



乳酸代谢——肿瘤治疗新靶点*

张慧芳^{1,2)} 曾志军^{3)**} 周艳宏^{1,2)**}

(¹⁾ 湖南省肿瘤医院和中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 长沙 410013; (²⁾ 中南大学肿瘤研究所, 长沙 410011;

(³⁾ 中南大学湘雅医院老年外科, 长沙 410008)

摘要 恶性肿瘤严重危害人类健康, 其治疗目前主要有手术、放疗和化疗三种方式, 但疗效尚无法达到令人满意的程度, 因此寻找肿瘤治疗新靶点、实现肿瘤的靶向治疗非常迫切. Warburg 效应普遍存在于多种肿瘤中, 其重要特征是在氧气充足的条件下, 癌细胞的能量代谢仍以糖酵解为主. Warburg 效应是糖酵解的典型过程, 葡萄糖被大量吸收并通过糖酵解转化为乳酸. 糖酵解产物乳酸可以激活癌细胞中许多重要的信号通路, 促进癌细胞的存活、侵袭、免疫逃逸、转移和血管生成. 因此, 靶向乳酸代谢过程及其关键酶可能为肿瘤治疗提供新的靶点. 本文对肿瘤细胞代谢方式的改变, 乳酸对肿瘤细胞免疫逃逸、肿瘤转移、肿瘤血管生成的影响, 以及以乳酸为靶点的肿瘤治疗等方面进行综述.

关键词 乳酸, 代谢, 肿瘤, 靶向治疗

中图分类号 Q734.2

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0178

葡萄糖的重要生理功能之一是为人类生存提供能量. 人体主要通过三种方式利用葡萄糖来维持生命活动, 包括无氧酵解、磷酸戊糖途径和线粒体氧化磷酸化. 糖酵解是有机物在无氧条件下获取能量的主要方式. 癌组织的代谢改变在肿瘤发生发展中极为普遍. 癌细胞中葡萄糖的利用率大大增加, 尽管有充足的氧气供应, 但氧化磷酸化通常不会增加, 而且糖酵解显著升高, 这被称为“Warburg 效应”. 肿瘤组织中糖酵解酶转录水平提高, 例如己糖激酶、磷酸果糖激酶 1 (phosphofructokinase-1, PFK-1)、丙酮酸激酶和乳酸脱氢酶. 研究表明, 肿瘤组织中存在反 Warburg 效应, 其发生在成纤维细胞 (tumor-associated fibroblasts, TAFs) 中, 伴随高能代谢产物乳酸的生成, 乳酸被转移到相邻的上皮癌细胞中作为线粒体氧化磷酸化的底物, 为肿瘤生长提供 ATP. 乳酸的主要输出蛋白质为单羧酸盐转运蛋白 4 (monocarboxylate transporter 4, MCT-4), 其在活化的 TAFs 中显著增加; 单羧酸盐转运蛋白 1 (monocarboxylate transporter 1, MCT-1) 作为主要的输入蛋白质, 在癌细胞中显著增加^[1]. 能量代谢途径的改变可能与缺氧、原癌基因和抑癌基因的突变有关. 糖酵解产物乳酸可以激活癌细胞中

许多重要的信号通路, 促进癌细胞的存活、侵袭、免疫逃逸、转移和血管生成^[2].

1 生理条件下的乳酸代谢

正常细胞的能量主要来自葡萄糖代谢. 葡萄糖代谢有 3 种方法: 线粒体氧化磷酸化、糖酵解和磷酸戊糖途径. 正常的哺乳动物细胞在有氧条件下, 糖酵解被抑制, 这被称为 Pasteur 效应^[3], 仅在缺氧的情况下才启用糖酵解途径. 葡萄糖首先通过葡萄糖转运蛋白被转移到细胞中, 然后被己糖激酶磷酸化为 6-磷酸葡萄糖 (glucose-6-phosphate, G-6-P), G-6-P 经过一系列酶 (例如 PFK) 被转化为丙酮酸, 这个过程称为糖酵解^[3]. 在有氧条件下丙酮酸进入线粒体, 经过氧化和脱羧, 生成乙酰辅酶 A, 乙酰辅酶 A 进入三羧酸 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 循环, 被完全氧化为 H₂O 和 CO₂, 产生大量的 ATP. 这个过程称为“氧化磷酸化

* 国家自然科学基金 (81672685) 资助项目.

** 通讯联系人.

周艳宏. Tel: 0731-84805412, E-mail: zhouyanhong@csu.edu.cn

曾志军. Tel: 0731-89753053, E-mail: zengzhijun53@126.com

收稿日期: 2020-06-04, 接受日期: 2020-07-21

(oxidative phosphorylation, OXPHOS) ”^[4]. 然而, 当氧气不足时, 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 催化丙酮酸生成乳酸.

2 肿瘤细胞的乳酸代谢

2.1 肿瘤细胞和正常细胞代谢方式的差异

Warburg效应是糖酵解的典型过程, 葡萄糖被大量吸收并通过糖酵解转化为乳酸. 实验表明, 肿瘤细胞在氧气丰富的条件下, Warburg效应仍保持活跃. 目前普遍认为细胞代谢转变为有氧糖酵解是肿瘤的重要特征, 如乳腺癌、大肠癌、非小细胞肺癌和前列腺癌^[5-7], 这可能是缺氧和其他原因引起的. LDH5是5种LDH同工酶之一, 在催化丙酮酸转化为乳酸方面具有最高的效率. 癌细胞中LDH5的过度表达会导致糖酵解上调, 并减少对氧气的需求. LDH水平较高的癌症患者比其他人更容易死于癌症, 这已在前列腺癌、胃食管癌、结直肠癌、肺癌、妇科和血液学癌症中得到证实^[8]. 可逆性质子/乳酸协同转运子MCT1和MCT4是肿瘤组织中主要的乳酸转运蛋白. 细胞膜两侧普遍存在的细胞内和细胞外单羧酸盐和质子浓度梯度调节MCT1和MCT4的生理活性^[5]. 研究表明, MCT在肿瘤组织中的表达水平显著升高. 癌细胞依赖有氧糖酵解获取充足的ATP维持生长、增殖和生物合成, 并且不受氧气浓度的影响.

Sonveaux等^[9]首先指出, 低氧条件下的癌细胞可以通过糖酵解产生乳酸, 然而那些靠近血管并获得充足氧气的细胞可以通过转运蛋白从细胞外获得乳酸, 经氧化磷酸化产生能量. 2009年Pavlidis等^[10]提出“反Warburg效应”, 即癌细胞诱导附近的TAFs产生乳酸, 而TAFs产生的乳酸被附近的癌细胞摄取, 通过线粒体氧化磷酸化维持肿瘤的生长和转移. 研究表明, 在原代TAFs和癌细胞系的共培养系统中, 葡萄糖转运体 (glucose transporter, GLUT1)、己糖激酶2 (Hexokinase 2, HK2)、LDH、碳酸酐酶IX (carbonic anhydrase IX, CAIX) 和MCT4在活化的TAFs中过表达; 而癌细胞中MCT1 (单羧酸的主要输入蛋白质) 的表达水平升高, 如口腔鳞状细胞癌、前列腺癌和乳腺癌^[1]. TAFs和癌细胞间乳酸穿梭的主要机制是乳酸由TAFs连续产生和输出, 同时, 乳酸被癌细胞摄取并氧化 (图1). 此外, 代谢物追踪表明, 胰腺癌细胞产生的乳酸导致间充质干细胞中 α -酮戊二酸的产生增加, 同时, α -酮戊二酸介导脱甲基酶

TET的激活, 导致间充质干细胞分化为TAFs的过程中胞嘧啶甲基化减少, 羟甲基化增加; 在体内共注射癌细胞和TET缺陷的间充质干细胞可抑制肿瘤的生长^[11].

