

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.07.025

综 述

## 糖酵解代谢在妇科恶性肿瘤中的研究进展

张钗红综述 陈丽宏审校



基金项目: 陕西省博士后科研项目(2023BSHGZZHQYXMZZ35)

作者单位: 710000 西安交通大学(张钗红), 西安交通大学第三附属医院妇产科(张钗红、陈丽宏)

通信作者: 陈丽宏 E-mail: chenlh20231010@163.com

**【摘要】** 肿瘤糖酵解代谢途径是近年来肿瘤机制和诊治研究的新热点。妇科恶性肿瘤的发病率和病死率较高, 严重危害女性健康和生活质量。糖酵解能力增强与妇科肿瘤的生物行为、放化疗、治疗耐受、恶性进展和不良预后密切相关。文章就糖酵解代谢在妇科主要恶性肿瘤中的研究进展进行综述, 为妇科恶性肿瘤的机制探索、诊治研究和预后评估提供新的思路。

**【关键词】** 糖酵解; 宫颈癌; 卵巢癌; 子宫内膜癌**【中图分类号】** R737.3 **【文献标识码】** A

**Research progress of glycolytic metabolism in gynecological malignant tumors** Zhang Chaihong<sup>\*</sup>, Chen Lihong, Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Province, Xi'an 710000, China

Funding program: Shaanxi Province Postdoctoral Research Project (2023BSHGZZHQYXMZZ35)

Corresponding author: Chen Lihong E-mail: chenlh20231010@163.com

**【Abstract】** Abnormal glycolysis is a prominent feature of tumor cells, independent of oxygen availability. The metabolic pathway of tumor glycolysis has emerged as a significant focus in recent research on tumor mechanisms, diagnostics, and therapeutics. Gynecological malignancies exhibit high incidence and mortality rates, posing a significant threat to women's health and well-being. The heightened glycolytic capacity of these tumors is intricately linked to their biological behavior, response to radiotherapy and chemotherapy, treatment tolerance, malignant progression, and overall prognosis. Summarize the advancements in glycolysis metabolism research within major gynecological malignant tumors, offering novel insights for investigating mechanisms, diagnosing and treating these tumors, as well as evaluating prognosis.

**【Key words】** Glycolysis; Cervical cancer; Ovarian cancer; Endometrial cancer

肿瘤的葡萄糖代谢活性和途径与正常细胞不同, 即使在氧气和线粒体功能正常的情况下, 肿瘤细胞也会推动糖酵解过程将丙酮酸转化成乳酸, 这种现象被称为“瓦博格效应”<sup>[1]</sup>。无论氧气供应如何, 糖酵解异常是肿瘤细胞的主要特征之一<sup>[2]</sup>, 糖酵解提供肿瘤细胞增殖所需的代谢物<sup>[1]</sup>。糖酵解代谢参与调控肿瘤的多种生物学行为, 在宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌的发生发展中发挥重要作用。

### 1 糖酵解代谢概述

糖酵解是指葡萄糖分子在细胞质被分解代谢为丙酮酸分子的过程, 在生物体中高度保守。糖酵解是一种古老的代谢途径, 早在地球大气中存在氧气之前, 生物体就已经进化出了糖酵解代谢途径<sup>[3]</sup>。

1.1 糖酵解关键酶的催化作用 糖酵解途径十步反应中有三步不可逆反应, 分别由 3 个关键限速酶催化, 即己糖激酶(hexokinase, HKs)、6-磷酸果糖激酶-1(6-phosphofructokinase-1, PFK1)和丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PKs)。己糖激酶包含 4 种亚型, 己糖激酶 1(hexokinase 1, HK1)表达水平被抑制后, 胰

腺癌细胞的糖酵解水平下调, 癌细胞的增殖和迁移率降低<sup>[4]</sup>。己糖激酶 2(hexokinase 2, HK2)是有氧糖酵解途径中的主要限速酶, 决定进入糖酵解途径的葡萄糖含量。己糖激酶 2 抑制剂有效抑制乳腺癌细胞的有氧糖酵解能力, 抑制其恶性增殖, 逆转免疫抑制微环境<sup>[5]</sup>。长链非编码 RNA BBOX1-AS1 在结直肠癌组织和细胞中呈高表达, 通过激活 6-磷酸果糖激酶-1, 促进结直肠癌细胞糖酵解代谢, 促进癌细胞增殖、侵袭和迁移<sup>[6]</sup>。丙酮酸激酶包含 2 种亚型, 转录因子 LIM 同源框 9 增强丙酮酸激酶(M2 型)活性, 诱导癌症干细胞中的糖酵解代谢重编程, 促进胃癌进展<sup>[7]</sup>。

