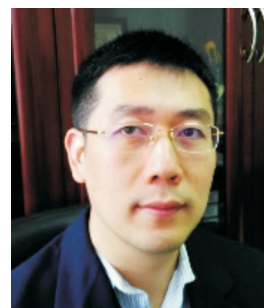


肿瘤糖代谢紊乱的研究进展和探索

李 博^{1,2}

(中山大学 1. 中山医学院生化教研室, 2. 中山医学院心血管研究群体, 广东 广州 510080)

作者简介:李博, 中山大学中山医学院教授, 博士生导师, 广东省生物化学与分子生物学学会青年委员会主任委员, 中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会肿瘤代谢学组委员, 中国抗癌协会肿瘤病因学专业委员会青年委员。曾入选中组部“青年千人计划”和国家优秀青年科学基金。以首席科学家身份主持国家重点研发计划重点专项、国家自然科学基金面上项目、广东省自然科学基金等项目。研究工作发表在 *Nature*、*Cancer Cell*、*PNAS*、*Oncogene* 等高影响力杂志, 它引 500 余次。E-mail: libo47@mail.sysu.edu.cn。



李 博

摘 要: 异于正常细胞的代谢紊乱是肿瘤细胞的典型特征之一, 其中最具有代表性的是葡萄糖的代谢紊乱。正常细胞在有氧的环境中主要依靠线粒体的氧化磷酸化代谢葡萄糖并产生能量, 而在低氧环境下会迫使糖代谢转向糖酵解通路。肿瘤细胞出于其恶性增殖的需要, 在各种环境中都呈现出高速的糖酵解现象, 这被称为瓦伯格效应。诱发瓦伯格效应有多种机制, 包括肿瘤微环境的影响, 促癌信号转导通路的激活以及代谢酶的表达紊乱等。此外, 我们的近期研究表明, 抑制肿瘤细胞中糖酵解的相反过程—糖异生通路也可进一步促进肿瘤的瓦伯格效应与恶性进展。

关键词: 肿瘤代谢; 瓦伯格效应; 糖酵解; 糖异生; 果糖-1, 6-二磷酸酶

中图分类号: R73

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)02-0222-07

Recent Proceedings in Research of Tumor-associated Disorders of Glucose Metabolism

LI Bo^{1,2}

(1. Department of Biochemistry, 2. Cardiovascular Research Program, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Metabolic rearrangement is a typical hallmark of cancer cells, especially the disorders in glucose metabolism. Normal cells rely on the steps of oxidative phosphorylation within the mitochondria to metabolize glucose and yield energy upon enough oxygen, yet turning to glycolysis in the absence of oxygen. Nevertheless, tumor cells exhibit high levels of glycolytic flux in different environments, due to the requirement of malignant proliferation. This phenomenon was named as the Warburg effect, the initiation of which is driven by multiple mechanisms, including the influence of tumor microenvironment, the activation of tumor-promoting signaling pathways, and the aberrant levels of metabolic enzymes. Moreover, our recent findings suggest that inhibition of gluconeogenesis, the general reversal of glycolysis, would further promote the Warburg effect and tumor progression.

Key words: tumor metabolism; the Warburg effect; glycolysis; gluconeogenesis; fructose-1, 6-bisphosphatase

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(2): 222-228]

收稿日期: 2017-01-16

基金项目: 国家自然科学基金优秀青年科学基金(81622034); 国家自然科学基金面上项目(81572508)

