取得了积极进展，抑制葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）和转酮醇酶（TKT）的药物已显示出良好的抗肿瘤效果。此外，一些中药活性成分也显示出可调节糖酵解和 PPP 来增强化疗药物的疗效，这为联合用药提供了新的思路。因此，深入探索糖酵解与 PPP 之间的串扰机制及其在癌症治疗中的应用，将为靶向药物的开发和现有治疗策略的优化提供重要的理论依据和实践指导。重点讨论这些代谢交叉点的生物学意义，以及靶向这些代谢途径交叉点的药物开发现状，探讨其在癌症治疗中的潜力与挑战。

关键词：肿瘤；代谢重编程；糖酵解；磷酸戊糖途径；靶向治疗；葡萄糖-6-磷酸；果糖-6-磷酸；葡萄糖-6-磷酸脱氢酶；转酮醇酶
中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 6376(2025)07 - 2004 - 12
DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.07.027

Current status of cancer therapeutics targeting metabolic intersection of glycolysis and pentose phosphate pathway

HOU Xinqi[1,2], HU Gaoyong[1,2], HAN Xiaoyan[2], YANG Weihong[3]
1. Institute of Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. School of Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
3. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Metabolic reprogramming of tumor cells is an important feature of cancer development and progression. By regulating metabolic pathways, tumor cells are able to meet the demands of rapid proliferation, of which glycolysis and the pentose phosphate pathway (PPP) are two key metabolic pathways. Recent studies have revealed a complex metabolic crosstalk between glycolysis and PPP. Tumor cells flexibly adjust their metabolic fluxes to adapt to the changes in the tumor microenvironment by regulating the intersection of the two pathways, such as glucose-6-phosphate (G6P) and fructose-6-phosphate (F6P). These metabolic crossroads not only reveal the complexity of tumor cell metabolism, but also provide new directions for targeted drug development. Currently, the research on targeted drugs against these metabolic crossroads has made positive progress, and drugs inhibiting G6P dehydrogenase (G6PD) and transketolase (TKT) have shown good anti-tumor effects. In addition, some active ingredients of traditional Chinese medicine have been shown to modulate glycolysis and PPP to enhance the efficacy of chemotherapeutic drugs, which provides a new idea for the combination of drugs. Therefore, in-depth exploration of the crosstalk mechanism between glycolysis and PPP and its application in cancer therapy will provide an important theoretical basis and practical guidance for the development of targeted drugs

收稿日期：2024-12-26
基金项目：天津市自然科学基金项目（23JCZXJC00150、23JCJQJC00040）
作者简介：候欣启，女，硕士研究生，研究方向为中药药理学。E-mail: 1282447497@qq.com
***通信作者：**韩晓燕，女，副教授，研究方向为中药药剂学。E-mail: 15022611743@163.com
阳伟红，女，讲师，研究方向为针灸标准化、针灸作用基本原理。E-mail: ouyang8463@126.com

and the optimization of existing therapeutic strategies. In this paper, we will focus on the biological significance of these metabolic crossovers and the current status of drug development targeting these metabolic pathway crossovers to explore their potential and challenges in cancer therapy.

Key words: tumor; metabolic reprogramming; glycolysis; pentose phosphate pathway (PPP); targeted therapy; glucose-6-phosphate; fructose-6-phosphate; glucose-6-phosphate dehydrogenase; transketolase

癌症是全球致死的主要疾病之一，其发病率和死亡率仍在不断上升，给人类健康和社会带来了巨大挑战。探索癌症发生发展的分子机制并寻找新的治疗靶点，仍是目前肿瘤研究的关键。肿瘤细胞会通过代谢重编程来满足快速增殖的需求，即使在有氧条件下依然倾向于通过糖酵解消耗大量葡萄糖，生成乳酸来获得能量，这种现象被称为“Warburg 效应”[1]。

糖酵解途径是细胞能量代谢的核心过程之一，主要通过将葡萄糖转化为丙酮酸，生成少量腺嘌呤核苷三磷酸（ATP）和还原型辅酶I（NADH），来满足快速能量需求。糖酵解途径主要由 10 个酶促反应构成，起始于葡萄糖的磷酸化，最终通过一系列反应生成丙酮酸，并释放 ATP 和 NADH。生成的丙酮酸还可以转化为乙酰辅酶 A 供三羧酸循环使用，或通过乳酸脱氢酶转化为乳酸，维持烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+）再生，从而支持糖酵解的持续进行。因此，糖酵解不仅是肿瘤细胞获取能量的重要途径，也是肿瘤代谢重编程的关键节点。理解糖酵解在肿瘤中的异常激活机制，为靶向抗癌药物提供了新的发展方向。

磷酸戊糖途径（PPP）是一条与糖酵解途径紧密相连的代谢途径，它在细胞的葡萄糖代谢中起着关键作用[2]。PPP 包括氧化、非氧化 2 个阶段。在氧化阶段中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）催化生成还原型辅酶II（NADPH）。而非氧化阶段主要生成核酮糖-5-磷酸（Ru5P）和核糖-5-磷酸（R5P），Ru5P 可在磷酸戊糖异构酶（RPI）催化下转化为 R5P，并通过转酮酶（TKT）和转醛酶（TAL）催化的可逆反应进行代谢，这些代谢物能够为核酸、脂肪酸合成提供前体[3]。在癌细胞中通常会通过上调 PPP 通量以满足对 NADPH 和核糖的高需求，同时帮助肿瘤细胞维持细胞内的氧化还原平衡。

由于 PPP 与糖酵解之间存在着代谢交叉，这些代谢交叉点就会根据细胞的代谢需求决定进入糖酵解途径或是 PPP。在高能量需求或低氧条件下，中间产物倾向于进入糖酵解途径，快速产生 ATP 和丙酮酸；而当细胞处于快速增殖或应对氧化应激时，这些中间产物会优先进入 PPP 生成 NADPH 和核糖。它们通过共享中间产物的相互调节，使肿瘤细胞能够适应环境变化，维持其代谢需求和生物合成过程。因此，糖酵解与 PPP 途径的交叉揭示了肿瘤细胞代谢的复杂性，深入研究 2 条途径的串扰机制，以及中药活性成分在药物开发中的潜力可为靶向药物的开发提供新的视角。这些途径中的关键节点如 G6PD、TKT 等，已经成为肿瘤治疗中的潜在靶点。这些关键酶的靶向药物研发，可能为抗肿瘤治疗提供新的有效方案（图 1）。

