

# 糖酵解关键酶在宫颈癌 Warburg 效应中的作用研究进展

范佳杨, 梁 婷综述, 刘 康, 罗岳西审校

**【摘要】** 宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在全球范围内仅次于乳腺癌,死亡率位居全球第二。全世界每年约有 50 万名妇女被诊断出宫颈癌,有 25 万名妇女死于宫颈癌。Warburg 效应存在于大部分肿瘤细胞中,是肿瘤细胞的代谢特征之一,又称为有氧糖酵解,是指在癌变时,无论是否缺氧,肿瘤细胞都更倾向于糖酵解的代谢途径,而非靠更有效的氧化磷酸化来产生能量。文章主要就醇化酶、磷酸甘油酸变位酶、己糖激酶、丙酮酸激酶、乳酸脱氢酶等在宫颈癌组织中表达异常,且在宫颈癌的发生发展过程中起重要作用的关键酶进行综述。

**【关键词】** 宫颈癌; Warburg 效应; 糖酵解

**【中图分类号】** R73 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)02-0175-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.02.014

## Research progression of the infection of glycolytic enzyme in the Warburg effect in cervical cancer

FAN Jia-yang<sup>1</sup>, LIANG Ting<sup>1</sup> reviewing, LIU Kang<sup>2</sup>, LUO Yue-xi<sup>1</sup> checking

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Nanchong Central Hospital, The Second Clinical Medical College, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China; 2. Department of Tissue Engineering and Stem Cell Institute, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】** Cervical cancer is among the most common malignant tumors in women. Its incidence is second only to breast cancer in the world, and its mortality ranks second in the world. Around half a million women worldwide are diagnosed with cervical cancer each year and 250 000 women die from it. Warburg effect exists in most tumor cells and is part of the metabolic characteristics of tumor cells. Also known as aerobic glycolysis, it means that tumor cells prefer the metabolic pathway of glycolysis to generate energy by more effective oxidative phosphorylation regardless of hypoxia during cancerization. In this paper, Enolase, phosphoglycerate mutase (PGAM), Hexokinase (HK), pyruvate kinase (PK), lactate dehydrogenase (LDH) and other key enzymes that are abnormally expressed in cervical cancer tissues and play an important role in the occurrence and development of cervical cancer are reviewed. To explore biomarkers that can be used as diagnostic predictors of prognosis, or effective targets for gene therapy.

**【Key words】** cervical; Warburg effect; glycolysis

## 0 引 言

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,在全球

范围内其发病率仅次于乳腺癌,死亡率位居全球第二<sup>[1]</sup>。全世界每年大约有 50 万名妇女被诊断出宫颈癌,且发病人群呈年轻化趋势,严重威胁着女性的生命健康。Warburg 效应作为肿瘤细胞代谢特征之一,发现至今已近百年,在近 10 余年被广泛研究,被大量研究深入探讨。目前关于肿瘤细胞中普遍存在 Warburg 效应的解释有多种,其中一个热点集中在糖酵解通路中的一些关键酶上,如烯醇化酶(Enolase)、磷酸甘油酸变位酶(phosphoglycerate mu-

**基金项目:** 四川省教育厅项目(16ZA0239);南充市校科技战略合作项目(18SXHZ0361)

**作者单位:** 637000 南充,川北医学院第二临床医学院(南充市中心医院)妇产科(范佳杨、梁 婷、罗岳西);637000 南充,南充市中心医院组织工程与干细胞研究所(刘 康)

**通信作者:** 罗岳西, E-mail: 2717378119@qq.com

tase, PGAM)、己糖激酶(Hexokinase, HK)、丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)等。研究表明,在肿瘤组织和细胞中,这些关键酶的表达和活性发生了改变<sup>[2-5]</sup>。因此,许多参与糖酵解的关键酶有望成为宫颈癌治疗的靶点,为进一步研究宫颈癌发生、发展机制提供新思路。本文主要就与宫颈癌 Warburg 效应相关的酶作一综述。

