

谷氨酸脱氢酶与几种肿瘤的关系

侯海¹, 罗超¹, 陈中豪¹, 邓旭东¹, 孙瑶², 王祥喜²

1 西北工业大学 空间生物实验模拟技术国防重点学科实验室 生命学院, 陕西 西安 710072

2 中国科学院生物物理研究所 生物大分子国家重点实验室, 北京 100101

侯海, 罗超, 陈中豪, 等. 谷氨酸脱氢酶与几种肿瘤的关系. 生物工程学报, 2019, 35(3): 389–395.

Hou H, Luo C, Chen ZH, et al. Correlation of glutamate dehydrogenase with several tumors. Chin J Biotech, 2019, 35(3): 389–395.

摘 要: 大多数生物体中都含有谷氨酸脱氢酶(Glutamate dehydrogenase, GDH) (E.C. 1.4.1.2–1.4.1.4)。在真核生物中, 该酶主要存在于线粒体中, 并在氮和碳的代谢以及信号通路中起着至关重要的作用。研究发现谷氨酸脱氢酶与肿瘤发生及发展有一定的关系, 对于肿瘤研究具有一定意义, 但是关于其与人类肿瘤的关系方面的综述很少见。文中对谷氨酸脱氢酶与乳腺癌、胶质瘤、结直肠癌以及卵巢癌等的关系进行了归纳和总结, 希望可以为相关研究提供帮助。

关键词: 谷氨酸脱氢酶, 分类, 乳腺癌, 胶质瘤, 结直肠癌, 卵巢癌

Correlation of glutamate dehydrogenase with several tumors

Hai Hou¹, Chao Luo¹, Zhonghao Chen¹, Xudong Deng¹, Yao Sun², and Xiangxi Wang²

1 School of Life Sciences, Key Laboratory for Space Bioscience & Biotechnology, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, Shaanxi, China

2 National Laboratory of Biomacromolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract: Most organisms contain glutamate dehydrogenase (E.C. 1.4.1.2–1.4.1.4). In eukaryotes, the enzyme is mainly present in mitochondria. This enzyme plays a vital role in the metabolism of nitrogen and carbon and the signaling pathway. Studies have found that glutamate dehydrogenase has a certain relationship with the occurrence and development of tumors, which is significant for tumor research, but reviews on its relationship with human tumors are rare. This review summarized the relationship between glutamate dehydrogenase and breast cancer, glioma, colorectal cancer and ovarian cancer, etc, thus providing assistance for related research.

Keywords: glutamate dehydrogenase, taxonomic, breast cancer, glioma, colorectal carcinoma, ovarian cancer

Received: July 5, 2018; **Accepted:** October 11, 2018

Supported by: Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program (No. 2017JM3036), National College Student Innovation Training Project (No. 201610699138), Fundamental Research Funds for Central Universities (No. 3102017HQZZ028).

Corresponding author: Hai Hou. Tel: +86-29-88460332; E-mail: houhai@nwpu.edu.cn

陕西省自然科学基金计划 (No. 2017JM3036), 全国大学生创新训练项目 (No. 201610699138), 中央高校基本科研业务费专项资金 (No. 3102017HQZZ028) 资助。

谷氨酸脱氢酶 (Glutamate dehydrogenase, GDH) (E.C. 1.4.1.2–1.4.1.4) 是一种线粒体酶, 普遍存在于动植物和微生物体内^[1-2], 属于氨基酸脱氢酶超家族^[3], 在生物体氮和碳的代谢过程中发挥着关键作用^[4]。一般情况下, 该酶以 NAD^+ 和/或 NADP^+ 作为辅酶催化 L-谷氨酸可逆氧化脱氨, 生成 α -酮戊二酸, 从而参与三羧酸循环 (TCA 循环)、信号转导、氮和碳代谢的调节及其他生理活动^[5-6]。在能量调节、维持细胞稳态等方面具有重要作用。

