

综述

肿瘤代谢异质性的研究进展

麦青 张雁*

(中山大学生命科学学院, 广州 510006)

摘要 肿瘤的发生、发展过程伴随着明显的代谢变化。肿瘤是一个异质性的、多细胞相互作用的整体, 这决定了肿瘤的代谢模式是具有高度异质性并与微环境相互作用的, 而非单一且孤立的。近来的研究表明, 肿瘤及微环境中细胞的代谢改变为肿瘤的生长及恶性进展创造了有利条件。肿瘤多样的能量来源、灵活的代谢调控, 保证了肿瘤细胞在增殖、转移过程中不受血运等因素的限制。肿瘤内不同群体间通过代谢偶联相互调控, 促进炎症环境形成, 抑制免疫系统活性, 为肿瘤创造了一个有利的生长环境。该综述将讨论肿瘤灵活异质的、多细胞互作的代谢模式对提高肿瘤的生存能力及其对临床疗效的影响。

关键词 肿瘤; 代谢; 微环境; 异质性

Heterogenesis in Cancer Metabolism

Mai Qing, Zhang Yan*

(School of Life Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006, China)

Abstract The origination and malignant process of tumor is accompanied with metabolic disorder. The tumor is heterogeneous with multi-cellular interaction, which determines that the metabolic pattern of the tumor is highly heterogeneous and interacts with dynamic microenvironment rather than homogeneous and independent. Recent studies have shown that metabolic reprogramming of tumor cells or the cells located in the microenvironment creates favorable conditions for tumor growth and malignant progression. Multiple fuel choices of tumor guarantee tumor growth and metastasis without limitation of blood supply. Metabolic coupling within different components of tumor contributes to inflammation maintaining and anti-tumor immunity inhibition, therefore creates a favorable environment. This review will discuss how the flexible, heterogeneous and multi-interaction characters of tumor metabolism benefits the viability and influences clinical therapeutic effect.

Keywords tumor; metabolism; microenvironment; heterogenesis

代谢是细胞进行各种生理活动的基础, 细胞代谢的紊乱与其生理状况异常密切相关^[1], 细胞的恶性转化也伴随着明显的代谢改变^[2]。上世纪二十年代, Warburg等^[3]发现, 即使在氧气充足的情况下肿瘤

也能进行活跃的糖酵解, 并认为这是肿瘤特有的代谢方式。Warburg效应的提出主导了逾半个世纪的肿瘤代谢研究, 然而, 此观点忽略了肿瘤细胞遗传学上的异质性及其所处的复杂微环境对肿瘤代谢的影

收稿日期: 2016-11-14 接受日期: 2017-01-10

国家自然科学基金面上项目(批准号: 31371390)和教育部博士点基金(批准号: 20130171110010)资助的课题

*通讯作者。Tel: 020-39332955, E-mail: zhang39@mail.sysu.edu.cn

Received: November 14, 2016 Accepted: January 10, 2017

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31371390) and Doctoral Program of Ministry of Education of the People's Republic of China (Grant No.20130171110010)

*Corresponding author. Tel: +86-20-39332955, E-mail: zhang39@mail.sysu.edu.cn

网络出版时间: 2017-05-19 18:28:31

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170519.1828.022.html>

响。随着色谱质谱联用、同位素示踪等代谢组学技术的发展及影像学检测的进步, 肿瘤代谢的复杂面貌日渐清晰^[4-11], 各种围绕肿瘤代谢的研究表明, 糖酵解并非肿瘤唯一的代谢特点。肿瘤细胞一方面灵活地运用环境中的营养物质进行各种合成代谢, 为细胞的快速增殖提供原料; 另一方面, 通过代谢与环境相互作用, 为自己塑造一个利于生长的环境, 代谢调控是肿瘤发生、发展的重要环节。

1 代谢维持肿瘤生存与增殖

如何维持高水平的增殖速度并克服环境对生长的限制, 是肿瘤发生、发展过程中需要解决的重要问题。在增殖过程中, 肿瘤细胞通过提高各种大分子的合成代谢提供复制所需的原料。在环境适应方面, 灵活的能源利用及多样的代谢方式, 增强了肿瘤对恶劣环境及抗肿瘤治疗的适应能力。

1.1 肿瘤的合成代谢

肿瘤细胞在快速增殖时需要消耗大量能量, 进行各种合成代谢, 为细胞提供核酸、蛋白质、脂质等大分子。其中, 高速的糖酵解、脂肪酸合成及谷氨酰胺代谢, 是肿瘤细胞维持旺盛合成代谢的关键环节^[4,7,12]。糖酵解途径可为核酸、脂质、氨基酸等物质的合成提供果糖-6-磷酸、葡萄糖-6-磷酸、甘油醛-3-磷酸等前体物质^[13-14]。增殖时, 三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)的中间产物(如柠檬酸、草酰乙酸、 α -酮戊二酸等)被用于合成脂质及各种必需氨基酸。谷氨酰胺可在谷氨酰胺酶作用下产生谷氨酸, 再转换为 α -酮戊二酸进入TCA, 对TCA进行回补反应维持其平衡。谷氨酰胺在此过程中产生的NADH、FADH₂可为核酸、氨基酸和脂质合成提供重要的辅酶因子; 氨基、碳骨架可用于合成新的氨基酸; 氮可用于嘌呤和嘧啶从头合成途径^[15-16]。肿瘤活跃的脂肪酸从头合成则满足胞膜合成过程中对磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺等磷脂及各种甾醇、鞘脂的需求^[17]。