1.2 糖酵解代谢参与恶性肿瘤发生和发展 糖酵解水平增强已被确定为恶性肿瘤的标志<sup>[8]</sup>。糖酵解代谢影响肿瘤细胞凋亡、自噬、增殖、侵袭、迁移、细胞焦亡、免疫原性死亡、免疫应答、化疗耐药、肿瘤生长、肿瘤微环境、肿瘤干性和患者预后<sup>[5, 9-15]</sup>。

### 1.3 糖酵解代谢抑制与肿瘤治疗

1.3.1 糖酵解代谢抑制与肿瘤中医药治疗: 中药小分子化合

物、单味中药和中药复方可通过抑制糖酵解发挥抗肿瘤作用<sup>[16]</sup>。槲皮素通过蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路抑制甲状腺癌 TPC-1 细胞的糖酵解水平,抑制癌细胞侵袭和迁移,发挥抗癌作用<sup>[17]</sup>。白毛藤乙醇提取物可通过抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的糖酵解水平,诱导 SKOV3 细胞凋亡和自噬,发挥抗癌作用<sup>[18]</sup>。健脾消癌方通过调控  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和血小板衍生生长因子受体  $\alpha$  的表达水平,抑制癌症相关成纤维细胞的活化,调控癌症相关成纤维细胞中的糖酵解限速酶丙酮酸激酶 M2 的表达,抑制结直肠癌肺转移<sup>[19]</sup>。

1.3.2 糖酵解代谢抑制与肿瘤化疗和免疫治疗:抑制糖酵解代谢可增强肿瘤化疗和免疫治疗的疗效。2-脱氧-D-葡萄糖是一种己糖激酶抑制剂,可通过调节糖酵解代谢增强胶质瘤细胞对 1,3-双(2-氯乙基)-1-亚硝基胍的敏感性<sup>[20]</sup>。糖酵解代谢抑制剂 PFK-F15 上调肿瘤细胞程序性死亡-1 配体 1 表达,与免疫检查点抑制剂联合治疗增强免疫功能正常小鼠的 CD8<sup>+</sup> T 细胞活性,增强食管鳞状细胞癌的治疗效果<sup>[21]</sup>。

## 2 糖酵解与宫颈癌

宫颈癌细胞利用代谢重编程来满足快速增殖的需要<sup>[22]</sup>。宫颈癌具有糖酵解通量增加的典型癌症代谢特征<sup>[23]</sup>。增强的有氧糖酵解是宫颈癌恶性进展的额外能量来源<sup>[24]</sup>。

2.1 糖酵解与人乳头瘤病毒 人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈癌的主要病因。敲低宫颈癌细胞中 HPV E6/E7 的表达水平,可减弱癌细胞的有氧糖酵解能力,抑制癌细胞生长<sup>[24]</sup>。

### 2.2 糖酵解与宫颈癌生物学行为

2.2.1 细胞增殖、侵袭、迁移、上皮-间质转化:微小核糖核酸(microRNA, miRNA)的异常表达导致宫颈癌细胞代谢异常,促进宫颈癌发生和恶性进展。miR-145 在宫颈癌组织中显著低表达,通过抑制有氧糖酵解阻碍宫颈癌细胞增殖和转移<sup>[22]</sup>。激活蛋白 2 $\alpha$  负调控宫颈癌细胞中的 PDHA1,促进有氧糖酵解,诱导细胞体外增殖、侵袭、迁移和体内肿瘤生长<sup>[10]</sup>。敲低乙型肝炎病毒 X 蛋白结合蛋白可显著上调宫颈癌细胞的葡萄糖摄取量,抑制癌细胞上皮-间质转化<sup>[25]</sup>。

2.2.2 细胞凋亡和自噬:敲低宫颈癌细胞中环状 RNA 0002762,可抑制癌细胞糖酵解,促进凋亡,抑制体内移植瘤生长<sup>[26]</sup>。敲除宫颈癌 HeLa 细胞中的细胞周期蛋白依赖性激酶 6(cyclin-dependent kinase 6, CDK6),可抑制癌细胞糖酵解,诱导凋亡和自噬。CDK6 敲除通过调节糖酵解和自噬过程可抑制 CDK6 高表达的 CaSki 细胞系的存活<sup>[9]</sup>。

2.2.3 血管生成:重组人乳腺丝氨酸蛋白酶抑制物(mammary serine protease inhibitor, Maspin)能抑制 HeLa 细胞糖酵解能力和血管生成能力。敲低线粒体去乙酰化酶(sirtuin 3, SIRT3)的表达,HeLa 细胞的葡萄糖消耗显著降低,而丙酮酸、乳酸和 ATP 的生成显著增加。Maspin 通过调控糖酵解代谢可抑制宫颈癌血管生成<sup>[27]</sup>。

2.3 糖酵解与宫颈癌临床病理特征 活化 C 激酶 1 受体(receptor for activated C kinase 1, RACK1)的表达水平与宫颈癌淋巴结转移和糖酵解途径存在显著相关性。RACK1 通过糖酵解

