

靶向有氧糖酵解途径治疗卵巢癌的研究进展

杨思齐¹, 杨荣舜², 张燕^{1*}

¹佳木斯大学附属第一医院妇产科, 黑龙江 佳木斯

²佳木斯大学附属第一医院泌尿外科, 黑龙江 佳木斯

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年9月28日; 发布日期: 2023年10月17日

摘要

卵巢癌是是妇产科死亡较高的恶性肿瘤之一, 其疾病多数快速进展及隐匿, 给患者和医生们带来了巨大的困扰; 有氧糖酵解是指肿瘤即使在氧气充足的情况下, 依然偏好于糖酵解进行物质代谢产生能量, 为肿瘤快速生长及繁殖提供条件; 因此, 如果能对肿瘤的这种代谢重编程进行靶向阻遏, 就有可能阻断肿瘤细胞生长复制, 并提高药物对肿瘤的敏感性, 故靶向阻断有氧糖酵解可能是一种有前景的治疗策略, 本文将针对卵巢癌糖酵解途径治疗的研究进展进行概述。

关键词

卵巢癌, 有氧糖酵解, 靶向阻遏, 治疗策略

Research Progress in Targeted Aerobic Glycolysis Pathway for the Treatment of Ovarian Cancer

Siqi Yang¹, Rongshun Yang², Yan Zhang¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi Heilongjiang

²Department of Urology, First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi Heilongjiang

Received: Sep. 19th, 2023; accepted: Sep. 28th, 2023; published: Oct. 17th, 2023

Abstract

Ovarian cancer is one of the malignant tumors with a high mortality rate in obstetrics and gynecology, and most of its diseases are rapidly progressing and hidden, causing great distress to pa-

*通讯作者。

tients and doctors; aerobic glycolysis refers to the preference of tumors for glycolysis to metabolize substances and generate energy even when oxygen is sufficient, providing conditions for rapid growth and reproduction of tumors; therefore, if targeted inhibition of the metabolic reprogramming of tumors can be carried out, it is possible to block the growth and replication of tumor cells and improve the sensitivity of drugs to tumors. Therefore, targeted blockade of aerobic glycolysis may be a promising treatment strategy. This article will provide an overview of the research progress in the treatment of ovarian cancer through the glycolysis pathway.

Keywords

Ovarian Cancer, Aerobic Glycolysis, Targeted Repression, Treatment Strategies

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

妇科恶性肿瘤是全世界女性死亡的主要原因，早期诊断的困难和获得性耐药性构成了有效治疗的障碍。卵巢癌导致的死亡比女性生殖系统的任何其他癌症都要多。随着医学科学的发展，子宫内膜癌的早期发现和宫颈癌发现有所增加，过去五年里宫颈癌死亡率下降了 50%~70%；然而，卵巢癌通常在晚期被诊断出来，在早期阶段，高达 50% 的患者中糖类抗原 CA125，此时，许多治疗选择都不可用。此外，卵巢癌的复发和化学药品耐药性导致治疗效果不佳，预后不良[1]。

根据世界卫生组织确定的女性生殖器肿瘤组织学分类，卵巢癌的主要组织学分类为上皮癌、恶性卵巢生殖细胞瘤、性索间质癌和转移性卵巢癌。其中，上皮癌占卵巢癌病例的大部分，上皮癌也分为浆液性、粘液性、子宫内膜样或透明细胞和某些其他类型的癌症。值得注意的是，上皮癌最常见的类型是高级别浆液性卵巢癌，占上皮癌相关死亡的 75% [2]。由于卵巢癌在早期阶段没有明显的症状，通常要到晚期才被诊断出来。此外，约 75% 的患者在诊断时出现广泛的腹膜转移，即 III 期或 IV 期。尽管近年来人们对这类癌症的认识越来越多，但由于早期诊断的困难，相关的生存率并没有提高。

目前，肿瘤切除联合铂化疗是卵巢癌的标准治疗，选择手术减瘤联合铂和紫杉烷化疗可导致高达 75% 的病例的临床缓解[3]。然而，大多数晚期卵巢癌患者复发或产生耐药性，导致治疗失败和死亡[4]。

