



电子、语音版

·综述·

## 瓦尔堡效应在胶质母细胞瘤代谢机制中的研究进展

张福龙, 曹培立, 李军伟, 赵晋东, 李荔荣

山西医科大学附属山西省人民医院神经外科, 山西 太原 030012

**摘要:** 瓦尔堡效应与恶性肿瘤的代谢机制有关, 通过代谢重编程, 为胶质母细胞瘤 (GBM) 的快速生长和转移提供了能量和适宜的环境, 并协助其逃避凋亡。越来越多的研究揭示了瓦尔堡效应在 GBM 代谢机制中的重要性, 尤其是酶途径及相关蛋白的代谢改变在肿瘤进展中的关键作用。该文综述了近年来关于瓦尔堡效应在 GBM 代谢机制中的研究进展, 重点关注了糖酵解相关酶及蛋白的作用及其在肿瘤生长、侵袭和药物抵抗中的影响, 为进一步探索 GBM 的治疗策略提供了新的思路。

**关键词:** 癌; 胶质母细胞瘤; 瓦尔堡效应; 代谢机制; 酶学

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2026.02.009

### Research advances in the metabolic mechanism of the Warburg effect in glioblastoma

ZHANG Fulong, CAO Peili, LI Junwei, ZHAO Jindong, LI Lirong

Department of Neurosurgery, Shanxi People's Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Corresponding author: LI Lirong, Email: Lilirong999@sina.com

**Abstract:** The Warburg effect is associated with the metabolic mechanism of malignant tumors, and through metabolic reprogramming, it supplies energy and provides a conducive microenvironment for the rapid growth and metastasis of glioblastoma (GBM) cells, while helping them to escape apoptosis. An increasing number of studies have revealed the significance of the Warburg effect in the metabolic mechanism of GBM, especially the pivotal role of alterations in enzymatic pathways and related proteins in tumor progression. This article reviews the recent research advances in the metabolic mechanism of the Warburg effect in GBM, with a focus on the role of glycolysis-related enzymes and proteins and their impact on tumor growth, invasion, and drug resistance, in order to provide new ideas for further exploration of the therapeutic strategies for GBM.

**Keywords:** carcinoma; glioblastoma; Warburg effect; metabolic mechanism; enzymology

胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM) 是常见的原发性成人脑肿瘤, 占有恶性脑肿瘤的 15%, 起源于神经胶质细胞<sup>[1]</sup>。目前针对 GBM 的治疗手段主要有手术切除、化疗和放疗等, 但 GBM 患者的预后仍然很差, 5 年生存率仅约为 5%, 中位生存时间为 14 个月。其中预后不良的原因通常包括肿瘤的快速生长、高度侵袭性、早期转移以及对传统治疗方法的耐药性。这表明治疗 GBM 迫切需要新的、更有效的治疗方案。由此, 进一步探究 GBM 细胞的生长、侵袭及转移的潜在机制, 对于开发更有效的

治疗策略至关重要。

肿瘤细胞的能量代谢方式与正常脑细胞存在差异, 肿瘤细胞常在有氧环境下通过糖酵解获取大部分能量, 这种现象称为瓦尔堡效应 (Warburg effect)<sup>[2]</sup>。GBM 细胞的能量代谢方式也是如此, 这种葡萄糖-乳酸转化产生腺苷三磷酸 (ATP) 的速度远快于线粒体氧化磷酸化, 能够迅速满足 GBM 细胞快速增殖的能量需求。尽管如此, 我们对于 GBM 中瓦尔堡效应的分子机制, 尤其是酶学及其相关蛋白等方面的了解仍相对有限。

收稿日期: 2024-10-24; 修回日期: 2026-02-12

通信作者: 李荔荣 (1974—), 男, 主任医师, 硕士学位, 主要从事脑血管病神经介入、脑肿瘤等研究方向。Email: Lilirong999@sina.com。

本文将从酶学及其相关蛋白等角度对GBM中瓦尔堡效应的代谢机制进行综述,重点关注丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)、极光激酶A(aurora kinase A, AURKA)、哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)、谷氨酰胺酶(Glutaminase, GLS)、半乳糖凝集素(Galectins, Gal),这些酶与蛋白在调节糖酵解途径、影响肿瘤细胞能量代谢和增殖中扮演着关键角色,为研究GBM的瓦尔堡效应提供新的视角,也可能为未来制定治疗策略提供重要靶点。

## 1 PKM2

GBM细胞中的瓦尔堡效应涉及多种糖酵解酶的失调。PKM2是糖酵解途径的关键酶,也是瓦尔堡效应的核心代谢酶<sup>[3]</sup>。正常生理过程中,PKM2催化磷酸烯醇式丙酮酸(Phosphoenolpyruvate, PEP)转化为丙酮酸;在肿瘤细胞中,除有氧糖酵解过程外,大量PKM2以二聚体形式存在,导致PEP无法完成催化,大量蓄积的糖酵解中间体可为肿瘤细胞脂质、核酸和蛋白质等生物合成提供原料。如3-磷酸甘油酸可进入磷酸戊糖途径生成还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)以维持氧化还原稳态,而PEP的积累则通过旁路代谢为丝氨酸和一碳单位,支持核苷酸合成<sup>[4]</sup>。

