DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20240830.005
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20240830.1131.010

低氧诱导因子HIF-1A调控GLUT3表达促进胶质瘤增殖的影响

陈泰学,羊良旺,陈申波,高振忠,李争争,王 艳,刘晓召,杨 堃✉
(海南医学院第一附属医院神经外科,海南 海口 570102)

[摘要] **目的**:探讨乏氧环境下HIF-1A对胶质瘤GLUT3表达的影响及其机制。**方法**:CGGA数据库分析HIF-1A与GLUT3表达相关性及其对预后影响;CoCL2诱导胶质瘤细胞乏氧环境,Western blotting检测U251与U87细胞中GLUT3基因表达变化;Western blotting检测过表达HIF-1A对GLUT3及AKT蛋白表达的影响;体外CCK8细胞增殖实验检测shGLUT3对胶质瘤细胞增殖的影响。**结果**:CGGA数据库中*HIF-1A*与*GLUT3*的mRNA表达呈正相关($P=9.2e^{-05}$),并且共表达对胶质瘤患者预后不良($P<0.000\ 1$)。Western blotting实验提示CoCL2诱导乏氧环境下*HIF-1A*与*GLUT3*基因表达升高,并随着CoCL2的浓度增加而表达增加;在过表达HIF-1A的细胞中GLUT3蛋白表达升高;在乏氧环境下U251和U87细胞中p-AKT蛋白表达升高,而总AKT蛋白表达无变化,且AKT抑制剂能有效抑制HIF-1A上调的GLUT3表达。CCK8细胞增殖实验表明敲低GLUT3能显著抑制胶质瘤细胞的增殖($P<0.000\ 1$)。**结论**:胶质瘤中HIF-1A与GLUT3的表达呈正相关;乏氧环境下胶质瘤GLUT3表达升高;HIF-1A可能通过PI3K/AKT信号通路调节GLUT3基因的表达,促进胶质瘤的增殖。

[关键词] 胶质瘤;氧诱导因子;葡萄糖转运酶3;细胞增殖
[中图分类号] R739.41 [文献标志码] A [文章编号] 2097-5953(2025)02-0081-06

Effect of hypoxia inducible factor HIF-1A regulation GLUT3 expression promotes proliferation in glioma

CHEN Taixue, YANG Liangwang, CHEN Shenbo, GAO Zhenzhong, LI Zhengzheng, WANG Yan, LIU Xiaozhao, YANG Kun✉
(*Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou* 570102, *China*)

[*Foundation Project*]: *Hainan Province Health Industry Research Project* (21A200080); *The National Nature Science Foundation of China* (82060456); *The Hainan Province "South China Sea Rising Star" Science and Technology Innovation Talent Platform Project* (*NHXXRCXM*202351)

[*Author*]: *CHEN Taixue, E-mail: ctx*3802*@hainmc.edu.cn.*
[*Correspondence to*]: *YANG Kun, M.D., Professor, Doctoral Supervisor, E-mail: chbyk*1379*@hainmc.edu.cn.*

Received: 2024-05-17 *Revised*: 2024-08-11 *JHMU*, 2025;31(2):81-86

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective**: To investigate the effect of HIF-1A on GLUT3 expression of glioma in hypoxic environment. **Methods**: The correlation between HIF-1A and GLUT3 expression and its effect on prognosis were analyzed CGGA database. CoCL2 was used to induce hypoxic environment in glioma cells and Western blotting detect gene expression changes in U251 and U87 cells as well as the effects of overexpression HIF-1A on GLUT3 and AKT protein expression. CCK8 cell proliferation *in vitro* was used to detect shGLUT3 glioma effects of cell proliferation. **Results**: There was a positive correlation between HIF-1A and GLUT3 mRNA expression in the CGGA database ($P=9.2e^{-05}$), and coexpression had poor prognosis in glioma patients ($P<0.000\ 1$). Western blotting experiments indicated that CoCL2 induced increased expression of HIF-1A and GLUT3 genes in hypoxic environment, increased expression with increasing concentration of CoCL2, increased expression GLUT3 protein in overexpressed cells and p-AKT protein surface in hypoxic environment up, while total AKT protein expression did not change, and AKT inhibi-