依赖性蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶标信号通路促进宫颈癌淋巴结转移。敲低 RACK1 在体外可抑制有氧糖酵解和淋巴管生成,在体内可抑制宫颈癌淋巴结转移<sup>[28]</sup>。

2.4 糖酵解与宫颈癌治疗 蛋白酶体激活子亚基 3(proteasome activator subunit 3, PSME3)可上调糖酵解相关蛋白的表达,增强对宫颈癌细胞 DNA 损伤的修复。敲低 PSME3 可降低糖酵解相关蛋白的表达,抑制宫颈癌细胞的异常糖酵解,增强癌细胞的放射治疗敏感性,抑制体内移植瘤生长<sup>[29]</sup>。顺铂是一种与癌细胞 DNA 相互作用的化疗制剂,也是一种抗代谢制剂。顺铂治疗后乳腺癌和宫颈癌细胞的糖酵解水平降低,顺铂通过下调整合素  $\beta 5$ /黏着斑激酶信号通路,抑制糖酵解相关蛋白的表达水平,从而抑制癌细胞增殖<sup>[30]</sup>。2-脱氧-D-葡萄糖(2-Deoxy-D-glucose, 2-DG)是一种糖酵解抑制剂,作用于糖酵解途径中的己糖激酶。2-DG 有效降低宫颈 HeLa 和 SiHa 细胞系的糖酵解能力,显著抑制癌细胞生长、迁移和侵袭,抑制宫颈癌恶性进展,发挥抗癌作用<sup>[23]</sup>。溶质载体家族 16 成员 1/3(solute carrier family 16 member 1/3, SLC16A1/3)在宫颈癌中高表达,并与癌症的恶性生物学行为相关。没食子酸-铁-葱贝素纳米颗粒,可靶向 SLC16A1/3,调节宫颈癌细胞的糖酵解能力和氧化还原能力,发挥抗癌作用<sup>[31]</sup>。

2.5 糖酵解与宫颈癌患者预后 近年来,由于癌症筛查和早期治疗,宫颈癌的发病率和病死率有所下降,但晚期宫颈癌患者的预后仍然欠佳<sup>[29]</sup>。同源框 A1(homeobox A1, HOXA1)是一种转录因子,是有氧糖酵解的新型调节因子。HOXA1 直接调节  $\alpha$ -烯醇化酶和磷酸甘油酸激酶 1 的转录活性,诱导宫颈癌糖酵解,促进癌症的恶性进展,影响患者预后<sup>[32]</sup>。通过构建预后风险评分模型和聚合酶链式反应实验表明,糖酵解相关因子(热休克蛋白 5、血管生成素样蛋白 4、肌肉磷酸果糖激酶、即刻早期反应因子 3 和 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 4)在宫颈癌组织中的表达水平显著上调,是宫颈癌患者预后的风险因素,与患者较短的总生存期密切相关<sup>[14]</sup>。治疗前正电子发射断层扫描/计算机断层扫描获得的肿瘤总病灶糖酵解水平和阳性盆腔淋巴结数量,是局部晚期宫颈癌患者复发和生存分析的独立预后因素,可预测局部晚期宫颈癌患者的生存率<sup>[33]</sup>。

## 3 糖酵解与卵巢癌

卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,是妇科癌症的常见死因,是全球女性死亡率最高的妇科疾病<sup>[34-35]</sup>。尽管卵巢癌最初对化疗有反应,但患者的频繁复发和治疗耐受仍然是极大的治疗挑战<sup>[36]</sup>。

3.1 糖酵解与卵巢癌生物学行为 长链非蛋白编码 RNA 00662(long intergenic non-protein coding RNA 00662, LINC00662)在卵巢癌组织和细胞中高表达,通过调节卵巢癌中的 miR-375/缺氧诱导因子 1 $\alpha$  通路,诱导癌细胞糖酵解,促进癌细胞增殖<sup>[34]</sup>。miR-1180 是骨髓间充质干细胞条件培养基中检测到的丰度最高的 microRNA, miR-1180 通过分泌型卷曲相关蛋白 1/Wnt 通路,诱导卵巢癌细胞糖酵解,促进癌细胞增殖<sup>[37]</sup>。体外实验发现白介素 6 仅在糖酵解发生时促进卵巢癌细胞迁移。白藜芦醇可抵消葡萄糖摄取和代谢,减少过度糖酵

