

综述

糖代谢在肿瘤增殖及转移中的作用机制

龙雨轩^{1,2}, 张涵^{1,2}, 吕志明³, 苏正定^{1,2*}, 李文芳^{1,2,3*}¹新疆大学药学院/药物研究所, 乌鲁木齐 830046; ²新疆大学生命科学与技术学院, 乌鲁木齐 830046;³新疆医科大学第五附属医院, 乌鲁木齐 830000)

摘要: 肿瘤细胞通过糖代谢重编程, 在有氧条件下优先依赖糖酵解, 以满足其增殖和转移所需的能量和生物合成需求。这一代谢特征通过调节关键代谢酶活性和代谢产物水平, 进而促进肿瘤的侵袭和转移能力。本文综述了糖代谢在肿瘤增殖和转移中的作用机制, 重点分析了糖酵解、磷酸戊糖途径及三羧酸循环等主要代谢途径如何通过影响能量供应、氧化还原平衡及细胞信号通路, 促进肿瘤的恶性转化。此外, 肿瘤微环境中的低氧和酸性条件也通过调节糖代谢途径, 增强肿瘤的增殖和转移能力。靶向糖代谢的治疗策略在临床研究中表现出抑制肿瘤增殖与转移的潜力。因此, 糖代谢重编程不仅是肿瘤发生与发展的关键机制, 也是肿瘤治疗中需要靶向干预的重要代谢特征。

关键词: 糖代谢; 肿瘤细胞增殖; 肿瘤细胞转移; 糖酵解; 氧化磷酸化; 乳酸代谢; 信号通路

Mechanisms of glucose metabolism in tumor proliferation and metastasis

LONG Yuxuan^{1,2}, ZHANG Han^{1,2}, LYU Zhiming³, SU Zhengding^{1,2*}, LI Wenfang^{1,2,3*}¹Laboratory of Structural Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Xinjiang University, Urumqi 830046, China;²College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830046, China;³The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

Abstract: Tumor cells reprogram glucose metabolism and preferentially rely on glycolysis under aerobic conditions to meet their energy and biosynthetic needs for proliferation and metastasis. This metabolic characteristic promotes tumor invasion and metastasis by regulating the activity of key metabolic enzymes and the levels of metabolites. This paper reviews the mechanism of glucose metabolism in tumor proliferation and metastasis, with a focus on analyzing how major metabolic pathways such as glycolysis, pentose phosphate pathway, and tricarboxylic acid cycle promote malignant transformation of tumors by affecting energy supply, redox homeostasis, and cellular signaling pathways. In addition, the low oxygen and acidic conditions in the tumor microenvironment also enhance the proliferation and metastasis ability of tumors by regulating glucose metabolism pathways. Therapeutic strategies targeting glucose metabolism have shown potential in clinical studies to inhibit tumor proliferation and metastasis. Therefore, glucose metabolism reprogramming is not only a key mechanism for tumor occurrence and development, but also an important metabolic feature that requires targeted intervention in tumor treatment.

收稿日期: 2025-04-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(2471260); 新疆医科大学第五附属医院(第五临床医学院)青年科研起航项目(XYDWFY-ZR-202409)

第一作者: E-mail: longyuxuan@stu.xju.edu.cn

*通信作者: 苏正定, E-mail: james_su@xju.edu.cn; 李文芳, E-mail: liwenfang@xju.edu.cn

Key Words: glucose metabolism; tumor proliferation; tumor metastasis; glycolysis; oxidative phosphorylation; lactate metabolism; signaling pathway

肿瘤是一类严重威胁人类健康的疾病，其发生、发展及转移涉及一系列复杂的生物学过程。糖代谢调控的异常在肿瘤细胞的增殖和转移中起着关键作用。正常细胞通过精细调控的糖代谢途径，如糖酵解和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)，满足其能量需求和生物合成需求。然而，在肿瘤细胞中，这一调控机制被破坏，糖代谢途径发生显著变化，以适应其快速增殖和转移的需求。研究发现，肿瘤细胞对葡萄糖具有高度依赖性，即便在充足的氧气条件下，它们依然倾向于通过糖酵解途径快速分解葡萄糖，产生乳酸和ATP。这一代谢方式的转变被称为“Warburg效应”，其不仅为肿瘤细胞提供了快速增殖所需的能量和生物合成原料，还通过复杂的信号通路影响肿瘤的侵袭、迁移和化疗耐药性。

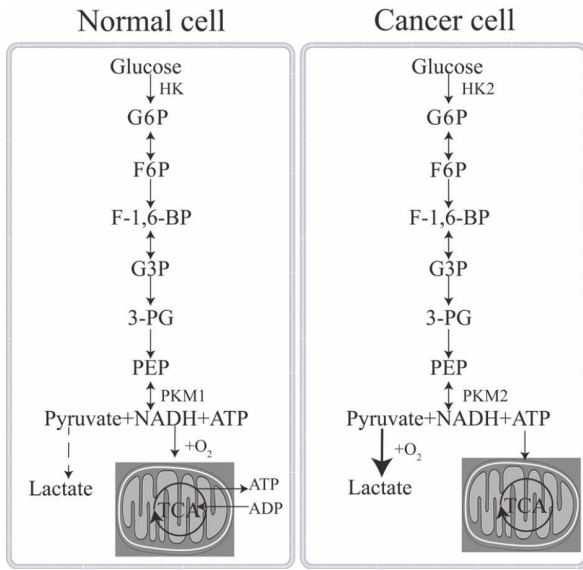
糖代谢的异常不仅改变了肿瘤细胞的能量代谢，还深刻影响其生物学特性。糖代谢中的中间产物，如6-磷酸葡萄糖(glucose-6-phosphate, G6P)、1,6-二磷酸果糖(fructose-1,6-bisphosphate, F-1,6-BP)、丙酮酸和乳酸等，不仅作为能量来源，还作为信号分子参与调控肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡及侵袭转移等过程。这些代谢产物通过调控磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/mTOR信号通路、缺氧诱导因子1 α 亚基(hypoxia-inducible factor 1 alpha subunit, HIF-1 α)以及核转录因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)等信号通路，进而影响肿瘤细胞的生长与转移能力。此外，糖代谢异常还与肿瘤微环境的重塑密切相关。肿瘤细胞通过糖代谢产物和酸性环境的形成，调节免疫细胞功能、血管生成和细胞外基质的重塑，为肿瘤的生长和转移提供有利条件。这种微环境的改变不仅能促进肿瘤细胞的侵袭和迁移，还可能影响肿瘤对传统治疗的敏感性。

鉴于糖代谢调控在肿瘤增殖及转移中的重要作用，深入探讨其分子机制有助于更好地理解肿瘤

发生发展的机制，并为开发针对肿瘤代谢异常的靶向治疗药物提供理论基础。近年来，随着代谢组学、基因组学、蛋白质组学和生物信息学等技术的快速发展，研究人员已鉴定出与肿瘤糖代谢调控密切相关的基因、蛋白质及小分子代谢物，并初步揭示了它们在肿瘤进展中的作用机制。本文综述了糖代谢调控在肿瘤增殖及转移中的作用机制研究进展，探讨了糖代谢调控异常在肿瘤发生发展中的关键作用，并讨论了针对这些异常调控的潜在治疗策略。通过深入分析糖代谢调控与肿瘤增殖、转移之间的关系，本文期望为肿瘤临床治疗提供新的思路和方法，提升患者的治疗效果和生存质量。

