

文章编号: 1004-0374(2012)04-0310-06

## 肿瘤能量代谢: 糖酵解还是氧化磷酸化?

郑 杰

(东南大学医学院病理与病理生理学系, 南京 210009)

**摘 要:** 正常细胞代谢活动所需要的能量主要由线粒体氧化磷酸化产生的 ATP 提供。与正常细胞不同, 肿瘤细胞糖酵解增强, 氧化磷酸化功能降低。长期以来, 肿瘤细胞的有氧糖酵解被认为是由于线粒体出现不可逆的损伤。最近有不少研究结果对这一观点提出质疑, 认为多数肿瘤的线粒体氧化磷酸化功能是完好的, 肿瘤有氧糖酵解的改变被认为是其他多种因素(例如癌基因、肿瘤抑制基因、低氧微环境、mtDNA 突变等)综合作用的结果。

**关键词:** 肿瘤; 糖酵解; 氧化磷酸化

**中图分类号:** R730; R73-34      **文献标志码:** A

## Energy metabolism of cancer: glycolysis or oxidative phosphorylation?

ZHENG Jie

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

**Abstract:** Metabolic activities in normal cells rely primarily on mitochondrial oxidative phosphorylation (OXPHOS) to generate ATP for the energy. Unlike normal cells, glycolysis is enhanced and OXPHOS capacity is reduced in various cancer cells. It has long been believed that glycolytic phenotype in cancer is due to a permanent impairment of mitochondrial OXPHOS proposed by Otto Warburg. This view is challenged by recent investigations, which found that the function of mitochondrial OXPHOS in most cancers is intact. Aerobic glycolysis in many cancers is mainly caused by various factors (e.g., oncogenes, tumor suppressors, hypoxia microenvironment, mtDNA mutation, et al.). This article reviews recent advances on this issue.

**Key words:** cancer; glycolysis; oxidative phosphorylation

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(oxidative phosphorylation, OXPHOS), 这种代谢方式既经济, 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(aerobic glycolysis), 这种看上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。肿瘤细胞这种能量代谢方式早在 20 世纪 20 年代就为德国科学家 Otto Warburg 观察到, 故又称 Warburg 效应。

肿瘤是一类异质性疾病, 每一种肿瘤都有自己的代谢特点, 即使同一肿瘤, 所构成的不同肿瘤细胞在代谢方式上也是有差别的。虽然有氧糖酵解是肿瘤细胞的主要代谢方式, 但线粒体氧化磷酸化

仍对细胞总 ATP 有所贡献, 在某些肿瘤的生长过程中, OXPHOS 甚至可能发挥重要作用。本文就肿瘤细胞是选择糖酵解还是 OXPHOS 的问题作一综述。

### 1 糖酵解和氧化磷酸化是合作和竞争的关系

在地球上游离氧出现在大气之前, 细胞主要靠糖酵解来获取能量。在氧出现在大气之后, 糖酵解退居次要地位, OXPHOS 成为细胞主要获取能量途径, 因为它比糖酵解更有效, 能产生更多的 ATP。

收稿日期: 2011-12-07; 修回日期: 2012-01-02  
基金项目: 教育部博士点基金(20110092110043)  
通信作者: E-mail: jiezheng54@126.com

但糖酵解这种古老的产能方式在进化过程中被保留下来,如今糖酵解仍在脑、肝和肌肉等器官或组织的能量代谢中发挥作用<sup>[1-2]</sup>,糖酵解甚至是厌氧菌的主要产能途径。糖酵解和 OXPHOS 是一紧密偶联的过程。糖酵解过程在胞质进行,仅产生 2 个 ATP,它的终产物丙酮酸在有氧条件下,进入线粒体被氧化成乙酰辅酶 A(acetyl-CoA, Ac-CoA)后,与草酰乙酸缩合成柠檬酸,开始三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)和 OXPHOS(可以产生 36 个 ATP)。因此,丙酮酸又是 TCA 循环和 OXPHOS 的原料。在缺氧条件下,丙酮酸则被乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDH-A)还原为乳酸,排出细胞外。

