

M2 型丙酮酸激酶与 Warburg 效应在肺癌中的研究进展

张 轶, 王菊勇

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

摘要:靶向肿瘤代谢途径是肺癌治疗的新兴策略之一。Warburg 效应是肿瘤代谢的主要特征, 表现为肿瘤细胞在有氧条件下通过糖酵解获得能量。最近研究表明, M2 型丙酮酸激酶作为糖酵解途径关键酶的异常表达与肺癌的增殖、转移、诊断、治疗及预后密切相关, 是肺癌治疗的潜在靶点。

关键词:丙酮酸激酶; 肺癌; Warburg 效应; 糖酵解

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)07-0604-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.07.B008

Research Progress of M2 Pyruvate Kinase and Warburg Effect in Lung Cancer

ZHANG Yi, WANG Ju-yong

(Longhua Hospital Attached to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract: Targeting the tumor metabolic pathway is one of the emerging strategies for the treatment of lung cancer. Warburg effect is a major feature of tumor metabolism, which manifests in the way that tumor cells obtain energy through glycolysis under aerobic conditions. Recent studies have shown that the abnormal expression of M2 pyruvate kinase as a key enzyme in glycolysis pathway is closely related to the proliferation, metastasis, diagnosis, treatment and prognosis of lung cancer, indicating that it might be a potential therapeutic target for lung cancer.

Subject words: pyruvate kinase; lung cancer; Warburg effect; glycolysis

肺癌是对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤^[1], 我国每年新发肺癌病例约 78.7 万例^[2]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)包括鳞癌、腺癌、大细胞癌等病理类型, 占肺癌的 85%左右。尽管肺癌的早期检测和治疗策略取得了阶段性进展, 晚期 NSCLC 的中位总生存期略有改善, 但 5 年总生存率仍然很低, 大约 25%的患者首次就诊时即为Ⅲ期, 其中多数患者无法进行手术切除治疗^[3]。Warburg 效应即有氧糖酵解为肺癌细胞的迅速增殖提供大量能量, M2 型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2,

PKM2)是糖酵解途径的最终限速酶, 在 Warburg 效应中发挥极其重要的作用, 抑制糖酵解通路作为肺癌治疗的新策略之一具有广泛的应用前景。本文就肺癌与 Warburg 效应中 PKM2 的最新研究进展作一综述。

1 Warburg 效应与肺癌

葡萄糖是正常组织中的主要能量供应物质, 在氧气充足的条件下, 葡萄糖可通过有氧氧化、无氧糖酵解和戊糖磷酸途径(pentose phosphate pathway, PPP)等多种糖代谢方式完全分解成二氧化碳和水, 生成 ATP 为细胞供应大量的能量^[4]。正常情况下葡萄糖以有氧氧化为主要代谢途径, 糖酵解仅在缺氧

基金项目:“十三五”“重大新药创制”科技重大专项基金资助(2017ZX09304001)

通信作者:王菊勇, 研究员, 博士生导师, 博士; 上海中医药大学附属龙华医院 I 期临床办公室, 上海市徐汇区宛平南路 725 号(200032); E-mail: wangjuyong1@126.com

收稿日期: 2019-06-26; **修回日期:** 2019-09-14

或应急状况下为机体供能;但当恶性肿瘤发生时,德国科学家 Otto Heinrich Warburg 研究认为肿瘤细胞即便是在氧气充足的条件下也不通过线粒体内高效的氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 过程分解葡萄糖,而是将高速低产的糖酵解作为产能的首要途径,这种特殊的能量代谢模式即为 Warburg 效应或有氧糖酵解^[5]。有氧糖酵解为肿瘤细胞的发生发展提供如下优势:用于满足恶性增殖的生物大分子可以通过糖酵解中间代谢产物进行合成^[6];代谢最终产物乳酸形成的酸性微环境有利于肿瘤细胞的迅速生长及远处转移;抑制线粒体功能可使活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成减少,从而减轻 ROS 的细胞毒性以抵抗凋亡^[7]。葡萄糖的吸收和代谢倾向于糖酵解途径是 NSCLC 的特征之一,10 种糖酵解相关酶在肺癌上调表达的有 8 种,其中丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 在该途径最后一步催化的不可逆反应是 Warburg 效应的重要调节点^[8]。因此,有氧糖酵解能成为肺癌细胞主要的供能方式与 PK 表达上调有关。

