

志,2010,16(3):94-96

47 郑维发,石枫,王莉,等. 金铁锁总甙对小鼠细胞免疫功能的影响[J]. 武警医学,2003,14(10):598-602

48 袁琳,马银海,尹震花,等. 金铁锁体外抗氧化活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(6):109-112

49 吴玟萱. 基于毒理学和镇痛抗炎药效比较的金铁锁去根皮探讨[D]. 北京:北京中医药大学硕士学位论文,2016

50 Chen Y,Wu M,Liu J,et al. Acute and sub-acute oral toxicity studies of the aqueous extract from radix, radix with cortex and cortex of Psammosilene tunicoides in mice and rats [J]. J Ethnopharmacol, 2017,213:199-209

51 黄春青,林亚平,靳风云,等. 均匀设计法结合药效学指标优选金铁锁提取工艺[J]. 中国中药杂志,2008,33(15):1817-1820

52 王世清,郑芸. 金铁锁的显微和理化鉴定研究[J]. 中国民族民间医药,2002(6):351-354,369

53 张洁,尹子丽,杨丽云,等. 金铁锁野生品与栽培品的鉴别比较研究[J]. 云南中医学院学报,2013,36(2):43-46,53

54 马青. 野生和栽培金铁锁质量的比较研究[J]. 昆明学院学报,2008,30(4):75-78

55 廖彩丽,刘春生,张园园,等. 基于中药系统鉴别法的金铁锁及其混淆品的精确鉴别[J]. 中国中药杂志,2013,38(8):1134-1137

56 宋明,张婉冰,张雅琴,等. 基于 ITS2 序列鉴定苗药金铁锁及其混伪品[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2014,16(8):1730-1734

57 Li J,Song M,Xiong C,et al. Application of barcode high-resolution melting for rapid authentication of the medicinal plant Psammosilene tunicoides[J]. Biotechnol Biotechnol Equip,2016,30(4):1-7

58 田园,周欣,赵超,等. 苗药金铁锁的薄层色谱研究[J]. 贵州师范大学学报:自然科学版,2010,28(1):109-111

59 朱迪,苏松柏,汤瑾,等. 基于“鲜用理论”基础测定金铁锁中氨基酸含量[J]. 辽宁中医药大学学报,2018,20(7):86-88

60 房楠. 苗药金铁锁的质量标准及指纹图谱研究[D]. 北京:北京中医药大学硕士学位论文,2015

61 王文春,李江,童宏龙. 苗药黑骨藤配伍金铁锁不同提取物的镇痛抗炎作用研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(12):2821-2823

62 陈秋霞,李江,杨轶. 苗药黑骨藤配伍金铁锁的总皂苷含量测定[J]. 中国民族民间医药,2017,26(3):30-32

63 项世军,贾宪生,胡成刚. 金铁锁 HPLC 多组分指纹图谱研究[J]. 安徽农业科学,2011,39(10):5770-5772

64 申瑾,许亚玲. 金铁锁药材的 HPLC 特征图谱[J]. 贵州农业科学,2015,43(9):178-180

65 龚小见,周欣,陈华国,等. 基于入血成分的金铁锁药材质量标准研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(13):2151-2154

66 苏泽春,杨丽云,徐中志,等. TOPSIS 法对金铁锁居群药材质量的综合评价[J]. 江西农业学报,2014,26(7):42-44,54

67 刘文志,戴住波,钱子刚. 金铁锁不同居群 rDNA ITS 序列分析[J]. 中药材,2008,31(2):192-195

68 赵菊,杨丽云,和琼姬,等. 金铁锁不同居群药材质量评价研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2015,17(7):1584-1588

69 黄建华,肖建青,刘锡葵. 野生和栽培金铁锁抗氧化活性比较[J]. 中国医药指南,2013,11(2):60-62

70 孙妍. 金骨莲胶囊治疗骨性关节炎 30 例临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2015,36(23):3509-3510

(2020-12-15 收稿 2021-07-06 修回)

三大营养物质代谢重编程及其在胰腺癌耐药机制中的研究进展

杨帆 武晓慧 (西安医学院临床医学院 西安 710021)

摘要 胰腺癌是一种恶性程度极高的肿瘤,5 年生存率不足 10%,外科根治性手术与化学治疗是主要的治疗手段。胰腺癌现有化疗药物的效果有限,近年来以吉西他滨为基础的化疗方案的耐药现象越来越多见。胰腺癌中存在葡萄糖、脂质、氨基酸等营养物质代谢重编程现象,在肿瘤细胞的增殖、进展与耐药机制中发挥重要作用。本文系统地回顾近年来胰腺癌的糖、脂及氨基酸 3 个方面代谢重编程现象及其与胰腺癌耐药关系的研究进展,以期为新的胰腺癌化疗药物的开发及解决耐药提供理论参考。

关键词 胰腺癌;代谢重编程;耐药

中图分类号:R735.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1008-049X(2021)12-2237-07

DOI:10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.12.020

Metabolic Reprogramming of Three Nutrients and Their Roles in Drug Resistance Mechanism in Pancreatic Cancer

Yang Fan,Wu Xiaohui(Clinical Medical College, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China)

ABSTRACT Pancreatic cancer is a highly malignant tumor with 5-year survival rate less than 10%. In recent years, the drug resistance of gemcitabine-based chemotherapy is more and more common. Metabolic reprogramming of glucose, lipids and amino acids in pancreatic cancer plays important roles in the proliferation, progression and drug resistance of tumor cells. The recent advances in metabolic reprogramming of glucose, lipid and amino acids in pancreatic cancer and their relationships with drug resistance were systematically reviewed in this article in order to provide theoretical reference of new chemotherapeutic drugs for pancreatic cancer and solving the problem of drug resistance.