癌症是威胁我国乃至全球人类健康的重大疾病。癌症的发病率和致死率已经居各类慢性疾病之首,并且随着人均寿命的增加还在不断提高。近年来,以美国为首的发达国家启动了“登月计划”等大型的联合攻关项目,而且我国对于癌症的资金投入也是医学研究中最最多的一部分,可见全球各个国家对于癌症研究都颇为重视。然而,癌症作为一种长久以来存在的恶性疾病,却一直难以攻克。这源于肿瘤细胞自身所具有的若干独特特征,包括持续的生长刺激、对抑制生长信号的不敏感性、对细胞死亡的抵抗性、强劲的自我复制力、不间断的血管生成、对邻近组织的浸润和转移、逃避免疫系统的监控、促进肿瘤的炎症、细胞代谢异常、基因组的不稳定性和突变^[1]。在这十大典型特征当中,肿瘤细胞的代谢紊乱,尤其是能量代谢的异常在近年来受到学界越来越多的关注。值得一提的是,肿瘤代谢紊乱并不是一个全新的领域。早在上世纪初,德国生物化学家/诺贝尔奖获得者 Otto Warburg 博士就发现肿瘤细胞在富氧的情况下仍表现出高速的糖酵解代谢(瓦伯格效应)。在此之后,研究者几乎在所有的实体肿瘤中都观察到了这一效应的存在。对瓦伯格效应的深入解析和机理阐释可为癌症治疗提供全新的潜在靶点。

尽管瓦伯格效应是肿瘤代谢领域的研究热点,对糖酵解相反的代谢过程——糖异生却一直少有人研究。在正常生理状态下,当机体缺乏葡萄糖时,机体会把碳水化合物的前体代谢物,例如丙酮酸、乳酸、草酰乙酸、氨基酸和甘油等通过糖异生合成葡萄糖,以维持机体器官特别是大脑的血糖浓度。这一过程被称之为糖异生。我们团队发现,糖异生代谢的限速酶之一——果糖-1,6-二磷酸酶1型(FBP1)在多种癌细胞中普遍下调,从而促进肿瘤细胞的糖酵解和恶性增殖。本综述将围绕以上结果,就肿瘤细胞高速糖酵解(瓦伯格效应)的表型特征、主要分子机制,以及糖异生酶 FBP1 对肿瘤恶性进展的影响作初步的探讨。

1 瓦伯格效应的表型特征

在实体肿瘤中,糖酵解通路的代谢流量与肿瘤细胞的类型和状况息息相关。某些肿瘤细胞可

通过糖酵解通路合成占细胞总量的60% ATP。促成瓦伯格效应的原因很多,其中一个主要原因是实体肿瘤内部普遍具有的低氧微环境。为适应这一恶劣条件,肿瘤细胞自发激活低氧信号通路,并对自身的代谢网络进行重编程。氧气供应的不足使得肿瘤细胞无法通过线粒体有氧代谢来生成 ATP,从而转向糖酵解通路。因此,瓦伯格效应反映了肿瘤细胞的能量代谢特征。与线粒体的有氧代谢相比,糖酵解产生 ATP 的能力很低。已知1分子葡萄糖可通过线粒体氧化磷酸化生成32分子 ATP,而经过糖酵解通路仅能生成2分子 ATP。由于肿瘤恶性增殖需要消耗很多能量,只有大幅提高糖酵解流量才能满足肿瘤细胞的需求。

尽管糖酵解通路产生能量的效率较低,但它可从其他方面促进肿瘤的恶性增殖^[2]。肿瘤细胞在糖酵解过程中,可生成大量的代谢中间产物。这些代谢产物是多种生物大分子例如核酸、脂肪和蛋白质的合成原料,是组成新肿瘤细胞不可缺少的结构元件。其次,糖酵解的代谢产物可对肿瘤微环境产生巨大的影响。例如生成的乳酸通过转运蛋白分泌至细胞外以后,可导致肿瘤微环境的 pH 值降低。经研究,酸化的微环境有利于肿瘤细胞的存活和发展,因为多种可杀伤肿瘤的免疫细胞、免疫分子和抗癌药物在这种环境下效力会显著降低。此外,肿瘤微环境的 pH 值降低可导致细胞外基质组分例如胶原蛋白的降解,从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移。除了对于肿瘤微环境的影响,近期研究还表明^[3],糖酵解酶具有拮抗细胞凋亡的功效,可导致肿瘤对化放疗等促凋亡治疗手段的耐受。

