XXXX DOI:

己糖激酶2在肿瘤进展中的作用机制及靶向治疗研究进展

李鹏飞[1],刘红宁[1],黄丽萍[2]
(1.江西中医药大学中医基础理论分化发展研究中心,南昌 330004;2.江西省中药药理重点实验室,南昌 330004)

【摘 要】己糖激酶2(hexokinase 2,HK2)作为糖酵解途径的关键限速酶,在肿瘤细胞代谢重编程中发挥核心作用。本文系统综述了HK2在肿瘤进展中的多重作用机制,包括促进有氧糖酵解(Warburg effect)、调控细胞周期与增殖、抑制细胞凋亡、受非编码核糖核酸(ribonucleic acid,RNA)与转录因子调控、影响肿瘤相关巨噬细胞极化、参与Wnt信号通路(Wnt signaling pathway)以及重塑肿瘤代谢微环境等方面。同时,文章总结了靶向HK2的天然与合成抑制剂的研究进展,并探讨了其在逆转耐药、联合免疫治疗等方面的潜在价值。为深入理解HK2在肿瘤发生发展中的作用提供理论依据,并为基于HK2的肿瘤靶向治疗策略的开发提供参考。

【关键词】己糖激酶2;肿瘤进展;代谢重编程;靶向治疗;Warburg效应;肿瘤微环境
【中图分类号】R730.5 【文献标志码】A

Mechanisms underlying the roles of hexokinase 2 in tumor progression and advances in targeted therapy

Li Pengfei[1], *Liu Hongning*[1], *Huang Liping*[2]
(*1.Research Center for Differentiation and Development of CM Basic Theory, Jiangxi University of Chinese Medicine; 2.Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine in Jiangxi*)

【**Abstract**】Hexokinase 2(HK2), a key rate-limiting enzyme in the glycolytic pathway, plays a central role in the metabolic reprogramming of tumor cells. This article systematically reviews the multiple mechanisms underlying the roles of HK2 in tumor progression, including promoting aerobic glycolysis(Warburg effect), regulating the cell cycle and proliferation, inhibiting apoptosis, being regulated by non-coding RNAs and transcription factors, influencing the polarization of tumor-associated macrophages, participating in the Wnt signaling pathway, and remodeling the tumor metabolic microenvironment. Furthermore, the article summarizes the research progress on natural and synthetic inhibitors targeting HK2 and discusses their potential value in reversing drug resistance and in combination with immunotherapy. This review aims to provide a theoretical basis for a deeper understanding of the role of HK2 in tumorigenesis and development and to offer a reference for developing HK2-based targeted therapy strategies.

【**Key words**】hexokinase 2; tumor progression; metabolic reprogramming; targeted therapy; Warburg effect; tumor microenvironment

恶性肿瘤严重威胁人类健康,其发生发展涉及多个复杂且相互关联的生物学变化,其中肿瘤细胞的代谢重编程是关键特征之一。代谢重编程使肿瘤细胞在氧气供应有限的情况下消耗更多的营养物质以释放能量,从而快速增殖、侵袭和转移。己糖激酶2(hexokinase 2,HK2)是糖酵解途径起始阶段的限速酶,在肿瘤细胞代谢中占据着重要地位。在正常生理状态下,细胞的能量代谢主要依赖氧化磷酸化,相较于糖酵解在相同的葡萄糖消耗下能产生更多能量。然而,肿瘤细胞即便在氧气充足的条件下,也倾向于通过有氧糖酵解获取能量,即Warburg效应[1]。HK2在肿瘤细胞中的异常高表达是这一现象的关键驱动因素[2]。它将葡萄糖磷酸化为6-磷酸葡萄糖,在为肿瘤细胞的快速增殖提供大量能量的同时,还为生物合成提供了重要前体物质,如磷酸戊糖用于核苷酸合成,丙酮酸用于脂肪酸和氨基酸合成等从而影响肿瘤的生长[3]。

在肺癌、肝癌、结直肠癌等多种肿瘤中,均发现HK2呈现高表达状态。其表达水平通常与肿瘤的恶性程度、分期以

作者介绍:李鹏飞,Email:2237919924@qq.com,
研究方向:主要从事滋阴中药防治肿瘤药理作用研究。
通信作者:刘红宁,Email:lhn0791@163.com。
基金项目:中央本级重大增减支项目课题:名贵中药资源可持续利用能力建设资助项目(编号:2060302);国家中医药管理局资助项目:人体阴阳虚证特征物质无创实时检测系统研制与应用(诊疗装备)(编号:GZY-KJS-2023-021)。

及患者预后密切相关。在肺癌研究中发现，肿瘤组织中HK2的高表达与肿瘤体积增大、淋巴结转移以及患者生存率降低相关[4]。深入探究HK2在肿瘤进展中的作用机制，有助于揭示肿瘤细胞的代谢奥秘，为开发以HK2为靶点的新型肿瘤治疗策略提供理论支撑，具有重要的科学意义和临床价值。

1 HK2与肿瘤之间的关系

1.1 HK2促进肿瘤的糖酵解和代谢重编程

HK2作为肿瘤细胞的代谢重编程的关键酶之一，其高表达对糖酵解的活化起着至关重要的作用。研究表明，在肝癌细胞（hepatocellular carcinoma，HCC）中，HK2的表达与正常肝细胞相比显著上调。通过对肝癌组织样本进行蛋白质印迹分析和免疫组化检测，发现HK2蛋白水平在肝癌组织中明显高于癌旁正常组织[5]，且这种高表达与肿瘤细胞的糖酵解能力增强密切相关。

肿瘤细胞利用有氧糖酵解产生能量和生物合成前体，即使在氧气充足时也优先选择这一途径。这是因为糖酵解能够快速产生腺嘌呤核苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP），虽然其能量产生率低于氧化磷酸化，但能在短时间内满足肿瘤细胞快速增殖的能量需求。糖酵解过程中产生的众多中间代谢产物，也为肿瘤细胞的生物合成提供了丰富原料。磷酸戊糖途径作为糖酵解的分支途径，在HK2高表达的肿瘤细胞中更为活跃，生成的5-磷酸核糖是核苷酸合成的关键原料，为肿瘤细胞核苷酸合成提供源源不断的原料，使得肿瘤细胞能够快速增殖。丙酮酸作为糖酵解的主要最终产物，虽然大部分转化为乳酸排出细胞，但部分可作为脂肪酸和氨基酸合成的前体物质，参与肿瘤细胞的脂质和蛋白质合成代谢[6]。

在糖酵解过程中HK2与葡萄糖转运蛋白（glucose transporter，GLUT）家族成员协同作用。在多种肿瘤细胞中，GLUT1或GLUT3的表达也会同时上调，将细胞外的葡萄糖高效转运至细胞内，HK2则迅速将进入肿瘤细胞内的葡萄糖磷酸化，推动糖酵解的持续进行。在乳腺癌细胞中，HK2与GLUT1在维持肿瘤细胞糖代谢和增殖方面具有一定的协同效应，两者的紊乱表达促进了糖酵解过程，增强肿瘤细胞的生长与转移能力[7]。

HK2的高表达促进肿瘤细胞的有氧糖酵解，为细胞提供更多的能量和代谢中间产物，也间接导致其耐药性增加。在顺铂耐药的肺癌细胞系A549中，研究发现HK2的高表达与糖酵解增强和乳酸生成相关。顺铂是目前临床广泛应用于肺癌治疗的化疗药物，其作用机制主要是与肿瘤细胞的脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）结合，形成铂-DNA加合物，从而破坏DNA的结构和功能，诱导细胞凋亡[8]。在耐药肺癌细胞系A549中，HK2表达上调，糖酵解活性显著增强，通过对细胞内代谢产物的检测发现，A549耐药细胞中乳酸含量明显高于敏感细胞，同时ATP水平也有所升高。这表明HK2促进的糖酵解为耐药细胞提供了更多能量，使其能够抵抗顺铂诱导的细胞死亡[9]。

进一步研究发现，敲低HK2基因表达可显著抑制A549耐药细胞的糖酵解水平，降低乳酸生成和ATP含量，同时增强细胞对顺铂的敏感性。在体内实验中，使用HK2抑制剂处理荷瘤小鼠，其体内的肿瘤组织中HK2活性受到抑制，糖酵解水平下降，肿瘤细胞对顺铂的敏感性明显提高，肿瘤生长得到有效抑制[10]。在非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）中，HK2可以通过激活蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（protein kinase B/mammalian target of rapamycin，AKT/mTOR）通路和Warburg效应，增强肿瘤细胞的耐药性。AKT/mTOR通路是细胞内重要的信号转导通路，在细胞生长、增殖、代谢和存活等过程中发挥关键作用。HK2的高表达能够激活AKT/mTOR通路，上调其下游靶蛋白的表达，如p70核糖体蛋白S6激酶（70 kDa ribosomal protein S6 kinase，p70S6K）、真核翻译启动因子4E结合蛋白1等，促进细胞蛋白质合成和代谢重编程，增强肿瘤细胞的耐药性[11]。

