

假设

线粒体与干细胞的联系：为理解癌症提供更多解释

皮埃里克·马丁内斯*、伊利亚斯·巴格利、热罗·古尔洪和托马斯·N·塞弗里德



1 大阿维尼翁整骨疗法研究所科学和整骨疗法研究部，
法国蒙法韦，84140; g.gourjon@ifoga.fr
2 国际分子矫正医学学会，加拿大安大略省多伦多 M4B 3M9; ilyes.baghli@isom.ca
3 波士顿学院生物系，马萨诸塞州栗树山 02467，美国; thomas.seyfried@bc.edu * 通讯地址：
pierrick.martinez10@gmail.com

摘要：癌症研究范式通常基于体细胞突变模型，认为癌症是一种遗传性疾病。线粒体-干细胞连接（MSCC）理论认为，肿瘤发生可能源于线粒体的改变，特别是干细胞中慢性氧化磷酸化（OxPhos）不足，从而形成癌症干细胞（CSC）并导致恶性肿瘤。已有证据表明，MSCC 理论有助于全面理解癌症的各个阶段。癌细胞的代谢发生改变（OxPhos 不足），必须通过对其生长至关重要的糖酵解和谷氨酰胺分解途径进行补偿。改变的线粒体调节肿瘤微环境，这对于癌症的进化也至关重要。因此，MSCC 理论有助于加深我们对肿瘤发生、转移、标准治疗的有效性以及复发的理解。

关键词：肿瘤发生；癌症干细胞；氧化磷酸化；糖酵解；谷氨酰胺分解；肿瘤微环境；转移



引文：Martinez, P.; Baghli, I.; Gourjon, G.; Seyfried, T.N.

线粒体与干细胞的连接：为理解癌症提供更多解释。《代谢物》2024, 14, 229. <https://doi.org/10.3390/metabo14040229>

学术编辑：Walter Wahli
和张哲顺

收稿日期：2024 年 3 月 4 日 修订日期：2024 年 3 月 29 日 接受日期：2024 年 4 月 12 日 发布日期：2024 年 4 月 15 日



版权所有：© 2024 作者。
被许可方：瑞士巴塞尔 MDPI。
本文为开放获取文章，根据知识共享署名
(CC BY) 许可
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) 的条款和条件分发。

1. 引言 尽管上个世纪在化疗、放疗和免疫学等方面取得了治疗进展，但癌症的发病率和死亡率仍在持续上升。人们提出了许多理论来解释癌症的起源 [1]。20 世纪 20 年代，线粒体代谢理论认为癌症是由细胞呼吸紊乱引起的 [2, 3]。几十年后，脱氧核糖核酸 (DNA) 的发现导致了体细胞突变理论 (SMT) 的提出，该理论假设癌症是由单个细胞内突变 (DNA) 的积累导致的细胞异常增殖所致 [4]。另一个较新的模型是癌症干细胞 (CSC) 理论。在后一种模型中，CSC 是肿瘤内一小部分细胞亚群，具有自我更新、分化和形成肿瘤的能力 [5]。最后，癌症的组织场理论 (TOFT) 认为，癌症是一种组织疾病，起源于无序的组织，而非单个细胞 [6]。目前，SMT 是最广泛的理论。

人们普遍认为，环境和生物心理社会因素（生态系统、生活方式、工作环境、家庭环境、药物等）在肿瘤发生中起着重要作用 [7]。例如，许多遵循狩猎采集饮食且不生活在工业化地区的传统社区癌症发病率较低 [8]。在动物模型中观察到的肿瘤发生为理解其背后的机制提供了基础。通常，产生肿瘤的方法有五种：自发突变、化学药剂/辐射、逆转录病毒、DNA 微注射以及恶性细胞的局部或全身注射 [9]。化学药剂或电离辐射诱发癌症的效果远高于其他方法 [10]。然而，体细胞突变理论可能无法完全解释癌症。例如，在健康患者中观察到原始基因的突变，一些物质即使没有

具有致突变性。20 世纪 20 年代, 瓦尔堡 (Warburg) 基于线粒体变异发展了对癌症的理解。几十年后, 癌症干细胞 (CSC) 概念的引入进一步加深了对癌症发展的理解。我们的方法旨在将两者结合起来, 为癌症发展的不同阶段提供补充性见解, 特别是 CSC 中线粒体变异能够降低 OxPhos 效率。

2. 单独的体细胞突变模型可能无法解释肿瘤发生体细胞突变模型断言突变基因是肿瘤发生的原因。然而, 没有任何证据表明已识别的 DNA 突变会导致细胞从正常变为恶性[11, 12]。导致恶性肿瘤的所有细胞事件和重排仍然难以捉摸[13], 特别是在肿瘤发生的早期阶段[14]。因此, 在大多数情况下, 不可能确定引发肿瘤发生的具体突变[15]。Morales 等人 [16] 已证明 HRAS 基因的修饰会增加成纤维细胞端粒酶活性, 使细胞永生化, 但不会引起肿瘤发生。致癌基因表达的丧失可能与肿瘤发生的抑制无关, 这表明致癌基因可能是癌症的结果而不是原因[17]。最近的分析表明, 几乎所有基因都可能与癌症相关 [18]。肿瘤 DNA 测序数据显示癌细胞具有多种异质性 DNA 突变 [11]。同一癌症类别中的不同肿瘤之间的突变也可能存在异质性 [19]。肿瘤具有基因组异质性, 每个细胞都有不同的突变特征 [20]。SMT 理论认为, 肿瘤发生于一系列体细胞突变, 这些突变可能发生在基因组的关键点。这将导致所有癌细胞的基因组共享一种突变模式。然而, 观察到的异质性使得突变模式的存在无效。考虑到体细胞突变可能是结果而不是原因, 将 SMT 与 MSCC 理论中描述的其他因素相结合可以更好地解释基因组异质性。确定 SMT 概念的因果机制变得愈发困难, 尤其对于肿瘤而言, 我们可以在肿瘤细胞基因外显子上发现超过 10,000 个突变 [21]。另一方面, 在正常健康细胞中也发现了许多被定义为癌症驱动基因的基因 [22-28]。这些突变甚至出现在重要基因中, 例如 KRAS 和被称为“基因组守护者”的 TP53 [29, 30]。TP53 基因似乎也在癌症以外的疾病中发生突变, 例如类风湿性关节炎 [31-33]。最常见的突变基因 TP53 仅在 35% 的癌症中发生突变 [34]。此外, 一些致癌物并不总是会导致突变 [35-37], 这似乎与该理论相矛盾。非遗传毒性致癌物可能通过改变内分泌系统、诱导细胞毒性、增加炎症、抑制免疫系统和引起氧化应激而导致癌症[36]。一些惰性物质, 例如塑料, 当植入敏感动物宿主的组织中时, 会在局部诱发肿瘤[38]。例如, 甲基吡咯烷酮、六氯苯、氯仿、对二氯苯和 d-柠檬烯等物质即使不释放诱导候选基因 (致癌基因、肿瘤抑制基因) 突变的遗传毒性化合物, 也可能导致肿瘤[39]。总体而言, 建立体细胞突变理论与癌症之间因果关系的标准很少得到满足[40]。因此, 根据所提供的证据, 体细胞突变可能是肿瘤发生后发生的后续现象[41]。

3. 线粒体在肿瘤发生中的作用 线粒体是复杂的细胞器, 影响癌症的发生、生长、存活和转移 [42, 43]。已知的致癌物可导致线粒体功能障碍, 尤其是化学药剂/药物 [44- 46]、放射线 [47] 和病毒 [48]。因此, 线粒体损伤可能先于肿瘤发生 [49]。线粒体功能障碍与代谢改变有关, 可促进肿瘤发生和转移 [50]。据报道, 所有癌症类型都存在线粒体 DNA (mtDNA) 突变 [51, 52], 并且是癌症驱动突变的主要来源 [53,54]。然而, 与体细胞突变一样, 它不足以解释所有癌症。事实上, 目前尚无致病性 mtDNA 突变被报道

在五种小鼠脑肿瘤中发现 [55]。因此, 基因突变似乎不是癌症的病因, 即使是在线粒体中, 除非它们能够导致氧化磷酸化 (OxPhos) 效率的慢性降低 [56]。癌症可能是由于 OxPhos 逐渐破坏三磷酸腺苷 (ATP) 合成, 从而导致代偿性 ATP 合成 [3]。Pedersen 综合了 20 多项研究的数据, 表明没有任何高度恶性肿瘤在数量和形态上具有正常的线粒体。肿瘤细胞中的线粒体总数明显低于健康细胞, 肿瘤线粒体的总呼吸能力低于健康细胞 [57]。恶性程度可能与线粒体结构异常程度直接相关 [58]。研究表明, 线粒体嵴结构发生改变的人类癌症可能会出现肿胀和部分或完全嵴溶解 [59,60]。有证据表明, 各种癌症都表现出线粒体数量、结构或功能异常 [61]。改变的线粒体的数量取决于癌症的类型及其生长需要 [62]。OxPhos 的破坏会导致致突变和致癌的活性氧 (ROS) 的积累。由于线粒体功能障碍, 癌细胞的 ROS 水平高于健康细胞 [63]。外源性 ROS 源会产生氧化应激, 从而导致线粒体功能障碍, 进而导致内源性 ROS 生成增加, 并可能导致肿瘤形成 [64]。20 世纪 20 年代, 瓦尔堡首次提出癌症是由细胞呼吸功能受损引起的 [2,65]。由于会发生核突变, 线粒体 DNA (mtDNA) 突变被视为次要危险因素, 只有当它们也破坏了 OxPhos 功能时, 才与癌症的起源有关 [56]。然而, 在含有许多 mtDNA 突变的细胞中, OxPhos 很少正常, 而许多癌症都是这种情况 [52]。正如 SMT 所解释的那样, 体细胞突变只能由基因毒性致癌物引起, 这限制了非基因毒性物质引起肿瘤的可能性。相反, OxPhos 抑制或抑制可能由基因毒性致癌物 [46,66] 和非基因毒性致癌物 [67,68] 引起, 这使我们能够更好地理解为什么这两类化合物会导致癌症。Warburg 还指出, 急性呼吸损伤更容易导致细胞死亡 [2]。事实上, 与急性影响相比, 辐射的慢性影响会导致 OxPhos 活性和 ATP 生成的下降 [66]。尽管线粒体突变对于肿瘤发生并非至关重要, 但慢性 OxPhos 不足似乎是至关重要的。

4. 核基因突变与线粒体改变在肿瘤发生中的作用: 实验研究

OxPhos 不足是癌症中大多数核基因组变化的原因, 而不是相反 [3]。Roskelley 等人 [69] 证明所有癌细胞中的 OxPhos 都是有缺陷或不足的, 并且基因组的稳定性取决于 OxPhos。线粒体功能障碍后, 核基因组修饰可以通过三种途径发生。第一种是逆行 (RTG) 信号传导, 这是线粒体向细胞核发出信号的特定术语。它涉及细胞对线粒体状态变化的反应 [70]。RTG1 和 RTG3 蛋白可以单独进入细胞核并改变基因组表达 [3,71,72]。慢性线粒体应激, 也称为线粒体应激, 会导致 RTG 信号, 从而造成不稳定、致癌基因过度表达以及肿瘤抑制基因失活。第二种现象称为线粒体发生, 涉及线粒体 DNA (或更确切地说是线粒体成分) 转移到核基因组中 [73]。线粒体应激可导致线粒体功能障碍, 进而导致线粒体 DNA 转移到细胞核中, 造成基因组不稳定 [62,74,75]。最后的途径涉及活性氧 (ROS)。Barteschke 等人 [76] 已证明, 抑制线粒体代谢会通过一种涉及癌症干细胞 (CSC) 中的活性氧 (ROS) 机制导致 p53 突变。Chandra 等人 [77] 证实, 线粒体功能障碍会诱导核基因组的遗传不稳定性。图 1 总结了可能导致癌症的机制:

功能障碍会导致核基因组的遗传不稳定性。导致癌症的机制总结如下图 1 所示：

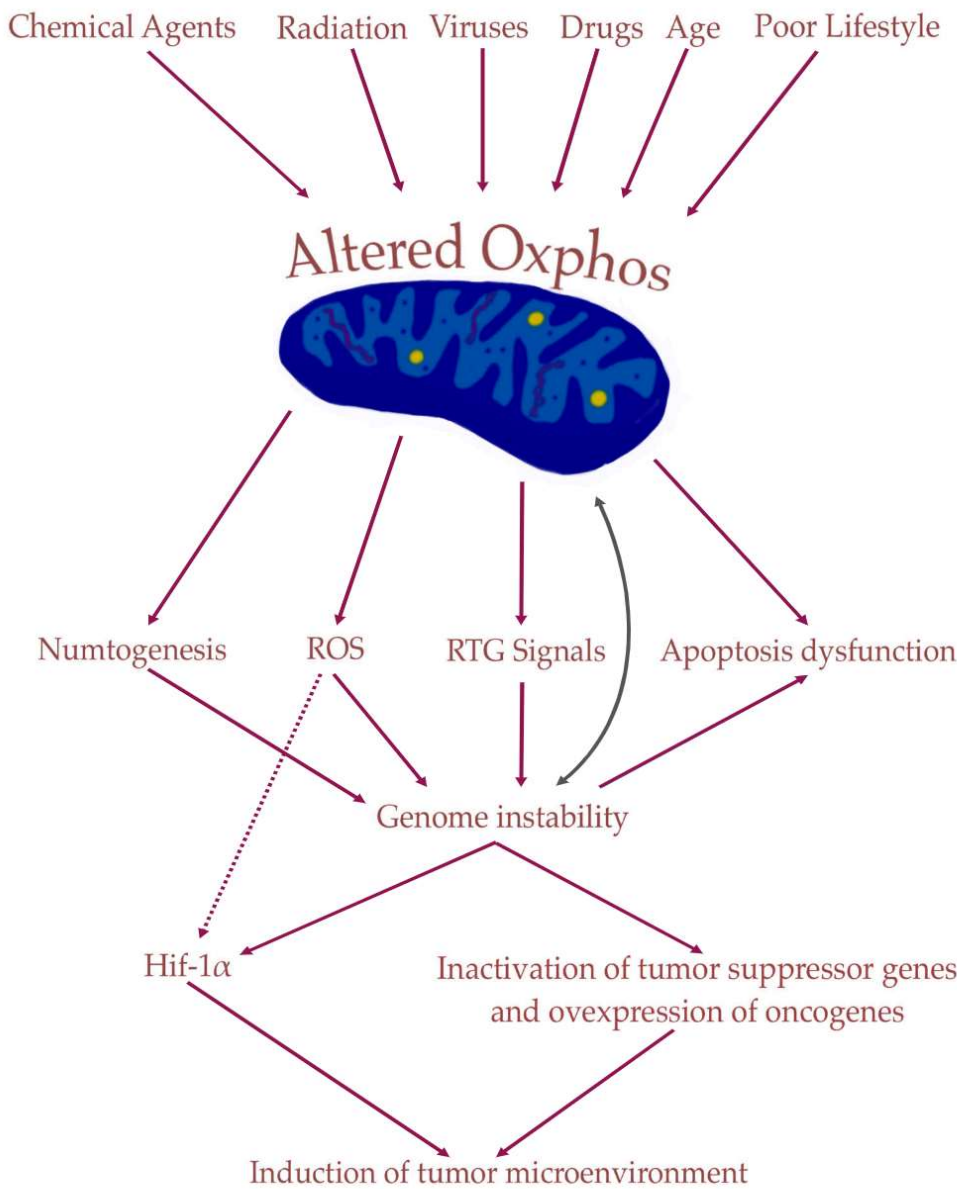


图 1. 线粒体功能障碍导致核基因组发生改变。OxPhos 不足通过三种途径驱动核基因组的改变：细胞生成、ROS 细胞生成、和 RTG 信号。由于线粒体控制细胞凋亡，因此 OxPhos 不足会导致细胞凋亡功能障碍，细胞凋亡功能障碍诱导因子 1 α ——缺氧诱导因子 1 α ；OxPhos——氧化磷酸化；ROS——活性氧；RTG——逆转录酶。

RTG 信号、细胞增殖和持续的 ROS 导致多种致癌基因表达和抑癌基因失活，从而导致肿瘤环境形成和能量代谢异常。慢性线粒体应激可导致其他细胞线粒体的改变，进一步降低细胞呼吸能力。体外和体内研究表明，当非致瘤细胞（含有正常线粒体）的细胞质与肿瘤细胞核结合时，致癌性会受到抑制[78–86]。细胞核基因突变是不够的，正如各种癌症类型的细胞在正常环境中恢复正常的反复肿瘤环境案例所表明的那样。代谢正常线粒体引入高度恶性的细胞中可以逆转恶性肿瘤并下调多种致癌途径。当将肿瘤线粒体转移到

体外和体内研究表明，当非致瘤细胞（含有正常线粒体）的细胞质与肿瘤细胞核结合时，致癌性会受到抑制[78–86]。细胞核基因突变是不够的，正如各种癌症类型细胞在多次实验中被正常化后所表明的那样。

Figure 1 illustrates the four types of cells based on the presence of Normal Cells (NC) and Tumor Cells (TC) mitochondria and nuclei. The cells are represented by colored circles with internal organelles.

