

稳定同位素代谢流分析在肿瘤代谢重编程中的应用进展

吴倩芸 贾文芝 陈虞梅 刘建军

上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科, 上海 200127

通信作者: 刘建军, Email: RJnuclear@126.com

【摘要】 代谢重编程是恶性肿瘤的重要标志之一, 肿瘤在发生发展的不同阶段具有独特的代谢模式。稳定同位素代谢流分析技术利用稳定同位素作为示踪剂, 显示代谢物在肿瘤中的流动信息, 具化肿瘤代谢网络, 是研究肿瘤代谢的重要工具。运用代谢流分析可以直观反映代谢物的流向, 用于判断肿瘤的营养来源, 寻找肿瘤的代谢负荷, 发现肿瘤代谢重编程的新机制, 为肿瘤的显像、诊断、治疗和评估提供理论基础。该文将对稳定同位素代谢流分析在肿瘤代谢重编程中的应用进行综述。

【关键词】 代谢通量分析; 同位素; 代谢重编程; 肿瘤; 发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金 (81771858)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210204-00028

Applications of stable isotope metabolic flux analysis in tumor metabolic reprogramming

Wu Qianyun, Jia Wenzhi, Chen Yumei, Liu Jianjun

Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Liu Jianjun, Email: RJnuclear@126.com

【Abstract】 Metabolic reprogramming is a hallmark of tumors. Tumors own unique metabolic patterns in different stages of their occurrence and development. The stable isotope metabolic flux analysis technology uses stable isotope to trace the metabolites in tumors and crystallize tumor metabolism network. Stable isotope metabolic flux analysis is a useful tool for studying tumor metabolism, which can determine the nutritional sources, find the metabolic liabilities, confirm the metabolic pattern of tumors, and discover new mechanisms of tumor metabolic reprogramming, thus providing theoretical bases for imaging, diagnosis, treatment and evaluation of tumor. This article reviews the applications of stable isotope flux analysis in tumor metabolic reprogramming.

【Key words】 Metabolic flux analysis; Isotopes; Metabolic reprogramming; Neoplasms; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81771858)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210204-00028

代谢重编程是恶性肿瘤的标志。细胞的恶变, 肿瘤的发生、生长、转移与其特殊的代谢模式息息相关^[1-3]。肿瘤的正常代谢模式在糖代谢、脂代谢、核苷酸代谢等多种代谢途径中被发现^[4]。肿瘤发展的不同阶段对代谢有不同需求, 肿瘤持续调整其代谢网络以满足存活、增殖以及逃避免疫监视的目的^[4-5], 这种肿瘤构建异常代谢模式的行为被称为代谢重编程。研究肿瘤的特殊代谢模式, 判断肿瘤营养来源, 并从中寻找到其他代谢负荷, 可以为肿瘤的显像、诊断、治疗和评估提供基础。稳定同位素代谢流分析是研究肿瘤代谢的重要方法。本文将对稳定同位素代谢流分析在肿瘤代谢重编程中的应用进行综述。

一、稳定同位素代谢流分析

代谢研究可归于代谢物的定性、定量以及代谢流 3 个方面。代谢流是指代谢物分配到特定代谢途径的量, 用于描述生物代谢网络。传统的代谢组学仅测定某个条件下代谢物的浓度, 而代谢流分析则是获取生物系统中代谢物生成和消耗速率, 得到代谢物在代谢网络中流动的动态信息^[6]。相比代谢组学, 代谢流分析不仅测定某一个时刻的代谢物浓度, 而且可以动态地观察物质的流向, 从而了解代谢网络的改

变。在生物体复杂的代谢过程中, 某种代谢物水平变化可能源于其合成途径或消耗途径的流量改变, 也可能是由于跨越膜结构运输而产生的局部分布差异, 运用代谢流进行分析, 可以更清晰地判断细胞代谢物水平改变的原因和机制。

