

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.05.0405

论著

GYS1 通过激活 NF- κ B 通路促进肝细胞癌进展

王金伟,张立萍,胡石甫,黄涛,刘汉博
(天津市西青医院普外科,天津 300380)

摘要 目的:探究糖原合成酶 1(GYS1)在原发性肝细胞癌(HCC)进展中的作用。方法:基于 GEPIA 数据库分析 GYS1 在肿瘤与癌旁组织的表达差异。从天津市西青医院取 20 例 HCC 临床样本。采用 RT-PCR、Western 印迹及免疫组化验证 GYS1 基因在肿瘤与癌旁组织的表达差异。对于 HCC 细胞系,分别转染过表达 GYS1 质粒及 siRNA,采用 CCK8、EDU 以及划痕实验验证过表达或敲除 GYS1 后 HCC 细胞增殖及迁移能力变化。采用 Western 印迹实验验证过表达或敲除 GYS1 后核因子(NF)- κ B 通路的变化。结果:与癌旁组织相比,HCC 组织中 GYS1 表达显著上调($F=30.23, P<0.001$);与正常肝细胞相比,肿瘤细胞系中 GYS1 明显高表达($F=287.35, P<0.001$)。基于数据库分析表明,过表达 GYS1 的 HCC 患者预后较差($P<0.05$)。过表达 GYS1 在体外促进 HCC 细胞增殖($F=58.67, P<0.01$)及迁移($F=67.34, P<0.01$);而敲除 GYS1 则抑制 HCC 细胞增殖($F=66.32, P<0.01$)及迁移($F=79.24, P<0.01$)。RT-PCR 及 Western 印迹结果证实,过表达 GYS1 可激活 NF- κ B 通路,而敲除 GYS1 可抑制 GYS1 通路。结论:HCC 组织中 GYS1 表达量明显升高,并且过表达 GYS1,可通过激活 NF- κ B 通路促进 HCC 进展。

关键词 肝细胞癌;糖原合成酶 1;NF- κ B

中图分类号 R735.7

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)05-0405-06

GYS1 promotes hepatocellular carcinoma progression by activating the NF- κ B pathway

WANG Jinwei, ZHANG Liping, HU Shifu, HUANG Tao, LIU Hanbo

(Department of General Surgery, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China)

Abstract **Objective:** To investigate the role of glycogen synthase I (GYS1) in the process of disease progression in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** Differential expression of GYS1 in tumor and paracancerous tissues was analyzed based on GEPIA database. A total of clinical samples of primary HCC were obtained from Xiqing Hospital in Tianjin. RT-PCR, Western blotting and immunohistochemistry were used to verify the expression difference of GYS1 gene in tumor and paracancer tissues. For HCC lines, overexpression of GYS1 plasmid and siRNA were transfected, and CCK8, EDU and scratch assay were used to verify the changes in the proliferation and migration ability of HCC after overexpression or knockdown of GYS1. Western blotting was used to verify the changes of nuclear factor (NF)- κ B pathway after overexpression or knockdown of GYS1. **Results:** Compared with paraneoplastic tissues, GYS1 expression was significantly upregulated in HCC tissues ($F=30.23, P<0.001$). Compared with normal hepatocytes, GYS1 was significantly overexpressed in tumor cell lines ($F=287.35, P<0.001$). Database-based analysis showed that patients with hepatocellular carcinoma overexpressing GYS1 had a poorer prognosis ($P<0.05$). Overexpression of GYS1 promoted the proliferation ($F=58.67, P<0.01$) and migration ($F=67.34, P<0.01$) of HCC cells *in vitro*, whereas knockdown of GYS1 inhibited the proliferation ($F=66.32, P<0.01$) and migration ($F=79.24, P<0.01$) of HCC cells. RT-PCR and Western blotting results confirmed that overexpression of GYS1 activated the NF- κ B pathway, whereas knockdown of GYS1 inhibited the NF- κ B pathway. **Conclusion:** The expression of GYS1 in HCC tissues is significantly increased, and overexpression of GYS1 can promote the malignant progression of HCC by activating the NF- κ B pathway.

