

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240832

中药活性成分调控糖代谢抗胆管癌的分子机制

赵方言^{1a}, 李 珊^{1b}, 王祥麒², 尹 怡²

1 河南中医药大学 a. 第三临床医学院, b. 医学院, 郑州 450046

2 河南中医药大学第三附属医院肿瘤科, 郑州 450046

通信作者: 王祥麒, wangxiangqi777@163.com (ORCID: 0009-0000-9120-1702)

摘要: 胆管癌是一种高度异质性的肿瘤,其发病隐匿、病情凶险、恶性程度高、预后极差。葡萄糖是胆管癌增殖和转移的主要能量来源,胆管癌细胞在快速增殖过程中其糖代谢途径会被重新编辑,产生大量能量以满足自身需求。中医药在胆管癌治疗中具有独特优势,中药活性成分已被证明可以通过调控糖代谢抑制胆管癌的发生和发展。本文对胆管癌中的糖代谢特点和中药活性成分调控糖代谢抗胆管癌进行综述,为胆管癌的治疗提供新思路。

关键词: 胆管肿瘤; 碳水化合物代谢; 中药; 药理作用分子作用机制(中药)

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题(2023ZY2110); 河南省高等学校青年骨干教师资助项目(2021GGJS084)

Molecular mechanism of traditional Chinese medicine active components in regulating glucose metabolism against cholangiocarcinoma

ZHAO Fangyan^{1a}, LI Shan^{1b}, WANG Xiangqi², YIN Yi². (1. a. The Third Clinical Medical College, b. School of Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Department of Oncology, The Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Corresponding author: WANG Xiangqi, wangxiangqi777@163.com (ORCID: 0009-0000-9120-1702)

Abstract: Cholangiocarcinoma is a highly heterogeneous tumor with an insidious onset, severe conditions, a high degree of malignancy, and an extremely poor prognosis. Glucose is a major energy source for the proliferation and metastasis of cholangiocarcinoma, and the glucose metabolism pathway of cholangiocarcinoma cells will be re-edited in the process of rapid proliferation to produce a large amount of energy for their own needs. Traditional Chinese medicine has unique advantages in the treatment of cholangiocarcinoma, and studies have shown that the active components of traditional Chinese medicine can inhibit the development and progression of cholangiocarcinoma by regulating glucose metabolism. This article reviews the characteristics of glucose metabolism in cholangiocarcinoma and the role of the active components of traditional Chinese medicine in regulating glucose metabolism against cholangiocarcinoma, in order to provide new ideas for the treatment of cholangiocarcinoma.

Key words: Bile Duct Neoplasms; Carbohydrate Metabolism; Traditional Chinese Drugs; Molecular Mechanisms of Pharmacological Action (TCD)

Research funding: The Special Project for Scientific Research on Traditional Chinese Medicine in Henan Province (2023ZY2110); The Training Program for Young Scholars in Universities of Henan Province (2021GGJS084)

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤,近年来其发病率呈明显上升趋势^[1-2]。CCA可分为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、肝门周围胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma,

pCCA)和远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma, dCCA)^[3]。CCA发病早期无明显症状,病程进展较快,大多数患者在确诊时已失去手术切除的机会,即使能够手术切除,术后5年生存率仅为20%~40%^[4],且术后复发率较高。

中晚期 CCA 放化疗疗效较差^[5-7]。

糖代谢是机体的三大基础代谢之一,其主要包括葡萄糖转运、糖酵解、三羧酸循环、磷酸戊糖途径、糖异生以及糖原的合成与分解等。目前,多项研究发现 CCA 的发生发展过程中常出现糖代谢失调,抑制糖代谢的相关酶可以抑制肿瘤细胞的生长^[8]。中医药在治疗恶性肿瘤方面具有不可替代的作用,特别是在缓解癌症疼痛,预防复发转移,减少副作用及提升免疫力等方面具有独特优势^[9-10]。中药活性成分可调控肿瘤糖代谢,具有一定的抗肿瘤作用^[11-13]。本文综述了 CCA 的糖代谢特点和中药活性成分调控糖代谢抗 CCA 的分子机制,以期找到更为有效的 CCA 治疗方法。