HK2高表达导致肿瘤细胞代谢重编程，细胞对葡萄糖等营养物质的摄取和利用发生改变。这种代谢变化可能影响细胞膜药物转运蛋白的功能。在HK2高表达的NSCLC细胞中，转运蛋白P-糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）的表达和活性增加，从而更多地将进入细胞内的药物泵出细胞外，降低细胞内药物浓度，产生耐药性[12]。

1.2 调控细胞周期和增殖

细胞周期的正常调控对于细胞增殖、分化和维持基因组稳定性至关重要。HK2可通过多种机制调控肿瘤细胞周期，促进肿瘤细胞增殖。研究表明，HK2的高表达与肿瘤细胞周期的合成期（synthesis phase，S期）停滞减少密切相关。在正常细胞中，当细胞进行DNA复制时，若遇到DNA损伤或复制压力，细胞会激活一系列检查点机制，使细胞周期停滞在S期，以便进行DNA修复，避免错误遗传信息的传递。在肝癌细胞中，HK2的高表达能够干扰这一正常的检查点机制[4]，使得遗传信息的传递更容易出现异常，产生更多肿瘤细胞。

通过基因沉默技术敲低HK2的表达后，肿瘤细胞的增殖活性显著降低，细胞周期更多地停滞在静止期和第一间隙期（G0/G1期）；因为HK2的缺失导致肿瘤细胞能量供应不足，无法满足细胞进入S期进行DNA合成和后续分裂的能量需求。HK2还能通过调控相关蛋白的表达水平来影响细胞周期进程。细胞周期蛋白D1（cyclin D1）是细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase，CDK）4/6的调节亚基，其与CDK4/6形成的复合物在细胞从G1期进入S期的过程中发挥关键作用。在乳腺癌细胞系的研究中发现，过表达HK2可以通过激活磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/AKT信号通路，上调Cyclin D1的表达水平，增加Cyclin D1的蛋白含量，加速细胞周期的进展；而抑制HK2

表达则会导致Cyclin D1表达下降，抑制肿瘤细胞增殖[13]。

除了Cyclin D1，HK2还可能通过影响其他细胞周期相关蛋白的表达和功能来调控细胞周期，如p21、p27[14]。作为通用CDK抑制剂能够与cyclin-CDK复合物结合并抑制其活性，阻止细胞周期进程来抑制肿瘤细胞增殖。

1.3 抑制细胞凋亡

细胞凋亡是细胞在各种因素的调控下，主动发生的具有保护作用的程序性死亡过程，对于维持机体组织平衡和正常生理功能至关重要。肿瘤细胞为了实现持续增殖和存活，往往需要逃避细胞凋亡机制。HK2可以通过与线粒体外膜上的电压依赖性阴离子通道（voltage-dependent anion channel，VDAC）结合、占据线粒体膜通道，阻止细胞色素C的释放。

线粒体是细胞凋亡调控的关键细胞器。当细胞接收到凋亡信号时，线粒体膜的通透性会发生改变，将细胞色素C等凋亡相关因子从线粒体内释放到细胞质中。细胞色素C与凋亡蛋白酶激活因子1（apoptotic protease activating factor 1，APAF-1）结合，可以激活半胱天冬酶9（caspase-9），进而激活下游的caspase级联反应，最终导致细胞凋亡[15]。在这个过程中，HK2能够与VDAC结合，稳定线粒体膜结构，阻止细胞色素C的释放，从而抑制caspase-9和下游caspase的激活，阻断细胞凋亡的发生[16]。在敲低HK2（siRNA-mediated knockdown of Hexokinase 2，siHK2）或使用HK2抑制剂3-溴丙酮酸（3-bromopyruvate，3-BrPa）处理能使得宫颈癌细胞内的caspase-3/7的活性增强，使得细胞凋亡增加[17]。在肺癌细胞中，HK2与线粒体的解离可升高B细胞淋巴瘤-2相关蛋白（BCL-2-associated X protein，Bax）与B细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）的比值，触发细胞色素C介导的凋亡[18]。HK2与VDAC的结合亲和力与多种因素相关，如细胞内的氧化还原状态、钙离子浓度等。在肿瘤细胞所处的微环境中，常常存在氧化应激和钙离子浓度异常等情况，这些因素可能增强HK2与VDAC的结合，进一步抑制细胞凋亡，使得肿瘤细胞在恶劣的环境中存活并持续增殖[19]。这种相互作用使肿瘤细胞免受化疗药物诱导的凋亡，使得耐药性增强。在利妥昔单抗耐药的B细胞淋巴瘤中，HK2的上调增强了其与线粒体VDAC的结合，这种异常稳固的结合抑制了线粒体途径的细胞凋亡，导致肿瘤细胞难以被利妥昔单抗有效杀伤，增强肿瘤细胞耐药性。

HK2还可能通过影响其他的凋亡相关信号通路来抑制细胞凋亡。HK2能够调节Bcl-2家族蛋白的表达和功能[20]。Bcl-2家族蛋白包括抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白，这两类蛋白的平衡决定了细胞是否发生凋亡。HK2可能通过上调抗凋亡蛋白的表达或抑制促凋亡蛋白的活性，维持细胞内的抗凋亡状态，促进肿瘤细胞的存活[21]。通过干扰核糖核酸（ribonucleic acid，RNA）敲低骨髓来源树突状细胞（bone marrow-derived dendritic cells，BMDC）中的HK2后，树突状细胞（dendritic cells，DC）表面激活标志物表达显著升高，且其刺激T细胞杂交瘤产生白细胞介素12（interleukin-12，IL-12）的能力增强，在敲低HK2或使用HK2抑制剂2-脱氧-D-葡萄糖（2-deoxy-D-glucose，2-DG）处理DC，可以增强DC的抗原交叉呈递能力和CD8阳性T淋巴细胞（$CD8^+$ T lymphocytes，$CD8^+$ T细胞）的活化，从而改善抗肿瘤免疫[22]。

1.4 调控肿瘤相关巨噬细胞的极化

肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）是肿瘤微环境中重要的免疫细胞成分，其特点是具有高度的可塑性，根据其功能状态可分为M1型和M2型巨噬细胞[23]。其中M1型巨噬细胞在抗肿瘤方面发挥着重要作用，能够分泌多种细胞因子，肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、IL-12等，这些因子可以激活机体的免疫反应，起到杀伤肿瘤细胞的作用[24-25]；与之相反，M2型巨噬细胞则对肿瘤生长有促进作用，可分泌血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、转化生长因子β（transforming growth factor-beta，TGF-β）等生长因子，促进肿瘤血管生成、细胞外基质重塑和肿瘤细胞的迁移与侵袭[26-27]。

HK2在肿瘤相关巨噬细胞中的高表达对肿瘤微环境的免疫调节具有重要影响。研究发现，果糖经葡萄糖转运蛋白5（GLUT5）转运体进入巨噬细胞后，激活HK2与肌醇三磷酸受体3（inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 3，ITPR3）的相互作用。ITPR3是内质网钙离子通道蛋白，其主要功能是调节内质网与线粒体之间的钙离子传递。当HK2与ITPR3相互作用后，会抑制钙离子从内质网向线粒体的传递，阻断丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）和信号转导及转录激活因子1（signal transducer and activator of transcription 1，STAT1）信号通路的激活[28]。

MAPK和STAT1信号通路能促进M1型巨噬细胞的极化，当这些信号通路被激活时，巨噬细胞会向M1型极化，获得抗肿瘤功能。HK2的作用会使得这两条信号通路无法正常激活，抑制M1型巨噬细胞的极化。相反，这种抑制作用促使巨噬细胞向M2型极化，使得肿瘤微环境中促肿瘤的M2型巨噬细胞比例上升。在乳腺癌小鼠模型中，通过基因编辑技术敲低肿瘤相关巨噬细胞中的HK2表达，能够显著增加M1型巨噬细胞的比例，抑制肿瘤的生长和转移；若巨噬细胞中过表达HK2，则会导致M2型巨噬细胞增多，肿瘤生长加速[29]。这可能通过影响巨噬细胞内的代谢途径来调控其极化状态。在代谢方面，M1型和M2型巨噬细胞有所不同，M1型巨噬细胞主要依赖有氧糖酵解，M2型巨噬细胞则更多地利用脂肪酸氧化。HK2的高表达可能改变巨噬细胞内的代谢平衡，使其更倾向于M2型巨噬细胞的代谢模式，从而促进巨噬细胞向M2型极化[30]。

1.5 通过Wnt信号通路影响肿瘤细胞行为

Wnt信号通路在多种肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要作用，与肿瘤细胞的增殖、分化、迁移和侵袭密切相关。癌相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts，CAFs）是肿瘤微环境中的重要细胞成分，其可分泌多种细胞因子和生长因子，影响肿瘤细胞的生物学行为。研究显示在胃癌中，CAF

