

· 综述 ·

PCK2在肿瘤细胞代谢适应及调控性细胞死亡中的作用研究进展

花凯叶^{1,2} 贾梦凡^{1,2} 朱颖炜^{1,2*} 陆健² 汤鸿³⁽¹⁾江南大学无锡医学院, 无锡 214122; ⁽²⁾江南大学附属中心医院(无锡市第二人民医院), 消化内科, 无锡 214002;⁽³⁾江南大学附属中心医院(无锡市第二人民医院), 病理科, 无锡 214002)

摘要 代谢重编程是肿瘤的重要标志之一, 使肿瘤细胞能够在营养缺乏、氧化应激及治疗压力等不利环境中保持代谢可塑性。磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶2(phosphoenolpyruvate carboxykinase 2, PCK2)是磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的线粒体同工酶, 可催化草酰乙酸转化为磷酸烯醇式丙酮酸, 并参与糖异生、三羧酸循环通量、谷氨酰胺代谢及氧化还原稳态的协调。越来越多研究显示, PCK2还参与蛋白稳态、炎症信号、铁死亡、铜死亡、上皮-间质转化及治疗耐受等过程的调控。值得注意的是, PCK2在肿瘤中的生物学作用具有明显的背景依赖性: 在某些肿瘤类型或应激条件下, PCK2支持肿瘤细胞生存和代谢适应; 而在另一些环境中, PCK2可能参与肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭等恶性表型或增强肿瘤细胞对调控性细胞死亡的敏感性。该文系统综述PCK2的分子特征和调控机制, 讨论其在多种肿瘤中的不同功能, 并评价其作为生物标志物和治疗靶点的潜在价值。深入认识决定PCK2功能的代谢和分子背景, 有助于推动靶向肿瘤代谢的精准治疗策略发展。

关键词 PCK2; 肿瘤代谢; 代谢重编程; 肿瘤微环境; 靶向治疗

Research Progress on the Roles of PCK2 in Metabolic Adaptation and Regulated Cell Death in Tumor Cells

HUA Kaiye^{1,2}, JIA Mengfan^{1,2}, ZHU Yingwei^{1,2*}, LU Jian², TANG Hong³

⁽¹⁾Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; ⁽²⁾Department of Gastroenterology, Jiangnan University Medical Center (Wuxi No.2 People's Hospital), Wuxi 214002, China; ⁽³⁾Department of Pathology, Jiangnan University Medical Center (Wuxi No.2 People's Hospital), Wuxi 214002, China)

Abstract Metabolic reprogramming is a hallmark of cancer and provides tumor cells with metabolic flexibility to adapt to nutrient deprivation, oxidative stress, and therapeutic pressure. PCK2 (phosphoenolpyruvate carboxykinase 2), a mitochondrial isoform of phosphoenolpyruvate carboxykinase, catalyzes the conversion of oxaloacetate to phosphoenolpyruvate and participates in the coordination of gluconeogenesis, tricarboxylic acid cycle flux, glutamine metabolism, and redox homeostasis. Increasing evidence indicates that PCK2 is also involved in the regulation of proteostasis, inflammatory signaling, ferroptosis, cuproptosis, epithelial-mesenchymal transition, and

收稿日期: 2026-06-08

接受日期: 2026-07-28

无锡市卫生健康委重大科研项目(批准号: Z202415)资助的课题

*通信作者。Tel: 0510-66681222, E-mail: zhuyingw2020@163.com

Received: June 8, 2026

Accepted: July 28, 2026

This work was supported by the Major Scientific Research Project of Wuxi Municipal Health Commission (Grant No.Z202415)

*Corresponding author. Tel: +86-510-66681222, E-mail: zhuyingw2020@163.com

treatment resistance. Importantly, the biological role of PCK2 in cancer is highly context-dependent. In some tumor types or stress conditions, PCK2 supports tumor cell survival and metabolic adaptation, whereas in other settings it may be involved in malignant phenotypes such as tumor cell proliferation, migration, and invasion, or enhance sensitivity to regulated cell death. This review summarizes the molecular characteristics and regulatory mechanisms of PCK2, discusses its divergent functions across multiple cancer types, and evaluates its potential as a biomarker and therapeutic target. A better understanding of the metabolic and molecular contexts that determine PCK2 function may facilitate the development of precision strategies targeting cancer metabolism.