1 GDH 的分类

1.1 根据寡聚体状态分类

现有研究报道已从多种类型的生物体内分离得到谷氨酸脱氢酶, 并对其进行测序。依照寡聚体的状态, 谷氨酸脱氢酶可以被分为 2 种类型: 细菌和真菌的 NADP (H) 特异性谷氨酸脱氢酶以及脊椎动物的 NAD (H)/NADP (H) 双特异性谷氨酸脱氢酶。这些 GDH 均以同源六聚体的形式发挥功能, 每个亚基的分子量约为 48 kDa (细菌) 或 50 kDa (脊椎动物); 而 NAD (H) 特异性谷氨酸脱氢酶既存在亚基分子量约为 48 kDa 的同源六聚体蛋白 (例如消化链球菌、共生梭菌), 也存在亚基分子量约为 115 kDa 的同源四聚体蛋白 (例如酿酒酵母、粗糙链孢菌)^[7-8]。

1.2 根据辅酶的特异性分类

谷氨酸脱氢酶在催化 L-谷氨酸的氧化脱氨基反应时需要 $\text{NAD}^+/\text{NADP}^+$ 作为辅酶, 根据辅酶特异性不同, 谷氨酸脱氢酶可以被分成 3 类: NAD (H) 特异性谷氨酸脱氢酶、 NADP (H) 特异性谷氨酸脱氢酶以及 NAD (H)/NADP (H) 双特异性谷氨酸脱氢酶。不同特异性的谷氨酸脱氢酶在功能上存在不同的偏向性, NAD (H) 特异性谷氨酸脱氢酶主要参与谷氨酸的分解代谢, NADP (H) 特异性谷氨酸脱氢酶通常在氨的合成代谢中发挥作用^[9]。而 NAD (H)/NADP (H) 双特异性谷氨酸脱氢

酶在发挥催化作用时会受到一些小分子 (如 ATP 和 GTP) 的变构调节作用。ATP 能够通过辅助产物的释放加快催化反应的速率, 而 GTP 则会阻止产物的释放从而对催化反应产生抑制作用^[10]。

2 GDH 与肿瘤的关系

肿瘤的典型特征是异常的能量代谢和无限增殖。人类肿瘤在癌变期间获得 6 种生物学能力, 包括维持增殖信号、预防生长抑制、抵制细胞死亡、无限复制、促进新血管形成及激活侵袭和转移, 这些特征导致了肿瘤疾病的复杂性。除了癌细胞之外, 肿瘤还表现出另一方面的复杂性: 它们具有征募性, 即表面上正常的细胞可以通过创建一个“肿瘤微环境”来帮助其得到标志性特征^[11]。

许多研究表明, 虽然谷氨酰胺可以在大多数组织中合成, 但其需求量往往超过供应量。谷氨酰胺通常是细胞增殖的必需营养物^[12-13]。越来越多的研究表明, 谷氨酰胺代谢在肿瘤生长、增殖和转移中有着重要作用^[14-17], 在许多癌细胞中, 谷氨酰胺是主要的线粒体底物, 并且生成维持线粒体膜电位和完整性以及支持氧化还原大分子合成所必需的 NADPH ^[12]。GDH 是谷氨酰胺代谢途径中的关键酶之一, 所以 GDH 对于肿瘤细胞也十分重要。人体内存在 2 种类型的 GDH, 即 GDH1 和 GDH2, 它们具有高度的序列相似性^[18]。GDH1 在许多组织或细胞中都有广泛表达; 而 GDH2 则在大脑、睾丸、胚胎组织和各种癌细胞中表达^[19-20]。研究表明, GDH1 主要调控癌细胞内 α -酮戊二酸的生成, 它通过控制细胞内产物 α -酮戊二酸和随后的代谢物富马酸盐的水平 (富马酸盐结合并激活活性氧物质清除酶谷胱甘肽过氧化物酶 1), 为癌细胞增殖和肿瘤生长提供代谢优势。此外, GDH1 在维持癌细胞氧化还原稳态中发挥着重要作用^[21], 通过短发夹 RNA (shRNA) 或小分子抑制剂 R162 靶向 GDH1 可以导致细胞中的氧化还