2. 糖代谢概况

代谢重编程是目前肿瘤学领域的研究热点，肿瘤细胞和正常细胞在新陈代谢方面存在显著差异。在正常分化的细胞中，线粒体氧化磷酸化提供必需的能量供应；而在快速生长的肿瘤细胞中，即使有氧状态下也通过糖酵解提供能量，这种现象称为 Warburg 效应[5]。其特征是葡萄糖摄取和乳酸生成增加。尽管有氧糖酵解是一种比氧化磷酸化效率低得多的能量产生形式，但摄入更多的葡萄糖可以弥补这种低效率，加速糖酵解以产生丰富的腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)驱动癌细胞生长和增殖；丙酮酸转化为乳酸分泌到微环境中，降低局部活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平，减少细胞内氧化应激，促进癌细胞存活；肿瘤微环境酸化激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)，进一步分解细胞外基质，为癌细胞侵袭和转移创造条件；高糖酵解水平还可为细胞生物合成提供大分子物质等。这些变化为癌细胞创造了生长优势，如果能够对肿瘤细胞的代谢方式进行有效转变，就有可能遏制肿瘤细胞恶性

增殖, 并改善肿瘤细胞对治疗药物的敏感性, 故靶向阻断有氧糖酵解可能是一种有前景的治疗策略, 本文将针对卵巢癌糖酵解途径治疗的研究进展进行概述。

3. 糖酵解途径

糖酵解途径是指在细胞质中葡萄糖分子 $C_6H_{12}O_6$ 转变为丙酮酸分子, 同时产生少量腺苷三磷酸 ATP 的过程。该复杂的过程包括 10 步化学分解反应, 每一步都由特定的酶催化, 其中有 3 个较为关键的限速酶, 分别是己糖激酶(hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶(phosphofructokinase, PFK)、丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK), 在此过程中, 限速酶催化参与的反应是不可逆的。

3.1. 己糖激酶 HK

己糖激酶是无氧糖酵解的第一步反应的关键限速酶, HK 有四种亚型, 其中 HKII 在恶性肿瘤组织中高表达, 且目前有很多研究学者都以 HKII 为治疗靶点, 如顺铂诱导的 P-p53 (Ser15) 在化学敏感性上皮卵巢癌细胞中招募 HKII 和凋亡诱导因子(AIF), 使其从线粒体向细胞核易位, 诱导 AIF 诱导的凋亡, 首先展示了关键糖酵解酶己糖激酶和活化的 P-p53 (Ser15) 在生物能和化疗敏感性调节中的功能相互作用[6]; 紧接着[Kenny]发现在卵巢癌预防和干预小鼠模型中, 口服 β -七叶皂苷可抑制转移, 在网膜肿瘤 HIF1 α 靶向蛋白、乳酸脱氢酶 A 和己糖激酶 2 的产生被 β -七叶皂苷阻断, 试验证明天然化合物 β -七叶皂苷具有靶向治疗卵巢癌肿瘤微环境中的癌症和基质细胞来防止卵巢癌传播的潜力[7]; 同样的, [李莉] [8]发现过表达 miR-125B-5p 的 SKOV3 细胞的增殖率显著降低($P < 0.05$), 细胞活力显著降低($P < 0.05$), 细胞凋亡升高($P < 0.05$), HK2 的 mRNA 表达下调($P < 0.05$), 葡萄糖相对消耗量、乳酸相对生成量和 ATP 浓度降低($P < 0.05$), 且通过负调控 HK2 降低卵巢癌细胞的糖酵解, 从而抑制肿瘤细胞生长; 而[王慧] [9]团队进一步研究其机制发现, 过表达的 HK2 可逆转二氢黄酮 DXN 对人卵巢癌顺铂耐药(DDP)细胞株 SKOV3/DDP 耐药的逆转和糖酵解抑制作用, 提示 DXN 通过下调 HK2 表达抑制糖酵解进而逆转 SKOV3/DDP 细胞耐药; [林莉香] [10]则通过他们实验对照组 48 h 后细胞增殖、葡萄糖摄取、乳酸产生、ATP 浓度、细胞迁移数目、Snail 和 HK-2 蛋白水平均显著升高($P < 0.05$), 而实验组 E-cadherin 的蛋白表达量显著减少($P < 0.05$), 从而得出结论: 二甲双胍可通过 HK2 抑制糖酵解, 进而抑制 SKOV3 细胞增殖和迁移; [Schab] [11]发现表达胶原受体盘素结构域受体 2 DDR2 的成纤维细胞更活跃, 使得 DDR2 通过 AKT/SNAI1 调节糖酵解, 导致果糖-1, 6-双磷酸酶被抑制和己糖激酶活性增加, 抑制 DDR2 后, 发现蛋白质合成和分泌减少, 有氧糖酵解随之被抑制, 肿瘤细胞入侵的能力进一步降低; [Vidoni C] [12]则发现了新的物质, 白藜芦醇 RV 可以通过抑制己糖激酶 2 (HK2), 且通过 mTOR 抑制触发自噬挽救糖酵解来抵消 IL-6 促进的卵巢癌进展, 并支持靶向 Warburg 代谢来限制癌症转移风险; 近年来, [Chun J] [13]发现异丙内酯能有效靶向关键糖酵解酶(例如, 乳酸脱氢酶 A、和己糖激酶 2)、减少顺铂耐药卵巢癌细胞(特别是 A2780 和 SNU-8)中的葡萄糖消耗和乳酸生成。通过靶向失调的糖酵解途径, 异丙内酯为克服耐药性和提高顺铂治疗的疗效提供了一种有希望的方法。

