

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.07.041

糖代谢重编程在肿瘤上皮 - 间质转变过程中的生物学意义 *

李明哲^{1,2} 曲璇³ 张芮⁴ 茹懿¹ 申亮亮^{1Δ}

(1 第四军医大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室 陕西 西安 710032; 2 第四军医大学学员一旅八连 陕西 西安 710032;
3 陕西中医药大学 陕西 咸阳 712046; 4 青岛大学附属医院手术室 山东 青岛 266003)

摘要: 上皮 - 间质转变(epithelial to mesenchymal transition, EMT)即成熟组织中的上皮细胞转变成具有迁移能力的间质细胞,该过程在恶性肿瘤的侵袭和转移过程中发挥重要作用。随着肿瘤的发生发展,细胞在恶性转变的同时往往会发生代谢方式的重编程,从依赖线粒体氧化磷酸化产生 ATP 的代谢方式转变为通过糖酵解途径吸收和利用葡萄糖。本文主要对肿瘤糖代谢重编程与细胞 EMT 转变关系的研究进展进行了综述。

关键词: 肿瘤;糖代谢;上皮 - 间质转变

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)07-1384-03

Biological Role of Glucose Metabolic Reprogramming of Cancer Cells during EMT*

LI Ming-zhe^{1,2}, QU Xuan³, ZHANG Ru⁴, RU Yi¹, SHEN Liang-liang^{1Δ}

(1 Department of Biochemistry and Molecular Biology, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Cadet Brigade of the Fourth Military Medical University, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

3 Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, 712046, China;

4 Operation room, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266003, China)

ABSTRACT: Epithelial to mesenchymal transition (EMT) refers to the procedure that epithelial cells transform to mesenchymal cells with transfer ability, which plays an important role in the progress of tumor invasion and metastasis. During the progression process, cancer cells always reprogram the metabolic way, which means replacing the way of glucose utilization to produce ATP via glycolysis instead of the oxidative phosphorylation in mitochondria. This review summarizes the current progress in the research filed of the contact between the tumor sugar metabolic reprogramming and EMT.

Key words: Cancer; Glucose metabolism; EMT

Chinese Library Classification(CLC): R73 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)07-1384-03

前言

恶性肿瘤严重威胁着人类的健康,其侵袭和转移能力是影响患者生存和预后的重要因素。上皮 - 间质转变 (epithelial to mesenchymal transition, EMT)是肿瘤具有远端转移能力的必要条件,肿瘤细胞从上皮样的形态向间质细胞形态转变,细胞运动能力增加,细胞间粘附能力下降,从而具有了远端转移的能力。因此,深入研究并认识 EMT 过程的发生机制,对于肿瘤的诊断、治疗和预后评估具有重要意义。研究表明肿瘤代谢的改变是判断其恶性程度的标志。在有氧条件下,肿瘤细胞仍然通过糖酵解方式产能,这种有氧糖酵解的代谢特征称为 Warburg 效应,也是肿瘤特有的十大标志特征之一。随着恶性演进,肿瘤细胞摄取葡萄糖和谷氨酰胺等营养物质的能力增加,为细胞内能量的供应以及新生物质的合体提供了原料。这种细胞代谢重编程的发生有利于肿瘤对外界环境适应,在肿瘤的发生发展中

具有重要地位。本文根据近年来肿瘤发生领域的研究进展,对肿瘤细胞 EMT 过程和肿瘤的代谢重编程的发生机制研究进行汇总,并对两者的相关性以及在肿瘤恶性演进中的生物学意义作一概括性论述。

1 肿瘤的糖代谢重编程过程

Otto Warburg 早年观察到肿瘤细胞能量代谢的重要特点即细胞具有极强的增殖能力,并且对能量需求极高,而过快的增殖和高强度的代谢活动导致肿瘤组织局部微环境常处在缺氧状态,癌细胞因此减弱甚至停止了对线粒体有氧氧化途径的利用,而偏向于葡萄糖酵解途径提供能量。作者由此提出:当癌细胞发展到一定程度时,其内线粒体功能受到抑制或损伤,细胞中糖酵解占据主要供能方式,其中葡萄糖代谢而来的丙酮酸通过线粒体三羧酸循环有氧供能途径减弱,而转变为通过糖酵解途径吸收和利用葡萄糖,同时通过乳酸脱氢酶(LDH)生成大

