

肿瘤生长的能量代谢特点及其临床应用

郑 杰*

(东南大学医学院病理与病理生理学系, 南京 210009)

摘要 肿瘤细胞与人体正常细胞在代谢上有些不同, 这主要体现在能量代谢和物质代谢上。肿瘤细胞能量代谢的特点表现在活跃地摄取葡萄糖和谷氨酰胺, 进行有氧糖酵解(Warburg效应)。这种看上去很不经济的能量供给方式对肿瘤细胞却是必需的, 它既为肿瘤细胞的不断生长提供能量, 也为它们提供了生物合成的原料。肿瘤不同的代谢方式既是挑战也是机遇, 弄清肿瘤细胞的代谢机制, 对肿瘤早期诊断和靶向治疗具有重要意义。

关键词 肿瘤; 能量代谢; Warburg效应

肿瘤细胞与人体正常细胞在代谢上有些不同, 其中最主要的差异体现在生物能量代谢上。正常细胞的能量代谢特点为使用葡萄糖在线粒体内进行氧化磷酸化, 这种代谢方式既经济, 而且效率也高。肿瘤细胞能量代谢的特点表现在活跃地摄取葡萄糖, 进行有氧糖酵解(Warburg效应)。这种看上去很不经济的能量供给方式对肿瘤细胞却是必需的, 它既为肿瘤细胞的不断生长提供能量, 也为它们提供了生物合成的原料。肿瘤细胞能量代谢最近受到很大关注, 被认为是新的肿瘤标志物^[1]。认识肿瘤细胞的能量代谢对肿瘤的早期诊断和靶向治疗具有重要的意义。

1 细胞的能量代谢

细胞代谢依赖ATP提供能量。细胞产生ATP的方式主要有两种, 糖酵解(glycolysis)和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)。糖酵解是指在细胞质中分解葡萄糖生成丙酮酸(pyruvate)的过程, 此过程仅产生2个ATP。正常细胞从糖酵解中获得大约20%~30%自身代谢所需的能量。在有氧条件下, 丙酮酸被转运至线粒体内进一步氧化分解生成乙酰CoA进入三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle), 经氧化磷酸化完全分解成水和二氧化碳并产生ATP(此过程可产生36个ATP)和NADPH。这一过程提供了细胞代谢所需能量的70%。在缺氧条件下丙酮酸被乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDH-A)还原为乳酸, 伴有NADH的氧化过程, 形成的NAD⁺对维持糖酵解过程是必需的(图1)。

2 肿瘤细胞的能量代谢特点

正常细胞的能量代谢本身就很复杂, 加之肿瘤是一异质性的疾病, 每一种肿瘤都有自己的代谢特点, 因此肿瘤细胞的能量代谢复杂是不奇怪的。本文就肿瘤细胞的一般能量代谢异常方面的问题作一介绍。

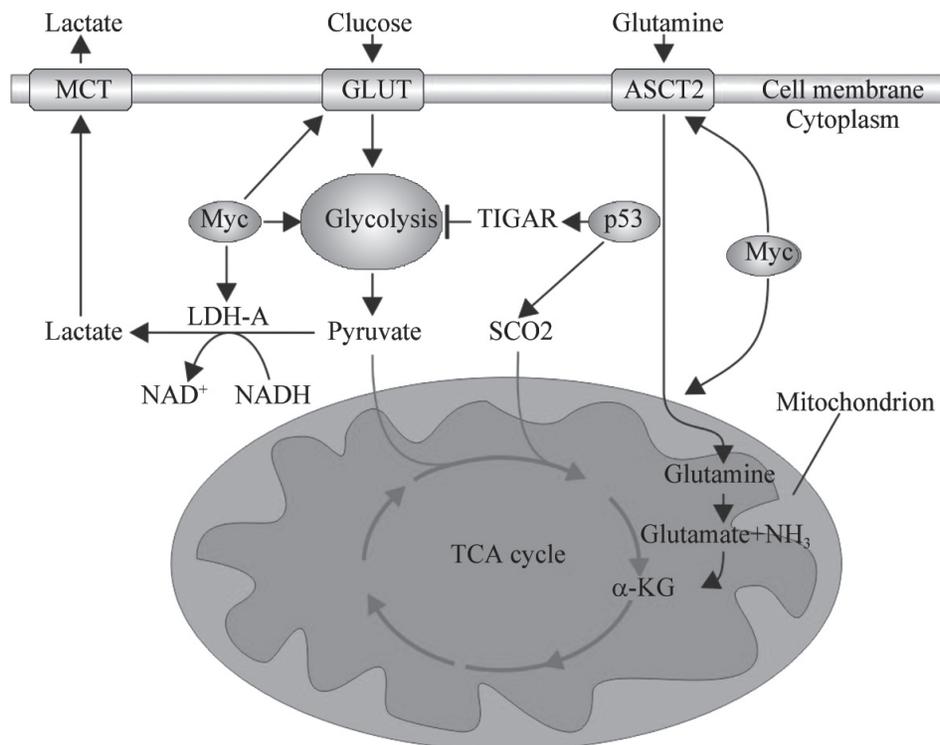
2.1 有氧糖酵解是肿瘤细胞的能量代谢特点

大多数肿瘤细胞摄取葡萄糖及谷氨酰胺的能力都比正常细胞强, 但它们使用这两种物质的能力都比正常细胞差。就葡萄糖而言, 即使在氧供应充分的条件下, 肿瘤细胞也主要是以糖酵解获取能量, 称之为有氧糖酵解(aerobic glycolysis), 结果产生大量乳酸和少量ATP, 这种现象被称为Warburg效应。肿瘤细胞糖酵解代谢活跃的机制较为复杂, 目前尚未完全明确。主要包括以下几个方面的因素: 原癌基因的激活和肿瘤抑制基因的失活、低氧微环境、糖酵解调节机制异常、线粒体氧化磷酸化功能的损害等。

