

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003210

环状 RNA 在肿瘤代谢中的研究进展

喻程鹏, 宋 嘉, 黄文杰

(华中科技大学同济医院肝脏外科, 武汉 430000)

【摘要】由基因组不稳定引起的肿瘤代谢重编程被认为是肿瘤的一个独特标志, 为癌细胞快速生长和增殖提供了必要的能量来源。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类具有闭合环状结构的非编码 RNA, 可以通过与其他 RNA 或蛋白质相互作用来影响蛋白水平发挥功能。越来越多的研究表明环状 RNA 参与肿瘤代谢重编程的调控, 却很少关于环状 RNA 在肿瘤代谢中作用的综述。本文将系统阐述环状 RNA 与肿瘤代谢的关系, 为临床癌症的诊断和治疗提供更好的理论依据。

【关键词】环状 RNA; 肿瘤代谢; 糖代谢; 脂代谢; 氨基酸代谢

【中图分类号】R730.231

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-08-09

Research progress of circular RNA in cancer metabolism

Yu Chengpeng, Song Jia, Huang Wenjie

(Hepatic Surgery Center, Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology)

【Abstract】Cancer metabolic reprogramming caused by genomic instability is considered to be a unique marker of tumor, providing a necessary energy source for the rapid growth and proliferation of cancer cells. Circular RNAs are a class of noncoding RNAs with a closed circular structure. They can function by interacting with other RNAs or proteins to affect the protein level. Recently, increasing studies have shown that circular RNAs are involved in the regulation of cancer metabolic reprogramming. However, there are few reviews on the role of circular RNAs in cancer metabolism. Therefore, in this paper, we will systematically elaborate the relationship between circular RNA and cancer metabolism, providing a better theoretical basis for the diagnosis and treatment of clinical cancer.

【Key words】circular RNA; cancer metabolism; glycometabolism; lipid metabolism; amino acid metabolism

由基因组不稳定引起的肿瘤代谢重编程被认为是肿瘤的一个独特标志^[1]。代谢紊乱在肿瘤发生发展中广泛存在, 为癌细胞快速生长和增殖提供了必要的能量来源^[2]。与正常组织相比, 肿瘤中的糖代谢、脂代谢和氨基酸代谢均发生巨大的变化^[2]。公认的肿瘤代谢变化包括对葡萄糖和氨基酸摄取失调、对氮的需求增加、使用多种机会模式获取养分、代谢产物驱动基因调控的改变、与肿瘤微环境的代谢性互作、利用糖酵解/三羧酸循环中间产物进行生物合成和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸生产^[2]。研究肿瘤代谢异常的机制对开发有效的癌症治疗策略具有重要意义。

蛋白质和非编码核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 共同参与肿瘤代谢重编程的调控^[3]。非编码 RNA 作为一种新兴的调控分子已被证实可以调控肿瘤代谢^[4]。例如环状 RNA

核受体相互作用蛋白 1 (circular RNA nuclear receptor interacting protein 1, circNRI1) 可以促进胃癌细胞葡萄糖摄取和乳酸生成^[5]。环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类具有闭合环状结构的非编码 RNA, 没有 3' 端的多聚 A 尾和 5' 端的帽状结构^[6]。这种特殊的结构使得环状 RNA 可以避免核酸外切酶降解, 其半衰期比其亲本 mRNA 长得多^[6]。同时越来越多的研究发现了环状 RNA 的调控功能。它们可以通过与其他 RNA 或蛋白相互作用来影响蛋白水平, 一些环状 RNA 甚至可以被翻译成多肽^[7]。由于这些特殊性质, 许多研究都集中在环状 RNA 作为一种有前景的生物标志物在疾病中的潜在作用。越来越多的研究表明环状 RNA 参与肿瘤代谢重编程的调控, 却很少关于环状 RNA 在肿瘤代谢中作用的综述。本文将从环状 RNA 在肿瘤糖代谢、脂代谢和氨基酸代谢中的作用 3 个方面深入阐述环状 RNA 与肿瘤代谢的关系, 为临床癌症的诊断和治疗提供更好的理论依据。

