

代谢物及其在肿瘤发展中的信号调控作用与诊疗策略

赵明¹, 张亚娟¹, 孙韦平², 杨巍维^{2*}

(¹中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031;

²浙江省系统健康科学重点实验室, 国科大杭州高等研究院, 生命与健康科学学院, 杭州 310024)

摘要: 细胞的代谢重编程是肿瘤细胞的基本特征之一。由于基因突变、基因表达差异或相关蛋白修饰导致的代谢水平异常, 肿瘤细胞中的多种代谢中间产物含量明显不同于正常组织细胞。这些代谢物不仅可以作为底物参与肿瘤细胞内的代谢反应, 而且可以作为信号分子广泛调控各种细胞生物学过程。代谢物介导的信号调控在肿瘤发展中具有重要功能, 包括促进肿瘤细胞的恶性分化、增殖及迁移, 进而驱动肿瘤的发生、生长及转移。本文总结了近期关于代谢物通过信号调控作用在肿瘤发展中发挥的功能及其机制研究, 并对靶向肿瘤代谢物介导的信号调控的治疗策略进行探讨。

关键词: 肿瘤; 代谢物; 信号通路; 表观遗传

Signal regulation and treatment strategies of metabolites in cancer progression

ZHAO Ming¹, ZHANG Yajuan¹, SUN Weiping², YANG Weiwei^{2*}

(¹Center for Excellence in Molecular Cell Science, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; ²Key Laboratory of Systems Health Science of Zhejiang Province, School of Life Science, Hangzhou Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310024, China)

Abstract: Metabolic reprogramming is one of the hallmarks of tumor cells. As the results of metabolic rewiring induced by genetic mutations, altered gene expression or relevant protein modifications, the levels of many intermediate metabolites are significantly altered in tumor cells comparing to that in normal cells. In tumor cells, these metabolites can be utilized not only as substrates in metabolic reactions, but also as signaling molecules to regulate various cellular processes. Recent studies have revealed that metabolite-mediated signaling regulation plays vital roles in multiple stages of cancer progression, including cell malignant differentiation, proliferation and migration, thus driving tumor initiation, growth and metastasis. This review summarizes the recent advances in the function and mechanism of metabolites in cancer progression via signaling regulation, and discusses the therapeutic strategies through targeting metabolite-mediated signaling in cancers.

Key Words: tumor; metabolite; signaling pathway; epigenetics

肿瘤细胞需要强大的代谢调节能力, 以驱动 肿瘤在营养压力等不利条件下完成发生、生长及

收稿日期: 2022-09-07

基金项目: 中国博士后科学基金面上资助项目(2021M693169); 中国科学院青年创新促进会人才计划项目(2022265); 上海市科学技术委员会优秀学术带头人项目(20XD1424400)

第一作者: E-mail: zhaoming2017@sibcb.ac.cn

*通信作者: E-mail: weiweiyang@sibcb.ac.cn

转移等过程^[1]。代谢重编程是肿瘤细胞的一个重要特征^[2]，总体上，肿瘤细胞对葡萄糖、氨基酸等营养物质的摄取能力增强，摄取方式更加丰富。细胞内的代谢反应活跃，代谢中间产物利用途径多样化，致使其基因表达、蛋白质修饰、信号转导等过程受到代谢重塑的广泛调控^[3]。

代谢相关基因突变、表达异常及相关蛋白的翻译后修饰引发的代谢异常，导致肿瘤细胞中多种代谢中间产物含量明显异于正常组织细胞。有研究表明，这些代谢物的异常累积在肿瘤发展的过程中扮演了重要角色^[4]。例如，异柠檬酸脱氢酶1/2(isocitrate dehydrogenase 1/2, IDH1/2)基因点突变使其酶促反应产物变为R-2-羟戊二酸(R-2-hydroxyglutarate, R-2HG)，而非野生型IDH1/2催化生成 α -酮戊二酸(alpha-ketoglutarate, α -KG)；琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)与延胡索酸水合酶(fumarate hydratase, FH)的功能缺失型突变导致细胞内琥珀酸与延胡索酸大量累积，这两类基因突变均可限制多种 α -KG依赖性酶的活性并影响多种细胞学行为^[5]。

肿瘤细胞中，代谢物不仅可以作为底物参与代谢反应并为其快速生长提供能量，而且可以作为信号分子与蛋白质直接结合，或通过非代谢途径影响蛋白质的功能，进而调控各种细胞生物学过程^[6]。其中，部分代谢物可与蛋白质形成共价结合，从而介导其翻译后修饰，例如糖基化、甲基化、乙酰化、琥珀酰化及乳酸化等^[7]。其次，代谢物还可作为染色质修饰酶(chromatin-modifying enzymes)的底物或辅酶因子，参与细胞的表观遗传学调控^[8]。此外，肿瘤细胞中一些代谢酶的亚细胞定位发生改变，其既可以通过非经典途径直接行使功能，又可以导致相应区域的代谢产物水平发生变化，进而由其代谢产物发挥作用^[5]。代谢物介导的信号调控发挥促进肿瘤细胞的恶性分化、增殖及迁移等关键作用，在肿瘤发生、生长及转移等过程中均扮演重要角色。

1 糖代谢

1.1 三羧酸循环中间产物(tricarboxylic acid cycle intermediates, TCAI)

尽管早期观点认为，肿瘤细胞主要利用“有

氧糖酵解(aerobic glycolysis)”维持自身的存活和发展，三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)过程反而受到抑制。但TCA循环及其中间产物同样在肿瘤发展中发挥重要作用。某些癌细胞高度依赖TCA循环生产能量并合成生物大分子，除此之外，一些TCAI可以直接与蛋白质结合并发挥信号调控及表观遗传修饰作用，促进肿瘤的发生发展。