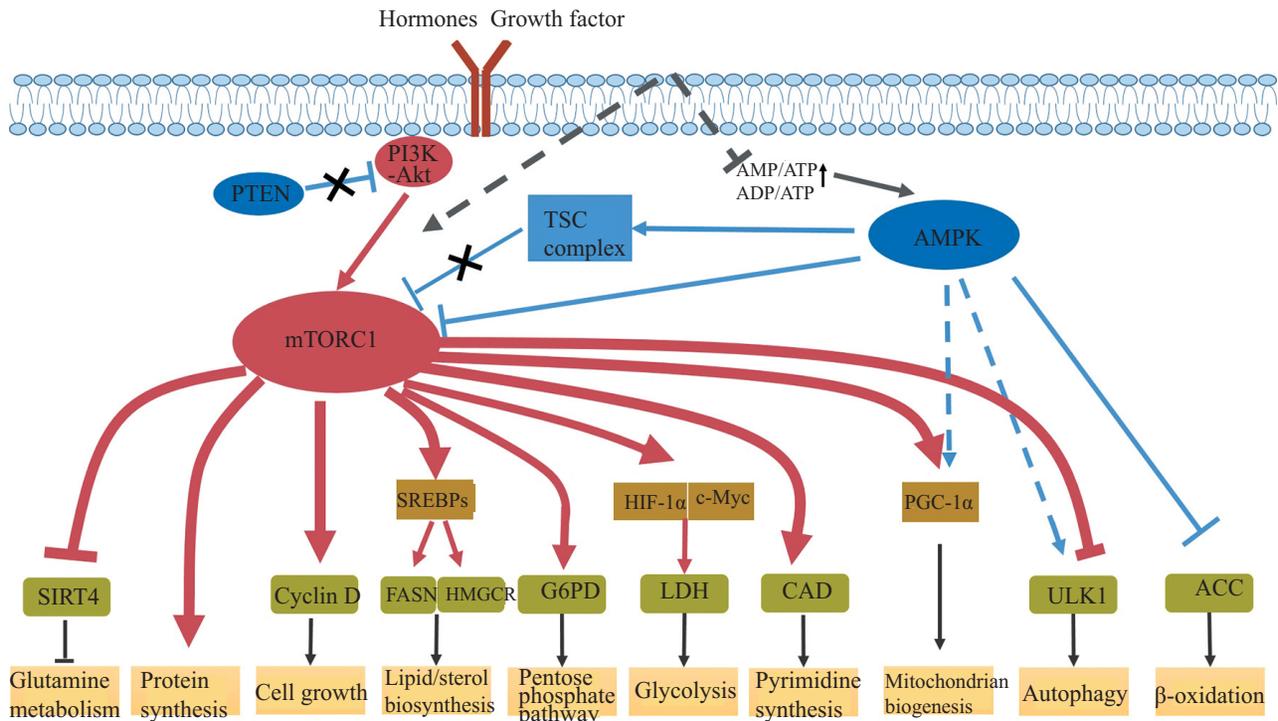
细胞代谢主要受AMP激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白敏感型复合体1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)通路调节, 决定营养物是进行分解(产能方向)还是合成(生长方向)。当细胞营养物供给、ATP/AMP比例下降时, AMPK通路激活, 抑制胆固醇调节元件结合蛋白-1(sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1)及糖酵

解, 促进氧化磷酸化、各种分解反应及自噬, 抑制细胞增殖, 以保证细胞获得足够的能源, 维持细胞的基本需求。mTORC1通路则在能量充足时激活, 促进糖酵解、核酸合成及谷氨酰胺代谢, 激活SREBP-1通路增加脂质的合成, 抑制自噬, 从而促进细胞代谢进入合成生长方向。肿瘤中促进合成代谢的mTORC1通路常处于异常激活的状态, 而促进分解代谢的AMPK通路则常处于抑制的状态, 促使肿瘤代谢模式向合成方向转变, 维持其快速细胞增殖(图1)^[18-21]。

1.2 肿瘤代谢的灵活性

由于缺乏功能完好的血管系统, 肿瘤在体积快速增长的同时, 部分区域因血运不良氧气携带产生阻碍, 生长因子供给能力下降, 葡萄糖、脂质等营养物质供给能力下降, 代谢废物堆积。因此, 应对血运不良带来的代谢压力对肿瘤生长尤为重要^[22]。正常细胞在营养缺乏的情况下会发生自噬, 将胞内蛋白质及细胞器捕获于自噬体内, 并通过自噬体内的溶酶体分解为各种营养物质^[23]。然而, 自噬是肿瘤发生的抑制因素, 许多肿瘤存在自噬功能障碍, 需要其他方式克服营养缺乏等代谢压力。肿瘤可以灵活运用葡萄糖以外的能源物质维持自身的生长, 如谷氨酰胺、乳酸、酮体、醋酸等^[24-25]。同位素示踪技术的利用为此提供了确切的证据, ¹³C标记的葡萄糖、乳酸或醋酸和¹⁵N标记的氨基酸在体内外的示踪结果表明, 乳酸、醋酸等物质都可被肿瘤细胞吸收并利用^[9-10,25]。

灵活的代谢调控使肿瘤在发生、发展过程中可以充分利用微环境中的各种资源来适应低氧、低营养的微环境, 从而维持自身的生存、增殖和侵袭。HeLa细胞在葡萄糖存在的培养条件下, 细胞通过糖酵解途径产生乳酸; 但当培养环境仅含半乳糖时, HeLa细胞可通过氧化磷酸化分解半乳糖以维持自身的增殖^[26]。正常细胞在低氧或低血清条件下, 脂肪酸从头合成途径受到抑制。肿瘤在这样的环境下, 可通过各种代谢调节, 如提高谷氨酰胺向脂肪酸的转化、溶血磷脂的摄入^[27], 将环境中的醋酸转化为乙酰辅酶A并用于脂肪酸、磷脂等脂质的合成以维持脂类代谢的平衡^[9-10]。除了各种代谢物, 肿瘤微环境中丰富的蛋白质也可作为能量来源。胰腺导管腺瘤在缺乏各种必需氨基酸的培养条件下, 可以通过胞饮摄入环境中的白蛋白并将之分解, 补充胞内的氨基酸^[11]。肿瘤细胞对能源的灵活运用, 不仅可以



增殖细胞所需的糖酵解代谢、谷氨酰胺代谢, 各种脂质、蛋白质、核酸等大分子的合成, 均可在mTORC1通路及其下游的转录因子HIF-1 α 、c-Myc等参与下激活。正常情况下, mTORC1可在营养充足、生长因子存在等条件下激活。在肿瘤中, 由于PTEN、TSC等抑癌基因的突变, mTORC1可持续激活。与此同时, AMPK通路常处于抑制状态, 从而抑制细胞自噬等分解代谢。

Glycolysis, glutamine metabolism and synthesis of lipids, proteins, nucleotides needed for cell proliferation could be activated by transcription factor HIF-1 α , c-Myc downstream of mTORC1 pathway. Normally, mTORC1 is activated under nutrients and growth factors sufficient condition. In tumor, mutation in tumor suppressor gene, such as PTEN, TSC could lead to sustained activation of mTORC1 pathway and AMPK pathway inhibition, therefore promoting anabolism and suppressing catabolism.

