



糖酵解抑制剂通过抑制糖酵解和促进线粒体调节的途径诱导胃癌细胞凋亡

汪虎, 张晨嵩, 潘成武, 李雷, 李靖, 马家驰

引用本文:

汪虎, 张晨嵩, 潘成武, 等. 糖酵解抑制剂通过抑制糖酵解和促进线粒体调节的途径诱导胃癌细胞凋亡[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(12): 1645-1648,1653.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.001>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

下调Yes相关蛋白对胃癌细胞克隆形成能力和能量代谢的影响

Effect of the down-regulation of Yes-associated protein on the cloning ability and energy metabolism of gastric cancer cells

蚌埠医学院学报. 2019, 44(3): 297-301 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.03.005>

鸦胆子苦素D通过PI3K/Akt信号通路抑制人乳腺癌MDA-MB-231细胞的能量代谢研究

Bruceine D inhibits energy metabolism in human breast cancer MDA-MB-231 cells via the PI3K/Akt signaling pathway

蚌埠医学院学报. 2020, 45(5): 561-565 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.05.001>

3-溴丙酮酸对肝癌Bel7402细胞凋亡及相关蛋白表达的影响

Effects of 3-bromopyruvate on apoptosis and the expression of apoptosis-related proteins in liver carcinoma Bel7402 cells

蚌埠医学院学报. 2016, 41(9): 1129-1131,1135 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.09.003>

3-溴丙酮酸增强人鼻咽癌细胞对顺铂敏感性的作用及机制研究

Study on the effects of 3-bromopyruvate on the sensitivity of human nasopharyngeal carcinoma cells to cisplatin and its mechanism

蚌埠医学院学报. 2020, 45(9): 1147-1153 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.09.002>

白术内酯 I 通过调低CyclinD1/CDK4抑制胃癌细胞SGC-7901的增殖及机制

Atractylenolide I inhibit the proliferation of gastric cancer cells SGC-7901 by lowering Cyclin D1/CDK4 and its mechanism

蚌埠医学院学报. 2020, 45(4): 456-460 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.04.009>

糖酵解抑制剂通过抑制糖酵解 和促进线粒体调节的途径诱导胃癌细胞凋亡

汪 虎,张晨嵩,潘成武,李 雷,李 靖,马家驰

[摘要] **目的:**探究糖酵解抑制剂 WZB117 通过抑制糖酵解和促进线粒体调节的凋亡途径诱导人胃癌细胞系 MGC-803 的凋亡的机制。**方法:**处于对数生长期的胃癌 MGC-803 细胞用于实验。根据实验要求,将培养的细胞分为 2 组:对照组(正常培养的胃癌细胞),WZB117 组(用 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的葡萄糖转运蛋白抑制剂处理的胃癌细胞)。通过 MTS 测定试剂盒检测细胞的增殖能力;通过 CCK-8 测定细胞活力,TUNEL 分析细胞细胞凋亡;通过测定 ATP 含量检测线粒体功能;通过免疫印迹分析 Bcl-2、Bax、caspase-3 和 Cyt-c 蛋白和糖酵解相关酶己糖激酶(HK)和磷酸果糖激酶(PFK)蛋白的表达。**结果:**24 h 时和 48 h 时 WZB117 组较对照组细胞增殖降低($P < 0.01$)。WZB117 组较对照组细胞凋亡率升高($P < 0.01$),WZB117 组较对照组细胞活力降低($P < 0.01$)。12 h 时和 24 h 时 WZB117 组较对照组 ATP 含量均降低($P < 0.01$)。WZB117 组较对照组 Bcl-2 蛋白表达降低($P < 0.01$),WZB117 组较对照组 Bax、caspase-3 和 Cyt-c 的蛋白表达升高($P < 0.01$)。WZB117 组较对照组 HK 和 PFK 表达降低($P < 0.01$)。**结论:**WZB117 通过抑制糖酵解途径和减少线粒体的 ATP 产能诱导胃癌细胞系 MGC-803 的凋亡。

[关键词] 胃肿瘤;WZB117;糖酵解;能量代谢;线粒体

[中图分类号] R 512.91 [文献标志码] A DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.001

Glycolysis inhibitor induces apoptosis of gastric cancer cells by inhibiting glycolysis and promoting mitochondria-regulated pathway

