

食管癌代谢重编程的基础机制及中医药调控研究进展

陈佳琪¹ 范焕芳² 张明蕊¹ 韩长辉² 马盼² 何芸¹ 金明哲¹ 杨柳¹

1.河北中医药大学研究生学院,河北石家庄 050091;

2.河北中医药大学第一附属医院 河北省中医院肿瘤二科,河北石家庄 050011

[摘要] 食管癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤,具有发病率高、恶性程度高的特性,其发病机制复杂,临床治疗手段有手术、放化疗及靶向治疗,现有的治疗手段具有一定的毒副作用及局限性。目前研究发现,肿瘤组织中存在代谢重编程,异常代谢影响细胞的表型和功能,同时产生的代谢物与细胞因子相互作用会影响肿瘤细胞生存环境,促进或抑制肿瘤的进展。食管癌细胞为适应微环境及满足增殖的需求,通过调控脂质代谢重编程、糖代谢重编程及氨基酸代谢重编程等途径合成或分解代谢物、激活相关信号通路或关键酶蛋白等促进食管癌细胞增殖、迁移侵袭。近年来研究发现,中医药能够有效干预食管癌细胞代谢重编程,相关有效成分及中药复方的干预研究取得了一定进展。本文通过汇总分析近年来国内外文献,总结食管癌细胞代谢重编程的机制,以及中药有效成分与中药复方的靶向干预结果,以为中医药调控食管癌代谢重编程提供参考,为临床治疗食管癌提供新策略。

[关键词] 食管癌;脂质代谢;糖代谢;氨基酸代谢;中药有效成分;中药复方

[中图分类号] R735.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2025)11(c)-0022-06

DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2025.33.05

Advances in research on basic mechanisms of metabolic reprogramming in esophageal cancer and its regulation by traditional Chinese medicine

CHEN Jiaqi¹ FAN Huanfang² ZHANG Mingrui¹ HAN Changhui² MA Pan² HE Yun¹ JIN Mingzhe¹ YANG Liu¹

1.Graduate School, Hebei University of Chinese Medicine, Hebei Province, Shijiazhuang 050091, China; 2.the Second Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Province, Shijiazhuang 050011, China

[Abstract] Esophageal cancer, a prevalent malignant tumor of the digestive system in clinical practice, is characterized by high incidence and malignancy rates, with a complex pathogenesis. Current clinical treatment modalities include surgery, radiotherapy, chemotherapy, and targeted therapy, which are associated with certain toxic side effects and limitations. Recent studies have revealed the presence of metabolic reprogramming in tumor tissues, where abnormal metabolism influences cellular phenotype and function. Concurrently, the interaction between metabolites and cytokines affects the tumor microenvironment, either promoting or inhibiting tumor progression. To adapt to the microenvironment and meet the demands of proliferation, esophageal cancer cells regulate lipid metabolism reprogramming, glucose metabolism reprogramming, and amino acid metabolism reprogramming, synthesizing or catabolizing metabolites, and activating relevant signaling pathways or key enzyme proteins to promote proliferation, migration, and invasion. In recent years, research has demonstrated that traditional Chinese medicine can effectively intervene in the metabolic reprogramming of esophageal cancer cells, with significant progress in the study of related active components and traditional Chinese medicine compound formulations. This article, through a comprehensive analysis of recent domestic and international literature, summarizes the mechanisms of metabolic reprogramming in esophageal cancer cells and the targeted intervention outcomes of active traditional Chinese medicine components and compound formulations, aiming to provide references for traditional Chinese medicine regulation of

[基金项目] 河北省自然科学基金资助项目(H2021423030); 河北省中医药管理局科研计划项目(2022332)。

[作者简介] 陈佳琪(1997.11-),女,河北中医药大学研究生学院2023级中西医结合临床专业在读硕士研究生;研究方向:恶性肿瘤的中西医结合治疗。

[通讯作者] 范焕芳(1970.10-),女,医学博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事肿瘤内科临床及教学研究工作。

esophageal cancer metabolic reprogramming and to offer new strategies for clinical treatment.

