

DOI: 10.13376/j.cbls/2017010

文章编号: 1004-0374(2017)01-0070-07

## 肿瘤微环境及其能量代谢的重编程

霍宏宇<sup>1,2</sup>, 胡苏琼<sup>3</sup>, 孙洋<sup>3</sup>, 阮江飞<sup>3</sup>, 孙志洋<sup>3</sup>, 廖国阳<sup>1,2</sup>, 余敏<sup>3\*</sup>

(1 昆明医科大学, 昆明 650500; 2 中国医学科学院医学生物研究所, 昆明 650031; 3 云南大学生命科学学院, 昆明 650091)

**摘要:** 20世纪20年代, 瓦伯格 (Warburg) 提出, 肿瘤细胞即使在供氧充足的情况下, 葡萄糖依旧向乳酸转换, 这种代谢称为有氧酵解 (aerobic glycolysis) 或“Warburg 效应 (Warburg effect)”。然而, 后续越来越多的研究发现, 并非所有的肿瘤中均存在“Warburg 效应”, 肿瘤细胞的能量代谢存在明显的多样性。进一步的研究发现, 肿瘤组织存在着复杂的微环境, 肿瘤组织中不同区域氧的含量、乳酸的浓度及营养物质的供给都不尽相同, 但肿瘤细胞却能适应逆境而保持快速生长。这种适应性是通过改变肿瘤细胞的能量代谢方式来实现的, 称为能量代谢重编程。现综述了肿瘤微环境及其引起的细胞能量代谢方式的改变。对肿瘤能量代谢特征的研究, 将有益于人们从肿瘤细胞能量阻断的角度开展肿瘤的临床治疗, 同时对新的抗肿瘤药物的开发也有一定的指导意义。

**关键词:** 肿瘤细胞; 微环境; 能量代谢重编程

**中图分类号:** R730.231 **文献标志码:** A

## Tumor microenvironment and energy metabolic reprogramming

HUO Hong-Yu<sup>1,2</sup>, HU Su-Qiong<sup>3</sup>, SUN Yang<sup>3</sup>, RUAN Jiang-Fei<sup>3</sup>, SUN Zhi-Yang<sup>3</sup>, LIAO Guo-Yang<sup>1,2</sup>, YU Min<sup>3\*</sup>

(1 Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 2 Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming 650031, China; 3 School of Life Sciences, Yunnan University, Kunming 650091, China)

**Abstract:** In the 1920s, Warburg proposed that tumor cells in tumor tissue produce energy to complete cell proliferation through glycolysis rather than oxidative phosphorylation, and this phenomenon is called the “Warburg effect”. However, more and more studies have found that “Warburg effect” did not exist in all tumors, and the metabolism way of tumor cells are obviously diverse. Cancer cells were surrounded by a totally different microenvironment from that of normal cells. Tumor cells must exhibit rapidly adaptive responses to hypoxia, lactic acid accumulation and hypo-nutrient conditions. This phenomenon of changes of tumor cellular bioenergetics was called “energy metabolic reprogramming”. We summarized energy metabolic reprogramming and the relationship between tumor microenvironment and energy metabolism pathway. The research of tumor energy metabolism will benefit for carrying out new cancer clinical treatment projects from the perspective of energy blocking. What's more, it would be helpful for designing new and effective anti-cancer treatment strategies.

**Key words:** tumor cell; microenvironment; energy metabolic reprogramming

新陈代谢是机体生命活动的基本特征, 包括物质代谢和能量代谢。细胞的能量主要来自糖代谢, 葡萄糖在体内分解的途径包括糖酵解和氧化磷酸化。细胞活性与其能量状态紧密相关, 恶性肿瘤生长迅速, 常有胞内葡萄糖摄入量增高、糖酵解活性提高和乳酸堆积的现象<sup>[1]</sup>。肿瘤细胞即使在供氧充足的情况下, 葡萄糖依旧向乳酸转换, 这种代谢称为有氧酵解 (aerobic glycolysis) 或“Warburg 效应

(Warburg effect)”。随着研究的深入, 人们发现肿瘤细胞不但可以发生有氧糖酵解, 而且可以发生氧化磷酸化, 两者互相协调, 产生代谢共生 (metabolism of symbiosis)。肿瘤组织存在着异常复杂的微环境

收稿日期: 2016-05-05; 修回日期: 2016-06-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(31260276, 30760057)

\*通信作者: E-mail: yumin@ynu.edu.cn; Tel: 0871-65031412

和异质性, 近年来越来越多的研究表明, 肿瘤微环境能改变肿瘤细胞的能量代谢方式, 缺氧、乳酸的含量以及营养物质的缺乏等都会影响肿瘤能量代谢途径。肿瘤细胞有较强的适应逆境而快速生长的特征, 而这种适应性是通过改变肿瘤细胞的能量代谢方式来实现的, 称为代谢重编程 (metabolic reprogramming)。