Key words hepatocellular carcinoma; glycogen synthase I; NF- κ B

肝细胞癌(HCC)在全球最常见的恶性肿瘤中排名第 5,也是肿瘤相关死亡的第二大原因^[1]。据估计,2020 年全球约确诊 HCC 905 700 例,其中 830 200 例死亡。研究发现,多种肿瘤的发生、发展与代谢失调相关^[2]。糖原的合成和分解涉及多种酶和调节蛋白。在肝组织中,糖原合成酶 1(glycogen synthase I, GYS1)是糖原合成最后一步中最重要的限速酶^[3]。其

表达量与胶质母细胞瘤、乳腺癌和结肠癌细胞系中的糖原积累呈正相关^[4]。然而,GYS1 在 HCC 中的作用尚不清楚。既往研究报道,GYS1 通过激活核因子(NF)- κ B 家族,调节多种细胞转录过程^[5]。NF- κ B 通路在许多肿瘤类型中与药物敏感性相关^[6-7],包括 HCC 的仑伐替尼耐药性^[8-9],因此是一个有吸引力的治疗靶点。本研究重点关注 GYS1 在 HCC 进展中的代谢改变,探讨其作为 HCC 潜在治疗靶点的可行性。

1 对象与方法

1.1 临床样本 获取研究对象为天津市西青医院

作者简介 王金伟(1983-),男,主治医师,学士,研究方向:肝胆外科疾病;通信作者:刘汉博,E-mail:lhb1236541@163.com。

行肝切除术的 HCC 患者,术前未接受过放疗或化疗,共获得 20 例原发性 HCC 标本及其相应的非肿瘤组织。将所有组织用石蜡包埋、切片并收集患者完整的临床和病理资料。本研究由医院医学伦理学研究所医学伦理学专业委员会批准(YC-BY-LC-2023-0032)。所有患者均知情同意。

1.2 数据库分析 本研究采用 GEPIA 数据库[GEPIA 2(cancer-pku.cn)]分析 GYS1 在肿瘤组织及癌旁组织的表达差异。以 GYS1 表达量的中位值作为标准,将 HCC 患者划分为高、低表达组,每组 182 例,分析两组预后的差异。

1.3 细胞培养 人 HCC 细胞系 huh7、97h、LM3、HepG2 以及永生化的人肝细胞系 THLE-2 均购自中国科学院细胞库,常规培养于含 10%胎牛血清的 DMEM 中。所有细胞都保存在 37℃、5%二氧化碳的加湿培养箱中。

1.4 蛋白质印迹分析 提取癌组织、癌旁组织及 HCC 细胞系中的蛋白,检测蛋白浓度。制备电泳上样样品。经 10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后,转移至聚偏二氟乙烯膜上。用 5%的脱脂牛奶在室温下封闭 1.5 h。与一抗(1:1 000)4℃孵育过夜。洗膜后室温孵育二抗(1:5 000)1.5 h。最后用超敏化学发光试剂对条带避光显影。内参为 β -actin,实验重复 3 次,采用 Image J 软件分析灰度值。本研究使用的抗体是 GYS1、NF- κ B、p-NF- κ B(p-p65)(均为 1:1 000,Cell Signaling Technology)。

1.5 免疫组化 染色组织切片经脱蜡、水化,在微波炉内加热 15 min 进行抗原修复,用 3%的 H_2O_2 去除内源性过氧化物酶,用山羊血清封闭。与一抗(1:200)4℃孵育过夜。然后滴加二抗(1:200),磷酸盐缓冲液清洗 3 次,滴入二氨基联苯胺显色剂,苏木精染色、脱水、透明、封片。在光学显微镜下观察组织切片。根据阳性染色面积比例和染色强度进行评分。

1.6 RT-PCR RNA 提取及实时定量 用 TRIzol 试剂(北京索莱宝)提取和纯化新鲜组织和细胞系的总 RNA。用标准的逆转录酶试剂盒(Vazyme Biotech,南京)将该基因反转录成 cDNA。随后进行 SYBR Green 荧光定量聚合酶链式反应。具体反应条件如下:预变性:95℃ 300 s;变性:95℃ 20 s;退火:55℃ 20 s;延伸:72℃ 20 s;持续 40 个循环。将基因表达水平归一化为 β -actin 基因表达。GYS1 引物序列如下:Forward:5' GCGCTCACGTCTTCACTACTG-3';Reverse:5'TCCAGATGCCCATAAAAATGGC-3'。