1 CCA 的糖代谢特点

1.1 葡萄糖转运 肿瘤细胞增殖速度过快会造成血供不足,因此需要摄入大量葡萄糖来获取能量。葡萄糖吸收入血后,通过葡萄糖转运蛋白(glucose transporters, GLUT)进入细胞,参与细胞的能量代谢过程。GLUT 是分布在细胞膜上的跨膜蛋白,目前共发现 GLUT 的 14 个家族成员,根据其序列相似性可分为三类:Ⅰ类(GLUT1、2、3、4、14),Ⅱ类(GLUT5、7、9、11),Ⅲ类(GLUT6、8、10、12、13/HMIT)^[14]。Paudyal 等^[15]检测了 26 例 CCA 患者的肿瘤组织中 GLUT1 ~ GLUT5 和己糖激酶 2(hexokinase II, HK II)的表达。GLUT1 主要集中在肿瘤细胞的细胞膜上,但在细胞质和坏死区周围的肿瘤细胞中也有些, GLUT2 主要集中在细胞质中,而 GLUT3 在细胞质中的表达低于 GLUT1 和 GLUT2,在所有组织中均未检测到 GLUT4 和 GLUT5 的表达。PET 显示 2-氟 18-2-脱氧葡萄糖的摄取与 GLUT1 和 HK II 的表达之间存在显著的正相关关系,但与其他 GLUT 无关,表明 GLUT1 和 HK II 在快速生长的 CCA 肿瘤细胞中转运葡萄糖作为能量来源。此外,在 ICC 中,坏死区附近常观察到 GLUT1 的膜性表达,使用 GLUT1 siRNA 抑制 GLUT1 时,ICC 细胞的迁移和侵袭能力均下降,表明 GLUT1 在 ICC 细胞的侵袭行为中发挥重要作用。而 GLUT2 通常在肝门周围、非肿块型(导管周围浸润型和导管内生型)CCA 以及高级别的胆道上皮内瘤变中高表达。因此, GLUT2 可能与大胆管的癌变有关,有助于从非典型胆管中识别高级别胆道上皮内瘤变^[16]。

1.2 糖酵解 机体在无氧或乏氧的条件下,主要通过糖酵解方式产生腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)。肿瘤细胞在快速增殖过程中需要大量的营养,导

致肿瘤细胞的代谢重编程。19 世纪初,德国科学家 Otto Warburg 发现,即使是在氧气充足的情况下,肿瘤细胞也会优先选择糖酵解而不是三羧酸循环获取能量,即“Warburg Effect”。当肿瘤的糖酵解途径被抑制时,肿瘤细胞不仅生长增殖缓慢,甚至还会坏死或凋亡^[17],说明抑制糖酵解途径中相关酶的表达可以抑制肿瘤的生长。HK 是催化糖酵解途径中第一步反应的关键酶,将葡萄糖磷酸化为葡糖-6-磷酸。其有 HK I ~ HK IV 四种亚型,在多种恶性肿瘤中常观察到 HK II 的异常表达。在 CCA 仓鼠模型和患者的肿瘤组织中均观察到 HK II 的高表达;而使用 siRNA 或氯尼达明抑制 HK II 的表达时,CCA 细胞的生长、侵袭和迁移均受到抑制^[18]。丙酮酸激酶(pyruvate kinase isozymes, PK)催化磷酸烯醇式丙酮酸和二磷酸腺苷反应生成丙酮酸和 ATP,有 L 型、R 型、M1 型和 M2 型四种同工酶。在癌变的过程中,PKM2 的表达逐渐增加并取代 PKM1/L/R 型^[19]。在 ICC 患者的肿瘤组织中观察到 PKM2 的高表达,其表达水平与患者的总生存期密切相关。敲除 PKM2 后,ICC 细胞的侵袭、增殖和迁移均受到明显抑制^[20]。乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)催化丙酮酸生成乳酸这一糖酵解的关键过程。LDH 有 LDH-A 和 LDH-B 两个亚基。LDH-A 基因常在多种肿瘤中异常表达,且与肿瘤的恶性程度相关。在 ICC 中通常观察到 LDH-A 的高表达,抑制 LDH-A 的表达可明显抑制 ICC 的增殖^[21]。在 CCA 的仓鼠模型和患者的肿瘤组织中发现 LDH-A 表达越高其往往预后越差、生存期越短,提示 LDH-A 的表达可能是 CCA 患者预后不良的标志^[22]。