2 PKM2 生物学特性

2.1 PKM2 概述

PK 催化糖酵解过程中第三个不可逆反应,将磷酸烯醇式丙酮酸 (phosphoenolpyruvate, PEP) 转化为丙酮酸并完成该过程中第二个底物水平磷酸化以释放能量^[9]。PKM1、PKM2、PKL 和 PKR 是哺乳动物 PK 的 4 种同工酶,其组织分布、生物学特性及调控机制截然不同。*PKLR* 基因位于染色体 1q22 上,编码在肝脏中表达的 PKL 和在红细胞中表达的 PKR;而染色体 15q22 上的 *PKM* 基因包含 12 个外显子,第 9 号和第 10 号以互斥的方式交替剪接后分别产生 PKM1 和 PKM2 亚型^[10]。其中,主要表达于骨骼肌和脑组织中的 PKM1 不能进行变构调节和磷酸化修饰,而主要分布在胚胎细胞和干细胞等正常增殖组织中的 PKM2 随胚胎发育逐渐被其他三种同工酶所替代。在恶性肿瘤发生期间,PK 的 M2 型表达上调,取代了具有原始组织特异性的 L 型、R 型和 M1 型,因此一些研究人员将 PKM2 称为肿瘤特异性 PK^[11]。近年研究表明^[12],PKM2 可在肺癌、肝癌、胶质瘤、肾癌等中高表达,并且与 TMN 分期、病理分型、患者预后

和肿瘤恶性程度密切相关,影响肿瘤的诊疗和预后。

2.2 PKM2 在恶性肿瘤中的变构调节

PKM2 在正常增殖细胞和恶性肿瘤细胞中可通过变构调节以四聚体和二聚体的不同形式存在。正常细胞中,PKM2 以高激酶活性的四聚体构象存在于细胞质内,对底物 PEP 具有极高的亲和力,能与其他糖代谢酶,如己糖激酶、丙酮酸脱氢酶激酶、乳酸脱氢酶、葡萄糖转运蛋白等构成复合体驱动三羧酸循环,调节细胞的能量代谢^[13]。当恶性肿瘤发生时,四聚体解离为与底物 PEP 亲和力低并且不具有激酶活性的二聚体形式。二聚体 PKM2 在生长因子信号的促使下转移到细胞核内发挥蛋白激酶的活性,参与基因转录调控和信号转导等过程,同时驱动糖酵解合成丰富的底物供肿瘤细胞快速增殖^[14]。PKM2 二聚体和四聚体之间的变构调节受多种内源性和外源性激活剂和抑制剂影响,包括丙酮酸、P-酪氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸、三磷酸腺苷、甲状腺激素 T3 等,PKM2 也受磷酸化修饰、酪氨酸磷酸肽相互作用、致癌蛋白等直接影响^[15]。因此,肿瘤细胞中 PKM2 四聚体与二聚体的比例决定了糖酵解最终产物丙酮酸参与能量生成亦或生物合成,影响恶性肿瘤的发展进程。

3 PKM2 与肺癌

3.1 PKM2 修饰促进肺癌细胞增殖

肺癌细胞中的二聚体 PKM2 阻滞了 Warburg 效应最后一步,糖酵解中间产物在细胞内积累并进入 PPP 或甘油合成等其他分支途径,合成蛋白质、脂类和核酸等细胞增殖的必需生物大分子^[16]。PKM2 可以通过缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor, HIF-1 α)、 β -连环蛋白 (β -catenin, β -cat)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)、胰岛素及其他转录因子上调基因表达,促进肿瘤细胞的生长和增殖^[17-18]。二聚体 PKM2 的核易位能加速肺癌细胞的增殖过程,这种核易位是通过酪氨酸磷酸化,赖氨酸乙酰化,EGFR、IL-3、OCT-4 的泛素样修饰等多种翻译后修饰实现^[19]。最近研究发现,PKM2 特异性外显子 10 可以募集细胞外信号调节激酶 2 (extracellular signal-regulated kinase 2, ERK2) 并与 PKM2 的 Iso429/