Bayar等<sup>[5]</sup>研究发现,缺氧能上调乳腺癌细胞中PKM2相关基因表达。而缺氧和营养缺乏也是GBM微环境中的常见特征,是诱导瓦尔堡效应的重要因素。Stanke等<sup>[6]</sup>就在此肿瘤微环境下进行验证,GBM糖酵解基因表达上调,其中高表达的PKM2基因尤为突出,这导致GBM细胞糖酵解速率增加。PKM2活性主要通过翻译后蛋白质的修饰进行调节,如磷酸化和泛素化,Chen等<sup>[7]</sup>研究发现,去泛素化酶催化PKM2去泛素化上调其表达,敲低该酶可降低PKM2水平并抑制胃癌细胞增殖与糖酵解。在GBM中,泛素特异性蛋白酶22(ubiquitin-specific protease 22, USP22)可介导PKM2去泛素化,增强其蛋白稳定性。再者,缺氧条件也会上调USP22表达,通过促进PKM2去泛素化进一步加强瓦尔堡效应。Wang等<sup>[8]</sup>研究发现,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的激活可以通过磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶B(Akt kinase, AKT)和酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)信号转导,介导PKM2磷酸化,导致GBM增强葡萄糖摄取和代谢重编程。相反,抑制GBM细胞的PKM2磷酸化可以降低其增殖能力和侵袭性。这表明,PKM2的磷酸化状态可能是调控GBM细胞恶性生物学行为的关键因素。此外,有学者<sup>[9-10]</sup>发现,PKM2的高表达及高活性也可诱导乳酸积累,进一步增强瓦尔堡效应。

在临床转化方面,现PKM2已成为GBM治疗的重要

靶点。最新研究表明<sup>[11]</sup>,PKM2四聚体/二聚体动态平衡直接影响糖酵解代谢速率,抑制剂TEPP-46作为PKM2四聚化激活剂,可通过稳定PKM2活性构象抑制瓦尔堡效应。临床前研究显示其可降低乳酸生成并增强放疗敏感性,但存在血脑屏障穿透率低等问题。近年来,基于计算机辅助药物设计的新型PKM2变构抑制剂(如C599和C998)通过特异性靶向PKM2二聚体,在GBM模型中显示出剂量依赖性抑制增殖、诱导凋亡及降低酶活性的效果<sup>[12]</sup>。另有研究证实<sup>[13]</sup>,PI3K抑制剂NVP-BEZ235可下调糖酵解关键基因表达,且与PKM2抑制剂联用可克服单药治疗的耐药性。PKM2在GBM细胞中特异性高表达的特性使其成为联合放疗及免疫治疗的理想靶点,PKM2靶向治疗正从基础研究向临床转化迈进,但其复杂的药物调控网络和肿瘤代谢机制仍需进一步探讨。

## 2 AURKA

AURK属于丝氨酸激酶家族<sup>[14]</sup>,AURK高度保守并具有同源结构,由N端结构域、蛋白激酶结构域和C端结构域组成,其主要功能是调节有丝分裂纺锤体的形成。AURK家族包括AURKA、AURKB和AURKC。其中,AURKA在神经胶质瘤、前列腺癌和肺癌等多种肿瘤中过表达,并与不良预后相关<sup>[15]</sup>。在功能上,骨髓细胞瘤癌基因(myelocytomatosis oncogene, c-Myc)可在调控细胞增殖、凋亡、分化和代谢等过程中发挥重要的生理功能,AURKA通过c-Myc提高GBM细胞的增殖及糖酵解代谢<sup>[16]</sup>,c-Myc还可以激活剪接因子的转录,进一步增强PKM2的表达来调控肿瘤代谢。在结构上,c-Myc是一种核蛋白,与Myc相关因子X蛋白形成异二聚体。这种复合物与基因启动子中的特定DNA序列(E-box)结合,可直接激活绝大多数糖酵解相关的基因转录,包括葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)、己糖激酶2(Hexokinase 2, HK2)和乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)等。

AURKA在GBM的瓦尔堡效应有独特性,其不直接靶向糖酵解途径中的酶或代谢物,而通过影响c-Myc的稳定性来调控糖酵解相关基因表达,具体机制表现为:AURKA以激酶依赖性方式调节糖原合成酶激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 $\beta$ ),磷酸化GSK3 $\beta$ 的Ser9位点,抑制其激酶活性,从而减少c-Myc在Thr58的磷酸化修饰,阻断c-Myc与E3泛素连接酶FBW7的结合,最终抑制c-Myc的泛素化降解途径<sup>[17]</sup>。AURKA可以与c-Myc或GSK3 $\beta$ 结合,一方面保护c-Myc免受蛋白酶体降解,另一方面拮抗GSK3 $\beta$ 介导的c-Myc磷酸化及其随后的降解,促进GBM的增殖和迁移。大量研究表明,不同肿瘤通过影响c-Myc的稳定性来调控肿瘤的发生发展。Li等<sup>[18]</sup>研究发现,在膀胱癌中,通过去泛素化酶去除c-Myc上的泛素链,可以稳定c-Myc蛋白,并干扰对c-Myc

