

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.08.002

· 基础研究 ·

甲硫氨酸限制对肺腺癌细胞增殖及磷酸戊糖途径的影响

李玉玉, 黎世日, 李智莹, 赵正刚, 李芳红, 赵子建, 周素瑾(广东工业大学 生物医药学院, 广东 广州 510006)

[摘要] **目的:**探讨甲硫氨酸限制对肺腺癌(LUAD)细胞增殖、凋亡及磷酸戊糖途径的影响。**方法:**将H1299、A549细胞分为Met+组和Met-组,分别用含100 $\mu\text{mol/L}$ 或不含甲硫氨酸的培养基连续培养4 d,采用细胞计数法评估甲硫氨酸处理对H1299和A549细胞增殖的影响,PI染色法检测细胞周期分布,Annexin V-PE/7AAD标记细胞凋亡,利用DCFH-DA探针检测细胞内ROS水平,WST-8法和DTNB法分别测定细胞内NADPH与GSH含量;通过癌症基因组图谱(TCGA)数据库分析葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)和6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶(6PGD)表达与甲硫氨酸代谢通路的关系;采用WB法检测甲硫氨酸处理及回补甲硫氨酸下游代谢产物S-腺苷甲硫氨酸(SAM)对LUAD细胞中磷酸戊糖途径关键酶G6PD和6PGD表达的影响。**结果:**甲硫氨酸限制显著抑制H1299和A549细胞增殖(均 $P < 0.01$),将细胞周期阻滞于G2/M期(均 $P < 0.05$),显著升高细胞内总ROS水平(均 $P < 0.001$)并促进细胞凋亡(均 $P < 0.001$);同时,甲硫氨酸限制显著降低了细胞内NADPH和GSH水平(均 $P < 0.01$),抑制DNA合成(均 $P < 0.01$)。分析TCGA数据发现,G6PD和6PGD表达水平与甲硫氨酸代谢通路呈正相关(均 $P < 0.001$),甲硫氨酸限制下调G6PD和6PGD蛋白表达(均 $P < 0.01$),而回补SAM可部分逆转甲硫氨酸限制对G6PD和6PGD的表达的抑制(均 $P < 0.01$),提示甲硫氨酸通过SAM合成调控磷酸戊糖途径。**结论:**甲硫氨酸限制通过抑制磷酸戊糖途径抑制LUAD细胞增殖,为甲硫氨酸限制疗法治疗LUAD提供实验依据。

[关键词] 甲硫氨酸;肺腺癌;磷酸戊糖途径;氧化应激;增殖;凋亡

[中图分类号] R734.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 08-0799-07

Effects of methionine restriction on the proliferation and the pentose phosphate pathway of lung adenocarcinoma cells

LI Yuyu, LI Shiri, LI Zhiying, ZHAO Zhenggang, LI Fanghong, ZHAO Zijian, ZHOU Sujin (The School of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, Guangdong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the impact of methionine restriction on the proliferation and apoptosis of lung adenocarcinoma (LUAD) cells, and the pentose phosphate pathway. **Methods:** LUAD cells H1299 and A549 were assigned to the Met+ (100 $\mu\text{mol/L}$ methionine) and Met- (0 $\mu\text{mol/L}$ methionine) groups and cultured continuously for 4 d. Cell counting was used to evaluate the effects of methionine treatment on the proliferation of H1299 and A549 cells. Cell-cycle distribution was detected by PI staining; Cell apoptosis by Annexin V-PE/7AAD labeling; intracellular ROS level by DCFH-DA probe; intracellular NADPH and GSH levels by WST-8 and DTNB assays, respectively. The Cancer Genome Atlas (TCGA) was used to analyze the correlations between the expressions of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGD) and the methionine-metabolic pathway. WB assay was employed to evaluate the effects of methionine restriction and supplementation of S-adenosylmethionine (SAM), a downstream methionine metabolic product, on the expressions of G6PD and 6PGD, key enzymes in the pentose phosphate pathway, in LUAD cells. **Results:** Methionine restriction significantly inhibited the proliferation of H1299 and A549 cells (both $P < 0.01$), arrested cells in G2/M phase (both $P < 0.05$), elevated total ROS levels (both $P < 0.001$), and induced apoptosis (both $P < 0.001$). Furthermore, methionine restriction significantly reduced NADPH and GSH levels (both $P < 0.01$) and suppressed DNA synthesis (both $P < 0.01$). TCGA analysis revealed positive correlations between G6PD/6PGD expression levels and the methionine metabolic pathway (both $P < 0.001$). Methionine restriction down-regulated the expressions of G6PD and 6PGD proteins (both $P < 0.01$), whereas SAM supplementation partially restored their expressions (both $P < 0.01$), suggesting that methionine regulated the pentose phosphate pathway through SAM. **Conclusion:** Methionine restriction suppresses LUAD cell proliferation by

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82403321);广州市科技计划项目(No. 2023B03J1291);广东省基础与应用基础研究(No. 2023A1515110036)

[作者简介] 李玉玉(1995—),女,博士生,主要从事肿瘤代谢机制的研究

[通信作者] 赵子建;周素瑾(扫码获取作者联系方式)



inhibiting the PPP, which provides experimental evidence for methionine-restriction therapy for LUAD.