## 1 Warburg 效应

葡萄糖是一种重要的营养物质,糖代谢对于维持动物的生命活动至关重要。细胞的能量主要来源于糖代谢,糖代谢有两种途径,氧化磷酸化和糖酵解。正常细胞在有氧条件下糖酵解被抑制,主要利用的是有氧呼吸。20 世纪 20 年代,德国生物化学家 Otto Heineich Warburg 研究发现,肿瘤细胞与正常细胞的糖代谢存在很大的不同,在恶性增殖过程中,能量代谢途径发生了改变,癌变细胞的能量代谢途径由三羧酸循环为主转变为糖酵解为主。Warburg 指出在氧气供应充足的情况下,肿瘤细胞仍然偏好以糖酵解来获取能量,而不是供能效率更高的氧化磷酸化,这一现象被称之为 Warburg 效应<sup>[6]</sup>。Warburg 效应被认为是肿瘤细胞为了适应增殖分化的能量需要所发生的代谢重构,该效应为肿瘤细胞的生长、增殖提供大量的腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP),并且制造了适宜肿瘤细胞生存的微环境,增强了其侵袭和转移能力,也帮助肿瘤细胞逃避机体免疫和细胞凋亡机制。

据报道,糖酵解酶转录的上调与肿瘤的发生密切相关<sup>[7-9]</sup>。同时也有研究发现,许多糖酵解基因 Warburg 效应联系在一起,为糖代谢在肿瘤发生中的作用提供了进一步的证据<sup>[10]</sup>。因此通过利用糖酵解过程的代谢特点,筛选出一些糖酵解相关的酶,特异地抑制肿瘤细胞的 Warburg 效应,将有效地抑制肿瘤的侵袭和增殖,为肿瘤的治疗提供新的途径。

## 2 与 Warburg 效应相关的酶

**2.1 Enolase** Enolase 是一种金属酶<sup>[11]</sup>,是糖酵解过程中的关键酶之一,有三种不同形式的烯醇化酶,即 ENO1、ENO2 和 ENO3<sup>[12]</sup>。ENO1 在许多肿瘤中的转录活性和蛋白表达量均上调<sup>[3]</sup>。ENO1 在细胞的分布位置和表现的功能不同,在肿瘤细胞表面

可以观察到 ENO1,如乳腺癌、肺癌和胰腺癌细胞<sup>[13-15]</sup>。在细胞表面,ENO1 与纤溶酶原结合,纤溶酶原和纤溶酶的细胞外蛋白水解活性在癌细胞增殖、侵袭和转移中起重要作用。在细胞核表达的 ENO1 与 MYC 结合(MYC 为编码基本核转录因子的调节基因和原癌基因家族,属于碱性螺旋环螺旋 DNA 结合蛋白超家族,主要调控细胞生长、增殖、分化、细胞周期、代谢、存活、凋亡以及肿瘤发生<sup>[16]</sup>,抑制环氧化酶 COX2 的表达,从而抑制肿瘤细胞的上皮间质化<sup>[17]</sup>,但 ENO1 对肿瘤细胞促进增殖的作用并未在正常细胞中观察到<sup>[18]</sup>。烯醇化酶能够催化 2-磷酸甘油酸转化为磷酸烯醇式丙酮酸<sup>[19]</sup>。张栋栋等<sup>[20]</sup>通过 western blot 法验证了通过慢病毒建立的沉默 ENO1 基因的细胞的 ENO1 表达量明显低于正常细胞。采用 MTT 法检测出沉默 ENO1 基因后的宫颈癌 Siha 细胞增殖能力减弱,并且对化疗药物的敏感性增强。Michela 等<sup>[12]</sup>通过研究胰腺癌及乳腺癌细胞发现可通过沉默 ENO1 来抑制糖酵解和促进氧化磷酸化这两方面来影响肿瘤细胞的 Warburg 效应。沉默 ENO1 后,细胞中的磷酸果糖激酶表达下调,这将严重影响葡萄糖进入糖酵解过程。由于糖酵解通量受损,沉默 ENO1 后乳酸水平下降。沉默 ENO1 后的细胞还表现出谷氨酰胺酶的活性增加,谷氨酰胺代谢物在三羧酸循环中被迅速消耗,所有细胞系均观察到线粒体链电子通量的上调,特别是通过复合物 I 和 II,同时增加了耗氧量,ATP 的合成量也有了很大程度的增加。ENO1 沉默的细胞倾向于消耗更多的 O<sub>2</sub>维持氧化磷酸化<sup>[7]</sup>。由此可见,ENO1 在肿瘤细胞中普遍呈高表达,ENO1 将会是宫颈癌治疗中一个非常有前景的和临床相关的靶点。

