

- Mar Drugs, 2018, 16(2): 64
- 7 Cuong NX, Vien LT, Hoang L, *et al.* Cytotoxic triterpene diglycosides from the sea cucumber *Stichopus horrens*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(13): 2939–2942
- 8 Vien LT, Hoang L, Hanh T, *et al.* Triterpene tetraglycosides from the sea cucumber *Stichopus horrens*[J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(9): 1039–1043
- 9 Zhang JJ, Zhu KQ. A novel antitumor compound nobilside D isolated from sea cucumber (*Holothuria nobilis* Selenka)[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1653–1658
- 10 Shushizadeh MR, Mohammadi PP, Mahdieh M, *et al.* Phytochemical analysis of *Holothuria leucospilota*, a sea cucumber from Persian Gulf [J]. *Res Pharm Sci*, 2019, 14(5): 432–440
- 11 赵丽, 陈发河. 海参多糖的研究进展[J]. *现代食品*, 2018(9): 1–3
- 12 张红玲, 韦豪华, 李兴太. 海参多糖的提取分离与生物活性研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2017, 8(6): 2062–2067
- 13 金情, 滕瑶, 胡晓群, 等. 海参多糖抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. *浙江医学*, 2019, 41(3): 300–303
- 14 He LX, Zhang ZF, Sun B, *et al.* Sea cucumber (*Codonopsis pilosula*) oligopeptides: immunomodulatory effects based on stimulating Th cells, cytokine secretion and antibody production[J]. *Food Funct*, 2016, 7(2): 1208–1216
- 15 Luparello C, Ragona D, Asaro D, *et al.* Cytotoxic potential of the coelomic fluid extracted from the sea cucumber *holothuria tubulosa* against triple-negative MDA-MB231 breast cancer cells[J]. *Biology: Basel*, 2019, 8(4): 76
- 16 Surayot U, Lee S, You S. Effects of sulfated fucan from the sea cucumber *Stichopus japonicus* on natural killer cell activation and cytotoxicity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 108: 177–184
- 17 Malyarenko TV, Kicha AA, Kalinovsky AI, *et al.* New triterpene glycosides from the far eastern starfish *solaster pacificus* and their biological activity[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(3): 427
- 18 Wargasetia TL, Permana S, Widodo N. Potential use of compounds from sea cucumbers as MDM2 and CXCR4 inhibitors to control cancer cell growth[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 2985–2991
- 19 Mills CC, Kolb EA, Sampson VB. Development of chemotherapy with cell-cycle inhibitors for adult and pediatric cancer therapy [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(2): 320–325
- 20 Karez M, El NR, Al-Aaraj L, *et al.* Anti-proliferative and anti-inflammatory activities of the sea cucumber *Holothuria polii* aqueous extract[J]. *SAGE Open Med*, 2018, 6: 2105881541
- 21 Liu X, Liu Y, Hao J, *et al.* In vivo anti-cancer mechanism of low-molecular-weight fucosylated chondroitin sulfate (LFCS) from sea cucumber *cucumaria frondosa*[J]. *Molecules*, 2016, 21(5): 625
- 22 Soltani M, Parivar K, Baharara J, *et al.* Transcriptional analysis of VEGF-D and TGFβ genes in MCF7 cells exposed to saponin isolated from *Holothuria leucospilota* (sea cucumber)[J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2015, 4(1): 25–31
- 23 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7–30
- 24 徐梦豪, 侯召华, 林荣芳, 等. 冰岛刺参抗癌物质 Frondoside A 的研究进展[J]. *特产研究*, 2020, 42(5): 71–77
- 25 Nga NT, Phuong DT, Cuc NT, *et al.* Nanoliposomal cercodermasolide A and its improved activities against NTERA-2 cancer stem cells [J]. *Natural Product Communications*, 2020, 15(12): 1934578X2098210
- 26 付正丰, 岳秀永. 人参皂苷 Rg3 抗肿瘤的实验研究概况[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(16): 197–199
- 27 程玉鹏, 姜丽丽, 王语哲, 等. 柴胡皂苷 a 药理学研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(4): 24–27
- 28 王冠玲, 何文. 白头翁皂苷抗肿瘤作用的研究进展[J]. *中国药师*, 2019, 22(4): 740–742
- 29 张释晴, 宋雨轩, 张文雪, 等. 抗肿瘤天然产物薯蓣皂苷元的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(17): 4360–4366