1.1.1 R-2HG

在神经胶质瘤中，IDH常发生突变，因此获得将 α -KG还原为R-2HG的活性，细胞内R-2HG水平的升高与 α -KG水平的降低可通过多种非代谢途径介导神经胶质瘤的形成。首先，R-2HG等几种原癌代谢物可与 α -KG依赖性组蛋白去甲基化酶KDM4B竞争结合并抑制其活性，导致基因组中组蛋白H3赖氨酸9三甲基化(H3K9me3)水平升高并影响DNA修复因子的募集，DNA修复功能受损的基因组呈现不稳定性，从而诱导肿瘤发生^[9]。其次，R-2HG可竞争性抑制SDH并导致琥珀酰辅酶A(succinyl-CoA)在线粒体中大量累积，高琥珀酰化介导的线粒体功能异常可使细胞获得凋亡抗性，进一步促进肿瘤发生^[10]。此外，R-2HG可通过解除KDM4A-DEPTOR蛋白复合体对mTORC1/2的抑制作用，激活mTOR及其下游的PI3K/AKT/TSC1/2信号通路，此机制也可能在神经胶质瘤的发生中发挥作用^[11]。

1.1.2 α -KG

α -KG在正常组织细胞中发挥维持基因组和信号通路稳定性的关键功能，其水平降低及R-2HG的竞争性抑制是诱导多种肿瘤发生的重要因素。但在肿瘤发展的特定阶段， α -KG同样可能通过非代谢途径发挥促肿瘤作用。例如，乳腺癌细胞摄取微环境中的丙酮酸用以代谢产生高水平的 α -KG，后者通过激活脯氨酰羟化酶(prolyl-4-hydroxylase, P4HA)的活性介导胶原蛋白发生羟基化，进而加速乳腺癌肺转移的进程^[12]。

1.1.3 延胡索酸(fumarate)

人类II型乳头状肾细胞癌中FH发生突变并失活，因此，延胡索酸在胞内累积并直接琥珀酸化修饰定位在细胞质膜上的同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)，PTEN与

细胞质膜的亲和性因琥珀酸化修饰而降低并释放到胞质中。游离于胞质中的PTEN失去对PI3K-AKT信号通路的负调控作用, 后者的激活促进肿瘤生长并提升其药物抗性^[13]。

上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)指上皮样细胞中特定基因表达受到调控, 因而获得间充质细胞表型的生物学过程。经历EMT过程的肿瘤细胞普遍具有细胞黏附因子减少、细胞骨架波形化等特征, 因而具有更强的侵袭性及转移能力。Sciacovelli等^[14]研究发现, 延胡索酸进入细胞核直接抑制DNA去甲基化酶TET(ten-eleven translocation), 具有抗细胞转移作用的miR-200ba429表达调控区域甲基化水平升高, 表达下调, 进而激活其调控的EMT相关转录因子表达, 增强了肿瘤细胞的运动与迁移能力。

1.1.4 柠檬酸(citrate)

研究表明, 在肿瘤组织中的低氧环境下, 三阴性乳腺癌细胞中的磷酸果糖激酶(phosphofructokinase, PFKP)和柠檬酸合酶(citrate synthase, CS)含量升高, 大量累积的柠檬酸可通过AKT/ERK/MMP2/9等信号促进肿瘤细胞的运动、侵袭及转移, 具体机制尚需进一步研究^[15]。

1.2 糖酵解产物——乳酸(L-lactate)

不同于正常组织细胞, 肿瘤细胞中约85%的葡萄糖被不完全分解最终转化为乳酸。乳酸对肿瘤细胞及肿瘤微环境中的基质细胞、免疫细胞等发挥广泛的调控作用。虽然关于乳酸发挥作用的具体机制研究相对较少, 但已有研究表明, 乳酸可与蛋白质直接结合并发挥信号调控作用^[16,17]。例如, 低氧条件下, 乳酸与N-Myc下游调控基因3(N-myc downstream-regulated gene 3, NDRG3)蛋白结合并抑制其泛素化降解, NDRG3蛋白激活Raf-ERK信号通路, 进而促进肿瘤生长及肿瘤微环境中的血管生成^[16]。此外, Liu等^[17]发现, 人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)诱导的宫颈癌细胞中乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)具有细胞核定位, 可通过一种非经典催化反应生成 α -羟基丁酸(α -hydroxybutyrate, α -HB), 二者协同介导H3K79超甲基化修饰, 激活抗氧化相关基因与Wnt信号通路相关基因的表达, 最终促进肿瘤细胞增殖及肿瘤生长。

1.3 糖原(glycogen)

糖原作为已知相对分子质量最大的可溶性生物大分子, 是肝细胞中葡萄糖的主要储存形式, 其异常累积可能与肿瘤发生发展密切相关。有研究揭示了糖原累积驱动肝癌发生的具体机制, 肝组织细胞中的葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6PC)表达下调导致局部糖原累积, 并通过相分离(liquid-liquid phase separation)作用与Hippo信号通路中的关键蛋白形成复合体, 减弱其对下游YAP信号通路的抑制作用, 从而驱动肝脏肿瘤的发生^[18]。

1.4 磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)中间产物

通过调节细胞中的葡萄糖分解、生物合成及氧化还原稳态, PPP对维持肿瘤细胞的增殖及肿瘤生长必不可少。并且, 其中间产物也可发挥信号调控作用并进一步促进肿瘤发展。肿瘤细胞中, 6-磷酸葡萄糖脱氢酶(6-phosphogluconate dehydrogenase, 6PGD)活性普遍增强, 促进PPP及核苷酸与RNA的合成。其中, 胞内较高含量的5-磷酸核酮糖(ribulose-5-phosphate, Ru-5-P)通过影响肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)复合体抑制AMPK信号通路, 进而激活乙酰辅酶A羧化酶1(acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1)并促进脂质合成, 肿瘤细胞的增殖与肿瘤生长被进一步促进^[19]。

1.5 尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺(UDP-N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc)

UDP-GlcNAc由葡萄糖经氨基己糖合成途径(hexosamine biosynthetic pathway, HBP)生成, 是蛋白质氧连-N-乙酰葡萄糖胺(O-linked β -N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)修饰的分子供体。O-GlcNAc修饰水平升高被认为是肿瘤细胞的普遍特征。有研究表明, UPP-GlcNAc可修饰肿瘤细胞中信号传导和代谢途径中的关键蛋白, 进而促进肿瘤发生发展^[20,21]。例如, 在高葡萄糖微环境下, YAP蛋白于S109位点发生O-GlcNAc修饰, 其与上游激酶LATS1的相互作用因此被抑制, 磷酸化水平降低并获得更高的转录调控活性, 最终激活靶基因转录表达并驱动肿瘤发生^[20]。再如, 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase,

