doi:10.11659/jjssx.05E022088

·临床研究·

非小细胞肺癌组织 HK2、PKM2 蛋白表达与术后复发的临床关系分析

朱 杰,周 攀,舒 圣,吴中权 (武汉科技大学附属汉阳医院胸外科,湖北 武汉 430050)

[摘 要] **目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)组织已糖激酶 2(HK2)、丙酮酸激酶 M2 型(PKM2)蛋白表达情况及其与术后复发的临床关系。**方法** 回顾性分析在本院行手术治疗的 165 例 NSCLC 患者的临床资料。采用免疫组化法检测 NSCLC 组织与癌旁组织标本 HK2、PKM2 蛋白表达情况。术后均随访 24 个月,比较 NSCLC 组织 HK2、PKM2 蛋白阳性表达患者与阴性表达患者术后复发情况,并采用 *Cox* 回归模型分析法分析 NSCLC 组织中 HK2、PKM2 蛋白表达与 NSCLC 患者术后复发的关系。**结果** NSCLC 组织中 HK2、PKM2 蛋白阳性表达率均高于癌旁组织($P<0.05$)。术后随访 24 个月,患者复发率为 41.21%(68/165);NSCLC 组织 HK2、PKM2 蛋白阳性表达患者术后复发率高于阴性表达患者($P<0.05$)。*Cox* 回归模型分析显示,中/低分化、临床分期Ⅲ期、淋巴结转移、术后化疗周期≤4 个周期、NSCLC 组织中 HK2 及 PKM2 蛋白阳性表达均是 NSCLC 患者术后复发的独立危险因素(HR = 3.615、4.909、6.443、4.166、3.904、3.773,$P<0.05$)。**结论** HK2、PKM2 蛋白在 NSCLC 组织中均呈阳性表达,且与患者术后短期复发有一定的相关性,其阳性表达可能会增加 NSCLC 患者术后复发的风险。

[关键词] 非小细胞肺癌;己糖激酶 2;丙酮酸激酶 M2 型;术后复发

[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-05-20

Expression of HK2 and PKM2 proteins in non-small cell lung cancer tissues and their clinical relationships with postoperative recurrence

ZHU Jie, ZHOU Pan, SHU Sheng, WU Zhong-quan (Department of Thoracic Surgery, Hanyang Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430050, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of hexokinase 2 (HK2) and pyruvate kinase M2 (PKM2) proteins in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues and their clinical relationships with postoperative recurrence. **Methods** The clinical data of 165 patients with NSCLC who underwent surgical treatment in our hospital were analyzed retrospectively. The expression of HK2 and PKM2 proteins in the lung cancer tissues and adjacent tissues were detected by immunohistochemical method. All the patients were followed up for 24 months after operation, and the postoperative recurrence in patients with positive expression of HK2 and PKM2 in NSCLC tissues was compared with those with negative expression. The relationship between the expression of HK2 and PKM2 proteins in NSCLC tissues and postoperative recurrence of NSCLC patients were analyzed by the *Cox* regression model. **Results** The positive expression rates of HK2 and PKM2 proteins in NSCLC tissues were higher than those in adjacent tissues ($P<0.05$). During the 24 months of follow-up, the recurrence rate was 41.21% (68/165); and the postoperative recurrence rate of patients with positive expression of HK2 and PKM2 proteins in NSCLC tissues was higher than that of patients with negative expression of HK2 and PKM2 protein in NSCLC tissues ($P<0.05$). *Cox* regression model analysis showed that moderate/low differentiation, clinical stage Ⅲ, lymph node metastasis, postoperative chemotherapy cycle ≤ 4 cycles, positive expression of HK2 and PKM2 protein in NSCLC tissues were the independent risk factors for postoperative recurrence of NSCLC patients (HR = 3.615, 4.909, 6.443, 4.166, 3.904, 3.773, $P<0.05$). **Conclusion** Both HK2 and PKM2 proteins are positively expressed in NSCLC tissues, which have a certain correlation with patients' short-term postoperative recurrence, and the positive expression of them may increase the risk of postoperative recurrence of NSCLC patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; hexokinase 2; pyruvate kinase M2; postoperative recurrence

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是临床上最为常见的一种肺癌类型,占所有肺癌的 80% 以上[1]。手术切除仍是当今治疗 NSCLC 的主要有效手段,可明显控制癌症进展,延长患者生存期,但存在术后复发转移的情况,复发率可达 30% 以上,严重影响患者长期预后[2]。相关研究指出,早期 NSCLC 患者术后 5 年生存率为 40% ~50%,而其中约有 30% 的患者因术后癌症复发而死亡[3]。因此,积极