1 糖代谢在肿瘤中的重编程

代谢重编程是肿瘤细胞的主要特征之一，表现为细胞通过改变代谢途径和通量来适应微环境变化，主要包括糖代谢、脂肪酸代谢、氨基酸代谢等多个代谢途径的调控^[1]。在肿瘤细胞中，糖代谢重编程支持细胞的生存和生长^[2]。正常细胞主要依赖高效产能的OXPHOS，而肿瘤细胞则通过低效糖酵解产生较少能量，满足了其快速增殖的能量和生物合成需求^[3](图1)，核心表现为Warburg效应，即肿瘤细胞即使在氧气充足的条件下也会优先选择糖酵解产生ATP，而非OXPHOS途径^[4]。Warburg效应在肿瘤发生的早期开始显现——肿瘤细胞对葡萄糖的摄取量开始增加，以满足细胞快速增殖对能量和生物合成的需求^[5]。在乳腺癌、结直肠癌等肿瘤的早期，观察到肿瘤细胞对葡萄糖的摄取能力增强^[6]。随着肿瘤的进展，Warburg效应进一步强化。肿瘤细胞对葡萄糖的摄取量持续增加，糖酵解速率显著提高，产生大量乳酸。在胰腺癌、肺癌等进展期肿瘤中，肿瘤细胞的糖酵解水平明显高于早期^[7]。在肿瘤转移过程中，肿瘤细胞需要适应不同的微环境，Warburg效应在其中发挥着重要作用。转移的肿瘤细胞在远处器官的微环境中，仍然保持较高的糖酵解水平，以满足



正常供氧情况下, 在正常细胞中, 大部分丙酮酸进入TCA循环, 代谢成为二氧化碳和水。在癌细胞中, 大部分丙酮酸用于乳酸合成, 葡萄糖摄取率比正常细胞高。F6P: 果糖-6-磷酸(fructose-6-phosphate); G3P: 甘油醛-3-磷酸(glyceraldehyde-3-phosphate); 3-PG: 3-磷酸甘油酸(3-phosphoglycerate); PEP: 磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate); HK: 己糖激酶(hexokinase); HK1: 己糖激酶1(hexokinase 1); PKM1: M1型丙酮酸激酶(M1-type pyruvate kinase); PKM2: M2型丙酮酸激酶(M2-type pyruvate kinase)

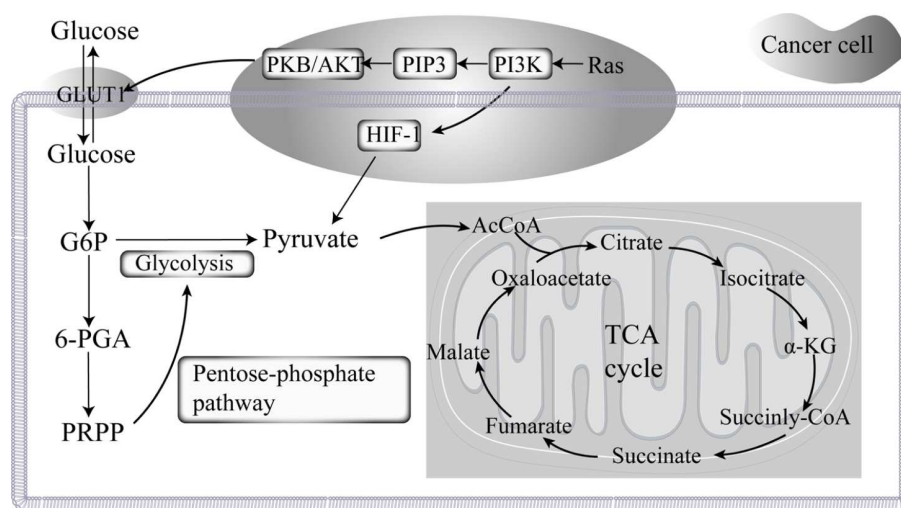
图1 正常细胞与肿瘤细胞葡萄糖代谢的差异

其新的环境中生长和增殖的能量需求^[8]。肿瘤的糖代谢途径包括细胞质中的糖酵解途径、磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)和线粒体中的三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA), 其中细胞质中的糖酵解途径生成的丙酮酸转化为终产物乳酸, 可进入线粒体参与TCA循环^[9,10]。重编程能够通过糖酵解关键转运蛋白1(glucose transporter type 1, Glut1)诱导细胞代谢从OXPHOS向糖酵解转变, 并在肿瘤细胞中呈现高表达状态, 使其更有效地摄取葡萄糖^[11], 这种代谢方式的改变使得肿瘤细胞能够快速获取能量, 支持其高速增殖和转移^[12]。肿瘤细胞的糖代谢重编程过程通过持续产生乳酸导致肿瘤微环境酸化^[13], 这种异常的酸性微环境成为细胞间相互作用紊乱和代谢内稳态失衡的重要特征^[14]。例如, 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)细胞通过“代谢重编程”显著增强糖酵解活性, 导致PDAC细胞系和患者组织中糖酵解终产物乳酸异常积累。乳酸会促进PDAC细胞发生组蛋白H3K18la乳酸化修饰, 这一修饰与较差的患者预后息息相关^[15]。

PPP是糖代谢重编程的关键分支通路, 肿瘤细胞通过上调PPP的关键酶6-磷酸-葡萄糖脱氢酶(glucose-6-phosphatedehydrogenase, G6PD), 增加NADPH和5-磷酸核糖(ribulose 5-phosphate, R5P)的生成, 支持其快速增殖^[16]。有研究表明, PPP在宫颈癌中常过度激活, 并进一步发现了DCBLD(the discoidin, CUB, and LCCL domain-containing)受体家族成员DCBLD1通过激活PPP促进宫颈癌细胞增殖^[17]。TCA循环是细胞的重要功能代谢途径, 该能量供应途径也是肿瘤细胞的重要能量来源^[18]。有研究表明, 缺乏TCA循环酶延胡索酸水合酶(fumarate hydratase, FH)的B16小鼠黑色素瘤中出现高水平的延胡索酸, 导致T细胞功能急性失调^[7]。

2 糖代谢关键酶的分子调控机制

肿瘤细胞的糖代谢重编程特征性地表现为有氧糖酵解增强^[19], 这一过程主要由糖酵解通路关键酶的协同调控所驱动(图2)。(1)糖酵解限速酶: HK、磷酸果糖激酶(phosphofructokinase, PFK)、M2型丙酮酸激酶(M2-type pyruvate kinase, PKM2)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的活性显著升高, 促进葡萄糖分解为乳酸^[20]; (2)磷酸戊糖途径关键酶G6PD的表达增加, 提供NADPH以维持氧化还原平衡; (3)丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase, PDK)的上调通过抑制丙酮酸脱氢酶复合体(pyruvate dehydrogenase complex, PDC)活性, 阻断丙酮酸向乙酰辅酶A的转化, 从而强化糖酵解通量并抑制TCA循环。这种代谢重构不仅能满足肿瘤细胞快速增殖的能量需求, 还通过提供生物合成前体和酸化微环境, 增强肿瘤的侵袭转移能力^[21,22]。HK1负责催化葡萄糖磷酸化生成G6P, 其高表达能够增强肿瘤细胞的糖酵解活性^[23]。在肝纤维化进程中通过TGF- β 介导的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)途径从肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)向肝癌细胞转移^[24], 含有HK1的EVs被肝癌细胞摄取后, 能够显著增强其糖酵解能力, 进而促进肿瘤细胞增殖并加速肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的进展^[25]。PFK-1负责催化F6P转化为1,6-二磷酸果糖(fructose-1,6-diphosphate, FDP), 在肿瘤代谢重编程中发挥