2.1.1 HIF的激活导致肿瘤细胞糖酵解增加

肿瘤组织由于其快速生长的特点, 加之肿瘤组织的血管结构异常导致供血减少, 因此缺氧是肿瘤细胞普遍存在的状态, 缺氧的微环境会导致细胞线粒体的耗氧率下降和ATP生成减少, 因此肿瘤组织也必须具备一定的能量代谢的补偿策略, 才能适应其相对缺氧的微环境。

缺氧的微环境会刺激细胞低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)基因的转录。HIF是一种



葡萄糖经GLUT进入细胞后,经糖酵解生成丙酮酸。在正常有氧条件下丙酮酸在线粒体进行氧化磷酸化,而在缺氧条件下丙酮酸被LDH-A还原为乳酸,经MCT排出细胞外。癌细胞即使在有氧条件下也将丙酮酸转换成乳酸。癌细胞还具有大量摄取谷氨酰胺供其生长的能力。Myc和p53分别在不同层面影响细胞能量代谢,myc的激活或和p53的失活使癌细胞的能量代谢向有氧糖酵解倾斜。

After glucose entering into cytoplasm, it is converted to pyruvate by glycolysis. In normal cells, if oxygen available, pyruvate undergoes oxidative phosphorylation in mitochondria. If hypoxia, pyruvate is converted to lactate in the cytoplasm. Cancer cells drive pyruvate conversion to lactate in the presence of oxygen. Cancer cells are also able to actively take in glutamine. Myc and p53 regulate cellular energy metabolism in different levels. Energy metabolism is switched toward glycolysis in cancer cells when myc is activated or/and p53 is inactivated. GLUT (glucose transporter); MCT (monocarboxylate transporter); ASCT2 (ASC-like Na⁺-dependent neutral amino acid transporter 2); α-KG (α-ketoglutarate); SCO2 (synthesis of cytochrome c oxidase 2); TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis-regulator).

图1 细胞能量代谢

Fig.1 Energy metabolism in cell

转录因子,有HIF-1、HIF-2和HIF-3三种亚型,它们分别由α和β两个亚基组成同源二聚体。作为转录因子,HIF-1可以上调60多种基因表达,如VEGF及受体、c-met (HGF受体)、epo (erythropoietin)、GLUT1、多药耐药基因等。主要功能涉及促进血管新生、糖酵解、细胞存活或凋亡等方面。

除了低氧外,一些癌基因像胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)、HER、PI3K-Akt和COX2等也可在常氧条件下刺激HIF-1α的活性,而肿瘤抑制基因(p53、PTEN、pVHL)则抑制HIF-1α转录激活或促进其降解。

有趣的是,HIF-1能结合到Myc基因的启动子区,刺激Myc基因表达。除此之外,c-myc基因也可通过基因扩增和染色体易位方式激活,Myc的高表达在肿

瘤是很常见的。Myc是转录因子,具有广泛的生物学功能,包括细胞能量代谢。Myc能刺激许多基因表达,包括GLUT和糖酵解基因表达,这样使肿瘤细胞的能量代谢朝向Warburg效应。Myc基因异常激活也导致LDH-A合成异常增高,LDH-A催化丙酮酸形成乳酸,产生的乳酸被排出细胞外(图1),与肿瘤微环境的酸化有密切关系。这种酸化的环境对正常组织是不利的,但对肿瘤组织却是有利的,它可刺激肿瘤细胞的生长^[2]。最近有人提出缺氧肿瘤细胞排出的乳酸可被邻近亚群肿瘤细胞摄取用作能量来源,进而形成乳酸排出和乳酸利用细胞的代谢共生体(metabolic symbiont)。这种现象并非肿瘤所特有,它体现了肿瘤利用其它生理机制供其快速生长^[3]。因此,阻断

