

· 综 述 ·

转运蛋白和乳酸脱氢酶在乳腺癌糖酵解中的作用

娜仁,贾永峰*

(内蒙古医科大学,内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要: 有氧糖酵解途径是肿瘤细胞特征性的代谢方式。多数肿瘤细胞通过提高葡萄糖摄取率、增强糖酵解活性和产生大量乳酸,来促进肿瘤细胞的生长和转移,包括乳腺癌。乳腺癌是女性最常见的肿瘤,也是最主要的肿瘤性死亡原因。乳腺癌大多具有糖酵解活性,其中葡萄糖转运蛋白(GLUT)、单羧酸转运蛋白(MCT)和乳酸脱氢酶(LDH)等糖酵解关键酶表达水平影响乳腺癌的进展,这为改善患者的预后和肿瘤的靶向治疗提供参考。

关键词: 有氧糖酵解;乳腺癌;葡萄糖转运蛋白;单羧酸转运蛋白;乳酸脱氢酶

中图分类号:R34

文献标识码:A

文章编号:1673-9388(2020)05-0410-05

DOI: 10.19891/j.issn 1673-9388.(2020)05-0410-05

THE ROLE OF TRANSPORTERS AND LACTATE DEHYDROGENASE IN AEROBIC GLYCOLYSIS OF BREAST CANCER

NA Ren, JIA Yong-feng

(Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010059 China)

Abstract: Aerobic glycolysis is a characteristic metabolic pathway of tumor cells. Most tumor cells promote the growth and metastasis of tumor cells, including breast cancer, by increasing glucose uptake rate, enhancing glycolysis activity and producing large amounts of lactic acid. Breast cancer is the most common tumor in women and the leading cause of tumor death. Most breast cancers have the activity of glycolysis, in which the expression of glucose transporter (GLUT), monocarboxylic acid transporter (MCT), lactate dehydrogenase (LDH) and other key enzymes of glycolysis affect the progression of breast cancer, which provides reference for improving the prognosis of patients and targeted therapy for tumors.

Key words: aerobic glycolysis; breast cancer; glucose transporter; monocarboxylic acid transporter; lactate dehydrogenase

葡萄糖是细胞的主要能量来源。大多数正常细胞在有氧条件下,主要通过线粒体的有氧氧化作用生成大量ATP,在无氧或低氧环境下依赖无氧糖酵解途径获能,而肿瘤细胞即使在有氧条件下也依

赖于糖酵解途径获能,消耗葡萄糖并产生大量乳酸,这种现象被称为有氧糖酵解,即 Warburg 效应^[1]。这种代谢方式的转化存在于人类多数恶性肿瘤中,如肺癌、结直肠癌、前列腺癌及乳腺癌等,说

收稿日期: 2020 - 05 - 27; 修回日期: 2020 - 09 - 08

作者简介: 娜仁(1990-),女,蒙古族,内蒙古医科大学2018级在读硕士研究生。

通讯作者: 贾永峰,主任医师, E-mail: Yfjia0471@163.com, 内蒙古医科大学, 010050

明在肿瘤的发生发展过程中,通过提高葡萄糖摄取和乳酸的产生可以加快肿瘤的生长。

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,根据2018年全球癌症统计的数据结果显示^[2],乳腺癌约占所有肿瘤的12%,是仅次于肺癌的全球第二大常见肿瘤,并在2018年造成了约7%的死亡率,是世界范围内女性最主要的肿瘤类型和最主要的肿瘤性死亡原因。虽然乳腺癌在诊断、治疗方面有较大进展,但仍面临较高的复发率和转移率,因此需要寻找更有针对性的治疗方法,以提高临床疗效。由于乳腺癌大多表现出较高的糖酵解活性,一些关键的糖酵解酶和转运蛋白在有氧糖酵解过程中发挥着重要作用,包括葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)、单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter proteins, MCTs)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)等,并且这些关键酶受转录因子低氧诱导因子1(HIF-1)的调控,因此通过探讨这些代谢酶在乳腺癌糖酵解中的作用,为乳腺癌的靶向治疗提供理论依据和新策略。

