

3-溴丙酮酸抑制肿瘤糖酵解和促进细胞凋亡

潘建民, 罗小辉, 杨成, 肖旺发, 李其尚, 张晓东*

(广西医科大学第一附属医院胃肠腺体外科, 南宁 530000)

摘要: 肿瘤细胞的生长所需的能量主要来自糖酵解产生的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)。基于该理论, 国内外大量研究者对肿瘤能量代谢相关靶点展开研究。近年来不断有研究指出, 3-溴丙酮酸(3-bromopyruvate, 3-BrPA)作为一种烷化剂, 具有抗肿瘤作用, 其机制可能是对糖酵解关键酶起到抑制作用, 从而阻断肿瘤的能量来源、诱导活性氧产生, 最终促进肿瘤细胞凋亡, 且对肿瘤周围的组织器官没有影响; 也有相关研究发现: 3-BrPA可逆转肿瘤细胞耐药性、增强光敏剂疗效和提高肿瘤细胞对抗癌药物敏感性。因此, 3-BrPA有望成为一种高效、低毒的抗肿瘤药物。本文通过调研国内外关于3-BrPA相关实验的研究, 对3-BrPA抑制肿瘤细胞糖代谢和促进肿瘤细胞凋亡的可能机制进行探讨, 以期抗肿瘤药物研究提供一定帮助。

关键词: 3-溴丙酮酸; 糖酵解; 己糖激酶; 活性氧; 凋亡

3-bromopyruvate inhibites of tumor glycolysis and promotion of apoptosis

PAN Jianmin, LUO Xiaohui, YANG Cheng, XIAO Wangfa, LI Qishang, ZHANG Xiaodong*

(Department of Gastrointestinal Glandular Surgery, The First Affiliated Hospital of
Guangxi Medical University, Nanning 530000, China)

Abstract: Considering that the energy required for tumor cell growth mainly comes from adenosine triphosphate (ATP) produced by the aerobic glycolysis, various investigations have been carried out on tumor energy metabolism related targets. In recent years, 3-bromopyruvate (3-BrPA), a strong alkylating agent, has been reported to have anti-tumor effects. The mechanism may be to inhibit the key enzymes of glycolysis, so as to block the energy source of tumor, which induces the production of reactive oxygen species, and finally leads to the apoptosis of tumor cells without affecting the tissues and organs around the tumor. Moreover, some studies have reported that 3-BrPA reversed tumor cell drug resistance, enhanced the efficacy of photosensitizers and improved the sensitivity of tumor cells to anticancer drugs. Therefore, 3-BrPA is expected to be a highly efficient anti-tumor agent with low-toxicity. In this paper, based on our investigations and researches on studies concerning 3-BrPA at home and aboard, we discussed the possible mechanism of 3-BrPA in terms of inhibiting glucose metabolism of tumor cells and promoting tumor cell apoptosis, in the hope of providing some help for the study of anti-tumor drugs.

Key Words: 3-bromopyruvate; glycolysis; hexokinase; reactive oxygen species; c-Myc; apoptosis

收稿日期: 2022-05-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(81760476)

