

肿瘤干细胞糖代谢的研究进展

江 畅 综述,夏良平 审校

(华南肿瘤学国家重点实验室,中山大学肿瘤防治中心,广东 广州 510060)

摘要:正常干细胞与缺氧关系密切,在不同阶段有不同的糖代谢特点,主要以糖酵解为主,既可以快速产生 ATP,又可以减少 ROS 产生,以保证干细胞的稳态。肿瘤干细胞线粒体功能障碍,决定了它也是以糖酵解代谢为主。微环境中的氧和葡萄糖浓度都影响着肿瘤干细胞的干性变化,并且糖酵解抑制剂显示了显著的杀伤肿瘤干细胞的能力,这是提高肿瘤疗效的方向之一。

关键词:肿瘤干细胞;糖代谢;糖酵解;氧化磷酸化

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2014)11-0947-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2014.11.B015

Progress in Glucose Metabolism of Cancer Stem Cells

JIANG Chang, XIA Liang-ping

(State Key Laboratory of Oncology in South China, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract: Normal stem cells, which harbor different glucose metabolism properties during proliferation and differentiation, reside in hypoxic niches, and depend mostly on glycolysis featuring rapid generation of ATP and reduction of ROS production, to maintain its homeostasis. Due to the mitochondrial dysfunction, cancer stem cells (CSCs) exhibit high glycolytic activity. Oxygen concentration and glucose in the microenvironment exert a profound effect on stemness, and inhibitors of glycolysis significantly eliminate CSCs with potential benefits in cancer treatment.

Subject words: cancer stem cell; glucose metabolism; glycolysis; oxidative phosphorylation

干细胞是正常组织中存在的具有自我复制和多向分化潜能的一小部分细胞亚群,在一定条件下,它可以分化成多种成熟的功能细胞。肿瘤中也有类似干细胞的细胞亚群,即肿瘤干细胞(cancer stem cell)^[1,2],其对肿瘤的产生、侵袭、复发、转移、预后、耐药性及治疗策略有重要意义^[3]。肿瘤细胞的代谢特点与正常细胞有显著的区别,而肿瘤干细胞的代谢研究至今还是比较少,但依据其代谢特点设计的治疗方法显示了一定的治疗价值。

1 正常干细胞糖代谢

与体外培养约 20% 的氧分压相比,正常细胞在体内处于“低氧状态”:动脉血中平均氧分压接近

基金项目:国家自然科学基金项目(81272641,81071872);广东省科技计划项目(2011B061300069)

通讯作者:夏良平,主任医师,教授,博士生导师,博士;华南肿瘤学国家重点实验室,中山大学肿瘤防治中心综合科,广东省广州市东风东路 651 号(510060);E-mail: xialiangping@163.com

收稿日期:2013-12-03; **修回日期:**2014-02-09

12%,组织中约为 3%^[4]。在人胚胎发育的不同阶段,胚胎干细胞微环境中氧分压波动于 2%~8% 之间,成体干细胞也同样处于低氧环境中^[5]。低氧环境下 HIF1 (hypoxia-inducible factor) 可重编程糖代谢,以糖酵解为主,再次予以常氧,耗氧量仍较低^[5]。在低氧的微环境中,干细胞处于静止状态^[6],当微环境发生改变时,干细胞可继续处于静止状态,或快速增殖,或进一步分化为组织细胞。干细胞生物学行为的调控,除了微环境作用,细胞固有的基因及表观遗传学调控机制,代谢及生物能量(bioenergetics)调控也是重要的机制之一^[7]。

正常干细胞线粒体发育不完善,功能低下,能量需求较低^[8]。多数研究认为,静止状态的干细胞主要依赖糖酵解代谢,其不仅可以快速产生 ATP,以适应低氧的环境,满足细胞代谢的能量需求^[7],还可以减少 ROS(reactive oxygen species)产生,以保证干细胞的稳态^[9]。低氧环境导致 HIF 大量积累,转录活性增高,上调葡萄糖转运体 GLUT1 的表达^[10,11]和酵解相