乳酸穿梭有以下4种可能的机制: a. 癌细胞诱导窖蛋白1 (caveolin-1) 表达减少, 导致TAFs中低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor, HIF-1 α) 和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 激活^[12]; b. 活化的TAFs刺激口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 癌细胞中白介素1 β (interleukin, IL-1 β) 过表达, IL-1 β 可直接促进TAFs中HIF-1 α 的表达, 激活线粒体中的半胱氨酸蛋白酶并抑制TCA循环, 同时促进肿瘤间充质中的乳酸被输入转化上皮, 维持肿瘤生长^[13]; c. 癌细胞分泌的过氧化氢诱导TAFs发生氧化应激、线粒体自噬和有氧糖酵解^[10]; d. 丰富的乳酸可以诱导肿瘤细胞中线粒体的增殖^[14].

2.2 正常细胞和肿瘤细胞存在代谢差异的原因

2.2.1 缺氧

各种实体瘤均处于低氧状态, 例如头颈癌、软组织肉瘤、神经胶质瘤和乳腺癌. 在正常组织中, 血管系统的结构和功能足以以为正常的细胞生长代谢提供充足的氧气和营养. 肿瘤细胞过度增殖需要大量的氧气供应, 然而肿瘤的血管组织与正常血管差异很大, 如分布混乱和血管本身结构异常使血液流动缓慢, 导致肿瘤细胞缺氧^[15]. 缺氧通过促进DNA双链断裂后的修复, 激活与糖酵解和血管生成相关的基因, 导致癌细胞代谢方式改变^[16]. 最初, 人们认为线粒体TCA循环被破坏导致了Warburg效应. 然而, 研究表明线粒体的呼吸功能在许多肿瘤中保持正常. 这可能是因为在癌症最初发展过程中血管缺乏、肿瘤微环境缺氧、线粒体TCA循环周期被糖酵解抑制.

2.2.2 原癌基因和抑癌基因突变

原癌基因 (例如mTOR、Myc、Akt、PI3K和Ras) 和抑制基因 (例如PTEN、Von Hippel-Lindau (VHL) 和p53) 是人体内重要的转录因子和信号分子. 它们通过控制糖酵解过程中的关键酶, 例如LDH和HK, 决定细胞代谢的类型. 这些基因的突变会导致促肿瘤通路的激活, 例如NF- κ B、蛋白激酶B (Akt)、表皮生长因子、胰岛素样生长因子I、磷酸肌醇3激酶和HIF-1 α ^[17].

抑癌基因p53在肿瘤细胞中普遍缺失, 导致肿瘤组织中HspB2/ α B-crystallin活性降低和抑癌基因

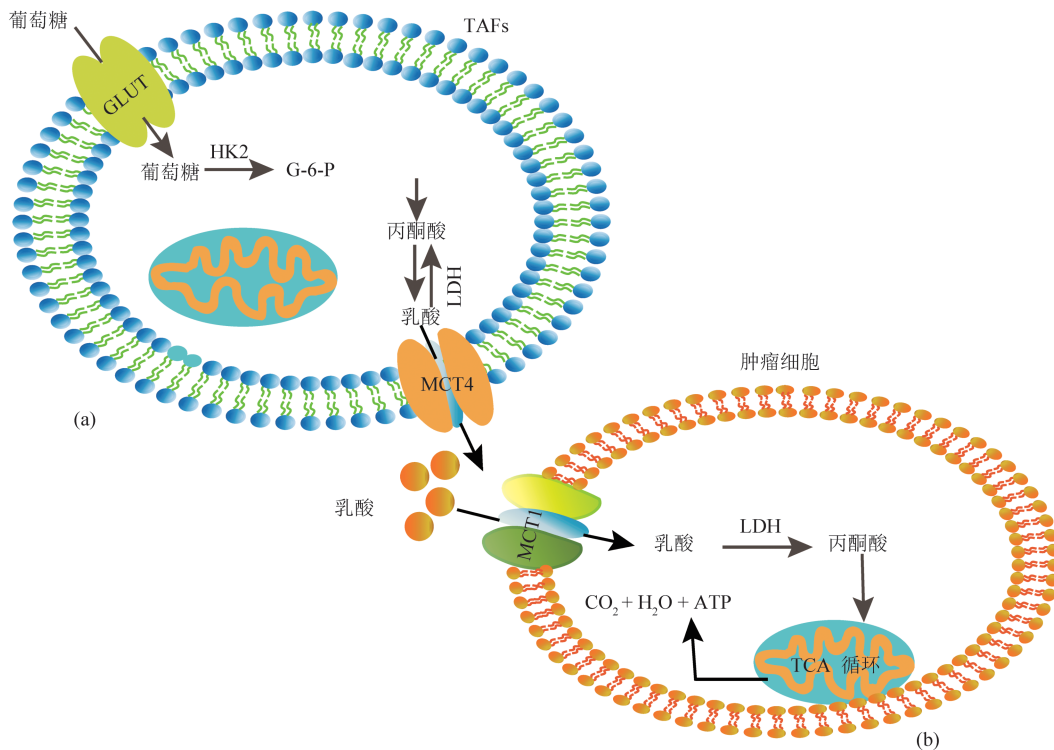


Fig. 1 Warburg effect and reverse Warburg effect

图1 Warburg效应和反Warburg效应

(a) TAFs中的Warburg效应: 葡萄糖首先通过GLUT被摄取到细胞中, 然后被HK2磷酸化为G-6-P. G-6-P经过一系列酶转化为丙酮酸. LDH催化丙酮酸和乳酸的相互转化, 同时将NADH氧化为 NAD^+ , 维持ATP的连续生成. (b) 肿瘤细胞中的反Warburg效应: TAFs生成的乳酸经MCT4进入细胞外基质, 而附近的癌细胞通过MCT1摄取这些乳酸, 在线粒体中经过OXPHOS, 获得足够的能量支持肿瘤的生长和转移. TAFs: 肿瘤相关的成纤维细胞; G-6-P: 6-磷酸葡萄糖; LDH: 乳酸脱氢酶; MCT: 单羧酸盐转运蛋白; CO_2 : 二氧化碳; H_2O : 水; ATP: 三磷酸腺苷; TCA循环: 三羧酸循环.

Parkin 表达下降^[18]. HspB2/ α B-crystallin 是一种特殊的双向启动子, 通过控制细胞代谢相关基因, 例如细胞色素 c 氧化酶 2 (SCO2)、p53 诱导的糖酵解、凋亡调节剂 (TIGAR) 和 HK2, 减少细胞中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生和糖酵解. Parkin 具有抑制癌症发展、减少有氧糖酵解和保证体内能量代谢平衡的重要功能. 此外, Parkin 通过促进谷胱甘肽的产生, 抑制 ROS 的生成. Parkin 可维持线粒体中某些关键蛋白质的表达, 例如 PDHA1. Parkin 对线粒体功能的影响主要体现在 3 个方面: a. 促进自噬以清除受损的线粒体; b. 保证线粒体裂变^[19]; c. 维持线粒体基因组完整性^[20-21]. 因此, Parkin 的减少可能会导致 TCA 循环受到抑制, 从而激活有氧糖酵解.