G6PD)的S84位点在低氧压力下发生O-GlcNAc修饰,其自身活性因此升高并进一步提升PPP的代谢水平,促进肿瘤细胞的增殖与肿瘤生长^[21]。

1.6 糖醛酸途径(glucuronate pathway)中间产物

糖醛酸途径是指葡萄糖经由葡萄糖醛酸衍生物最终转化为木酮糖,细胞中仅有一小部分葡萄糖进入此代谢途径。本团队的一项研究表明,其中间产物尿苷二磷酸葡萄糖(UDP-glucose)可抑制RNA结合蛋白HuR(Hu antigen R)与EMT相关基因*SNAIL*(snail homolog 1) mRNA的相互作用,后者因此更容易被外切体降解。然而,在EGFR异常激活的肺癌细胞中,尿苷二磷酸葡萄糖脱氢酶(UDP-glucose 6-dehydrogenase, UGDH)发生磷酸化并与HuR结合,进而催化UDP-glucose生成尿苷二磷酸葡萄糖醛酸(UDP-glucuronic acid),从而减弱前者对HuR与*SNAIL* mRNA结合的抑制作用,*SNAIL* mRNA稳定性增强并驱动EMT过程,最终促进肺癌发生转移^[22]。

2 脂代谢

2.1 乙酰辅酶A(acetyl-CoA)

乙酰辅酶A既是肿瘤细胞快速生长所需的重要合成代谢原料,又是蛋白质乙酰化修饰的直接分子供体,对于肿瘤细胞的生存与肿瘤发展至关重要。因TCA循环在肿瘤细胞中普遍受到限制,目前认为肿瘤细胞中的乙酰辅酶A更多来源并用于脂代谢途径,其中关键酶的表达或活性改变可导致乙酰辅酶A大量积累,并通过介导蛋白质乙酰化修饰发挥促肿瘤功能。乳腺癌细胞中,TGF- β (transforming growth factor- β)等生长因子通过激活AMPK信号通路,抑制ACC1的活性,乙酰辅酶A在细胞中的含量升高;在肝癌细胞中,乙酰辅酶A则因酰基辅酶A硫脂酶12(acyl-CoA thioesterase 12, ACOT12)的表达下调而大量积累,二者分别介导转录因子Smad2(mothers against decapentaplegic homolog 2)与组蛋白乙酰化修饰,激活上皮间充质转化相关基因*Snail*、*Slug*、*Twist2*等的表达,驱动原位肿瘤细胞的侵袭和转移^[23,24]。另有研究表明,在低氧环境驱动下,乙酸(acetate)由乙酰辅酶A合成酶1/2(acetyl-CoA synthetases 1/2, ACS1/2)大量催化生成乙酰辅酶A,进而提高

脂质合成相关基因的组蛋白乙酰化水平使其表达上调,为脂肪酸的合成代谢提供更高丰度的前体物质,进而维持肿瘤细胞在低氧压力下的存活^[25]。此外,胰腺导管癌中ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)的高表达导致乙酰辅酶A含量升高,可进一步介导组蛋白乙酰化修饰并促进肿瘤细胞增殖与肿瘤生长^[26]。

2.2 脂肪酸(fatty acid, FA)

肿瘤细胞通常进行脂肪酸的从头合成,脂肪酸作为重要的脂质代谢中间产物,可进一步用于生物膜的合成、脂类信号分子的产生以及能量储存,对于维持肿瘤发展不可或缺。并且,有研究提示,FA本身也可以作为信号分子在肿瘤细胞中发挥调控作用^[27,28]。Li等^[27]研究发现,卵巢癌干细胞中的高非饱和脂肪酸可激活NF- κ B信号通路,而NF- κ B信号通路的激活直接上调去饱和酶的表达量,二者形成正反馈调节以维持细胞干性并驱动卵巢癌的发生。特别地,人类口腔癌细胞中的EMT相关基因未呈现高表达状态,但脂肪酸受体CD36却异常高表达,并赋予肿瘤细胞转移起始能力,在小鼠模型中抑制CD36几乎使肿瘤细胞的转移能力完全丧失,且未见明显的副作用^[28]。

2.3 胆固醇(cholesterol)及其代谢相关产物

胆固醇是一种在正常细胞活动中发挥重要作用的甾类化合物,并可能与多种癌症的发生发展密切相关,但其在肿瘤中的具体功能尚不明晰。研究发现,前列腺癌组织的高胆固醇环境可募集脂肪细胞膜相关蛋白(adipocyte plasma membrane-associated protein, APMAP)使其与EGFR发生相互作用,EGFR的内吞降解因此被抑制,其细胞膜表面定位增加,异常激活的EGFR-ERK信号通路可促进肿瘤细胞发生EMT并完成转移^[29]。并且,胆固醇代谢途径中的其他产物也可能发挥促进肿瘤转移的作用。例如,甲羟戊酸(mevalonate)可通过激活Hippo-YAP信号通路,调控细胞运动相关基因RHAMM的转录,进而促进乳腺癌细胞运动与侵袭^[30]。另有研究表明,肿瘤细胞来源的胆汁酸(bile acids)可直接激活YAP信号通路并促进自身的脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)代谢过程,此代谢重塑可驱动黑色素瘤细胞发生淋巴结转移^[31]。

3 氨基酸代谢

3.1 谷氨酰胺(glutamine)及其代谢产物

经历代谢重编程后, 肿瘤细胞更加依赖谷氨酰胺代谢产生能量及合成生物大分子, 缺乏谷氨酰胺对肿瘤细胞的生长和存活均会造成影响。但在恶性程度较高的胰腺导管癌中, 谷氨酰胺缺乏可激活EGFR-PAK信号通路, 进而诱导肿瘤细胞发生高水平的巨噬细胞摄取氨基酸等物质, 维持肿瘤细胞在营养压力下的存活^[32]。