1.7 GYS1 过表达和敲低细胞的构建 将 GYS1 全

长 cDNA 克隆到载体 pENTER 中。质粒使用 Lipofectamine™2000(Invitrogen,USA)试剂转染到 HCC 细胞系中。靶向 GYS1、p65 的小干扰 RNA(siRNA)购自上海吉玛基因医药股份有限公司(中国上海)。转染实验采用 Lipofectamine™2000(Invitrogen,USA)进行。siRNA 序列列为 siGYS1-1:5'-GGAAACC-CUCAAAGGCCAA-3'。采用 RT-PCR 及 Western 印迹验证过表达效率及敲降效率。

1.8 EdU 检测 使用 EdU 检测试剂盒(Elabscience,中国),按照说明书用 EdU 预培养细胞 2 h。PBS 洗涤 3 次,4%多聚甲醛固定,0.1%Triton X-100 在室温下渗透 10 min。加入 Click 液孵育 20 min。PBS 洗涤 3 次后,采用 DAPI 溶液对细胞核染色。采用荧光显微镜采集图像。

1.9 细胞划痕实验 细胞预先在 6 孔培养皿中播种。干预后,用黄色移液管尖端刮细胞,在无血清培养基中培养 48 h。在 0、24、48 h 对培养物进行监测和拍照。使用 Image J 7.0 软件(National Institutes of Health,USA)测量创面两侧边缘之间的距离。

1.10 统计学处理 符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用 Student *t* 检验,两组以上的比较采用单因素方差分析(One way-ANOVA),生存分析采用 Kaplan-Meier 法。采用 GraphPad Prism 进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线情况 20 例患者的基线指标见表 1。