第一作者: E-mail: 84212904@qq.com

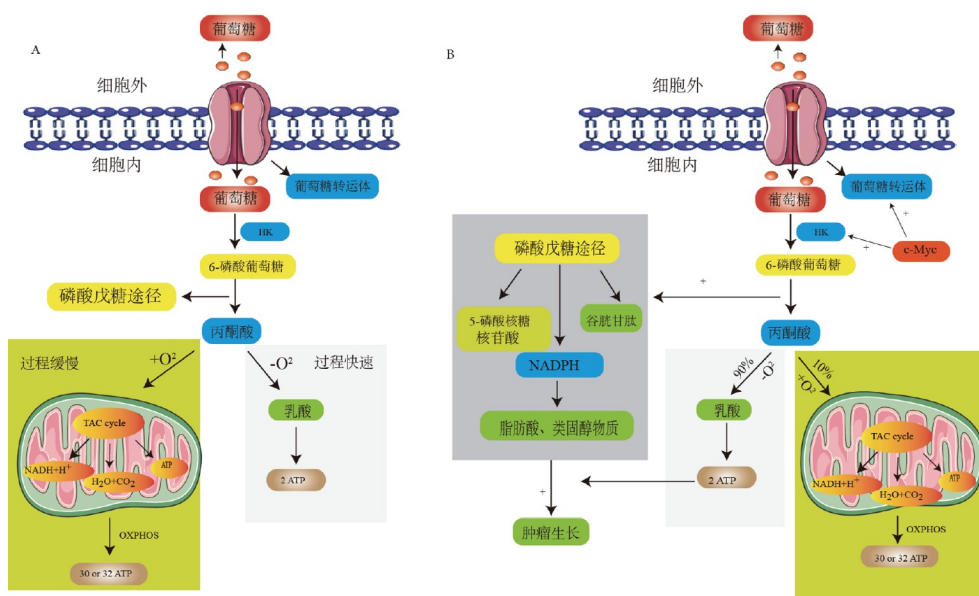
*通信作者: E-mail: 958003085@qq.com

根据全球癌症统计数据,2020年约有1 930万新癌症患者被诊断和将近1 000万的癌症患者死亡^[1]。与2018年全球新癌症统计数据相比,发病率增加了6.6%,死亡率增加了3%^[2]。若按这种发病率增长,预计2040年全球癌症新发癌症病例可能达2 840万例^[1]。目前治疗癌症的有效手段依然是以手术治疗为主,化学治疗、放射治疗或靶向治疗为辅的综合性治疗,虽然这种治疗方式在很大程度上控制了恶性肿瘤的进展,但放疗、化疗和靶向治疗存在较大的毒副作用,且部分难治性恶性肿瘤在治疗期间出现耐药和放射抵抗等情况最终导致肿瘤复发转移。因此,有必要寻找一种新型的抗癌制剂来提高癌症治疗效果。在正常组织中,细胞的增殖所需的能量来源主要依靠线粒体氧化磷酸化来供能,但是在肿瘤细胞中,即使在氧气充足以及线粒体功能正常的情况下,肿瘤的能量来源主要依靠糖酵解来产能,这种以高消耗葡萄糖和产生较多乳酸的代谢重编程称为有氧糖酵解或“Warburg效应”^[3]。众所周知,一分子葡萄糖进行氧化磷酸化所产的能量是有氧糖酵解的15或16倍(图1)。然而,恶性肿瘤在获取能量时却选择后者,可能原因是肿瘤细胞需要的是快速产能,而不是大量产能;另外,在肿瘤进行有氧糖酵解过程中所产生的中间产物有助于生物大分子合成,从而满足恶性肿瘤快速分裂的需求(图1B)。

因此,遏制恶性肿瘤的能量获取,诱导肿瘤细胞凋亡,有可能是抗癌道路上的新思路。

3-溴丙酮酸(3-bromopyruvate, 3-BrPA)作为一种烷化剂小分子,其结构与乳酸、丙酮酸类似,长期以来作为杀菌剂噻菌灵的中间体被广泛应用。近年来,这种化合物引起了越来越多研究者的关注,因为它是己糖激酶抑制剂,可以抑制肿瘤细胞的糖酵解,减少肿瘤细胞的能量来源,从而诱导其凋亡^[4]。在2001年,Ko等^[5]在关于高糖酵解型肝癌细胞的动物实验研究中发现,通过3-BrPA治疗后的家兔,其肝癌移植瘤生长受到明显抑制,而周围组织未见明显影响。随着对该化合物的抗癌作用及机制研究的深入,其抗癌作用已在乳腺癌^[6]、前列腺癌^[7]、甲状腺癌^[8]、肺癌^[9]、结肠癌^[10]等实验中得到证实。而这种抗癌作用可能得益于肿瘤细胞中*c-Myc*的过表达。

作为一种原癌基因,*c-Myc*在正常组织细胞中的表达受到严格控制。相关研究表明,*c-Myc*在70%以上的恶性肿瘤细胞中呈过度表达状态,且该基因的过表达与提高肿瘤侵袭性、增加肿瘤耐药性和缩短患者的生存时间密切相关^[11]。在肿瘤糖代谢中,*c-Myc*可以激活编码糖酵解酶和葡萄糖转运蛋白的靶基因来驱动糖酵解(图1B),从而增加癌细胞的能量获取,促进其增殖、迁移和侵袭^[12]。有研究表明,3-BrPA对*c-Myc*高表达的肿瘤有抑制



HK: 己糖激酶; TAC cycle: 三羧酸循环; OXPHOS: 线粒体氧化磷酸化

图1 正常细胞(A)和肿瘤细胞(B)的糖代谢过程

作用, 而对*c-Myc*低表达的肿瘤无明显影响^[13], 可能的原因是*c-Myc*的过度表达可以通过相应的靶点促进肿瘤细胞膜表面单羧酸转运蛋白-1 (monocarboxylate transporter-1, MCT-1)的表达; 与*c-Myc*低表达的肿瘤相比, *c-Myc*高表达的肿瘤细胞中MCT-1显著升高^[13], 从而促使MCT-1提高对3-BrPA的摄取(图2)。