1 环状 RNA 简介

环状 RNA 是一种单链环状 RNA, 主要由前体 mRNA 通过外显子的后剪接形成。1976 年 Sanger 等首次用电子显微

作者介绍: 喻程鹏, Email: yucp0325@163.com,

研究方向: 肿瘤发生机制。

通信作者: 黄文杰, Email: huangwenjie@tjh.tjmu.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 82173313、82103608)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230427.1722.026.html>

(2023-04-28)

镜在仙台病毒里面发现环状 RNA^[8]。随后几十年,环状 RNA 一直被认为是 DNA 转录剪切错误的副产物而未引起研究人员广泛注意^[9]。随着近十年二代测序和生物信息学的发展,环状 RNA 被研究者重新认识。研究者发现环状 RNA 在生物中广泛表达并且发挥多重作用^[8]。此外,环状 RNA 表现为细胞和组织特异性,这意味着环状 RNA 的表达受特定细胞环境的影响^[8]。环状 RNA 通过多种机制发挥功能。首先,环状 RNA 可以作为微小 RNA (microRNA, miRNA) 海绵体和通过竞争 miRNA 结合位点来调节 miRNA 的活性影响其靶蛋白的表达^[8]。例如环状 RNA 小脑变性相关 1 反义 RNA (circular RNA cerebellar degeneration related 1 antisense RNA, circCDR1as) 能够吸附微小 RNA-7 (microRNA-7, miR-7) 调控同源框 B13 (homeobox B13, HOXB13) 的表达^[8]。其次,一些环状 RNA 可以与转录因子相互作用调节转录靶向基因。例如,环状 RNA 锚蛋白重复结构域 52 (circular RNA ankyrin repeat domain 52, circANKRD52) 能与聚合酶 II (polymerase II, Pol II) 延伸复合物结合,导致延伸 Pol II 在转录位点积累,促进锚蛋白重复结构域 52 (ankyrin repeat domain 52, ANKRD52) 转录。再次,环状 RNA 可以结合靶蛋白影响其衰减或积累。例如环状 RNA 叉头盒 O3 (circular RNA forkhead box O3, circFoxo3) 可以促进单核细胞至巨噬细胞分化相关 2 (monocyte to macrophage differentiation-associated 2, MDM2) 和肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, p53) 结合,诱导 p53 泛素化使其降解^[8]。

2 环状 RNA 在肿瘤糖代谢紊乱中的作用

20 世纪 50 年代,德国科学家奥托·瓦伯格发现肿瘤细胞即使在有氧环境下依然通过糖酵解而不是氧化磷酸化产生能量,这种现象被后人称为 Warburg 效应^[10]。随后的研究发现肿瘤细胞倾向于糖酵解获取能量更有利于肿瘤细胞生存和生长。第一,肿瘤细胞使用糖酵解来获取能量可以减少来自线粒体的氧化应激压力。第二,糖酵解产生的乳糖堆积可以使肿瘤免疫逃逸^[11]。而相关的蛋白转运蛋白、酶、转录因子以及信号通路的紊乱是造成糖酵解成为肿瘤细胞主要获能方式的重要原因。

2.1 环状 RNA 通过调控转运蛋白进而调控肿瘤糖代谢

葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 是一种调节细胞葡萄糖代谢的膜蛋白^[12]。在正常生理条件下,葡萄糖转运蛋白通过将葡萄糖从毛细血管快速转运到细胞,促进被动葡萄糖转运^[13]。在已鉴定的 14 个 GLUT 亚型中, GLUT1、GLUT3 和 GLUT4 在恶性肿瘤细胞中表达上调,提示它们加速了恶性肿瘤中的葡萄糖转运以提供肿瘤更多的能量^[14]。而环状 RNA 被证实参与葡萄糖转运蛋白的表达调控^[15]。在口腔鳞状细胞癌中,环状 RNA-100290 (circular RNA-100290, circ100290) 通过吸附微小 RNA-378a (microRNA-378a, miR-378a) 上调 GLUT1 的表达促进糖酵解进而促进口腔鳞状细胞癌细胞增殖侵袭^[16]。在非小细胞肺癌中,环状