图1 代谢调控通路调控合成代谢

Fig.1 Metabolic pathway regulating anabolism

帮助其在原发灶的增殖、抵抗血运不良带来的代谢压力, 还可为它的转移提供能量。大肠癌在进入低氧的肝门循环时可以分泌肌酸激酶, 将微环境中的肌酸转化为磷酸肌酸并摄入胞内以产生ATP, 促进大肠癌肝转移过程中的存活率^[28]。大网膜中丰富的脂肪细胞进行脂解作用产生的游离脂肪酸可为卵巢癌的转移提供能量^[29]。

1.3 肿瘤代谢的异质性

肿瘤从发生时起, 在外界的压力选择下, 不断累积遗传变异, 最终成为具有高度异质性的群体。同一肿瘤内, 细胞之间在携带的遗传变异、表面分子标志、生长速度和对治疗的反应等各方面均有差异。遗传变异、表观遗传调控、细胞分化程度、基因表达的随机性和微环境的差异等因素都是导致肿瘤功能异质性的重要原因。在临床上, 肿瘤异质性给治疗带来了极大困难。以往的研究已揭示, 肿瘤在发生、发展过程中不断累积的突变导致了肿瘤

治疗的耐受^[30-31]。有研究运用单细胞测量、同位素示踪等技术证实了肿瘤在代谢上也具有异质性。例如, Xue等^[32]使用单细胞测量技术测量神经胶质瘤细胞中的代谢物及相关的蛋白质, 结果表明, 神经胶质瘤细胞依据葡萄糖摄取速度及cAMP、cGMP含量的不同可分为不同亚群。

有学者提出了肿瘤进化模型, 以解释肿瘤如何在遗传变异及微环境等因素共同作用下丰富代谢上的异质性。在发展初期, 肿瘤拥有与正常细胞相似的代谢模式, 随后为满足增殖需求并在各种致癌基因表达、低氧等因素诱导下进行糖酵解。肿瘤活跃的糖酵解导致微环境的葡萄糖缺乏及乳酸堆积, 逐渐发展成具有耐酸、耐饥饿以及谷氨酰胺、醋酸依赖等不同代谢特点的肿瘤亚群。目前, 已有多项实验结果支持代谢异质性在肿瘤生存及恶性进展上的作用^[33-34]。¹³C葡萄糖在非小细胞肺癌小鼠模型的体内示踪结果表明, 非小细胞肺癌低灌注区中¹³C标记

的糖代谢中间物积累更多,对葡萄糖有更高的利用率,这一现象可能是由于高灌流区除了葡萄糖外还可利用循环系统中其他营养物质所致^[4]。弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)中,除了表达B细胞受体(B cell receptor, BCR)的BCR-DLBCL群体,还有高表达氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)相关基因但不表达B细胞受体的OXPHOS-DLBCL群体。这类亚群具有高氧化磷酸化能力的同时,还具有较高水平的脂肪酸氧化及谷胱甘肽合成代谢,使细胞得以在脱离BCR信号情况下存活^[35]。胶质母细胞瘤中,在起始、转移、耐药中发挥重要作用的肿瘤干细胞亚群高表达的葡萄糖转运蛋白3(glucose transporter 3, GLUT3)对葡萄糖有更高的亲和力,胶质母细胞瘤干细胞也因此对能源具有更强的竞争能力并能更好地适应葡萄糖有限的环境^[36]。肿瘤异质性同样表现在不同组织来源或不同遗传背景的肿瘤间。Yuneva等^[37]发现,在小鼠肿瘤模型中,同样由*myc*基因诱导的肺癌和肝癌具有不同的代谢特点。*myc*诱导的肺癌与肝癌中糖酵解均上调,但在谷氨酰胺代谢中,*myc*导致的肝癌谷氨酰胺分解增多,而肺癌中谷氨酰胺合成增多。除此以外,*myc*及*met*不同基因诱导的肺癌也具有不同的代谢特点。*myc*诱导的肝癌进行糖及谷氨酰胺的分解代谢,而*met*导致的肝癌中,葡萄糖向谷氨酰胺的转化增加。

2 肿瘤与机体的代谢相互作用

小至肿瘤微环境中各成分,大至机体各器官均与肿瘤进行相互作用。肿瘤细胞生长过程中消耗大量营养物并诱发慢性炎症,对宿主代谢产生各种不良影响。肿瘤通过代谢调控削弱宿主营养水平及免疫等功能,促进其对能量的利用从而促进肿瘤生存及恶性进展。肿瘤与其微环境之间的代谢偶联为其制造了有利的生长环境。肿瘤对机体代谢产生的一系列影响最终导致肿瘤恶病质的发生。研究肿瘤与机体间的代谢相互作用,对肿瘤的治疗有重要意义。

2.1 肿瘤与微环境的代谢偶联

肿瘤的微环境包括细胞外基质、免疫细胞、内皮细胞、血管周皮细胞、成纤维细胞、间充质干细胞及脂肪细胞等。肿瘤是一个异质性、多细胞相互作用的整体,从起始、侵袭到转移过程中,都在与微环境进行相互作用。肿瘤微环境可提供有丝分裂信

号,维持肿瘤细胞的生存与增殖,促进炎症的发生,抑制免疫应答,对肿瘤的放疗耐受、免疫逃逸和转移等有着重要的影响^[38-40]。最近的研究结果表明,肿瘤细胞与其微环境可通过代谢相互影响。

2.1.1 肿瘤相关成纤维细胞对肿瘤代谢的影响
在实体瘤中,肿瘤细胞可以通过旁分泌招募并激活成纤维细胞。这些在肿瘤间质中被激活的成纤维细胞,被称为肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)。CAF快速增殖并生成大量的细胞外基质成分,分泌各种细胞因子和炎症因子,维持促瘤的炎性环境并促进肿瘤血管生成^[41-42]。

在实体肿瘤中,CAF也发生了明显的代谢变化。乳腺癌、结肠癌、黑色素瘤、肺癌、前列腺癌等多种来源的CAF与正常成纤维细胞相比,糖酵解途径更活跃^[43-46]。CAF活跃的糖酵解与转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)通路的异常激活有关。有研究者发现,使用TGF- β 处理正常成纤维细胞使其获得CAF表型的同时,细胞代谢方式也从氧化磷酸化转为糖酵解^[45]。除糖酵解外,CAF中还存在活性氧及自噬增多的现象^[47-49]。CAF活跃的自噬及糖酵解可为肿瘤提供能源。CAF与肿瘤细胞共培养过程中,CAF排放至微环境中的乳酸可通过肿瘤细胞表面的MCT1(monocarboxylate transporter 1)转运蛋白进入胞内经线粒体氧化磷酸化分解为肿瘤供能。这一现象被称为“反向瓦伯格效应”^[50]。