[基金项目]海南省卫生健康行业科研项目(21A200080);国家自然科学基金资助项目(82060456);海南省"南海新星"科技创新人才平台项目(NHXXRCXM202351)
[作者简介]陈泰学,Email:ctx3802@hainmc.edu.cn。
[通讯作者]杨堃,博士,博士生导师,Email:chbyk1379@hainmc.edu.cn。
[收稿日期]2024-05-17 [修回日期]2024-08-11 网络出版时间:2024-08-31 16:42:19

tors could effectively inhibit HIF-1A upregulated GLUT3 expression. The proliferation of CCK8 cells showed that GLUT3 knockdown significantly inhibited the proliferation of glioma cells ($P<0.000\ 1$). **Conclusions**: HIF-1A in glioma is positively correlated with the expression of GLUT3; the expression GLUT3 glioma is elevated in hypoxic environment; HIF-1A may regulate the expression of GLUT3 genes through the signaling pathway and promote glioma proliferation.

[**Key words**] Glioma; HIF-1A; GLUT3; Cell proliferation

胶质瘤是一种源自神经胶质细胞的异质性肿瘤，是中枢神经系统最常见的原发恶性脑肿瘤，据统计其5年总生存率不超过5%[1,2]。胶质瘤大多呈恶性生长，由于其具有异质性，肿瘤边界难以界定，目前临床上最主要的治疗手段为手术切除，术后根据患者的病理情况选择放化疗。即使通过上述治疗手段，患者死亡率及复发率仍较高，其中位生存期仅为15个月左右，预后极差[3,4]。虽然目前有关治疗胶质瘤的手术方法、靶向治疗药物以及放、化疗等相关技术水平和药物研发的不断进步和优化，但胶质瘤治疗的效果仍未得到明显的改善和提升。为了寻求新的治疗方案，提高临床患者生存预后，从分子生物学层面深入研究胶质瘤的发病机制，可为靶向治疗提供新的靶点从而提高患者预后和生活质量。

充足的能量和营养供应是恶性肿瘤细胞得以无限增殖、进而浸润和转移的前提。恶性肿瘤细胞的糖、脂肪和蛋白质代谢都存在一定程度的异常改变，尤以糖代谢异常为主要特征。早在1924年，Warburg等就已发现即使在有氧环境下，癌细胞优先进行糖酵解来保证恶性肿瘤的增殖等恶性行为，这种效应被称为“Warburg效应”[5]。超过90%的原发性和转移性肿瘤患者血液中被发现葡萄糖摄取大量增加，其在很大程度上取决于葡萄糖转运蛋白(GLUTs)。研究发现在包括胶质瘤在内的多种肿瘤中均观察到各种GLUTs，其中最主要的是GLUT1、GLUT3的上调，而且均能在许多Warburg效应最强的细胞系中观察到他们的表达[6,7]。所以，在肿瘤治疗开发的众多相关方案中，其中包括阻止葡萄糖流入细胞的治疗策略[8]。目前GLUT1和GLUT3已被鉴定为在胶质瘤中高表达并与其恶性程度呈现一定的正相关，其可促进转录从而上调的相关蛋白的表达，GLUT3因为它在神经元中的高表达，故被称为“脑型”葡萄糖转运蛋白[9,10]。