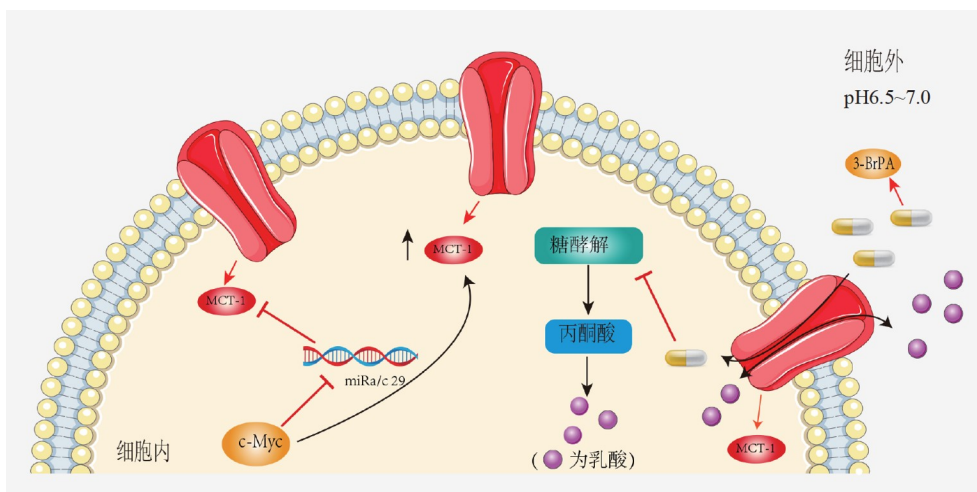
1 3-BrPA理化性质与抗癌关系

理化性质方面, 3-BrPA为白色或浅黄色结晶性粉末, 易溶于水, 在37 °C、不同pH的环境中, 其半衰期不同, 其中pH在6.5~7.0时(大多数肿瘤细胞外的pH), 3-BrPA的半衰期明显要比正常生理环境(37 °C、pH7.4)长($t_{1/2}=77\text{ min}$)^[14]。而肿瘤细胞的Warburg效应是一种高耗葡萄糖和产出较多乳酸的过程, 为了避免乳酸在细胞中堆积而引起细胞内酸化或死亡, 肿瘤细胞膜表面大量表达单羧酸转运蛋白(MCTs)^[15], 其目的是将乳酸及时排出细胞外, 从而形成细胞外酸性环境, 这一过程可能是3-BrPA能够准确作用于肿瘤细胞的原因, 并为其抗癌作用奠定了基础。MCTs家族有14个成员, 但已知的只有MCT-1、MCT-2、MCT-3、MCT-4具有运输单羧酸的作用。其中, MCT-1普遍表达并参与乳酸的摄取或外排^[16]。当恶性肿瘤细胞葡萄糖匮乏时, 胞外的乳酸可作为燃料, 被MCT-1摄入胞内进行供能。而3-BrPA的结构与糖酵解的产物乳酸、丙酮酸类似, 它可以通过这个通道进入细胞并与

相应的靶点结合, 从而发挥其抗癌作用(图2)。这或许是3-BrPA对肿瘤细胞具有高选择性, 而对周围组织无明显毒副作用的原因。

2 3-BrPA主要靶标及作用方式

有氧糖酵解是恶性肿瘤的获能主要途径。阻止该途径关键酶反应, 将影响ATP产生, 从而促进恶性肿瘤细胞凋亡、坏死。己糖激酶(hexokinase, HK)作为糖酵解第一个关键酶, 对整个糖酵解过程起到把控作用。在哺乳动物中, 己糖激酶有4种亚型, HK1、HK2、HK3和HK4。HK2仅在骨骼肌、脂肪组织和心脏中有较高水平的表达。尽管HK2在大多数成人正常细胞中缺失或低表达状态, 但在许多癌细胞中却普遍过度表达^[17-19]。HK2的过表达, 有助于肿瘤细胞糖酵解的进行, 从而为其增殖获取充足的能量。因此调控HK2的表达, 有可能是治疗癌症的潜在靶点之一。另外, 也有相关研究表明, *HK2*与葡萄糖转运蛋白(*GLUT1*)为*c-Myc*的下游基因, *c-Myc*的过表达, 可促进*HK2*和*GLUT1*表达, 从而增强肿瘤细胞的糖酵解^[20]。自2001年首次报道3-BrPA抗肿瘤作用以来, HK2通常被认为是3-BrPA的主要靶点^[21,22]。Ko等^[21]通过3-BrPA处理过兔肝移植瘤模型中发现线粒体HK2蛋白呈被抑制状态。赵春恒等^[23]研究发现, 3-BrPA引起HK2蛋白的共价修饰, 并直接引发其从线粒体解离, 使糖酵解途径产能减少, 抑制肿瘤细胞内各种依赖ATP供能的生理功能、降低



MCT-1: 单羧酸转运蛋白-1

图2 3-BrPA进入*c-Myc*高表达肿瘤细胞的机制

肿瘤细胞活性,抑制了肿瘤细胞生长、增殖和转移,或促使肿瘤细胞因能量供给不足而凋亡、死亡。

3 3-BrPA可能的抗肿瘤功能

3.1 3-BrPA抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭作用

肿瘤细胞实现局部浸润和远处转移需要经历摆脱肿瘤细胞间的黏附、降解肿瘤细胞外基质等过程。其中,钙黏附蛋白作为黏附分子中的一员,在正常细胞中可以维持细胞间黏附和接触抑制,癌细胞中上皮钙黏素失调,可导致接触抑制被破坏、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)、癌细胞运动增强并向远处转移^[24]。在降解肿瘤细胞外基质蛋白中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)作为迄今与肿瘤侵袭和转移关系最密切的一种降解基质蛋白酶,在肿瘤细胞中大量表达,其目的主要促进肿瘤的侵袭、转移和血管生成^[25]。郭云鸿等^[26]在卵巢癌的治疗研究中发现,3-BrPA可能通过抑JAK/STAT信号通路,下调p-JAK2、p-STAS3蛋白表达,从而抑制人卵巢癌细胞A2780细胞的增殖;冯源等^[27]在相关肝癌的实验研究中发现,3-BrPA处理的Hep3B细胞,上皮标志物Occludin mRNA的表达水平增高,间质标志物N-Cadherin mRNA的表达水平降低,提示3-BrPA可抑制EMT现象以实现抑制肿瘤细胞迁移、侵袭的能力。李立坤等^[7]在研究前列腺癌的治疗中发现,3-BrPA可能通过抑制GLUT1、MMP-14、MMP-9、MMP-2的表达来抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移和转移。组织蛋白酶B是一种存在于溶酶体中的蛋白酶,其生物合成、细胞表面定位、细胞内分布和酶活性在癌症发病过程中发生了变化,并且,它在肿瘤转移中也发挥重要作用。Szczuka等^[28]研究发现,3-BrPA可降低组织蛋白酶B的表达,从而抑制Caco-2和HCT116人结肠癌细胞的增殖和迁移。然而,3-BrPA对糖酵解抑制的同时也减少了肿瘤细胞分裂时所需生物大分子的合成,在一定的程度上可以抑制其增殖的速度。因此,3-BrPA抑制恶性肿瘤的增殖、迁移和侵袭可能受多方面的影响。

