

丙酮酸脱氢酶激酶在肝细胞癌中的研究进展

江如燕 胡雪峰 吕翼*

(福建师范大学生命科学学院/福建省发育与神经生物学重点实验室, 福州 350117)

摘要 丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinases, PDKs)是丙酮酸脱氢酶复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDC)的调节酶, 包括PDK1、PDK2、PDK3和PDK4四种亚型。PDC是体内催化丙酮酸氧化脱羧形成乙酰辅酶A的关键酶系统, PDKs能通过磷酸化PDC负向调节PDC的活性, 将糖酵解途径与三羧酸循环紧密地联结起来, 确保代谢过程的协调与高效。肿瘤生长与糖代谢紧密相关, PDKs作为关键酶, 在多种肿瘤细胞中表达异常, 影响肿瘤细胞的增殖和侵袭, 但其在肝细胞癌中的作用及机制尚不清楚。该文旨在就PDKs在肝细胞癌中的作用进行简要综述, 以期深入理解其功能和作用机制提供一定的参考。

关键词 丙酮酸脱氢酶激酶; 肝细胞癌; 能量代谢

The Role of Pyruvate Dehydrogenase Kinases in Hepatocellular Carcinoma

JIANG Ruyan, HU Xuefeng, LÜ Yi*

(Fujian Key Laboratory of Developmental and Neurobiology, College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China)

Abstract PDKs (pyruvate dehydrogenase kinases) are the regulatory enzymes of PDC (pyruvate dehydrogenase complex), including PDK1, PDK2, PDK3 and PDK4 subtypes. PDC serves as a crucial enzyme in the body that catalyzes the oxidative decarboxylation of pyruvate to form acetyl-CoA. By phosphorylating PDC, PDKs negatively regulate its activity, thereby tightly linking the glycolytic pathway with the tricarboxylic acid cycle to ensure coordination and efficiency in metabolic processes. Tumor growth is closely related to glucose metabolism, and as key enzymes, PDKs exhibit abnormal expression in various types of tumor cells, affecting their proliferation and invasion. However, the role and underlying mechanisms of PDKs in hepatocellular carcinoma remain unclear. This article aims to briefly review the role of PDKs in hepatocellular carcinoma, providing a reference for a deeper understanding of their functions and mechanisms.

Keywords pyruvate dehydrogenase kinases; hepatocellular carcinoma; energy metabolism

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球广泛流行的恶性肿瘤之一, 它是全球第六大常见癌症类型, 也是导致全球癌症相关死亡的第三大原因^[1]。由于肝脏内无敏感痛觉神经, 因此HCC在早期难以被发现。传统的HCC治疗主要以手术切除和肝移植为主, 但其预后差, 肝移植术后复发率达

15%~20%, 而肝切除术后复发率可达70%^[2]。尽管目前的基因治疗和分子靶向治疗相较于传统疗法展现出了更佳的治疗效果, 然而这些治疗方法在实施过程中常因患者出现的耐药性问题而影响其临床效用和预后效果。因此, 探寻与该病预后和治疗紧密相关的全新分子标记显得尤为重要^[3]。

收稿日期: 2024-10-08

接受日期: 2024-11-21

福建师范大学2023年青年教师培育计划(批准号: SDPY2023022)资助的课题

*通信作者。Tel: 0591-22868201, E-mail: lvyi@fjnu.edu.cn

Received: October 8, 2024

Accepted: November 21, 2024

This work was supported by the Fujian Normal University 2023 Young Teacher Training Program (Grant No.SDPY2023022)

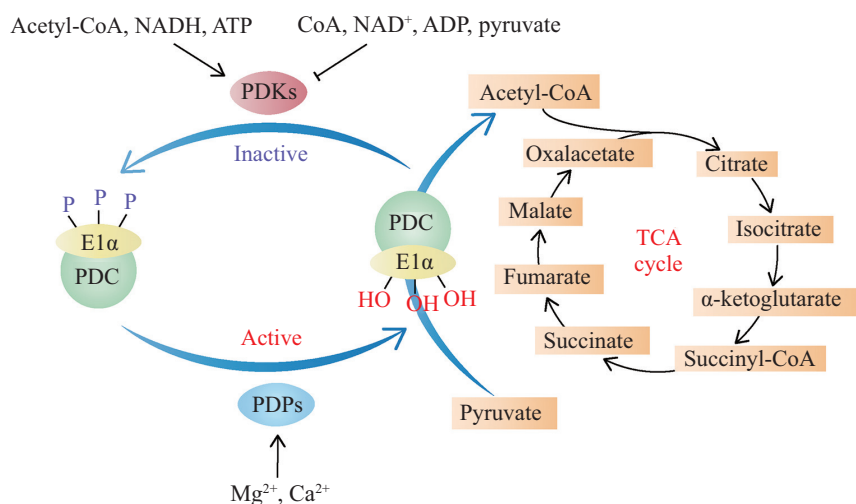
*Corresponding author. Tel: +86-591-22868201, E-mail: lvyi@fjnu.edu.cn