原稳态失衡,从而达到阻碍癌细胞增殖和抑制肿瘤生长的目的。GDH2 可以诱导增加细胞内谷氨酸的水平,谷氨酸由氨和 α -酮戊二酸合成。此外,Yukiko 等发现在补充氨的谷氨酰胺消耗条件下,表达 GLUD2 (编码 GDH2 的基因) 的 PC3 和 Hs578T 细胞的增殖速率增加^[14]。所以可以尝试抑制体内 GDH 的活性和表达水平来抑制肿瘤增殖和转移。

2.1 GDH 与乳腺癌

乳腺癌是全球妇女最常见的癌症之一。除皮肤癌以外,乳腺癌是目前美国妇女中最常见的癌症,约占癌症患者的 1/3^[22]。美国每年约有 205 000 例新增乳腺癌病例被诊断出来,其中约有 4 万名病人会死于此病^[23]。Jessica 等研究发现乳腺癌细胞中 GDH 的表达量增加,特别是雌激素受体阳性 (ER⁺) 乳腺癌细胞与其他乳腺癌细胞亚型相比,其中的 GDH 表达水平上升更为显著。他们在实验中通过利用 shRNA 抑制细胞中 GDH 的表达水平,用 ¹⁵N-谷氨酰胺培养后对细胞进行含氮代谢物扫描,发现人类乳腺癌细胞主要通过 GDH 催化还原胺来同化氨,从而加速乳腺癌细胞的扩散^[24]。Ryu 等通过实验发现在犬类乳腺肿瘤细胞中 GDH 的表达量也有一定的上升^[23]。因此,特异地抑制乳腺癌细胞中的 GDH 表达水平及其活性可能具有抑制乳腺癌细胞增殖与扩散的潜力。

2.2 GDH 与胶质瘤

胶质瘤 (Glioma) 是最常见的原发性颅内肿瘤,约占恶性脑肿瘤的 81%^[25]。据统计每年约有 22 000 名美国人被诊断为恶性胶质瘤,也是治疗方案最具挑战性的癌症之一。目前对于这些原发性脑癌的治疗是不充分的,大约 95% 的患者在确诊后 5 年内会死于该疾病^[26]。已有研究报道谷氨酸在神经胶质瘤生理活动中具有许多重要的作用,例如,作为多向生长因子、空间兴奋性毒素等^[27]。最近的研究表明,细胞外谷氨酸浓度增加是导致 80% 的原发性脑肿瘤患者发生肿瘤相关性

癫痫的原因^[28]。Yang 等通过实验发现胶质瘤细胞在葡萄糖被剥夺条件下带来的糖酵解障碍中需要 GDH 才能存活^[29]。Chen 等发现 GDH1 和 GDH2 在人类异柠檬酸脱氢酶 1 (Isocitrate dehydrogenase 1, IDH1) 突变型胶质瘤 IDH1^{R132H} 中的表达量呈现异常升高,他们分别使用 sh647 和 sh662 这两种 shRNA 靶向构建到编码 GDH 的基因中 (即敲低 GLUD1 和 GLUD2) 以确定 GLUD1 和 GLUD2 是否有助于 IDH1^{R132H} 神经胶质瘤的生长。实验结果显示使用 sh647 后会导致 GDH1/2 的含量下降;使用 sh662 后几乎检测不到 GDH1/2 的量,最后通过实验证明了胶质瘤细胞生长对于 GLUD1 和 GLUD2 的依赖性,然后他们使用识别 GLUD1 和 GLUD2 的抗体对小鼠神经胶质瘤祖细胞的培养物进行 Western blotting 实验,发现具有强烈的免疫性,确定 GLUD2 可以改善突变型 IDH1 的生长抑制效应^[30]。