CAF对炎症环境的维持也与代谢调控相关。前列腺癌中的CAF可以通过下调mTORC1/c-Myc通路的活性抑制NAPDH、GSH等细胞还原剂的生成,导致活性氧及白介素-6(interleukin-6, IL-6)、TGF- β 的产生增多,从而制造一个促炎症的微环境^[52]。

以上结果表明,与普通成纤维细胞相比,CAF糖酵解活跃,自噬现象增多,分泌的乳酸、酮体等代谢物可作为肿瘤的能量来源。CAF通过代谢调控促进活性氧及炎症因子的产生,促进炎症微环境的形成(图2)。

2.1.2 脂肪细胞在肿瘤代谢中的作用
脂肪细胞不仅是能源的载体、激素及各种细胞因子的来源,也是肿瘤微环境的重要组成部分。脂肪细胞的存在对肿瘤的发生、侵袭及转移有促进作用^[52-53]。在肿瘤组织中,脂肪细胞可分泌炎症因子维持促瘤的炎症环境^[54]。如乳腺癌细胞可以使微环境中脂肪细胞

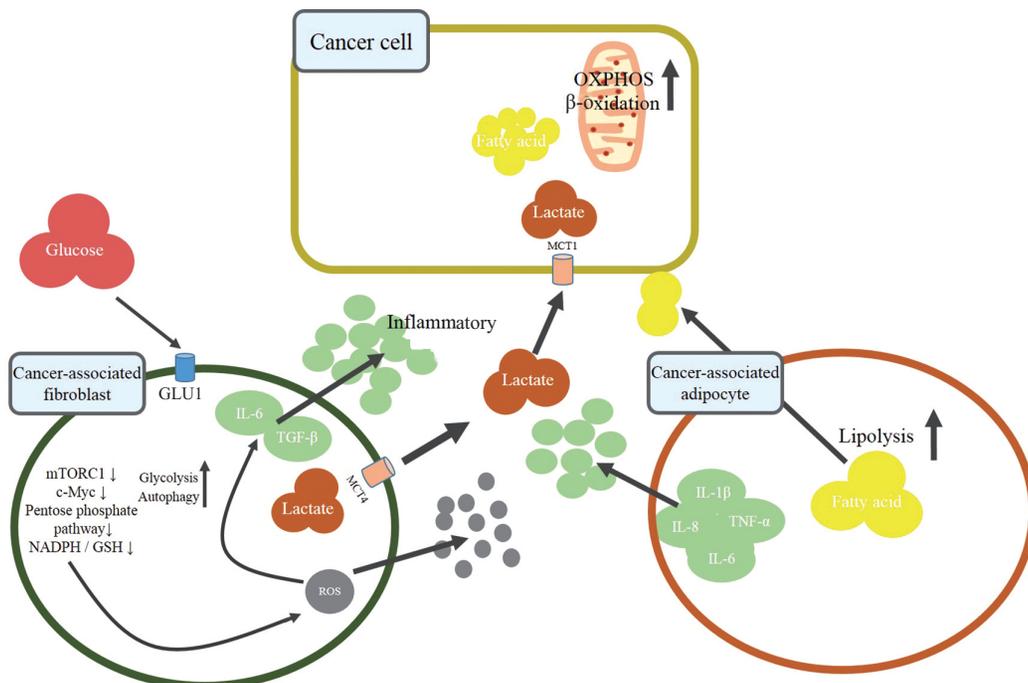
发生去脂化,并下调脂肪标志性分子的表达,上调基质金属蛋白酶-11(matrix metalloproteinases-11, MMP-11)、炎症因子IL-6的分泌,从而促进肿瘤侵袭^[55]。卵巢癌的转移超过80%发生在含有丰富脂肪细胞的网膜。卵巢癌细胞与脂肪细胞共培养后,脂肪细胞分解代谢活性增强,产生游离的脂肪酸;肿瘤细胞吸收脂肪细胞排放的脂肪酸并通过脂肪酸 β -氧化产生ATP,说明网膜中丰富的脂肪细胞可以为卵巢癌的转移提供游离的脂肪酸,为卵巢癌制造充足的能量^[29]。脂肪细胞分泌携带脂肪酸氧化相关酶的外泌体,被黑色素瘤吸收后可上调胞内的脂肪酸氧化水平,促进肿瘤恶性进展^[56]。这些结果表明,脂肪细胞可以通过维持促瘤的炎症环境、提供能源来促进肿瘤的侵袭及转移(图2)。

2.1.3 免疫细胞的代谢异常 免疫细胞是除CAF外的肿瘤基质的主要细胞群,对肿瘤发展及肿瘤治疗有重要影响。代谢调控对T细胞、抗原提呈细胞、巨噬细胞等免疫细胞正常功能的维持及定向分化有重要作用^[57]。

例如,幼稚T细胞向Th1、Th2、Th17及CD8⁺T

细胞的分化过程中需要mTOR通路及糖酵解途径的激活^[56-57]。树突状细胞(dendritic cell, DC)的激活也需要mTORC1通路及糖代谢的维持,抑制mTORC1通路可抑制DC的激活,IL-6、IL-10的分泌及抗原提呈功能^[57,59]。巨噬细胞有两种不同的极化类型,经典活化M1型及选择活化M2型,除了细胞因子表达谱不同外,并在炎症、抗肿瘤免疫等活动中发挥不同作用,代谢特点也不相同: M1型倾向于糖酵解, M2型则具有更强的脂肪酸摄取能力和更高的脂肪酸 β -氧化水平^[60]。

鉴于代谢对免疫细胞功能维持及分化有重要的调控作用,肿瘤可通过代谢调控抑制免疫细胞功能,实现免疫逃逸。肿瘤活跃的糖酵解及不良的血运使微环境中堆积大量乳酸,形成酸性微环境干扰抗肿瘤免疫功能^[61-62]。微环境中高水平的乳酸可以抑制CD8⁺T细胞表面排放乳酸的单羧酸转运子MCT1,导致胞内乳酸堆积,抑制细胞增殖及细胞因子的产生,造成细胞毒性功能障碍^[60]。微环境内高乳酸同样也可以导致DC胞内的乳酸堆积并影响其功能。除此以外,酸性微环境还可以促进调节性T细



肿瘤微环境中的成纤维细胞及脂肪细胞可分泌各种因子,从而维持肿瘤的炎症微环境。肿瘤相关成纤维细胞中的糖酵解、自噬反应及肿瘤相关脂肪细胞分解反应产生的乳酸、脂肪酸等物质可被肿瘤摄取并通过氧化磷酸化途径、 β -氧化等途径产生ATP。

Fibroblasts and adipocytes in tumor microenvironment secrete cytokines to maintain pro-tumorigenic inflammatory environment. Nutrients like lactates, fatty acids produced from fibroblast glycolysis or autophagy, adipocytes catabolism, could be absorbed by tumor and oxidize via oxidative phosphorylation or β -oxidation.