Leu431 区域结合,介导 PKM2 上 Ser37 位点磷酸化,阻碍四聚体 PKM2 形成,进而减弱肺癌细胞线粒体 OXPHOS 并促进 PPP 的发生以支持肿瘤细胞快速生长^[20]。乙酰化是 PKM2 的另一种翻译前修饰,其降低 PKM2 的酶活性,增加糖酵解中间体并促进生物合成^[21]。Lv 等^[22]将突变系 293T 细胞的 Lys62 和 Lys305 位点分别进行乙酰化处理后发现,PKM2 的激酶活性降低了 40% 和 29%,且乙酰化后其与热休克蛋白 HSC70 的结合力增强,通过溶酶体依赖的 HSC70 介导自噬效应实现四聚体 PKM2 的降解,提高肿瘤细胞的增殖能力。另有研究指出泛素样修饰蛋白 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 能修饰 PKM2 的 Lys336 残基,修饰后的 PKM2 能显著增加 HIF-1 α 的转录活性,从而增加其靶基因包括 GLUT1、LDHA、ENO1 和 PDK1 的表达,影响肺部肿瘤的发生。软琼脂集落形成测定结果显示,A549 野生型比 SUMO1 修饰后的 K336R 突变型更能促进癌细胞的贴壁依赖性生长 ($P=0.002$),使用 siRNA 沉默 SUMO1 基因时,K336R 突变型细胞的生长优势与野生型相当 ($P=0.901$),表明 PKM2 Lys-336 残基的 SUMO1 修饰在体外赋予肺腺癌细胞生长优势^[23]。此外,血液中二聚体 PKM2 能通过提升内皮细胞的增殖和对细胞外基质的黏附作用促进肿瘤的生长及血管新生。

3.2 PKM2 促进肺癌的转移

转移是肺癌患者预后不良的主要原因。上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是导致上皮癌细胞失去细胞和血管连接以渗透远处区域的关键因素^[24]。PKM2 在 EMT 刺激下完成核易位并诱导组蛋白 H3 去乙酰化,抑制 E-钙黏蛋白生成后使肿瘤细胞产生转移和侵袭能力。回顾性临床研究表明^[25],PKM2 调节侵袭行为的多个过程,其高表达与肺腺癌的高侵袭性呈正相关。PKM2 促使肺癌细胞生成 ATP 和脂质这两种与肿瘤侵袭密切相关的代谢产物,对 A549 细胞使用 siRNA 转染降低 PKM2 水平后能显著抑制葡萄糖摄取水平和 ATP 柠檬酸裂解酶 (ATP citrate lyase, ACLY) 的表达,阻止 ACLY 催化柠檬酸为乙酰辅酶 A 进而减少脂肪酸合成,降低肺癌细胞的侵袭力。同时,PKM2 通过诱导基质金属蛋白酶 2 (metalloproteinases, MMP-2) 与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的生成,实现细胞外基质的降解并促进血管

新生,调节肺癌细胞的侵袭行为。最近有报道称 PKM2 可以通过转录后的 miRNA 网络调控肺癌的转移过程^[26],但 Prakasam 等^[27]将 H1299 细胞的 PKM1 与 PKM2 分别敲减后发现,PK 活性降低了 55% 和 70%,连续传代后用 shPKM2 稳定转染的 H1299 细胞活力显著降低 (48h, $P<0.001$; 72h, $P<0.001$),而用 shPKM1 转导的细胞不受影响;集落形成实验进一步显示沉默 PKM2 可显著影响 H1299 细胞和 A549 细胞的传播和集落形成。同时该研究指出 PKM2 表达的抑制可通过 PKM1 的代偿性表达或能量代谢信号通路的重新编程来确保能量的稳定供应。因此,使 PKM2 独立沉默的治疗策略可能无法在逆转肿瘤转移方面取得成功。