## 1 不同微环境对肿瘤能量代谢的影响

### 1.1 缺氧对肿瘤能量代谢的影响

众所周知, 肿瘤组织中渗透着各种粗细不一的毛细血管, 那些距离血管较远的肿瘤细胞处于氧含量较低的区域, 而靠近血管的区域氧含量较高<sup>[2]</sup>。此外, 缺氧 (hypoxia) 也是肿瘤的一种病理状态, 由于肿瘤的快速增殖使得处于肿瘤组织内部的肿瘤细胞常常处于相对缺氧状态, 因此缺氧是肿瘤组织的主要特征之一。研究显示, 肿瘤组织中低氧区域一般氧分压小于 5 mmHg, 相当于 0.7% 的气态氧。同时, 不同肿瘤组织中的缺氧状态也不同, 如在头颈癌中氧分压在 12.2 mmHg 左右, 是正常头颈组织中含氧量的 1/4; 在前列腺癌组织中氧分压为 2.4 mmHg 左右, 是正常前列腺组织中氧含量的 1/10; 而在胰腺癌中氧分压为 2.7 mmHg 左右, 是正常胰腺组织的约 1/20<sup>[1,3-4]</sup>。由此可见, 大部分肿瘤组织中都存在相对缺氧的微环境。

近年来, 人们对肿瘤细胞对缺氧微环境的应答机制进行了大量研究。Takahashi 和 Sato<sup>[5]</sup> 通过荧光蛋白和一种阳离子染料揭示了在缺氧条件下线粒体膜周围电子的转运方式。他们发现, 脯氨酰羟化酶结合结构域 (prolyl hydroxylase domain, PHD) 的活化可以维持细胞在缺氧条件下线粒体膜电位, 使得电子完成传递。缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 普遍存在于人和哺乳动物细胞中, 通常在常氧下 (21% O<sub>2</sub>) 也有表达, 但合成的 HIF-1 $\alpha$  蛋白很快即被细胞内氧依赖性泛素蛋白酶降解, 只有在缺氧条件下 HIF-1 $\alpha$  才可稳定表达。大量研究发现, HIF-1 $\alpha$  可通过调控多种靶基因表达以逃避或适应相对低氧环境, 调控肿瘤生长、转移及能量代谢。HIF-1 $\alpha$  可以调控血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达促进肿瘤组织中血管的生成<sup>[6-8]</sup>。Fallone 等<sup>[9]</sup> 研究发现, 共济失调突变基因 (ataxia telangiectasia mutated, ATM) 是 HIF-1 $\alpha$  的上游调控基因, 通过上调 HIF-1 $\alpha$  的表达来增强细胞的糖酵解途径。Mirtschink 等<sup>[10]</sup> 研究发

现, 低氧条件诱导 HIF-1 $\alpha$  表达增加, 同时活化剪接因子 B 亚基 1 (splicing factor 3B subunit 1, SF3B1) 分子开关, 激活果糖激酶, 导致体内果糖的过度消耗而引起心肌肥大等心脏疾病。2008 年, Kimura 等<sup>[11]</sup> 研究表明, 低氧条件下 HIF-1 $\alpha$  的稳定表达对肿瘤干细胞具有一定的保护作用。低氧环境还能增强胶质瘤干细胞的成瘤性, 而且无论在有氧还是无氧的环境中, 沉默 HIF-1 $\alpha$  或 HIF-2 $\alpha$  都会影响胶质瘤干细胞的活性<sup>[12-13]</sup>。总的来看, 肿瘤细胞处于一种普遍缺氧的状态, 其中 HIF-1 $\alpha$  在维持肿瘤生存和能量代谢调控方面起到关键作用。