解导致的活性氧的产生,挽救线粒体功能,诱导癌细胞自噬<sup>[1]</sup>。circMFN2 在卵巢癌组织和细胞中高表达,敲除 circMFN2 通过抑制卵巢癌中 miR-198/库林 4B 通路,可阻碍癌细胞糖酵解,诱导癌细胞凋亡,抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[38]</sup>。肌动蛋白样 6A 因子在卵巢癌中高表达,通过磷酸甘油酸激酶 1 抑制卵巢癌细胞中促卵泡激素驱动的糖酵解,抑制卵巢癌细胞的增殖、克隆生长和迁移<sup>[8]</sup>。

### 3.2 糖酵解与卵巢癌治疗

3.2.1 顺铂耐药性:来自骨髓间充质干细胞的 miR-1180 通过上调卵巢癌 SKOV3 和 COC1 细胞的糖酵解水平,可诱导癌细胞对顺铂产生耐药性,高表达的 miR-1180 与卵巢癌患者长期(96 个月)生存期的不良预后有关<sup>[39]</sup>。受体酪氨酸激酶(anaxelekto,AXL)在卵巢癌组织中高表达,与亲本卵巢癌 A2780 细胞相比,顺铂耐药的 A2780 细胞中 AXL 表达显著升高。敲低 AXL 降低了顺铂耐药的 A2780 细胞的糖酵解水平,增强了癌细胞对顺铂的化学敏感性<sup>[40]</sup>。

3.2.2 紫杉醇耐药性:将紫杉醇耐药的卵巢癌细胞暴露于低糖培养基中 2 周,葡萄糖剥夺上调 ELAV 样 RNA 结合蛋白 2/4 (ELAV like RNA binding protein 2/4,ELAVL2/4)和糖酵解相关酶的表达水平,增强癌细胞的糖酵解能力,增强紫杉醇耐药性。敲低 ELAVL2/4,可防止糖酵解相关酶的上调,使耐药卵巢癌细胞对紫杉醇重新敏感<sup>[2]</sup>。

3.2.3 抗血管生成治疗:阿帕替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂。阿帕替尼以剂量依赖和时间依赖的方式抑制卵巢癌 Hey 和 OVCA433 细胞在体内外增殖。阿帕替尼通过抑制卵巢癌细胞中的血管内皮生长因子受体 2/丝氨酸苏氨酸激酶 1/SRY 盒转录因子 5 信号通路,抑制癌细胞糖酵解<sup>[41]</sup>。纤维蛋白 1 (fibrin-1,FBN1)在顺铂耐药卵巢癌类器官和组织中的表达水平显著上调,通过血管内皮生长因子受体 2/转录激活因子 2 信号通路,增强卵巢癌类器官和细胞的糖酵解能力,诱导血管生成,促进卵巢癌的顺铂耐药性。FBN1 敲低联合抗血管生成药物阿帕替尼治疗可改善卵巢癌对顺铂的敏感性<sup>[42]</sup>。

3.3 糖酵解与卵巢癌患者预后 癌症基因组图谱数据库的生物信息学分析显示,携带突变的肿瘤蛋白 p53 基因、低表达的糖酵解标志物和白介素 6 受体、有活性自噬标志物的卵巢癌患者,具有更长的总生存期,对铂类治疗更敏感<sup>[1]</sup>。LINC00662 在卵巢癌组织和细胞中高表达,诱导癌细胞糖酵解,LINC00662 高表达的卵巢癌患者预后不良,生存率较低<sup>[34]</sup>。糖酵解相关基因有助于卵巢癌患者的生存预测,卵巢癌患者糖酵解相关基因的风险模型和列线图分析显示,9 个糖酵解相关基因(干扰素基因刺激因子、天冬氨酸/谷氨酸的 C 末端结构域 2、糖原磷酸化酶 B、胰岛素受体底物 2、血管生成素样因子 4、转化生长因子  $\beta_1$ 、LIM 同源框 9、丙酮酸羧化酶和 DNA 损伤诱导转录因子 4)有助于预测卵巢癌患者的总生存期<sup>[35]</sup>。采用最优阈值法计算氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描/电子计算机断层扫描图像中全身总病灶的糖酵解总量,生存分析显示,随着总病灶糖酵解总量的增加,上皮性卵巢癌患者的生存时间显著缩短( $P < 0.001$ )<sup>[15]</sup>。