3.3 PKM2 在肺癌诊断中的临床价值

孟程等^[28]对 71 例 NSCLC 患者及 48 例肺部良性病变患者的外周血 PKM2 水平检测显示,两组患者 PKM2 经对数转换后呈正态分布,NSCLC 组 log (PKM2) 为 1.21 ± 0.71 ,对照组为 0.72 ± 0.39 ,NSCLC 组明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。以 Log(PKM2) 为指标绘制基于贝叶斯估计的 ROC 曲线回归模型后发现,PKM2 的 ROC 曲线下面积为 0.81 (95%CI: 0.74~0.89),其对诊断 NSCLC 的特异性和敏感度分别为 65.2% 和 78.1%,提示 PKM2 可作为 NSCLC 诊断和鉴别诊断的血清学标志物之一。患者血清与肺肿瘤组织中 PKM2 的表达水平与肺癌的分期呈正相关,NSCLC II 期 PKM2 的阳性表达率明显高于 I 期^[29]。Rzechonek 等^[30]用分光光度法评估了 45 例肺癌患者和 26 例健康受试者的血清发现,腺癌和鳞癌患者的血清 PKM2 活性与正常组相比分别平均升高 136% 和 126%,较高的 PKM2 活性仅与癌症的 III 期相关 ($P<0.001$)。作为肿瘤标志物的敏感度在上述两种类型的肺癌患者中分别为 79% 和 81%,特异性均为 50%,将 PKM2 作为评估 NSCLC 病理类型的有效指标有待进一步深入探究。

3.4 PKM2 影响肺癌治疗

肺癌治疗的化学抗性和辐射抗性受肿瘤细胞代谢失调的影响密切,PKM2 表达上调可导致多种耐药机制的产生。已有研究表明^[31]miR-133b 可抑制肺癌细胞生长,miR-133b 表达水平在肺癌组织及患者血清中显著降低,PKM2 基因可能为 miR-133b 的靶基因。细胞增殖实验及 Western blot 结果显示,与对

照组相比,抑制 miR-133b 表达可显著增加细胞的增殖能力及 PKM2 蛋白水平 ($P<0.05$)。此外,过表达 miR-133b 可以有效降低从 A549 细胞中分选出的 CD133+/CD34+ 肺癌干细胞的增殖能力,同时增强细胞对顺铂的敏感性 ($P<0.05$)。Yuan 等^[32]沉默 A549 和 H460 细胞 PKM2 表达后联合 20nM 多西紫杉醇处理 72h,细胞存活率分别降低了 31.5% 和 30.43%,单纯使用 24nM 多西紫杉醇处理 48h 后,A549 和 H460 的 G₂/M 期细胞分别增加了 35.50%±1.01% 和 42.80%±0.47%,表明沉默 PKM2 的表达可增强肺腺癌细胞对多西紫杉醇的化疗敏感性,通过抑制细胞活力和增加 G₂/M 期细胞阻滞数量实现肺癌细胞凋亡。细胞核内 PKM2 与腺苷二磷酸核糖 (poly-ADP-ribose, PAR) 结合诱导糖酵解相关基因的表达,将 EGFR 突变肺癌细胞系荷瘤小鼠腹膜下注射腺苷二磷酸核糖聚合酶 (Poly-ADP-ribose polymerase-1, PARP) 抑制剂奥拉帕尼后发现,奥拉帕尼可靶向核 PKM2 改善该细胞系对吉非替尼的耐药性^[33]。紫草素作为 PKM2 特定的抑制剂可通过抑制 PKM2 的磷酸化阻断 PKM2/STAT3/cyclinD1 信号通路,增加吉非替尼在 EGFR 野生型 NSCLC 细胞中的抗肿瘤作用^[34]。此外,NSCLC 的放疗抗性与 PKM2 上调有关,Meng 等^[35]使用 pshRNA-PKM2 对 A549 和 H460 细胞转染后沉默 PKM2 表达,并使用电离辐射 (ionizing radiation, IR) 对细胞进行处理,与单纯敲除 PKM2 或只进行 IR 处理的细胞相比,沉默 PKM2 并接受 IR 的细胞中活细胞百分比降低了 27.7%~48.7%,显著低于其他组 ($P<0.05$),经验证发现沉默 PKM2 表达能增强 ERK 信号并抑制 AKT 信号的传导,促进电离辐射诱导的 NSCLC 细胞在体外和体内的凋亡与自噬。