能量的产出是细胞对能量的需求作出的一种反应。因此,细胞 ATP 的产出随细胞的状态和周围环境的不同而有所不同。目前细胞主要靠糖酵解和 OXPHOS 这两种途径来产生 ATP,至于这两种产能途径在细胞产能中的比例也因环境和细胞的不同而有所差异。正常细胞在有氧的情况下,主要靠 OXPHOS 产生 ATP,这一过程提供了细胞代谢所需能量的 70%;而在缺氧情况下,糖酵解活性才会增强,用来补偿因缺氧而导致的 OXPHOS 功能减弱。因此,是糖酵解和 OXPHOS 相互配合共同维持细胞能量平衡。假定细胞总 ATP 为一常数,如果 OXPHOS 功能减弱,糖酵解的作用必然要增强才能维持细胞能量平衡。反过来如果 OXPHOS 功能正常,它必然会通过不同途径调节糖酵解途径的活性,这样才能维持细胞能量平衡<sup>[3]</sup>。与正常细胞不同,多数肿瘤不论有氧还是缺氧,都以糖酵解作为主要产能方式,即 Warburg 效应。

## 2 肿瘤细胞有不同的产能方式

肿瘤细胞在能量代谢上与正常细胞有很大不同,它们能增加葡萄糖和谷氨酰胺(glutamine)摄取,进行有氧糖酵解,结果产生大量乳酸和少量 ATP。但肿瘤又是异质性的,每一种肿瘤都有自己的代谢特点,即使同一肿瘤内的不同肿瘤细胞在代谢方式上也是有差别的。值得一提的是肿瘤细胞的代谢方式并非一成不变,而是随着微环境的变化而不断变化,其目的就是使得肿瘤细胞能在不利的生存环境下,保持选择性生长优势。

### 2.1 糖酵解对氧化磷酸化

肿瘤由于细胞起源和分化程度的不同,并非所有肿瘤细胞都表现为糖酵解,而且糖酵解对肿瘤细

胞总 ATP 的贡献也从 1%~64% 不等<sup>[4]</sup>。例如, Suganuma 等<sup>[5]</sup>用糖酵解抑制剂 2-脱氧-D-葡萄糖(2-deoxy-D-glucose, 2-DG)和 OXPHOS 抑制剂寡霉素(oligomycin)研究了 4 株白血病细胞,结果发现 NB4 细胞对 2-DG 比其他 3 株细胞敏感,因此, NB4 细胞被认为是糖酵解类型的白血病细胞。另一白血病细胞 THP-1 却表现出对 2-DG 抵抗,但对寡霉素敏感,因此, THP-1 细胞被认为是 OXPHOS 依赖的白血病细胞。这些研究结果提示不同肿瘤的能量代谢途径是不一样的,当选用抗能量代谢药物治疗肿瘤时,应先检查肿瘤的能量代谢途径,这样才能取得较好的治疗效果。

Warburg 认为肿瘤细胞之所以取有氧糖酵解作为主要能量代谢方式是因为肿瘤细胞线粒体功能出现不可逆转的损伤所导致的,但对这一观点目前有不同的看法。有人认为肿瘤细胞的糖酵解是由于糖酵解抑制了 OXPHOS,而非线粒体功能出现不可逆转的损伤,如果抑制肿瘤细胞的糖酵解,则可恢复线粒体的 OXPHOS<sup>[6-10]</sup>。例如, Fantin 等<sup>[6]</sup>观察到当乳酸脱氢酶 A(LDH-A)被抑制后, OXPHOS 活性可增强,这样可补偿由于糖酵解减少的 ATP。这一观察提示肿瘤细胞活跃的糖酵解并不是由于线粒体 OXPHOS 缺陷,而是由于活跃的糖酵解抑制了线粒体的 OXPHOS。Fantin 等同时也观察到当 LDH-A 被抑制后,肿瘤细胞的生长和小鼠致瘤性都下降,说明增强的 OXPHOS 活性仍不能满足肿瘤细胞生长的需求,提示 LDH-A 是肿瘤治疗靶点。

