

肿瘤代谢重排与肿瘤耐药相关性的研究进展

王莹, 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: 肿瘤细胞的代谢重编程被认为是肿瘤的十大特征之一。肿瘤组织通过代谢重编程以满足肿瘤快速生长对生物能量、生物合成和氧化还原的需求。伴随着肿瘤代谢重编程, 细胞内外的一些代谢产物对基因表达、细胞分化和肿瘤微环境均具有深远的影响。其中最显著的变化包括糖酵解的激活、脂质代谢的增加、线粒体生物合成增强以及磷酸戊糖通路的激活。代谢重编程不仅发生在正常细胞向肿瘤细胞转化的过程中, 也发生在晚期肿瘤细胞的发育过程中, 与抗癌药物的敏感性有很密切的关系。因此, 化疗药物联合细胞代谢抑制剂可能是一种有望克服肿瘤耐药的策略。从这个角度讨论肿瘤细胞代谢与肿瘤耐药的关系, 并总结出失调的代谢通路可以作为潜在的肿瘤治疗靶点, 来抑制对常规治疗耐药的肿瘤。

关键词: 肿瘤代谢; 耐药性; 代谢重排; 有氧糖酵解; 脂代谢

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 03-0378-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.002

Advances in studies on relationship between tumor metabolic rearrangement and tumor chemotherapy resistance

WANG Ying, ZHOU Fang

Key Lab of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 21009, China

Abstract: Metabolic reprogramming of tumor cells is considered to be one of the ten features of tumors. It usually occurs in tumor tissues to meet the bioenergy, biosynthesis, and redox requirements for the rapid proliferation of tumors. With the reprogramming of tumor metabolism, some intracellular or extracellular metabolites have profound effects on gene expression, cell differentiation and tumor microenvironment. At the same time, tumor metabolism is also closely related to chemotherapy resistance. This review discusses the relationship between metabolism and chemoresistance, and we conclude that dysregulated metabolic pathways can be used as a potential therapeutic target to suppress the tumors that are resistant to conventional treatment.

Key words: cancer metabolism; chemotherapy resistance; metabolic rearrangement; aerobic glycolysis; lipid metabolism

肿瘤细胞对化疗药物产生耐药是肿瘤化疗失败的主要原因之一。肿瘤对化疗耐药后易进展为肿瘤复发和转移, 故80%~90%的肿瘤患者死亡直接或间接归因于耐药性^[1]。耐药性的产生是由多种因素引起的复杂过程, 包括患者的个体变异和肿瘤细胞遗传差异。其产生机制有^[2-3]: 1) 肿瘤细胞异质性; 2) 肿瘤微环境(如血液供应、组织流体动力学、邻近细胞的行为); 3) 肿瘤干细胞; 4) 药物靶点基因突变或发展替代途径; 5) 解毒机制; 6) 药理变化, 如药物失活、药物吸收减少、药物代谢活性增强、药物外排转运体表达增加等; 7) 细胞凋亡的敏感性降低;

8) 修复DNA损伤的能力提高; 9) 肿瘤免疫系统改变。肿瘤细胞可以同时利用其中的几种机制产生耐药。

随着致癌信号传导途径与代谢活动之间的众多联系渐渐为人所知, 人们越来越认识到代谢重编程在肿瘤中的重要性。目前已有多种靶向肿瘤代谢通路的药物上市或在临床研究阶段^[4]。近年来, 不少研究发现肿瘤耐药时内源性代谢谱也发生了明显的改变, 有望通过靶向特征的代谢改变逆转耐药。

1 肿瘤耐药后内源性代谢通路变化的特征

1.1 糖酵解通路的改变

肿瘤代谢重编程最显著的一个特征就是优先

收稿日期: 2019-01-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573496, 81773989)

第一作者: 王莹(1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物代谢动力学。Tel: 152898358172 E-mail: wingniw@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

依赖于糖酵解的方式产生能量。尽管糖酵解在ATP的净产率方面不如氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)高,但癌细胞通过增加葡萄糖摄取促进更高的糖酵解速率来弥补这种缺陷。除了提供细胞能量之外,糖酵解的代谢中间体在大分子生物合成中也起关键作用,因此在减少营养供应的条件下赋予癌细胞生长优势。越来越多的证据表明,有氧糖酵解与肿瘤生长和化疗耐药性有关。