HIF-1 α 和 HIF-2 α 在肿瘤组织中大量积累并与缺氧反应元件协同作用. HIF-1 α 的表达水平与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、临床阶段、分化程度和远

处转移显著相关^[22]. 在氧气充足的条件下, 由 VHL 肿瘤抑制蛋白、Elongin B (由 TCEB1 编码) 和 Elongin C 组成的复合物可通过泛素化促进 HIF-1 α 和 HIF-2 α 的分解. 然而, 当微环境中氧气不足或 VHL 肿瘤抑制蛋白减少时, HIF α 亚基将保持稳定, 因为低氧可以破坏 HIF-1 α 和 VHL 的直接结合^[23]. HIF-1 α 和 HIF-2 α 可激活肿瘤组织中的多种基因, 例如: 葡萄糖转运体 (GLUT1 和 GLUT3), 增加葡萄糖的摄取^[6]; 糖酵解酶 (HK2 和丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) M2), 促进葡萄糖转变为丙酮酸^[24-25]; 丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase, PDK1), 在氧气充足时抑制丙酮酸转化为乙酰辅酶 A^[4]; LDHA, 促进丙酮酸和乳酸的相互转化^[6]; 单羧酸盐转运蛋白 (MCT1 和 MCT4)^[26]. 这些过程导致促进肿瘤代谢向 Warburg 效应转变^[16], 使肿瘤基质中产生高浓度的乳酸, 获得足够的能量维持生长.

3 乳酸对肿瘤的影响

3.1 肿瘤免疫逃逸

乳酸作为一种免疫抑制分子,可以促进肿瘤的免疫逃逸^[16].研究表明,乳酸可促进调节性T淋巴细胞(regulatory T lymphocytes, Treg)存活.当黑色素瘤与细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL)共培养时,黑色素瘤细胞产生的乳酸会抑制CTL细胞中干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)的产生;此外,在CTL中证明乳酸可抑制细胞因子IFN- γ 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和IL-2的表达,破坏溶解颗粒的分泌,这是因为乳酸抑制了丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) p38和JNK/c-Jun下游信号通路的磷酸化^[27].乳酸可导致自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)中穿孔素、颗粒酶和Nkp46的表达减少和骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSCs)数量增加,抑制NK细胞的毒性和溶解细胞的功能^[28].另外,MDSCs可抑制FasL+介导的T细胞凋亡^[29].在树突状细胞(dendritic cells, DCs)中,肿瘤细胞产生的乳酸通过旁分泌激活DCs表面的G蛋白偶联受体81(G-protein-coupled receptor, GPR81),阻止DCs将肿瘤抗原呈递给其他免疫细胞^[30].

肿瘤细胞分泌的乳酸可以与单核细胞/巨噬细胞中的Toll样受体(toll-like receptor, TLR)配体相互作用,诱导巨噬细胞中IL-23的表达^[31].IL-23主要通过3种方式促进癌症的发展:a.促进TGF- β 、IL-10、VEGF的分泌,增强促肿瘤的炎症反应;b.促进细胞外基质中M2巨噬细胞和嗜中性粒细胞的浸润;c.破坏CD4+ T细胞和CD8+ T细胞,减少其对癌细胞的细胞毒作用^[32].在IL-23过表达的情况下,乳酸以抗原依赖的方式增强IL-17的产生和分泌.IL-17可抑制CD4+ T细胞生长和分化为Th17 T细胞,促进肿瘤的发展^[33].

肿瘤相关的巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAMs)存在于肿瘤微环境中.它们有两种相反的类型:一种是经典型M1,可以抑制癌细胞的增殖;另一个是具有完全相反功能的M2.M2表型在肿瘤微环境中大量浸润.据报道,乳酸可通过激活ERK/STAT3信号通路促进TAM向M2极化^[34],在M2分泌的抗炎和促血管生成细胞因子的作用下,肿瘤倾向于存活、生长和转移^[35].在前列腺癌患者中,M2和特定的膜表型增加以及

MCT-1和MCT-4过表达与不良预后相关.TAMs通过MCT摄取癌细胞产生的乳酸,促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和HIF-1 α 的表达^[36].HIF-1 α 上调M2巨噬细胞中精氨酸酶1(arginase, ARG 1)的表达.ARG 1通过将L-精氨酸转化为L-鸟氨酸和尿素,破坏肿瘤微环境的免疫监视,例如抑制T细胞活化和生长以及人单核细胞TNF的分泌.此外,ARG1可保证聚胺类的稳定生成,促进肿瘤生长.Ohashi等^[37]证明,HCl和乳酸盐均可通过刺激ARG1转录,抑制CD8+ T细胞的生长.因此,可以推断出细胞内外环境的酸化,是导致这些变化的原因,而不是乳酸阴离子本身.

3.2 肿瘤转移

乳酸通过MCT转移到肿瘤细胞外部,导致肿瘤微环境酸化.较低的细胞外pH可促进肿瘤细胞迁移.研究表明,低pH值为蛋白酶的活化提供了有利的微环境,包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) MMP-2和MMP-9、尿激酶型纤溶酶原激活剂以及组织蛋白酶B、D和L;这些蛋白酶重塑细胞外基质,促进细胞迁移和侵袭^[38].而且,乳酸可以促进成纤维细胞和黑素瘤细胞中透明质酸和CD44的表达,透明质酸可诱导肿瘤细胞表面CD44的活化,从而减少细胞黏附并促进细胞迁移^[39].Baumann等^[40]证明乳酸上调转化生长因子 β 2(transforming growth factor- β 2, TGF- β 2)的表达.TGF- β 2可以促进高级神经胶质瘤产生促迁移表型的间叶细胞,改变细胞外基质;细胞表面整合素 α β 2和MMP2表达的增加可能是TGF- β 2促进肿瘤侵袭的机制^[41].乳酸促进HIF-1 α 的表达,可以激活肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)/HGF受体(C-MET)信号通路.C-MET作为一种跨膜受体酪氨酸激酶,通过提高羧基末端的磷酸化,激活衔接蛋白Gab1、Grb2、Shp2、Ras和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)/MAPK,导致多种信号通路的激活,例如PI3K、Ras-Rac/Rho、MAPK和STAT2.最终,这些信号通路促进细胞外基质降解、细胞增殖、抗凋亡、细胞分离、移动和侵袭.

MCT1通过将乳酸转运到细胞外,促进肿瘤微环境的酸化,导致肿瘤转移.此外,MCT1还可以通过其他机制促进肿瘤转移,而不依赖其作为乳酸转运蛋白的作用.Payen等^[42]证明,MCT1可以激

活转录因子NF- κ B并抑制I κ B α 表达, 促进癌细胞的迁移. MCT1可以与蛋白质CAII (MCT1转运蛋白活性的调节剂)、透明质酸受体CD44 (干细胞标志物)和CD147 (跨膜糖蛋白)相互作用. CD147也被称为细胞外基质金属蛋白酶诱导剂 (extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN), 可促进肿瘤转移. 据报道, CD147通过未知机制激活心肌细胞和成纤维细胞中NF- κ B的产生^[43]. 因此, MCT1可能通过CD147抑制I κ B α 的表达, 导致NF- κ B的激活, 促进癌细胞迁移和侵袭.