- 1 NC Mitochondria and NC Nucleus:** A normal cell with a green nucleus and green mitochondria. It divides into two normal cells.
- 2 TC Mitochondria and TC Nucleus:** A tumor cell with a red nucleus and red mitochondria. It divides into two tumor cells.
- 3 NC Mitochondria and TC Nucleus:** A normal cell with a green nucleus and green mitochondria. It divides into two normal cells.
- 4 TC Mitochondria and NC Nucleus:** A tumor cell with a red nucleus and red mitochondria. It divides into two tumor cells/death.

这些观察结果与达林顿最初的观点一致，即肿瘤细胞起源于细胞质缺陷，而不是细胞核缺陷[93]。此外，最近的研究表明，向肿瘤细胞注射正常线粒体可对多种致癌途径以及神经胶质瘤、黑色素瘤和转移性乳腺癌细胞的异常生长产生负向调节作用[90,94-97]。Cuezva 和 Ristow 的研究表明，正常的线粒体呼吸作用可抑制肿瘤发生[98,99]。最后，线粒体移植（将功能性线粒体移植到癌细胞中）可像细胞凋亡一样增加癌细胞死亡。线粒体转移的工作方式有所不同。它们是细胞间共享线粒体的自然过程，有利于癌细胞。这会增强接受来自肿瘤微环境的细胞线粒体的癌细胞的化学抗性和侵袭性[100]。观察结果与达林顿最初的观点一致，即肿瘤细胞源于细胞质缺陷，而非细胞核缺陷[93]。此外，最近的研究表明，向肿瘤细胞注射正常线粒体可对多种致癌途径以及胶质瘤、黑色素瘤和转移性乳腺癌细胞的异常生长产生负向调控[90, 94 - 97]。Cuezva 和 Ristow 的研究表明，正常的线粒体呼吸作用可抑制肿瘤发生[98, 99]。最后，线粒体移植（即将功能性线粒体移植到癌细胞中）可增加癌细胞死亡，其作用机制与细胞凋亡类似。线粒体转移的工作原理有所不同。它们是细胞间共享线粒体的自然过程，有利于癌细胞的生存。这会增强从肿瘤微环境中接收细胞线粒体的癌细胞的化学耐药性和侵袭性[100]。

CSC 与胚胎干细胞和成体干细胞具有相似的特性：它们自我更新以维持 CSC 库，这与非癌症干细胞不同。CSC 与胚胎干细胞和成体干细胞具有相似的特性：它们能够自我更新以维持 CSC 的储存库，这与非癌症干细胞（non-CSC）不同 [101]。它们还具有多潜能，这意味着它们可以分化成肿瘤或器官中存在的所有细胞成分，从而导致肿瘤异质性 [101]。与分化的癌细胞不同，CSC 具有高度致癌性 [102–104]。

并且可以产生与原始肿瘤相同的肿瘤 [105]。它们已在所有不同类型的癌症中被发现 [101,106]。CSC 与肿瘤发生、转移、治疗耐药性和肿瘤进展密切相关 [107]。大多数（如果不是全部）癌症被认为源于少数 CSC [108]。CSC 在肿瘤组织中的比例通常仅占总肿瘤质量的 2% 左右，并且不同类型的癌症之间的比例可能存在显著差异 [109,110]。研究表明，来自脑、乳腺、胰腺、肺和结肠的少至 100 个 CSC 即可引发肿瘤，而超过 10,000 个其他非 CSC 细胞则不能引发肿瘤 [111-113]。在免疫缺陷小鼠中注射 1000 个前列腺 CSC 会导致肿瘤持续发展，而注射非 CSC 则不会 [114]。线粒体决定了癌症干细胞（CSC）的功能，包括活性氧（ROS）生成、氧化磷酸化（OxPhos）产生的 ATP 以及线粒体动力学。它们还决定这些细胞的命运，包括维持、分化、存活、增殖和抵抗力。这些特征（代谢、氧化应激和细胞周期）在所有类型癌症的 CSC 中都会发生改变 [115,116]。CSC 会改变其线粒体特征，例如数量、形态、动态、相关信号通路以及受损线粒体的周转，以限制活性氧（ROS）的产生。CSC 可以通过多种过程维持其健康线粒体的储存。首先是线粒体融合，即两个线粒体的融合，这有助于维持线粒体的同质性，支持线粒体基因组的完整性，并维持能量产生和细胞质量之间的平衡。融合通常由蛋白质（线粒体融合蛋白 1 和 2 以及视神经萎缩蛋白 1）控制。然而，线粒体融合与 CSC 行为之间的关联尚未得到证实 [117]。其次，线粒体裂变将一个特定的线粒体分成两个子线粒体。这是通过动力蛋白相关蛋白 1 的正向调控实现的，该蛋白可以在线粒体受体蛋白（线粒体裂变蛋白 1、线粒体动力学蛋白 49 和 51、线粒体裂变因子和动力蛋白 2）的帮助下从细胞质被募集到线粒体膜上。最后，线粒体自噬可以清除任何受损或有缺陷的线粒体。根据所涉及的蛋白质，线粒体自噬可分为两种亚型，例如 PTEN 诱导的激酶 1/Parkin 依赖性线粒体自噬和受体介导的线粒体自噬 [106]。所有这些过程都为 CSC 更好地适应压力微环境提供能量。与年龄相关的衰退会导致 ROS 积累、OxPhos 效率低下以及维持干细胞稳态所必需的自噬/线粒体自噬机制功能障碍 [118]，这可能会随着年龄的增长而增加患癌症的风险 [118,119]。如前所述，化学药剂在体内诱发癌症的效率很高 [10]。在化学诱发的癌症中，病变通常首先发生在组织干细胞中 [120]。因此，ROS 会破坏线粒体稳态和 OxPhos [45]，导致 CSC 致瘤性 [121]。因此，有人认为，一个或多个干细胞中 OxPhos 受损所突出的线粒体-干细胞连接（MSCC）可能导致 CSC 的形成，从而导致肿瘤发生。如下图 3 所示：

为了说明 MSCC，厄瓜多尔一个名为拉伦侏儒症的侏儒症人群落的癌症发病率非常低 [122,123]。由于一种称为拉伦综合征的疾病，他们先天性缺乏胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) [124]。研究表明，抑制 IGF-1 受体可刺激调节线粒体维持的通路，包括线粒体自噬 [125]。研究表明，患有拉伦综合征的侏儒小鼠可能拥有更多的骨髓干细胞 [126]。艾姆斯侏儒症小鼠通常比其他小鼠寿命更长，并且由于缺乏生长激素 (GH) 分泌，导致血浆中 IGF-1 水平无法检测到，就像拉伦侏儒症一样。这些小鼠缺乏 IGF-1 的后果是线粒体呼吸活性 (OxPhos) 增加，活性氧 (ROS) 生成减少，线粒体 DNA/核 DNA 比率与其他小鼠相同 [127]。相反，IGF-1 受体的上调促进了干细胞肿瘤发生和炎症 [128]。所有这些似乎证实了肿瘤发生是由于一个或多个干细胞中 OxPhos 改变所致的假说。

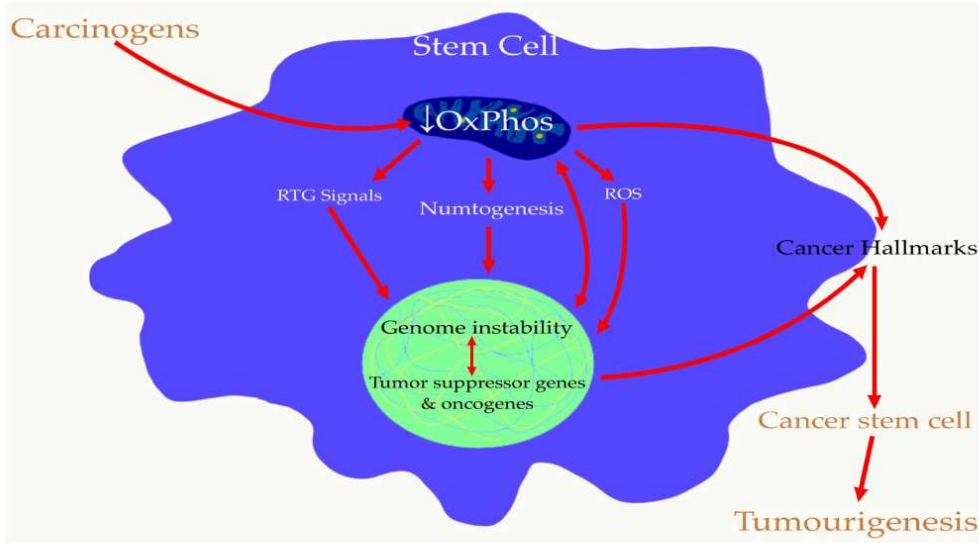


图3. 干细胞中的 OxPhos 改变会诱导癌症干细胞。该图展示了肿瘤发生所必需的细胞内机制。OxPhos——氧化磷酸化，ROS——活性氧，RTG=Reactive Oxygen and Nitrogen Species。6. 癌细胞代谢补偿氧化磷酸化不足 癌细胞的代谢发生了改变。癌细胞可以利用葡萄糖、谷氨酰胺、脂质、氨基酸和酮体找到多种替代途径来满足其能量需求[115,129]，而癌症干细胞（CSC）的能量需求与非癌症干细胞相同[130-132]。健康细胞主要通过两个过程以 ATP 的形式产生能量：底物水平磷酸化和氧化磷酸化[133]。正常情况下，葡萄糖完全氧化后，氧化磷酸化会产生 32 个 ATP 分子[134]。其中最为人熟知的效应是瓦博格效应：在所有癌症中，由于线粒体呼吸不足，葡萄糖发酵能够促进细胞生长。根据瓦博格的理论，葡萄糖发酵可以补偿呼吸衰竭，无论有无氧气，癌细胞都会继续发酵[2, 65, 135, 136]。这种现象（瓦博格效应）被称为有氧发酵。糖酵解途径增加 ATP 生成的速度比氧化磷酸化快 100 倍[137, 138]。另一方面，糖酵解的抑制会导致 CSC 死亡[129]。这种代谢机制让我们得以理解拉伦矮人癌症发病率低的原因。事实上，拉伦矮人血糖指数正常，胰岛素血症低，对葡萄糖和胰岛素的反应降低，并且细胞葡萄糖摄取充足，所有这些都导致该人群发生瓦博格效应的可能性降低[139]。另一个弥补 OxPhos 缺陷的重要途径是谷氨酰胺分解。谷氨酰胺驱动的线粒体底物水平磷酸化（mSLP）在谷氨酰胺分解途径中的重要性，是氧化磷酸化不足时 ATP 的第二个来源[140]。谷氨酰胺耗尽会导致活性氧（ROS）增加，并导致癌症干细胞（CSC）逐渐减少[141]。细胞恶性程度越高，细胞生长失调时对底物水平磷酸化（糖酵解、谷氨酰胺分解）的需要就越大[142]。因此，恶性程度与从氧化磷酸化（OxPhos）到底物水平磷酸化的能量转换直接相关[61]。氧化磷酸化（OxPhos）不足会导致致癌基因上调缺氧诱导因子 1α（HIF-1α）和 c-Myc，从而增加葡萄糖和谷氨酰胺转运蛋白，从而增加糖酵解和谷氨酰胺分解途径[72, 143]。也正是由于这些主要能量来源，才有可能检测出癌症，证明了肿瘤细胞捕获这些能量的必要性和能力。事实上，放射性葡萄糖已被用作一种癌症检测方法[144]。癌细胞吸收放射性葡萄糖，正电子发射断层扫描（PET-Scan）可以检测到它们。放射性谷氨酰胺也可能发生同样的过程[145]。糖酵解和谷氨酰胺分解途径总结如图4替代途径来满足其能量需求[115, 129]，而癌症干细胞（CSC）的能量需求与非癌症干细胞相同[130 - 132]。健康细胞主要通过两种过程以 ATP 的形式产生能量：底物水平磷酸化和氧化磷酸化[133]。正常情况下，葡萄糖完全氧化后，氧化磷酸化会产生 32 个 ATP 分子[134]。最著名的效应是瓦博格效应：在所有癌症中，由于线粒体呼吸不足，葡萄糖发酵能够促进细胞生长。根据瓦博格的理论，葡萄糖发酵可以补偿呼吸衰竭，无论有无氧气，癌细胞都会继续发酵[2, 65, 135, 136]。这种现象（瓦博格效应）被称为有氧发酵。糖酵解途径增加 ATP 生成的速度比 OxPhos 快 100 倍[137, 138]。另一方面，糖酵解的抑制会导致 CSC 死亡[129]。这种代谢机制让我们得以理解拉伦矮人癌症发病率低的原因。事实上，拉伦矮人血糖指数正常，胰岛素血症低，对葡萄糖和胰岛素的反应降低，并且细胞葡萄糖摄取充足，所有这些都导致该人群发生瓦博格效应的可能性降低[139]。另一个弥补 OxPhos 缺陷的重要途径是谷氨酰胺分解。谷氨酰胺驱动的线粒体

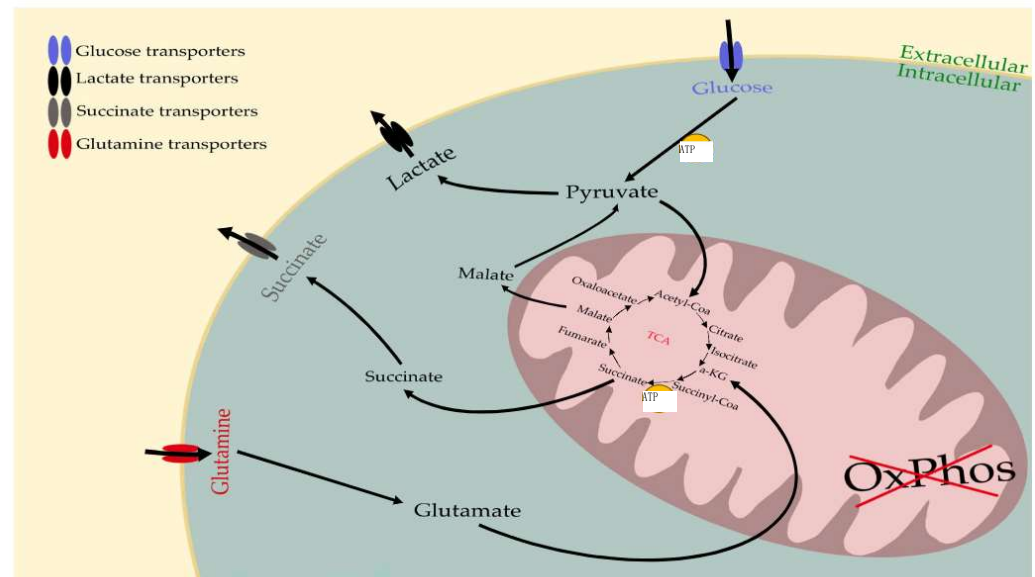


图4. 癌细胞中的糖酵解和谷氨酰胺分解途径。葡萄糖通过特定的葡萄糖转运蛋白吸收到细胞质中，α-KG——α-酮戊二酸；ATP——三磷酸腺苷；OxPhos——氧化磷酸化；TCA——三羧酸/柠檬酸。