对亲代BT-474细胞及其耐拉帕替尼的BT-474-J4细胞进行代谢组学和蛋白质组分析,发现耐药细胞内葡萄糖水平较高,糖酵解中间体(葡萄糖-6-磷酸、甘油醛-3-磷酸和磷酸烯醇式丙酮酸)水平较高。与其亲本细胞相比,耐药细胞输出更多的乳酸,并且大量分泌丙酮酸^[5]。乳酸不仅仅是代谢物,还可作为肿瘤细胞产能的燃料、促血管生成和慢性炎症的信号分子,抑制免疫系统并有助于肿瘤对放射治疗的抵抗^[6]。淋巴瘤细胞系Raji和HCT116在低氧条件下培养产生的乳酸量显著高于常氧条件下培养产生的乳酸,证明细胞缺氧时糖酵解活性增加。这种代谢适应伴随着细胞对阿霉素和阿糖胞苷(Ara-C)的敏感性降低^[7]。肿瘤患者中,高乳酸水平与头颈癌、直肠癌和宫颈癌的转移呈正相关。乳酸还增强MCF-7人乳腺癌细胞的克隆形成能力并诱导干细胞样相关的遗传特征^[8]。

多聚嘧啶区结合蛋白1(polypyrimidine tract binding protein 1, PTBP1)是糖酵解的调节因子,研究发现通过敲除PTBP1调控糖酵解,克服了耐药结肠癌细胞对长春新碱和奥沙利铂的耐药^[9]。己糖激酶2(HK2)是催化糖代谢的第一个限速步骤,促进ATP的立即利用。HK2抑制剂在几种体外模型中表现出了一定的逆转耐药的效果。使用2-DG作为HK2抑制剂致敏肿瘤细胞后,可提高细胞毒药物阿霉素或紫杉醇的疗效^[10]。研究发现沉默M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase isozymes M2, PKM2)可导致ATP合成减少,增加多西他赛在A549肺癌细胞内积累和抗肿瘤作用^[11]。乳酸脱氢酶-A(lactate dehydrogenase A, LDHA)催化丙酮酸和乳酸的相互转化,在人类肿瘤上调,并且与肿瘤侵袭性相关。在致癌基因K-RAS或EGFR驱动的NSCLC小鼠模型中,LDHA的失活使肿瘤发生减少并导致疾病消退。同时,LDHA的小分子抑制剂减少了RAS诱导的肿瘤干细胞数量,也说明LDHA对于依赖于肿瘤干细胞的耐药非小细胞肺癌是可行的治疗靶标^[12]。

线粒体钙摄入蛋白1(mitochondrial calcium uptake 1, MICU1 / CBARA1)驱动卵巢癌中的有氧糖酵解。在体外沉默MICU1增加氧消耗,减少乳酸产生,抑制细胞生长,抑制卵巢癌细胞的迁移和侵袭。体内沉默MICU1抑制肿瘤生长,增加顺铂药效和总体存活率^[13]。使用shRNA或单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)抑制剂来抑制MCT1,在体内外包括在骨肉瘤的原位模型中均延迟肿瘤生长,也显著抑制了骨肉瘤的转移和侵袭。同时,靶向MCT1极大地增强了人骨肉瘤细胞对化疗药物ADR的敏感性。免疫化学分析显示MCT1是骨肉瘤患者的阳性预后标志物^[14]。

1.2 磷酸戊糖途径(Pentose phosphate pathway, PPP)通路的改变

PPP是磷酸戊糖和核糖核苷酸合成所必需的途径,也是NADPH的主要来源。PPP在帮助偏好糖酵解的肿瘤细胞满足其合成代谢需求并对抗氧化应激方面起着关键的作用。氧化应激、电离辐射或化学疗法可引起ROS水平升高,而肿瘤细胞通过增加PPP活性以抵抗氧化应激诱导的细胞凋亡。例如,在细胞暴露于电离辐射引起氧化应激后,细胞中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)增加使细胞免受辐射损伤^[15]。有研究表明,在非药物诱导的耐药细胞模型中,PPP也起到了关键作用。已知,MCF-7形成3D球体细胞的过程中,通过P-gp的过表达介导耐药产生,对ADR耐药性逐渐增加。同时,代谢组结果显示PPP主要代谢物在耐药性形成的过程中显著减少,G6PD表达和活性均显著降低。在2D MCF-7细胞中沉默G6PD,伴随着ROS的增加,NADPH/NADP⁺和GSH/GSSG比值也降低,P-gp基因和蛋白水平显著提高。同时,当3D MCF-7细胞过表达G6PD时,ROS水平降低,NADPH/NADP⁺和GSH/GSSG升高,P-gp的基因和蛋白水平均显著降低^[16]。