[Key words] methionine; lung adenocarcinoma (LUAD); pentose phosphate pathway (PPP); oxidative stress; proliferation; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(8): 799-805. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.08.002]

肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)是肺癌中最常见的组织学亚型, 占所有肺癌病例的50%以上, 近年来, 中国的LUAD发病率明显上升, 且发病年龄趋于年轻化^[1-2]。目前, 迫切需要开发新的治疗手段以改善治疗困境。代谢异常是癌症的重要特征, 是肿瘤细胞获取生物大分子、维持氧化还原稳态的关键^[3-5]。大多数肿瘤细胞的生长对甲硫氨酸具有依赖性^[4]。研究^[6-7]表明, 甲硫氨酸可作为活性氧(reactive oxygen species, ROS)清除剂, 保护细胞免受氧化应激。此外, 代谢重编程还上调了磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP), 为肿瘤细胞供应烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和核糖-5-磷酸(ribose-5-phosphate, R-5-P), 前者用于中和ROS、后者用于核苷酸等生物大分子的合成^[8-9]。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)和6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶(6-phosphogluconate dehydrogenase, 6PGD)是PPP的关键限速酶^[8, 10]。在酿酒酵母中, 补充甲硫氨酸显著上调6PGD表达并促进NADPH生成, 提示甲硫氨酸经PPP发挥抗氧化功能^[11]。然而, 甲硫氨酸对肿瘤细胞的PPP的调控作用尚不明确。本研究旨在探究甲硫氨酸限制对LUAD细胞增殖、凋亡的影响, 并探究甲硫氨酸限制是否可通过调控PPP影响LUAD细胞的生长, 为肺癌治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

人LUAD细胞H1299、A549均购自中国科学院上海细胞研究所, 甲硫氨酸(methionine, Met; M5308-25G)和S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM; A4377-5MG)均购自Sigma-Aldrich公司, 胎牛血清(FBS)和胰酶(25200072)购自普诺赛公司, 不含甲硫氨酸的1640培养基(A1451701)购自Gibco公司, NADPH检测试剂盒(S0179)、GSH检测试剂盒(S0053)、ROS检测试剂盒(S0033S)均购自碧云天公司, Annexin V-PE/7AAD凋亡检测试剂盒(9074586)购自BD公司, G6PD(8866s)、6PGD(13389s)及Anti-rabbit IgG(7074P2)抗体购自CST公司, β -actin(20536-1-AP)购自武汉三鹰公司。

1.2 细胞计数法检测甲硫氨酸限制对LUAD细胞增殖活性的影响

将 2×10^5 个H1299、A549细胞接种于6孔板, 分别在含有(100 $\mu\text{mol/L}$)或不含(0 $\mu\text{mol/L}$)甲硫氨酸的

培养基连续培养4 d(记为Met+组和Met-组), 胰酶消化并收集细胞, 用血球计数板进行计数统计, 以细胞计数代表增殖活性的高低。

1.3 CCK-8法检测不同浓度甲硫氨酸对LUAD细胞活力的影响

将H1299、A549细胞接种于96孔板, 3×10^3 个/孔, 使用含有不同浓度甲硫氨酸(100、50、25、12.5、6.25、0 $\mu\text{mol/L}$)的培养基培养48 h后, 每孔加入10 μL CCK-8试剂, 避光反应1~2 h, 在酶标仪450 nm处测定光密度(D)值。细胞活力 = (不同浓度处理组 D 值 - 空白组 D 值) / (Met+对照组 D 值 - 空白组 D 值) $\times 100\%$ 。

1.4 流式细胞术检测甲硫氨酸限制对LUAD细胞周期和凋亡的影响

将H1299和A549细胞接种于6孔板, 在含有或不含甲硫氨酸的培养基中培养48 h, 收集细胞后, 使用70%乙醇重悬细胞, 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜固定。PBS清洗, 按照试剂盒说明书加入PI染料, 避光反应15 min后上机检测。收集凋亡细胞, PBS清洗, 按照试剂盒说明书分别加入Annexin V-PE、7AAD染料, 室温避光反应15 min后上机检测。

1.5 流式细胞术检测甲硫氨酸限制对LUAD细胞中ROS水平的影响

将H1299和A549细胞接种于6孔板, 在含有或不含甲硫氨酸的培养基中培养48 h, PBS清洗, 加入无血清培养基稀释的DCFH-DA探针(1:2 000), 在培养箱中避光反应20 min, 使用PBS清洗多余的探针, 随后收集细胞进行流式检测。