3.2 3-BrPA促进恶性肿瘤细胞凋亡

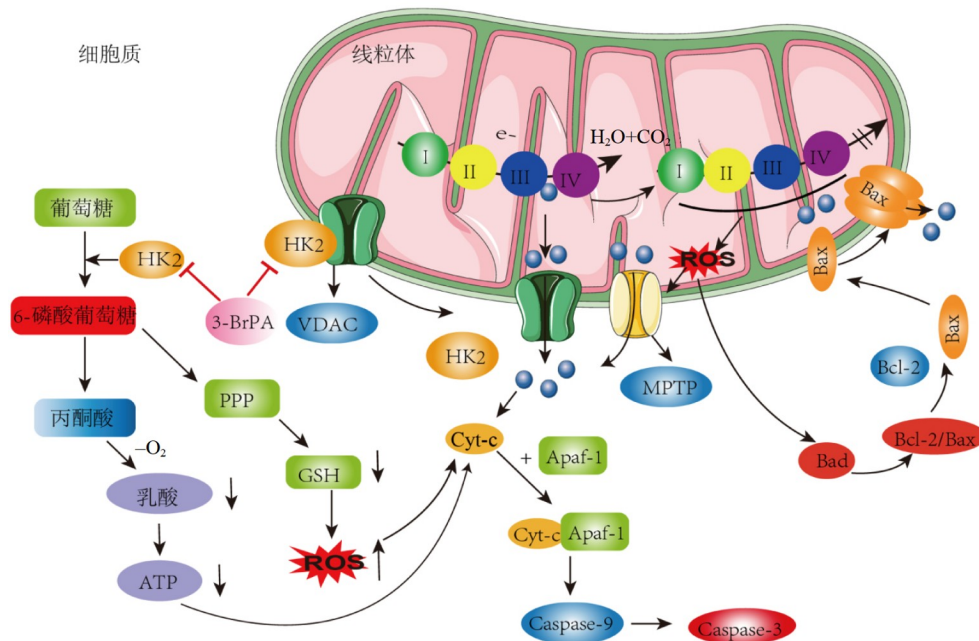
凋亡是细胞内能量依赖的死亡程序活化而

致,是由基因控制的细胞自主有序的主动死亡过程。恶性肿瘤是由于正常细胞的损伤或恶性转化而获得无限增殖能力的疾病,逃避细胞凋亡是癌细胞的重要特性之一。因此,促进癌细胞的凋亡成为治疗癌症的一种重要方法。3-BrPA作为一种糖酵解抑制剂,可与肿瘤细胞糖酵解关键酶相作用,从而减少肿瘤细胞ATP产生,诱导其凋亡^[4]。储菲等^[29]和Gan等^[30]分别在体外实验研究中发现,3-BrPA处理的肺腺癌细胞A549、神经母细胞瘤细胞,其胞内的ATP含量随着3-BrPA剂量增加呈递减状态,且2种恶性肿瘤细胞的凋亡率与3-BrPA呈剂量依赖关系。Li等^[31]研究发现,3-BrPA可通过下调c-Myc和逆转硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)的表达,从而抑制肿瘤细胞糖酵解,减少肿瘤细胞的能量来源,诱导三阴性乳腺癌细胞(HCC1143)的凋亡。Abbaszadeh等^[10]在人结肠癌相关研究中发现,3-BrPA通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生上调Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X, Bax)、下调B细胞淋巴瘤-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)和促进生物素(survivin)、细胞色素C(cytochrome C, Cyt-c)的释放,从而进一步激活半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)来促进人结肠癌细胞凋亡。可见,3-BrPA可能通过阻断肿瘤细胞的能量来源,诱导活性氧产生,破坏线粒体外膜,引起Cyt-c释放,从而激活caspase家族级联反应,最终促进肿瘤细胞凋亡(图3)。

3.3 3-BrPA对恶性肿瘤的放化疗起到增敏作用

化学治疗作为恶性肿瘤的辅助治疗之一,在很大程度上可以提高患者生活质量、生存期以及肿瘤的治愈率。然而有的化疗药物可对人体产生严重的不良反应及副作用,如骨髓抑制、肝肾损害等。而且长周期、大剂量使用化疗药物,使部分肿瘤对化学治疗产生了耐药,从而导致治疗失败。因此,寻找一种对大多数难治性癌症,同时具有理想治疗效果的单一药物是极具挑战性的。

基于3-BrPA的对肿瘤特异的选择性和特殊靶点的作用性,联合化疗药物可能降低肿瘤耐药性,减少化疗药物的剂量以及降低化疗药物的不良反应及副作用。Yoo等^[32]的研究发现,3-BrPA能增强肝癌细胞SNU-761、Huh-7对索拉非尼诱导凋亡的敏感性。张璟钰等^[33]的研究发现,3-BrPA可