1.3 三羧酸循环和氧化磷酸化 线粒体是细胞能量代谢中心,在线粒体中发生的三羧酸循环是细胞获取能量的主要代谢方式,是多种代谢的连接枢纽,通过产生还原性辅酶 I 和还原型黄素二核苷酸与电子传递链,进而由氧化磷酸化生成 ATP。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是三羧酸循环中的关键酶,催化异柠檬酸转化为 α -酮戊二酸。IDH 有 IDH1 ~ IDH3 三种同工酶。在 ICC 中常观察到 IDH1 和 IDH2 的突变^[23]。IDH 突变可将 α -酮戊二酸转化成 2-羟基戊二酸,而致癌代谢物 2-羟基戊二酸将会促进肿瘤的发生。抑制 IDH1 的突变可延缓 ICC 的进展,然而,并不是所有的 ICC 患者都能从中受益,那些获得益处的患者通常表现为疾病的稳定,而不是肿瘤的显著消退^[24]。与野生型 IDH2 相比, R172 和 R140 位点突变导致 IDH2 活性、活性氧和乳酸水平降低,葡萄糖和 ATP 水平升高,表明突变型 IDH2 增加

了细胞对线粒体氧化磷酸化的依赖性,并降低了缺氧条件下的糖酵解^[25]。

生理条件下,氧化磷酸化以ATP形式产生95%以上的细胞能量。尽管氧化磷酸化产能效率较高,但大多数肿瘤细胞都优先通过糖酵解产能。最近的研究^[26-27]发现,肿瘤细胞线粒体中的氧化磷酸化是一种降低CCA发展和化疗耐药性的新靶点。由于线粒体氧化磷酸化,CCA 3D细胞模型中线粒体膜电位和线粒体质量均升高,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator activated receptor- γ co-activator-1 α , PGC-1 α)表达明显升高。使用二甲双胍或沉默PGC-1 α 后,线粒体质量受到了损害,抑制了肿瘤细胞的生长^[28]。

1.4 磷酸戊糖途径 磷酸戊糖途径是葡萄糖氧化分解的一种方式,从葡萄糖-6-磷酸开始,可分为两个阶段。第一阶段为6-磷酸葡萄糖脱氢脱羧,转化成核酮糖-5-磷酸、CO₂以及还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)。此过程为氧化阶段,包括三个不可逆反应,主要受到6-磷酸葡萄糖脱氢酶(glucose 6-phosphate dehydrogenase, G6PD)的调节;第二阶段是核酮糖-5-磷酸经过一系列转酮、转醛反应,最终生成3-磷酸甘油醛和6-磷酸果糖,重新进入糖酵解途径进行代谢。此过程为非氧化阶段,主要受到转酮醇酶和转醛醇酶的催化。磷酸戊糖途径不仅与细胞的生长增殖有关,还与肿瘤细胞产生耐药性有关。当磷酸戊糖途径增强时,G6PD的酶活性也会明显增强,将提高细胞内的抗氧化应激能力,从而使肿瘤细胞产生耐药性。抑制G6PD酶的活性将会增强肿瘤细胞对顺铂的敏感性,通过影响细胞内的氧化应激促使细胞凋亡^[29-30]。Qu等^[31]研究发现QBC939细胞中G6PD的表达及NADPH/NADP比率均高于正常细胞,使用自噬抑制剂氯喹阻断CCA细胞的自噬-溶酶体途径,抑制自噬和葡萄糖代谢的相互作用途径,增加细胞中羟自由基的产生,从而抑制磷酸戊糖途径,降低细胞抗氧化能力,使肿瘤细胞对顺铂的敏感性提高。

1.5 糖异生途径 糖异生是糖酵解的反向过程,是机体将非糖物质转化为葡萄糖或糖原的过程,以维持血糖稳定,满足组织对葡萄糖的需要。激活糖异生途径会破坏葡萄糖代谢重编程,致使肿瘤细胞能量失衡。果糖-1,6-二磷酸酶(fructose-1,6-diphosphatase, FBP)催化果糖-1,6-磷酸水解为果糖-6-磷酸和无机磷酸,是糖异生途径的限速酶。FBP1是FBP家族的重要成员,主要在肝脏、肌肉、脑和肠中表达,与肿瘤的发生、发展密切