肿瘤的形成和发展与糖代谢之间存在着密切联系,由代谢引起的肿瘤微环境改变在肿瘤的生长和转移过程中发挥着重要作用^[4]。丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinases, PDKs)作为糖代谢的关键酶,与许多类型的肿瘤密切相关,研究发现PDKs在多种癌症(如结肠癌、乳腺癌、胃癌、肾癌、肝细胞癌等)中表达异常^[5-9]。LIU等^[7]发现PDK4可能调节胃癌细胞中的糖酵解水平,其表达与胃癌细胞增殖、迁移和侵袭有关,此外PDK4的缺失会激发上皮间充质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)并促进卵巢癌细胞的迁移和侵袭;在结肠癌患者正常结肠黏膜中, PDK4的表达水平增加,并且发现患者正常结肠中PDK4的5'区4个连续的CpG二核苷酸的甲基化程度降低,在细胞水平的研究显示下调PDK4能降低人结肠癌细胞的迁移、侵袭和抗凋亡能力;临床数据显示乳腺癌中PDK2的表达与淋巴结转移相关,而PDK4的表达则与肿瘤大小和癌症分期相关;ROH等^[10]发现下调PDK2可以逆转头颈部癌细胞系对顺铂的耐药性,此外, HU等^[11]发现PDK2是顺铂耐药肺腺癌中上调最显著的PDK激酶,并且与患者的不良预后相关^[5-6]。综上所述, PDKs被认为可

能是评估患者预后的一个重要指标,因此研究人员提出了将PDKs作为癌症治疗靶点的假设。本文现就近年来PDKs在HCC中的研究发现进行简要综述,以期PDKs与HCC之间关系的进一步研究和深入探讨提供相应的理论依据和参考。

1 丙酮酸脱氢酶激酶的结构与分布

丙酮酸脱氢酶复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDC)是体内催化丙酮酸氧化脱羧形成乙酰辅酶A的关键酶系统。PDC在糖酵解与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)之间起着至关重要的作用^[12]。PDC具有两种调节酶, PDKs和丙酮酸脱氢酶磷酸酶(pyruvate dehydrogenase phosphatases, PDPs), PDKs有四种亚型PDK1~4, PDPs有两种亚型PDP1、PDP2。PDKs通过磷酸化丙酮酸脱氢酶E1 α 亚基来抑制PDC活性,而PDPs则通过去磷酸化激活PDC活性(图1)^[13]。E1 α 亚基的磷酸化发生在三个丝氨酸残基上(位点1, Ser293; 位点2, Ser300; 位点3, Ser232),三个位点中任何一个磷酸化都会使PDC失活^[14-15]。人类PDKs的四种同工酶(PDK1~4)主要存在于线粒体基质中,其序列同源性可达70%,序列



左: PDC的活性主要受E1 α 亚基上三个丝氨酸位点的可逆磷酸化调节。Acetyl-CoA、NADH、ATP激活PDKs,而CoA、NAD⁺、ADP、pyruvate抑制PDKs的活性;PDPs的活性被Mg²⁺、Ca²⁺激活。右: 丙酮酸经过PDC的催化脱羧生成乙酰辅酶A进入三羧酸循环。Pyruvate: 丙酮酸; acetyl-CoA: 乙酰辅酶A; citrate: 柠檬酸; isocitrate: 异柠檬酸; α -ketoglutarate: α -酮戊二酸; succinyl-CoA: 琥珀酰辅酶A; succinate: 琥珀酸; fumarate: 延胡索酸; malate: 苹果酸; oxalacetate: 草酰乙酸。

Left: the activity of PDC is mainly regulated by reversible phosphorylation of the three serine sites on the E1 α subunit. Acetyl-CoA, NADH and ATP activated PDKs, while CoA, NAD⁺, ADP and pyruvate inhibited the activity of PDKs. PDPs activity is activated by Mg²⁺ and Ca²⁺. Right: pyruvate enters the tricarboxylic acid cycle through catalytic decarboxylation of PDC to acetyl-CoA. Pyruvate: pyruvic acid; acetyl-CoA: acetyl coenzyme A; citrate: citric acid; isocitrate: isocitric acid; α -ketoglutarate: α -ketoglutaric acid; succinyl-CoA: succinyl coenzyme A; succinate: succinic acid; fumarate: fumaric acid; malate: malic acid; oxalacetate: oxaloacetic acid.

图1 丙酮酸脱氢酶复合物(PDC)的调节机制

Fig.1 The regulatory mechanism of PDC (pyruvate dehydrogenase complex)

表1 哺乳动物PDKs和PDPs同工酶的特性

Table 1 Characterisation of mammalian PDKs and PDPs isoenzymes

名称 Name	位置(人类) Location (human)	分子质量/kDa Molecular weight /kDa	组织分布 Tissue distribution
PDK1	Chromosome 2	48.4	Heart, pancreatic islets, skeletal muscles
PDK2	Chromosome 17	45.1	Heart, skeletal muscles, liver, kidney, brain
PDK3	Chromosome X	45.9	Testes, kidney, brain
PDK4	Chromosome 7	46.2	Heart, skeletal muscles, liver, kidney, pancreatic islets
PDP1c	Chromosome 8	52.6	Heart, brain, testes
PDP1r	Chromosome 8	95.6	Heart, brain, testes
PDP2	Chromosome 16	52.4	Liver, kidney, heart, brain