Keywords PCK2; tumor metabolism; metabolic reprogramming; tumor microenvironment; targeted therapy

代谢调控是维持细胞稳态并影响疾病进展的基础环节。参与代谢调控的基因不仅编码能量生成和生物合成过程中的关键酶类, 还可通过改变代谢酶的表达水平和活性影响下游信号通路。这些调控网络与肿瘤发生、炎症等病理过程密切相关^[1]。在癌症中, 代谢相关基因表达异常为认识肿瘤细胞如何重塑营养利用方式、适应不良微环境条件提供了重要切入点^[2]。磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶2(phosphoenolpyruvate carboxykinase 2, PCK2)是一种定位于线粒体并参与糖异生通路的酶, 与胞质型同工酶PCK1共同构成真核细胞中的磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)家族^[3-4]。二者均可催化草酰乙酸(oxaloacetate, OAA)转化为磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP), 但在亚细胞定位、生理功能和疾病相关性方面存在明显差异。PCK1主要参与全身葡萄糖稳态调节, 尤其在经典糖异生组织中发挥重要作用; 而PCK2逐渐被认为是参与细胞应激适应和肿瘤相关代谢重塑的线粒体代谢调节因子^[5-6]。

代谢重编程是肿瘤的重要标志。在营养缺乏、缺氧、氧化应激及治疗压力等条件下, 肿瘤细胞可动态调整代谢通路, 以维持能量产生、氧化还原平衡和大分子生物合成^[7-8]。值得注意的是, Yamamuro等^[9]于2026年在*Cell*报道, SLC25A35可介导线粒体磷酸烯醇式丙酮酸(PEP)外排。PCK2在线粒体内生成的PEP经SLC25A35转运至胞质后, 可进入甘油异生过程并为甘油酯合成提供碳源。这一发现表明, 理解PCK2功能时需要综合考虑代谢物的生成、跨膜转运及其后续生物合成过程, 在此背景下, PCK2可连接线粒体代谢、糖异生通量、三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)重塑、谷氨酰胺利用以及应激反应通路。与此同时, 胞质型同工酶PCK1也可通过重塑糖异生、蛋白翻译后修饰及

信号转导参与肿瘤进展, 因此评价PCK2时应同时考虑两种同工酶的组织分布、亚细胞定位及潜在代偿关系^[6]。然而, PCK2在肿瘤中的功能并非恒定不变。根据肿瘤类型、遗传背景、营养供给及微环境应激状态不同, PCK2既可能促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 也可能发挥抑癌作用^[5]。本文在聚焦PCK2的基础上, 对PCK1与PCK2的差异和互补性、PCK2翻译后修饰以及其对调控性细胞死亡的影响进行综合讨论。

1 PCK2的分子特征及调控机制

1.1 PCK2的分子特征: 亚细胞定位与生物学功能

PEPCK长期以来被认为是糖异生过程中的关键酶。20世纪60年代, 研究者通过亚细胞分级发现了两种不同同工酶: 胞质型PCK1和线粒体型PCK2。二者均可催化草酰乙酸生成磷酸烯醇式丙酮酸, 但其编码基因、亚细胞定位、组织表达以及所连接的代谢区室和碳流途径存在差异^[5-6]。PCK1主要定位于胞质, 在肝、肾和脂肪组织等经典糖异生或甘油异生组织中表达量较高, 参与全身葡萄糖输出、甘油异生、脂质稳态以及禁食和营养缺乏状态下的代谢调节; PCK2定位于线粒体, 表达范围相对广泛, 可将线粒体内的草酰乙酸转化为磷酸烯醇式丙酮酸, 并参与截短糖异生、合成代谢及营养应激适应^[10-13]。PCK1和PCK2在肿瘤中的作用具有明显的组织和情境依赖性, 并可随肿瘤类型、代谢环境和治疗压力而发生变化。在特定条件下, 两种同工酶还可能发生表达重塑或同工酶转换。因此, 仅依据某一种同工酶的表达水平判断其促癌或抑癌作用并不充分, 还需要结合组织类型、亚细胞代谢环境和应激状态进行分析^[5,14]。

线粒体代谢在肿瘤适应代谢应激的过程中具有关键作用, 尤其在葡萄糖受限条件下更为突出。

肿瘤细胞可通过重塑三羧酸循环和谷氨酰胺代谢维持能量生成及生物合成过程。然而,癌症中的线粒体功能障碍并不一致,不同肿瘤类型之间差异明显,并可影响疾病表型和治疗反应^[15]。作为参与糖异生的关键线粒体酶,PCK2是这一代谢适应过程的重要环节^[16-17]。PCK2可通过支持线粒体能量生成并维持必要的生物合成途径,使肿瘤细胞在低糖环境中获得生存优势,从而促进肿瘤生长和代谢重塑。

