

DOI : 10.12037/YXQY.2019.02-06



# 肿瘤代谢重编程与药物耐药性

姚利昂<sup>1</sup>, 胡泽平<sup>2,3,4</sup> (1. 清华大学 生命科学学院, 北京 100084; 2. 清华大学 药学院, 北京 100084; 3. 清华大学 生命科学联合中心, 北京 100084; 4. 北京市结构生物学高精尖创新中心, 北京 100084)

**【摘要】** 代谢重编程是肿瘤细胞的重要特征之一。为了满足快速增殖对于物质、能量以及氧化还原力的需求, 肿瘤细胞对其代谢通路进行重编程。代谢重编程使细胞内外特定代谢物的水平或种类发生变化, 这一变化通过影响基因表达、细胞状态以及肿瘤微环境而促进肿瘤生长。葡萄糖代谢、谷氨酰胺代谢及脂质代谢是肿瘤细胞中变化最显著的代谢通路, 靶向代谢重编程可以显著抑制肿瘤生长并促进凋亡。肿瘤耐药是目前肿瘤治疗中的热点和难点, 代谢重编程与肿瘤耐药密切相关, 靶向耐药肿瘤相关代谢过程可以逆转肿瘤对药物的抗性。

**【关键词】** 肿瘤代谢; 代谢重编程; Warburg效应; 耐药

## Metabolic reprogramming and cancer drug resistance

YAO Li-ang<sup>1</sup>, HU Ze-ping<sup>2,3,4</sup> (1. School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 3. Tsinghua-Peking Joint Center for Life Sciences, Beijing 100084, China; 4. Beijing Advanced Innovation Center for Structural Biology, Beijing 100084, China)

Corresponding author: HU Ze-ping, E-mail: zeping\_hu@tsinghua.edu.cn

**【Abstract】** Altered metabolism is one of the hallmarks of cancer. Metabolic reprogramming contributes to energy acquisition, biomass synthesis and redox balance maintaining for cell survival and rapid growth. Metabolic reprogramming results in the change of specific metabolites level or type within or out of cell, which promotes tumor growth by affecting gene expression, cell status, and tumor microenvironment. Glucose metabolism, glutamine metabolism, and lipid metabolism are the most significant altered metabolic pathways in tumor cells. Targeting altered metabolic process can significantly suppress tumor growth and promote tumor cell apoptosis. Drug resistance remains as a great in cancer therapy. The alterations in the metabolic pathways have been proved to have great relevance with therapeutic resistance. Targeting metabolic processes of drug-resistant tumor may reverse drug resistance.

**【Key words】** Tumor metabolism; Metabolic reprogramming; Warburg effect; Drug resistance

化学疗法是肿瘤治疗最有效的策略之一。但化学疗法也存在诸多限制性因素, 肿瘤耐药是其中最重要的一点。很多癌症晚期患者死亡是由于肿瘤出现了对于可用化学疗法的耐药性。尽管目前在肿瘤生物学和治疗方面取得了显著进展, 但对于肿瘤耐药这一问题仍然存在很多挑战。对肿瘤耐药机制的研究有利于发现针对性的可能治疗策略, 这不仅有助于在耐药发生后补救治疗, 也能提前阻止耐药的发生。例如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变型肺癌对EGFR抑制剂耐药机制的发现使研究者开发出对抗这一耐药性的新疗法<sup>[1]</sup>。肿瘤耐药包含一系列机制, 大致可

以分为药物相关的耐药机制以及细胞应答相关的耐药机制两种。药物相关的耐药机制包括药物摄取、药物代谢及药物靶点改变等。此外, 细胞通过DNA损伤修复、激活存活相关信号通路、降低凋亡率、改变肿瘤微环境等方式抵抗药物毒性。代谢重编程是肿瘤的重要特征之一<sup>[2]</sup>。葡萄糖代谢、谷氨酰胺代谢等在肿瘤细胞中显著上调, 为细胞提供物质合成前体、能量及氧化还原力, 这与肿瘤快速增殖的特点相适应。多项研究表明代谢与克服肿瘤耐药性相关。尽管如此, 我们并不能直接证明代谢重编程是肿瘤耐药发生的原因还是耐药发生的附加结果。本文综述了在肿瘤及耐药肿瘤中发生重编程

基金项目: 科技部重大新药创制专项(2017ZX09304015); 清华大学自主科研经费资助项目(53332200517)  
通讯作者: 胡泽平 E-mail: zeping\_hu@tsinghua.edu.cn