1 Warburg效应

葡萄糖是细胞生长的主要能量和碳源,它不仅以ATP的形式提供能量,还为多种合成代谢途径提供代谢物。当正常细胞在GLUT作用下将葡萄糖转运入胞后,通过糖酵解将其转化为丙酮酸,并且大量的丙酮酸参与线粒体氧化过程,以高效地产生ATP,因此糖酵解是对正常组织缺氧的一种生理反应。在20世纪20年代,德国科学家奥托·沃堡(Otto Warburg)首次发现并提出,肿瘤细胞即使在富氧环境下代谢也向有氧糖酵解途径转变,即Warburg效应^[1]。由于肿瘤细胞这种具有特征性的能量代谢的改变,每一个葡萄糖分子产生的ATP较少,导致肿瘤细胞对葡萄糖的需求高于正常细胞,因此癌细胞依靠较高的葡萄糖摄取率和糖酵解率来维持其能量的增加,生物合成和氧化还原需要。

高糖酵解率表明细胞中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的消耗增加,正常细胞通过氧化磷酸化再生NAD⁺以补充糖酵解中NAD⁺的损失,使细胞代谢不间断的进行;肿瘤细胞的氧化磷酸化途径部分被抑制,其通过上调LDHA表达、下调LDHB表达将糖酵解中生成的丙酮酸高速率地转化为乳酸以再生NAD⁺。因此,大量乳酸堆积被认为是肿瘤细胞维持高速率糖酵解的必要条件。

肿瘤组织的局部糖酵解活性较高,肿瘤血管异常清除率低,积累了大量乳酸,肿瘤中的乳酸水平可达到40mmol^[3],从而导致肿瘤组织周围的细胞外液具有酸性pH值,事实上,大多数肿瘤组织的细胞外pH(pHe)在6.5~6.9之间,在某些情况下甚至可能更低。然而,尽管肿瘤组织产生乳酸,血液中的乳酸水平通常不受影响,这表明酸度仅限于肿瘤组织周围的微环境。这种酸性微环境有利于肿瘤细胞的生存和增殖,其原因可能是由于多种可杀伤肿瘤的免疫细胞、免疫分子和抗癌性药物^[4]在这种酸性环境中效力会显著下降。此外,这种微环境也可导致细胞外基质成分如胶原蛋白的降解,从而可能促进肿瘤细胞的侵袭和转移。同时,微环境中的乳酸可作为二次能源再次被肿瘤细胞代谢,并可以转运回邻近的肿瘤细胞、基质细胞和血管内皮细胞。

在乳腺癌MCF-7细胞系^[5]中发现,内源性及外源性乳酸对于激活某些酶如基质金属蛋白酶,以及调节癌基因(如Myc、Ras)、转录因子(如HIF-1、E2F1)、肿瘤抑癌因子(BRCA1、BRCA2)和细胞周期基因的表达都是必不可少的。组织中大量乳酸的慢性刺激也可能为发病机制奠定了基础。

2 糖酵解酶在Warburg效应中的作用

2.1 葡萄糖转运蛋白

基于肿瘤细胞糖代谢的改变,每个葡萄糖分子产生的ATP较少,因此肿瘤细胞需通过提高对葡萄糖的摄取率以维持其能量增加的需求、生物合成和氧化还原的需要。由于葡萄糖具有低亲脂性,需要GLUTs的介导通过生物膜。

GLUTs由SLC2A基因编码,是一种促进性转运蛋白,它介导葡萄糖在浓度梯度下的转运,该家族由14个成员组成:GLUT1-GLUT12, GLUT14,以及H⁺/myo-肌醇转运体,并具有不同的组织表达谱和底物特异性^[6]。所有GLUT都有12个跨膜结构域,通过亲水环相连接,每个GLUT对葡萄糖和其他己糖(如果糖)都具有不同的亲和力,如GLUT1、GLUT3和GLUT4对葡萄糖亲和力相对较高,可以在正常生理条件下高速传输葡萄糖。在GLUT家族成员中, GLUT1是分布最广且与糖代谢密切相关的转运体,在多种不同肿瘤^[1]中呈过表达,包括肝癌、胰腺癌、食道癌、肾癌、肺癌、皮肤癌、大肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、宫颈癌和乳腺癌等,通过上调GLUT1的表达水平,可维持葡萄糖代谢并抵抗凋亡^[7],而营