与代谢物不同, 代谢流通常无法被直接测量, 需要通过代谢流分析间接得出。随着稳定同位素示踪和检测技术以及代谢流算法和软件的更新, 代谢流分析技术在近 40 年来获得了快速发展 (图 1)。目前的代谢流分析可凭借生物系统稳定与否和示踪剂使用与否被分为 5 类: 稳态代谢流分析、同位素稳态代谢流分析、同位素非稳态代谢流分析、动态代谢流分析和动态同位素代谢流分析^[7]。其中同位素非稳态代谢流分析是在代谢稳定状态下, 利用同位素示踪剂及代谢中间物的同位素标记模式作为输入信息, 建立代谢模型, 得到代谢流数据。由于其使用的稳定同位素示踪剂无毒性且具有较长的半衰期, 标记的深度和广度得以提高, 故在多种复杂生物系统代谢的研究中被广泛应用^[8]。

稳定同位素代谢流分析已经被用于细胞、动物模型以及人体等各种生物系统的代谢研究^[8]。代谢流分析有 3 个基本步骤: 样本制备、代谢物测量和数据分析。(1) 样本制备。

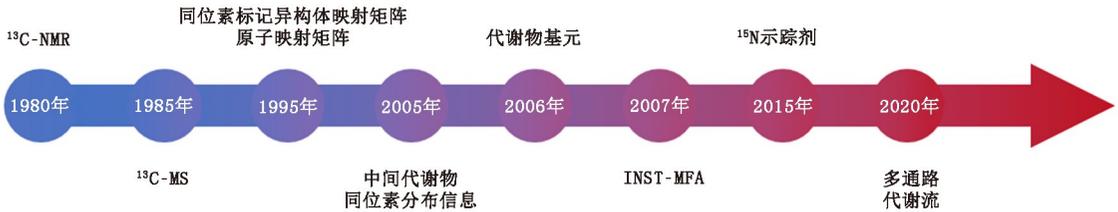


图 1 代谢流分析技术的发展历程。INST-MFA 为同位素非稳态代谢流分析,MS 为质谱,NMR 为核磁共振

选择合适的稳定同位素示踪剂,将其引入目标生物系统中,待达到代谢稳态后采集样本,提取代谢物。(2)代谢物测量。主要依靠质谱(mass spectrum, MS)和核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)2种方式^[9]。高分辨 MS 通过从原始数据中提取代谢物峰值强度和同位素特征,进行相对定量后获取代谢中间物的同位素标记模式,进而通过分析不同标记模式的代谢物丰度,计算相应代谢途径活性,再与系统外流量结合,构建代谢模型,从而实现对研究对象代谢流的定量分析^[6]。如图 2 所示,分析葡萄糖向糖酵解和磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)的代谢流,选择[1, 2-¹³C]葡萄糖(即用¹³C取代葡萄糖中1, 2位碳原子)作为示踪剂更具优势。[1, 2-¹³C]葡萄糖若流向PPP,则会产生(m+1)标记模式(即含有1个¹³C原子)的糖酵解下游产物;而直接进入糖酵解途径的葡萄糖会产生(m+2)标记模式的下游产物。(3)数据分析。目前常用的稳定同位素代谢流分析软件有¹³CFLUX2、INCA、OpenFLUX等^[10]。

及发现新肿瘤显像剂的重要方法。

1.乳酸。肿瘤的 Warburg 效应使得细胞能通过糖酵解途径产生乳酸并分泌至胞外^[11]。微环境中的乳酸可以调节免疫细胞功能,促进肿瘤的侵袭和转移,而乳酸也可以作为营养物质,再次被肿瘤细胞摄取利用,作为有氧呼吸的原料和产生脂质的前体^[12]。