综上所述，恶性肿瘤被认为处于或多或少的缺氧状态，高度恶性的肿瘤缺氧的情况更加显著[11,12]。在之前的研究中，Otto Warburg观察到，与非恶性肿瘤细胞或正常组织细胞相比，恶性肿瘤细胞中有氧糖酵解的比率明显增加[13,14]。缺氧诱导因子1(HIF-1A)在肿瘤形成和发展中起到重要的作用[15]。在低氧状态下，HIF-1A本身的表达和转录活性增加，肿瘤代谢异常增加，其中包括葡萄糖转运、糖酵解和组织血管形成的几十种靶基因被HIF-1A急性反式激活[16,17]。其主要原因是低氧促进代谢增强基因的表达，如低氧诱导因子HIF-1A增加下游靶基因*GLUT1*、*GLUT3*的表达，进而满足肿瘤增殖、侵袭等生理需要。GLUT3是该家族的代表性成员，GLUT3在成熟神经元中的高表达表明该转运蛋白在调节树突和轴突运输的燃料需求方面的重要作用，从而介导神经传递[18,19]。各种研究表明GLUT3与肿瘤发生、发展以及不良预后密切相关[20,21]。然而在胶质瘤中，HIF-1A与GLUT3的相关作用还尚未发现相关报道。

本课题拟通过研究HIF-1A对GLUT3的调节作用及其调控机制，加深对胶质瘤分子机理的认识，以期为胶质瘤的治疗提供更为有效的治疗靶点。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　细胞和质粒　胶质瘤细胞株U87与U251均来自于美国ATCC公司，慢病毒介导的pLVX-shGLUT3-1-Puro和pLVX-shGLUT3-2-Puro以及过表达质粒pLVX-HIF1A为本实验室自行构建，引物序列见表1。

表1　引物序列信息

Tab 1　Primer sequence information

基因	引物序列(5′-3′)
pLVX-GLUT3-shRNA-1	F:GCGGTCGGTCAGATCTGGAAAACTCGAGTTTCCAGATCTATCTGCACCGTTTTTG
	R:AATTCAAAAACGGTGCAGAGATCTGGAAAACTCGAGTTTCCAGATCTATCTCGG
pLVX-GLUT3-shRNA-2	F:CCGGTAGTAGCTAAGTCGGTTGAAATCTCGAGATTTCAACCGACTTAGCTACTTTTTTG
	R:AATTCAAAAAAGTAGCTAAGTTGAAATCTCGAGATTTCAACCGACTTAGCTACT
pLVX-HIF1A过表达质粒	F:CCGGACTCAGATCTCGAGATGGAGGGCGCCGGCGGC
	R:CCGTCGACTGCAGAATTCTCAGTTAACTTGATCCAAAGCTCTGAGT

1.1.2 主要试剂 蛋白酶和蛋白磷酸酶抑制剂(Roche,瑞士)、ECL化学发光液(Thermo Fisher Scientific,美国)、基础培养基DMEM、青霉素/链霉素(p/s)、胎牛血清FBS、胰蛋白酶-EDTA溶液(美国GIBCO公司),二甲基亚砜(DMSO)(上海浩洋生物科技有限公司)、蛋白抽提-RIPA裂解液、6X Loading Buffer、BCA蛋白定量试剂盒(碧云天生物有限公司)、CoCL2、TEMED(美国Sigma公司)、SDS-PAGE凝胶试剂盒(上海康为世纪有限公司)、超敏ECL化学发光即用型底物(WB)(上海勤翔生物工程有限公司)、GSK690693(Selleck上海有限公司)、二甲苯、无水乙醇(摩贝化学有限公司)、DAB显色液(丹麦达柯公司)、苏木素(南京道斯夫生物科技有限公司)、浓盐酸(重庆市赛普塑料制品有限公司)、AKT antibody、p-AKT antibody、β-actin antibody、HIF-1A antibody(Santa Cruz Biotechnology)、GLUT3 antibody(武汉三鹰生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 数据库 胶质瘤数据库CGGA.(www.cgga.org.cn)下载包含325例胶质瘤的基因表达数据库mRNAseq_325,提取*HIF-1A*和*GLUT3*基因表达数据进行分析。

1.2.2 细胞培养 细胞培养采用DMEM培养基(含1%青霉素-链霉素、1%谷氨酰胺和10%胎牛血清)。当细胞密度达到约50%～60%时,按含CoCL2低氧诱导制剂0、50、100、200 μmol/L浓度的培养基培养细胞24 h后收集蛋白,当细胞密度达到约80%～90%时,按含CoCL2低氧诱导制剂200 μmol/L浓度的培养基培养细胞0、6、12、24 h后收集蛋白。