WANG Hu,ZHANG Chen-song,PAN Cheng-wu,LI Lei,LI Jing,MA Jia-chi

(Department of Oncology Surgery(General Ward),The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College,Bengbu Anhui 233004,China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the mechanism of glycolysis inhibitor WZB117-induced apoptosis in human gastric cancer cell line MGC-803 by inhibiting glycolysis and promoting mitochondria-regulated apoptotic pathway. **Methods:**Gastric cancer cell line MGC-803 was used in this study,and exponential growth cells were used in the experiment. According to the experimental requirements,the cultured cells were divided into control group (normally cultured cells) and WZB117 group (cells treated with 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ glucose transporter inhibitor). The proliferation of cells was detected by MTS kit. Cell viability was measured by CCK-8 and apoptosis was analyzed by TUNEL. Mitochondrial function was detected by ATP content. The expression of Bcl-2, Bax, caspase-3, Cyt-c and glycolysis-related enzymes cells in hexokinase (HK) and cells in phosphofructokinase (PFK) were analyzed by Western blotting. **Results:** The proliferation of WZB117 group was lower than that in control group at 24 h and 48 hours ($P < 0.01$). The apoptosis rate in WZB117 group was higher than that in control group ($P < 0.01$), and the cell viability in WZB117 group was lower than that in control group ($P < 0.01$). The ATP content in WZB117 group was lower than that in control group at 12 h and 24 h ($P < 0.01$). The expression of Bcl-2 protein in WZB117 group was lower than that in control group ($P < 0.01$), and the expression of Bax, caspase-3 and Cyt-c protein in WZB117 group was higher than that in control group ($P < 0.01$). The expression of HK and PFK in WZB117 group was lower than that in control group ($P < 0.01$), indicating that WZB117 could inhibit the expression of enzymes related to glycolysis. **Conclusions:** WZB117 induces apoptosis of gastric cancer cell line MGC-803 by inhibiting glycolysis pathways and reducing mitochondrial ATP production.

[Key words] gastric neoplasms;WZB117;glycolysis;energy metabolism;mitochondria

[收稿日期] 2020-03-03 [修回日期] 2021-09-13

[基金项目] 蚌埠医学院自然科学重点项目(BYKY2019099ZD);蚌埠医学院胃癌多学科诊疗创新团队项目(BYKC201907)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤外科综合病区,安徽蚌埠 233004

[作者简介] 汪 虎(1986-),男,医师。

[通信作者] 马家驰,博士,主任医师. E-mail: tsmjc@hotmail.com

由于高复发率、浸润和转移,胃癌总体 5 年生存率仍然很低^[1]。线粒体作为氧气传感器以及三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)的产生者的重要性已成为癌症研究的重点^[2-3]。有氧糖酵解涉及己糖激酶(hexokinase, HK)和磷酸果糖激酶(phosphofructokinase, PFK)^[4],其在肿瘤中过表达,可被许多癌蛋白调节,从而促进肿瘤增殖、迁移和化

学抗药性^[5-6]。癌细胞的代谢和有氧糖酵解被认为是癌细胞的特异性靶标,为癌症治疗提供了新的视角^[7]。癌细胞具有较高的糖酵解速率,因此阻断该能量产生途径似乎是有选择地杀死癌细胞的合理方法^[8]。糖酵解产生的能量不如氧化磷酸化产生的能量有效,故癌细胞需要更多的葡萄糖来支持更高的糖酵解速率^[9]。WZB117 是一种合成的小分子葡萄糖转运蛋白抑制剂,其下调葡萄糖转运蛋白以及细胞内 ATP 和糖酵解酶的水平,从而发挥抗癌活性^[10-11]。本研究即探讨糖酵解抑制剂 WZB117 诱导人胃癌细胞系 MGC-803 的凋亡的机制,以为临床诊治提供依据。

1 材料与方 法

1.1 细胞及细胞培养

PRMI-1640 培养基和胎牛血清(FBS)购自 Gibco(Thermo Fisher 科学公司,美国)。处于对数生长期的胃癌 MGC-803 用于本次实验。根据实验要求,将培养的细胞分为 2 组:对照组(正常培养的胃癌细胞, $n = 20$), WZB117 组(用 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的葡萄糖转运蛋白抑制剂处理的胃癌细胞, $n = 20$)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞增殖检测