相关。在CCA组织和细胞中均观察到FBP1的表达减少,当FBP1过表达时,明显抑制了CCA的发展,其机制与FBP1对Wnt/ β -连环蛋白信号通路的调控有关^[32]。

2 中药化合物调控糖代谢抗CCA

2.1 雷公藤内酯 雷公藤内酯是从中药雷公藤的根、花、叶或籽粒中提取的环氧二萜内酯,具有显著的抗癌、免疫抑制和抗炎作用等^[33]。研究^[34]发现,雷公藤内酯通过靶向蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,抑制HK I、HK II、PKM1、PKM2的活性和表达,从而影响糖酵解过程,导致葡萄糖消耗降低,乳酸和ATP的产生减少,从而实现对ICC的抑制作用。

2.2 紫草素 紫草素是从中药紫草根中分离出来的一种萘醌类药物,具有抗菌、抗炎、抗氧化作用。最新研究^[35]发现,紫草素作为一种特异性PKM2抑制剂,还在体内实验外显示显著的抗癌活性。在CCA细胞和组织中均可观察到PKM2的过度表达,而紫草素通过抑制PKM2的表达,抑制CCA细胞的生长、增殖和迁移,并诱导其凋亡^[36]。

2.3 淫羊藿素 淫羊藿素是中药淫羊藿的主要化学成分淫羊藿苷所含有的一种活性黄酮类成分,具有一定的抗肿瘤作用^[37]。淫羊藿素通过对AKT/mTOR信号通路的调控,使HK I、HK II、PKM1、PKM2的表达减少,降低葡萄糖摄取率及乳酸生成,减少能量供应,从而实现对ICC的抑制作用^[38]。

2.4 荷叶碱 荷叶碱是从莲科植物荷叶中分离出来的一种阿朴啡型生物碱,具有降脂、抗自由基和抗肿瘤作用^[39]。荷叶碱通过AKT/mTOR/起始因子4E结合蛋白1信号通路实现对HuCCCT1细胞糖酵解过程的调控,降低HIF-1 α 、HK II、PKM2的表达,减少葡萄糖消耗和乳酸生成,从而抑制HuCCCT1细胞的增殖^[40]。

2.5 葫芦素 葫芦素B是从葫芦科植物瓜蒂等中药中提取的一种四环三萜类化合物,具有抗菌、消炎、解热和抗癌等活性,对肿瘤、糖尿病等具有显著治疗效果^[41]。葫芦素B通过抑制AKT/mTOR信号通路,降低HK I、HK II、PKM1、PKM2的活性和表达,抑制糖酵解过程,降低葡萄糖摄取、乳酸和ATP生成,从而抑制ICC细胞的增殖^[42]。

2.6 柴胡皂苷D 柴胡皂苷是柴胡中的一种五环三萜类化合物,常见的有柴胡皂苷A/D/E/C。随着研究的不断深入,发现柴胡皂苷D在抗肿瘤及抗肿瘤药物的耐受性方面发挥重要作用^[43]。柴胡皂苷D通过调节多药耐

药性蛋白1(multidrug resistance protein 1, MRP1)、ABC亚家族G亚型蛋白2(ABC subfamily G, isoform 2 protein, ABCG2)、HK II和GLUT1的表达来抑制ICC细胞的药物外排和糖酵解,降低ABCG2和MRP1的表达,并影响ABCG2和MRP1的功能,进而增强吉西他滨的抗肿瘤作用,抑制CCA的增殖^[44]。

3 总结

糖代谢重编程是肿瘤的十大特征之一,有利于肿瘤生长、增殖、迁徙,以及在不利环境下生存,且与肿瘤的恶性程度和预后密切相关。在我国,中医药已被广泛用作肿瘤治疗的主流补充和替代疗法,对肿瘤患者有明显的益处。越来越多的证据表明,中医药可通过调节糖代谢发挥其抗癌作用,为改善CCA诊断、预后和治疗提供新的见解。但是,目前中医药通过糖代谢靶向CCA治疗还存在以下问题:中药化合物来源广泛,结构明确,疗效高,毒性小,其调控糖代谢抗CCA的相关研究较多,而中药复方以其多成分、多靶点的特点被临床广泛使用,但中药复方调控糖代谢抗CCA的研究还非常少;中医药调控糖酵解抗CCA的研究较多,其是否能够调控糖代谢的其他途径抗CCA尚不清楚;中医药调控糖代谢抗CCA的研究多以基础实验为主,缺乏系统的临床研究数据。因此,充分认识中医药调控糖代谢抗CCA的作用有利于寻找新的治疗靶点和开发新的药物,为CCA的治疗提供新策略。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 赵方言负责资料分析,论文撰写;尹怡检索文献,收集数据;李姍、王祥麒负责拟定写作思路,修改论文及最后定稿。