1.2.3 细胞转染 细胞培养采用DMEM培养基(含1%青霉素-链霉素、1%谷氨酰胺和10%胎牛血清)。当细胞密度达到约30%时,用慢病毒介导的2种不同的GLUT3 shRNA(shG3-1、shG3-2)和对照shRNA(shC)分别侵染过表达HIF-1A的U251和U87细胞株,建立稳转细胞系。用Western blotting分析检测GLUT3敲低效果。

1.2.4 细胞增殖 用CCK8方法分析细胞增殖[抑制率=(对照孔A值－实验孔A值)/(对照孔A值－空白孔A值)]。

1.2.5 细胞蛋白提取和Western blotting分析 参照文献[22],细胞经裂解后离心,收集上清。采用BCA试剂盒进行蛋白定量后,用SDS-PAGE电泳分离蛋白,转膜后进行封闭。然后先后加入抗HIF-1A、GLUT3、AKT、pAKT等相关抗体(1∶1 000),用增强化学发光法检测。

1.3 统计学分析

采用GraphPad Prism version 9.00对实验数据进行统计分析,多组间比较用单因素方差分析,两两比较采用t检验。所有实验均重复3次。$P<0.05$为差异有统计学意义。

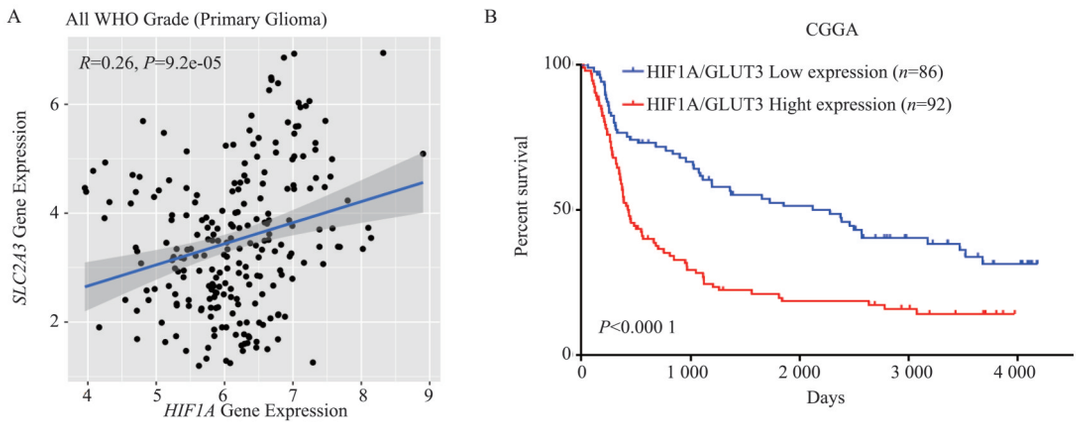
2 结果

2.1 胶质瘤中*HIF-1A*与*GLUT3*表达相关性分析及其共表达对胶质瘤患者预后的影响

对包含325例胶质瘤的基因表达的胶质瘤数据库CGGA.(www.cgga.org.cn)mRNAseq_325,提取*HIF-1A*和*GLUT3*基因表达数据进行分析,结果显示胶质瘤中*HIF-1A*和*GLUT3* mRNA表达存在正相关性(图1A)($P=9.2e^{-05}$)。通过Kaplan-Meier生存分析显示当*HIF-1A*和*GLUT3*共表达时对患者生存预后的影响,结果显示,当两者同时高表达时,胶质瘤患者生存预后不良,反之亦然(图1B)($P<0.000\ 1$)。