来源的Wnt家族成员5A(Wnt family member 5A,WNT5A)通过与肿瘤细胞表面的受体结合,激活下游的信号转导通路,最终导致HK2表达上调[31]。WNT5A通过结合并激活肿瘤细胞表面的Frizzled受体,启动经典Wnt信号通路。该激活信号经Dishevelled蛋白转导,进而抑制糖原合成酶激酶3β(glycogen synthase kinase-3β,GSK-3β)的活性。GSK-3β活性的抑制阻止了其介导的β-catenin降解,导致β-catenin在细胞质中稳定积累。随后,β-catenin易位至细胞核,与T细胞因子/淋巴增强因子(T-cell factor/lymphoid enhancer factor,TCF/LEF)家族转录因子结合,形成转录复合物,共同调控下游靶基因的表达。Wnt信号通路与HK2之间可能存在双向调控关系。在肝癌细胞中,除了Wnt信号通路激活上调HK2表达外,HK2也可能通过影响Wnt信号通路中的关键蛋白或分子,反馈调节Wnt信号通路的活性,进一步影响肿瘤细胞的生物学行为,这种复杂的调控网络有待进一步深入研究[32]。

1.6 影响肿瘤代谢微环境

HK2的高表达推动了肿瘤细胞的有氧糖酵解(Warburg效应),该过程不仅为肿瘤细胞提供了能量,还产生了大量代谢产物,这些代谢产物能够显著改变肿瘤微环境的酸碱度并促进肿瘤细胞的生长和增殖[33]。在肿瘤组织中,由于糖酵解的过度活跃,糖酵解的产物乳酸在细胞外大量积累,导致肿瘤微环境的pH值降低。这种酸性微环境对免疫细胞的功能具有抑制作用。在缺氧酸性环境下,T细胞的活化和增殖受抑制,其对肿瘤细胞的杀伤能力也会随之下降[34-35]。T细胞表面的一些受体和信号分子的功能受到影响,使得T细胞难以识别和结合肿瘤细胞,同时也会抑制T细胞内的信号转导通路,阻碍T细胞的激活和增殖。

酸性环境还会影响自然杀伤细胞(natural killer cell,NK细胞)的细胞毒性,使其对肿瘤细胞的识别和杀伤效率下降[36]。酸性微环境还会促进肿瘤细胞的侵袭和转移。酸性条件能够激活肿瘤细胞表面的一些蛋白酶,降解细胞外基质成分,帮助肿瘤细胞突破基底膜,向周围组织浸润和转移[37-38]。

肿瘤细胞的快速代谢[39]产生更多代谢产物,不仅影响肿瘤微环境的酸碱度,也影响肿瘤微环境中的其他成分,如肿瘤相关成纤维细胞、内皮细胞等。在胶质瘤中,乳酸通过诱导血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1,THBS-1)激活TGF-β2,增强肿瘤细胞迁移能力[40]。

肿瘤细胞来源的乳酸可以通过旁分泌作用影响内皮细胞,促进VEGF的生成[41],使得肿瘤血管生成增多,为肿瘤细胞输送更多的营养物质和氧气,促进肿瘤的生长和转移。在缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α,HIF-1α)通路中,缺氧或代谢应激条件下,乳酸可稳定HIF-1α蛋白,使其进入细胞核与靶基因结合,上调VEGF等促血管生成因子的表达[42],为肿瘤的生长和转移提供必要的营养供应和转移途径。肿瘤细胞还可能通过分泌一些免疫抑制因子,如吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)[43]、TGF-β[44]等,抑制T细胞的正常功能,促进肿瘤的免疫逃逸。

在肿瘤微环境中,HK2还可能通过细胞间的直接接触或释放外泌体等方式与其他细胞进行信息交流,肿瘤细胞来源的外泌体中可能携带HK2或与HK2相关代谢产物、信号分子等。肿瘤细胞分泌的携带HK2的外泌体被内皮细胞摄取后,可能改变内皮细胞的代谢状态,促进其血管生成相关基因的表达和功能[45]。同样,外泌体中的成分也能影响免疫细胞的功能[46],进一步调节肿瘤微环境的免疫平衡。

2 非编码RNA与转录因子对HK2的协同调控及其对肿瘤的影响

2.1 非编码RNA对HK2的转录后调控

HK2的表达受到多种非编码RNA和转录因子的精细调控,这种复杂的调控网络进一步影响肿瘤细胞的生物学行为。非编码RNA虽然不编码蛋白质,但在基因表达调控中却也发挥着重要作用,其中微小RNA(microRNA,miRNA)[47]与HK2的调控关系密切。

微小核糖核酸-143(micro ribonucleic acid-143,miR-143)的过表达可以直接靶向HK2,导致HK2下调,并减少结肠癌细胞的乳酸分泌[48]。在乳腺癌研究中微小核糖核酸-216b(micro ribonucleic acid-216b,miR-216b)通过直接靶向HK2,抑制mTOR信号通路,从而抑制细胞增殖、迁移,并促进细胞凋亡[49]。长链非编码RNA HOTAIR通过“吸附”微小核糖核酸-125a-5p(micro ribonucleic acid-125a-5p,miR-125a-5p)和miR-143上调HK2表达。这两种miRNA均被证实能直接靶向HK2的3′UTR区域,降低其信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid,mRNA)和蛋白水平[50]。微小核糖核酸-107(micro ribonucleic acid-107,miR-107)可通过靶向HK2的mRNA,抑制肺癌细胞的增殖和糖酵解。miRNA通过与靶基因mRNA的3′非翻译区互补配对结合,抑制其mRNA的翻译并促进其降解。研究发现,肺癌细胞系中过表达miR-107后,HK2的蛋白表达水平显著降低,其他糖酵解关键酶如磷酸果糖激酶1(phosphofructokinase-1,PFK1)、丙酮酸激酶(pyruvate kinase,PK)等的活性也受到抑制,导致肺癌细胞的增殖能力下降,糖酵解水平降低,细胞凋亡增加。相反,抑制miR-107的表达则会使HK2蛋白水平升高,促进肺癌细胞的生长和转移[51],miR-107该功能在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma,OSCC)细胞系中也被证实[52]。

miR-125a/HK2轴在肝细胞癌的进展中发挥着重要调控作用。miR-125a在肝癌组织中的表达水平明显低于正常肝组织。miR-125a直接靶向调控HK2的3′UTR,抑制HK2的表达。肝癌细胞中过表达miR-125a后,HK2的蛋白水平下降,糖酵解途径受到抑制,肿瘤细胞的能量代谢从糖酵解向氧化磷酸化转变,减少能量的供应,抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭能力。miR-125a还可能通过调控其他与能量代谢相关

的基因，促进肿瘤细胞的代谢重编程[53]。

2.2 转录因子对HK2的转录水平调控

研究表明有多种转录因子调控HK2的表达，其中，HIF-1α在缺氧条件下对HK2的表达调控起着关键作用。在乳腺癌组织中，由于快速增殖的肿瘤细胞对氧气的需求增加，常处于缺氧微环境中，HIF-1α在缺氧条件下稳定表达并激活[54]，其与HK2基因启动子区域的缺氧反应元件结合，促进HK2的转录，增强肿瘤细胞的糖酵解能力，使其在缺氧环境下仍能维持生存和增殖[55]。核因子κB（nuclear factor-kappa B，NF-κB）等转录因子也与HK2的表达调控相关。在肝癌中NF-κB在炎症和肿瘤发生过程中被激活，结合到HK2基因的启动子区域[56]，促进HK2的表达，驱动有氧糖酵解，增强肿瘤细胞的能量供应及增殖能力。NF-κB信号也可被肿瘤微环境中的乳酸激活，形成正反馈循环，促进肿瘤生长。

3 HK2与肿瘤治疗

3.1 微环境调控的潜在靶点

鉴于HK2在肿瘤微环境中的重要作用，其已成为潜在的治疗靶点。抑制HK2的活性或阻断其与ITPR3的相互作用，能够恢复M1型巨噬细胞的抗肿瘤功能[28]。有研究表明，使用小分子VDAC/HK2调制剂VDA-1102可以特异性抑制HK2的活性，可以减少肿瘤相关巨噬细胞中HK2与ITPR3的结合，解除对钙离子传递和MAPK、STAT1信号通路的抑制，促进巨噬细胞向M1型极化[57]动物实验中，给予HK2抑制剂处理的荷瘤小鼠，其肿瘤组织中M1型巨噬细胞的比例明显增加，肿瘤生长受到显著抑制，同时小鼠的生存期亦延长。

抑制HK2是调节肿瘤代谢微环境、增强免疫治疗应答的有效策略。肿瘤细胞通过HK2介导的高糖酵解产生大量乳酸，导致肿瘤微环境酸化，抑制浸润免疫细胞的功能。抑制HK2可降低肿瘤细胞的糖酵解通量和乳酸生成，缓解微环境酸中毒，有助于恢复免疫细胞的代谢适应性与效应功能。因此，联合应用HK2抑制剂与免疫检查点阻断剂可能产生协同抗肿瘤效应：HK2抑制剂通过重塑免疫友好的代谢微环境，为免疫细胞的功能恢复创造条件；免疫检查点阻断剂则在此基础上，更有效地解除T细胞抑制信号，共同促进抗肿瘤免疫反应的激活及肿瘤杀伤。