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31401161)

作者简介:李明哲(1996-),本科,研究方向:肿瘤发生机制研究,电话:15846697287, E-mail: 1771732335@qq.com

Δ 通讯作者:申亮亮(1985-),博士,讲师,研究方向:肿瘤发生机制研究, E-mail: bioliangshen@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2017-05-08 接受日期:2017-05-30)

量乳酸,这一过程也被称为 Warburg 效应^[1]。

肿瘤细胞代谢改变可由一系列复杂因素(微环境、基因突变等)引起,包括糖酵解途径中的关键酶和葡萄糖转运蛋白(GLUT)表达上调,以及线粒体有氧氧化途径抑制或阻断,例如丙酮酸脱氢酶复合体的活性下降,三羧酸循环关键酶的突变或缺失,氧化呼吸链的中断或破坏等。上述因素均可导致细胞通过糖酵解利用葡萄糖的能力增加,并逐渐成为细胞能量代谢的主要方式^[2,3]。这个过程中,导致肿瘤代谢重编程发生的根本原因是肿瘤细胞内基因组 DNA 的突变^[4]。

2 EMT 与肿瘤恶性转变

EMT 这一概念自 30 年前被首次提出以来,随着研究的不断深入,越来越多证据表明其与上皮细胞恶性肿瘤的发生和发展密切相关,并受到了高度的关注^[5]。EMT 本是哺乳动物胚胎发育过程中的正常生理现象,参与胚胎发育过程中细胞、组织、器官的形成及组织损伤修复和细胞纤维化,是维系生命体组织平衡的基本生物事件。但在成熟组织中,不适当的 EMT 通过增强上皮细胞的运动能力,从而获得了有利于生存的迁移表型,成为了 90% 以上的恶性上皮细胞癌浸润转移的重要途径之一^[6,7]。

恶性肿瘤 EMT 过程的发生,受到细胞通过自分泌或旁分泌的多种细胞因子的诱导,如表皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、 β -转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)等^[8]。在外部环境刺激下,PI3K/AKT、MAPK/ERK 等通路被激活, E-cadherin、 β -catenin、细胞角蛋白、紧密连接蛋白等上皮标志表达降低甚至丧失,并且出现如 N-cadherin、vimentin、纤连蛋白、成纤维细胞特异性蛋白-1、 α -平滑肌肌动蛋白等表达升高的间质细胞特性^[9],从而导致细胞从上皮样的形态向间质细胞形态转变,细胞运动能力增加,细胞间粘附能力下降,并进一步具有了远端转移的能力。

EMT 过程通过诱导细胞形态和细胞间粘附能力的改变,帮助肿瘤细胞获得了极强的侵袭性、迁移性、抗凋亡及降解细胞外基质等能力。人们在对乳腺癌和结肠癌 EMT 模型的研究过程中发现,肿瘤获得的间质细胞形态增强了细胞的运动能力,对于肿瘤的侵袭和转移具有重要意义^[10,11]。

3 糖代谢重编程和肿瘤 EMT 过程的相互影响

肿瘤代谢重编程和 EMT 的发生过程受到许多相同因素的调控,两种现象拥有着相似或相同的诱因和发病背景,如性别、年龄、肥胖、不良生活方式和生存环境等。同时,它们还可通过一些生化标志如乳酸、高血糖、低氧诱导因子-1(HIF-1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素、炎性因子等相互作用。

3.1 机体局部低氧微环境

肿瘤细胞在机体内生长迅速,过快的增殖和血管重构、血液供应等的滞后使得细胞普遍处于一种缺氧状态,肿瘤组织为了适应缺氧环境,需要通过基因突变等方式诱导出新的生存表型。由于长期慢性缺氧,肿瘤细胞的 DNA 修复失败率大大增加,也更易于基因突变的发生。许多肿瘤恶性表型也是在这种对缺氧环境的适应中获得的,包括 HIF-1 α 通过活化 c-Myc 通路诱导细胞的上皮-间质转变^[12-14]。而且有研究表明,低氧或