LDH-A活性,就可能有效切断癌细胞的能量来源,从而使其死亡而不影响以有氧代谢为主的正常细胞。

最近,研究人员发现M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, PKM2)是糖酵解过程背后非常重要的代谢分子。M型丙酮酸激酶有两种异构体,PKM1和PKM2。PKM2通常表达于胚胎组织,而PKM1表达于成体组织。当细胞癌变时,PKM2重新恢复表达,而PKM1的表达则受到抑制。对多种肿瘤细胞系的分析实验证实,PKM2是癌变组织中发现的唯一一种形式的丙酮酸激酶。当用PKM1替代肿瘤细胞中的PKM2后,导致乳酸产量的下降和耗氧量的增加,这正好和Warburg效应相反。只有表达PKM2的细胞才能在小鼠中形成肿瘤,说明PKM2具有促进肿瘤细胞中独特代谢表型的能力^[4]。肿瘤细胞PKM2的表达与Myc蛋白也有关系,Myc蛋白能诱导PKM2的表达^[5],这正好与Myc使肿瘤细胞的能量代谢朝向Warburg效应是一致的。最近有研究显示,PKM2可作为HIF1转录作用的伙伴因子,增强HIF1的转录作用,从中我们可以看出肿瘤细胞的Warburg效应是不同因素协同作用的结果。丙酮酸激酶催化磷酸烯醇式丙酮酸转变成丙酮酸,同时产生一个ATP分子,该反应是糖酵解的倒数第二步反应。目前的观点是,PKM2不是促进糖酵解,而是抑制糖酵解,结果是糖酵解的中间产物转向生物大分子合成和维持肿瘤细胞的氧化还原平衡,支持肿瘤细胞的生长^[6]。

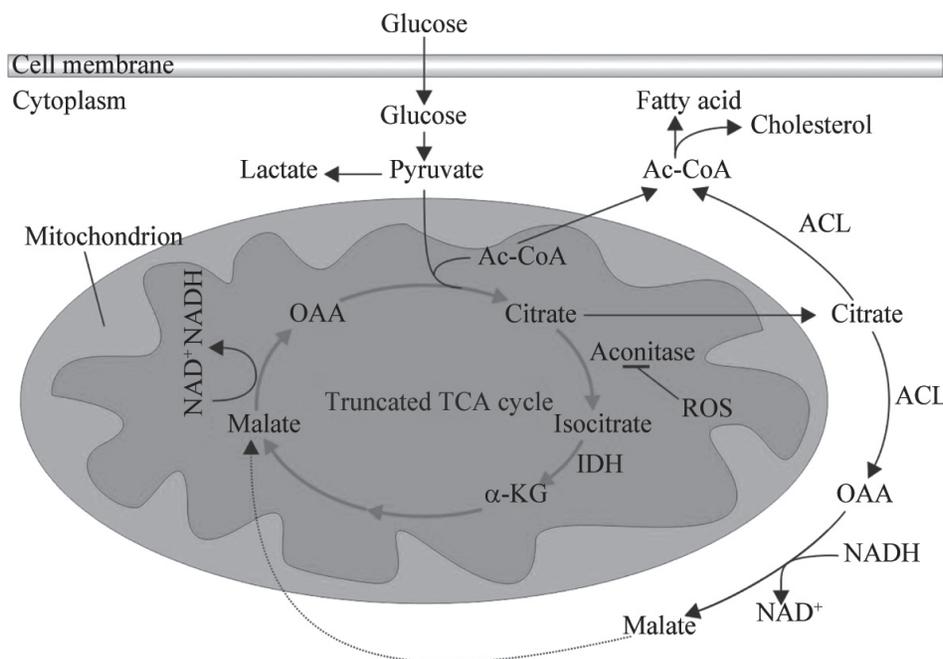
2.1.2 PI3K-Akt信号激活刺激糖酵解 PI3K-Akt信号通路广泛存在于细胞中,通过调节细胞周期、蛋白质合成、细胞能量代谢等多种途径发挥广泛的生物学功能。PI3K-Akt信号受癌基因ras的正调节和肿瘤抑制基因PTEN的负调节,而ras基因的突变和PTEN基因突变或失活在肿瘤都是很常见的,因此许多肿瘤都存在PI3K-Akt信号的激活。Akt通过增加GLUT、己糖激酶(hexokinase, HK)和磷酸果糖激酶1(phosphofructokinase 1, PFK1)等因子的活性,从而增强肿瘤细胞的Warburg效应^[6]。HK是糖酵解的第一限速酶,催化葡萄糖磷酸化成6-磷酸葡萄糖。6-磷酸葡萄糖异构化后形成6-磷酸果糖,6-磷酸果糖再由PFK1催化成1,6-磷酸果糖,进而进入糖酵解。HK和PFK1都是葡萄糖进入糖酵解的关键酶,目前临床上用的PET技术或抗肿瘤细胞的代谢性药物就是针对肿瘤细胞高表达HK-II设计的。Akt也可通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of ra-

pamycin, mTOR)信号增强蛋白质和脂质的合成。在分子层面,上述代谢变化也会激活HIF^[7],使细胞能量代谢朝向糖酵解倾斜。

2.1.3 p53调节细胞能量代谢 虽然大多数肿瘤细胞的ATP能量约有56%~63%来源于有氧糖酵解,但是剩下的约44%~37%的ATP能量仍需由有氧氧化提供。肿瘤抑制蛋白p53在调节线粒体有氧氧化和与糖酵解方式之间的平衡中发挥着重要作用^[8]。p53是转录因子,具有广泛的生物学功能,包括细胞能量代谢。最新的研究显示p53诱导糖酵解和凋亡调节因子(TP53-induced glycolysis and apoptosis-regulator, TIGAR)和细胞色素c氧化合成酶2(synthesis of cytochrome c oxidase 2, SCO2)是p53诱导基因(图1),参与细胞能量代谢。TIGAR的表达降低了在细胞中果糖-2,6-二磷酸盐(fructose-2,6-bisphosphate)的水平,从而抑制糖酵解水平,而SCO2的作用是参与组装细胞色素c氧化酶(位于电子传递链复合体IV),它与线粒体电子传递链有关。SCO2表达异常可使线粒体活性氧类(reactive oxygen species, ROS)增加,影响线粒体氧化磷酸化功能,因此肿瘤细胞中常见的p53失活是肿瘤细胞取得糖酵解表型的主要力量^[6]。