除经典代谢功能外,PCK2的非酶学作用也日益受到关注,尤其与肿瘤免疫和代谢重编程密切相关。已有研究提示,PCK2可能调节肿瘤微环境中的免疫反应,影响炎症通路和免疫细胞浸润。此外,PCK2还参与蛋白稳态调节。蛋白稳态是细胞在营养缺乏、氧化应激等条件下维持完整性的关键过程。PCK2的这些非代谢功能可能在促进肿瘤进展、支持免疫逃逸和增强治疗耐受中发挥作用。通过维持蛋白稳态平衡,PCK2有助于肿瘤细胞抵御肿瘤微环境中的应激压力,最终促进肿瘤细胞存活和进展^[18]。

de Zeeuw等^[15]研究表明,PCK2参与维持内皮细胞的蛋白稳态,这一作用可能不依赖其酶催化活性。在葡萄糖充足条件下,PCK2是维持未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)平衡的重要调节因子。PCK2表达缺失可破坏该平衡,导致UPR失调和错误折叠蛋白积累,并伴随自噬受损,最终造成内皮细胞死亡和血管生成受到抑制。该非酶学功能提示,PCK2不仅参与代谢调节,也在应激条件下维持细胞完整性,而此类应激正是肿瘤微环境的常见特征。鉴于PCK2在蛋白稳态和应激适应中的重要作用,其在神经退行性疾病中的病理价值也受到关注。一项针对阿尔茨海默病及认知障碍人群的脑脊液研究发现,PCK2可能是新的线粒体相关生物标志物^[19]。这一发现将PCK2的功能谱扩展到神经科学领域。尽管该研究主要将PCK2视为反映线粒体代谢损伤的蛋白标志物,但PCK2在神经退行性疾病中是否发挥非酶学支架作用仍需进一步机制研究证实。

高通量生物信息学和机器学习技术的整合极大推动了大规模组学数据中PCK2临床相关性的探索。PCK2已在多种疾病中被识别为关键枢纽基因。值得注意的是,PCK2介导的代谢重塑,尤其是葡萄糖代谢改变,与免疫细胞浸润相关,提示其可能通过调节局部代谢-免疫微环境参与炎症和纤维化进程^[20]。

在慢性肾脏病进展模型中,机器学习分析发现PCK2表达与疾病进展呈显著负相关,提示PCK2可能在维持肾脏代谢稳态中具有保护作用^[21]。然而,目前生物信息学发现多依赖统计相关性,尚缺乏强有力的因果验证,这限制了对PCK2在疾病情境中精确机制的认识。

1.2 PCK2的调控: 转录调控及上下游机制

PCK2的表达和酶活性受到复杂的转录及翻译后机制精细调控,使其能够迅速适应稳态和应激状态。这些调控过程使PCK2不仅作为中心代谢枢纽发挥作用,也可成为重要的非代谢信号介质^[22]。在转录水平上,PCK2表达主要受一系列核心转录因子网络调节,这些转录因子可结合特定顺式作用元件。典型例子包括过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 β (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 β , PGC-1 β)/雌激素相关受体 α (estrogen related receptor α , ERR α)轴,以及SRY-box转录因子4(SRY-box transcription factor 4, SOX4),二者均可响应代谢信号驱动PCK2表达。

PCK2的作用远超代谢酶本身,也承担着维持血管稳态等重要非代谢调控功能。Ko等^[22]于2022年证明,PCK2介导血管损伤后血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)的病理性增殖。PCK2通过调节AKT-FOXO信号通路促进内膜增生,提示其参与血管重塑。靶向该通路不仅可抑制血管重塑,也可为动脉粥样硬化治疗提供新的思路。

此外,PCK2的调控功能具有高度背景依赖性,尤其体现在细胞应激过程中。例如,Méndez-Lucas等^[13]发现,在代谢应激下,内质网应激反应,尤其是激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)通路,可强烈诱导PCK2表达。该级联反应可优化代谢通量并恢复蛋白稳态,体现了PCK2调控的动态性和应激反应性。这种调控复杂性也延伸至肿瘤起始细胞(tumor-initiating cells, TICs)。在具有干性特征的癌细胞中,PCK2表现出非典型蛋白激酶活性,可交叉磷酸化长链酰基辅酶A合成酶家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)的T679位点,这一修饰绕过了其传统催化功能。该新功能通过重塑脂质代谢直接调节铁死亡,提示PCK2可通过影响脂质代谢和氧化应激,以非代谢功能参与细胞死亡通路调控^[3]。

2021年,Dong等^[23]发现脂多糖(lipopolysaccharide,

LPS)刺激可导致PCK2在细胞质中积累。在PCK2过表达条件下,促炎基因显著上调,而抗炎基因基本不受影响,提示PCK2可通过NF- κ B和AKT/MAPK信号通路中的蛋白磷酸化参与炎症反应调节。此外,疾病背景下PCK2的调控模式还受到表观遗传修饰显著影响。在LPS诱导急性炎症过程中,Kupffer细胞同时发生DNA去甲基化和RNA m⁶A甲基化,二者协同促进PCK2在转录和翻译水平上的表达^[24]。这种双重激活并未减弱炎症反应,而是增强促炎信号,提示PCK2在某些条件下可能加重炎症。