[Key words] Esophageal cancer; Lipid metabolism; Glucose metabolism; Amino acid metabolism; Active ingredients of traditional Chinese medicine; Traditional Chinese medicine compound

食管癌(esophageal cancer, EC)是一种起源于食管上皮且具有高度侵袭性、恶性程度高、发病率较高的消化道系统肿瘤。EC 的全球发病率呈现逐年上升的趋势,而我国食管癌的发病率占世界食管癌发病率的 50%以上^[1]。近年来研究发现,代谢重编程与食管癌的发生和发展密切相关,为了适应缺氧及营养缺乏的环境需要,EC 细胞重新编程代谢途径,以满足增殖迁移及侵袭的需求,表现为细胞中的某些基因结构和功能改变引起一系列生化反应,包括葡萄糖摄取和消耗增加,糖酵解增强,氨基酸摄取及分解代谢增加,脂质和蛋白质合成增强等^[2]。中药有效成分及中药复方可通过调控 EC 细胞的代谢重编程途径,进一步抑制食管癌的进展。本文以代谢重编程为切入点,对代谢重编程参与 EC 进展机制及中药提取物、中药复方的干预作用进行系统综述,以期 EC 治疗提供参考。

1 食管癌与相关代谢重编程

代谢重编程是肿瘤细胞通过调控代谢途径的基因表达、关键酶活性及相关代谢物的流向,重塑肿瘤细胞的代谢模式,以适应肿瘤微环境,满足肿瘤细胞的增殖侵袭及转移和逃避免疫监视的需求。EC 的代谢重编程主要体现为脂肪酸合成亢进、糖酵解增强及谷氨酰胺成瘾等特征。基于这些核心表现,本文将从脂质代谢重编程、糖代谢重编程及氨基酸代谢重编程 3 个维度展开详细阐述。

1.1 脂质代谢重编程

1.1.1 脂质代谢重编程概述 正常细胞中,脂肪酸合成、外源性脂质摄取利用及胆固醇合成均处于动态平衡;肿瘤细胞则表现为脂肪酸合成增强、外源性脂质摄取和利用增强、胆固醇合成和外源性获取增强及脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)异常激活或抑制。

在正常细胞的脂肪酸被转化为甘油三酯构建细胞骨架,并产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)以供能^[3]。癌细胞中的脂肪酸合成被持续激活以驱动细胞增殖^[4]。正常细胞通过转运蛋白摄取胞外游离的脂肪酸,以维持脂质代谢平衡,而肿瘤细胞增强摄取外源性脂肪酸以助增殖^[5]。正常细胞的胆固醇代谢保持动态平衡,而在癌细胞中,该动态平衡被打破,胆固醇富集以支持癌细胞增殖和免疫逃逸^[6-7]。FAO 是细胞获能的重要途径,脂肪酸在细胞质中被酯化形成脂酰辅酶 A,经关键酶肉碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyltransferase, CPT)穿过进入基质,生成乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)产生 ATP,而部分恶性肿瘤中的 FAO 发生异常激活^[8-9]。

1.1.2 食管癌与脂质代谢重编程相关研究 EC 细胞通过上调乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl coa carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)等关键代谢酶的表达,驱动合成脂肪酸。有研究发现,敲低

LINC00514 可下调包括 ACC 在内的脂肪生成相关蛋白的表达进一步抑制 EC 细胞的增殖侵袭^[10]。FASN 在 EC 中为高表达,余方方等^[11]研究表明靶向沉默 FASN 可抑制 EC 细胞的失巢凋亡抗性,抑制 EC 细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及迁移侵袭。EC 细胞通过转运蛋白掠夺胞外的外源脂肪酸,为增殖提供充足的原材料。分化抗原 36(cluster of differentiation 36, CD36)是 EC 细胞的关键转运蛋白,高表达 CD36 推动 EC 细胞从微环境中摄取更多脂肪酸,促进细胞增殖和侵袭^[12-13]。胆固醇在 EC 细胞中发挥重要作用,胆固醇代谢异常可诱导 EC 的发生和发展^[14]。27-羟基胆固醇在体内主要参与胆固醇稳态和免疫功能的调节。研究发现,高胆固醇饮食可促进食管肿瘤的增长和 ECA109 细胞增殖,且 27-羟基胆固醇在胞内积聚有助于 EC 细胞发生免疫逃逸^[15]。Tao 等^[16]研究发现,敲低溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 1 的表达可抑制 EC 细胞的胆固醇合成,使增殖侵袭和迁移被抑制。EC 细胞的 FAO 关键酶 CPT 表达升高,介导脂肪酸进入线粒体。Tian 等^[17]研究发现 CPT1A 的表达在食管鳞状细胞中显著上调,维持氧化还原稳态抑制细胞凋亡。Fu 等^[18]研究发现, CPT1B 所介导的 FAO 促进免疫抑制分子的合成与分泌,抑制 T 细胞功能,促进 EC 细胞免疫逃逸。