3.2. 磷酸果糖激酶 PFK

磷酸果糖激酶(PFK)是将 6-磷酸果糖转化为 1,6-二磷酸果糖, 这是糖酵解第二步化学不可逆的反应。[Taylor C] [14]发现将有丝分裂靶向治疗与磷酸果糖激酶抑制剂联合使用可能通过有丝分裂特异性细胞死亡增强抗有丝分裂药物在卵巢癌中的作用; 磷酸果糖激酶的抑制剂 PFK158 会导致葡萄糖摄取减少, ATP 生成减少, 乳酸释放减少, 并诱导卵巢癌细胞凋亡, 同时在高度转移性 PTX 耐药的体内卵巢小鼠模型中, 与未处理小鼠相比, PFK158 与卡铂联合用药显著降低了肿瘤重量和腹水[15]; [Yang H] [16]则发现

PFKFB2 是一种新的靶点, ROS 累积后 PFKFB2 敲除, 刺激 Jun N 末端激酶和 p53 磷酸化, 并诱导凋亡, 可以增强紫杉醇基础化疗对卵巢癌的作用。2, 6-二磷酸果糖(F2, 6BP)是 PFK 最有效的激活剂。双功能酶 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2, 6-二磷酸酶 3 (PFKFB3)对果糖-2, 6 二磷酸和 6-磷酸果糖-1-激酶产生正变构效应, 糖酵解通量的限速检查点之一。[Boscaro C] [17]实验结果表明内源性 miRNA 水平与其肿瘤抑制效应之间的负相关, 并提示恢复 miR-206 代表了一种潜在的有价值的双重抗 PFKFB3/FAK 策略, 以控制以 FAK 过度表达和耐药为特征的卵巢癌的进展化疗; PCNA 钳夹相关因子(PCLAF), 又称 KIAA0101, 是一种 PCNA 相关蛋白, [Jia YS] [18]通过敲除 KIAA0101 实现对 Yes 相关蛋白(YAP)信号的抑制, 从而抑制磷酸果糖激酶来减少卵巢癌发展过程中的糖酵解的发展, 提示 KIAA0101 可作为卵巢癌治疗的靶点。由此可以看出, 抗有丝分裂药物、磷酸果糖激酶的抑制剂 PFK158、PFKFB2 及 KIAA0101 等物质可表现出其抗卵巢癌作用的巨大潜力。

3.3. 丙酮酸激酶 PK

目前有四种 PK、PKL、PKR 和 PKM1 同工酶分别在肝脏、红细胞和骨骼肌中表达。丙酮酸激酶 M2 (PKM2)主要存在于胚胎组织, 尤其是癌症细胞。[Tae IH] [19]发现 SIRT 抑制剂 MHY2245 通过阻断 PKM2/mTOR 途径增加 G 细胞周期阻滞 2/M 期, 并通过表达细胞色素 c、裂解-PARP、裂解 caspase-3 和 Bax 诱导 SKOV3 细胞凋亡细胞死亡发挥抗肿瘤活性, 故认为 MHY2245 是一种有前途的抗癌药物, 可以破坏卵巢癌细胞代谢; 通过[Park JH] [20]的异种移植模型研究结果表明, 化合物 3K 对 PKM2 的抑制影响了 Warburg 效应, 并诱导了自噬细胞死亡。因此, 使用特异性 PKM2 抑制剂阻断糖酵解途径和靶向癌细胞代谢是治疗 PKM2 过度表达卵巢癌的一种有希望的治疗方法; [Sun T] [21]发现去泛素酶 PSMD14 降低了 PKM2 上 K63 连接的泛素化, 下调了 PKM2 四聚体与二聚体和单体的比值, 随后丙酮酸激酶活性降低并诱导 PKM2 的核易位, 有助于 OV 细胞中的好氧糖酵解, 可以成为生物标志物和治疗候选物的潜在作用; 在最新的研究中, [Dou L] [22]发现肾上腺髓质素 ADM 显著上调丙酮酸激酶同工酶 M2 型(PKM2)蛋白水平, PKM2 抑制剂显著消除了 ADM 提高的细胞存活率和 ADM 抑制的凋亡, 其通过葡萄糖代谢的重新编程促进卵巢癌细胞增殖和抑制凋亡, 从而促进顺铂耐药; 类似的物质紫草素(Sk), 它则可以下调 PKM2 并增强卵巢癌细胞中 olaparib(Ola)的抗肿瘤活, 沉默 PKM2 或 Sk 与 Ola 协同作用, 减少细胞生长、集落形成和迁移, 诱导细胞凋亡, 从而确定了 PKM2 下调是一种新的治疗卵巢癌策略[23]。