图2 肿瘤微环境中的细胞维持肿瘤的炎症微环境并提供能源

Fig.2 Inflammatory factors and nutrients provided by cells in microenvironment for tumor

胞(Tregs)的积累, 促使肿瘤相关巨噬细胞向M2型极化, 使机体抗肿瘤免疫能力下降^[62]。

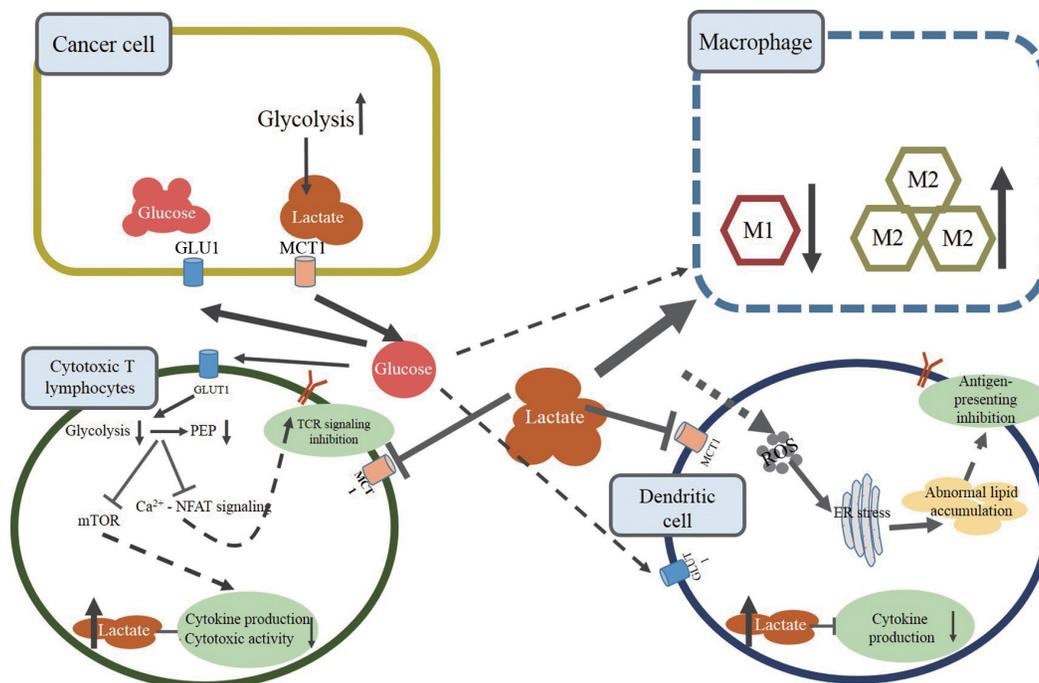
T细胞的激活需要充足的葡萄糖及糖酵解途径的支持。肿瘤组织中细胞的旺盛生长消耗大量的葡萄糖导致微环境中葡萄糖的缺乏, 使CD8⁺T细胞的糖酵解活性被抑制, 一方面使CD8⁺T细胞产生细胞因子的能力下降, 另一方面通过抑制Ca²⁺-NFAT(nuclear factor of activated T cells)信号通路影响T细胞受体信号通路及T细胞的激活^[63-64](图3)。

肿瘤内部的DC常因内质网压力及脂质代谢紊乱导致抗原提呈能力减弱。有研究用卵巢癌细胞的培养条件培养基培养骨髓来源的DC, 证实卵巢癌的生长环境可激活DC内质网压力反应并导致脂质代谢紊乱。抗氧化剂可逆转肿瘤微环境导致的DC内质网压力反应及脂类过氧化, 使DC重新获得对T细胞的激活和抗原提呈能力^[65]。

2.2 肿瘤恶液质中机体的代谢变化

受肿瘤细胞及全身系统炎症的影响, 肿瘤患者

机体的整体代谢发生改变, 营养摄入不足而能量消耗增加, 导致营养不良等问题。部分患者出现厌食、骨骼肌和脂肪组织大量消耗、体重减轻等一系列现象, 且无法在营养支持治疗下完全逆转。临床上将此综合征称为肿瘤恶病质。肿瘤恶病质在肿瘤发生早期已可出现, 在晚期高发, 对患者的化疗预后及生存期有不良影响, 20%肿瘤病人直接死于肿瘤恶病质带来的代谢紊乱, 是肿瘤常见的致死原因。肿瘤恶病质是肿瘤对机体一系列代谢影响的最终结果, 包括肿瘤与肝、骨骼肌等多个器官以及脂肪组织之间的相互作用。目前认为, 炎症因子及肿瘤细胞释放的因子激活的各种分解反应在其中起到重要作用。IL-1、IL-6、TNF- α (tumor necrosis factor- α)等因子激活的NF- κ B(nuclear transcription factor- κ B)通路可通过泛素/蛋白酶体途径促进肌肉组织的蛋白质降解, 导致骨骼肌消耗。白色脂肪组织在激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive lipase, HSL)、甘油三酯脂肪酶(adipocyte triglyceride lipase, ATGL)作用下



CTL细胞、树突状细胞及M1型巨噬细胞的激活及分化均需要糖代谢的支持。肿瘤细胞高速的糖酵解造成微环境中葡萄糖的缺乏及堆积大量的乳酸, 导致CTL细胞、树突状细胞内乳酸的堆积及糖代谢障碍, 对细胞因子的产生及细胞毒性, 抗原提呈等功能造成影响, 使巨噬细胞M1/M2型比例下调。除此之外, 肿瘤微环境还可导致树突状细胞内活性氧的堆积, 导致内质网压力及脂质异常堆积, 影响其抗原提呈功能。Glucose metabolism is needed for function maintenance of CTLs, dendritic cells and macrophagys. Tumor glycolysis leads to large amount of lactate accumulation and glucose deficiency in microenviroment, therefore suppressing cytokine production, cytotoxicity and antigen presentation of immune cells, decreasing M1/M2 macrophages ratio. In dendritic cell, ER stress response and accumulation of peroxidized lipids, which eventually lead to antigen-presenting inhibition could be induced by tumor microenviroment via ROS.