3.2 HK2抑制剂

3.2.1 天然抑制剂 在抑制剂方面，已经有不少HK2抑制剂的相关研究，无论是天然化合物还是化学合成药物在抑制肿瘤细胞或荷瘤小鼠肿瘤生长方面都起到了可观的效果（表1）。

人参皂苷，特别是其活性成分20（S）-Rg3，是极具潜力的天然抗肿瘤化合物。人参皂苷20（S）-Rg3可以通过调节DNMT3A/miR-603/HK2信号通路，以及下调DNA甲基转移酶（DNA methyltransferase 3 alpha，DNMT3A），从而解除其对miR-532-3p的转录抑制，降低HK2 mRNA和蛋白的表达水平，使得HK2下调抑制卵巢癌细胞增殖并促进凋亡[58]。同时人参皂苷Rg3对消化系统癌症的辅助联合治疗可以明显提高疾病控制率和存活率，且可以有效缓解化疗引起的毒副作用[59]，我国已经获批上市的“参一胶囊”，便是主要作为肿瘤患者化疗或放疗的辅助治疗用药。

白藜芦醇是一种小型多酚，在多种肿瘤模型中被深入研究，可以通过抑制Akt信号通路介导的HK2表达，抑制葡萄糖代谢过程，在动物实验中证实可以抑制异种移植小鼠模型中的肿瘤生长[60]。白藜芦醇也可以增强索拉非尼抑制需氧糖酵解型肝癌细胞的生长[61]下调HK2蛋白表达，抑制细胞糖酵解过程，降低葡萄糖摄取、乳酸生成以抑制前列腺癌细胞和肺腺癌细胞A549的生长[62]。在临床研究中，白藜芦醇可以起到良好的预防肿瘤作用，长期口服白藜芦醇安全可耐受，且可以显著降低血浆中与癌症预防相关的关键生物标志物胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factor 1，IGF-1）[63]，但临床案例还不够丰富，暂时难以普及推广。

黄芩素A（oroxylin A），有研究认为其为广谱抗癌剂，可通过下调HK2、乳酸脱氢酶A（lactate dehydrogenase A，LDHA）等糖酵解关键酶来抑制Warburg效应[64]。能增加线粒体内去乙酰化酶3（sirtuin 3，SIRT3）水平；SIRT3使亲环素D（cyclophilin D）去乙酰化，导致其与腺嘌呤核苷酸转位酶解离，最终促使HK2从线粒体上脱离，抑制肿瘤细胞的糖酵解[65]。

白杨素（chrysin），不仅能降低HK2蛋白表达，还可以破坏HK2与线粒体电压依赖性阴离子通道-1（voltage-dependent anion channel-1，VDAC-1）的结合，抑制糖酵解并诱导细胞凋亡（促进Bax从胞质转位至线粒体）。体内外实验均证实了其抗肿瘤效果[66]。

3.2.2 合成抑制剂 2-DG是经典的糖酵解抑制剂，其核心机制是作为葡萄糖类似物竞争性抑制HK2的活性[67-68]，阻断肿瘤细胞的能量供应并诱导细胞死亡[69-70]。能明显抑制HK2蛋白合成，降低ATP生成量，抑制细胞增殖[71]。Stein M等[72]开展的Ⅰ期临床试验确定了2-脱氧葡萄糖在去势抵抗性前列腺癌及晚期恶性肿瘤患者中的推荐Ⅱ期剂量为45 mg/kg，剂量限制性毒性为无症状校正QT间期延长，在治疗的第2天氟代脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描（fluorodeoxyglucose-positron emission tomography，FDG-PET）便显示肿瘤葡萄糖摄取下降，证实2-DG在人体内成功竞争性抑制了肿瘤对葡萄糖的利用，但因其心脏毒性未进入Ⅲ期临床开发，在如今给药靶点更加精确的情况下，是否可以避免或降低心脏毒性还有待进一步研究。

2,6-二取代葡萄糖胺衍生物是一类新型、高效的HK2选择性抑制剂。研究证实，该系列中的代表性化合物25能够作为有效的HK2抑制剂，在UM-UC-3膀胱癌细胞中显著抑制由HK2催化的原位糖酵解反应，导致乳酸生成减少，阻断肿瘤细胞的能量供应途径，发挥抗肿瘤作用[73]。

3-溴丙酮酸(3-bromopyruvic acid,3-BrP)也是肿瘤糖酵解的关键抑制剂,核心机制是直接靶向并抑制HK2。3-BrP能有效抑制HK2活性,破坏肿瘤细胞的能量供应,抑制肿瘤增殖并诱导细胞死亡[74]。3-BrP能下调乳腺癌细胞和肝癌细胞HK2的酶活性和蛋白表达同时使得乳酸生成和ATP水平的降低,以及上调凋亡相关蛋白Bax的表达[20]。目前国内对3-BrP的研究还停留在临床前阶段,在体内研究中,3-BrP被证实能抑制结直肠癌荷瘤小鼠和肝癌荷瘤小鼠肿瘤生长[75]。在美国国家癌症研究所(National Cancer Institute,NCI)网站企业词汇服务(Enterprise Vocabulary Services,EVS)Explore数据库中可查询到一款基于3-BrP的口服制剂,KAT-101(研发代码CL1913079),由Primocure Pharma公司开发[76],目前正在进行针对肝细胞癌(HCC)的Phase 1/2a临床试验[77]。

氯尼达明长期以来被认为通过抑制糖酵解酶己糖激酶2来干扰肿瘤细胞的能量生产能显著下调细胞内糖酵解水平使得ATP和乳酸水平降低,还可以干扰HK2与线粒体VDAC的相互作用,触发细胞色素c释放,激活线粒体途径的细胞凋亡程序[78]。作为多种癌症的抗肿瘤药物,其在20世纪80—90年代曾完成多次临床Ⅱ期的试验,作为化疗或放疗增敏剂,与顺铂、表柔比星、放疗等联合应用可以提升抗肿瘤疗效,但是因为单药的作用有限,最终未在临床上推广应用。而近年来随着对肿瘤代谢认识的深入和药物递送技术的发展,氯尼达明又重新进入研究视野,通过联合光动力治疗产生协同效应[79];纳米酶协同靶向线粒体抑制卵巢癌[80]等靶向给药策略再次证实了氯尼达明对肿瘤的抑制作用,具有临床转化的潜力。

二甲双胍在体外实验研究中显示能直接抑制HK2的酶活性,抑制乳腺癌细胞[81]、肺癌细胞[82];同时,二甲双胍还能破坏HK2与线粒体的功能性结合,使得HK2从线粒体上解离,切断其能量供应并最终诱导细胞凋亡,在体内动物实验Balb/c裸鼠HT29结肠癌移植瘤模型中也显示出了良好的抗肿瘤作用[83]。

茉莉酸甲酯(methyl jasmonate)是HK2的抑制剂,能破坏VDAC与HK2在线粒体膜上的相互作用[84]。也可以直接与HK2结合,并同时调控HIF-1α和热休克蛋白70(heat shock protein 70,Hsp70)对接使得线粒体膜电位下降、活性氧表达增强、pH稳态改变、细胞质细胞色素c水平升高,以及关键细胞存活和代谢调控分子的调节表达,并通过多种途径诱导肿瘤细胞死亡[85]。目前茉莉酸甲酯体外实验表明具有抑制人舌癌、人骨肉瘤、肝癌、肺癌、结肠癌、宫颈癌及黑色素瘤等多种肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡的作用,但尚未进入临床试验阶段。

苄丝肼(benserazide)作为一种已上市多年的帕金森病治疗药物,也具有靶向抑制HK2,使得肿瘤细胞的葡萄糖摄取和乳酸产生显著减少,降低ATP水平,进一步引发线粒体膜电位丢失,并上调促凋亡蛋白、下调抗凋亡蛋白的表达,最终激活细胞凋亡程序发挥抗肿瘤的作用。虽然作为抗肿瘤药物尚未进入临床研究阶段,但在动物移植肿瘤实验中已取得一定成果:在结肠癌小鼠模型中,苄丝肼能有效抑制肿瘤生长且未表现明显毒性[86]。在对其结构进行改造之后,将丝氨酸部分替换为其他片段,得到了活性更强或性质更优的新型候选药物BNBZ能在SW1990和SW480等多种癌细胞的小鼠移植瘤模型中,有效抑制肿瘤生长,且表现出较高的效能和较低的毒性[87]。