KEY WORDS Pancreatic cancer; Metabolic reprogramming; Drug resistance

基金项目:2019 年陕西省省级大学生创新创业训练计划项目(编号:S201911840032);西安医学院 2019 年校级大学生创新创业训练计划项目(编号:121519056);中尼友好拉吉姆医学实验室开放基金(编号:18LJM02);西安医学院博士启动基金项目(编号:2020DOC04)

通信作者:武晓慧 Tel: (029)86177489 E-mail: wuxh5221170@126.com

胰腺癌是一种恶性程度极高的肿瘤,其主要的治疗手段是手术切除和化疗。由于早期缺乏特异的临床表现,大约只有 10% 的胰腺癌患者能够获得早期诊断和手术切除机会^[1]。胰腺癌现有化疗药物的效果有限,5 年生存率不足 10%^[2]。调查显示,2018 年全球胰腺癌新发和死亡病例分别为 45 万例和 43 万例,位居癌症发病率第 12 位^[3]。

20 世纪 20 年代,德国生物化学家奥托·沃伯格(Otto Warburg)发现肿瘤细胞与正常细胞相比,有氧糖酵解效应增强,氧化磷酸化效应减弱,称为“瓦伯格效应”。糖酵解被描述为一种低效的能量代谢方式,每 1 mol 葡萄糖分子净产 2 mol ATP,而每 1 mol 葡萄糖分子进行氧化磷酸化可净产 32 ~ 33 mol ATP。糖酵解的优势是比氧化磷酸化产生 ATP 的速率快 100 倍。同时,糖酵解产生的各种代谢中间体,为肿瘤细胞脂类、氨基酸、核苷酸等合成代谢提供了碳源。这是人类发现的第 1 个肿瘤代谢特异性表型^[4, 5]。后续研究发现,肿瘤细胞中尚存在脂代谢、氨基酸代谢等异常^[6],在肿瘤细胞的增殖与发展中起重要作用,且与肿瘤细胞的耐药有关^[7]。本文综述了三大营养物质中的葡萄糖、脂肪和氨基酸的代谢重编程在胰腺癌耐药机制中的研究进展。

1 胰腺癌的糖代谢重编程

1.1 葡萄糖转运蛋白 (glucose transporters, GLUT) 表达上调

GLUT 在有氧糖酵解途径中,葡萄糖转运入胞时发挥重要作用^[8]。在对胰腺癌患者群体的研究中发现,胰腺癌通过上调 GLUT 的表达增加对葡萄糖的摄取。同时,GLUT 的表达上调与胰腺癌的恶性程度呈正相关^[9]。在胰腺癌细胞层面的研究中,Xu 等^[10]发现 2 型糖尿病治疗药物卡格列氟嗪 (canagliflozin, CANA) 具有抑制胰腺癌 PANC-1 和 Capan-1 细胞增殖生长的作用。进一步研究发现 CANA 通过诱导 GLUT 的表达下调减少肿瘤对葡萄糖的摄取,为 CANA 新用途提供了理论基础,提示 GLUT 在胰腺癌治疗中可能作为新的靶点。

1.2 己糖激酶 (hexokinase, HK) 表达上调

葡萄糖转运进入肿瘤细胞后,在 HK 催化下生成 6-磷酸-葡萄糖。人类 HK 共有 5 种同工酶,分别是 HK1、HK2、HK3、HK4 和 HKDC1^[11]。其中 HK2 在胰腺癌患者中高表达,并与肿瘤的预后呈负相关^[12]。Jiang 等^[13]发现伊古霉素可通过靶向 HK2 来阻断胰腺癌的糖酵解。一方面抑制人 PDAC 细胞系 BxPC-3 和 PANC-1 生长增殖,并且增加了胰腺癌

细胞对吉西他滨的敏感性,另一方面减少异种移植小鼠肿瘤的大小,并且没有明显的细胞毒性。为新型抗肿瘤药物的开发提供了新的靶点。

1.3 丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 表达上调

作为有氧糖酵解关键限速酶之一,PK 有 PKM1 和 PKM2 两种亚型,能够催化磷酸烯丙丙酮酸和二磷酸腺苷的磷酸化产生丙酮酸和 ATP^[14]。在体外细胞层面的研究中,Masamune 等^[15]通过小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 抑制胰腺癌细胞 (Panc-1, SUI-2) 和胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cells, PSCs) 的 PKM2 的表达,结果发现与对照组相比,胰腺癌细胞的增殖和迁移减少。此外,Dando 等^[16]研究发现大麻素通过抑制人 PDAC 细胞系 PANC-1 中 Akt/c-Myc 表达诱导调控 PKM2 的表达下调,从而抑制肿瘤细胞增殖和生长,PKM2 有望成为胰腺癌治疗的新靶点。