1.3 PCK2的翻译后修饰

翻译后修饰可改变PCK同工酶的稳定性及功能输出。Jing等^[14]发现,乙酰化相关调控可诱导肝癌细胞发生PCK同工酶转换,使肝癌细胞适应靶向治疗或化疗压力。另有研究表明,PCK2可表现出非经典蛋白激酶活性,磷酸化长链酰基辅酶A合成酶家族成员4(ACSL4)的T679位点,促进含多不饱和脂肪酸磷脂重塑并调节铁死亡敏感性^[3]。Yuan等^[25]进一步发现,在高乳酸及肝缺血再灌注条件下,赖氨酸乙酰转移酶8可催化PCK2的K100位点发生乙酰化。该修饰增强PCK2活性,并通过抑制Parkin介导的OXSM多泛素化,提高OXSM蛋白稳定性,促进线粒体脂肪酸合成重塑及铁死亡。2026年,Bai等^[26]报道PCK2的K100位点可发生琥珀酰化。该修饰通过降低PCK2的泛素化水平,抑制其经泛素-蛋白酶体途径降解,从而提高PCK2蛋白稳定性,并增强其酶活性和乳酸生成能力。上述结果提示,PCK2的生物学作用不仅取决于其经典代谢酶活性,还受到乙酰化、乙酰化、琥珀酰化和泛素化等翻译后修饰以及非经典蛋白激酶功能的共同影响。但目前直接证据仍较有限,其他修饰位点及其肿瘤特异性作用尚需进一步验证。

1.4 PCK1与PCK2的组织特异性及功能联系

PCK1与PCK2在不同组织中的相对表达并不一致,这种差异可能影响细胞对碳源的利用方式及其对应激的反应。PCK1基础表达量较高的组织主要依赖胞质糖异生或甘油异生网络,而线粒体代谢依赖性较强的细胞可更多利用PCK2生成的磷酸烯醇式丙酮酸支持后续合成代谢^[5-6]。Yamamuro等^[9]鉴定SLC25A35为线粒体磷酸烯醇式丙酮酸转运蛋白,说明PCK2生成的代谢物可进入胞质并参与甘油酯合成;肝癌系统治疗背景下观察到的PCK同工酶转

换则提示,两种同工酶的相对贡献可随疾病和治疗状态改变^[14]。因此,不同肿瘤中PCK2呈现的差异性表型,可能部分受到组织来源、PCK1/PCK2相对表达及线粒体代谢需求的影响。

1.5 PCK2对调控性细胞死亡的影响

PCK2对细胞死亡的调节具有明显的背景依赖性。在肿瘤再生细胞中,PCK2介导的ACSL4 T679磷酸化可促进磷脂重塑,并增强铁死亡敏感性,PCK2下调则有利于细胞逃避铁死亡^[3]。相反,在吉非替尼耐药的非小细胞肺癌细胞中,PCK2表达水平升高可抑制铁死亡并促进吉非替尼耐药^[8];另有研究发现,PCK2的催化活性可在部分细胞中降低铁死亡易感性^[27]。此外,PCK2相关代谢还可影响线粒体凋亡通路^[28]。上述结果表明,PCK2并非固定的促死亡或抗死亡因子,其作用方向取决于肿瘤类型、营养状态、治疗压力及下游执行通路。

2 PCK2在不同肿瘤中的背景依赖性功能

2.1 PCK2与肝细胞癌

PCK2在不同肿瘤微环境中表现出显著功能异质性。特定微环境信号可决定其在促癌和抑癌过程中的双重作用。在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中,肿瘤发展伴随动态代谢重塑,PCK2作为糖异生过程中的关键酶发挥中心作用。除参与葡萄糖代谢外,PCK2也是铁死亡的重要代谢调节因子,而铁死亡作为一种调控性细胞死亡方式,正成为癌症生物学研究中的关键内容^[25]。

铁死亡是一种由谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭或谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)失活所诱发的调控性细胞死亡^[27]。其特征是细胞无法有效清除内源性脂质过氧化物,导致其积累至毒性水平并最终引发细胞死亡。该过程已被认为是肿瘤抑制和治疗抵抗中的重要机制^[29-30]。PCK2被认为是肝癌铁死亡的重要调节因子^[31-33]。近期研究显示,在铁死亡诱导过程中PCK2表达量显著升高,使其被定位为新的铁死亡抑制因子^[27]。有趣的是,这一发现与PCK2在肿瘤起始细胞中似乎促进铁死亡的作用相反,进一步说明PCK2功能在不同肿瘤环境中具有明显背景依赖性。