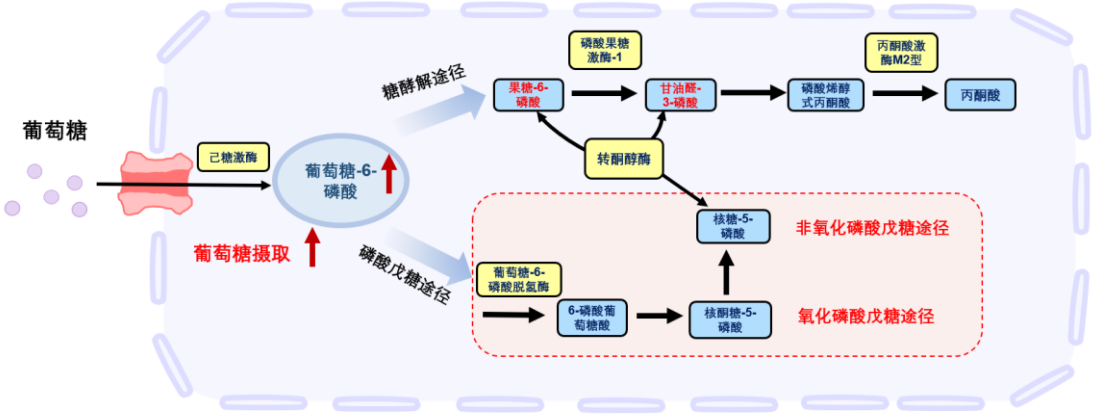

图 1　糖酵解与 PPP 途径的串扰

Fig. 1　Crosstalk between glycolysis and PPP

1 糖酵解与 PPP 之间代谢中间体的共享与转化

1.1 葡萄糖-6-磷酸（G6P）

G6P 是糖酵解和 PPP 的关键代谢交叉点，它既是糖酵解的中间产物，同样也是 PPP 的起始物。肿瘤细胞通过调节 G6P 在这 2 条途径之间的转化和流动促进动态平衡[4]。葡萄糖进入细胞后，会在己糖激酶催化下形成 G6P，其中大部分的 G6P 会继续通过糖酵解途径产生能量，少部分会进入 PPP 途径，在 G6PD 的催化下把 G6P 的能量部分转换成了 NADPH 和 H^+[5-6]。G6P 可以根据细胞的代谢需求决定进入糖酵解途径或是 PPP。在高能量需求或低氧条件下，细胞倾向于使 G6P 进入糖酵解途径，而当细胞处于快速增殖或应对氧化应激时，G6P 会优先进入 PPP 生成 NADPH 和核糖。最近的 1 项研究发现，在氧化快速反应期间所有的 G6P 都会进入到 PPP 中，使得 NADPH 的产量达到最大，强烈抑制了氧化应激、中性粒细胞胞外陷阱的释放和中性粒细胞对病原体的杀伤[7]。针对 G6P 在糖酵解和 PPP 之间的中间体共享，通过精准调控肿瘤细胞的代谢通量和抗氧化代谢，在未来可以为癌症治疗提供新的药物靶点。

1.2 果糖-6-磷酸（F6P）和 R5P

F6P 在糖酵解和 PPP 的代谢串扰中具有核心作用，是连接这 2 条代谢途径的关键节点。F6P 不仅是糖酵解的中间产物，也是 PPP 非氧化分支的重要底物。在 PPP 中，F6P 可以通过 TKT 和 TAL 的催化作用，与甘油醛-3-磷酸（G3P）等糖酵解中间产物相互转化，生成 R5P。这种转化使得 F6P 成为糖酵解和 PPP 之间的代谢桥梁，为细胞提供了代谢灵活性[8]。

R5P 是核苷酸和 DNA、RNA 合成的关键前体，同时也是 PPP 非氧化分支的产物。在代谢网络中，R5P 通过 PPP 非氧化分支与糖酵解的中间产物 F6P 和 G3P 相互转化，形成糖酵解和 PPP 之间的紧密联系。这种转化使得细胞能够灵活地调节代谢通量，适应不同的营养和能量需求[9]。

当细胞需要快速增殖时，糖酵解中间产物 F6P、G3P 等可以通过 PPP 非氧化分支转化为 R5P，支持核苷酸合成；而在能量需求较高时，R5P 又可以逆向转化为糖酵解中间产物，重新进入糖酵解途径以生成 ATP[10]。通过影响葡萄糖摄取，调控糖酵解和 PPP 的流量，可以影响 G6P、R5P 等代谢中间体表达，进而影响 R5P 和 NADPH 的生成。总之，R5P 在糖酵解和 PPP 的代谢串扰中具有核心作用，为细胞提供了代谢灵活性和适应性，同时也为肿瘤治疗提供了潜在靶点。

2 糖酵解与 PPP 交叉点的关键酶及相关药物治疗策略

糖酵解和 PPP 之间的串扰由多种关键酶调控，这些酶在代谢网络中具有双重功能，肿瘤细胞通过这些调控酶的双重作用，实现代谢灵活性，确保能量、核苷酸及抗氧化能力的平衡[10]。因此，这些关键酶是靶向治疗药物开发的重要目标，其不仅能有效影响肿瘤细胞的生长，还能通过与传统治疗相结合，达到更好的联合治疗效果，为癌症治疗提供新的策略。

2.1 G6PD

G6PD 是糖酵解与 PPP 代谢交叉点的关键酶，通过催化 G6P 生成 NADPH 和 R5P，在肿瘤细胞的能量代谢和生物合成中发挥核心作用。G6P 作为糖酵解的中间产物和 PPP 的起始物，其分配方向由 G6PD 动态调控。在高能量需求或缺氧条件下，G6P 优先进入糖酵解生成 ATP；而在应对氧化应激或有快速增殖需求时，G6PD 活性上调，推动 G6P 进入 PPP 以产生 NADPH 和核苷酸前体[2-3,7]。G6PD 灵活地代谢交互，使肿瘤细胞能适应微环境变化，维持氧化还原平衡并支持生物合成需求[7]。

有研究发现，抑制组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸三甲基化（H3K9me3）抑制了有氧糖酵解并增强了人间皮瘤细胞中的 PPP，G6PD 作为代谢交叉点的关键酶，控制糖酵解和 PPP 的代谢通量以促进肿瘤细胞凋亡[11]。糖代谢的关键酶果糖-1,6-二磷酸醛缩酶 B（Aldob）通过与 G6PD 直接相互作用，抑制其酶活性，下调 PPP 的代谢通量。当 Aldob 表达下调时，会解除对 G6PD 的抑制作用，导致 PPP 代谢显著增强。通过 Aldob 和 G6PD 调控糖酵解和 PPP 途径中代谢通量，维持代谢稳态[12]。这些调控机制不仅揭示了 G6PD 在肿瘤代谢中的核心地位，也为靶向治疗提供了理论依据。

近年来，针对 G6PD 的小分子抑制剂研究取得了显著进展。G6PD 的抑制剂通过削弱其酶活性，控制 NADPH 和 R5P 生成，从而影响肿瘤细胞对氧化应激的敏感性，而非氧化分支产生 F6P、G3P 又是糖酵解途径的补充剂。脱氢表雄酮（DHEA）是 G6PD 的小分子抑制剂，它是由肾上腺和性腺产生的一种雄激素，以非竞争性方式与 G6PD 的不同位

点结合抑制酶的活性，通过研究发现，DHEA 可显著抑制三阴性乳腺癌（TNBC）细胞的增殖，通过增加 Bax/Bcl-2 诱导其凋亡，并增强阿霉素和紫杉醇的化疗效果[13-14]。

同时，6-氨基烟酰胺（6-AN）作为 G6PD 的特异性抑制剂，通过阻断 PPP 的通量，显著降低了紫杉醇耐药的 TNBC 的存活率，并引起 NADPH 的生成减少，导致细胞内氧化还原平衡失调，活性氧（ROS）水平显著升高[15]。6-AN 的处理抑制了巨噬细胞向 M2 表型的极化，抑制肿瘤进展[16]。此外，6-AN 处理后的耐药细胞表现出细胞外酸化率（ECAR）的下降，表明其糖酵解活性受到抑制。这一现象可能是由于 PPP 通量的减少，导致葡萄糖代谢流向糖酵解的能力受限，同时伴随 ATP 生成减少和代谢应激加剧。因此，6-AN 通过抑制 PPP 和糖酵解的双重机制，有效削弱了耐药细胞的代谢适应性和生存能力，为克服化疗耐药提供了潜在策略[17]。

同样有双重机制的一个抑制剂是金霉素 A（Chr-A），研究发现其可以通过对己糖激酶 2（HK2）和 G6PD 的双重抑制，导致 G6P 无法有效进入 PPP，显著降低了 NADPH 和 R5P 的生成，进而抑制了核苷酸、辅酶和必需氨基酸的合成。同时，由于丙酮酸激酶 M2 型（PKM2）的表达水平未受影响，Chr-A 可能促使 G6P 更多地流向糖酵解途径，以维持 ATP 的生成。尤其是在葡萄糖饥饿条件下，PPP 的抑制会削弱细胞的抗氧化能力和生物合成能力，最终抑制神经胶质瘤细胞的生长和存活[18]。