1.4 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 表达上调

糖酵解的最后阶段,LDH 催化丙酮酸转化为乳酸及 NADH 氧化生成 NAD⁺^[17]。研究表明乳酸生成增加促进肿瘤酸性微环境的形成,有利于抑制机体对肿瘤的免疫反应。同时,过剩的乳酸作为糖异生的主要底物,参与肿瘤细胞的物质合成代谢^[18]。在对胰腺癌患者群体的研究中发现,LDH 在胰腺癌中呈高表达且与患者预后呈负相关^[19]。此外,在体外人 PDAC 细胞系 MIA-PaCa-2、PANC-1 和 BxPC-3 实验中,发现 LDH 新型抑制剂甲黄素 (galloflavin) 具有减少肿瘤细胞的侵袭和转移的能力^[20]。

1.5 单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporter, MCT) 表达上调

MCT 家族共有 14 个成员,其中 MCT1 ~ 4 在乳酸转运中起重要作用。糖酵解的最终产物中有大量的乳酸,胰腺癌中 MCT1、MCT4 的表达上调可以促进乳酸外排,维持酸性的肿瘤微环境,有利于肿瘤的增殖生长和免疫抑制^[21]。MCT1 在胰腺导管腺癌患者样本和人 PDAC 细胞系 PANC-1 中呈高表达。同时,在体外 PANC-1 细胞实验中,发现 MicroRNA-124 能够抑制肿瘤细胞的增殖。进一步研究发现,其通过下调 MCT1 介导的乳酸转运的表达,从而抑制胰腺癌的增殖^[22]。此外,一种高度糖基化的 I 型跨膜蛋白 CD147,在胰腺导管腺癌患者样本中表达上调^[23]。进一步体外细胞研究发现,通过沉默 CD147 抑制了 MCT1 和 MCT4 的表达和活性,导致肿瘤细胞乳酸转运受阻,从而抑制肿瘤细胞的生长及增加对化学治疗的敏感性^[24]。

1.6 其他

在胰腺导管腺癌患者样本的研究中发现,缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 参与诱导胰腺癌糖酵解途径中 GLUT、HK2、PKM2、LDHA 等关键酶的表达上调,促进肿瘤的发生和进展^[25, 26]。此外,在人 PDAC 细胞系 PANC-1 的研究中,Hu 等^[27]发现 AMPK 通过诱导肿瘤糖酵解过程关键酶(PKM2、HK2)的表达下调抑制胰腺癌的进展,AMPK 有望成为胰腺癌的潜在治疗靶点。

2 胰腺癌的脂代谢重编程

脂质作为细胞中三大营养物质之一,在细胞中发挥重要的生理作用,例如构成细胞膜基本结构、储存能量、充当信号分子、合成激素等。大多数哺乳动物细胞,获取脂质的方式有两种,一种来源于血液(游离脂肪酸或与低密度脂蛋白等形成的络合物),另一种来源于体内合成(肝脏或脂肪细胞)^[28]。肿瘤细胞中的脂质却主要来源于自身合成,表现为脂肪酸从头合成增加、脂肪酸氧化减弱、脂肪酸去饱和及加长、胆固醇合成增加等^[29]。

2.1 脂肪酸从头合成(de novo fatty acids synthesis, de novo FAS)增加

脂肪酸从头合成首先是柠檬酸盐在 ATP-柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)的催化下生成乙酰辅酶 A(acetyl coenzyme A, acetyl-CoA);接着,acetyl-CoA 在乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)的催化下生成丙二酰辅酶 A(malonyl coenzyme A, malonyl-CoA);然后,acetyl-CoA 和 malonyl-CoA 耦合到多酶蛋白的酰基载体蛋白(acyl carrier protein of multienzyme protein, ACP)结构域,生成脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN);最后,FASN 催化 malonyl-CoA 生成棕榈酸脂。脂肪酸从头合成重要的调控转录因子甾醇调节元件结合蛋白 1(sterol regulatory element binding protein 1, SREBP1)负责调控其下游的分子靶点 ACLY、ACC、FASN 等相关酶的表达^[30]。研究证实 SREBP1 抑制剂(PF429242)能够降低 MIA PaCa-2 胰腺癌细胞的活力和增殖^[31]。ACLY 作为 de novo FAS 中关键酶之一,在胰腺导管腺癌中呈高表达且与患者预后呈负相关。同时,在体外细胞实验中研究发现,通过 siRNA 沉默内源性 ACLY 的表达可降低肿瘤细胞活性,诱导凋亡^[32]。de novo FAS 中另一关键酶 FASN,其在胰腺导管腺癌患者肿瘤样本中呈高表达。进一步研究显示,肿瘤通过诱导激活 EGFR/ERK 信号通路诱导 FASN 表达上调促进胰腺癌的进展,为胰腺癌治疗提供了新的靶点^[33]。此外,Al-

Zoubi 等^[34]在体外胰腺癌细胞实验中发现,过表达肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可下调 FASN/ACC mRNA 和蛋白质的表达,从而抑制肿瘤细胞的生长,促进肿瘤细胞凋亡。

2.2 脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)减弱

线粒体中的脂肪酸氧化在肿瘤的发生发展中起重要作用。肿瘤中 FAO 减弱,减少脂肪酸的消耗利于促进肿瘤的增殖、迁移等^[35]。肉碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyl transferase, CPT)是 FAO 过程中的关键酶之一。CPT 分为 CPT1 和 CPT2 两类,其中 CPT1 负责转运脂肪酸进入线粒体,CPT2 与 FAO 密切相关^[36]。在胰腺导管腺癌细胞系中抑制 CPT 的表达可促进胰腺癌的发生和进展。相反,促进 CPT 的表达可抑制肿瘤的发生与进展,且增加化疗药物的敏感性^[37]。