RNA 肌球蛋白轻链激酶 (circular RNA myosin light chain kinase, circMYLK) 吸附微小 RNA-195-5p (microRNA-195-5p, miR-195-5p) 上调 GLUT3 的表达促进糖酵解进而促进非小细胞肺癌细胞增殖侵袭^[15]。

2.2 环状 RNA 通过调控糖酵解相关限速酶进而调控糖代谢

糖酵解是将葡萄糖催化成丙酮酸的一系列酶促反应的过程^[17]。其中有 3 个限速酶,分别为己糖激酶 (hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK)^[18]。HK 是糖酵解的第一步限速酶,是将葡萄糖转换成 6-磷酸葡萄糖的代谢酶^[19]。己糖激酶分 2 个亚型,分别为 HK1 和 HK2^[20]。在口腔鳞状细胞癌中,环状 RNA 浆细胞瘤变体 1 (circular RNA plasmacytoma variant 1, circPVT1) 通过吸附微小 RNA-378a (microRNA-378a, miR-378a) 上调 HK2 的表达促进糖酵解进而促进口腔鳞状细胞癌细胞增殖侵袭^[21]。在乳腺癌中,环状 RNA 无名指蛋白 20 (circular RNA ring finger protein 20, circRNF20) 通过微小 RNA-478a (microRNA-478a, miR-478a)/缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 subunit alpha, HIF-1 α) 轴上调 HK2 的表达促进糖酵解进而促进乳腺癌发生^[22]。而 PK 是糖酵解最后一步限速酶^[23],是将磷酸丙酮酸催化形成丙酮酸的代谢酶。PK 有 4 个亚型: PKM、PKK、PKL 和 PKR^[24]。PKM2 是在肿瘤细胞中最常见的 PK 亚型^[24]。在肝癌中,环状 RNA 蛋氨酸腺苷转移酶 2B (circular RNA methionine adenosyltransferase 2B, circMAT2B) 通过吸附微小 RNA-338-3p (microRNA-338-3p, miR-338-3p) 上调 PKM2 促进糖酵解进而促进肝癌增殖侵袭^[25]。

2.3 环状 RNA 通过调控糖酵解相关信号通路进而调控肿瘤糖代谢

许多信号通路参与糖酵解的调控^[26]。例如,缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 信号通路、V-Myc 禽骨髓细胞瘤病毒癌基因同源性 (V-Myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog, c-myc) 信号通路、无翼集成 (wingless integrated, Wnt)/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路和磷脂酰肌醇-3-激酶-丝氨酸/苏氨酸激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase-Akt serine/threonine kinase 1, PI3K-Akt) 信号通路等^[27]。HIF 是一种由癌细胞产生的核转录因子,有 2 个亚型: HIF-1 和 HIF-2^[28]。HIF-1 有 2 个亚基: HIF-1 α 和 HIF-1 β 。HIF-1 α 存在于几乎所有的细胞中,表达受氧状态调控。在缺氧条件下, HIF 被激活进入核内转录调控下游基因的表达,例如促进葡萄糖转运蛋白和糖酵解相关激酶的表达^[28]。在胃癌中,环状 RNA 核受体相互作用蛋白 1 (circular RNA nuclear receptor interacting protein 1, circNRIP1) 被报道能够通过吸附微小 RNA-138-5p (microRNA-138-5p, miR-138-5p) 进而调控 HIF-1 α 介导的糖代谢^[29]。Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,可被 PI3K 招募和激活。活化的 Akt 磷酸化结节性硬化症复合物-2 (TSC complex subunit 2, TSC-2) 并抑制其表达,避免其激活脑内富集的 Ras 同源物 (Ras homolog, mTORC1 binding, RHEB)。从而三磷酸腺苷 (guanosine triphosphate, GTP) 可以结合并激活哺乳动物雷帕霉素