1.6 WST-8法、DTNB法分别检测甲硫氨酸限制对LUAD细胞中NADPH、GSH水平的影响

将H1299和A549细胞接种于6孔板, 在含有或不含甲硫氨酸的培养基中培养48 h, 收取细胞, 按照相应试剂盒说明书进行操作。

1.7 EdU/Hoechst双染法检测甲硫氨酸限制对LUAD细胞DNA合成的影响

将H1299和A549细胞接种于6孔板, 在含有或不含甲硫氨酸的培养基中培养48 h, 加入EdU试剂反应2 h, 固定、通透后加入Click反应液, 室温、避光反应30 min使EdU可视化。最后, 使用Hoechst 33342试剂进行核染色。荧光显微镜下观察并拍照。

1.8 WB法检测甲硫氨酸限制对LUAD细胞G6PD和6PGD表达的影响

将H1299和A549细胞分别在含有或不含甲硫氨

酸的培养基中培养 48 h(回补 SAM 实验中,在培养基中添加 0.5 mmol/L SAM),使用含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液裂解细胞,低温离心后于 -20°C 保存。将等量的样品进行 SDS-PAGE 分离蛋白,随后电转至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉封闭,加入一抗 G6PD(1:1 000)和 6PGD(1:1 000)抗体,4 $^{\circ}\text{C}$ 反应过夜。加入山羊抗兔二抗(1:3 000)室温反应,最后使用 ECL 显影、成像。

1.9 基于 TCGA 数据库分析 G6PD 和 6PGD 与甲硫氨酸代谢通路活性的相关性

从 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov>)下载 516 例 LUAD 样本的 RNA-seq 转录组数据集,提取半胱氨酸和甲硫氨酸代谢通路相关基因,使用 R 语言 GSVA 包执行单样本基因集富集分析(ssGSEA),计算通路富集分数。采用 Spearman 秩相关分析评估基因表达与通路富集分数的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

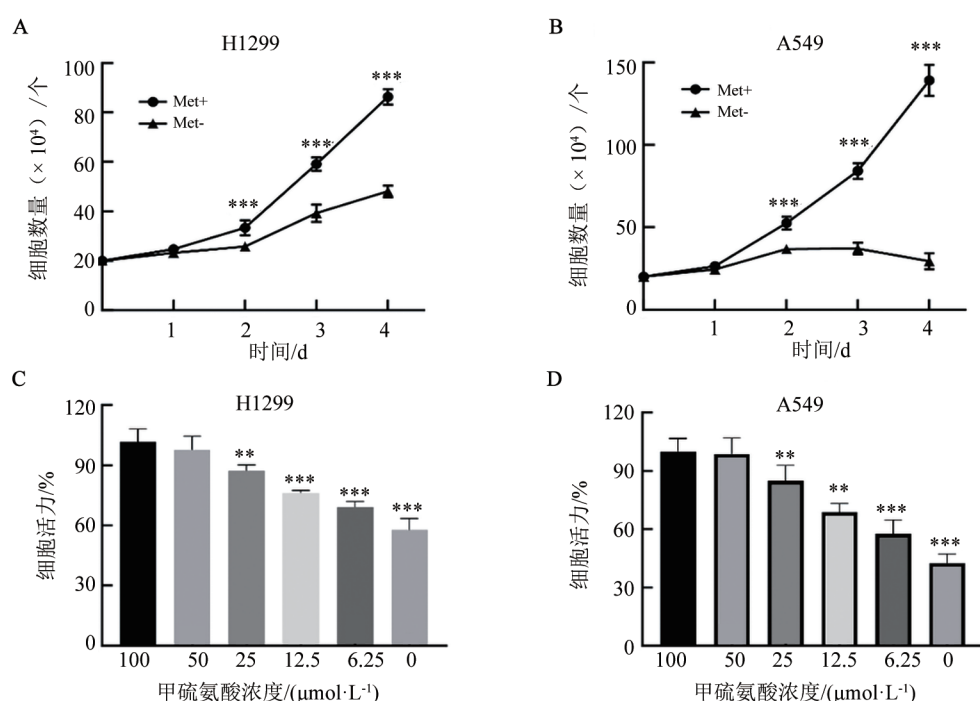
1.10 统计学处理

所有统计分析均使用 GraphPad Prism 8.0 软件完成。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间差异的比较采用 Student's t 检验,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),多重比较采用 Tukey 事后检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 甲硫氨酸限制显著抑制 LUAD 细胞增殖

通过细胞计数法在不同时间点检测 H1299 和 A549 细胞增殖情况,结果(图 1A、B)显示,在甲硫氨酸限制条件下,自第 2 天起,Met-组细胞增殖活性均较 Met+组显著降低(均 $P < 0.001$)。使用不同浓度甲硫氨酸处理 H1299 和 A549 细胞 48 h,CCK-8 法检测结果(图 1C、D)显示,当培养基中甲硫氨酸浓度低于 25 $\mu\text{mol/L}$ 时,H1299 和 A549 细胞增殖受到显著抑制($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。