参考文献:

- [1] Chinese Chapter of International Hepato-Pancreato-Biliary Association; Hepatic Surgery Group, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: Surgical expert consensus[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(1): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.01.003.
国际肝胆胰学会中国分会, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 胆管癌诊断与治疗——外科专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(1): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.01.003.
- [2] BANALES JM, MARIN JGG, LAMARCA A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: The next horizon in mechanisms and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(9): 557-588. DOI: 10.1038/s41575-020-0310-z.
- [3] RIZVI S, KHAN SA, HALLEMEIER CL, et al. Cholangiocarcinoma—Evolving concepts and therapeutic strategies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15: 95-111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
- [4] BLECHACZ B, GORES GJ. Cholangiocarcinoma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Hepatology, 2008, 48(1): 308-321. DOI: 10.1002/hep.22310.
- [5] HOWELL M, VALLE JW. The role of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for cholangiocarcinoma[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015, 29(2): 333-343. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.03.001.
- [6] VALERO V 3rd, COSGROVE D, HERMAN JM, et al. Management of perihilar cholangiocarcinoma in the era of multimodal therapy[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 6(4): 481-495. DOI: 10.1586/egh.12.20.
- [7] GLAZER ES, LIU P, ABDALLA EK, et al. Neither neoadjuvant nor adjuvant therapy increases survival after biliary tract cancer resection with wide negative margins[J]. J Gastrointest Surg, 2012, 16(9): 1666-1671. DOI: 10.1007/s11605-012-1935-1.
- [8] RAGGI C, TADDEI ML, RAE C, et al. Metabolic reprogramming in cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2022, 77(3): 849-864. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.04.038.
- [9] CHEN XY, DONG Q, TIAN SD, et al. Comment on the clinical value of traditional Chinese medicine in the maintenance treatment of tumor[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2021, 44(9): 777-783. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2021.09.002.
陈信义, 董青, 田劭丹, 等. 恶性肿瘤中医药维持治疗临床价值与述评[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(9): 777-783. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2021.09.002.
- [10] CHEN HB, ZHOU HG, LI L, et al. Thoughts on the development of TCM oncology[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2019, 26(11): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2019.11.001.
陈海彬, 周红光, 李黎, 等. 中医肿瘤学科发展思考[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(11): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2019.11.001.
- [11] CHEN Y, JIANG Y, YANG H, et al. Research progress of anti-tumor traditional Chinese medicine ingredients regulating key enzymes of aerobic glycolysis pathway[J]. Chin J Oncol Prev Treat, 2020, 12(6): 705-709. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2020.06.20.
陈亚, 江圆, 杨浩, 等. 调控有氧糖酵解途径关键酶的抗肿瘤中药成分的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(6): 705-709. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2020.06.20.
- [12] LI XY, BIAN K. Research progress on intervention of Chinese material medical on cancer Warburg effect[J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai, 2017, 31(1): 87-99. DOI: 10.16306/j.1008-861x.2017.01.020.
李晓芸, 卞卡. 中药干预肿瘤Warburg效应的研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(1): 87-99. DOI: 10.16306/j.1008-861x.2017.01.020.
- [13] WU QX, SUN MY, XU B, et al. Research progress of Chinese medicine intervention on metabolism reprogramming for anti-tumor[J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2020, 34(2): 94-100. DOI: 10.16306/j.1008-861x.2020.02.017.
吴秋雪, 孙梦瑶, 许博, 等. 中药干预代谢重编程抗肿瘤研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(2): 94-100. DOI: 10.16306/j.1008-861x.2020.02.017.
- [14] ANCEY PB, CONTAT C, MEYLAN E. Glucose transporters in cancer - from tumor cells to the tumor microenvironment[J]. FEBS J, 2018, 285(16): 2926-2943. DOI: 10.1111/febs.14577.
- [15] PAUDYAL B, ORIUCHI N, PAUDYAL P, et al. Expression of glucose transporters and hexokinase II in cholangiocellular carcinoma compared using [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography[J]. Cancer Sci, 2008, 99(2): 260-266. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00683.x.
- [16] KUBO Y, AISHIMA S, TANAKA Y, et al. Different expression of glucose transporters in the progression of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Hum Pathol, 2014, 45(8): 1610-1617. DOI: 10.1016/j.hum-path.2014.03.008.
- [17] LI X, YU C, LUO YC, et al. Aldolase A enhances intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and invasion through promoting glycolysis[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(7): 1782-1794. DOI: 10.7150/ijbs.59068.
- [18] THAMRONGWARANGGOON U, SEUBWAI W, PHOONAK C, et al. Targeting hexokinase II as a possible therapy for cholangiocarcinoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 484(2): 409-415.

- DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.139.
- [19] 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. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.02.005.
- [20] QIAN Z, HU WD, LV Z, et al. PKM2 upregulation promotes malignancy and indicates poor prognosis for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(2): 162-173. DOI: 10.1016/j.clinre.2019.06.008.
- [21] YU YP, LIAO MQ, LIU RW, et al. Overexpression of lactate dehydrogenase-a in human intrahepatic cholangiocarcinoma: Its implication for treatment[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12(1): 78. DOI: 10.1186/1477-7819-12-78.
- [22] THONSRI U, SEUBWAI W, WARAASAWAPATI S, et al. Overexpression of lactate dehydrogenase A in cholangiocarcinoma is correlated with poor prognosis[J]. *Histol Histopathol*, 2017, 32(5): 503-510. DOI: 10.14670/HH-11-819.
- [23] CHEN MZ, LI YL, TANG LK, et al. Research progress in IDH1 mutation in treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J/OL]. *Chin J Hepat Surg: Electronic Edition*, 2024, 13(1): 103-108. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.01.021.
陈明政, 栗玉龙, 唐流康, 等. IDH1 突变应用于肝内胆管癌治疗的研究进展[J/OL]. *中华肝胆外科手术学电子杂志*, 2024, 13(1): 103-108. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.01.021.
- [24] WU MJ, SHI L, MERRITT J, et al. Biology of IDH mutant cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2022, 75(5): 1322-1337. DOI: 10.1002/hep.32424.
- [25] CHEN X, YANG PP, QIAO Y, et al. Effects of cancer-associated point mutations on the structure, function, and stability of isocitrate dehydrogenase 2[J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 18830. DOI: 10.1038/s41598-022-23659-y.
- [26] LI D, WANG CQ, MA PF, et al. PGC1 α promotes cholangiocarcinoma metastasis by upregulating PDHA1 and MPC1 expression to reverse the Warburg effect[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 466. DOI: 10.1038/s41419-018-0494-0.
- [27] PANT K, RICHARD S, PEIXOTO E, et al. Role of glucose metabolism reprogramming in the pathogenesis of cholangiocarcinoma[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 113. DOI: 10.3389/fmed.2020.00113.
- [28] RAGGI C, TADDEI ML, SACCO E, et al. Mitochondrial oxidative metabolism contributes to a cancer stem cell phenotype in cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(6): 1373-1385. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.12.031.
- [29] GIACOMINI I, RAGAZZI E, PASUT G, et al. The pentose phosphate pathway and its involvement in cisplatin resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 937. DOI: 10.3390/ijms21030937.
- [30] YANG HC, WU YH, YEN WC, et al. The redox role of G6PD in cell growth, cell death, and cancer[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1055. DOI: 10.3390/cells8091055.
- [31] QU XZ, SHENG JY, SHEN LY, et al. Autophagy inhibitor chloroquine increases sensitivity to cisplatin in QBC939 cholangiocarcinoma cells by mitochondrial ROS[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173712. DOI: 10.1371/journal.pone.0173712.
- [32] ZHAO W, YANG SZ, CHEN JF, et al. Forced overexpression of FBP1 inhibits proliferation and metastasis in cholangiocarcinoma cells via Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Life Sci*, 2018, 210: 224-234. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.09.009.
- [33] ZHOU ZL, YANG YX, DING J, et al. Triptolide: Structural modifications, structure - activity relationships, bioactivities, clinical development and mechanisms[J]. *Nat Prod Rep*, 2012, 29(4): 457. DOI: 10.1039/c2np00088a.
- [34] LI L, WANG CT, QIU ZP, et al. Triptolide inhibits intrahepatic cholangiocarcinoma growth by suppressing glycolysis via the AKT/mTOR pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154575. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154575.