PCK2在HCC中的临床意义呈现出生物学悖论。Jing等^[14]于2021年发现,在接受靶向治疗或化疗的患者中,PCK2高表达与不良预后相关,提示其作

为促癌因子有助于维持肿瘤细胞活力。具体而言, PCK2水平升高与较短无进展生存期显著相关, 进一步支持其在HCC中作为预后标志物的潜在价值。然而, 基于蛋白组学和磷酸化蛋白组学的深入分析又发现, 抑制PCK2活性反而增强HCC细胞的增殖、侵袭和迁移能力^[34]。

同一恶性肿瘤中出现的上述矛盾结果, 反映了PCK2调控机制的复杂性和多层面特征, 提示其对肿瘤进展的影响可随具体肿瘤背景和细胞应激状态而变化。在某些情境中, PCK2通过维持糖异生平衡来限制肿瘤细胞对代谢压力的适应; 而在另一些条件下, PCK2可通过抑制铁死亡, 促进肿瘤细胞对治疗产生耐受。因此, 评价PCK2在HCC中的作用时, 必须充分考虑肿瘤微环境中的特定代谢底物条件和细胞应激状态。这种非线性调控提示, 靶向PCK2的治疗策略需要根据肿瘤代谢异质性进行个体化设计。

2.2 PCK2与结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的代谢演化不仅包括传统Warburg效应, 还涉及由驱动蛋白控制的复杂代谢网络重塑^[35]。PCK2是其中重要的代谢蛋白, 可连接糖酵解、三羧酸循环和氨基酸代谢, 并表现出显著背景依赖性^[36-37]。研究发现, 在部分KRAS突变的结直肠癌细胞中, PCK2等天冬氨酸代谢相关酶的表达水平升高^[38]。内布拉斯加大学医学中心研究者发现, PGC-1 β /ERR α 轴还可通过上调PCK2表达, 促进CRC细胞利用谷氨酰胺进行三羧酸循环代谢, 从而维持细胞生存^[39]。长链非编码RNA FEZF1-AS1可通过稳定PCK2蛋白维持线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)和能量稳态; 在FEZF1-AS1敲除细胞中, PCK2过表达可部分逆转其在体内外对结肠癌细胞的抑制作用^[40]。研究发现PCK2高表达与患者较好的无病生存期(disease-free survival, DFS)呈正相关, 但这并非主流观点^[41]。这种抑癌效应可能源于PCK2迫使肿瘤代谢极性发生反向改变。肿瘤抑制因子AF9缺失介导的PCK2下调可加速葡萄糖消耗, 从而促进糖酵解^[42]。

总体而言, PCK2在CRC中的“双重属性”本质上取决于细胞优势代谢通路的转换: PCK2作用于糖异生分支可通过转移糖酵解中间产物而发挥抑癌作用; 相反, 当其参与谷氨酰胺依赖性三羧酸循环代谢时, PCK2则可在营养缺乏条件下促进生物合成并维持氧化还原平衡, 从而支持肿瘤细胞生存和增殖。

2.3 PCK2与肺癌

在金属稳态失衡导致的应激背景下, PCK2越来越多地被认为具有抑癌功能。铜死亡(cuproptosis)是一种新发现的铜依赖性调控性细胞死亡方式, PCK2在该过程中发挥重要作用。在线粒体内, 铜离子可特异性结合三羧酸循环中的脂酰化组分, 引发脂酰化蛋白聚集并破坏蛋白脂酰化, 最终导致细胞死亡^[43-44]。近期研究提示, 基于铜或铜离子载体的治疗在肿瘤学中具有潜在应用价值, 尤其源于其诱导铜死亡的能力^[45-46]。在铜过载条件下, PCK2上调可显著破坏葡萄糖和脂质代谢稳态, 从而协同增强铜死亡诱导的细胞毒性。肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)患者临床预后数据进一步证实, PCK2高表达与更好的生存结局相关, 使PCK2成为预测患者预后的潜在生物标志物^[47]。此外, 新兴研究提示PCK2可通过调节氧化应激反应诱导细胞衰老, 并有助于阻止LUAD中肿瘤细胞的免疫逃逸^[10,48]。该抑癌效应本质上可理解为PCK2在极端应激下引起的代谢“过度纠偏”, 从而瓦解肿瘤细胞的生存防御。