2.3 GDH 与结直肠癌

结直肠癌 (Colorectal carcinoma, CRC) 是第三大常见的新型癌症,其死亡率也排在癌症中的第 3 位^[31],是死亡率较高的癌症之一。根据相关报道,诊断为局部结直肠癌患者的 5 年生存率为 90%,局部扩散后下降为 68%,远距离扩散后急剧下降到 10%^[32]。Liu 等发现,GDH 在结直肠癌细胞中的表达水平比相应的非肿瘤细胞高,GDH 过度表达与结直肠癌的迁移能力和肿瘤大小有关,GDH 表达水平越高,肿瘤迁移能力越强,肿瘤尺寸越大,当用 shRNA 抑制编码 GDH 的基因后,结直肠癌细胞的增殖、迁移能力明显下降^[33]。此外,敲除 GDH 编码基因后显著减弱了 STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3) 的磷酸化,减少了 Vimentin 和 ZEB1 的表达,同时上调了 CRC 细胞中 E-钙粘着蛋白的表达,他们发现 GDH 通过 STAT3 介导的上皮间质转化 (EMT) 诱导促进 CRC 细胞运动性,从而对结直肠癌细胞产生调控作用 (图 1)。

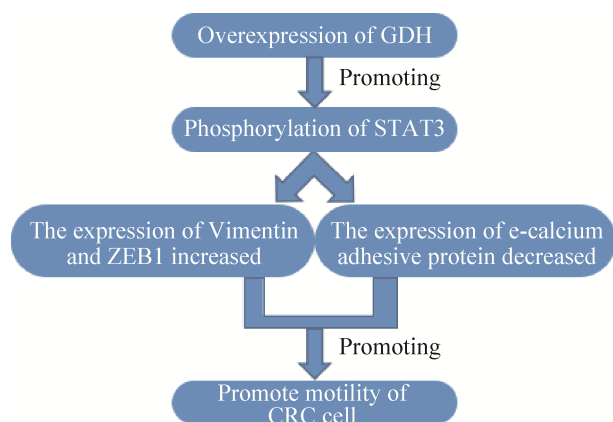


图1 GDH与CRC细胞运动性的关系

Fig. 1 Relationship between GDH and CRC cell motility.

2.4 GDH与卵巢癌

卵巢癌 (Ovarian cancer, OVCA) 是全球女性中第八大常见癌症, 2014 年美国估计有 21 980 例新发病例和 14 270 例死亡病例^[34]。由于缺乏特定的症状和充足的筛查试验, 患者常常在晚期才被诊断出来, 所以卵巢癌在所有妇科恶性肿瘤中最为致命。大多数原发性卵巢恶性肿瘤来源于上皮细胞, 约 5% 的卵巢癌来自其他类型的卵巢细胞^[35]。Yuan 等使用雷帕霉素处理 3 种卵巢癌细胞 24 h 后, 发现雷帕霉素抑制了 GDH 活性和谷氨酰胺酶 (GLS) 的表达。此外, 他们还发现谷氨酰胺通过调节 mTOR/S6 和 MAPK 途径来增加 GLS 和 GDH 的活性^[36]。Yang 等发现谷氨酰胺调节 STAT3 的活化, STAT3 是调节侵袭性卵巢癌细胞癌症标志的信号通路的介质。其研究结果表明, 通过阻断谷氨酰胺进入 TCA 循环来靶向高侵入性 OVCA 细胞, 以及通过抑制谷氨酰胺和 STAT3 合成来靶向低侵入性 OVCA 细胞的联合方法可能会成为 OVCA 的潜在治疗方法^[14]。如前所述, GDH 是谷氨酰胺代谢途径的关键酶, 提高 GDH 活性可以促进癌细胞的增殖和迁移, 用分子靶向干预谷氨酰胺代谢可能被作为一种治疗卵巢癌的有效方式。

2.5 GDH与其他类型的癌症

2.5.1 肝癌

肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第五大常见的癌症^[37]。Robert 等研究发现, 在肝病患者中, 肝癌细胞的 GDH 活性显著低于相邻的正常肝细胞或肝硬化肝细胞中 GDH 的活性, 此外, 所有肿瘤细胞的总体 GDH 活性低于正常和肝硬化肝脏细胞活性的 30%^[38]。在肝细胞坏死和线粒体解体后, GDH 会逸出细胞进入血液, 肝癌患者的血浆 GDH 升高是最为明显的, 因此, 测定血清中 GDH 活性和含量可以用作线粒体损伤和肝细胞病变诊断的指标。