3.5 PKM2 与肺癌的预后

Warburg 效应相关酶的上调表达与肺癌患者不良预后密切相关,PKM2 可作为潜在有价值的生物标志物监测化疗期间肺癌的进展或消退^[36]。Sun 等^[25]对 65 例肺腺癌患者进行回顾性分析,免疫组织化学结果显示 PKM2 的表达水平与年龄、性别以及肿瘤大小无明显关系,但与肺癌分化程度、TNM 分期呈正相关,病理分期 N₀ 和 N₁ 之间以及 M₀ 和 M₁ 之间的 PKM2 表达存在显著性差异,且高表达 PKM2 更可能产生淋巴结转移和远处转移 ($P<0.05$);Kaplan-

Meier 生存曲线结果表明,PKM2 阴性肺癌患者的存活时间相较于 PKM2 阳性表达者显著性延长 ($P=0.03$)。此外,Guo 等^[37]对 605 例肺腺癌患者生存分析的结果显示,PKM2 高表达与肺腺癌患者的总生存期 (overall survival, OS) 和无病生存期 (disease free survival, DFS) 明显短于 PKM2 低表达的患者 ($P<0.001$ 和 $P=0.050$)。Papadaki 等^[38]研究了 PKM2 mRNA 表达水平作为铂类化疗治疗转移性 NSCLC 患者预后的预测因素的作用,在 148 例 NSCLC 患者的肿瘤组织中,具有低 PKM2 mRNA 水平的患者显示出更高的无进展生存期 (progress free survival, PFS) ($P=0.006$)、OS ($P=0.01$) 和疾病控制率 (disease control rate, DCR) ($P=0.021$),但在 85 例未接受铂类化疗的患者的对照组中,PKM2 mRNA 水平与 PFS ($P=0.43$) 和 OS ($P=0.51$) 无关,表明 PKM2 mRNA 水平的预测值主要与铂化合物有关。苏鹏等^[39]使用 ELISA 法对接受手术治疗前 NSCLC 患者 (术前组)、术后复发患者 (复发组) 及正常对照组的血浆 PKM2 水平进行检测,结果显示 3 组由高到低依次为复发组、术前组、对照组 ($P<0.05$);根据术前组及复发组 NSCLC 患者的血浆 PKM2 水平绘制的 ROC 曲线结果显示,以血浆 PKM2 高于 15.78U/ml 作为 NSCLC 诊断的界值、以高于 16.87U/ml 作为预测 NSCLC 复发的界值应用于 NSCLC 诊断及复发预测有重要的临床价值。

4 问题与展望

Warburg 效应中起关键调节作用的 PKM2 有望成为肺癌治疗的新靶点,其高表达与肺癌的增殖、转移、诊断、治疗和预后息息相关,测定患者血液和肿瘤组织中 PKM2 的表达水平能对治疗效果和预后评价提供有价值的信息。虽然该效应和 PKM2 在肺癌代谢过程中的关键作用已被广泛认可,但近年研究提出的“逆 Warburg 效应”发现仍存在具有线粒体功能的癌细胞通过 OXPHOS 途径获能,即肿瘤细胞能够将邻近的间质成纤维细胞俘获并活化其为癌相关成纤维 (cancer associated fibroblasts, CAFs),有氧糖酵解发生于 CAFs 而非肿瘤本身,CAF 糖酵解的最终产物乳酸转化成丙酮酸后进入肿瘤细胞线粒体完成三羧酸循环^[40]。因此,阻断 Warburg 效应关键酶并不是抑制肺癌发生的唯一方式,对其代谢机制的