3.3 肿瘤血管生成

1971年, Judah Folkman首次提出血管生成是肿瘤生长、原位侵袭和远处转移的必要过程. VEGF可以与血管内皮细胞生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)结合, 促进内皮细胞的增殖和新生血管的形成. 乳酸通过ERK1/2信号通路和维持N-Myc下游调节基因3 (N-myc downstream regulated gene3, NDRG3)的表达, 促进VEGF、IL-8和CD31的产生和分泌^[44]. 而且, 在乳酸的刺激下, 内皮细胞膜上的VEGFR2同样会增加. 以血管生成成为靶点的抗肿瘤治疗已成为一种有前景的治疗策略. Wang等^[45]证明, 在乳头状甲状腺癌中, microRNA-622可通过靶向VEGF- α 阻断肿瘤的发生. 研究发现, 由MCT4从肿瘤细胞中转运出的乳酸可以通过MCT1被转运到内皮细胞中^[46], 导致I κ B α 通过磷酸化降解. I κ B α 是NF- κ B的抑制因子, 所以NF- κ B/IL-8信号通路被刺激, 促进了内皮细胞的迁移和管腔的形成. Sonveaux等^[47]证实了直接靶向抑制血管内皮细胞中的MCT1转运蛋白可以显著抑制乳酸诱导的肿瘤血管生成. 可以得出结论, 乳酸对肿瘤血管生成的影响是肿瘤细胞与血管内皮细胞之间相互作用的结果. 因此, 靶向抑制肿瘤细胞的MCT4和内皮细胞的MCT1可能有效抑制肿瘤血管生成.

3.4 肿瘤存活

一项纳入39项研究的Meta分析表明, 在转移性前列腺癌患者中, 高水平的LDH往往与较差的总生存期以及无进展生存空间有关^[48]. 在线粒体氧化磷酸化产生ATP的过程中, 分子氧通过线粒体内膜的呼吸链复合体I和复合体III被转化为ROS. 当人体生理功能异常时, 电子会从线粒体呼吸链中泄漏, 直接与氧气发生反应, 产生超氧阴离

子, 影响人体的正常功能. ROS升高与缺氧、线粒体基因突变、原癌基因激活和抑制基因减少有关^[49]. ROS可以通过NF- κ B信号通路、Fas受体和p53受体凋亡途径介导肿瘤细胞凋亡. 乳酸具有抗氧化特性, 可减少ROS. 此外, 细胞外酸化通过caspase介导的p53依赖性凋亡途径的激活导致正常组织的消失, 而癌细胞由于缺乏p53表达而维持良好的组织状态^[50]. Wagner等^[51]发现, 乳酸作为羟基羧酸受体1 (hydrocarboxylic acid receptor 1, HCAR1)激动剂, 可以诱导ATP结合盒转运体B1 (ATP binding cassette subfamily B member 1, ABCB1)转运蛋白上调, 导致宫颈癌HeLa细胞对阿霉素产生化学抗性 (图2). 在肝癌细胞中, 姜黄素可以通过调节HCAR1避免乳酸诱导的耐药性^[52].

综上, 乳酸对肿瘤的作用主要体现在以下4个方面 (图2): a. ARG1表达增加和IL-23/IL-17信号通路激活抑制CTL、NK细胞和DC的功能, 实现免疫逃逸; b. 蛋白酶、透明质酸、TGF- β 2、HIF-1 α 、MCT1表达水平上调均可引起肿瘤转移; c. 肿瘤细胞和内皮细胞VEGF及其受体VEGFR2表达水平上调, 促进肿瘤血管生成; d. P53缺乏、乳酸促进肿瘤化疗药物抵抗以及抗氧化特性可维持肿瘤的生存.

4 以乳酸为靶点的肿瘤治疗

4.1 MCT

超极化MRI表明: 前列腺癌患者中, 随肿瘤分级增加的乳酸水平与MCT1有关^[53]. MCTs家族有14名成员, MCT1、MCT2、MCT3和MCT4负责质子和乳酸的共同转运, 但具有不同的亲和力和运输效率. MCT蛋白由12个跨膜结构域 (transmembrane domain, TM)组成, 氨基末端和羧基末端均存在于胞质中. 细胞内有一个环连接TM6和TM7. 细胞表面的MCT1和MCT4仅在与免疫球蛋白样分子CD147结合的情况下, 才能有效发挥生物学功能. 低氧诱导型MCT4对乳酸的Km为22~28 mmol/L, 并且具有较高的周转率, 适用于协助糖酵解细胞输出乳酸. 相比之下, MCT1的乳酸Km较低, 为3.5~10 mmol/L. 由于人实体瘤中乳酸的平均浓度约为10 mmol/L, 因此在这些细胞中MCT1是摄取乳酸的最佳选择.