相比于比药物敏感的肿瘤,大多数多药耐药肿瘤中PPP氧化分支更活跃。例如,在小鼠淋巴细胞白血病P388耐药细胞中,PPP的活性增加了2倍,这是由于两个NADPH脱氢酶G6PD和6PGD的活性提高了40%^[17]。相似的,人T淋巴母细胞样细胞系CEM在长春碱的诱导下产生的CEM-VBL100耐药细胞比敏感的细胞具有更高的G6PD活性和GSH水平^[18]。在PPP上调的情况下,GSH水平增加,这使得K-Ras突变的肺癌和胰腺癌在生长增殖方面更有优势,而且耐药性更强^[19]。因此,一些PPP通路抑制剂与放化疗药联用可增强疗效。比如,DHEA作

为G6PD的非竞争性抑制剂在体外明显抑制PPP通量和NADPH产生,增强了紫杉醇对MDA-MB-231乳腺癌细胞的治疗潜力^[20]。

1.3 三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)通路的改变

虽然肿瘤细胞更依赖糖酵解途径,但是有研究显示化疗药物杀伤肿瘤细胞后,使得肿瘤细胞必须降低其增殖速度并转向OXPHOS代谢。利用转录组学方法进行通路富集分析,显示使用化疗药物后异种移植瘤中参与OXPHOS和线粒体生物转化的基因显著上调。对患者来源的结肠层培养物给予奥沙利铂和5-FU可导致线粒体生物量增加、呼吸链酶表达增加、耗氧量增加,表明化疗诱导肿瘤细胞代谢从糖酵解向OXPHOS转变。这是由组蛋白去乙酰酶-1(Sirtuin 1)及其底物,转录辅因子PGC1 α 介导的。敲除Sirtuin 1编码的基因SIRT1或PGC1 α 后可阻止化疗药引起的肿瘤代谢向OXPHOS转变,同时也使得病人来源的结肠癌细胞及其异种移植瘤对药物治疗敏感^[21]。

研究发现,利用鱼藤酮(线粒体电子传递复合物I的一种特异性抑制剂)对白血病细胞HL-60的线粒体呼吸进行抑制,产生的这种呼吸缺陷型细胞对临床常用的几种抗肿瘤药物包括Ara-C、ADR、紫杉醇和长春新碱的敏感性明显低于亲本细胞^[7]。一些研究指出,肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)对肿瘤耐药和肿瘤复发起到了重要作用,例如,结肠CSC线粒体较少,并且ABT-737增加线粒体使结肠CSC对治疗敏感^[22]。有研究观察到紫杉醇耐药细胞中柠檬酸水平降低,并且存在线粒体呼吸缺陷。二氯乙酸盐特异性作用于线粒体呼吸缺陷细胞,诱导柠檬酸盐积累,从而抑制糖酵解和糖蛋白,因此二氯乙酸盐逆转紫杉醇耐药^[23]。线粒体DNA(mitochondria DNA, mtDNA)减少的细胞具有增强的葡萄糖摄取能力并产生高水平的乳酸,并且HK2和磷酸果糖激酶(phosphofructokinase, PFK)的活性增加。这表明mtDNA降低的细胞转向有氧糖酵解,有利于细胞生存。此外,mtDNA降低的细胞对5-氟尿嘧啶(5-FU)和奥沙利铂诱导的细胞凋亡具有高度耐药性,并且这种耐药性在恢复mtDNA含量后是可逆的。作者还发现Akt/mTOR通路在mtDNA降低的细胞中被激活。该途径可能在mtDNA降低细胞的耐药性中发挥重要作用,当该途径被抑制时药物敏感性得以恢复^[24]。mtDNA突变的胰腺癌细胞系CFPAC-1和CAPAN-2对5-FU和顺

铂均具有耐药性^[25]。

1.4 脂质代谢通路的改变

相较于糖代谢,对肿瘤细胞中脂肪酸(fatty acid, FA)代谢的关注较少。但近几年越来越多的人认识到高脂合成是肿瘤的另一个重要的代谢特征。脂质作为第二信使和激素也可以在信号传递中扮演重要的角色。脂质代谢的变化可影响细胞生长、增殖、分化和能动性^[26]。

脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)已经被证明与化疗耐药有关。耐药肿瘤细胞表现出对FAO的依赖,这可能源于FAO代偿性增加细胞ATP和NADPH,并产生中间产物以支持细胞快速生长,消除潜在的有毒脂质,抑制细胞凋亡途径^[27]。对FAO的抑制使癌细胞对药物敏感,并有助于克服肿瘤耐药。肉毒碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyltransferase, CPT1)将长链脂肪酸从胞质运输到线粒体中进行氧化,是脂肪酸氧化的第一个限速步骤^[28]。CPT1C过表达的肿瘤细胞显示FAO增加,ATP产生增加,并且对葡萄糖剥夺或缺氧具有抗性。而缺乏CPT1C的癌细胞产生较少的ATP并且对代谢应激更敏感。CPT1在许多肿瘤中被过度表达,对癌细胞的存活和耐药的产生起着至关重要的作用。CPT1抑制剂Etomoxir可改善紫杉醇耐药细胞对紫杉醇的敏感性^[29]。用拉诺拉嗪(ranolazine)或siRNA靶向CPT1可促进了BCL-2拮抗剂ABT-737诱导的OCI-AML3细胞的凋亡。

