

• 综 述 •

肿瘤糖代谢机制的研究进展*

彭 瑞¹, 赵 丽¹, 赵 琦¹, 相绿竹¹, 王 晔²综述, 牟晓峰^{2△} 审校

1. 青岛大学医学部, 山东青岛 266003; 2. 山东省青岛市中心医院检验科, 山东青岛 266042

摘 要: 代谢重编程是肿瘤的主要特征, 其中葡萄糖代谢异常是最突出的特征。癌细胞和正常细胞中葡萄糖代谢的主要区别在于癌细胞中的葡萄糖在有氧条件下仍优先转化为乳酸, 而不是在线粒体中被氧化, 这一过程称为有氧糖酵解, 即“瓦博格效应”。肿瘤细胞通过改变葡萄糖转运体及相关关键酶来提高代谢能力以支持肿瘤组织大量消耗葡萄糖的需要。本文就肿瘤细胞有氧糖酵解的特征做一综述, 为靶向肿瘤代谢的个体化治疗寻找有效靶点。

关键词: 有氧糖酵解; 肿瘤糖代谢; 葡萄糖转运蛋白; 限速酶

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.07.025 **中图法分类号:** R73

文章编号: 1673-4130(2021)07-0872-05 **文献标志码:** A

Advances in tumor glucose metabolism*

PENG Rui¹, ZHAO Li¹, ZHAO Qi¹, XIANG Lyuzhu¹, WANG Ye², MU Xiaofeng^{2△}

1. Qingdao University School of Medicine, Qingdao, Shandong 266003, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Qingdao Central Hospital, Shandong 266042, China

Abstract: Energy metabolism reprogramming is the main feature of tumors, and abnormal glucose metabolism is the most prominent feature. A major difference between glucose metabolism in cancer cells and normal cells is that glucose in cancer cells is preferably converted to lactate in aerobic conditions rather than oxidized in mitochondria. This process is called aerobic glycolysis, known as the "Warburg effect". Tumor cells improve the metabolic capacity by changing glucose transporters and related key regulatory enzyme to support the need of tumor tissues to consume large amounts of glucose. This article will review the characteristics of aerobic glycolysis of tumor cells and find effective targets for individualized treatments targeting tumor metabolism.

Key words: aerobic glycolysis; tumor glucose metabolism; glucose transporter; key regulatory enzyme

代谢重编程是癌症的重要标志之一, 为了满足细胞快速、持续增殖对于物质及能量的需求, 肿瘤细胞中多种代谢途径将发生变化, 主要包括有氧糖酵解、脂质生物合成和谷氨酰胺代谢, 其中最经典的是有氧糖酵解。细胞通过糖酵解最终将葡萄糖代谢为乳酸, 该过程能够产生能量, 但是该途径产生的能量远低于三羧酸循环每次产生的能量。肿瘤细胞需要高效率的糖酵解, 为了实现这一需求, 肿瘤细胞通过增加葡萄糖转运蛋白(GLUT)或者是各种关键酶来提高效率, 以达到促进营养物质高效进入细胞并参与代谢的目的。因此通过靶向转运蛋白及各种关键酶有望成为肿瘤治疗的药物靶点, 通过靶向干预能够抑制肿瘤

细胞的代谢途径, 进而导致肿瘤细胞因无足够的能量供应而死亡。

1 糖代谢

1.1 正常糖代谢 葡萄糖主要的生理功能是作为碳源及能源物质为机体生命活动供能、合成生物大分子原料及分解相关物质以满足细胞生长与增殖的需要, 葡萄糖的能量转换主要有以下 3 种途径: 糖的有氧氧化、无氧氧化(糖酵解)及磷酸戊糖途径。葡萄糖或糖原在缺氧条件下, 分解为乳酸同时产生少量腺苷三磷酸(ATP)的过程称为糖酵解。糖酵解是所有生物进行葡萄糖氧化分解代谢所必须经过的阶段。

葡萄糖通过 GLUT 进入细胞, 首先通过糖酵解

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81670822、81370990)。

△ 通信作者, E-mail: muxiaofeng2005@126.com。

本文引用格式: 彭瑞, 赵丽, 赵琦, 等. 肿瘤糖代谢机制的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(7): 872-876.