### 1.2 酸性环境对肿瘤能量代谢的影响

肿瘤组织中的酸性微环境一度被认为是肿瘤细胞的特征之一, 早期的研究发现肿瘤细胞主要通过糖酵解为细胞提供能量, 乳酸是糖酵解的主要产物, 它被认为是一种酸性的有害物质, 细胞需要将其转运到胞外, 从而降低乳酸对肿瘤细胞生长的不利影响<sup>[14-15]</sup>。在肿瘤细胞中, 当 L-乳酸的含量超过 5 mmol/L, pH 小于 7.35 时就是会导致乳酸中毒<sup>[16]</sup>。研究发现, 肿瘤组织中代谢的变化与乳酸的存在有关。增加运动会改变肿瘤组织的代谢类型, 这种改变推测与乳酸的代谢有关。Aveseh 等<sup>[17]</sup> 研究发现, 运动增加的小鼠与正常小鼠相比, 单羧酸转运蛋白 1 (monocarboxylate transporter 1, MCT1) 表达减少, 而乳酸脱氢酶 B (lactate dehydrogenase-B, LDH-B) 表达增加。随后他们的研究还发现, 雌激素相关受体  $\alpha$  配体 (oestrogen-related receptor alpha, ERR $\alpha$ ) 在肿瘤组织中调控 MCT1 和 LDH-B 的表达, 从而降低肿瘤组织中乳酸的代谢, 影响肿瘤组织的生存<sup>[17]</sup>。乳酸脱氢酶是一类乳酸合成的关键酶, 在肿瘤的形成以及维持肿瘤的成瘤性中起到关键作用。Xie 等<sup>[18]</sup> 的研究发现, 抑制 LDH-A 表达的小鼠肿瘤细胞的成瘤性降低。Allison 等<sup>[19]</sup> 研究发现, 肿瘤可以调控烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide-adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>) 的活性维持糖酵解的稳定, 其中 P53 作为一种抑癌基因, 它可以调控 NADH 和 NAD<sup>+</sup> 的比率, 从而影响 LDH-A 的表达, 推断抑制 LDH-A 的表达可以抑制肿瘤的生长从而达到抗癌的效果。因此, 肿瘤所处酸性微环境会改变肿瘤细胞能量代谢的方式和生存, 乳酸作为肿瘤细胞中的重要代谢产物, 它的产生以及引起的代谢途径变化已经成为一个研究的热点。

### 1.3 营养物质缺乏的微环境对肿瘤能量代谢的影响

肿瘤组织中普遍存在营养物质缺乏的现象。研

究显示肿瘤细胞在增殖过程中葡萄糖、谷氨酰胺和脂肪酸的消耗明显增强。葡萄糖是肿瘤细胞主要的能源物质,肿瘤细胞中,葡萄糖的含量相对较低,Hirayama等<sup>[20]</sup>研究发现,在结肠癌中葡萄糖的含量为 $(123 \pm 43)$  nmol/g,是正常结肠组织中的葡萄糖含量的1/10左右。在胃癌中葡萄糖的含量为 $(424 \pm 131)$  nmol/g,是正常胃组织中的葡萄糖含量的1/3左右。也有研究显示,肿瘤细胞在增殖过程中需要大量的谷氨酰胺,谷氨酰胺是细胞内合成嘌呤的主要氮源,同时可以转变成多种非必需氨基酸,所以谷氨酰胺对肿瘤细胞的增殖是必需的<sup>[21]</sup>。Shroff等<sup>[22]</sup>运用质谱技术分析发现,在肾细胞癌中谷氨酰胺通路活动频繁。随后他们在体外建立肾癌细胞小鼠模型,发现在抑制了谷氨酰胺通路后肾癌细胞减少,推断在肾癌细胞中谷氨酰胺是其生存所依赖的营养物质。不但如此,研究还发现,增强脂肪生成是肿瘤细胞代谢的一个重要特征。脂肪合成的增强是早期细胞癌变及肿瘤细胞恶化的一个标志性特征,其中脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)的表达变化在肿瘤的形成过程中扮演着重要角色<sup>[23]</sup>。由此看来,肿瘤细胞对各种营养的需求量远远高于正常细胞,很容易形成一种营养物质缺乏的微环境。

肿瘤组织中的营养物质与正常组织相比含量偏低,但是为了维持肿瘤细胞的快速增殖,肿瘤组织会通过改变细胞的代谢途径使营养物质维持在一定的浓度。Han等<sup>[24]</sup>在子宫内膜癌细胞中用不同浓度的葡萄糖处理,发现癌细胞在不同浓度的葡萄糖培养基中增殖速率是不同的,在低葡萄糖的浓度下(1 mmol/L),细胞会激活Caspase-3蛋白使细胞周期停留在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期。而在高浓度下(25 mmol/L)则会激活多种信号途径(AMPK、mTOR、S6、MAPK),促进细胞快速增殖。因此,高浓度的葡萄糖能促进细胞增殖,可见肿瘤细胞为了快速增殖需要维持一定的葡萄糖浓度。肿瘤细胞虽然处于一个相对营养缺乏的环境,但是它的增殖速度远超过正常细胞,可见肿瘤细胞对微环境中营养物质的摄取率远远高于正常细胞。我们最近的研究也发现,将胶质瘤细胞U251经血清饥饿处理后,细胞生长明显受抑制,细胞被阻滞在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期,但细胞ATP水平增加,糖酵解途径受抑制,氧化磷酸化活性增强;同时,检测到HIF-1 $\alpha$ 下调会引起C-MYC、NRF1、TFAM和ND1蛋白水平上调<sup>[25]</sup>,表明U251细胞在血清饥饿条件下通过改变能量代谢途径(糖酵解/氧化磷酸