的重要代谢通路及相关耐药性的治疗策略。

## 1 肿瘤代谢特征

1.1 Warburg效应 代谢重编程是癌症的重要标志<sup>[3]</sup>。为了满足细胞快速、持续增殖对物质、能量及氧化还原力的需求,肿瘤细胞内很多代谢途径均发生了改变<sup>[4]</sup>。肿瘤细胞的异常代谢特征最早是由Otto Warburg提出的,他观察到,相比于正常细胞,肿瘤细胞会消耗更多的葡萄糖。此外,肿瘤细胞糖酵解的速率远高于氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)。这一现象被称为Warburg效应<sup>[5]</sup>。在有氧条件下,正常细胞通过糖酵解-三羧酸循环-氧化磷酸化途径消耗氧气,将葡萄糖彻底分解,并产生大量ATP(32 mol ATP/mol葡萄糖)。而在厌氧条件下,氧气的缺乏使细胞内葡萄糖不能被完全降解。葡萄糖被部分降解为丙酮酸,并转化为乳酸。这一过程产生的能量(2 mol ATP/mol葡萄糖)远低于OXPHOS产生的能量。不同于正常细胞,肿瘤细胞即使在氧气存在的条件下也优先进行糖酵解产生能量。糖酵解释放的能量远少于OXPHOS,但对于快速增殖的肿瘤细胞来说,能够快速提供ATP的糖酵解具有明显优势。此外,有氧糖酵解的代谢中间体在细胞合成代谢及抵抗活性氧方面也发挥重要作用。

1.2 谷氨酰胺代谢 肿瘤细胞依赖于高水平的有氧糖酵解维持生长和增殖。谷氨酰胺是人体中含量最高的游离氨基酸。谷氨酰胺是一种可以由葡萄糖合成的非必需氨基酸,很多肿瘤细胞系表现出对谷氨酰胺的依赖性,谷氨酰胺依赖性细胞系表现出对谷氨酰胺的高摄取率和分解代谢水平上调。在很多肿瘤细胞系中已经观察到谷氨酰胺转运蛋白表达水平上调<sup>[6]</sup>。在肝细胞癌中,沉默谷氨酰胺转运蛋白ASCT2的表达导致细胞于48 h内死亡<sup>[7]</sup>。谷氨酰胺进入肿瘤细胞并首先被谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)分解为谷氨酸,谷氨酸在线粒体中被转化为 $\alpha$ -酮戊二酸,并进入三羧酸循环为细胞提供能量和物质合成前体<sup>[8]</sup>。GLS介导了细胞内谷氨酰胺分解代谢的第一步。研究表明,GLS高表达与乳腺癌、肺癌、肝癌、纤维肉瘤及胶质细胞瘤的快速增殖和恶性程度有关<sup>[6]</sup>。在若干实验模型中,沉默GLS基因的表达或抑制GLS活性能够抑制肿瘤生长<sup>[9]</sup>。因此,

谷氨酰胺的摄取和分解代谢水平上调也是肿瘤细胞代谢的特征之一。

谷氨酰胺通过三羧酸循环转化为乳酸,进而维持线粒体碳库和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)水平。此外,谷氨酰胺通过三羧酸循环为细胞提供能量和多种物质合成的前体。除了为氨基酸和核苷酸生物合成提供碳源和氮源之外,谷氨酰胺在细胞摄取必需氨基酸和维持雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)激酶活性方面也发挥了关键作用<sup>[9]</sup>。葡萄糖和谷氨酰胺是肿瘤细胞代谢中2种最关键的物质。葡萄糖和谷氨酰胺的摄取和分解代谢是肿瘤能量和物质代谢以及维持细胞氧化还原水平的中心途径<sup>[10]</sup>。

1.3 脂质合成 为了满足肿瘤细胞不断增殖对于细胞膜、核膜及线粒体膜等生物膜的需求,肿瘤细胞中脂肪酸合成代谢上调。在正常细胞中,脂肪酸的从头合成一般仅发生于特定组织中,如肝脏、脂肪组织及哺乳期的乳房等<sup>[11]</sup>。在快速增殖的细胞中,脂肪酸合成增加,为膜组分提供脂质,并有利于 $\beta$ -氧化的发生和蛋白质脂酰修饰。因此,增加的脂肪酸合成对于高度增殖的癌细胞极其重要。