PPP: 磷酸戊糖途径; GSH: 谷胱甘肽; HK2: 己糖激酶2; Cyt-c: 细胞色素C; Apaf-1: 凋亡酶激活因子-1; VDAC: 电压依赖性阴离子通道; MPTP: 线粒体膜通透性转运孔道

图3 3-BrPA通过线粒体凋亡途径诱导肿瘤细胞凋亡

显著增加4-OHT(他莫昔芬体内活性形式)对MCF-7/TR耐药细胞的抑制作用, 其逆转耐药倍数为1.91倍。时宗芬等^[34]在体外实验发现, 3-BrPA联合顺铂可明显增加对鼻咽癌细胞(HNE1)增殖的抑制, 细胞凋亡率明显高于3-BrPA、顺铂单独处理组及对照组。然而, 3-BrPA除了对肿瘤的化疗作用可以起到增敏作用, 在放射治疗上也发挥了重要作用。Koukelli等^[16]研究发现, 在3-BrPA诱导下, 可增加三阴性乳腺癌细胞(BT20)对电离辐射的敏感性。Abbaszadeh等^[10]发现, 3-BrPA作为化疗增敏剂的潜力不仅是由于对糖酵解的影响, 也可对线粒体损伤和ROS产生影响, 其中剥夺ATP可能通过减少大分子合成和DNA修复来帮助克服耐药性, 说明抑制肿瘤的能量来源, 可能是克服肿瘤的耐药的一种方法。综上所述, 3-BrPA通过对恶性肿瘤细胞的诱导, 增加或逆转癌细胞对化疗药物的敏感性, 为恶性肿瘤的治疗提供新思路。

3.4 3-BrPA提高光动疗法在抗肿瘤中的疗效

化学治疗、靶向治疗和放射治疗作为大部分癌症术后辅助性治疗, 在很大程度上抑制了肿瘤的进展, 然而并非所有的放化疗和靶向对肿瘤均有治疗作用, 在治疗过程中出现药物抵抗、耐药等是部分难治性癌症的特性, 如三阴性乳腺癌^[35]、胃印戒细胞^[36]等。因此, 突破传统的抗癌

理念, 寻找新型抗癌方法是提高难治性恶性肿瘤的有效途径。光动疗法作为一种新型抗癌疗法, 其抗癌机制是通过光敏剂在激光的照射下可将氧气转化为具有细胞毒性的ROS, 从而促进肿瘤细胞的凋亡。但是, 光敏剂发挥作用需要氧气, 而大部分恶性肿瘤是处于缺氧状态, 并且已研究证实: 缺氧是大部分恶性肿瘤在治疗过程中出现耐药或抵抗的关键因素^[37,38]。3-BrPA除了自身抗癌作用外, 也可通过干扰肿瘤细胞的氧化磷酸化的过程来防止肿瘤细胞中氧气的消耗, 从而增强光敏剂在肿瘤细胞中抗癌作用^[39]。Deng等^[40]在乳腺癌动物模型中发现, 3-BrPA联合光动疗法不仅可以诱导ROS的产生, 而且可以刺激大量自噬的形成。适量的自噬有利于肿瘤的生长, 但大量的自噬可以促进肿瘤细胞凋亡。可见, 光动疗法抗癌关键是增加肿瘤细胞的氧气, 而3-BrPA可逆转肿瘤组织细胞的缺氧环境, 从而提高光动疗法的肿瘤的治疗效果。

4 3-BrPA抗肿瘤的分子作用机制

4.1 3-BrPA可能通过促进线粒体的凋亡或坏死途径诱导恶性肿瘤细胞死亡

己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)已被证明通过

与电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion-selective channel, VDAC)特异性结合位于线粒体膜外膜上^[41]。通过这种方式, HK2可以优先利用线粒体氧化磷酸化产生的新ATP, 并保护其免受6-磷酸葡萄糖(glucose 6-phosphate, G-6-P)的抑制, 使葡萄糖快速转化为G-6-P, 从而提高了肿瘤中发生的糖酵解和生物合成的效率。Patra等^[42]发现, 3-BrPA通过抑制HK2, 促进其与VDAC的解离, 释放凋亡Cyt-c, 从而激活线粒体凋亡信号(图3)。已有证据表明, Bcl-2对多种导致细胞凋亡的信号具有保护作用, 并且与线粒体外膜有关, 线粒体膜是保护线粒体完整性和功能的关键部分; 而Bax通过拮抗Bcl-2的功能, 诱导线粒体通透性转变, 刺激线粒体释放与凋亡相关的生物活性物质, 如Cyt-c, 从而激活caspase-3/caspase-9, 启动caspase信号级联反应, 诱导细胞凋亡^[43]。在3-BrPA介导的凋亡效应中, 促凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2基因相关启动子(recombinant Bcl-2 associated death promoter, BAD)在Ser112残基上的去磷酸化, 允许Bax移位到线粒体, 随后膜通透性改变, Cyt-c和凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)释放^[23](图3); BAD与Bcl-2结合后可抑制细胞凋亡的发生, 3-BrPA改变BAD与Bcl-2家族蛋白的结合活力, 促进肿瘤细胞的凋亡^[44]。然而, 3-BrPA作用过的癌细胞可引起细胞凋亡和坏死2种途径。由于细胞凋亡是一个ATP依赖的过程, 当使用小剂量3-BrPA时, 肿瘤细胞中ATP耗竭程度适中, 这种情况主要是由于细胞内ATP含量减少而引起细胞供能紊乱甚至凋亡。相反, 大剂量3-BrPA可使ATP完全耗尽, 仅出现坏死^[45,46]。综上所述, 3-溴丙酮酸可能通过多种凋亡途径达到抗肿瘤的作用。