4. 总结与展望

肿瘤细胞的命运与细胞代谢直接相关, 且越来越多的研究也阐释了糖酵解途径的代谢过程, 通过改变代谢途径进而引起肿瘤细胞的增殖抑制和凋亡。然而, 代谢途径靶向药物的具体作用机理机制、药物相关毒副反应及药物临床试验的结果与疗效仍然不是十分明确, 这是目前研究欠缺之处。但是, 综上所述可以看出通过靶向糖酵解限速酶阻滞糖酵解过程, 进而抑制卵巢癌的增殖还是给研究者带来了光明与希望, 也为卵巢癌的治疗提供了潜在的治疗靶标和新的治疗手段。

参考文献

- [1] Stewart, C., Ralyea, C. and Lockwood, S. (2019) Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Seminars in Oncology Nursing*, **35**, 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>
- [2] Ree, I.A., White, V.A., Indave, B.I. and Lokuhetty, D. (2020) Revising the WHO Classification: Female Genital Tract Tumours. *Histopathology*, **76**, 151-156. <https://doi.org/10.1111/his.13977>
- [3] Vergote, I., González-Martín, A., Ray-Coquard, I., Harter, P., Colombo, N., Pujol, P., et al. (2022) European Experts Consensus: BRCA/Homologous Recombination Deficiency Testing in First-Line Ovarian Cancer. *Annals of Oncology*, **33**, 276-287. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.013>