**2.2 PGAM** PGAM 是最初在脑组织中发现的 PGAM 家族成员,包含 PGAM1 和 PGAM2 两个同源二聚体<sup>[21]</sup>。定位于人染色体 10q25.3 区域,编码 cDNA 全长 1709 bp,包括一个 31-bp 5'非翻译区(5'UTR)、一个 765 bp 编码区和一个 913-bp 3'非翻译区(3'UTR),延伸至 PolyA 尾。既往有研究已证实 PGAM1 是参与细胞有氧糖酵解途径的关键酶之一,PGAM 1 通过协调糖酵解戊糖磷酸途径来支持癌细胞快速增殖,这与其控制细胞内 3-磷酸甘油和 2-磷酸甘油的代谢功能有关<sup>[4]</sup>。傅柳桃等<sup>[2]</sup>采用免疫组化法检测了 67 例宫颈癌和癌旁组织中 PGAM1

的表达水平,结果显示宫颈癌组织中 PGAM1 表达明显高于癌旁组织。同时运用 MTT 法、流式细胞术、荧光定量实时 PCR 和 Western blot 法,检测宫颈癌 Hela 细胞的周期、凋亡以及增殖情况,初步证实了 PGAM1 是通过激活 Akt/mTOR 信号通路来诱导、调控 Warburg 效应,促进肿瘤细胞的增殖。MTT 结果表明,宫颈癌 Hela 细胞 PGAM1 基因沉默后,肿瘤细胞增殖活性明显受到抑制,细胞凋亡率显著增加,葡萄糖消耗和乳酸产量明显降低,PTEN 表达量明显上调,PTEN 是 Akt/mTOR 信号通路的负性调控蛋白,具有抑制癌基因的活性,可抑制肿瘤细胞增殖,并促使肿瘤细胞凋亡<sup>[2]</sup>。由此可见,PGAM1 在宫颈癌组织中表现为上调,且可作为宫颈癌诊治的标志物。

**2.3 HK** HK 是葡萄糖代谢过程中的第一个限速酶,催化葡萄糖生成 6-磷酸-葡萄糖(G-6-P),作为 ATP 生产和代谢物生物合成的底物<sup>[22-23]</sup>。HK 有四种亚型:HK-I, HK-II, HK-III, HK-IV。HK1 主要与线粒体结合,主要参与 ATP 生成的分解代谢,而 HK2 主要位于细胞质内,主要参与代谢物的合成<sup>[24-25]</sup>。在免疫组织化学分析中,正常宫颈组织几乎无 HK2 信号,而约 60% 的宫颈癌标本 HK2 染色呈阳性<sup>[26]</sup>。Tseng<sup>[4]</sup>等采用 Western blotting 和免疫荧光染色法分析了 HK1 和 HK2 在多种癌细胞中的表达。人宫颈癌(HeLa 和 SIHA)、乳腺癌(MCF 7)和前列腺癌(PC3)细胞表达大量 HK1 和 HK2, HK1 主要分布于胞浆和线粒体,而 HK2 主要分布在胞浆中, HK1 和 HK2 在能量代谢中均起着重要作用<sup>[27-32]</sup>。在 HK1 沉默的细胞中磷酸化 AMP 依赖蛋白激酶(p-AMPK)水平和 p-p38 MAPK 蛋白水平均升高,干扰了生物能量的稳态,导致 AMPK/p38MAPK 通路的扩增,从而改变了细胞的能量代谢, HK1 沉默可导致线粒体呼吸出现严重缺陷,但增加葡萄糖摄取,促进糖酵解活性。HK2 的高表达导致 p53/Tigra 和 SCO<sub>2</sub> 通路增加糖酵解代谢。由此可见, HK 在宫颈癌组织中呈现高表达,研究 HK 在糖酵解途径中的机制也将成为肿瘤治疗的靶点。

**2.4 PK** 丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 是糖酵解中的关键酶之一,广泛存在于多种恶性肿瘤中。Lin 等<sup>[5]</sup>等通过 qRT-PCR 检测到 PKM 2 在宫颈癌组织和细胞中均有高表达。已有研究表明 PKM2 可作为转录辅激活物发挥作用,