4.2 3-BrPA诱导ROS产生与其在抗肿瘤中可能作用

磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)为核苷酸合成提供碳源, 并产生NADPH作为细胞还原当量的来源, 以维持细胞内的氧化还原状态, 特别是产生谷胱甘肽(glutathione, GSH), 这是保护细胞免受ROS损伤的主要因素(图3)。3-BrPA介导的抑制HK2不仅可以阻断糖酵解途径, 还可以阻断PPP途径, 从而抑制生物大分子代谢过程和还原物的产生, 导致更多的细胞毒性氧化条

件的发生^[47](图3)。另外, 3-BrPA作用于线粒体外膜HK2时, 可使HK2与VDAC解离, 从而释放Cyt-c, 从而引发细胞的凋亡, 由于Cyt-c释放, 使得线粒体氧化呼吸链无法传递电子, 也可引起ROS的产生。Saveg等^[48]、Hassan等^[10]、Petricciuolo等^[49]分别在恶性胸腺瘤细胞、直肠癌细胞和胶质母瘤细胞中发现, 3-BrPA处理后的恶性肿瘤细胞ROS产生远远超过阴性对照组。而ROS产量的增加, 除了3-BrPA对抑制GSH生成外, 可能与线粒体膜功能破坏也有一定关系。薛邹等^[50]发现, 3-BrPA可能破坏线粒体功能, 导致大量电子泄漏, 引起ROS增加和潜在氧化应激的存在。为了证实ROS在3-BrPA抗肿瘤作用中的作用, Zou等^[51]使用N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC)或谷胱甘肽清除剂, 抑制ROS在鼻咽癌细胞中产生, 结果发现, NAC或者谷胱甘肽处理过的鼻咽癌细胞对3-BrPA抗肿瘤作用降低或无效果。这可能是3-BrPA对PPP途径的抑制, 导致GSH含量减少, 从而引起恶性肿瘤细胞遭受氧化损伤。

5 问题与展望

能量代谢重编程是恶性肿瘤重要特性之一, 通过这种方式使得肿瘤细胞可以快速获取能量和其分裂所需的生物大分子, 从而促进增殖、迁移和侵袭。糖酵解抑制剂作为一种新理念用于癌症的治疗研究, 在近几年取得了突破性进展。目前糖酵解抑制除了3-BrPA外, 还有2-脱氧葡萄糖、双氯乙酸、双氯芬酸以及6-氨基烟酰胺等, 它们通过各自的作用靶点, 干扰糖酵解的进行, 从而对肿瘤起到抑制作用。然而, 不同表型的肿瘤其代谢方式也不一定相同, 也并非所有的糖酵解抑制剂对所有的肿瘤均有作用。3-BrPA作为己糖激酶抑制剂, 在研究中被证实对*c-Myc*高表达的肿瘤有抑制作用, 而对*c-Myc*低表达的肿瘤无明显影响, 其可能机制是*c-Myc*促进肿瘤细胞表面的MCT-1大量表达^[13], 从而增加对3-BrPA的摄入, 使其进入胞内, 与相应靶点结合, 产生抗癌作用。值得关注的是, 3-BrPA在现有国内外动物体内实验研究中证实: 可明显抑制移植瘤的生长, 且对周围组无明显损伤^[29,52], 包括在国外一些对晚期癌症病人进行临床研究, 也未见报道出现异常的实验指

标^[53,54]。虽然近几年3-BrPA在体外和动物移植瘤实验上取得重大研究发现, 但毕竟该研究还处于初步阶段, 对3-BrPA的认识仍局限在糖酵解、凋亡及坏死领域; 对相关靶点的作用机制仍不充分; 对在临床运用中仍有许多棘手的问题和障碍尚待解决, 如: 如何配置3-BrPA药物及保证药物的稳定性、如何确保药物在体内的安全性, 如何高效、精准用于全身恶性肿瘤的治疗等, 这些问题仍需要继续研究。