三氧化二砷(arsenic trioxide,ATO)现作为治疗白血病的药物被广泛知晓。能与HK2蛋白直接结合,导致HK2酶活性下降,抑制整个糖酵解通路,减少葡萄糖的摄取和乳酸的产生,最终诱导肿瘤细胞凋亡,还能与顺铂起到协同抗癌的作用[88];可以抑制禽白血病肿瘤细胞的生长[89]。目前一系列临床应用表明,在ATO具有广谱抗瘤性,且在儿童实体肿瘤临床应用方面已经取得的广大专家的共识:联合化疗对儿童腺泡型横纹肌肉瘤具有良好疗效;与依托泊苷联合在尤文肉瘤中具有协同效应;在脑肿瘤中,ATO联合放疗的Ⅰ期临床试验确定了安全剂量。且对肝癌、胰腺癌、肺癌、结直肠癌等都有着良好的治疗应用前景[90]。但临床应用面临诸多挑战,ATO对机体的心脏毒性和肝脏毒性难以把握,而且对恶性肿瘤的抑制作用常表现为单药药效不佳,需要与其他的治疗方法协同使用[91]。

克霉唑(clotrimazole)为广谱抗真菌药,近年来被发现具有抗肿瘤功效,能够特异性干扰HK2与线粒体外膜电压依赖性阴离子通道(VDAC)的结合,导致HK2从线粒体上解离[92]。这一过程不仅抑制了HK2催化的糖酵解第一步反应,切断了肿瘤细胞的能量供应,还触发了线粒体途径的细胞凋亡。克霉唑作为钙调蛋白拮抗剂,还能抑制其他糖酵解酶,协同增强其抗肿瘤代谢的效果[93]。目前研究还主要停留在临床前阶段,体外实验已经证实其对多种骨髓瘤细胞[94]、胰腺癌细胞、前列腺癌[95]和膀胱癌细胞系[96]都表现出了良好的抑制作用。

4 总结与展望

肿瘤HK2已从单纯的糖酵解起始酶,演变为肿瘤代谢重编程、增殖、生存及免疫逃逸的核心枢纽分子。本文系统阐述了其在肿瘤进展中的多维度作用:HK2是Warburg效应的关键驱动者,通过高活性的糖酵解为肿瘤细胞快速供能,并提供核酸、脂质与氨基酸合成的前体,满足其无限增殖的生物合成需求;HK2通过激活PI3K/Akt/mTOR等信号通路上调Cyclin D1,驱动细胞周期进程;通过与线粒体VDAC结合,稳定线粒体膜电位,抑制细胞色素c释放,有效抑制肿瘤细胞的凋亡;HK2介导的代谢重编程通过提供能量缓冲、激活促生存信号以及上调药物外排泵(如P-gp)等多重机制,显著降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感性增强肿瘤细胞的耐药性为临床治疗增加困难。

表 1 HK2抑制剂与其作用机制

抑制剂名称	作用机制	试验进展	参考文献
人参皂苷[20(S)-ginsenoside-Rg3]	调节 DNMT3A/miR-603/HK2 信号通路，以及下调 DNA 甲基转移酶 DNMT3A，降低 HK2 mRNA 和蛋白的表达水平	已上市	[58-59]
白藜芦醇(resveratrol)	通过 Akt 信号通路抑制 HK2 表达，介导线粒体调控的肿瘤细胞凋亡	有临床研究但临床案例不足，尚未普及	[60-63]
oroxylin A	抑制 HK2 与电压依赖性阴离子通道(VDAC)结合，导致线粒体功能异常	动物模型	[64-65]
chrysin	降低 HK2 蛋白表达，减少 HK2 与线粒体 VDAC 的结合	动物模型	[66]
2-DG	被 HK2 磷酸化为 2-DG-P(末端产物)，竞争性抑制葡萄糖磷酸化，阻断糖酵解；诱导细胞死亡，抑制 HK2 蛋白合成	已完成Ⅱ期临床试验；因心脏毒性未进入Ⅲ期	[67-72]
2,6-二取代葡萄糖胺衍生物(化合物25、30)	通过与葡萄糖竞争，抑制由 HK2 催化的原位糖酵解反应，导致乳酸生成减少	细胞水平研究(多种肿瘤细胞系)	[73]
3-BrP	直接靶向并抑制 HK2 的酶活性，下调其蛋白表达，破坏肿瘤细胞能量供应。上调凋亡相关蛋白(如 Bax)的表达	正在进行临床试验：KAT-101(口服制剂)已进入 Phase 1/2a(肝细胞癌，NCT05603572)	[74-77]
氯尼达明(lonidamine)	能够选择性抑制与线粒体外膜结合的 HK2 的活性。干扰 HK2 与线粒体电压依赖性阴离子通道(VDAC)的相互作用	历史Ⅱ期临床，作为放化疗增敏剂，未上市	[78-80]
二甲双胍(metformin)	直接抑制 HK2 酶活性，诱导 HK2 与线粒体分离	已上市降血糖药物，动物试验证明有抗肿瘤功效	[81-83]
methyl jasmonate	能破坏 VDAC 与 HK-Ⅱ在线粒体膜上的相互作用，调控 HIF-1α 和 Hsp70 对接使得线粒体膜电位下降、ROS 表达增强、pH 稳态改变、细胞质细胞色素 c 水平升高诱导肿瘤细胞死亡	细胞水平研究(多种肿瘤细胞系)	[84-85]
benserazide	靶向抑制 HK2，减少葡萄糖摄取和乳酸生成，降低 ATP，诱导线粒体途径凋亡。	已上市治疗帕金森药物，动物试验证明有抗肿瘤功效	[86-87]
arsenic trioxide	直接与 HK2 蛋白结合，抑制其酶活性	临床应用专家共识(儿童实体肿瘤)	[88-91]
clotrimazole	干扰 HK2 与线粒体 VDAC 的结合，使其从线粒体解离，同时作为钙调蛋白拮抗剂抑制其他糖酵解酶。	细胞水平研究	[92-96]

肿瘤细胞中 HK2 的高表达驱动乳酸大量累积，导致肿瘤微环境酸化，直接抑制 T 细胞与 NK 细胞的活化及其功能，削弱免疫系统对肿瘤细胞的清除能力。HK2 在肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)中的表达水平也会影响肿瘤的发展，高表达的 HK2 会通过抑制 ITPR3 介导的钙信号及 MAPK/STAT1 通路，阻碍其向抗肿瘤 M1 型极化，促进其向促肿瘤的 M2 型极化。

人参皂苷 Rg3、白藜芦醇等天然产物及 2-DG、3-BrPA、二甲双胍等合成化合物被证实可通过直接抑制 HK2 酶活性、破坏其线粒体定位或下调其表达等方式，在临床前模型中有效抑制肿瘤生长、逆转耐药并调节免疫微环境。

HK2 在肿瘤发生发展的多个关键环节中扮演了“多面手”角色，使其成为连接肿瘤细胞内在代谢需求与外部微环境互作的战略性靶点。尽管 HK2 在肿瘤发展研究中已取得多方面进展，但还是难以将其转化为临床效益。在基因表达层次 HK2 的表达受到许多因素的影响，包括缺氧(HIF-1α)、炎症(NF-κB)、Wnt/β-catenin 等转录因子激活的上调，以及 miR-143、miR-125a、miR-107 等多种 miRNAs 的负向调控，形成了复杂的反馈网络。是否可以在临床治疗中采用基因工程使得 HK2 的表达下调，或者针对负向调控的 miRNAs，设计具有相似活性功能的化合物，使得这些在肿瘤中表达下调的 miRNAs 的功能被药物弥补，从而发挥正常的功能，控制 HK2 的过量表达。

在细胞器层面，可以设计与线粒体 VDAC 相似的多肽，与线粒体 VDAC 竞争性 HK2 结合，使细胞色素 C 正常释放来促进肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤的生长。细胞器层面的给药更加困难，分子设计难度较大，细胞膜穿透性和靶向递送等方面也面临挑战，值得深入研究。在细胞组织层面，可以通过改善糖酵解产物乳酸过多导致的肿瘤微环境酸化来降低对 T 细胞与 NK 细胞活性与功能的影响，恢复免疫系统对肿瘤

细胞的杀伤功能。在多种小鼠肿瘤模型中口服碳酸氢钠($NaHCO_3$)可提高肿瘤pH,并与抗程序性细胞死亡蛋白-1/程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death protein-1/programmed cell death ligand-1,PD-1/PD-L1)抗体联合使用,结果显示口服碳酸氢钠可以协同抑制肿瘤生长[97],但是口服给药难以精准作用于肿瘤组织,容易导致机体其他器官组织pH值碱化;在小鼠结直肠癌模型中,开发肽基纳米机器人,可以通过物理破坏细胞膜和阻断PD-L1双重机制,重塑免疫微环境,增加$CD8^+$ T细胞和NK细胞浸润[98]。采用阻断剂或者能与对应因子结合并消耗的化合物降低微环境中肿瘤细胞排出的集落刺激因子和白细胞介素等信号因子水平,使巨噬细胞对这些因子的摄入降低,从而降低巨噬细胞中HK2的表达。

现有抑制剂的主要矛盾在于:难以在有效抑制肿瘤HK2功能的同时,避免对正常生理代谢的广泛干扰,对机体正常组织损伤较大,且作用较为单一,对HK2在肿瘤中复杂的作用机制干预不够全面。因此,开发高选择性HK2抑制剂、设计能特异性破坏HK2-VDAC结合的功能特异性药物、利用纳米载体实现肿瘤靶向递送,以及采用基于生物标志物的联合治疗方案,能有效克服这些缺点,实现更为安全有效的临床转化。

HK2在肿瘤代谢与肿瘤发展中起着十分重要的作用,能为肿瘤细胞提供充足的能量供其快速增殖,重塑免疫微环境,增强对药物的抵抗作用。本文系统揭示了HK2多维度的促癌机制,针对这些方面我们可以进行抑制干预以达到防治肿瘤的目的。但也面临着精准递送、脱靶风险及肿瘤代偿等重大挑战,将代谢干预与免疫调节相结合也展现出良好前景。通过对HK2促癌机制的进一步挖掘和针对这些机制开发新药物并应用到临床实践中,将为肿瘤治疗提供有效帮助。

利益冲突 本文无利益冲突。

作者贡献声明 李鹏飞:负责本文构思与设计、研究资料的收集与整理、论文撰写;刘红宁:负责本文质量控制及审核,对文章整体负责;黄丽萍:负责本文资料的收集与整理以及内容和格式的修订。

参 考 文 献

[1] Xia LZ, Oyang L, Lin JG, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 28.