化途径的转换)来增加ATP的水平可能是逆境环境中肿瘤细胞维持其生存的一种应急调节机制,揭示了细胞能量代谢方式的改变也是细胞适应不同生存环境的适应性表现。肿瘤组织中大部分细胞处于营养物质缺乏的状态,但这并没有影响肿瘤细胞的快速增殖。在不同的微环境下肿瘤组织中,存在多种代谢方式共存的肿瘤细胞,无论糖酵解还是氧化磷酸化都尽可能多地利用胞外存在的营养物质,维持高的能量水平,供肿瘤细胞快速增殖。

## 2 肿瘤代谢共生的提出

随着对肿瘤能量代谢的深入研究,越来越多的人开始质疑单一的氧糖酵解的方式是否能合理解释肿瘤组织在复杂微环境下的生存与增殖<sup>[26-27]</sup>。肿瘤组织常常处于缺氧、酸性和营养缺乏的微环境中,乳酸作为肿瘤细胞中广泛存在的代谢产物,它在肿瘤细胞中的再利用近年来倍受人们关注。同时,除了有氧糖酵解,氧化磷酸化的代谢方式在肿瘤细胞中所起到的作用开始引起人们的关注。

Xie等<sup>[28]</sup>通过体外实验证明,正常培养条件与高乳酸培养条件相比,肿瘤细胞的能量代谢方式会发生改变。正常培养条件下肿瘤细胞以有氧糖酵解为细胞供能,是典型的“Warburg效应”细胞,而在高乳酸培养基中发现一部分肿瘤细胞氧化磷酸化途径明显增强,形成一种“非Warburg效应”的细胞,培养条件的改变使肿瘤细胞从“Warburg型”向“非Warburg型”转变,提示微环境的改变使肿瘤细胞具有了双重代谢特征。Le等<sup>[29]</sup>以及Nakajima和Houten<sup>[30]</sup>也发现,在肿瘤组织中不但存在以“Warburg效应”为主的细胞,而且还存在“非Warburg效应”的细胞,这些细胞还具有一定的成瘤性。Sonveaux等<sup>[31]</sup>研究发现,肿瘤组织内存在氧富集区和乏氧区,在氧富集区肿瘤细胞以氧化磷酸化作为主要能量来源,而在乏氧区肿瘤细胞以酵解途径为主为细胞供能,富氧区的肿瘤细胞可以摄取乏氧区肿瘤细胞糖酵解产生的乳酸,并以乳酸为原料用于氧化磷酸化产生ATP,供给细胞生存所需。进一步的研究还发现,单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter, MCT)在肿瘤细胞中对乳酸的转运起到重要作用,乏氧区细胞糖酵解生成的乳酸通过MCT4转运到胞外,又通过MCT1转运到富氧区细胞中被重新利用,肿瘤细胞间的这一通过乳酸穿梭方式维持代谢稳态的现象称之为代谢共生(metabolism of symbiosis)。因此,MCT1/4共表达



于肿瘤组织被认为是肿瘤存在代谢共生的标志<sup>[14]</sup>。大量的研究报道显示, 胃癌、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌以及头颈部肿瘤中均存在代谢共生现象<sup>[12-14,32]</sup>。胃癌患者中 MCT4 的表达量较高, 同时线粒体外膜移位酶 20 (translocase of outer mitochondrial membrane 20, TOMM20) 表达量也增高, 这有利于乳酸进入线粒体通过三羧酸循环发生氧化磷酸化反应产生 ATP<sup>[33]</sup>。同样在前列腺癌中也发现, MCT1 和 MCT4 高表达<sup>[34]</sup>, 因此 MCTs 可以作为癌症治疗的靶分子, 通过降低 MCTs 的表达来阻断肿瘤细胞的能量代谢途径进而抑制肿瘤的增殖。

随着人们对肿瘤代谢共生的进一步认识, 可以发现, 所谓肿瘤的代谢共生和能量代谢的改变不仅仅局限于乳酸的转运与再利用, 如肿瘤通过三羧酸循环完成对谷氨酸盐的充分利用, 为了提供肿瘤生长所需的能量, 脂肪酸在肿瘤细胞中被氧化<sup>[35-36]</sup>。所以广意地讲, 肿瘤的代谢共生和能量代谢的改变都是基于满足肿瘤的能量需求和快速增殖的一类应答机制, 同时也是肿瘤细胞应对环境条件改变的一种代谢适应性的体现。