PKM 2 一旦进入细胞核,可促进靶基因的转录,如 HIF-1 $\alpha$  靶向表达的谷蛋白、PKM 2、LDH-A 和 VEGF-A,从而促进癌细胞的生长、正反馈调节的糖酵解<sup>[33]</sup>。细胞膜表面的表皮生长因子受体激活后的 PKM2 依赖的正反馈环促进有氧糖酵解,以及上调葡萄糖转运蛋白(glucose transporter1, GLUT1)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDHA)的表达<sup>[34]</sup>。原癌基因 Myc 家族在癌症中经常被过度激活,并通过增加许多糖酵解酶的表达与 HIF 在肿瘤代谢中发挥重要的协同作用<sup>[35-36]</sup>。MYC 转录后, GLUT 1、LDHA 和 PTB 介导的 PKM 2 表达上调。这些限速糖酵解基因的高表达在表皮生长因子诱导的 Warburg 效应中起着关键作用,其特点是葡萄糖摄取增加,氧气作用下乳酸生成增加,从而促进肿瘤的发生。由此可见, PKM2 在宫颈癌组织中呈现高表达,为人类肿瘤治疗提供了新的靶点。

**2.5 LDH** 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)也是糖代谢通路中的重要限速酶。LDH 的分子量大约为 140KD。一般认为, LDH 可分为 LDH-A 和 LDH-B 两种<sup>[37]</sup>。转录因子 HIF-I 和 Myc 在转录和或翻译水平调节 LDH-A 基因的表达水平。c-Myc 促进线粒体谷氨酰胺代谢,导致进入三羧酸循环的碳减少,并降低线粒体对糖脂生物合成的能量供应。在结直肠癌的研究中,转录因子 c-myc 具有使糖酵解代谢相关基因表达增加和促进 LDH-A 参与线粒体生物合成的作用<sup>[38]</sup>。LDH-A 对肿瘤的微环境和肿瘤的进展、转移重要的影响,高表达的 LDH-A 与肿瘤预后不良有关<sup>[39]</sup>。在肿瘤组织中高表达的 LDH-A 积极地将丙酮酸还原为乳酸支持癌细胞的增殖。LDH-A 活性的增加也会增加乳酸的生成,从而导致乳酸在细胞外环境中的输出。从恶性细胞中扩散出来的代谢物刺激周围成纤维细胞合成透明质酸,导致细胞外基质的重新排列,促进侵袭性细胞的生长<sup>[40]</sup>。LDH-B 的表达下降与 DNA 的甲基化密切相关。Brown 等<sup>[41]</sup>证实了在人类乳腺癌中, LDH-B 亚单位的表达丧失可能发生在早期,其潜在机制可能与 LDH-B 启动子甲基化有关。此外,由于 LDH-B 缺乏细胞在缺氧条件下表现出明显的乳酸水平升高,因此 LDH-B 表达的减少可能为癌细胞的生长提供了有利条件。由此可见,研究 LDH 在糖酵解途径中的机制也将成为肿瘤治疗的靶点。



### 3 结 语

宫颈癌的发生、发展是一个复杂的生理过程, 宫颈癌的侵袭、转移过程又极其复杂, 这为早期发现、干预和治疗宫颈癌带来许多困难。Warburg 效应是公认的肿瘤细胞的代谢特征之一, 肿瘤性糖酵解增加糖代谢, 产生乳酸, 从而产生酸性和低氧的微环境, 促进肿瘤的发生、侵袭和转移, 这与临床和预后密切相关, 为肿瘤的预防和治疗提供了非常重要的理论基础和研究方向。Warburg 效应及其在癌细胞中作用的广泛研究, 提高了对肿瘤细胞增殖原因的认识, 但其影响宫颈癌的发展及预后仍然有一些机制不甚明确。虽然现在针对 Warburg 效应仍然有许多亟待解决的问题, 但随着科学研究的不断深入, 通过干预糖酵解的关键酶来干扰肿瘤细胞的发生、发展将逐渐成为现实, 为临床上的治疗提供新的思路, 为越来越多的宫颈癌患者带来希望。