矛盾的是，癌细胞和健康细胞的能量需求实际上是相同的。健康和癌细胞的 ATP ΔG （生理条件下 ATP 水解的标准能量）相对相似。它应该是 -56 千焦，这意味着癌细胞和正常细胞利用 ATP 的效率相似 [61]。事实上，癌细胞的 ATP 只能通过底物水平磷酸化来产生 ATP，这种磷酸化是不够的，而且依赖于葡萄糖和谷氨酰胺等可发酵燃料的丰富供应。为了补偿，癌细胞可以在糖酵解的最后一步表达细胞质丙酮酸激酶同工酶 1 和 2 (PKM1 和 PKM2) 同工酶。PKM1 产生 ATP，而 PKM2 几乎不产生 ATP [146,147]。估算癌细胞产生的 ATP 分子数量可能具有挑战性。通常，两种 PKM 分子在细胞质中产生，另外两种在线粒体中产生，但许多癌症表达 PKM2 和 PKM1 亚型。通常只有 PKM1 产生 PKM2 几乎不产生 ATP。因此，由于两种 PKM 亚型均产生乳酸，但只有 PKM1 产生 ATP，乳酸产生不能作为肿瘤细胞中通过细胞质糖酵解合成 ATP 的准确标记 [147]。Persi 等人 [148] 通过分析表明，在癌症中观察到的高 ATP 产生率来自细胞质而不是线粒体。然而，Persi 等人没有考虑 PKM 亚型和谷氨酰胺诱导的线粒体底物磷酸化合成 ATP。一些研究中关于 CSC 和 OxPhos 的使用仍然存在一些混淆 [41]。首先，已知 CSC 能够在缺氧环境中生存，因此可以在没有 OxPhos 的情况下生存 [149]。事实上，缺氧通过激活自我更新信号通路维持 CSC 的干性并促进抵抗力 [150]。这种混淆也可能主要是由于工具问题。事实上，氧消耗率 (OCR) 并不能准确替代肿瘤细胞中通过 OxPhos 进行的 ATP 合成。Seahorse 工具通常用作检测 CSC 中来自 OxPhos 的 ATP 的主要工具 [115]，但它只能推断 ATP 通量与 OCR 有关，尚不能区分 ATP 合成与 mSLP 或 OxPhos [61,151]。因此，在癌细胞中，OxPhos 对于肿瘤发生 [152] 和癌症进展既不是必要的也不是充分的，因为肿瘤细胞可以在无氧物或深度缺氧环境中生长 [153-157]。Pastò 等人 [158] 在他们的论文中也指出，CSC 在缺乏丙酮酸（糖酵解终产物）和谷氨酰胺的情况下无法存活。然而，糖酵解和氧化磷酸化（健康线粒体的氧化磷酸化）是否能够共存或相互排斥仍不清楚 [159]。因此，由于肿瘤细胞似乎无法在缺乏葡萄糖和谷氨酰胺的情况下生长和存活 [3,160,161]，癌症可能更符合

代谢病理学 [12]。糖酵解和谷氨酰胺分解途径中葡萄糖和谷氨酰胺驱动的发酵是癌细胞的代谢特征 [151]。

7. 癌症干细胞 (CSC) 和巨噬细胞：转移的起源 间充质干细胞 (MSCC) 诱导的 CSC 直接参与转移。一些作者报道了 CSC 存在于不同类型的癌症转移灶中 [162 –165]。与其分化的子代不同，CSC 可以进行无限的自我更新分裂 [166,167]，因此能够重建远处肿瘤 [168]。要形成转移灶，癌细胞必须能够进入血液，在血液中存活、附着并重建肿瘤及其微环境。CSC 参与转移过程似乎显而易见，因为它们具有适应性 [169]，这部分归功于它们的多能性 [101]。它们可以在保留原发肿瘤细胞特征的同时启动新的肿瘤 [170]。然而，CSC，例如 CT-2A 和 VM-NM1（鼠类神经胶质瘤细胞系），不能单独转移 [171]。另一种结构似乎必须介入，即巨噬细胞。巨噬细胞通常被认为是转移中的关键结构之一，因为它们具有血管内渗出的能力 [172]，并且可能占肿瘤质量的 50% [173]。它们通常被称为“肿瘤相关巨噬细胞” [174, 175]。一种称为融合杂交的现象可能涉及巨噬细胞形成转移所必需的杂交细胞。这种融合可以发生在 CSC 和/或分化的巨噬细胞中 [171]。此外，数据表明巨噬细胞还可以使非 CSC 重新获得干性特性 [176]，这种现象称为去分化 [177, 178]。然而，由于 CSC 与肿瘤内巨噬细胞的接近或直接接触比非 CSC 更频繁，因此 CSC 可能更倾向于与巨噬细胞融合 [176]。因此，系统性转移很少直接源自 CSC，而大多数情况下源自 CSC 和巨噬细胞的融合杂交[171]。

8. CSC 的肿瘤微环境：线粒体损伤的必然结果

肿瘤微环境在肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用，对癌细胞和癌症干细胞的影响亦是如此。慢性 OxPhos 缺乏会影响细胞核，尤其是基因组的不稳定性。OxPhos 缺乏会导致致癌基因上调 HIF-1 α 和 c-Myc（见图 1），从而增加葡萄糖和谷氨酰胺转运蛋白，进而增加糖酵解和谷氨酰胺分解途径，最终促进肿瘤微环境及其各种要素的形成。肿瘤微环境包括 pH 值、缺氧、熵、压力和变形、温度、基质、细胞质水和生物电。所有这些要素对于癌细胞（癌症干细胞和非癌症干细胞）的维持和生存至关重要，具体如下：

8.1. 组织的压力和变形 矛盾的是，尽管癌细胞比正常细胞更软，且细胞硬度会随着癌症进展而降低，但通常仍可通过触诊检测到肿瘤组织[179]。这种硬度可能并非源自肿瘤细胞本身，而是源自其微环境。肿瘤通常表现出高渗透压，这主要是由肿瘤碎片和细胞外基质成分增加引起的。这是肿瘤微环境的一致特征[180]。肿瘤中的高渗透压与以下液体的高压一致：间质液、血液和淋巴液 [181,182]。

8.2. pH 值 Warburg 效应的后果之一是细胞 pH 值的改变。事实上，Warburg 效应会导致葡萄糖吸收增加，葡萄糖会转化为丙酮酸，然后再转化为乳酸 [183]。在许多肿瘤中观察到，糖酵解最后一步的 PKM1 和 PKM2 表达有助于乳酸的产生 [146,184]。谷氨酰胺分解途径产生的乳酸非常少 [147]。

谷氨酰胺分解途径的终产物是琥珀酸（见图 4），它也有助于细胞外酸化 [185, 186]。此外，高渗透压通过增加细胞外 Na^+ 浓度水平促进 pH 酸化，从而促进有氧糖酵解并导致乳酸积累 [180, 187, 188]。泌乳是一个高度协调的过程，有助于糖酵解、谷氨酰胺分解、乳酸生成、线粒体功能下降、血管生成、免疫抑制、细胞迁移和转移 [185, 189, 190]。乳酸将作为废物被排放到细胞外环境中，从而降低细胞外 pH [191]。在正常细胞中，细胞内 pH 通常在 6.9 至 7.2 之间，而细胞外 pH 值在 7.2 至 7.4 之间。核磁共振成像研究显示，细胞内肿瘤 pH 值在 7.2 到 7.7 之间，而细胞外肿瘤 pH 值在 6.2 到 6.8 之间 [192–194]。大量质子的产生及其向细胞外环境的迁移是癌细胞中建立这种 pH 梯度的原因 [195]。因此，大多数癌症中观察到的基因组不稳定性及体细胞突变是 ROS 的长期产生（由 OxPhos 的改变引起）和微环境酸化的结果 [76]。实体肿瘤和液体肿瘤似乎具有相同的燃料：葡萄糖和谷氨酰胺 [186, 196–199]，因此，它们具有相同的酸性环境。事实上，对葡萄糖和谷氨酰胺发酵的依赖会导致细胞外乳酸和琥珀酸的积累，这将使微环境酸化，从而导致肿瘤进展。

8.3. 缺氧 缺氧是肿瘤环境的另一个主要组成部分。线粒体衍生的 ROS 可通过氧化应激促进癌症发生，并通过缺氧诱导因子（尤其是 HIF-1 α ）促进癌细胞进展 [54]。RTG 的激活导致各种致癌基因（如 HIF-1 α ）的持续表达，而 HIF-1 α 可诱导缺氧并正向调节糖酵解和谷氨酰胺分解途径（并间接调节 pH 值） [142]。当 ROS 生成增加时，HIF 也会表达 [200]。肿瘤细胞暴露于连续的氧浓度中。肿瘤越大，一些癌细胞距离大血管越远，导致这些远处的细胞处于缺氧环境中 [201, 202]。细胞越缺氧，其获得 OxPhos 的机会就越少，导致细胞更多地依赖底物水平的磷酸化作为能量来源 [61, 203]。

缺氧也会导致抗肿瘤免疫反应的变化 [204]。

8.4. 熵 熵代表废物排出的困难。细胞通常通过线粒体和 ATP 产生热量，而这一过程在癌细胞中被破坏。这导致废物增加和熵失衡，而熵失衡是癌症细胞异质性所必需的 [205]。能量（ATP）的损失会直接影响物质的运输和细胞信息的保存，导致紊乱，从而导致熵增 [206]。

8.5. 温度 一项研究表明，肿瘤环境中的温度一般约为

40°C 以上 [207]。此外，癌细胞的线粒体温度高于正常细胞 [208]。

8.6. 基质 基质包括细胞外基质、纤维蛋白（如胶原蛋白）、生长因子、抗体、代谢物、间充质支持细胞、血管、淋巴管、神经和免疫系统细胞 [209]。在某些情况下，线粒体 DNA（mtDNA）的改变可以激活线粒体逆行通路。这些通路导致上皮-间充质转化样重编程，从而促进肿瘤发生和迁移。此外，线粒体 RTG 信号可以调节 Wnt 信号，从而

促进肿瘤发生[117]。基质对肿瘤微环境的形成有显著的影响[210]。

8.7 生物电与癌症 癌症的特征是电子过度积累, 从而降低细胞的电传导。糖酵解率升高导致电子转移增加[211], 这是导致 ROS 生成增加的主要因素[212]。在真核细胞中, 产生电磁场的微管由具有强电偶极子的微管蛋白异二聚体组成。癌细胞中的瓦博格效应导致电磁场强度降低、相干性破坏以及振荡频率增加[213]。比较健康细胞和癌细胞的内膜和线粒体基质之间的空间, 发现质子梯度降低、有序水层建立、电子发射增加, 因此导致癌细胞中的电磁场衰减[214]。Behnam 等人。[215] 建议用磁场作为靶向线粒体, 通过减少电子数量来恢复初始线粒体磁场。

8.8. 细胞质水在健康环境中，水分子在空间进行三种运动：振动、自转和平移[216]。在癌症中，从健康细胞转变为癌细胞的过程中，水合水分子的动力学几乎保持不变。然而，在从健康细胞转变为癌细胞的过程中，细胞质水的旋转运动发生了显著变化[217]。Tanner 等人 [218] 观察到恶性细胞与健康细胞相比，旋转发生了改变和丧失。细胞质水分子的旋转可能由于线粒体磁场的消失而发生改变。

代谢物 2024, 14, x 同行评审

25 中的 12

所有这些现象都总结在图 5 中:

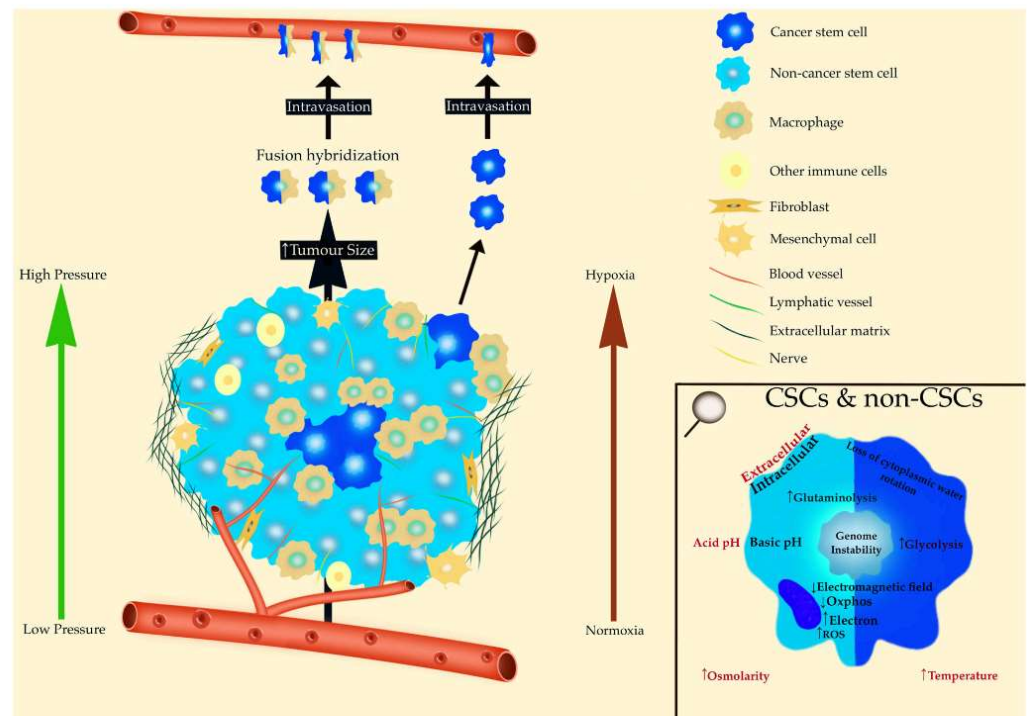


图 5. 左侧显示肿瘤尺度的微环境。右下角的放大窗口以细胞层面呈现微环境。癌细胞和癌症干细胞的微环境完全相同。CSC——癌症干细胞；非CSC——非癌症干细胞；OxPhos——氧化磷酸化；ROS——活性氧