[2] Nong SQ, Han XY, Xiang Y, et al. Metabolic reprogramming in cancer: Mechanisms and therapeutics[J]. MedComm, 2023, 4(2): e218.

[3] Qian YY, Zhu XD, Niu D, et al. Advancements in research on the role of the key glycolytic enzyme hexokinase 2 in the regulation of tumor immune evasion(Review)[J]. Oncol Lett, 2025, 30(6): 593.

[4] Wang L, Zhang RK, Sang P, et al. HK2 and LDHA upregulation mediate hexavalent chromium-induced carcinogenesis, cancer development and prognosis through miR-218 inhibition[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 279: 116500.

[5] 张 宇,蒙 轩,王 勋. HK2在肝癌中的差异表达及其对肝癌细胞的影响[J]. 安徽医科大学学报,2019,54(2):231-236.
Zhang Y, Meng X, Wang X. Differential expression of HK2 in HCC and its effect on HCC cells[J]. Acta Univ Med Anhui, 2019, 54(2): 231-236.

[6] He KR, Tao FF, Lu Y, et al. The role of HK2 in tumorigenesis and development: potential for targeted therapy with natural products[J]. Int J Med Sci, 2025, 22(4): 790-805.

[7] 刘云多,张艳霞,李林海. 乳腺癌中能量代谢重编程的致癌作用和机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2025,32(8):870-880.
Liu YD, Zhang YX, Li LH. The carcinogenic roles and mechanisms of energy metabolism reprogramming in breast cancer[J]. Chin J Cancer Biother, 2025, 32(8): 870-880.

[8] Tchounwou PB, Dasari S, Noubissi FK, et al. Advances in our understanding of the molecular mechanisms of action of cisplatin in cancer therapy[J]. J Exp Pharmacol, 2021, 13: 303-328.

[9] 谢世顺. 己糖激酶2在肺癌细胞A549顺铂耐药中的作用及机制[D]. 长春:吉林大学,2024.
Xie SS. The effect of hexokinase 2 on cisplatin resistance in lung cancer cells A549[D]. Changchun: Jilin University, 2024.

[10] Xie SS, Li XJ, Zhao JJ, et al. The effect and mechanism of hexokinase-2 on cisplatin resistance in lung cancer cells A549[J]. Environ Toxicol, 2024, 39(5): 2667-2680.

[11] 谢世顺,李相军,石少敏. HK2在肿瘤进展及产生耐药机制中的作用研究进展[J]. 军事医学,2023,47(12):951-955.
Xie SS, Li XJ, Shi SM. Research progress in roles of HK2 in tumor progression and mechanism of drug resistance[J]. Mil Med Sci, 2023, 47(12): 951-955.

[12] 游启爱,卓文磊,陈正堂. 己糖激酶2在NSCLC厄洛替尼耐药中的作用及机制[J]. 第三军医大学学报,2020,42(5):453-459.
You QA, Zhuo WL, Chen ZT. Role and mechanism of hexokinase 2 in erlotinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(5): 453-459.

[13] Liu X, Zuo XH, Sun XL, et al. Hexokinase 2 promotes cell proliferation and tumor formation through the Wnt/β-catenin pathway-mediated cyclin D1/c-myc upregulation in epithelial ovarian cancer[J]. J Cancer, 2022, 13(8): 2559-2569.

[14] Tian XY, Liu D, Zuo XH, et al. Hexokinase 2 promoted cell motility and proliferation by activating Akt1/p-Akt1 in human ovarian cancer cells[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 92.

[15] Schofield JH, Schafer ZT. Regulators mount up: the metabolic roles of apoptotic proteins[J]. Front Cell Death, 2023, 2. DOI: 10.3389/fceld.2023.1223926.

[16] Sohlang MN, Majaw S. Altered VDAC-HK association and apoptosis in mouse peripheral blood lymphocytes exposed to diabetic condition: an *in vitro* and *in vivo* study[J]. Arch Physiol Biochem, 2023, 129(3): 723-733.

[17] Waseem M, Wang BD. Promising strategy of mPTP modulation in cancer therapy: an emerging progress and future insight[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5564.

[18] Guan L, Xia YX, Song PF, et al. Novel bibenzyl compound 8Ae induces apoptosis and inhibits glycolysis by detaching hexokinase 2 from mitochondria in A549 cells[J]. Bioorg Med Chem, 2024, 114: 117955.

[19] Azoulay-Zohar H, Israelson A, Abu-Hamad S, et al. In self-defence: hexokinase promotes voltage-dependent anion channel closure and prevents mitochondria-mediated apoptotic cell death[J]. Biochem J, 2004, 377(Pt 2): 347-355.

[20] 王 秀, 季麒麟, 裴文俊, 等. 3-溴丙酮酸-胆固醇酯增强乳腺癌细胞对他莫昔芬敏感性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(10): 1093-1100.

Wang X, Ji QL, Pei WJ, et al. 3-bromopyruvate cholesterol ester enhances the sensitivity of breast cancer cells to tamoxifen[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2023, 28(10): 1093-1100.

[21] Hu X, Du CF, Du DJ, et al. Single cell transcriptomic analysis reveals molecular mechanisms of chemoresistance and immune microenvironment remodeling in ovarian cancer[J]. Discov Oncol, 2025, 16(1): 2118.

[22] Zhang S, Zhao LW, Guo MF, et al. Anticancer effects of ikarugamycin and astemizole identified in a screen for stimulators of cellular immune responses[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(7): e006785.

[23] 杨梦怡, 马 柯, 麦筱莉. 肿瘤相关巨噬细胞极化在肿瘤发展中作用的研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2025, 38(12): 1334-1339.

Yang MY, Ma K, Mai XL. Research progress on the role of tumor associated macrophage polarization in tumor occurrence and development[J]. J Med Res Combat Trauma Care, 2025, 38(12): 1334-1339.

[24] Xu JS, Ding L, Mei JF, et al. Dual roles and therapeutic targeting of tumor-associated macrophages in tumor microenvironments[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 268.

[25] Sun L, Qin XW, Liu DY, et al. A multifunctional M1-like cell vehicle to intravesically deliver ICG for photodynamic therapy of bladder cancer[J]. J Control Release, 2026, 389: 114428.

[26] Li MJ, He LY, Zhu J, et al. Targeting tumor-associated macrophages for cancer treatment[J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 85.

[27] Lv F, Li KZ, Li SQ, et al. MIF/CD74/CD44 pathway communicates between macrophages and colorectal Cancer cells and predicts survival of patients[J]. Int Immunopharmacol, 2026, 168: 115872.

[28] Yan HW, Wang Z, Teng D, et al. Hexokinase 2 senses fructose in tumor-associated macrophages to promote colorectal cancer growth[J]. Cell Metab, 2024, 36(11): 2449-2467.

[29] Huffaker TB, Ekiz HA, Barba C, et al. A Stat1 bound enhancer promotes Nampt expression and function within tumor associated macrophages[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2620.

[30] 陈 娟, 周永学, 闫曙光, 等. 糖代谢重编程与巨噬细胞表型的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(10): 2098-2103.

Chen J, Zhou YX, Yan SG, et al. Advances in glycometabolic reprogramming and macrophage phenotypes[J]. Chin J Immunol, 2023, 39(10): 2098-2103.

[31] Xu YS, Ren ZJ, Zeng F, et al. Cancer-associated fibroblast-derived WNT5A promotes cell proliferation, metastasis, stemness and glycolysis in gastric cancer *via* regulating HK2[J]. World J Surg Oncol, 2024, 22(1): 193.