靶蛋白 1 (mammalian target of rapamycin C1, mTORC1), 进而激活真核翻译起始因子 4 (eukaryotic translation initiation factor 4, eIF4) 复合体, 刺激下游基因的表达。例如, 促进葡萄糖转运蛋白和糖酵解相关激酶的表达。在肺癌中, 环 RNA 同源结构域相互作用蛋白激酶 3 (circular RNA homeodomain interacting protein kinase 3, circHIPK3) 被报道能够吸附微小 RNA-381-3p (microRNA-381-3p, miR-381-3p) 调控 Akt/mTOR 信号通路进而促进肺癌细胞的糖酵解、增殖和侵袭^[30]。

3 环状 RNA 在肿瘤脂代谢紊乱中的作用

加速的脂类合成是肿瘤细胞另一个代谢标志, 主要表现为脂类合成增加、脂肪酸合成增加和分解减少^[31]。而肿瘤细胞脂质加速合成的原因是肿瘤细胞需要大量脂肪酸合成细胞膜和能量进行增殖。与此相反的是肿瘤患者自身的脂类合成减少, 同时进行脂肪动员和分解^[32]。此外还存在不同程度的外源性脂类利用障碍, 也就是临床上晚期肿瘤患者的恶病质^[31]。在恶病质晚期肿瘤患者中, 环状 RNA 蛋白酪氨酸激酶 2 (circular RNA protein tyrosine kinase 2, circPKT2) 被报道能够吸附微小 RNA-182-5p (microRNA-182-5p, miR-182-5p) 进而上调伴随锌指蛋白 1 (juxtaposed with another zinc finger protein 1, JAZF1) 表达导致肿瘤患者自身的脂类合成减少, 同时脂肪动员和分解增加^[33]。此外环状 RNA 被报道参与肿瘤自身脂代谢紊乱的调控。例如在肝癌中, 环状 RNA_0046367 (circular RNA _0046367, circ_0046367) 的表达与甘油三酯的含量水平成负相关^[32]。在前列腺癌中, 环状 RNA_0057558 (circular RNA _0057558, circ_0057558) 的表达水平与甘油三酯的含量水平成正相关。在慢性淋巴细胞白血病中, 环状 RNA 抗胆碱酯酶 8B 抑制剂 (circular RNA resistant to inhibitors of cholinesterase 8B, circRIC8B) 可以通过吸附微小 RNA-199b-5p (microRNA-199b-5p, miR-199b-5p) 上调脂蛋白脂肪酶的表达进而调控脂代谢促进肿瘤细胞增殖^[34]。在喉鳞状细胞癌中, 环状 RNA_0033988 (circular RNA _0033988, circ_0033988) 的低表达与脂肪酸降解有关^[35]。在神经胶质瘤中, 环状 RNA 神经纤维蛋白 1-419 (circular RNA neurofibromin 1-419, circNF1-419) 能够上调磷脂酰丝氨酸合酶 1 (phosphatidylserine synthase 1, PTSS1) 进而调控甘油磷脂代谢促进肿瘤细胞凋亡^[36]。这些都表明环状 RNA 参与肿瘤脂代谢, 然而还需要更多研究进一步探究环状 RNA 在肿瘤脂代谢中的作用。

4 环状 RNA 在肿瘤氨基酸代谢紊乱中的作用

20 世纪 50 年代, 研究人员发现肿瘤细胞比正常组织细胞摄入更多的谷氨酸^[37]。谷氨酰胺可以催化转化为谷氨酸谷氨酰胺酶。随后, 谷氨酸可以提供氮用于嘌呤和嘧啶的生物合成成为肿瘤细胞核酸复制提供原料^[37]。同时谷氨酸也可以参与三羧酸循环转化为 α -酮戊二酸。此外谷氨酸也