2.1.4 线粒体氧化磷酸化功能的损害 有氧糖酵解的另一个重要环节是线粒体功能缺陷,会造成线粒体氧化磷酸化功能的损害。引起线粒体氧化磷酸化功能的损害的原因有多种,如线粒体DNA变异、电子传递链机能障碍、能量代谢相关酶类的表达异常等。

某些癌细胞的线粒体不能进行正常氧化磷酸化。这是因为癌细胞由于呼吸链的损伤,可导致线粒体内ROS水平增高,高浓度的ROS抑制顺乌头酸酶(aconitase,催化柠檬酸异构为异柠檬酸,该酶对ROS敏感)的活性,使得柠檬酸在线粒体内的浓度增高,柠檬酸经三羧酸转运蛋白(tricarboxylate transporter)被运送到胞质,一旦到了胞质,柠檬酸在ATP柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACL)作用下分解为草酰乙酸(oxaloacetate, OAA)和乙酰辅酶A(acetyl-CoA, Ac-CoA)。草酰乙酸被还原成苹果酸(malate)再被运回到线粒体中。在线粒体中苹果酸又被转换成草酰乙酸(在此过程中产生的NADH能抑制三羧酸循环),与Ac-CoA反应生成柠檬酸完成三羧酸循环^[9](图2)。Ac-CoA(包括从线粒体转运出来的Ac-CoA)用来合成脂肪酸和胆固醇。有人称此为截短的三羧酸循环(truncated



某些癌细胞线粒体中高浓度的ROS抑制了顺乌头酸酶活性, 结果柠檬酸被运送到胞质, 由柠檬酸裂解酶(ACL)分解为草酰乙酸(OAA)和Ac-CoA。OAA被还原成苹果酸再被运回到线粒体中。在线粒体中苹果酸又被转换成OAA (在此过程中产生的NADH抑制三羧酸循环), 与Ac-CoA反应生成柠檬酸完成三羧酸循环。Ac-CoA (包括来自线粒体的)主要用来合成脂肪酸和胆固醇。

In some cancer cells, increased ROS (reactive oxygen species) in mitochondria inhibits aconitase activity to result that citrate is exported to the cytoplasm. Citrate is cleaved by ACL (ATP citrate lyase) to generate oxaloacetate (OAA) and Ac-CoA in cytoplasm. OAA is reduced to malate, then re-imported into mitochondria and reconverted to OAA (while generating NADH that represses the TCA cycle), and it reacts with Ac-CoA to complete the cycle. Ac-CoA, including exporting from mitochondria, serves as synthesis of lipids (fatty acid and cholesterol).

图2 截短的三羧酸循环

Fig.2 Truncated TCA cycle

TCA cycle), 截短的三羧酸循环是不完全的三羧酸循环, 几乎不产生能量, 但它却为快速生长的肿瘤细胞提供了大量供生物合成的原料。

异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是细胞能量代谢途径中另一个关键酶(图2), 有IDH1和IDH2两型, 分别形成同源二聚体发挥作用。IDH1主要位于胞质, IDH2主要位于线粒体。研究已显示IDH1和IDH2基因突变与脑胶质瘤和急性髓样白血病(AML)发病有关^[10]。它的突变可导致催化异柠檬酸氧化脱羧生成 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)的能力大大下降, 但却同时获得了将 α -KG还原成羟戊二酸(2-hydroxyglutarate, 2-HG)的新功能, 并消耗NADPH, 这对改变细胞内的氧化还原平衡有影响, 可能与某些肿瘤细胞的Warburg效应有关。临床上已发现有IDH突变的AML患者血样本, 2-HG的浓度明显增高^[11], 这些高浓度的2-HG是否与AML发病有关仍有待进一步研究。

2.2 消耗大量谷氨酰胺是肿瘤细胞的又一特点

谷氨酰胺经转运体ASCT2进入细胞后, 在谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)的作用下, 水解成谷氨酸和氨。谷氨酸有几种去向, 谷氨酸可与半胱氨酸和甘氨酸结合形成谷胱甘肽(GSH), GSH几乎存在于人体所有细胞, 参与人体细胞的氧化还原调节。谷氨酸也可转变成 α -KG, 进入三羧酸循环, 为细胞提供中间代谢产物和能量(图1), 这种情况在截短的三羧酸循环中特别明显, 它可为因缺乏异柠檬酸而显得被动的三羧酸循环注入原料, 这种情况又被称为anapleurosis^[6]。Anapleurosis现象提示, 谷氨酰胺的使用影响葡萄糖的吸收, 降低谷氨酰胺的使用也会降低葡萄糖的使用, 因此糖酵解和谷氨酰胺代谢受葡萄糖和谷氨酰胺的相互调节^[12]。氨参加氨循环, 用于核苷酸和蛋白质的生物合成。