A、B:细胞计数法检测甲硫氨酸限制对H1299和A549细胞增殖活性的影响;C、D: CCK-8法检测不同浓度甲硫氨酸对H1299和A549细胞活力的影响。与Met+组或100 $\mu\text{mol/L}$ 组相比,** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ 。

图1 甲硫氨酸限制对H1299和A549细胞增殖的影响

2.2 甲硫氨酸限制阻滞LUAD细胞周期在G2/M期

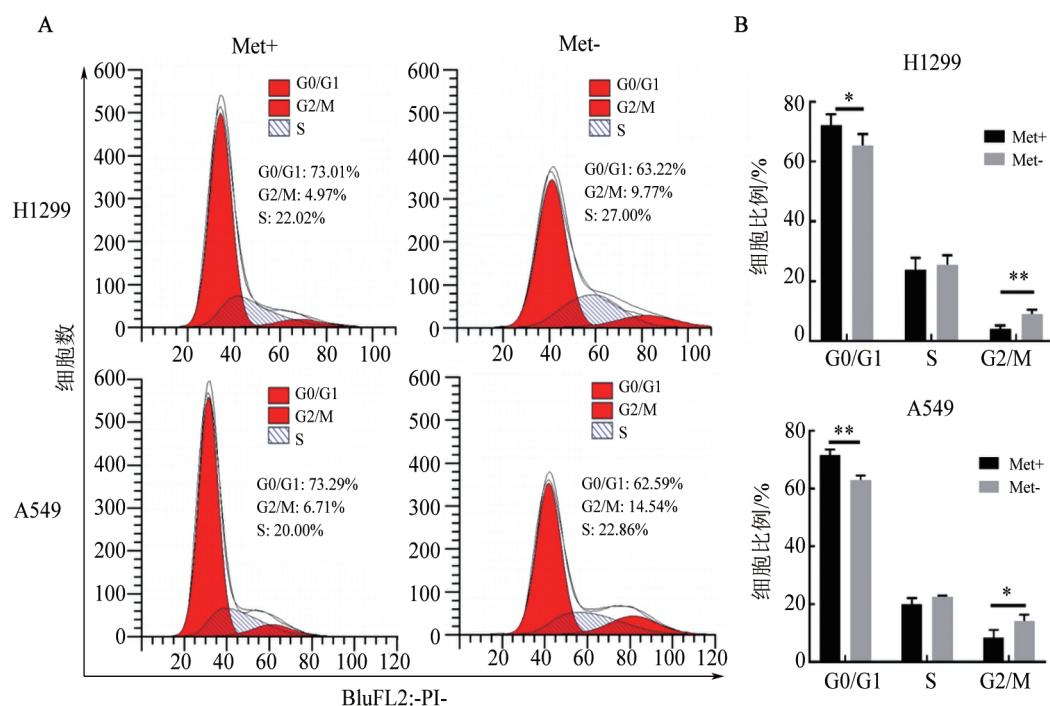
细胞分裂周期受损是细胞增殖抑制的主要原因。采用PI染色结合流式细胞术检测DNA含量发现(图2),与Met+组相比,Met-组G0/G1期细胞比例显著降低(均 $P < 0.05$),G2/M期细胞比例显著升高(均 $P < 0.05$)。结果表明,甲硫氨酸限制阻滞H1299和A549细胞周期进程。

2.3 甲硫氨酸限制诱导LUAD细胞内ROS累积

以DCFH-DA探针检测H1299和A549细胞内ROS水平,结果(图3)显示,与Met+组相比,Met-组H1299和A549细胞中ROS累积水平显著升高(均 $P < 0.001$);加入ROS清除剂NAC时,与Met-组相比,Met-NAC组ROS累积水平显著降低(均 $P < 0.001$)。

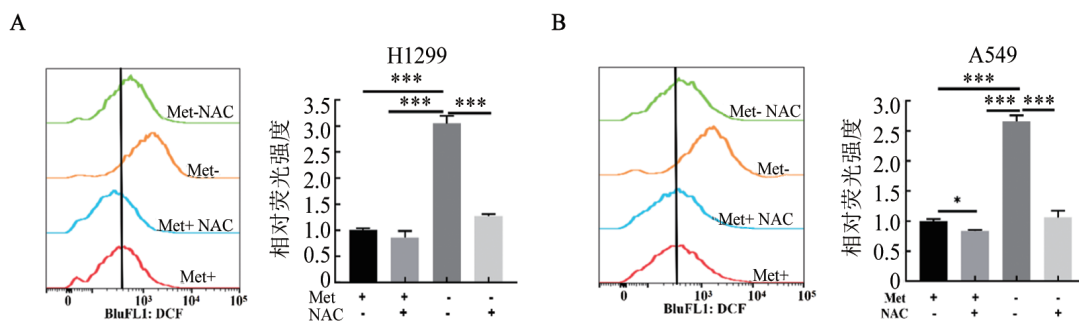
2.4 甲硫氨酸限制诱导ROS累积促进LUAD细胞凋亡
高水平的ROS累积会诱导肿瘤细胞凋亡。采用Annexin V-PE/7AAD双染法区分早期凋亡和晚期凋亡的细胞,与Met+组相比, Met-组 H1299 和 A549 细