2.5.2 肝外胆管癌

由于早期诊断困难, 胆管癌的预后较差, 隐性起病和亚临床症状导致存活率低^[39-40]。研究表明, 新的辅助化疗结合根治性胆管癌手术提高了患者的长期生存率^[41]。但对于不可切除的肝外胆管癌, 化疗和放疗均无明确疗效。迄今为止, 还没有充分的证据证明化疗能显著改善外发性胆管癌患者的生存率^[42]。大多数无法切除肿瘤的患者在确诊后 12 个月内由于恶病质和身体状况不佳而死亡。Su 等研究表明, 与正常胆管组织相比, 肝外胆管癌组织中的 GDH 表达增加。他们发现沉默 GDH 后肝外胆管癌细胞的迁移能力显著降低, 并且能够显著提高肝外胆管癌细胞的凋亡率^[43]。此外, GDH 可能通过 Smad 信号通路介导的 TGF- β 信号传导来促进肝外胆管癌细胞的生长和转移。找到一种能有效抑制 GDH 表达水平或酶活性的方法可能具有抑制和治疗肝外胆管癌的潜力。

2.5.3 肺癌

肺癌是世界上癌症相关死亡的主要原因。肺癌可以概括地分为小细胞肺癌 (SCLC) 和非小细胞肺癌 (NSCLC), 分别占患者人数的 15% 和 85%^[44]。根据英国国家统计局 2014 年的报告, 诊

断为小型局限性肿瘤的肺癌患者的1年生存率为81%–85%，而远处转移的肺癌患者1年生存率仅为15%–19%^[44]。在 Michalak 等的研究中观察到与小细胞肺癌和大细胞癌相比，鳞状细胞肺癌患者的血清 GDH 活性降低，肺癌患者中的体液免疫反应与降低血清 GDH 活性有关^[45]。所以通过谷氨酸代谢途径治疗肺癌可能具有一定的应用前景。

3 展望

GDH 是谷氨酰胺代谢的关键酶，谷氨酰胺在 GDH 的作用下转化为 α -酮戊二酸进入 TCA 循环，产生 ATP，从而为癌细胞的生长、增殖提供能源支持。随着研究的发展，越来越多的证据表明，GDH 与肿瘤细胞的增殖、迁移、入侵等活动密切相关，在许多肿瘤细胞中都存在表达异常上升的现象。GDH 在逐渐成为癌症治疗方面具有潜力的作用靶点，有关 GDH 抑制剂的筛选可能会逐渐成为研究热点。有研究发现，mTOR1 (Mammalian target of rapamycin 1) 通过激活 GDH 促进谷氨酰胺分解从而抑制人去乙酰化酶 4 (SIRT4)，进而促进肿瘤发生^[46]；shRNA 和小分子抑制剂 R162 能够有效地抑制 GDH，从而抑制肿瘤细胞的增殖、迁移等生理活动。此外，研究发现 EGCG (Epigallocatechin gallate) 是一种典型的 GDH 变构抑制剂，能明显抑制 GDH 的活性，从而有效抑制肿瘤的生长和增殖^[47]。越来越多的研究表明，GDH 在作为癌症治疗的新靶点中有着相当的潜力。但是，关于 GDH 含量变化与肿瘤发生和发展之间的病理关系尚不完全清楚，还需要更进一步的研究。我们推测，正是由于 GDH 与肿瘤发生的关系十分密切，有关 GDH 和肿瘤发生的关系研究将会是一个热点，筛选或研制能有效针对肿瘤细胞中 GDH 活性的药物也将具有巨大的开发和应用前景。