养缺乏后,在非肿瘤细胞中, GLUT1 被溶酶体内化和降解,导致细胞死亡前代谢降低^[8]。

GLUT1 是乳腺癌细胞摄取葡萄糖的关键,也是乳腺癌细胞系(如 MCF-7 和 MDA-MB-231)的主要葡萄糖转运蛋白^[9]。由 GLUT1 介导的葡萄糖摄取在乳腺癌发展的早期阶段显得尤为重要,影响正常细胞向肿瘤细胞转化,且其表达情况与乳腺癌的分级、分化程度和增殖指数相关^[10],肿瘤细胞的分化程度越低,增殖指数越高, GLUT1 表达水平越高。除了 GLUT1 外,其他家族成员如 GLUT2、GLUT3、GLUT4 及 12 也在一些乳腺癌细胞系中表达。由于肿瘤细胞对细胞外葡萄糖的依赖性增加,因此 GLUTs 也是抗癌靶点,特别是 GLUT1^[1],而直接达到该治疗目标的方法是阻断 GLUT 介导的葡萄糖摄取。近年来,利用 GLUT 抑制剂的大多数治疗策略都处于药物开发的临床前阶段。这些临床前数据表明, GLUT1 失活,致使葡萄糖缺乏最终导致细胞死亡,是癌症治疗的一个可行的药物靶点^[11]。但由于 GLUTs 在组织中广泛表达,阻断 GLUTs 将不可避免地破坏正常组织中葡萄糖的消耗,可能会产生一定程度的副作用,选择性阻断肿瘤细胞中的 GLUTs 仍然面临关键性的挑战。

2.2 乳酸脱氢酶

LDH 是糖代谢途径关键的限速酶之一,介导丙酮酸和乳酸的转化,以避免大量乳酸堆积而对细胞生长造成不利影响。LDH 是一种由 LDHA 和 LDHB 两种亚基组成的四聚体酶,两个亚基可以在人体组织中结合形成 5 种不同的同工酶(LDH1-LDH5), LDH 定位于细胞内,在不同组织间表现出不同的同工酶组成。其中 LDH5 主要分布在肿瘤及骨骼肌等糖酵解较为活跃的组织 and 细胞内,由 LDHA 基因编码,主要作用是催化丙酮酸还原成乳酸以及 NADH 氧化生成 NAD⁺^[12],是糖酵解最后一步的重要成分,而 LDHB 主要在心脏和大脑中表达,主要优先将乳酸转化为丙酮酸。

LDHA 主要位于细胞质中,但也存在于线粒体和细胞核中。在细胞核外, LDHA 作为关键酶在糖酵解中发挥重要作用,而在细胞核中, LDHA 作为单链 DNA 结合蛋白(SSB)可能在 DNA 的复制和转录中发挥作用。LDHA 在许多肿瘤如非小细胞肺癌、结直肠癌、妇科肿瘤和乳腺癌,尤其是三阴性乳腺癌中广泛过表达。LDHA 在肿瘤中的表达是代谢率的反映,与肿瘤大小呈正相关,同时,其表达水平与 Ki-67 也有较明显的相关性,在 LDHA 阴性的肿瘤

细胞中 Ki-67 阳性癌细胞比例明显减少。经研究发现,在常氧条件下, LDHA 下调后细胞增殖率下降,在低氧条件下(0.5% 氧气),下调 LDHA 的表达可明显抑制肿瘤细胞生长,并导致癌细胞凋亡^[13],且对正常组织无明显的毒性。不同氧浓度条件下 LDHA 活性降低的肿瘤细胞不能维持较高水平的 ATP,这也可能是导致细胞增殖减慢的原因之一,这种能量供应效率可能依赖于肿瘤的代谢表型,依赖磷酸戊糖途径和糖酵解途径的细胞系受到乳酸脱氢酶抑制剂的影响较明显,而依赖脂肪酸合成和谷氨酰胺分解的肿瘤细胞则不受乳酸脱氢酶抑制剂的影响,因为一旦乳酸的产生过程受到抑制,这些细胞则更依赖线粒体功能来产生 ATP。因此,由于 LDHA 对乳酸代谢的抑制作用,使其可能成为肿瘤治疗的预后因素和潜在靶点。