使用 CellTiter 96 AQueous One Solution 细胞增殖测定法[(比色 MTS 测定试剂盒(Promega 公司)]确定细胞的增殖能力。将 MGC-803 接种到含有 5% FBS 的改良培养基中的 96 孔板中,密度为每孔 10 000 个细胞,并在 12 h 后进行药物处理。分别在 24 h 时和 72 h 后,吸出培养基,将 100 μL MTS 的 1:5 溶液添加到细胞培养基中的每个孔中,孵育 1 ~ 4 h,并使用 BioTek Synergy HT 读板仪在 490 nm 下测量吸光度。实验结果取平均数。

1.2.2 细胞凋亡和活力测定

为了进行细胞凋亡和生存力分析,将 4×10^3 细胞/孔接种到 96 孔板中,并在 37 $^{\circ}\text{C}$ 和 5% CO_2 的潮湿环境中培养。使用一步 TUNEL 细胞凋亡测定试剂盒(Beyotime 公司)来检测凋亡细胞。细胞核用 DAPI(蓝色)染色。通过荧光显微镜获得荧光图像。通过 ImageJ 软件获得 TUNEL 阳性细胞的定量,并通过 GraphPad Prism 版本 5.0 计算。细胞活力通过 CCK-8 测定法确定。用不同条件处理后,将 100 μL 含 10% CCK-8 溶液的新鲜培养基添加到每个孔中,并在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 1.5 h。用 SynergyTM HTX 多模式酶标仪(Bio-Tek 公司,美国)观察 450 nm 处的吸光度。根据制造商的协议计算细胞的相对生存力。

1.2.3 ATP 产量的测定

ATP 分析按照制造商的说明进行。简而言之,将收获的培养细胞用裂解缓冲液裂解,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 以 10 000 g 离心 2 min。最后,在 6 孔板中,通过将 20 μL 上清液与 100 μL 荧光素酶试剂混合来确定 ATP 的水平,该试剂可催化 ATP 和荧光素的发光。用单色仪微孔板读数器测量亮度。并使用 BCA 蛋白测定试剂盒确定每组的蛋白浓度。对于每个样品,准备一个包含上述成分以及 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 寡霉素的重复试管。用单色仪微孔板读数器测量亮度。产生标准曲线,并使用 BCA 蛋白质测定试剂盒确定每个处理组的蛋白质浓度。总 ATP 水平表示为 nmol/mg 蛋白。

1.2.4 蛋白质印迹分析

用 RIPA 溶液(赛默飞世尔公司,美国)提取蛋白质,并通过 BCA 测定法(默克公司,德国)测定蛋白质浓度。将 20 μg 待测蛋白质与加样缓冲液混合,变性并添加到 10% SDS-PAGE 凝胶的每个泳道中。电泳后,将转移到 PVDF 膜上的蛋白质在 5% 脱脂牛奶中于 22 $^{\circ}\text{C}$ 封闭 1 h,与抗人 HK 单克隆抗体和小鼠抗人 PFK 单克隆抗体、小鼠抗人 Bcl-2 单克隆抗体、小鼠抗人 Bax 单克隆抗体、小鼠抗人 caspase-3 单克隆抗体和小鼠抗人 Cyt-c 单克隆抗体,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。第 2 天,将膜用 TBST(0.3% Tween-20)洗涤,在室温下与 PFK(稀释度为 1:1 000;目录号 MBS435036;MyBioSource, Inc.)一起孵育 2 h。随后将 Immobilon[®] ECL Ultra Western HRP 底物(Sigma 公司,美国)铺展到膜进行转染和显色。

1.3 统计学方法 采用 t 检验。

2 结果

2.1 MTT 检测细胞增殖

24 h 时和 48 h 时, WZB117 组较对照组细胞增殖均降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)(见表 1)。

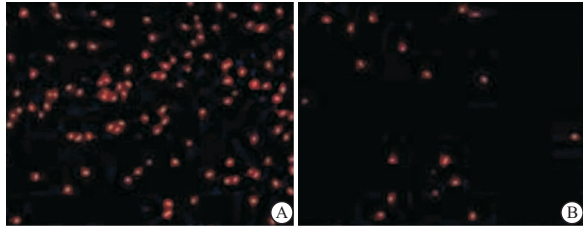
表 1 2 组细胞增殖检测比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	24 h 吸光度值	48 h 吸光度值
对照组	20	168.16 \pm 28.37	235.74 \pm 45.11
WZB117 组	20	129.33 \pm 12.28	145.29 \pm 19.87
t	—	5.62	8.21
P	—	<0.01	<0.01