脂肪酸的生物合成开始于乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)羧化细胞质中的乙酰辅酶A进而产生丙二酰辅酶A。然后,脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)催化丙二酰辅酶A组装成脂肪酸链。此外,脂肪酸合成也可以通过还原羧基化反应进行。谷氨酰胺衍生的 $\alpha$ -酮戊二酸在异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)催化下形成柠檬酸<sup>[12]</sup>。研究表明, IDH突变并且与多种肿瘤的状态和恶性肿瘤相关<sup>[13]</sup>。目前已经在前列腺癌、乳腺癌、结直肠癌、肺癌、肝细胞癌、胰腺癌、胃癌、多发性骨髓瘤等多种类型的肿瘤中发现脂肪酸合成中相关的3种关键酶——FASN、ACC及ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)的表达上调;抑制这些酶可以阻止体外和体内肿瘤生长<sup>[14,15]</sup>。脂肪酸合成对于肿瘤细胞非常重要,这使其成为肿瘤代谢的另一个标志。

## 2 肿瘤耐药中的代谢重编程

**2.1 Warburg效应与有氧糖酵解** 有氧糖酵解为肿瘤细胞提供能量,是肿瘤细胞最关键的代谢通路。已有研究表明,在诸多耐药细胞系中,有氧糖酵解和乳酸的生成水平上调。这一结果暗示Warburg效应与肿瘤耐药性有关<sup>[16-18]</sup>。研究者证明抑制糖酵解导致淋巴瘤细胞和结肠癌细胞ATP耗尽并诱导细胞死亡,同时抑制糖酵解可克服多药耐药性<sup>[16]</sup>。已经证明靶向糖酵解可以有效恢复对多柔比星和顺铂的抗性<sup>[19,20]</sup>。此外,Wagner等<sup>[17]</sup>证实了糖酵解产物乳酸在调节细胞DNA损伤修复和宫颈癌细胞获得耐药性中发挥重要作用。目前已经发现有氧糖酵解中多个关键酶与促进肿瘤细胞耐药表型相关。葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)家族蛋白介导细胞摄取葡萄糖,利用GLUT1不可逆抑制剂WZB117处理A549肺癌细胞表现出GLUT1表达和葡萄糖摄取水平下降,同时具有与顺铂和紫杉醇协同抑制肺癌细胞生长的作用。加入外源ATP可以减缓这种抑制效果,这一现象表明抑制GLUT1是通过抑制ATP合成来抑制肿瘤生长。GLUT蛋白在肿瘤耐药中也发挥重要作用,抑制GLUT活性可以提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂利托那韦能够抑制GLUT4活性。研究表明利托那韦能够靶向抑制葡萄糖转运,进而提高多发性骨髓瘤细胞对多柔比星的敏感性<sup>[10]</sup>。多项研究表明靶向葡萄糖转运可能是治疗药物抗性肿瘤的有效策略。

己糖激酶(hexokinase, HK)催化糖酵解代谢的第一步反应,是糖酵解途径中的关键酶。靶向HK可以逆转肿瘤细胞耐药性。2-脱氧-D-葡萄糖(2-deoxy-D-glucose, 2-DG)是靶向HK的小分子抑制剂。2-DG联合多柔比星、紫杉醇能够显著延缓肿瘤生长,延长非小细胞肺癌小鼠的存活时间<sup>[21]</sup>。2-DG可以逆转乳腺癌细胞对曲妥珠单抗的耐药性,并破坏糖酵解的早期步骤,已显示出作为化学治疗剂的前景。2-DG可以有效诱导肺泡横纹肌肉瘤的细胞凋亡,利用2-DG可以逆转白血病对Bcl-2家族抑制剂的耐药性并使细胞迅速凋亡<sup>[22]</sup>。

丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)是糖酵解途径的限速酶,催化磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoe-

noypyruvic acid, PEP)和ADP转化为丙酮酸和ATP。PKM基因编码2种同工酶——PKM1与PKM2。在肿瘤细胞中,主要表达PKM2。PKM2通常以四聚体和二聚体2种形式存在。在分化组织和多数正常增殖细胞中,PKM2以对底物PEP具有高亲和力的四聚体形式存在;而在肿瘤细胞中,PKM2主要以对底物PEP具有低亲和力的二聚体形式存在。低活性的PKM2导致糖酵解中间产物累积,这为细胞内核苷酸、氨基酸等的生物合成提供大量前体。研究表明,降低PKM2活性可以使细胞谷胱甘肽水平下降,葡萄糖摄取、乳酸和ATP生成水平降低,同时增加细胞活性氧水平并增强细胞对顺铂药物的敏感性。此外,PKM2的活性降低有助于克服缺氧诱导的肿瘤细胞耐药性,PKM2小分子抑制剂TLN-232可以有效降低肿瘤细胞对药物的抗性<sup>[23]</sup>。