[基金项目] 湖北省卫生和计划生育委员会资助项目(WJ2018H0123)

[通信作者] 吴中权,E-mail:wzqlpwkf@163.com

探寻影响 NSCLC 患者术后复发的相关因素对指导临床制定针对性预防对策、减少术后复发、提高患者生存率具有重要意义。己糖激酶 2(hexokinase 2,HK2)属于有氧糖酵解过程中的一个限速酶和关键酶,可为癌细胞生长提供能量,促进肿瘤进展,在多种肿瘤组织中呈高表达[4]。相关研究显示,HK2 在 NSCLC 组织中高表达,这可能是患者预后不良的影响因素[5]。丙酮酸激酶 M2 型(pyruvate kinase M2,PKM2)亦在糖酵解过程中起着重要作用,其高表达可促进糖酵解,帮助癌细胞获得大量能量,加速肿瘤生长与肿瘤血管生成[6]。有研究指出,对放疗敏感及对放疗不敏感的 NSCLC 患者的肿瘤组织 PKM2 蛋白高表达率分别为 21.62%、58.06%,且 PKM2 表达量与 NSCLC 患者对放疗的敏感性呈负相关[7]。上述报道表明,HK2、PKM2 蛋白均与 NSCLC 患者临床治疗效果存在一定的相关性,但其是否可用于评估 NSCLC 患者术后复发尚需进一步探索。鉴于此,本研究就 NSCLC 组织中 HK2、PKM2 蛋白表达与 NSCLC 患者术后复发的关系展开分析,以期为临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2016 年 1 月至 2019 年 10 月在本院行手术切除治疗的 165 例 NSCLC 患者的临床资料,其中男 116 例,女 49 例;年龄 44~78 岁,平均(54.92±10.36)岁;鳞癌 68 例,腺癌 89 例,大细胞癌 8 例;高分化 43 例,中分化 92 例,低分化 30 例;最大肿瘤直径 0.91~8.63 cm,平均(4.82±0.95)cm;Ⅰ期 35 例,Ⅱ期97 例,Ⅲ期 33 例;淋巴结转移 86 例;术后化疗≤4 个周期 112 例,术后化疗>4 个周期 53 例;吸烟史 63 例。本研究已通过武汉科技大学附属汉阳医院伦理委员会审批(202112-003)。

纳入标准:符合原发性 NSCLC 诊断标准[8],且经病理学检查证实为 NSCLC;初治,行手术切除联合淋巴结清扫术;术中留取 NSCLC 组织与癌旁组织;临床资料及随访记录完整。

排除标准:术前已有远处转移;术前已接受过放化疗;术前有靶向药物治疗史;患有心、肝、肾严重疾病;患有血液系统疾病;患有脑血管疾病;伴其他部位癌症;术后 3 个月内死亡。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂 HK2 鼠抗人单克隆抗体(武汉博士德生物公司)、PKM2 鼠抗人多克隆抗体(美国 Abnova 公司)、小鼠二抗(北京博奥森公司)、0.1 mol/L PBS(上海邦景实业公司)、辣根酶标记链霉卵白素液(北京中杉金桥公司)、DAB 显色剂(北京中杉金桥公司)。

1.2.2 免疫组织化学法检测 HK2、PKM2 蛋白表达情况检测 将术中留取的 NSCLC 组织与癌旁组织(距离病灶 2 cm)标本用 10% 甲醛固定,然后冲洗、乙醇脱水、二甲苯透明、浸蜡、石蜡包埋;将石蜡组织块连续切片(厚 3~4 μm),附于载玻片上,于 60 ℃恒温烘烤 2 h。将石蜡切片室温放置 20 min,然后于 60 ℃恒温箱中烤 3 h,将石蜡切片取出,以二甲苯常规脱蜡、以不同浓度乙醇水化,用自来水、0.1 mol/L PBS 冲洗,于室温下放入 1% 甲醇双氧水中浸泡 10 min,用蒸馏水漂洗 1 次,用 0.1 mol/L PBS 冲洗 3 次,再滴加抗原修复液,于室温下修复 10 min,以 0.1 mol/L PBS 冲洗3 次,在切片上加入山羊血清封闭液,分别滴加一抗(HK2、PKM2 蛋白抗体,比例为 1∶50),阴性对照则以 PBS 代替一抗,在 4 ℃冰箱中过夜,0.1 mol/L PBS 冲洗 3 次,加入生物素化二抗,在 37 ℃下孵育 20 min,0.1 mol/L PBS 冲洗 3 次;之后加入辣根酶标记链霉卵白素液,37 ℃ 20 min,0.1 mol/L PBS 冲洗 3 次;加 DAB 显色 6 min,用苏木素复染 1 min,最后充分水洗、脱水、透明、封片。在显微镜下读片并判断结果,在高倍镜(×400)下每张切片随机选 5 个视野,各视野均计数 100 个细胞。