9. CSC (及其线粒体), 对当前治疗和复发的解释

鉴于 MSCC, 恢复 CSC 的 0xPhos 代谢代表着潜在癌症管理的相关治疗线索 [109, 222 - 224], 或许可以结合

微环境在癌症从起始到转移的所有阶段都发挥着重要作用[219,220]，而线粒体可以调节和改变微环境[221]。

9. CSC（及其线粒体），对当前治疗和复发的解释

鉴于 MSCC，恢复 CSC 的 OxPhos 代谢代表着潜在在癌症管理的相关治疗线索 [109,222–224]，或许可以与同样针对巨噬细胞的疗法相结合 [225]。事实上，大多数当前的抗癌药物通过抑制活跃分裂的癌细胞的 DNA 合成或细胞分裂来靶向肿瘤生长 [226–228]，但 CSC 通常处于静止状态 [229]。静止状态解释了癌症生长缓慢的原因 [230]。事实上，放化疗会靶向大量癌细胞，导致其死亡，而 CSC 可以自由生长并提高其抵抗力 [106,231–234]。由于 CSC 缺乏药物“靶向”的致癌基因突变，因此它们可以继续增殖，对治疗没有反应 [235,236]。这也许可以解释新疗法带来的轻微改善。Ladanie 等人。研究表明，在过去的十五年中，新疗法使总生存期提高了 2.4 个月[237]。另一项研究报告称，在过去的三十年中提高了 3.4 个月[238]。此外，目前的疗法无法恢复 OxPhos，有时还会改变它[44,223,239–242]。OxPhos 无法恢复可以让我们更好地理解为什么许多患者仅有部分反应并最终复发，这表明肿瘤通常更具抵抗力，更容易形成转移[243,244]。事实上，放化疗可以在其他器官中诱导促转移微环境[245]，其中巨噬细胞通常会与 CSC 融合以增强对治疗的抵抗力[174]。此外，大多数检测到的癌症是非转移性的，通常需要手术联合标准综合疗法[246]。很大一部分治愈可以归因于针对大部分癌细胞的现有治疗方法[231]与通过切除去除 CSC 的手术相结合。事实上，黑色素瘤、甲状腺癌、肾癌、前列腺癌、子宫体癌、睾丸癌和乳腺癌都是手术治疗非转移性癌症的典型例子[247]。另一个例子是胰腺癌，它是所有癌症中生存率最低的。当肿瘤可切除（罕见）时，切除是这种癌症唯一可能的治疗方法[248]。癌症治疗的主要挑战仍然是转移瘤[249]，转移瘤约占癌症死亡人数的 90%[249]，而且很少能够手术[247]。标准疗法无法消除 CSC（及其线粒体）[231、239、240、250]，而 CSC 与巨噬细胞结合可形成转移瘤 [171]。复发现象遵循同样的逻辑。考虑到 CSC 无法被靶向治疗且约占肿瘤总质量的 2% [109、110、251、252]，绝大多数肿瘤形成细胞（大量癌细胞、巨噬细胞等）在常规疗法后会死亡 [231、253、254]，从而使肿瘤缩小甚至暂时消失 [255]。然而，新型 PET 扫描模型的检测限为 4 毫米 [256]，因为 5 毫米的癌症大约有 1000 万个细胞，而 1 毫米的癌症大约有 10 万个细胞 [257]。由于 PET 扫描的最低检测限约为 10 到 10 个恶性细胞 [258]，CSC 可能会低于 PET 扫描的检测阈值，给人一种缓解的印象，但在几个月或几年后又会再次出现。许多药物可以靶向与癌症干细胞 (CSC) 相关的通路，例如维莫德吉 (Vismodegib)、格拉斯德吉 (Glasdegib)、MK-0752、OMP-54F28 和塞利尼索 (Selinexor) [259]。然而，这些药物并非特异性地靶向线粒体，更具体地说，它们不会诱导氧磷酸化 (OxPhos) 的恢复。许多其他针对线粒体的治疗策略已被提出，例如白藜芦醇、二甲双胍和褪黑激素。这些药物可以靶向线粒体动力学或氧磷酸化 (OxPhos) [260]。例如，二甲双胍或苯乙双胍等药物可以通过电子传递链 (ETC) 抑制剂改变氧磷酸化 (OxPhos)。强力霉素、替加环素和贝达喹啉等抗生素可以靶向线粒体的生物合成。药物 Mdivi-1 靶向线粒体动力学，而 188Re 脂质体和抑制剂莲心碱则阻断线粒体自噬[115,117]。大多数情况下，这些治疗方法并不能恢复线粒体稳态[130]，而主要只能恢复或改变部分功能障碍。这似乎是不够的。

此外，任何可能涉及肿瘤细胞线粒体的疗法都必须谨慎使用。线粒体靶向疗法可能会对正常宿主细胞中的氧化磷酸酶（OxPhos）代谢产生致命的脱靶效应。这些毒性作用包括恶心、癫痫发作，甚至昏迷[261, 262]。旨在提高氧化磷酸酶（OxPhos）的疗法，例如高压氧疗法，可能具有相关作用。这将增加氧化磷酸酶（OxPhos）的活性，并产生肿瘤抑制作用[263]。生酮饮食或禁食可能会抑制癌细胞所需的能量，同时增加氧化磷酸酶（OxPhos）的活性[264]。

10. MSCC 的要点：根据 MSCC 的观点，干细胞中氧化磷酸酶 (OxPhos) 的慢性缺乏可能是癌症及其各个发展阶段的关键因素。MSCC 提供的方法总结如图 6 所示。

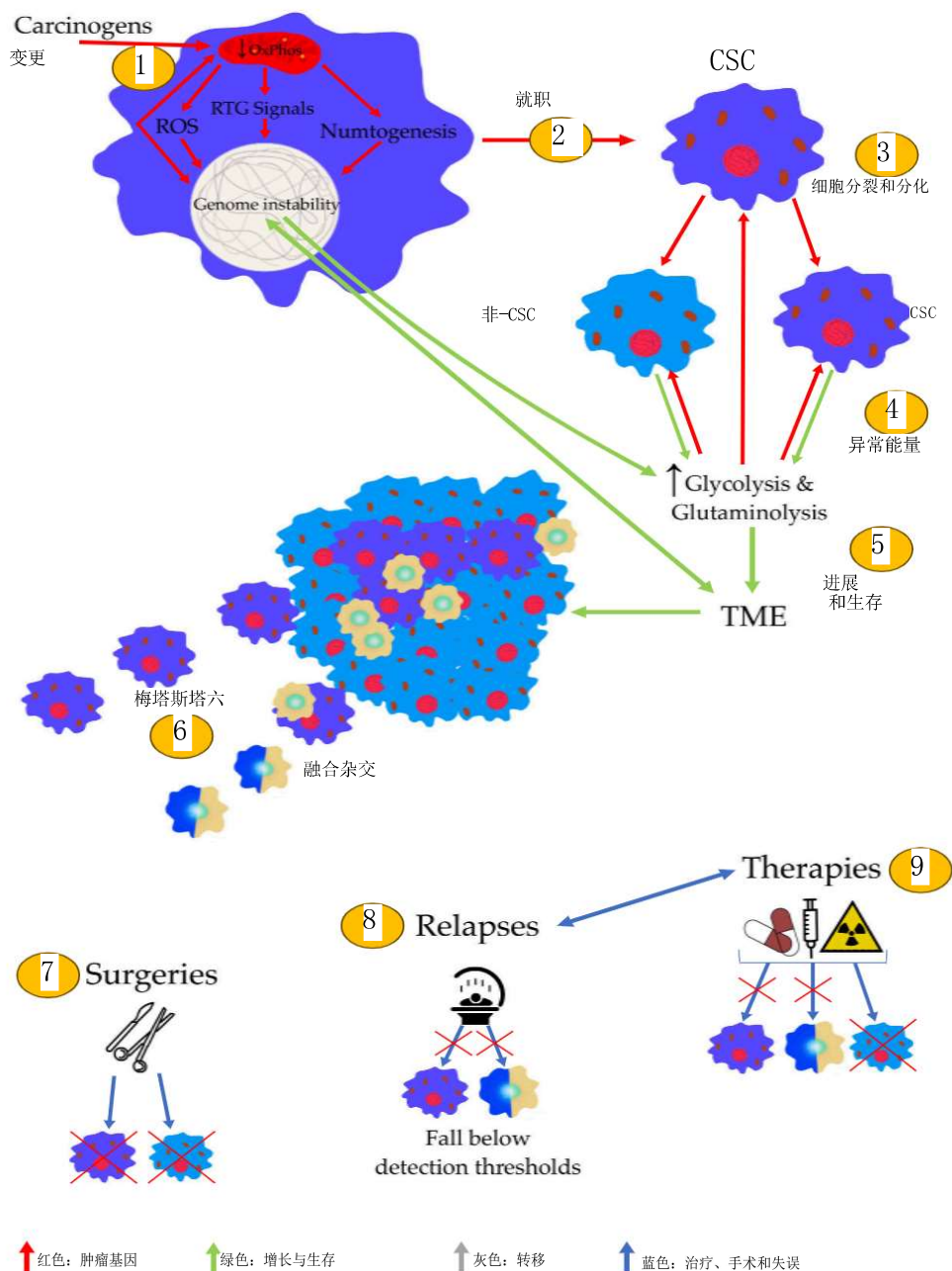


图 6. MSCC 的合成。 (1) 致癌物改变干细胞中的氧化磷酸酶 (OxPhos)。 (2) 干细胞中的氧化磷酸酶 (OxPhos) 改变会诱导癌症干细胞 (CSC) 的形成。 (3) CSC 可分化为其他 CSC 或非癌症干细胞。 (4) 癌细胞代谢通过糖酵解和谷氨酰胺分解来补偿氧化磷酸酶 (OxPhos) 的不足。慢性 ROS、RTG 信号和营养生成会诱导癌基因过度表达和抑癌基因失活，从而导致癌症能量代谢异常。 (5) 异常代谢和癌基因有助于形成肿瘤微环境 (TME)。酸化、炎症和 ROS 的慢性产生会导致基因组不稳定和体细胞突变。 (6) 转移由 CSC 直接 (罕见) 或通过巨噬细胞融合杂交引起。 (7) 非

(非 CSC)。(4) 癌细胞代谢通过糖酵解和谷氨酰胺分解来补偿 OxPhos 不足。慢性 ROS、RTG 信号和营养生成会诱导癌基因过度表达和肿瘤抑制基因失活,从而导致癌症能量代谢异常。(5) 异常代谢和癌基因有助于产生肿瘤微环境 (TME)。酸化、炎症和 ROS 的慢性产生会导致基因组不稳定和体细胞突变。(6) 转移是由 CSC 直接(罕见)或通过与巨噬细胞融合杂交引起的。(7) 非转移性癌症的局部手术可以靶向非 CSC 和 CSC。(8) CSC 及其与巨噬细胞的融合杂交数量很少,可能低于检测阈值。(9) 疗法只能靶向非 CSC。CSC——癌症干细胞; non-CSCs——非癌症干细胞; OxPhos——氧化磷酸化; ROS——活性氧; RTG——ReTroGrade; TME——肿瘤微环境。

- (1) 肿瘤发生: 一个或多个干细胞 (MSCC) 中的 OxPhos 改变会产生 CSC,从而导致肿瘤发生。
- (2) 生长与存活: OxPhos 不足会引发基因组不稳定性,并改变致癌基因和抑癌基因的表达,从而导致肿瘤微环境和肿瘤存活与进展所需的能量代谢异常。癌细胞(包括癌症干细胞和非癌症干细胞)主要依赖于可发酵的燃料,即葡萄糖和谷氨酰胺。
- (3) 转移: 转移很少直接源自 CSC(由 MSCC 诱导),而更常见的是源自 CSC 与巨噬细胞的融合杂交。肿瘤进展和恶性程度可能与从 OxPhos 到底物水平磷酸化(糖酵解、谷氨酰胺分解)的能量转换直接相关。因此,线粒体异常程度(OxPhos 降低)越高,恶性程度就越高。
- (4) 治愈、失败和复发: 治愈病例可以归因于标准治疗能够靶向 CSC,而治疗失败则可能归因于标准治疗无法靶向 CSC。复发可能是由于 CSC 数量较少(单独存在或与巨噬细胞融合),即使存在,也可能低于检测阈值。

11. 结论 根据 MSCC 方法,肿瘤发生可能是由形成 CSC 的一个或多个干细胞(CSC 模型)的线粒体改变(代谢模型)引起的。基因组不稳定性和体细胞突变是由于 OxPhos 不足导致能量代谢异常和肿瘤微环境(TOFT)异常,从而促进癌细胞进展和存活。综述信息表明,干细胞的呼吸功能障碍可能是癌症的关键因素之一,并且是从肿瘤发生到转移的所有不同阶段所必需的。代谢在癌症中也起着重要作用,因为肿瘤必须补偿改变的 OxPhos,主要通过糖酵解和谷氨酰胺分解。MSCC 方法为癌症治疗开辟了许多新方向。第一种方法是同时限制葡萄糖和谷氨酰胺的利用,同时将身体转化为非发酵性能量来源,例如酮体和脂肪酸。第二种方法是特异性地恢复 CSC 中的细胞呼吸功能(OxPhos)。临床前模型和人类癌症患者的一个重要目标是证明 OxPhos 的恢复,结合在治疗性酮症下同时针对葡萄糖和谷氨酰胺,应该可以消除 CSC,从而减少肿瘤发生和转移。

作者贡献: PM 负责概念化和原始撰写版本。PM、IB、GG 和 TNS 负责审阅和撰写最终版本。所有作者均已阅读并同意稿件的发表版本。

资金: 本研究未获得外部资金。

机构审查委员会声明: 不适用。

知情同意声明：不适用。

数据可用性声明：不适用。

致谢：我们要感谢 Maxence Orthega、Pierre Vène、Emeline Courcelle、Louis Pillonel、Jocelyn Auerbach、Andrew Robin、Espérance Martinez 和 Jean-Louis Martinez 的支持和见解。

利益冲突：作者声明没有利益冲突。

参考

1. Majérus, M.-A. 癌症的成因：统一理论。Adv. Cancer Biol.-Metastasis 2022, 4, 100034. [CrossRef] 2. Warburg, O. 论癌细胞的起源。Science 1956, 123, 309–314. [CrossRef] [PubMed] 3. Seyfried, TN; Chinopoulos, C. 线粒体代谢理论能否比体细胞突变理论更好地解释癌症的起源和治疗? Metabolites 2021, 11, 572. [CrossRef] [PubMed]

4. Hanahan, D.; Weinberg, RA, 《癌症的特征》。Cell 2000, 100, 57–70. [CrossRef] [PubMed]

5. Capp, JP, 《癌症干细胞：从历史根源到新视角》。《肿瘤学杂志》，2019, 5189232. [CrossRef] [PubMed]

6. Soto, AM; Sonnenschein, C. 癌症的组织组织场理论：体细胞突变理论的可检验替代理论。Bioessays 2011, 33, 332–340. [CrossRef] [PubMed]

7. Anand, P.; Kunnumakkara, AB; Sundaram, C.; Harikumar, KB; Tharakan, ST; Lai, OS; Sung, B.; Aggarwal, BB. 癌症是一种可预防的疾病，需要显著改变生活方式。《药物研究》，2008, 25, 2097–2116. [CrossRef] [PubMed]

8. Klement, RJ. 癌症是一场具有深厚进化根源的全球健康危机。《全球过境》。2024 年，第 6 期，第 45-65 页。[交叉引用]

9. 奥纳修, A.; 蒙泰亚努, R.; 蒙泰亚努, VC; 古雷, D.; 拉杜利, L.; 费德, 罗德岛州; 皮尔洛格, R.; 阿塔纳索夫, AG; 科班, 党卫军; 伊里米, A.; 等人。用于癌症研究的自发和诱导动物模型。诊断 2020, 10, 660. [交叉引用]

10. 周勇; 夏建; 徐胜; 余婷; 张燕; 孙燕; 温敏; 姜涛; 熊燕; 雷建。用于转化人类癌症研究的实验小鼠模型。免疫学前沿, 2023, 14, 1095388. [CrossRef]

11. Adjiri, A. DNA 突变可能不是癌症的病因。《肿瘤治疗学》2017, 5, 85–101. [CrossRef] [PubMed]

12. 曹胜; 张建军; 徐勇。体细胞突变可能不是癌症形成的主要驱动因素。国际癌症杂志, 2015, 137, 2762–2765. [CrossRef] [PubMed]

13. Woodman, SE; Mills, GB: 致癌基因足以导致人类癌症吗? 美国国家科学院院刊, 2010, 107, 20599–20600. [CrossRef] [PubMed]

14. Brash, D.; Cairns, J. 致癌过程中的神秘步骤。Br. J. Cancer 2009, 101, 379–380. [CrossRef] [PubMed]

15. Balmain, A.; Harris, CC, 小鼠和人类细胞的致癌作用：相似之处与悖论。《致癌作用》2000, 21, 371–377. [CrossRef] [PubMed]

16. Morales, CP; Holt, SE; Ouellette, M.; Kaur, KJ; Yan, Y.; Wilson, KS; White, MA; Wright, WE; Shay, JW. 端粒酶永生化人成纤维细胞中未发现癌症相关变化。《自然-遗传学》1999, 21, 115–118. [CrossRef] [PubMed]