1.2 糖代谢重编程

1.2.1 糖代谢重编程概述 正常细胞通过糖酵解、有氧氧化、磷酸戊糖等途径实现供能、物质合成及维持氧化还原平衡;在糖酵解环节,葡萄糖经转运和磷酸化生成 6-磷酸葡萄糖(glucose-6-phosphate, G-6-P),分解为丙酮酸,为有氧氧化铺垫,而有氧氧化是正常细胞的主要供能方式;磷酸戊糖途径利用 G-6-P 合成核糖-5-磷酸和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)用于核酸、脂质合成等;癌细胞的糖代谢重编程表现为糖酵解异常活跃、有氧氧化抑制、磷酸戊糖途径增强及乳酸代谢异常,核心为优先选择糖酵解获取能量及代谢产物以满足合成需求,并调控氧化还原平衡^[19-20]。

癌细胞中,葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)异常高表达,关键酶如己糖激酶(hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶(phosphofruktokinase, PFK)等活性增强;有氧氧化在癌细胞中受抑制,丙酮酸被还原为乳酸,参与调控肿瘤微环境^[21]。癌细胞中的磷酸戊糖途径因关键酶异常上调而增强,利于细胞增殖转移^[22]。异常活跃的糖酵解和磷酸戊糖途径为癌细胞提供丰富的乳酸,乳酸通过单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter, MCT)排除胞外,为癌细胞构建酸性微环境,促进细胞侵袭转移^[23]。

1.2.2 食管癌与糖代谢重编程相关研究 在 EC 细胞中的 GLUT1 通常过表达,有研究发现,着丝粒蛋白 N 基因过表达上调了 GLUT1 的水平,使 EC 细胞的糖酵解代谢活性提高,促进 EC 进展^[24]。HK2 是 EC 细胞糖酵解过程中的第一个限速酶,HK2 将葡萄糖磷酸化为 G-6-P,随后经磷酸葡萄糖异构酶作用转化为果糖-6-磷酸。Liu 等^[25]研究证实,尿路上皮癌抗原 1(urothelial cancer associated 1, UCA1) 过表达可激活 HK2 基因,有效提高葡萄糖摄取速率、乳酸输出量及细胞外酸化率,因此可通过调节 UCA1/miR-203/HK2 轴重编程 EC 细胞的糖代谢而抑制细胞发展。此外,Yang 等^[26]研究提示,下调 HK2 的表达抑制食管鳞状细胞癌的糖酵解活性,可导致细胞的顺铂耐药性提高。PFK 是糖酵解途径的关键限速酶,Zheng 等^[27]研究发现,PFKL 高表达与 EC 患者的生存率相关,低表达的 PFKL 可抑制 EC 的生长;该实验表明 PFKL 是 EC 潜在的预后标志物及治疗靶点。G6PD 是 EC 细胞磷酸戊糖途径的关键限速酶,在 EC 细胞中高表达。Mengnan 等^[28]研究发现,通过敲除基因 Polo 样激酶 1 可使食管鳞癌细胞中的 G6PD 二聚体及其下游的 NADPH 和谷胱甘肽的表达水平显著降低。MCT 在 EC 中异常高表达,参与食管癌的发生和发展。有研究表明,通过抑制 MCT1 的表达可诱导食管腺癌细胞酸化,促进食管腺癌细胞的凋亡,抑制细胞增殖^[29]。

1.3 氨基酸代谢重编程

正常细胞中,氨基酸是细胞生长修复的基础,主要合成结构蛋白、酶和激素等参与生命活动的重要物质。此外,氨基酸能通过转氨酶脱去氨基,生成 α -酮酸进入 TCA 产生 ATP^[30]。癌细胞通过重编程氨基酸代谢途径和调节胞外代谢产物以促进肿瘤进展,其氨基酸代谢通常表现为谷氨酰胺成瘾、丝氨酸-甘氨酸代谢合成增强及精氨酸代谢驱动的免疫逃逸。因此,靶向干预上述代谢途径的关键代谢酶可能成为 EC 精准治疗的新方向^[31]。