1.2.3 术后复发判断与分组 术后随访 24 个月(随访截止时间为 2021 年 11 月),患者定期至医院复诊(每个月复查 1 次),行血清肿瘤标志物检查、影像学检查(腹部彩超、胸部 CT、头颅 CT 或 MRI、全身骨扫描)等。根据上述检查结果及查体(淋巴结肿大),若怀疑患者出现肿瘤复发或转移,则进行针刺细胞学检查,结果阳性且提示与原发 NSCLC 相关,则记为复发,结果阴性则进一步强化 CT 并完善相关检查,提示转移灶记为肿瘤复发[9];对于影像学检查、细胞学检查阴性者,继续随访;复发包括局部复发(手术切除区域、肺门、纵隔淋巴结)与转移性复发(胸腔外肿瘤病变)。将出现复发患者归为复发组,反之归为未复发组。

1.2.4 患者临床资料收集与整理 收集并整理患者临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、组织类型、肿瘤分化程度、最大肿瘤直径、临床分期、淋巴结转移、术后化疗周期、癌组织 HK2 以及 PKM2 蛋白表达情况。

1.3 观察指标

比较 NSCLC 组织与癌旁组织 HK2、PKM2 蛋白表达情况,其中 HK2 以细胞质内出现黄色、棕色或棕黄色颗粒记为阳性,PKM2 以细胞核或细胞质内出现黄色或棕色颗粒记为阳性,根据阳性细胞数,将阳性细胞占比<10%、10%~25%、26%~50%、51%~75%、>75%分别计 0、1、2、3、4 分;根据染色强度,将无着色、黄色、棕黄色、棕褐色分别计 0、1、2、3 分;若阳性细胞占比计分与染色强度计分的乘积为 0 分,则记作阴性,若≥1 分,则记作该蛋白阳性表达[10]。比较患者术后复发情况及 NSCLC 组织 HK2、PKM2 蛋白阳性表达患者与阴性表达患者术后复发情况,并分析 NSCLC 组织 HK2、PKM2 蛋白表达与 NSCLC 患者术后复发的关系。

1.4 统计学方法

数据使用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,若任一理论频数<5 且≥1 则采取连续校正 χ^2 检验。采用 *Kaplan-Meier* 生存曲线分析蛋白表达阳性与阴性患者术后复发情况,蛋白表达与术后复发的关系分析采用 *Cox* 回归模型分析法,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