2 诱发瓦伯格效应的分子机制

促进肿瘤细胞发生瓦伯格效应有多种分子机制,尚未完全阐明。目前已知有以下因素的影响:肿瘤微环境、促癌信号转导通路、代谢酶的表达紊乱等。

2.1 肿瘤微环境

之前提到,肿瘤内部的细胞生长在缺乏氧气的微环境当中。肿瘤细胞为了维持自身的生存和增殖,需要稳定表达低氧诱导因子 HIF-1。HIF-1 的调控因子和主导的下游通路是细胞应对低氧环

境的重要因素,其中尤为关键的是VHL蛋白。VHL是针对低氧诱导因子HIF1的 α 结构域(HIF-1 α)的E3泛素连接酶,控制HIF-1 α 在富氧条件下的降解或失活。在富氧条件下,HIF-1 α 可与VHL形成E3复合体,然后进一步在蛋白酶体当中被降解。在低氧环境中例如肿瘤内部,该降解途径被抑制,因此HIF-1 α 可稳定表达并发挥其功能。于此同时,肿瘤细胞中频繁上调的活性氧组分(ROS)也可抑制VHL介导的降解作用,从而进一步促使HIF-1 α 在肿瘤细胞内的累积^[4]。稳定表达的HIF-1 α 可以进入细胞核内,发挥其转录因子的作用,特别是显著促进细胞的糖酵解,导致瓦伯格效应的产生。有趣的是,糖酵解通路会产生大量的乳酸、丙酮酸等代谢中间产物,这些代谢小分子可作为调节因子进一步提高HIF-1 α 的表达量及转录活性,最终形成了HIF-1的表达及活性显著增强的正向反馈^[5]。

作为最早引起关注的肿瘤相关转录因子之一,HIF-1 α 对糖酵解的促进作用主要来源于对糖酵解代谢酶的调控。之前的研究^[6]表明,HIF-1 α 的下游代谢酶包括葡萄糖转运蛋白GLUT1、己糖激酶HK、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶G6PD、乳酸脱氢酶LDHA等。相关基因的表达上调对于维持肿瘤细胞在低氧微环境下的存活至关重要,同时,也有研究表明HIF-1 α 的关键作用在于上调PDK1的表达,从而抑制糖酵解产物进入三羧酸循环发生氧化磷酸化^[7],这对于肿瘤细胞保持ROS在可控的范围内十分重要。除了肿瘤内部的低氧微环境可以激活HIF,一些肿瘤生长因子比如胰岛素样-1、EGF也可以在有氧条件下稳定HIF-1 α 的表达,从而进一步促进肿瘤细胞的恶性增殖^[8]。

2.2 促癌信号转导通路

研究发现某些具有高速糖酵解现象的肿瘤细胞并不表达HIF,因此HIF并不是导致肿瘤瓦伯格效应的唯一原因。实验证明,很多癌基因的激活以及抑癌基因的失活同样可以引起葡萄糖消耗的增加、氧化磷酸化流量的减少以及乳酸生成增多,从而为瓦伯格效应的产生增添了新的分子机制。

例如PI3K/AKT通路的活化以及癌基因c-myc的表达在许多肿瘤中都很常见。前者的活化会导致mTOR(mammalian target of rapamycin)通路的激

活,而mTOR会通过代谢的宏观调控整体促进蛋白的转录和翻译^[9]。AKT通路还可激活多种与肿瘤增殖相关的代谢酶,包括细胞凋亡抵抗相关的己糖激酶II(HK II)、糖酵解关键限速酶之一的磷酸果糖激酶-1(PFK-1)、以及葡萄糖转运蛋白GLUT1和GLUT3等。由于AKT具有显著促进肿瘤细胞的代谢重排,增强其恶性转化的功能,因此也被称为“瓦伯格激酶”^[10]。