过程,在己糖激酶(HK)、磷酸果糖激酶(PFK)、丙酮酸激酶(PK)这 3 种限速酶及其他非限速酶的作用下产生丙酮酸。正常氧浓度下,丙酮酸进入线粒体氧化脱羧生成乙酰辅酶 A,之后通过一系列限速酶及非限速酶的作用彻底氧化分解产生能量。葡萄糖通过糖酵解——三羧酸循环氧化磷酸化途径消耗 O_2 ,从而彻底分解葡萄糖,1 mol 葡萄糖最终代谢可产生 36 mol ATP,是细胞代谢的最重要的途径。无氧条件下,正常细胞通过糖酵解途径产生的丙酮酸不再进入三羧酸循环,而是在细胞质中通过乳酸脱氢酶(LDH)生成乳酸,该方式产生 ATP 较少,1 mol 葡萄糖仅产生 2mol ATP,是细胞在无氧或缺氧情况下一种代偿的代谢模式。

1.2 瓦博格效应 在 20 世纪 20 年代,德国生理学家瓦博格发表了一项开创性的观察结果,即与正常细胞比较,肿瘤细胞消耗更多的葡萄糖。瓦博格通过比较肝癌组织与肝癌旁组织,发现与肝癌旁组织比较,肝癌组织耗氧量明显减少,然而葡萄糖代谢率及乳酸产生率升高^[1]。瓦博格认为即使在有氧状态下,肿瘤细胞仍会优先选择糖酵解,而不是选择能够高效产能的氧化磷酸化以提供肿瘤细胞所需能量,这种现象称之为“瓦博格效应”,即有氧糖酵解^[2]。

“瓦博格效应”主要是肿瘤为了适应外界环境所进行的代偿活动。一方面,高效率有氧糖酵解为肿瘤细胞增殖提供便利,首先它允许肿瘤细胞利用细胞外营养物质产生丰富的 ATP,尽管有氧糖酵解过程中每分子葡萄糖产生的能量不及氧化磷酸化产生的能量,但是在葡萄糖量充足的情况下,有氧糖酵解产生 ATP 的速率可以超过氧化磷酸化产生 ATP 的速率。另一方面,有氧糖酵解为细胞提供生物合成途径所需的中间产物,包括核苷酸合成所需的核糖,脂质合成所需的甘油、枸橼酸盐和非必需氨基酸等,葡萄糖还可以通过磷酸戊糖途径产生烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸。因此,“瓦博格效应”利于肿瘤细胞生物能量学及生物合成。

2 影响有氧糖酵解的因素

与正常细胞比较,肿瘤细胞表现出高效的有氧糖酵解速率,肿瘤细胞需要增加葡萄糖通量,提高肿瘤细胞摄取葡萄糖的效率。因此,GLUT 及糖酵解限速酶如 HK、PFK、PK 等酶的活性与蛋白质表达水平在肿瘤细胞中均明显上调。

2.1 葡萄糖的转运 葡萄糖是亲水性的,它不能穿透疏水性细胞膜,因此需要特殊类型的跨膜转运蛋白进行转运。葡萄糖是肿瘤细胞的主要能源物质,大量消耗葡萄糖不可避免地增加了葡萄糖的摄入,因此大多数肿瘤细胞的 GLUT 表达明显上调,如肺癌^[3]、肝

癌^[4]、乳腺癌^[5]、宫颈癌^[6]等。目前 GLUT 已鉴定出 14 种亚型,其中 GLUT1、GLUT2(SLC2A2)、GLUT3(SLC2A3)及 GLUT4(SLC2A4)这 4 种亚型研究最多,而不同的亚型介导不同的过程,在葡萄糖摄取、代谢等方面均发挥着重要的作用。GLUT1 是最早发现的,恶性肿瘤中的 GLUT1 常常过表达。癌基因与抑癌基因可以调节 GLUT1,如 c-myc 可以使细胞内 GLUT1 过表达,引起葡萄糖摄取增加。P53 等抑癌基因可以抑制细胞中 GLUT1 的表达,使葡萄糖摄取减少进而抑制肿瘤的发生发展。GLUT3 在大多数癌细胞中表达,但是在正常细胞中往往是不表达的。通过靶向 GLUT 可以抑制有氧糖酵解程度,进而影响肿瘤的发生发展。