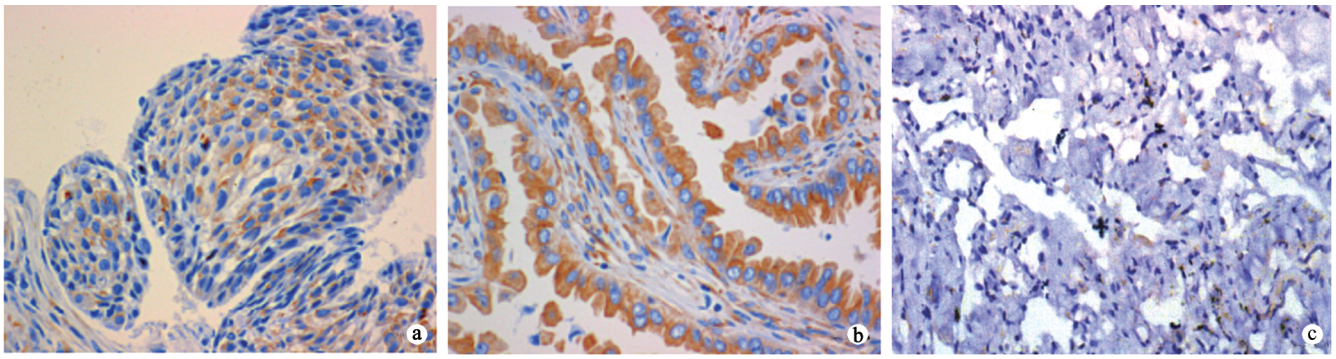
2 结果

2.1 NSCLC 组织与癌旁组织 HK2、PKM2 蛋白表达比较

NSCLC 组织中 HK2、PKM2 蛋白阳性表达率均高于癌旁组织($P<0.05$),见表 1、图 1~2。

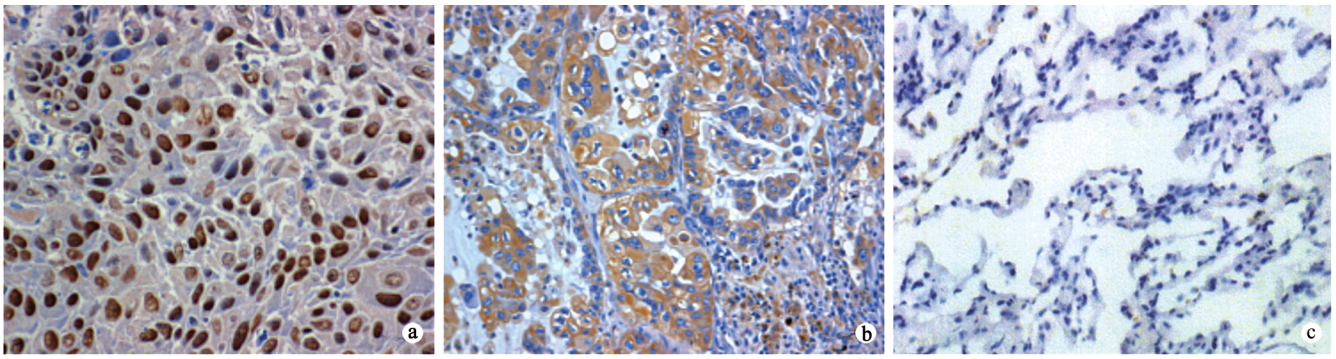
表 1 各组织 HK2、PKM2 蛋白阳性表达比较[$n=165$,例(%)]

组织	HK2 阳性	PKM2 阳性
NSCLC 组织	126(76.36)	124(75.15)
癌旁组织	45(27.27)	49(29.70)
χ^2	79.633	68.342
P	0.000	0.000



a:肺鳞癌组织 HK2 蛋白阳性表达;b:肺腺癌组织 HK2 蛋白阳性表达;c:癌旁组织 HK2 蛋白阴性表达

图 1 NSCLC 组织与癌旁组织 HK2 蛋白的表达(×400)



a:肺鳞癌组织 PKM2 蛋白阳性表达;b:肺腺癌组织 PKM2 蛋白阳性表达;c:癌旁组织 PKM2 蛋白阴性表达

图 2 NSCLC 组织与癌旁组织 PKM2 蛋白的表达(×400)

2.2 术后复发情况及 NSCLC 组织 HK2、PKM2 蛋白不同表达患者复发情况比较

术后随访 24 个月,复发 68 例,复发率为 41.21%;NSCLC 组织 HK2、PKM2 蛋白阳性表达患者术后复发率高于阴性表达患者($\chi^2=11.438$、11.462,$P<0.05$),见图 3~4。

2.3 NSCLC 组织 HK2、PKM2 蛋白表达与 NSCLC 患者术后复发的关系

经单因素及多因素 *Cox* 回归模型分析显示,中/低分化、临床分期Ⅲ期、淋巴结转移、术后化疗周期≤4 个周期、NSCLC 组织中 HK2 及 PKM2 蛋白阳性表达均是 NSCLC 患者术后复发的独立危险因素($P<0.05$),见表 2~3。

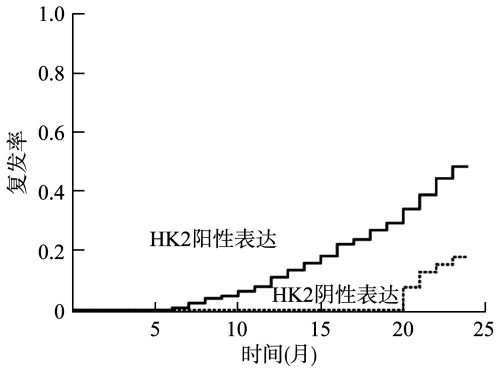


图3 NSCLC 组织 HK2 蛋白阳性表达与阴性表达患者术后复发情况

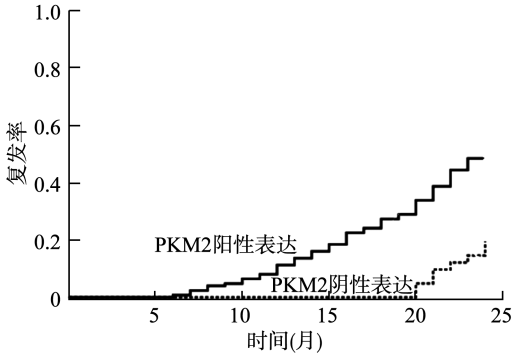


图4 NSCLC 组织 PKM2 蛋白阳性表达与阴性表达患者术后复发情况

表2 NSCLC 患者术后复发的单因素分析[例(%)]