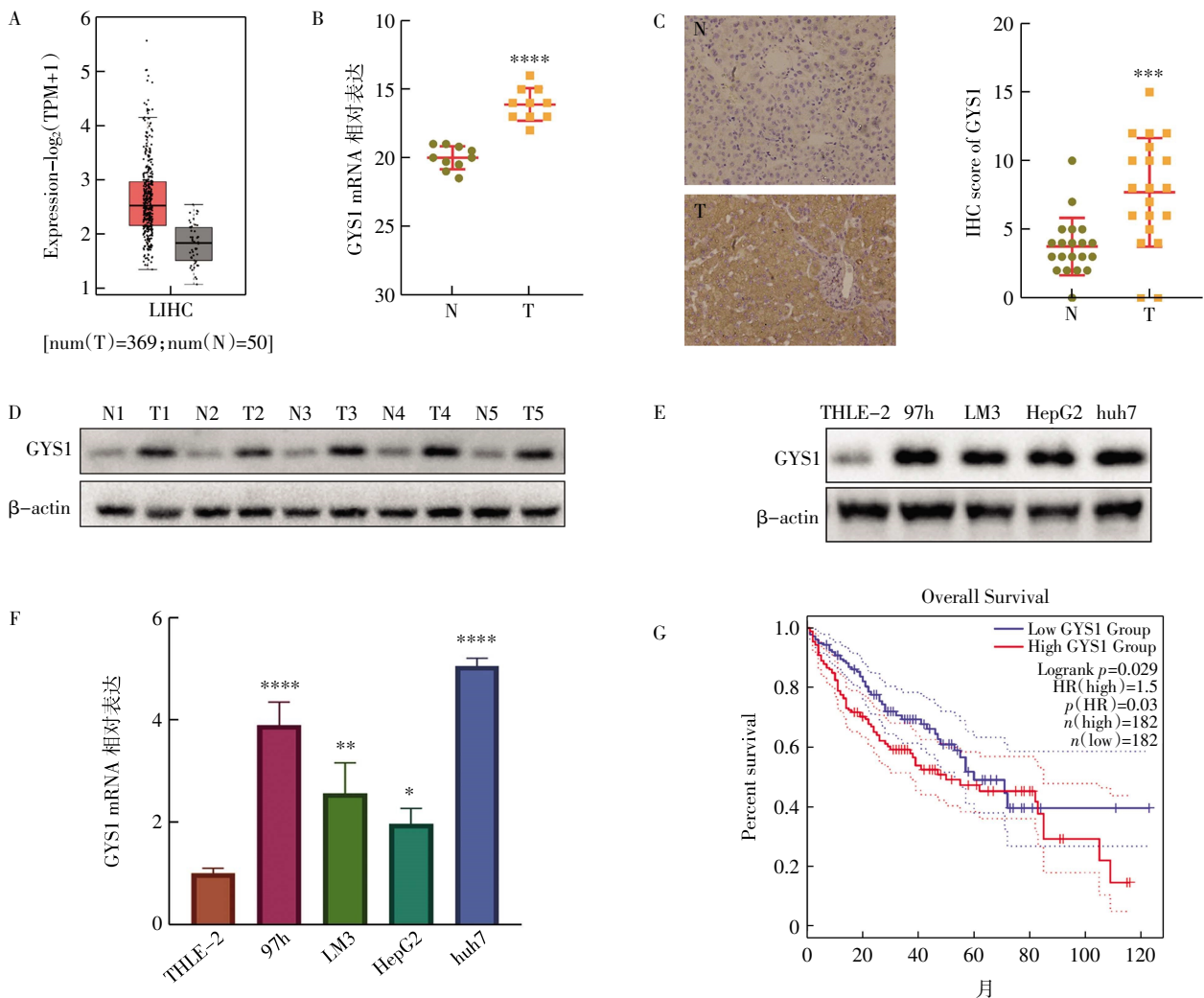
表 1 患者临床基线指标

Tab.1 Clinical baseline indicators of patients

临床特征	n(%)
性别	
男性	12(60)
女性	8(40)
年龄(岁)	
<60	7(35)
≥60	13(75)
肝硬化病史	
有	11(55)
无	9(45)
TNM 分期	
I	1(5)
II	6(30)
III	13(65)
IV	0
局部淋巴结转移	
N0	14(70)
N1	6(30)
BCLC 分期	
0	1(5)
A	3(15)
B	8(40)
C	8(40)
D	0
远处转移	
否	18(90)
是	2(10)

2.2 HCC 组织中 GYS1 表达显著上调 基于数据库的分析发现,GYS1 mRNA 表达量在 HCC 肿瘤组织明显上调(图 1A, $P<0.05$)。该结果在 HCC 样本中得到验证($F=263.5$, $P<0.01$,图 1B)。此外,20 对 HCC 组织和匹配的非癌性肝组织的免疫组化检测显示,与相应的非癌性肝组织相比,GYS1 在 HCC 组织中显著上调($F=30.23$, $P<0.001$,图 1C)。Western 印迹结果显示,

GYS1 在 HCC 组织中明显高表达($F=40.35$, $P<0.05$,图 1D)。此外,与正常肝细胞相比,肿瘤细胞 GYS1 蛋白明显高表达($F=38.23$, $P<0.01$,图 1E)。同时,RT-PCR 结果证实,与正常肝细胞相比,GYS1 mRNA 在肿瘤细胞高表达($F=287.35$, $P<0.001$,图 1F)。在癌症基因组图谱数据库中,肝细胞癌患者 GYS1 过表达与较差的总生存期(OS)显著相关($P<0.05$),见图 1G。



注:A:基于 GEPIA 数据库探索 GYS1 在 HCC 与癌旁组织的表达差异;B:检测 GYS1 mRNA 在 HCC 与癌旁组织中的表达差异;C:免疫组织化学法检测 GYS1 在癌与癌旁组织的表达差异,每个样本的评分显示在右侧;D:用免疫印迹法检测 5 对新鲜 HCC 组织样本中 GYS1 蛋白的表达;E:用免疫印迹法检测 HCC 细胞系与正常肝脏细胞系中 GYS1 蛋白的表达差异;F:RT-PCR 检测 HCC 细胞系与正常肝脏细胞系中 GYS1 mRNA 的表达差异;G:在 TCGA 队列中确定 GYS1 表达与总生存率的相关性;与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$