2.2 有氧糖酵解相关酶 糖酵解是一个复杂的过程,以葡萄糖为起点,经过多种非限速酶及限速酶的催化,最终形成乳酸。经典的糖酵解主要涉及 3 种限速酶,分别是 HK、PFK、PK。3 种酶介导不同的过程,在糖代谢中发挥着重要的作用。

第 1 个限速酶是 HK,其催化葡萄糖转化为葡萄糖-6-磷酸的过程,由于葡萄糖-6-磷酸是糖酵解、磷酸戊糖途径、糖原合成等过程的共同中间产物,因此这个过程称为糖代谢过程中最为关键的一步,而 HK 也成了最重要的限速酶。HK 有 4 种亚型 HK1、HK2、HK3、HK4,其中 HK2 在正常细胞中几乎不表达,其表达在恶性肿瘤中有重要意义。研究发现,HectH9 可以通过激活 HK2 和甘油醛-3-磷酸脱氢酶的转录,增加肿瘤细胞对葡萄糖的摄取,提高有氧糖酵解速率,加快乳酸分泌,从而刺激小鼠和人类肺癌细胞的有氧糖酵解依赖性转移^[7]。人乳头瘤病毒 E6/E7 致癌基因可以通过直接上调 HK2 的表达,导致人乳头瘤病毒阳性细胞的代谢重编程^[8]。

第 2 个限速酶是 PFK,其催化 6-磷酸果糖为 1,6-二磷酸果糖,这是糖酵解途径中的关键调控步骤。哺乳动物中 PFK 主要存在 3 种形式,分别为肌型 PFK、血小板型 PFK 及肝脏型 PFK,在肿瘤中肝脏型和血小板型则更加丰富。PFK 主要有 2 种构象:基本没有活性的二聚体和活性非常高的四聚体。2,6-二磷酸果糖是 PFK1 的变构激活剂,来源于 6-磷酸果糖-2-激酶果糖-2,6-二磷酸酶 4(PFKFB4),这是一种兼具激酶活性和磷酸酶活性的酶,且 2,6-二磷酸果糖的水平取决于激酶和磷酸酶的相对活性。研究发现,PFKFB4 可以使类固醇受体共激活因子 3 的丝氨酸 857 位点磷酸化,增强其转录活性进而促进乳腺癌的侵袭及转移^[9]。PFKFB4 高表达的乳腺癌患者表现出不良的总体生存期及预后,已证明 PFKFB4 是乳腺癌的独立预后因素^[10]。

第 3 个限速酶是 PK, PK 可以把磷酸烯醇式丙酮酸转化为丙酮酸, 同时生成 ATP。PK 具有 4 个同工型: L、R、M1 和 M2。PKL、PKR、PKM1 多在正常组织中表达, 而 PKM2 在高度增殖的细胞中特别表达, 是葡萄糖代谢过程中的重要限速酶。PKM2 可以通过翻译后修饰发挥其作用, 包括磷酸化^[11]、O-乙酰氨基葡萄糖 (O-GlcNAc) 修饰^[12]、乙酰化^[13]、琥珀酰化^[14]和甲基化^[15]。例如, 体外结合和激酶测定表明 PKM2 在 Ser20、Ser141 和 Ser192/197 处直接磷酸化 PAK2 并使其表达下降进而降低胰腺导管腺癌细胞的转移能力^[16]。PKM2 通过 O-GlcNAc 修饰抑制其催化活性, 从而促进有氧糖酵解和肿瘤生长^[17]。在正常的葡萄糖条件下, 去乙酰化的不均一核糖核蛋白 (hnRNP) A1 减少了原发性肝癌细胞中的 PKM2, 增加了 PKM1 的选择性剪接, 导致 PK 的代谢活性降低^[18]。