Hensley 等^[13]使用[2-¹³C]乳酸作为示踪剂对小鼠肺癌模型进行的代谢流分析表明肺癌会摄取乳酸作为碳源参与代谢。Faubert 等^[14]使用[U-¹³C]乳酸(即用¹³C取代乳酸内所有碳原子)对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)进行代谢流分析,结果表明在人体内部分 NSCLC 会摄取乳酸参与糖异生及三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环,而后[2-²H]乳酸示踪代谢流证明肿瘤可以直接摄取乳酸,联合使用[U-¹³C]葡萄糖和[3-¹³C]乳酸对小鼠肺癌模型进行的代谢流分析表明肿瘤 TCA 循环中间代谢物主要来源于乳酸,而非葡萄糖。Brodsky 等^[15]使用[U-¹³C]乳酸和[1, 2-¹³C]葡萄糖对乳腺癌细胞进行代谢流分析,结果表明在胞外乳酸堆积的状态下肿瘤细胞减少了对葡萄糖的摄取,转而吸收乳酸作为碳源流向糖异生途径。已有研究发现肿瘤对乳酸的摄取依赖单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporters, MCT),这或许可以成为代谢治疗的靶点^[16]。

2.乙酸。乙酸在乙酰辅酶 A 合成酶(acyl-coenzyme A synthetase, ACSs)的催化下生成乙酰辅酶 A。正常脑组织可以利用乙酸作为代谢底物,脑胶质细胞基础能量需求的 10%~15%来源于血液中的乙酸。肿瘤细胞同样拥有这种代谢特征,提高了其存活、侵袭和转移的能力^[17]。

Schug 等^[18]观察到近 40%的乳腺癌表现出 ACSs2 高表达,使得肿瘤细胞可以在低氧低血清环境下利用乙酸盐作为营养来源继续生长,对这些肿瘤使用[U-¹³C]乙酸盐进行代谢流分析,结果表明在应激状态下,肿瘤摄取乙酸作为乙酰辅酶 A 的重要来源,用于进一步的脂质合成。Mashimo 等^[19]将[1, 6-¹³C]葡萄糖和[U-¹³C]乙酸盐注入胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)和转移性脑肿瘤小鼠模型中观察其代谢流,发现与正常组织相比,肿瘤对乙酸盐的摄取增加。肿瘤摄取乙酸的特性已被用于¹¹C-乙酸盐 PET 显像来进行肿瘤的诊断和评估^[20-21],而 ACSs2 作为肿瘤乙酸代谢的关键酶也可成为治疗的靶点^[22]。

3.谷氨酰胺。谷氨酰胺是循环中最丰富的氨基酸,血液中高浓度的谷氨酰胺为肿瘤代谢提供了丰富的碳源和氮源,参与核苷酸和脂肪酸合成、氧化还原平衡等多种重要代谢途径^[23]。运用稳定同位素代谢流分析可以直观地观察到谷氨酰胺在肿瘤中的流向。

Metallo 等^[24]使用[5-¹³C]谷氨酰胺进行代谢流分析,在

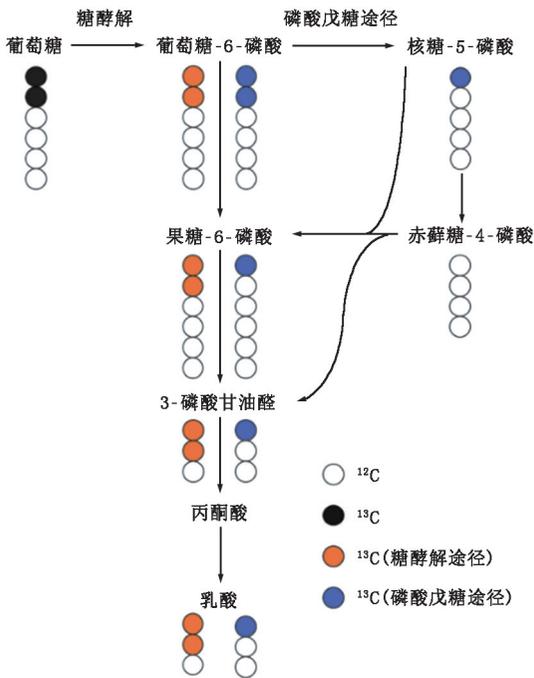


图 2 [1, 2-¹³C]葡萄糖示踪糖酵解和磷酸戊糖途径的代谢流示意图

二、判断肿瘤的营养来源

鉴于肿瘤快速增殖的特点以及营养物质缺乏的环境,肿瘤会使用乳酸、乙酸等代谢物作为营养来源以维持生长增殖,或是通过胞吞等方式获取营养物质参与代谢。运用代谢流分析确认肿瘤对特殊代谢物的摄取是寻找代谢治疗靶点