的降解。Sim等<sup>[19]</sup>研究发现,在肝癌中,多聚腺苷酸化特异性因子6与c-Myc结合,并通过核共定位结合来增强c-Myc的稳定性。未来,针对c-Myc稳定性相关的治疗策略有望在多种癌症的治疗中得到应用。

针对AURKA的高选择性抑制剂Alisertib在多项临床试验中已展现出应用前景。该药物可穿透血脑屏障并重编程GBM免疫微环境<sup>[20]</sup>,通过下调c-Myc水平促使肿瘤代谢从糖酵解转向氧化途径,但单药治疗易诱发代偿性脂肪酸氧化依赖,导致耐药性产生。抑制AURKA表达可以抑制GBM肿瘤细胞增殖并提高其辐射敏感性,从而增强放疗效果。研究证明,Alisertib联合间碘苄基放射性核素治疗高危神经母细胞瘤案例中,可使基础实验模型的肿瘤体积缩小50%。Ariey-Bonnet等<sup>[13]</sup>通过化学基因组学筛选发现,GBM存在9个核心脆弱性靶点,其中*RRM1*基因的高表达与患者不良预后相关。实验显示,Alisertib联合溴结构域和超末端结构域蛋白抑制剂可协同诱导肿瘤细胞凋亡,在类器官模型和小鼠原位模型中抑制肿瘤生长,并使荷瘤小鼠中位生存期从25.5 d延长至48 d。综上所述,联合治疗策略可能会成为突破疗效瓶颈的关键手段。AURKA抑制剂联合脂肪酸氧化酶抑制剂,再结合放疗可能是一种有效的治疗策略,但仍需进一步研究以验证其临床疗效和生物安全性。

### 3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,在细胞生长、分裂、代谢和自噬等过程中发挥着重要作用<sup>[21]</sup>。mTOR信号通路主要包括2个复合体mTORC1和mTORC2<sup>[22]</sup>。mTORC1对营养、能量和生长因子等信号敏感,调控下游靶蛋白如S6激酶1(ribosomal protein S6 kinase beta-1, S6K1)和真核翻译起始因子4E结合蛋白1(eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, 4E-BP1),影响蛋白质合成、细胞周期进程等。mTORC2主要参与细胞存活和代谢调控,通过与磷脂酰肌醇3激酶依赖性激酶1(phosphoinositide-dependent kinase 1, PDK1)相互作用磷酸化来激活AKT。

mTOR信号通路的相关代谢途径与瓦尔堡效应密切相关,涉及GLUT1、缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1 $\alpha$ )、叉头框蛋白O(forkhead box protein O, FOXO)和LDHA等多种生物酶参与。GLUT1是瓦尔堡效应的关键调控因子之一,且mTOR信号通路已被证实能够调节GLUT1的表达和功能<sup>[23]</sup>,具体调控机制为:mTORC1激活后,磷酸化S6K1,而S6K1的磷酸化可以促进转录因子真核起始因子4E(eukaryotic initiation factor 4E, eIF4E)的激活,进而加速GLUT1的合成;mTORC1还通过抑制自噬途径减少GLUT1的溶酶体降解,并通过miRNA-223负向调控GLUT1 mRNA稳定性,形成多层次的代谢网

络调控。mTORC2激活后,可以促进AKT的磷酸化,激活转录因子CREB,促进*GLUT1*基因的转录。近期,Dong等<sup>[24]</sup>证实,抑制AKT/mTOR信号通路可直接作用于GLUT1,进一步逆转瓦尔堡效应,最终发挥抗癌作用。HIF-1 $\alpha$ 是瓦尔堡效应的关键正向调控因子<sup>[25]</sup>。通过促进多种糖酵解酶(PKM2、LDHA等)的表达和促进乳酸代谢等方式,为肿瘤细胞提供能量和代谢中间产物。Lee等<sup>[26]</sup>研究发现,GBM细胞中HIF-1 $\alpha$ 可以作为mTORC1的上游调节因子激活mTORC1信号通路,进一步增强瓦尔堡效应。更有证据表明,HIF-1 $\alpha$ 和mTOR之间存在双向调节关系,HIF-1 $\alpha$ 也可作为mTOR的下游靶基因。mTOR通过磷酸化HIF-1 $\alpha$ ,促进其转录活性和稳定性。mTORC2则通过FOXO-c-Myc信号轴调控GBM细胞有氧糖酵解:在AKT依赖性通路中,mTORC2激活AKT使其磷酸化FOXO(FOXO1/3),解除其对c-Myc蛋白的抑制作用;在非AKT通路中,mTORC2激活蛋白激酶C $\alpha$ ,磷酸化并抑制II a类组蛋白脱乙酰酶(class II a histone deacetylases, HDACs),使HDACs无法去乙酰化FOXO蛋白,促使乙酰化FOXO脱离miRNA-34c调控网络进而激活c-Myc。这2种机制共同通过降低FOXO对c-Myc的负向调控,提升c-Myc蛋白水平。mTOR信号通路还可通过调节LDHA的表达和活性,影响乳酸的产生和代谢。Pan等<sup>[27]</sup>研究发现,稳定mTOR/HIF-1 $\alpha$ 通路可以增强LDHA的表达和糖酵解水平。这一研究提示,抑制mTOR信号通路可降低GBM细胞中LDH的活性,减少乳酸产生,进而抑制肿瘤生长。