除以上 3 种限速酶外, LDH 通过电子受体 NAD 的再生在有氧糖酵解中发挥关键作用。在肿瘤细胞中, LDHA 催化丙酮酸变为乳酸, 促进乳酸堆积、降低 pH 值, 为肿瘤微环境提供必要条件^[19]。EWS-FLI1 是尤因肉瘤的致癌驱动因子, 其可以通过调节 LDHA 的表达进而影响肿瘤糖代谢过程, 后续研究发现运用 LDHA 特异性抑制剂处理后可以阻断有氧糖酵解过程, 影响肿瘤的发展^[20]。

3 肿瘤有氧糖酵解信号通路

肿瘤有氧糖酵解能量代谢调控机制主要包括致癌性代谢调控和抑癌性代谢调控。致癌性代谢调控主要包括 myc、Ras 等促癌基因及 PI3K-Akt-mTOR 等代谢通路。抑癌性代谢调控主要涉及 P53、PTEN 等抑癌基因。通过这些基因或者通路的调控对肿瘤的发生、发展、恶性表型起到关键性的作用。

3.1 致癌性调控 myc 基因家族有多种基因型, 包括 c-myc、L-myc、s-myc、N-myc。这些基因在肿瘤中可以通过扩增, 编码转录因子发挥作用, 其中研究最为广泛的是 c-myc。c-myc 可以调控多种糖酵解基因的转录过程。c-myc 可以与 HK2 的调节区域结合, 进而在肿瘤有氧糖酵解中发挥重要作用^[21]。PK 催化糖酵解的最后一步, PKM2 仅存在于可以自我更新的组织, 如干细胞、肿瘤等。c-myc 可以直接在 PKM2 启动子区域富集, 上调 PKM2 的表达, 从而促进肿瘤有氧糖酵解^[22]。另外 c-myc 可以通过间接调节 hnRNP 蛋白进而诱导 PKM2 剪接, 从而促进有氧糖酵解^[23]。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶是糖代谢途径的关键酶, 研究证明, c-myc 可以与葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的启动子区域结合促进其表达, 从而促进磷酸戊糖途径^[24]。总之, c-myc 可以通过上调各种葡萄糖代谢基

因, 重新编程葡萄糖代谢途径并促进有氧糖酵解。

Ras 介导的代谢重编程在肿瘤的发生、发展中发挥着重要的作用。研究证明, Ras 可以促进有氧糖酵解, 为肿瘤细胞提供代谢能量。Ras 信号通路激活后可以通过多种酶促进有氧糖酵解产生乳酸、 α -酮戊二酸等。Ras 可以通过增加细胞膜表面 GLUT1 的表达来促进有氧肿瘤细胞摄取葡萄糖, 进而增加有氧糖酵解效率^[19]。另外, PI3K-Akt-mTOR 信号也是葡萄糖摄取的主要调节剂, 可促进 GLUT1 中 mRNA 的表达及 GLUT1 蛋白从内膜向细胞膜表面的转运, 进而促进糖酵解。PI3K-Akt-mTOR 信号转导通路在多种肿瘤发展中发挥着重要的作用, 是目前肿瘤预防和靶向治疗的热点。

3.2 抑癌性调控 P53 是最关键的抑癌性基因, 在恶性肿瘤中, 50% 以上会出现该基因的突变。P53 通过编码转录因子影响细胞周期。P53 可以通过多种途径调节有氧糖酵解过程。一方面, P53 通过调节 GLUT1、GLUT4 的表达调节葡萄糖摄取效率, 进而影响有氧糖酵解^[25]。另一方面, P53 可以通过调节 TP53 介导的糖酵解和凋亡诱导因子的表达来抑制有氧糖酵解^[26]。除此之外, P53 还可以通过调节线粒体呼吸功能、磷酸戊糖途径、糖酵解相关酶等抑制肿瘤有氧糖酵解功能^[27]。