差异主要表现在N-端^[16]。大鼠与人类的PDKs在物种间表现出高度保守性,特别是PDK1和PDK2在这两种生物间仅存在两个氨基酸的差异。

PDKs各亚型的分子质量在45~48 kDa,所有的PDKs以二聚体形式存在,包括1个C-端核苷酸结合域和1个N-端调控域(表1)^[13]。PDKs的N-端结构域是由8个 α 螺旋组成的四螺旋束状结构,这也是不同PDK亚型表现序列差异的部分;C-端的结构域相对保守,由4个保守子域构成“ α/β 三明治”结构,每个PDKs结构单体通过C-端尾部和另一个单体的N末端脂酰基结合位点连接形成同型二聚体^[17]。PDKs同工酶的表达具有组织特异性,PDK1主要分布在心脏、胰岛和骨骼肌中;PDK2广泛表达于除脾和肺外的许多组织中;表达PDK3的组织局限于睾丸、肾脏和大脑;PDK4在心脏、骨骼肌、肝脏、肾脏和胰岛中高度表达^[13]。

2 丙酮酸脱氢酶激酶的功能和表达调控

PDKs主要是通过磷酸化丙酮酸脱氢酶E1 α 亚基进而导致PDC失活的。在正常情况下,PDC被PDPs激活,进而催化丙酮酸进行氧化脱羧反应生成乙酰辅酶A,进入三羧酸循环产生大量的ATP,以满足机体的能量需求(图1)^[18]。PDKs的活性受到多方面的调节,如葡萄糖代谢产物中乙酰辅酶A、NADH和ATP能够激活PDKs的活性,而辅酶A、NAD⁺、ADP和丙酮酸会抑制PDKs的活性;营养条件和激素同样也能影响PDKs的表达,胰岛素能够抑制PDKs的表达,而糖皮质激素、甲状腺激素、视黄酸能够激活PDKs的表达,从而调节PDC的活性,控制糖脂代谢;此外,受体如ERRs、PPARs也可影响PDKs的表达^[16]。

PDK1在组织器官的发育过程中发挥着重要的作用。*PDK1*基因突变会影响小鼠的发育,特别是导致出生后体重明显减轻以及多个器官体积减小。通过构建具有PDK1亚等位基因的小鼠,LAWLOR等^[19]确认了PDK1在大脑、心脏、肝脏等组织中活性的下降,进一步说明PDK1在组织器官发育中的重要作用。在四种PDKs中,PDK2抑制PDP对丙酮酸脱氢酶的激活效果最佳,因为PDK2对最重要的调节位点1的磷酸化具有比其他PDKs更高的活性,对丙酮酸盐的抑制比其他PDKs更敏感^[14,20]。迄今为止,PDK3比其他的PDKs同工酶受到的关注少,*PDK3*在许多肿瘤中充当癌基因^[21-22],最近有研究发现,PDK3的过表达促进了胃癌细胞的增殖^[23];PDK3可以促进胶质瘤细胞的克隆形成、迁移和侵袭^[24]。PDK4是细胞能量代谢关键调节因子,是骨骼肌、心脏、肝脏和血管组织等高能量需求组织中的主要同工酶^[25-27]。在糖尿病患者中,PDKs基因(尤其是*PDK4*)在肝脏中的表达水平明显升高;在敲除胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)和胰岛素受体底物2(insulin receptor substrate 2, IRS-2)的糖尿病小鼠模型中,抑制*PDK4*基因的表达能够改善糖尿病小鼠的血糖控制情况,并提升其葡萄糖耐量^[28]。研究发现,PDK4的激酶活性在线粒体相关内质网膜形成的调节中起重要作用,该膜是连接线粒体和内质网的结构纽带,在内质网应激、线粒体功能障碍和钙稳态中充当关键的信号中枢^[29]。存在于骨髓中的造血干细胞在低氧的环境中维持着静止状态,造血干细胞的低代谢状态依赖于PDK2和PDK4的表达,PDK2和PDK4的缺失会导致造血干细胞失去静止状态,相反,稳定表达PDK2或PDK4可恢复缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)缺失细胞的干细胞特性,因此,