肿瘤细胞中，高表达的G转运蛋白GLUT1将大量葡萄糖运输至胞质中进行糖酵解。癌蛋白Ras激活PI3K信号通路，PIP2磷酸化生成具有第二信使的PIP3，PIP3募集和激活PDK1，从而激活PKB/AKT。糖酵解还能直接促进HIF-1表达，HIF-1可以直接促进肿瘤细胞糖酵解。PIP3：肌醇三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate)

图2 肿瘤细胞内葡萄糖代谢途径

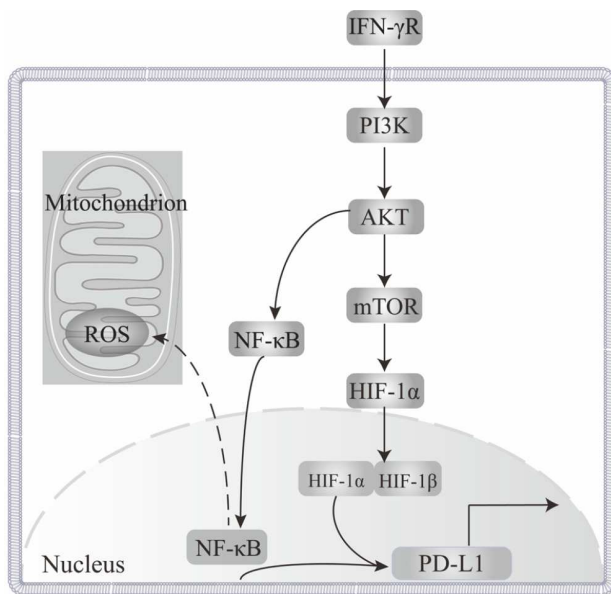
关键作用。Yadav等^[26]发现，PFK-1可显著促进血管内皮细胞增殖。丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)通过催化PEP转化为丙酮酸产生能量，满足细胞快速增殖的能量需求，在胆囊癌的研究中，PKM2活性受PP4R1过表达影响而显著增强，发挥核心代谢调控作用从而促进肿瘤增殖和转移^[27]。此外，Chen等^[28]发现，肝癌细胞通过胞外囊泡分泌代谢酶PKM2，改变葡萄糖代谢重编程，促进其向肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)分化，推动HCC的进展。G6PD是PPP的限速酶，负责催化G6P生成6-磷酸葡萄糖酸内酯(6-phosphogluconolactone, 6-PGL)和NADPH，从而帮助肿瘤细胞抵抗氧化应激。在KRAS突变和LKB1突变共存的NSCLC中，G6PD通过调控NADPH生成、氧化还原稳态和脂质合成影响肿瘤增殖^[29]。此外，G6PD的转录活性受C2H2型锌指蛋白p52-ZER6的调控，促进肿瘤增殖和转移相关的代谢重编程^[30]。

除了糖酵解通路，肿瘤细胞的糖代谢调控还涉及多个通路，共同支持其快速增殖。(1) PI3K/AKT/mTOR通路的异常激活参与肿瘤细胞的侵袭和转移。受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)、Ras蛋白家族(Rat Sarcoma viral oncogene homolog, Ras)、PI3K、磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的突变，

AKT过表达和过度激活，AKT抑制BAD、FOXO等促凋亡因子阻止细胞凋亡，同时激活IKK α 、MDM2，促进肿瘤细胞存活和增殖^[31]。PI3K/AKT/mTOR通路是细胞内重要的信号传导通路之一，该通路的异常激活在恶性肿瘤中发挥着关键作用。(2)缺氧条件通过激活HIF-1等信号通路，上调GLUT1的表达，增加肿瘤细胞对葡萄糖的摄取和糖酵解。单羧酸转运蛋白4(monocarboxylate transporter 4, MCT4)的表达也依赖于HIF-1，它在细胞内pH稳态的乳酸流出中发挥作用。在HIF-1信号通路的缺氧适应机制中，肿瘤缺氧微环境通过HIF-1 α 介导的转录重编程实现代谢适应^[32]。HIF-1 α 是HIF-1的调节亚基，调节细胞对缺氧环境的适应性反应，HIF-1 α 转录上调糖酵解酶和膜转运体，以增加葡萄糖通量，增强糖酵解^[33]。在常氧条件下，HIF-1 α 也被证明是肿瘤进展和复发的主要介质^[34]。HIF-1 α 上调涉及糖酵解和葡萄糖转运的酶，如PGK和LDHA，以及PKM，从而增加厌氧代谢并维持能量产生^[35]。研究表明，TRPM7沉默通过调节卵巢癌细胞中的AMPK/HIF-1 α 信号，从而抑制糖酵解，促进OXPHOS^[36]。此外，抑制TRPM7表达可以促进AMPK的激活，进而通过泛素-蛋白酶体途径加速HIF-1 α 降解，减弱HIF-1 α 介导的糖酵解的激活，将糖酵解转化为OXPHOS，抑制卵巢癌细胞增殖和肿瘤生长^[36]。

3 糖代谢在肿瘤增殖中的作用机制

糖代谢通过多机制协同促进肿瘤增殖, 为肿瘤细胞提供能量和生物合成原料, 调控肿瘤微环境, 促进侵袭和免疫逃逸, 以及维持氧化还原平衡(图3)。例如位于血管周围的癌细胞能够优先获取营养和氧气, 并通过OXPHOS产生能量, 从而支持快速增殖^[37]。随着肿瘤生长, 微环境氧气供应不足, 癌细胞依赖糖酵解产生能量, 导致乳酸大量积累。在缺氧环境中, HIF-1 α 被激活, 从而增强肿瘤细胞对葡萄糖的摄取及糖酵解通量, 为其生存提供必需能量^[38], 同时, 乳酸堆积造成酸性微环境^[39]。乳酸上调肿瘤细胞程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1), 与T细胞表面的程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)相互作用形成免疫检查点, 抑制CD8⁺ T细胞的抗肿瘤活性, 从而使肿瘤细胞能够逃避免疫监视, 对支持肿瘤发展具有关键作用^[40,41]。此外, 糖代谢异常受多条信号通路调控, 这些通路调节糖酵解过程及相关基因的表达来维持肿瘤细胞的快速增殖。mTOR信号通路是驱动肿瘤代谢重组的关键分子, 其通过上调PKM2的表达, 促进无氧糖酵解, 为细胞增殖提供必需的能量和生物原料; 同



乳酸可以通过激活HIF-1 α 或NF- κ B等信号通路, 上调PD-L1的表达。糖代谢产生的ATP和ROS通过影响细胞信号通路(如PI3K/AKT/mTOR)间接调节PD-L1。HIF-1 β : 缺氧诱导因子1 β 亚基(hypoxia inducible factor-1 β)