关酶的活性^[12],保证葡萄糖的供给和糖酵解的顺利进行。因此,低氧诱导的糖酵解可维持干细胞的自我更新能力,抑制干细胞的分化、凋亡^[13]。此外,与代谢相关的通路,如FOXO、mTOR、AMPK、SIRT1等在干细胞维持干性及功能发挥重要的调控作用^[14]。当干细胞向正常组织细胞分化时,ATP需求量增大,线粒体逐步发育完善,代谢由酵解向氧化磷酸化转变^[8]。而这种转变也存在于不同阶段的干细胞中,Birket等^[15]研究发现,早期人胚胎干细胞(hESCs)中,约77%的ATP依赖氧化磷酸化产生;而在胚胎干细胞进一步向成体干细胞分化的过程中,ATP需求量逐渐降低,代谢逐渐由氧化磷酸化向糖酵解转变,但这种“转变”的具体机制尚不明确。干细胞在发展的不同阶段不仅呈现出不同的代谢特点^[10,11],往往还伴随相应的功能变化,而代谢变化与功能变化的关系尚无定论。Rafalski等^[14]认为,可能是某些转录因子引发干细胞代谢的变化,进而诱导产生大量内源性多潜能因子,促进干细胞功能状态的改变。

2 肿瘤干细胞糖代谢

正常干细胞在低氧环境下,以糖酵解代谢为主,在分化过程中,逐渐向氧化磷酸化转变,并伴随着功能变化^[10,11]。研究发现,肿瘤干细胞糖代谢与正常干细胞相似,存在糖酵解^[16-20]和氧化磷酸化^[18]两条途径,并受到微环境中氧分压^[16,17]及葡萄糖浓度^[19,20]等的影响。

2.1 以糖酵解代谢为主

癌细胞为了在争夺有限资源的竞争中占据优势,选择了有氧糖酵解(Warburg效应)而大量摄取葡萄糖^[21]。有氧糖酵解是一个低效供能方式,但它却保障了分裂中的细胞以更快的速度产生ATP,从而迎合了分裂相关的代谢需要^[22],例如,胶质母细胞瘤将90%的葡萄糖转化成乳酸^[23]。

在脑胶质瘤^[16,17]、骨肉瘤^[19]、肺癌^[20]等不同实体肿瘤中,肿瘤干细胞主要依赖葡萄糖酵解代谢提供ATP及代谢中间产物、维持干性及成瘤能力,并且受低氧、高葡萄糖的微环境影响较大。研究者通过对比不同的肿瘤干细胞与肿瘤细胞的耗氧率、葡萄糖摄取量、胞外酸化率及胞内ATP水平等指标,发现肿瘤干细胞耗氧量较低,而葡萄糖摄取量、产生乳酸及ATP

水平较高,提示肿瘤干细胞以糖酵解代谢为主^[16,17]。这是因为肿瘤干细胞线粒体呈现松散的碎片状结构,线粒体呼吸链复合物I、II功能障碍,导致其氧化磷酸化水平较低,所以依赖糖酵解提供ATP^[16,17]。正如前述,有氧糖酵解代谢不仅可以快速产生ATP,还可以减少ROS产生,以保证干细胞的稳态^[16,17]。在成熟的肿瘤细胞中,有氧糖酵解环境下还产生大量乳酸,导致微环境酸化,使得一些内源性免疫细胞、免疫分子以及外源性碱性抗癌药物失效^[24],又对细胞基质有分解破坏作用,有利于肿瘤细胞的浸润与转移^[25]。但肿瘤干细胞中的有氧糖酵解是否也具有“抵抗”外界因素的侵犯呢?目前不得而知。