(收稿日期: 2021-12-05)

(修回日期: 2022-01-25)

## 糖酵解关键酶及其靶向药物在癌症中的作用研究进展

李吉平 岳丽玲 张 微

**摘 要** 糖酵解是糖代谢的首个步骤,也是其关键核心步骤。正常情况下糖酵解途径可为细胞提供能量,保持机体内环境的稳定。而肿瘤细胞大量消耗葡萄糖却不能高效产能,细胞通过异常糖代谢逃避正常细胞凋亡程序、异常增殖,这种行为称为 Warburg 效应,是肿瘤细胞重要代谢特征之一。目前,基于糖酵解途径研究肿瘤发生、发展机制尚不十分明确。本文就癌症中糖酵解途径的异常作用、糖酵解关键酶和相关信号通路作用机制及其靶向药物研究进展进行探讨,为进一步了解糖酵解在肿瘤发

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81972491);黑龙江省教育厅基本科研业务费资金资助项目(2021-KYYWF-0380)

作者单位:161006 齐齐哈尔医学院

通信作者:张微,电子邮箱:zhv110@qmu.edu.cn

生、发展中的关键作用提供新思路。

关键词 Warburg 效应 糖酵解关键酶 靶向药物

中图分类号 R73 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.08.005

癌症居高不下的发生率严重影响人们的正常生活。目前,对癌症发生、发展中易感基因的研究使其早期筛查和治疗开拓了新的思路,但癌症的早期诊断及控制晚期转移仍是迫切需要解决的关键问题。癌症的发生、发展是肿瘤细胞内遗传以及表观遗传信息改变的结果。目前,BRCA1、BRCA2、PTEN、TP53 等易感基因的发现使乳腺癌、胰腺癌、肺癌、肝癌等癌症的精准治疗和预后优化取得了很大进展。但各类癌症发生率仍然居高不下且难以痊愈,因此需要发现更多预判标准和治疗靶点。糖酵解异常活跃是肿瘤细胞的重要特征,研究其作用关键酶及相关信号通路机制,揭示其在肿瘤发生、发展中的重要作用,为癌症早期诊治提供新的思路,开发新的有效的治疗靶点也是一项具有挑战性的任务。

### 一、有氧糖酵解途径

肿瘤细胞与正常细胞在糖代谢方面存在很大的差异,正常细胞主要通过氧化磷酸化代谢葡萄糖,只有在缺氧或无氧条件下才会启动糖酵解途径,在整个糖代谢过程中仅产生少量能量。而肿瘤细胞即使在氧气充足的条件下,仍进行高无氧糖酵解过程,这种独特的糖代谢方式称为有氧糖酵解,也称“Warburg 效应”<sup>[1]</sup>。肿瘤细胞产生这种效应的目的是为维持其氧化还原状态,满足其快速增殖所需的能量和营养物质。

糖酵解途径是葡萄糖在无氧或缺氧条件下,经酶催化降解的一系列过程。主要过程为葡萄糖在葡萄糖转运蛋白 (glucose transporters, GLUTs) 的辅助下透过细胞膜进入细胞质基质,通过己糖激酶 (HKs) 磷酸化为不能透膜的葡萄糖 - 6 - 磷酸。葡萄糖 - 6 - 磷酸经过磷酸果糖激酶 (PFKs) 和丙酮酸激酶 (PKs) 等一系列酶催化作用转化为丙酮酸。此时的丙酮酸在有氧情况下,经过丙酮酸脱氢酶 (PDHs) 催化变成乙酰辅酶 A (CoA) 进入三羧酸循环,无氧条件下经过乳酸脱氢酶 (LDHAs) 作用转化为乳酸<sup>[2]</sup>。目前研究发现,用于满足肿瘤细胞异常增殖所需的生物高分子可通过糖酵解中间代谢产物合成,从而减少线粒体活性氧 (ROS) 生成,抑制 ROS 的细胞毒性以抵抗凋亡;而代谢最终产物乳酸形成的酸性微环境更有利于肿瘤细胞的生长、浸润和转移<sup>[3]</sup>。