HIF-1 α 的大量表达也可诱导 EMT 相关转录因子 Twist 等表达水平上调,促使上皮细胞向间质细胞的转变,启动肿瘤细胞浸润转移^[15]。

在低氧微环境下, HIF-1 α 表达的增加也会启动葡萄糖转运体蛋白(如 GLUT1, GLUT3 等)和糖酵解相关酶类的过表达、PI3K/AKT/mTOR 通路的异常活化等现象,从而促进肿瘤细胞无氧酵解,导致细胞糖代谢的异常^[16]。在 Masaomi^[17]、Hughes^[18]、Gao^[19]等研究报道中也表明, HIF-1 α 分子表达的增加与糖尿病及其并发症有着密切的联系,如糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变及糖尿病心脏病等。

3.2 肿瘤糖代谢产物乳酸

恶性肿瘤细胞在无氧酵解供能的同时会生成大量乳酸,这些乳酸通过血液循环进入肝脏,成为补充糖异生过程的重要原料,从而促进葡萄糖的生成并被肿瘤组织循环利用。肿瘤代谢过程伴随着大量 ATP 的消耗,以致机体处于高分解代谢状态,使恶病质加重;乳酸及糖代谢过程中的其他产物也可作为原料,为肿瘤细胞通过 EMT 生成的间质细胞提供充足的物质,利于肿瘤细胞的生长与转移;同时,代谢产生的大量乳酸导致肿瘤细胞局部微环境的酸碱平衡和氧气供应发生改变,进一步促进缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF-1)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等分子的表达和上调,从而进一步促进 EMT 的发生以及肿瘤的侵袭与转移过程^[20]。有关研究表明,上述物质还可通过刺激糖酵解相关酶类表达上调,活性增高及葡萄糖转运体蛋白(如 GLUT1、GLUT3)等过表达来增强肿瘤的糖酵解过程而抑制线粒体氧化磷酸化^[16,21,22]。

3.3 高血糖

有研究表明糖尿病患者长期的高血糖状态与恶性肿瘤的发生发展密切相关^[23],虽然其中部分机制尚未清楚,但推论与以下几点因素密切相关:

(1)高葡萄糖的影响:葡萄糖是肿瘤细胞可利用的重要能量来源,长期高血糖状态会为肿瘤细胞代谢提供丰富的原料,促进肿瘤生长与发展,也会是 EMT 发生的能量动力。

(2)有氧酵解的影响:长期高血糖还会损伤线粒体呼吸膜加强糖酵解,促使肿瘤本身代谢异常,出现有氧酵解,肿瘤大量消耗葡萄糖,导致病人处于营养不良的状态,进一步利于肿瘤的演进过程。

(3)氧自由基的影响:长期高血糖状态诱导细胞产生大量的活性氧自由基(ROS),通过引发机体强烈的氧化反应,损伤致死细胞基因组 DNA,并造成 DNA 突变,促使肿瘤从上皮细胞向间质细胞转化过程的发生,增加肿瘤转移侵袭风险^[24]。

(4)免疫紊乱的影响:机体细胞及体液免疫的紊乱受到高血糖与恶性肿瘤双重因素的影响。长期高血糖易导致 T 淋巴细胞比例失调,使细胞及体液免疫功能均受到抑制。这种低免疫状态对恶性肿瘤的发展很难束缚,一定程度上与肿瘤的发生与预后直接相关^[25]。

3.4 糖代谢异常诱导的高胰岛素血症

肿瘤患者长期的糖代谢异常易致使机体出现高胰岛素血症。有体外试验表明胰岛素具有促进细胞增殖和血管新生的功

能。而肿瘤细胞的胰岛素样生长因子-1(IGF-1)受体常常过表达^[26],血液高浓度的胰岛素更易与 IGF-1 受体结合,发挥促进有丝分裂、细胞增殖和抗凋亡作用^[27,28]。过快的增殖与生长增加了基因的突变,这可能与肿瘤 EMT 发生导致恶性表型的出现有关。