REFERENCES

- [1] Oliveira T, Panjikar S, Carrigan JB, et al. Crystal structure of NAD^+ -dependent *Peptoniphilus asaccharolyticus* glutamate dehydrogenase reveals determinants of cofactor specificity. *J Struct Biol*, 2012, 177(2): 543–552.
- [2] Huang GC, Tian B. The physiological role of glutamate dehydrogenase in higher plants. *Chin Bull Botany*, 2001, 18(4): 396–401 (in Chinese). 黄国存, 田波. 高等植物中的谷氨酸脱氢酶及其生理作用. *植物学通报*, 2001, 18(4): 396–401.
- [3] Britton KL, Baker PJ, Engel PC, et al. Evolution of substrate diversity in the superfamily of amino acid dehydrogenases: prospects for rational chiral synthesis. *J Mol Biol*, 1993, 234(4): 938–945.
- [4] Peterson PE, Smith TJ. The structure of bovine glutamate dehydrogenase provides insights into the mechanism of allostery. *Structure*, 1999, 7(7): 769–782.
- [5] Maechler P, Carobbio S, Rubi B. In beta-cells, mitochondria integrate and generate metabolic signals controlling insulin secretion. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(5/6): 696–709.
- [6] Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*, 2006, 124(3): 471–484.
- [7] George A, Bell JE. Effects of adenosine 5'-diphosphate on bovine glutamate dehydrogenase: diethyl pyrocarbonate modification. *Biochemistry*, 1980, 19(26): 6057–6061.
- [8] Britton KL, Baker PJ, Rice DW, et al. Structural relationship between the hexameric and tetrameric family of glutamate dehydrogenases. *Eur J Biochem*, 1992, 209(3): 851–859.
- [9] Austen BM, Haberland ME, Nyc JF, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide-specific glutamate dehydrogenase of *Neurospora*. IV. The COOH-terminal 669 residues of the peptide chain; Comparison with other glutamate dehydrogenases. *J Biol Chem*, 1977, 252(22): 8142–8149.
- [10] Werner C, Stubbs MT, Krauth-Siegel RL, et al. The crystal structure of *Plasmodium falciparum* glutamate dehydrogenase, a putative target for novel antimalarial drugs. *J Mol Biol*, 2005, 349(3): 543–552.

- 597–607.
- [11] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674.
 - [12] Wise DR, Thompson CB. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(8): 427–433.
 - [13] Yuneva M, Zamboni N, Oefner P, et al. Deficiency in glutamine but not glucose induces MYC-dependent apoptosis in human cells. *J Cell Biol*, 2007, 178(1): 93–105.
 - [14] Yang LF, Moss T, Mangala LS, et al. Metabolic shifts toward glutamine regulate tumor growth, invasion and bioenergetics in ovarian cancer. *Mol Syst Biol*, 2014, 10(5): 728–750.
 - [15] Timmerman LA, Holton T, Yuneva M, et al. Glutamine sensitivity analysis identifies the xCT antiporter as a common triple-negative breast tumor therapeutic target. *Cancer Cell*, 2013, 24(4): 450–465.
 - [16] DeBerardinis RJ, Cheng T. Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. *Oncogene*, 2010, 29(3): 313–324.
 - [17] McGuirk S, Gravel SP, Deblois G, et al. PGC-1 α supports glutamine metabolism in breast cancer. *Cancer Metabol*, 2013, 1(1): 22–32.
 - [18] Takeuchi Y, Nakayama Y, Fukusaki E, et al. Glutamate production from ammonia via glutamate dehydrogenase 2 activity supports cancer cell proliferation under glutamine depletion. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 761–767.
 - [19] Shashidharan P, Plaitakis A. The discovery of human of *GLUD2* glutamate dehydrogenase and its implications for cell function in health and disease. *Neurochem Res*, 2014, 39(3): 460–470.
 - [20] Spanaki C, Kotzamani D, Plaitakis A. Widening spectrum of cellular and subcellular expression of human *GLUD1* and *GLUD2* glutamate dehydrogenases suggests novel functions. *Neurochem Res*, 2017, 42(1): 92–107.
 - [21] Jin LT, Li D, Alesi GN, et al. Glutamate dehydrogenase 1 signals through antioxidant glutathione peroxidase 1 to regulate redox homeostasis and tumor growth. *Cancer Cell*, 2015, 27(2): 257–270.
 - [22] DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2015: convergence of incidence rates between black and white women. *CA-Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 31–42.
 - [23] Ryu JE, Park HK, Choi HJ, et al. Expression of the glutamine metabolism-related proteins glutaminase 1 and glutamate dehydrogenase in canine mammary tumours. *Vet Comp Oncol*, 2018, 16(2): 239–245.
 - [24] Spinelli JB, Yoon H, Ringel AE, et al. Metabolic recycling of ammonia via glutamate dehydrogenase supports breast cancer biomass. *Science*, 2017, 358(6365): 941–946.
 - [25] Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol*, 2014, 16(7): 896–913.
 - [26] Cuddapah VA, Robel S, Watkins S, et al. A neurocentric perspective on glioma invasion. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(7): 455–465.
 - [27] de Groot J, Sontheimer H. Glutamate and the biology of gliomas. *Glia*, 2011, 59(8): 1181–1189.
 - [28] Campbell SL, Buckingham SC, Sontheimer H. Human glioma cells induce hyperexcitability in cortical networks. *Epilepsia*, 2012, 53(8): 1360–1370.
 - [29] Yang CD, Sudderth J, Dang TY, et al. Glioblastoma cells require glutamate dehydrogenase to survive impairments of glucose metabolism or Akt signaling. *Cancer Res*, 2009, 69(20): 7986–7993.
 - [30] Chen RH, Nishimura MC, Kharbanda S, et al. Hominoid-specific enzyme *GLUD2* promotes growth of *IDH1*^{R132H} glioma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(39): 14217–14222.
 - [31] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA-Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5–29.
 - [32] Richter JM, Campbell EJ, Chung DC. Interval colorectal cancer after colonoscopy. *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14(1): 46–51.
 - [33] Liu GJ, Zhu J, Yu ML, et al. Glutamate dehydrogenase is a novel prognostic marker and predicts metastases in colorectal cancer patients. *J Transl Med*, 2015, 13: 144.
 - [34] Siegel R, Ma JM, Zou ZH, et al. Cancer statistics, 2014. *CA-Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9–29.
 - [35] Sung PL, Chang YH, Chao KC, et al. Global distribution pattern of histological subtypes of epithelial ovarian cancer: a database analysis and systematic review. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(2): 147–154.