目前,针对mTOR信号通路的靶向干预已发挥出一定临床潜力,但传统药物抑制剂(如依维莫司和替西罗莫司)存在血脑屏障穿透性差、肿瘤代偿性通路激活及肿瘤耐药性等问题<sup>[28]</sup>。近年来,双靶点策略和新型抑制剂研发取得了重大突破,如Paxalisib可作为PI3K/AKT/mTOR通路抑制剂,在II期临床试验中显示,GBM患者的中位总生存期达17.7个月(9例患者),优于标准替莫唑胺治疗的12.7个月<sup>[29]</sup>。在联合治疗方面,mTOR抑制剂与放疗或免疫检查点抑制剂的协同效应逐渐显现。NVP-BEZ235作为一种双重PI3K-mTOR抑制剂,联合放疗可加速GBM细胞凋亡。然而,mTOR信号通路在GBM代谢调控中的作用机制仍需进一步研究,为指导临床治疗提供更多理论依据。

### 4 GLS

GLS在谷氨酰胺代谢中的作用与瓦尔堡效应有着紧密联系。在有氧糖酵解过程中,丙酮酸被转化为乳酸,不能完成三羧酸循环,这导致循环的中间产物减少。为了维持三羧酸循环的运转,肿瘤细胞会增加谷氨酰胺的消耗<sup>[30]</sup>。GLS是谷氨酰胺代谢的关键酶,催化谷氨酰胺转化为谷氨酸和氨,这一过程可维持细胞内氮平衡、能量代谢及生物合成等。生成的谷氨酸不仅是三羧酸循环的重要代谢底物,可作为氨基酸合成前体,还可参与 $\alpha$ -酮戊二

酸( $\alpha$ -ketoglutaric acid,  $\alpha$ -KG)生成。同工酶GLS1和GLS2在组织特异性分布、底物亲和力及调控机制上存在差异, GLS1在肿瘤代谢中更易被激活。

GLS1和GLS2在肿瘤发生发展中表现出相反作用, GLS1促进肿瘤发生,而GLS2表现出肿瘤抑制功能<sup>[31]</sup>,研究提示GLS1可通过激活mTORC1信号增强c-Myc稳定性,而GLS2则通过促进p53介导的线粒体氧化磷酸化抑制肿瘤代谢,这种功能分化可能与两者对活性氧的差异调控相关,但具体机制并不明确。GBM细胞的GLS1常表达上调,其上调程度与GBM的恶性程度和细胞增殖能力相关。Moreira Franco等<sup>[32]</sup>研究发现,星形细胞瘤中GLS2表达同样上调,并随着恶性程度升高而增加(如GBM的GLS2表达最高),这可能与肿瘤微环境适应性反应有关。该作用可作为对抗肿瘤生长的补偿机制,或是为满足肿瘤细胞快速增殖所需的高代谢需求。GLS的高表达导致谷氨酰胺转化为谷氨酸的速度加快, $\alpha$ -KG积累并促进癌细胞的生长和增殖。Shen等<sup>[33]</sup>研究发现,GBM细胞的高水平 $\alpha$ -KG可激活PI3K/AKT/mTOR信号通路,增强瓦尔堡效应。Han等<sup>[34]</sup>进一步发现, $\alpha$ -KG浓度增加可导致HIF-1 $\alpha$ 氧化酶PHD2的活性增强,促进HIF-1 $\alpha$ 的氢化和降解,进而抑制HIF-1 $\alpha$ 依赖性信号通路,最终抑制瓦尔堡效应。这2项研究揭示了细胞代谢和信号转导途径的复杂性。即使在同一代谢产物作用下,也可能通过不同机制对细胞产生截然不同的影响。此外,GLS通过其脱氨作用间接参与维持细胞内环境的酸碱平衡,在一定程度上可缓冲乳酸积累所引起的酸性效应,在瓦尔堡效应导致的酸性环境中尤为重要。

针对GLS1与GLS2的小分子抑制剂、抗体及其他创新治疗策略的研发,为GBM治疗提供了崭新方向。目前,GLS1抑制剂CB-839已进入II期临床试验,但疗效受限于肿瘤异质性和免疫抑制微环境,临床效果未达预期<sup>[35]</sup>。此外,Murugesan等<sup>[36]</sup>研究发现,新型二苯并[b,f][1,5]二氧杂辛衍生物可作为GLS抑制剂,具有抗GBM的潜力。但多种GLS抑制剂正处于临床试验探索阶段。

## 5 Gal

Gal是一类结合 $\beta$ -半乳糖苷的动物源性蛋白质,在肿瘤生长、细胞黏附和炎症等过程中起关键作用。其家族成员中Gal-1调控细胞凋亡及黏附功能;Gal-3通过糖基化依赖/非依赖机制参与肿瘤、纤维化及炎症调控;Gal-9主要介导T细胞活化及Th1/Th2免疫平衡调节。