2.3 脂肪酸去饱和

多项研究表明胰腺癌的风险与总脂肪的摄入有关。摄入饱和脂肪酸(saturated fatty acids, SFA)和单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acids, MU-FAs)的量与胰腺癌的发生和预后呈正相关。相反,多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)的摄入量与胰腺癌的发生和预后呈负相关^[38-40]。硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(stearoyl -CoA desaturase-1, SCD-1)是脂肪酸去饱和中的关键酶之一。研究显示,SCD-1 在胰腺癌患者样本中表达上调促进肿瘤的生长增殖^[41]。Macúšek 等^[42]研究发现,与对照组相比,胰腺癌患者血浆中 MUFAs 的比例增加。患者的预后与血浆高 EPA、DHA 和胰腺癌组织 SCD-1 低表达呈正相关,相反,与二高- γ -亚麻酸(DHGLA)呈负相关。进一步研究发现,产生肿瘤患者特有的血浆脂肪酸模式的原因是饮食脂肪摄入减少和从头合成增加并转化为 MUFAs 所致。此外,在细胞实验中发现,PPAR δ 激动剂 GW0742 通过诱导 MEK、ERK1/2 信号通路调控 SCD-1 的表达下调,从而抑制胰腺癌的生长^[43]。

2.4 胆固醇合成增加

高胆固醇血症与胰腺癌的发生率和死亡率密切相关^[44]。负责摄取胆固醇的低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)在胰腺导管腺癌患者样本中过表达。此外,在体外细胞实验中,通过 shRNA 沉默 LDLR 的表达可有效抑制胰腺癌增殖、迁移、侵袭和增加化疗药物敏感性。进一步研究发现,LDLR 通过诱导激活 ERK1/2 信号通路促进肿瘤的进展^[45]。在对胰腺导管腺癌患者血液样本的研究中发现,低密度脂蛋白(low density lipopro-

tein, LDL) 胆固醇能够促进胰腺癌的增殖、迁移、侵袭等^[46]。因此,常用于治疗高胆固醇血症的他汀类药物,被认为可降低胰腺癌的发生风险。Gabitova-Cornell 等^[47]在细胞系和患者的研究中,发现他汀类药物通过激活转录调控因子 SREBP-1,促进胰腺癌干细胞分化,抑制肿瘤增殖和耐药,为胰腺癌的治疗提供了新的思路。

2.5 脂肪酸摄取增加

脂肪酸转运蛋白(CD36)在脂肪酸摄取过程中发挥重要作用^[48]。CD36在胰腺导管腺癌患者样本中呈过表达且与肿瘤的生长及进展呈正相关,其过表达为肿瘤的生长提供物质及能量基础^[49]。Pang等^[50]在体外细胞的实验中发现,槲皮素具有抑制胰腺癌细胞的作用,进一步研究发现槲皮素可靶向CD36发挥作用,从而抑制脂肪酸的摄取。

3 胰腺癌的氨基酸代谢重编程

氨基酸是哺乳动物蛋白质合成的重要前体物质。肿瘤氨基酸代谢发生代谢重编程,以适应肿瘤增殖加快,蛋白质代谢旺盛的特点^[51]。谷氨酰胺作为人体中含量最高的游离氨基酸,属于非必须氨基酸^[52],在胰腺癌的生长增殖中起重要作用。在体外人PDAC细胞系PANC-1构建的异种移植小鼠模型中,发现胰腺癌对谷氨酰胺的摄取增加且伴随谷氨酰胺参与的核苷酸、ATP合成途径相关酶表达上调^[53]。谷氨酰胺进入肿瘤后,在谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)的催化下生成谷氨酸,谷氨酸在线粒体中被催化生成 α -酮戊二酸,同时进入三羧酸循环,为肿瘤提供能量和物质合成前体^[54]。Biancur等^[55]在体外细胞实验中发现,GLS抑制剂在胰腺癌中可抑制胰腺癌细胞的增殖和转移,同时降低其侵袭性。GLS有望成为抗肿瘤的新靶点。此外,另一项体外人PDAC细胞系PANC-1构建的异种移植小鼠模型中,发现CD9在胰腺癌样本中高表达,进一步研究发现,其促进谷氨酰胺转运蛋白ASCT2的质膜定位,从而增强了胰腺癌中谷氨酰胺的摄取,促进胰腺癌的增殖发展^[56]。同时,在胰腺导管腺癌患者样本中, Lee等^[57]发现支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAAs)摄取及其代谢关键酶如支链氨基酸转氨酶2、支链 α -酮酸脱氢酶a在胰腺癌中活性增加,促进肿瘤生长增殖。

4 胰腺癌代谢重编程与化疗耐药

在胰腺癌的化学治疗中,以吉西他滨(gemcitabine, GEM)为基础的化学治疗,对临界可切除、进展期或转移性胰腺癌的治疗均有很重要的地位,可用于术后化疗、新辅助化疗、姑息性化疗等^[58]。