2.2 乏氧状态下HIF-1A促进胶质瘤细胞中GLUT3表达

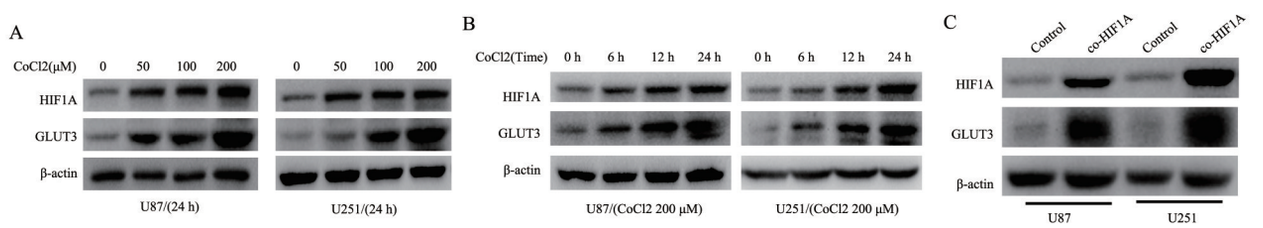
为进一步探索HIF-1A与GLUT3之间的关系,采用Western blotting分析分别用含有0、50、100、200 μmol/L的CoCL2化学乏氧诱导剂细胞培养液培养细胞24小时HIF-1A与GLUT3蛋白表达,结果发现,相对于常氧环境下,氯化钴化学制剂诱导乏氧环境下的恶性胶质瘤细胞系U251和U87细胞中*GLUT3*基因表达较高,并在一定浓度范围内随着CoCL2化学乏氧诱导剂的浓度增加而表达增加(图2A)。而当在一定浓度(200 μmol/L)的CoCL2化学乏氧诱导剂细胞培养液按0、6、12、24 h不同时间培养细胞时,采用Western blotting分析HIF-1A与GLUT3蛋白表达,结果发现,在含200 μmol/L的CoCL2化学诱导乏氧状态下,随着在一定的时间内随着时间的增加而表达量增加(图2B)。为了进一步确认HIF-1A对GLUT3表达调控作用,我们构建了稳定表达HIF-1A的U87和U251稳转细胞系,采用Western blotting分析稳定过表达HIF-1A后GLUT3蛋白表达,结果发现,稳定过表达HIF-1A的细胞系GLUT3蛋白表达明显高于对照组(图2C)。



A：通过CGGA数据库分析HIF-1A与GLUT3两者mRNA表达相关性；B：通过Kaplan-Meier生存分析CGGA数据库中HIF-1A与GLUT3共表达对胶质瘤患者生存预后的影响

图1　利用CGGA数据库分析325例胶质瘤中*HIF-1A*和*GLUT3* mRNA的表达情况，并评估其对胶质瘤患者预后的影响

Fig 1　Analyze the *HIF-1A* and *GLUT3* mRNA expression of in 325 glioma specimens using bioinformatics, and then assess their impaction on the prognosis of glioma patients



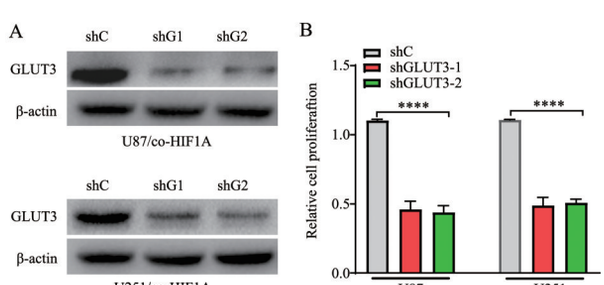
A：Western blotting分析不同浓度（0、50、100、200 μmol/L）的CoCL2化学制剂处理胶质瘤细胞系U87与U251细胞后在不同浓度下*GLUT3*基因表达。B：Western blotting分析200 μmol/L的CoCL2化学制剂浓度处理胶质瘤细胞系U87与U251细胞后在不同的时间（0、6、12、24 h）*GLUT3*基因表达的变化。C：胶质瘤细胞系过表达HIF-1A对GLUT3蛋白表达的影响

图2　乏氧状态下HIF-1A可促进胶质瘤细胞中GLUT3表达

Fig 2　HIF-1A promotes the expression of GLUT3 in glioma cells under the hypoxic conditions