17. Plattner, R.; Anderson, MJ; Sato, KY; Fasching, CL; Der, CJ; Stanbridge, EJ: 致癌基因 ras 表达的缺失与人类细胞致瘤性的丧失无关。美国国家科学院院刊, 1996, 93, 6665–6670. [CrossRef] [PubMed]

18. de Magalhães, JP, 每个基因都可能（并且将来也有可能）与癌症相关。《基因趋势》。2022, 38, 216–217. [CrossRef] [PubMed]

19. Wood, LD; Parsons, DW; Jones, S.; Lin, J.; Sjöblom, T.; Leary, RJ; Shen, D.; Boca, SM; Barber, T.; Ptak, J.; 等。人类乳腺癌和结直肠癌的基因组图谱。《科学》2007, 318, 1108–1113. [交叉引用]

20. Dentre, SC; Leshchiner, I.; Haase, K.; Tarabichi, M.; Wintersinger, J.; Deshwar, AG; Yu, K.; Rubanova, Y.; Macintyre, G.; Demeulemeester, J.; 等人。《表征 2658 个人类癌症基因组中的肿瘤内遗传异质性》。Cell 2021, 184, 2239–2254.e39. [CrossRef]

21. Lawrence, MS; Stojanov, P.; Polak, P.; Kryukov, GV; Cibulskis, K.; Sivachenko, A.; Carter, SL; Stewart, C.; Mermel, CH; Roberts, SA; 等。癌症的突变异质性及寻找新的癌症相关基因。《自然》2013, 499, 214–218. [CrossRef]

22. Martincorena, I.; Fowler, JC; Wabik, A.; Lawson, ARJ; Abascal, F.; Hall, MWJ; Cagan, A.; Murai, K.; Mahbubani, K.; Stratton, MR; 等。体细胞突变克隆随年龄增长在人类食道中定植。Science 2018, 362, 911–917. [交叉引用]

23. Yokoyama, A.; Kakiuchi, N.; Yoshizato, T.; Nannya, Y.; Suzuki, H.; Takeuchi, Y.; Shiozawa, Y.; Sato, Y.; Aoki, K.; Kim, SK; 等人。突变癌症驱动因素与年龄相关的食管上皮重塑。《自然》2019, 565, 312–317. [CrossRef]

24. Yizhak, K.; Aguet, F.; Kim, J.; Hess, JM; Kübler, K.; Grimsby, J.; Frazer, R.; Zhang, H.; Haradhvala, NJ; Rosebrock, D.; 等人。RNA 序列分析揭示正常组织中宏观体细胞克隆扩增。Science 2019, 364, eaaw0726. [CrossRef]

25. Li, C.; Williams, SM, 人类体细胞变异：不再仅仅与癌症有关。Curr. Genet. Med. Rep. 2013, 1, 212–218. [CrossRef]

26. 张, L.; 周, W.; Velculescu, VE; Kern, SE; Hruban, RH; Hamilton, SR; Vogelstein, B.; Kinzler, KW, 正常细胞和癌细胞的基因表达谱。《科学》1997, 276, 1268-1272. [交叉引用]

27. Martincorena, I.; Campbell, PJ, 癌症和正常细胞中的体细胞突变。《科学》2015, 349, 1483-1489. [交叉引用]

28. Chanock, S.J., 《突变与癌症的悖论》。Science 2018, 362, 893–894。[交叉引用] 29. Gormally, E.; Vineis, P.; Matullo, G.; Veglia, F.; Caboux, E.; Le Roux, E.; Peluso, M.; Garte, S.; Guarrera, S.; Munnia, A.; 等人。健康受试者血浆 DNA 中的 TP53 和 KRAS2 突变与随后的癌症发生：一项前瞻性研究。《癌症研究》。2006, 66, 6871–6876。[CrossRef] [PubMed]
30. Krimmel, J.D.; Schmitt, M.W.; Harrell, M.I.; Agnew, K.J.; Kennedy, S.R.; Emond, M.J.; Loeb, L.A.; Swisher, E.M.; Risques, R.A., 超深度测序检测腹膜液中的卵巢癌细胞，并揭示非癌组织中的体细胞 TP53 突变。美国国家科学院院刊, 2016, 113, 6005–6010。[CrossRef] [PubMed]
31. Rème, T.; Travaglio, A.; Gueydon, E.; Adla, L.; Jorgensen, C.; Sany, J. 糜烂性类风湿滑膜组织中 p53 肿瘤抑制基因突变。临床实验免疫学, 1998, 111, 353–358。[CrossRef] [PubMed]
32. Yamanishi, Y.; Boyle, D.L.; Rosengren, S.; Green, D.R.; Zvaifler, N.J.; Firestein, G.S., 类风湿关节炎滑膜 p53 突变区域分析。美国国家科学院院刊, 2002, 99, 10025–10030。[CrossRef] [PubMed]
33. Firestein, G.S.; Echeverri, F.; Yeo, M.; Zvaifler, N.J.; Green, D.R. 类风湿关节炎滑膜中 p53 肿瘤抑制基因的体细胞突变。美国国家科学院院刊, 1997, 94, 10895–10900。[CrossRef] [PubMed]
34. Mendiratta, G.; Ke, E.; Aziz, M.; Liarakos, D.; Tong, M.; Stites, E.C. 美国人群癌症基因突变频率。《自然通讯》2021, 12, 5961。[CrossRef] [PubMed]
35. Soto, A.M.; Sonnenschein, C. 癌症的体细胞突变理论：该范式日益严重的问题？《生物论文集》2004, 26, 1097–1107。[交叉引用]
36. 埃尔南德斯, L.G.; 范·斯蒂格, H.; 路易斯滕, M.; van Benthem, J. 非基因毒性致癌物的机制和证据权重方法的重要性。变异。资源。2009, 682, 94–109。[交叉参考]
37. Lijinsky, W. 非基因毒性环境致癌物。《环境。致癌。评论》1990, 8, 45–87。[交叉引用]
38. Bischoff, F.; Bryson, G. 通过固体表面致癌。Prog. Exp. Tumor. Res. 1964, 5, 85–133。[交叉引用]
39. Mally, A.; Chipman, J.K. 非基因毒性致癌物：对大鼠间隙连接、细胞增殖和凋亡的早期影响。毒理学 2002, 180, 233–248。[交叉引用]
40. Monti, N.; Verna, R.; Piombaro, A.; Querqui, A.; Bizzarri, M.; Fedeli, V. 致癌基因的矛盾行为破坏了体细胞突变理论。《生物分子》2022, 12, 662。[交叉引用]
41. Brücher, B.L.D.M.; Jamall, I.S. 体细胞突变理论——为什么它对大多数癌症来说是错误的。《细胞、生理和生物化学》，2016, 38, 1663–1680。[交叉引用]
42. Vyas, S.; Zaganjor, E.; Haigis, M.C., 《线粒体与癌症》。Cell 2016, 166, 555–566。[CrossRef] [PubMed]
43. O'Malley, J.; Kumar, R.; Inigo, J.; Yadava, N.; Chandra, D. 线粒体应激反应与癌症。《癌症趋势》2020, 6, 688–701。[CrossRef]
44. Kuretu, A.; Arineitwe, C.; Mothibe, M.; Ngubane, P.; Khathi, A.; Sibiya, N. 药物引起的线粒体毒性：导致葡萄糖处理障碍的风险。《前沿内分泌学》2023, 14, 1123928。[CrossRef]
45. Hoogstraten, C.A.; Lyon, J.J.; Smeitink, J.A.M.; Russel, F.G.M.; Schirris, T.J.J., 《改变的时点：一种系统药理学方法解析药物诱导线粒体毒性的机制》。《药理学评论》2023, 75, 463–486。[CrossRef] [PubMed]
46. Reddam, A.; McLarnan, S.; Kupsco, A. 环境化学物质暴露与线粒体功能障碍：近期文献综述。Curr. Environ. Health Rep. 2022, 9, 631–649。[CrossRef] [PubMed]
47. Kam, W.W.; Banati, R.B. 电离辐射对线粒体的影响。自由基。生物医学。2013, 65, 607–619。[交叉引用]
48. Elesela, S.; Lukacs, N.W., 线粒体在病毒感染中的作用。《生活》2021, 11, 232。[CrossRef]
49. El Sayed, S.M. 基于 15 年研究经验的瓦博格效应的生化起源：一种新的循证观点（一篇专家意见文章）。OncoTargets Ther. 2023, 16, 143–155。[CrossRef]
50. Iranmanesh, Y.; Jiang, B.; Favour, O.C.; Dou, Z.; Wu, J.; Li, J.; Sun, C. 线粒体在胶质母细胞瘤癌症干细胞维持中的作用。Front. Oncol. 2021, 11, 582694。[CrossRef]
51. Modica-Napolitano, J.S.; Kulawiec, M.; Singh, K.K. 线粒体与人类癌症。《当代分子医学》2007, 7, 121–131。[CrossRef] [PubMed]
52. 袁勇; 鞠玉珊; 金英哲; 李建军; 王英; 尹昌杰; 杨英; 马丁科雷纳; Creighton; Weinstein, J.N.; 等人。人类癌症线粒体基因组的综合分子表征。《自然-遗传学》。2020, 52, 342–352。[CrossRef] [PubMed]
53. Kim, M.; Mahmood, M.; Reznik, E.; Gammage, P.A. 线粒体 DNA 是癌症驱动突变的主要来源。《癌症趋势》2022, 8, 1046–1059。[CrossRef] [PubMed]
54. Sabharwal, S.S.; Schumacker, P.T. 癌症中的线粒体 ROS：启动器、放大器还是致命弱点？《自然-癌症评论》2014, 14, 709–721。[CrossRef] [PubMed]
55. Kiebish, M.A.; Seyfried, T.N. 小鼠脑肿瘤中不存在致病性线粒体 DNA 突变。BMC Cancer 2005, 5, 102。[CrossRef] [PubMed]
56. 克鲁兹-贝穆德斯, A.; 瓦列霍, C.G.; 维森特-布兰科, R.J.; 缅甸州加拉多; 费尔南德斯-莫雷诺, M.; 金塔尼利亚, M.; Garesse, R. 线粒体 DNA 轻度突变增强致癌性。Oncotarget 2015, 6, 13628–13643。[交叉参考] [PubMed]
57. Pedersen, P.L., 肿瘤线粒体与癌细胞的生物能量学。《实验肿瘤研究进展》，1978, 22, 190–274。[CrossRef] [PubMed]
58. Elliott, R.L.; Jiang, X.P.; Head, J.F. 线粒体细胞器移植：将正常上皮线粒体引入人类癌细胞可抑制增殖并增加药物敏感性。乳腺癌研究与治疗。2012, 136, 347–354。[CrossRef] [PubMed]

59. Arismendi-Morillo, G. 人类癌症线粒体网络的电子显微镜形态学研究。国际生物化学与细胞生物学杂志, 2009, 41, 2062–2068。[交叉引用]
60. Deighton, RF; Le Bihan, T.; Martin, SF; Gerth, AMJ; McCulloch, M.; Edgar, JM; Kerr, LE; Whittle, IR; McCulloch, J. 胶质母细胞瘤中线粒体蛋白相互作用发生改变。J. Neurooncol. 2014, 118, 247–256. [CrossRef]
61. 田纳西州塞弗里德; 阿里斯门迪-莫里洛, G.; 穆克吉, P.; Chinopoulos, C. 癌症中 ATP 合成的起源。iScience 2020, 23, 101761. [交叉引用] [PubMed]
62. Badrinath, N.; Yoo, SY, 《癌症中的线粒体: 在肿瘤发生和靶向治疗方面》。《致癌作用》2018, 39, 1419–1430. [CrossRef] [PubMed]
63. Nakamura, H.; Takada, K. 癌症中的活性氧: 当前发现和未来方向。《癌症科学》, 2021, 112, 3945–3952. [CrossRef] [PubMed]
64. 库德里亚夫采娃, AV; 克拉斯诺夫, GS; 德米特里耶夫, AA; 阿列克谢耶夫, BY; 卡迪蒙, OL; 萨德里迪诺娃, AF; 费多罗娃, MS; 波克罗夫斯基, AV; 内华达州梅尔尼科娃; 卡普林, AD; 等人。衰老和癌症中的线粒体功能障碍和氧化应激。Oncotarget 2016, 7, 44879–44905. [交叉引用] [PubMed]
65. Warburg, O. 论癌细胞的呼吸功能障碍。《科学》1956, 124, 269–270. [CrossRef] [PubMed]
66. Buss, LG; Rheinheimer, BA; Limesand, KH: 辐射引起的能量代谢变化导致唾液腺线粒体功能障碍。Sci. Rep. 2024, 14, 845. [CrossRef] [PubMed]
67. Keller, BJ; Marsman, DS; Popp, JA; Thurman, RG 几种非遗传毒性致癌物可解开线粒体氧化应激磷酸化。生物化学与生物物理学报 (BBA) —生物能量学。1992, 1102, 237–244. [交叉引用]
68. Ito, Y.; Nakajima, K.; Masubuchi, Y.; Kikuchi, S.; Saito, F.; Akahori, Y.; Jin, M.; Yoshida, T.; Shibutani, M. 大鼠肝细胞中基因毒性和非基因毒性肝致癌物对能量代谢途径重编程的不同反应。《毒理学与病理学杂志》, 2019, 32, 261–274. [CrossRef] [PubMed]
69. 罗斯凯利, RC; 梅耶, N.; 霍维特, BN; 索尔特, WT 癌症研究。第七章。人类和实验癌症中的酶缺乏症。临床研究杂志。1943, 22, 743–751. [交叉引用]
70. Jazwinski, SM, 《逆行反应: 对来自内部和外部的损害的保守补偿反应》。Prog. 分子生物翻译科学。2014, 127, 133–154. [交叉引用]
71. da Cunha, FM; Torelli, NQ; Kowaltowski, AJ, 《线粒体逆行信号: 触发因素、途径和结果》。Oxid. Med. Cell. Longev. 2015, 482582. [CrossRef] [PubMed]
72. Yang, D.; Kim, J. 肿瘤微环境中的线粒体逆行信号传导和代谢改变。Cells 2019, 8, 275. [CrossRef] [PubMed]
73. Singh, KK; Choudhury, AR; Tiwari, HK: 细胞生成是癌症发展的一种机制。Semin. Cancer Biol. 2017, 47, 101–109. [CrossRef] [PubMed]
74. Puertas, MJ; González-Sánchez, M. 线粒体 DNA 插入细胞核——在细胞进化中的影响和作用。Genome 2020, 63, 365–374. [CrossRef] [PubMed]
75. 博诺拉, M.; 米西罗利, S.; 佩罗内, M.; 菲奥里卡, F.; 平顿, P.; Giorgi, C. 癌症基因组不稳定性的线粒体控制。癌症 2021, 13, 1914. [交叉引用] [PubMed]
76. Bartesaghi, S.; Graziano, V.; Galavotti, S.; Henriquez, NV; Betts, J.; Saxena, J.; Minieri, V.; Deli, A.; Karlsson, A.; Martins, LM; 等。氧化代谢抑制导致神经干细胞中 p53 基因失活和转化。美国国家科学院院刊, 2015, 112, 1059–1064. [CrossRef] [PubMed]
77. Chandra, D.; Singh, KK, 《OXPHOS 缺陷及其在癌症中作用的遗传学见解》。《生物化学与生物物理学报 (BBA) —生物能量学》。2011, 1807, 620–625. [CrossRef] [PubMed]
78. Koura, M.; Isaka, H.; Yoshida, MC; Tosu, M.; Sekiguchi, T. 抑制种间重组细胞和胞质杂种中的致瘤性。Gan 1982, 73, 574–580. [PubMed]
79. Israel, BA; Schaeffer, WI. 细胞质对恶性肿瘤的抑制。体外细胞。发育生物学。1987, 23, 627–632. [交叉引用]
80. Shay, JW; Werbin, H. 重建小鼠细胞中肿瘤发生发展的细胞质抑制。《癌症研究》1988, 48, 830–833.
81. Howell, AN; Sager, R. 小鼠和中国仓鼠细胞系的致瘤性及其抑制。美国国家科学院院刊, 1978, 75, 2358–2362. [CrossRef] [PubMed]
82. Jonasson, J.; Harris, H. 通过细胞融合分析恶性肿瘤。VIII. 染色体外因素干预的证据。《细胞科学杂志》, 1977, 24, 255–263. [CrossRef] [PubMed]
83. McKinnell, RG; Deggins, BA; Labat, DD, 三倍体蛙肿瘤多能细胞核移植。Science 1969, 165, 394–396. [CrossRef] [PubMed]
84. Mintz, B.; Illmensee, K. 恶性畸胎瘤细胞产生的正常基因嵌合小鼠。美国国家科学院院刊, 1975, 72, 3585–3589. [CrossRef] [PubMed]
85. Li, L.; Connolly, MC; Wetmore, C.; Curran, T.; Morgan, JI. 从脑肿瘤克隆小鼠胚胎。《癌症研究》2003, 63, 2733–2736. [PubMed]
86. Hochedlinger, K.; Blelloch, R.; Brennan, C.; Yamada, Y.; Kim, M.; Chin, L.; Jaenisch, R. 通过核移植重编程黑色素瘤基因组。Genes Dev. 2004, 18, 1875–1885. [CrossRef] [PubMed]
87. Maffini, MV; Calabro, JM; Soto, AM; Sonnenschein, C. 肿瘤发展的基质调控: 乳腺基质使乳腺肿瘤细胞随年龄增长而正常化。《美国病理学杂志》2005, 167, 1405–1410. [交叉引用]