GEM作为一种核苷酸类似物及一种前体药物进入胰腺癌细胞中,经过一系列复杂的磷酸化过程,产生具有干扰DNA合成、阻止胰腺癌细胞周期的衍生物^[59]。但是,胰腺癌对GEM的反应率不足20%,其余80%的患者生存时间不足1年。胰腺癌对GEM耐药的現象越来越多是造成化学治疗晚期患者疗效受限及预后不良的主要原因^[60]。在进行GEM敏感和耐药的PDAC细胞系之间的能量代谢谱比较之后,发现两者在葡萄糖、脂质和氨基酸的代谢中差异明显,提示三大营养物质代谢的改变可能是产生耐药的原因之一^[61]。如糖代谢中HIF-1 α 诱导参与GLUT的过表达和糖代谢相关酶的表达,达到有氧糖酵解增加和活性氧成分(reactive oxygen species, ROS)降低的目的。此外,下调ROS水平进一步诱导并维持肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)表型,使GEM的敏感性下降从而产生耐药^[62, 63]。脂代谢中FASN在耐药的PDAC细胞系中高表达,其可能通过上调PKM2的表达和P53信号通路,加速糖酵解以及抑制凋亡。此外,高表达的FASN还可以通过减少内质网应激,促进维持CSC表型,从而产生耐药性。在PDAC原位移植瘤动物模型的实验中,已证实通过抑制FASN的过表达,能够逆转PDAC对GEM的耐药性^[64, 65]。氨基酸代谢与GEM耐药的研究非常有限。谷氨酰胺在胰腺癌的氨基酸代谢中具有重要地位,PDAC中谷氨酰胺的摄取和分解都增加,谷氨酰胺分解增强加速葡萄糖代谢的己糖胺生物合成途径(hexosamine biosynthesis pathway, HBP)和糖基化。其中,N端-糖基化活性的提高通过TGF- β 、TNF和NF- κ B等几种信号通路使胰腺癌对GEN的敏感性下降。此外,在体外细胞实验中通过抑制N端-糖基化可以显著逆转胰腺癌细胞的耐药性,达到增敏的效果^[66, 67]。

4.1 糖代谢与耐药

有氧糖酵解是肿瘤代谢重编程的重要组成部分。研究发现抑制有氧糖酵解可增加GEM的细胞毒性。可见有氧糖酵解与GEM耐药之间有密切的联系^[68]。GLUT在葡萄糖转运过程中起重要作用,在人PDAC细胞系PANC-1的研究中发现GLUT新型抑制剂CG-5联合GEM对耐药的PANC-1具有更强的抑制作用,提示GLUT抑制剂可能成为GEM有效的增敏剂^[69]。HK2是有氧糖酵解中的关键酶之一,在体外胰腺癌细胞实验中,研究发现沉默或降低HK2活性有利于增敏GEM对肿瘤细胞的作用^[70]。有氧糖酵解另一关键酶PKM2,在体外胰腺癌细胞

实验中表达被抑制后有助于增强 GEM 对肿瘤细胞的敏感性^[71]。进一步研究发现低表达或沉默 PKM2 可以诱导激活 caspase3/7 促进肿瘤细胞凋亡。此外,高 LDH 是以 GEM 为基础治疗而发生转移或复发的风险因素。在对胰腺导管腺癌患者的研究中,发现 LDH 新型抑制剂联合 GEM 对胰腺癌具有协同抑制作用^[72, 73]。

4.2 脂代谢与耐药

胰腺癌中脂代谢重编程表现在脂肪酸从头合成增强、脂肪酸氧化减弱、脂肪酸去饱和、胆固醇合增加、脂肪酸摄取增加等。FASN 作为脂代谢过程中的关键酶之一,在体外细胞实验中,其能够在 mRNA 和蛋白质水平诱导 PKM2 表达上调,从而降低 GEM 对胰腺癌的敏感性^[74]。同时,在另一项体外细胞实验中,Tadros 等^[75]观察到 FASN 抑制药奥利司他 (orlistat) 对 GEM 有协同增敏作用。进一步研究发现,orlistat 通过内质网应激诱导肿瘤细胞凋亡。此外,LDLR 在胆固醇摄取中起决定性作用且在胰腺导管腺癌患者样本中过表达,其增加胆固醇的摄取能力,从而促进肿瘤增殖^[45]。同时,Wang 等^[76]在体外人 PDAC 细胞系 PANC-1 实验中发现,凌草甲素通过诱导 ERK/JNK 信号通路下调 LDLR 表达,克服 PANC-1 对 GEM 的耐药,诱导肿瘤凋亡。

4.3 氨基酸代谢与耐药

谷氨酰胺在肿瘤中代谢旺盛,在对胰腺导管腺癌患者的研究中发现,谷氨酰胺类似物可以破坏谷氨酰胺代谢途径,增强 GEM 对胰腺癌的敏感性^[77]。此外,L 型氨基酸转运蛋白 2 (L-type amino acid transporter 2, LAT2) 属于非依赖 Na⁺ 的中性氨基酸转运蛋白,已证实胰腺导管腺癌患者样本中过表达。同时,在体外细胞实验中,发现 LAT2 促进肿瘤增殖,抑制肿瘤凋亡,降低 GEM 的敏感性,进一步研究表明 LAT2 通过诱导激活 mTOR 信号通路促进谷氨酰胺合成代谢。此外,在体外细胞实验中,发现 GEM 联合 mTOR 抑制剂 (RAD001) 可以逆转肿瘤中 LAT2 过表达,对 GEM 有增敏作用^[78]。