脂质堆积在肿瘤中非常常见,它本身可以被视为癌症的标志。例如,乳腺癌、视网膜母细胞瘤、肺癌和结肠癌中脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)和ATP柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)表达强烈增加,进一步促进肿瘤进展和转移^[30]。FASN和ACLY的抑制损害结肠癌细胞的转移和进展,导致软琼脂上肿瘤细胞迁移和克隆形成减少^[31]。转录因子,甾醇调节元件结合蛋白1和2(SREBP1/2)是脂肪生成程序的主要转录调节因子,诱导胆固醇和脂肪酸的生物合成。同时, SREBPs也是胶质母细胞瘤预后不良的标志^[32]。

ACLY是脂肪从头合成中的第一种限速酶,通过将柠檬酸盐转化为草酰乙酸和乙酰辅酶A,进而转化为细胞质中的脂肪酸,从而将葡萄糖代谢和脂肪酸代谢联系起来。ACLY的表达在许多肿瘤中上调,包括结直肠癌、肺癌、前列腺癌、膀胱癌、肝癌、胃癌^[33]。在人肺腺癌中,磷酸化ACLY的表达与肿瘤分期、分化程度和不良预后有关^[33]。有数据表明

ACLY在伊立替康活性代谢产物SN38耐药中起关键作用。通过慢病毒转染结肠癌细胞HT29使其过表达外源性ACLY,导致其对SN38产生耐药性。而siRNA敲低ACLY或使用小分子抑制剂GSK165抑制ACLY活性使结直肠癌细胞对SN38更敏感^[34]。

FASN也是调节脂质从头合成的关键酶,可催化碳骨架缩合成脂肪酸。在前列腺癌细胞LNCaP中,FASN表达与细胞凋亡率呈负相关。FASN沉默导致细胞凋亡,而FASN过表达则保护前列腺上皮细胞iPrECs免受喜树碱诱导的细胞凋亡^[35]。FASN抑制剂奥利司他(Orlistat)可使白血病细胞OCI-AML3在单独培养或与骨髓来源间充质细胞的滋养层共培养时对ABT-737治疗更敏感^[36]。

有研究提出,鞘脂代谢的改变提高了肿瘤的化疗敏感性,使吉西他滨耐药的胰腺癌细胞敏感^[37]。促生存的鞘氨醇-1-磷酸(S1P)和促凋亡的神经酰胺鞘脂在细胞内的平衡决定了细胞命运,细胞神经酰胺/S1P比率可预测胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性。使用鞘氨醇激酶-1(SphK1)药理学抑制剂或神经酰胺类似物上调细胞内神经酰胺水平或使用siRNA来降低SphK1活性,可增加神经酰胺/S1P比率,使胰腺癌细胞对吉西他滨敏感。相反,通过上调SphK1活性来降低神经酰胺/S1P比例,促进了胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性。

1.5 其他

最近的数据表明,细胞内ATP是化疗耐药性的关键因素。细胞外ATP通过胞饮作用内化,诱导A549细胞内ATP增加,也使癌细胞对ATP竞争类抗癌药物产生耐药性^[38]。有研究通过瞬时转染技术将包裹在脂质载体中的ATP递送至HT29和HCT116细胞,结果显示,外源性ATP补充部分地阻断了奥沙利铂在两种细胞系中的细胞毒性作用^[39]。

最近的证据表明,线粒体的细胞间转移在肿瘤化疗耐药中也发挥着重要作用。与MCF-7对照相比,获得的内皮细胞线粒体的MCF-7显示出对ADR更高的化学抗性(1.91~3.19倍)^[40]。急性髓性白血病(AML)细胞在与骨髓基质细胞共培养的过程中可以从中摄取线粒体,使线粒体质量增加高达14%。在化疗期间在体内白血病起始细胞(LIC)中观察到类似的线粒体转移。LIC通常与化学耐药和疾病复发相关^[41]。这些结果表明肿瘤细胞具有强大的代谢适应性,可克服不利环境转变为有利于自身生长的代谢模式。