图3 糖酵解增强导致乳酸积累

时, 该通路也直接激活蛋白质合成程序^[42]。HIF-1 α /AMPK信号通路是调控糖酵解和OXPHOS的关键通路。Taniguchi等^[36]发现, AMPK信号通路的激活可抑制糖酵解, 而卵巢癌细胞中的糖酵解过程依赖高表达的HIF-1 α 。

糖代谢重编程与肿瘤微环境适应构成了肿瘤发生的核心机制, 能量代谢与细胞周期调控驱动了恶性肿瘤细胞的快速增殖^[43]。作为经典抑癌基因, *BRCA2*参与了DNA损伤反应、转录调控和细胞周期监测。一项研究指出, 糖酵解代谢产物丙酮醛能够瞬时失活*BRCA2*的功能, 引发与癌症相关的单碱基替换突变, 显著增加乳腺癌、卵巢癌的患病风险^[44]。深入研究发现, 细胞周期调控蛋白可直接作用于代谢酶类, 如在*P53*缺陷型肿瘤中, 高表达的Aurora-A激酶在S期和G₂期通过磷酸化修饰乳酸脱氢酶B, 这种翻译后修饰可解除底物抑制效应, 从而增强糖酵解通量并促进生物合成, 促进肿瘤快速增殖^[45]。肿瘤细胞通过主动重编程糖代谢途径来满足其增殖过程中增加的能量需求、生物合成需求以及氧化应激平衡^[46]。当葡萄糖供应受限时, 肿瘤细胞可以利用果糖产生能量和生物物质。研究发现, 肿瘤细胞通过吸收肝脏代谢产物溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)间接利用果糖, 这种替代途径能维持细胞膜的完整性并提供营养支持, 由此确立了一种全新的果糖促癌机制^[47]。

糖代谢通过PPP生成NADPH、维持谷胱甘肽(glutathione, GSH)系统、减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成, 帮助肿瘤细胞应对氧化应激并促进其存活和增殖。在高氧化应激过程中, 肿瘤细胞的葡萄糖代谢模式从糖酵解转移到PPP, 增加NADPH的生成。PPP的代谢产物NADPH和R5P不仅是脂肪酸、核酸等合成代谢的重要原料, 更重要的是NADPH能抵抗细胞内ROS的升高, 保护细胞免受氧化损伤。因此, PPP在肿瘤细胞增殖中起重要作用。肿瘤细胞中GSH是一种内源性抗氧化剂, 可有效维持氧化还原平衡, 抵御氧化应激^[48], 进而调控多种代谢途径。低水平的ROS可以作为第二信使激活PI3K, 促使AKT蛋白磷酸化激活。激活的AKT可以促进细胞存活、增殖和代谢重编程等过程^[49]。综上所述, 糖代谢

通过多种机制促进肿瘤增殖,成为肿瘤细胞快速增殖的核心驱动力,同时也为靶向肿瘤代谢的治疗策略提供了潜在靶点。

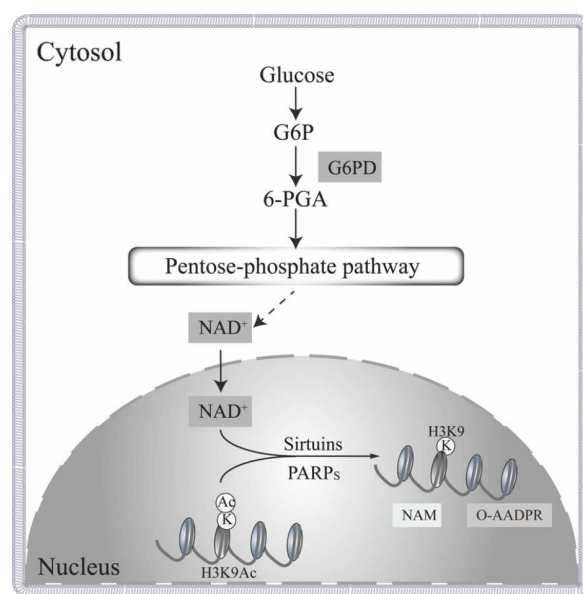
4 糖代谢在肿瘤转移中的作用机制

糖代谢可通过调控细胞骨架动态重塑和细胞黏附特性影响肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。在肿瘤侵袭和转移的过程中,糖代谢产物直接修饰细胞间黏附分子,改变其功能特性。糖基化失调进一步激活了更复杂的恶性生物学行为:在细胞层面,其通过双重机制驱动转移进程,如通过B3GNT5等糖基转移酶维持肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)特性,赋予转移起始细胞干性特征^[50];以及通过SLC35A2等糖转运蛋白调控糖基化依赖性黏附系统,促进肝癌等恶性肿瘤的侵袭转移^[51]。最终,这些改变共同激活上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)程序,完成从局部侵袭到远端转移的恶性转化全过程。

肿瘤微环境由肿瘤细胞、基质细胞以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和非细胞成分组成。肿瘤微环境与糖代谢之间存在密切的相互作用,共同影响肿瘤转移的各个阶段。具体而言,糖代谢介导的酸性微环境形成、缺氧状态加剧以及氧化还原平衡改变,促进了肿瘤的转移。在肿瘤缺氧、酸性的微环境下,肿瘤相关基质细胞发生程序性死亡,释放细胞碎片及趋化因子,导致炎症细胞浸润和促炎因子分泌。与此同时,肿瘤本身的发生发展也会引发免疫系统的免疫反应,造成炎症细胞在该区域聚集,引发剧烈的炎症反应^[52]。缺氧微环境是促使肿瘤发生转移的一个重要因素,其中HIF-1 α 发挥至关重要的作用,在缺氧条件下它可以激活肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)/细胞间质-上皮转化因子(cellular mesenchymal-epithelial transition factor, c-MET)信号通路,降低肿瘤细胞间黏附力,并促进ECM降解,从而驱动肿瘤转移^[53]。同时,酸性微环境通过选择性地促进肿瘤细胞增殖、抑制免疫细胞功能,为转移提供生态位优势^[54]。为应对缺氧和氧化应激,肿瘤细胞通过糖代谢分支途径动态维持氧化还原平衡^[55]。如PPP在细胞代谢过程中起着重要作用,不仅提供NADPH,用于维持GSH

的水平,还通过保护表观调控酶免受氧化损伤,从而维持DNA甲基化模式的稳定性^[56]。此外,糖酵解增加使NADH水平上升,NAD⁺水平下降,进而影响NAD⁺依赖性去乙酰化酶和DNA修复酶的活性。研究发现,G6PD介导的PPP通量通过调控NADPH/NAD⁺平衡激活SIRT1^[57],进而维持异染色质稳定性(图4),与结肠癌干细胞干性标志物的表达显著相关^[58]。

CSCs是肿瘤复发、转移和治疗抵抗的关键因素,其干性和侵袭能力高度依赖于代谢重编程,尤其是糖代谢的适应性变化^[59]。CSCs通过灵活的代谢调控维持自我更新能力,同时为EMT和转移前微环境形成提供能量和生物合成前体,这一过程涉及多层次的分子调控。CSCs的代谢重编程与其干性维持密切相关,并通过关键酶调控干性相关通路。其中,PKM2在Y105位点磷酸化(pY105-PKM2)后易位至细胞核,进而激活干性相关转录因子,促进CSCs的自我更新^[60]。在胶质母细胞瘤干细胞(glioblastoma stem cells, GSCs)中,ALDH1A3过表达通过变构调节促进PKM2四聚化,增强糖酵解通量并积累乳酸,进一步驱动肿瘤进展^[61]。CSCs具有代谢可塑性,如糖酵解和OXPHOS