相关因素		复发组(n=68)	未复发组(n=97)	χ^2	P	HR	95% CI	P
性别	男	51(75.00)	65(67.01)	1.222	0.269	1.216	0.886~1.668	0.251
	女	17(25.00)	32(32.99)					
年龄	≥60 岁	38(55.88)	42(43.30)	2.534	0.111	1.537	0.912~2.590	0.123
	<60 岁	30(44.12)	55(56.70)					
吸烟史	有	31(45.59)	32(32.99)	2.688	0.101	1.582	0.938~2.667	0.116
	无	37(54.41)	65(67.01)					
组织类型	大细胞癌	3(4.41)	5(5.15)	0.262	0.877	0.971	0.630~1.496	0.347
	腺癌	21(30.88)	33(34.02)	0.179	0.672			
	鳞癌	44(64.71)	59(60.82)	0.257	0.612			
肿瘤分化程度	中/低分化	59(86.76)	63(64.95)	9.874	0.002	3.646	2.349~5.659	0.005
	高分化	9(13.24)	34(35.05)					
最大肿瘤直径	>3cm	42(61.76)	44(45.36)	4.311	0.038	1.884	1.295~2.741	0.043
	≤3cm	26(38.24)	53(54.64)					
临床分期	Ⅲ期	24(35.29)	9(9.28)	16.910	0.000	4.952	3.380~7.255	0.000
	Ⅰ~Ⅱ期	44(64.71)	88(90.72)					
淋巴结转移	有	51(75.00)	35(36.08)	24.262	0.000	6.497	4.453~9.479	0.000
	无	17(25.00)	62(63.92)					
术后化疗周期	≤4 个周期	57(83.82)	55(56.70)	13.487	0.000	4.218	2.909~6.116	0.000
	>4 个周期	11(16.18)	42(43.30)					
NSCLC 组织 HK2 蛋白	阳性	61(89.71)	65(67.01)	11.408	0.001	3.956	2.723~5.748	0.002
	阴性	7(10.29)	32(32.99)					
NSCLC 组织 PKM2 蛋白	阳性	60(88.24)	64(65.98)	10.604	0.001	3.829	2.588~5.501	0.003
	阴性	8(11.76)	33(34.02)					

表3 NSCLC 患者术后复发的多因素 *Cox* 回归分析

危险因素	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	HR	95% CI
肿瘤分化程度(中/低分化 *vs.* 高分化)	1.285	0.445	8.338	0.007	3.615	2.360~5.538
最大肿瘤直径(>3 cm *vs.* ≤3 cm)	0.559	0.321	3.033	0.063	1.749	0.975~3.136
临床分期(Ⅲ期 *vs.* Ⅰ~Ⅱ期)	1.591	0.428	13.818	0.000	4.909	3.578~6.735
淋巴结转移(有 *vs.* 无)	1.863	0.449	17.216	0.000	6.443	4.576~9.072
术后化疗周期(≤4 个周期 *vs.* >4 个周期)	1.427	0.435	10.761	0.000	4.166	3.039~5.712
NSCLC 组织 HK2 蛋白(阳性 *vs.* 阴性)	1.362	0.458	8.843	0.003	3.904	2.881~5.290
NSCLC 组织 PKM2 蛋白(阳性 *vs.* 阴性)	1.328	0.452	8.632	0.005	3.773	2.764~5.150

3 讨论

NSCLC 主要包括鳞癌、腺癌与大细胞癌,其病因复杂,多认为与吸烟、职业、大气污染、遗传等因素有关[11]。现阶段,手术切除是挽救此类患者生命的重要疗法,但术后复发是临床常见且不可避免的问题,可明显增加患者死亡风险[12]。本研究中,NSCLC 患者术后 24 个月的复发率为 41.21%,稍低于李彦明等[13]报道的 45.83%,但均提示 NSCLC 术后存在较高的复发风险。因此,分析 NSCLC 术后复发的危险因素对指导临床制定术后综合治疗策略具有重要意义。