研究发现,用不同的糖酵解抑制剂,体外可显著杀灭肿瘤干细胞,在动物模型上可抑制肿瘤生长。Zhou等^[16]和Morfouace等^[17]发现在小鼠胶质瘤干细胞中,糖酵解抑制剂DCA(Dichloroacetate)可促进BH3蛋白(Bad、Noxa、Puma)的过表达,进而激活Bax依赖的细胞凋亡,杀灭肿瘤干细胞,并降低其对依托泊苷及放射线的抵抗;而DCA与依托泊苷共同作用,可增加杀灭肿瘤干细胞的能力。Palorini等^[19]利用LDHA抑制剂oxamate分别作用于骨肉瘤干细胞及其分化的肿瘤细胞,发现肿瘤干细胞呈现出时间及剂量依赖性的细胞死亡,而肿瘤细胞代谢未受明显影响。可见,糖酵解抑制剂与传统放化疗联合显示了一定程度的协同抑制肿瘤干细胞的作用。另外,烷化剂3-BrOP^[26]本身也可以明显抑制人胶质瘤干细胞糖酵解过程,ATP产生减少,通过AMPK信号通路诱导肿瘤干细胞凋亡,并与CDDP、ADM有协同作用。另外,传统化疗药BCNU作用于肿瘤干细胞后,3-BrOP还可以抑制肿瘤干细胞的DNA修复^[26],因此,3-BrOP是一个很有潜力的药物。

2.2 以氧化磷酸化代谢为主

Vlashi等^[18]通过比较胶质瘤干细胞和分化的胶质瘤细胞的耗氧量、葡萄糖摄取量、胞外酸化率、胞内ATP水平、乳酸产量等指标,发现相对于分化的胶质瘤细胞而言,胶质瘤干细胞消耗葡萄糖低,产生的乳酸少,而ATP产生却很高,显然是糖酵解水平低,而氧化磷酸化水平高。同时还发现胶质瘤干细胞对放射性抵抗也比分化的胶质瘤细胞显著,这是因为前者具有较高的线粒体储备能力,所以作者认为胶质瘤干细胞是以氧化磷酸化代谢为主。进一步研

究发现单独抑制氧化磷酸化或糖酵解过程,对胶质瘤干细胞 ATP 水平无明显影响,但同时抑制却使 ATP 减少 40%~70%。作者也承认该研究的缺点是没有设立正常的脑细胞作为对照,所以不排除从正常脑细胞、胶质瘤干细胞、分化的胶质瘤细胞,氧化磷酸化水平逐步减少,同时糖酵解水平逐步增多的可能性。这也可以解释为什么单独抑制氧化磷酸化或糖酵解的效果不好,而同时抑制才有效。

2.3 微环境对肿瘤干细胞糖代谢的影响

Bevacizumab 等抗血管生成药物抑制血管生成,引起血供减少,组织缺氧加重,引起细胞内线粒体减少及糖酵解代谢增强,导致肿瘤侵袭性增强、复发及转移,并且,还有研究显示缺氧加重是 Bevacizumab 导致肿瘤干细胞增加的原因^[27,28]。Zhou 等^[16]和 Morfouace 等^[17]发现人胶质瘤 U87 干细胞在低氧环境中,HIF 上调 Glut1、己糖激酶 II (HK II),抑制丙酮酸脱氢酶活性,促进酵解,干细胞自我更新及成瘤能力更强。除了缺氧之外,葡萄糖浓度也影响肿瘤干细胞干性。Palorini 等^[19]在研究骨肉瘤 3AB-OS 干细胞时,在缺乏葡萄糖或高半乳糖、丙酮酸环境中,产生 ATP 下降,干细胞增殖减少、死亡增多,而肿瘤细胞可利用其他物质如谷氨酰胺代谢供能。而在非小细胞肺癌 A549 干细胞中,环境中高浓度葡萄糖通过 AMPK-Akt-ABCG2 轴,增高 ATP 依赖性转运蛋白 (ABCG2)活性,可诱导非干细胞获得干性;反之,低糖导致肿瘤干细胞比例下降^[20]。