### 二、葡萄糖转运蛋白

葡萄糖无法自主透过细胞膜脂质双分子层结构,细胞对葡萄糖的摄取需依赖于葡萄糖转运蛋白的跨膜转运功能才能实现。根据 GLUTs 的氨基酸同源性,分为 14 种异构体,根据其序列分为 3 类 (表 1)。GLUTs 家族具有相似的跨膜结构和高度保守的跨膜结构域,参与葡萄糖与其他己糖处理的关键步骤,包括摄取、分布、代谢和修复。GLUTs 成员在底物选择性、组织表达以及亚细胞定位方面存在差异,表现在对葡萄糖、果糖、半乳糖等糖类亲和性的不同,一类 GLUTs 对葡萄糖有高度的选择性,二类 GLUTs 对葡萄糖和果糖均具有一定亲和力,而三类 GLUTs 的选择性尚不太明确<sup>[4-6]</sup>。目前研究发现,GLUT1 的表达失调与肿瘤发生和多种代谢性疾病有关。在结肠癌细胞中,lncRNA AWPPH 和 GLUT1 表达水平明显上调,通过抑制 GLUT1 表达可使 lncRNA AWPPH 表达下调,从而抑制结肠癌细胞增殖<sup>[7]</sup>。对胃癌标本中 GLUT1 表达水平进行定量分析发现,其肿瘤直径、浸润程度以及 Lauren 分类均与 GLUT1 表达相关,且与胃癌的预后不良有关,预示着 GLUT1 可作为胃癌肠道类型的代谢标志物<sup>[8]</sup>。对 538 例胰腺癌样本研究发现,GLUT1 与肿瘤直径和淋巴结转移存在密切联系,其高表达预示胰腺癌患者的总生存期缩短<sup>[9]</sup>。此

表 1 葡萄糖转运蛋白分类

| GLUT 名称       | 组织定位             | 底物特异性     |
|---------------|------------------|-----------|
| 一类            |                  |           |
| GLUT1         | 组织和细胞            | 葡萄糖、乳糖    |
| GLUT4         | 肌肉、脂肪、心脏         | 葡萄糖       |
| GLUT3         | 脑、神经细胞           | 葡萄糖、乳糖    |
| GLUT14        | 睾丸               | 葡萄糖、乳糖    |
| GLUT2         | 肝脏、胰岛、肾脏、小肠      | 葡萄糖、乳糖、果糖 |
| 二类            |                  |           |
| GLUT5         | 肠、肾脏、睾丸          | 果糖        |
| GLUT7         | 小肠、结肠、睾丸         | 葡萄糖、果糖    |
| GLUT9         | 肝脏、肾脏            | 葡萄糖、果糖    |
| GLUT11        | 心脏、肌肉            | 葡萄糖、果糖    |
| 三类            |                  |           |
| GLUT6         | 脾脏、白细胞、大脑        | 葡萄糖       |
| GLUT8         | 睾丸、囊胚、大脑、肌肉、脂肪细胞 | 葡萄糖       |
| GLUT10        | 肝脏、胰腺            | 葡萄糖、乳糖    |
| GLUT12        | 心脏、前列腺、乳腺        | 葡萄糖、乳糖、果糖 |
| HMIT (GLUT13) | 脑                | 肌醇        |

外,研究证实, GLUT3 在乳腺癌、肺癌、肝癌、膀胱癌等恶性肿瘤中出现异常表达的现象<sup>[10]</sup>。由此可见,有必要进行 GLUTs 靶向治疗,抑制肿瘤细胞增殖作用<sup>[11,12]</sup>。