近年来，中药中的一些活性成分在调节 G6PD 中也发挥了重要作用。中药五味子中的五味子甲素通过上调 miR-873-5p 的表达，下调 G6PD 的 mRNA 和蛋白水平，减少了葡萄糖向 PPP 的分流，可能促使更多的葡萄糖流向糖酵解途径。然而，研究结果表明，五味子甲素（50、100 μmol·L^{-1}）均显著抑制了胃癌 SGC-7901 细胞的葡萄糖消耗、乳酸生成和 ATP 产生，说明五味子甲素可能同时抑制糖酵解的关键节点，这种双重抑制作用最终导致细胞能量代谢紊乱，抑制细胞增殖并诱导凋亡[19]。黄酮醇类化合物槲皮素通过多种机制调控葡萄糖代谢。研究表明，槲皮素可显著提高 HK 活性，增加葡萄糖摄取并促进其磷酸化为 G6P，从而增强糖酵解通量[20]。而另 1 项研究证实槲皮素可以直接与 G6PD 相互作用，竞争性地抑制 $NADP^+$与 G6PD 的结合，阻断 PPP 的活性，促使葡萄糖更多地流向糖酵解途径。这种双重调控机制不仅优化了葡萄糖的代谢分配，还显著抑制了肿瘤细胞的能量供应和生物合成能力。

联合用药策略是靶向 G6PD 治疗的重要方向。最新的 1 项研究发现，2-脱氧-*D*-葡萄糖（2-DG）和 DHEA 的 α 共价偶联物在 MCF-7 细胞中表现出比单独用药更好的抗癌活性，与他莫昔芬联合使用可显著增强对 MCF-7 细胞的细胞毒性[21]。槲皮素与吉非替尼的联合使用在非小细胞肺癌（NSCLC）中表现出协同抑制作用，相较于单一用药，显著增强了抗肿瘤效果，为 NSCLC 的治疗提供了新的联合策略[22]。G6PD 抑制剂与阿霉素、奥沙利铂等化疗药物联用，可通过削弱肿瘤细胞的抗氧化能力，增强 DNA 损伤效应，从而提高化疗药物的疗效[14,17]。此外，己糖激酶作为糖酵解途径中将葡萄糖转化为 G6P 的关键酶，其抑制剂可以增加 $CD8^+$T 细胞的肿瘤浸润，与程序性死亡受体-1（PD-1）抗体联用治疗增强免疫检查点抑制剂的疗效[23-24]。鉴于 G6PD 是分解 G6P 的关键酶，未来研究有望进一步揭示研究证明 G6PD 抑制剂与抗 PD-1 联用的治疗策略，为克服肿瘤代谢适应性和耐药性提供新的治疗范式。

2.2　磷酸果糖激酶-1（PFK-1）

PFK-1 是调节 G6P 进入糖酵解途径的关键限速酶，它负责将 F6P 转化为果糖 1,6 二磷酸（F1,6BP），从而影响整个糖酵解过程的状态。PFK-1 在糖酵解和 PPP 在能量生产和抗氧化之间起到了动态调节平衡的作用。在快速增殖的肿瘤细胞中，当能量需求较高时，PFK-1 会加速消耗 G6P 促进糖酵解以生成 ATP；而在应对氧化应激时，PFK-1 活性被抑制，导致糖酵解的代谢流减少，积累更多的 F6P、G3P 等糖酵解中间产物，使得更多 G6P 进入 PPP 来抗氧化应激，增加 PPP 通量。总之，PFK-1 的活性会根据细胞的代谢需求而动态调节。这种调节机制使得 PFK-1 成为肿瘤代谢中一个关键的调控节点，也成为癌症治疗中潜在的靶点。

作为糖酵解过程的主要调控位点，PFK-1 的活性显著受果糖-2,6-二磷酸（F2,6BP）的变构激活。而 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3（PFKFB3）正是 F2,6BP 合成的关键酶，其通过将 F6P 转化为 F2,6BP 来正向调控 PFK-1 活性[25]。当 PFKFB3 活性增强时，细胞内 F2,6BP 水平升高，进而强烈激活 PFK-1，最终促进糖酵解过程加速。因此，通过调控 PFKFB3 的表达或活性来影响 PFK-1 的功能状态，是协调糖酵解通量和 PPP 分流的重要

分子机制。

基于这一背景，研究者们针对 PFK-1 和 PFKFB3 的抑制剂进行了大量探索。3-(3-pyridinyl)-1-(4-pyridinyl)-2-propen-1-one（3PO）及其衍生物是研究较广泛的一个抑制剂，它可通过竞争性抑制 PFKFB3 来降低糖酵解通量。大量研究发现它具有很好的抗癌活性。最新研究表明，3PO 通过改善肿瘤血管正常化、减轻缺氧并增强放疗效果，可能成为局部晚期结直肠癌患者的新辅助治疗策略[26]。研究人员进行结构修饰后得到了 3PO 的衍生物 1-(4-pyridinyl)-3-(2-quinolinyl)-2-propen-1-one（PFK15），发现其具有更好的促凋亡作用，可降低葡萄糖摄取，减少 F2,6BP 的生成，导致糖酵解乳酸水平下降，有效抑制癌症的增殖迁移[27]，而多余的葡萄糖则会流向 PPP，促进其通量。但 1 项研究指出，虽然 3PO 和类似物 PFK15 是有效抑制剂，但根据等温滴定量热法结果显示 3PO 与 PFKFB3 激酶并不直接结合，3PO 不会抑制参与糖酵解途径的其他酶的酶活性，它所发挥的抗糖酵解的作用是由于其诱导细胞内乳酸积累而干扰内环境酸化，并不是与 PFKFB3 的直接结合导致的[28]。除此之外，(*E*)-1-(4-pyridinyl)-3-[7-(trifluoromethyl)-2-quinolinyl]-2-propen-1-one（PFK158）是另一种新型抑制剂，其被证明对卵巢癌、宫颈癌[29]和恶性胸膜间皮瘤[30]有效，此化合物已被纳入晚期实体恶性肿瘤患者的 I 期临床试验。

AZ-PFKFB3-67（AZ67）是一种有效的特异性 PFKFB3 抑制剂，它可以与 PFKFB3 直接结合，抑制其活性，从而降低 PFK-1 的糖酵解激活，维持葡萄糖通过 PPP 代谢，减少 NADPH 氧化、氧化应激和神经元凋亡[28]。AZ67 表现出与 3PO 及其衍生物 PFK15 不同的作用机制，PFK15 通过调控磷酸果糖激酶（PFK）的 2 个不同亚型 PFKP/PFKL 抑制糖酵解，而 AZ67 对 PFKP/PFKL 表达及乳酸生成无影响[27]。此外，AZ67 不会降低内皮细胞（ECs）中乳酸的产生和 ATP 水平，也不会影响迁移和增殖能力，低剂量（115 μg·kg^{-1}）的 AZ67 还能显著抑制体内血管生成，这个发现证实了 AZ67 除了抑制糖酵解以外的另一个功能[31]。