2.2 细胞凋亡率和活力检测

WZB117 组较对照组细胞凋亡率升高,差异有统计学意义($P < 0.01$), WZB117 组较对照组细胞活力降低,差异有统计学

意义($P < 0.01$)。TUNEL 分析显示, WZB117 诱导的细胞的凋亡增加(见图 1、表 2)。



A:WZB117组;B:对照组
图1 TUNEL分析细胞凋亡

表 2 细胞凋亡与活力测定($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	细胞凋亡率/%	细胞活性/%
对照组	20	20.72 ± 3.52	78.36 ± 9.05
WZB117 组	20	41.18 ± 6.33	58.19 ± 10.03
<i>t</i>	—	12.63	6.68
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01

2.3 细胞糖酵解 ATP 水平检测 评估糖酵解细胞中 ATP 产生,12 h 和 24 h 时 WZB117 组较对照组 ATP 含量均降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)(见表 3)。

表 3 ATP 含量检测($\bar{x} \pm s$;nmol/mg 蛋白)

分组	<i>n</i>	12 h	24 h
对照组	20	316.47 ± 64.58	354.37 ± 55.18
WZB117 组	20	164.22 ± 25.69	91.35 ± 26.47
<i>t</i>	—	9.80	19.21
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01

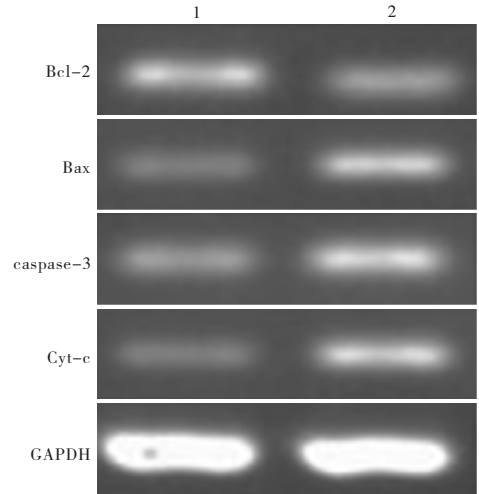
2.4 Bcl-2、Bax、caspase-3 和 Cyt-c 蛋白的表达 WZB117 组较对照组 Bcl-2 表达降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),WZB117 组较对照组 Bax、caspase-3 和 Cyt-c 表达升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)(见图 2、表 4)。

表 4 Bcl-2、Bax、caspase-3 和 Cyt-c 蛋白的表达量($\bar{x} \pm s$;积分光密度值)

分组	<i>n</i>	Bcl-2	Bax	caspase-3	Cyt-c
对照组	20	1.95 ± 0.36	1.06 ± 0.12	1.14 ± 0.18	1.08 ± 0.14
WZB117 组	20	1.17 ± 0.15	1.84 ± 0.31	1.79 ± 0.24	1.83 ± 0.25
<i>t</i>	—	8.94	10.19	9.69	11.71
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

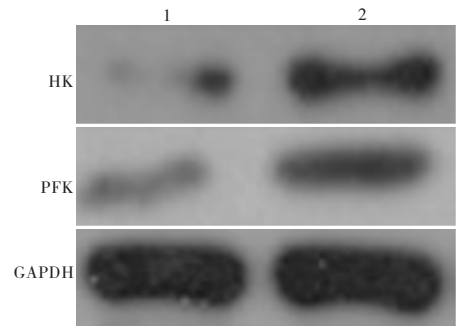
2.5 糖酵解相关酶 HK 和 PFK 的表达 WZB117

组较对照组 HK 和 PFK 表达均降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)(见图 3、表 5)。



1:对照组;2:WZB117组

图2 PCR实时分析



1:对照组;2:WZB117组

图3 蛋白质印迹检测

表 5 糖酵解酶 HK 和 PFK 蛋白表达量($\bar{x} \pm s$;积分光密度值)

分组	<i>n</i>	HK	PFK
对照组	20	1.71 ± 0.25	1.85 ± 0.31
WZB117 组	20	0.94 ± 0.12	1.01 ± 0.15
<i>t</i>	—	12.42	10.91
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01