### 4 糖酵解与子宫内膜癌

子宫内膜癌是一种常见的妇科恶性肿瘤<sup>[43-44]</sup>。晚期和侵袭性子宫内膜癌预后较差,对化疗通常无效<sup>[45]</sup>。

4.1 糖酵解与子宫内膜癌生物学行为 长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 9 (long noncoding RNA small nucleolar RNA host gene 9, lncRNA SNHG9) 在子宫内膜癌组织和细胞中的表达水平显著上调,增强癌细胞的糖酵解能力,转染糖酵解抑制剂 2-DG 部分逆转 lncRNA SNHG9 对糖酵解的促进作用,敲低 lncRNA SNHG9 可有效抑制子宫内膜癌细胞糖酵解,抑制癌细胞增殖<sup>[43]</sup>。长链非编码 RNA 淋巴细胞白血病缺失基因 2 (long noncoding RNA deleted in lymphocytic leukemia 2, lncRNA DLEU2) 在子宫内膜癌组织中的表达显著上调。lncRNA DLEU2 通过激活己糖激酶 2,增强子宫内膜癌细胞的有氧糖酵解,促进癌细胞上皮-间质转化<sup>[46]</sup>。驱动蛋白家族成员 C1 (kinesin family member C1, KIFC1) 在子宫内膜癌组织中的表达水平显著上调。过表达 KIFC1 通过高迁移率族蛋白 B1/细胞性骨髓细胞增多症病毒基因信号通路,促进子宫内膜癌 Ishikawa 和 HEC-1B 细胞的有氧糖酵解,增强癌细胞活力,降低癌细胞凋亡率。KIFC1 敲低可抑制体内肿瘤生长<sup>[44]</sup>。前病毒插入小鼠淋巴瘤因子 2 (proviral insertion in murine lymphomas 2, PIM2) 抑制子宫内膜癌细胞的腺苷酸活化蛋白激酶  $\alpha 1$  活性,促进癌细胞的有氧糖酵解,促进癌细胞的体内生长<sup>[47]</sup>。

4.2 糖酵解与子宫内膜癌治疗 葡萄糖转运蛋白-1 (glucose transporter-1, GLUT1) 在子宫内膜癌组织和细胞中呈高表达, GLUT1 高表达与子宫内膜癌患者的不良预后相关。GLUT1 的过表达促进子宫内膜癌细胞糖酵解,促进癌细胞增殖和侵袭,诱导癌细胞对紫杉醇产生耐药性<sup>[12]</sup>。研发代码 AVB-500 的融合蛋白是一种新型生长停滞特异性蛋白 6/受体酪氨酸激酶信号通路的选择性抑制剂,AVB-500 联合紫杉醇处理化疗耐药的子宫内膜癌细胞,可抑制癌细胞糖酵解水平,克服癌细胞对紫杉醇的耐药性<sup>[45]</sup>。

4.3 糖酵解与子宫内膜癌患者预后 氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描/电子计算机断层扫描图像中的子宫内膜癌代谢性肿瘤体积和全身总病灶的糖酵解总量,与子宫肌层浸润和淋巴结阳性之间存在显著相关性,可作为子宫内膜癌的预后因素<sup>[48]</sup>。

### 5 小结

综上所述,糖酵解代谢影响肿瘤的多种生物学行为,在妇科主要恶性肿瘤发生进展的多个阶段发挥关键作用。肿瘤糖酵解代谢途径是近年来肿瘤分子机制、诊断和治疗研究的热点,是肿瘤治疗的新靶点。目前关于肿瘤糖酵解代谢研究中仍存在诸多不足,如代谢物检测费用较高,代谢物检测手段受限,糖酵解代谢通路抑制剂的临床应用研究进展缓慢等。随着对肿瘤糖酵解代谢的不断深入研究,将为妇科恶性肿瘤的机制探索、诊治研究和预后评估提供重要思路。

### 参考文献

- [1] Vidoni C, Ferraresi A, Vallino L, et al. Glycolysis inhibition of autophagy drives malignancy in ovarian cancer: Exacerbation by IL-6 and