植物来源的天然活性成分因其多靶点调控特性，在肿瘤代谢干预领域展现出重要潜力。研究发现中药牛蒡子中的有效成分牛蒡子苷元（ARG）通过上调 miR-1，显著下调 GLUT3、PKM2、PFK-1 及 G6PD、TKT 等糖酵解和 PPP 关键酶的 mRNA 和蛋白表达，来抑制人卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖；当使用 miR-1 抑制剂时，上述抑制作用被逆转[32]。毛茛科植物白头翁活性成分白头翁皂苷通过低氧诱导因子-1α（HIF-1α）通路发挥作用，直接下调 HK2、PFK、PK 等糖酵解限速酶，阻断肿瘤细胞在缺氧条件下的代谢适应能力[33]。

近年来，植物活性成分在逆转肿瘤耐药性方面展现出独特优势，其多靶点特性可同时干预耐药相关的代谢重编程和凋亡逃逸机制。在山豆根中存在的异黄酮类化合物金雀异黄素可以通过直接下调 HIF-1α 抑制糖酵解并诱导线粒体凋亡，进而影响 HK2、PFK-1 活性并且改善了肝癌细胞中的索拉菲尼耐药[34]，这种抑制作用可能是晚期肝癌患者的有效治疗方法。白头翁皂苷可以通过抑制 HIF-1α 通路，下调 HK2 和 LDHA 表达，阻断缺氧诱导的糖酵解适应性，从而克服卵巢癌顺铂耐药[33]。此外，联合靶向代谢通路关键节点的治疗策略正成为肿瘤代谢干预的新趋势。研究表明，PFK15 与靶向 PFKL 的小干扰 RNA（siPFKL）联用可产生协同效应，双重抑制 PFK-1 活性，更彻底地阻断糖酵解通量，使过多的 F6P 流向流向 PPP，这种“双靶点”策略为 TNBC 等糖酵解依赖型肿瘤提供了新的治疗方向[27]。

2.3 PKM2

PKM2 是糖酵解中的第 2 个关键的限速酶，在快速增殖的肿瘤细胞中，PKM2 的活性成为调控细胞能量和代谢的重要因素。PKM2 可以将磷酸烯醇式丙酮酸（PEP）转化为丙酮酸，同时将磷酸基团传递给 ADP 以产生 ATP。当 PKM2 活性降低时，将会导致其底物 PEP 的积累，反向抑制上游酶（如 PFK-1），导致糖酵解整体减速；此外，积累的上游代谢物 F6P 和 G6P 会被分流至 PPP，通过 G6PD 催化生成 NADPH 和 R5P，增强 PPP 活性。因此，PKM2 通过调节糖酵解的流量，间接促进了 PPP 的活性，使肿瘤细胞能够在高氧化应激的环境中生存。研究发现，Cys358 是 PKM2 的一个关键残基，其氧化状态直接调控 PKM2 的活性。在氧化应激条件下，Cys358 残基被氧化，导致 PKM2 酶活性受到抑制，无法有效地催化 PEP 转化为丙酮酸，从而抑制了糖酵解末端反应。这种抑制导致糖酵解通量减少，进而增加了 G6P 的积累，促进葡萄糖进入 PPP，满足肿瘤细胞的抗氧化防御和生物合成需求[35]。

这一机制不仅在肿瘤细胞中发挥作用，在免疫细胞中也具有重要影响。研究发现，激活 PPP 能够促进抗肿瘤 $CD8^+$ T 细胞维持一种不成熟、干性样的前体状态。通过阻断 PKM2 基因表达或抑制其活性，可以重编程 T 细胞的代谢状态，使葡萄糖更倾向于流向 PPP 而非糖酵解，从而增加前体 T 细胞的数量。接着，这些前体 T 细胞能够持续分化为成熟的细胞毒性 $CD8^+$T 细胞，增强抗肿瘤免疫反应[36]。

PKM2 的小分子激动剂和抑制剂在糖酵解和 PPP 的代谢调控中发挥重要作用。PKM2 小分子激活剂有 1-((2,6-difluorophenyl)sulfonyl)-4-((2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl)piperazine（DASA-10）和 1-(4-(4-(3-(2,4-difluorophenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-1-one（TEPP46）。研究发现，在 DASA-10 存在的情况下，PKM2 的活性得以维持，糖酵解通量增加，G6P 更多地流向糖酵解，而不是 PPP。这就导致 PPP 通量减少，NADPH 的生成下降，削弱了细胞的抗氧化防御能力。在异种移植模型中，通过将 PKM2 的 Cys358 突变为 Ser358，使得肺癌细胞对氧化应激的敏感性增加，显著抑制肿瘤生长[35]。

除了激动剂，PKM2 抑制剂也在癌症治疗中展现出潜力。研究较多的 PKM2 抑制剂主要包括紫草素及其类似物 shikonin 和 alkannin，其通过 PKM2/信号转导和转录激活因子 3（STAT3）、核因子-κB（NF-κB）或磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（PI3K/AKT）抑制肿瘤细胞的生长并且诱导细胞凋亡和周期阻滞[37-39]；生姜中提取出的化合物 GO7803-1 和同系物 GO7804 抑制 PKM2 多聚化及入核发挥抗癌作用[40]；茜草提取物的衍生物 FFJ-5 通过阻断表皮生长因子受体（EGFR）/AKT/PKM2 通路[41]，抑制癌细胞生长并诱导细胞凋亡。这些小分子药物通过抑制 PKM2 的活性或变构位点，影响糖酵解和PPP进程，对多种癌症具有显著抗癌作用。

联合用药策略是靶向 PKM2 治疗的重要方向。抗糖尿病药物二甲双胍通过 HIF-1α/PKM2 信号通路诱导胃癌细胞凋亡[42]，顺铂与二甲双胍联合治疗，通过下调 PKM2 的表达显著降低骨肉瘤干细胞对顺铂的耐药性，促进了顺铂诱导的细胞凋亡[43]。TP-1454，是近年来较热门的 PKM2 激动剂。研究证实，TP-1454 和抗 PD-1 联合疗法导致结直肠癌模型肿瘤生长抑制。TP-1454 目前已在临床试验中作为单独口服和联合使用两个免疫检查点抑制剂（伊匹木单抗和纳武利尤单抗）的 I 期临床试验进行晚期转移性或进展性实体瘤测试（NCT04328740）[44]。这些发现为药物联合使用治疗肿瘤提供了更多的思路。

此外，研究还发现 PKM2 可以影响癌细胞对化疗药物的耐药性。在预后不良的 PKM2 高表达乳腺癌患者中，联合表柔比星（EPI）和 5-氟尿嘧啶（5-FU）可以显著提高患者的化疗敏感性[45]。目前正在临床使用的药物苄丝肼可以直接结合并阻断 PKM2 酶活性，从而抑制黑色素瘤的生长。在 B-Raf 原癌基因，丝氨酸/苏氨酸激酶（BRAF）蛋白抑制剂耐药的黑色素瘤细胞中，苄丝肼处理会抑制 PKM2 表达并改善其治疗敏感性[46]。

免疫疗法一般通过使用抗 PD-1 等免疫检查点抑制剂来增强机体的抗癌免疫反应[47]。尽管在某些患者中取得了显著效果，但整体反应率仍然较低。研究发现，当 T 细胞中与代谢相关的基因活动越强时，这些 T 细胞对抗肿瘤的效果反而越差，所以代谢调控可能是提高免疫疗法效果的关键。研究通过抑制 PKM2 或激活 PPP，调控代谢重编程，能够增加前体 T 细胞的数量，从而持续供应活跃的细胞毒性 $CD8^+$T 细胞来攻击肿瘤，显著提高了肺癌和黑色素瘤动物模型以及人类肿瘤类器官的治疗效果[36]。