由于糖酵解对肿瘤细胞总 ATP 的贡献一般不超过 50%~60%<sup>[4]</sup>,因此, OXPHOS 仍对瘤细胞的 ATP 有相当的贡献。有研究显示虽然人肿瘤细胞(HL60、HeLa、143B 和 U937)都是以线粒体 OXPHOS 来支持其细胞生长<sup>[11]</sup>,但这种情况在缺氧的条件下会发生改变。例如,宫颈癌 HeLa 细胞和乳腺癌 MCF-7 细胞在正常情况下, OXPHOS 对细胞 ATP 的贡献分别为 79% 和 91%,但在缺氧时,这种贡献便分别降到 29% 和 36%<sup>[12]</sup>,提示肿瘤细胞的糖酵解更多可能是缺氧造成的。Moreno-Sánchez 等<sup>[7]</sup>也在其回顾性综述中指出,虽然糖酵解在肿瘤能量代谢中扮演重要角色,但仍有相当比例的细胞以 OXPHOS 作为其主要产能途径,或者是糖酵解和 OXPHOS 混合型。某些情况下,肿瘤细胞的 OXPHOS 的功能甚至高于正常细胞<sup>[13]</sup>。最近新加坡科研人员从人卵巢癌和腹膜癌细胞分离出完整的线粒体,具有琥珀酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶和谷氨

酸脱氢酶活性,能进行 OXPHOS,产生 ATP,但比正常细胞低<sup>[14]</sup>。

Smolková 等<sup>[10]</sup>将肿瘤发生过程中的代谢分为四个阶段(waves)。第一阶段为干细胞转化阶段,主要表现为癌基因介导的信号激活。第二阶段为缺氧阶段,使得 HIF、AMPK 和 NF- $\kappa$ B 等信号途径激活。第一和第二阶段基因重编程结果表现为 Warburg 效应,OXPHOS 受到抑制。第三阶段为低糖阶段,此阶段由于肿瘤生长过快,导致营养相对缺乏,通过 LKB-AMPK-p53 途径或(和)PI3K-Akt-mTOR 途径,使得基因再重编程,结果是线粒体的 OXPHOS 得到部分恢复,这其中与 Myc 介导的谷氨酰胺进入 TCA 循环也有一定关系。第四阶段为线粒体恢复阶段,恢复 OXPHOS。该假设提示细胞在转化过程中,能量代谢方式是在不断变化,线粒体功能降低也非癌细胞的普遍特点。

最近有人提出的所谓反向 Warburg 效应(reverse Warburg effect)也支持肿瘤具有 OXPHOS 功能<sup>[13]</sup>。所谓反向 Warburg 效应是指肿瘤周围的癌相关成纤维细胞(carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)在癌细胞作用下,能量代谢转向有氧糖酵解,这些 CAFs 释放出来的乳酸、酮体或丙酮酸可被上皮性癌细胞用作能量来源,进入 TCA 循环,利用 OXPHOS 产生 ATP<sup>[13,15]</sup>,这时肿瘤已不单纯是癌细胞的问题,它与周围间质细胞已形成密不可分的共同体。这种可能性是存在的,因为癌细胞与间质存在共进化(co-evolution)过程,例如在肿瘤细胞“教化”下,肿瘤间质的成纤维细胞转变成 CAFs,巨噬细胞变成肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs),中性粒细胞变成肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)等。这些肿瘤相关的间质细胞已不同于原来的正常细胞,存在遗传和表观遗传改变,其代谢也会发生相应改变,它们与癌细胞的关系是相互促进的关系。近来已有不少研究指出,肿瘤细胞因缺氧而导致糖酵解增强释放出来的乳酸并非作为废物排出,它可被其他肿瘤细胞或周围间质细胞用作能量原料,在乳酸脱氢酶 B(LDH-B)催化下转变成丙酮酸,然后进入线粒体进行 OXPHOS<sup>[13,16-18]</sup>。因此,肿瘤细胞与周围细胞不仅仅在细胞因子上有交流,在能量代谢上也有交流,它们形成了细胞的代谢共生体(metabolic symbiont)。这些研究提示肿瘤患者使用乳酸制剂要慎重,因为乳酸可能促进肿瘤生长,同时也为以间质细胞作为肿瘤治疗的靶点提供了理论基础。