胞凋亡比例显著升高(均 $P < 0.001$);加入ROS清除剂NAC共处理,甲硫氨酸限制诱导的细胞凋亡比例显著降低(均 $P < 0.001$)。



A: 流式细胞术检测细胞周期分布; B: 细胞比例分布统计。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图2 甲硫氨酸限制对H1299和A549细胞周期的影响



A: H1299细胞; B: A549细胞。* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ 。

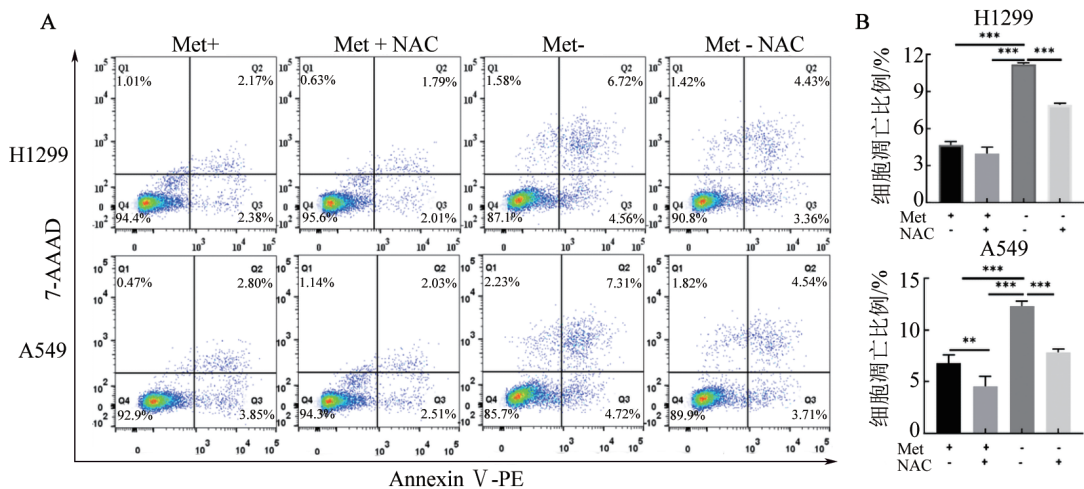
图3 甲硫氨酸限制对H1299(A)和A549(B)细胞ROS的影响

2.5 甲硫氨酸限制抑制LUAD细胞的PPP

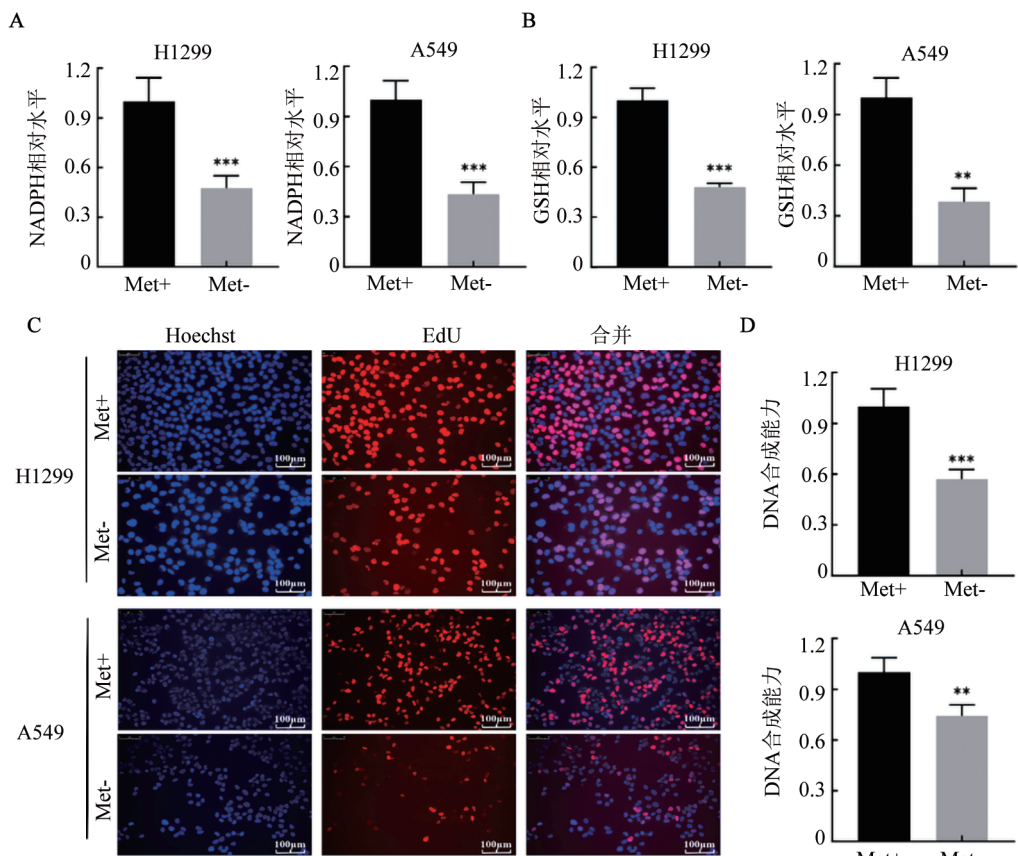
PPP是清除ROS、维持肿瘤细胞氧化还原稳态的重要途径。为明确甲硫氨酸限制对PPP的影响,先测定细胞内NADPH和GSH水平,结果(图5A、B)显示,与Met+组相比, Met-组NADPH和GSH水平均显著降低(均 $P < 0.01$)。R-5-P是核苷酸合成的中间产物,对DNA从头合成至关重要。EdU掺入实验证明,甲硫氨酸限制抑制了DNA从头合成(均 $P < 0.01$;图5C、D)。