像葡萄糖一样, 肿瘤细胞的生长对谷氨酰胺是依赖的, 而且使用也很不经济。对正常细胞, 谷氨酰

胺是非必需氨基酸,它可通过葡萄糖转换而成。但肿瘤细胞对谷氨酰胺具有依赖性,肿瘤细胞不能在缺乏谷氨酰胺的培养基里生长,增加培养基里谷氨酰胺的浓度可刺激肿瘤细胞的生长,这意味着对肿瘤而言,谷氨酰胺已从非必需氨基酸转变成必需氨基酸。体内肿瘤细胞的生长速度也与细胞内谷氨酰胺浓度密切相关,肿瘤的生长与血谷氨酰胺浓度呈负相关。除此之外,肿瘤细胞对谷氨酰胺的使用也很浪费。正常细胞谷氨酰胺是被用作蛋白质和核酸合成的原料,但癌细胞相反,它除了将谷氨酰胺来源的部分氮作为供其生长的生物大分子合成的原料外,它也将部分氮作为废物处理,而非用作生物大分子的合成^[13]。

C-Myc是促进癌细胞谷氨酰胺代谢的主要转录因子。C-Myc既可促进细胞摄取谷氨酰胺,也可促进谷氨酰胺的代谢(图1),c-Myc促进谷氨酰胺代谢与miR-23b有关。miR-23b的靶分子是谷氨酰胺酶。在癌细胞的代谢过程中,谷氨酸会促进癌细胞生长^[14]。C-Myc通过抑制miR-23a/b使谷氨酰胺酶活性增高,从而产生大量的谷氨酸,而c-Myc在肿瘤细胞表达增高是很常见。

由于肿瘤细胞对谷氨酰胺有依赖性,因此理论上讲,通过阻止或干扰肿瘤细胞的谷氨酰胺的代谢来治疗肿瘤是有可能的,但实际上研究工作已显示增加荷瘤大鼠谷氨酰胺的摄入并没有增加肿瘤的生长速度,临床工作也显示给肿瘤患者补充谷氨酰胺可改进他们的化疗效果,降低化疗引发的不良反应^[13]。另外,补充谷氨酰胺改进患者预后,这与谷氨酰胺具有免疫调节作用有一定关系,它对淋巴细胞增殖及其功能维

持是必需的。

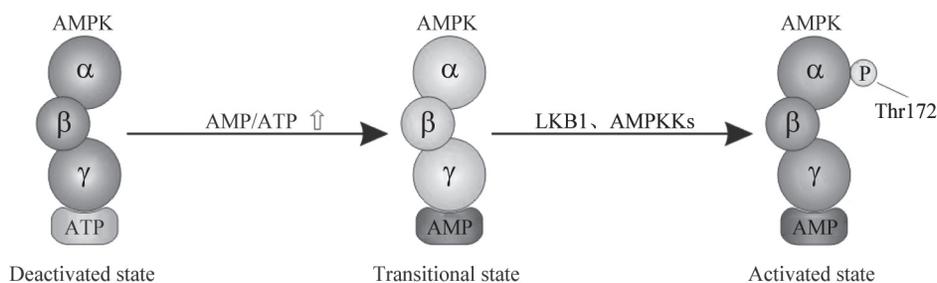
2.3 肿瘤细胞糖酵解的病理生理学意义

首先,糖酵解能为肿瘤细胞提供它所需要的能量。虽然糖酵解产生较少的ATP,但对肿瘤细胞而言,太多的ATP可能未必是件好事。如果肿瘤细胞对糖的利用都非常有效,这样ADP都磷酸化成ATP,高浓度的ATP通过抑制磷酸果糖激酶1(PFK1)来抑制糖酵解,这样反而不利于肿瘤细胞生长。肿瘤细胞摄取葡萄糖的能力本身就比正常细胞强,如果这些葡萄糖都在线粒体内进行氧化磷酸化,那产生的ATP肯定要把肿瘤细胞“挤爆”。其次,肿瘤细胞可通过糖酵解获取一些代谢中间产物,像NADPH、Ac-CoA、核糖和一些非必需氨基酸,以满足其快速生长的需要。再者,糖酵解产生大量乳酸,导致微环境酸中毒(acidosis),这种酸性微环境会弱化免疫细胞的功能,有利于肿瘤细胞的浸润和转移。这些排出的乳酸还可被其他肿瘤细胞用作能量来源^[3]。

3 AMPK是细胞能量代谢的主要调节因子

AMPK(AMP-activated protein kinase)是真核细胞内发现的一类与细胞能量代谢有关的丝/苏氨酸激酶,称之为“能量感应器”,它是由一个催化亚基(α)和两个调节亚基(β 、 γ)组成的异源三聚体。 α 亚基172位的苏氨酸磷酸化对AMPK活性调节起重要作用。

当细胞内AMP/ATP比值升高时,AMPK被激活。AMP先与AMPK γ 亚基结合,使AMPK构像发生改变,暴露出 α 亚基172位点的苏氨酸,该位点可被不同的AMPK激酶(LKB1、AMPKKs和NUAK1)磷酸化,使AMPK被激活(图3),激活的AMPK活性可提高数百



当细胞内AMP/ATP比值升高时,AMP可与AMPK γ 亚基结合,导致AMPK构像发生改变,暴露出 α 亚基172位点的苏氨酸,该位点可被LKB1和其它AMPK激酶(AMPKK)磷酸化使AMPK被激活。

AMP binds γ subunit of AMPK when AMP/ATP ratio is increased, triggering off a conformational change which allows α subunit to be phosphorylated at Thr172 by LKB1 and other AMPK kinases (AMPKK) to lead activation of AMPK.