3 讨论

胃癌是最恶性的肿瘤之一,具有很高的死亡率和发病率,但其启动和发展的分子机制尚不清楚。此外,仍然缺乏用于胃癌的临床治疗的有效治疗剂。因此,寻找具有更少不良反应的更有效的抗胃癌药物并探索其潜在机制是紧迫的目标。最近的许多论文表明,肿瘤中的线粒体缺陷很少见,并且通过糖酵解产生 ATP 并不是在每种类型的肿瘤中都必需的^[12]。线粒体代谢对于多种癌细胞的快速增殖很

重要,而用于肿瘤细胞生长的 ATP 是否源自有氧糖酵解或线粒体生物能学可能主要取决于微环境^[13]。因此,靶向线粒体生物能学和糖酵解途径可能是抑制肿瘤细胞增殖的一种新颖有效的方法。

与正常细胞相比,大多数癌细胞优先依靠糖酵解产生 ATP^[14]。这种表型称为有氧糖酵解。此外,之前的实验和其他研究已经证实,胃癌利用糖酵解来满足能量需求^[15]。因此,糖酵解抑制可能是抑制癌细胞生长和/或诱导细胞凋亡的合适靶标。HK 和 PFK 是调节糖酵解速率的关键酶。HK 与线粒体膜结合以催化糖酵解的第一个速率调节步骤,并增强细胞增殖及抑制细胞凋亡^[16]。糖酵解和细胞凋亡均被视为对肿瘤细胞存活至关重要的独立途径。恶性细胞利用糖酵解作为主要的能量来源,与此同时,在此过程中产生了大量的乳酸和丙酮酸。然而,糖酵解的最终产物乳酸被输出到细胞外培养基中,并有助于肿瘤微环境的酸化,这有利于肿瘤的发展、侵袭,并抑制了抗癌的免疫防御^[17]。此外有证据表明,乳酸可能在氧化磷酸化后进入间质和癌细胞中,并可能反过来产生丙酮酸作为肿瘤细胞的高能底物^[18]。这项研究的数据表明,WZB117 可以显著抑制细胞间 ATP 的产生。12 h 时和 24 h 时检测 WZB117 组较对照组 ATP 含量降低,WZB117 组较对照组 HK 和 PFK 表达降低,表明 WZB117 可通过抑制糖酵解关键酶的活性来抑制 MGC-803 细胞中的糖酵解通量,导致 ATP 消耗,从而导致能量补充不足以支持癌细胞有丝分裂,DNA 修复,扩散和入侵。

然而,凋亡是程序性细胞死亡的自发过程,其可以由多种物理和化学因素诱导,并由生物体精确调控。尽管凋亡中存在三种主要的信号转导途径(线粒体、死亡受体和内质网),但凋亡信号的整合和扩增通常发生在线粒体水平,主要受 Bcl-2 家族基因调控。有证据^[19]表明,Bcl-2 可以防止导致细胞凋亡的多种信号,并且与线粒体外膜有关,后者是保护线粒体完整性和功能的关键部分,而 Bax 通过拮抗 Bcl-2 的功能诱导线粒体通透性转变。Bcl-2 刺激线粒体释放凋亡相关的生物活性物质,例如 Cyt-c,后者激活 caspase-3/caspase-9 并启动 caspase 信号级联并诱导凋亡。

caspase-3 是 caspase 蛋白家族最重要的成员之一,是细胞凋亡的关键执行者。当被外部细胞凋亡信号激活时,caspase-3 可以通过许多其他蛋白酶的相互作用诱导细胞凋亡信号通路^[20]。我们从流式细胞仪观察到的结果表明,WZB117 可以明显诱导 MGC-803 细胞凋亡。同时 WZB117 下调 Bcl-2 的蛋

白表达,而上调 Bax 蛋白的表达,同时增加 Cyt-c 和 caspase-3 的表达。上面的结果表明,WZB117 具有诱导 Bcl-2 下调和 Bax 上调的能力,这破坏了线粒体的完整性并释放了 Cyt-c 到细胞质中,激活了 caspase-3,促进 MGC-803 细胞最终凋亡。

综上所述,WZB117 可抑制 MGC-803 细胞的生长和增殖,并阻断糖酵解途径,并调节 Bcl-2 家族基因诱导线粒体调节细胞凋亡。

[参 考 文 献]