RAS是另外一种常见的癌基因。研究表明,携带突变活化型K-ras基因的肿瘤细胞当中葡萄糖转运蛋白GLUT1的表达显著增高,从而导致葡萄糖摄入和糖酵解流量的增加。然而,线粒体氧化磷酸化却不受影响。因此,当肿瘤细胞处于葡萄糖匮乏的微环境当中时,K-ras突变会促进细胞对低糖条件的耐受,而抑制葡萄糖吸收或糖酵解的小分子药物会选择性的杀死携带K-ras突变的肿瘤细胞。这一推论在应用己糖激酶抑制剂3-溴代丙酮杀伤不同K-ras基因型的肿瘤细胞时得到了验证^[11]。

值得强调的是,可促进肿瘤代谢重排的因素不仅仅包含癌基因的激活。LKB1、PML、PTEN和TSC等肿瘤抑制基因的失活也可改变肿瘤细胞的代谢网络^[12]。例如,最常见的肿瘤抑制蛋白p53具有调节线粒体氧化磷酸化和糖酵解相对流量的功能^[13]。其中的一个分子机理是野生型p53可通过调节线粒体呼吸促进COX的合成,并抑制糖酵解和瓦伯格效应^[14]。COX是一种位于线粒体内膜上的蛋白复合物,它可协助电子从细胞色素C转移至氧气分子,同时将质子从线粒体基质泵入膜间质。COX的含量与线粒体氧化磷酸化的能力息息相关。体内实验发现,敲除p53的小鼠肝细胞耗氧能力显著低于携带野生型p53的细胞,同时细胞分泌乳酸的变化与之相反,表明p53功能的缺失促使细胞的能量代谢从氧化磷酸化转变为糖酵解^[15]。这一代谢调控机制对于肿瘤细胞在低氧环境中的生存至关重要。与这一结论一致的是,低糖条件引起的糖酵解流量下降会诱导p53的磷酸化,从而激活糖酵解过程^[16]。此外,p53的代谢调控靶基因TIGAR(全名为TP53诱导的糖酵解和凋亡调控蛋白)可以通过其酶学活性减少糖酵解刺激因子2,6-二磷酸果糖的生成,从而有效抑制糖酵解和肿瘤进展^[17]。对p53下游通路的研

究表明, NF- κ B可能是p53调节糖代谢的主要控制中枢^[18]。

2.3 代谢酶的表达紊乱

从根本上说, 肿瘤细胞的瓦伯格效应是糖酵解通路的相关代谢酶表达或活性增强所导致的。针对糖酵解代谢酶尤其是限速酶的调控研究在近年来引起了肿瘤学界的高度关注。研究发现, 肿瘤微环境以及各种促癌信号通路可显著上调糖酵解过程, 从而为抑制糖酵解治疗肿瘤的方法提供了多种潜在靶点。

2.3.1 己糖激酶(HK) HK是糖酵解通路的第一个代谢酶, 同时也是反应不可逆的限速酶之一。哺乳动物中HK有4种亚型(HK-I、II、III、IV), 而在这4种亚型当中, HK II在肿瘤中上调的幅度和范围最大。在小鼠肝肿瘤细胞当中, HK2基因比正常对照细胞扩增5倍以上, 且其酶活性也显著增强^[19]。对HK2基因扩增的机理研究表明, 肿瘤细胞中HK2基因的启动子区域可与多种肿瘤相关的转录因子结合, 使启动子活化, 从而导致HK II蛋白在肿瘤中的高表达^[20], 这其中就包含了HIF的低氧反应序列HRE^[21]。HK的其他三种亚型HK-I、III、IV在肿瘤细胞中并没有广泛的上调, 充分说明了HK II的肿瘤特异性。此外, HK II还可通过蛋白相互作用进一步的调控肿瘤糖代谢。研究表明, 线粒体和mTOR复合物都是HK II的结合对象, 其中线粒体与HK II的作用可以作为糖代谢流的“传感器”。瓦伯格效应的存在使得肿瘤细胞的糖酵解流量显著高于线粒体内的氧化磷酸化流量, 而HK II通过与线粒体的作用直接参与糖代谢流量的调控与分配, 从而帮助肿瘤细胞获得最优化的代谢供给。HK与线粒体的结合还可进一步提升肿瘤细胞的抗凋亡能力^[21]。