PDKs对于干细胞的长期存活非常重要^[30]。

3 丙酮酸脱氢酶激酶在肝细胞癌中的作用

PDKs与HCC之间存在着密切联系, 研究显示PDKs的各亚型在HCC中表现出异常的表达水平, 其中PDK1和PDK2在HCC中的表达上调, 而PDK4的表达则下调^[31-35]。这提示PDKs可能作为HCC的生物标志物, 用于HCC的早期诊断。通过检测血液或组织中PDKs的表达水平, 可有助于识别高风险人群并进行及时干预。许多研究表明, 乙型肝炎病毒X(hepatitis B virus X, HBx)基因编码的HBx蛋白能够促进HCC细胞的增殖、迁移和侵袭, 从而加速HCC的进展^[36]。对HCC患者肝癌组织的检测发现, HBx蛋白羧基端的缺失突变在乙型肝炎病毒相关HCC中非常常见, 其中, 一种天然缺失突变体HBx-128w导致HBx蛋白羧基端129~154氨基酸的缺失, 相比于野生型HBx, HBx-128w更能促进HCC细胞的增殖、迁移和侵袭^[37-38]。研究发现, 在转染HBx-128w的Huh7细胞中, PDK2的表达上调, 这提示HBx蛋白可以通过羧基末端的缺失突变改变其生物学功能, 从而调控PDK2的异常表达, 促进HCC的发展^[32]。QIN等^[33]在HCC组织标本中发现PDK4的表达显著下调, 因此推测PDK4表达缺失可能与HCC进展密切相关, 他们通过慢病毒介导的RNA干扰对PDK4进行敲低, 发现这可显著促进HCC细胞系(BEL-7402和BEL-7404细胞)的体外增殖、迁移和侵袭; 此外, PDK4的沉默显著促进了裸鼠体内肿瘤的生长。PDK4蛋白主要定位于线粒体和过氧化物酶体, 但在BEL-7404细胞中发现PDK4蛋白主要位于细胞质中, 并在细胞核中也有少量存在; 而在BEL-7402细胞中, PDK4蛋白定位于细胞质和细胞核中, 这种PDK4蛋白在不同细胞类型中的定位差异可能与其功能有关^[33]。然而, 由于PDK4在细胞核中的具体功能尚不明确, 仍需进一步研究来阐明PDK4的具体功能及其调控机制。microRNA是一类进化上高度保守的小分子非编码RNA, 长度大约22 nt, microRNA通过与靶基因mRNA相结合从而引发一系列的生物学过程, 如抑制mRNA的翻译或促进mRNA的降解, 从而对基因的表达进行精确的调控。据报道, miR-214作为肿瘤抑制因子或抑癌基因参与多种恶性肿瘤^[39-42]。miR-214在HCC组织中下调, 通过生物信息学预测和荧光素酶报告基因检测, 发现PDK2和植物同源域指蛋白

6(plant homeodomain finger protein 6, PHF6)是肝癌细胞中miR-214的直接靶点, 进一步分析表明在HCC中miR-214与PDK2和PHF6的表达呈负相关; 通过敲低PDK2可以显著抑制HCC细胞系的增殖和迁移, 且下调PDK2能够显著促进细胞凋亡; 除此之外, 下调miR-214可以部分逆转敲低PDK2对细胞增殖和迁移的抑制^[35]。许多研究表明, EMT在肿瘤细胞增殖和迁移中发挥着重要作用, 其主要特征是上皮细胞标记物如E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-Cad)表达下调, 而间充质细胞标记物如 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达上调^[43]。当敲低PDK2时, α -SMA表达水平降低、E-Cad表达水平升高, 这表明肿瘤细胞的增殖和侵袭能力减弱^[35]。这项研究表明, miR-214介导的对HCC细胞增殖和迁移的抑制至少在一定程度上依赖于PDK2的下调, 因此, 靶向PDK2如开发PDK2抑制剂可能是一种有效的治疗策略。小异二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)是一种独特的转录抑制因子, 调节参与肿瘤生长的多种途径, 包括细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭, 被认为是肝细胞癌进展的关键抑制因子^[44-46]。在SHP基因敲除小鼠肿瘤组织中, 发现PDK4的启动子表现出明显的高甲基化状态, 并且表达下调, 另外, PDK4在人肝癌组织中的表达也显著下调, 这表明低水平的PDK4与HCC的进展有关^[34]。使用去甲基化剂或组蛋白去乙酰化酶抑制剂可以诱导HCC细胞系中PDK4 mRNA的表达, 此外, 去甲基化剂还降低了HepG2细胞中PDK4基因启动子的甲基化水平, 这与PDK4 mRNA水平的升高相一致, 进一步表明HCC中PDK4的下调与表观遗传沉默密切相关^[34]。在PDK4敲除小鼠中, 肝脏中的细胞周期调节蛋白如细胞周期蛋白D1、E1、A2, 以及一些相关的细胞周期蛋白依赖性激酶和转录因子E2F1的水平增加; PDK4敲低的HCC细胞在细胞周期中的进展速度也更快, 并且表达高水平的细胞周期蛋白和E2F1; 进一步研究发现PDK4对细胞周期蛋白E1和A2的激活依赖于E2F1, 在E2F1敲除小鼠的肝脏中, 细胞周期蛋白E1和A2的表达水平显著降低; 此外, CHOINIERE等^[34]还对PDK4与E2F1之间的蛋白质-蛋白质相互作用进行了检测, 但未能验证它们的相互作用, 这表明线粒体蛋白PDK4似乎并不作为增强E2F1活性的转录因子, 可能其中还存在其他的参与者^[34]。这些结果表明PDK4是细胞周期的一个重要调节因子, 因此

可以考虑研发靶向PDK4的药物,以干预细胞周期来延缓肿瘤的进展。miR-195是一个被广泛研究的microRNA,它与多种肿瘤密切相关^[47-50]。研究表明,miR-195在肝癌细胞中表达下调^[51]。研究发现,将miR-195转染到人肝癌细胞能够抑制PDK4 mRNA和蛋白质的表达,抑制肝癌细胞增殖和迁移,促进细胞凋亡;通过TargetScan靶向基因预测发现PDK4是miR-195的直接作用靶点,双荧光素酶报告实验显示miR-195能够与PDK4 3'UTR区域靶向结合,说明miR-195作为一种抑癌microRNA,能够靶向调控肝癌细胞的PDK4基因^[51]。这些研究提示PDK4可能是一种潜在的肿瘤抑制因子。PDKs还受其他上游调控因子的调控,如HCC细胞系通过炎症细胞因子抑瘤素M(oncostatin-M, OSM)增强HIF-1的转录和表达,从而诱导HIF-1调节PDK1在HCC细胞系中的表达,表明PDK1在HCC过程中发挥重要作用^[52]。