- attenuation by resveratrol [J]. *Int J Mol Sci* ,2023 ,24 ( 2 ) : 1723. DOI: 10. 3390/ijms24021723.
- [2] Park GB ,Jeong JY ,Choi S ,et al. Glucose deprivation enhances resistance to paclitaxel via ELAVL2/4-mediated modification of glycolysis in ovarian cancer cells [J]. *Anticancer Drugs* ,2022 ,33 ( 1 ) : e370–e380. DOI: 10. 1097/cad. 0000000000001215.
- [3] Chandel NS. Glycolysis [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2021 ,13 ( 5 ) : a040535. DOI: 10. 1101/cshperspect. a040535.
- [4] Cao W ,Zeng Z ,Lei S. 54RF-19-Q1Q89PIZ suppresses the proliferation and metastasis of pancreatic cancer cells via regulating hexokinase 1-mediated glycolysis [J]. *Biomolecules* ,2023 ,13 ( 10 ) : 1513. DOI: 10. 3390/biom13101513.
- [5] Sang R ,Fan R ,Deng A ,et al. Degradation of hexokinase 2 blocks glycolysis and induces gsdme-dependent pyroptosis to amplify immunogenic cell death for breast cancer therapy [J]. *J Med Chem* ,2023 ,66 ( 13 ) : 8464–8483. DOI: 10. 1021/acs. jmedchem. 3c00118.
- [6] Wang Q ,Li XF ,Zhou YH ,et al. Long noncoding RNA BBOX1-AS1 increased radiotherapy sensitivity in colorectal cancer by stabilizing and activating PFK1 [J]. *Transl Oncol* ,2023 ,36: 101751. DOI: 10. 1016/j. tranon. 2023. 101751.
- [7] Zhao H ,Jiang R ,Feng Z ,et al. Transcription factor LHX9 ( LIM Homeobox 9 ) enhances pyruvate kinase PKM2 activity to induce glycolytic metabolic reprogramming in cancer stem cells ,promoting gastric cancer progression [J]. *J Transl Med* ,2023 ,21 ( 1 ) : 833. DOI: 10. 1186/s12967-023-04658-7.
- [8] Zhang J ,Zhang J ,Wei Y ,et al. ACTL6A regulates follicle-stimulating hormone-driven glycolysis in ovarian cancer cells via PGK1 [J]. *Cell Death Dis* 2019 ,10(11) : 811. DOI: 10. 1038/s41419-019-2050-y.
- [9] Zhang X ,Sun Y ,Cheng S ,et al. CDK6 increases glycolysis and suppresses autophagy by mTORC1-HK2 pathway activation in cervical cancer cells [J]. *Cell Cycle* 2022 ,21 ( 9 ) : 984–1002. DOI: 10. 1080/15384101. 2022. 2039981.
- [10] Zhao L ,Geng R ,Huang Y ,et al. AP2α negatively regulates PDHA1 in cervical cancer cells to promote aggressive features and aerobic glycolysis in vitro and in vivo [J]. *J Gynecol Oncol* 2023 ,34 ( 5 ) : e59. DOI: 10. 3802/jgo. 2023. 34. e59.
- [11] Bi J ,Bi F ,Pan X ,et al. Establishment of a novel glycolysis-related prognostic gene signature for ovarian cancer and its relationships with immune infiltration of the tumor microenvironment [J]. *J Transl Med* , 2021 ,19 ( 1 ) : 382. DOI: 10. 1186/s12967-021-03057-0.
- [12] Dong P ,Wang F ,Taheri M ,et al. Long non-coding RNA TMPO-AS1 promotes GLUT1-mediated glycolysis and paclitaxel resistance in endometrial cancer cells by interacting with miR-140 and miR-143 [J]. *Front Oncol* 2022 ,12: 912935. DOI: 10. 3389/fonc. 2022. 912935.
- [13] Wu C ,Zheng C ,Chen S ,et al. FOXQ1 promotes pancreatic cancer cell proliferation ,tumor stemness ,invasion and metastasis through regulation of LDHA-mediated aerobic glycolysis [J]. *Cell Death Dis* , 2023 ,14 ( 10 ) : 699. DOI: 10. 1038/s41419-023-06207-y.