Gal-1的过表达涉及GBM的迁移和侵袭、新血管生成以及潜在的免疫逃逸。Guda等<sup>[37]</sup>研究发现,Gal-1通过上调碳酸酐酶IX(carbonic anhydrase IX, CA-IX)的表达促进GBM细胞的瓦尔堡效应。CA-IX的增加有助于维持细胞内酸性环境,从而促进糖酵解酶的活性,这是瓦尔堡效应的核心特征。Martínez-Bosch等<sup>[38]</sup>研究发现,GBM患者中

Gal-1的表达水平与较差的总生存期相关,提示Gal-1有可作为预后生物标志物的潜在价值。目前,多项临床试验在评估Gal-1抑制剂单药或联合替莫唑胺治疗复发性GBM的安全性及初步疗效<sup>[39]</sup>。有新证据证明<sup>[40]</sup>,白蛋白结合型紫杉醇和GAL-1抑制剂联合治疗可使胃癌患者受益,但Gal-1抑制剂在GBM治疗中的应用仍需深入研究。

Gal-3在瓦尔堡效应中发挥着复杂的生理作用。Ikemori等<sup>[41]</sup>研究发现,Gal-3在缺氧和营养缺乏的微环境中高表达,通过抑制细胞死亡促进肿瘤生长。Gal-3在GBM中高表达,并与其恶性程度和预后相关,Tsai等<sup>[42]</sup>研究发现,Gal-3可以通过上调GSK3 $\beta$ 和 $\beta$ 连环蛋白( $\beta$ -catenin)的表达,激活WNT信号通路。WNT/ $\beta$ -catenin通路在肿瘤中上调,并在增殖、侵袭、细胞凋亡和血管生成中起主要作用,WNT/ $\beta$ -catenin通路还可以联合缺氧机制共同激活HIF-1 $\alpha$ ,促进糖酵解和能量代谢以及血管生成。Chen等<sup>[43]</sup>研究发现,细胞内Gal-3还可作为脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)的传感器,激活mTORC1信号通路,从而促进糖酵解。Zhou等<sup>[44]</sup>研究发现,通过阻断Gal-3/Gal-3结合蛋白/IL-6信号轴,可减弱神经母细胞瘤恶性转化。有最新研究发现<sup>[45]</sup>,降低或消除细胞中Gal-3的水平,可以抑制小胶质细胞的促癌作用,从而抑制癌细胞的生长。

Gal-9的促癌作用也逐渐被揭示。研究表明,Gal-9能够通过调节细胞内外的信号转导,影响糖酵解途径。Yuan等<sup>[46]</sup>研究发现,Gal-9在GBM中高表达,其表达水平与患者预后密切相关。尽管该研究并未探讨Gal-9与瓦尔堡效应的直接关系,但其发现Gal-9与免疫相关基因及通路密切相关。后有学者发现Gal-9可通过结合T细胞表面受体TIM-3诱导T细胞耗竭,同时激活信号转导子和转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/核[转录]因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)通路,上调乳LDHA和单羧酸转运蛋白1表达,协同增强肿瘤细胞的糖酵解活性和乳酸外排。Ni等<sup>[47]</sup>进一步研究发现,人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten gene, PTEN gene)缺陷的GBM细胞通过分泌高水平的Gal-9来促进M2巨噬细胞的浸润和极化,从而促进GBM的发生发展。这一研究发现,Gal-9可能通过影响肿瘤微环境中的免疫细胞,间接促进肿瘤细胞的糖酵解和生存,这与瓦尔堡效应的免疫调节方面有关。

探索Gal在瓦尔堡效应中的作用机制,对于研究有效的GBM治疗策略及其潜在分子靶点具有重要意义。当前针对Gal家族成员的抑制剂开发仍处于早期探索阶段,其在GBM治疗中的转化应用面临靶点选择性低、血脑屏障穿透能力不足及构效关系不明确等多重挑战。