2.3　sh-*GLUT3*基因沉默抑制胶质瘤细胞增殖

为进一步验证HIF-1A与GLUT3表达对胶质瘤细胞增殖作用的影响，我们采用慢病毒介导的shRNA（shG1和shG2）敲低GLUT3在过表达HIF-1A的细胞U87、U251中的表达（图3A）。发现当敲低*GLUT3*后，CCK8细胞增殖实验表明，与对照组抑制率相比shC：U87（1.103±0.005）、U251（1.106±0.003），shGLUT3-1：U87（0.459±0.035）、U251（0.488±0.034）和shGLUT3-2：U87（0.438±0.028）、U251（0.508±0.016）能显著抑制胶质瘤细胞的增殖（图3B）（$P<0.000\ 1$）。



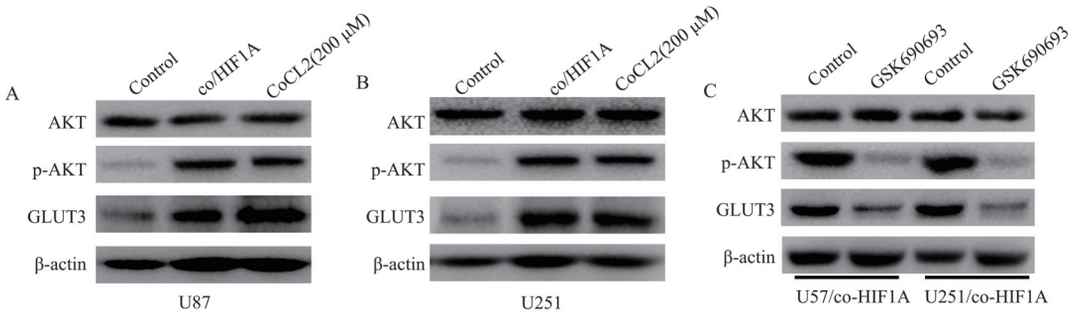
A：用Western blotting分析检测GLUT3敲低效率；B：CCK8检测细胞24小时的吸光光度值；$^{****}P<0.000\ 1$。

图3　*GLUT3*基因的沉默可抑制胶质瘤细胞的增殖

Fig 3　Silencing of the *GLUT3* gene expression can inhibit the proliferation of glioma cells

2.4　胶质瘤细胞中HIF-1A可能通过PI3K/AKT信号通路调控GLUT3表达

为了更深入的了解在胶质瘤中HIF-1A对GLUT3表达调控的机制研究，我们采用Western blotting方法分析过表达HIF-1A和CoCL2化学诱导乏氧状态下p-AKT活性变化，结果发现，HIF-1A能明显激活p-AKT活性（图4A、B），而且采用AKT抑制剂处理后，分析结果发现，AKT抑制剂能明显逆转HIF-1A过表达引起的GLUT3高表达（图4C）。



A、B：Western blotting分析检测稳定表达HIF-1A以及氯化钴诱导乏氧的胶质瘤细胞系U251和U87细胞中GLUT3、AKT和p-AKT蛋白表达；C：用AKT抑制剂处理过表达HIF-1A细胞系观察GLUT3表达情况

图4 胶质瘤细胞中HIF-1A可能通过PI3K/AKT信号通路调控GLUT3表达

Fig 4 HIF-1A may regulate the expression of GLUT3 in glioma cells through the PI3K/AKT signaling pathway

3 讨论

胶质瘤是中枢神经系统中最常见且恶性度极高的脑肿瘤，病死率高及预后差为其典型特点。治疗手段主要以手术为主，放化疗为辅，其治疗效果一般，随着精准医疗的提出，靶向治疗在胶质瘤中的应用与日俱增，因此寻找出有效的靶标对于胶质瘤的治疗具有重要的临床意义。我们先前研究已经表明在胶质瘤中*GLUT3*是一种肿瘤促癌基因，其表达随着胶质瘤进展而升高[23]。虽然已经发现GLUT3在胶质瘤中表达升高，但是其调控机制尚未明确。