2.6 甲硫氨酸限制对G6PD、6PGD的影响

G6PD和6PGD是PPP的关键酶,通过TCGA数据库分析其表达与甲硫氨酸代谢通路的关系,结果(图6A、B)显示,在LUAD中, G6PD、6PGD的表达与半胱氨酸和甲硫氨酸代谢通路呈正相关($r = 0.25$ 、 0.32 , $P < 0.001$)。WB法检测结果(图6C、D)显示,与Met+组相比, Met-组H1299和A549细胞中G6PD和6PGD蛋白表达均显著下降(均 $P < 0.001$);回补SAM时, G6PD和6PGD蛋白表达均较Met-组显著升高(均 $P < 0.01$)。



A: 流式细胞术检测细胞凋亡分布; B: 细胞凋亡数据统计。 ** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ 。
图4 甲硫氨酸限制对H1299和A549细胞凋亡的影响



A: NADPH水平检测结果数据统计; B: GSH水平检测结果数据统计; C: EdU/Hoechst双染法检测H1299和A549细胞的DNA合成能力; D: EdU/Hoechst双染法结果数据统计。与Met+组相比, ** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ 。
图5 甲硫氨酸限制对H1299和A549细胞PPP的影响

3 讨论

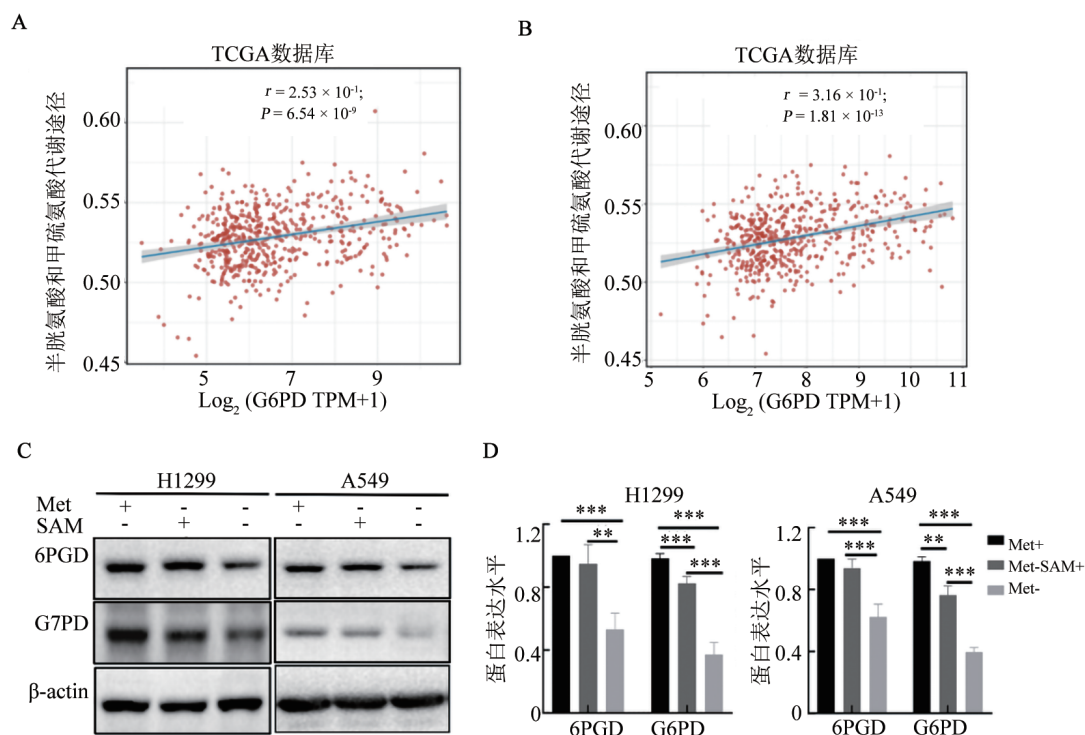
近年来,中国肺癌的发病率和病死率呈升高趋势^[1]。尽管LUAD诊疗手段不断进步,患者仍易出现靶向或免疫治疗耐药,导致预后不良^[12-14]。因此,开发新的治疗方法以改善LUAD预后意义重大。本