LDHB 在具有糖酵解活性和基底样表型的乳腺癌细胞系中高表达,而稳定的 LDHB 敲除降低了糖酵解依赖性,因此可作为新辅助化疗反应评估的一个标志物。

通过小分子抑制剂或非编码 RNA 途径抑制 LDHA 和 LDHB 的表达可能会干扰肿瘤的进展,是一个有前途的研究方向。抑制 LDHA 和 LDHB 不太可能引起任何副作用,因此寻找新的抑制剂作为辅助化疗药物和治疗增敏剂是非常有益的。

2.3 单羧酸转运蛋白

由于乳酸属于亲水性的弱酸,其跨膜转运需要 MCT 家族的参与^[14]。MCTs 是质子连接的跨膜转运蛋白,属于溶质载体(SLC)16A 家族,与质子一起传递单羧酸盐,如乳酸、丙酮酸盐及酮体(乙酸、乙酸乙酯和 β -羟基丁酸盐),调节肿瘤细胞及其微环境的酸碱度。SLC16A 家族由 14 个成员组成,其中只有 MCT1/SLC16A1、MCT2/SLC16A7、MCT3/SLC16A8 和 MCT4/SLC16A3 具有生物化学特征,但只有 MCT1 和 MCT4 在癌症中发挥重要作用。这些被动转运蛋白在哺乳动物细胞中广泛表达,主要定位在质膜上,并根据底物乳酸盐的浓度梯度进行双向运行。

MCT1 对乳酸有很高的亲和力,最适合细胞呼吸, MCT2 和 MCT3 对乳酸的亲和力最高,而 MCT4 对乳酸的亲和力最低^[15]。在 MCT1 和 MCT4 中,由于 MCT4 对乳酸有较低的亲和力,使其具有较高的周转率,因此主要负责将糖酵解产生的乳酸从缺氧细胞中流出。相比之下,由于 MCT1 对乳酸有较高的亲和力,其负责在厌氧条件下将细胞内积累的丙酮酸从细胞中流出,在常氧肿瘤细胞中摄取乳酸。为

为了避免乳酸介导的细胞内酸化诱导的细胞死亡, MCT4将乳酸从缺氧细胞中排出, 随后这些输出的乳酸分子随后通过MCT1被氧和良好的细胞吸收, 利用这种输入的乳酸作为能量生产的替代燃料。这些乳酸转运蛋白协同工作, 在肿瘤细胞中驱动乳酸穿梭, 从而维持生存所必需的H⁺离子(pH)平衡。

MCT1在头颈癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、腺癌、膀胱癌和胶质母细胞瘤等多种肿瘤中均有高表达; MCT2在脑、肝和肾小管中表达^[16]; MCT3的表达具有组织特异性, 只在特定组织中表达^[17]; 而MCT4在乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、前列腺癌和肾细胞癌等不同类型的癌症中都有过表达, 这有助于多药耐药(MDR)的发展^[18], 且MCTs的表达水平在临床上与肿瘤转移和预后不良有关^[15]。

在一项MCT与LDH相关性分析研究中发现, 它们在乳腺肿瘤不同亚型中的表达情况有所不同。MCT1的表达与基底样乳腺癌中LDHB表达呈显著相关性^[19]。然而, 在基底样乳腺癌中, MCT2和MCT3与LDHB无相关性, MCT4与LDHB呈负相关性^[19]。这些实验表明LDH和MCTs的不同亚型在不同的肿瘤微环境中发挥协同作用。

自从MCT1和MCT4在肿瘤细胞生存和增殖中的作用被发现以来, 人们一直在努力利用这些转运蛋白作为治疗实体肿瘤的潜在靶点。通过高通量筛选已鉴定出少量的MCT1和MCT4抑制剂, 目前已知的具有临床应用潜力的小分子MCT1抑制剂只有AZD3965和AR-C155858, 其中AZD3965正在临床试验中。而MCT4抑制剂虽然MCT4抑制剂的开发尚处于初级阶段。研究人员正在努力寻找更多的MCTs特异性抑制剂, 以减少副作用的可能性。

3 HIF-1参与调解糖酵解关键酶

与周围正常组织相比, 许多人类肿瘤中的氧浓度显著降低。低氧环境可激活HIF-1表达, 进一步诱导糖酵解酶、葡萄糖转运体基因的表达和抑制线粒体代谢。而在非缺氧状态下, 肿瘤细胞中的各种生长因子、癌基因的激活及抑癌基因的缺失或突变也可以诱导HIF-1的表达。