### 三、糖酵解关键酶

1. 己糖激酶:葡萄糖进入细胞内,在己糖激酶(HKs)催化作用下,磷酸化为不能透膜的葡萄糖-6-磷酸,此过程是糖酵解途径的第1个不可逆的限速步骤。目前已发现存在于哺乳动物中5种己糖激酶类型,分别为 HK1、HK2、HK3、GCK、HKDC1。HK1 主要分布于脑内, HK2 主要分布于心脏、肌肉、脂肪和骨骼, HK3 主要分布于骨髓、肺和脾脏, GCK 参与调节胰腺胰岛素分泌,调控肝脏糖原摄取、合成和分解,而 HKDC1 是与 HK1 基因首尾相连的人己糖激酶样基因。其中, HK2 在正常肝组织中很少表达,但在肝癌、前列腺癌、肾癌、乳腺癌、骨肉瘤、肺癌等中均有高表达<sup>[13-15]</sup>。HK2 在在肿瘤细胞中具有双重作用,一方面,诱导糖酵解,且糖酵解水平与 HK2 的表达和活性呈正相关。另一方面,在线粒体的外膜中与电压依赖性阴离子通道(VDAC)结合抑制细胞凋亡<sup>[16]</sup>。因此,靶向抑制 HK2 对治疗癌症具有重要的临床意义。

2. 磷酸果糖激酶(PFKs):葡萄糖-6-磷酸经过磷酸果糖激酶1(PFK1)催化作用生成果糖-1,6-二磷酸,此反应为糖酵解过程第2个不可逆限速步骤。磷酸果糖激酶分为3个亚性,即血小板型(PFKP)、肌肉型(PFKM)和肝型(PFKL)。PFKs 是糖酵解3个限速酶中催化效率最低的酶,也是最重要的限速酶。研究证实,抑制 PFK1 表达,上调 NADPH 表达可增强肿瘤细胞活性<sup>[17]</sup>。

3. 丙酮酸激酶(PKs):丙酮酸激酶是糖酵解中第3个限速酶,催化醇式丙酮酸转变为丙酮酸。已在哺

乳动物中发现4种同工酶,包括 PKL、PKR、PKM1、PKM2。有研究提示, PKM2 可能是由于 IGF-IR 激活,介导 NF- $\kappa$ B 信号通路,参与肿瘤血管生成,促进细胞增殖、迁移和黏附<sup>[18]</sup>。

4. 乳酸脱氢酶(LDHs):乳酸脱氢酶是乳酸生成的关键酶,包括 LDHA、LDHB、LDHC 3 种亚基,常见的5种同工酶有 LDH1、LDH2、LDH3、LDH4、LDH5。已发现 LDHA 在多种肿瘤细胞中表达,利用 RNA 干扰技术对其进行处理后,肿瘤细胞增殖速度明显降低<sup>[19,20]</sup>。预示着 LDHA 有可能成为癌症治疗的有效靶点之一。除此之外,丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)、3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)、烯醇酶(Enolase)、磷酸甘油酸变位酶(PGAM)、磷酸甘油酸激酶1(PGK1)也是糖代谢和糖异生途径中必不可少的代谢酶<sup>[21]</sup>。

### 四、肿瘤中糖酵解相关通路

初步研究发现, PGAM1 基因表达沉默后,降低了葡萄糖消耗量和乳酸产量,激活 PTEN 表达,而 PTEN 是 Akt/mTOR 信号通路的负调控蛋白,因此认为 PGAM1 可能通过激活 Akt/mTOR 信号通路诱导肿瘤细胞凋亡; HK1 表达下调的细胞中, p-AMPK 和 p-p38 MAPK 蛋白水平升高,导致 AMPK/p38 MAPK 通路的扩增; HK2 高表达通过调控 p53 和 SCO<sub>2</sub> 信号通路,增加糖酵解代谢。敲除三阴性乳腺癌中 RUNX2 基因,可抑制 LDHA、HK2 和 GLUT1 表达,促进乳腺癌发展,进一步研究发现, RUNX 可抑制 PI<sub>3</sub>K/Akt/mTOR 信号通路中 SIRT6 基因表达,影响 pAkt、HK2 和 PDHK1 糖酵解蛋白表达水平,介导肿瘤的发展<sup>[21,22]</sup>。Snail 作为 E-钙黏蛋白转录抑制因子,发现在乳腺癌中通过调节 PFK1、PFKP、FBP1、PKM2 和 LDHA 等糖酵解关键酶介导葡萄糖代谢过程,调控 EMT 信号通路(图1)<sup>[23]</sup>。