图3 AMPK的激活

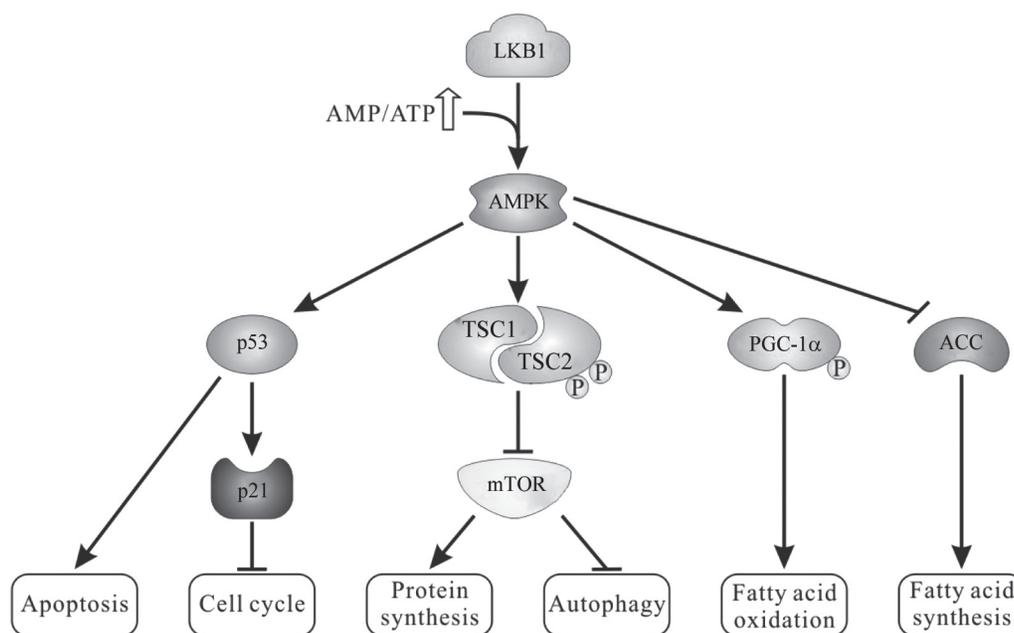
Fig.3 Activation of AMPK

倍。而在较高含量的ATP时(即ATP/AMP比值较高时), ATP可与AMP竞争结合AMPK而使其失活, 也反映了AMPK的激活是发生在细胞内AMP升高、同时ATP下降之时。因此, AMPK是以AMP/ATP比值直接感应细胞能量水平变化的监控器^[15]。

激活的AMPK有双重生物学效应, 一方面, AMPK可磷酸化多种酶类, 例如乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)和TSC (tuberous sclerosis complex)

蛋白等来抑制脂肪酸、胆固醇以及蛋白质等合成, 从而减少ATP的消耗。另一方面, AMPK通过促进脂肪酸氧化、葡萄糖转运等, 提高ATP的产量^[16-17]。近年来, 研究发现AMPK通过磷酸化PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor 1 α), 促进脂肪酸的运输和氧化, 产生能量。PGC1是促进骨骼肌细胞线粒体合成和能量氧化代谢的转录因子(图4)。

由于AMP/ATP比值影响AMPK活性, 进而影响



当缺乏能量时, 细胞内AMP/ATP比值升高, 在LKB1作用下, AMPK被激活。AMPK有许多功能, 它可抑制合成代谢, 降低细胞能量消耗, 有利于恢复细胞能量的平衡。这包括激活p53从而抑制细胞生长, 抑制乙酰辅酶A羧化酶(ACC)和mTOR等激酶活性来抑制脂肪酸、胆固醇以及蛋白质等合成, 并能诱导自噬, 从而减少细胞能量消耗。AMPK也可通过磷酸化PGC-1 α , 促进脂肪酸的运输和氧化。

LKB1 activates AMPK when AMP/ATP ratio is increased in presence of energy deprivation. AMPK has multiple functions that include activation of p53, inactivation of ACC, activation of TSC1/2 to inhibit mTOR, and activation of PGC-1 α to promote fatty acid oxidation. The results suppress anabolic metabolism and preserve energy to restore a favorable bioenergetic state.