PTEN 是一种抑癌基因, 是人体肿瘤中最常发生突变的基因之一, 在肺癌、肠癌、子宫内膜癌、前列腺癌等恶性肿瘤中均有突变。PTEN 蛋白主要通过 PI3K/Akt、局部黏着斑激酶和丝裂原活化蛋白激酶这 3 条信号通路发挥抑制肿瘤的作用。其中, PI3K/Akt 通路是最经典的通路。PTEN 通过抑制 PI3K/Akt 通路的失活来抑制肿瘤的发生^[28]。有研究发现, 磷酸甘油酸激酶 1 (PGK1) 可以作为糖酵解酶发挥作用, 或者发生磷酸化作为蛋白激酶发挥其作用。PTEN 直接与 PGK1 相互作用控制肿瘤的有氧糖酵解过程。PTEN 编码的蛋白质具有磷酸酶活性, 可以抑制磷酸化的 PGK1, 从而抑制有氧糖酵解和肿瘤细胞增殖^[29]。

4 非编码 RNA 与肿瘤有氧糖酵解之间的关系

很多非编码 RNA, 如微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA) 等, 在介导肿瘤糖代谢过程中发挥重要作用。

4.1 miRNA 与有氧糖酵解之间的关系 miRNA 是由内源性基因编码的长度约 20~24 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 参与转录后基因的表达调控。miRNA 在肿瘤的发生发展中发挥着重要的作用。miRNA-135 可以通过靶向 PFK1 抑制胰腺导管腺癌有氧糖酵解过程, 增加其葡萄糖的利用以支持三羧酸

循环,促进胰腺导管腺癌的发生发展^[30]。miRNA-338 可以直接抑制肝型 PFK 的表达而对肝癌发挥抑制作用^[31]。miRNA-885-5p 可以通过 HK 的 3' UTR 来调控 HK2 在肿瘤中的表达^[32]。研究证明,miR-142-3p 可以靶向作用于 LDHA,作为肝细胞癌的肿瘤抑制因子进而抑制肿瘤的生长、迁移、侵袭等^[33]。

4.2 lncRNA 与肿瘤有氧糖酵解之间的关系 lncRNA 是一类长度大于 200 个氨基酸的非编码单链 RNA 分子,其在转录、沉默、激活、染色体修饰、核内运输等均具有重要的功能。lncRNA PVT1 通过竞争性结合胆囊癌细胞中的内源性 miR-143 来调节 HK2 表达,进而影响肿瘤有氧糖酵解过程与肿瘤的发生发展^[34]。lncRNA UCA1 通过下调 miR-182 的表达抑制 miR-182 与果糖 2,6-双磷酸酶结合,进而调节胶质母细胞瘤的有氧糖酵解及侵袭过程^[35]。

4.3 环状 RNA(circRNA) circRNA 是一类特殊的非编码 RNA,与线性 RNA 不同,circRNA 分子为封闭环状结构,不受 RNA 外切酶影响,表达更稳定,不易降解,在基因表达调控层面发挥着重要的作用。研究证明 circRNA 在肿瘤糖代谢中发挥着重要的作用,主要通过以下 2 种机制发挥作用:一方面,circRNA 可以充当 miRNA 分子海绵,通过海绵作用结合 miRNA,间接调控其下游靶基因的表达从而调控基因转录。研究发现,烯醇化酶 1(ENO1)是一种糖酵解酶,在葡萄糖代谢中起关键作用,在肿瘤的进展中发挥着重要的作用。肺腺癌中,circ-ENO1 可以充当海绵与 miRNA-22-3p 相互作用并上调 ENO1 的表达,进而促进肺腺癌中的有氧糖酵解与肿瘤进展^[36]。另一方面,circRNA 通过与 RNA 结合蛋白的结合来调控蛋白功能。研究发现转录因子 CUX1 和 circ-CUX1 促进神经母细胞瘤中的有氧糖酵解和肿瘤进程,circ-CUX1 可以与 EWS RNA 结合蛋白 1 结合,促进其与 myc 相关的锌指蛋白(MAZ)的相互作用,从而导致 MAZ 的反式激活及 CUX1 的表达,进而改变肿瘤相关基因的转录,促进肿瘤的进展^[37]。