### 3 肿瘤代谢重编程概念的提出

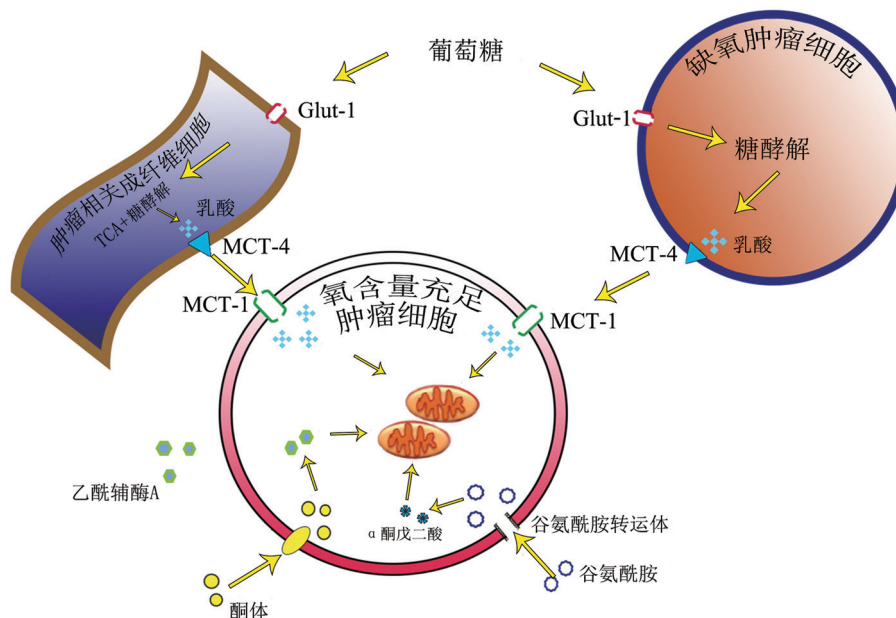
肿瘤组织是由肿瘤细胞和周围具有不同遗传背景的间质细胞共同组成。这种复杂的组成决定了肿瘤组织具有异质性。肿瘤细胞处于极为复杂的微环境中, 且不同个体、部位和器官肿瘤组织的微环境也不尽相同, 但肿瘤细胞却能快速适应缺氧和营养条件缺乏的逆境而保持快速生长。这种适应性是通过改变肿瘤细胞的能量代谢方式来实现的, 称为代谢重编程 (metabolic reprogramming)<sup>[37]</sup>。

目前, 代谢重编程已成为肿瘤的十大标志性的特征之一, 也是肿瘤的四大大新兴特征之一<sup>[38]</sup>。研究发现, 代谢重编程广泛存在于肿瘤的形成、发展、侵袭和迁移过程中。尽管“Warburg 效应”是被人们广泛认可的肿瘤细胞代谢特征, 但也有人认为, 肿瘤组织存在有氧糖酵解的同时也存在线粒体代谢。已发现肿瘤组织中包含多种不同的肿瘤细胞亚群, 它们在代谢途径上有所不同。细胞亚群之间产生的乳酸通过代谢共生互相协调、转运, 并重新被细胞所利用。因此, 代谢共生也是代谢重编程的一种表现形式之一<sup>[39]</sup>。随着研究的深入, 代谢重编程不仅存在于糖代谢途径的相互转变, 也存在脂肪与氨基酸代谢中。酮体是脂肪代谢的产物, 是肝脏组

织向肝外组织提供的能源物质。Fearon 等<sup>[40]</sup>研究发现, 在肿瘤细胞能量供应不足时, 会加速间质细胞中的脂肪氧化生成酮体, 再通过酮体转运载体输送到附近的肿瘤细胞, 进而转变成乙酰 CoA, 通过三羧酸循环和氧化磷酸化为肿瘤细胞提供能量。同时, 研究也发现在肿瘤细胞中存在着氨基酸代谢的加强和再利用的现象。Csibi 等<sup>[41]</sup>研究发现, 肿瘤细胞可以通过增强肿瘤间质细胞中的氨基酸降解, 积累谷氨酰胺, 谷氨酰胺再通过 ASCT2 (the glutamine/amino acid transporter)/LAT1 (L-type amino acid transporter 1) 和 xCT/CD98hc 转运复合体转运到肿瘤细胞中, 通过激活 mTORC1 信号通路上调谷氨酸脱氢酶, 促进谷氨酸转变为  $\alpha$ -酮戊二酸 ( $\alpha$ -ketoglutaric acid,  $\alpha$ -KG), 进而通过三羧酸循环和氧化磷酸化为肿瘤细胞提供能量。可见, 代谢重编程广泛存在于肿瘤细胞及其间质细胞中。肿瘤细胞通过改变代谢途径, 利用所有可以利用的物质供其生长所需 (图 1)。因此, 复杂而多变的能量代谢途径是肿瘤细胞抵抗逆境的适应性表现。