PCK2调控的代谢可减轻三羧酸循环和氧化磷酸化负担, 并减少线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成, 从而抑制Caspase-9/Caspase-3/PARP凋亡信号通路的激活。在营养缺乏的肿瘤微环境中, 癌细胞会通过代谢重编程维持生存^[49]。在葡萄糖缺乏条件下, 沉默PCK2基因可显著促进非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)细胞凋亡, 并在体内外抑制肿瘤生长, 说明PCK2作为关键代谢适应酶, 可提高细胞对葡萄糖缺乏的耐受性^[28,50]。Bluemel等^[51]于2021年发现, 在饥饿状态下, PCK2限制三羧酸循环中间产物积累, 抑制氧化磷酸化, 降低ROS水平, 并维持还原型GSH状态。敲低PCK2会增强呼吸作用、加剧氧化损伤并削弱克隆形成能力。这种代谢重塑维持了细胞内GSH储备, 增强了肺癌细胞在营养缺乏微环境中的适应能力。

药物耐受的出现很少是局部事件, 而是细胞可塑性和免疫-代谢生态位系统性重塑的结果^[52-53]。在非小细胞肺癌(NSCLC)中, 敲低PCK2可导致抗铁死亡蛋白GPX4和SLC7A11下调, 同时促铁死亡蛋白ACSL4表达量升高。铁死亡受抑是吉非替尼耐药的重要驱动因素^[8]。因此, PCK2在不同肺癌类型中的作用并不相同, 需要分类型讨论。未来靶向策略必

须准确识别当前肿瘤所处的“死亡应激环境”,避免在错误代谢环境中进行干预。

2.4 PCK2与乳腺癌

在乳腺癌中,尤其是三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)和雌激素受体阳性(estrogen receptor-positive, ER⁺)亚型中,PCK2可作为代谢稳态和信号放大的枢纽。Chang等^[54]于2025年发现,PCK2可竞争性抑制TRIM67介导的SMAD3泛素化降解,从而维持TGF- β /SMAD3信号激活,这是促进TNBC上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和远处转移的关键因素。该结论在衰老相关乳腺癌病例中更加突出。与非衰老组相比,衰老样乳腺癌样本表现出较低的EMT能力;在乳腺癌细胞系中,敲低PCK2可诱导衰老并降低EMT能力^[55]。此外,其他肿瘤中的纳米治疗研究提示,靶向递送策略可作为提高抗肿瘤治疗效果的潜在方向^[56]。

在代谢层面,PCK2介导的谷氨酰胺重塑可激活mTORC1通路,从而保证细胞在复杂营养环境中获得增殖优势^[57]。Hyroššová等^[58]研究显示,在葡萄糖限制条件下,PCK2上调可弥补蛋白糖基化缺陷,并抑制细胞内吞作用,最终促进细胞在代谢应激下存活。

肿瘤抑制因子可通过负反馈机制调控PCK2。突变型p53蛋白可下调miR-200c/PCK2轴,改变基底样乳腺癌的代谢极性,并通过减弱氧化磷酸化维持癌症干细胞特征^[59]。这一发现提示,PCK2表达水平类似关键“变阻器”,可协调肿瘤细胞在增殖状态和干性状态之间的表型转换。

PCK2在TNBC等高度侵袭性亚型中发挥中心作用,因此有必要开发高效、特异的PCK2靶向抑制剂。近期Gunasekharan团队^[60]利用人工智能筛选发现了一种新型抑制剂(IC₅₀=3.5~27.0 nmol/L),其在乳腺癌中具有较强代谢阻断作用。将PCK2靶向策略与肿瘤亚型分类相结合,可能突破TNBC缺乏有效治疗靶点的临床瓶颈。

2.5 PCK2与肾癌

基于TCGA数据库的研究显示,PCK2在肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)中显著下调,且其低表达与不良预后密切相关。在RCC细胞系中恢复PCK2表达可抑制肿瘤发展^[61]。随后关于PCK2过表达的研究发现,PCK2可抑制肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma, KIRC)细胞的增殖、迁移和侵袭,同时上调能量代谢物水平^[62]。机制研究表

明,PCK2通过促进内质网应激介导上述过程。这些发现一致提示,PCK2下调可促进RCC恶性进展,而恢复PCK2功能可通过代谢重编程和内质网应激通路逆转相关恶性表型。

2.6 PCK2与其他恶性肿瘤

整合组学分析显示,在弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)和卵巢癌中,PCK2可作为恶性进展的生物标志物^[63]。在卵巢癌中,NAC1上调PCK2的表达促进截短糖异生,进而促进丝氨酸合成,并为快速增殖提供必要碳骨架^[64-65]。在食管癌中,PUR α 介导的PCK2上调可增强线粒体氧化磷酸化和脂肪酸代谢,表现为耗氧率(oxygen consumption rate, OCR)和细胞外酸化率(extracellular acidification rate, ECAR)同步升高,从而满足细胞对ATP和生物合成中间产物的需求^[66]。在前列腺癌中,PCK2功能超越代谢本身,通过SOX4/PCK2轴介导神经内分泌转分化,使得肿瘤细胞具有更强表型可塑性^[67]。