2.4　TKT

在癌细胞中，糖酵解的增强通常伴随着 PPP 的激活，而 TKT 作为非氧化 PPP 中的关键酶，是 PPP 与糖酵解之间的重要桥梁。PPP 广泛存在于生物体中，TKT 催化反应不仅在细胞的代谢流动中起到连接作用，还能满足细胞的多种代谢需求。在 PPP 过程中，G3P 和 F6P 通过 TKT 和 TAL 作用进行转化，而 PPP 产生的中间产物可以通过 TKT 重新进入糖酵解，从而实现 PPP 与糖酵解之间的代谢串扰。葡萄糖进入细胞后，一部分通过糖酵解代谢为丙酮酸并产生 ATP，另一部分则通过 PPP 生成 NADPH 和 R5P。TKT 作为 PPP 中的关键酶，其活性变化会影响葡萄糖在糖酵解和 PPP 之间的分配。研究发现，TKT 敲低导致葡萄糖摄取显著降低，但对乳酸产生无明显影响，这表明 TKT 主要通过调控 PPP 而非糖酵解来影响葡萄糖代谢[48]。此外，高迁移率族蛋白 A1（HMGA1）可以上调 TKT 的表达，从而将代谢物从糖酵解途径转移到 PPP，而 HMGA1 敲低会下调 TKT，导致 PPP 通量减少，进而减少了核苷酸的

生成，抑制食管鳞状细胞癌细胞的生长[49]。而在吉西他滨耐药的癌细胞中，糖酵解变得更加活跃，会产生更多的糖酵解中间产物。这些中间产物会促进非氧化 PPP 的通量，进而增加嘧啶核苷酸的合成[50]。

基于 TKT 在糖酵解与 PPP 中的关键作用，将其作为靶点开发抗肿瘤药物具有重要的研究价值和临床前景。研究发现一些小分子化合物能有效抑制 TKT 活性。ARG 可以显著下调 GLUT3、PKM2、PFK、G6PD 和 TKT 的 mRNA 及蛋白表达水平，通过调控 GLUT2、PKM2 及 PFK 等糖酵解关键酶，以及 G6PD、TKT 等 PPP 关键酶，ARG 影响了糖酵解中间产物的积累与消耗，从而介导糖酵解和 PPP 之间的代谢转化与流动，最终抑制了人卵巢癌 SKOV3 细胞的生长，揭示了 ARG 通过靶向糖酵解和 PPP 通路实现抗癌作用的潜在机制[32]。此外，来源于黄芩的有效类黄酮类成分千层纸素（oroxylin A）可以与 TKT 直接结合，并通过体外、体内及临床患者组织来源的肝癌类器官模型，证明其通过靶向 TKT 抑制 PPP 并激活 p53 信号通路发挥抗肝癌作用[51]。Oroxylin A 不仅能够抑制 PPP，还能通过降低 Glut1 和 HK2 的蛋白水平来改善糖酵解，这为未来通过同时调控糖酵解和 PPP 关键酶来控制葡萄糖通量提供了新的思路[52]。总之，TKT 作为糖酵解与 PPP 之间的关键调控节点，通过靶向其活性或表达水平，有望为开发新型抗癌药物提供重要的理论基础和临床应用前景。

值得注意的是，TKT 在肿瘤耐药性中的作用尤为突出，针对其活性调控已成为克服耐药性的重要策略。TKT 抑制剂羟硫胺素（OT）的研究进一步拓展了其治疗潜力。OT 不仅能够直接抑制 TKT 活性，还与多种化疗药物联合使用，显著增强了药物敏感性和疗效。通过抑制 TKT 来调节 R5P 水平，可以影响细胞增殖并改善细胞对顺铂[53]、紫杉醇[54]的耐药。此外，TKT 通过增加非氧化 PPP 通量，促进嘧啶核苷酸的合成，导致脱氧胞苷三磷酸（dCTP）的积累，从而竞争性抑制吉西他滨的活性，增强耐药性。研究表明，抑制 TKT 或嘧啶生物合成途径可以增加吉西他滨耐药（Gem-R）细胞对吉西他滨的敏感性[50]。因此，靶向 TKT 或嘧啶生物合成途径可能为克服化疗耐药性提供新的治疗策略。

此外，越来越多的证据表明，TKT 抑制剂与其他药物的联合治疗具有广阔的应用前景。例如，索拉非尼[55]、伊马替尼[56]和 OT 联合治疗可分别提高肝癌和慢性粒细胞白血病的疗效，并增强其敏感性。同时，TKT 抑制剂还可能通过激活 p53 信号通路或诱导细胞凋亡，进一步增强化疗药物的疗效[51]。此外，研究发现 OT 和 G6PD 的抑制剂 DHEA 联用可有效调节细胞周期和肿瘤增殖过程[57]，这为通过同时调控糖酵解和 PPP 开发关键治疗策略提供了新的方向。

3 糖酵解与 PPP 交叉点在药物开发中的挑战和前景

在癌症治疗中，糖酵解与 PPP 的代谢交叉点作为潜在的靶向治疗策略，受到越来越多关注。这些交叉点涉及细胞代谢网络的核心节点，为开发新型抗癌药物提供了可能。然而，将这些代谢交叉点转化为有效的治疗策略，仍面临许多挑战，且随着对代谢途径理解的深入，也带来了新的研究前景。

目前针对 G6PD 的小分子抑制剂 6-AN 和 DHEA 对癌症的治疗可以达到较好的效果，但研究发现如果只是单一阻断 G6PD 或许还不够[58]。虽然在肿瘤细胞中 G6PD/PPP 活性增加会增强 NADPH 的产生，但可能会降低肿瘤细胞对奥沙利铂[59]和阿霉素[60]这些受 DNA 损伤影响的抗肿瘤药物的敏感性。深入研究发现，通过联合用药策略或许能够解决这一问题。有研究报道 G6PD 抑制剂与阿霉素联用会抑制 NADPH 生成，阻断肿瘤细胞的 ROS 清除能力，从而增强阿霉素诱导的氧化应激损伤[14,60-61]；与 5-FU 协同可同时阻断 PPP 提供的 R5P 和嘧啶合成[62-63]，这些联合疗法可能是治疗肿瘤和改善化疗耐药性的有前景的策略。除此之外，还有一些其他代谢如醛脱氢酶、线粒体代谢、谷氨酰胺代谢和脂肪酸氧化，也可以通过联合治疗方式抑制癌症中的 G6PD。更深层次的研究 G6PD 对 PPP 通量的致癌作用，以及开发特异性 G6PD 抑制剂，可能为癌症治疗的临床获益提供新的思路。

糖酵解与 PPP 在正常细胞和肿瘤细胞中的调控方式可能有所不同，但这些差异通常比较微小，开发出具有高度选择性的药物仍然具有一定难度。虽然 TKT 在代谢中具有重要作用，但过度抑制其活性可能会引发副作用。研究证实，TKT 活性的降低会促进糖尿病并发症的发生[64]。值得注意的是，之前 1 项研究发现作为经典降脂药物的洛伐他汀可能具有肿瘤“双重效应”，即低剂量促进肿瘤增殖，但高剂量具有抑制作用[65]，但研究发现 TKT 抑制剂联合高剂量的洛伐他汀反而会抵消其抗肿瘤作用[66]。因此，由于其代谢调控的复杂性和在正常生理功能中的

重要作用，开发高选择性抑制剂需谨慎权衡疗效与潜在副作用，并需深入探索药物联用策略以避免抵消抗肿瘤效果。

尽管面临诸多挑战，糖酵解与 PPP 交叉点的靶向药物开发仍有巨大的前景。由于肿瘤代谢途径的复杂性，单一靶向策略往往不足以实现疗效最大化。未来可以通过糖酵解与 PPP 途径交叉点的靶向药物与其他代谢调节剂或免疫疗法联合使用，以提高治疗效果并克服耐药性。类似的研究如 Shikonin 通过靶向 PKM2 来减弱巨噬细胞上细胞程序性死亡-配体 1（PD-L1）的表达[67]；PKM2 促进肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）诱导的 PD-L1 过表达和免疫抑制，通过促进自然杀伤细胞的活化和功能来抑制胰腺癌生长[68]。这些小分子可以通过与免疫检查点抑制剂联合使用同时抑制肿瘤细胞的能量供应和增强免疫反应。