图 1 HCC 组织中 GYS1 表达显著上调并且与预后不良相关

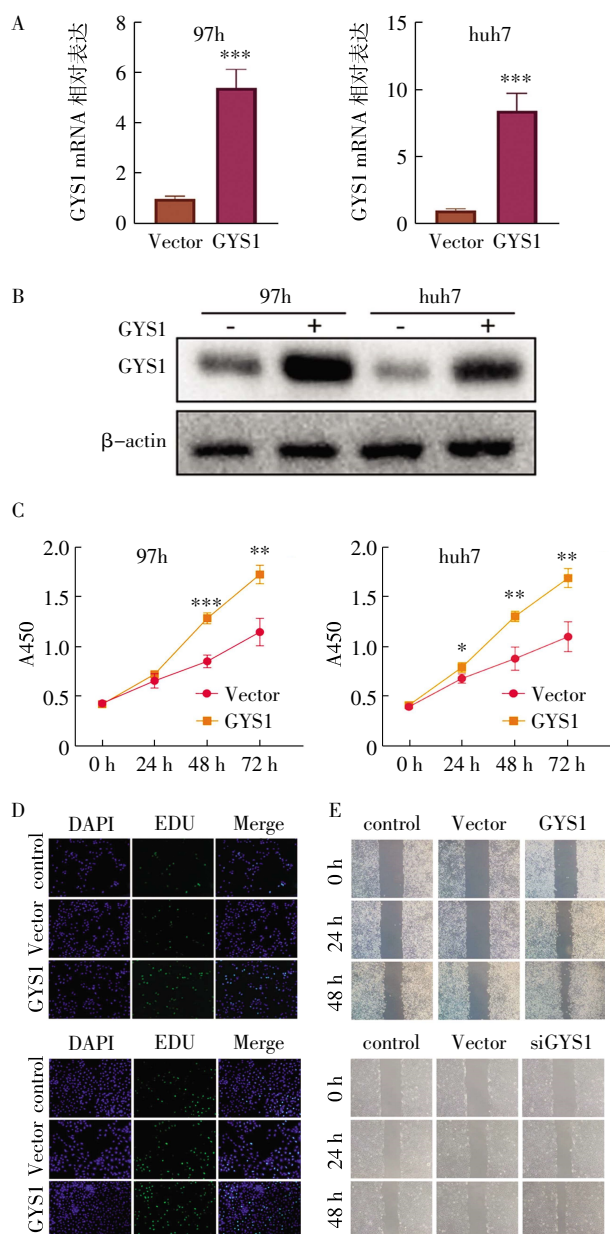
Fig.1 Significantly upregulated expression of GYS1 in HCC tissue and associated with poor prognosis

2.3 过表达 GYS1 在体外促进 HCC 细胞增殖及迁移 RT-PCR 及 Western 印迹结果证实,转染过表达质粒后 GYS1 表达量明显上调($t=23.57$, 33.56 ,均 $P<0.01$)(图 2A、2B)。EdU 染色、CCK8 实验显示,与对照组相比,GYS1 的过表达增强了细胞增殖能力

($F=58.67$, 44.32 ,均 $P<0.01$)(图 2C、2D)。划痕实验表明,过表达 GYS1 明显增强肿瘤细胞的迁移能力($F=67.34$, $P<0.01$)(图 2E)。

2.4 敲降 GYS1 在体外抑制 HCC 细胞增殖及迁移 RT-PCR 结果显示,siRNA1 敲降效率最高,因此选

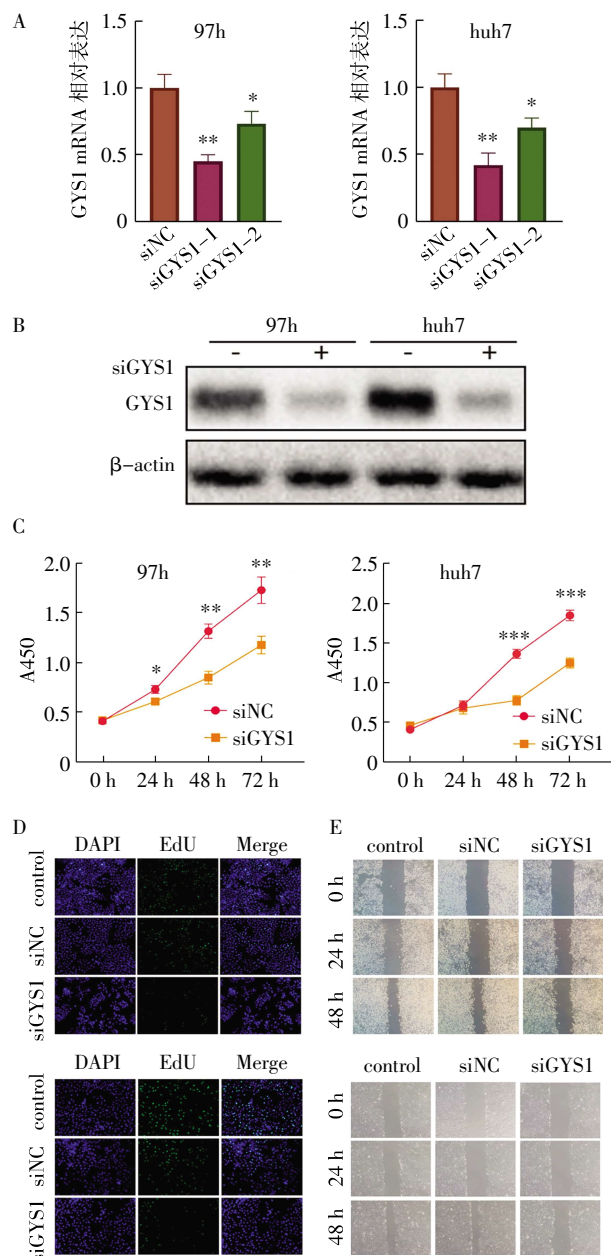
择该序列做进一步研究($F=234.35, P<0.05$, 图3A)。Western 印迹进一步证实了 siRNA1 的敲降效果($F=58.34, P<0.05$, 图3B)。EdU 染色、CCK8 实验显示, 与对照组相比, GYS1 的敲降抑制了细胞增殖能力($F=66.32, P<0.01$, 图3C; $F=75.23, P<0.01$, 图3D)。划痕实验表明, 敲降 GYS1 明显抑制肿瘤细胞的迁移能力($F=79.24, P<0.01$, 图3E)。