在大多数肿瘤中, MCT1和MCT4的表达显著增加, 往往导致总生存期和无进展生存期降

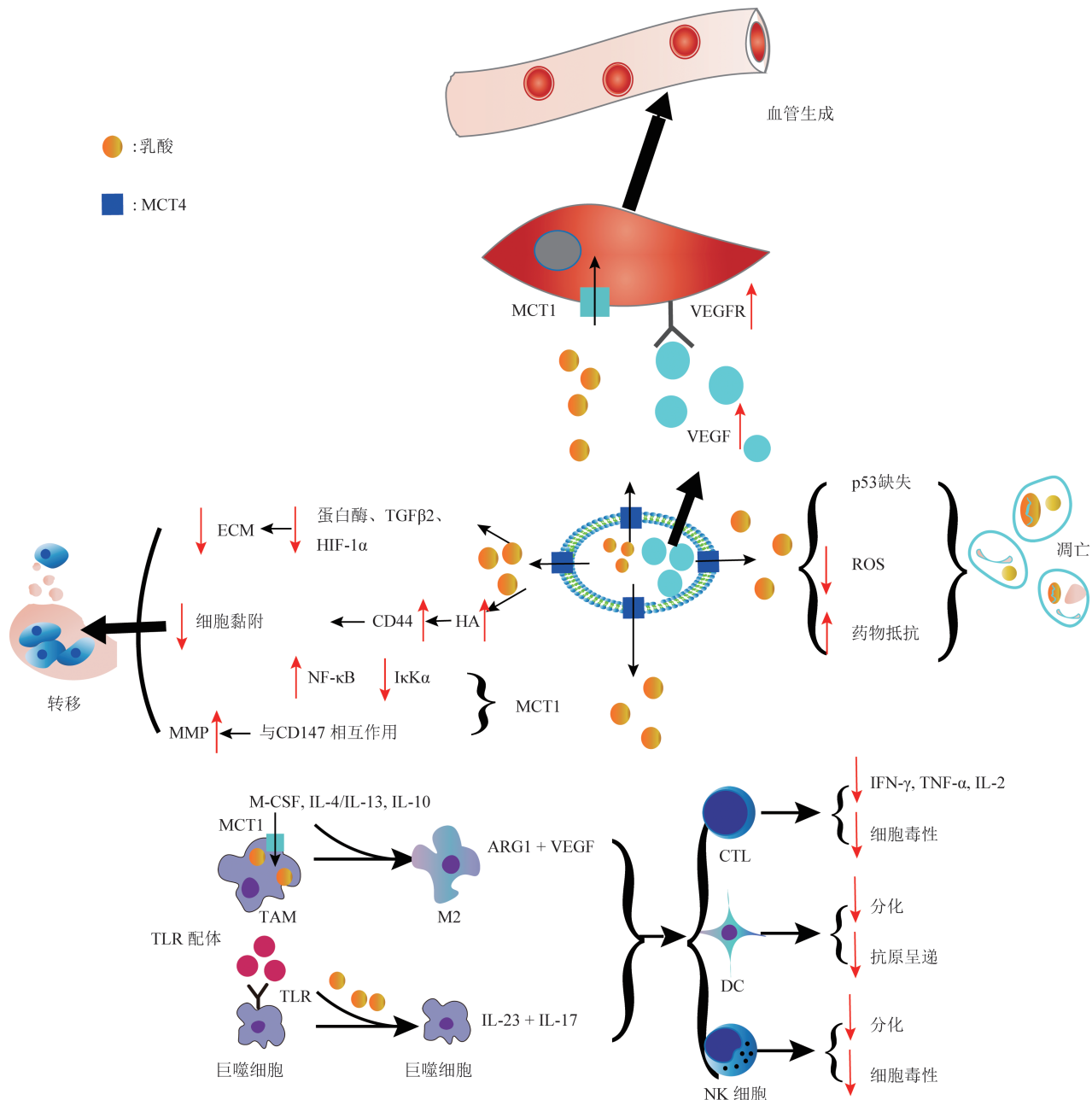


Fig. 2 The effect of lactate on the tumor cells

图2 乳酸对肿瘤细胞的影响

MCT: 单羧酸盐转运蛋白; VEGF: 血管内皮生长因子; VEGFR: 血管内皮生长因子受体; ECM: 细胞外基质; TGFβ2: 转化生长因子β2; HA: 透明质酸; MMP: 基质金属蛋白酶; M-CSF: 巨噬细胞集落刺激因子; TAM: 肿瘤相关的巨噬细胞; TLR: Toll样受体; ARG1: 精氨酸酶1; IFN-γ: 干扰素γ; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; NK细胞: 自然杀伤细胞; ROS: 活性氧.

低^[54-55]. 据报道, Myc可促进乳酸盐转运蛋白SLC16A1/MCT1的表达, 这在肿瘤中得到了广泛的证实^[56]. 实验表明MCT4的表达受HIF-1α调节. MCT在癌细胞中的功能主要包括: 输出乳酸, 防止乳酸在癌细胞中蓄积; 血管内皮细胞通过MCT1摄取乳酸, 刺激肿瘤血管生成; 促进肿瘤细胞转

移. 因此可以推测, MCT1和MCT4可能是恶性肿瘤潜在的预后和治疗靶标. 研究表明, 利用microRNA、SR13800、谷氨酰胺和基于酪氨酸的氨基酸结合物AZD3965阻断MCT可以抑制肿瘤细胞生长^[57-60](图3).

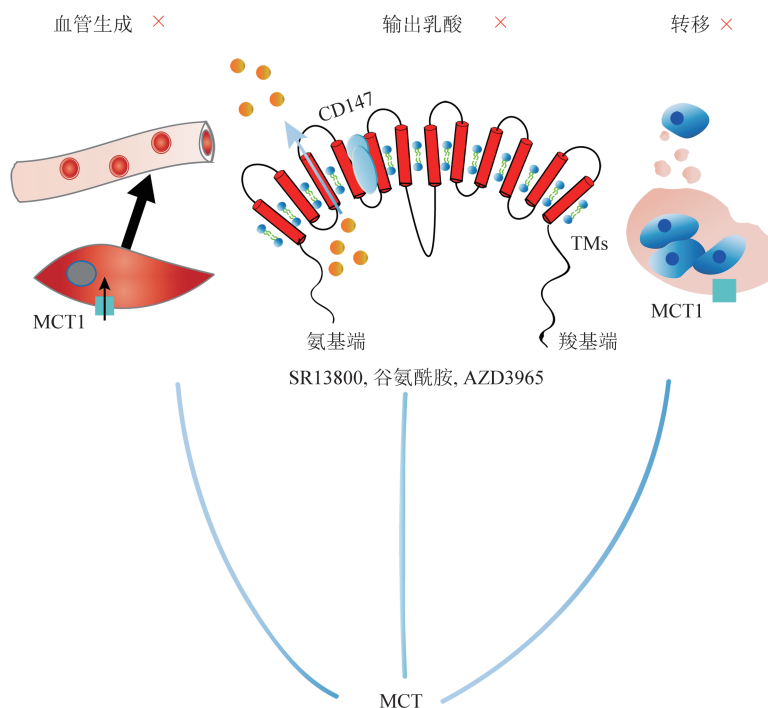


Fig. 3 Target therapy by MCT

图3 通过MCT实现肿瘤的靶向治疗

MCT包含12个TM片段, 氨基末端和羧基末端位于胞内. TM6和TM7之间存在一个较大的胞质环连接两个片段. MCT1和MCT4与免疫球蛋白样分子CD147共表达, 通过SR13800、谷氨酰胺和基于酪氨酸的氨基酸结合物AZD3965阻断MCT, 可以抑制MCT的以下功能: 输出乳酸防止癌细胞中乳酸的积累; 血管内皮细胞通过MCT1摄取乳酸促进肿瘤的血管生成; 促进肿瘤细胞迁移. TM: 跨膜结构域; MCT: 单羧酸盐转运蛋白.

4.2 LDH

LDH是生物体内一种普遍存在的酶, 可催化丙酮酸和乳酸之间的相互转化, 伴有NAD⁺和ATP的生成. LDH有3种同工酶亚基, 包括LDH-A、LDH-B和LDH-C. 根据LDH同工酶电泳迁移率的不同, 它们被命名为LDH1~LDH5, 其中LDH1在同工酶中迁移最快, LDH5最慢, 但LDH5催化乳酸和丙酮酸相互转化的效率最高. HIF表达增加和c-Myc激活促进肿瘤组织中LDH-A的表达. 肿瘤细胞中LDH过表达可促进糖酵解, 使癌细胞在不依赖氧气的情况下获得足够的能量维持生长和增殖, 这种现象已在前列腺癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、小细胞肺癌、胰腺癌、膀胱癌、口腔癌中得到了证实^[61-62]. Lokesh等^[63]证明, 口腔鳞状细胞癌患者唾液中LDH显著升高, 而且其水平与肿瘤组织病理学分级显著相关, 但这是因为细胞坏死和癌组织分解. 而且, 在乳腺癌患者中, LDH的催化活性明显高于对照组和正常组织. 然而, 不同类型的肿瘤组织中表达水平升高的LDH

种类不同. 例如, LDH3和LDH4主要在胆囊癌中过表达, 而LDH5的过表达则发生在大多数肿瘤中, 这可能是因为这些酶具有组织特异性. 因此, 血清标志物LDH检测可能是提高早期癌症诊断敏感性和准确性的有效方法.