2 抗肿瘤药耐药后肿瘤组织中的代谢重排

2.1 细胞毒类药物耐药后的肿瘤代谢改变

ADR的抗癌作用机制是直接嵌入DNA核碱对之间,或破坏拓扑异构酶,从而干扰核酸的合成。ADR诱导MCF-7细胞耐药的过程中,蛋白质、嘌呤、嘧啶和谷胱甘肽生物合成被显著抑制,甘油代谢和糖酵解增强。ADR长期给药还抑制了MCF-7细胞中胱氨酸(GSH的来源)的流入和SLC7A11转运蛋白(负责胱氨酸摄取)的活性。SLC7A11的下调/沉默,或胱氨酸的缺失,或ROS暴露的增强,均显著增加了MCF-7细胞中P-gp的表达和耐药性^[42]。

顺铂主要通过产生核仁DNA加合物,使DNA结构变形,使其复制转录出现障碍,进而发挥抗癌作用的。顺铂可以增加卵巢癌细胞A2780中HIF-1 α 的降解,但没有下调耐药细胞A2780/CP中的HIF-1 α 。敲低A2780/CP细胞中的HIF-1 α 促使细胞代谢从糖酵解偏向线粒体OXPHOS,产生过量ROS导致细胞死亡,改善了A2780/CP细胞对顺铂的反应^[43]。

用Ara-C治疗患者来源的急性髓系白血病异种移植瘤后,Ara-C耐药细胞显示出高水平的活性氧,线粒体质量增加,并保留活性极化线粒体,与高OXPHOS状态一致。这表明Ara-C化疗诱导肿瘤代谢从糖酵解向OXPHOS转变。此外,Ara-C治疗后残留的细胞还表现出脂肪酸氧化增加,CD36表达上调的特征。另外,在利用半乳糖作为唯一碳源诱导人白血病U937细胞转向高OXPHOS代谢后,明显抑制了Ara-C导致的细胞凋亡。替加环素处理的高OXPHOS的MOLM14细胞显示出电子传递链复合物蛋白质翻译水平显著降低,线粒体质量和膜电位以及氧耗率降低,并显著增强Ara-C的抗白血病作用^[44]。

紫杉醇类药物通过稳定微管蛋白阻碍细胞周期的进程。MDA-MB-435紫杉醇耐药的乳腺癌细胞中,LDHA的表达和活性显著高于紫杉醇敏感细胞。应用siRNA下调LDH-A显著增加了紫杉醇耐药细胞对紫杉醇的敏感性。而且,紫杉醇耐药细胞显示对特异性LDH抑制剂草氨酸有更高敏感性。这些结果表明乳酸代谢在紫杉醇的耐药过程中具有重要作用。

5-FU耐药的结肠癌细胞与敏感结肠癌细胞相比,miR-122显著下调,Glut-1、PKM2和LDHA显著上调。单独转染miR-122进入HCT116细胞降低了PKM2的表达并使耐药HCT116对5-FU敏感。同时

转染 miR-122 和 PKM2 使 HCT116 耐药。这些结果表明 PKM2 在调节 HCT116 对 5-FU 敏感性中发挥了重要作用。通过直接抑制 PKM2 的表达可以克服结肠癌细胞对 5-FU 的抗性^[45]。耐药结肠癌细胞分泌的蛋白中,糖酵解酶包括甘油醛-3-磷酸脱氢酶、PKM2、转酮酶和苹果酸酶 1 均显著增加。对 46 例结肠癌患者的血清进行分析,结果显示 5-FU 治疗无响应的患者血清中 PKM2 明显增加^[46]。

2.2 酪氨酸激酶抑制剂耐药后的肿瘤代谢改变

抗肿瘤血管生成的酪氨酸激酶抑制剂治疗具有高效、抑瘤谱广、无明显毒副作用等优势,但长期使用仍旧会出现耐药,导致肿瘤复发或转移。抗肿瘤血管生成药物引起的肿瘤代谢变化主要归因于缺氧和营养供应不足。Sounni 等^[47]研究了 sunitinib 诱导的肿瘤代谢紊乱。通过蛋白质组学和转录组学分析发现,撤药后脂肪酸、丙酮酸和氨基酸代谢增加,而葡萄糖代谢和碳水化合物分解代谢则下调。这种代谢变化与肿瘤快速生长和侵袭性增加相关。在脂肪组织附近生长的癌症,包括乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌和肝细胞癌,往往表现出对抗血管生成治疗的耐药性,而阻断脂质合成可以抑制肿瘤转移及耐药性的产生。在 sunitinib 或 sorafenib 治疗期间,肿瘤生长受到抑制。然而,治疗停止后血管恢复生长,脂质合成增强,肿瘤再生。使用 orlistat 或 shRNA 下调 FASN,抑制了 sunitinib 治疗戒断后的肿瘤再生和转移。最近的几项体内实验表明,糖酵解的负调节可能增强肿瘤抗 VEGF 治疗的治疗效力^[48]。这可能是因为抗 VEGF 治疗后,高糖酵解的肿瘤细胞表型得到加强。在肝细胞癌模型中利用二氯乙酸(DCA)调节糖酵解可以提高 sorafenib 的治疗效力^[49]。