1.3.1 谷氨酰胺代谢 异常活跃的谷氨酰胺代谢为肿瘤细胞的快速增殖提供能量和生物合成前体,并参与维持氧化还原稳态等多种生理过程^[32-33]。溶质载体家族 1 成员 5(solute carrier family 1 member 5, SLC1A5)是谷氨酰胺途径中最关键的转运蛋白。EC 细胞中的 SLC1A5 的表达显著上调,促进谷氨酰胺内流,并在谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)的作用下被分解为谷氨酸,进入 TCA 生成 α -酮戊二酸^[34]。赵华山等^[35]研究发现,抑制 SCL1A5 的表达可抑制食管鳞癌细胞的增殖迁移和谷氨酰胺代谢,故 SCL1A5 可能是治疗 EC 的潜在靶点。研究发现,敲低 METTL3 基因的表达后,EC 细胞中的 GLS、ASCT2 蛋白表达水平均显著下调,细胞增殖被抑制,因此可能通过介导谷氨酰胺代谢途

径抑制 EC 细胞增殖^[36]。

1.3.2 丝氨酸-甘氨酸代谢 正常细胞中的丝氨酸-甘氨酸代谢保持供需平衡,而在肿瘤细胞中,其代谢稳态被打破,表现为合成摄取及代谢亢进,以适应快速增殖的需求和微环境的压力。丝氨酸可通过丝氨酸羟甲基转移酶(serine hydroxymethyltransferase, SHMT)转化成甘氨酸,转化过程中产生碳单元 5,10-亚甲基-四氢叶酸进入叶酸循环生成核苷酸,参与癌细胞增殖活动;释放一碳单元过程中产生的 NADPH 将氧化型谷胱甘肽还原为还原型谷胱甘肽,维持癌细胞氧化还原^[37-38]。基于此,靶向丝氨酸-甘氨酸代谢是恶性肿瘤的治疗途径之一。

磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)是丝氨酸从头合成的关键限速酶,有研究表明,在丝氨酸饥饿条件下,PHGDH 的合成被干扰,食管鳞癌细胞的增殖被抑制^[39]。Qiao 等^[40]研究发现,SHMT2 的表达在 EC 细胞中异常上调,沉默 SHMT2 可阻断 EC 细胞的增殖侵袭及免疫逃逸。

1.3.3 精氨酸代谢 正常细胞中,精氨酸代谢主要用于满足基础生理需求,其关键途径包括尿素循环、一氧化氮(nitric oxide, NO)合成及多胺合成等^[41]。在肿瘤细胞中的精氨酸代谢主要表现为精氨酸的外源性摄入增强、多胺合成亢进、NO 合成异常及精氨酸分解增强等,以驱动肿瘤细胞增殖、血管生成、免疫逃逸及重塑肿瘤微环境^[42]。

精氨酸在精氨酸酶作用下分解为鸟氨酸和尿素,促进细胞增殖。此外,一氧化氮合成酶将精氨酸转化为 NO,NO 浓度对肿瘤细胞具有双重作用,低浓度时促进血管生成和细胞转移,高浓度时诱导细胞凋亡^[43]。精氨酸琥珀酸合成酶(argininosuccinate synthase, ASS1)是尿素循环中的关键限速酶,有研究发现,ASS1 水平在 EC 组织中升高,且抑制 ASS1 转录能够抑制 EC 细胞生长^[44]。

2 中医药调控代谢重编程抑制 EC 进展相关基础研究

中药在治疗 EC 方面具有多靶点、多途径、多组分的优势,对抑制 EC 进展、延长生存期有重要作用^[45]。代谢重编程是 EC 的一个关键特征,靶向调控多种代谢途径而干预 EC 进展是中医药治疗的方向之一。

2.1 中药有效成分及提取物

小檗碱属于异喹啉类生物碱中的原小檗碱类,是中药黄连、黄柏的主要活性成分。刘洋等^[46]研究发现,小檗碱可有效抑制 EC 细胞的糖酵解潜能及线粒体呼吸能力,且可促进 p-AMPK/AMPK 蛋白表达、抑制 p-mTOR/mTOR 蛋白表达,故推测小檗碱通过 AMPK/mTOR 途径抑制 EC 细胞能量代谢进而抑制 EC 的发展。中药常山具有涌吐痰涎等作用,其提取物被研究