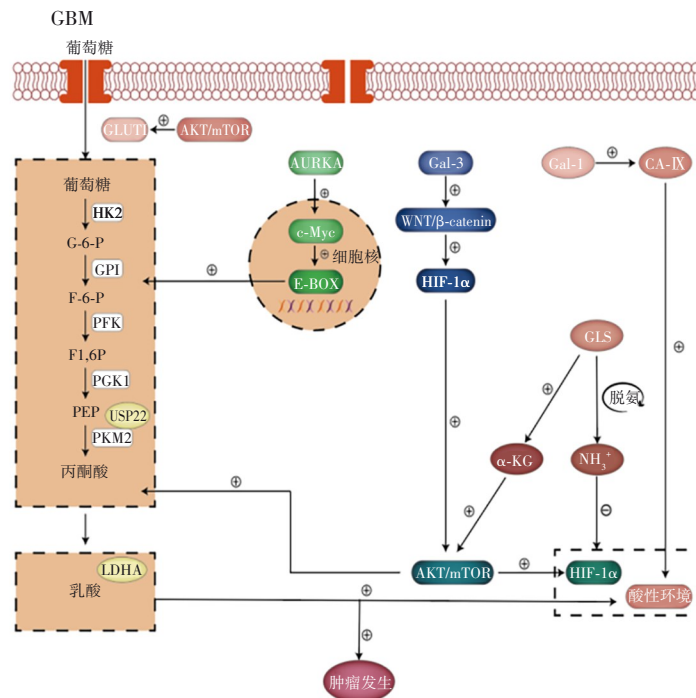
近年来关于瓦尔堡效应在GBM中代谢机制的研究

进展汇总见表1,本文通过系统梳理相关酶及蛋白的调控网络(图1),关注酶途径及相关蛋白的作用及其在肿瘤生长、侵袭和耐药性中的影响。瓦尔堡效应在GBM的发生发展中扮演着重要角色,其涉及的酶或相关蛋白如PKM2、AURKA、mTOR、GLS和Gal等,可能是治疗GBM的潜在靶点,当前研究已开发出针对上述靶点的抑制剂(表2)。然而,目前研究仍存在部分局限性。首先,对于关键酶或相关蛋白在瓦尔堡效应中的具体作用机制,尤

其是在肿瘤细胞能量代谢和增殖中的复杂调控网络,目前研究尚不充分;此外,部分酶和蛋白质作为治疗靶点的潜在价值尚待深入挖掘和验证,这在一定程度上限制了有效治疗策略的开发进程;最后,关于这些代谢途径的改变与GBM患者预后之间的关联,目前仍缺乏基于大量临床样本的深入研究。随着瓦尔堡效应在GBM代谢机制研究中的不断深入与完善,未来将有望为GBM患者带来更有效的治疗策略。

表1 近年来关于瓦尔堡效应在GBM中代谢机制的研究进展

相关酶及蛋白	作者	时间	实验结果	结论
PKM2	Stanke,等	2021	GBM中糖酵解基因上调,PKM2高表达	PKM2高表达驱动GBM的瓦尔堡效应
	Chen,等	2021	LHPP低表达与GBM患者生存期差相关	LHPP通过调控PKM2泛素化降解阻碍能量代谢
	Wang,等	2022	EGFR激活PI3K/AKT通路介导PKM2磷酸化	PKM2磷酸化促进GBM代谢重编程
	Pagano,等	2024	iPA抑制PKM2表达和活性	新型PKM2抑制剂可阻断有氧糖酵解
AURKA	Nguyen,等	2021	Alisertib下调c-Myc水平抑制糖酵解	AURKA通过c-Myc稳定性调控代谢转换
	Ariey-Bonnet,等	2023	Alisertib联合BET抑制剂增加凋亡率	联合治疗可克服代偿性代谢适应
mTOR	Lee,等	2021	HIF-1 $\alpha$ 激活mTORC1通路促进糖酵解	HIF-1 $\alpha$ /mTOR协同调控瓦尔堡效应
	Dong,等	2024	抑制AKT/mTOR通路逆转瓦尔堡效应	双靶点抑制剂增强治疗敏感性
GLS	Moreira Franco,等	2021	GLS1在GBM中异常高表达	谷氨酰胺代谢重编程支持肿瘤增殖
	Murugesan,等	2023	新型GLS抑制剂显示抗GBM活性	靶向谷氨酰胺分解具有治疗潜力
Gal	Guda,等	2022	Gal-1上调CA-IX促进糖酵解	Gal-1通过酸化微环境增强瓦尔堡效应
	Chen,等	2022	Gal-3激活mTORC1通路促进糖酵解	Gal-3通过代谢-免疫双重机制促癌
	Ni,等	2022	Gal-9促进M2巨噬细胞极化	Gal-9通过免疫调节间接支持代谢重编程



GLUT1:葡萄糖转运蛋白1;G-6-P:葡萄糖-6-磷酸;F-6-P:果糖-6-磷酸;F1,6P:果糖-1,6-二磷酸;PEP:磷酸烯醇式丙酮酸;HK2:己糖激酶2;GPI:磷酸己糖异构酶;PFK:磷酸果糖激酶;PGK1:磷酸甘油激酶;PKM2:丙酮酸激酶2;USP22:泛素特异性蛋白酶22;LDHA:乳酸脱氢酶A;AURKA:极光激酶A;c-Myc:一种核蛋白;E-BOX:特定DNA序列;Gal-1:半乳糖凝集素-1;CA-IX:碳酸酐酶IX;Gal-3:半乳糖凝集素-3;WNT/ $\beta$ -catenin:依赖于 $\beta$ -catenin蛋白介导的一类WNT信号通路;AKT:蛋白激酶B;mTOR:哺乳动物西罗莫司靶蛋白;HIF-1 $\alpha$ :缺氧诱导因子1 $\alpha$ ;GLS:谷氨酰胺酶; $\alpha$ -KG: $\alpha$ -酮戊二酸。

图1 相关酶及蛋白调节GBM糖酵解过程

表2 GBM代谢靶向抑制剂

靶点	抑制剂	作用机制	优势	局限性
PKM2	TEPP-46, C599	稳定四聚体构象	增强放疗敏感性	血脑屏障穿透率低
AURKA	Alisertib	下调 c-Myc, 逆转代谢重编程	可穿透血脑屏障	单药易诱发代偿性脂肪酸氧化
mTOR	Paxalisib	阻断 PI3K/AKT/mTOR 信号轴	显著控制肿瘤生长	肿瘤异质性导致耐药性
GLS1	CB-839	抑制谷氨酰胺分解	靶向代谢脆弱性	疗效受肿瘤微环境影响
Gal-1	Anti-Gal-1 单抗	阻断 Gal-1/CA-IX 通路	改善酸性微环境	靶向选择性低, 缺乏临床数据