注: A: RT-PCR 检测 GYS1 过表达效率; B: 免疫印迹法检测 GYS1 过表达效率; C: CCK8 法检测过表达 GYS1 对细胞增殖的影响; D: EdU 法检测过表达 GYS1 对细胞增殖的影响; E: 划痕实验验证过表达 GYS1 对细胞迁移的影响; 与对照组相比, $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$

图2 过表达 GYS1 在体外促进 HCC 细胞增殖及迁移

Fig.2 Overexpression of GYS1 promoted the proliferation and migration of HCC cells *in vitro*

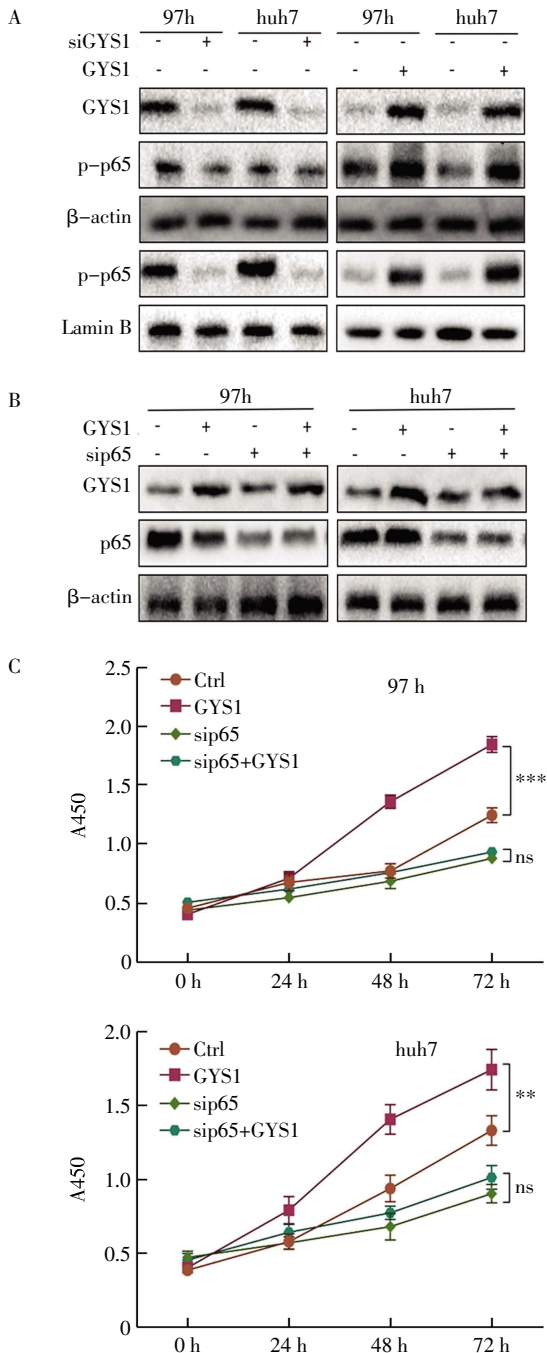


注: A: 采用 RT-PCR 验证 GYS1 敲降效率; B: 采用免疫印迹法检测 GYS1 敲降效率; C: 采用 CCK8 方法验证敲降 GYS1 对细胞增殖的影响; D: 采用 EdU 方法验证敲降 GYS1 对细胞增殖的影响; E: 采用划痕实验验证敲降 GYS1 对细胞迁移的影响; 与对照组相比, $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$