### 【参考文献】

- [1] Minion LE, Tewari Krishnansu S. Cervical cancer-State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148: 609-621.
- [2] 傅柳桃, 王青元, 卫兵, 等. PGAM1 通过激活 Warburg 效应调控宫颈癌细胞恶性生物学行为的机制研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(9): 1398-1402.
- [3] Song Y, Luo Q, Long H, *et al.* Correction: Alpha-enolase as a potential cancer prognostic marker promotes cell growth, migration, and invasion in glioma[J]. *Mol Cancer*, 2015, 13: 235.
- [4] Tseng PL, Chen CW, Hu KH, *et al.* The decrease of glycolytic enzyme hexokinase 1 accelerates tumor malignancy via deregulating energy metabolism but sensitizes cancer cells to 2-deoxyglucose inhibition[J]. *Oncotarget*, 2018, 9: 18949-18969.
- [5] Lin YZ, Meng FQ, Lu ZY, *et al.* Knockdown of PKM2 suppresses tumor progression in human cervical cancer by modulating epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 4191-4202.
- [6] Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* [J]. *Science*, 1956, 123(3 191): 309-314.
- [7] Li L, Liang YC, Kang L, *et al.* Transcriptional Regulation of the Warburg Effect in Cancer by SIX1[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33: 368-385. e7.
- [8] Akins NS, Nielson TC, Le HV. Inhibition of Glycolysis and Glutaminolysis: An Emerging Drug Discovery Approach to Combat Cancer[J]. *Curr Top Med Chem*, 2018, 18: 494-504.
- [9] Zheng YF, Liu PX, Wang N, *et al.* Betulinic Acid Suppresses Breast Cancer Metastasis by Targeting GRP78-Mediated Glycolysis and ER Stress Apoptotic Pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8781690.
- [10] Altenberg B, Greulich KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes [J]. *Genomics*, 2004, 84(6): 1014-1020.
- [11] Capello M, Ferri-Borgogno S, Riganti C, *et al.* Targeting the Warburg effect in cancer cells through ENO1 knockdown rescues oxidative phosphorylation and induces growth arrest[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 5598-5612.
- [12] Yu L, Shi JD, Cheng S, *et al.* Estrogen promotes prostate cancer cell migration via paracrine release of ENO1 from stromal cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26: 1521-1530.
- [13] Siu MKY, Jiang YX, Wang JJ, *et al.* Hexokinase 2 Regulates Ovarian Cancer Cell Migration, Invasion and Stemness via FAK/ERK1/2/MMP9/NANOG/SOX9 Signaling Cascades [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11: undefined.
- [14] Zhou JY, Zhang SZ, Chen ZM, *et al.* CircRNA-ENO1 promoted glycolysis and tumor progression in lung adenocarcinoma through upregulating its host gene ENO1 [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 885.
- [15] Wang L, Yin H, Bi RR, *et al.* ENO1-targeted superparamagnetic iron oxide nanoparticles for detecting pancreatic cancer by magnetic resonance imaging [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 5751-5757.
- [16] Bretones G, Delgado MD, Leon J. Myc and cell cycle control [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1849: 506-516.
- [17] Hsu KW, Hsieh RH, Wu CW, *et al.* MBP-1 suppresses growth and metastasis of gastric cancer cells through COX-2 [J]. *Molecular Cell Biology*, 2009, 20(24): 5127-5137.
- [18] 蔡鑫, 梁婷, 罗岳西.  $\alpha$ -烯醇化酶在肿瘤发生发展中的作用机制研究进展[J]. *东南国防医药*, 2021, 23(1): 50-53.
- [19] Ji H, Wang JF, Guo JR, *et al.* Progress in the biological function of alpha-enolase[J]. *Anim Nutr*, 2016, 2: 12-17.
- [20] 张栋栋, 刘会玲, 范维, 等. 慢病毒介导的  $\alpha$ -烯醇化酶基因沉默对宫颈癌细胞化疗药物敏感性的影响[J]. *世界科技研究与发展*, 2014, 4(36): 398-401.
- [21] Liu SE, Hu JC, Zhang H, *et al.* Conformation and dynamics of the C-terminal region in human phosphoglycerate mutase 1 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(12): 1673-82.
- [22] Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL. Hexokinase II: cancer's double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria [J]. *Oncogene*, 2006, 25: 4777-4786.
- [23] Sullivan MA, Forbes JM. Glucose and glycogen in the diabetic kidney: Heroes or villains? [J]. *EBio Medicine*, 2019, 47: 590-597.
- [24] Caillot M, Bourgeais J, Dakik H, *et al.* Cyclin D1 targets hexokinase 2 to control aerobic glycolysis in myeloma cells [J]. *Oncogenesis*, 2020, 9: 68.