88. Coleman, WB; Wennerberg, AE; Smith, GJ; Grisham, JW, 肝脏微环境对二倍体和部分非整倍体大鼠肝上皮（类干细胞）细胞分化的调控。Am. J. Pathol. 1993, 142, 1373–1382。
89. McCullough, KD; Coleman, WB; Smith, GJ; Grisham, JW. 将肿瘤转化的大鼠肝上皮细胞移植到肝脏后，组织微环境会随着年龄变化诱导肝肿瘤消退。《癌症研究》，1997, 57, 1807–1813。
90. Kaiparettu 文学士; Ma, Y.; Park, JH; Lee, TL; Zhang, Y.; Yotnda, P.; Creighton, CJ; Chan, WY; Wong, LJ. 非癌性线粒体的串扰可通过抑制致癌途径来抑制转移性细胞的肿瘤特性。PLoS ONE 2013, 8, e61747. [交叉引用]
91. Israel, BA; Schaeffer, WI. 细胞质介导的恶性肿瘤。体外细胞发育生物学。1988, 24, 487–490. [CrossRef] [PubMed]
92. Petros, JA; Baumann, AK; Ruiz-Pesini, E.; Amin, MB; Sun, CQ; Hall, J.; Lim, S.; Issa, MM; Flanders, WD; Hosseini, SH; 等人。线粒体 DNA 突变增加前列腺癌的致癌性。美国国家科学院院刊, 2005, 102, 719–724. [CrossRef] [PubMed]
93. 达灵顿, CD, 癌症起源的血浆基因理论。Br. J. Cancer 1948, 2, 118–126. [CrossRef] [PubMed]
94. Chang, JC; Chang, HS; Wu, YC; Cheng, WL; Lin, TT; Chang, HJ; Kuo, SJ; Chen, ST; Liu, CS 线粒体移植调节乳腺癌的抗肿瘤活性、化学耐药性和线粒体动力学。J. Exp. Clin. Cancer Res. 2019, 38, 30. [CrossRef] [PubMed]
95. 傅爱玲; 侯英; 余哲; 赵哲; 刘哲. 健康线粒体可抑制肺转移性黑色素瘤。国际生物科学杂志, 2019, 15, 2707–2718. [CrossRef] [PubMed]
96. Ma, Y.; Bai, RK; Trieu, R.; Wong, LJ 人类乳腺癌细胞中的线粒体功能障碍及其线粒体胞质杂种。生物化学与生物物理学报 (BBA) —生物能量学。2010, 1797, 29–37. [CrossRef] [PubMed]
97. 孙晨; 刘晓; 王斌; 王哲; 刘燕; 狄晨; 司建; 李华; 吴倩; 徐丹; 等。内吞介导的线粒体移植: 将正常人星形胶质细胞线粒体转移到胶质瘤细胞中可挽救有氧呼吸并增强放射敏感性。《治疗诊断学》2019 年第 9 期, 第 3595–3607 页。[CrossRef] [PubMed]
98. Ristow, M. 癌症生长中的氧化代谢。《临床营养代谢护理新观点》2006, 9, 339–345. [CrossRef] [PubMed]
99. 奎兹瓦, JM; 奥尔特加, AD; 威勒斯, I. 桑切斯-塞尼索, L.; 阿尔迪亚, M.; Sánchez-Aragó, M. 线粒体的肿瘤抑制功能: 转化为临床。生物化学。生物物理学。Acta (BBA)—生物能源。2009, 1792, 1145–1158. [交叉参考]
100. Cruz-Gregorio, A.; Aranda-Rivera, AK; Amador-Martinez, I.; Maycotte, P. 线粒体移植策略在多方面诱导癌细胞死亡中的作用。《生命科学》, 2023, 332, 122098. [CrossRef]
101. Ginestier, C. 癌症干细胞: 定义和分离技术。《癌症通报》。2017, 104, 1060–1063. [CrossRef] [PubMed]
102. Adams, JM; Strasser, A. 肿瘤生长是由罕见癌症干细胞还是显性克隆维持的? Cancer Res. 2008, 68, 4018–4021. [CrossRef] [PubMed]
103. Tamura, K.; Aoyagi, M.; Ando, N.; Ogishima, T.; Wakimoto, H.; Yamamoto, M.; Ohno, K. 放疗和化疗后复发性新生胶质母细胞瘤中 CD133 阳性胶质瘤细胞的扩增。《神经外科杂志》, 2013 年, 119 期, 1145–1155. [CrossRef] [PubMed]
104. Huels, DJ; Sansom, OJ. 结直肠癌的干细胞与非干细胞起源。Br. J. Cancer 2015, 113, 1–5. [CrossRef] [PubMed]
105. Kobayashi, NC; Noronha, SM, 癌症干细胞: 一种新的肿瘤发展方法。巴西医学副教授评论, 2015, 61, 86–93. [CrossRef] [PubMed]
106. Garimella, SV; Gampa, SC; Chaturvedi, P. 癌症干细胞中的线粒体: 从无辜的旁观者到治疗耐药性的核心参与者。《干细胞克隆》2023, 16, 19–41. [交叉引用]
107. Huang, T.; Song, X.; Xu, D.; Tiek, D.; Goenka, A.; Wu, B.; Sastry, N.; Hu, B.; Cheng, SY 干细胞项目在癌症发生、进展和治疗耐药性中的作用。Theranostics 2020, 10, 8721–8743. [CrossRef] [PubMed]
108. Keith, B.; Simon, MC, 缺氧诱导因子、干细胞和癌症。Cell 2007, 129, 465–472. [CrossRef] [PubMed]
109. 杨琳; 石平; 赵刚; 徐建; 彭伟; 张建; 张刚; 王晓; 董哲; 陈锋; 等。靶向癌症干细胞通路进行癌症治疗。《信号转导与靶向治疗》, 2020, 5, 8. [CrossRef]
110. 托莱多-古兹曼, 缅甸州; 比戈尼-奥尔多涅斯, GD; 伊瓦涅斯·埃尔南德斯, M.; Ortiz-Sánchez, E. 癌症干细胞对临床肿瘤学的影响。世界干细胞杂志 2018, 10, 183–195. [交叉参考]
111. Singh, SK; Hawkins, C.; Clarke, ID; Squire, JA; Bayani, J.; Hide, T.; Henkelman, RM; Cusimano, MD; Dirks, PB, 《人脑肿瘤起始细胞的鉴定》。《自然》2004, 432, 396–401. [CrossRef] [PubMed]
112. Li, C.; Heidt, DG; Dalerba, P.; Burant, CF; Zhang, L.; Adsay, V.; Wicha, M.; Clarke, MF; Simeone, DM, 《胰腺癌干细胞的鉴定》。《癌症研究》, 2007, 67, 1030–1037. [CrossRef] [PubMed]
113. Al-Hajj, M.; Wicha, MS; Benito-Hernandez, A.; Morrison, SJ; Clarke, MF: 致瘤性乳腺癌细胞的前瞻性鉴定。美国国家科学院院刊, 2003, 100, 3983–3988. [交叉引用]
114. Hurt, EM; Kawasaki, BT; Klarmann, GJ; Thomas, SB; Farrar, WL CD44+ CD24(-) 前列腺细胞是早期癌症祖细胞/干细胞, 可为预后不良的患者提供模型。英国癌症杂志 2008, 98, 756–765. [CrossRef] [PubMed]
115. Jagust, P.; de Luxán-Delgado, B.; Parejo-Alonso, B.; Sancho, P. 针对癌症干细胞的代谢治疗策略。Front. Pharmacol. 2019, 10, 203. [CrossRef] [PubMed]

116. Chen, CL; Uthaya Kumar, DB; Punj, V.; Xu, J.; Sher, L.; Tahara, SM; Hess, S.; Machida, K. NANOG 通过氧化磷酸化和脂肪酸代谢的致癌性变化，以代谢方式重编程肿瘤起始干细胞样细胞。《细胞》Metab. 2016, 23, 206–219. [CrossRef] [PubMed]
117. Praharaj, PP; Patro, BS; Bhutia, SK, 癌症干细胞中线粒体自噬和线粒体稳态失调：抗癌干细胞靶向癌症治疗的新机制。英国药理学杂志, 2022, 179, 5015–5035. [CrossRef] [PubMed]
118. Zhang, H.; Menzies, KJ; Auwerx, J. 线粒体在干细胞命运和衰老中的作用。Development 2018, 145, dev143420. [交叉引用]
119. Adams, PD; Jasper, H.; Rudolph, KL. 衰老诱导的干细胞突变是疾病和癌症的驱动因素。《细胞干细胞》2015, 16, 601–612. [交叉引用]
120. Sell, S. 论癌症的干细胞起源。《美国病理学杂志》2010, 176, 2584–2594. [CrossRef]
121. 范明; 石燕; 赵建; 李琳. 癌症干细胞命运决定：线粒体-核通讯。《细胞通讯与信号》。2023, 21, 159. [CrossRef] [PubMed]
122. Guevara-Aguirre, J.; Balasubramanian, P.; Guevara-Aguirre, M.; Wei, M.; Madia, F.; Cheng, CW; Hwang, D.; Martin-Montalvo, A.; Saavedra, J.; Ingles, S.; 等. 生长激素受体缺陷与人类促衰老信号、癌症和糖尿病的显著减少有关。《科学、翻译和医学》。2011, 3, 70ra13. [CrossRef] [PubMed]
123. Shevah, O.; Laron, Z. 先天性 IGF-I 缺乏症患者似乎可避免恶性肿瘤发展：初步报告。生长激素。IGF 研究。2007, 17, 54–57. [CrossRef] [PubMed]
124. Guevara-Aguirre, J.; Guevara, C.; Guevara, A.; Gavilanes, AA. 发展中国家患有严重矮小症遗传综合征的受试者的品牌化。BMJ Case Rep. 2020, 13, e231737. [CrossRef] [PubMed]
125. Akbari, M.; Kirkwood, TBL; Bohr, VA, 线粒体在控制长寿和健康跨度的信号通路中的作用。《衰老研究与展望》2019, 54, 100940. [CrossRef] [PubMed]
126. Ratajczak, J.; Shin, DM; Wan, W.; Liu, R.; Masternak, MM; Piotrowska, K.; Wiszniewska, B.; Kucia, M.; Bartke, A.; Ratajczak, MZ. 低 IGF-1 水平 Laron 侏儒小鼠骨髓中干细胞数量较高——关于 IGF-1、干细胞和衰老的新观点。《白血病》2011, 25, 729–733. [CrossRef] [PubMed]
127. Brown-Borg, HM; Johnson, WT; Rakoczy, SG, 长寿 Ames 侏儒小鼠线粒体中氧化磷酸化成分的表达。Age 2012, 34, 43–57. [CrossRef] [PubMed]
128. Chen, PC; Kuo, YC; Chuong, CM; Huang, YH, IGF-1R 信号的微环境调节：其在干细胞多能性、癌症重编程和治疗应用中的作用。Front. Cell Dev. Biol. 2020, 8, 625943. [CrossRef]
129. De Francesco, EM; Sotgia, F.; Lisanti, MP, 癌症干细胞 (CSC)：其识别和根除的代谢策略。《生物化学杂志》2018, 475, 1611–1634. [交叉引用]
130. 刘英; 孙燕; 郭英; 石晓燕; 陈晓燕; 冯伟; 吴玲玲; 张建; 余胜; 王燕; 等. 《概述：线粒体在癌症代谢中的多样化作用》。国际生物科学杂志, 2023, 19, 897–915. [交叉引用]
131. Chae, HS; Hong, ST, 癌症代谢和信号转导概述。Int. J. Mol. Sci. 2022, 24, 12. [CrossRef] [PubMed]
132. Pavlova, NN; Zhu, J.; Thompson, CB. 癌症代谢的特征：仍在探索中。Cell Metab. 2022, 34, 355–377. [CrossRef] [PubMed]
133. Jones, CL; Inguva, A.; Jordan, CT, 靶向癌症干细胞的能量代谢：白血病和实体瘤的进展与挑战。Cell Stem Cell 2021, 28, 378–393. [CrossRef] [PubMed]
134. Garde, A.; Sherwood, DR, 通过细胞外基质促进细胞侵袭。趋势。细胞生物学。2021, 31, 445–456. [CrossRef] [PubMed]
135. Busk, M.; Horsman, MR; Kristjansen, PE; van der Kogel, AJ; Bussink, J.; Overgaard, J. 癌症中的有氧糖酵解：对氧反应基因和氟脱氧葡萄糖-PET 作为组织缺氧标志物的可用性的影响。国际癌症杂志, 2008, 122, 2726–2734. [CrossRef] [PubMed]
136. 冈萨雷斯, MJ; 罗萨里奥-佩雷斯, G.; 古兹曼, AM; 米兰达-马萨里, JR; 杜康日, J.; 拉维涅, J.; 费尔南德斯, N.; 奥尔蒂斯, N.; 金特罗, A.; 米基罗娃, N.; 等人. 线粒体、能量和癌症：与抗坏血酸的关系。J.奥托莫尔。医学。2010, 25, 29–38.
137. Epstein, T.; Gatenby, RA; Brown, JS: 瓦博格效应是癌细胞对能量需求快速波动的一种适应。PLoS ONE 2017, 12, e0185085. [CrossRef] [PubMed]
138. 普菲弗, T.; 舒斯特, S.; 朋霍费尔, S. ATP 生成途径进化中的合作与竞争。《科学》2001, 292, 504–507. [CrossRef] [PubMed]
139. 格瓦拉-阿吉雷, J.; 佩尼亚, G.; 帕兹米诺, G.; 阿科斯塔, W.; 萨维德拉, J.; 莱斯卡诺, D.; 格瓦拉, A.; Gavilanes, AWD 厄瓜多尔拉伦综合征 (ELS) 受试者的癌症。内分泌。相关。癌症 2023, 30, e220389. [交叉参考]
140. Lukey, MJ; Wilson, KF; Cerione, RA, 影响癌细胞谷氨酰胺代谢的治疗策略。未来医学化学。2013, 5, 1685–1700. [交叉引用]
141. 廖建军; 刘佩平; 侯刚; 邵建军; 杨建军; 刘凯; 陆伟; 温胜; 胡燕; 黄平. 谷氨酰胺通过氧化还原信号介导的β-catenin 通路调控干细胞样癌细胞。Mol. Cancer 2017, 16, 51. [CrossRef] [PubMed]
142. Seyfried, TN; Shelton, LM. 癌症作为一种代谢性疾病。《营养代谢》2010, 7, 7. [CrossRef] [PubMed]
143. Sabnis, HS; Somasagara, RR; Bunting, KD 代谢抑制剂靶向癌症中的 MYC 依赖性。Genes 2017, 8, 114. [CrossRef] [PubMed]