然而,在放化疗应激和微环境重塑过程中,PCK2表现出更加复杂的背景依赖性。在鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)中,PCK2低表达被认为是放疗抵抗细胞的表型特征。与肝癌相似,这可能与PCK2参与辐射诱导的铁死亡有关;调节PCK2表达可能成为增强放疗敏感性的新策略^[68]。在胶质母细胞瘤中,PCK2同样具有超越代谢的功能,其表达水平与PD-L1及树突状细胞(dendritic cells, DCs)浸润高度相关,可介导肿瘤免疫微环境的抑制性重塑^[69-70]。这提示PCK2可能是免疫逃逸和治疗抵抗的“调节阀”。

在上述多种肿瘤(包括卵巢癌、鼻咽癌、胶质母细胞瘤、前列腺癌和食管癌)中,PCK2多通过机器学习、转录组测序或生物信息学筛选被识别为高表达或功能相关分子。然而,大多数研究仍停留于统计关联层面,缺乏深入因果验证。因此,PCK2促癌或抑癌作用背后的精确调控网络和背景依赖性联系仍有待进一步阐明(表1)。

2.7 PCK2在肿瘤中的双重作用:基于“代谢背景依赖性”的机制整合

PCK2促进或抑制肿瘤发生的生物学悖论,本质上源于其功能深受背景影响。这种作用由细胞内底物可利用性、微环境应激方向以及下游信号通路状态共同调控(图1)。

PCK2在肿瘤代谢中作用复杂,可随底物供给

表1 PCK2在不同肿瘤中的预后相关性及功能作用汇总

Table 1 Summary of the prognostic relevance and functional roles of PCK2 in different cancers

肿瘤类型 Tumor type	主要作用 Main role	相关机制 Related mechanism	微环境 Microenvironment	预后 Prognosis
HCC (hepatocellular carcinoma)	Promoting	PCK2 deficiency markedly accelerates ferroptosis	Glutamine deprivation or endoplasmic reticulum stress	High PCK2 expression is associated with better survival
CRC (colorectal cancer)	Predominantly promoting	PCK2 regulates glutamine flux through the tricarboxylic acid cycle, thereby promoting CRC cell survival	Glucose deprivation	Unknown
NSCLC (non small cell lung cancer)	Promoting	PCK2 mediated metabolic alterations reduce activation of the Caspase-9/Caspase-3/PARP signaling pathway	Glucose deprivation	Unknown
Lung adenocarcinoma	Suppressing	Under copper overload, increased PCK2 affects glucose and lipid metabolism	Copper overload	High PCK2 expression indicates a better prognosis
Breast cancer	Promoting	PCK2 promotes breast cancer progression by activating the mTOR and TGF-β/SMAD3 signaling pathways	Knockdown or overexpression of PCK2 and SMAD3 in cell lines	Low expression is associated with a better prognosis
Renal cancer	Suppressing	Promotes endoplasmic reticulum stress in renal cell carcinoma	Endoplasmic reticulum stress	Low expression is closely associated with poor prognosis
Ovarian cancer	Promoting	Enhances truncated gluconeogenesis and <i>de novo</i> serine synthesis	Truncated gluconeogenesis	High co-expression of NAC1 and PCK2 is associated with shorter overall survival
Glioblastoma	Promoting	Enables cancer cells to evade immune surveillance and clearance	Immune dysregulation	High expression indicates poor prognosis
NPC (nasopharyngeal carcinoma)	Context-dependent	PCK2 downregulation enhances the radioresistant phenotype of nasopharyngeal carcinoma	After radiotherapy	Unknown

和具体生理背景而转变。通过催化谷氨酰胺来源的OAA转化为PEP, PCK2可促进线粒体分解代谢中间物外流,使代谢前体更多用于大分子生物合成并维持氧化还原平衡。该过程支持肿瘤细胞能量需求,形成更有利于促癌的环境。然而,在不同生理情境中,如肾实质组织或肝癌早期发展阶段, PCK2高表达可使代谢通量重新偏向传统糖异生。此时, PCK2可消耗或隔离糖酵解中间产物并拮抗 Warburg效应,体现出潜在抑癌作用。