如前文所述, 肿瘤细胞中TCA循环受到限制, 因此谷氨酰胺代谢成为胞内 α -KG的重要来源。某些肿瘤细胞中的 α -KG可以回补至TCA循环, 一定程度上维持着TCA循环的进行, 或直接作为信号分子发挥促肿瘤功能。本团队的研究表明, 神经胶质瘤中, 谷氨酸脱氢酶1(glutamate dehydrogenase 1, GDH1) S384位发生磷酸化修饰并与IKK复合体结合, 局部产生的高浓度 α -KG与IKK β 结合可直接激活NF- κ B信号通路, 进而通过调控GLUT1基因的表达增加细胞对葡萄糖的吸收, 促进其在营养压力下的存活与肿瘤生长^[33]。另外, 多种肿瘤细胞中表达上调的GDH1可维持胞内 α -KG和延胡索酸的水平, 后者直接结合并激活具有活性氧清除作用的酶从而调节胞内氧化还原平衡, 对肿瘤细胞增殖和肿瘤生长具有明显的促进作用^[34]。

特别地, 人类急性髓细胞白血病细胞中通常不存在IDH1/2突变, 但其癌症干细胞中支链氨基酸转氨酶1(BCAA transaminase 1, BCAT1)呈现异常高表达, 细胞内的 α -KG在其催化作用下含量降低, TET蛋白活性因此受到影响, 并使细胞呈现类似于IDH1/2突变细胞中DNA超甲基化的特征, 进而可能引起白血病的发生^[35]。

3.2 其他氨基酸

除此之外, 其他氨基酸也被发现可能作为信号分子参与肿瘤发生发展的调控过程。例如, 细胞外丝氨酸缺乏时, 表皮干细胞中丝氨酸合成旺盛, 导致 α -KG依赖性的H3K27me3丢失, 表观遗传的重编程致使细胞启动分化程序并发生鳞状细胞癌^[36]。而高浓度的甲硫氨酸(methionine)及其介导的组蛋白甲基化, 对于肺癌的发生至关重要,

抑制组蛋白甲基化修饰可导致肿瘤起始细胞丧失成瘤能力^[37]。另外, Xiang等^[38]发现, 色氨酸代谢限速酶吲哚胺-2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)的代谢产物犬尿氨酸(kynurenine), 通过激活MAPK下游信号通路进一步增加IDO1表达, 此正反馈调节机制最终可促进胃癌发生转移。

由此可见, 来源于糖代谢、脂代谢或氨基酸代谢途径的代谢物在肿瘤发展的各个阶段均可发挥重要的信号调控作用(图1)。

首先, 肿瘤细胞来源于正常组织细胞的恶性分化, 这些细胞在多种机制的调控下被逐渐赋予致癌信号激活、表观遗传学重塑、抵抗凋亡与逃避免疫监视等特性, 最终导致肿瘤发生。不同癌种的发生过程与调控机制存在较大差异, 胞内或胞外微环境中原癌代谢物(oncometabolites)的累积与部分代谢物的减少对于肿瘤发生具有重要作用。

在肿瘤形成后的发展阶段, 其细胞快速增殖依赖持续的生长信号与大量营养物质。另一方面, 肿瘤微环境中血液供应不足时, 实体瘤内部通常呈现营养缺乏及低氧的状态。肿瘤细胞内及微环境中的代谢物可通过多种途径维持肿瘤细胞在这种状态下的存活与增殖, 进而促进肿瘤生长。

肿瘤转移是导致癌症相关死亡的重要因素之一, 其过程包括肿瘤细胞获得转移相关特性、局部迁移与侵袭、内渗至血管、淋巴管或腹膜、在循环系统中存活、外渗至远端器官以及最终定植并形成转移灶^[39]。肿瘤细胞的代谢重塑与肿瘤转移之间存在复杂的联系, 代谢物可通过激活肿瘤细胞的促转移信号或上调促转移基因表达等方式驱动原位肿瘤发生转移。

4 靶向代谢物的肿瘤诊断与治疗策略

4.1 基于代谢组学或代谢物分子影像学的肿瘤诊断

代谢组学(metabolomics)是指使用现代分析技术对特定生物体系中的代谢物进行系统的定性定量分析。由于肿瘤组织中多种代谢物的水平相较于正常组织均发生了显著变化, 代谢组学在鉴定