### 4 肿瘤生存微环境与能量代谢研究的意义

随着人们对肿瘤发生机制和能量代谢特征的深入研究, 目前已有大量抗肿瘤药物在临床上得以应用。在肿瘤靶向治疗的研究和应用中, 找到一种对肿瘤细胞有杀伤作用的药物并不难, 但是如何获得长期有效的治疗效果或寻找一套较好的能特异性杀死肿瘤细胞的治疗策略是临床上的一个难题<sup>[42-43]</sup>。而对肿瘤细胞微环境及其能量代谢的研究将有利于抗肿瘤药物的靶向治疗。从能量代谢的视角探索肿瘤发生机制, 从能量阻断的角度制定特异性的肿瘤治疗方法, 对肿瘤增殖进行抑制<sup>[44-45]</sup>。Phan 等<sup>[46]</sup>指出, 肿瘤作为拥有特殊代谢方式的疾病, 在临床上完全可以从能量代谢的角度入手来对肿瘤进行诊断和治疗。目前已有几种常用的肿瘤细胞能量代谢干扰分子在临床上被应用。2-脱氧葡萄糖 (2-deoxyglucose, 2-DG) 是一种己糖激酶 (hexokinase, HK) 抑制剂, 能阻止糖酵解, 也能竞争性抑制葡萄糖摄取, 其靶向干扰糖酵解在癌症治疗中的作用显著。Feng 等<sup>[47]</sup>研究发现在使用光能疗法治疗乳腺癌时, 联合使用糖酵解抑制剂 2-DG 可以增加乳腺癌的杀伤效果。与此同时, AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase) 作为一种重要的细胞内能量感受器, 可作为一种潜在的肿瘤治疗靶标<sup>[48]</sup>。阿卡地辛, 也被称为 5-氨基咪唑-4-甲酰胺 (5-amino-



在肿瘤组织中，肿瘤相关成纤维细胞和低氧条件下的肿瘤细胞内产生的乳酸，通过乳酸转运载体(MCT-4)运到胞间，又由MCT-1运入氧气含量丰富的肿瘤细胞中被重新利用。同时，细胞外的其他能源物质，如乙酰辅酶A、酮体和谷氨酰胺等也同样通过转运载体转运到氧气含量丰富的肿瘤细胞中，重新转化为能源物质为肿瘤细胞提供能量。TCA：三羧酸循环；Glut-1：葡萄糖转运载体1

图1 肿瘤生存的微环境与代谢重编程

1 $\beta$ -D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide, AICAR), 是一种核糖核苷酸的有效抑制剂, 能够直接激活AMPK, AICAR对于肿瘤细胞生长有良好的抑制效果。大量研究表明, 在许多肿瘤细胞系中, AICAR会促进细胞周期停滞或凋亡<sup>[49]</sup>。除了干预糖酵解, 通过对脂肪酸氧化途径的干预治疗肿瘤也有新的进展。Camarda等<sup>[50]</sup>研究表明, 在MYC过表达的三阴性乳腺癌中抑制脂肪酸氧化是一种潜在的治疗方法。此外, 肿瘤的异质性和代谢方式的多样性也是目前临床上将肿瘤作为一个整体使用单一的能量代谢阻断剂来治疗而得不到理想治疗效果的重要原因。有研究发现, 肿瘤干细胞对传统的抗肿瘤药物表现出不敏感的特性, 对化疗药物具有抗药性并通过代谢重编程展现出潜在的转移特性。因此, 对于肿瘤生存微环境和能量代谢的研究可以让人们从本质上认识肿瘤, 从而可以更有效地对肿瘤进行治疗和检测, 有利于设计新的、更有效的治疗策略。

## 5 小结与展望

肿瘤细胞在逆境中的代谢方式异于正常细胞, 主要表现为可以利用周围一切可利用的营养物质和具有代谢共生和代谢重编程的特征。代谢共生是肿瘤细胞适应恶劣生存环境的一种适应性选择。肿瘤

组织所处的微环境较为复杂, 既有氧富集区域, 又有缺氧区域, 甚至同时存在缺氧、酸性和营养缺乏的微环境。但是, 不论肿瘤细胞处于何种境地, 它本身都能充分利用周围的环境快速增殖。从物质能量代谢的角度分析发现, 肿瘤细胞拥有极强的生存能力和适应能力, 它不但可以尽可能多地吸收和利用周围的营养物质, 而且可以根据微环境的改变选择更有利的代谢方式。为什么肿瘤细胞可以在不同环境中选择更有利其生存的代谢方式; 调控其代谢方式改变的分子机制是什么。这一系列问题还有待深入探讨和研究。充分认识肿瘤生存环境和能量代谢的关系, 有益于从肿瘤细胞能量阻断的角度开发新的肿瘤治疗药物。对肿瘤能量代谢靶分子的研究, 对抗肿瘤药物的开发和临床应用等方面有重要的指导意义。