研究发现,甲硫氨酸限制显著抑制了LUAD细胞增殖,其作用机制与PPP受抑相关。

甲硫氨酸是人体必需氨基酸,参与氧化应激调节、转甲基化反应及蛋白质和多胺合成等多种生理过程^[15-17]。肿瘤细胞对外源甲硫氨酸的高度依赖性称为“霍夫曼效应”^[7, 17]。甲硫氨酸代谢在肿瘤

细胞中的“脆弱性”,使其成为极具吸引力的研究方向,包括通过靶向甲硫氨酸代谢通路的化学抑制剂、限制甲硫氨酸饮食或利用甲硫氨酸水解酶消耗体内甲硫氨酸等方式。本研究证实,甲硫氨酸限制显著抑制 H1299 和 A549 细胞增殖,显著增

加 ROS 水平,促进细胞凋亡;ROS 清除剂 NAC 显著降低甲硫氨酸限制诱导的 ROS 累积及细胞凋亡,提示 ROS 可能是甲硫氨酸限制诱导细胞凋亡的关键因素,为甲硫氨酸联合放化疗或免疫治疗 LUAD 提供了实验依据。



A: 基于TCGA数据库进行G6PD与半胱氨酸和甲硫氨酸代谢通路相关性分析;B: 6PGD与半胱氨酸和甲硫氨酸代谢通路相关性分析;C、D: WB法检测H1299和A549细胞中G6PD和6PGD蛋白表达及结果数据统计。* $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ 。

图6 LUAD中甲硫氨酸限制对G6PD、6PGD的影响

PPP是ROS清除的基础^[18],因其产物NADPH是主要的还原剂,是细胞维持氧化还原稳态的重要物质,G6PD和6PGD是PPP中的两个关键酶^[8,10]。研究发现,出芽酵母的G6PD基因缺失时,细胞不能合成甲硫氨酸,成为甲硫氨酸营养缺陷型^[19-20]。在甲硫氨酸营养缺陷的酿酒酵母中,补充甲硫氨酸可增加6PGD的丰度以产生NADPH,这提示甲硫氨酸可通过PPP发挥抗氧化应激作用^[11,21]。本研究证实,甲硫氨酸限制抑制PPP,表现为G6PD和6PGD蛋白表达降低,NADPH、GSH水平下降和DNA合成受损。TCGA数据库分析显示,G6PD和6PGD的表达均与甲硫氨酸代谢通路呈正相关。在甲硫氨酸限制条件下,SAM回补可恢复G6PD和6PGD蛋白的表达,提示甲硫氨酸通过影响甲基化供体SAM合成调控PPP。文献^[22]报道,G6PD、6PGD的表达均受m⁶A甲基化影响,如METTL14能够提高G6PD mRNA的稳定性,进而促进LUAD生长和转移。此外,G6PD启动子上存在组蛋白H3K9me3结合位点,H3K9me3可

能通过抑制G6PD表达来调控PPP代谢途径^[23]。

综上,甲硫氨酸限制显著升高LUAD细胞内ROS水平,诱导LUAD细胞凋亡,抑制LUAD细胞增殖,这可能是通过抑制PPP实现的,该结果为开发甲硫氨酸限制疗法治疗肺癌提供了实验基础。

利益冲突声明

本研究工作无任何形式的利益冲突,不受资助方的任何影响,作者独立取得实验数据,并对数据及其统计分析的准确性和可靠性负完全责任。

[参考文献]

- [1] CHEN P X, LIU Y H, WEN Y K, *et al.* Non-small cell lung cancer in China[J]. Cancer Commun, 2022, 42(10): 937-970. DOI:10.1002/cac2.12359.
- [2] CHEN Z, FILLMORE C M, HAMMERMAN P S, *et al.* Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(8): 535-546. DOI:10.1038/nrc3775.