3.1 HIF-1的结构特点

HIF-1是一种由稳定的氧依赖HIF-1 α 和非氧依赖HIF-1 β 组成的异二聚体。在正常氧条件下, PHD2通过脯氨酰羟甲基化诱导HIF-1的翻译后修饰, 促进其与一种名为 von hippel-lindau (VHL) 的肿

瘤抑制因子的相互作用, 从而诱导HIF-1泛素化, 然后降解。缺氧或低氧时, HIF的脯氨酰羟甲基化被抑制, 使HIF-1蛋白复合物^[20, 21]具有稳定性和转录活性。

3.2 HIF-1参与调节乳腺癌有氧糖酵解

HIF-1是有氧糖酵解中重要的调节因子之一, 缺氧环境会诱导HIF-1 α 的表达。许多实体瘤的一个显著特征是氧浓度明显降低, 尤其是肿瘤生长中心, 缺氧较明显。如乳腺癌中的氧浓度约为10 mm Hg, 而正常乳腺组织中的氧浓度约为65 mm Hg^[22]。缺氧时, 稳定的HIF-1 α 进入细胞核结合HIF-1 β , 然后通过缺氧反应元件(HRE)结合直接诱导许多细胞糖代谢相关酶的表达, 包括GLUT1、GLUT3、丙酮酸脱氢酶激酶1(PDHK1)、LDHA、MCT1和MCT4等, 将肿瘤细胞的葡萄糖代谢转换为糖酵解途径, 使肿瘤细胞适应低氧环境, 即Warburg效应。

通过免疫组化可发现HIF-1 α 蛋白在乳腺癌细胞的胞质及胞核中皆有表达, 而在正常的乳腺癌上皮组织中并没有观察到明显的HIF-1 α 蛋白的高表达。有越来越多的临床研究表明HIF-1 α 表达水平与乳腺癌患者生存率相关, 是乳腺癌患者DMFS、DFS和OS的独立预后因子。尤其是作为ER α 的直接转录靶点, HIF-1 α 可以补偿ER α 功能的缺失, 其表达与ER α +乳腺癌内分泌治疗的低生存率显著相关^[23]。此外, HIF-1 α 的激活促进C-erbB2介导的乳腺癌侵袭、血管生成和迁移途径。因此, HIF-1可能是乳腺癌治疗的理想葡萄糖代谢靶点。

4 小结

虽然Warburg效应被广泛研究, 但是对其原因、在肿瘤生长和癌变中的作用, 以及如何阻止或逆转癌细胞的代谢失调的认知仍是不全面的。在非肿瘤细胞中, Warburg效应是一种与增殖相关的可逆现象, 说明它反映的是与增殖相关的代谢变化, 而不是恶性肿瘤的独特特征。如何利用代谢变化达到治疗的目的, 是推动肿瘤靶向治疗的关键问题之一。目前, 许多以能量代谢为靶点的化合物目前正在试验中, 或已被批准作为抗癌药物^[24], 这些包括肿瘤特异性突变异柠檬酸脱氢酶(IDH1和/或IDH2)、单羧酸转运体的特异性抑制剂。但靶向有氧糖酵解以治疗肿瘤仍存在许多问题^[25], 如, 靶向肿瘤细胞代谢的糖酵解关键酶具有突变风险, 靶向转录因子

在肿瘤细胞和正常细胞中都可能有许多副作用;又由于糖酵解中关键酶在正常细胞中也存在,靶向某个靶基因可能会误伤正常细胞;只针对某个酶达不到治疗效果,可能需要靶向多种代谢酶等。因此,需要将更多的研究集中于临床实践,从整体上调控细胞能量代谢,有效地利用这些有氧糖酵解的相关靶点来治疗癌症及规避相关风险。