2.3.2 磷酸果糖激酶(PFK) PFK是位于糖酵解通路中间的关键代谢酶, 也是糖酵解十步反应中速度最慢的限速酶。PFK在不同的组织和肿瘤细胞中表达有不同的亚型, 对相应代谢反应的催化能力也有区别。在不同的亚型当中, PFKL的表达范围相对最广, 在许多肿瘤当中也有显著的活性提升, 从而保证了瓦伯格效应所必需的高速糖酵解过程。然而, 在某些类型的肿瘤细胞当中并没有观察到增强的PFK活性, 说明肿瘤瓦伯格效应的产生还有其他未知的分子机制^[22]。

2.3.3 丙酮酸激酶(PK) PK所催化的反应是糖酵解的最后一步不可逆反应, 对于调控糖酵解的流量也起到十分关键的作用^[23]。PK在哺乳动物细胞内有4种亚型, 其中PKM1和PKM2亚型的分布相对较广, 作用更为重要。PKM1和PKM2的序列区别仅在于外显子9和10的交互剪切, 然而这一小范围的区别带来了表达特异性和功能上的显著不同^[23]。人体中的大部分分化组织和器官主要表达PKM1, 而肿瘤和胚胎等快速增殖的组织主要表达PKM2^[24]。研究发现, PKM2可以特异性的结合包含磷酸化酪氨酸的肽段, 释放出PKM2的激活辅酶, 从而导致PKM2的活性下降。由于肿瘤细胞的快速增殖会产生大量含有磷酸化酪氨酸的信号传导分子, 说明肿瘤进展过程中需要适当控制经过PK的糖代谢流。进一步研究发现, 细胞生长信号对PK活性的适当调控可以将部分糖酵解代谢流转入合成代谢途径, 从而生成新细胞所必须的核酸、脂类等生物大分子。如果将肿瘤细胞中的PKM2替换成PKM1, 肿瘤细胞的瓦伯格效应和恶性增殖都会被显著抑制^[25]。

2.3.4 乳酸脱氢酶(LDH) LDH可将糖酵解生成的不稳定的丙酮酸转化为乳酸, 而乳酸可以被转运蛋白输送至细胞外, 以避免大量乳酸堆积而对细胞生长造成不利影响。LDH的另一重要功能在于把糖酵解生成的NADH辅酶氧化为NAD⁺, 从而维持瓦伯格效应的持续进行^[26]。LDH有5种常见亚型, 其中LDHA在肿瘤中普遍上调, 与肿瘤进展的关系也最为密切。敲低LDHA或用小分子药物阻断其酶学活性可显著抑制乳腺癌和淋巴瘤细胞的恶性增殖^[27]。主要原因是抑制LDH介导的乳酸生成可强制提高线粒体的氧化磷酸化流量, 从而显著影响肿瘤细胞的糖酵解和瓦伯格效应^[28]。

3 糖异生通路对肿瘤代谢重排的影响

代谢重编程已被定义为肿瘤的典型标志之一, 而其中最具代表性的瓦伯格效应/有氧糖酵解现象已在多种恶性肿瘤中被证实^[29]。糖异生作为糖酵解的逆向反应, 在部分肿瘤细胞中被显著抑制, 其主要机理是肿瘤组织下调糖异生

酶果糖-1,6-二磷酸酶(FBP)的表达^[30]。研究发现FBP的下调可通过增强瓦伯格效应促进肿瘤的发生发展。此外,生存分析也表明低水平的FBP与肿瘤患者的总生存率和高复发率是相关的。