5 小结与展望

代谢重编程机制在胰腺癌发生和进展中发挥重要的作用,为胰腺癌细胞提供了能量基础和物质基础。本文系统地回顾了近年来胰腺癌的糖、脂及氨基酸 3 个方面代谢重编程机制及其与胰腺癌耐药关系的研究进展,以期新的胰腺癌化疗药物的开发及解决耐药问题厘清思路并提供理论参考。GEM 作为一种核苷酸类似物,可以干扰胰腺癌 DNA 合成,但吉西他滨干扰核酸代谢的作用与三大营养物

质代谢重编程机制之间的直接关系,尚缺乏相关研究,未来需要进行更多相关的研究工作。

参 考 文 献

- 1 Zhu H, Li T, Du Y, et al. Pancreatic cancer: challenges and opportunities[J]. BMC Med, 2018,16(1):214
- 2 Tesfaye AA, Kamgar M, Azmi A, et al. The evolution into personalized therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma: challenges and opportunities[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2018,18(2):131-148
- 3 Luo W, Tao J, Zheng L, et al. Current epidemiology of pancreatic cancer: Challenges and opportunities[J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(6):705-719
- 4 Urbano AM. Otto Warburg: The journey towards the seminal discovery of tumor cell bioenergetic reprogramming[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021,1867(1):165965
- 5 Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression[J]. Int J Radiat Biol, 2019,95(7):912-919
- 6 Lane AN, Higashi RM, Fan TW. Metabolic reprogramming in tumors: Contributions of the tumor microenvironment[J]. Genes Dis, 2020,7(2):185-198
- 7 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011,144(5):646-674
- 8 Qin C, Yang G, Yang J, et al. Metabolism of pancreatic cancer: paving the way to better anticancer strategies[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):7-34
- 9 Nagarajan A, Dogra SK, Sun L, et al. Paraoxonase 2 facilitates pancreatic cancer growth and metastasis by stimulating GLUT1-mediated glucose transport[J]. Mol Cell, 2017,67(4):685-701
- 10 Xu D, Zhou Y, Xie X, et al. Inhibitory effects of canagliflozin on pancreatic cancer are mediated via the downregulation of glucose transporter-1 and lactate dehydrogenase A[J]. Int J Oncol, 2020,57(5):1223-1233
- 11 Roberts DJ, Miyamoto S. Hexokinase II integrates energy metabolism and cellular protection: Aktting on mitochondria and TORCing to autophagy[J]. Cell Death Differ, 2015,22(2):248-257
- 12 Anderson M, Marayati R, Moffitt R, et al. Hexokinase 2 promotes tumor growth and metastasis by regulating lactate production in pancreatic cancer[J]. Oncotarget, 2017,8(34):56081-56094
- 13 Jiang SH, Dong FY, Da LT, et al. Ikarugamycin inhibits pancreatic cancer cell glycolysis by targeting hexokinase 2[J]. FASEB J, 2020, 34(3):3943-3955
- 14 Zahra K, Dey T, Ashish, et al. Pyruvate kinase M2 and cancer: the role of PKM2 in promoting tumorigenesis[J]. Front Oncol, 2020, 10:159
- 15 Masamune A, Hamada S, Yoshida N, et al. Pyruvate kinase isozyme M2 plays a critical role in the interactions between pancreatic stellate cells and cancer cells[J]. Dig Dis Sci, 2018,63(7):1868-1877
- 16 Dando I, Donadelli M, Costanzo C, et al. Cannabinoids inhibit energetic metabolism and induce AMPK-dependent autophagy in pancreatic cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2013,4(6):e664
- 17 Forkasiewicz A, Dorociak M, Stach K, et al. The usefulness of lac-

tate dehydrogenase measurements in current oncological practice[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020,25(2):519-530

18 Wang JX, Choi SYC, Niu X, et al. Lactic acid and an acidic tumor microenvironment suppress anticancer immunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(21):8363

19 Mohammad GH, Vassileva V, Acedo P, et al. Targeting pyruvate kinase M2 and lactate dehydrogenase a is an effective combination strategy for the treatment of pancreatic cancer[J]. *Cancers*, 2019,11(9):1372

20 Moir JAG, Long A, Haugk B, et al. Therapeutic strategies toward lactate dehydrogenase within the tumor microenvironment of pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2020,49(10):1364-1371

21 Sukeda A, Nakamura Y, Nishida Y, et al. Expression of monocarboxylate transporter 1 is associated with better prognosis and reduced nodal metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Pancreas*. 2019, 48(8):1102-1110

22 Wu DH, Liang H, Lu SN, et al. miR-124 suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma growth by regulating monocarboxylate transporter 1-mediated cancer lactate metabolism[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018,50(3):924-935

23 Kendrick AA, Schafer J, Dzieciatkowska M, et al. CD147 regulates cell metabolism in pancreatic cancer via targeting of multiple small molecule transporters to the cell membrane[J]. *Biophys J*, 2016,110(3):146a-147a

24 Fan XY, He D, Sheng CB, et al. Therapeutic anti-CD147 antibody sensitizes cells to chemoradiotherapy via targeting pancreatic cancer stem cells[J]. *Am J Transl Res*, 2019,11(6):3543-3554

25 Gunda V, Kumar S, Dasgupta A, et al. Hypoxia-induced metabolic alterations in pancreatic cancer cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2018,1742:95-105

26 Jin X, Dai L, Ma Y, et al. Implications of HIF-1 α in the tumorigenesis and progression of pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(8):273

27 Hu M, Chen X, Ma L, et al. AMPK inhibition suppresses the malignant phenotype of pancreatic cancer cells in part by attenuating aerobic glycolysis[J]. *J Cancer*, 2019,10(8):1870-1878