2.3 抗体类药物耐药后的肿瘤代谢变化

研究发现乳腺癌细胞对靶向 HER-2 的曲妥珠单抗的耐药性与糖酵解通路增强相关。耐药肿瘤呈现热休克因子 1 和 LDHA 上调的趋势。曲妥珠单抗与糖酵解抑制剂联合应用可在体外和体内协同抑制曲妥珠单抗耐药的乳腺癌^[50]。Bensaad 等^[51]观察到,靶向 VEGF 的贝伐单抗治疗后的肿瘤中脂肪酸摄取和代谢上调,包括 FATBP3 和 FATBP7 的表达增加,以及肿瘤细胞中脂滴的积累。Keunen 等^[52]通过磁共振波谱学研究了用贝伐单抗治疗的胶质母细胞瘤异种移植物的代谢特征,发现乳酸和丙氨酸代谢物的增加,以及 HIF-1 α 和 PI3K / AKT 途径激活。通过透射电子显微镜观察发现,用贝伐单抗治

疗的 GBM 异种移植瘤中线粒体数量显著减少。此外,将结肠癌细胞接种到脂肪变性或正常肝脏组织中,发现植入脂肪肝组织的肿瘤血管密度较高。抗血管生成药物贝伐单抗治疗后诱导肿瘤缺氧,启动 FAO 代谢重编程,增加游离脂肪酸的摄取,刺激肿瘤细胞再增殖。而 Etomoxir 对 CPT1 的抑制显著抑制游离脂肪酸诱导的细胞增殖,使贝伐单抗对脂肪肝中生长的肿瘤疗效增强^[53]。

3 展望

肿瘤代谢是目前肿瘤发生发展机制研究及抗肿瘤药物研发的热点。目前针对肿瘤代谢的药物研发主要以肿瘤细胞代谢通路中特征变化的转运体及关键酶作为靶点,其中以葡萄糖代谢研究得最为广泛和深入,已有多数药物进入临床研究阶段,包括 2-DG(靶向 HK2)、DCA(靶向 PDK)、3PO(靶向 PFK2)、AZD3965(靶向 MCT1)等。此外,靶向脂代谢的药物如奥利司他、Etomoxir 和 Cerulenin 也表现出治疗潜力。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,在逆转肿瘤化疗耐药性方面的表现也较为突出。然而目前至关重要的问题是,这些靶向代谢的药物对正常增殖细胞可能也会产生有害影响。因此,还需要大量的研究去寻找有效性和安全性之间的平衡点。随着现代分析和计算工具技术的快速发展,研究者可以系统收集大量组学数据,相信对肿瘤相关代谢改变的理解在不久的将来会变得更加深入,从而促进更有效和更安全的代谢靶向抗癌药物的开发。

参考文献

- [1] Yuan R, Hou Y, Sun W, et al. Natural products to prevent drug resistance in cancer chemotherapy: A review [J]. Ann N Y Acad Sci, 2017,1401(1): 19-27.
- [2] Gottesman M M. Mechanisms of cancer drug resistance [J]. Ann Rev Med, 2002, 53(1): 615-627.
- [3] Gottesman M M, Lavi O, Hall M D, et al. Toward a better understanding of the complexity of cancer drug resistance [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2016, 56(1): 85-102.
- [4] 倪穗颖, 张经纬, 王广基, 等. 靶向肿瘤代谢的药物研究进展及与血管生成的关系 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(8): 1525-1532.
- [5] Ruprecht B, Zaal E A, Zecha J, et al. Lapatinib resistance in breast cancer cells is accompanied by phosphorylation-mediated reprogramming of glycolysis [J]. Cancer Res, 2017,77(8): 1842-1853.
- [6] Sattler U G, Hirschhaeuser F, Muellerklieser W F. Manipulation of glycolysis in malignant tumors: Fantasy