## [参 考 文 献]

- [1] Nordmark M, Bentzen SM, Overgaard J. Measurement of human tumour oxygenation status by a polarographic needle electrode. *Acta Oncol*, 1994, 33: 383-9
- [2] Movsas B, Chapman JD, Hanlon AL, et al. Hypoxia in human prostate carcinoma: an Eppendorf pO<sub>2</sub> study. *Am J Clin Oncol*, 2001, 24: 458-61
- [3] Koong AC, Mehta VK, Le QT, et al. Pancreatic tumors

- show high levels of hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48: 919-22
- [4] Kianercy A, Veltri R, Pienta KJ. Critical transitions in a game theoretic model of tumour metabolism. *J R Soc Interface*, 2014, 4: 20140014
- [5] Takahashi E, Sato M. Anaerobic respiration sustains mitochondrial membrane potential in a prolyl hydroxylase pathway-activated cancer cell line in a hypoxic microenvironment. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 306: C334-42
- [6] Vadlapatla RK, Vadlapudi AD, Pal D, et al. Ritonavir inhibits HIF-1 $\alpha$ -mediated VEGF expression in retinal pigment epithelial cells *in vitro*. *Eye*, 2014, 28: 93-101
- [7] Kuiper C, Molenaar IG, Dachs GU, et al. Low ascorbate levels are associated with increased hypoxia-inducible factor-1 activity and an aggressive tumor phenotype in endometrial cancer. *Cancer Res*, 2010, 70: 5749-58
- [8] Ke X, Fei F, Chen Y, et al. Hypoxia upregulates CD147 through a combined effect of HIF-1 $\alpha$  and Sp1 to promote glycolysis and tumor progression in epithelial solid tumors. *Carcinogenesis*, 2012, 33: 1598-607
- [9] Fallone F, Britton S, Nieto L, et al. ATR controls cellular adaptation to hypoxia through positive regulation of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) expression. *Oncogene*, 2013, 32: 4387-96
- [10] Mirtschink P, Krishnan J, Grimm F, et al. HIF-driven SF3B1 induces KHK-C to enforce fructolysis and heart disease. *Nature*, 2015, 522: 444-9
- [11] Kimura K, Iwano M, Higgins DF, et al. Stable expression of HIF-1 $\alpha$  in tubular epithelial cells promotes interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 64: F1023-9
- [12] Li Z, Bao S, Wu Q, et al. Hypoxia-inducible factors regulate tumorigenic capacity of glioma stem cells. *Cancer Cell*, 2009, 15: 501-13
- [13] Peng G, Liu Y. Hypoxia-inducible factors in cancer stem cells and inflammation. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36: 374-83
- [14] Helmlinger G, Yuan F, Dellian M, et al. Interstitial pH and pO<sub>2</sub> gradients in solid tumors *in vivo*: high-resolution measurements reveal a lack of correlation. *Nat Med*, 1997, 3: 177-82
- [15] Tannock IF, Rotin D. Acid pH in tumors and its potential for therapeutic exploitation. *Cancer Res*, 1989, 49: 4373-84
- [16] Adeva-Andany M, López-Ojén R, Funcasta-Calderón M, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*, 2014, 17: 76-100
- [17] Aveseh M, Nikoioe R, Aminaie M. Exercise-induced changes in tumour LDH-B and MCT1 expression are modulated by oestrogen-related receptor alpha in breast cancer-bearing BALB/c mice. *J Physiol*, 2015, 593: 2635-48
- [18] Xie H, Hanai J, Ren JG, et al. Targeting lactate dehydrogenase-a inhibits tumorigenesis and tumor progression in mouse models of lung cancer and impacts tumor-initiating cells. *Cell Metab*, 2014, 19: 795-809
- [19] Allison SJ, Knight JR, Granchi C, et al. Identification of LDH-A as a therapeutic target for cancer cell killing via (i) p53/NAD(H)-dependent and (ii) p53-independent pathways. *Oncogenesis*, 2014, 3: e102
- [20] Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, et al. Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Cancer Res*, 2009, 69: 4918-25
- [21] Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11: 85-95
- [22] Shroff EH, Eberlin LS, Dang VM, et al. Oncogene overexpression drives renal cell carcinoma in a mouse model through glutamine metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 6539-44
- [23] Zaidi N, Lupien L, Kuemmerle NB, et al. Lipogenesis and lipolysis: the pathways exploited by the cancer cells to acquire fatty acids. *Prog Lipid Res*, 2013, 52: 585-9
- [24] Han J, Zhang L, Guo H, et al. Glucose promotes cell proliferation, glucose uptake and invasion in endometrial cancer cells via AMPK/mTOR/S6 and MAPK signaling. *Gynecol Oncol*, 2015, 138: 668-75
- [25] Liu Z, Sun Y, Tan S, et al. Nutrient deprivation-related OXPHOS/glycolysis interconversion via HIF-1 $\alpha$ /C-MYC pathway in U251 cells. *Tumour Biol*, 2016, 37: 6661-71
- [26] Shen Y, Yang J, Li J, et al. Carnosine inhibits the proliferation of human gastric cancer SGC-7901 cells through both of the mitochondrial respiration and glycolysis pathways. *PLoS One*, 2014, 9: e104632
- [27] Lisanti MP, Martinez-Outschoorn UE, Sotgia F. Oncogenes induce the cancer-associated fibroblast phenotype metabolic symbiosis and "fibroblast addiction" are new therapeutic targets for drug discovery. *Cell Cycle*, 2013, 12: 2723-32
- [28] Xie J, Wu H, Dai C, et al. Beyond Warburg effect: dual metabolic nature of cancer cells. *Sci Rep*, 2014, 4: 4927
- [29] Le A, Stine ZE, Nguyen C, et al. Tumorigenicity of hypoxic respiring cancer cells revealed by a hypoxia-cell cycle dual reporter. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 12486-91
- [30] Nakajima EC, Houten B. Metabolic symbiosis in cancer: Refocusing the warburg lens. *Mol Carcinog*, 2013, 52: 329-37
- [31] Sonveaux P, Végran F, Schroeder T, et al. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J Clin Invest*, 2008, 118: 3930-42
- [32] Cho SY, Cho S, Park E, et al. Coumestrol suppresses hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  by inhibiting ROS mediated sphingosine kinase 1 in hypoxic PC-3 prostate cancer cell. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 2560-4
- [33] Zhao Z, Han F, He Y, et al. Stromal-epithelial metabolic coupling in gastric cancer: stromal MCT4 and mitochondrial TOMM20 as poor prognostic factors. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40: 1361-8
- [34] Sanità P, Capulli M, Teti A, et al. Tumor-stroma metabolic relationship based on lactate shuttle can sustain prostate cancer progression. *BMC Cancer*, 2014, 14: 154
- [35] Romero IL, Mukherjee A, Kenny HA, et al. Molecular pathways: trafficking of metabolic resources in the tumor