本研究结果显示,NSCLC 组织中 HK2、PKM2 蛋白

阳性表达率均较癌旁组织显著增高,提示 HK2、PKM2 蛋白在 NSCLC 组织中高表达。有氧糖酵解在肿瘤的发病进程中发挥关键作用,可为维持肿瘤细胞增殖创造适宜的微环境并满足其能量需求[14]。HK2 同线粒体的结合在有氧糖酵解途径起关键作用,HK2 在正常机体组织中低表达,而当其过表达则可促进糖酵解,为细胞增殖补充能量,从而刺激肿瘤发生[15]。有研究指出,肝癌组织中 HK2 的表达量相较于癌旁组织显著升高[16];HK2 可通过影响 PI3K/Akt 信号转导通路、Wnt/β-catenin 信号转导通路及细胞周期的转换而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭与迁移[17];另有研究报道,HK2 介导的糖酵解可增加间变性淋巴瘤激酶阳性的 NSCLC 患者对克唑替尼的耐受性,而抑制 HK2 可增加患者对该药物的敏感性,表明 HK2 蛋白与 NSCLC 的进展及治疗具有相关性[18]。以上研究结果表明,HK2 与肿瘤的发生发展关系密切,且会影响 NSCLC 患者化疗效果,有可能成为抑制 NSCLC 细胞增殖与肿瘤演进的干预靶点,调节 HK2 表达可能对治疗 NSCLC 具有积极作用。PKM2 亦参与了糖酵解过程,可增加癌细胞核酸生成,并能将烯醇式丙酮酸变成丙酮酸,同时可将二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)转成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP),在糖酵解与糖代谢中作用重大[19]。有研究指出,PKM2 可通过调节胰岛素样生长因子-1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor,IGF-1R)的表达水平及 IGF-1R 前体的稳定性而促进细胞生长与存活,尤其在缺氧条件下,其促进细胞增殖的作用更为明显[20];Biyik-Sit 等[21]的研究显示,PKM2 参与了表皮生长因子受体突变型 NSCLC 细胞中磷酸丝氨酸转氨酶 1 介导的癌细胞迁移;张轶等[22]的研究指出,PKM2 蛋白在肺腺癌组织中的表达显著高于正常肺组织,本研究结果与之相似。上述研究表明 PKM2 参与了肿瘤进展,且可影响 NSCLC 细胞的增殖、转移,有望成为临床治疗与预后评估的观察指标。

本研究结果还显示,NSCLC 组织 HK2、PKM2 蛋白阳性表达患者术后复发率高于阴性表达患者,且 *Cox* 回归模型分析显示,NSCLC 组织中 HK2、PKM2 蛋白阳性表达均是 NSCLC 患者术后复发的独立危险因素,提示 NSCLC 组织 HK2、PKM2 蛋白表达与 NSCLC 术后复发关系密切。HK2、PKM2 蛋白表达增加可增强细胞糖酵解,促使肿瘤微环境酸化,在肿瘤恶性进展及转移中作用明显。HK2 通过与线粒体外膜上的电压依赖阴离子通道相结合,有效利用 ATP,并向线粒体提供 ADP 而促进三羧酸循环,对肿瘤细胞具有保护作用。有研究显示,抑制 HK2 可起到诱导癌细胞凋亡、提高癌细胞对化疗药物敏感性的作用[23];另有相关研究报道,吉西他滨在胰腺癌化疗中产生耐药性可能与 HK2 二聚体增加有关[24]。以上研究均表明,HK2 表达增加可能与癌症患者治疗效果不佳及不良预后相关。另有研究指出,高表达 HK2 的肾透明细胞癌患者的总生存率较低表达患者显著降低,进一步表明了 HK2 蛋白与癌症患者不良预后存在一定的关系[25]。有研究表明,PKM2 可通过调节 cyclinD1、c-myc、Bax、Bak 等的表达而影响肿瘤细胞增殖与凋亡,进而可能会影响肿瘤组织对放化疗的敏感性[26]。研究指出,在缺氧情况下,顺铂耐药 NSCLC 细胞中 PKM2 表达增加,且 PKM2 高表达能够降低 NSCLC 细胞对顺铂的敏感性,可作为 NSCLC 顺铂耐药的治疗靶点[27]。Tryfonidis 等[28]的研究表明,NSCLC 患者 PKM2 水平越低,其总生存期越长。上述研究均提示 PKM2 高表达可能会削弱 NSCLC 患者对放化疗的敏感性,影响治疗效果,导致预后不佳。周志强等[29]的研究显示,术前血清 PKM2 水平与子宫内膜癌患者术后复发相关,且对术后复发具有较好的预测价值,进一步证实了 PKM2 表达与癌症患者术后复发存在一定的联系。此外,本研究显示,中/低分化、临床分期Ⅲ期、淋巴结转移、术后化疗周期≤4 个周期均是 NSCLC 患者术后复发的独立危险因素,这与焦江琴[30]、赵方超等[31]研究结果相一致。分化程度越低、临床分期越晚,则肿瘤恶性程度越高,治疗的难度越大,根治率越低,可能会残留肿瘤细胞,而残留的肿瘤细胞增殖转移则会导致癌症复发;当存在淋巴结转移时,即使进行了淋巴结清扫,仍可能存在微转移癌细胞不能被完全识别的情况,残存的微转移癌细胞则为癌症患者术后复发提供了条件;术后辅助化疗对抑制癌细胞增殖与转移具有较好效果,若术后化疗周期较短,则对残留癌细胞的抑制作用不佳,术后复发的风险增加。