高水平LDH通常与预后较差、无进展生存期较差、总生存期较差、高度增生、放疗后局部复发和生化衰竭有关^[64]. 一项纳入392名乳腺癌患者的回顾性研究表明, 经一线治疗12周后血浆LDH-A水平较高的患者预后以及无进展生存期较差^[65]. Zhang等^[66]证明, 在肠型胃癌和许多其他肿瘤中, LDH-A通过上调E盒结合锌指蛋白2 (zinc finger E-box binding homeobox, ZEB2) 促进上皮-间质转化. MicroRNA可通过下调肿瘤组织中LDH-A的表达, 抑制肿瘤生长^[67]. 联合使用PKM2抑制剂TEPP-46和LDH-A抑制剂FX11可抑制胰腺癌组织的生长^[68]. 此外, 抑制LDH-A可提高耐药肿瘤对紫杉醇的敏感性^[69]. 据报道, 体外抑制非小细胞癌LDH-A的活性可重新激活线粒体功能^[70]. 因此,

抑制 LDH-A 可以减少恶性肿瘤的生长、增殖和侵袭。所有这些发现表明, LDH-A 有可能成为肿瘤的治疗靶点 (图 4)。

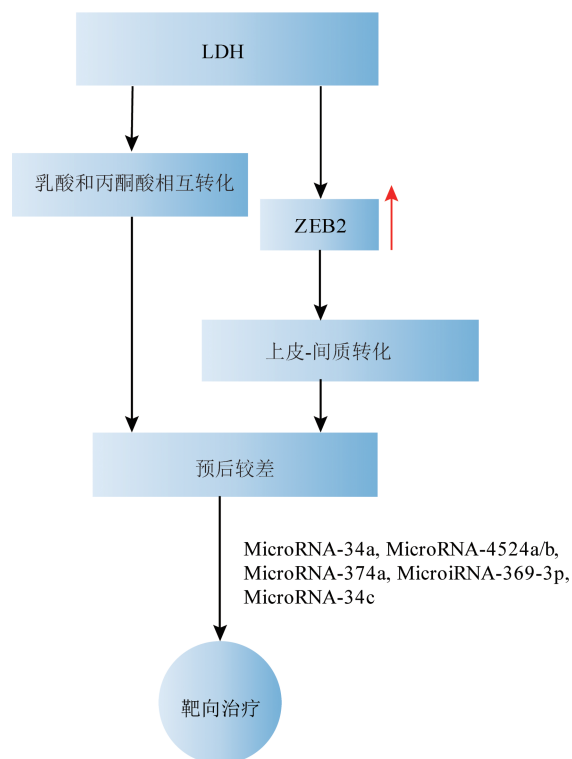


Fig. 4 Target therapy by LDH

图4 通过LDH靶向治疗肿瘤

LDH是生物体内一种普遍存在的酶,可催化丙酮酸和乳酸的相互转化。此外,在某些类型的癌症中,LDH-A通过上调ZEB2促进上皮-间质转化。LDH表达水平升高通常与预后差有关。MicroRNA-34a、microRNA-4524a/b、microRNA-374a、microRNA-369-3p和microRNA-34c对LDH-A的靶向抑制可能会减少恶性肿瘤的侵袭。LDH: 乳酸脱氢酶; ZEB2: E盒结合锌指蛋白2。

近两年来,研究发现乳酸可通过多种机制促进肿瘤的侵袭和转移;多项临床研究和Meta分析表明LDH在多种癌症中具有预后价值;糖酵解过程中的关键酶、葡萄糖转运体以及MCT可作为肿瘤治疗的新靶点,并发现多种靶向治疗药物。

5 展 望

糖酵解代谢产物乳酸水平的升高以及TAF和肿瘤细胞之间的乳酸穿梭促进了癌细胞的增殖和转移,这表明乳酸可能是癌症治疗的新靶点。目前研究表明,靶向抑制MCT和LDH可能显著阻碍癌症的发展。此外,AZD3965正在进行I期临床试验。然而,目前大多数糖酵解抑制剂效率低、剂量较大

且具有潜在的全身毒性。因此,人们急需寻找高效的特异性糖酵解抑制剂。

参 考 文 献

- [1] Wu J, Hong Y, Wu T, *et al.* Stromal-epithelial lactate shuttle induced by tumor-derived interleukin-1 β promotes cell proliferation in oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, **41**(2): 687-696
- [2] Mashreghi M, Azarpara H, Bazaz M R, *et al.* Angiogenesis biomarkers and their targeting ligands as potential targets for tumor angiogenesis. *Journal of Cellular Physiology*, 2018, **233**(4): 2949-2965
- [3] Passonneau J V, Lowry O H. Phosphofructokinase and the Pasteur effect. *Biochem Biophys Res Commun*, 1962, **7**(1): 10-15
- [4] Koppenol W H, Bounds P L, Dang C V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nature Reviews Cancer*, 2011, **11**(5): 325-337
- [5] Amith S R, Fliegel L. Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger-mediated hydrogen ion extrusion as a carcinogenic signal in triple-negative breast cancer etiopathogenesis and prospects for its inhibition in therapeutics. *Seminars in Cancer Biology*, 2017, **43**: 35-41
- [6] 杨通印,郝朗松,郭德正.缺氧诱导因子1 α 、葡萄糖转运蛋白1和乳酸脱氢酶5在结直肠癌的表达及其意义. *中华病理学杂志*, 2017, **46**(2): 93-97
Yang T Y, Hao L S, Guo D Z. *Chinese Journal of Pathology*, 2017, **46**(2): 93-97
- [7] Nenu I, Gafencu G A, Popescu T, *et al.* Lactate - A new frontier in the immunology and therapy of prostate cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2017, **13**(3): 406-411
- [8] Seki K, Tsuduki Y, Ioroi T, *et al.* Serum lactate dehydrogenase levels as a predictive marker of oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *International Journal of Medical Sciences*, 2014, **11**(6): 641-645
- [9] Sonveaux P, Végran F, Schroeder T, *et al.* Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J Clin Invest*, 2008, **118**(12): 3930-3942
- [10] Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, *et al.* The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle*, 2009, **8**(23): 3984-4001
- [11] Bhagat T D, Von Ahrens D, Dawhaty M, *et al.* Lactate-mediated epigenetic reprogramming regulates formation of human pancreatic cancer-associated fibroblasts. *eLife*, 2019, **8**: e50663
- [12] Whitaker-Menezes D, Martinez-Outschoorn U E, Lin Z, *et al.* Evidence for a stromal-epithelial "lactate shuttle" in human tumors: MCT4 is a marker of oxidative stress in cancer-associated fibroblasts. *Cell Cycle*, 2011, **10**(11): 1772-1783
- [13] Martinez-Outschoorn U E, Trimmer C, Lin Z, *et al.* Autophagy in cancer associated fibroblasts promotes tumor cell survival. *Cell Cycle*, 2010, **9**(17): 3515-3533
- [14] Martinez-Outschoorn U E, Balliet R M, Rivadeneira D B, *et al.*