28 Beloribi-Djefaffia S, Vasseur S, Guillaumond F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells[J]. *Oncogenesis*, 2016,5(1):e189

29 Cheng C, Geng F, Cheng X, et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018,38(1):1-14

30 Li L, Hua L, Fan H, et al. Interplay of PKD3 with SREBP1 promotes cell growth via upregulating lipogenesis in prostate cancer cells[J]. *J Cancer*, 2019, 10(25):6395-6404

31 Siqingaowa, Sekar S, Gopalakrishnan V, et al. Sterol regulatory element-binding protein 1 inhibitors decrease pancreatic cancer cell viability and proliferation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 488(1):136-140

32 Zong H, Zhang Y, You Y, et al. Decreased Warburg effect induced by ATP citrate lyase suppression inhibits tumor growth in pancreatic cancer[J]. *Med Oncol*, 2015,32(3):85

33 Bian Y, Yu Y, Wang S, et al. Up-regulation of fatty acid synthase induced by EGFR/ERK activation promotes tumor growth in pancreatic cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015,463(4):612-617

34 Al-Zoubi M, Chipitsyna G, Saxena S, et al. Overexpressing TNF- α in pancreatic ductal adenocarcinoma cells and fibroblasts modifies cell survival and reduces fatty acid synthesis via downregulation of sterol regulatory element binding protein-1 and activation of acetyl coa carboxylase[J]. *J Gastrointest Surg*, 2014,18(2):257-268

35 De Oliveira MP, Liesa M. The role of mitochondrial fat oxidation in cancer cell proliferation and survival[J]. *Cells*, 2020,9(12):2600

36 Al-Aqeel AI, Rashed MS, Ruiter JP, et al. Carnitine palmityl transferase I deficiency[J]. *Saudi Med J*, 2001,22(11):1025-1029

37 Luo J, Hong Y, Tao X, et al. An indispensable role of CPT-1a to survive cancer cells during energy stress through rewiring cancer metabolism[J]. *Tumour Biol*, 2016,doi:10.1007/S13277-016-5382-6

38 Mohammed A, Janakiram NB, Brewer M, et al. Endogenous n-3 polyunsaturated fatty acids delay progression of pancreatic ductal adenocarcinoma in Fat-1-p48^{Crev/+}-LSL-Kras^{G12D/+} Mice [J]. *Neoplasia*, 2012, 14(12):1249-1259

39 Paul R B, Robert L, Kay-Tee K, et al. Salsalate dietary saturated fatty acids are positively associated with the development of pancreatic cancer -data from a uk prospective study (epic) using 7-day food diaries[J]. *Gastroenterol*, 2014,146(5):279

40 Nkondjock A, Krewski D, Johnson KC, et al. Specific fatty acid intake and the risk of pancreatic cancer in Canada[J]. *Br J Cancer*, 2005,92(5):971-977

41 Sun Y, He W, Luo M, et al. SREBP1 regulates tumorigenesis and prognosis of pancreatic cancer through targeting lipid metabolism[J]. *Tumour Biol*, 2015,36(6):4133-4141

42 Macáček J, Vecka M, Žák A, et al. Plasma fatty acid composition in patients with pancreatic cancer: correlations to clinical parameters [J]. *Nutr Cancer*, 2012,64(7):946-955

43 Byagowi S, Naserpour Farivar T, Najafipour R, et al. Effect of PPAR δ agonist on stearoyl-coa desaturase 1 in human pancreatic cancer cells: role of MEK/ERK1/2 pathway[J]. *Can J Diabetes*, 2015,39(2):123-127

44 Mormile R. Total serum cholesterol and pancreatic cancer risk; what is the link? [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020,26(4):1361

45 Guillaumond F, Bidaut G, Ouaisi M, et al. Cholesterol uptake disruption, in association with chemotherapy, is a promising combined metabolic therapy for pancreatic adenocarcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015,112(8):2473-2478

46 Sah RP, Sharma A, Nagpal S, et al. Phases of metabolic and soft tissue changes in months preceding a diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Gastroenterol*, 2019,156(6):1742-1752

47 Gabitova-Cornell L, Surumbayeva A, Peri S, et al. Cholesterol pathway inhibition induces TGF- β signaling to promote basal differentiation in pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020,38(4):567-583

48 Drury J, Rychahou PG, He D, et al. Inhibition of fatty acid synthase upregulates expression of CD36 to sustain proliferation of colorectal cancer cells[J]. *Front Oncol*, 2020,10:1185

49 Tanase C, Gheorghisan-Galateanu AA, Popescu ID, et al. CD36 and CD97 in pancreatic cancer versus other malignancies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(16):5656