糖酵解是一种利用葡萄糖作为能量的厌氧细胞质途径。在氧气存在的情况下,丙酮酸通过丙酮酸脱氢酶转化乙酰辅酶A,进入线粒体的三羧酸循环并通过氧化磷酸化产生ATP,或者通过乳酸脱氢酶转化为乳酸,丙酮酸转化为乙酰辅酶A的速率降低以及乳酸产生的增加对肿瘤的生长和存活至关重要。许多癌基因和肿瘤抑制因子都是通过调节糖酵解发挥作用的^[53-54]。与利用线粒体氧化葡萄糖的正常细胞相比,由于细胞快速繁殖需要能量,即使在有氧条件下,肿瘤细胞也会通过糖酵解将葡萄糖分解成乳酸,这就是所谓的沃伯格(Warburg)效应,这也是糖酵解在肿瘤细胞代谢中尤为重要的原因之一^[55]。研究发现,HCC组织样本中PDK1和PDK2的表达显著上调。这种上调抑制了丙酮酸脱氢酶的活性,进而阻碍了丙酮酸向乙酰辅酶A的转化过程,导致了肿瘤细胞更偏好采用糖酵解途径获取能量,而非进入三羧酸循环进行氧化磷酸化。这种代谢变化不仅为细胞提供了充足的能量,还为细胞生长和增殖提供了必需的代谢前体。缺氧诱导肝癌细胞代谢关键酶PDK1表达水平升高,并通过代谢酶PDK1对肿瘤糖代谢进行重编程,使肝癌细胞的代谢模式转向糖酵解,介导EMT过程发生,增强肿瘤细胞侵袭与迁移能力,进而促进肝癌转移;通过抑制PDK1,可以逆转糖代谢改变,抑制EMT过程发生,降低肝癌细胞的侵袭与迁移能力,抑制肝癌转移,以上表明PDK1能够调控缺氧诱导的肝癌侵袭与迁移^[56]。XU等^[57]发

现双香豆素通过抑制PDK1的活性来降低丙酮酸脱氢酶的磷酸化水平,丙酮酸脱氢酶活性的增强促使HCC细胞的代谢向氧化磷酸化转化,导致线粒体活性氧增加和线粒体膜电位降低,从而打开线粒体孔道,使活性氧和细胞色素c从线粒体释放到细胞质,进一步通过激活caspase增加了奥沙利铂(化疗药物)诱导的细胞凋亡^[57]。作为肿瘤细胞有氧糖酵解过程中的关键调节分子,PDK1能磷酸化丙酮酸脱氢酶E1 α 亚基上的Ser232位点,导致PDC失活,失活的丙酮酸脱氢酶无法催化丙酮酸转化为乙酰辅酶A,从而阻止丙酮酸进入三羧酸循环^[15]。简而言之,PDK1可能通过控制丙酮酸的转化来调节细胞的葡萄糖代谢,因此抑制PDK1可能是针对HCC代谢进行治疗的一种潜在策略。谷氨酰胺是癌细胞生长和存活的必需营养物质,在谷氨酰胺缺乏的肝癌细胞中维甲酸相关孤儿受体 α (retinoid-related orphan receptor- α , ROR α)的表达水平显著增加,利用腺病毒介导的ROR α 过表达或ROR α 激活剂SR1078可通过上调p21抑制肝癌细胞系中PDK2的表达,抑制丙酮酸脱氢酶的磷酸化,从而使肝癌细胞的代谢途径从有氧糖酵解转化为TCA介导的氧化磷酸化,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成和[NADP]/[NADPH]值增加,从而抑制肝癌细胞的增殖;此外还发现在异种移植模型中,抑制PDK2可以抑制肿瘤生长^[58]。乳酸作为重要的葡萄糖代谢产物以及丙酮酸作为糖酵解的关键产物在PDK2敲除后生成量减少,通过下调PDK2可以部分抑制HCC细胞的代谢^[35]。这些研究表明,将PDKs作为一种新的治疗靶点对肿瘤代谢进行重编程可能是一种有效的抗癌策略。一些研究表明,耐药细胞通常表现出乳酸水平升高,表明在这些癌症中,Warburg效应可能与化疗耐药性的代谢适应有关^[59]。研究表明PDK4的上调与化疗耐药性存在关联,使用PDK4抑制剂可逆转四种HCC细胞系对索拉非尼或顺铂的化疗耐药性^[60]。代谢活动更强的肿瘤细胞对代谢模式的变化更敏感,此外,源自肝细胞的HCC细胞的代谢尤其旺盛^[34]。因此,化疗结合针对肿瘤细胞代谢的疗法可能在治疗HCC方面具有巨大潜力。

术后回访发现PDK1高表达患者的肿瘤复发概率更高,生存时间更短;肝癌转移患者的PDK1表达比无转移患者高,肝癌微血管侵犯患者的PDK1表达比未侵犯患者高^[31]。PDK1的过表达与微血管侵