图4 LKB1-AMPK信号途径

Fig.4 LKB1-AMPK signaling pathways

细胞增殖, 因此肿瘤细胞必须克服这一控制点(check-point), 以便获得增殖潜力。正常情况下, AMPK受上游激酶LKB1激活。LKB1被认为是一种肿瘤抑制基因, 最初被发现是在Peutz-Jeghers综合征中失活的一个基因, 后来在卵巢癌、宫颈癌、肺癌和乳腺癌等肿瘤也检测到该基因的失活。该基因的失活可使得AMPK丧失对mTOR抑制作用, 导致mTOR和HIF活性增高, 从而诱发细胞增殖, 并使能量代谢转向糖酵解。

除了LKB1外, AMPK也受钙调蛋白依赖性蛋

白激酶激酶 β (calmodulin-dependent protein kinase kinase- β , CaMKK β)和TAK1 (TGF- β activated kinase 1)调节。TAK1最近被发现有抗癌作用, 这种作用与TAK1激活AMPK有关^[18]。

目前, 临床上主要考虑使用AMPK激活物来治疗肿瘤, 这包括AICAR、二甲双胍(metformin)、苯乙双胍(phenformin)等。二甲双胍和苯乙双胍都是治疗糖尿病的一线用药, 使用这些药的糖尿病患者, 其肿瘤的发病率要远低于对照组, 提示二甲双胍和苯

乙双胍具有肿瘤预防作用。

4 肿瘤细胞能量代谢异常的临床含义

肿瘤细胞具有独特的能量代谢表型, 这些独特的代谢表型可被用作肿瘤的诊断和靶向治疗。

4.1 Warburg效应用作肿瘤诊断

正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography, PET)在肿瘤学的应用日益广泛, 其临床价值已得到确认。PET的原理正是基于肿瘤细胞是以糖酵解作为其代谢方式, 由于产生的ATP较少, 所以它必须摄取更多的葡萄糖来维持其能量代谢的平衡。¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)为葡萄糖代谢示踪剂, 是目前临床和研究应用最广泛、最成熟的肿瘤代谢显像剂。¹⁸F-FDG和葡萄糖的分子结构相似, 在注入体内后, ¹⁸F-FDG与葡萄糖一样通过细胞膜上GLUT进入细胞内。¹⁸F-FDG进入细胞后在己糖激酶II (HK-II)的作用下被磷酸化, 形成6-磷酸-¹⁸F-FDG (6-P-¹⁸F-FDG), 但与葡萄糖不同的是, 6-P-¹⁸F-FDG不能被进一步代谢, 而是滞留堆积在细胞内。肿瘤细胞由于具有高摄取葡萄糖的特点, 故能聚集较多的¹⁸F-FDG。

4.2 Warburg效应用作肿瘤靶向治疗

肿瘤细胞的能量供应途径不同于正常细胞, 这种独特的能量供应途径在较大程度上依赖表达水平和活性增强的糖酵解酶。从理论上讲, 抑制特异性高表达的糖酵解酶可以阻断肿瘤细胞能量供应, 而正常细胞不受影响。目前, 针对糖酵解途径治疗恶性肿瘤的策略备受重视。研究发现, 一些糖酵解酶, 如HK-II、LDH-A和PFK1在恶性肿瘤细胞中高表达, 这些高表达的糖酵解酶均可能作为肿瘤治疗的靶点。由于肿瘤细胞异质性和微环境可变性, 糖酵解酶表达和活性可能会发生变化, 单一糖酵解酶靶点的治疗效果可能不及多个糖酵解酶靶点联合治疗效果好。

HK-II是肿瘤细胞Warburg效应的关键酶, 它的活性在肿瘤细胞比正常细胞高5~7倍^[19]。3-溴丙酮酸(3-bromopyruvate, 3-BP)是目前被研究的HK-II抑制剂, 它是丙酮酸的小分子类似物, 通过与HK-II结合, 干扰肿瘤细胞的糖酵解。动物移植瘤实验显示, 3-BP可选择性抑制肿瘤细胞生长, 对正常细胞没有影响^[20]。2-脱氧-D-葡萄糖(2-deoxy-D-glucose, 2-DG)也是HK-II抑制剂。2-DG是葡萄糖类似物, 一旦进入细胞内, 便

被HK磷酸化, 磷酸化的2-DG不能被降解, 于是在细胞中累积, 从而抑制糖酵解。除此之外, HK-II的活性还与它结合到线粒体外膜上的电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)蛋白有关。抑制HK-II结合到VDAC也可干扰肿瘤细胞的糖酵解, Clotrimazole和bifonazole就是通过干扰HK-II结合到VDAC来治疗肿瘤的。

LDH-A是另一个重要的细胞糖酵解酶, 其编码基因能被c-Myc激活。抑制LDH-A的活性将明显诱导氧化应激, 抑制肿瘤细胞的生长, 这种抑制作用可用抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)部分逆转。研究显示对那些紫杉醇抵抗的乳腺癌, 使用LDH-A抑制剂草氨酸盐可改进患者的化疗效果, 提示紫杉醇抵抗的肿瘤与Warburg效应有关^[21]。此外, 使用LDH-A抑制剂(FX11)也可抑制移植瘤的生长。这些研究结果提示, 肿瘤细胞的代谢表型是肿瘤治疗的潜在靶点^[22]。