乳酸脱氢酶(lactic acid dehydrogenase, LDH)是一种关键的糖酵解酶,其可将丙酮酸转化为乳酸,乳酸是肿瘤细胞代谢的重要物质。通常从细胞中输出以去除多余的碳并维持细胞NADPH储存<sup>[16]</sup>。研究表明,乳酸作为缺氧条件下的信号传导物质可以激活肿瘤细胞存活相关信号通路。除了促进细胞存活外,肿瘤衍生的乳酸可以有效降低机体对肿瘤细胞的免疫反应<sup>[24]</sup>。靶向乳酸生成是克服肿瘤药物抗性的可能策略之一。已有研究表明,通过siRNA或草胺酸盐抑制LDH活性可以克服肿瘤细胞对紫杉醇和曲妥珠单抗的耐药性<sup>[25,26]</sup>。

**2.2 三羧酸循环与氧化磷酸化** 丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)磷酸化并抑制丙酮酸脱氢酶,阻止乙酰辅酶A形成和进入柠檬酸循环,其在代谢介导的药物抗性中也发挥重要作用。PDK表达上调能够抑制细胞通过三羧酸循环和OXPHOS产生能量,使细胞转向通过糖酵解获取能量。缺氧通过上调与PDK3启动子结合的缺氧诱导因子-1诱导PDK3表达,过表达的PDK3能够显著抑制细胞凋亡并增加结直肠癌中顺铂或紫杉醇的耐药性。这表明靶向与三羧酸循环相关的代谢过程是克服肿瘤药物抗性的有效策略<sup>[27,28]</sup>。

除了依赖有氧糖酵解的耐药代谢亚型外,也有研究表明肿瘤细胞可以依赖OXPHOS获得耐药表

型<sup>[29,30]</sup>。不难想象,在靶向快速增殖的化疗药物选择压力下,肿瘤选择通过降低增殖速度、增加G0期细胞以避免药物的毒性。这类细胞的特征是葡萄糖需求降低并依赖OXPHOS产生能量。二甲双胍是线粒体呼吸链复合物I的抑制剂,其可以逆转顺铂耐药的卵巢癌细胞系对顺铂的耐药性,导致肿瘤细胞生长减慢和凋亡<sup>[31]</sup>。在吉西他滨耐药细胞SUIT-2中,相比于吉西他滨单独用药,吉西他滨联合二甲双胍表现出更佳的细胞增殖抑制和诱导细胞凋亡效果。单用二甲双胍或曲妥珠单抗联合二甲双胍治疗耐药的HER2-扩增乳腺癌时,肿瘤体积分别缩小2倍或4倍,表明二甲双胍治疗有助于克服曲妥珠单抗的耐药性<sup>[32]</sup>。

**2.3 脂质代谢** 脂肪酸合成代谢上调是肿瘤代谢的重要特征之一。目前的研究表明,与脂肪酸合成相关的酶在肿瘤细胞耐药过程中也发挥重要作用。ACLY脂肪从头合成途径的限速酶,其催化柠檬酸转化为草酰乙酸和乙酰辅酶A,进而进行脂肪酸合成;另外,ACLY通过三羧酸循环将葡萄糖代谢和脂肪酸代谢联系起来。研究表明,ACLY在伊立替康活性代谢产物SN38耐药中发挥关键作用。在结肠癌细胞系HT29中过表达外源性ACLY可导致SN38耐药,而利用siRNA敲低ACLY或使用小分子抑制剂GSK165抑制ACLY活性能够提高结直肠癌细胞对SN38的药物敏感性<sup>[33]</sup>。FASN是脂肪酸从头合成途径的关键酶,在乳腺癌中,FASN与多西紫杉醇、曲妥珠单抗及多柔比星的获得性耐药相关。在胰腺导管癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)中,FASN的表达显著上调并与吉西他滨固有耐药性有关<sup>[34]</sup>。Zhao等<sup>[27]</sup>利用siRNA或FASN抑制剂奥利司他抑制FASN活性,可以降低PDAC对吉西他滨的耐药性,而FASN的异位过表达可以导致对吉西他滨的固有耐药性。在胃癌中,FASN通过激活雷帕霉素复合物1(mammalian target of Rapamycin complex 1, mTORC1)信号传导促进顺铂类药物的耐药性<sup>[35]</sup>。FASN抑制剂如G28UCM,能够有效缩小异种移植物的体积。大多数FASN抑制剂如C75、EGCG等在体内效果不稳定或存在厌食和体重减轻等显著不良反应,但G28UCM处理的动物未表现出