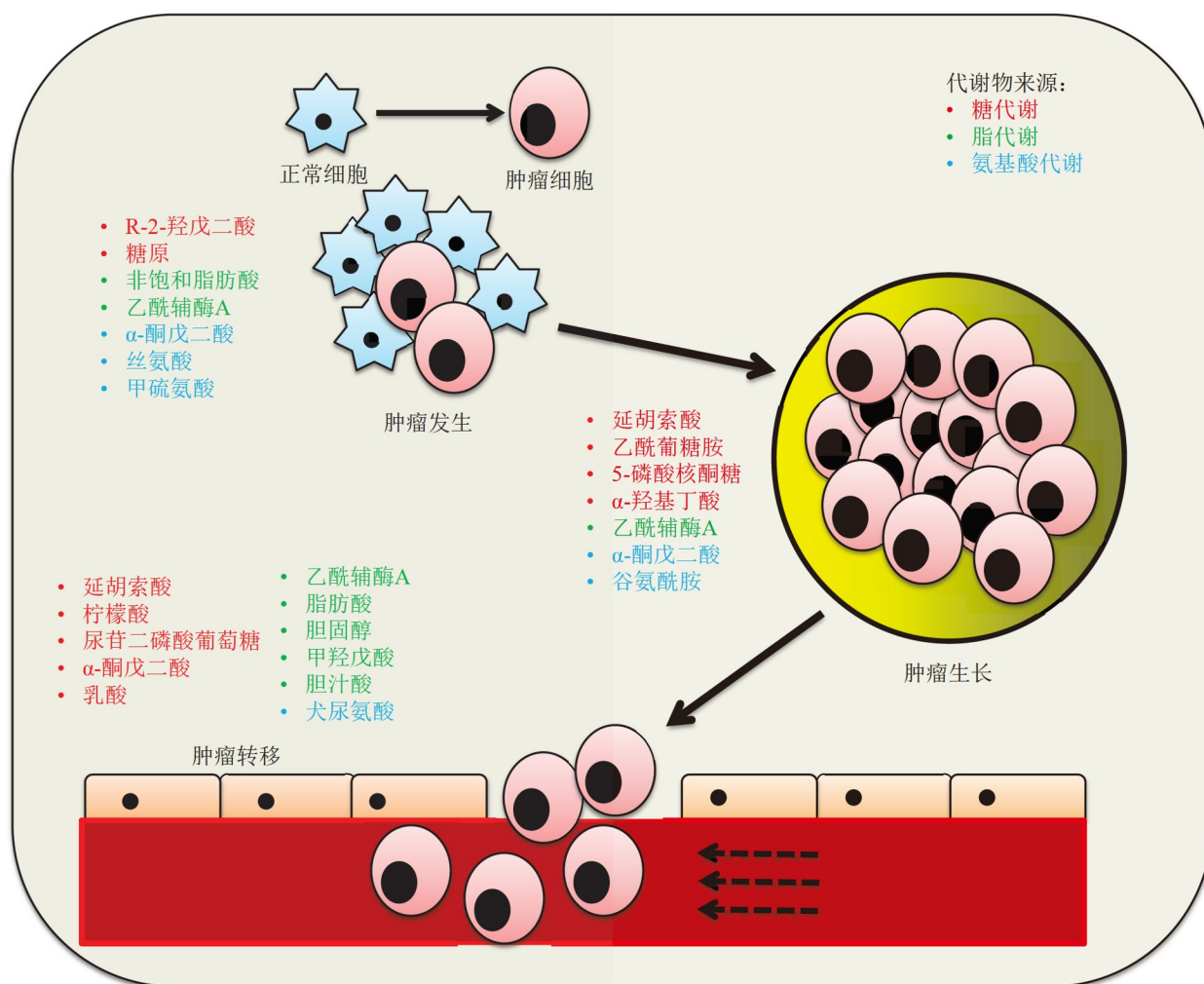


图1 肿瘤发生、生长及转移中发挥信号调控作用的代谢物

肿瘤代谢分子标记物，并进一步将其应用于肿瘤早期诊断、治疗及预后评估中具有广阔的发展前景^[40]。目前，代谢组学分析技术尚未广泛应用于临床，其数据准确性及评估标准仍需进一步优化与统一。

另一方面，代谢物放射性核素示踪剂联用正电子发射断层显像(positron emission tomography imaging, PET imaging)技术已被应用于肿瘤诊断及预后判断。例如， ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)可以准确地反映组织中的葡萄糖代谢水平，而肿瘤组织对葡萄糖的摄取和利用普遍增加， ^{18}F -FDG-PET显像因此被广泛应用于肿瘤诊断^[41]。利用肿瘤组织的其他代谢特征，放射性标记的氨基酸、脂肪酸及其他糖类同样可以作为显像剂，对具有特定代谢特征的肿瘤

进行PET显像诊断^[42]。PET显像诊断虽已被应用于肿瘤临床诊断，但其仍存在图像分辨率较差、无法检测到较小的病灶以及受到放射性示踪剂半衰期限制等问题。此外，磁共振波谱成像(magnetic resonance spectrum imaging, MRSI)也在逐渐发展成为评估肿瘤组织中代谢物的诊断方法，例如，其可在IDH突变的病人胶质瘤组织中测得R-2HG的变化，并对IDH靶向治疗的效果进行评估^[43]。

4.2 靶向促肿瘤代谢物调控途径

随着代谢物对肿瘤发展信号调控机制研究的不断深入，本文总结的众多受到肿瘤代谢物调控的分子被认为具有成为治疗靶点的潜力。评估靶向阻断其分子功能在特定肿瘤中的治疗效果，将是未来研究的主要方向之一。2020至2021年，靶向IDH1与IDH2突变的小分子抑制剂艾伏尼布

(ivosidenib)与恩西地平(enasidenib)在临床试验中被证实具有良好效果,且未见明显毒副作用,近期已获批用于急性髓细胞白血病或晚期/转移性胆管癌的治疗,这是靶向肿瘤代谢治疗的重要里程碑^[44,45]。

靶向糖、脂及氨基酸代谢均有望发展为肿瘤治疗的有效策略。首先,在糖代谢途径中,葡萄糖转运体1(glucose transporter 1, GLUT1)以及多种关键代谢酶如己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)、磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)及丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)等的小分子抑制剂,均被发现具有成为肿瘤治疗靶点的潜力,并已进入临床试验阶段^[46]。其次,有研究表明,多种脂代谢关键酶的小分子抑制剂均具有抗肿瘤效应,其中一部分已经进入临床试验阶段,或已经在其他疾病中完成临床试验,但在肿瘤治疗中的效果尚需证实^[47]。另外,肿瘤中靶向氨基酸的治疗策略主要是通过抑制促肿瘤氨基酸合成所需的关键酶,进而调节TCA循环、尿素循环等代谢过程,或阻断其介导的信号通路以发挥抗肿瘤效应。其中,因谷氨酰胺及其下游产物以及犬尿氨酸在肿瘤细胞中发挥广泛的信号调控作用,其小分子抑制剂在肿瘤治疗中的应用可能具有更为广阔的前景,相关小分子抑制剂已经进入肿瘤治疗临床试验阶段^[48]。

值得注意的是,细胞中的代谢途径交互形成复杂的代谢调控网络,各种代谢中间产物并非孤立存在于唯一的代谢途径,其不同的来源与去路均具有成为肿瘤治疗靶点的潜力。例如,靶向胆固醇的代谢治疗方案可基于其合成、吸收、酯化或胞内转运等代谢过程进行探究^[49]。此外,已有研究提示,基于代谢物调控机制的方案优化,可提升分子靶向治疗的效果。例如,部分肿瘤细胞中甲基硫腺苷磷酸化酶(methylthioadenosine phosphorylase, MTAP)表达缺失,导致细胞中甲基硫腺苷(methylthioadenosine, MTA)浓度升高,后者可直接抑制精氨酸甲基转移酶PRMT5的活性,此类肿瘤对PRMT5的表达更具依赖性,并对以PRMT5为靶点的药物治疗具有更高的敏感性^[50,51]。