5 小结与展望

肿瘤组织的代谢与正常成体组织的代谢有很大不同。肿瘤组织通常摄取大量营养物质来维持能量和生物合成需求, 而成体组织通常摄取较少的营养物质, 主要用于产生能量而非生物合成。肿瘤是一非常异质性的疾病, 每一种肿瘤都有自己的代谢途径, 即使一种肿瘤也是由不同亚群的细胞构成。但有相当一部分肿瘤的能量代谢的特点表现为Warburg效应, 这一效应看上去很浪费, 但对肿瘤细胞的生长却是必需的, 它既为肿瘤生长提供了能量, 也为它提供了大量原料供生物合成。肿瘤细胞不同的代谢表型为肿瘤的早期诊断和靶向治疗提供了潜在的机遇。需要注意的是, 并非所有肿瘤都表现Warburg效应, 对那些缺乏Warburg效应的肿瘤, 可能需要另外的肿瘤防治切入点。

致谢

对高鹏博士的绘图工作表示感谢。

参考文献 (References)

- 1 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646-74.
- 2 Gatenby RA, Gillies RJ. A microenvironmental model of carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(1): 56-61.
- 3 Feron O. Pyruvate into lactate and back: From the Warburg effect

- to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother Oncol* 2009; 92(3): 329-33.
- 4 Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, Ramanathan A, Gerszten RE, Wei R, *et al.* The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature* 2008; 452(7184): 230-3.
- 5 David CJ, Chen M, Assanah M, Canoll P, Manley JL. HnRNP proteins controlled by c-Myc deregulate pyruvate kinase mRNA splicing in cancer. *Nature* 2010; 463(7279): 364-8.
- 6 Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(2): 85-95.
- 7 Düvel K, Yecies JL, Menon S, Raman P, Lipovsky AI, Souza AL, *et al.* Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1. *Mol Cell* 2010; 39(2): 171-83.
- 8 Matoba S, Kang JG, Patino WD, Wragg A, Boehm M, Gavrilova O, *et al.* p53 regulates mitochondrial respiration. *Science* 2006; 312(5780): 1650-3.
- 9 Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: Cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* 2008; 13(6): 472-82.
- 10 Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, *et al.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360(8): 765-73.
- 11 Gross S, Cairns RA, Minden MD, Driggers EM, Bittinger MA, Jang HG, *et al.* Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations. *J Exp Med* 2010; 207(2): 339-44.
- 12 Kaadige MR, Looper RE, Kamalanaadhan S, Ayer DE. Glutamine-dependent anapleurosis dictates glucose uptake and cell growth by regulating MondoA transcriptional activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(35): 14878-83.
- 13 DeBerardinis RJ, Cheng T. Q's next: The diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. *Oncogene* 2010; 29(3): 313-24.
- 14 Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, Lee YS, Kita K, Ochi T, *et al.* c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature* 2009; 458(7239): 762-5.
- 15 Hardie DG, Hawley SA, Scott JW. AMP-activated protein kinase—development of the energy sensor concept. *J Physiol* 2006; 574(Pt1): 7-15.
- 16 Luo Z, Saha A K, Xiang X, Ruderman NB. AMPK, the metabolic syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26(2): 69-76.
- 17 Hardie DG. AMP-activated protein kinase: A cellular energy sensor with a key role in metabolic disorders and in cancer. *Biochem Soc Trans* 2011; 39(1): 1-13.
- 18 Herrero-Martín G, Høyer-Hansen M, García-García C, Fumaraola C, Farkas T, López-Rivas A, *et al.* TAK1 activates AMPK-dependent cytoprotective autophagy in TRAIL-treated epithelial cells. *EMBO J* 2009; 28(6): 677-85.
- 19 Pedersen PL, Mathupala S, Rempel A, Geschwind JF, Ko YH. Mitochondrial bound type II hexokinase: A key player in the growth and survival of many cancers and an ideal prospect for therapeutic intervention. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1555(1/2/3): 14-20.
- 20 Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL. Hexokinase-2 bound to mitochondria: Cancer's stygian link to the "Warburg effect" and a pivotal target for effective therapy. *Semin Cancer Biol* 2009; 19(1): 17-24.
- 21 Zhou M, Zhao Y, Ding Y, Liu H, Liu Z, Fodstad O, *et al.* Warburg effect in chemosensitivity: Targeting lactate dehydrogenase-A resensitizes taxol-resistant cancer cells to taxol. *Mol Cancer* 2010; 9: 33.
- 22 Le A, Cooper CR, Gouw AM, Dinavahi R, Maitra A, Deck LM, *et al.* Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(5): 2037-42.

Features of Energy Metabolism and Clinical Application in Cancer Growth

Zheng Jie*

(Department of Pathology, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China)

Abstract Cancer cells are different from normal cells in metabolism of energy and matter. Cancer cells take up much more glucose and glutamine for aerobic glycolysis (Warburg effect). It seems to be wasteful, but is essential for cancer growth in both energy supply and biosynthesis. Altered metabolic phenotypes in cancer are challenges, but also opportunities. Understanding metabolic phenotypes in cancer could lead to new approaches in early diagnosis and target therapy of cancer.

Key words cancer; energy metabolism; Warburg effect

Received: April 20, 2011 Accepted: July 4, 2011

*Corresponding author. Tel: 86-25-83272358, E-mail: jiezheng54@126.com