- [25] Weh E, Lutzykowska Z, Smith A, *et al.* Hexokinase 2 is dispensable for photoreceptor development but is required for survival during aging and outer retinal stress[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 422.
- [26] Zeng Q, Chen J, Li Y, *et al.* LKB1 inhibits HPV-associated cancer progression by targeting cellular metabolism [J]. *Oncogene*, 2017, 36: 1245-1255.
- [27] Li WC, Huang CH, Hsieh YT, *et al.* Regulatory Role of Hexokinase 2 in Modulating Head and Neck Tumorigenesis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 176.
- [28] Kudryavtseva AV, Fedorova MS, Zhavoronkov A, *et al.* Effect of lentivirus-mediated shRNA inactivation of HK1, HK2, and HK3 genes in colorectal cancer and melanoma cells[J]. *BMC Genet*, 2016, 17: 156.
- [29] Xu SL, Catapang A, Doh HM, *et al.* Hexokinase 2 is targetable for HK1 negative, HK2 positive tumors from a wide variety of tissues of origin[J]. *J Nucl Med*, 2018, undefined.
- [30] Abu-Hamad S, Zaid H, Israelson A, *et al.* Hexokinase-I protection against apoptotic cell death is mediated via interaction with the voltage-dependent anion channel-1: mapping the site of binding[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 13482-13490.
- [31] Galluzzi L, Kepp O, Tajeddine N, *et al.* Disruption of the hexokinase-VDAC complex for tumor therapy [J]. *Oncogene*, 2008, 27: 4633-4635.
- [32] Sun L, Shukair S, Naik TJ, *et al.* Glucose phosphorylation and mitochondrial binding are required for the protective effects of hexokinases I and II[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 1007-1017.
- [33] Feng J, Li JJ, Wu LW, *et al.* Emerging roles and the regulation of aerobic glycolysis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39: 126.
- [34] Pan YH, Wang W, HS, *et al.* Beta-elemene inhibits breast cancer metastasis through blocking pyruvate kinase M2 dimerization and nuclear translocation[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 6846-6858.
- [35] Lee KM, Giltane JM, Balko JM, *et al.* MYC and MCL1 Cooperatively Promote Chemotherapy-Resistant Breast Cancer Stem Cells via Regulation of Mitochondrial Oxidative Phosphorylation [J]. *Cell Metab*, 2017, 26: 633-647. e7.
- [36] Liu X, Zhou YY, Peng JM, *et al.* Silencing c-Myc Enhances the Antitumor Activity of Bufalin by Suppressing the HIF-1 $\alpha$ /SDF-1/CXCR4 Pathway in Pancreatic Cancer Cells[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 495.
- [37] Urbanińska K, Orzechowski A. Unappreciated Role of LDHA and LDHB to Control Apoptosis and Autophagy in Tumor Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: undefined.
- [38] 蒋晓月, 江 瑛. 乳酸脱氢酶和 Warburg 效应的研究进展[J]. *生物科学进展*, 2017, 48(5): 352-356.
- [39] Serganova I, Cohen IJ, Vemuri K, *et al.* LDH-A regulates the tumor microenvironment via HIF-signaling and modulates the immune response[J]. *PLoS One*, 2018, 13: e0203965.
- [40] Manerba M, Di IL, Govoni M, *et al.* The activation of lactate dehydrogenase induced by mTOR drives neoplastic change in breast epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2018, 13: e0202588.
- [41] Brown NJ, Higham SE, Pemnovic B, *et al.* Lactate dehydrogenase B is silenced by pmmoter methylation in a high frequency of human breast cancers[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e57697-e57697.

(收稿日期:2020-09-10; 修回日期:2020-11-18)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)