多种肿瘤细胞中都检测到了¹³C 标记的脂肪酸,表明谷氨酰胺通过还原羧化途径生成乙酰辅酶 A,合成脂肪酸。Wang 等^[25]利用[U-¹³C]谷氨酰胺及[U-¹⁵N]谷氨酰胺的代谢流分析,证明在常氧情况下肿瘤摄取谷氨酰胺用于生成其他必需氨基酸,而缺氧情况下肿瘤中谷氨酰胺流向脂肪酸合成途径,多余的氮则汇聚于二氢鸟氨酸中进行排泄。肿瘤对谷氨酰胺的依赖性可被用于治疗及显像,Zhu 等^[26]已将 5-¹¹C-(2S)-谷氨酰胺和¹⁸F-(2S, 4R)4-氟代谷氨酰胺作为显像剂运用于神经胶质瘤显像,而谷氨酰胺拮抗剂已被明确可以抑制肿瘤生长及克服肿瘤的免疫逃逸^[27]。

4. 细胞外多肽和蛋白质。除了小分子物质会被肿瘤细胞摄取利用,某些肿瘤细胞也可以通过胞饮作用吞噬细胞外的蛋白质或多肽将其分解利用,运用代谢流分析可以具化该过程。

Commisso 等^[28]使用¹³C 标记的酵母蛋白培养胰腺癌细胞并进行代谢流分析,在细胞内检测到丙酮酸、乳酸、TCA 循环中间物和氨基酸等多种中间代谢物被¹³C 标记,表明肿瘤细胞吞噬了细胞外蛋白质进行分解代谢。Kim 等^[29]则使用 [¹³C₃, ¹⁵N₁] 赖氨酸和 [¹³C₆, ¹⁵N₄] 精氨酸标记制造同位素标记的多肽细胞碎片用于培养前列腺癌细胞,肿瘤细胞中蛋白质的标记模式表明肿瘤可以通过胞饮作用获得氨基酸用于蛋白质合成。以上研究表明,胞饮是肿瘤细胞获取营养来源的方式,寻找抑制胞饮作用的方法也许是治疗的靶点之一。

三、寻找肿瘤的代谢负荷

肿瘤生长的早期,更多的营养物质被吸收并应用于生物合成,而在进展期则会根据需求不同,营养物质向对抗氧化应激或是增加氧化磷酸化等不同通路分流^[4,30]。肿瘤依赖这些代谢途径的细微差别获取生存优势,而稳定同位素代谢流分析的运用能发现并确认肿瘤依赖的特异性代谢通路,进而寻找抑制其特殊代谢途径且不影响正常组织的方法,在肿瘤治疗新靶点的发现上有重要的应用。

1. 糖酵解和有氧氧化。肿瘤对葡萄糖摄取的异常增加已是公认的肿瘤代谢特征,Warburg 效应解释了部分肿瘤对葡萄糖异常增高的摄取,但肿瘤摄取葡萄糖后不只用于糖酵解供能,糖酵解通路的增强也非源于线粒体功能受损,因此单纯的糖酵解抑制剂不是有效的肿瘤代谢药物。肿瘤中葡萄糖的流动方向具有异质性,使用稳定同位素代谢流分析可以明确不同肿瘤类型中葡萄糖的利用方式以便寻找治疗靶点。