- [1] AGGARWAL H, NAIR J, SHARMA P, *et al.* Aegle marmelos differentially affects hepatic markers of glycolysis, insulin signalling pathway, hypoxia, and inflammation in HepG2 cells grown in fructose versus glucose-rich environment [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 438(1/2):1.
- [2] 陈惠丽, 马平, 陈艳丽, 等. 二甲双胍对 K562 细胞增殖、凋亡及糖酵解的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(5): 1387.
- [3] HUA S, LEI L, DENG L, *et al.* miR-139-5p inhibits aerobic glycolysis, cell proliferation, migration, and invasion in hepatocellular carcinoma via a reciprocal regulatory interaction with ETS1 [J]. *Oncogene*, 2018, 37(12):1624.
- [4] 沈花, 常怡, 陆薇, 等. Lewis 肺癌细胞培养上清液通过调控糖酵解途径增强小鼠髓源性抑制细胞的免疫抑制功能 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(6):491.
- [5] 熊璟, 何元春, 刘杰, 等. 白藜芦醇通过调控雷帕霉素靶蛋白/M2 型丙酮酸激酶轴抑制口腔鳞状细胞癌细胞的糖酵解作用 [J]. *口腔医学研究*, 2019, 35(6):573.
- [6] KUANG Y, HAN X, XU M, *et al.* Oxaloacetate induces apoptosis in HepG2 cells via inhibition of glycolysis [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(4):1416.
- [7] 郝杰, 陈建芳, 李甫, 等. 果糖-1,6-二磷酸酶 1 抑制结肠癌 SW480 细胞的侵袭以及有氧糖酵解 [J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(9):823.
- [8] 段艺菲, 赵清喜, 荆雪. 长链非编码 RNA 对原发性肝癌中糖酵解途径的影响机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(6): 1374.
- [9] WU J, ZHANG X, WANG Y, *et al.* Licochalcone A suppresses hexokinase 2-mediated tumor glycolysis in gastric cancer via downregulation of the Akt signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3):1181.
- [10] LIN YH, WU MH, HUANG YH, *et al.* Taurine up-regulated gene 1 functions as a master regulator to coordinate glycolysis and metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2018, 67(1):188.
- [11] 周新媛, 洪佳馨, 何少兵, 等. 姜黄素对食管癌 KYSE410 细胞的生长抑制与氧化调节 [J]. *高等学校化学学报*, 2019, 40(7):1405.
- [12] YU T, LI L, LIU W, *et al.* Silencing of NADPH Oxidase 4 attenuates hypoxia resistance in neuroblastoma cells SH-SY5Y by inhibiting PI3K/Akt-dependent glycolysis [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(5):525.

展^[17]。circ_002178 通过调节 miR-1258/KDM7A 轴来促进乳腺癌细胞的生长和迁移^[18]。说明 circRNA 可通过调控 miR-1258 影响肿瘤进展。本实验结果显示, circ_0000515 靶向调控 miR-1258; 干扰 miR-1258 表达逆转了抑制 circ_0000515 表达对结肠癌 SW620 细胞增殖和凋亡的作用。

综上所述, 抑制 circ_0000515 表达通过靶向上调 miR-1258 抑制结肠癌细胞增殖, 促进凋亡。

[参 考 文 献]

- [1] 王嘉源, 董卫国. 结肠癌靶向治疗研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(7): 721.
- [2] 杨波, 张艳君, 彭海生, 等. 结肠癌及其分型的靶分子递送药物的研究进展[J]. 中国药房, 2019, 30(18): 2577.
- [3] ZYKOVA T, ZHU F, WANG L, *et al.* Targeting PRPK function blocks colon cancer metastasis [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(5): 1101.
- [4] 陈佳权, 陈典, 方喜平. 环状 RNA circ_100290 在结直肠癌中的表达及其临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(10): 20.
- [5] TANG Q, CHEN Z, ZHAO L, *et al.* Circular RNA hsa_circ_0000515 acts as a miR-326 sponge to promote cervical cancer progression through up-regulation of ELK1 [J]. *Aging*, 2019, 11(22): 9982.
- [6] ZHOU Y, LIU X, LAN J, *et al.* Circular RNA circRPPH1 promotes triple-negative breast cancer progression via the miR-556-5p/YAP1 axis [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(10): 6220.
- [7] ZHANG Z, LI J, HUANG Y, *et al.* Upregulated miR-1258 regulates cell cycle and inhibits cell proliferation by directly targeting E2F8 in CRC [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(6): e12505.
- [8] HWANG JS, JEONG EJ, CHOI J, *et al.* MicroRNA-1258 inhibits the proliferation and migration of human colorectal cancer cells through suppressing CKS1B expression [J]. *Genes*, 2019, 10

(11): 912.