随着对3-BrPA抗癌机制、药理毒理以及临床研究的不断深入, 得益于其促进凋亡、诱导ROS作用, 过量的ROS对癌细胞的蛋白质、核酸和脂质等生物大分子造成损伤, 从而抑制其正常生理生化功能; 通过与相关抗癌药物合用, 除了抑制肿瘤的ATP来源, 还可逆转肿瘤的耐药性和提高肿瘤对部分化疗药物敏感性, 从而提高抗癌作用。肿瘤治疗目前强调综合治疗, 但传统的放化疗和新兴的靶向、免疫治疗最终会产生治疗抵抗而导致肿瘤复发和转移, 3-BrPA通过其独特的抑制糖代谢, 促进癌细胞凋亡和诱导ROS产生, 高效且低毒, 有望成为新一代的抗癌药物或者辅助药物, 可单独或联合化疗、放射治疗、靶向治疗和光动疗法治疗应用于临床, 将为初治癌症患者以及肿瘤复发转移晚期患者提供新的药物治疗手段。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA-Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424
- [3] Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol*, 1927, 8(6): 519-530
- [4] Pichla M, Sroka J, Pienkowska N, et al. Metastatic prostate cancer cells are highly sensitive to 3-bromopyruvic acid. *Life Sci*, 2019, 227: 212-223
- [5] Ko YH, Smith BL, Wang Y, et al. Advanced cancers: eradication in all cases using 3-bromopyruvate therapy to deplete ATP. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 324(1): 269-275
- [6] Li QX, Zhang P, Liu F, et al. Monocarboxylate transporter 1 enhances the sensitivity of breast cancer cells to 3-bromopyruvate *in vitro*. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2017, 37(5): 588-593
- [7] Li LK, Zhang XJ, Wang LM, et al. Inhibitory effect of 3-bromopyruvate on the proliferation, migration and invasive ability of prostate cancer PC-3 cells. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2020, 26(1): 17-23
- [8] Zhao B, Aggarwal A, Marshall JA, et al. Glycolytic inhibition with 3-bromopyruvate suppresses tumor growth and improves survival in a murine model of anaplastic thyroid cancer. *Surgery*, 2022, 171(1): 227-234
- [9] 樊红莲, 闵静婷, 吴胜男, 等. 3-溴丙酮酸通过糖酵解抑制人肺腺癌H1975细胞增殖及诱导凋亡研究. *中国药理学通报*, 2020, 36(11): 1520-1526
- [10] Abbaszadeh H, Valizadeh A, Mahdavinia M, et al. 3-bromopyruvate potentiates TRAIL-induced apoptosis in human colon cancer cells through a reactive oxygen species- and caspase-dependent mitochondrial pathway. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97(12): 1176-1184
- [11] Fatma H, Siddique HR. Role of long non-coding RNAs and MYC interaction in cancer metastasis: a possible target for therapeutic intervention. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 399: 115056
- [12] Shen S, Yao T, Xu Y, et al. CircECC1 activates energy metabolism in osteosarcoma by stabilizing c-Myc. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 151
- [13] Gan L, Xiu R, Ren P, et al. Metabolic targeting of oncogene MYC by selective activation of the proton-coupled monocarboxylate family of transporters. *Oncogene*, 2016, 35(23): 3037-3048
- [14] Glick M, Biddle P, Jantzi J, et al. The antitumor agent 3-bromopyruvate has a short half-life at physiological conditions. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(1): 170-173
- [15] Pereira-Vieira J, Azevedo-Silva J, Preto A, et al. MCT1, MCT4 and CD147 expression and 3-bromopyruvate toxicity in colorectal cancer cells are modulated by the extracellular conditions. *Biol Chem*, 2019, 400(6): 787-799
- [16] Skaripa-Koukelli I, Hauton D, Walsby-Tickle J, et al. 3-Bromopyruvate-mediated MCT1-dependent metabolic perturbation sensitizes triple negative breast cancer cells to ionizing radiation. *Cancer Metab*, 2021, 9(1): 37
- [17] Ciscato F, Ferrone L, Masgras I, et al. Hexokinase 2 in cancer: a prima donna playing multiple characters. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4716
- [18] Garcia SN, Guedes RC, Marques MM. Unlocking the potential of HK2 in cancer metabolism and therapeutics. *Curr Med Chem*, 2020, 26(41): 7285-7322
- [19] Li LK, Zhang XJ, Wang LM, et al. Inhibitory effect of 3-