发现具有抗 EC 作用。孟丹华等^[47]研究发现,常山水提醇沉物可降低 EC 细胞的糖酵解速率,抑制 EC 细胞的糖酵解潜能,促进细胞凋亡。中药重楼有清热解毒等功效。钟方明等^[48]研究发现,重楼皂苷 VI 可使 EC 细胞的葡萄糖摄取和乳酸的释放被减弱,同时抑制 GLUT1、HK2 蛋白的表达,干预 EC 细胞糖代谢重编程。中药血竭中含有的紫檀芪具有抗肿瘤等生物活性。Yang 等^[49]研究发现紫檀芪可下调丙酮酸代谢途径,EC 细胞的葡萄糖消耗和乳酸生成被抑制。中药辛夷的根皮中含有的小白菊内酯具有抗炎、抗肿瘤功效。亚国伟等^[50]研究发现,小白菊内酯可显著抑制 Eca109 细胞的葡萄糖摄取及 ATP 合成,表明小白菊内酯可能通过干预能量代谢发挥抗 EC 作用。中药有效成分及提取物干预食管癌相关代谢途径的机制研究见表 1。

2.2 中药复方

虎七散由中药壁虎、三七粉组成,李洪霖等^[51]研究发现,其含药血清显著降低 EC9706 细胞的糖摄取量与乳酸合成量,HK 蛋白活性及乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)活性也被显著抑制,细胞的增殖率下降;同时 p-AMPK/AMPK 水平有效降低,FOXO3a、Bax mRNA 及蛋白表达水平显著上调,因此,推断虎七散通过抑制 EC 细胞的糖酵解过程抑制 EC 细胞增殖,其机制可能与干预 AMPK/FOXO3a 信号通路有关。旋覆代赭汤在临床上被广泛应用于消化系统疾病的治疗,杨涛等^[52]使用不同质量浓度的旋覆代赭汤干预 EC 细胞,结果发现不同浓度用药组细胞的 HK2、LDHA、PFK1 蛋白表达水平下降;同样 HK2、LDHA、PFK1 mRNA 相对表达量均下降,提示旋覆代赭汤可抑制 EC 细胞的糖酵解过程,抑制 EC 细胞的进展。六君子汤是 EC 临床治疗的常用方药,为探究六君子汤

对 EC 细胞能量代谢的干预机制,陈星等^[53]研究发现,六君子汤乙酸乙酯提取物可干预 EC 细胞能量代谢,通过显著抑制基础糖酵解、补偿糖酵解及糖酵解潜能,下调 GLUT1 mRNA 的表达水平,同时下调 HK2、MCT1 等蛋白的表达。四物饮由四物汤合五汁安中汤化裁而成,史会娟等^[54]通过研究发现,四物饮通过干预 EC 细胞中丙氨酸、天门冬氨酸和谷氨酸代谢通路,抑制延胡索酸合成,使 EC 细胞微丝骨架重排被抑制,迁移能力减弱,抑制 EMT 发生,从而抑制 EC 细胞癌的侵袭迁移能力。

3 小结与展望

在 EC 中,脂质代谢重编程、糖代谢重编程及氨基酸代谢重编程已被证实,本文综述了近年来的国内外实验数据,发现中药有效成分及中药复方能够靶向糖代谢的关键蛋白或信号通路等抑制 EC 的发展,这些研究为中医药临床应用治疗 EC 提供了新借鉴。

然而,目前中医药调控 EC 代谢重编程的研究仍有不足:①目前的研究不论是中药有效成分或中药复方主要集中在调控糖酵解途径,机制研究不完善,缺少氨基酸代谢、脂质代谢及核苷酸代谢或代谢网络交互作用等机制的研究报道。②目前的研究多是基础研究,缺少临床实验,可将有用的基础研究转化为临床研究,为临床治疗 EC 提供更多治疗手段。③目前多组学技术应用于 EC 的中医药研究报道较少,可以联合蛋白质组学、转录组学进行更深层次的基础研究。

基于此,现阶段研究者可以把目光转向氨基酸代谢、脂质代谢及核苷酸代谢,深入研究相关中药有效成分及中药复方对 EC 的代谢途径的影响,进一步明确中医药治疗 EC 的机制,结合相关临床用药经验,