为什么肿瘤细胞在保留有 OXPHOS 功能情况下,仍倾向使用有氧糖酵解作为其主要代谢途径?主要原因有以下几点。(1)糖酵解更适合肿瘤细胞的生长。肿瘤生长比正常组织迅速,它不仅需要能量,还需要供生长所需要的生物大分子,糖酵解或截短的 TCA 循环(truncated TCA cycle)的中间产物正好可被肿瘤细胞用于合成核苷酸、脂质和蛋白质<sup>[19]</sup>。(2)虽然糖酵解比 OXPHOS 产生 ATP 少,但它比 OXPHOS 能更快地产生 ATP,这很适合快速生长的肿瘤细胞的需求<sup>[1]</sup>。一般来讲,快速生长的细胞比缓慢生长的细胞更依赖糖酵解,而分化的细胞则依赖 OXPHOS<sup>[20]</sup>。例如用糖酵解抑制剂 3-溴丙酮酸(3-bromopyruvate, 3-BP)来治疗肿瘤,它对那些快速生长的肿瘤很有效,但对那些缓慢生长的肿瘤则没有多少作用。(3)缺氧是肿瘤组织普遍存在的现象,糖酵解正好保证了肿瘤细胞在这种不利微环境中的选择性生长优势。糖酵解产生的乳酸被排出细胞外,使肿瘤微环境酸化。这种酸化的微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和浸润转移。(4)由于减少线粒体呼吸链的电子传递,产生的活性氧类(reactive oxygen species, ROS)也就相应较少,这可能减轻 ROS 对癌细胞的毒性。

当然,肿瘤细胞可能保留有 OXPHOS 功能并不等于肿瘤细胞没有线粒体 OXPHOS 损伤,有些肿瘤的糖酵解确实是由于线粒体功能损伤所致<sup>[21-22]</sup>,这些损伤包括丙酮酸进入线粒体障碍、截短的 TCA 循环、线粒体的数量减少和呼吸链的缺陷、ATP 合成酶的抑制物增加、线粒体 DNA(mtDNA)对氧应激的敏感性增加等等<sup>[7]</sup>。

## 2.2 某些肿瘤细胞可能利用谷氨酰胺作为能量来源

虽然葡萄糖作为多数肿瘤的主要能量供给者应该是没问题的,但葡萄糖并非唯一的细胞能量来源,有人提出谷氨酰胺代谢(glutaminolysis)可能是一些肿瘤的另外一种能量替代途径<sup>[23-24]</sup>,因为肿瘤细胞有消耗大量谷氨酰胺的特点。早在 1979 年,Reitzer 等<sup>[25]</sup>就提出培养的 HeLa 细胞是利用谷氨酰胺而非糖作为其能量来源,随后陆续有文献报道谷氨酰胺可被肿瘤细胞用作能量来源<sup>[26-27]</sup>。与葡萄糖相比,谷氨酰胺作为能量来源仅见于某些肿瘤细胞,并非见于所有肿瘤细胞<sup>[18]</sup>。

谷氨酰胺经膜转运体 ASCT2 进入细胞后,在谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)的作用下,水解成谷氨酸(glutamate)和氨。谷氨酸可与半胱氨酸和甘

氨酸结合而形成谷胱甘肽 (glutathione, 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, 是细胞内主要的抗氧化应激分子。谷氨酸也可转变成  $\alpha$ -酮戊二酸 ( $\alpha$ -ketoglutarate,  $\alpha$ -KG), 进入 TCA 循环进行 OXPHOS, 为细胞提供中间代谢产物和能量, 这种情况在截短的 TCA 循环特别明显, 它可为因缺乏异柠檬酸而显得被动的 TCA 循环注入原料, 使得在不能有效利用葡萄糖的情况下, 谷氨酰胺可以继续为肿瘤细胞提供能量<sup>[28]</sup>。从这一角度来看, 也证明肿瘤细胞是能够使用 OXPHOS 产生 ATP 的。

值得一提的是, 肿瘤细胞增加谷氨酰胺的使用与癌基因 *Myc* 的活化有很大关系 (见下)。用 *Myc* 基因转染小鼠胚胎成纤维细胞 (mouse embryonic fibroblasts, MEF), 结果导致 MEF 对谷氨酰胺的使用明显增加。如用 RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 下调 *Myc* 基因表达, 则可降低细胞对谷氨酰胺的依赖程度<sup>[24]</sup>。其他研究也支持谷氨酰胺代谢与 *Myc* 有很大关系。用去除葡萄糖的培养基培养的人成纤维细胞, 将导致细胞死亡, 这一过程与 *Myc* 活性无关, 不同于凋亡机制。但用去除谷氨酰胺的培养基培养人成纤维细胞, 则导致 *Myc* 活性依赖的凋亡<sup>[26]</sup>, 提示对于某些肿瘤, 通过干扰谷氨酰胺代谢可能会比干扰葡萄糖取得更好的治疗效果。当然体内的情况要复杂的多。细胞也可通过脂肪酸等其他途径来获取能量。葡萄糖和谷氨酰胺的互相替代也见于肿瘤细胞, 例如, 当限制葡萄糖供给时, 某些糖酵解型胶质瘤细胞可从糖酵解转换成 OXPHOS<sup>[29]</sup>。