- bromopyruvate on the proliferation, migration and invasive ability of prostate cancer PC-3 cells. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2020, 26(1): 17-23
- [20] Fang Y, Shen ZY, Zhan YZ, et al. CD36 inhibits β -catenin/c-myc-mediated glycolysis through ubiquitination of GPC4 to repress colorectal tumorigenesis. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3981
- [21] Ko YH, Pedersen PL, Geschwind JF. Glucose catabolism in the rabbit VX2 tumor model for liver cancer: characterization and targeting hexokinase. *Cancer Lett*, 2001, 173(1): 83-91
- [22] Zhang B, Chan SH, Liu XQ, et al. Targeting hexokinase 2 increases the sensitivity of oxaliplatin by Twist1 in colorectal cancer. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18): 8836-8849
- [23] Chen Z, Zhang H, Lu W, et al. Role of mitochondria-associated hexokinase II in cancer cell death induced by 3-bromopyruvate. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1787(5): 553-560
- [24] Mendonsa AM, Na TY, Gumbiner BM. E-cadherin in contact inhibition and cancer. *Oncogene*, 2018, 37(35): 4769-4780
- [25] Buttacavoli M, Di Cara G, Roz E, et al. Integrated multi-omics investigations of metalloproteinases in colon cancer: focus on MMP2 and MMP9. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12389
- [26] 郭云鸿, 王瑞芳, 田晓予. 3-溴丙酮酸调控JAK/STAT信号通路抗人卵巢癌细胞株A2780增殖的实验研究. *中国实验诊断学*, 2020, 24(1): 127-132
- [27] 冯源, 唐云, 徐蕾, 等. 海藻多糖通过下调肝癌细胞Hep3B糖酵解途径抑制细胞增殖和迁移. *中国生物工程杂志*, 2017, 37(9): 31-40
- [28] Szczuka I, Winiewski J, Kustrzeba-Wójcicka I, et al. The effect of 3-bromopyruvate on the properties of cathepsin B in the aspect of metastatic potential of colon cancer cells. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(8): 949-957
- [29] 储菲, 樊红莲, 闵静婷, 等. 3-溴丙酮酸通过抑制糖酵解阻止A549肺癌细胞增殖并诱导其凋亡. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(4): 322-329
- [30] Gan L, Ren Y, Lu J, et al. Synergistic effect of 3-bromopyruvate in combination with rapamycin impacted neuroblastoma metabolism by inhibiting autophagy. *Oncotargets Ther*, 2020, Volume 13: 11125-11137
- [31] Li J, Pan J, Liu Y, et al. 3-Bromopyruvic acid regulates glucose metabolism by targeting the c-Myc/TXNIP axis and induces mitochondria-mediated apoptosis in TNBC cells. *Exp Ther Med*, 2022, 24(2): 520
- [32] Yoo JJ, Yu SJ, Na J, et al. Hexokinase-II inhibition synergistically augments the anti-tumor efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1292
- [33] 张璟钰, 陈宗跃, 刘婷婷, 等. 3-溴丙酮酸增加MCF-7/TR耐药细胞对他莫昔芬的敏感性. *药学报*, 2020, 55(10): 2392-2397
- [34] 时宗芬, 鲁星月, 张配, 等. 3-溴丙酮酸增强人鼻咽癌细胞对顺铂敏感性的作用及机制研究. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(9): 1147-1153
- [35] Bai X, Ni J, Beretov J, et al. Triple-negative breast cancer therapeutic resistance: where is the Achilles' heel? *Cancer Lett*, 2021, 497: 100-111
- [36] Li Y, Zhu Z, Ma F, et al. Gastric signet ring cell carcinoma: current management and future challenges. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 7973-7981
- [37] Bao MHR, Wong CCL. Hypoxia, metabolic reprogramming, and drug resistance in liver cancer. *Cells*, 2021, 10(7): 1715
- [38] Multhoff G, Vaupel P. Hypoxia compromises anti-cancer immune responses. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232: 131-143
- [39] Wen J, Luo Y, Gao H, et al. Mitochondria-targeted nanoplatforms for enhanced photodynamic therapy against hypoxia tumor. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 440
- [40] Deng Y, Song P, Chen X, et al. 3-Bromopyruvate-conjugated nanoplatform-induced pro-death autophagy for enhanced photodynamic therapy against hypoxic tumor. *ACS Nano*, 2020, 14(8): 9711-9727
- [41] Xue YN, Yu BB, Li JL, et al. Zinc and p53 disrupt mitochondrial binding of HK2 by phosphorylating VDAC1. *Exp Cell Res*, 2019, 374(1): 249-258
- [42] Patra KC, Hay N. Hexokinase 2 as oncotarget. *Oncotarget*, 2013, 4(11): 1862-1863
- [43] Dadsena S, King LE, García-Sáez AJ. Apoptosis regulation at the mitochondria membrane level. *Biochim Biophys Acta*, 2021, 1863(12): 183716
- [44] Danial NN, Gramm CF, Scorrano L, et al. BAD and glucokinase reside in a mitochondrial complex that integrates glycolysis and apoptosis. *Nature*, 2003, 424(6951): 952-956
- [45] Calviño E, Estañ MC, Sánchez-Martín C, et al. Regulation of death induction and chemosensitizing action of 3-bromopyruvate in myeloid leukemia cells: energy depletion, oxidative stress, and protein kinase activity modulation. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 348(2): 324-335
- [46] Xu R, Pelicano H, Zhou Y, et al. Inhibition of glycolysis in cancer cells: a novel strategy to overcome drug resistance associated with mitochondrial respiratory defect and hypoxia. *Cancer Res*, 2005, 65(2): 613-621
- [47] Cardaci S, Desideri E, Ciriolo MR. Targeting aerobic glycolysis: 3-bromopyruvate as a promising anticancer drug. *J Bioenerg Biomembr*, 2012, 44(1): 17-29
- [48] Yadav S, Pandey SK, Kumar A, et al. Antitumor and chemosensitizing action of 3-bromopyruvate: Implication of deregulated metabolism. *Chemico Biol Interactions*,

- 2017, 270: 73-89
- [49] Petricciuolo M, Davidescu M, Fettucciari K, et al. The efficacy of the anticancer 3-bromopyruvate is potentiated by antimycin and menadione by unbalancing mitochondrial ROS production and disposal in U118 glioblastoma cells. *Heliyon*, 2020, 6(12): e05741
- [50] Di Magno L, Manzi D, D'Amico D, et al. Druggable glycolytic requirement for Hedgehog-dependent neuronal and medulloblastoma growth. *Cell Cycle*, 2014, 13(21): 3404-3413
- [51] Zou X, Zhang M, Sun Y, et al. Inhibitory effects of 3-bromopyruvate in human nasopharyngeal carcinoma cells. *Oncol Rep*, 2015, 34(4): 1895-1904
- [52] 吴昊, 甘蕾, 夏瑞, 等. 3-溴丙酮酸抑制人肝癌细胞株糖酵解的研究. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(9): 1663-1666
- [53] Ko YH, Verhoeven HA, Lee MJ, et al. A translational study “case report” on the small molecule “energy blocker” 3-bromopyruvate (3BP) as a potent anticancer agent: from bench side to bedside. *J Bioenerg Biomembr*, 2012, 44(1): 163-170
- [54] El Sayed SM, Mohamed WG, Seddik MAH, et al. Safety and outcome of treatment of metastatic melanoma using 3-bromopyruvate: a concise literature review and case study. *Chin J Cancer*, 2014, 33: 356