表 1 中药有效成分及提取物干预食管癌相关代谢途径的机制研究

中药活性成分及提取物	细胞种类	实验结果	涉及的信号通路	细胞变化	代谢途径
小檗碱	EC9706	基础糖酵解代偿糖酵解、线粒体代谢率等均降低	AMPK/m-TOR	细胞周期阻滞于 S 期,细胞凋亡、增殖被抑制	能量代谢(糖酵解)
常山水提醇沉物	EC9706	糖酵解潜能及线粒体潜在呼吸能力显著降低	/	细胞阻滞于 S 期和 G ₂ /M 期,细胞凋亡、增殖被抑制	能量代谢(糖酵解)
重楼皂苷 VI	KYSE150EC109	①葡萄糖消耗及乳酸生成显著下降;②GLUT-1、HK2、LDHA 蛋白表达下降;③ERK1/2 磷酸化水平及 c-Myc 表达显著下降	ERK/c-Myc	细胞凋亡率显著上升	糖代谢(糖酵解)
紫檀芪	KYSE30 KYSE450KY SE150	①丙酮酸激酶活性被抑制;②葡萄糖消耗及乳酸生成降低;③沉默 PKM2、STAT3 磷酸化和 c-Myc 表达降低	PKM2/STAT3/c-Myc	细胞增殖、侵袭迁移被抑制	糖代谢(丙酮酸代谢、糖酵解)
小白菊内酯	EC109	①葡萄糖摄取和 ATP 合成被抑制;②p-AMPK-α、LKB1、cleaved PARP 蛋白表达上调	LKB1-AMPK	细胞增殖被抑制、细胞凋亡	糖代谢