- [14] Cai L ,Hu C ,Yu S ,et al. Identification and validation of a six-gene signature associated with glycolysis to predict the prognosis of patients with cervical cancer [J]. *BMC Cancer* 2020 ,20 ( 1 ) : 1133. DOI: 10. 1186/s12885-020-07598-3.
- [15] Liao S ,Lan X ,Cao G ,et al. Prognostic predictive value of total lesion glycolysis from <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in post-surgical patients with epithelial ovarian cancer [J]. *Clin Nucl Med* ,2013 ,38 ( 9 ) : 715–720. DOI: 10. 1097/RLU. 0b013e31829f57fa.
- [16] 邓显光 ,阮慧 ,李恋 ,等. 有氧糖酵解在乳腺癌中的作用及中医药干预研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志* ,2024 ,30 ( 13 ) : 219–229. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20240127.
- [17] 连莲 ,杨志坚 ,杨波 ,等. 槲皮素抑制 Akt/mTOR 相关糖酵解影响甲状腺癌 TPC-1 细胞侵袭迁移的研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志* , 2023 ,30 ( 11 ) : 639–646 ,661. DOI: 10. 16073/j. cnki. cjcp. 2023. 11. 02.
- [18] 张晨 ,王洁 ,梁若笏. 白毛藤乙醇提取物通过 Akt-mTOR 途径调节卵巢癌的增殖和糖酵解 [J]. *中药材* ,2021 ,44 ( 9 ) : 2194–2199. DOI: 10. 13863/j. issn1001-4454. 2021. 09. 034.
- [19] 罗燕 ,曾普华 ,蒋益兰 ,等. 健脾消癌方干预结肠癌细胞 HCT116 来源外泌体中 miR-21 调控 CAFs 的活化与糖酵解的研究 [J]. *中药药理与临床* ,2023 ,39 ( 6 ) : 2–7. DOI: 10. 13412/j. cnki. zyy. 20230628. 001
- [20] Sun X ,Fan T ,Sun G ,et al. 2-Deoxy-D-glucose increases the sensitivity of glioblastoma cells to BCNU through the regulation of glycolysis , ROS and ERS pathways: In vitro and in vivo validation [J]. *Biochemical Pharmacology* ,2022 ,199: 115029. DOI: 10. 1016/j. bcp. 2022. 115029.
- [21] Zheng JB ,Wong CW ,Liu J ,et al. Glucose metabolism inhibitor PFK-015 combined with immune checkpoint inhibitor is an effective treatment regimen in cancer [J]. *Oncoimmunology* ,2022 ,11 ( 1 ) : 2079182. DOI: 10. 1080/21624402x. 2022. 2079182.
- [22] Hu C ,Liu T ,Zhang W ,et al. miR-145 inhibits aerobic glycolysis and cell proliferation of cervical cancer by acting on MYC [J]. *Faseb J* , 2023 ,37 ( 4 ) : e22839. DOI: 10. 1096/fj. 202201189RR.
- [23] Su M ,Shan S ,Gao Y ,et al. 2-Deoxy-D-glucose simultaneously targets glycolysis and Wnt/β-catenin signaling to inhibit cervical cancer progression [J]. *IUBMB Life* ,2023 ,75 ( 7 ) : 609–623. DOI: 10. 1002/iub. 2706.
- [24] Hu C ,Liu T ,Han C ,et al. HPV E6/E7 promotes aerobic glycolysis in cervical cancer by regulating IGF2BP2 to stabilize m(6) A-MYC expression [J]. *Int J Biol Sci* ,2022 ,18 ( 2 ) : 507–521. DOI: 10. 7150/ijbs. 67770.
- [25] 许娟秀 ,吴海根. 沉默 HBXIP 通过抑制 miR-135a 调控宫颈癌 CaSki 细胞的 SCAI 表达、上皮-间充质转化和糖酵解 [J]. *中国病理生理杂志* ,2019 ,35 ( 8 ) : 1423–1431. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-4718. 2019. 08. 012.
- [26] Zhao N ,Hu L ,Chen H. Circ\_0002762 accelerates glycolysis metabolism to promote cervical cancer progression via the miR-526b-5p/HK2 Axis [J]. *Gynecol Obstet Invest* 2022 ,87 ( 6 ) : 352–363. DOI: 10. 1159/000526700.
- [27] 杨阳 ,倪美鑫 ,顾海娟 ,等. 重组人 Maspin 蛋白通过调控 SIRT3 介导的糖酵解过程抑制宫颈癌血管生成 [J]. *中国药理学杂志* ,2020 , 55 ( 12 ) : 996–1001. DOI: 10. 11669/cpj. 2020. 12. 006.
- [28] Xu L ,Li J ,Tursun M ,et al. Receptor for activated C kinase 1 promotes cervical cancer lymph node metastasis via the glycolysis-dependent AKT/mTOR signaling [J]. *Int J Oncol* ,2022 ,61 ( 1 ) : 83.