4.3 抗肿瘤代谢物的应用

相反,另有一些代谢物可通过信号调控机制发挥抑制肿瘤发展的功能,其在肿瘤细胞中的含量普遍下调。研究发现, α -KG可能是p53介导的肿瘤抑制的效应因子。在p53功能缺失的胰腺导管癌细胞中,通过抑制相关代谢酶使 α -KG在细胞中累积,可以升高5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)的水平。5hmC作为一种 α -KG依赖性的染色质修饰,具有触发p53驱动的肿瘤细胞分化的功能,抑制其恶性进展^[52]。此外,饱和脂肪酸可与脂肪酸结合蛋白5(fatty acid-binding protein 5, FABP5)结合,并在其介导下由胞质转位至细胞核。进而调控视黄酸(retinoic acid, RA)核内受体RAR与PPAR β/δ 的转录活性,发挥抑制肝癌发生和发展的功能^[53]。虽然R-2HG在促肿瘤发生中扮演重要角色,但在白血病细胞中,高浓度的R-2HG可提升全转录组的N⁶-甲基腺苷(m⁶A)修饰水平,从而降低MYC/CEBPA等转录本的稳定性,并抑制下游相关信号通路,发挥抑制肿瘤细胞增殖的抗肿瘤作用^[54]。在肿瘤微环境中有效补充抗肿瘤代谢物,或直接靶向激活其调控分子以发挥抗肿瘤作用,同样是极具价值的临床研究方向。

4.4 联合免疫治疗

肿瘤微环境中富含具有抗肿瘤效应的免疫细胞及其他多种基质细胞,肿瘤细胞一方面可与其竞争性摄取胞外环境中的代谢物,在满足自身需求的同时抑制基质细胞的抗肿瘤效应;另一方面,肿瘤细胞分泌至微环境中的部分代谢物对基质细胞具有重要调控作用,这些代谢物通过多种调控机制使基质细胞失去抗肿瘤效应,甚至分化为发挥促肿瘤功能的亚型^[55]。

基于解除肿瘤细胞免疫抑制效应、恢复T细胞杀伤活性原理的免疫疗法包括PD-L1抗体/抑制剂及CAR-T疗法已经在临床上得到应用,但其治疗效果尚需进一步提升。其中,代谢物通过信号调控机制介导的肿瘤免疫逃逸作用,可能对抗治疗效果产生不利影响。例如,肿瘤来源的乳酸通过自分泌作用激活其乳酸膜表面受体GPR81并引起下游级联反应,最终激活TAZ-TEAD转录因子复合体,进而诱导肺癌等实体瘤中PD-L1的转录及表达^[56]。事实上,肿瘤微环境中大量存在的乳酸可同时抑

制细胞毒性T细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞及巨噬细胞的抗肿瘤功能，在介导肿瘤细胞的免疫逃逸过程中发挥重要作用。目前，已有研究表明，使用LDHA或乳酸转运体MCT1抑制剂可控制肿瘤发展，但其在体内的疗效尚需进一步证实^[57]。此外，肿瘤细胞来源的犬尿氨酸及腺苷酸等代谢产物可大量进入胞外微环境，通过不同机制抑制效应T细胞功能，同时促进调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的抗肿瘤效应^[58]。另一方面，肿瘤细胞与T细胞竞争摄取微环境中的葡萄糖与氨基酸等物质，导致T细胞中活化其抗肿瘤活性的表观遗传修饰和信号通路受到抑制，最终诱导T细胞免疫功能损失甚至发生细胞凋亡^[59,60]。因此，通过抑制下游靶点或干预微环境中的代谢物含量，阻断代谢物介导的肿瘤免疫逃逸作用，进而联合免疫疗法可能会发挥更好的效果。

肿瘤来源的代谢物不仅会影响微环境中T细胞的功能，亦可导致异常分化的髓系细胞大量积累，如髓源性抑制细胞、耐受性树突状细胞及肿瘤相关巨噬细胞等。此类细胞驱动肿瘤进一步发展，影响传统肿瘤治疗方法的效果，靶向肿瘤代谢物并阻止其在肿瘤组织中的积累，是一个值得被进一步探究的思路^[61]。

5 结语与展望

综上所述，代谢物可通过广泛的非代谢途径影响肿瘤细胞中的信号转导及表观遗传修饰，其对于肿瘤的发生、生长及转移等过程均发挥重要作用。近年来，以肿瘤代谢为靶点的饮食和药物

疗法已经开始初步应用于临床治疗。

然而，靶向代谢的治疗策略在绝大多数癌症的治疗指南中不被推荐为常规疗法，相关研究也存在以下局限与阻碍：(1)肿瘤细胞的代谢具有极强的可塑性，可快速对靶向代谢酶或代谢物的药物产生耐药现象，治疗效果受到严重影响；(2)关键代谢酶与代谢物对于正常细胞的生命活动同样重要，部分临床试验因药物产生心脏或肝脏毒性而中止，靶向代谢药物的安全性需要严格验证；(3)不同癌种的代谢特征具有较高的异质性，一种药物一般仅在一种或少数几种肿瘤分型中发挥疗效，应用受到限制；(4)目前细胞及动物水平的研究体系与人体内肿瘤微环境的组成存在差异，导致基础研究结果的转化率较低，应用进展相对缓慢。此外，虽然相关研究提示饮食中的热量限制、禁食行为、大量元素摄入平衡及氨基酸摄入平衡等可能会对肿瘤发生发展产生重要影响，但具体分子机制尚需进一步探究，且不同的研究结论尚存争议^[62]。

针对以上问题，随着研究的深入，肿瘤细胞及胞外环境中代谢物通过非代谢途径发挥信号调控的功能及其机制被不断揭示，这为靶向代谢的肿瘤治疗策略开发提供了新的思路。如此，肿瘤细胞中代谢物直接调控的分子甚至其结合位点均可作为治疗靶点，而不必将治疗靶点局限于抑制代谢酶或转运体，这对于有效避免肿瘤细胞通过代谢重塑产生耐药性，以及提升靶向药物的安全性具有重要意义。目前，在已经获准上市及处于临床试验阶段的肿瘤代谢靶向药物中，超过半数

表1 靶向具有信号调控功能代谢物的肿瘤治疗药物^[63]