注“/”表示实验无涉及信号通路。

为食管癌的临床治疗提供新思路。

利益冲突声明: 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

【参考文献】

- [1] ZHU H, MA X, YE T, *et al.* Esophageal cancer in China: Practice and research in the new era [J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(9): 1741–1751.
- [2] DU Y, GU B, SHI L, *et al.* Data-Driven Molecular Typing: A New Frontier in Esophageal Cancer Management [J]. *Cancer Med*, 2025, 14(5): e70730.
- [3] SNAEBJORNSSON M T, JANAKI-RAMAN S, SCHULZE A. Greasing the Wheels of the Cancer Machine: The Role of Lipid Metabolism in Cancer [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(1): 62–76.
- [4] YUAN X, YU S, LIN L, *et al.* Brusatol inhibits malignant phenotypes and lipid metabolism of osteosarcoma cells by regulating PI3K/AKT and MAPK pathways [J]. *Phytomedicine*, 2025, 139: 156464.
- [5] LOUIE S M, ROBERTS L S, MULVIHILL M M, *et al.* Cancer cells incorporate and remodel exogenous palmitate into structural and oncogenic signaling lipids [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(10): 1566–1572.
- [6] GUO X J, ZHU B B, LI J, *et al.* Cholesterol metabolism in tumor immunity: Mechanisms and therapeutic opportunities for cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 234: 116802.
- [7] PENG G, YANG X, HE J, *et al.* SENP1-Sirt3 axis promotes cholesterol biosynthesis in tumor-associated macrophages to suppress anti-tumor immunity [J]. *Cancer Lett*, 2025, 623: 217728.
- [8] CASTELLI S, CICCARONE F, DE FALCO P, *et al.* Adaptive antioxidant response to mitochondrial fatty acid oxidation determines the proliferative outcome of cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2023, 554: 216010.
- [9] DE OLIVEIRA M P, LIESA M. The Role of Mitochondrial Fat Oxidation in Cancer Cell Proliferation and Survival [J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2600.
- [10] WANG X, LIU H, ZHANG Q, *et al.* LINC00514 promotes lipogenesis and tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma by sponging miR378a5p to enhance SPHK1 expression [J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(5): 86.
- [11] 余方方, 李巨元, 黄健, 等. 靶向沉默脂肪酸合酶 FASN 基因对食管癌细胞失巢凋亡及转移水平的调控作用[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(15): 2809–2815.
- [12] SUN L, MA K, ZHANG S, *et al.* SENP2 promotes ESCC proliferation through SETDB1 deSUMOylation and enhanced fatty acid metabolism [J]. *Heliyon*, 2024, 10(13): e34010.
- [13] YOSHIDA T, YOKOBORI T, SAITO H, *et al.* CD36 Expression Is Associated with Cancer Aggressiveness and Energy Source in Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(2): 1217–1227.
- [14] WANG T, WANG X, WANG K, *et al.* Chronic stress-induced cholesterol metabolism abnormalities promote ESCC tumorigenesis and predict neoadjuvant therapy response [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(5): e2415042122.
- [15] 李昌达, 史永军, 林彦良. 27-羟基胆固醇与胆固醇对裸鼠食管鳞癌和人食管癌细胞增殖的影响[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2020, 58(11): 45–52, 58.
- [16] TAO M, LUO J, GU T, *et al.* LPCAT1 reprogramming cholesterol metabolism promotes the progression of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 845.
- [17] TIAN T, LU Y, LIN J, *et al.* CPT1A promotes anoikis resistance in esophageal squamous cell carcinoma via redox homeostasis [J]. *Redox Biol*, 2022, 58: 102544.
- [18] FU X, ZHANG G, HOU Z, *et al.* PKN2 enhances the immunosuppressive activity of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in esophageal carcinoma by mediating fatty acid oxidation [J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 92.
- [19] ARNER E N, RATHMELL J C. Metabolic programming and immune suppression in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 421–433.
- [20] ALBERGHINA L. The Warburg Effect Explained: Integration of Enhanced Glycolysis with Heterogeneous Mitochondria to Promote Cancer Cell Proliferation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15787.
- [21] NAGAO A, KOBAYASHI M, KOYASU S, *et al.* HIF-1-Dependent Reprogramming of Glucose Metabolic Pathway of Cancer Cells and Its Therapeutic Significance [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 238.
- [22] MENG Q, ZHANG Y, SUN H, *et al.* Human papillomavirus-16 E6 activates the pentose phosphate pathway to promote cervical cancer cell proliferation by inhibiting G6PD lactylation [J]. *Redox Biol*, 2024, 71: 103108.
- [23] QUINN W J 3rd, JIAO J, TESLAA T, *et al.* Lactate Limits T Cell Proliferation via the NAD(H) Redox State [J]. *Cell Rep*, 2020, 33(11): 108500.
- [24] XU S, WEI X. Knockdown of CENPN Inhibits Glucose Metabolism and Induces G1 Arrest in Esophageal Cancer Cells by Regulating PI3K/AKT Signaling Pathway [J]. *Horm Metab Res*, 2023, 55(8): 563–572.
- [25] LIU H E, SHI H H, LUO X J. Upregulated Long Noncoding RNA UCA1 Enhances Warburg Effect via miR-203/HK2 Axis in Esophageal Cancer [J]. *J Oncol*, 2020, 2020: 8847687.
- [26] YANG X, LI S, XU C, *et al.* Sirtuin1 (sirt1) regulates the glycolysis pathway and decreases cisplatin chemotherapeutic sensitivity to esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2365449.
- [27] ZHENG C, YU X, LIANG Y, *et al.* Targeting PFKFB3 with penfluridol inhibits glycolysis and suppresses esophageal can-