Maher 等^[31]和 Hensley 等^[13]分别为 GBM 患者、脑转移瘤患者以及 NSCLC 患者进行[U-¹³C]葡萄糖代谢流分析,证实 GBM 和 NSCLC 中葡萄糖均主要经由丙酮酸脱氢酶流向 TCA 循环参与有氧氧化提供能量和代谢前体。而 Courtney 等^[32]针对肾透明细胞癌(renal cell cancer, RCC)患者进行的[U-¹³C]葡萄糖代谢示踪发现 RCC 中丙酮酸、乳酸等糖酵解代谢物的¹³C 标记比例高于 TCA 循环中间代谢物,表明葡萄糖主要流向糖酵解途径而非 TCA 循环。稳定同位素代谢流直观地证实了葡萄糖代谢的肿瘤间异质性。

2. PPP。PPP 可分为氧化和非氧化。PPP 不仅为肿瘤细胞提供核糖,还产生烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)维持细胞内氧化还原状态,为还原性生物合成提供原料。使用代谢流分析

可以明确肿瘤如何调节 PPP 的 2 个阶段来维持能量、合成和氧化还原状态的平衡,并寻找其代谢负荷作为靶点。

Lane 等^[33]使用[1-¹³C]葡萄糖和[2-¹³C]葡萄糖同时标记乳腺癌细胞,分析肿瘤内核糖的标记模式来比较氧化 PPP 和非氧化 PPP 的流量,结果表明乳腺癌细胞中氧化 PPP 更加活跃,有助于细胞产生 NADPH 来维持氧化还原稳态及进行生物合成。Li 等^[34]则进一步使用[1, 2-¹³C]葡萄糖及[1-²H]葡萄糖标记肝癌细胞,证明醛缩酶 B 在肝癌中的缺失导致葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose 6-phosphatedehydrogenase, G6PD)活性上升使氧化 PPP 流量增加。这说明许多肿瘤细胞依赖以 G6PD 为关键酶的氧化 PPP,消耗葡萄糖产生 NADPH 以稳定胞内氧化还原平衡并维持生长增殖,这为代谢治疗和化疗的联合运用提供了靶点。

3. TCA 循环的回补反应。TCA 循环是各类营养物质代谢联系的枢纽。肿瘤消耗大量 TCA 循环的中间代谢物合成生物大分子,需要通过循环外补充来维持 TCA 循环,即回补反应。回补反应是许多肿瘤的关键代谢通路,有 2 种途径:一是谷氨酰胺途径,即谷氨酰胺经谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)水解生成谷氨酸,后经转氨或脱氢形成 α-酮戊二酸;二是丙酮酸羧化途径,即丙酮酸在丙酮酸羧化酶(pyruvate carboxylase, PC)催化下形成草酰乙酸。使用代谢流分析可以明确肿瘤细胞依赖何种途径进行回补反应。

Cheng 等^[35]使用[1, 6-¹³C]葡萄糖和[3-¹³C]谷氨酰胺培养 GBM 细胞,研究表明在谷氨酰胺充足的条件下,GBM 中 75% 的 TCA 循环中间物来源于谷氨酰胺途径,而在谷氨酰胺缺乏或 GLS 抑制的条件下,GBM 依赖 PC 进行回补反应。Sellers 等^[36]使用[U-¹³C]葡萄糖和[U-¹³C, ¹⁵N]谷氨酰胺对比 NSCLC 与正常肺组织代谢流的差异,NSCLC 中有更高的¹³C₃-天冬氨酸标记比例,其回补反应依赖于 PC;阻断丙酮酸羧化途径后,肿瘤中¹³C 标记的尿嘧啶和腺嘌呤核苷酸水平降低,¹³C 和¹⁵N 标记的磷脂酰胆碱比例下降,后续大分子合成受到干扰,肿瘤的生长和增殖也明显被抑制。使用代谢流分析明确肿瘤依赖何种回补途径,可以为肿瘤进行代谢靶向治疗提供支持,PC 和 GLS 是可能的代谢治疗靶点。