144. Griffeth, LK, PET/CT 扫描在癌症患者中的应用：技术和实践考虑。《拜耳医学中心学报》2005, 18, 321–330. [CrossRef] [PubMed]
145. Zhu, L.; Ploessl, K.; Zhou, R.; Mankoff, D.; Kung, HF 癌症谷氨酰胺代谢成像。J. Nucl. Med. 2017, 58, 533–537. [CrossRef] [PubMed]
146. Zahra, K.; Dey, T.; Ashish; Mishra, SP; Pandey, U. 丙酮酸激酶 M2 与癌症：PKM2 在促进肿瘤发生中的作用。《肿瘤前沿》2020, 10, 159. [CrossRef] [PubMed]
147. Chinopoulos, C. 从葡萄糖到乳酸及转运中间体经线粒体绕过丙酮酸激酶：对于表现出二聚体 PKM2 或其他抑制激酶活性的细胞的考虑。Front. Physiol. 2020, 11, 543564. [CrossRef] [PubMed]
148. 波斯, E.; 杜兰-弗里戈拉, M.; 达马吉, M.; 劳什, WR; 阿洛伊, P.; 克利夫兰, JL; 吉利斯, RJ; Rupp, E. 癌症治疗细胞内 pH 脆弱性的系统分析。纳特. 交流. 2018, 9, 2997. [交叉引用] [PubMed]
149. Abd, GM; Laird, MC; Ku, JC; Li, Y. 缺氧诱导的癌细胞重编程：癌症干细胞产生的综述。Front. Oncol. 2023, 13, 1227884. [CrossRef]
150. Qian, J.; Rankin, EB, 缺氧诱导的介导肿瘤异质性的表型。Adv. Exp. Med. Biol. 2019, 1136, 43–55. [CrossRef]
151. 杜拉杰, T.; 卡里翁-纳瓦罗, J.; 田纳西州塞弗里德; 加西亚-罗梅罗, N.; Ayuso-Sacido, A. 代谢疗法和生物能分析：拼图中缺失的一块。摩尔. 代谢物. 2021, 54, 101389. [交叉引用] [PubMed]
152. Bajzikova, M.; Kovarova, J.; Coelho, AR; Boukalova, S.; Oh, S.; Rohlenova, K.; Svec, D.; Hubackova, S.; Endaya, B.; Judasova, K.; 等人. 二氢乳清酸脱氢酶驱动的嘧啶生物合成再激活可恢复呼吸缺陷癌细胞的肿瘤生长。《细胞代谢》2019, 29, 399–416.e10. [CrossRef] [PubMed]
153. Ta, NL; Seyfried, TN. 血清和缺氧对[(14)C]-D-葡萄糖或[(14)C]-L-谷氨酰胺掺入小鼠胶质母细胞瘤细胞脂质和乳酸的影响。Lipids 2015, 50, 1167–1184. [CrossRef] [PubMed]
154. 肌肽抑制恶性胶质瘤细胞 ATP 生成。神经病学研究. 2010, 32, 101–105. [CrossRef] [PubMed]
155. Barron, ES. 亚甲蓝对肿瘤和正常组织氧消耗的催化作用。《实验医学杂志》. 1930, 52, 447–456. [CrossRef] [PubMed]
156. Warburg, O.; Wind, F.; Negelein, E. 体内肿瘤的代谢。《普通生理学杂志》, 1927, 8, 519–530. [CrossRef] [PubMed]
157. Ceruti, S.; Mazzola, A.; Abbraccio, MP, 人类星形细胞瘤细胞对线粒体损伤剂诱导的细胞凋亡的抵抗：对抗癌治疗的可能影响。《药理学与实验治疗杂志》, 2005, 314, 825–837. [CrossRef] [PubMed]
158. Pastò, A.; Bellio, C.; Pilotto, G.; Ciminale, V.; Silic-Benussi, M.; Guzzo, G.; Rasola, A.; Frasson, C.; Nardo, G.; Zulato, E.; 等. 上皮性卵巢癌患者的癌症干细胞具有氧化磷酸化优势，并能抵抗葡萄糖缺乏。Oncotarget 2014, 5, 4305–4319. [CrossRef] [PubMed]
159. DeBerardinis, RJ; Chandel, NS. 癌症代谢基础。Sci. Adv. 2016, 2, e1600200. [CrossRef]
160. Mathews, EH; Stander, BA; Joubert, AM; Liebenberg, L. 在典型生理浓度下葡萄糖和谷氨酰胺缺乏后肿瘤细胞培养存活率。营养学 2014, 30, 218–227. [交叉引用]
161. Holm, E.; Hagmüller, E.; Staedt, U.; Schlickeiser, G.; Günther, H.; Leweling, H.; Tokus, M.; Kollmar, H. 人类结肠癌的底物平衡。《癌症研究》, 1995, 55, 1373–1378. [PubMed]
162. Lawson, DA; Bhakta, NR; Kessenbrock, K.; Prummel, KD; Yu, Y.; Takai, K.; Zhou, A.; Eyob, H.; Balakrishnan, S.; Wang, CY; 等. 单细胞分析揭示人类转移性乳腺癌细胞中的干细胞程序。《自然》2015, 526, 131–135. [CrossRef] [PubMed]
163. Song, Q.; Ruiz, J.; Xing, F.; Lo, HW; Craddock, L.; Pullikuth, AK; Miller, LD; Soike, MH; O'Neill, SS; Watabe, K.; 等. 单细胞测序揭示人类脑转移性微环境的景观。《通讯》2023, 6, 760. [CrossRef] [PubMed]
164. Li, R.; Liu, X.; Huang, X.; Zhang, D.; Chen, Z.; Zhang, J.; Bai, R.; Zhang, S.; Zhao, H.; Xu, Z.; et al. 单细胞转录组分析揭示结直肠癌中的异质性癌症干细胞样细胞及其器官特异性转移。Gut 2024, 73, 470–484. [CrossRef] [PubMed]
165. 潘晓伟; 张华; 徐丹; 陈建新; 陈文建; 甘胜胜; 曲凤江; 褚厘米; 曹建伟; 范永华; 等. 通过单细胞 RNA 测序分析鉴定促进人类致命性肾细胞癌进展的新型癌症干细胞亚群。国际生物科学杂志, 2020, 16, 3149–3162. [CrossRef] [PubMed]
166. Baccelli, I.; Trumpp, A. 癌症和转移干细胞概念的演变。《细胞生物学杂志》, 2012, 198, 281–293. [CrossRef] [PubMed]
167. Verga Falzacappa, MV; Ronchini, C.; Reavie, LB; Pelicci, PG. 正常和癌症干细胞自我更新的调控。FEBS J. 2012, 279, 3559–3572. [交叉引用]
168. Lambert, AW; Pattabiraman, DR; Weinberg, RA, 《转移的新兴生物学原理》。Cell 2017, 168, 670–691. [交叉引用]
169. Steinbichler, TB; Savic, D.; Dudás, J.; Kvitsaridze, I.; Skvortsov, S.; Riechelmann, H.; Skvortsova, II, 《癌症干细胞及其在转移性扩散中的独特作用》。《癌症生物学研讨会》, 2020, 60, 148–156. [CrossRef]
170. Shiozawa, Y.; Nie, B.; Pienta, KJ; Morgan, TM; Taichman, RS, 癌症干细胞及其在转移中的作用。药理学与治疗学, 2013, 138, 285–293. [CrossRef]

171. 塞弗里德, 田纳西州; Huysentruyt, LC 关于癌症转移的起源。暴击。翁科格牧师。 2013, 18, 43–73。[交叉引用] [PubMed]
172. 阿吉雷, 洛杉矶; 蒙塔班-埃南德斯, K.; 阿文达尼奥-奥尔蒂斯, J.; 马林, E.; 洛萨诺, R.; 托莱达诺, V.; 桑切斯·马罗托, L.; 特伦, V.; 瓦伦丁, J.; 普利多, E.; 等人。肿瘤干细胞与单核细胞融合形成高度侵袭性的肿瘤杂交细胞。肿瘤免疫学 2020, 9, 1773204。[CrossRef] [PubMed]
173. Solinas, G.; Germano, G.; Mantovani, A.; Allavena, P. 肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 是癌症相关炎症的主要参与者。J. Leukoc. Biol. 2009, 86, 1065–1073。[CrossRef] [PubMed]
174. Aramini, B.; Masciale, V.; Grisendi, G.; Banchelli, F.; D'Amico, R.; Maiorana, A.; Morandi, U.; Dominici, M.; Haider, KH. 癌症干细胞和巨噬细胞: 分子联系及抗癌未来展望。Oncotarget 2021, 12, 230–250。[CrossRef]
175. Allavena, P.; Digifico, E.; Belgiovine, C. 巨噬细胞和癌症干细胞: 恶意联盟。《分子医学》2021, 27, 121。[CrossRef]
176. Sharma, VP; Tang, B.; Wang, Y.; Duran, CL; Karagiannis, GS; Xue, EA; Entenberg, D.; Borriello, L.; Coste, A.; Eddy, RJ; 等人。活体肿瘤成像显示转移性播散过程中巨噬细胞诱导和 TMEM 介导的癌症干细胞富集。《自然通讯》2021, 12, 7300。[CrossRef]
177. Chaffer, CL; Brueckmann, I.; Scheel, C.; Kaestli, AJ; Wiggins, PA; Rodrigues, LO; Brooks, M.; Reinhardt, F.; Su, Y.; Polyak, K.; 等。正常和肿瘤性非干细胞可自发转化为干细胞样状态。美国国家科学院院刊 2011, 108, 7950–7955。[CrossRef] [PubMed]
178. Tang, DG, 了解癌症干细胞的异质性和可塑性。《细胞研究》。2012, 22, 457–472。[交叉引用]
179. Alibert, C.; Goud, B.; Manneville, JB: 癌细胞真的比正常细胞软吗? Biol. Cell 2017, 109, 167–189。[交叉引用]
180. Burgdorf, S.; Porubsky, S.; Marx, A.; Popovic, ZV, 癌症酸性和高渗性导致肿瘤相关树突状细胞功能障碍: 对抗原交叉呈递机制的潜在影响。《癌症》2020, 12, 2403。[交叉引用]
181. Follain, G.; Herrmann, D.; Harlepp, S.; Hyenne, V.; Osmani, N.; Warren, SC; Timpson, P.; Goetz, JG, 《肿瘤转运中的流体及其机制: 塑造转移》。《自然·癌症评论》2020, 20, 107–124。[CrossRef] [PubMed]
182. Wu, M.; Frieboes, HB; McDougall, SR; Chaplain, MA; Cristini, V.; Lowengrub, J. 间质压力对肿瘤生长的影响: 与血液和淋巴管系统的耦合。理论生物学杂志, 2013, 320, 131–151。[交叉引用]
183. Devic, S. Warburg 效应——致癌的后果还是原因? J. Cancer 2016, 7, 817–822。[交叉引用]
184. 森田, M.; 佐藤, T.; 野村, M.; 坂本, Y.; 井上, Y.; 田中, R.; 伊藤, S.; 黑泽明, K.; 山口, K.; 杉浦, Y.; 等人。PKM1 赋予代谢优势并促进细胞自主肿瘤细胞生长。癌细胞 2018, 33, 355–367。[交叉引用] [PubMed]
185. Marchiq, I.; Pouyssegur, J. 缺氧、癌症代谢及靶向乳酸/H(+) 同向转运体的治疗益处。J. Mol. Med. 2016, 94, 155–171。[CrossRef]
186. 田纳西州塞弗里德; 阿里斯门迪-莫里洛, G.; 祖科利, G.; 李, 华盛顿特区; 杜拉杰, T.; 埃尔萨卡, 上午; 栗色, JC; 穆克吉, P.; 塔, L. 谢尔顿, L.; 等人。胶质母细胞瘤微环境酸度的代谢管理。正面。安科尔。2022, 12, 968351。[交叉引用]
187. Farhana, A.; Alsrhani, A.; Khan, YS; Rasheed, Z. 癌症生物能量学与肿瘤微环境——通过纳米系统增强化疗疗效并靶向耐药微环境。《癌症》2023, 15, 3836。[CrossRef] [PubMed]
188. 达·维加·莫雷拉, J.; 德斯塔尔克, L.; 塞萨尔·马丁内斯·巴西利奥, P.; 高蒂尔-蒂博多, S.; 蒙特古特, L.; 施瓦茨, L.; Jolicoeur, M. 高渗透压触发中国仓鼠卵巢细胞的瓦堡效应并揭示线粒体马力降低。代谢物 2021, 11, 344。[交叉引用]
189. San-Millán, I.; Brooks, GA, 重新审视癌症代谢: 乳酸的致癌作用可能是瓦博格效应的目的和解释。《致癌作用》2017, 38, 119–133。[交叉引用]
190. Choi, SY; Collins, CC; Gout, PW; Wang, Y. 癌症产生的乳酸: 一种调节性免疫抑制代谢物? 《病理学杂志》。2013, 230, 350–355。[交叉引用]
191. Schwartz, L.; Supuran, CT; Alfarouk, KO, 《瓦博格效应与癌症的特征》。《抗癌剂: 医学化学》, 2017, 17, 164–170。[CrossRef] [PubMed]
192. Cardone, RA; Casavola, V.; Reshkin, SJ, pH 动态紊乱和钠/己烷交换器在癌症转移中的作用。《自然·癌症评论》2005, 5, 786–795。[CrossRef] [PubMed]
193. Gallagher, FA; Kettunen, MI; Day, SE; Hu, D.-E.; Ardenkjær-Larsen, JH; Zandt, Rit; Jensen, PR; Karlsson, M.; Golman, K.; Lerche, MH; 等。使用高极化 ¹³C 标记碳酸氢盐进行体内 pH 值磁共振成像。《自然》2008, 453, 940–943。[CrossRef] [PubMed]
194. Gillies, RJ; Raghunand, N.; Karczmar, GS; Bhujwalla, ZM, 肿瘤微环境的 MRI 检查。J. Magn. Reson. Imaging 2002, 16, 430–450。[CrossRef] [PubMed]
195. Chiche, J.; Brahimi-Horn, MC; Pouyssegur, J. 肿瘤缺氧诱导代谢转变导致酸中毒: 癌症的常见特征。《细胞与分子医学杂志》2010, 14, 771–794。[交叉引用]
196. 王 YH; 斯卡登 DT: 针对瓦博格效应治疗白血病: 规模至关重要。《分子细胞肿瘤学》2015, 2, e981988。[交叉引用]
197. Gregory, MA; Nemkov, T.; Park, HJ; Zaberezhnyy, V.; Gehrke, S.; Adane, B.; Jordan, CT; Hansen, KC; D'Alessandro, A.; DeGregori, J. 靶向谷氨酰胺代谢和氧化还原状态用于白血病治疗。《临床癌症研究》2019, 25, 4079–4090。[CrossRef]