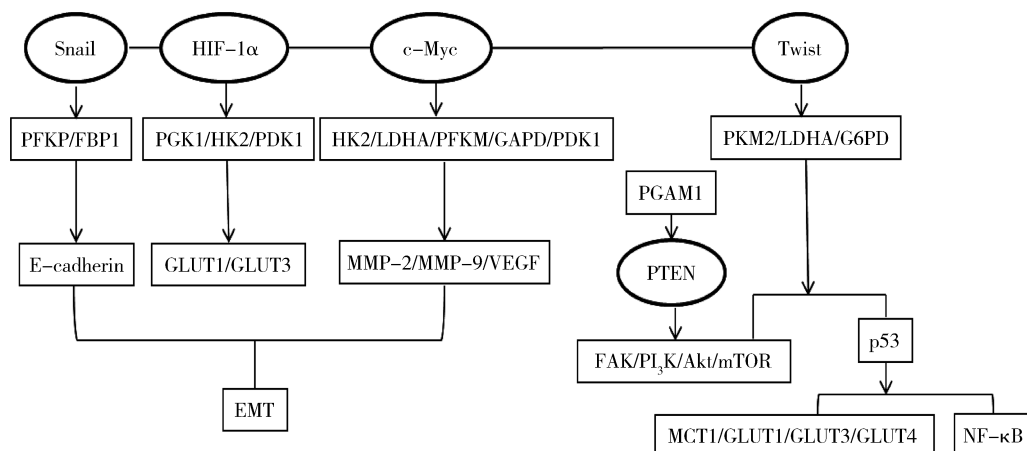


图1 肿瘤中糖酵解相关通路

五、调控糖酵解关键酶的靶向药物

通过以上内容分析,肿瘤细胞增殖可能依赖于某些 GLUTs 或糖酵解关键酶的特定亚型。以此作为作用靶点,使用特定药物靶向治疗,调节肿瘤细胞糖代谢,抑制癌细胞生长,可能将为癌症的治疗提供新的线索。目前研究证实,STF - 3、Genistein、Fasentin、WZB117 可通过竞争性抑制 GLUT1,抑制肾癌、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、前列腺癌细胞增殖<sup>[17]</sup>。2 - 脱氧 - D - 葡萄糖、3 - 溴丙酮酸以及中药成分黄连素、黄芩素、人参皂苷、白藜芦醇、紫檀芪能够作为 HK2 抑制剂,有效发挥抗肿瘤活性<sup>[24,25]</sup>;2 - 脱氧 - D - 葡萄糖、3 - 溴丙酮酸、氯尼达明、PFK15、FX11、AZD - 3965 等靶向肿瘤糖酵解酶抑制剂已进入临床试验阶段;齐墩果酸通过作用 PKM1 和 PKM2 抑制前列腺癌和乳腺癌细胞的糖酵解过程;鸡血藤和雷公藤红素可通过作用 LDHA 抑制乳腺癌细胞生长(表 2)<sup>[26]</sup>。

表 2 肿瘤中糖酵解的调控靶点及靶向药物

| 药物名称             | 作用靶点         | 肿瘤类型            |
|------------------|--------------|-----------------|
| STF - 31         | GLUT1        | 肾癌              |
| Genistenin       | GLUT1        | 乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌    |
| Fasentin         | GLUT1        | 前列腺癌、白血病        |
| 根皮素              | GLUT1/ GLUT2 | 结肠癌、乳腺癌         |
| WZB117           | GLUT1        | 肺癌              |
| 利托那韦             | GLUT4        | 胶质瘤、骨髓瘤         |
| 2 - 脱氧 - D - 葡萄糖 | HK2          | 乳腺癌、头颈肿瘤        |
| 3 - 溴丙酮酸         | HK2/LDH      | 乳腺癌、肝癌          |
| 氯尼达明             | HK2          | 肺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌 |
| FX11             | LDHA         | 胰腺癌             |
| TT - 232         | PKM2         | 结肠癌、黑色素瘤        |
| 黄连素              | HK2          | 肺癌              |
| 人参皂苷             | HK2          | 卵巢癌             |
| 白藜芦醇             | HK2          | 肝癌              |
| 紫檀芪              | HK2          | 舌鳞状细胞癌          |
| 紫草素              | PKM2         | 乳腺癌             |
| 齐墩果酸             | PKM1/PKM2    | 前列腺癌、乳腺癌        |
| 6 - 姜烯酚          | PKM2         | 胃癌、黑色素瘤         |
| 鸡血藤              | LDHA         | 乳腺癌             |
| 雷公藤红素            | LDHA         | 乳腺癌             |
| 参麦液              | LDH5/LDH1    | 肝癌              |