### 3 癌基因和抑癌基因的异常驱使癌细胞朝向有氧糖酵解代谢

为什么肿瘤细胞要取有氧糖酵解这种低效的生产方式, 这与肿瘤发生过程中, 癌基因的激活和抑癌基因的失活有很大关系<sup>[30]</sup>。

癌基因 *Ras* 和 *Myc* 的突变或过表达在恶性肿瘤中是很常见的, 它们的激活驱使肿瘤细胞的代谢表型朝向糖酵解。*Ras* 可通过 PI3K-Akt-mTOR 信号途径使 mTOR 激活, mTOR 可介导低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 表达<sup>[31]</sup> 来促进糖酵解。HIF 是细胞为了适应缺氧的微环境而诱发的转录因子, 是糖酵解基本调节因子<sup>[32-33]</sup>, 可上调 9/10 的糖酵解反应酶活性<sup>[28]</sup>, 也可抑制线粒体对丙酮酸的使用。mTOR 除了可介导 HIF 表达外<sup>[31]</sup>, 还可直接上调糖酵解的基本环节, 从葡萄糖的摄取到糖

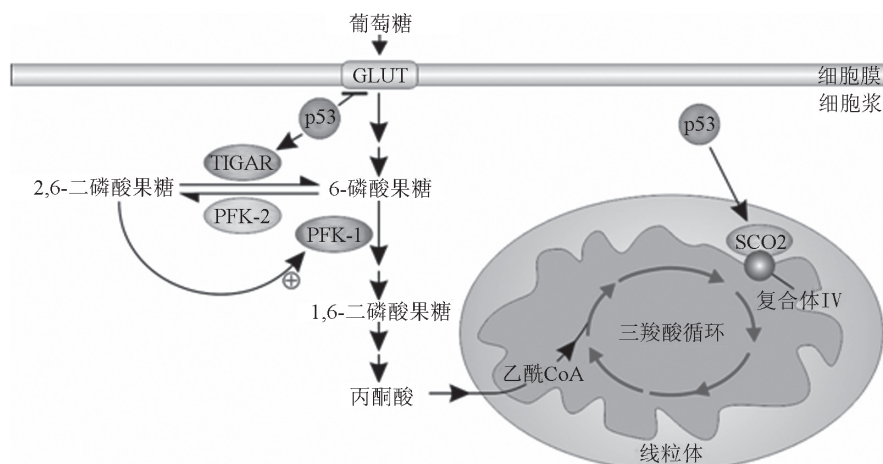
酵解的基本步骤。这种过量的摄取葡萄糖超过肿瘤细胞的需求, 其结果就是丙酮酸还原成乳酸排出细胞外。

*Myc* 主要在两方面影响肿瘤细胞的 Warburg 效应, 一方面促进糖酵解相关基因的活性, 另一方面增加谷氨酰胺代谢<sup>[24,28]</sup>。*Myc* 是影响广泛的转录因子, 能影响多达 15% 的人基因表达, 包括糖酵解和 *GLUT* 基因表达, 这样使肿瘤细胞的能量代谢朝向 Warburg 效应。*Myc* 还能促进癌细胞谷氨酰胺的摄取和代谢, 使得谷氨酰胺的代谢产物  $\alpha$ -KG 进入 TCA 循环进行 OXPHOS, 为细胞提供能量。当 *Myc* 增加谷氨酰胺代谢为细胞提供能量时, 细胞会减少对葡萄糖的利用。与 *Ras* 通过 PI3K-Akt-mTOR 信号途径调节糖酵解不同, *Myc* 增加谷氨酰胺代谢并不依赖 PI3K-Akt 信号途径。使用 PI3K-Akt 信号途径的抑制剂可降低葡萄糖的利用, 但并不影响谷氨酰胺的利用<sup>[24]</sup>。

值得一提的是, *Ras* 和 *Myc* 在影响肿瘤细胞代谢时, 糖酵解或 TCA 循环的许多中间产物也为瘤细胞生物合成提供了大量原料<sup>[23,34]</sup>, 这对肿瘤快速生长也是非常重要的。