图3 敲降 GYS1 在体外抑制 HCC 细胞增殖及迁移

Fig.3 Knockdown GYS1 inhibited the proliferation and migration of HCC cells *in vitro*

2.5 GYS1 促进 p65 磷酸化和核积累 GYS1 过表达可观察到 p-p65 核积累增加, 而 GYS1 敲低可减少 p-p65 核比例($F=65.23, P<0.01$, 图4A)。通过转染 siRNA 敲降 p65, Western 印迹结果证实敲降成功($F=82.55, P<0.01$, 图4B)。CCK8 检测显示, 在敲降 p65 后, 过表达 GYS1 对细胞增殖的促进作用降低($F=79.71, 84.25$, 均 $P<0.01$, 图4C)。



注:A:Western 印迹显示 p-p65 在细胞质和细胞核中表达,胞质内参照 β -Actin,细胞核内参照 Lamin B;B:在拯救实验中转染 p65 siRNA 后,用 Western 印迹检测 p65 和 p-p65 的表达;C:采用 CCK8 评价细胞活力;与对照组相比,** $P<0.01$,*** $P<0.001$

图 4 GYS1 激活 NF- κ B 信号通路

Fig.4 GYS1 activated the NF- κ B signaling pathway

3 讨论

肝脏作为糖原沉积的主要器官,在癌变过程中表现出异常的糖原含量^[10]。肝糖原的调节不同于其他组织,其机制尚不清楚^[11]。本文报道了肝癌组织中 GYS1 含量显著升高,并与患者不良预后相关。

既往有研究报道,GYS1 可通过激活 NF- κ B 通

路,进而促进肿瘤迁移、侵袭及耐药^[12]。此外,NF- κ B 信号通路的活化还能调节炎症因子的产生,促进肿瘤微环境的形成,从而介导 HCC 产生耐药^[14]。NF- κ B 在细胞内最丰富的形式是 p65-p50 异二聚体复合体,其可调节免疫、炎症和细胞凋亡^[16]。GYS1 和 p65 之间的间接修饰是由泛素羧基延伸蛋白 80 (UBCEP80)基因编码的多功能蛋白介导的^[13]。UB-CEP80 的 N-末端区域编码单一泛素,而 C-末端区域编码羧基延伸蛋白,最终成为成熟的 40S 核糖体亚基的一部分^[14]。另外,核糖体蛋白 RPS3 通过选择性地将 p65 招募到某些启动子来干预 NF- κ B 介导的转录,进一步验证了核糖体蛋白在致癌途径调控中的重要性^[15]。

因此,笔者分离了细胞质和核蛋白,以确定在 HCC 中 p65 是否被 GYS1 重新定位。P65 是 GYS1 的下游靶点。抑制 P65 表达可部分逆转过表达 GYS1 所促进的细胞生长。GYS1 与细胞质中的 P65 相互作用。GYS1 过表达可以激活 NF- κ B 通路,促进 P65 磷酸化并进入细胞核。P65 介导的转录激活,促进下游细胞增殖相关基因表达。据报道,P65 通过促进肿瘤细胞的葡萄糖摄取和糖酵解而成为葡萄糖代谢的关键调节因子^[16]。此外,P65 还能转录调控其他参与糖原合成的基因,如 *PYGL*、*GBE1*、*G6PC* 和 *GSK3 β* ^[8]。本研究表明,抑制 NF- κ B 通路可以有效抑制 HCC 细胞的增殖和侵袭能力,表明该通路可能成为治疗 HCC 的重要靶点。

代谢重新编程与肿瘤的进展有关,甚至可以使肿瘤对化疗敏感^[17]。在肿瘤细胞代谢水平发生改变后,其对化疗或放疗的抵抗力也发生了相应变化。与此一致的是,在骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病中,GYS1 的过度表达与不良预后和对阿扎替丁的不良反应有关^[10]。在肾脏透明细胞癌中,沉默 GYS1 可促进舒尼替尼的治疗效果,突出了靶向 GYS1 的治疗潜力^[12]。

本研究的一个局限性是没有足够的直接证据来证明糖原蓄积和 HCC 进展的关系,没有确定糖原是否被用作肿瘤生长的能量来源。但本研究证实了 GYS1 升高在 HCC 中的意义,发现了 GYS1 在调节 HCC 进展中的重要性。这些数据补充了目前对 HCC 基因型和表型的理解,并揭示了 HCC 患者潜在的药物靶点。