3.5 免疫系统

肿瘤细胞无氧酵解会导致其周边微环境发生变化,抑制免疫细胞 NK、Th1 等的免疫监视功能,从而降低免疫系统对肿瘤的杀伤作用,以提供肿瘤的生长繁殖、发生发展与浸润转移的有利条件和微环境^[29]。

3.6 炎症因子

白细胞介素 (IL)-6、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及瘦素、脂联素等炎症因子在肿瘤发展过程中发挥重要作用,主要机制可能是炎症因子增加了对肿瘤细胞增殖的刺激,并可以通过自分泌和旁分泌方式促进新生血管的形成,从而为 EMT 过程提供营养与动力^[30]。同时,炎症因子也是肿瘤代谢重编程的重要诱因,其相关信号通路通过调控肿瘤细胞能量代谢,对炎症相关肿瘤的发生发展具有重要影响。例如,促炎因子 IL-6、TNF- α 等通过上调己糖激酶(HK2)的活性,促进糖酵解过程的发生,调控 Warburg 效应^[31]。此外,糖酵解过程还可以影响炎症因子的分泌,糖酵解通路抑制剂 2-DG (2-Deoxy Glucose)可以通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)分泌的方式,阻断肿瘤侵袭和转移的进程^[32]。

4 小结

目前,随着 EMT 研究的不断深入,其在肿瘤发展过程中的作用越来越得到重视。由于肿瘤的无氧酵解贯穿肿瘤发展始终,所以一些新的领域,如 EMT 与糖代谢的相互作用、能量供应对 EMT 的影响、阻断 EMT 能量供应与肿瘤浸润的关系等领域也势必开展起来,并为癌症的治疗提供新的思路。

参考文献(References)

- [1] Perkins ND. The diverse and complex roles of NF- κ B subunits in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(2): 121-132
- [2] Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond [J]. Cell, 2008, 134(5): 703-707
- [3] Moreno-Sanchez R, Rodriguez-Enriquez S, Saavedra E, et al. The bioenergetics of cancer: Is glycolysis the main ATP supplier in all tumor cells[J]. Biofactors, 2009, 35(2): 209-225
- [4] Levine AJ, Puzio-Kuter AM. The control of the metabolic switch in cancers by oncogenes and tumor suppressor genes [J]. Science Signalling, 2010, 330(6009): 1340-1344
- [5] Hugo H, Ackland ML, Blick T, et al. Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression [J]. J Cell Physiol, 2007, 213(2): 374-383
- [6] Foroni C, Brogini M, Generali D, et al. Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer: role, molecular mechanisms and clinical impact[J]. Cancer Treatment Reviews, 2012, 38(6): 689-697
- [7] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transition in development and pathologies[J]. Current Opinion In Cell Biology, 2003, 15(6): 740-746
- [8] Avagner P. Leaving the neighborhood: molecular mechanisms involved during epithelial-mesenchymal transition[J]. Bioessays, 2001, 23(10): 912-923
- [9] Christofori G, Semb H. The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin a tumour-suppressor gene [J]. Trends Biochemci, 1999, 24(2): 73-76
- [10] Hiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression [J]. Curr Opin Cell Biol, 2003, 15(6): 740-746
- [11] Boyer B, Valls AM, Edme N. Induction and regulation of epithelial mesenchymal transitions [J]. Biochem Pharmacol, 2000, 60 (8): 1091-1099