3.1 FBP下调影响肿瘤预后的临床证据

FBP的发现与纯化已经超过60年^[31],很多研究报道FBP在多种肿瘤的形成和进展当中发挥着重要的作用^[30,32-39]。FBP已经被证明在肝癌^[34,38,40]、乳腺癌^[36]、肺癌^[39]、透明肾细胞癌^[30,37]、胶质瘤^[41]等肿瘤中的表达被抑制,并且其下调可作为疾病进展的潜在标志^[38,42]。此外,众多研究表明,低水平的FBP与患者总生存率和疾病复发率密切相关^[30,36,38]。同时,少数研究也发现在特定的肿瘤例如乳腺癌脑转移瘤中的FBP表达是上调的^[43],而其机理并不清楚,说明了肿瘤代谢重排的复杂性。FBP具有两个亚型:FBP1和FBP2。有研究表明,FBP2在胶质瘤中普遍降低,并且低表达的FBP2与胶质瘤的低生存率显著相关。同时,在胶质瘤细胞中外源表达FBP2可促进细胞凋亡^[30]。另一独立研究证实,外源表达FBP1也可显著抑制胶质瘤在裸鼠体内的生长^[35]。

3.2 FBP1下调可增强肿瘤的瓦伯格效应

众多证据表明,FBP1的下调可增强瓦伯格效应,进而在肿瘤形成过程中发挥重要的作用^[30,34,36-39,43]。在多种肿瘤细胞中,过表达FBP1降低了葡萄糖的摄取量,增加了氧气的消耗量,同时抑制了乳酸的生成^[39]。敲减FBP1可显著促进肝肿瘤细胞的克隆形成,增殖以及侵袭^[34,39]。在此基础之上,LDHA的特异性抑制剂FX11可以抑制FBP1缺失所介导的肝癌侵袭^[39]。在FBP1的调控方面,核仁磷酸蛋白(nucleophosmin, NPM1)被发现可抑制FBP1的表达,从而激活瓦伯格效应。该研究还表明,恢复FBP1的表达可部分逆转NPM1的肿瘤促进作用,说明NPM1主要通过抑制FBP1促进了瓦伯格效应和肿瘤的恶性进展^[44]。最近,我们在研究肾癌时发现,位于9号染色体长臂22区的FBP1的缺失与肾透明肾细胞癌(ccRCC)的预后显著关联,其中一个原因就是FBP1拮抗了作为ccRCC潜在起源细胞的肾小管上皮细胞的糖酵解,因此阻碍了瓦伯格效应的产生^[30]。因此,FBP1作为一个已知的糖异生

代谢酶,还具有抑制瓦伯格效应和肿瘤发生的关键作用。

3.3 FBP1调控或影响致癌关键基因及通路

FBP1在肿瘤当中普遍下调,提示其可能在肿瘤形成和进展中发挥着多重的重要作用。除了对瓦伯格效应的调控,研究发现FBP1也具有其他未经报道的崭新功能。例如,基因集群富集分析(GSEA)发现,在乳腺癌细胞当中高表达FBP1可抑制Wnt/b-Catenin信号通路的活性,同时,降低FBP1的表达量可上调Wnt/b-Catenin通路的下游靶基因,包括c-Myc和MMP7。肾癌的相关研究发现,VHL(von Hippel Lindau)突变在90%的ccRCC中发生,然而VHL敲除小鼠却不能自发形成特异性的ccRCC肿瘤。在此基础之上,我们发现FBP1通过与HIF的直接作用抑制细胞核内HIF的转录活性,从而以非依赖酶活性的方式抑制肾癌细胞增殖、糖酵解和磷酸戊糖途径^[30]。HIF包括HIF1和HIF2两种转录因子亚型,其作用均为在低氧环境中调控下游基因的表达^[45]。不同之处在于HIF1在各种类型组织中均广泛的表达,而HIF2的表达具有组织特异性。HIF1的下游基因包含众多调控糖代谢的关键酶,例如之前讨论过的GLUT1、LDHA、PDK1等。FBP1通过对HIF1转录活性的抑制,能够进一步阻碍肾癌细胞的瓦伯格效应和恶性增殖^[45-46]。这些发现解释了FBP1在肿瘤中普遍下调的原因,并证明FBP1及其相关代谢通路可成为治疗肿瘤的新型潜在靶点。