198. Shanmugam, M.; McBrayer, SK; Rosen, ST, 针对血液系统恶性肿瘤的瓦博格效应：从 PET 到治疗。《肿瘤学最新观点》，2009, 21, 531–536。[交叉引用]
199. Ma, S.; Lee, H.; Jo, WY; Byun, YH; Shin, KW; Choi, S.; Oh, H.; Park, CK; Park, HP: 脑肿瘤患者的瓦博格效应：临床意义的综合分析。《神经肿瘤学杂志》，2023, 165, 219–226。[交叉引用]
200. 陈哲; 韩锋; 杜燕; 石华; 周伟. 癌症中的缺氧微环境：分子机制和治疗干预。信号转导。靶向。治疗。2023, 8, 70。[交叉引用]
201. Vito, A.; El-Sayes, N.; Mossman, K. 肿瘤微环境中的缺氧驱动免疫逃逸。Cells 2020, 9, 992. [CrossRef] [PubMed]
202. Kabakov, AE; Yakimova, AO, 缺氧诱导的癌细胞反应驱动缺氧肿瘤的放射抗性：靶向和放射增敏方法。《癌症》2021, 13, 1102。[交叉引用]
203. Finley, LWS; Thompson, CB 13—细胞生长和增殖的代谢。载于《癌症的分子基础》，第四版；Mendelsohn, J.、Gray, JW、Howley, PM、Israel, MA、Thompson, CB 编；WB Saunders：美国宾夕法尼亚州费城，2015 年；第 191-208 页。[CrossRef]
204. Vaupel, P.; Multhoff, G. 肿瘤微环境中的缺氧/HIF-1 α 驱动因素阻碍抗肿瘤免疫反应并促进恶性进展。Adv. Exp. Med. Biol. 2018, 1072, 171–175。[CrossRef] [PubMed]
205. Nijman, SMB, 扰动驱动的癌是癌细胞异质性的来源。《癌症趋势》2020, 6, 454–461。[CrossRef] [PubMed]
206. Hanselmann, RG; Welter, C. 癌症的起源：一种信息、能量和物质疾病。《细胞与发育生物学前沿》2016, 4, 121。[CrossRef] [PubMed]
207. Knapp, JP; Kakish, JE; Bridle, BW; Speicher, DJ 肿瘤温度：病毒性癌症免疫疗法的朋友还是敌人。《生物医学》2022, 10, 2024。[CrossRef]
208. El-Gammal, Z.; Nasr, MA; Elmehra, AO; Salah, RA; Saad, SM; El-Badri, N. 健康和疾病状态下线粒体温度的调节。Pflügers Arch.—Eur. J. Physiol. 2022, 474, 1043–1051。[CrossRef] [PubMed]
209. Werb, Z.; Lu, P. 基质在肿瘤发展中的作用。《癌症杂志》2015, 21, 250–253。[交叉引用]
210. Baker, SG; Kramer, BS. 致癌作用中的悖论：研究方向的新机遇。BMC Cancer 2007, 7, 151。[CrossRef]
211. Robinson, AJ; Jain, A.; Sherman, HG; Hague, RJM; Rahman, R.; Sanjuan-Alberte, P.; Rawson, FJ 探索劫持癌症生物电机，开发新型生物电子医学。Adv. Ther. 2021, 4, 2000248。[CrossRef]
212. Tiwari, BS; Belenghi, B.; Levine, A. 氧化应激增加呼吸作用和活性氧的产生，导致 ATP 消耗、线粒体通透性转换开启以及程序性细胞死亡。《植物生理学》，2002, 128, 1271–1281。[CrossRef] [PubMed]
213. Pokorný, J.; Pokorný, J.; Borodavka, F. 瓦堡效应——电磁振荡的阻尼。《电磁学与生物医学》，2017, 36, 270–278。[CrossRef] [PubMed]
214. 波科尼, J.; 波科尼, J.; 科比尔科娃, J.; 扬多瓦, A.; Holaj, R. 癌症发展和阻尼电磁活动。应用。科学。2020 年 10 月 1826 年。[交叉引用]
215. Behnam, B.; Taghizadeh-Hesary, F. 线粒体代谢：个性化肿瘤治疗的新维度。《癌症》2023, 15, 4058。[CrossRef] [PubMed]
216. Bagchi, B. (主编) 水的动力学：分子运动与氢键断裂动力学。载于《生物和化学过程中的水：从结构和动力学到功能》；剑桥大学出版社：英国剑桥，2013 年；第 27-60 页。[交叉引用]
217. Marques, MPM; Batista de Carvalho, ALM; Mamede, AP; Doplapudi, A.; García Sakai, V.; Batista de Carvalho, LAE, 《细胞内水在人类细胞从正常到癌症转变中的作用——基于准弹性中子散射的见解》。Struct. Dyn. 2020, 7, 054701。[CrossRef] [PubMed]
218. Tanner, K.; Mori, H.; Mroue, R.; Bruni-Cardoso, A.; Bissell, MJ. 腺组织多细胞结构建立中的相干角运动。美国国家科学院院刊, 2012, 109, 1973–1978。[CrossRef] [PubMed]
219. de Visser, KE; Joyce, JA. 不断演变的肿瘤微环境：从癌症起始到转移生长。《癌细胞》2023, 41, 374–403。[CrossRef] [PubMed]
220. Lee, CH; Cho, J.; Lee, K. 通过整合调节神经、炎症和缺氧肿瘤微环境实现肿瘤消退。Biomol. Ther. 2020, 28, 119–130。[CrossRef]
221. Scheid, AD; Beadnell, TC; Welch, DR, 线粒体在转移特征中的作用。Br. J. Cancer 2021, 124, 124–135。[CrossRef]
222. Song, IS; Jeong, JY; Jeong, SH; Kim, HK; Ko, KS; Rhee, BD; Kim, N.; Han, J. 线粒体作为癌症干细胞治疗靶点。世界干细胞杂志 2015, 7, 418–427。[交叉引用]
223. 塔吉扎德-希萨里, F.; 阿克巴里, H.; 巴哈多里, M.; Behnam, B. 靶向抗线粒体治疗：肿瘤学的未来。基因 2022, 13, 1728。[交叉引用] [PubMed]
224. Missiroli, S.; Perrone, M.; Genovese, I.; Pinton, P.; Giorgi, C. 癌症代谢与线粒体：寻找对抗肿瘤的新机制。eBioMedicine 2020, 59, 102943。[CrossRef]
225. Duan, Z.; Luo, Y. 癌症免疫治疗中巨噬细胞的靶向治疗。《信号转导与靶向治疗》2021, 6, 127。[CrossRef] [PubMed]

226. Sia, J.; Szmyd, R.; Hau, E.; Gee, HE, 《放射诱导癌细胞死亡的分子机制：入门》。Front. Cell. Dev. Biol. 2020, 8, 41. [CrossRef] [PubMed]
227. 范登布加德, WMC; 科姆尼诺斯, DSJ; Vermeij, WP 化疗副作用：并非所有 DNA 损伤都是相同的。癌症 2022, 14, 627. [交叉引用] [PubMed]
228. Min, HY; Lee, HY 分子靶向抗癌治疗。Exp. Mol. Med. 2022, 54, 1670–1694. [CrossRef]
229. Iwasaki, H.; Suda, T. 癌症干细胞及其微环境。《癌症科学》，2009, 100, 1166–1172. [CrossRef] [PubMed]
230. Gerstung, M.; Jolly, C.; Leshchiner, I.; Dentre, SC; Gonzalez, S.; Rosebrock, D.; Mitchell, TJ; Rubanova, Y.; Anur, P.; Yu, K.; 等人。2658 种癌症的进化史。《自然》2020, 578, 122–128. [CrossRef] [PubMed]
231. Lytle, NK; Barber, AG; Reya, T. 干细胞在癌症生长、进展和治疗耐药性中的作用。《自然·癌症评论》2018, 18, 669–680. [CrossRef]
232. Phi, LTH; Sari, IN; Yang, YG; Lee, SH; Jun, N.; Kim, KS; Lee, YK; Kwon, HY 癌症干细胞 (CSC) 的耐药性及其在癌症治疗中的治疗意义。Stem Cells Int. 2018, 2018, 5416923. [CrossRef]
233. Ansooya, B.; Patricia, S. 线粒体化学抗性的决定因素。《线粒体决定因素：化学抗性》2019, 2, 634–646. [CrossRef]
234. García-Heredia, JM; Carnero, A. 线粒体在癌症干细胞抗性中的作用。Cells 2020, 9, 1693. [CrossRef] [PubMed]
235. Pellicano, F.; Mukherjee, L.; Holyoake, TL 简明综述：癌细胞摆脱致癌基因成瘾：理解治疗失败背后的机制以实现更有效的靶向治疗。《干细胞》2014, 32, 1373–1379. [CrossRef] [PubMed]
236. 江 X.; 锯 KM; 伊夫斯 A.; 伊夫斯 C.。原代和培养慢性粒细胞白血病干细胞中 BCR-ABL 基因的不稳定性。国家癌症研究所杂志。2007, 99, 680–693. [交叉引用]
237. Ladanie, A.; Schmitt, AM; Speich, B.; Naudet, F.; Agarwal, A.; Pereira, TV; Scalfani, F.; Herbrand, AK; Briel, M.; MartinLiberal, J.; 等人。2000 年至 2016 年间美国食品药品监督管理局批准新型癌症疗法的临床试验证据。JAMA Netw. Open 2020, 3, e2024406. [CrossRef]
238. Del Paggio, JC; Berry, JS; Hopman, WM; Eisenhauer, EA; Prasad, V.; Gyawali, B.; Booth, CM. 精准肿瘤学时代随机临床试验的演变。《JAMA Oncol.》2021, 7, 728–734. [CrossRef]
239. 戈里尼, S.; 德·安吉利斯, A.; 贝里诺, L.; 马拉拉, N.; 罗萨诺, G.; Ferraro, E. 化疗药物和线粒体功能障碍：重点关注阿霉素、曲妥珠单抗和舒尼替尼。氧化物。医学。细胞。长寿。2018, 2018, 7582730. [交叉引用]
240. Averbeck, D.; Rodriguez-Lafrasse, C. 线粒体在辐射反应中的作用：表观遗传、代谢和信号传导的影响。国际分子科学杂志, 2021, 22, 11047. [CrossRef]
241. Cohen, JB; Brown, NJ; Brown, SA; Dent, S.; van Dorst, DCH; Herrmann, SM; Lang, NN; Oudit, GY; Touyz, RM: 癌症治疗相关性高血压：美国心脏协会的科学声明。《高血压》2023, 80, e46–e57. [交叉引用]
242. Bikomeye, JC; Terwoord, JD; Santos, JH; Beyer, AM, 《心脏肿瘤学中新兴的线粒体信号传导机制：超越氧化应激》。《美国生理学杂志》。《心脏循环生理学》。2022, 323, H702. [交叉引用]
243. Correia, AL; Bissell, MJ: 肿瘤微环境是多药耐药性的主导力量。《药物耐药性更新》。2012, 15, 39–49. [CrossRef] [PubMed]
244. 熊伟; 廖燕; 秦建英; 李文华; 唐志勇, 放疗对肿瘤细胞侵袭和转移的不良影响。《基因与疾病》2020, 7, 351–358. [CrossRef] [PubMed]
245. Ratajczak, MZ; Bujko, K.; Mack, A.; Kucia, M.; Ratajczak, J. 从干细胞和滥用组织再生机制的角度看癌症。《白血病》2018, 32, 2519–2526. [CrossRef] [PubMed]
246. Miller, KD; Nogueira, L.; Mariotto, AB; Rowland, JH; Yabroff, KR; Alfano, CM; Jemal, A.; Kramer, JL; Siegel, RL, 2019 年癌症治疗和生存统计数据。CA Cancer J. Clin. 2019, 69, 363–385. [CrossRef] [PubMed]
247. Miller, KD; Nogueira, L.; Devasia, T.; Mariotto, AB; Yabroff, KR; Jemal, A.; Kramer, J.; Siegel, RL. 2022 年癌症治疗与生存统计数据。CA Cancer J. Clin. 2022, 72, 409–436. [CrossRef] [PubMed]
248. Vincent, A.; Herman, J.; Schulick, R.; Hruban, RH; Goggins, M. 胰腺癌。《柳叶刀》2011, 378, 607–620. [CrossRef] [PubMed]
249. Chaffer, CL; Weinberg, RA, 癌细胞转移的视角。Science 2011, 331, 1559–1564. [CrossRef] [PubMed]
250. Jin, P.; Jiang, J.; Zhou, L.; Huang, Z.; Nice, EC; Huang, C.; Fu, L. 线粒体适应在癌症耐药性中的作用：患病率、机制及管理。《血液学与肿瘤学杂志》，2022, 15, 97. [CrossRef]
251. Bao, B.; Ahmad, A.; Azmi, AS; Ali, S.; Sarkar, FH. 癌症干细胞 (CSC) 及其调控机制概述：对癌症治疗的意义。Curr. Protoc. Pharmacol. 2013, 61, 14.25.1–14.25.14. [CrossRef]
252. Morrison, BJ; Steel, JC; Morris, JC MHC-I 表达的降低限制了 T 淋巴细胞介导的对癌细胞的杀伤。BMC Cancer 2018, 18, 469. [CrossRef]
253. Larionova, I.; Cherdyntseva, N.; Liu, T.; Patysheva, M.; Rakina, M.; Kzhyshkowska, J. 肿瘤相关巨噬细胞与癌症化疗的相互作用。Oncoimmunology 2019, 8, 1596004. [CrossRef] [PubMed]
254. Galluzzi, L.; Buqué, A.; Kepp, O.; Zitvogel, L.; Kroemer, G. 常规化疗和靶向抗癌药物的免疫学效应。《癌细胞》2015, 28, 690–714. [CrossRef] [PubMed]
255. Moradi Kashkooli, F.; Soltani, M. 通过一种新的计算混合方法评估实体瘤对连续治疗周期的反应。《科学报告》，2021, 11, 21475. [CrossRef] [PubMed]
256. Erdi, YE. 核医学和 PET 中肿瘤可检测性的局限性。分子成像放射性核治疗。2012, 21, 23–28. [CrossRef] [PubMed]

257. Narod, S.A. 消失的乳腺癌。Curr. Oncol. 2012, 19, 59–60. [CrossRef] [PubMed]
258. Fischer, B.M.; Olsen, M.W.; Ley, C.D.; Klausen, T.L.; Mortensen, J.; Højgaard, L.; Kristjansen, P.E. 正电子发射断层扫描（PET）能检测到多少癌细胞？体外研究中经常探讨的一个问题。《欧洲核医学与分子影像杂志》2006, 33, 697–702. [CrossRef] [PubMed]
259. Zhou, H.-M.; Zhang, J.-G.; Zhang, X.; Li, Q. 靶向癌症干细胞逆转治疗耐药性：机制、信号传导和潜在药物。《信号转导与靶向治疗》，2021, 6, 62. [CrossRef] [PubMed]
260. 郑 XX; 陈 JJ; 孙 YB; 陈 TQ; 王 J.; 余 SC: 癌症干细胞中的线粒体：致命弱点还是硬盔甲。《细胞生物学趋势》2023, 33, 708–727. [交叉引用]
261. Vuda, M.; Kamath, A. 药物引起的线粒体功能障碍：机制和不良临床后果。《线粒体》2016, 31, 63–74. [交叉引用]
262. Fromenty, B.; Pessayre, D. 抑制线粒体 β -氧化是肝毒性的机制。药理学与治疗学。1995, 67, 101-154. [交叉引用]
263. Moen, I.; Stuhr, L.E. 高压氧疗法与癌症——综述。Target. Oncol. 2012, 7, 233–242. [CrossRef] [PubMed]
264. Bianchi, G.; Martella, R.; Ravera, S.; Marini, C.; Capitanio, S.; Orengo, A.; Emionite, L.; Lavarello, C.; Amaro, A.; Petretto, A.; 等。禁食可诱导抗瓦博格效应，从而增加呼吸作用，但降低 ATP 合成，从而促进结肠癌模型中的细胞凋亡。Oncotarget 2015, 6, 11806–11819. [CrossRef] [PubMed]

免责声明/出版商注：所有出版物中包含的声明、观点和数据仅代表作者及贡献者个人的观点，而非 MDPI 和/或编辑的观点。MDPI 和/或编辑对于因内容中提及的任何想法、方法、说明或产品而造成的任何人身伤害或财产损失概不负责。