肿瘤细胞中的HIF-1A信号通路通过促进血管生成、侵袭、转移在促进肿瘤发生进展中起重要作用[24]。HIF-1A已被认为是包括胶质瘤在内的多种肿瘤中Warburg效应的重要驱动力[25]。HIF-1A在多种恶性肿瘤中经常上调，这是由于肿瘤微环境的缺氧条件导致的[26]。恶性肿瘤被认为处于或多或少的缺氧状态，高度恶性的肿瘤缺氧的情况更加显著。HIF-1A在肿瘤形成和组织发生中起着不可或缺的作用。当氧气可用性成为限制因素时，HIF-1A本身的表达和转录活性增加，并且包括葡萄糖转运、糖酵解和组织血管形成的几十种靶基因被HIF-1A急性反式激活。在低氧状态下，肿瘤代谢异常增加，其中最主要的原因是低氧促进代谢增强基因（如*GLUT1*、*GLUT3*）的表达，进而满足肿瘤增殖、侵袭等生物学行为的需要。本研究通过CGGA数据库mRNAseq_325统计分析胶质瘤中*HIF-1A*与*GLUT3* mRNA表达水平存在正相关性，并且两者共表达对胶质瘤预后不良有关；进一步用Western blotting方法研究分析乏氧状态下胶质瘤细胞系中GLUT3的表达，发现缺氧状态下GLUT3表达进一步升高，结果与数据库分析一致，而且乏氧状态下能有效的激活PI3K/AKT信号通路的p-AKT活性，并且使用AKT抑制剂能明显逆转乏氧状态下GLUT3的高表达，这提示在胶质瘤中HIF-1A可能通过PI3K/AKT信号通路调控GLUT3的表达。进一步采用慢病毒介导的shRNA敲低GLUT3的表达，发现敲低GLUT3的表达能明显抑制乏氧状态下体外胶质瘤细胞的增值。这些结果表明，HIF-1A与GLUT3共表达对胶质瘤的发生、发展息息相关，且与预后不良有关。

综上所述，本研究表明，胶质瘤中乏氧因子HIF-1A可能通过PI3K/AKT信号通路调节*GLUT3*基因的表达从而促进胶质瘤的增殖，这一发现将有助于我们进一步揭示肿瘤细胞微环境对胶质瘤恶性生物学行为的影响。但本研究仅局限于细胞水平，后续还有待动物实验进一步探究其机制及影响。

作者贡献度说明：

陈泰学：文章整体设计、撰写及相关实验；羊良旺：数据收集及部分实验；陈申波：数据收集及部分实验；高振忠：数据收集及部分实验；李争争：负责实验试剂和相关耗材购买；王艳，刘晓召：实验设计及指导；杨堃：课题设计，指导文章撰写，文章修改，论文整体质量把控并定稿。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: A review [J]. JAMA, 2023, 329(7): 574-587.

2 Cheng X, Ren Z, Liu Z, et al. Cysteine cathepsin C: Anovel potential biomarker for the diagnosis and prognosis of glioma [J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 53.

3 Pan Z, Zhao R, Li B, Qi Y, et al. EWSR1-induced circNEIL3 promotes glioma progression and exosome-medi-

ated macrophage immunosuppressive polarization *via* stabilizing IGF2BP3 [J]. Mol Cancer, 2022,21(1):16.

4 Shi W, Scannell Bryan M, Gilbert MR. Investigating the effect of reirradiation or systemic therapy in patients with glioblastoma after tumor progression: a secondary analysis of NRG oncology/radiation therapy oncology group trial 0525 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 100(1):38-44.

5 Kim SH, Baek KH. Regulation of cancer metabolism by deubiquitinating enzymes: The warburg effect [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(12):6173.

6 Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Terentiev AA. Metabolic heterogeneity of cancer cells: An interplay between HIF-1, GLUTs, and AMPK [J]. Cancers (Basel), 2020,12(4):862.