## 参 考 文 献

- [1] VEERAMACHANENI RK, SUTER RK, ROWLAND E, et al. Glutaminase 2 as a therapeutic target in glioblastoma[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(6): 189182.
- [2] ZHANG R, WANG C, ZHENG XH, et al. Warburg effect-related risk scoring model to assess clinical significance and immunity characteristics of glioblastoma[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(21): 20639-20654.
- [3] SRIVASTAVA S, PATIL K, THOMPSON EW, et al. Disruption of glioblastoma multiforme cell circuits with cinnamaldehyde highlights potential targets with implications for novel therapeutic strategies[J]. *Cells*, 2023, 12(9): 1277.
- [4] SRIVASTAVA S, ANBIAEE R, HOUSHYARI M, et al. Amino acid metabolism in glioblastoma pathogenesis, immune evasion, and treatment resistance[J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 89.
- [5] BAYAR I, EKREN ASICI GS, BILDIK A, et al. Gene expression of glycolysis enzymes in MCF-7 breast cancer cells exposed to Warburg effect and hypoxia[J]. *Int J Mol Cell Med*, 2024, 13(1): 29-45.
- [6] STANKE KM, WILSON C, KIDAMBI S. High expression of glycolytic genes in clinical glioblastoma patients correlates with lower survival[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 752404.
- [7] CHEN YY, GUO YF, YUAN M, et al. USP4 promotes the proliferation and glucose metabolism of gastric cancer cells by upregulating PKM2[J]. *PLoS One*, 2023, 18(8): e0290688.
- [8] WANG Y, SHU HY, LIU J, et al. EGF promotes PKM2 O-GlcNAcylation by stimulating O-GlcNAc transferase phosphorylation at Y976 and their subsequent association[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(9): 102340.
- [9] LI GZ, WANG D, ZHAI Y, et al. Glycometabolic reprogramming-induced XRCC1 lactylation confers therapeutic resistance in ALDH1A3-overexpressing glioblastoma[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(8): 1696-1710.e10.
- [10] PAGANO C, COPPOLA L, NAVARRA G, et al. N6-isopentenyladenosine inhibits aerobic glycolysis in glioblastoma cells by targeting PKM2 expression and activity[J]. *FEBS Open Bio*, 2024, 14(5): 843-854.
- [11] UDAWANT S, LITIF C, LOPEZ A, et al. PI3K pathway inhibition with NVP-BE235 hinders glycolytic metabolism in glioblastoma multiforme cells[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3065.
- [12] KUMAR P, KOACH J, NEKRITZ E, et al. Aurora kinase inhibition enhances DNA damage and tumor cell death with 131I-MIBG therapy in high-risk neuroblastoma[J]. *EJNMMI Res*, 2024, 14(1): 54.
- [13] ARIEY-BONNET J, BERGES R, MONTERO MP, et al. Combination drug screen targeting glioblastoma core vulnerabilities reveals pharmacological synergisms[J]. *EBioMedicine*, 2023, 95: 104752.
- [14] ZHENG DY, LI J, YAN H, et al. Emerging roles of aurora-a kinase in cancer therapy resistance[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(7): 2826-2843.
- [15] PÉREZ-FIDALGO JA, GAMBARDILLA V, PINEDA B, et al. Aurora kinases in ovarian cancer[J]. *ESMO Open*, 2020, 5(5): e000718.
- [16] KUBICKOVA A, DE SANCTIS JB, HAJDUCH M. Isoform-directed control of c-Myc functions: understanding the balance from proliferation to growth arrest[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17524.
- [17] AMBITE I, WAN MLY, TRAN HT, et al. Multitarget mechanism of MYC inhibition by the bacterial lon protease in disease[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 6778.
- [18] LI MX, YU JT, JU LG, et al. USP43 stabilizes c-Myc to promote glycolysis and metastasis in bladder cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1): 44.
- [19] SIM DY, LEE HJ, AHN CH, et al. Negative regulation of CPSF6 suppresses the Warburg effect and angiogenesis leading to tumor progression via c-Myc signaling network: potential therapeutic target for liver cancer therapy[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(9): 3442-3460.
- [20] TIAN J, MALLINGER JC, SHI P, et al. Aurora kinase A inhibition plus tumor treating fields suppress glioma cell proliferation in a cilium-independent manner[J]. *Transl Oncol*, 2024, 45: 101956.
- [21] YANG MM, LU YM, PIAO WL, et al. The translational regulation in mTOR pathway[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 802.
- [22] BATTAGLIONI S, BENJAMIN D, WÄLCHLI M, et al. mTOR substrate phosphorylation in growth control[J]. *Cell*, 2022, 185(11): 1814-1836.
- [23] GUO XH, JIANG SS, ZHANG LL, et al. Berberine exerts its antineoplastic effects by reversing the Warburg effect via downregulation of the Akt/mTOR/GLUT1 signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(6): 253.
- [24] DONG FY, HE K, ZHANG S, et al. SSRI antidepressant citalopram reverses the Warburg effect to inhibit hepatocellular carcinoma by directly targeting GLUT1[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(10): 114818.