- [36] Yuan LQ, Sheng XG, Willson AK, et al. Glutamine promotes ovarian cancer cell proliferation through the mTOR/S6 pathway. *Endoc-Relat Cancer*, 2015, 22(4): 577–591.
- [37] Forner A, Llovet JM, Bruix DJ. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1245–1255.
- [38] Glazer RI, Vogel CL, Patel IR, et al. Glutamate dehydrogenase activity related to histopathological grade of hepatocellular carcinoma in man. *Cancer Res*, 1974, 34(11): 2975–2978.
- [39] Ye XH, Huai JP, Ding J, et al. Smoking, alcohol consumption, and the risk of extrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(46): 8780–8788.
- [40] Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 2011, 54(1): 173–184.
- [41] Yang HX, Zhou JP, Wei X, et al. Survival outcomes and prognostic factors of extrahepatic cholangiocarcinoma patients following surgical resection: adjuvant therapy is a favorable prognostic factor. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(6): 1069–1075.
- [42] Ramírez-Merino N, Aix SP, Cortés-Funes H. Chemotherapy for cholangiocarcinoma: an update. *World J Gastrointest Oncol*, 2013, 5(7): 171–176.
- [43] Su Z, Liu GJ, Fang TF, et al. Expression and prognostic value of glutamate dehydrogenase in extrahepatic cholangiocarcinoma patients. *Am J Transl Res*, 2017, 9(5): 2106–2118.
- [44] Knight SB, Crosbie PA, Balata H, et al. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol*, 2017, 7(9): 170070.
- [45] Michalak S, Rybacka-Mossakowska J, Ambrosius W, et al. The markers of glutamate metabolism in peripheral blood mononuclear cells and neurological complications in lung cancer patients. *Dis Markers*, 2016, 2016: 2895972.
- [46] Csibi A, Fendt SM, Li CG, et al. The mTORC1 pathway stimulates glutamine metabolism and cell proliferation by repressing SIRT4. *Cell*, 2013, 153(4): 840–854.
- [47] Spanaki C, Zaganas I, Kounoupa Z, et al. The complex regulation of human *glud1* and *glud2* glutamate dehydrogenases and its implications in nerve tissue biology. *Neurochem Int*, 2012, 61(4): 470–481.

(本文责编 陈宏宇)