- [4] Zhang, C. and Liu, N. (2022) Noncoding RNAs in the Glycolysis of Ovarian Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 855488. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.855488>
- [5] Warburg, O. (1956) On the Origin of Cancer Cells. *Science*, **123**, 309-314. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>
- [6] Han, C.Y., Patten, D.A., Kim, S.I., Lim, J.J., Chan, D.W., et al. (2021) Nuclear HKII-P-p53 (Ser15) Interaction Is a Prognostic Biomarker for Chemoresponsiveness and Glycolytic Regulation in Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*, **13**, Article No. 3399. <https://doi.org/10.3390/cancers13143399>
- [7] Kenny, H.A., Hart, P.C., Kordylewicz, K., Lal, M., Shen, M., Kara, B., et al. (2021) The Natural Product β -Escin Targets Cancer and Stromal Cells of the Tumor Microenvironment to Inhibit Ovarian Cancer Metastasis. *Cancers (Basel)*, **13**, Article No. 3931. <https://doi.org/10.3390/cancers13163931>
- [8] 李莉, 侯志敏. 卵巢癌组织中 miR-125B-5p 通过调控己糖激酶-2 降低肿瘤能量代谢和抑制肿瘤细胞增殖[J]. 癌症, 2021, 40(9): 394-403.
- [9] 王慧, 王静, 闫冬娟, 等. 二氢黄酮酚通过调控 HK2 表达对人卵巢癌顺铂耐药细胞株 SKOV3/DDP 的耐药性影响[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(8): 806-812.
- [10] 林莉香, 云红叶, 黄守国. 二甲双胍通过己糖激酶 2 调节糖酵解途径抑制卵巢癌细胞增殖和迁移[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2242-2245.
- [11] Schab, A.M., Greenwade, M.M., Stock, E., Lomonosova, E., Cho, K., Grither, W.R., et al. (2023) Stromal DDR2 Promotes Ovarian Cancer Metastasis through Regulation of Metabolism and Secretion of Extracellular Matrix Proteins. *Molecular Cancer Research*, OF1-OF15. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0347>
- [12] Vidoni, C., Ferraresi, A., Vallino, L., Salwa, A., Ha, J.H., Seca, C., et al. (2023) Glycolysis Inhibition of Autophagy Drives Malignancy in Ovarian Cancer: Exacerbation by IL-6 and Attenuation by Resveratrol. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 1723. <https://doi.org/10.3390/ijms24021723>
- [13] Chun, J. (2023) Isoalantolactone Suppresses Glycolysis and Resensitizes Cisplatin-Based Chemotherapy in Cisplatin-Resistant Ovarian Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 12397. <https://doi.org/10.3390/ijms241512397>
- [14] Taylor, C., Mannion, D., Miranda, F., Karaminejadranjbar, M., Herrero-Gonzalez, S., Hellner, K., et al. (2017) Loss of PFKFB4 Induces Cell Death in Mitotically Arrested Ovarian Cancer Cells. *Oncotarget*, **8**, 17960-17980. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14910>
- [15] Mondal, S., Roy, D., Sarkar Bhattacharya, S., Jin, L., Jung, D., Zhang, S., et al. (2019) Therapeutic Targeting of PFKFB3 with a Novel Glycolytic Inhibitor PFK158 Promotes Lipophagy and Chemosensitivity in Gynecologic Cancers. *International Journal of Cancer*, **144**, 178-189. <https://doi.org/10.1002/ijc.31868>
- [16] Yang, H., Shu, Z., Jiang, Y., Mao, W., Pang, L., Redwood, A., et al. (2019) 6-Phosphofructo-2-Kinase/Fructose-2,6-Biphosphatase-2 Regulates TP53-Dependent Paclitaxel Sensitivity in Ovarian and Breast Cancers. *Clinical Cancer Research*, **25**, 5702-5716. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3448>
- [17] Boscaro, C., Baggio, C., Carotti, M., Sandonà, D., Trevisi, L., Cignarella, A. and Bolego, C. (2022) Targeting of PFKFB3 with miR-206 but Not mir-26b Inhibits Ovarian Cancer Cell Proliferation and Migration Involving FAK Downregulation. *FASEB Journal*, **36**, e22140. <https://doi.org/10.1096/fj.202101222R>
- [18] Jia, Y.S., Yang, L., Zhu, Y.Q. and Ma, C.B. (2023) Beta-Catenin Knockdown Impairs the Viability of Ovarian Cancer Cells by Modulating YAP-Dependent Glycolysis. *American Journal of Translational Research*, **15**, 982-994.
- [19] Tae, I.H., Son, J.Y., Lee, S.H., Ahn, M.Y., Yoon, K., Yoon, S., Moon, H.R. and Kim, H.S. (2020) A New SIRT1 Inhibitor, MHY2245, Induces Autophagy and Inhibits Energy Metabolism via PKM2/mTOR Pathway in Human Ovarian Cancer Cells. *International Journal of Biological Sciences*, **16**, 1901-1916. <https://doi.org/10.7150/ijbs.44343>
- [20] Park, J.H., Kundu, A., Lee, S.H., Jiang, C., Lee, S.H., Kim, Y.S., Kyung, S.Y., Park, S.H. and Kim, H.S. (2021) Specific Pyruvate Kinase M2 Inhibitor, Compound 3K, Induces Autophagic Cell Death through Disruption of the Glycolysis Pathway in Ovarian Cancer Cells. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 1895-1908. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59855>
- [21] Sun, T., Liu, Z., Bi, F. and Yang, Q. (2021) Deubiquitinase PSMD14 Promotes Ovarian Cancer Progression by Decreasing Enzymatic Activity of PKM2. *Molecular Oncology*, **15**, 3639-3658. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13076>
- [22] Dou, L., Lu, E., Tian, D., Li, F., Deng, L. and Zhang, Y. (2023) Adrenomedullin Induces Cisplatin Chemoresistance in Ovarian Cancer through Reprogramming of Glucose Metabolism. *Journal of Translational Internal Medicine*, **11**, 169-177.
- [23] Zhou, S., Li, D., Xiao, D., Wu, T., Hu, X., Zhang, Y., et al. (2022) Inhibition of PKM2 Enhances Sensitivity of Olaparib to Ovarian Cancer Cells and Induces DNA Damage. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 1555-1568. <https://doi.org/10.7150/ijbs.62947>