四、总结和展望

稳定同位素代谢流分析已被运用于医学领域,特别是在肿瘤代谢研究中,是阐明肿瘤代谢重编程的重要工具。运用稳定同位素代谢流分析能够明确肿瘤对特殊代谢物的特异性摄取,发现肿瘤的代谢负荷作为靶向治疗可能的目标。成功的代谢流分析离不开合适的示踪剂、准确的代谢物标记测量以及合适的代谢模型分析。目前稳定同位素代谢流分析的实际应用仍面临一些问题,如示踪剂较昂贵、需要高分辨率的 MS 或 NMR 仪器、缺乏广泛可用的定量数据分析软件,以及对于亚细胞级别的代谢流分析和临床体内代谢流示踪等技术方面仍需深入研究。已有研究者运用稳定同位素示踪联合 NMR 成像或 MS 成像技术进行活体代谢流成像,以实时评估不同组织和肿瘤区域中特定同位素模式的代谢物水平^[37],而细胞器纯化技术的更新使得亚细胞代谢流分析成为可能^[38]。稳定同位素代谢流分析作为一种研究肿瘤代谢重编程的有力工具,分析不同肿瘤的代谢流特征,寻找不同肿瘤的代谢差异,为核医学开发新的肿瘤显像剂和显像技

术^[39]、寻找肿瘤标志物和靶向代谢疗法提供了基础信息,在肿瘤代谢研究中具有很大的应用潜力。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 吴倩芸、贾文芝:研究实施、论文撰写、论文修改;陈虞梅、刘建军:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Carrer A, Trefely S, Zhao S, et al. Acetyl-CoA metabolism supports multistep pancreatic tumorigenesis[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(3): 416-435. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-0567.
- [2] Liou GY, Döppler H, DelGiorno KE, et al. Mutant KRAS-induced mitochondrial oxidative stress in acinar cells upregulates EGFR signaling to drive formation of pancreatic precancerous lesions[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(10): 2325-2336. DOI:10.1016/j.celrep.2016.02.029.
- [3] Galan-Cobo A, Sithideatphaiboon P, Qu X, et al. LKB1 and KEAP1/NRF2 pathways cooperatively promote metabolic reprogramming with enhanced glutamine dependence in KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13): 3251-3267. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-3527.
- [4] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression[J]. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473. DOI:10.1126/science.aaw5473.
- [5] Bader JE, Voss K, Rathmell JC. Targeting metabolism to improve the tumor microenvironment for cancer immunotherapy[J]. *Mol Cell*, 2020, 78(6): 1019-1033. DOI:10.1016/j.molcel.2020.05.034.
- [6] Jang C, Chen L, Rabinowitz JD. Metabolomics and isotope tracing[J]. *Cell*, 2018, 173(4): 822-837. DOI:10.1016/j.cell.2018.03.055.
- [7] Antoniewicz MR. Methods and advances in metabolic flux analysis: a mini-review[J]. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2015, 42(3): 317-325. DOI:10.1007/s10295-015-1585-x.
- [8] Fernández-García J, Altea-Manzano P, Pranzini E, et al. Stable isotopes for tracing mammalian-cell metabolism *in vivo* [J]. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45(3): 185-201. DOI:10.1016/j.tibs.2019.12.002.
- [9] Saborano R, Eraslan Z, Roberts J, et al. A framework for tracer-based metabolism in mammalian cells by NMR[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2520. DOI:10.1038/s41598-018-37525-3.
- [10] Wang Y, Wondisford FE, Song C, et al. Metabolic flux analysis-linking isotope labeling and metabolic fluxes [J]. *Metabolites*, 2020, 10(11): 447. DOI:10.3390/metabo10110447.
- [11] Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 211-218. DOI:10.1016/j.tibs.2015.12.001.
- [12] Chen YJ, Mahieu NG, Huang X, et al. Lactate metabolism is associated with mammalian mitochondria[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(11): 937-943. DOI:10.1038/nchembio.2172.
- [13] Hensley CT, Faubert B, Yuan Q, et al. Metabolic heterogeneity in human lung tumors[J]. *Cell*, 2016, 164(4): 681-694. DOI:10.1016/j.cell.2015.12.034.
- [14] Faubert B, Li KY, Cai L, et al. Lactate metabolism in human lung tumors[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 358-371.e9. DOI:10.1016/j.cell.2017.09.019.