六、展 望

研究发现,癌症的发生、发展受多种因素影响,葡萄糖转运体 GLUTs 和糖酵解关键酶 HKs、PFKs、PKs 以及乳酸生成关键酶 LDHs 调控机体糖代谢过程,为人体细胞提供能量。糖酵解异常增强是肿瘤生长过程中重要特征之一,在此过程中 GLUTs 和糖酵解关键酶参与肿瘤细胞能量代谢,调控肿瘤细胞的生长、

浸润和侵袭。除此之外,癌细胞中特定基因遗传和表观遗传信息改变,如甲基化、乙酰化、琥珀酰化,也是影响肿瘤细胞异常增殖、侵袭和迁移的主要因素。因此,将特定基因表观遗传学变化和细胞能量代谢之间存在的可能关系进行探讨,可以为肿瘤的研究开辟新的思路。研究肿瘤细胞中特定基因表观遗传学变化对细胞代谢的可能影响,揭示其在肿瘤发生、发展中的作用及分子机制,不仅可以丰富肿瘤相关疾病的研究思路,也可以为癌症的早期诊治提供新的思路和治疗靶标,同时还可以为发现新的肿瘤治疗药物提供新的思路。

参考文献

1 Warburg O, Wind F, Negelein EI. The metabolism of tumors in the body[J]. The Journal of General Physiology, 1927, 8(6): 519 - 530

2 Yang JS, REN B, Yang G, *et al.* The enhancement of glycolysis regulates pancreatic cancer metastasis[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2020, 77(2): 305 - 321

3 Lebelo MT, Joubert AM, Visagie MH. Warburg effect and its role in tumorigenesis[J]. Archives of Pharmacal Research, 2019, 42(10): 833 - 847

4 Reckzeh ES, Waldmann H. Development of glucose transporter (GLUT) inhibitors[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2020, 5: 2321 - 2329

5 杨夏影, 马银娟, 师丽丽, 等. 多发性骨髓瘤有氧糖酵解的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(11): 12 - 15

6 Tilekar K, Upadhyay N, Iancu CV, *et al.* Power of two: combination of therapeutic approaches involving glucose transporter (GLUT) inhibitors to combat cancer[J]. BiochimicaetBiophysicaActa (BBA) - Reviews on Cancer, 2020, 1874(2): 1 - 36

7 Bai J, Xu J, Zhao J, *et al.* Downregulation of lncRNA AWPPh inhibits colon cancer cell proliferation by downregulating GLUT - 1[J]. Oncology Letters, 2019, 18(6): 1792 - 1074

8 Yin C, Gao B, Yang J, *et al.* Glucose transporter - 1 (GLUT - 1) expression is associated with tumor size and poor prognosis in locally advanced gastric cancer[J]. Medical Science Monitor Basic Research, 2020, 26(3): 2325 - 4416

9 Sharen G, Peng Y, Cheng H, *et al.* Prognostic value of GLUT - 1 expression in pancreatic cancer: results from 538 patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(12): 19760 - 19767

10 Pierre - Benoit A, Contat C, Meylan E. Glucose transporters in cancer: from tumor cells to the tumor microenvironment[J]. The FEBS Journal, 2018, 285(16): 2926 - 2943

11 陆雅, 张君莹, 张圆, 等. 靶向糖酵解途径影响结直肠癌发生、发展的机制研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(4): 416 - 420

12 刘含笑, 张清媛. 靶向线粒体代谢在三阴性乳腺癌治疗中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(19): 3484 - 3487

(转第 10 页)