综上,NSCLC 患者癌组织中 HK2、PKM2 蛋白均呈阳性表达,且与患者术后短期复发有一定的相关性,其阳性表达可能会增加 NSCLC 患者术后复发的风险,HK2、PKM2 蛋白表达水平对患者术后复发的评估及预防具有一定的指导意义。

[参考文献]

[1] Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: management of non-small cell lung cancer[J]. Lung, 2020, 198(6): 897 - 907. doi: 10.1007/s00408 - 020 - 00407 - 5.

[2] Sonoda D, Matsuura Y, Kondo Y, et al. Characteristics of surgically resected non-small cell lung cancer patients with post-recurrence cure [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(11): 3280 - 3288. doi: 10.1111/1759 - 7714.13669.

[3] Song MJ, Kim DJ, Paik HC, et al. Impact of idiopathic pulmonary fibro-

sis on recurrence after surgical treatment for stage Ⅰ-Ⅲ non-small cell lung cancer[J]. PLoS One,2020,15(6):e0235126. doi:10.1371/journal.pone.0235126.

[4] Ciscato F,Filadi R,Masgras I,et al. Hexokinase 2 displacement from mitochondria-associated membranes prompts Ca^{2+}-dependent death of cancer cells[J]. EMBO Rep,2020,21(7):e49117. doi:10.15252/embr.201949117.

[5] 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. doi:10.16016/j.1000 - 5404.201912141.

[6] Long L,Chen M,Yuan Y,et al. High expression of PKM2 synergizes with PD-L1 in tumor cells and immune cells to predict worse survival in human lung adenocarcinoma[J]. J Cancer,2020,11(15):4442 - 4452. doi:10.7150/jca.42610.

[7] 王伟星,杨 波,余丽芳,等. 非小细胞 NSCLCPKM2 的表达及与放疗敏感性的关系分析[J]. 河北医药,2017,39(4):504 - 507. doi:10.3969/j.issn.1002 - 7386.2017.04.006.

[8] 王强修,李 钧,朱良明. NSCLC 诊断与治疗[M]. 北京:人民军医出版社,2013:21 - 22.

[9] 邱 培,郑 希,谭小波,等. 非小细胞 NSCLC 患者微创切除术后复发与转移的相关因素分析[J]. 实用癌症杂志,2020,35(4):598 - 602. doi:10.3969/j.issn.1001 - 5930.2020.04.020.

[10] 贺 帅,刘欣媛,马俊兵,等. 乳腺癌中 SIRT5、PKM2 及 HK2 的表达及其意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2020,36(5):520 - 523. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2020.05.004.

[11] Broderick SR. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Thorac Surg Clin,2020,30(2):215 - 220. doi:10.1016/j.thorsurg.2020.01.001.

[12] Ando T,Kage H,Matsumoto Y,et al. Integrin α11 in non-small cell lung cancer is associated with tumor progression and postoperative recurrence[J]. Cancer Sci,2020,111(1):200 - 208. doi:10.1111/cas.14257.

[13] 李彦明,郝雁冰,杨继雷,等. 血清 S-CD105 VEGF MMP9 表达与非小细胞 NSCLC 根治术后再复发的关系[J]. 河北医学,2020,26(8):1281 - 1286. doi:10.3969/j.issn.1006 - 6233.2020.08.012.

[14] Garcia SN,Guedes RC,Marques MM. Unlocking the potential of HK2 in cancer metabolism and therapeutics[J]. Curr Med Chem,2019,26(41):7285 - 7322. doi:10.2174/0929867326666181213092652.

[15] Ciscato F,Ferrone L,Masgras I,et al. Hexokinase 2 in cancer:a prima donna playing multiple characters[J]. Int J Mol Sci,2021,22(9):4716. doi:10.3390/ijms22094716.