除此之外，利用纳米药物载体、靶向递送系统等，可以更精准地靶向糖酵解与 PPP 途径的关键酶和代谢交叉点，从而增强治疗效果并减少不良反应。3PO 作为 PFK 的抑制剂，在多种癌症中发挥作用。但之后发现，由于溶解度差和难以获得高浓度来达到效果等因素限制了 3PO 在临床中应用。研究人员尝试将 3PO 与由聚乙二醇-聚天冬氨酸［PEG-p（ASP）］制备的胶束偶联，从而在纳米载体聚合物中达到 2%的药物负载，增强了部分效果[69]。由于 3PO 的选择性不够，通过晶体结构开发更具特异性和选择性的新型抑制剂如 PFK158 等[29]。通过纳米偶联等技术使小分子抑制剂具有更好的疗效和更小的不良反应。

另外，中药作为多靶点调控的天然药物宝库，其复杂成分可能通过干预糖酵解与 PPP 的交叉节点发挥独特治疗价值。现代研究借助网络药理学、系统生物学分析等先进技术手段可以系统解析中药对糖酵解-PPP 交互网络的调控机制，由此筛选出来的中药能够同时作用于 G6P 分流等关键调控点，实现对糖酵解和 PPP 通路的精准干预。这种多靶点协同作用模式，不仅为代谢类疾病治疗提供了创新的组方思路，也为阐明中药的作用机制开辟了新途径。未来研究应着重基于糖酵解-PPP 交互网络的关键节点，建立"靶点-成分-功效"多维筛选体系；整合类器官模型和动态代谢组学技术，系统揭示中药多组分对代谢通路的调控规律；同时，遵循“君臣佐使”的配伍原则，优化药物组合，在靶向调控的同时维持机体代谢稳态。这种融合传统智慧与现代科技的研究策略，将充分释放中药作为代谢调控药物宝库的巨大潜力，为肿瘤等代谢性疾病的治疗提供更多创新方案。

4　结语和展望

糖酵解和 PPP 之间的串扰，主要体现在它们的中间产物（G6P、F6P、R5P）和代谢途径中关键酶（G6PD、PFK-1、PKM2、TKT）的表达和活性上，这些共同参与的代谢物使得肿瘤细胞能够根据代谢需求的变化，平衡能量和生物合成的需求（图 2）。

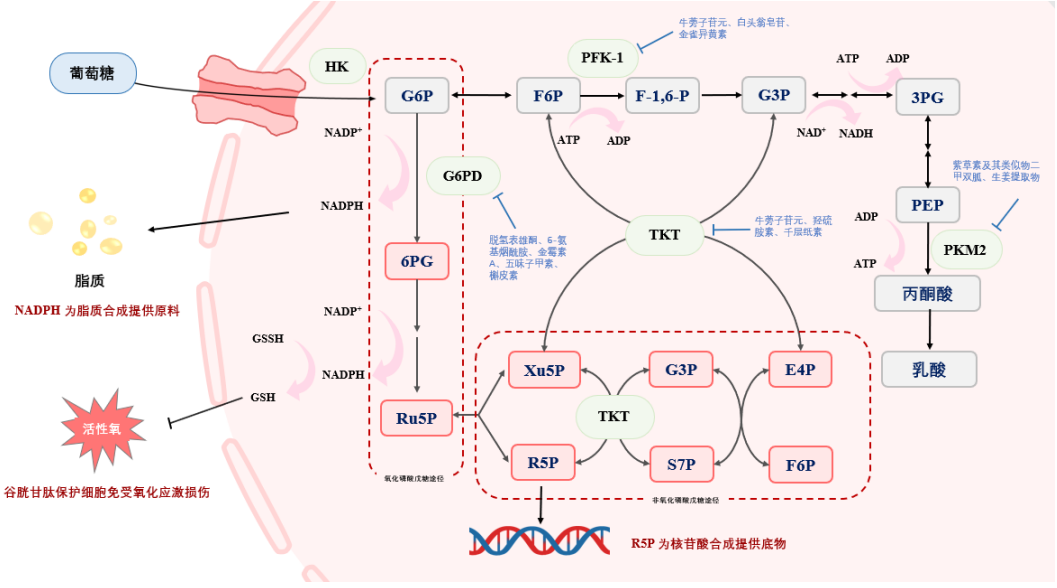

图 2　靶向糖酵解和 PPP 关键酶的药物调控及其生物学功能

Fig. 2　Drug targeting of key enzymes in glycolysis and PPP and their biological functions

因此，糖酵解与 PPP 的交叉为开发新的抗肿瘤治疗策略提供了潜在靶点。目前，靶向糖酵解和 PPP 的小分子化合物已显示良好的肿瘤抑制潜力，这些化合物通过抑制糖酵解或 PPP，削弱了肿瘤细胞的代谢能力，抑制其增殖并诱导细胞死亡，在临床前研究中表现出良好的肿瘤抑制潜力。此外，靶向糖酵解与 PPP 的药物还可以与免疫疗法或化疗药物联用，从而达到协同增效的效果。

未来的研究应进一步揭示糖酵解与PPP在不同肿瘤类型中的具体作用，探索新的代谢调控分子及其潜在的临床应用。特别是针对代谢途径中关键酶的靶向治疗，可能会成为癌症治疗的新策略，尤其是在提高现有治疗手段的疗效和克服耐药性方面具有广泛的应用前景。但是单一靶点的治疗可能难以彻底消除肿瘤，联合靶向治疗或许能够提供更为有效的解决方案。除此之外，中药活性成分多通路多靶点的独特优势，也需要通过系统的基础研究，深入挖掘中药成分对这些代谢途径的调控作用和分子机制。

总之，糖酵解与 PPP 交叉点为癌症治疗提供了新的药物开发靶点，但同时也面临许多挑战，包括靶点的选择、代谢重编程的复杂性以及药物开发中的技术障碍。随着代谢组学和新型药物递送系统的发展，未来在这些交叉点上进行靶向治疗有望为癌症治疗提供新的突破。通过克服现有的技术难题，靶向代谢交叉点的药物可能成为癌症治疗的重要组成部分，为临床提供更多选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Fendt S M. 100 years of the Warburg effect: A cancer metabolism endeavor [J]. Cell, 2024, 187(15): 3824-3828.

[2] Bertels L K, Fernández Murillo L, Heinisch J J. The pentose phosphate pathway in yeasts-more than a poor cousin of glycolysis [J]. Biomolecules, 2021, 11(5): 725.

[3] Zhu L F, Zhu X Y, Wu Y. Effects of glucose metabolism, lipid metabolism, and glutamine metabolism on tumor microenvironment and clinical implications [J]. Biomolecules, 2022, 12(4): 580.

[4] Ahamed A, Hosea R, Wu S R, et al. The emerging roles of the metabolic regulator G6PD in human cancers [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(24): 17238.

[5] Jalloh I, Carpenter K L H, Grice P, et al. Glycolysis and the pentose phosphate pathway after human traumatic brain injury: Microdialysis studies using 1, 2-13C2 glucose [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35(1): 111-120.

[6] Brekke E, Morken T S, Sonnewald U. Glucose metabolism and astrocyte-neuron interactions in the neonatal brain [J]. Neurochem Int, 2015, 82: 33-41.