- [3] PAVLOVA N N, ZHU J J, THOMPSON C B. The hallmarks of cancer metabolism: still emerging[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(3): 355-377. DOI:10.1016/j.cmet.2022.01.007.
- [4] 孙学梦, 刘芳远, 苏丽娅, 等. 代谢重编程在恶性肿瘤中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(5): 432-437. DOI: 10.3872/j. issn.1007-385X.2023.05.009.
- [5] HAYES J, DINKOVA-KOSTOVA A, TEW K. Oxidative stress in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(2): 167-197. DOI: 10.1016/j.ccell. 2020.06.001.
- [6] KAISER P. Methionine dependence of cancer[J/OL]. *Biomolecules*, 2020, 10(4): 568[2025-02-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32276408/>. DOI:10.3390/biom10040568.
- [7] BÖRKLÜ E. Methionine restriction and cancer treatment: a systems biology study of yeast to investigate the possible key players[J]. *Turk J Biol*, 2023, 47(3): 208-217. DOI:10.55730/1300-0152.2656.
- [8] TESLAA T, RALSER M, FAN J, *et al.* The pentose phosphate pathway in health and disease[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(8): 1275-1289. DOI:10.1038/s42255-023-00863-2.
- [9] PATRA K C, HAY N. The pentose phosphate pathway and cancer[J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(8): 347-354. DOI:10.1016/j.tibs.2014. 06.005.
- [10] AHAMED A, HOSEA R, WU S R, *et al.* The emerging roles of the metabolic regulator G6PD in human cancers[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17238[2025-02-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38139067/>. DOI:10.3390/ijms242417238.
- [11] CAMPBELL K, VOWINCKEL J, KELLER M A, *et al.* Methionine metabolism alters oxidative stress resistance via the pentose phosphate pathway[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(10): 543-547. DOI:10.1089/ars.2015.6516.
- [12] 郑明, 吕双双. 肺腺癌肿瘤免疫微环境及其与疗效和预后的关系[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(8): 733-738. DOI:10.3872/j. issn.1007-385x.2023.08.013.
- [13] 陈焕, 徐裕金. 免疫检查点抑制剂与放疗联合治疗局部晚期不可切除非小细胞肺癌的介入时机的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(12): 1110-1115. DOI: 10.3872/j. issn. 1007-385x. 2023. 12.011.
- [14] 胡若洋, 王贝尚可. 贝伐珠单抗、安罗替尼分别联合 TP 化疗方案对晚期肺腺癌患者的治疗效果及安全性分析[J]. *贵州医药*, 2025, 49(5): 705-7. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2025.05.008.
- [15] MARTÍNEZ Y, LI X, LIU G, *et al.* The role of methionine on metabolism, oxidative stress, and diseases[J]. *Amino Acids*, 2017, 49(12): 2091-2098. DOI:10.1007/s00726-017-2494-2.
- [16] GAO X, SANDERSON S M, DAI Z W, *et al.* Dietary methionine influences therapy in mouse cancer models and alters human metabolism[J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 397-401. DOI: 10.1038/s41586-019-1437-3.
- [17] WANDERS D, HOBSON K, JI X M. Methionine restriction and cancer biology[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 684. DOI:10.3390/nu12030684.
- [18] TULI H S, KAUR J, VASHISHTH K, *et al.* Molecular mechanisms behind ROS regulation in cancer: a balancing act between augmented tumorigenesis and cell apoptosis[J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(1): 103-120. DOI:10.1007/s00204-022-03421-z.
- [19] HEINISCH J J, MURRA A, FERNÁNDEZ MURILLO L, *et al.* The role of glucose-6-phosphate dehydrogenase in the wine yeast *Hanseniaspora uvarum*[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2395 [2025-02-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38397078/>. DOI: 10.3390/ijms25042395.
- [20] BERTELS L K, FERNÁNDEZ MURILLO L, HEINISCH J J. The pentose phosphate pathway in yeasts-more than a poor cousin of glycolysis[J/OL]. *Biomolecules*, 2021, 11(5): 725 [2025-02-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34065948/>. DOI: 10.3390/biom11050725.
- [21] THOMAS D, CHEREST H, SURDIN-KERJAN Y. Identification of the structural gene for glucose-6-phosphate dehydrogenase in yeast. Inactivation leads to a nutritional requirement for organic sulfur[J]. *EMBO J*, 1991, 10(3): 547-553. DOI: 10.1002/j. 1460-2075.1991. tb07981.x.
- [22] WU W D, LI M L, WU Y X, *et al.* METTL14-mediated m6A mRNA modification of G6PD promotes lung adenocarcinoma[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 361 [2025-02-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39138186/>. DOI:10.1038/s41420-024-02133-w.
- [23] LU C W, YANG D F, KLEMENT J D, *et al.* H3K9me3 represses G6PD expression to suppress the pentose phosphate pathway and ROS production to promote human mesothelioma growth[J]. *Oncogene*, 2022, 41(18): 2651-2662. DOI:10.1038/s41388-022-02283-0.

[收稿日期] 2025-02-25

[修回日期] 2025-06-06

[本文编辑] 黄静怡