- cer tumorigenesis in an AMPK/FOXO3a/BIM-dependent manner [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(3): 1271–1287.
- [28] ZHAO M, LU T, BI G, *et al.* PLK1 regulating chemoradiotherapy sensitivity of esophageal squamous cell carcinoma through pentose phosphate pathway/ferroptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115711.
- [29] GRASA L, CHUECA E, ARECHA VALETA S, *et al.* Anti-tumor effects of lactate transport inhibition on esophageal adenocarcinoma cells [J]. *J Physiol Biochem*, 2023, 79(1): 147–161.
- [30] DEVIGNES C S, CARMELIET G, STGEN S. Amino acid metabolism in skeletal cells [J]. *Bone Rep*, 2022, 17: 101620.
- [31] LI X, ZHANG H S. Amino acid metabolism, redox balance and epigenetic regulation in cancer [J]. *FEBS J*, 2024, 291(3): 412–429.
- [32] LI T, COPELAND C, LE A. Glutamine metabolism in cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1311: 17–38.
- [33] LI X, PENG X, LI Y, *et al.* Glutamine addiction in tumor cell: oncogene regulation and clinical treatment [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 12.
- [34] LIN J, YANG T, PENG Z, *et al.* SLC1A5 Silencing Inhibits Esophageal Cancer Growth *via* Cell Cycle Arrest and Apoptosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(1): 397.
- [35] 赵华山, 张旭东, 陈乐乐, 等. 谷氨酰胺转运载体 SLC1A5 对食管鳞癌细胞恶性生物学的影响及其机制[J]. *食管疾病*, 2024, 6(1): 8–11, 23.
- [36] 高川力, 周锡, 邹江, 等. 甲基化转移酶 3 对食管癌细胞增殖、迁移及谷氨酰胺代谢的影响[J]. *中国生物制品学杂志*, 2024, 37(5): 544–553, 558.
- [37] MA Q, GAO S, LI C, *et al.* Cuproptosis and Serine Metabolism Blockade Triggered by Copper-Based Prussian Blue Nanomedicine for Enhanced Tumor Therapy [J]. *Small*, 2024, 21(5): e2406942.
- [38] 崔畅婉, 孙峥嵘. 3-磷酸甘油酸脱氢酶促进丝氨酸合成在肿瘤进展中的机制[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(5): 885–888.
- [39] JIE H, WEI J, LI Z, *et al.* Serine starvation suppresses the progression of esophageal cancer by regulating the synthesis of purine nucleotides and NADPH [J]. *Cancer Metab*, 2025, 13(1): 10.
- [40] QIAO Z, LI Y, CHENG Y, *et al.* SHMT2 regulates esophageal cancer cell progression and immune Escape by mediating m⁶A modification of c-myc [J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 203.
- [41] SHEN L J, BELOUSSOW K, SHEN W C. Modulation of arginine metabolic pathways as the potential anti-tumor mechanism of recombinant arginine deiminase [J]. *Cancer Lett*, 2006, 231(1): 30–35.
- [42] ZHU Y, ZHOU Z, DU X, *et al.* Cancer cell-derived arginine fuels polyamine biosynthesis in tumor-associated macrophages to promote immune evasion [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(6): 1045–1060.e7.
- [43] 吕玉明, 胡敬暖, 徐娜娜, 等. 结直肠癌中 iNOS、eNOS、VEGF 与 PTEN 表达及临床意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18(12): 929–933.
- [44] SUN W, KOU H, FANG Y, *et al.* FOXO3a-regulated arginine metabolic plasticity adaptively promotes esophageal cancer proliferation and metastasis [J]. *Oncogene*, 2024, 43(3): 216–223.
- [45] 沈智文, 黎丽群, 徐明瑶, 等. 中药调节微 RNA 干预食管癌机制研究进展[J]. *中国药房*, 2024, 35(8): 1016–1022.
- [46] 刘洋, 陈星, 周哲旭, 等. 小檗碱基于 AMPK/mTOR 通路对 EC9706 细胞能量代谢的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(1): 97–101, 270–271.
- [47] 孟丹华, 尚艺婉, 李晨旭, 等. 常山水提醇沉物对 EC9706 细胞周期、凋亡、能量代谢的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2): 85–88, 266.
- [48] 钟方明, 吕望, 方礼逵, 等. 重楼皂苷 VI 激活 JNK 通路诱导食管癌细胞凋亡和抑制 ERK/c-Myc 通路调节有氧糖酵解的研究[J]. *中国肿瘤*, 2020, 29(1): 63–69.
- [49] YANG Y, LI S, SHI W, *et al.* Pterostilbene suppresses the growth of esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting glycolysis and PKM2/STAT3/c-MYC signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt B): 113247.
- [50] 亚国伟, 杨秀丽, 王鹏飞, 等. 小白菊内酯对食管癌细胞增殖、凋亡和能量代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(1): 162–167.
- [51] 李洪霖, 高付彦, 李娜娜, 等. 虎七散含药血清对食管癌细胞 Ec9706 糖酵解的影响及 AMPK/FOXO3a 通路的调节作用研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2024, 26(2): 328–335.
- [52] 杨涛, 王德莉, 黎啸, 等. 旋覆代赭汤对食管癌细胞增殖、迁移和侵袭活性的影响及机制研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2025, 29(2): 42–47.
- [53] 陈星, 娄翔宇, 尚艺婉, 等. 六君子汤乙酸乙酯提取物干预 CAFs 条件培养基下 EC9706 细胞能量代谢的机制研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(11): 17–24.
- [54] 史会娟, 孔令玉, 吴忠冰, 等. 四物饮抑制食管癌细胞侵袭及迁移的研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(4): 7–13.

(收稿日期: 2025-07-21)

(修回日期: 2025-08-29)