可以转化为谷胱甘肽 (一种重要的细胞抗氧化剂), 帮助肿瘤细胞减轻氧化应激的压力^[37]。因此, 谷氨酸在肿瘤进展中起着至关重要的作用^[37]。而环状 RNA 被报道参与肿瘤细胞谷氨酸代谢紊乱的调控。在胰腺癌中, 环状 RNA 膜结合 O-酰基转移酶结构域 2 (circular RNA membrane bound O-acyltransferase domain containing 2, circMBOAT2) 能够通过吸附微小 RNA-433-3p (microRNA-433-3p, miR-433-3p) 上调谷草转氨酶促进谷氨酸代谢进而促进胰腺癌进展^[38]。在胆管癌中, 环状 RNA 动态蛋白 3 反义 RNA (circular RNA dynamin 3 opposite strand/antisense RNA, circDNM3OS) 能够吸附微小 RNA-145 (microRNA-145-5p, miR-145-5p) 上调 MORC 家族 CW 型锌指 2 (MORC family CW-type zinc finger 2, MORC2) 的表达进而促进谷氨酸代谢和胆管癌细胞增殖^[39]。在非小细胞肺癌中, 环状 RNA 3-氧乙酸辅酶 A 转移酶 1 (circular RNA 3-oxoacid CoA-transferase 1, circOXCT1) 能够吸附微小 RNA-516-5p (microRNA-516b-5p, miR-516b-5p) 和上调溶质载体家族 1 成员 5 (solute carrier family 1 member 5, SLC1A5) 的表达进而促进谷氨酸代谢和肿瘤进展^[40]。

此外, 丝氨酸/甘氨酸代谢紊乱在肿瘤进展中起着重要作用^[41]。丝氨酸是人体一种非必需氨基酸, 既可以从食物中直接获取, 也可以从糖酵解中获取^[42]。丝氨酸可以转化为甘氨酸, 甘氨酸又为一碳代谢提供碳单位。蛋白质、脂质、核酸和其他辅因子的合成需要一碳单位, 这是一个基于叶酸化合物化学反应的复杂代谢网络。肿瘤细胞的过度增殖造成对一碳单位的需求增强^[43], 而环状 RNA 被报道参与肿瘤丝氨酸代谢^[44-45]。在结直肠癌中, 环状 RNA 肌球蛋白重链 9 (circular RNA myosin heavy chain 9, circMYH9) 通过招募异质核糖核蛋白 A2/B1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1, HNRNPA2B1) 蛋白降解 p53 的前体 RNA 进而调控丝氨酸/甘氨酸代谢促进肿瘤细胞增殖^[44]。此外, 环状 RNA_0062682 (circular RNA _0062682, circ_0062682) 被报道通过吸附微小 RNA-940 (microRNA-940, miR-940) 调控磷酸甘油酸脱氢酶表达增强丝氨酸/甘氨酸代谢促进结直肠癌细胞增殖^[45]。

5 总结和展望

肿瘤代谢重编程是肿瘤的一个独特标志, 为癌细胞快速生长和增殖提供必要的能量来源。而糖代谢、脂代谢和氨基酸代谢是公认的三大代谢, 为人体组织和细胞生命活动所必需。本文从环状 RNA 在肿瘤糖代谢、脂代谢和氨基酸代谢中的作用 3 个方面深入阐述环状 RNA 与肿瘤代谢的关系, 为临床癌症的诊断和治疗提供更好的理论依据。而在目前有关环状 RNA 和肿瘤代谢紊乱的研究中, 依然有许多问题需要进一步探究。例如, 环状 RNA 在肿瘤氨基酸代谢异常的研究主要局限于环状 RNA 参与肿瘤谷氨酸和丝氨酸/甘氨酸代谢紊乱。而环状 RNA 是否参与肿瘤其他氨基酸代谢紊