[32] Liang BB, Jiang Y, Song SH, et al. ASPP2 suppresses tumour growth and stemness characteristics in HCC by inhibiting Warburg effect *via* WNT/β-catenin/HK2 axis[J]. J Cell Mol Med, 2023, 27(5): 659-671.

[33] Wang GJ, Lai YJ, Chen XD, et al. Hexokinase 2 promotes tumor development and progression[J]. Am J Cancer Res, 2025, 15(10): 4499-4515.

[34] Kim S, Koh J, Song SG, et al. High tumor hexokinase-2 expression promotes a pro-tumorigenic immune microenvironment by modulating $CD8^+$/regulatory T-cell infiltration[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 1120.

[35] Xu NN, Zhu YM, Han YC, et al. Targeting MondoA-TXNIP restores antitumour immunity in lactic-acid-induced immunosuppressive microenvironment[J]. Nat Metab, 2025, 7(9): 1889-1904.

[36] Rahman MA, Yadab MK, Ali MM. Emerging role of extracellular pH in tumor microenvironment as a therapeutic target for cancer immunotherapy[J]. Cells, 2024, 13(22): 1924.

[37] Hong R, Lim SC, Lee TB, et al. Anticancer effect of Gallic acid on acidity-induced invasion of MCF7 breast cancer cells[J]. Nutrients, 2023, 15(16): 3596.

[38] Sutoo S, Maeda T, Suzuki A, et al. Adaptation to chronic acidic extracellular pH elicits a sustained increase in lung cancer cell invasion and metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2020, 37(1): 133-144.

[39] Yadav D, Yadav A, Bhattacharya S, et al. GLUT and HK: Two primary and essential key players in tumor glycolysis[J]. Semin Cancer Biol, 2024, 100: 17-27.

[40] Seliger C, Leukel P, Moeckel S, et al. Lactate-modulated induction of THBS-1 activates transforming growth factor (TGF)-beta2 and migration of glioma cells *in vitro*[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e78935.

[41] Yin J, Forn-Cuní G, Surendran AM, et al. Lactate secreted by glycolytic conjunctival melanoma cells attracts and polarizes macrophages to drive angiogenesis in zebrafish xenografts[J]. Angiogenesis, 2024, 27(4): 703-717.

[42] Tian ZH, Zhang KX, Sheng SF, et al. The role of lactate metabolism in tumors: from metabolic byproduct to signaling molecule[J]. Am J Clin Oncol, 2025. DOI:10.1097/COC.0000000000001276.

[43] 张淋一, 张 瑞, 曲建华. 吲哚胺2,3-双加氧酶在血液系统恶性肿瘤中的作用及临床研究进展[J]. 癌症进展, 2024, 22(9): 960-963, 986.

Zhang LY, Zhang R, Qu JH. The role of indoleamine 2, 33- dioxygenase in hematological malignancies and its clinical research progress[J]. Oncol Prog, 2024, 22(9): 960-963, 986.

[44] 舒 杨, 何玲玲, 高美欣, 等. 转化生长因子β在肝细胞癌中的免疫调节作用及研究进展[J/OL]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(3): 9-13.

Shu Y, He LL, Gao MX, et al. Immunomodulatory role of transforming growth factor-β in hepatocellular carcinoma and its research progress[J/OL]. Chin J Liver Dis Electron Version, 2022, 14(3): 9-13.

[45] 王姝宏, 余幼林, 李 凯, 等. 外泌体在肿瘤和极端条件中的作用和检测[J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(3): 239-243.

Wang SH, Yu YL, Li K, et al. The role and detection of exosomes in tumors and extreme conditions[J]. Chin J Oncol Prev Treat, 2020, 12(3): 239-243.

[46] Joudaki N, Rashno M, Asadirad A, et al. Role of breast cancer-derived exosomes in metabolism of immune cells through PD1-GLUT1-HK2 metabolic axis[J]. Tissue Cell, 2021, 71: 101576.

[47] Li JY, Xu SW, Zhan YY, et al. CircRUNX1 enhances the Warburg effect and immune evasion in non-small cell lung cancer through the miR-145/HK2 pathway[J]. Cancer Lett, 2025, 620: 217639.

[48] Gregersen LH, Jacobsen A, Frankel LB, et al. MicroRNA-143 down-regulates Hexokinase 2 in colon cancer cells[J]. BMC Cancer, 2012, 12: 232.

[49] Lee W, Yeo B, Mahmud R, et al. MicroRNAs and their role in breast cancer metabolism (Review)[J]. Int J Oncol, 2024, 66: 7.

[50] Ma J, Fan YX, Feng TT, et al. HOTAIR regulates HK2 expression by binding endogenous miR-125 and miR-143 in oesophageal squamous cell carcinoma progression[J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 86410-86422.

[51] 聂 雱, 刘 晨, 普丹丹, 等. circ_UBE2C通过调控miR-107/HK2分子轴促进肺癌细胞增殖和糖酵解[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(15): 1729-1739.

Nie J, Liu C, Pu DD, et al. Circ_UBE2C promotes proliferation and glycolysis of lung cancer cells by regulating miR-107/HK2 axis[J]. J Army Med Univ, 2024, 46(15): 1729-1739.

[52] Zhu LS, Wang YL, Li R, et al. circ_BICD2 acts as a *CeRNA* to promote tumor progression and Warburg effect in oral squamous cell carcinoma by sponging miR-107 to enhance HK2[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(7): 3489-3500.

[53] Liapopoulos D, Sarantis P, Biniari T, et al. MicroRNA landscape in hepatocellular carcinoma: metabolic re-wiring, predictive and diagnostic biomarkers, and emerging therapeutic targets[J]. Biomedicines, 2025, 13(9): 2243.

[54] Nandi S, Mondal A, Sarkar I, et al. The hypoxia-induced chromatin reader ZMYND8 drives HIF-dependent metabolic rewiring in breast cancer[J]. J Biol Chem, 2025, 301(10): 110680.

[55] Pi JJ, Liu J, Chang H, et al. Therapeutic efficacy of ECs Foxp1 targeting Hif1α-Hk2 glycolysis signal to restrict angiogenesis[J]. Redox Biol, 2024, 75: 103281.

[56] Chen LJ, Lin XY, Lei YM, et al. Aerobic glycolysis enhances HBx-initiated hepatocellular carcinogenesis *via* NF-κBp65/HK2 signalling[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 329.

[57] Zhang Y, Li Q, Huang Z, et al. Targeting glucose metabolism enzymes in cancer treatment: current and emerging strategies[J]. Cancers, 2022, 14(19): 4568.

[58] 蔡钰峰, 刘 婷, 李 峰, 等. 人参皂苷20(S)-Rg3通过调节DNMT3A/miR-603/HK2信号通路抑制卵巢癌细胞Warburg效应[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(16): 3949-3955.

Cai YF, Liu T, Li F, et al. Ginsenoside 20(S)-Rg3 inhibits Warburg effect of ovarian cancer cells by regulating DNMT3A/miR-603/HK2 signaling pathway[J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(16): 3949-3955.

[59] Pan LL, Zhang TT, Sun HY, et al. Ginsenoside Rg3 (shenyi capsule) combined with chemotherapy for digestive system cancer in China: a meta-analysis and systematic review[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 2417418.

[60] Ghafouri-Fard S, Bahroudi Z, Shoorei H, et al. Disease-associated regulation of gene expression by resveratrol: Special focus on the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 298.

[61] Gao ML, Deng C, Dang F. Synergistic antitumor effect of resveratrol and sorafenib on hepatocellular carcinoma through PKA/AMPK/eEF2K pathway[J]. Food Nutr Res, 2021, 65. DOI:10.29219/fnr.v65.3602.

[62] 王 哲, 韩前河, 程传宇. 白藜芦醇对前列腺癌细胞糖酵解作用及其关键酶的影响[J]. 光明中医, 2023, 38(1): 67-69.

Wang Z, Han QH, Cheng CY. Effects of resveratrol on glycolysis and its key enzymes in prostate cancer cells[J]. Guangming J Chin Med, 2023, 38(1): 67-69.

[63] 高庆东, 段旭昉, 李 妍, 等. 白藜芦醇抗乳腺癌的研究进展[J]. 中国药房, 2024, 35(11): 1408-1412.

Gao QD, Duan XF, Li Y, et al. Research on the role of resveratrol against breast cancer[J]. China Pharm, 2024, 35(11): 1408-1412.

[64] Wang Y, Fan YM, Zhou YZ, et al. Oroxylin A, a broad-spectrum anticancer agent, relieves monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by inhibiting the Warburg effect in rats[J]. Mol Med Rep, 2024, 30(5). DOI:10.3892/mmr.2024.13319.

[65] Wei L, Zhou Y, Dai Q, et al. Oroxylin A induces dissociation of hexokinase II from the mitochondria and inhibits glycolysis by SIRT3-mediated deacetylation of cyclophilin D in breast carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2013, 4(4): e601.

[66] Xu D, Jin JZ, Yu H, et al. Chrysin inhibited tumor glycolysis and induced apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting hexokinase-2[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 44.