PARPs: 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose)polymerase]; NAM: 烟酰胺(nicotinamide); O-AADPR: O-乙酰基-ADP核糖(O-acetyl-ADP-ribose); H3K9ac: 组蛋白H3第9位赖氨酸乙酰化(histone H3 lysine 9 acetylation)

图4 G6PD调控异染色质稳定性

都能为其提供能量^[62], 在缺氧条件下, HIF-1 α 稳定表达, 使CSCs能够利用OXPHOS维持能量供应, 并依赖有氧糖酵解快速产生ATP, 尽管效率低于OXPHOS, 但能迅速满足转移过程中的高能量需求^[63], 这种可塑性是CSCs在应激环境中存活的关键。干性维持对于乳腺癌转移至关重要, 表型研究为揭示转移后的细胞特征提供了重要依据。综上所述, CSCs通过糖酵解增强、PKM2调控、代谢可塑性等糖代谢重编程维持干性并适应转移微环境, 形成“能量供应-干性维持-侵袭转移”的协同网络。靶向这一网络的关键节点如PKM2、ALDH1A3或HIF-1 α 可能为抑制CSCs和阻断转移提供新策略^[64]。

5 靶向糖代谢关键酶及信号通路的抗肿瘤治疗

靶向糖代谢途径的干预策略已成为肿瘤治疗的新兴领域(表1)。肿瘤葡萄糖代谢的关键酶HK、G6PD、PFK、PKM2和LDHA等是肿瘤治疗的潜在靶点^[65], 通过抑制这些酶的活性可有效抑制肿瘤生长。在HK靶向治疗方面, 苄丝肼衍生物通过占据HK2的活性位点, 抑制其催化活性, 从而阻断肿瘤细胞的糖酵解过程。此外, 该化合物还可促进HK2的降解, 双重作用机制协同削弱肿瘤细胞的能量代谢, 进一步抑制其增殖与存活^[66]。针对G6PD的抑制剂6-氨基烟酰胺(6-amino nicotinamide, 6-AN)被证实可显著降低前列腺癌骨转移细胞的增殖、侵袭和迁移能力^[67]。此外, PFKFB3选择性抑制剂3PO能显著降低肿瘤组织中的F-2,6-BP水平, 抑制葡萄糖摄取和乳酸分泌, 进而抑制肿瘤生长^[68]。Fang等^[69]在PKM2调控机制研究中取得重要

突破, 他们鉴定出PKM2新型磷酸化位点(pS333), 发现ULK1介导的PKM2磷酸化可通过拮抗O-GlcNAc糖基化修饰抑制Warburg效应, 揭示了葡萄糖感知与肿瘤代谢调控的新机制。在乳酸代谢干预方面, LDHA抑制剂司替戊醇(Stiripentol)不仅能抑制肿瘤生长, 还可阻断肿瘤相关巨噬细胞的迁移^[70]。此外, 研究人员还开发了多种靶向乳酸信号通路的策略, 包括使用LDHA抑制剂阻断乳酸生成; 应用KAT8抑制剂MG149干扰乙酰化依赖的信号传导以及通过抑制氨酰-tRNA合成酶1(aminoacyl tRNA synthetase 1, AARS1)调控乙酰化修饰等^[71]。肿瘤细胞通常依赖糖酵解(Warburg效应)获取能量, 通过靶向抑制糖酵解关键酶并激活线粒体OXPHOS逆转其代谢异常, 抑制肿瘤增殖和转移。从代谢重编程角度来看, PTEN-AKT1-ME2信号通路的发现具有重要意义。PTEN缺失导致AKT1激活, 进而调控ME2磷酸化状态和细胞代谢表型, 为理解肿瘤代谢异常提供了新视角^[72]。这些发现为开发基于代谢干预的肿瘤治疗策略提供了重要理论基础^[73]。

靶向糖代谢通路与传统抗癌疗法联用的多模式疗法通过互补机制显著提升了抗肿瘤效果。在化疗联合方案中, 化疗药物能够广泛打击全身癌细胞, 而靶向治疗可以精准攻击特定分子靶点。如靶向HK2的药物与5-氟尿嘧啶(flourouracil, 5-FU)等抗代谢药物联用, 通过阻断肿瘤细胞DNA合成以及切断营养供应, 提高治疗效果^[74]; 针对PDAC的研究表明, GLUT1/ALDOB/G6PD轴靶向治疗与化疗联用可显著提升治疗响应率和生存期^[75]。在免疫治疗协同策略中, 免疫治疗激活免疫系统, 而靶向HK2的药物精准打击癌细胞。两者联合使

表1 抗肿瘤治疗中靶向代谢途径的治疗手段

分类	药物类型	机制	结果	文献
HK靶向治疗方面	苄丝肼衍生物	占据HK2的活性位点, 抑制其催化活性	阻断糖酵解过程	[74]
G6PD抑制剂	6-氨基烟酰胺	显著降低前列腺癌骨转移细胞的增殖、侵袭和迁移能力	G6PD可能成为潜在的治疗靶点	[67]
乳酸代谢干预	LDHA抑制剂司替戊醇	抑制肿瘤生长, 阻断肿瘤相关巨噬细胞的迁移	直接抑制肿瘤生长	[70]
化疗联合方案	靶向HK2的药物与5-氟尿嘧啶联用	阻断肿瘤细胞DNA合成以及切断营养供应	提高治疗效果	[74]
免疫治疗协同策略	葡萄糖氧化酶复合纳米酶	同步诱导肿瘤细胞焦亡并上调PD-L1表达, 与抗PD-L1联用产生持久的免疫记忆效应	改善化疗-免疫治疗效果	[77]

用,增强了免疫系统对癌细胞的识别和攻击能力,同时抑制了癌细胞的生长和增殖^[76]。葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOD)复合纳米酶能同步诱导肿瘤细胞焦亡并上调PD-L1表达,与抗PD-L1联用产生持久的免疫记忆效应^[77]。Li等^[78]设计了一种能响应PKM2的智能肽水凝胶体(Nap-T),旨在通过局部联合递送和控释紫杉醇(paclitaxel, PTX)与GDC0919,来改善NSCLC的化疗-免疫治疗效果。在耐药逆转方案中,代谢干预可有效克服肿瘤耐药。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)与化疗联合应用可在维持肿瘤微环境代谢稳态的同时预防T细胞耗竭^[79]。在放疗增敏策略中,代谢调控可显著提升放疗敏感性。例如,氟化碳酸盐纳米复合物能同步改善肿瘤缺氧与酸中毒,在重编程糖代谢的同时逆转免疫抑制微环境,使放疗效果倍增^[80]。所以糖代谢调控与其他治疗手段的联合应用,可以提高治疗效果和减少不良反应。