4 展 望

代谢紊乱是恶性肿瘤的典型特征之一,且与肿瘤的发生发展密切相关。肿瘤细胞的恶性增殖导致了肿瘤对于各种代谢合成产物的高度需求。肿瘤特有的代谢重编程现象就是通过调整细胞的代谢网络,改变代谢产物在不同生化途径中的流量和流向,从而在保证必要能量供给的同时,促进生物大分子的合成,以配合肿瘤细胞快速增殖的目标^[47-49]。因此,研究细胞癌变所伴随的代谢变化,不仅可为肿瘤的形成过程增添新的理论依据,还将为这种恶性疾病的前期诊断和药物研发提供重要的靶点。

参考文献:

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [2] Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(11): 891-899.
- [3] Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond[J]. *Cell*, 2008, 134(5): 703-707.
- [4] Hirsila M, Koivunen P, Gunzler V, et al. Characterization of the human prolyl 4-hydroxylases that modify the hypoxia-inducible factor[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(33): 30772-30780.
- [5] Lu H, Li X, Luo Z, et al. Cetuximab reverses the Warburg effect by inhibiting HIF-1-regulated LDH-A[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(10): 2187-2199.
- [6] Luo W, Chang R, Zhong J, et al. Histone demethylase JMJD2C is a coactivator for hypoxia-inducible factor 1 that is required for breast cancer progression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(49): E3367-3376.
- [7] Papandreou I, Cairns RA, Fontana L, et al. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption[J]. *Cell Metab*, 2006, 3(3): 187-197.
- [8] Cheng JC, Klausen C, Leung PC. Hypoxia-inducible factor 1 alpha mediates epidermal growth factor-induced down-regulation of E-cadherin expression and cell invasion in human ovarian cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2013, 329(2): 197-206.
- [9] Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream[J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1261-1274.
- [10] Robey RB, Hay N. Is Akt the "Warburg kinase"-Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2009, 19(1): 25-31.
- [11] Yun J, Rago C, Cheong I, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells[J]. *Science*, 2009, 325(5947): 1555-1559.
- [12] Shackelford DB, Vasquez DS, Corbeil J, et al. mTOR and HIF-1alpha-mediated tumor metabolism in an LKB1 mouse model of Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(27): 11137-11142.
- [13] Ma W, Sung HJ, Park JY, et al. A pivotal role for p53: balancing aerobic respiration and glycolysis[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2007, 39(3): 243-246.
- [14] Matoba S, Kang JG, Patino WD, et al. p53 regulates mitochondrial respiration[J]. *Science*, 2006, 312(5780): 1650-1653.
- [15] Assaily W, Benchimol S. Differential utilization of two ATP-generating pathways is regulated by p53[J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(1): 4-6.
- [16] Jones RG, Plas DR, Kubek S, et al. AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint[J]. *Mol Cell*, 2005, 18(3): 283-293.
- [17] Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis[J]. *Cell*, 2006, 126(1): 107-120.
- [18] Kawachi K, Araki K, Tobiume K, et al. p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF-kappaB pathway and inhibits cell transformation[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 611-618.
- [19] Lee MG, Pedersen PL. Glucose metabolism in cancer: importance of transcription factor-DNA interactions within a short segment of the proximal region of the type II hexokinase promoter[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(42): 41047-41058.
- [20] Mathupala SP, Rempel A, Pedersen PL. Glucose catabolism in cancer cells: identification and characterization of a marked activation response of the type II hexokinase gene to hypoxic conditions[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(46): 43407-43412.
- [21] Robey RB, Hay N. Mitochondrial hexokinases: guardians of the mitochondria[J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(5): 654-658.
- [22] Moreno-Sanchez R, Marin-Hernandez A, Gallardo-Perez JC, et al. Phosphofructokinase type 1 kinetics, isoform expression, and gene polymorphisms in cancer cells[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(5): 1692-1703.
- [23] Mazurek S, Boschek CB, Hugo F, et al. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading[J]. *Semin Cancer Biol*, 2005, 15(4): 300-308.
- [24] Christofk HR, Vander Heiden MG, Wu N, et al. Pyruvate kinase M2 is a phosphotyrosine-binding protein[J]. *Nature*, 2008, 452(7184): 181-186.
- [25] Mazurek S. Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(7): 969-980.
- [26] Hirschhaeuser F, Sattler UG, Mueller-Klieser W. Lactate: a metabolic key player in cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(22): 6921-6925.
- [27] Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-