[7] Britt E C, Lika J, Giese M A, et al. Switching to the cyclic pentose phosphate pathway powers the oxidative burst in activated neutrophils [J]. Nat Metab, 2022, 4(3): 389-403.

[8] Ganapathy-Kanniappan S, Geschwind J H. Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: Progress and prospects [J]. Mol Cancer, 2013, 12: 152.

[9] TeSlaa T, Ralser M, Fan J, et al. The pentose phosphate pathway in health and disease [J]. Nat Metab, 2023, 5(8): 1275-1289.

[10] Yao X M, Li W, Fang D, et al. Emerging roles of energy metabolism in ferroptosis regulation of tumor cells [J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(22): e2100997.

[11] Lu C W, Yang D F, Klement J D, et al. H3K9me3 represses G6PD expression to suppress the pentose phosphate pathway and ROS production to promote human mesothelioma growth [J]. Oncogene, 2022, 41(18): 2651-2662.

[12] Li M, He X X, Guo W X, et al. Aldolase B suppresses hepatocellular carcinogenesis by inhibiting G6PD and pentose phosphate pathways [J]. Nat Cancer, 2020, 1(7): 735-747.

[13] Chanda M, Anuntasomboon P, Ruangritchankul K, et al. Inhibition of non-small cell lung cancer (NSCLC) proliferation through targeting G6PD [J]. PeerJ, 2023, 11: e16503.

[14] Luo M, Fu A F, Wu R F, et al. High expression of G6PD increases doxorubicin resistance in triple negative breast cancer cells by maintaining GSH level [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(3): 1120-1133.

[15] Li Y, Han X, Lin Z J, et al. G6PD activation in TNBC cells induces macrophage recruitment and M2 polarization to promote tumor progression [J]. Cell Mol Life Sci, 2023, 80(6): 165.

[16] Li Y, Zheng F X, Zhang Y P, et al. Targeting glucose-6-phosphate dehydrogenase by 6-AN induces ROS-mediated autophagic cell death in breast cancer [J]. FEBS J, 2023, 290(3): 763-779.

[17] Min H Y, Lee H J, Suh Y A, et al. Targeting epidermal growth factor receptor in paclitaxel-resistant human breast and lung cancer cells with upregulated glucose-6-phosphate dehydrogenase [J]. Br J Cancer, 2022, 127(4): 661-674.

[18] Liu D N, Zhang W F, Feng W D, et al. Chrysomycin A

reshapes metabolism and increases oxidative stress to hinder glioblastoma progression [J]. Mar Drugs, 2024, 22(9): 391.

[19] 王首星, 刘院刚, 温进平, 等. 五味子甲素调控 miR-873-5p/G6PD 轴对胃癌 SGC-7901 细胞活力、凋亡及有氧糖酵解的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(7): 575-580, 585.
Wang S X, Liu Y G, Wen J P, et al. The effect of schisandrin A on miR-873-5p/G6PD axis regulation on the viability, apoptosis, and aerobic glycolysis of gastric cancer SGC-7901 cells [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2024, 32(7): 575-580, 585.

[20] Oyedemi S O, Nwaogu G, Chukwuma C I, et al. Quercetin modulates hyperglycemia by improving the pancreatic antioxidant status and enzymes activities linked with glucose metabolism in type 2 diabetes model of rats: In silico studies of molecular interaction of quercetin with hexokinase and catalase [J]. J Food Biochem, 2020, 44(2): e13127.

[21] Liu H F, Chou S C, Huang S C, et al. Dehydroepiandrosterone-α-2-deoxyglucoside exhibits enhanced anticancer effects in MCF-7 breast cancer cells and inhibits glucose-6-phosphate dehydrogenase activity [J]. Chem Biol Drug Des, 2024, 104(3): e14624.

[22] 葛泽河, 钱旭. 槲皮素抑制 G6PD 促进肺癌 EGFR T790M 突变蛋白降解 [A] // 第十四届亚洲营养大会论文集 [C]. 成都: 亚洲营养学会联合会, 中国营养学会, 2023.
Ge Z H, Qian X. Quercetin inhibits G6PD to promote degradation of EGFR T790M mutant protein in lung cancer [A] // Proceedings of the 14th Asian Congress of Nutrition [C]. Chengdu: Federation of Asian Nutrition Societies, Chinese Nutrition Society, 2023.

[23] Guo D, Tong Y Y, Jiang X M, et al. Aerobic glycolysis promotes tumor immune evasion by hexokinase2-mediated phosphorylation of IκBα [J]. Cell Metab, 2022, 34(9): 1312-1324.e6.

[24] Houston S. PD-1 takes control [J]. Nat Immunol, 2023, 24(11): 1781.

[25] Galindo C M, Oliveira Ganzella F A, Klassen G, et al. Nuances of PFKFB3 signaling in breast cancer [J]. Clin Breast Cancer, 2022, 22(4): e604-e614.

[26] Edelmann M, Fan S, De Oliveira T, et al. Tumor vessel normalization via PFKFB3 inhibition alleviates hypoxia and increases tumor necrosis in rectal cancer upon radiotherapy [J]. Cancer Res Commun, 2024, 4(8): 2008-2024.

[27] Kashyap A, Umar S M, Dev J R A, et al. Combination of 3PO analog PFK15 and siPFKL efficiently suppresses the migration, colony formation ability, and PFK-1 activity of triple-negative breast cancers by reducing the glycolysis [J]. J Cell Biochem, 2023, 124(9): 1259-1272.

[28] Emini Veseli B, Perrotta P, Van Wielendaele P, et al. Small molecule 3PO inhibits glycolysis but does not bind to 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase-3 (PFKFB3) [J]. FEBS Lett, 2020, 594(18): 3067-3075.

[29] Mondal S, Roy D, Sarkar Bhattacharya S, et al. Therapeutic targeting of PFKFB3 with a novel glycolytic inhibitor PFK158 promotes lipophagy and chemosensitivity in gynecologic cancers [J]. Int J Cancer, 2019, 144(1): 178-189.

[30] Sarkar Bhattacharya S, Thirusangu P, Jin L, et al. PFKFB3 inhibition reprograms malignant pleural mesothelioma to nutrient stress-induced macropinocytosis and ER stress as independent binary adaptive responses [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(10): 725.

[31] Emini Veseli B, Van Wielendaele P, Delibegovic M, et al. The PFKFB3 inhibitor AZ67 inhibits angiogenesis independently of glycolysis inhibition [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5970.

[32] 赵佼, 王丹波. 牛蒡子苷元通过调控 miR-1 靶向干预磷酸戊糖途径对人卵巢癌 SKOV3 细胞的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(3): 487-495.
Zhao J, Wang D B. Arctigen regulates miR-1 by targeting pentose phosphate pathway in human ovarian cancer SKOV3 cells [J]. Chin J Pathophysiol, 2023, 39(3): 487-495.

[33] 罗颖颖, 陈兰英, 简晖, 等. 白头翁皂苷调节 Bel-7402 人肝癌异体移植瘤裸鼠能量代谢的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(7): 973-977.
Luo Y Y, Chen L Y, Jian H, et al. Regulation of saponins from *Pulsatilla chinensis* on energy metabolism of Bel-7402 xenograft in nude mice [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2014, 45(7): 973-977.

[34] Li S N, Li J J, Dai W Q, et al. Genistein suppresses aerobic glycolysis and induces hepatocellular carcinoma cell death [J]. Br J Cancer, 2017, 117(10): 1518-1528.

[35] Anastasiou D, Poulogiannis G, Asara J M, et al. Inhibition of pyruvate kinase M2 by reactive oxygen species contributes to cellular antioxidant responses [J]. Science, 2011, 334(6060): 1278-1283.