在肿瘤细胞中,糖代谢和脂代谢以及氨基酸代谢的交叉调控发生显著重编程,以支持其快速增殖和转移^[81],交叉调控的新型治疗策略为靶向治疗提供了新机遇。有研究揭示了肝脏去甲基化酶AlkB同源蛋白5通过两种独立机制调控GCGR和mTORC1信号通路,进而整合调控糖脂代谢稳态的作用机制^[82]。恶性胶质母细胞瘤中糖脂代谢之间具有协同调控机制,磷酸葡萄糖变位酶3是连接糖链合成与脂质代谢的关键节点,靶向磷酸葡萄糖变位酶3可有效切断“糖脂反馈回路”,为糖脂代谢依赖型肿瘤的精准治疗提供了全新思路和有利的靶点^[83,84]。有研究发现,糖酵解产生的3-磷酸甘油酸通过磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglyce dehydrogene, PHGDH)途径转化为丝氨酸,进而生成甘氨酸和一碳单位^[85];谷氨酰胺通过谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)分解产生的 α -酮戊二酸回补TCA循环,维持糖代谢通量^[86]。

6 总结与展望

现有研究发现了肿瘤代谢异质性存在的知识空白和未解难题。尽管肿瘤细胞主要依赖糖酵解供能,但其OXPHOS功能仍保持完整^[87]。研究表明,即使在糖酵解主导的癌细胞中,OXPHOS仍持续

发挥重要作用,部分肿瘤细胞甚至主要依赖该途径供能,体现了肿瘤内显著的代谢异质性。Rossi等^[88]发现,原发性肿瘤中磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglyce dehydrogene, PHGDH)异质性表达可以作为肿瘤侵袭性的标志,该创新性研究从代谢异质性的角度为肿瘤转移和侵袭机制提供了重要见解,并阐明了PHGDH“过山车式”表达影响肿瘤增殖、扩散与转移的机制,该研究为理解PHGDH在肿瘤进展中的生物学功能开辟了新方向。

糖代谢调控研究的进展与技术创新密切相关。Meng等^[89]揭示了光作为关键环境因子对血糖代谢的直接调控作用:视网膜感光细胞感知光信号后,通过激活特定的神经传导通路(经下丘脑-延髓通路传递),最终由交感神经系统作用于棕色脂肪组织,从而实现对血糖代谢的直接抑制。Huang等^[90]通过体外电生理和体内光纤记录的方法发现,背内侧核GLP-1R神经元是一类新型葡萄糖激活神经元,发现背内侧核GLP-1R神经元通过脑干的迷走神经系统投射至胰腺,激活该神经环路上调了胰岛素的分泌,改善了血糖控制,该研究为GLP-1类似物治疗的中枢机制提供了生理学证据。靶向癌症特异性代谢酶及相关信号通路能够有效抑制肿瘤生长、转移并克服耐药性,为癌症治疗提供了新的策略^[91]。

代谢调控疗法是新兴的肿瘤治疗疗法,其治疗策略主要包括调控糖代谢如限制葡萄糖摄入、稳定血糖水平、增强氧化代谢、抑制糖酵解;优化脂质代谢如提升脂肪供能比例、促进脂肪酸氧化、优选 ω -3和 ω -9脂肪酸。糖代谢研究的临床转化面临重大挑战,研究表明,糖原相分离驱动肝脏肿瘤起始的新机制,值得注意的是,尽管Hippo通路失活常见于多种肿瘤发生过程,但基因组测序显示该抑癌通路本身极少发生突变^[92]。Hippo通路失活的具体机制尚未阐明。该研究为揭示Hippo通路在肿瘤发生中的失活机制提供了重要启示。

综上所述,糖代谢异常与肿瘤的增殖、转移及化疗耐药等过程密切相关。深入揭示肿瘤糖酵解的分子机制及其调控网络,将为开发靶向糖代谢的新型抗肿瘤治疗策略提供重要的理论依据与研究方向。

作者贡献声明:

龙雨轩: 论文初稿撰写;

张 涵: 论文修改;

吕志明: 课题指导, 项目管理, 经费筹措;

苏正定: 拟定写作思路, 指导撰写文章并定稿;

李文芳: 设计论文框架, 起草论文。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Ding K, Zhang Z, Han Z, et al. Liver ALKBH5 regulates glucose and lipid homeostasis independently through GCGR and mTORC1 signaling. *Science*, 2025, 387 (6737): eadp4120
- [2] Su H, Zhong Y, He L, et al. Targeting PGM3 abolishes SREBP-1 activation-hexosamine synthesis feedback regulation to effectively suppress brain tumor growth. *Sci Adv*, 2025, 11(16): eadq0334
- [3] Huang H, Han Y, Zhang Y, et al. Deletion of pyruvate carboxylase in tubular epithelial cell promotes renal fibrosis by regulating SQOR/cGAS/STING-mediated glycolysis. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(13): e2408753
- [4] Cao D, Bergmann J, Zhong L, et al. Selective utilization of glucose metabolism guides mammalian gastrulation. *Nature*, 2024, 634(8035): 919-928
- [5] Qiu Y, Su Y, Xie E, et al. Mannose metabolism reshapes T cell differentiation to enhance anti-tumor immunity. *Cancer Cell*, 2025, 43(1): 103-121.e8
- [6] Alberghina L. The Warburg effect explained: integration of enhanced glycolysis with heterogeneous mitochondria to promote cancer cell proliferation. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15787
- [7] Zhou Y, Lin F, Wan T, et al. ZEB1 enhances Warburg effect to facilitate tumorigenesis and metastasis of HCC by transcriptionally activating PFKM. *Theranostics*, 2021, 11(12): 5926-5938
- [8] Shi J, Wu Z, Wu X, et al. Characterization of glycometabolism and tumor immune microenvironment for predicting clinical outcomes in gastric cancer. *iScience*, 2023, 26(3): 106214
- [9] Verma S, Budhu S, Serganova I, et al. Pharmacologic LDH inhibition redirects intratumoral glucose uptake and improves antitumor immunity in solid tumor models. *J Clin Invest*, 2024, 134(17): e177606
- [10] De Martino M, Rathmell JC, Galluzzi L, et al. Cancer cell metabolism and antitumour immunity. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(9): 654-669
- [11] Kadasah SF. Prognostic significance of glycolysis-related genes in lung squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1143
- [12] Liu H, Li X, Zhang C, et al. GJB2 promotes HCC progression by activating glycolysis through cytoplasmic translocation and generating a suppressive tumor microenvironment based on single cell RNA sequencing. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(39): e2402115
- [13] Fan P, Xia J, Zhou M, et al. Development and validation of a personalized classifier to predict the prognosis and response to immunotherapy in glioma based on glycolysis and the tumor microenvironment. *PeerJ*, 2023, 11: e16066
- [14] Wu L, Jin Y, Zhao X, et al. Tumor aerobic glycolysis confers immune evasion through modulating sensitivity to T cell-mediated bystander killing via TNF- α . *Cell Metab*, 2023, 35(9): 1580-1596.e9
- [15] Wu H, Huang H, Zhao Y. Interplay between metabolic reprogramming and post-translational modifications: from glycolysis to lactylation. *Front Immunol*, 2023, 14: 1211221
- [16] Yan P, Liu J, Li Z, et al. Glycolysis reprogramming in idiopathic pulmonary fibrosis: unveiling the mystery of lactate in the lung. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 315
- [17] Li H, Guglielmetti C, Sei YJ, et al. Neurons require glucose uptake and glycolysis *in vivo*. *Cell Rep*, 2023, 42 (4): 112335
- [18] Li F, Si W, Xia L, et al. Positive feedback regulation between glycolysis and histone lactylation drives oncogenesis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 90
- [19] Chelakkot C, Chelakkot VS, Shin Y, et al. Modulating glycolysis to improve cancer therapy. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2606
- [20] Meng Q, Sun H, Zhang Y, et al. Lactylation stabilizes DCBLD1 activating the pentose phosphate pathway to promote cervical cancer progression. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 36
- [21] Cai Z, Li CF, Han F, et al. Phosphorylation of PDHA by AMPK drives TCA cycle to promote cancer metastasis. *Mol Cell*, 2020, 80(2): 263-278.e7
- [22] Fuller GG, Kim JK. Compartmentalization and metabolic regulation of glycolysis. *J Cell Sci*, 2021, 134(20): jcs258469
- [23] Wang J, Yang P, Yu T, et al. Lactylation of PKM2 suppresses inflammatory metabolic adaptation in pro-inflammatory macrophages. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(16): 6210-6225
- [24] Liu H, Chen X, Wang P, et al. PRMT1-mediated PGK1 arginine methylation promotes colorectal cancer glycolysis and tumorigenesis. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2): 170
- [25] Liu G, Wu X, Chen J. Identification and validation of a