[67] Singh A, Kumar R, Srivastava A. 2-Deoxy-D-glucose as an emerging chemotherapeutic agent in cancer management[M]//2-Deoxy-D-glucose: chemistry and biology. Bentham Science Publishers, 2024: 183-202.

[68] Poorani A S A, Ismail M I M, Santhoshkumar P, et al. 2-Deoxy-D-glucose: a glycolysis inhibitor in the treatment of cancer[M]//2-Deoxy-D-glucose: chemistry and biology. Bentham Science Publishers, 2024: 203-231.

[69] Chen ML, Liu YD, Li Y, et al. Tumor-targeted nano-assemblies for energy-blocking cocktail therapy in cancer[J]. Acta Biomater, 2024, 184: 368-382.

[70] 李 楠, 路晨阳, 祝阿妮, 等. 糖酵解在非小细胞肺癌吉非替尼耐药中的作用研究[J]. 中国癌症防治杂志, 2024, 16(1): 50-55.

Li N, Lu CY, Zhu AN, et al. Effects of glycolysis in Gefitinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. Chin J Oncol Prev Treat, 2024, 16(1): 50-55.

[71] 肖慧杰, 李 博, 申 震, 等. 2-脱氧葡萄糖对直肠癌细胞葡萄糖代谢的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(3): 626-627.

Xiao HJ, Li B, Shen Z, et al. Effect of 2- deoxyglucose on glucose metabolism in rectal cancer cells[J]. Chin J Gerontol, 2013, 33(3): 626-627.

[72] Stein M, Lin HX, Jeyamohan C, et al. Targeting tumor metabolism with 2-deoxyglucose in patients with castrate-resistant prostate cancer and advanced malignancies[J]. Prostate, 2010, 70(13): 1388-1394.

[73] Lin H, Zeng J, Xie R, et al. Discovery of a novel 2, 6-disubsti-

tuted glucosamine series of potent and selective hexokinase 2 inhibitors [J]. ACS Med Chem Lett, 2015, 7(3): 217-222.

[74] Yang Y, Liu QY, Wang M, et al. Genetically programmable cell membrane-camouflaged nanoparticles for targeted combination therapy of colorectal cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 158.

[75] Zhong JT, Lu SY, Jia XL, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in apoptosis induced by HK2 inhibitor and its potential as a new drug combination strategy[J]. Cell Stress Chaperones, 2022, 27(3): 273-283.

[76] National Cancer Institute(NCI). KAT-101 (3-bromopyruvate derivative, code CL1913079) [DB/OL]. NCI Enterprise Vocabulary Services (EVS) Explore Database, [2026-03-24]. https://evsexplore.semantics.cancer.gov/evsexplore/concept/ncim/CL1913079

[77] Primocure Pharma. A study of KAT-101 in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (NCT05603572)[EB/OL].ClinicalTrials.gov,2022[2026-03-24].https://clinicaltrials.gov/study/NCT05603572

[78] Wang L, Kong LT, Zhang DQ, et al. Inhibiting glycolysis and disrupting the mitochondrial HK2-VDAC1 protein-protein interaction using a bifunctional lonidamine-conjugated metal probe for combating triple-negative breast cancer[J]. J Am Chem Soc, 2025, 147(17): 14824-14836.

[79] Xiong TY, Li XQ, Xiong Y, et al. Biomimetic nanomedicine aligns oxygen-sparing metabolism with light-triggered therapy for enhanced antitumor efficacy[J]. Adv Healthc Mater, 2026, 15(12): e05196.

[80] 赵宣平. 纳米酶协同氯尼达明靶向线粒体调控卵巢癌增殖效应及机理[D]. 郑州:河南工业大学, 2024.

Zhao XP. Effect and mechanism of nano-enzyme combined with lonidamine targeting mitochondria to regulate ovarian cancer proliferation[D]. Zhengzhou: Henan University of Technology, 2024.

[81] Zhou MJ, Yuan MJ, Jin YL, et al. Vitamin B2-based ferroptosis promoter for sono-enhanced nanocatalytic therapy of triple-negative breast cancer[J]. Adv Funct Mater, 2023, 33(52): 2303899.

[82] Meng XY, Lu ZX, Lv QY, et al. Tumor metabolism destruction *via* metformin-based glycolysis inhibition and glucose oxidase-mediated glucose deprivation for enhanced cancer therapy[J]. Acta Biomater, 2022, 145: 222-234.

[83] 卓俊睿, 毛朝坤, 代 鑫. α-(+)-硫辛酸-二甲双胍纳米粒子抗肿瘤作用研究[J]. 遵义医科大学学报, 2025, 48(5): 443-454.

Zhuo JR, Mao C/Z)K, Dai X. Study on the anti-tumor effect of α-(+)-lipoic acid-metformin nanoparticles[J]. J Zunyi Med Univ, 2025, 48(5): 443-454.

[84] Uludağ D, Bay S, Sucu BO, et al. Potential of novel methyl jasmonate analogs as anticancer agents to metabolically target HK-2 activity in glioblastoma cells[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 828400.

[85] Goel Y, Yadav S, Pandey SK, et al. Methyl jasmonate cytotoxicity and chemosensitization of T cell lymphoma *in vitro* is facilitated by HK 2, HIF-1α, and Hsp70: implication of altered regulation of cell survival, pH homeostasis, mitochondrial functions[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 628329.

[86] Juszczak K, Szczepankiewicz W, Walczak K. Synthesis and primary activity assay of novel benitrobenrazide and benserazide derivatives[J]. Molecules, 2024, 29(3): 629.

[87] Zheng MZ, Wu CR, Yang KY, et al. Novel selective hexokinase 2 inhibitor Benitrobenrazide blocks cancer cells growth by targeting glycolysis[J]. Pharmacol Res, 2021, 164: 105367.

[88] Mansour MA, Ibrahim WM, Shalaan ES, et al. Combination of arsenic trioxide and cisplatin synergistically inhibits both hexokinase activity and viability of Ehrlich ascites carcinoma cells[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2019, 33(8): e22350.

[89] 任 涛, 王建俊, 杨 剑, 等. 砷制剂对禽白血病肿瘤细胞Warburg效应及Hedgehog信号通路的影响[J]. 南方农业学报, 2023, 54(11): 3349-3358.

Ren T, Wang JJ, Yang J, et al. Effects of arsenic preparations on the Warburg effect and Hedgehog signaling pathway in avian leukemia tumor cells[J]. J South Agric, 2023, 54(11): 3349-3358.

[90] 彭晓敏, 黄礼彬. 三氧化二砷在儿童实体肿瘤临床应用中国专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2025, 40(4): 271-283.

Pediatric Oncology Committee of Chinese Anti-Cancer Association, Pediatric Oncology Committee of Guangdong Anti-Cancer Association, Editorial Board of Chinese Journal of Practical Pediatrics. Chinese expert consensus on the clinical application of arsenic trioxide in pediatric solid tumors[J]. Chin J Pract Pediatr, 2025, 40(4): 271-283.

[91] Yan M, Wang H, Wei R, et al. Arsenic trioxide: applications, mechanisms of action, toxicity and rescue strategies to date[J]. Arch Pharm Res, 2024, 47(3): 249-271.

[92] Motawi TMK, Sadik NAH, Fahim SA, et al. Combination of imatinib and clotrimazole enhances cell growth inhibition in T47D breast cancer cells[J]. Chem Biol Interact, 2015, 233: 147-156.

[93] Kadavakollu S, Stailey C, Kunapareddy CS, et al. Clotrimazole as a cancer drug: a short review[J]. Med Chem, 2014, 4(11): 722-724.

[94] Song Y, Zhang H, Geng J, et al. Clotrimazole inhibits growth of multiple myeloma cells *in vitro via* G0/G1 arrest and mitochondrial apoptosis[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 15406.

[95] Mendes I, Marques L, Ribeiro E, et al. Repurposing clotrimazole for pancreatic ductal adenocarcinoma: comparative *in vitro* evaluation and in silico ADMET context[J]. Physchem, 2026, 6(1): 17.

[96] Pereira M, Vale N. Synergistic solutions: exploring clotrimazole's potential in prostate and bladder cancer cell lines[J]. Drugs Drug Candidates, 2024, 3(3): 455-470.

[97] Knopf P, Stowbur D, Hoffmann SHL, et al. Acidosis-mediated increase in IFN-γ-induced PD-L1 expression on cancer cells as an immune escape mechanism in solid tumors[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 207.

[98] Ying W, Zheng CH, Gong CL, et al. Nanorobots hold PD-L1 and break membrane of colorectal cancer cells for immunotherapy[J]. Nat Nanotechnol, 2026, 21(1): 156-167.

(收稿:2026-03-12;修回:2026-03-30;录用:2026-04-01)

(责任编辑:李青颖)

本文引用格式:

李鹏飞, 刘红宁, 黄丽萍. 己糖激酶2在肿瘤进展中的作用机制及靶向治疗研究进展[J]. 重庆医科大学学报, XXXX, XX(XX): 1-11.