- Oxidative stress in cancer associated fibroblasts drives tumor-stroma co-evolution: a new paradigm for understanding tumor metabolism, the field effect and genomic instability in cancer cells. *Cell Cycle*, 2010, **9**(16): 3256-3276
- [15] Raghunand N, Gatenby R A, Gillies R J. Microenvironmental and cellular consequences of altered blood flow in tumours. *The British Journal of Radiology*, 2003, **76 Spec No 1**: S11-22
- [16] Marchiq I, Pouyssegur J. Hypoxia, cancer metabolism and the therapeutic benefit of targeting lactate/H(+) symporters. *Journal of Molecular Medicine*, 2016, **94**(2): 155-171
- [17] Levine A J, Puzio-Kuter A M. The control of the metabolic switch in cancers by oncogenes and tumor suppressor genes. *Science*, 2010, **330**(6009): 1340-1344
- [18] Fujiwara M, Marusawa H, Hq, Iwai A, *et al.* Parkin as a tumor suppressor gene for hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2008, **27**(46): 6002-6011
- [19] Deng H, Dodson M W, Huang H, *et al.* The Parkinson's disease genes pink1 and parkin promote mitochondrial fission and/or inhibit fusion in Drosophila. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(38): 14503-14508
- [20] Zhao C, Chen Z, Xu X, *et al.* Pink1/Parkin-mediated mitophagy play a protective role in cisplatin induced renal tubular epithelial cells injury. *Experimental Cell Research*, 2017, **350**(2): 390-397
- [21] Suen D F, Narendra D P, Tanaka A, *et al.* Parkin overexpression selects against a deleterious mtDNA mutation in heteroplasmic cybrid cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(26): 11835-11840
- [22] Ls H, Q L, C T, *et al.* Correlation and expression analysis of hypoxia-inducible factor 1 α , glucose transporter 1 and lactate dehydrogenase 5 in human gastric cancer. *Oncology Letters*, 2019, **18**(2): 1431-1441
- [23] Yang F, Zhang H, Mei Y, *et al.* Reciprocal regulation of HIF-1 α and LincRNA-p21 modulates the Warburg effect. *Molecular Cell*, 2014, **53**(1): 88-100
- [24] Shi M K, Yang X D, Sun F H, *et al.* Expression, functions and regulation of PKM2 in tumor cells. *Fudan University Journal of Medical*, 2017, **44**(2): 217-223
- [25] Liu H, Liu N, Cheng Y, *et al.* Hexokinase 2 (HK2), the tumor promoter in glioma, is downregulated by miR-218/Bmi1 pathway. *Plos One*, 2017, **12**(12): e0189353
- [26] Rosafio K, Pellerin L. Oxygen tension controls the expression of the monocarboxylate transporter MCT4 in cultured mouse cortical astrocytes *via* a hypoxia-inducible factor-1 α -mediated transcriptional regulation. *Glia*, 2014, **62**(3): 477-490
- [27] Mender A N, Hu B, Prinz P U, *et al.* Tumor lactic acidosis suppresses CTL function by inhibition of p38 and JNK/c-Jun activation. *International Journal of Cancer*, 2012, **131**(3): 633-640
- [28] Husain Z, Huang Y, Seth P, *et al.* Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells. *Journal of Immunology (Baltimore)*, 2013, **191**(3): 1486-1495
- [29] Ostrand-Rosenberg S, Sinha P, Chornoguz O, *et al.* Regulating the suppressors: apoptosis and inflammation govern the survival of tumor-induced myeloid-derived suppressor cells (MDSC). *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2012, **61**(8): 1319-1325
- [30] Brown T P, Bhattacharjee P, Ramachandran S, *et al.* The lactate receptor GPR81 promotes breast cancer growth *via* a paracrine mechanism involving antigen-presenting cells in the tumor microenvironment. *Oncogene*, 2020, **39**(16): 3292-3304
- [31] Ajili F, Kourda N, Darouiche A, *et al.* Prognostic value of tumor-associated macrophages count in human non-muscle-invasive bladder cancer treated by BCG immunotherapy. *Ultrastructural Pathology*, 2013, **37**(1): 56-61
- [32] Nie W, Yu T, Sang Y, *et al.* Tumor-promoting effect of IL-23 in mammary cancer mediated by infiltration of M2 macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2017, **482**(4): 1400-1406
- [33] Allaoui R, Hagerling C, Desmond E, *et al.* Infiltration of gammadelta T cells, IL-17+ T cells and FoxP3+ T cells in human breast cancer. *Cancer Biomark*, 2017, **20**(4): 395-409
- [34] Mu X, Shi W, Xu Y, *et al.* Tumor-derived lactate induces M2 macrophage polarization *via* the activation of the ERK/STAT3 signaling pathway in breast cancer. *Cell Cycle*, 2018, **17**(4): 428-438
- [35] Zhang L, Li S. Lactic acid promotes macrophage polarization through MCT-HIF1 α signaling in gastric cancer. *Experimental Cell Research*, 2020, **388**(2): 111846
- [36] Colegio O R, Chu N Q, Szabo A L, *et al.* Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature*, 2014, **513**(7519): 559
- [37] Ohashi T, Akazawa T, Aoki M, *et al.* Dichloroacetate improves immune dysfunction caused by tumor-secreted lactic acid and increases antitumor immunoreactivity. *International Journal of Cancer*, 2013, **133**(5): 1107-1118
- [38] Comito G, Giannoni E, Segura C P, *et al.* Cancer-associated fibroblasts and M2-polarized macrophages synergize during prostate carcinoma progression. *Oncogene*, 2014, **33**(19): 2423-2431
- [39] Rudrabhatla S R, Mahaffey C L, Mummert M E. Tumor microenvironment modulates hyaluronan expression: the lactate effect. *Journal of Investigative Dermatology*, 2006, **126**(6): 1378-1387
- [40] Baumann F, Leukel P, Doerfelt A, *et al.* Lactate promotes glioma migration by TGF-beta2-dependent regulation of matrix metalloproteinase-2. *Neuro Oncol*, 2009, **11**(4): 368-380
- [41] Singer K, Gottfried E, Kreutz M, *et al.* Suppression of T-cell responses by tumor metabolites. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2011, **60**(3): 425-431
- [42] Payen V L, Hsu M Y, Räddecke K S, *et al.* Monocarboxylate transporter MCT1 promotes tumor metastasis independently of its activity as a lactate transporter. *Cancer Research*, 2017, **77**(20): 5591-5601
- [43] Zhai Y, Wu B, Li J, *et al.* CD147 promotes IKK/ κ B/NF- κ B pathway to resist TNF-induced apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Journal of Molecular Medicine*, 2016, **94**(1): 71-82
- [44] Lee D C, Sohn H A, Park Z Y, *et al.* A lactate-induced response to