- [9] LIU W, ZHOU Z, ZHANG Q, *et al.* Overexpression of miR-1258 inhibits cell proliferation by targeting AKT3 in osteosarcoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(3): 479.
- [10] ZOU H, XU X, LUO L, *et al.* Hsa_circ_0101432 promotes the development of hepatocellular carcinoma (HCC) by adsorbing miR-1258 and miR-622 [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(19): 2398.
- [11] 杜飞, 董亚萍, 朴成钢. 结肠癌靶向治疗的研究进展[J]. 生命的化学, 2018, 38(2): 259.
- [12] 丁志海. 靶向药物治疗转移性结肠癌的研究进展[J]. 医疗装备, 2018, 31(6): 203.
- [13] LI H, LI CM, YUAN R, *et al.* Circ_0000515 drives the progression of hepatocellular carcinoma by regulating MAPK10 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 6014.
- [14] CAI F, FU W, TANG L, *et al.* Hsa_circ_0000515 is a novel circular RNA implicated in the development of breast cancer through its regulation of the microRNA-296-5p/CXCL10 axis [J]. *FEBS J*, 2020, 288(3): 861.
- [15] JIANG W, WEI K, PAN C, *et al.* MicroRNA-1258 suppresses tumour progression via GRB2/Ras/Erk pathway in non-small-cell lung cancer [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(6): e12502.
- [16] WANG LJ, CAI HQ. miR-1258; a novel microRNA that controls TMPRSS4 expression is associated with malignant progression of papillary thyroid carcinoma [J]. *Endokrynol Pol*, 2020, 71(2): 146.
- [17] FANG Q, LIU H, ZHOU A, *et al.* Circ_0046599 promotes the development of hepatocellular carcinoma by regulating the miR-1258/RPN2 network [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 6849.
- [18] LI W, YANG X, SHI C, *et al.* Hsa_circ_002178 promotes the growth and migration of breast cancer cells and maintains cancer stem-like cell properties through regulating miR-1258/KDM7A axis [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720960174.

(本 文 编 辑 刘 璐)

(上 接 第 1648 页)

- [13] 钟晨怡, 冒韵东. 长非编码 RNA 在肿瘤细胞有氧糖酵解中的调控作用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(3): 170.
- [14] WANG CH, SHYU RY, WU CC, *et al.* Tazarotene-induced gene 1 interacts with DNAJC8 and regulates glycolysis in cervical cancer cells [J]. *Mol Cells*, 2018, 41(6): 562.
- [15] DUTCHAK PA, ESTILL-TERPACK SJ, PLEC AA, *et al.* Loss of a negative regulator of mTORC1 induces aerobic glycolysis and altered fiber composition in skeletal muscle [J]. *Cell Reports*, 2018, 23(7): 1907.
- [16] CHEN Z, LIU M, LI L, *et al.* Involvement of the Warburg effect in non-tumor diseases processes [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 2839.
- [17] 蔡尚霞, 姜海英, 杨浩. 宫颈、阴道分泌物和血清 PKM2 检测

在子宫内膜癌、宫颈癌诊断中的意义[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(4): 622.

- [18] OKUNO R, ITO Y, EID N, *et al.* Upregulation of autophagy and glycolysis markers in keloid hypoxic-zone fibroblasts: Morphological characteristics and implications [J]. *Histol Histopathol*, 2018, 33(10): 1075.
- [19] SINGH KB, HAHM ER, RIGATTI LH, *et al.* Inhibition of glycolysis in prostate cancer chemoprevention by phenethyl isothiocyanate [J]. *Cancer Prev Res*, 2018, 11(6): 337.
- [20] LOSCHINSKI R, BÖTTCHER M, STOLL A, *et al.* IL-21 modulates memory and exhaustion phenotype of T-cells in a fatty acid oxidation-dependent manner [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(17): 13125.

(本 文 编 辑 刘 璐)