- 50 Pang B, Xu X, Lu Y, et al. Prediction of new targets and mechanisms for quercetin in the treatment of pancreatic cancer, colon cancer, and rectal cancer[J]. *Food Funct*, 2019,10(9):5339-5349
- 51 Vettore L, Westbrook RL, Tennant DA. New aspects of amino acid metabolism in cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020,122(6):150-156
- 52 Swierczynski J, Hebanowska A, Sledzinski T. Role of abnormal lipid metabolism in development, progression, diagnosis and therapy of pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(9):2279-2303
- 53 Roux C, Riganti C, Borgogno SF, et al. Endogenous glutamine decrease is associated with pancreatic cancer progression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56): 95361-95376
- 54 Dorai T, Dorai B, Pinto JT, et al. High levels of glutaminase II pathway enzymes in normal and cancerous prostate suggest a role in 'glutamine addiction' [J]. *Biomolecules*, 2019,10(1):2
- 55 Biancur DE, Paulo JA, Malachowska B, et al. Compensatory metabolic networks in pancreatic cancers upon perturbation of glutamine metabolism[J]. *Nat Commun*, 2017,8(1):355-385
- 56 Wang VM, Ferreira RMM, Almagro J, et al. CD9 identifies pancreatic cancer stem cells and modulates glutamine metabolism to fuel tumour growth[J]. *Nat Cell Biol*, 2019,21(1):1425-1435
- 57 Lee JH, Cho YR, Kim JH, et al. Branched-chain amino acids sustain pancreatic cancer growth by regulating lipid metabolism[J]. *Exp Mol Med*, 2019,51(11):11
- 58 National Health Commission of The People's Republic of China. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of gastric cancer 2018 (English version) [J]. *Chin J Cancer Res*, 2019,31(5):707-737
- 59 Springfield C, Jäger D, Büchler MW, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer[J]. *Presse Med*, 2019,48(3):e159-e174
- 60 Catenacci DV, Junttila MR, Karrison T, et al. Randomized phase Ib/II study of gemcitabine plus placebo or vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, in patients with metastatic pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015,33(36):4284-4292
- 61 Fujimura Y, Ikenaga N, Ohuchida K, et al. Mass spectrometry-based metabolic profiling of gemcitabine-sensitive and gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells[J]. *Pancreas*, 2014,43(2):311-318
- 62 Amrutkar M, Vethe NT, Verbeke CS, et al. Differential gemcitabine sensitivity in primary human pancreatic cancer cells and paired stromal cells is driven by heterogeneous drug uptake and processing[J]. *Cancers*, 2020,12(12):3628
- 63 Zhao H, Duan Q, Zhang Z, et al. Up-regulation of glycolysis promotes the stemness and EMT phenotypes in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2017,21(9):2055-2067
- 64 Tadros S, Shukla SK, King RJ, et al. De novo lipid synthesis facilitates gemcitabine resistance through endoplasmic reticulum stress in pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2017,77(20):5503-5517
- 65 Tian S, Li P, Sheng S, et al. Upregulation of pyruvate kinase M2 expression by fatty acid synthase contributes to gemcitabine resistance in pancreatic cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018,15(2):2211-2217
- 66 Vasconcelos-Dos-Santos A, Oliveira IA, Lucena MC, et al. Biosynthetic machinery involved in aberrant glycosylation: promising targets for development drugs against cancer[J]. *Front Oncol*, 2015,5:138
- 67 Pan S, Chen R, Tamura Y, et al. Quantitative glycoproteomics analysis reveals changes in N-glycosylation level associated with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Proteome Res*, 2014,13(3):1293-1306
- 68 Zhao H, Wu S, Li H, et al. ROS/KRAS/AMPK Signaling contributes to gemcitabine-induced stem-like cell properties in pancreatic cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019,14:299-312
- 69 Lai IL, Chou CC, Lai PT, et al. Targeting the Warburg effect with a novel glucose transporter inhibitor to overcome gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2014,35(10):2203-2213
- 70 Fan K, Fan Z, Cheng H, et al. Hexokinase 2 dimerization and interaction with voltage - dependent anion channel promoted resistance to cell apoptosis induced by gemcitabine in pancreatic cancer [J]. *Cancer Med*, 2019,8(13):5903-5915
- 71 Kim DJ, Park YS, Kang MG, et al. Pyruvate kinase isoenzyme M2 is a therapeutic target of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells [J]. *Exp Cell Res*, 2015,336(1):119-129
- 72 Maftouh M, Avan A, Sciarrillo R, et al. Synergistic interaction of novel lactate dehydrogenase inhibitors with gemcitabine against pancreatic cancer cells in hypoxia[J]. *Br J Cancer*, 2014,110(1):172-182
- 73 Park I, Choi SJ, Kim YS, et al. Prognostic factors for risk stratification of patients with recurrent or metastatic pancreatic adenocarcinoma who were treated with gemcitabine-based chemotherapy[J]. *Cancer Res Treat*, 2016,48(4):1264-1273
- 74 Tian S, Li P, Sheng S, et al. Upregulation of pyruvate kinase M2 expression by fatty acid synthase contributes to gemcitabine resistance in pancreatic cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018,15(2):2211-2217
- 75 Tadros S, Shukla SK, King RJ, et al. De novo lipid synthesis facilitates gemcitabine resistance through endoplasmic reticulum stress in pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2017,77(20):5503-5517
- 76 Wang B, Shen C, Li Y, et al. Oridonin overcomes the gemcitabine resistant PANC-1/Gem cells by regulating GST pi and LRP/1 ERK/JNK signalling[J]. *Onco Targets Ther*, 2019,12:5751-5765
- 77 Chen R, Lai LA, Sullivan Y, et al. Disrupting glutamine metabolic pathways to sensitize gemcitabine-resistant pancreatic cancer[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):220-241
- 78 Feng M, Xiong G, Cao Z, et al. LAT2 regulates glutamine-dependent mTOR activation to promote glycolysis and chemoresistance in pancreatic cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018,37(1):274

(2021-04-01 收稿 2021-07-23 修回)