厌食或体重减轻,而G28UCM等抑制FASN活性和缩小肿瘤体积的作用效果相对稳定。在体外试验中,G28UCM与厄洛替尼、吉非替尼、曲妥珠单抗及拉帕替尼具有协同作用;曲妥珠单抗(AU565TR)或拉帕替尼(AU565LR)抗性细胞恢复敏感性。这为克服肿瘤耐药提供了潜在的替代方案<sup>[36]</sup>。

除了脂肪酸合成代谢外,脂肪酸氧化也被证明与化疗耐药有关。除了葡萄糖代谢外,脂肪酸氧化是细胞能量的重要来源。此外,脂肪酸氧化中间产物乙酰辅酶A等是物质合成的重要前体。耐药肿瘤细胞表现出对脂肪酸氧化的依赖性,抑制脂肪酸氧化过程能够提高肿瘤细胞对药物的敏感性。脂肪酸氧化过程的第一个限速酶肉毒碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyltransferase, CPT1)催化长链脂肪酸从细胞质运输到线粒体中。CPT1抑制剂Etomoxir可提高紫杉醇耐药细胞对紫杉醇的敏感性<sup>[37]</sup>。

### 3 总结与展望

肿瘤耐药是目前肿瘤治疗中最重要和棘手的问题之一。了解肿瘤耐药机制对克服肿瘤药物抗性以及探索新的治疗策略至关重要。代谢重编程是肿瘤及肿瘤耐药的重要特征,通过发现耐药肿瘤细胞中失调的代谢过程,得以更深入地了解耐药相关的分子机制。靶向失控的代谢过程已经被证明可以克服肿瘤细胞对药物的抗性。代谢酶相关抑制剂2-DG、奥利司他、Etomoxir等在逆转肿瘤耐药性方面具有显著效果,其中多个药物已经进入I期临床阶段。此外,对耐药肿瘤细胞异常代谢的研究使我们发现与耐药相关的分子标志物,进而可以对肿瘤的耐药、转移及预后进行更精准的预测。代谢组学的兴起使研究者可以更高效、更系统地研究耐药肿瘤细胞代谢网络的重编程。目前,对于代谢重编程在肿瘤耐药发生过程中扮演的角色尚存争议。随着对耐药细胞代谢重编程问题研究的深入,希望我们能够对肿瘤及其药物抗性的机制有新的理解,同时可以探索出更安全有效的抗肿瘤治疗策略。