7 Bache M, Rot S, Keßler J, et al. mRNA expression levels of hypoxia-induced and stem cell-associated genes in human glioblastoma [J]. Oncl Rep, 2015,33(6): 3155-3161.

8 Cook KM, Shen H, McKelvey KJ, Gee HE, Hau E. Targeting glucose metabolism of cancer cells with dichloroacetate to radiosensitize high-grade gliomas [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(14):7265.

9 Nagamatsu S, Sawa H, Kamada K, et al. Neuron-specific glucose transporter (NSGT): CNS distribution of GLUT3 rat glucose transporter (RGT3) in rat central neurons [J]. FEBS Lett, 1993,334(3):289 - 295.

10 Verdugo E, Puerto I, Medina MÁ. An update on the molecular biology of glioblastoma, with clinical implications and progress in its treatment [J]. Cancer Commun (Lond), 2022,42(11):1083-1111.

11 Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases [J]. Cancer Res, 1999,59(22): 5830 - 5835.

12 Tinganelli W, Durante M. Tumor hypoxia and circulating tumor cells [J]. Int J Mol Sci, 2020,21(24):9592.

13 Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells [J]. Science, 1956,124(3215): 269 - 270.

14 Feng Q, Liu Z, Yu X, et al. Lactate increases stemness of CD8 + T cells to augment anti-tumor immunity [J]. Nat Commun, 2022,13(1):4981.

15 Qannita RA, Alalami AI, Harb AA, et al. Targeting Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) in cancer: Emerging therapeutic strategies and pathway regulation [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024,17(2):195.

16 Mobasheri A, Richardson S, Mobasheri R, et al.Hypoxia inducible factor-1 and facilitative glucose transporters GLUT1 and GLUT3: Putative molecular components of the oxygen and glucose sensing apparatus in articular chondrocytes [J]. Histol Histopathol, 2005, 20 (4): 1327 - 1338.

17 Rani S, Roy S, Singh M, et al. Regulation of transactivation at C-TAD domain of HIF-1α by factor-inhibiting HIF-1α (FIH-1): A potential target for therapeutic intervention in cancer [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022:2407223.

18 Mantych GJ, James DE, Chung HD, et al.Cellular localization and characterization of Glut3 glucose transporter isoform in human brain [J]. Endocrinology, 1992, 131 (3): 1270 - 1278.

19 Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease [J]. Pflugers Arch, 2020,472(9):1299-1343.

20 Airley RE, Mobasheri A. Hypoxic regulation of glucose transport, anaerobic metabolism and angiogenesis in cancer: novel pathways and targets for anticancer therapeutics [J]. Chemotherapy, 2007,53(4): 233 - 256

21 Yang H, Yang S, He J, et al. Glucose transporter 3 (GLUT3) promotes lactylation modifications by regulating lactate dehydrogenase A (LDHA) in gastric cancer [J]. Cancer Cell Int, 2023,23(1):303.

22 Zhang L, Zhang W, Li Y, et al. SHP-2-upregulated ZEB1 is important for PDGFRα-driven glioma epithelial-mesenchymal transition and invasion in mice and humans [J]. Oncogene, 2016, 35(43): 5641-5652

23 Zheng C, Yang K, Zhang M, et al. Specific protein 1 depletion attenuates glucose uptake and proliferation of human glioma cells by regulating GLUT3 expression [J]. Oncol Lett, 2016,12(1):125-131.

24 Rashid M, Zadeh LR, Baradaran B, et al. Up-down regulation of HIF-1α in cancer progression[J]. Gene, 2021, 798:145796.

25 Rani S, Roy S, Singh M, et al. Regulation of transactivation at C-TAD domain of HIF-1α by factor-inhibiting HIF-1α (FIH-1): A potential target for therapeutic intervention in cancer [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022:2407223.

26 Zhao Y, Xing C, Deng Y, et al. HIF-1α signaling: Essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies [J]. Genes Dis, 2023,11(1):234-251.

[本文编辑] 谭贝加 宋睿璞