- [15] Brodsky AN, Odenwelder DC, Harcum SW. High extracellular lactate causes reductive carboxylation in breast tissue cell lines grown under normoxic conditions [J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0213419. DOI:10.1371/journal.pone.0213419.
- [16] Wang N, Jiang X, Zhang S, et al. Structural basis of human monocarboxylate transporter 1 inhibition by anti-cancer drug candidates [J]. *Cell*, 2021, 184(2): 370-383.e13. DOI:10.1016/j.cell.2020.11.043.
- [17] Schug ZT, Vande Voorde J, Gottlieb E. The metabolic fate of acetate in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11): 708-717. DOI:10.1038/nrc.2016.87.
- [18] 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. DOI:10.1016/j.ccell.2014.12.002.
- [19] Mashimo T, Pichumani K, Vemireddy V, et al. Acetate is a bioenergetic substrate for human glioblastoma and brain metastases [J]. *Cell*, 2014, 159(7): 1603-1614. DOI:10.1016/j.cell.2014.11.025.
- [20] 胡四龙,张勇平,朱蓓玲,等. ¹⁸F-FDG 联合 ¹¹C-乙酸盐 PET/CT 对肝细胞癌及残留与复发灶检测的价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32(3): 170-174. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.03.003.
Hu SL, Zhang YP, Zhu BL, et al. Combination of ¹⁸F-FDG and ¹¹C-acetate PET/CT for detection of hepatocellular carcinoma and surveillance of residual tumor and recurrence [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 32(3): 170-174. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.03.003.
- [21] 赵升,赵雷,张锐,等. ¹¹C-乙酸盐与 ¹⁸F-FDG PET/CT 联合显像在原发性肝癌诊断中的应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(9): 623-624. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.010.
Zhao S, Zhao L, Zhang R, et al. Application of ¹¹C-acetate PET/CT combined with ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in the diagnosis of primary liver cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(9): 623-624. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.010.
- [22] Comerford SA, Huang Z, Du X, et al. Acetate dependence of tumors[J]. *Cell*, 2014, 159(7): 1591-1602. DOI:10.1016/j.cell.2014.11.020.
- [23] Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11): 749. DOI:10.1038/nrc.2016.114.
- [24] Metallo CM, Gameiro PA, Bell EL, et al. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia[J]. *Nature*, 2011, 481(7381): 380-384. DOI:10.1038/nature10602.
- [25] Wang Y, Bai C, Ruan Y, et al. Coordinative metabolism of glutamine carbon and nitrogen in proliferating cancer cells under hypoxia [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 201. DOI:10.1038/s41467-018-08033-9.
- [26] Zhu L, Ploessl K, Zhou R, et al. Metabolic imaging of glutamine in cancer[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(4): 533-537. DOI:10.2967/jnumed.116.182345.
- [27] Leone RD, Zhao L, Englert JM, et al. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion [J]. *Science*, 2019, 366(6468): 1013-1021. DOI:10.1126/science.aav2588.
- [28] Commisso C, Davidson SM, Soydaner-Azeloglu RG, et al. Macropinocytosis of protein is an amino acid supply route in Ras-transformed cells[J]. *Nature*, 2013, 497(7451): 633-637. DOI:10.1038/nature12138.
- [29] Kim SM, Nguyen TT, Ravi A, et al. PTEN deficiency and AMPK activation promote nutrient scavenging and anabolism in prostate