### 参考文献

- [1] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J

- Med, 2017, 376(7):629-640.
- [2] Konieczkowski DJ, Johannessen CM, Garraway LA. A Convergence-Based Framework for Cancer Drug Resistance[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5):801-815.
- [3] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [4] DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism[J]. *Sci Adv*, 2016, 2(5):e1600200.
- [5] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191):309-314.
- [6] Wise DR, Thompson CB. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer [J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(8):427-433.
- [7] Fuchs BC, Finger RE, Onan MC, et al. ASCT2 silencing regulates mammalian target-of-rapamycin growth and survival signaling in human hepatoma cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(1):C55-C63.
- [8] Guo Y, Deng Y, Li X, et al. Glutaminolysis Was Induced by TGF-beta1 through PP2Ac Regulated Raf-MEK-ERK Signaling in Endothelial Cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0162658.
- [9] Hensley CT, Wasti AT, DeBerardinis RJ. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9):3678-3684.
- [10] Butler EB, Zhao Y, Munoz-Pinedo C, et al. Stalling the engine of resistance: targeting cancer metabolism to overcome therapeutic resistance[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(9):2709-2717.
- [11] Li J, Cheng JX. Direct visualization of de novo lipogenesis in single living cells[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:6807.
- [12] Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(12):773.
- [13] Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4):599-608.
- [14] Migita T, Narita T, Nomura K, et al. ATP citrate lyase: activation and therapeutic implications in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20):8547-8554.
- [15] Chajes V, Cambot M, Moreau K, et al. Acetyl-CoA carboxylase alpha is essential to breast cancer cell survival[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(10):5287-5294.
- [16] Xu RH, Pelicano H, Zhou Y, et al. Inhibition of glycolysis in cancer cells: a novel strategy to overcome drug resistance associated with mitochondrial respiratory defect and hypoxia[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(2):613-621.
- [17] Wagner W, Ciszewski WM, Kania KD. L- and D-lactate enhance DNA repair and modulate the resistance of cervical carcinoma cells to anticancer drugs via histone deacetylase inhibition and hydroxycarboxylic acid receptor 1 activation[J]. *Cell Commun Signal*, 2015, 13:36.
- [18] Edry BL, Maman S, Sagi-Assif O, et al. Hexokinase 2 is a determinant of neuroblastoma metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(7):759-766.
- [19] Zhao JG, Ren KM, Tang J. Overcoming 5-Fu resistance in human non-small cell lung cancer cells by the combination of 5-Fu and cisplatin through the inhibition of glucose metabolism[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(12):12305-12315.
- [20] Ma S, Jia R, Li D, et al. Targeting Cellular Metabolism Chemosenesitizes the Doxorubicin-Resistant Human Breast Adenocarcinoma Cells[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:453986.
- [21] Maschek G, Savaraj N, Priebe W, et al. 2-deoxy-D-glucose increases the efficacy of adriamycin and paclitaxel in human osteosarcoma and non-small cell lung cancers in vivo[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(1):31-34.
- [22] Meynet O, Beneteau M, Jacquin MA, et al. Glycolysis inhibition targets Mcl-1 to restore sensitivity of lymphoma cells to ABT-737-induced apoptosis[J]. *Leukemia*, 2012, 26(5):1145-1147.
- [23] Keri G, Erchegeyi J, Horvath A, et al. A tumor-selective somatostatin analog (TT-232) with strong in vitro and in vivo antitumor activity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(22):12513-12518.
- [24] Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells[J]. *Blood*, 2007, 109(9):3812-3819.
- [25] Zhao Y, Liu H, Liu Z, et al. Overcoming trastuzumab resistance in breast cancer by targeting dysregulated glucose metabolism[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(13):4585-4597.
- [26] Zhou M, Zhao Y, Ding Y, et al. Warburg effect in chemosensitivity: targeting lactate dehydrogenase-A re-sensitizes taxol-resistant cancer cells to taxol[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9:33.
- [27] Zhao Y, Butler EB, Tan M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e532.
- [28] Grasso C, Jansen G, Giovannetti E. Drug resistance in pancreatic cancer: Impact of altered energy metabolism[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 114:139-152.
- [29] Vellinga TT, Borovski T, de Boer VC, et al. SIRT1/PGC1alpha-Dependent Increase in Oxidative Phosphorylation Supports Chemotherapy Resistance of Colon Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(12):2870-2879.
- [30] Ippolito L, Marini A, Cavallini L, et al. Metabolic shift toward oxidative phosphorylation in docetaxel resistant prostate cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38):61890-61904.
- [31] Chan DK, Miskimins WK. Metformin and phenethyl isothiocyanate combined treatment in vitro is cytotoxic to ovarian cancer cultures[J]. *J Ovarian Res*, 2012, 5(1):19.
- [32] Cufi S, Corominas-Faja B, Vazquez-Martin A, et al. Metformin-induced preferential killing of breast cancer initiating CD44+CD24-/low cells is sufficient to overcome primary resistance to trastuzumab in HER2+ human breast cancer xenografts[J]. *Oncotarget*, 2012, 3(4):395-398.
- [33] Zhou Y, Bolllu LR, Tozzi F, et al. ATP citrate lyase mediates resistance of colorectal cancer cells to SN38[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(12):2782-2791.
- [34] Liu H, Liu Y, Zhang JT. A new mechanism of drug resistance in breast cancer cells: fatty acid synthase overexpression-mediated palmitate overproduction[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(2):263-270.
- [35] Wang JB, Erickson JW, Fuji R, et al. Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(3):207-219.
- [36] Puig T, Aguilar H, Cufi S, et al. A novel inhibitor of fatty acid synthase shows activity against HER2+ breast cancer xenografts and is active in anti-HER2 drug-resistant cell lines[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6):R131.
- [37] Schug ZT, Peck B, Jones DT, et al. Acetyl-CoA synthetase 2 promotes acetate utilization and maintains cancer cell growth under metabolic stress[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(1):57-71.