- [25] SAMAD A, SAMANT R, VENKATESHWARA RAO K, et al. Oxaloacetate as a holy grail adjunctive treatment in gliomas: a revisit to metabolic pathway[J]. *Cureus*, 2023, 15(11): e48821.
- [26] LEE YW, CHERNG YG, YANG ST, et al. Hypoxia induced by cobalt chloride triggers autophagic apoptosis of human and mouse drug-resistant glioblastoma cells through targeting the PI3K-AKT-mTOR signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5558618.
- [27] PAN TT, SUN SQ, CHEN Y, et al. Immune effects of PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$ -regulated glycolysis in polymorphonuclear neutrophils during sepsis[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 29.
- [28] DONATI G, AMATI B. MYC and therapy resistance in cancer: risks and opportunities[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(21): 3828-3854.
- [29] CRUZ DA SILVA E, MERCIER MC, ETIENNE-SELLOUM N, et al. A systematic review of glioblastoma-targeted therapies in phases II, III, IV clinical trials[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(8): 1795.
- [30] EMBERLEY E, PAN A, CHEN J, et al. The glutaminase inhibitor telaglenastat enhances the antitumor activity of signal transduction inhibitors everolimus and cabozantinib in models of renal cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0259241.
- [31] ZHANG C, LIU J, ZHAO YH, et al. Glutaminase 2 is a novel negative regulator of small GTPase Rac1 and mediates p53 function in suppressing metastasis[J]. *Elife*, 2016, 5: e10727.
- [32] MOREIRA FRANCO YE, ALVES MJ, UNO M, et al. Glutaminolysis dynamics during astrocytoma progression correlates with tumor aggressiveness[J]. *Cancer Metab*, 2021, 9(1): 18.
- [33] SHEN XP, WU S, ZHANG JY, et al. Wild-type IDH1 affects cell migration by modulating the PI3K/AKT/mTOR pathway in primary glioblastoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(3): 1949-1957.
- [34] HAN L, ZHANG YL, ZHAO B, et al. MicroRNA 101 attenuated NSCLC proliferation through IDH2/HIF  $\alpha$  axis suppression in the Warburg effect[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4938811.
- [35] GUO YR, JIANG TH, LIANG S, et al. Immunostimulatory hydrogel with synergistic blockage of glutamine metabolism and chemodynamic therapy for postoperative management of glioblastoma[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(15): e2412507.
- [36] MURUGESAN A, KARI S, SHRESTHA A, et al. Methanodibenzo[*b, f*] [1, 5]dioxocins as novel glutaminase inhibitor with anti-glioblastoma potential[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4): 1010.
- [37] GUDA MR, TSUNG AJ, ASUTHKAR S, et al. Galectin-1 activates carbonic anhydrase IX and modulates glioma metabolism[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(6): 574.
- [38] MARTÍNEZ-BOSCH N, VILARIÑO N, ALAMEDA F, et al. Gal-1 expression analysis in the GLIOCAT multicenter study: role as a prognostic factor and an Immune-Suppressive biomarker[J]. *Cells*, 2023, 12(6): 843.
- [39] ZHAO XZ, LI C, WANG K, et al. MR-guided laser interstitial thermal therapy followed by early application of temozolomide for recurrent IDH-wildtype glioblastomas: preliminary results from a prospective study[J]. *Neurosurg Rev*, 2025, 48(1): 254.
- [40] ZHU MX, ZHANG PF, YU S, et al. Targeting ZFP64/GAL-1 axis promotes therapeutic effect of nab-paclitaxel and reverses immunosuppressive microenvironment in gastric cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 14.
- [41] IKEMORI RY, MACHADO CML, FURUZAWA KM, et al. Galectin-3 up-regulation in hypoxic and nutrient deprived microenvironments promotes cell survival[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111592.
- [42] TSAI HP, LIN CJ, LIEU AS, et al. Galectin-3 mediates tumor progression in astrocytoma by regulating glycogen synthase kinase-3 $\beta$  activity[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(4): 3591-3602.
- [43] CHEN X, YU CY, LIU XH, et al. Intracellular galectin-3 is a lipopolysaccharide sensor that promotes glycolysis through mTORC1 activation[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7578.
- [44] ZHOU Y, YAN H, ZHOU Q, et al. Beta-lapachone attenuates BMSC-mediated neuroblastoma malignant transformation by inhibiting Gal-3/Gal-3BP/IL6 axis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 766909.
- [45] RIVERA-RAMOS A, CRUZ-HERNÁNDEZ L, TALAVERÓN R, et al. Galectin-3 depletion tames pro-tumoural microglia and restrains cancer cells growth[J]. *Cancer Lett*, 2024, 591: 216879.
- [46] YUAN F, MING HL, WANG YS, et al. Molecular and clinical characterization of galectin-9 in glioma through 1,027 samples[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4326-4334.
- [47] NI XR, WU WC, SUN XQ, et al. Interrogating glioma-M2 macrophage interactions identifies Gal-9/Tim-3 as a viable target against *PTEN*-null glioblastoma[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(27): eab15165.

责任编辑:王荣兵