- hypoxia. *Cell*, 2015, **161**(3): 595-609
- [45] Wang R, Ma Q, Ji L, *et al.* miR-622 suppresses tumor formation by directly targeting VEGFA in papillary thyroid carcinoma. *Oncotargets & Therapy*, 2018, **11**: 1501-1509
- [46] Miranda-Gonçalves V, Bezerra F, Costa-Almeida R, *et al.* Monocarboxylate transporter 1 is a key player in glioma-endothelial cell crosstalk. *Molecular Carcinogenesis*, 2017, **56**(12): 2630-2642
- [47] Sonveaux P, Copetti T, Saedeleer C J D, *et al.* Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. *Plos One*, 2012, **7**(3): e33418
- [48] Li F, Xiang H, Pang Z, *et al.* Association between lactate dehydrogenase levels and oncologic outcomes in metastatic prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Medicine*, 2020, **9**(19): 7341-7351
- [49] Li T, Kon N, Jiang L, *et al.* Tumor suppression in the absence of p53-mediated cell-cycle arrest, apoptosis, and senescence. *Cell*, 2012, **149**(6): 1269-1283
- [50] Williams A C, Collard T J, Paraskeva C. An acidic environment leads to p53 dependent induction of apoptosis in human adenoma and carcinoma cell lines: implications for clonal selection during colorectal carcinogenesis. *Oncogene*, 1999, **18**(21): 3199-3204
- [51] Wagner W, Kania K D, Blauz A, *et al.* The lactate receptor (HCAR1/GPR81) contributes to doxorubicin chemoresistance via ABCB1 transporter up-regulation in human cervical cancer HeLa cells. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2017, **68**(4): 555-564
- [52] Soni V K, Shukla D, Kumar A, *et al.* Curcumin circumvent lactate induced chemoresistance in hepatic cancer cells through modulation of hydroxycarboxylic acid receptor-1. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, **123**: 105752
- [53] Granlund K, Tee S S, Vargas H A, *et al.* Hyperpolarized MRI of human prostate cancer reveals increased lactate with tumor grade driven by monocarboxylate transporter 1. *Cell Metabolism*, 2020, **31**(1): 105-114.e3
- [54] Cao Y W, Liu Y, Dong Z, *et al.* Monocarboxylate transporters MCT1 and MCT4 are independent prognostic biomarkers for the survival of patients with clear cell renal cell carcinoma and those receiving therapy targeting angiogenesis. *Urologic Oncology*, 2018, **36**(6): 311.e15-311.e25
- [55] Ambrosetti D, Dufies M, Dadone B, *et al.* The two glycolytic markers GLUT1 and MCT1 correlate with tumor grade and survival in clear-cell renal cell carcinoma. *Plos One*, 2018, **13**(2): e0193477
- [56] Doherty J R, Yang C, Scott K E N, *et al.* Blocking lactate export by inhibiting the Myc target MCT1 disables glycolysis and glutathione synthesis. *Cancer Research*, 2014, **74**(3): 908-920
- [57] Nair R N, Mishra J K, Li F, *et al.* Exploiting the co-reliance of tumours upon transport of amino acids and lactate: Gln and Tyr conjugates of MCT1 inhibitors. *Medchemcommun*, 2016, **7**(5): 900-905
- [58] Belouèche-Babari M, Wantuch S, Galobart T C, *et al.* MCT1 inhibitor AZD3965 increases mitochondrial metabolism, facilitating combination therapy and noninvasive magnetic resonance spectroscopy. *Cancer Research*, 2017, **77**(21): 5913-5924
- [59] Curtis N J, Mooney L, Hopcroft L, *et al.* Pre-clinical pharmacology of AZD3965, a selective inhibitor of MCT1: DLBCL, NHL and Burkitt's lymphoma anti-tumor activity. *Oncotarget*, 2017, **8**(41): 69219-69236
- [60] Hou L, Zhao Y, Song G Q, *et al.* Interfering cellular lactate homeostasis overcomes Taxol resistance of breast cancer cells through the microRNA-124-mediated lactate transporter (MCT1) inhibition. *Cancer Cell International*, 2019, **19**: 193
- [61] Zhang Z, Li Y, Yan X, *et al.* Pretreatment lactate dehydrogenase may predict outcome of advanced non small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Cancer Medicine*, 2019, **8**(4): 1467-1473
- [62] Tao H, Ding X, Wu J, *et al.* β-Asarone increases chemosensitivity by inhibiting tumor glycolysis in gastric cancer. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, **2020**: 6981520
- [63] Lokesh K, Kannabiran J, Rao M D. Salivary lactate dehydrogenase (LDH) - a novel technique in oral cancer detection and diagnosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016, **10**(2): ZC34-37
- [64] Luo H S, Xu H Y, Du Z S, *et al.* Prognostic significance of baseline neutrophil count and lactate dehydrogenase level in patients with esophageal squamous cell cancer treated with radiotherapy. *Frontiers in Oncology*, 2020, **10**: 430
- [65] Pelizzari G, Basile D, Zago S, *et al.* Lactate dehydrogenase (LDH) response to first-line treatment predicts survival in metastatic breast cancer: first clues for a cost-effective and dynamic biomarker. *Cancers(Basel)*, 2019, **11**(9): 1243
- [66] Zhang Y, Lin S, Chen Y, *et al.* LDH-A promotes epithelial-mesenchymal transition by upregulating ZEB2 in intestinal-type gastric cancer. *Oncotargets & Therapy*, 2018, **11**: 2363-2373
- [67] Guo J, Zhao P, Liu Z, *et al.* MiR-204-3p inhibited the proliferation of bladder cancer cells via modulating lactate dehydrogenase-mediated glycolysis. *Frontiers in Oncology*, 2019, **9**: 1242
- [68] Mohammad G H, Vassileva V, Acedo P, *et al.* Targeting pyruvate kinase M2 and lactate dehydrogenase A is an effective combination strategy for the treatment of pancreatic cancer. *Cancers(Basel)*, 2019, **11**(9): 1372
- [69] Muramatsu H, Sumitomo M, Morinaga S, *et al.* Targeting lactate dehydrogenase-a promotes docetaxel-induced cytotoxicity predominantly in castration-resistant prostate cancer cells. *Oncology Reports*, 2019, **42**(1): 224-230
- [70] Xie H, Hanai J, Ren J G, *et al.* Targeting lactate dehydrogenase—a inhibits tumorigenesis and tumor progression in mouse models of lung cancer and impacts tumor-initiating cells. *Cell Metabolism*, 2014, **19**(5): 795-809

Lactic Acid Metabolism in Tumors: A Novel Target For Therapy*

ZHANG Hui-Fang^{1,2)}, ZENG Zhi-Jun^{3)**}, ZHOU Yan-Hong^{1,2)**}

¹⁾Hunan Cancer Hospital and the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China;

²⁾Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410011, China;

³⁾Department of Geriatric Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract Malignant tumors are seriously harmful to human health. At present, there are mainly three ways to treat them: surgery, radiotherapy and chemotherapy. However, the curative effect is not satisfactory. So it is very urgent to find a new target for tumor treatment and achieve targeted treatment. Warburg effect is common in many kinds of tumors. Its important feature is that under the condition of sufficient oxygen, the energy metabolism of cancer cells is still dominated by glycolysis. Warburg effect is a typical process of glycolysis in which glucose is absorbed in large quantities and converted into lactic acid by glycolysis. Lactate, a glycolytic product, can activate many important signaling pathways in cancer cells, and promote the survival, invasion, immune escape, metastasis and angiogenesis of cancer cells. Therefore, targeting lactate metabolism and its key enzymes may provide new targets for tumor therapy. This paper reviews the metabolic process of lactate, the change of lactate metabolism mode of tumor cells, the immune escape of lactate to tumor cells, tumor metastasis, tumor angiogenesis, and the treatment of tumor with lactate as the target.

Key words lactate, metabolism, tumor, targeted therapy

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0178

* The work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (81672685).

** Corresponding author.

ZHOU Yan-Hong. Tel: 86-731-84805412, E-mail: zhouyanhong@csu.edu.cn

ZENG Zhi-Jun. Tel: 86-731-89753053, E-mail: zengzhijun53@126.com

Received: June 4, 2020 Accepted: July 21, 2020