乱需要进一步探究,例如色氨酸在肿瘤中的代谢紊乱。色氨酸是人体一种必需的氨基酸,参与多种生理过程,包括神经功能、免疫和肠道内稳态^[46]。色氨酸主要通过犬尿氨酸途径催化形成犬尿氨酸,而吲哚胺 2,3-双加氧酶 1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)和色氨酸 2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO)为犬尿氨酸途径的限速酶^[46]。同时 IDO1 和 TDO 在肿瘤中过表达引起的色氨酸代谢紊乱引起肿瘤免疫抑制被广泛报道^[47]。而环状 RNA 锌指蛋白 566(circular RNA zinc finger protein 566, circZNF566)被报道能够吸附微小 RNA-47388-3p (microRNA-4738-3p, miR-4738-3p)上调 TDO 的表达促进肝癌进展^[48]。然而在这篇研究中 circZNF566 的表达水平和色氨酸以及犬尿氨酸的水平相关性没有被探究。同时环状 RNA 是否参与其他氨基酸代谢紊乱需要进一步探究。其次,目前环状 RNA 调控肿瘤代谢主要是通过竞争性结合其他 RNA 发挥作用,而环状 RNA 同时也可以与蛋白相互作用发挥功能^[49]。而环状 RNA 是否能够通过结合蛋白发挥作用参与肿瘤氨基酸代谢紊乱有待进一步探究。

此外,环状 RNA 与肿瘤代谢作为肿瘤诊断和治疗的靶标有待进一步探究。要实现这样的目标,重要的是要进一步了解代谢重编程和环状 RNA 的相互决定性和更深层次地理解环状 RNA 的变化如何引起代谢改变和决定肿瘤发展。不同的肿瘤亚型有怎样的环状 RNA 和代谢的变化,怎样去实施相应的诊断和治疗策略^[50]。例如在非小细胞肺癌中,代谢特征的变化被认为可以预测 mTOR 抑制剂的反应性或耐药性^[51]。同时,以 RNA 为靶向的治疗手段飞速发展。例如,一种口服的 RNA 剪切体抑制剂 H3B-8800 在晚期血液肿瘤动物模型显示了良好的效果^[52]。一些微小 RNA 模拟物和抑制剂也进入一期临床研究^[53]。未来进一步阐述环状 RNA 变化引起代谢重编程对肿瘤发生、生长和进展的基本机制,对那些有希望应用环状 RNA 为靶标治疗的癌症以及同时对正常细胞的影响降至最小至关重要。

参 考 文 献

- [1] Martínez-Reyes I, Chandel NS. Cancer metabolism: looking forward[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(10): 669–680.
- [2] Pavlova NN, Zhu JJ, Thompson CB. The hallmarks of cancer metabolism: still emerging[J]. Cell Metab, 2022, 34(3): 355–377.
- [3] Liu H, Luo JY, Luan SY, et al. Long non-coding RNAs involved in cancer metabolic reprogramming[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3): 495–504.
- [4] Liu XY, Feng SS, Zhang XD, et al. Non-coding RNAs, metabolic stress and adaptive mechanisms in cancer[J]. Cancer Lett, 2020, 491: 60–69.
- [5] Zhang X, Wang S, Wang HX, et al. Circular RNA circNRI1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the Akt1/mTOR pathway[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 20.
- [6] Chen L, Shan G. CircRNA in cancer: fundamental mechanism and

clinical potential[J]. Cancer Lett, 2021, 505: 49–57.