- [35] ANDÚJAR I, RECIO MC, GINER RM, et al. Traditional Chinese medicine remedy to jury: The pharmacological basis for the use of shikonin as an anticancer therapy[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(23): 2892-2898. DOI: 10.2174/09298673113209990008.
- [36] THONSRI U, SEUBWAI W, WARAASAWAPATI S, et al. Antitumor effect of shikonin, a PKM2 inhibitor, in cholangiocarcinoma cell lines[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(9): 5115-5124. DOI: 10.21873/anticancer.14515.
- [37] LAI LJ, XIE JL, HUANG ZH. Progress in pharmacological effects of icaritin[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2016, 32(6): 235-238. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.2016.06.068.
赖丽娟, 谢佳丽, 黄志华. 淫羊藿素的抗肿瘤作用及机制研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(6): 235-238. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.2016.06.068.
- [38] DENG DJ, LI L, TAN XY, et al. Effect and mechanism of icaritin on inhibiting proliferation of intrahepatic cholangiocarcinoma cells by Akt/mTOR-mediated glycolysis[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(10): 3061-3069. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.10.016.
邓冬杰, 李励, 谈相云, 等. 淫羊藿素通过 Akt/mTOR 调控糖酵解抑制肝内胆管癌细胞增殖的作用机制研究[J]. *中草药*, 2022, 53(10): 3061-3069. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.10.016.
- [39] CHEN C, XIE YY, HUANG LP. Advance of pharmacological studies on nuciferine[J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2021, 37(4): 619-624. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0619.
陈畅, 谢永艳, 黄丽萍. 荷叶碱药理作用的研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(4): 619-624. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0619.
- [40] QU YQ, ZHANG QY, TAN XY, et al. Effect of nuciferine against the proliferation of cholangiocarcinoma cells through Akt/mTOR/4EBP1-glycolytic pathway[J]. *Nat Prod Res Dev*, 2023, 35(8): 1297-1304, 1379. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.8.002.
屈雅琴, 张倩玉, 谈相云, 等. 荷叶碱抑制 Akt/mTOR/4EBP1-糖酵解通路抗胆管癌细胞增殖作用研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2023, 35(8): 1297-1304, 1379. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.8.002.
- [41] DAI S, WANG C, ZHAO XT, et al. Cucurbitacin B: A review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106587. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106587.
- [42] LI L, DENG DJ, TAN XY, et al. Mechanism of cucurbitacin B in regulating glycolysis and inhibiting proliferation of HuCCT1 cells[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2022, 28(16): 74-81. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20221624.
李励, 邓冬杰, 谈相云, 等. 葫芦素 B 调控糖酵解抑制 HuCCT1 细胞增殖的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(16): 74-81. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20221624.
- [43] LI YF, LIU YS, LI YS. Chemical composition and pharmacological effects of *Radix Bupleuri*[J]. *Northwest Pharm J*, 2022, 37(5): 186-192. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2022.05.036.
李艳凤, 刘雅舒, 李艳生. 柴胡的化学成分与药理作用研究进展[J]. *西北药学杂志*, 2022, 37(5): 186-192. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2022.05.036.
- [44] HE H, GUO JQ, HU YX, et al. Saikosaponin D reverses epinephrine- and norepinephrine-induced gemcitabine resistance in intrahepatic cholangiocarcinoma by downregulating ADRB2/glycolysis signaling[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2023; 55(9): 1404-1414. DOI: 10.3724/abbs.2023040.

收稿日期: 2024-01-10; 录用日期: 2024-02-01

本文编辑: 朱晶

引证本文: ZHAO FY, LI S, WANG XQ, et al. Molecular mechanism of traditional Chinese medicine active components in regulating glucose metabolism against cholangiocarcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(8): 1704-1708.

赵方彦, 李珊, 王祥麒, 等. 中药活性成分调控糖代谢抗胆管癌分子机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(8): 1704-1708.