犯之间存在紧密关联,而微血管侵犯是评估HCC患者接受手术切除等根治性治疗后预后情况的一个关键指标^[61]。PDK1在HCC中的高表达可能上调血管内皮生长因子的表达,从而促进HCC的血管生成,HCC的血管生成是肿瘤转移和复发的重要诱因,并与HCC的预后相关。在GEPIA数据库中,Kaplan-Meier分析显示PDK4的高表达与HCC患者的总体生存率呈正相关,表明PDK4可能在疾病进展中发挥保护或促进生存的作用^[33]。因此,定期监测PDK1和PDK4的表达变化,可以作为评估HCC患者病情进展和治疗反应的重要指标。

4 小结与展望

PDKs在细胞的能量代谢及生物合成过程中发挥关键作用,主要通过调控丙酮酸转化为乙酰辅酶A的途径,影响三羧酸循环和氧化磷酸化的平衡。具体来说,PDKs通过磷酸化丙酮酸脱氢酶E1 α 亚基,抑制丙酮酸进入三羧酸循环,从而促进糖酵解途径。这在缺氧条件下尤为明显,HCC细胞需依赖糖酵解以获取能量。PDK1和PDK2在HCC组织样本中通常上调,而PDK4则下调,显示出不同的基因表达模式。这种不平衡可能导致细胞代谢和增殖的异常,促进HCC的发展。此外,PDK1的上调与细胞EMT过程密切相关,且EMT过程通常伴随着肿瘤细胞迁移和侵袭能力的增强。在缺氧环境下,HCC细胞内PDK1的上调使代谢向糖酵解倾斜,这一过程使HCC细胞能够不断获得能量并生成生物合成所需的前体物质。PDK4的下调与表观遗传机制密切相关,尤其是组蛋白修饰和DNA甲基化状态改变可能对PDK4的表达产生重要影响,这种调控方式可能会影响整个肿瘤细胞群体的代谢状态及增殖能力。PDK4在细胞周期中的重要作用,使其成为治疗靶点之一,其下调可能导致细胞周期的失控,进而促进HCC的发展。PDKs的表达还受到miR-214和miR-195等microRNA的调控,前者通过靶向PDK2抑制细胞增殖和迁移,后者则抑制PDK4。这一调控机制提示在HCC的发展过程中,microRNA能够作为负调控因子,通过靶向PDKs来影响癌细胞的生物学行为。此外,PDK1和PDK4的高表达与肝癌的转移、复发及化疗耐药性密切相关。因此,靶向PDKs的疗法可能为肝癌治疗提供新的策略,并且监测其表达变化可作为评估患者预后的重要指标。

参考文献 (References)

- [1] CALDERARO J, ZIOL M, PARADIS V, et al. Molecular and histological correlations in liver cancer [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(3): 616-30.
- [2] 鲁叶, 韩少山, 刘青光. 肝细胞癌术后早期复发的高危因素及预测方法[J]. *临床肝胆病杂志*(LU Y, HAN S S, LIU Q G. High-risk factors for early postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma and related prediction methods [J]. *J Clin Hepatol*), 2024, 40(10): 2098-103.
- [3] 王潇杨, 陈曦, 张妍. 肝细胞癌靶向及免疫治疗耐药的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*(WANG X Y, CHEN X, ZHANG Y. Advances in the study of drug resistance in targeted therapy and immunotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Chin J Cancer Biother*), 2024, 31(2): 189-95.
- [4] PAUL S, GHOSH S, KUMAR S. Tumor glycolysis, an essential sweet tooth of tumor cells [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(3): 1216-30.
- [5] LECLERC D, PHAM D N, LÉVESQUE N, et al. Oncogenic role of PDK4 in human colon cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(7): 930-6.
- [6] XU J, ZHU Y, QIAN J. Expression and clinical significance of PDK family in breast cancer based on data mining [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2021, 14(1): 97-106.
- [7] LIU B, ZHANG Y, SUO J. Increased expression of PDK4 was displayed in gastric cancer and exhibited an association with glucose metabolism [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 689585.
- [8] NUNES-XAVIER C E, EMALDI M, MINGO J, et al. The expression pattern of pyruvate dehydrogenase kinases predicts prognosis and correlates with immune exhaustion in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7339.
- [9] LI X, WANG L, WANG L, et al. Single-cell sequencing of hepatocellular carcinoma reveals cell interactions and cell heterogeneity in the microenvironment [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 10141-53.
- [10] ROH J L, PARK J Y, KIM E H, et al. Activation of mitochondrial oxidation by PDK2 inhibition reverses cisplatin resistance in head and neck cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(1): 20-9.
- [11] HU T, YU S, LI Y, et al. PDK2 induces cisplatin-resistance in lung adenocarcinoma via transcriptional regulation of CNNM3 [J]. *J Drug Target*, 2019, 27(4): 460-5.
- [12] JEON J H, THOUDAM T, CHOI E J, et al. Loss of metabolic flexibility as a result of overexpression of pyruvate dehydrogenase kinases in muscle, liver and the immune system: therapeutic targets in metabolic diseases [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(1): 21-31.
- [13] ANWAR S, SHAMSI A, MOHAMMAD T, et al. Targeting pyruvate dehydrogenase kinase signaling in the development of effective cancer therapy [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(1): 188568.
- [14] STACPOOLE P W. Therapeutic targeting of the pyruvate dehydrogenase complex/pyruvate dehydrogenase kinase (PDC/PDK) axis in cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, doi: 10.1093/jnci/djx071.
- [15] SAUNIER E, BENELLI C, BORTOLI S. The pyruvate dehydrogenase complex in cancer: an old metabolic gatekeeper regulated by new pathways and pharmacological agents [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(4): 809-17.
- [16] WANG X, SHEN X, YAN Y, et al. Pyruvate dehydrogenase