- [7] Liu CX, Chen LL. Circular RNAs: characterization, cellular roles, and applications[J]. Cell, 2022, 185(12): 2016–2034.
- [8] Jiang CH, Zeng XH, Shan RF, et al. The emerging picture of the roles of CircRNA-CDR1as in cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 590478.
- [9] Yang Y, Wang YJ, Wang F, et al. The roles of miRNA, lncRNA and circRNA in the development of osteoporosis[J]. Biol Res, 2020, 53(1): 40.
- [10] Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding[J]. J Physiol, 2021, 599(6): 1745–1757.
- [11] Pascale RM, Calvisi DF, Simile MM, et al. The Warburg effect 97 years after its discovery[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(10): 2819.
- [12] Reckzeh ES, Waldmann H. Development of glucose transporter (GLUT) inhibitors[J]. European J Org Chem, 2020, 2020(16): 2321–2329.
- [13] Tilekar K, Upadhyay N, Iancu CV, et al. Power of two: combination of therapeutic approaches involving glucose transporter (GLUT) inhibitors to combat cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1874(2): 188457.
- [14] Fan CM, Tang YY, Wang JP, et al. Role of long non-coding RNAs in glucose metabolism in cancer[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 130.
- [15] Xiong SL, Li DR, Wang DL, et al. Circular RNA MYLK promotes glycolysis and proliferation of non-small cell lung cancer cells by sponging miR-195-5p and increasing glucose transporter member 3 expression[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 5469–5478.
- [16] Chen X, Yu JJ, Tian H, et al. Circle RNA hsa_circRNA_100290 serves as a ceRNA for miR-378a to regulate oral squamous cell carcinoma cells growth via Glucose transporter-1 (GLUT1) and glycolysis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 19130–19140.
- [17] Chandel NS. Glycolysis[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2021, 13(5): a040535.
- [18] Rabbani N, Thornalley PJ. Hexokinase-2 glycolytic overload in diabetes and ischemia – reperfusion injury[J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(7): 419–431.
- [19] Xu SL, Herschman HR. A tumor agnostic therapeutic strategy for hexokinase 1-null/hexokinase 2-positive cancers[J]. Cancer Res, 2019, 79(23): 5907–5914.
- [20] Zapater JL, Lednovich KR, Khan MW, et al. Hexokinase domain-containing protein-1 in metabolic diseases and beyond[J]. Trends Endocrinol Metab, 2022, 33(1): 72–84.
- [21] Zhu XY, Du J, Gu ZQ. Circ-PVT1/miR-106a-5p/HK2 axis regulates cell growth, metastasis and glycolytic metabolism of oral squamous cell carcinoma[J]. Mol Cell Biochem, 2020, 474(1/2): 147–158.
- [22] Cao LL, Wang M, Dong YJ, et al. Circular RNA circRNF20 promotes breast cancer tumorigenesis and Warburg effect through miR-487a/HIF-1 α /HK2[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 145.
- [23] Zahra K, Dey T, Ashish, et al. Pyruvate kinase M2 and cancer: the role of PKM2 in promoting tumorigenesis[J]. Front Oncol, 2020,