- glycolysis-related gene signature for depicting clinical characteristics and its relationship with tumor immunity in patients with colon cancer. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14 (21): 8700-8718
- [26] Yadav D, Yadav A, Bhattacharya S, et al. GLUT and HK: two primary and essential key players in tumor glycolysis. *Semin Cancer Biol*, 2024, 100: 17-27
- [27] 徐巍, 周珈羽, 杨敏, 等. 细胞外囊泡在呼吸系统感染性疾病中的作用. *生命的化学*, 2025, 45(02): 191-198
- [28] Chen Q, Zhang Z, Huang Q, et al. HK1 from hepatic stellate cell-derived extracellular vesicles promotes progression of hepatocellular carcinoma. *Nat Metab*, 2022, 4 (10): 1306-1321
- [29] Yang K, Qiu T, Zhou J, et al. Blockage of glycolysis by targeting PFKFB3 suppresses the development of infantile hemangioma. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 85
- [30] He Z, Zhong Y, Lv T, et al. PP4R1 promotes glycolysis and gallbladder cancer progression through facilitating ERK1/2 mediated PKM2 nuclear translocation. *Cancer Lett*, 2024, 586: 216677
- [31] Hou P, Luo L, Chen H, et al. Ectosomal PKM2 promotes HCC by inducing macrophage differentiation and remodeling the tumor microenvironment. *Mol Cell*, 2020, 78 (6): 1192-1206.e10
- [32] Lan T, Arastu S, Lam J, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase maintains redox homeostasis and biosynthesis in LKB1-deficient KRAS-driven lung cancer. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5857
- [33] Tang Y, Li W, Qiu L, et al. The p52-ZER6/G6PD axis alters aerobic glycolysis and promotes tumor progression by activating the pentose phosphate pathway. *Oncogenesis*, 2023, 12(1): 17
- [34] Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138
- [35] Huang M, Yang L, Peng X, et al. Autonomous glucose metabolic reprogramming of tumour cells under hypoxia: opportunities for targeted therapy. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 185
- [36] Taniguchi K, Kageyama S, Moyama C, et al. γ -Glutamylcyclotransferase, a novel regulator of HIF-1 α expression, triggers aerobic glycolysis. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(1): 37-48
- [37] Dong S, Liang S, Cheng Z, et al. ROS/PI3K/Akt and Wnt/ β -catenin signalings activate HIF-1 α -induced metabolic reprogramming to impart 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 15
- [38] Luo Z, Tian M, Yang G, et al. Hypoxia signaling in human health and diseases: implications and prospects for therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 218
- [39] Chen Y, Liu L, Xia L, et al. TRPM7 silencing modulates glucose metabolic reprogramming to inhibit the growth of ovarian cancer by enhancing AMPK activation to promote HIF-1 α degradation. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 44
- [40] 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
- [41] Dong S, Li W, Li X, et al. Glucose metabolism and tumour microenvironment in pancreatic cancer: a key link in cancer progression. *Front Immunol*, 2022, 13: 1038650
- [42] Cai X, Ng CP, Jones O, et al. Lactate activates the mitochondrial electron transport chain independently of its metabolism. *Mol Cell*, 2023, 83(21): 3904-3920.e7
- [43] Guo D, Tong Y, Jiang X, et al. Aerobic glycolysis promotes tumor immune evasion by hexokinase 2-mediated phosphorylation of I κ B α . *Cell Metab*, 2022, 34 (9): 1312-1324.e6
- [44] Kostel Bal S, Giuliani S, Block J, et al. Biallelic *NEATC1* mutations cause an inborn error of immunity with impaired CD8⁺ T-cell function and perturbed glycolysis. *Blood*, 2023, 142(9): 827-845
- [45] Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 183-203
- [46] Chen J, Duan S, Wang Y, et al. MYG1 drives glycolysis and colorectal cancer development through nuclear-mitochondrial collaboration. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4969
- [47] Kong LR, Gupta K, Wu AJ, et al. A glycolytic metabolite bypasses “two-hit” tumor suppression by BRCA2. *Cell*, 2024, 187(9): 2269-2287.e16
- [48] Yin T, Zhao ZB, Guo J, et al. Aurora a inhibition eliminates myeloid cell-mediated immunosuppression and enhances the efficacy of Anti-PD-L1 therapy in breast cancer. *Cancer Res*, 2019, 79(13): 3431-3444
- [49] Martínezreyes I, Chandel NS. Cancer metabolism: looking forward. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(10): 669-680
- [50] Fowle-Grider R, Rowles JL 3rd, Shen I, et al. Dietary fructose enhances tumour growth indirectly via interorgan lipid transfer. *Nature*, 2024, 636(8043): 737-744
- [51] Jin XK, Zhang SK, Zhang SM, et al. Disrupting intracellular homeostasis by copper-based nanoinducer with multiple enzyme-mimicking activities to induce disulfidptosis-enhanced pyroptosis for tumor immunotherapy. *Adv Mater*, 2025, 37(1): e2410957
- [52] Glorieux C, Liu S, Trachootham D, et al. Targeting ROS in cancer: rationale and strategies. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(8): 583-606