肿瘤抑制蛋白 p53 是转录因子, 具有广泛的生物学功能, 包括细胞能量代谢, 它在平衡 OXPHOS 和糖酵解之间扮演重要角色。p53 失活的肿瘤细胞常表现为糖酵解比例升高。例如, 在野生型 p53 的结肠癌 HCT116 细胞中, 糖酵解对 ATP 的贡献在 40% 左右, 而在 p53 突变型的细胞中, 糖酵解对 ATP 的贡献则上调至 66% 左右<sup>[35]</sup>。p53 失活导致糖酵解比例升高的原因是多方面的, 正常情况下, p53 下调葡萄糖转运蛋白基因 *GLUT1* 和 *GLUT4* 的表达, 诱导细胞色素 C 氧化合成酶 2 (synthesis of cytochrome c oxidase 2, *SCO2*) 和 p53 诱导糖酵解和凋亡调节因子 (TP53-induced glycolysis and apoptosis-regulator, *TIGAR*) 表达 (图 1), 因此, p53 对细胞能量代谢总的影 响是抑制糖酵解, 促进 OXPHOS。*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。p53 失活可降低 *SCO2* 活性, 从而导致线粒体 OXPHOS 功能受损<sup>[36]</sup>。*TIGAR* 通过去磷酸降低了细胞中果糖 -2,6- 二磷酸 (fructose-2,6-bisphosphate, Fru-2,6-P<sub>2</sub>) 的水平, 从而抑制糖酵解。6-磷酸果糖激酶 1 (6-phos-phofructokinase 1, PFK-1) 催化 6-磷酸果糖 (Fru-6-P) 形成 1,6-二磷酸果糖 (Fru-1,6-P<sub>2</sub>), 是糖酵解过程中的主要限速酶。果糖 -2,6- 二磷酸

是 PFK-1 的激活剂, 从而起到调节糖酵解速度的作用 (图 1)。而 p53 失活可降低 *TIGAR* 表达, 使肿瘤



p53 下调葡萄糖转运蛋白基因 *GLUT* 的表达, 诱导糖酵解抑制因子 *TIGAR* 的表达, 上调线粒体呼吸链复合体 IV 亚单位 *SCO2* 表达, 结果是有利于 OXPHOS。

图1 p53调节细胞能量代谢

细胞能量代谢朝糖酵解倾斜。

#### 4 小结

为什么肿瘤会出现不同的能量代谢方式? 首先, 肿瘤是一类异质性疾病, 其基因型就有很大不同, 代谢表型不同不足为怪。即使是同一肿瘤, 也因所构成的肿瘤细胞的不同而呈现代谢表型上的差异。这种在同一肿瘤内的不同细胞亚群, 在代谢上可形成互补关系, 形成代谢共生体。其次, 肿瘤细胞在进化过程中会因环境的压力和生长状态的改变而不断发生重编程, 以适应环境的变化, 结果是糖酵解与 OXPHOS 对 ATP 的产出的贡献比例, 葡萄糖与谷氨酰胺对 ATP 的产出的贡献比例, 或葡萄糖/谷氨酰胺与脂肪酸对能量的贡献比例等方面都会不断发生改变, 这些变化的结果是保持肿瘤细胞的选择性生长优势。