- 10:159.
- [24] Alquraishi M, Puckett DL, Alani DS, et al. Pyruvate kinase M2: a simple molecule with complex functions[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143:176–192.
- [25] Li Q, Pan XX, Zhu DM, et al. Circular RNA MAT2B promotes glycolysis and malignancy of hepatocellular carcinoma through the miR-338-3p/PKM2 axis under hypoxic stress[J]. *Hepatology*, 2019, 70(4):1298–1316.
- [26] Xie YB, Shi XF, Sheng K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (review)[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2):783–791.
- [27] Ji XY, Sun W, Lv CZ, et al. Circular RNAs regulate glucose metabolism in cancer cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14:4005–4021.
- [28] Masoud GN, Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(5):378–389.
- [29] Xu GS, Li ML, Wu J, et al. Circular RNA circNRIP1 sponges microRNA-138-5p to maintain hypoxia-induced resistance to 5-fluorouracil through HIF-1 α -dependent glucose metabolism in gastric carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:2789–2802.
- [30] Gu F, Zhang JH, Yan L, et al. CircHIPK3/miR-381-3p axis modulates proliferation, migration, and glycolysis of lung cancer cells by regulating the Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Open Life Sci*, 2020, 15(1):683–695.
- [31] Bian XL, Liu R, Meng Y, et al. Lipid metabolism and cancer[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(1):e20201606.
- [32] Guo XY, Chen JN, Sun F, et al. circRNA_0046367 prevents hepatotoxicity of lipid peroxidation: an inhibitory role against hepatic steatosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:3960197.
- [33] Ding ZY, Sun DY, Han J, et al. Novel noncoding RNA CircPTK2 regulates lipolysis and adipogenesis in cachexia[J]. *Mol Metab*, 2021, 53:101310.
- [34] Wu ZJ, Gu DL, Wang RX, et al. CircRIC8B regulates the lipid metabolism of chronic lymphocytic leukemia through miR199b-5p/LPL axis[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1):51.
- [35] Zhao R, Li FQ, Tian LL, et al. Comprehensive analysis of the whole coding and non-coding RNA transcriptome expression profiles and construction of the circRNA-lncRNA co-regulated ceRNA network in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Funct Integr Genomics*, 2019, 19(1):109–121.
- [36] Li R, Tang XC, Xu CQ, et al. Circular RNA NF1-419 inhibits proliferation and induces apoptosis by regulating lipid metabolism in astrogloma cells[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2022, 17(2):162–177.
- [37] Zhu LF, Zhu XY, Wu Y. Effects of glucose metabolism, lipid metabolism, and glutamine metabolism on tumor microenvironment and clinical implications[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4):580.
- [38] Zhou XX, Liu K, Cui J, et al. Circ-MBOAT2 knockdown represses tumor progression and glutamine catabolism by miR-433-3p/GOT1 axis in pancreatic cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):124.
- [39] Su YF, Yu T, Wang YQ, et al. Circular RNA circDNM3OS functions as a miR-145-5p sponge to accelerate cholangiocarcinoma growth and glutamine metabolism by upregulating MORC2[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14:1117–1129.
- [40] Luo H, Peng JM, Yuan YX. CircRNA OXCT1 promotes the malignant progression and glutamine metabolism of non-small cell lung cancer by absorbing miR-516b-5p and upregulating SLC1A5[J]. *Cell Cycle*, 2022:1–14.
- [41] Amelio I, Cutruzzolà F, Antonov A, et al. Serine and glycine metabolism in cancer[J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(4):191–198.
- [42] Li AM, Ye JB. Reprogramming of serine, glycine and one-carbon metabolism in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10):165841.
- [43] Geeraerts SL, Heylen E, De Keersmaecker K, et al. The ins and outs of serine and glycine metabolism in cancer[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(2):131–141.
- [44] Liu X, Liu YZ, Liu Z, et al. CircMYH9 drives colorectal cancer growth by regulating serine metabolism and redox homeostasis in a p53-dependent manner[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):114.
- [45] Sun SB, Li CQ, Cui KS, et al. Hsa_circ_0062682 promotes serine metabolism and tumor growth in colorectal cancer by regulating the miR-940/PHGDH axis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:770006.
- [46] Platten M, Nollen EAA, Röhrig UF, et al. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(5):379–401.
- [47] Amobi A, Qian F, Lugade AA, et al. Tryptophan catabolism and cancer immunotherapy targeting IDO mediated immune suppression[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1036:129–144.
- [48] Li SB, Weng JY, Song FB, et al. Circular RNA circZNF566 promotes hepatocellular carcinoma progression by sponging miR-4738-3p and regulating TDO2 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6):452.
- [49] Zang JK, Lu D, Xu AD. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: an important part of circRNA maintenance and function[J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(1):87–97.
- [50] Mossmann D, Park S, Hall MN. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12):744–757.
- [51] Momcilovic M, Bailey ST, Lee JT, et al. The GSK3 signaling axis regulates adaptive glutamine metabolism in lung squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5):905–921. e5.
- [52] Seiler M, Yoshimi A, Darman R, et al. H3B-8800, an orally available small-molecule splicing modulator, induces lethality in spliceosome-mutant cancers[J]. *Nat Med*, 2018, 24(4):497–504.
- [53] Goodall GJ, Wickramasinghe VO. RNA in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(1):22–36.

(责任编辑:唐秋姗)