- A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance [J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(6): 425-434.
- [28] Franklin RB, Costello LC. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 463(2): 211-217.
- [29] Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 297-308.
- [30] Li B, Qiu B, Lee DS, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase opposes renal carcinoma progression [J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 251-255.
- [31] Pogell BM, Mc GR. Partial purification of fructose-1,6-diphosphatase [J]. *J Biol Chem*, 1954, 208(1): 149-157.
- [32] Liang JY, Huang S, Zhang Y, et al. Crystal structure of the neutral form of fructose 1,6-bisphosphatase complexed with regulatory inhibitor fructose 2,6-bisphosphate at 2.6-Å resolution [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(6): 2404-2408.
- [33] Chen M, Zhang J, Li N, et al. Promoter hypermethylation mediated downregulation of FBP1 in human hepatocellular carcinoma and colon cancer [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25564.
- [34] Hirata H, Sugimachi K, Komatsu H, et al. Decreased Expression of Fructose-1,6-bisphosphatase Associates with Glucose Metabolism and Tumor Progression in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(11): 3265-3276.
- [35] Li H, Wang J, Xu H, et al. Decreased fructose-1,6-bisphosphatase-2 expression promotes glycolysis and growth in gastric cancer cells [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1): 110.
- [36] Li K, Ying M, Feng D, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase is a novel regulator of Wnt/beta-Catenin pathway in breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1144-1149.
- [37] Ning XH, Li T, Gong YQ, et al. Association between FBP1 and hypoxia-related gene expression in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(6): 4095-4098.
- [38] Yang J, Wang C, Zhao F, et al. Loss of FBP1 facilitates aggressive features of hepatocellular carcinoma cells through the Warburg effect [J]. *Carcinogenesis*, 2016, pii: bgw109. [Epub ahead of print].
- [39] Zhang J, Wang J, Xing H, et al. Down-regulation of FBP1 by ZEB1-mediated repression confers to growth and invasion in lung cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 411(1/2): 331-340.
- [40] Liu Z, Ma Y, Yang J, et al. Upregulated and downregulated proteins in hepatocellular carcinoma: a systematic review of proteomic profiling studies [J]. *OMICS*, 2011, 15(1/2): 61-71.
- [41] Liu X, Wang X, Zhang J, et al. Warburg effect revisited: an epigenetic link between glycolysis and gastric carcinogenesis [J]. *Oncogene*, 2010, 29(3): 442-450.
- [42] Alderton GK. Tumorigenesis: FBP1 is suppressed in kidney tumours [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(9): 575.
- [43] Chen J, Lee HJ, Wu X, et al. Gain of glucose-independent growth upon metastasis of breast cancer cells to the brain [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(3): 554-565.
- [44] Zhu Y, Shi M, Chen H, et al. NPM1 activates metabolic changes by inhibiting FBP1 while promoting the tumorigenicity of pancreatic cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25): 21443-21451.
- [45] Deberardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, et al. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation [J]. *Cell Metab*, 2008, 7(1): 11-20.
- [46] Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(2): 85-95.
- [47] 罗湘建,曹亚. 肿瘤能量代谢机制研究进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2011, 38(7): 585-592.
- [48] 胡琳,吴鑫,田明妹,等. 肿瘤与糖代谢的相互关系研究进展 [J]. *西部医学*, 2013, 25(9): 1426-1428.
- [49] 彭秋平,梁后杰. 糖酵解代谢在恶性肿瘤细胞中的特异性表型及其意义 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(5): 470-473.

(编辑 刘清海)