参考文献:

[1] FERLAY J,SOERJOMATARAM I,DIKSHIT R,et al. Cancer inci-

(下转第 421 页)

- [29] YANG J, WANG R, CHENG X, et al. The vascular dilatation induced by Hydroxysafflower yellow A (HSYA) on rat mesenteric artery through TRPV4-dependent calcium influx in endothelial cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 256: 112790.
- [30] ZHAO Y, SHAO C, ZHOU H, et al. Salvianolic acid B inhibits atherosclerosis and TNF- α -induced inflammation by regulating NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155002.
- [31] 庞彬彬, 陈震, 邢怡桥. 芍药苷调节 RhoA/ROCK 信号通路对实验性自身免疫性葡萄膜炎小鼠 Th17/Treg 免疫平衡的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(4): 506-512.
- [32] 张育贵, 张淑娟, 边甜甜, 等. 芍药苷药理作用研究新进展[J]. *中草药*, 2019, 50(15): 3735-3740.
- [33] 李青泉, 万建波, 赵璐. 洋川芎内酯类化合物药理活性研究进展[J]. *针灸和草药(英文)*, 2023, 3(3): 180-188.

(2024-03-13 收稿)

(上接第 409 页)

- dence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- [2] WANG G, LI J, BOJMAR L, et al. Tumour extracellular vesicles and particles induce liver metabolic dysfunction[J]. *Nature*, 2023, 618(7964): 374-382.
- [3] BIAN X L, CHEN H Z, YANG P B, et al. Nur77 suppresses hepatocellular carcinoma via switching glucose metabolism toward gluconeogenesis through attenuating phosphoenolpyruvate carboxykinase-1 α phosphorylation[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14420.
- [4] ROACH P J, DEPAOLI-ROACH A A, HURLEY T D, et al. Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes[J]. *Biochem J*, 2012, 441(3): 763-787.
- [5] BARENS P J, KAEIN M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(15): 1066-1071.
- [6] KUO W Y, HWU L, WU C Y, et al. STAT3/NF- κ B-regulated lentiviral TK/GCV suicide gene therapy for cisplatin-resistant triple-negative breast cancer[J]. *Theranostics*, 2017, 7(3): 647-663.
- [7] YU C, CHEN S, GUO Y, et al. Oncogenic TRIM31 confers gemcitabine resistance in pancreatic cancer via activating the NF- κ B signaling pathway[J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3224-3236.
- [8] YAO F, DENG Y, ZHAO Y, et al. A targetable LIFR-NF- κ B-LCN2 axis controls liver tumorigenesis and vulnerability to ferroptosis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7333.
- [9] LIU J, WU Z, HAN D, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor inhibits liver cancer through small ubiquitin-related modifier (SUMO)ylation-related suppression of NF- κ B/snail signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Hepatol*
- gy*, 2020, 71(4): 1262-1278.
- [10] ROUSSET M, ZWEIBAUM A, FOGH J. Presence of glycogen and growth-related variations in 58 cultured human tumor cell lines of various tissue origins[J]. *Cancer Res*, 1981, 41(3): 1165-1170.
- [11] LEA M A, MURPHY P, MORRIS H P. Glycogen metabolism in regenerating liver and liver neoplasms[J]. *Cancer Res*, 1972, 32(1): 61-66.
- [12] CHEN S L, HUANG Q S, HUANG Y H, et al. GYS1 induces glycogen accumulation and promotes tumor progression via the NF- κ B pathway in clear cell renal carcinoma[J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 9186-9199.
- [13] HUANG Q, LI J, XING J, et al. CD147 promotes reprogramming of glucose metabolism and cell proliferation in HCC cells by inhibiting the p53-dependent signaling pathway[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4): 859-866.
- [14] CHAO T, ZHOU X, CAO B, et al. Pleckstrin homology domain-containing protein PHLDB3 supports cancer growth via a negative feedback loop involving p53[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13755.
- [15] WAN F, ANDERSON D E, BARNITZ R A, et al. Ribosomal protein S3: a KH domain subunit in NF- κ B complexes that mediates selective gene regulation[J]. *Cell*, 2007, 131(5): 927-939.
- [16] JIANG P, DU W, WANG X, et al. p53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(3): 310-316.
- [17] MORANDY A, INDRACCOLO S. Linking metabolic reprogramming to therapy resistance in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(1): 1-6.

(2024-03-19 收稿)