- [12] Yoo YG, Christensen J, Gu J, et al. HIF-1 α mediates tumor hypoxia to confer a perpetual mesenchymal phenotype for malignant progression[J]. Science Signaling, 2011, 4(178): pt4
- [13] Düvel K, Yecies JL, Menon S, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network down stream of m TOR complex 1 [J]. Mol Cell, 2010, 39(2): 171-183
- [14] Lester RD, Jo M, Montel V, et al. uPAR induces epithelial-mesenchymal transition in hypoxic breast cancer cells[J]. J Cell Biol, 2007, 178 (3): 425-436
- [15] Yang M H, Wu M Z, Chiou S H, et al. Direct regulation of twist by HIF-lapromotes metastasis [J]. Nature Cell Biology, 2008, 10 (3): 295-305
- [16] Cheng K, Ho K, Stokes R, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates β cell function in mouse and human islets [J]. Journal Of Clinical Investigation, 2010, 120(6): 2171-2183
- [17] Masaomi N, Reiko I, Toshio M, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor in renal disease[J]. Nephron Exp Nephrol, 2008, 110(1): 1-7
- [18] Hughes JM, Groot AJ, Groep P, et al. Active HIF-1 in the Normal Human Retina[J]. Journal Of Histochemistry & Cytochemistry, 2010, 58(3): 247-254
- [19] Gao L, Mann GE. Vascular NAD (P) Hoxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signaling[J]. Cardiovasc Res, 2009, 82 (1): 9-20
- [20] Walenta S, Mueller-Klieser WF. Lactate: mirror and motor of tumor malignancy[J]. Semin Radiat Oncol, 2004, 14(3): 267-274
- [21] Majmudar AJ, Wong WJ, Simon MC, et al. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress [J]. Molecular Cell, 2010, 40 (2): 294-309
- [22] Weljie AM, Jirik FR. Hypoxia-induced metabolic shifts in cancer cells: Moving beyond the Warburg effect[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2011, 43(7): 981-989
- [23] 陈雪茹, 左静南. 15 例恶性糖尿病合并肿瘤分析[J]. 辽宁实用糖尿病杂志, 2000, 8(3): 38
- [23] Chen Xue-ru, Zuo Jing-nan. Analysis of 15 diabetic malignant tumors [J]. Liaoning Journal of Practical Diabetology, 2000, 8(3): 38
- [24] Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-apopulation-based follow-up study in Sweden[J]. Diabetologia, 2009, 52(9): 1745-1754
- [25] Fisher WE. Diabetes: risk factor for the development of pancreatic cancer or manifestation of the disease?[J]. World J Surg, 2001, 25(4): 503-508
- [26] Zhan YS, Feng L, Tang SH, et al. Glucose metabolism disorders in cancer patients in a Chinese population [J]. Med Oncol, 2010, 27(2): 177-184