3 小 结

肿瘤干细胞的糖代谢与正常干细胞及肿瘤细胞有相似之处,也有自身的特点,具体机制仍有待进一步探索。随着研究的深入,肿瘤干细胞的代谢逐渐成为人们关注的焦点。干预肿瘤干细胞代谢过程已成为肿瘤治疗的新思路,并有望为肿瘤治疗带来新的突破^[29]。

参考文献:

- [1] Li CW, Heidt DG, Dalerba P, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells [J]. *Cancer Research*, 2007, 67 (3): 1030-1037.
- [2] Pang R, Law WL, Chu AC, et al. A subpopulation of

- CD26+ cancer stem cells with metastatic capacity in human colorectal cancer[J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 6(6): 603-615.
- [3] Li KW, Chen L, Jiang FL. Research progress in the relationship between cancer stem cells and cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2013, 19(7): 562-564. [李康伟, 陈琳, 姜凤良. 肿瘤干细胞和肿瘤关系的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2013, 19(7): 562-564.]
- [4] Csete M. Oxygen in the Cultivation of Stem Cells [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1049(1): 1-8.
- [5] Abdollahi H, Harris LJ, Zhang P, et al. The role of hypoxia in stem cell differentiation and therapeutics [J]. *J Surg Res*, 2011, 165(1): 112-117.
- [6] Morrison SJ, Spradling AC. Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life [J]. *Cell*, 2008, 132(4): 598-611.
- [7] Hsu P, Qu CK. Metabolic plasticity and hematopoietic stem cell biology [J]. *Current Opinion in Hematology*, 2013, 20(4): 289-294.
- [8] Folmes CD, Dzeja PP, Nelson TJ, et al. Metabolic plasticity in stem cell homeostasis and differentiation [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(5): 596-606.
- [9] Shyh-Chang N, Daley GQ, Cantley LC. Stem cell metabolism in tissue development and aging [J]. *Development*, 2013, 140(12): 2535-2547.
- [10] Suda T, Takubo K, Semenza GL. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche [J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 9(4): 298-310.
- [11] Zhou W, Choi M, Margineantu D, et al. HIF1alpha induced switch from bivalent to exclusively glycolytic metabolism during ESC-to-EpiSC/hESC transition [J]. *EMBO J*, 2012, 31(9): 2103-2116.
- [12] Simsek T, Kocabas F, Zheng J, et al. The distinct metabolic profile of hematopoietic stem cells reflects their location in a hypoxic niche [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(3): 380-390.
- [13] Pattappa G, Thorpe SD, Jegard NC, et al. Continuous and uninterrupted oxygen tension influences the colony formation and oxidative metabolism of human mesenchymal stem cells [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2013, 19(1): 68-79.
- [14] Rafalski VA, Mancini E, Brunet A. Energy metabolism and energy-sensing pathways in mammalian embryonic and adult stem cell fate [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 23): 5597-5608.
- [15] Birket MJ, Orr AL, Gerencser AA, et al. A reduction in ATP demand and mitochondrial activity with neural differentiation of human embryonic stem cells [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 3): 348-358.
- [16] Zhou Y, Zhou Y, Shingu T, et al. Metabolic alterations in highly tumorigenic glioblastoma cells: preference for hypoxia and high dependency on glycolysis [J]. *J Biol Chem*,