**致谢:** 对高鹏博士出色的绘图工作表示感谢。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Brooks GA. Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 23): 5591-600
- [2] Vaishnavi SN, Vlassenko AG, Rundle MM, et al. Regional aerobic glycolysis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(41): 17757-62
- [3] Pfeiffer T, Schuster S, Bonhoeffer S. Cooperation and competition in the evolution of ATP-producing pathways. *Science*, 2001, 292(5516): 504-7
- [4] Zu XL, Guppy M. Cancer metabolism: facts, fantasy, and fiction. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(3): 459-65
- [5] Sukanuma K, Miwa H, Imai N, et al. Energy metabolism of leukemia cells: glycolysis versus oxidative phosphorylation. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(11): 2112-9
- [6] Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell*, 2006, 9(6): 425-34
- [7] Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, et al. Energy metabolism in tumor cells. *FEBS J*, 2007, 274(6): 1393-418
- [8] Bellance N, Benard G, Furt F, et al. Bioenergetics of lung tumors: alteration of mitochondrial biogenesis and respiratory capacity. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(12): 2566-77
- [9] Jose C, Bellance N, Rossignol R. Choosing between glycolysis and oxidative phosphorylation: a tumor's dilemma? *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1807(6): 552-61
- [10] Smolková K, Plecítá-Hlavatá L, Bellance N, et al. Waves of gene regulation suppress and then restore oxidative phosphorylation in cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(7): 950-68
- [11] Herst PM, Berridge MV. Cell surface oxygen consumption: a major contributor to cellular oxygen consumption in glycolytic cancer cell lines. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1767(2): 170-7
- [12] Rodríguez-Enríquez S, Carreño-Fuentes L, Gallardo-Pérez JC, et al. Oxidative phosphorylation is impaired by prolonged hypoxia in breast and possibly in cervix carcinoma. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(10): 1744-51
- [13] Bonuccelli G, Tsirigos A, Whitaker-Menezes D, et al.

- Ketones and lactate "fuel" tumor growth and metastasis: Evidence that epithelial cancer cells use oxidative mitochondrial metabolism. *Cell Cycle*, 2010, 9(17): 3506-14
- [14] Lim HY, Ho QS, Low J, et al. Respiratory competent mitochondria in human ovarian and peritoneal cancer. *Mitochondrion*, 2011, 11(3): 437-43
- [15] Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, et al. The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle*, 2009, 8(23): 3984-4001
- [16] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Harris AL, et al. Comparison of metabolic pathways between cancer cells and stromal cells in colorectal carcinomas: a metabolic survival role for tumor-associated stroma. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 632-7
- [17] 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
- [18] Sandulache VC, Ow TJ, Pickering CR, et al. Glucose, not glutamine, is the dominant energy source required for proliferation and survival of head and neck squamous carcinoma cells. *Cancer*, 2011, 117(13): 2926-38
- [19] Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell*, 2008, 13(6): 472-82
- [20] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-33
- [21] Chandra D, Singh KK. Genetic insights into OXPHOS defect and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1807(6): 620-5
- [22] Owens KM, Kulawiec M, Desouki MM, et al. Impaired OXPHOS complex III in breast cancer. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23846
- [23] DeBerardinis RJ, Cheng T. Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. *Oncogene*, 2010, 29(3): 313-24
- [24] Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, et al. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(48): 18782-7
- [25] Reitzer LJ, Wice BM, Kennell D. Evidence that glutamine, not sugar, is the major energy source for cultured HeLa cells. *J Biol Chem*, 1979, 254(8): 2669-76
- [26] Yuneva M, Zamboni N, Oefner P, et al. Deficiency in glutamine but not glucose induces MYC-dependent apoptosis in human cells. *J Cell Biol*, 2007, 178(1): 93-105
- [27] Yang C, Sudderth J, Dang T, et al. Glioblastoma cells require glutamate dehydrogenase to survive impairments of glucose metabolism or Akt signaling. *Cancer Res*, 2009, 69(20): 7986-93
- [28] 郑杰. 肿瘤生长的能量代谢特点及其临床应用. *中国细胞生物学学报*, 2011, 33(10): 1158-65
- [29] Beckner ME, Gobbel GT, Abounader R, et al. Glycolytic glioma cells with active glycogen synthase are sensitive to PTEN and inhibitors of PI3K and gluconeogenesis. *Lab Invest*, 2005, 85(12): 1457-70
- [30] Levine AJ, Puzio-Kuter AM. The control of the metabolic switch in cancers by oncogenes and tumor suppressor genes. *Science*, 2010, 330(6009): 1340-4
- [31] Düvel K, Yecies JL, Menon S, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1. *Mol Cell*, 2010, 39(2): 171-83
- [32] Weljie AM, Jirik FR. Hypoxia-induced metabolic shifts in cancer cells: moving beyond the Warburg effect. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(7): 981-9
- [33] Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 294-309
- [34] Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(11): 761-74
- [35] Ma W, Sung HJ, Park JY, et al. A pivotal role for p53: balancing aerobic respiration and glycolysis. *J Bioenerg Biomembr*, 2007, 39(3): 243-6
- [36] Zhou S, Kachhap S, Singh KK. Mitochondrial impairment in p53-deficient human cancer cells. *Mutagenesis*, 2003, 18(3): 287-92