- or therapy? [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(2): 96-108.
- [7] Xu R H, Pelicano H, Zhou Y, et al. Inhibition of glycolysis in cancer cells: A novel strategy to overcome drug resistance associated with mitochondrial respiratory defect and hypoxia [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(2): 613-621.
- [8] MartinezOutschoorn U E, Prisco M, Ertel A, et al. Ketones and lactate increase cancer cell "stemness," driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(8): 1271-1286.
- [9] Cheng C, Xie Z, Li Y, et al. Ptpb1 knockdown overcomes the resistance to vincristine and oxaliplatin in drug-resistant colon cancer cells through regulation of glycolysis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108(1): 194-200.
- [10] Maschek G, Savaraj N, Priebe W, et al. 2-deoxy-d-glucose increases the efficacy of adriamycin and paclitaxel in human osteosarcoma and non-small cell lung cancers *in vivo* [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(1): 31.
- [11] Shi H S, Li D, Zhang J, et al. Silencing of pkm2 increases the efficacy of docetaxel in human lung cancer xenografts in mice [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(6): 1447-1453.
- [12] Xie H, Hanai J, Ren J G, et al. Targeting lactate dehydrogenase--a inhibits tumorigenesis and tumor progression in mouse models of lung cancer and impacts tumor-initiating cells [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(5): 795-809.
- [13] Chakraborty P K, Mustafi S B, Xiong X, et al. Micu1 drives glycolysis and chemoresistance in ovarian cancer [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14634.
- [14] Zhao Z, Wu M S, Zou C, et al. Downregulation of mct1 inhibits tumor growth, metastasis and enhances chemotherapeutic efficacy in osteosarcoma through regulation of the nf- κ b pathway [J]. *Cancer Lett*, 2014, 342(1): 150-158.
- [15] Tuttle S, Stamato T, Perez M L, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and the oxidative pentose phosphate cycle protect cells against apoptosis induced by low doses of ionizing radiation [J]. *Rad Res*, 2000, 153(6): 781-787.
- [16] Wang W, Cai Q, Zhou F, et al. Impaired pentose phosphate pathway in the development of 3d mcf-7 cells mediated intracellular redox disturbance and multi-cellular resistance without drug induction [J]. *Redox Biol*, 2018, 15: 253-265.
- [17] Gessner T, Vaughan L A, Beehler B C, et al. Elevated pentose cycle and glucuronyltransferase in daunorubicin-resistant p388 cells [J]. *Cancer Res*, 1990, 50(13): 3921-3927.
- [18] Ferretti A, Chen LL, Di V M, et al. Pentose phosphate pathway alterations in multi-drug resistant leukemic t-cells: 31p nmr and enzymatic studies [J]. *Anticancer Res*, 1993, 13(4): 867.
- [19] Recktenwald C V, Kellner R, Lichtenfels R, et al. Altered detoxification status and increased resistance to oxidative stress by k-ras transformation [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(24): 10086-10093.
- [20] Cho E S, Cha Y H, Kim H S, et al. The pentose phosphate pathway as a potential target for cancer therapy [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2018, 26(1): 29-38.
- [21] Vellinga T T, Borovski T, de Boer V C, et al. Sirt1/pgc1 α dependent increase in oxidative phosphorylation supports chemotherapy resistance of colon cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(12): 2870.
- [22] Colak S, Zimmerlin C D, Fessler E, et al. Decreased mitochondrial priming determines chemoresistance of colon cancer stem cells [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(7): 1170-1177.
- [23] Zhou X, Chen R, Yu Z, et al. Dichloroacetate restores drug sensitivity in paclitaxel-resistant cells by inducing citric acid accumulation [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 63.
- [24] Mou J J, Peng J, Shi Y Y, et al. Mitochondrial DNA content reduction induces aerobic glycolysis and reversible resistance to drug-induced apoptosis in sw480 colorectal cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 729-737.
- [25] Mizutani S, Miyato Y, Shidara Y, et al. Mutations in the mitochondrial genome confer resistance of cancer cells to anticancer drugs [J]. *Cancer Sci*, 2010, 100(9): 1680-1687.
- [26] 莎仁高娃, 印凡, 程海东, 等. 脂肪生成影响恶性肿瘤发展与转移机制的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(6): 909-918.
- [27] Carracedo A, Cantley L C, Pandolfi P P. Cancer metabolism: Fatty acid oxidation in the limelight [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4): 227-232.
- [28] Qu Q, Zeng F, Liu X, et al. Fatty acid oxidation and carnitine palmitoyltransferase i: Emerging therapeutic targets in cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2226.
- [29] Li J, Zhao S, Zhou X, et al. Inhibition of lipolysis by mercaptoacetate and etomoxir specifically sensitize drug-resistant lung adenocarcinoma cell to paclitaxel [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74623.
- [30] Porporato P E, Payen V L, Baselet B, et al. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 2: Mitochondria, lipid and amino acid metabolism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(7): 1349-1363.
- [31] Zaytseva Y Y, Rychahou P G, Gulhati P, et al. Inhibition of fatty acid synthase attenuates cd44-associated