5 肿瘤糖代谢的研究前景

细胞代谢异常是肿瘤发生发展的关键特征,糖代谢异常是其中最基本的特征。通过靶向肿瘤细胞糖代谢过程,修正细胞代谢异常成为预防肿瘤发生发展和治疗肿瘤的新思路。目前,越来越多的研究人员聚焦于靶向肿瘤糖代谢的研究,一批靶向肿瘤糖代谢的药物正在临床试验阶段。但是肿瘤细胞糖代谢过程复杂,与其他学科存在交叉,运用靶向药物在降低肿瘤异常糖代谢的同时会引起其他反应代偿性激活,从而降低糖代谢抑制效能。未来将继续深入肿瘤糖代

谢研究,注意与其他代谢途径及影响因素结合,多学科共同合作,基础联合临床,为肿瘤治疗创造新机遇。

参考文献

- [1] LIBERTI M V, LOCASALE J W. The warburg effect: how does it benefit cancer cells[J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(3): 211-218.
- [2] DEBERARDINIS R J, CHANDEL N S. Fundamentals of cancer metabolism[J]. Sci Adv, 2016, 2(5): e1600200.
- [3] ZHAO H, SUN J, SHAO J S, et al. Glucose transporter 1 promotes the malignant phenotype of non-small cell lung cancer through integrin β 1/Src/FAK signaling [J]. J Cancer, 2019, 10(20): 4989-4997.
- [4] ZHUANG X, CHEN Y W, WU Z R, et al. Mitochondrial miR-181a-5p promotes glucose metabolism reprogramming in liver cancer by regulating the electron transport chain[J]. Carcinogenesis, 2020, 41(7): 972-983.
- [5] LI Z, GONG X, ZHANG W, et al. Inhibition of miRNA-34a promotes triple negative cancer cell proliferation by promoting glucose uptake[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(5): 3936-3942.
- [6] KIM B H, CHANG J H. Differential effect of GLUT1 overexpression on survival and tumor immune microenvironment of human papilloma virus type 16-positive and -negative cervical cancer[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13301.
- [7] LEE H J, LI C F, RUAN D E, et al. Non-proteolytic ubiquitination of hexokinase 2 by HectH9 controls tumor metabolism and cancer stem cell expansion[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2625.
- [8] HOPPE-SEYLER K, HONEGGER A, BOSSLER F A, et al. Viral E6/E7 oncogene and cellular hexokinase 2 expression in HPV-positive cancer cell lines[J]. Oncotarget, 2017, 8(63): 106342-106351.
- [9] DASGUPTA S, RAJAPAKSHE K, ZHU B K, et al. Metabolic enzyme PFKFB4 activates transcriptional coactivator SRC-3 to drive breast cancer[J]. Nature, 2018, 556(770): 249-254.
- [10] YAO L, WANG L, CAO Z G, et al. High expression of metabolic enzyme PFKFB4 is associated with poor prognosis of operable breast cancer[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19(1): 165.
- [11] MCDONNELL S R, HWANG S R, ROLLAND D, et al. Integrated phosphoproteomic and metabolomic profiling reveals NPM-ALK-mediated phosphorylation of PKM2 and metabolic reprogramming in anaplastic large cell lymphoma[J]. Blood, 2013, 122(6): 958-968.
- [12] YANG X, QIAN K. Protein O-GlcNAcylation: emerging mechanisms and functions[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(7): 452-465.
- [13] LI J, LI S, GUO J S, et al. Natural product micheliolide (MCL) irreversibly activates pyruvate kinase M2 and