参考文献

- [1] Lebelo MT, Joubert AM, Visagie MH. Warburg effect and its role in tumorigenesis[J]. Arch Pharm Res, 2019; 2(10): 833–847
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018; 68(6):394–424
- [3] Kato Y, Ozawa S, Miyamoto C, et al. Acidic extracellular microenvironment and cancer[J]. Cancer Cell Int, 2013; 13(89):8
- [4] 李博. 肿瘤糖代谢紊乱的研究进展和探索[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2017; 38(02):222–228
- [5] San-Millán I, Julian CG, Matarazzo C, et al. Is lactate an oncometabolite? Evidence supporting a role for lactate in the regulation of transcriptional activity of cancer-related genes in MCF7 breast cancer cells[J]. Front Oncol, 2020; 9:1536
- [6] Barron CC, Bilan PJ, Tsakiridis T, et al. Facilitative glucose transporters: Implications for cancer detection, prognosis and treatment[J]. Metabolism, 2016; 65(2):124–139
- [7] Gu CJ, Xie F, Zhang B, et al. High Glucose Promotes Epithelial–Mesenchymal Transition of Uterus Endometrial Cancer Cells by Increasing ER/GLUT4–Mediated VEGF Secretion[J]. Cell Physiol Biochem, 2018; 50(2):706–720
- [8] Gonzalez–Menendez P, Hevia D, Alonso–Arias R, et al. GLUT1 protects prostate cancer cells from glucose deprivation–induced oxidative stress[J]. Redox Biol, 2018; 17:112–127
- [9] Wuest M, Hamann I, Bouvet V, et al. Molecular Imaging of GLUT1 and GLUT5 in Breast Cancer: A Multitracer Positron Emission Tomography Imaging Study in Mice[J]. Mol Pharmacol, 2018; 93(2):79–89
- [10] Pinheiro C, Sousa B, Albergaria A, et al. GLUT1 and CAIX expression profiles in breast cancer correlate with adverse prognostic factors and MCT1 overexpression[J]. Histol Histopathol, 2011; 26(10):1279–1286
- [11] Abdel–Wahab AF, Mahmoud W, Al–Harizy RM. Targeting glucose metabolism to suppress cancer progression: prospective of anti–glycolytic cancer therapy[J]. Pharmacol Res, 2019; 150:104511
- [12] Deme D, Telekes A. Prognostic importance of lactate dehydrogenase (LDH) in oncology[J]. Orv Hetil, 2017; 158(50): 1977–1988
- [13] Zhao J, Huang X, Xu Z, et al. LDHA promotes tumor metastasis by facilitating epithelial–mesenchymal transition in renal cell carcinoma[J]. Mol Med Rep, 2017; 16(6): 8335–8344
- [14] Payen VL, Mina E, Van Hée VF, et al. Monocarboxylate transporters in cancer[J]. Mol Metab, 2020; 33:48–66
- [15] Pérez–Escuredo J, Van Hée VF, Sboarina M, et al. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2016; 1863(10):2481–2497
- [16] Benjamin D, Robay D, Hindupur SK, et al. Dual Inhibition of the Lactate Transporters MCT1 and MCT4 Is Synthetic Lethal with Metformin due to NAD⁺ Depletion in Cancer Cells[J]. Cell Rep, 2018; 25(11):3047–3058
- [17] 肖莉,张倩雨,马莹,等. 氧化应激在肿瘤糖代谢中的作用研究[J]. 肿瘤, 2018; 38(09):901–906
- [18] Fisel P, Schaeffeler E, Schwab M. Clinical and Functional Relevance of the Monocarboxylate Transporter Family in Disease Pathophysiology and Drug Therapy[J]. Clin Transl Sci, 2018; 11(4):352–364
- [19] McClelland ML, Adler AS, Shang Y, et al. An integrated genomic screen identifies LDHB as an essential gene for triple–negative breast cancer[J]. Cancer Res, 2012; 72(22): 5812–5823
- [20] Soni S, Padwad YS. HIF–1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor[J]. Acta Oncol Stockh Swed, 2017; 56:503–505
- [21] Pezzuto A, Carico E. Role of HIF–1 in Cancer Progression: Novel Insights. A Review[J]. Curr Mol Med, 2018; 18(6): 343–351
- [22] Vaupel P, Mayer A, Hinkel M. Tumor hypoxia and malignant progression[J]. Methods Enzymol, 2004; 381:335–354
- [23] Yang J, Altahan A, Jones DT, et al. Estrogen receptor– α directly regulates the hypoxia–inducible factor 1 pathway associated with antiestrogen response in breast cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015; 112(49):15172–15177
- [24] Keating E, Martel F. Antimetabolic Effects of Polyphenols in Breast Cancer Cells: Focus on Glucose Uptake and Metabolism[J]. Front Nutr, 2018; 5:25
- [25] Wu Z, Wu J, Zhao Q, et al. Emerging roles of aerobic glycolysis in breast cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2020; 22(5): 631–646