靶向药物	研究阶段	直接靶点	代谢物	适应症
艾伏尼布(Ivosidenib)	获批上市	突变型异柠檬酸脱氢酶1	R-2-羟戊二酸	急性髓细胞白血病，晚期/转移性胆管癌
恩西地平(Enasidenib)	获批上市	突变型异柠檬酸脱氢酶2	R-2-羟戊二酸	急性髓细胞白血病
艾卡哌司他(Epacadostat)	临床试验	吡哆胺-2,3-双加氧酶1	犬尿氨酸	乳腺癌、鼻咽癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌
IDO通路抑制剂(Indoximod)	临床试验	吡哆胺-2,3-双加氧酶1	犬尿氨酸	黑色素瘤、乳腺癌、胰腺癌
MAT2A抑制剂1(AG-270)	临床试验	甲硫氨酸腺苷甘转移酶2A	S-腺苷甲硫氨酸	晚期实体瘤、淋巴瘤
MCT1抑制剂(AZD-3965)	临床试验	单羧酸转运蛋白1	L-乳酸	晚期实体瘤
高活性谷氨酰胺酶抑制剂(CB-839)	临床试验	谷氨酰胺酶	谷氨酰胺下游产物	白血病、结直肠癌、乳腺癌、肾细胞癌
谷氨酰胺酶1抑制剂(IPN60090)	临床试验	谷氨酰胺酶1	谷氨酰胺下游产物	晚期实体瘤

的药物可特异性下调具有信号调控功能的代谢物(表1), 但其在肿瘤治疗中扮演的具体角色尚需进一步研究。总之, 基于代谢物在肿瘤发展中发挥信号调控作用的理论基础, 寻找安全、有效且精准的治疗靶点依然是此研究领域期待实现的重要目标, 需要更为明晰、严谨的基础研究、转化医学研究及临床应用研究共同探索。

参考文献

- [1] Martínez-Reyes I, Chandel NS. Cancer metabolism: looking forward. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(10): 669-680
- [2] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46
- [3] Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47
- [4] Sullivan LB, Gui DY, Heiden MG. Altered metabolite levels in cancer: implications for tumour biology and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11): 680-693
- [5] Pan C, Li B, Simon MC. Moonlighting functions of metabolic enzymes and metabolites in cancer. *Mol Cell*, 2021, 81(18): 3760-3774
- [6] Wang YP, Li JT, Qu J, et al. Metabolite sensing and signaling in cancer. *J Biol Chem*, 2020, 295(33): 11938-11946
- [7] Figlia G, Willnow P, Teleman AA. Metabolites regulate cell signaling and growth via covalent modification of proteins. *Dev Cell*, 2020, 54(2): 156-170
- [8] Sun L, Zhang H, Gao P. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer. *Protein Cell*, 2022, 13(12): 877-919
- [9] Sulkowski PL, Oeck S, Dow J, et al. Oncometabolites suppress DNA repair by disrupting local chromatin signalling. *Nature*, 2020, 582(7813): 586-591
- [10] Li F, He X, Ye D, et al. NADP⁺-IDH mutations promote hypersuccinylation that impairs mitochondria respiration and induces apoptosis resistance. *Mol Cell*, 2015, 60(4): 661-675
- [11] Carbonneau M, Gagné LM, Lalonde ME, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate activates the mTOR signalling pathway. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 12700
- [12] Elia I, Rossi M, Stegen S, et al. Breast cancer cells rely on environmental pyruvate to shape the metastatic niche. *Nature*, 2019, 568(7750): 117-121
- [13] Ge X, Li M, Yin J, et al. Fumarate inhibits PTEN to promote tumorigenesis and therapeutic resistance of type2 papillary renal cell carcinoma. *Mol Cell*, 2022, 82(7): 1249-1260
- [14] Sciacovelli M, Gonçalves E, Johnson TI, et al. Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal transition. *Nature*, 2016, 537(7621): 544-547
- [15] Peng M, Yang D, Hou Y, et al. Intracellular citrate accumulation by oxidized ATM-mediated metabolism reprogramming via PFKP and CS enhances hypoxic breast cancer cell invasion and metastasis. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 228
- [16] Lee DC, Sohn HA, Park ZY, et al. A lactate-induced response to hypoxia. *Cell*, 2015, 161(3): 595-609
- [17] Liu Y, Guo JZ, Liu Y, et al. Nuclear lactate dehydrogenase A senses ROS to produce α -hydroxybutyrate for HPV-induced cervical tumor growth. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4429
- [18] Liu Q, Li J, Zhang W, et al. Glycogen accumulation and phase separation drives liver tumor initiation. *Cell*, 2021, 184(22): 5559-5576
- [19] Lin R, Elf S, Shan C, et al. 6-Phosphogluconate dehydrogenase links oxidative PPP, lipogenesis and tumour growth by inhibiting LKB1-AMPK signalling. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(11): 1484-1496
- [20] Peng C, Zhu Y, Zhang W, et al. Regulation of the hippo-YAP pathway by glucose sensor O-GlcNAcylation. *Mol Cell*, 2017, 68(3): 591-604
- [21] Rao X, Duan X, Mao W, et al. O-GlcNAcylation of G6PD promotes the pentose phosphate pathway and tumor growth. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 8468
- [22] Wang X, Liu R, Zhu W, et al. UDP-glucose accelerates SNAIL mRNA decay and impairs lung cancer metastasis. *Nature*, 2019, 571(7763): 127-131
- [23] Rios Garcia M, Steinbauer B, Srivastava K, et al. Acetyl-CoA carboxylase 1-dependent protein acetylation controls breast cancer metastasis and recurrence. *Cell Metab*, 2017, 26(6): 842-855
- [24] Lu M, Zhu WW, Wang X, et al. ACOT12-dependent alteration of acetyl-CoA drives hepatocellular carcinoma metastasis by epigenetic induction of epithelial-mesenchymal transition. *Cell Metab*, 2019, 29(4): 886-900
- [25] Gao X, Lin SH, Ren F, et al. Acetate functions as an epigenetic metabolite to promote lipid synthesis under hypoxia. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 11960
- [26] Carrer A, Trefely S, Zhao S, et al. Acetyl-CoA metabolism supports multistep pancreatic tumorigenesis. *Cancer Discov*, 2019, 9(3): 416-435
- [27] Li J, Condello S, Thomes-Pepin J, et al. Lipid desaturation is a metabolic marker and therapeutic target of ovarian cancer stem cells. *Cell Stem Cell*, 2017, 20(3): 303-314
- [28] Pascual G, Avgustinova A, Mejetta S, et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36. *Nature*, 2017, 541(7635): 41-45