- microenvironment. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 680-6
- [36] Martinez-Outschoorn U, Sotgia F, Lisanti MP. Tumor microenvironment and metabolic synergy in breast cancers: critical importance of mitochondrial fuels and function. *Semin Oncol*, 2014, 41: 195-216
- [37] Yoshida GJ. Metabolic reprogramming: the emerging concept and associated therapeutic strategies. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 111
- [38] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646-74
- [39] Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*, 2016, 23: 27-47
- [40] Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab*, 2012, 16: 153-66
- [41] Csibi A, Fendt SM, Li C, et al. The mTORC1 pathway stimulates glutamine metabolism and cell proliferation by repressing SIRT4. *Cell*, 2013, 153: 840-54
- [42] de Freitas AC, Gomes Leitão Mda C, Coimbra EC. Prospects of molecularly-targeted therapies for cervical cancer treatment. *Curr Drug Targets*, 2015, 16: 77-91
- [43] Carneiro BA, Meeks JJ, Kuzel TM, et al. Emerging therapeutic targets in bladder cancer. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41: 170-8
- [44] Parks SK, Chiche J, Pouyssegur J. Disrupting proton dynamics and energy metabolism for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13: 611-23
- [45] Seyfried TN, Flores R, Poff AM, et al. Metabolic therapy: a new paradigm for managing malignant brain cancer. *Cancer Lett*, 2015, 356: 289-300
- [46] Phan LM, Yeung SC, Lee MH. Cancer metabolic reprogramming: importance, main features, and potentials for precise targeted anti-cancer therapies. *Cancer Biol Med*, 2014, 11: 1-19
- [47] Feng X, Zhang Y, Wang P, et al. Energy metabolism targeted drugs synergize with photodynamic therapy to potentiate breast cancer cell death. *Photochem Photobiol Sic*, 2014, 13: 1793-803
- [48] Shafae A, Dastyar DZ, Islamian JP, et al. Inhibition of tumor energy pathways for targeted esophagus cancer therapy. *Metabolism*, 2015, 64: 1193-8
- [49] Bost F, Decoux-Poullot AG, Tanti JF, et al. Energy disruptors: rising stars in anticancer therapy. *Oncogenesis*, 2016, 5: e188
- [50] Camarda R, Zhou AY, Kohnz RA, et al. Inhibition of fatty acid oxidation as a therapy for MYC-overexpressing triple-negative breast cancer. *Nat Med*, 2016, 22: 427-32