- 19 De Azambuja E, Holmes AP, Piccart – Gebhart M, *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2 – positive early breast cancer (NeoALT-TO): survival outcomes of a randomised, open – label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1137 – 1146
- 20 Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, *et al.* Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2 – positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7): 617 – 628
- 21 Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, *et al.* Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2 – positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open – label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 115 – 126
- 22 Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, *et al.* Clinical and molecular characteristics of HER2 – low – positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials[J]. *The Lancet Oncology*, 2021, 22(8): 1151 – 1161
- 23 De Moura Leite L, Cesca MG, Tavares MC, *et al.* HER2 – low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative early breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 190: 155 – 163
- 24 Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE, Jr., *et al.* NSABP B – 47/NRG oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high – risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1 + or 2[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 444 – 453
- 25 Modi SPH, Murthy Rk, Iwata H, *et al.* Antitumor activity and safety

- of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2 – low – expressing advanced breast cancer: results from a phase ib study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1887 – 1896
- 26 Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart – Gebhart MJ, *et al.* 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2 – positive breast cancer (HERA): an open – label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(9897): 1021 – 1028
- 27 İçli F, Altundağ K, Akbulut H, *et al.* Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in patients with early breast cancer: an observational study by the Turkish Oncology Group (TOG) [J]. *Breast Cancer*, 2015, 22(5): 480 – 485
- 28 Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, *et al.* Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short – HER study? [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(12): 2328 – 2333
- 29 Earl HM, Hiller L, Vallier AL, *et al.* 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2 – positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4 – year disease – free survival results of a randomised phase 3 non – inferiority trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10191): 2599 – 2612
- 30 Pivot X, Romieu G, Debled M, *et al.* 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open – label, phase 3 randomised trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10191): 2591 – 2598

(收稿日期: 2022 – 02 – 17)

(修回日期: 2022 – 03 – 03)

(接第 21 页)

- 13 Xu S, Herschman HR. A tumor agnostic therapeutic strategy for hexokinase 1 – null/hexokinase 2 – positive cancers [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(23): 5907 – 5914
- 14 Lee HJ, Li CF, Ruan D, *et al.* Non – proteolytic ubiquitination of Hexokinase 2 by HectH9 controls tumor metabolism and cancer stem cell expansion[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1 – 16
- 15 Katsuki, Nishihashi, Kei, *et al.* Cobalt chloride induces expression and function of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in human renal proximal tubular epithelial cell line HK – 2 [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(1): 82 – 87
- 16 MJ A, SIA, JI A, *et al.* A pan – cancer analysis of molecular characteristics and oncogenic role of hexokinase family genes in human tumors[J]. *Life Sciences*, 2020, 264(e7): 1 – 24
- 17 Amara N, Cooper MP, Voronkova MA, *et al.* Selective activation of PFKL suppresses the phagocytic oxidative burst[J]. *Cell*, 2021, 184(17): 4480 – 4494
- 18 Zahra K, Dey T, Mishra SP, *et al.* Pyruvate kinase M2 and cancer: the role of PKM2 in promoting tumorigenesis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(1): 1 – 9

- 19 严家文, 钟俊, 王国成, 等. 靶向肿瘤糖酵解途径用于肿瘤治疗的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(5): 550 – 556
- 20 周文丽, 缪明永. 乳酸脱氢酶与肿瘤免疫代谢研究进展[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(4): 396 – 401
- 21 范佳杨, 梁婷. 糖酵解关键酶在宫颈癌 Warburg 效应中的作用研究进展[J]. *东南国防医药*, 2021, 23(2): 175 – 179
- 22 Yang J, Li Y, Zhang Y, *et al.* Sirt6 promotes tumorigenesis and drug resistance of diffuse large B – cell lymphoma by mediating PI<sub>3</sub>K/Akt signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 1 – 16
- 23 徐向楠, 符德元. 乳腺癌上皮 – 间质转化过程中的糖代谢重编程[J]. *国际外科学杂志*, 2020, 47(5): 350 – 356
- 24 王丽辉. 黄芩素通过抑制 YAP 入核调控三阴乳腺癌细胞克隆形成[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(4): 70 – 75
- 25 吕聪, 方小娟, 林翰超, 等. LncRNA SPRY4 – AS1 通过糖酵解调控肝癌细胞的增殖与凋亡[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(6): 680 – 688
- 26 陈亚, 江圆, 杨浩, 等. 调控有氧糖酵解途径关键酶的抗肿瘤中药成分的研究进展[J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(6): 705 – 709

(收稿日期: 2022 – 02 – 14)

(修回日期: 2022 – 02 – 21)