- kinases (PDKs): an overview toward clinical applications [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(4): BSR20204402.
- [17] 张作鹏, 仲烨, 程卯生, 等. 丙酮酸脱氢酶抑制剂的研究进展[J]. *药理学报*(ZHANG Z P, CHONG Y, CHENG M S, et al. Research progress on pyruvate dehydrogenase kinase inhibitors [J]. *Acta Pharm Sin*), 2020, 55(11): 2549-57.
- [18] WOOLBRIGHT B L, RAJENDRAN G, HARRIS R A, et al. Metabolic flexibility in cancer: targeting the pyruvate dehydrogenase kinase:pyruvate dehydrogenase axis [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(10): 1673-81.
- [19] LAWLOR M A, MORA A, ASHBY P R, et al. Essential role of PDK1 in regulating cell size and development in mice [J]. *EMBO J*, 2002, 21(14): 3728-38.
- [20] KATO M, LI J, CHUANG J L, et al. Distinct structural mechanisms for inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase isoforms by AZD7545, dichloroacetate, and radicicol [J]. *Structure*, 2007, 15(8): 992-1004.
- [21] ILIC B B, ANTIC J A, BANKOVIC J Z, et al. VHL dependent expression of REDD1 and PDK3 proteins in clear-cell renal cell carcinoma [J]. *J Med Biochem*, 2018, 37(1): 31-8.
- [22] YANG R, GUO C. Discovery of potent pyruvate dehydrogenase kinase inhibitors and evaluation of their anti-lung cancer activity under hypoxia [J]. *Medchemcomm*, 2018, 9(11): 1843-9.
- [23] FENG L, CHENG K, ZANG R, et al. miR-497-5p inhibits gastric cancer cell proliferation and growth through targeting PDK3 [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(9): BSR20190654.
- [24] XIE Z, LI X, CHEN H, et al. The lncRNA-DLEU2/miR-186-5p/PDK3 axis promotes the progress of glioma cells [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8): 4922-34.
- [25] KIM M J, SINAM I S, SIDDIQUE Z, et al. The link between mitochondrial dysfunction and sarcopenia: an update focusing on the role of pyruvate dehydrogenase kinase 4 [J]. *Diabetes Metab J*, 2023, 47(2): 153-63.
- [26] LEEM J, LEE I K. Mechanisms of vascular calcification: the pivotal role of pyruvate dehydrogenase kinase 4 [J]. *Endocrinol Metab*, 2016, 31(1): 52-61.
- [27] CHEN X, WU H, LIU Y, et al. Metabolic reprogramming: a by-product or a driver of cardiomyocyte proliferation [J]? *Circulation*, 2024, 149(20): 1598-610.
- [28] TAO R, XIONG X, HARRIS R A, et al. Genetic inactivation of pyruvate dehydrogenase kinases improves hepatic insulin resistance induced diabetes [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71997.
- [29] THOUDAM T, HA C M, LEEM J, et al. PDK4 augments ER-mitochondria contact to dampen skeletal muscle insulin signaling during obesity [J]. *Diabetes*, 2019, 68(3): 571-86.
- [30] TAKUBO K, NAGAMATSU G, KOBAYASHI C I, et al. Regulation of glycolysis by Pdk functions as a metabolic checkpoint for cell cycle quiescence in hematopoietic stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(1): 49-61.
- [31] WANG J, LIU F, AO P, et al. Correlation of PDK1 expression with clinicopathologic features and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5597-602.
- [32] 张晶, 毕利泉, 曹瑞雪, 等. 缺失突变型HBx蛋白介导PDK2在肝细胞肝癌中的差异表达及机制[J]. *山东医药*(ZHANG J, BI L Q, CAO R X, et al. Differential expression and mechanism of PDK2 mediated by deletion mutant HBx protein in hepatocellular carcinoma [J]. *Shandong Med J*), 2021, 61(13): 4.
- [33] QIN Y J, LIN T Y, LIN X L, et al. Loss of PDK4 expression promotes proliferation, tumorigenicity, motility and invasion of hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Cancer*, 2020, 11(15): 4397-405.
- [34] CHOINIERE J, WU J, WANG L. Pyruvate dehydrogenase kinase 4 deficiency results in expedited cellular proliferation through E2F1-mediated increase of cyclins [J]. *Mol Pharmacol*, 2017, 91(3): 189-96.
- [35] YU Q, ZHOU J, JIAN Y, et al. MicroRNA-214 suppresses cell proliferation and migration and cell metabolism by targeting PDK2 and PHF6 in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(1): 117-26.
- [36] SIVASUDHAN E, BLAKE N, LU Z, et al. Hepatitis B viral protein HBx and the molecular mechanisms modulating the hallmarks of hepatocellular carcinoma: a comprehensive review [J]. *Cells*, 2022, 11(4): 741.
- [37] LIU X H, LIN J, ZHANG S H, et al. COOH-terminal deletion of HBx gene is a frequent event in HBV-associated hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(9): 1346-52.
- [38] 张晶, 毕利泉, 辛萱, 等. 野生型和自然缺失突变型HBx蛋白对肝癌细胞生物学行为的影响[J]. *山东医药*(ZHANG J, BI L Q, XIN X, et al. Effects of wild-type and natural deletion mutant HBx protein on biological behavior of hepatoma cells [J]. *Shandong Med J*), 2020, 60(31): 6-10.
- [39] ZHAO X, LU C, CHU W, et al. microRNA-214 governs lung cancer growth and metastasis by targeting carboxypeptidase-D [J]. *DNA Cell Biol*, 2016, 35(11): 715-21.
- [40] WANG M, WANG L, ZHANG M, et al. MiR-214 inhibits the proliferation and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells by targeting CDC25B [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1678-83.
- [41] CAI H, MIAO M, WANG Z. miR2143p promotes the proliferation, migration and invasion of osteosarcoma cells by targeting CADM1 [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2620-8.
- [42] WU K, MA J, ZHAN Y, et al. Down-regulation of microRNA-214 contributed to the enhanced mitochondrial transcription factor a and inhibited proliferation of colorectal cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(2): 545-54.
- [43] PATEL A, SABBINENI H, CLARKE A, et al. Novel roles of Src in cancer cell epithelial-to-mesenchymal transition, vascular permeability, microinvasion and metastasis [J]. *Life Sci*, 2016, 157: 52-61.
- [44] YANG Z, KOEHLER A N, WANG L. A novel small molecule activator of nuclear receptor SHP inhibits hcc cell migration via suppressing Ccl2 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(10): 2294-301.
- [45] LI Z, XU L, HUANG D, et al. NR0B2 is a key factor for gastric diseases: a GEO database analysis combined with drug-target mendelian randomization [J]. *Genes*, 2024, 15(9): 1210.
- [46] PRESTIN K, OLBERT M, HUSSNER J, et al. Modulation of expression of the nuclear receptor NROB2 (small heterodimer partner 1) and its impact on proliferation of renal carcinoma cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4867-78.
- [47] DAVOODVANDI A, RAFIYAN M, MANSOURNIA M A, et al. MicroRNA and gynecological cancers: focus on miR-195 [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 249: 154784.
- [48] XU Q, XU J L, CHEN W Q, et al. Roles and mechanisms of miR-195-5p in human solid cancers [J]. *Biomed Pharmacother*,