- [53] Li W, Huang C, Qiu L, et al. p52-ZER6/IGF1R axis maintains cancer stem cell population to promote cancer progression by enhancing pro-survival mitophagy. *Onco-gene*, 2024, 43(27): 2115-2131
- [54] Xu X, Peng Q, Jiang X, et al. Altered glycosylation in cancer: molecular functions and therapeutic potential. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(11): 1316-1336
- [55] Arner EN, Rathmell JC. Metabolic programming and immune suppression in the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 421-433
- [56] Wu Y, Kou Q, Sun L, et al. Effects of anoxic prognostic model on immune microenvironment in pancreatic cancer. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9104
- [57] Kumar R, Mishra A, Gautam P, et al. Metabolic pathways, enzymes, and metabolites: opportunities in cancer therapy. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(21): 5268
- [58] Xiong Z, Yang L, Zhang C, et al. MANF facilitates breast cancer cell survival under glucose-starvation conditions via PRKN-mediated mitophagy regulation. *Autophagy*, 2025, 21(1): 80-101
- [59] Ghergurovich JM, García-Cañaveras JC, Wang J, et al. A small molecule G6PD inhibitor reveals immune dependence on pentose phosphate pathway. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(7): 731-739
- [60] Park Y, Lee HJ, Sim DY, et al. Inhibition of glycolysis and SIRT1/GLUT1 signaling ameliorates the apoptotic effect of Leptosidin in prostate cancer cells. *Phytother Res*, 2024, 38(3): 1235-1244
- [61] Wang D, Li P, Odle J, et al. Modulation of intestinal stem cell homeostasis by nutrients: a novel therapeutic option for intestinal diseases. *Nutr Res Rev*, 2022, 35(1): 150-158
- [62] Huppertz I, Perez-Perri JI, Mantas P, et al. Riboregulation of Enolase 1 activity controls glycolysis and embryonic stem cell differentiation. *Mol Cell*, 2022, 82(14): 2666-2680.e11
- [63] Wang J, Liu L, Gao X, et al. A novel pathway for stemness propagation and chemoresistance in non-small cell lung cancer via phosphorylated PKM2-loaded small extracellular vesicles. *Theranostics*, 2025, 15(8): 3439-3461
- [64] Li G, Wang D, Zhai Y, et al. Glycometabolic reprogramming-induced XRCC1 lactylation confers therapeutic resistance in ALDH1A3-overexpressing glioblastoma. *Cell Metab*, 2024, 36(8): 1696-1710.e10
- [65] Xiao C, Li J, Hua A, et al. Hyperbaric oxygen boosts antitumor efficacy of copper-diethyldithiocarbamate nanoparticles against pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating cancer stem cell metabolism. *Research (Wash DC)*, 2024, 7: 0335
- [66] Liu Y, Wang H. Biomarkers and targeted therapy for cancer stem cells. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(1): 56-66
- [67] Wei Y, Miao QQ, Zhang Q, et al. Aerobic glycolysis is the predominant means of glucose metabolism in neuronal somata, which protects against oxidative damage. *Nat Neurosci*, 2023, 26(12): 2081-2089
- [68] Jones BC, Pohlmann PR, Clarke R, et al. Treatment against glucose-dependent cancers through metabolic PFKFB3 targeting of glycolytic flux. *Cancer Metastasis Rev*, 2022, 41(2): 447-458
- [69] Fang J, Luo S, Lu Z. HK2: gatekeeping microglial activity by tuning glucose metabolism and mitochondrial functions. *Mol Cell*, 2023, 83(6): 829-831
- [70] Whitburn J, Rao SR, Morris EV, et al. Metabolic profiling of prostate cancer in skeletal microenvironments identifies G6PD as a key mediator of growth and survival. *Sci Adv*, 2022, 8(8): eabf9096
- [71] Yang Q, Zong X, Zhuang L, et al. PFKFB3 inhibitor 3PO reduces cardiac remodeling after myocardial infarction by regulating the TGF- β 1/SMAD2/3 pathway. *Biomolecules*, 2023, 13(7): 1072
- [72] Zhou Z, Zheng X, Zhao J, et al. ULK1-dependent phosphorylation of PKM2 antagonizes O-GlcNAcylation and regulates the Warburg effect in breast cancer. *Oncogene*, 2024, 43(23): 1769-1778
- [73] Khan F, Lin Y, Ali H, et al. Lactate dehydrogenase A regulates tumor-macrophage symbiosis to promote glioblastoma progression. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1987
- [74] Chen J, Huang Z, Chen Y, et al. Lactate and lactylation in cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 38
- [75] Chen T, Xie S, Cheng J, et al. AKT1 phosphorylation of cytoplasmic ME2 induces a metabolic switch to glycolysis for tumorigenesis. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 686
- [76] Leung SWS, Shi Y. The glycolytic process in endothelial cells and its implications. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(2): 251-259
- [77] Deng L, Zhao Y, Liu W. PFKP is upregulated in 5-fluorouracil-resistant patients and suppresses the antitumor activity of 5-fluorouracil in colorectal cancer *in vitro* and *in vivo*. *J Chemother*, 2024, 36(5): 422-434
- [78] Li Y, Tang S, Shi X, et al. Metabolic classification suggests the GLUT1/ALDOB/G6PD axis as a therapeutic target in chemotherapy-resistant pancreatic cancer. *Cell Rep Med*, 2023, 4(9): 101162
- [79] Zhong J, Lu S, Jia X, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in apoptosis induced by HK2 inhibitor and its potential as a new drug combination strategy. *Cell Stress Chaperones*, 2022, 27(3): 273-283
- [80] Zhang S, Zhang Y, Feng Y, et al. Biomimetic two-

- enzyme nanoparticles regulate tumor glycometabolism inducing tumor cell pyroptosis and robust antitumor immunotherapy. *Adv Mater*, 2022, 34(50): e2206851
- [81] Wu H, Sun X, Li K, et al. Pyruvate kinase M2-responsive release of paclitaxel and indoleamine 2,3-Dioxygenase inhibitor for immuno-chemotherapy of nonsmall cell lung cancer. *Adv Sci*, 2025, 12(7): e2409790
- [82] Davern M, Lysaght J. Cooperation between chemotherapy and immunotherapy in gastroesophageal cancers. *Cancer Lett*, 2020, 495: 89-99
- [83] Dong Z, Wang C, Gong Y, et al. Chemical modulation of glucose metabolism with a fluorinated CaCO_3 nanoregulator can potentiate radiotherapy by programming anti-tumor immunity. *ACS Nano*, 2022, 16(9): 13884-13899
- [84] Ramirez CB, Ahn IS, Rubtsova VI, et al. Circulating glycerate predicts resilience to fructose-induced hepatic steatosis. *Cell Metab*, 2025, 37(5): 1223-1234.e5
- [85] Zhang Y, Yu H, Zhang J, et al. Cul4A-DDB1-mediated monoubiquitination of phosphoglycerate dehydrogenase promotes colorectal cancer metastasis via increased S-adenosylmethionine. *J Clin Invest*, 2021, 131(21): e146187
- [86] Qiu W, Yang P, Ye J, et al. Unveiling highly active and atable l-glutaminase through ancestral sequence reconstruction and turnover number prediction. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(9): 5353-5362
- [87] Patil N, Howe O, Cahill P, et al. Monitoring and modelling the dynamics of the cellular glycolysis pathway: a review and future perspectives. *Mol Metab*, 2022, 66: 101635
- [88] Rossi M, Altea-Manzano P, Demicco M, et al. PHGDH heterogeneity potentiates cancer cell dissemination and metastasis. *Nature*, 2022, 605(7911): 747-753
- [89] Meng JJ, Shen JW, Li G, et al. Light modulates glucose metabolism by a retina-hypothalamus-brown adipose tissue axis. *Cell*, 2023, 186(2): 398-412.e17
- [90] Huang Z, Liu L, Zhang J, et al. Glucose-sensing glucagon-like peptide-1 receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus regulate glucose metabolism. *Sci Adv*, 2022, 8(23): eabn5345
- [91] Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol*, 2021, 599(1): 23-37
- [92] Liu Q, Li J, Zhang W, et al. Glycogen accumulation and phase separation drives liver tumor initiation. *Cell*, 2021, 184(22): 5559-5576.e19