[36] Markowitz G J, Ban Y, Tavarez D A, et al. Deficiency of metabolic regulator PKM2 activates the pentose phosphate pathway and generates $TCF1^{+}$ progenitor $CD8^{+}$ T cells to improve immunotherapy [J]. Nat Immunol, 2024, 25(10): 1884-1899.

[37] Tang J C, Ren Y G, Zhao J, et al. Shikonin enhances sensitization of gefitinib against wild-type EGFR non-small cell lung cancer via inhibition PKM2/stat3/cyclinD1 signal pathway [J]. Life Sci, 2018, 204: 71-77.

[38] Wang Y W, Zhou Y N, Jia G, et al. Shikonin suppresses tumor growth and synergizes with gemcitabine in a pancreatic cancer xenograft model: Involvement of NF-κB signaling pathway [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 88(3): 322-333.

[39] Chen Y Q, Zheng L, Liu J Q, et al. Shikonin inhibits prostate cancer cells metastasis by reducing matrix metalloproteinase-2/-9 expression via AKT/mTOR and ROS/ERK1/2 pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 21(2): 447-455.

[40] 翁敦储. 小分子 GO7803-1 及其同系物 GO7804 通过调控 PKM2 抑制肿瘤发展机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2024.
Weng D C. Mechanism of small molecule GO7803-1 and GO7804 inhibiting tumor development through PKM2 [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2024.

[41] Wei X L, Li M, Ma M M, et al. Induction of apoptosis by FFJ-5, a novel naphthoquinone compound, occurs via downregulation of PKM2 in A549 and HepG2 cells [J]. Oncol Lett, 2017, 13(2): 791-799.

[42] Chen G X, Feng W, Zhang S, et al. Metformin inhibits gastric cancer via the inhibition of HIF1α/PKM2 signaling [J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(4): 1423-1434.

[43] Shang D P, Wu J, Guo L Y, et al. Metformin increases sensitivity of osteosarcoma stem cells to cisplatin by inhibiting expression of PKM2 [J]. Int J Oncol, 2017, 50(5): 1848-1856.

[44] Chen D Q, Han J, Liu H, et al. Targeting pyruvate kinase M2 for the treatment of kidney disease [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1376252.

[45] Lin Y, Lv F, Liu F F, et al. High expression of pyruvate kinase M2 is associated with chemosensitivity to epirubicin and 5-fluorouracil in breast cancer [J]. J Cancer, 2015, 6(11): 1130-1139.

[46] Zhou Y Y, Huang Z N, Su J, et al. Benserazide is a novel inhibitor targeting PKM2 for melanoma treatment [J]. Int J Cancer, 2020, 147(1): 139-151.

[47] Lei Q Y, Wang D, Sun K, et al. Resistance mechanisms of anti-PD1/PDL1 therapy in solid tumors [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 672.

[48] Yang H, Wu X L, Wu K H, et al. microRNA-497 regulates cisplatin chemosensitivity of cervical cancer by targeting transketolase [J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(11): 2690-2699.

[49] Liu M J, Zhao Y, Li Q T, et al. HMGA1 promotes the progression of esophageal squamous cell carcinoma by elevating TKT-mediated upregulation of pentose phosphate pathway [J]. Cell Death Dis, 2024, 15(7): 541.

[50] Shukla S K, Purohit V, Mehla K, et al. MUC1 and HIF-1alpha signaling crosstalk induces anabolic glucose metabolism to impart gemcitabine resistance to pancreatic cancer [J]. Cancer Cell, 2017, 32(1): 71-87.e7.

[51] Jia D, Liu C L, Zhu Z Y, et al. Novel transketolase inhibitor oroxylin A suppresses the non-oxidative pentose phosphate pathway and hepatocellular carcinoma tumour growth in mice and patient-derived organoids [J]. Clin Transl Med, 2022, 12(11): e1095.

[52] Wang Y, Fan Y M, Zhou Y Z, et al. Oroxylin A, a broad-spectrum anticancer agent, relieves monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by inhibiting the Warburg effect in rats [J]. Mol Med Rep, 2024, 30(5): 195.

[53] Dong Y K, Wang M. Knockdown of TKTL1 additively complements cisplatin-induced cytotoxicity in nasopharyngeal carcinoma cells by regulating the levels of NADPH and ribose-5-phosphate [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 672-678.

[54] Zheng X, Li H X. TKTL1 modulates the response of paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells to paclitaxel [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(2): 572-579.

[55] Xu I M, Lai R K, Lin S H, et al. Transketolase counteracts oxidative stress to drive cancer development [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(6): E725-E734.

[56] Zhao F, Mancuso A, Bui T V, et al. Imatinib resistance associated with BCR-ABL upregulation is dependent on HIF-1alpha-induced metabolic reprograming [J]. Oncogene, 2010, 29(20): 2962-2972.

[57] Raïs B, Comin B, Puigjaner J, et al. Oxythiamine and dehydroepiandrosterone induce a G1 phase cycle arrest in Ehrlich's tumor cells through inhibition of the pentose cycle [J]. FEBS Lett, 1999, 456(1): 113-118.

[58] Roshanzadeh A, Kang H, You S H, et al. Real-time monitoring of NADPH levels in living mammalian cells using fluorescence-enhancing protein bound to NADPHs [J]. Biosens Bioelectron, 2019, 146: 111753.

[59] Yin X, Tang B, Li J H, et al. ID1 promotes hepatocellular carcinoma proliferation and confers chemoresistance to oxaliplatin by activating pentose phosphate pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 166.

[60] Polimeni M, Voena C, Kopecka J, et al. Modulation of doxorubicin resistance by the glucose-6-phosphate dehydrogenase activity [J]. Biochem J, 2011, 439(1): 141-

149.

[61] Bachur N R, Gordon S L, Gee M V, et al. NADPH cytochrome P-450 reductase activation of quinone anticancer agents to free radicals [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1979, 76(2): 954-957.

[62] Jahani M, Azadbakht M, Norooznezhad F, et al. L-arginine alters the effect of 5-fluorouracil on breast cancer cells in favor of apoptosis [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 114-123.

[63] Feng Q, Li X R, Sun W J, et al. Targeting G6PD reverses paclitaxel resistance in ovarian cancer by suppressing GSTP1 [J]. Biochem Pharmacol, 2020, 178: 114092.

[64] Maguire D, Talwar D, Shiels P G, et al. The role of thiamine dependent enzymes in obesity and obesity related chronic disease states: A systematic review [J]. Clin Nutr ESPEN, 2018, 25: 8-17.

[65] Wang C Y, Shui H A, Chang T C. *In vivo* evidence of duality effects for lovastatin in a nude mouse cancer model [J]. Int J Cancer, 2010, 126: 578-582.

[66] Wang C Y, Shui H A, Chang T C. Dual effects for lovastatin in anaplastic thyroid cancer: The pivotal effect of transketolase (TKT) on lovastatin and tumor proliferation [J]. J Investig Med, 2018, 66(5): 1-9.

[67] Yuan L J, Wang Y, Chen Y L, et al. Shikonin inhibits immune checkpoint PD-L1 expression on macrophage in sepsis by modulating PKM2 [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 121: 110401.

[68] Xia Q, Jia J, Hu C P, et al. Tumor-associated macrophages promote PD-L1 expression in tumor cells by regulating PKM2 nuclear translocation in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Oncogene, 2022, 41(6): 865-877.

[69] Akter S, Clem B F, Lee H J, et al. Block copolymer micelles for controlled delivery of glycolytic enzyme inhibitors [J]. Pharm Res, 2012, 29(3): 847-855.

[责任编辑　刘东博]