图3 肿瘤代谢对免疫系统的影响(根据参考文献[63-64]修改)

Fig.3 The influences of tumor metabolism on immune system (modified from references [63-64])

表1 被批准用于临床的靶向代谢的抗癌药

Table 1 Metabolism-targeting drugs approved for cancer therapy

合成方式 Synthesis mode	药物 Agent	代谢靶点 Metabolic Target	机制 Mechanism
Nucleic acid synthesis	Methotrexate	Folate metabolism	Dihydrofolate reductase inhibitor, competing for the folate binding site of the enzyme
	Aminopterin	Folate metabolism	Dihydrofolate reductase inhibitor, competing for the folate binding site of the enzyme
	Pemetrexed	Folate metabolism	Inhibiting thymidylate synthase, dihydrofolate reductase and glycinamide ribonucleotide formyltransferase
	Gemcitabine	Nucleotide incorporation	Nucleoside analog
	Fludarabine	Nucleotide incorporation	Purine analog, interfering with DNA synthesis
	6-Mercaptopurine	Purine metabolism	Purine analog, interfering with DNA synthesis
	5-Fluorouracil	Thymidine synthesis	Pyrimidine analog, interfering with DNA synthesis
Amino acid metabolism/ protein synthesis	L-asparaginase	Asparagine metabolism	Catalyzes the hydrolysis of asparagine to aspartic acid

发生脂肪分解,或在IL-6及肿瘤细胞释放的甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid-hormone-related protein, PTHRP)的作用下向富含线粒体的褐色脂肪组织转化,增加机体在静息状态下的能量消耗。机体中蛋白质及脂质分解代谢的增多,使得血浆中氨基酸、脂肪酸、丙三醇、甘油三酯等物质含量上升。这些小分子代谢物可通过肝脏糖异生途径为肿瘤提供葡萄糖,或直接被肿瘤组织利用,实现肿瘤对机体营养的“剥削”。然而,目前对肿瘤恶病质的详细机制及如何有效治疗尚未完全清楚,需要进一步的研究^[66-67]。

3 肿瘤代谢对临床治疗的影响

近几年来,代谢与肿瘤的发生、发展之间的关联成为了肿瘤研究的热点,以代谢为靶点的肿瘤治疗方式也引起了研究者的兴趣。单独靶向代谢,或与其他抗肿瘤疗法联合的治疗方式在动物肿瘤模型中均取得了一定抑瘤效果,也有靶向代谢的化合物被批准用于临床,如抑制核酸合成的甲氨蝶呤、氟尿嘧啶,抑制天冬酰胺通路的L-天冬酰胺酶等(表1)。Heiden等^[68]对目前处于临床前试验及临床试验阶段的肿瘤代谢靶点进行了详细的总结。基于人体体液的代谢组学研究还可为肿瘤临床诊断及预后提供依据^[6,69]。

非靶向代谢的肿瘤治疗亦受肿瘤灵活多变的代谢调控的影响。抗血管新生药物如舒尼替尼、索拉非尼等常用于肿瘤临床治疗。Robertson-Tess等^[33]建立了一个数学模型模拟肿瘤在发展过程中及治疗条件下的代谢变化。在他们的模型中,肿瘤细胞在

发展初期拥有与正常细胞相似的代谢模式,由于肿瘤缺乏良好的血管系统,随着肿瘤体积的增长,血管对组织的氧气及营养供应逐渐减少,肿瘤部分区域的细胞在低氧及营养缺乏的诱导下获得耐酸耐饥饿等特性并累积酸性物质,导致局部pH值降低,促进肿瘤侵袭。抗肿瘤血管新生虽可以切断肿瘤的能量供应,但同时也导致这些对低pH值及低氧具有适应能力的细胞增殖。相比之下,在肿瘤早期抑制pH值的降低则可减缓肿瘤侵袭。Sounni等^[70]通过实验证实,肿瘤可以上调糖酵解以抵抗苏尼替尼导致的血运不良,并在停药后进行活跃的TCA及脂质反应,导致复发。肿瘤代谢调控的灵活性及异质性也限制了靶向肿瘤代谢的治疗效果。黑色素瘤即使在糖酵解及线粒体有氧呼吸的共同抑制下依旧能激活替补的代谢通路以维持生长^[13]。黑色素瘤中存在高表达线粒体转录共激活因子1- α (peroxisome proliferators activated receptor gamma co-activator 1-alpha, PGC1- α)的亚群。与低表达PGC1- α 的黑色素瘤相比,高表达PGC1- α 的黑色素瘤细胞对萘茂酰胺、异硫氰酸苯乙酯等通过诱导活性氧介导肿瘤凋亡的药物具有更强的耐受能力。另一项针对黑色素瘤的研究发现,黑色素瘤中对化疗不敏感的组蛋白脱甲基酶高表达亚群同样具有较高的线粒体呼吸链活性,抑制线粒体有氧呼吸链可有效抑制该群体的耐药性^[71]。

4 结语与展望

肿瘤在发生、发展过程中复杂的代谢变化随

着代谢组学技术及影像学检测技术的发展而日渐清晰, 肿瘤代谢的研究方向也从单一的糖酵解逐渐走向与肿瘤微环境、肿瘤异质性、临床诊断等领域的结合。代谢调控不仅是肿瘤生长的基础活动, 还是肿瘤突破生长屏障的有力武器。肿瘤灵活复杂的代谢方式, 除了能促使肿瘤适应不同的微环境, 还可促进炎症因子的分泌, 抑制微环境中免疫细胞的功能, 干扰机体正常代谢, 为肿瘤细胞恶性进展营造环境。

目前的研究揭示了代谢调控在肿瘤临床诊断、预后及治疗中的意义, 也提出了许多需要警惕的问题。肿瘤的代谢调控具有灵活性及异质性, 抑制单一的代谢通路有可能导致代偿性代谢通路的激活、或对抑制不敏感亚群的增殖, 导致治疗失效。除此以外, 肿瘤细胞与正常细胞拥有相同的代谢通路, 很难在不影响普通细胞的情况下对肿瘤代谢进行干预。因此, 靶向代谢的肿瘤治疗仍存在诸多瓶颈, 在肿瘤代谢调控这一领域里, 仍有许多问题需要我们去解决。