进行深入探讨可能为肺癌的早期诊断、检测和新辅助治疗提供更多选择。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Sun KX, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2015[J]. *China Cancer*, 2019, 28(1):1-11.[孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1):1-11.]
- [3] Yang M, Chen H, Zhou L, et al. Expression profile and prognostic values of STAT family members in non-small cell lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8):4866-4880.
- [4] Dong BW, Qin GM, Luo Y, et al. Metabolic enzymes: key modulators of functionality in cancer stem-like cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8):14251-14267.
- [5] Stacpoole PW. Therapeutic targeting of the pyruvate dehydrogenase complex/pyruvate dehydrogenase kinase (pdc/pdk) axis in cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(11):
- [6] Corbet C, Feron O. Cancer cell metabolism and mitochondria: Nutrient plasticity for TCA cycle fueling [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(1):7-15.
- [7] Liang J, Cao R, Wang X, et al. Mitochondrial PKM2 regulates oxidative stress-induced apoptosis by stabilizing Bcl2 [J]. *Cell Res*, 2017, 27(3):329-351.
- [8] Giatromanolaki A, Sivridis E, Arelaki S, et al. Expression of enzymes related to glucose metabolism in non-small cell lung cancer and prognosis[J]. *Exp Lung Res*, 2017, 43(4-5):167-174.
- [9] Otto AM. Warburg effect (s)-a biographical sketch of Otto Warburg and his impacts on tumor metabolism [J]. *Cancer Metab*, 2016, 4(1):5.
- [10] Zhan C, Yan L, Wang L, et al. Isoform switch of pyruvate kinase M1 indeed occurs but not to pyruvate kinase M2 in human tumorigenesis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0118663.
- [11] Israelsen WJ, Vander Heiden MG. Pyruvate kinase: function, regulation and role in cancer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 43:43-51.
- [12] Lu J, Chen M, Gao S, et al. LY294002 inhibits the Warburg effect in gastric cancer cells by downregulating pyruvate kinase M2[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4):4358-4364.
- [13] Dejure FR, Eilers M. MYC and tumor metabolism: chicken and egg[J]. *EMBO J*, 2017, 36(23):3409-3420.
- [14] Gao X, Wang H, Yang JJ, et al. Pyruvate kinase M2 regulates gene transcription by acting as a protein kinase[J]. *Mol Cell*, 2012, 45(3):598-609.
- [15] Yang W, Lu Z. Regulation and function of pyruvate kinase M2 in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013, 339(2):153-158.
- [16] Xu Q, Liu X, Zheng X, et al. PKM2 regulates Gli1 expression in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(5):1973-1979.
- [17] Azoitei N, Becher A, Steinestel K, et al. PKM2 promotes tumor angiogenesis by regulating HIF-1 α through NF- κ B activation[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1):3.
- [18] Li Q, Zhang D, Chen X, et al. Nuclear PKM2 contributes to gefitinib resistance via upregulation of STAT3 activation in colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:16082.
- [19] Chen L, Shi Y, Liu S, et al. PKM2: the thread linking energy metabolism reprogramming with epigenetics in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7):11435-11445.
- [20] Lei T, Du S, He X, et al. PKM2 in carcinogenesis and oncotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(66):110656-110670.
- [21] Zhang Z, Deng X, Liu Y, et al. PKM2, function and expression and regulation[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9:52.
- [22] Lv L, Li D, Zhao D, et al. Acetylation targets the M2 isoform of pyruvate kinase for degradation through chaperone-mediated autophagy and promotes tumor growth [J]. *Mol Cell*, 2011, 42(6):719-730.
- [23] An S, Hang L, Miao P, et al. Small ubiquitin-like modifier 1 modification of pyruvate kinase M2 promotes aerobic glycolysis and cell proliferation in A549 human lung cancer cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:2097-2109.
- [24] Chaffer CL, San Juan BP, Lim E, et al. EMT, cell plasticity and metastasis [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35(4):645-654.
- [25] Sun H, Zhu A, Zhang L, et al. Knockdown of PKM2 suppresses tumor growth and invasion in lung adenocarcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10):24574-24587.
- [26] Wang Y, Han R, Chen Z, et al. A transcriptional miRNA-gene network associated with lung adenocarcinoma metastasis based on the TCGA database[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(4):2257-2269.
- [27] Prakasam G, Singh RK, Iqbal MA, et al. Pyruvate kinase M knockdown induced signaling via AMP-activated protein kinase promotes mitochondrial biogenesis, autophagy, and cancer cell survival [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(37):15561-15576.
- [28] Meng C, Zhang XY, Shen J. Diagnosis value of serum tu-