- 2011, 286(37): 32843–32853.
- [17] Morfouace M, Lallier L, Bahut M, et al. Comparison of spheroids formed by rat glioma stem cells and neural stem cells reveals differences in glucose metabolism and promising therapeutic applications[J]. J Biol Chem, 2012, 287(40): 33664–33674.
- [18] Vlashi E, Lagadec C, Vergnes L, et al. Metabolic state of glioma stem cells and nontumorigenic cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(38): 16062–16067.
- [19] Palorini R, Votta G, Balestrieri C, et al. Energy metabolism characterization of a novel cancer stem cell-like line 3AB-OS[J]. J Cell Biochem, 2014, 115(2): 368–379.
- [20] Liu PP, Liao J, Tang ZJ, et al. Metabolic regulation of cancer cell side population by glucose through activation of the Akt pathway[J]. Cell Death Differ, 2014, 21(1): 124–135.
- [21] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. Science, 2009, 324(5930): 1029–1033.
- [22] Anastasiou D, Poulogiannis G, Asara JM, et al. Inhibition of pyruvate kinase M2 by reactive oxygen species contributes to cellular antioxidant responses[J]. Science, 2011, 334(6060): 1278–1283.
- [23] DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(49): 19345–19350.
- [24] Zheng J. Features of energy metabolism and clinical application in cancer growth[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2011, 33(10): 1158–1165. [郑杰. 肿瘤生长的能量代谢特点及其临床应用 [J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(10): 1158–1165.]
- [25] Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis?[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(11): 891–899.
- [26] Yuan S, Wang F, Chen G, et al. Effective elimination of cancer stem cells by a novel drug combination strategy[J]. Stem Cells, 2013, 31(1): 23–34.
- [27] Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis [J]. Cancer Cell, 2009, 15(3): 220–231.
- [28] Keunen O, Johansson M, Oudin A, et al. Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(9): 3749–3754.
- [29] Menendez JA, Joven J, Cufi S, et al. The Warburg effect version 2.0: metabolic reprogramming of cancer stem cells [J]. Cell Cycle, 2013, 12(8): 1166–1179.

《肿瘤学杂志》投稿须知

1. 文稿务必材料可靠, 数据准确, 论点清楚, 论据充足, 结论明确。
2. 文字通顺、准确和简练, 重点突出, 层次清楚。论著需附结构式摘要, 包括目的、方法、结果、结论四部分。中文摘要 200~300 字; 英文摘要务必与中文摘要一一对应翻译。英文摘要前加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在城市名及邮政编码。
3. 图表请附中英文各一份, 包括图表的题目、内容及注释。
4. 所列参考文献限作者亲自阅读的已发表的近 3 年文献为主, 按文内引用先后顺序列于文末, 并在正文内引文处右上角以 [] 号注明序号。具体格式举例如下:
期刊: [序号] 作者 (3 位以下全部写出, 不同作者姓名中间加逗号, 英文文献作者为姓全称, 加名缩写; 3 位以上时只写前 3 位, 于后加 “, 等.” 或 “, et al.) 文题 [J]. 刊名 (英文为缩写), 年, 卷 (期): 起页–止页。
书籍: [序号] 作者. 书名 [M]. 版本. 出版地 (即城市名): 出版者, 出版年. 起页–止页。
学位论文: [序号] 作者. 学位论文名 [D]. 城市: 培养单位, 年。
电子文献: [序号] 作者. 题名 [电子文献类型]. 可获得的网址, 发表或更新的日期。
其中, 电子文献类型, 是网上期刊时, 用 [J/OL]; 是网上电子公告时, 用 [EB/OL]; 是网上联机数据库时, 用 [DB/OL]。特别注意的是, 所有中文文献, 需同时附原刊物中的英文翻译。
5. 有通讯作者的文稿, 请在文章首页左下角注明通讯作者职务、职称、学位、工作单位 (详细到科室)、详细通讯地址 (邮编) 和 E-mail。
6. 本刊启用稿件远程处理系统, 只接受网上投稿, 网址 <http://www.chinaoncology.cn>。不再接收电子邮件投稿和纸质稿。
7. 编辑部对来稿有文字修改权, 凡涉及内容的修改, 则提请作者考虑, 文责自负。文稿一般不退, 请作者自留底稿。来稿不收审稿费, 一经录用, 收取一定版面费, 发表后寄赠当期杂志 2 册并酌付稿酬。