- DOI: 10.3892/ijo.2022.5373.
- [29] Wei X ,Sun K ,Li S ,et al. PSME3 induces radioresistance and enhances aerobic glycolysis in cervical cancer by regulating PARP1 [J]. *Tissue Cell* ,2023 ,83: 102151. DOI: 10.1016/j.tice.2023.102151.
- [30] Wang S ,Xie J ,Li J ,et al. Cisplatin suppresses the growth and proliferation of breast and cervical cancer cell lines by inhibiting integrin  $\beta 5$ -mediated glycolysis [J]. *Am J Cancer Res* ,2016 ,6 ( 5 ) : 1108-1117.
- [31] You S ,Zhang J ,Yu L ,et al. Construction of SLC16A1/3 targeted gallic acid-iron-embelin nanoparticles for regulating glycolysis and redox pathways in cervical cancer [J]. *Mol Pharm* ,2023 ,20 ( 9 ) : 4574-4586. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00294.
- [32] Zhang Z ,Peng J ,Li B ,et al. HOXA1 promotes aerobic glycolysis and cancer progression in cervical cancer [J]. *Cell Signal* ,2023 ,109: 110747. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110747.
- [33] De Cuyper M ,Lovinfosse P ,Gennigens C ,et al. Tumor total lesion glycolysis and number of positive pelvic lymph nodes on pretreatment positron emission tomography/computed tomography ( PET/CT ) predict survival in patients with locally advanced cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer* ,2020 ,30 ( 11 ) : 1705-1712. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001676.
- [34] Tao LM ,Gong YF ,Yang HM ,et al. LINC00662 promotes glycolysis and cell survival by regulating miR-375/HIF-1 $\alpha$  axis in ovarian cancer [J]. *J Biol Regul Homeost Agents* ,2020 ,34 ( 3 ) : 467-477. DOI: 10.23812/19-300-a-18.
- [35] Zhang D ,Li Y ,Yang S ,et al. Identification of a glycolysis-related gene signature for survival prediction of ovarian cancer patients [J]. *Cancer Med* ,2021 ,10 ( 22 ) : 8222-8237. DOI: 10.1002/cam4.4317.
- [36] Park JH ,Kundu A ,Lee SH ,et al. Specific pyruvate kinase M2 inhibitor compound 3K induces autophagic cell death through disruption of the glycolysis pathway in ovarian cancer cells [J]. *Int J Biol Sci* ,2021 ,17 ( 8 ) : 1895-1908. DOI: 10.7150/ijbs.59855.
- [37] Hu J ,Zhao W ,Huang Y ,et al. MiR-1180 from bone marrow MSCs promotes cell proliferation and glycolysis in ovarian cancer cells via SFRP1/Wnt pathway [J]. *Cancer Cell Int* ,2019 ,19: 66. DOI: 10.1186/s12935-019-0751-z.
- [38] Song R ,Chai T ,Liu J ,et al. Knockdown of circMFN2 inhibits cell progression and glycolysis by miR-198/CUL4B pathway in ovarian cancer [J]. *J Biochem Mol Toxicol* ,2023 ,37 ( 8 ) : e23383. DOI: 10.1002/jbt.23383.
- [39] Gu ZW ,He YF ,Wang WJ ,et al. MiR-1180 from bone marrow-derived mesenchymal stem cells induces glycolysis and chemoresistance in ovarian cancer cells by upregulating the Wnt signaling pathway [J]. *J Zhejiang Univ Sci B* ,2019 ,20 ( 3 ) : 219-237. DOI: 10.1631/jzus.B1800190.
- [40] Tian M ,Chen XS ,Li LY ,et al. Inhibition of AXL enhances chemosensitivity of human ovarian cancer cells to cisplatin via decreasing glycolysis [J]. *Acta Pharmacol Sin* ,2021 ,42 ( 7 ) : 1180-1189. DOI: 10.1038/s41401-020-00546-8.
- [41] Chen L ,Cheng X ,Tu W ,et al. Apatinib inhibits glycolysis by suppressing the VEGFR2/AKT1/SOX5/GLUT4 signaling pathway in ovarian cancer cells [J]. *Cell Oncol ( Dordr )* ,2019 ,42 ( 5 ) : 679-690. DOI: 10.1007/s13402-019-00455-x.
- [42] Wang Z ,Chen W ,Zuo L ,et al. The Fibrillin-1/VEGFR2/STAT2 signaling axis promotes chemoresistance via modulating glycolysis and angiogenesis in ovarian cancer organoids and cells [J]. *Cancer Commun ( Lond )* ,2022 ,42 ( 3 ) : 245-265. DOI: 10.1002/cac2.12274.
- [43] Wang L ,Huang Q ,Lin Q ,et al. Knockdown of long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 9 or hexokinase 2 both suppress endometrial cancer cell proliferation and glycolysis [J]. *J Obstet Gynaecol Res* ,2021 ,47 ( 6 ) : 2196-2203. DOI: 10.1111/jog.14777.
- [44] Zhou K ,Lin J ,Dai M ,et al. KIF1C1 promotes aerobic glycolysis in endometrial cancer cells by regulating the c-myc pathway [J]. *J Bioenerg Biomembr* ,2021 ,53 ( 6 ) : 703-713. DOI: 10.1007/s10863-021-09924-1.
- [45] Bruce SF ,Cho K ,Noia H ,et al. GAS6-AXL inhibition by AVB-500 overcomes resistance to paclitaxel in endometrial cancer by decreasing tumor cell glycolysis [J]. *Mol Cancer Ther* ,2022 ,21 ( 8 ) : 1348-1359. DOI: 10.1158/1535-7163.Mct-21-0704.
- [46] Dong P ,Xiong Y ,Konno Y ,et al. Long non-coding RNA DLEU2 drives EMT and glycolysis in endometrial cancer through HK2 by competitively binding with miR-455 and by modulating the EZH2/miR-181a pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res* ,2021 ,40 ( 1 ) : 216. DOI: 10.1186/s13046-021-02018-1.
- [47] Han X ,Ren C ,Yang T ,et al. Negative regulation of AMPK $\alpha 1$  by PIM2 promotes aerobic glycolysis and tumorigenesis in endometrial cancer [J]. *Oncogene* ,2019 ,38 ( 38 ) : 6537-6549. DOI: 10.1038/s41388-019-0898-z.
- [48] Erdogan M ,Erdemoglu E ,Evrimler S ,et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis assessed by  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in endometrial cancer [J]. *Nucl Med Commun* ,2019 ,40 ( 11 ) : 1099-1104. DOI: 10.1097/nmm.0000000000001091.

( 收稿日期: 2024 - 03 - 29 )