- cancer cells[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 866-883. DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-1215.
- [30] Boroughs LK, DeBerardinis RJ. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(4): 351-359. DOI:10.1038/ncb3124.
- [31] Maher EA, Marin-Valencia I, Bachoo RM, et al. Metabolism of [^{13}C] glucose in human brain tumors *in vivo*[J]. *NMR Biomed*, 2012, 25(11): 1234-1244. DOI:10.1002/nbm.2794.
- [32] Courtney KD, Bezwada D, Mashimo T, et al. Isotope tracing of human clear cell renal cell carcinomas demonstrates suppressed glucose oxidation *in vivo*[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(5): 793-800.e2. DOI:10.1016/j.cmet.2018.07.020.
- [33] Lane AN, Tan J, Wang Y, et al. Probing the metabolic phenotype of breast cancer cells by multiple tracer stable isotope resolved metabolomics[J]. *Metab Eng*, 2017, 43(Pt B): 125-136. DOI:10.1016/j.ymben.2017.01.010.
- [34] Li M, He X, Guo W, et al. Aldolase B suppresses hepatocellular carcinogenesis by inhibiting G6PD and pentose phosphate pathways [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(7): 735-747. DOI:10.1038/s43018-020-0086-7.
- [35] Cheng T, Sudderth J, Yang C, et al. Pyruvate carboxylase is required for glutamine-independent growth of tumor cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(21): 8674-8679. DOI:10.1073/pnas.1016627108.
- [36] Sellers K, Fox MP, Bousamra M 2nd, et al. Pyruvate carboxylase is critical for non-small-cell lung cancer proliferation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 687-698. DOI:10.1172/JCI72873.
- [37] Salamanca-Cardona L, Shah H, Poot AJ, et al. *In vivo* imaging of glutamine metabolism to the oncometabolite 2-hydroxyglutarate in IDH1/2 mutant tumors[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(6): 830-841.e3. DOI:10.1016/j.cmet.2017.10.001.
- [38] Chen WW, Freinkman E, Wang T, et al. Absolute quantification of matrix metabolites reveals the dynamics of mitochondrial metabolism [J]. *Cell*, 2016, 166(5): 1324-1337.e11. DOI:10.1016/j.cell.2016.07.040.
- [39] Faubert B, DeBerardinis RJ. Analyzing tumor metabolism *in vivo* [J]. *Annu Rev Cancer Biol*, 2017, 1(1): 99-117. DOI:10.1146/annurev-cancerbio-050216-121954.

(收稿日期:2021-02-04)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论著文稿中中、英文摘要的书写要求

根据 GB 6447—86 的定义,文摘是以提供文献内容梗概为目的,不加评价和解释,简明确切地记述文献重要内容的短文。摘要应具有自明性和独立性,并拥有与一次文献同等量的主要信息。即不阅读全文就能获得必要的信息。它的详简程度取决于文献的内容,通常中文文摘以不超过 400 字为宜。应以第三人称的语气书写。不要使用“本人”、“作者”、“我们”等作为陈述的主语。

摘要的内容应包括四个要素,即目的、方法、结果、结论。(1)目的:指研究的前提和缘起,即为什么要作此项研究,可以有简单的背景材料。(2)方法:指研究所用的原理、对象、观察和实验的具体方法等。(3)结果:指研究的结果、效果、数据等,着重反映创新性的、切实可行的成果,包括本组研究中的重要数据。(4)结论:指对结果进行综合分析,逻辑推理得出的判断。有的可指出实用价值和推广价值;如有特殊例外的发现或难以解决的问题,可以提出留待今后深入探讨。英文摘要的内容与中文摘要的内容要求大体一致。

英文摘要要求做到语法正确,用词准确,与中文摘要对应,方法、结果可略详于中文摘要。必要时,作者在投稿前请英文书写水平高的人员帮助修改。英文文题后列出全部作者及其单位、科室(包括城市、邮编)的英文规范表达。

敬请广大读者、作者周知,并遵照此要求投稿。

本刊编辑部