[16] 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. doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2019.02.014.

[17] 冯 倩,刘 宪,张 妮,等. HK2 通过 Wnt/β-catenin 信号通路上调 Cyclin D1,MMP7 和 Slug 表达促进宫颈癌细胞增殖和迁移[J]. 肿瘤防治研究,2020,47(9):649 - 654. doi:10.3971/j.issn.1000 - 8578.2020.20.0094.

[18] Lin C,Chen H,Han R,et al. Hexokinases II-mediated glycolysis governs susceptibility to crizotinib in ALK-positive non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer,2021,12(23):3184 - 3193. doi:10.1111/1759 - 7714.14184.

[19] Suzuki A,Puri S,Leland P,et al. Subcellular compartmentalization of PKM2 identifies anti-PKM2 therapy response in vitro and in vivo mouse model of human non-small-cell lung cancer[J]. PLoS One,2019,14(5):e0217131. doi:10.1371/journal.pone.0217131.

[20] Koo H,Byun S,Seo J,et al. PKM2 regulates HSP90-mediated stability of the IGF-1R precursor protein and promotes cancer cell survival during hypoxia[J]. Cancers (Basel),2021,13(15):3850. doi:10.3390/cancers13153850.

[21] Biyik-Sit R,Kruer T,Dougherty S,et al. Nuclear pyruvate kinase M2 (PKM2) contributes to phosphoserine aminotransferase 1 (PSAT1)-mediated cell migration in EGFR-activated lung cancer cells[J]. Cancers (Basel),2021,13(16):3938. doi:10.3390/cancers13163938.

[22] 张 轶,贾 方,王秋月,等. 基于生物信息学分析 PKM2 在肺腺癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤预防与治疗,2020,33(9):760 - 766. doi:10.3969/j.issn.1674 - 0904.2020.09.006.

[23] Samec M,Liskova A,Koklesova L,et al. Flavonoids against the Warburg phenotype-concepts of predictive,preventive and personalised medicine to cut the Gordian knot of cancer cell metabolism[J]. EPMA J,2020,11(3):377 - 398. doi:10.1007/s13167 - 020 - 00217 - y.

[24] Fan K,Fan Z,Cheng H,et al. Hexokinase 2 dimerization and interaction with voltage-dependent anion channel promoted resistance to cell apoptosis induced by gemcitabine in pancreatic cancer[J]. Cancer Med,2019,8(13):5903 - 5915. doi:10.1002/cam4.2463.

[25] 李 伟,朱东生. 基于数据库分析 HK2 基因在肾透明细胞癌中的表达及临床意义[J]. 国际生物医学工程杂志,2019,42(5):398 - 403. doi:10.3760/cma.j.issn.1673 - 4181.2019.05.007.

[26] 魏 兰,苏 敏,黄云秀,等. PKM2 基因沉默对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖及侵袭的影响[J]. 肿瘤,2015,35(9):968 - 972. doi:10.3781/j.issn.1000 - 7431.2015.11.419.

[27] Wang D,Zhao C,Xu F,et al. Cisplatin-resistant NSCLC cells induced by hypoxia transmit resistance to sensitive cells through exosomal PKM2[J]. Theranostics,2021,11(6):2860 - 2875. doi:10.7150/thno.51797.

[28] Tryfonidis K,Papadaki C,Assele S,et al. Association of BRCA1,ERCC1,RAP80,PKM2,RRM1,RRM2,TS,TSP1,and TXR1 mRNA expression levels between primary tumors and infiltrated regional lymph nodes in patients with resectable non-small cell lung cancer[J]. Pharmacogenomics J,2019,19(1):15 - 24. doi:10.1038/s41397 - 018 - 0013 - 9.

[29] 周志强,孙 梅,代爱军. 术前血清糖类抗原 125、血管内皮生长因子及丙酮酸激酶 M2 型表达与子宫内膜癌复发的关系[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(8):968 - 971. doi:10.3969/j.issn.2095 - 8552.2020.08.029.

[30] 焦江琴. NSCLC 患者血清 CCL-20、TK1 水平与根治性手术后复发、转移的关系[J]. 实用癌症杂志,2020,35(10):1635 - 1638. doi:10.3969/j.issn.1001 - 5930.2020.10.019.

[31] 赵方超,王伟健,刘建明. 非小细胞 NSCLC 术后复发转移的风险模型构建及预测能力的验证[J]. 肿瘤防治研究,2020,47(4):273 - 277. doi:10.3971/j.issn.1000 - 8578.2020.19.0796.

(编辑:魏 源)