- suppresses leukemia[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(9): 4155-4164.
- [14] QI H, NING X L, YU C, et al. Succinylation-dependent mitochondrial translocation of PKM2 promotes cell survival in response to nutritional stress[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 170.
- [15] LIU F, MA F, WANG Y, et al. PKM2 methylation by CARM1 activates aerobic glycolysis to promote tumorigenesis[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(11): 1358-1370.
- [16] CHENG T Y, YANG Y C, WANG H P, et al. Pyruvate kinase M2 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma invasion and metastasis through phosphorylation and stabilization of PAK2 protein[J]. *Oncogene*, 2018, 37(13): 1730-1742.
- [17] SINGH J P, QIAN K, LEE J S, et al. O-GlcNAcase targets pyruvate kinase M2 to regulate tumor growth[J]. *Oncogene*, 2020, 39(3): 560-573.
- [18] YANG H, ZHU R, ZHAO X, et al. Sirtuin-mediated deacetylation of hnRNP A1 suppresses glycolysis and growth in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(25): 4915-4931.
- [19] MENG Y, XU X, LUAN H Y, et al. The progress and development of GLUT1 inhibitors targeting cancer energy metabolism[J]. *Future Med Chem*, 2019, 11(17): 2333-2352.
- [20] YEUNG C, GIBSON A E, ISSAQ S H, et al. Targeting glycolysis through inhibition of lactate dehydrogenase impairs tumor growth in preclinical models of ewing sarcoma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(19): 5060-5073.
- [21] DEJURE F R, EILERS M. MYC and tumor metabolism: chicken and egg[J]. *EMBO J*, 2017, 36(23): 3409-3420.
- [22] GUPTA A, AJITH A, SINGH S, et al. PAK2-c-Myc-PKM2 axis plays an essential role in head and neck oncogenesis via regulating Warburg effect[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8): 825.
- [23] DAVID C J, CHEN M, ASSANAH M, et al. HnRNP proteins controlled by c-Myc deregulate pyruvate kinase mRNA splicing in cancer[J]. *Nature*, 2010, 463(7279): 364-368.
- [24] YANG X, YE H, HE M Q, et al. LncRNA PDIA3P interacts with c-Myc to regulate cell proliferation via induction of pentose phosphate pathway in multiple myeloma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(1): 207-213.
- [25] SCHWARTZENBERG-BAR-YOSEPH F, MICHAL A, KARNIELI E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(7): 2627-2633.
- [26] LEE P, VOUSDEN K H, CHEUNG E C. TIGAR, TIGAR, burning bright[J]. *Cancer Metab*, 2014, 2(1): 1.
- [27] HASHIMOTO N, NAGANO H, TANAKA T. The role of tumor suppressor p53 in metabolism and energy regulation, and its implication in cancer and lifestyle-related diseases[J]. *Endocr J*, 2019, 66(6): 485-496.
- [28] CARNERO A, BLANCO-APARICIO C, RENNER O A, et al. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(3): 187-198.
- [29] QIAN X, LI X, SHI Z, et al. PTEN suppresses glycolysis by dephosphorylating and inhibiting autophosphorylated PGK1[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(3): 516-527.
- [30] YANG Y, ISHAK-GABRA M B, HANSE E A, et al. MiR-135 suppresses glycolysis and promotes pancreatic cancer cell adaptation to metabolic stress by targeting phosphofructokinase-1[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 809.
- [31] ZHENG J P, JUN L, HUI Z, et al. ¹²⁵I suppressed the Warburg effect via regulating miR-338/PFKL axis in hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 119(1): 109402.
- [32] XU F, YAN J J, GAN Y, et al. miR-885-5p negatively regulates Warburg effect by silencing hexokinase 2 in liver cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18(1): 308-319.
- [33] HUA S, LIU C D, LIU L, et al. miR-142-3p inhibits aerobic glycolysis and cell proliferation in hepatocellular carcinoma via targeting LDHA[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(3): 947-954.
- [34] CHEN J, YU Y, LI H, et al. Long non-coding RNA PVT1 promotes tumor progression by regulating the miR-143/HK2 axis in gallbladder cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 33.
- [35] HE Z, YOU C, ZHAO D. Long non-coding RNA UCA1/miR-182/PFKFB2 axis modulates glioblastoma-associated stromal cells-mediated glycolysis and invasion of glioma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(3): 569-576.
- [36] ZHOU J, ZHANG S, CHEN Z M, et al. CircRNA-ENO1 promoted glycolysis and tumor progression in lung adenocarcinoma through upregulating its host gene ENO1[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 885.
- [37] LI H, YANG F, HU A P, et al. Therapeutic targeting of circ-CUX1/EWSR1/MAZ axis inhibits glycolysis and neuroblastoma progression[J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(12): e10835.