- [29] Jiang S, Wang X, Song D, et al. Cholesterol induces epithelial-to-mesenchymal transition of prostate cancer cells by suppressing degradation of EGFR through APMAP. *Cancer Res*, 2019, 79(12): 3063-3075
- [30] Wang Z, Wu Y, Wang H, et al. Interplay of mevalonate and Hippo pathways regulates RHAMM transcription via YAP to modulate breast cancer cell motility. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(1): E89-E98
- [31] Lee C, Jeong S, Jang C, et al. Tumor metastasis to lymph nodes requires YAP-dependent metabolic adaptation. *Science*, 2019, 363(6427): 644-649
- [32] Lee SW, Zhang Y, Jung M, et al. EGFR-Pak signaling selectively regulates glutamine deprivation-induced macropinocytosis. *Dev Cell*, 2019, 50(3): 381-392
- [33] Wang X, Liu R, Qu X, et al. α -ketoglutarate-activated NF- κ B signaling promotes compensatory glucose uptake and brain tumor development. *Mol Cell*, 2019, 76(1): 148-162
- [34] Jin L, Li D, Alesi GN, et al. Glutamate dehydrogenase 1 signals through antioxidant glutathione peroxidase 1 to regulate redox homeostasis and tumor growth. *Cancer Cell*, 2015, 27(2): 257-270
- [35] Raffel S, Falcone M, Kneisel N, et al. BCAT1 restricts α KG levels in AML stem cells leading to IDHmut-like DNA hypermethylation. *Nature*, 2017, 551(7680): 384-388
- [36] Baksh SC, Todorova PK, Gur-Cohen S, et al. Extracellular serine controls epidermal stem cell fate and tumour initiation. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(7): 779-790
- [37] Wang Z, Yip LY, Lee JHJ, et al. Methionine is a metabolic dependency of tumor-initiating cells. *Nat Med*, 2019, 25(5): 825-837
- [38] Xiang Z, Li J, Song S, et al. A positive feedback between IDO1 metabolite and COL12A1 via MAPK pathway to promote gastric cancer metastasis. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 314
- [39] Wei Q, Qian Y, Yu J, et al. Metabolic rewiring in the promotion of cancer metastasis: mechanisms and therapeutic implications. *Oncogene*, 2020, 39(39): 6139-6156
- [40] Schmidt DR, Patel R, Kirsch DG, et al. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(4): 333-358
- [41] Ben-Haim S, Ell P. 18 F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response. *J Nucl Med*, 2009, 50(1): 88-99
- [42] Spick C, Herrmann K, Czernin J. Evaluation of Prostate Cancer with 11 C-Acetate PET/CT. *J Nucl Med*, 2016, 57 (Supplement 3): 30S-37S
- [43] Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. *Nat Med*, 2012, 18(4): 624-629
- [44] Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 796-807
- [45] DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, et al. Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): a single-arm, phase 1b and randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2021, 22(11): 1597-1608
- [46] Abdel-Wahab AF, Mahmoud W, Al-Harizy RM. Targeting glucose metabolism to suppress cancer progression: prospective of anti-glycolytic cancer therapy. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104511
- [47] Broadfield LA, Pane AA, Talebi A, et al. Lipid metabolism in cancer: new perspectives and emerging mechanisms. *Dev Cell*, 2021, 56(10): 1363-1393
- [48] Tabe Y, Lorenzi PL, Konopleva M. Amino acid metabolism in hematologic malignancies and the era of targeted therapy. *Blood*, 2019, 134(13): 1014-1023
- [49] Xu H, Zhou S, Tang Q, et al. Cholesterol metabolism: new functions and therapeutic approaches in cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2020, 1874(1): 188394
- [50] Kryukov GV, Wilson FH, Ruth JR, et al. *MTAP* deletion confers enhanced dependency on the PRMT5 arginine methyltransferase in cancer cells. *Science*, 2016, 351(6278): 1214-1218
- [51] Mavrikis KJ, McDonald Iii ER, Schlabach MR, et al. Disordered methionine metabolism in *MTAP/CDKN2A*-deleted cancers leads to dependence on PRMT5. *Science*, 2016, 351(6278): 1208-1213
- [52] Morris Iv JP, Yashinskii JJ, Koche R, et al. α -Ketoglutarate links p53 to cell fate during tumour suppression. *Nature*, 2019, 573(7775): 595-599
- [53] Levi L, Wang Z, Doud MK, et al. Saturated fatty acids regulate retinoic acid signalling and suppress tumorigenesis by targeting fatty acid-binding protein 5. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 8794
- [54] Su R, Dong L, Li C, et al. R-2HG exhibits anti-tumor activity by targeting FTO/m6A/MYC/CEBPA signaling. *Cell*, 2018, 172(1-2): 90-105
- [55] Xia L, Oyang L, Lin J, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 28
- [56] Feng J, Yang H, Zhang Y, et al. Tumor cell-derived lactate induces TAZ-dependent upregulation of PD-L1 through GPR81 in human lung cancer cells. *Oncogene*, 2017, 36(42): 6045-6055

5829-5839

- [57] Wang ZH, Peng WB, Zhang P, et al. Lactate in the tumour microenvironment: From immune modulation to therapy. *EBioMedicine*, 2021, 73: 103627
- [58] Beckermann KE, Dudzinski SO, Rathmell JC. Dysfunctional T cell metabolism in the tumor microenvironment. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 35: 7-14
- [59] Bian Y, Li W, Kremer DM, et al. Cancer SLC43A2 alters T cell methionine metabolism and histone methylation. *Nature*, 2020, 585(7824): 277-282
- [60] Ho PC, Bihuniak JD, Macintyre AN, et al. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses. *Cell*, 2015, 162(6): 1217-1228
- [61] Strauss L, Guarneri V, Gennari A, et al. Implications of metabolism-driven myeloid dysfunctions in cancer therapy. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4): 829-841
- [62] Bose S, Allen AE, Locasale JW. The molecular link from diet to cancer cell metabolism. *Mol Cell*, 2020, 78(6): 1034-1044
- [63] Stine ZE, Schug ZT, Salvino JM, et al. Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(2): 141-162