参考文献 (References)

- de Berardinis RJ, Thompson CB. Cellular metabolism and disease: What do metabolic outliers teach us? *Cell* 2012; 148(6): 1132-44.
- Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: Cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* 2008; 13(6): 472-82.
- Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol* 1927; 8(6): 519-30.
- Hensley CT, Faubert B, Yuan Q, Lev-Cohain N, Jin E, Kim J, *et al.* Metabolic heterogeneity in human lung tumors. *Cell* 2016; 164(4): 681-94.
- Chinnaiyan P, Kensicki E, Bloom G, Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, *et al.* The metabolomic signature of malignant glioma reflects accelerated anabolic metabolism. *Cancer Res* 2012; 72(22): 5878-88.
- Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, Khan AP, Cao Q, Yu J, *et al.* Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature* 2009; 457(7231): 910-4.
- Hakimi AA, Reznik E, Lee C, Creighton CJ, Brannon AR, Luna A, *et al.* An integrated metabolic atlas of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2016; 29(1): 104-16.
- Mashimo T, Pichumani K, Vemireddy V, Hatanpaa KJ, Singh DK, Sirasanagandla S, *et al.* Acetate is a bioenergetic substrate for human glioblastoma and brain metastases. *Cell* 2014; 159(7): 1603-14.
- Comerford SA, Huang Z, Du X, Wang Y, Cai L, Witkiewicz AK, *et al.* Acetate dependence of tumors. *Cell* 2014; 159(7): 1591-602.
- Schug ZT, Peck B, Jones DT, Zhang Q, Grosskurth S, Alam IS, *et al.* Acetyl-CoA synthetase 2 promotes acetate utilization and maintains cancer cell growth under metabolic stress. *Cancer Cell* 2015; 27(1): 57-71.
- Kamphorst JJ, Nofal M, Commisso C, Hackett SR, Lu W, Grabocka E, *et al.* Human pancreatic cancer tumors are nutrient poor and tumor cells actively scavenge extracellular protein. *Cancer Res* 2015; 75(3): 544-53.
- de Berardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The biology of cancer: Metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab* 2008; 7(1): 11-20.
- Lunt SY, Vander HM. Aerobic glycolysis: Meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011; 27: 441-64.
- Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer* 2004; 4(11): 891-9.
- de Berardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, Nissim I, Yudkoff M, Wehrli S, *et al.* Beyond aerobic glycolysis: Transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(49): 19345-50.
- de Berardinis RJ, Cheng T. Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. *Oncogene* 2010; 29(3): 313-24.
- Currie E, Schulze A, Zechner R, Walther TC, Farese Jr RV. Cellular fatty acid metabolism and cancer. *Cell Metab* 2013; 18(2): 153-61.
- Shanware NP, Bray K, Abraham RT. The PI3K, metabolic, and autophagy networks: Interactive partners in cellular health and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013; 53: 89-106.
- Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol* 2011; 13(9): 1016-23.
- Cheong H, Klionsky DJ. mTORC1 maintains metabolic balance. *Cell Res* 2015; 25(10): 1085-6.
- Lamming DW, Sabatini DM. A central role for mTOR in lipid homeostasis. *Cell Metab* 2013; 18(4): 465-9.
- Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Review blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: A review. *Cancer Res* 1989; 49(23): 6449-65.
- Galluzzi L, Pietrocola F, Levine B, Kroemer G. Metabolic control of autophagy. *Cell* 2014; 159(6): 1263-76.
- de Nicola GM, Cantley LC. Cancer's fuel choice: New flavors for a picky eater. *Mol Cell* 2015; 60(4): 514-23.
- Bonuccelli G, Tsirigou A, Whitaker-Menezes D, Pavlides S, Pestell RG, Chiavarina B, *et al.* Ketones and lactate "fuel" tumor growth and metastasis. *Cell Cycle* 2014; 9(17): 3506-14.
- Rosignol R, Gilkerson R, Aggeler R, Yamagata K, Remington SJ, Capaldi RA. Energy substrate modulates mitochondrial structure and oxidative capacity in cancer cells. *Cancer Res* 2004; 64(3): 985-93.
- Kamphorst JJ, Cross JR, Fan J, de Stanchina E, Mathew R, White EP, *et al.* Hypoxic and Ras-transformed cells support growth by scavenging unsaturated fatty acids from lysophospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(22): 8882-7.
- Loo JM, Scherl A, Nguyen A, Man FY, Weinberg E, Zeng Z, *et al.* Extracellular metabolic energetics can promote cancer progression. *Cell* 2015; 160(3): 393-406.
- Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR, *et al.* Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med*