- 2022, 150: 112885.
- [49] PICCINNO E, SCALAVINO V, ARMENTANO R, et al. miR-195-5p as regulator of γ -catenin and desmosome junctions in colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 17084.
- [50] HU S, ZHOU H, ZHAO X, et al. MiR-195-5p suppresses gastric adenocarcinoma cell progression via targeting OTX1 [J]. *Histol Histopathol*, 2023, 38(6): 659-68.
- [51] 谢斌, 林杰. miR-195靶向调控PDK4表达抑制肝癌细胞增殖和促进凋亡[J]. *解剖科学进展*(XIE B, LIN J. The effect of miR-195 targeted regulation of PDK4 expression inhibits proliferation and promotes apoptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Prog Anat Sci*), 2021, 27(1): 14-7.
- [52] BATTELLO N, ZIMMER A D, GOEBEL C, et al. The role of HIF-1 in oncostatin M-dependent metabolic reprogramming of hepatic cells [J]. *Cancer Metab*, 2016, 4(1): 3.
- [53] QIAN X, LI X, SHI Z, et al. PTEN suppresses glycolysis by dephosphorylating and inhibiting autophosphorylated PKG1 [J]. *Mol Cell*, 2019, 76(3): 516-27.
- [54] TUFAIL M, JIANG C H, LI N. Altered metabolism in cancer: insights into energy pathways and therapeutic targets [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 203.
- [55] BARBA I, CARRILLO-BOSCH L, SEOANE J. Targeting the Warburg effect in cancer: where do we stand [J]? *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3142.
- [56] 焦岩. 缺氧调控PDK1促进上皮间充质转化在肝癌转移中的作用及其机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [57] XU H, HE Y, MA J, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase1 by dicoumarol enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to oxaliplatin via metabolic reprogramming [J]. *Int J Oncol*, 2020, 57(3): 733-42.
- [58] BYUN J K, CHOI Y K, KANG Y N, et al. Retinoic acid-related orphan receptor alpha reprograms glucose metabolism in glutamine-deficient hepatoma cells [J]. *Hepatology*, 2015, 61(3): 953-64.
- [59] MORANDI A, INDRACCOLO S. Linking metabolic reprogramming to therapy resistance in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(1): 1-6.
- [60] FEKIR K, DUBOIS-POT-SCHNEIDER H, DÉSSERT R, et al. Retrodifferentiation of human tumor hepatocytes to stem cells leads to metabolic reprogramming and chemoresistance [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(8): 1869-83.
- [61] HONG S B, CHOI S H, KIM S Y, et al. MRI features for predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(2): 94-106.