- [18] 郑淑,池万余,张富昌,等.DRD4 基因与人类认知能力的相关性研究[J].基因组学与应用生物学, 2015, 3(34): 464-471
Zheng Shu, Chi Wan-yu, Zhang Fu-chang, et al. An Association Study on the Polymorphisms of DRD4 Gene with Human Cognitive Ability[J]. Genomics and Applied Biology, 2015, 3(34): 464-471
- [19] Savitz J B, Ramesar RS. Genetic variants implicated in personality: a review of the more promising candidates [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2004, 131(1): 20-32
- [20] Hemmings SM, Kinnear CJ, Niehaus DJ, et al. Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2003, 13(2): 93-98
- [21] 龙江,王国强.强迫症谷氨酸通路的基因研究现状[J].国际精神病学杂志, 2013, 1(15): 43-45
Long Jiang, Wang Guoqiang. Genome Research of OCD Glutamate Pathway[J]. Journal of International Psychiatry, 2013, 1(15): 43-45
- [22] Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, et al. Genome-wide linkage analysis of families with Obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands [J]. Am J Med Genet, 2002, 114(5): 541-552
- [23] Cai J, Zhang W, Yi Z, et al. Influence of polymorphisms in genes SLC1A1, GRIN2B, and GRIK2 on clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms[J]. Psychopharmacology, 2013, 230(1): 49-55
- [24] Wendland JR, Moya PR, Timpano KR, et al. A haplotype containing quantitative trait loci for SLC1A1 gene expression and its association with obsessive-compulsive disorder [J]. Arch Gen Psychiatry, 2009, 66(4): 408-416
- [25] Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, et al. Association of a glutamate(NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study[J]. Psychopharmacology (Berl), 2004, 174(4): 530-538
- [26] Delorme R, Krebs MO, Chabane N, et al. Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive compulsive disorder [J]. Neuroreport, 2004, 15(4): 699-702
- [27] Zuchner S, Wendland JR, Ashley-Koch AE, et al. Multiple rare SAPAP3 missense variants in trichotillomania and OCD[J]. Mol Psychiatry, 2009, 14(1): 6-9
- [28] Fontenelle LF, Barbosa IG, Luna JV, et al. A cytokine study of adult patients with obsessive-compulsive Disorder [J]. Compr Psychiatry, 2012, 53(6): 797-804
- [29] Rao NP, Venkatasubramanian G, Ravi V, et al. Plasma cytokine abnormalities in drug-naïve, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder[J]. Psychiatry Research, 2013, 229(3): 945-952
- [30] Gibson AW, Edberg JC, Wu J, et al. Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus [J]. J Immunol, 2001, 166(6): 3915-3922
- [31] O'Neill J, Feusner JD. Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: access to treatment, prediction of long-term outcome with neuroimaging [J]. Psychol Res Behav Manag, 2015, 8: 211-223
- [32] Raffaella Z, Cristina C, David R, et al. Comparison of response to fluvoxamine in nondemented elderly compared to younger patients affected by major depression[J]. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2013, 23(06): 533-539
- [33] Vercammen A, Kneegting H, Bruggeman R, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucination in schizophrenia: a randomized controlled trial[J]. Schizophr Res, 2009, 114(1-3): 172-179
- [34] 崔爱军,郑玉英,石永存,等. 高频重复经颅磁刺激合并艾司西酞普兰治疗老年难治性抑郁症对照研究[J]. 精神医学杂志, 2014, 27(4): 300-302
Cui Ai-jun, Zheng Yu-ying, Shi Yong-cun, et al. The Treatment Research of Obsessive-Compulsive Disorders with Escitalopram and rTMS[J]. Journal of Psychiatry, 2014, 27(4): 300-302
- [35] 平延勋.论森田疗法的中国传统文化基因[J].兰州教育学院学报, 2015, 1(31): 139-142
Ping Yan-xun. The Discussion of Morita Therapy for Traditional Chinese Culture [J]. Journal of Lanzhou Institute of Education, 2015, 1(31): 139-142
- [36] Abramovitch A, Shaham N, Levin L, et al. Response inhibition in a subclinical obsessive-compulsive sample[J]. Behav Ther Exp Psychiatry, 2015, 46: 66-71
- [37] 吴攀攀. 强迫症心理治疗方法的新进展 [J]. 湖北函授大学学报, 2015, 7(28): 95-96
Wu Pan-pan. New Progress in the Psychotherapy of Obsessive-compulsive Disorder [J]. Journal of HuBei Correspondence University, 2015, 7(28): 95-96
- [38] 赵岩.强迫症心理治疗方法综述[J]. 吉林师范大学学报(人文社会科学版), 2008, 10(05): 47-49
Zhao Yan. A Review of the Psychotherapy of Obsessive Compulsive Disorder[J]. Journal of Jilin Normal University(Humanities & Social Science Edition), 2008, 10(05): 47-49

(上接第 1386 页)

- [27] Major JM, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, et al. Insulin-like growth factor- I and cancer mortality in older men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(3): 1054-1059
- [28] Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(3): 433-440
- [29] Icard P, Lineet H. The cancer tumor: a metabolic parasite? [J]. Bull Cancer, 2013, 100(5): 427-433
- [30] Birsoy K, Sabatini DM, Possemato R. Untuning the tumor metabolic machine: targeting cancer metabolism: a bedside lesson[J]. Nat Med, 2012, 18(7): 1022-1023
- [31] Jiang S, Zhang L F, Zhang H W, et al. A novel miR-155/miR-143 cascade controls glycolysis by regulating hexokinase 2 in breast cancer cells[J]. EMBO J, 2012, 31(8): 1985-1998
- [32] Kunhiraman H, Edatt L, Thekkevedu S, et al. 2-Deoxy Glucose Modulates Expression and Biological Activity of VEGF in a SIRT-1 Dependent Mechanism[J]. J Cell Biochem, 2016[Epub ahead of print]