- mor type M2 pyruvate kinase in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Hainan Medical Journal, 2017, 28(16): 2652-2654. [孟程, 张晓燕, 申洁. 血清肿瘤 M2 型丙酮酸激酶诊断非小细胞肺癌的临床价值 [J]. 海南医学, 2017, 28(16): 2652-2654.]
- [29] Yuan SJ, Qiao TK, Chen W, et al. The expression of PKM2 in early stage human non-small cell lung cancer and its clinical significance [J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2015(9): 524-527. [袁素娟, 乔田奎, 陈伟, 等. M2 型丙酮酸激酶同工酶在人体早期非小细胞肺癌中的表达及临床意义 [J]. 临床内科杂志, 2015(9): 524-527.]
- [30] Rzechonek A, Kaminska A, Mamczur P, et al. Limited clinical significance of dimeric form of pyruvate kinase as a diagnostic and prognostic biomarker in non-small cell lung cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 955: 51-57.
- [31] Mi Y, He M, Liu B. MiR-133b affect the proliferation and drug sensitivity in A549 lung cancer stem cells by targeting PKM2[J]. Chinese journal of lung cancer, 2017, 20(6): 376-381.
- [32] Yuan S, Qiao T, Zhuang X, et al. Knockdown of the M2 isoform of pyruvate kinase (PKM2) with shRNA enhances the effect of docetaxel in human NSCLC cell lines in vitro [J]. Yonsei Med J, 2016, 57(6): 1312-1323.
- [33] Li N, Feng L, Liu H, et al. PARP Inhibition suppresses growth of egfr-mutant cancers by targeting nuclear PKM2 [J]. Cell Rep, 2016, 15(4): 843-856.
- [34] Tang JC, Ren YG, Zhao J, et al. Shikonin enhances sensitization of gefitinib against wild-type EGFR non-small cell lung cancer via inhibition PKM2/stat3/cyclinD1 signal pathway[J]. Life Sci, 2018, 204: 71-77.
- [35] Meng MB, Wang HH, Gou WH, et al. Targeting pyruvate kinase M2 contributes to radiosensitivity of non-small cell lung cancer cells in vitro and in vivo [J]. Cancer Lett, 2014, 356(2): 985-993.
- [36] Yu M, Chen S, Hong W, et al. Prognostic role of glycolysis for cancer outcome: evidence from 86 studies[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(4): 967-999.
- [37] Guo CY, Zhu Q, Tou FF, et al. The prognostic value of PKM2 and its correlation with tumour cell PD-L1 in lung adenocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 289.
- [38] Papadaki C, Sfakianaki M, Lagoudaki E, et al. PKM2 as a biomarker for chemosensitivity to front-line platinum-based chemotherapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2014, 111(9): 1757-1764.
- [39] Su P, Chen HY. Clinical significance of detection of plasma PKM2 in patients with NSCLC[J]. Hebei Medical Journal, 2017, 39(11): 1623-1626. [苏鹏, 陈海洋. 非小细胞肺癌患者血浆 PKM2 检测的临床意义 [J]. 河北医药, 2017, 39(11): 1623-1626.]
- [40] Doherty JR, Cleveland JL. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics[J]. J Clin Invest, 2013, 123(9): 3685-3692.

《肿瘤学杂志》作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。

2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。

4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

6. 校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

7. 由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。