- 2011; 17(11): 1498-503.
- 30 Caiado F, Silva-Santos B, Norell H. Intra-tumour heterogeneity-going beyond genetics. *Febs J* 2016; 283(12): 2245-58.
- 31 Almendro V, Marusyk A, Polyak K. Cellular heterogeneity and molecular evolution in cancer. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 277-302.
- 32 Xue M, Wei W, Su Y, Kim J, Shin YS, Mai WX, *et al.* Chemical methods for the simultaneous quantitation of metabolites and proteins from single cells. *J Am Chem Soc* 2015; 137(12): 4066-9.
- 33 Robertson-Tessi M, Gillies RJ, Gatenby RA, Anderson AR. Impact of metabolic heterogeneity on tumor growth, invasion, and treatment outcomes. *Cancer Res* 2015; 75(8): 1567-79.
- 34 Smolková K, Plecítá-Hlavatá L, Bellance N, Benard G, Rossignol R, Ježek P. Waves of gene regulation suppress and then restore oxidative phosphorylation in cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43(7): 950-68.
- 35 Caro P, Kishan AU, Norberg E, Stanley IA, Chapuy B, Ficarro SB, *et al.* Metabolic signatures uncover distinct targets in molecular subsets of diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell* 2012; 22(4): 547-60.
- 36 Flavahan WA, Wu Q, Hitomi M, Rahim N, Kim Y, Sloan AE, *et al.* Brain tumor initiating cells adapt to restricted nutrition through preferential glucose uptake. *Nat Neurosci* 2013; 16(10): 1373-82.
- 37 Yuneva MO, Fan TW, Allen TD, Higashi RM, Ferraris DV, Tsukamoto T, *et al.* The metabolic profile of tumors depends on both the responsible genetic lesion and tissue type. *Cell Metab* 2012; 15(2): 157-70.
- 38 Caron A, Richard D, Laplante M. Tumor stroma and regulation of cancer development. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2006; 1: 119-50.
- 39 Bissell MJ, Radisky D. Putting tumours in context. *Nat Rev* 2001; 1(1): 46-54.
- 40 Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012; 21(3): 309-22.
- 41 Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(5): 392-401.
- 42 Erez N, Truitt M, Olson P, Arron ST, Hanahan D. Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF-kappaB-dependent manner. *Cancer Cell* 2010; 17(2): 135-47.
- 43 Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, Flomenberg N, Witkiewicz AK, Frank PG, *et al.* The reverse warburg effect: Aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle* 2009; 8(23): 3984-4001.
- 44 Zhang D, Wang Y, Shi Z, Liu J, Sun P, Hou X, *et al.* Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts by IDH3 α downregulation. *Cell Rep* 2015; 10(8): 1335-48.
- 45 Chaudhri VK, Salzler GG, Dick SA, Buckman MS, Sordella R, Karoly ED, *et al.* Metabolic alterations in lung cancer-associated fibroblasts correlated with increased glycolytic metabolism of the tumor. *Mol Cancer Res* 2013; 11(6): 579-92.
- 46 Guido C, Whitaker-Menezes D, Capparelli C, Balliet R, Lin Z, Pestell RG, *et al.* Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts by TGF- β drives tumor growth: Connecting TGF- β signaling with “warburg-like” cancer metabolism and L-lactate production. *Cell Cycle* 2012; 11(16): 3019-35.
- 47 Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(8): 455-65.
- 48 Martinez-Outschoorn UE, Balliet RM, Rivadeneira DB, Chiavarina B, Pavlides S, Wang C, *et al.* Oxidative stress in cancer associated fibroblasts drives tumor-stroma co-evolution. *Cell Cycle* 2010; 9(16): 3256-76.
- 49 Capparelli C, Guido C, Whitaker-Menezes D, Bonuccelli G, Balliet R, Pestell TG, *et al.* Autophagy and senescence in cancer-associated fibroblasts metabolically supports tumor growth and metastasis via glycolysis and ketone production. *Cell Cycle* 2012; 11(12): 2285-302.
- 50 Fiaschi T, Marini A, Giannoni E, Taddei ML, Gandellini P, De Donatis A, *et al.* Reciprocal metabolic reprogramming through lactate shuttle coordinately influences tumor-stroma interplay. *Cancer Res* 2012; 72(19): 5130-40.
- 51 Valencia T, Kim JY, Abu-Baker S, Moscat-Pardos J, Ahn CS, Reina-Campos M, *et al.* Metabolic reprogramming of stromal fibroblasts through p62-mTORC1 signaling promotes inflammation and tumorigenesis. *Cancer Cell* 2014; 26(1): 121-35.
- 52 Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(8): 455-65.
- 53 Liu Y, Metzinger MN, Lewellen KA, Cripps SN, Carey KD, Harper EI, *et al.* Obesity contributes to ovarian cancer metastatic success through increased lipogenesis, enhanced vascularity, and decreased infiltration of M1 macrophages. *Cancer Res* 2015; 75(23): 5046-57.
- 54 Park J, Euhus DM, Scherer PE. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocr Rev* 2011; 32(4): 550-70.
- 55 Dirat B, Bochet L, Dabek M, Daviaud D, Dauvillier S, Majed B, *et al.* Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res* 2011; 71(7): 2455-65.
- 56 Lazar I, Clement E, Dauvillier S, Milhas D, Ducoux-Petit M, Le Gonidec S, *et al.* Adipocyte exosomes promote melanoma aggressiveness through fatty acid oxidation: A novel mechanism linking obesity and cancer. *Cancer Res* 2016; 76(14): 4051-7.
- 57 Ganeshan K, Chawla A. Metabolic regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2014; 32: 609-34.
- 58 MacIver NJ, Michalek RD, Rathmell JC. Metabolic regulation of T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 2013; 31: 259-83.
- 59 Dong H, Bullock TNJ. Metabolic influences that regulate dendritic cell function in tumors. *Front Immunol* 2014; 30(5): 24.
- 60 Biswas SK, Mantovani A. Orchestration of metabolism by macrophages. *Cell Metab* 2012; 15(4): 432-37.
- 61 Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, *et al.* Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* 2007; 109(9): 3812-9.
- 62 Colegio OR, Chu N, Szabo AL, Chu T, Rhebergen AM, Jairam V, *et al.* Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature* 2014; 513(7519): 559-63.
- 63 Chang C, Qiu J, O Sullivan D, Buck MD, Noguchi T, Curtis JD, *et al.* Metabolic competition in the tumor microenvironment is a

- driver of cancer progression. *Cell* 2015; 162(6): 1229-41.
- 64 Ho P, Bihuniak JD, Macintyre AN, Staron M, Liu X, Amezquita R, *et al.* Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses. *Cell* 2015; 162(6): 1217-28.
- 65 Cubillos-Ruiz JR, Silberman PC, Rutkowski MR, Chopra S, Perales-Puchalt A, Song M, *et al.* ER stress sensor XBP1 controls anti-tumor immunity by disrupting dendritic cell homeostasis. *Cell* 2015; 161(7): 1527-38.
- 66 Porporato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis* 2016; 22(5): e200.
- 67 Tsoli M, Robertson G. Cancer cachexia: Malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24(4): 174-83.
- 68 Bobrovnikova-Marjon E, Hurov JB. Targeting metabolic changes in cancer: Novel therapeutic approaches. *Annu Rev Med* 2014; 65: 157-70.
- 69 Mayers JR, Wu C, Clish CB, Kraft P, Torrence ME, Fiske BP, *et al.* Elevation of circulating branched-chain amino acids is an early event in human pancreatic adenocarcinoma development. *Nat Med* 2014; 20(10): 1193-8.
- 70 Sounni NE, Cimino J, Blacher S, Primac I, Truong A, Mazzucchelli G, *et al.* Blocking lipid synthesis overcomes tumor regrowth and metastasis after antiangiogenic therapy withdrawal. *Cell Metab* 2014; 20(2): 280-94.
- 71 Roesch A, Vultur A, Bogeski I, Wang H, Zimmermann KM, Speicher D, *et al.* Overcoming intrinsic multidrug resistance in melanoma by blocking the mitochondrial respiratory chain of slow-cycling JARID1B high cells. *Cancer Cell* 2013; 23(6): 811-25.