- signaling and reduces metastasis in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(6): 1504-1517.
- [32] Lewis C A, Brault C, Peck B, et al. Srebp maintains lipid biosynthesis and viability of cancer cells under lipid- and oxygen-deprived conditions and defines a gene signature associated with poor survival in glioblastoma multiforme [J]. *Oncogene*, 2015, 34(40): 5128-5140.
- [33] Migita T, Narita T, Nomura K, et al. Atp citrate lyase: Activation and therapeutic implications in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20): 8547-8554.
- [34] Zhou Y, Bollu L R, Tozzi F, et al. Atp citrate lyase mediates resistance of colorectal cancer cells to sn38 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(12): 2782-2791.
- [35] Migita T, Ruiz S, Fornari A, et al. Fatty acid synthase: A metabolic enzyme and candidate oncogene in prostate cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(7): 519-532.
- [36] Samudio I, Harmancey R, Fiegl M, et al. Pharmacologic inhibition of fatty acid oxidation sensitizes human leukemia cells to apoptosis induction [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(1): 142-156.
- [37] Guillermet-Guibert J, Davenne L, Pchejetski D, et al. Targeting the sphingolipid metabolism to defeat pancreatic cancer cell resistance to the chemotherapeutic gemcitabine drug [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(4): 809-820.
- [38] Qian Y, Wang X, Liu Y, et al. Extracellular atp is internalized by macropinocytosis and induces intracellular atp increase and drug resistance in cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2014, 351(2): 242-251.
- [39] Zhou Y, Tozzi F, Chen J, et al. Intracellular atp levels are a pivotal determinant of chemoresistance in colon cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(1): 304-314.
- [40] Pasquier J, Guerrouahen B S, Al Thawadi H, et al. Preferential transfer of mitochondria from endothelial to cancer cells through tunneling nanotubes modulates chemoresistance [J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 94.
- [41] Moschoi R, Imbert V, Nebout M, et al. Protective mitochondrial transfer from bone marrow stromal cells to acute myeloid leukemic cells during chemotherapy [J]. *Blood*, 2016, 128(2): 253.
- [42] Cao B, Li M, Zha W, et al. Metabolomic approach to evaluating adriamycin pharmacodynamics and resistance in breast cancer cells [J]. *Metabolomics*, 2013, 9(5): 960-973.
- [43] Ai Z, Lu Y, Qiu S, et al. Overcoming cisplatin resistance of ovarian cancer cells by targeting hif-1-regulated cancer metabolism [J]. *Cancer Lett*, 2016, 373(1): 36-44.
- [44] Farge T, Saland E, de Toni F, et al. Chemotherapy-resistant human acute myeloid leukemia cells are not enriched for leukemic stem cells but require oxidative metabolism [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(7): 716-735.
- [45] Jinxia H, Ganfeng X, Jingtao T, et al. Overexpression of microrna-122 re-sensitizes 5-fu-resistant colon cancer cells to 5-fu through the inhibition of pkm2 *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(2): 1343-1350.
- [46] Shin Y K, Yoo B C, Hong Y S, et al. Upregulation of glycolytic enzymes in proteins secreted from human colon cancer cells with 5-fluorouracil resistance [J]. *Electrophoresis*, 2009, 30(12): 2182-2192.
- [47] Sounni N E, Cimino J, Blacher S, et al. Blocking lipid synthesis overcomes tumor regrowth and metastasis after antiangiogenic therapy withdrawal [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(2): 280-294.
- [48] Schulze A, Harris A L. How cancer metabolism is tuned for proliferation and vulnerable to disruption [J]. *Nature*, 2013, 491(7424): 364-373.
- [49] Shen Y C, Ou D L, Hsu C, et al. Activating oxidative phosphorylation by a pyruvate dehydrogenase kinase inhibitor overcomes sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(1): 72-81.
- [50] Zhao Y, Liu H, Liu Z, et al. Overcoming trastuzumab resistance in breast cancer by targeting dysregulated glucose metabolism [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(13): 4585-4597.
- [51] Bensaad K, Favaro E, Lewis C A, et al. Fatty acid uptake and lipid storage induced by hif-1 α contribute to cell growth and survival after hypoxia-reoxygenation [J]. *Cell Rep*, 2014, 9(1): 349-365.
- [52] Keunen O, Johansson M, Oudin A, et al. Anti-vegfr treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(9): 3749-3754.
- [53] Iwamoto H, Abe M, Yang Y, et al. Cancer lipid metabolism confers antiangiogenic drug resistance [J]. *Cell Metab*, 2018, 28(1): 104-117 e105.