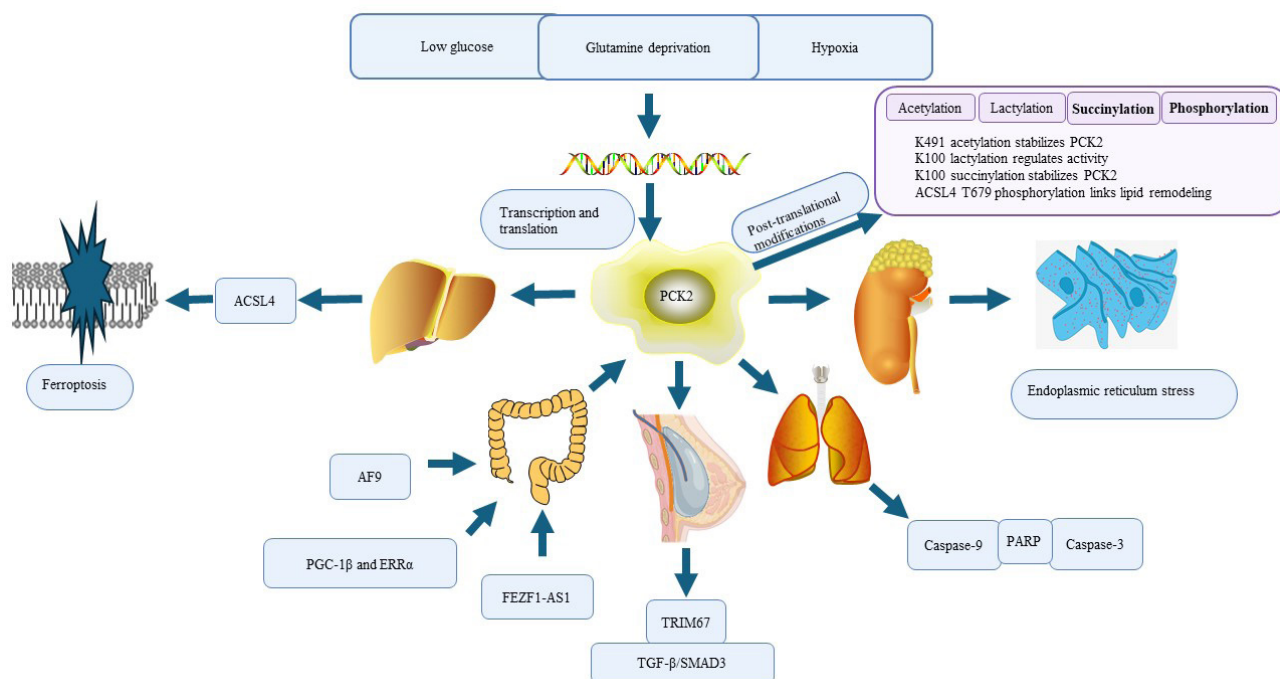
在TNBC等侵袭性肿瘤中, PCK2表现出非酶学功能,可作为蛋白支架发挥作用。PCK2抑制E3泛素连接酶TRIM67对SMAD3的降解,从而通过持续激活TGF-β信号促进EMT。在应激条件下, PCK2还参与调控内质网应激并维持蛋白稳态。在肺癌中, PCK2可作为抵御细胞死亡的“防御节点”;然而,在铜过载状态下,其作用发生改变,可触发代谢重排、加剧氧化应激,并作为分子开关诱导铜依赖性细胞死亡,即铜死亡。

最终, PCK2在肿瘤中的作用是动态的,并取决

于具体背景。其“双刃剑”特征提示,未来临床策略不能采用“一刀切”的抑制方式,而应根据肿瘤的代谢和遗传特征进行靶向干预,并充分考虑底物可利用性、金属离子浓度以及KRAS、TP53等基因的突变状态。对PCK2靶向治疗进行这种“情境校准”,对于优化癌症治疗策略具有参考价值。

3 PCK2的靶向治疗

尽管PCK2作为治疗靶点具有潜力,但PCK2抑制剂的开发仍处于临床前阶段。当前主要挑战之一是如何在不影响密切相关同工酶PCK1的情况下选择性靶向PCK2。近年来药物筛选技术不断进步,尤其是人工智能和高通量筛选技术的应用,已识别出若干具有抑制PCK2活性潜力的新型小分子。这些化合物为开发调节肿瘤代谢、克服治疗耐受的靶向治疗提供了有价值的起点。靶向药物开发的主要难点在于如何实现同工酶特异性选择。由于PCK2与胞质型PCK1结构相似度较高,现有抑制剂难以准确区分二者。



低糖、谷氨酰胺缺乏和缺氧等因素可调控PCK2的转录、翻译及翻译后修饰。PCK2通过调节ACSL4活性、caspase级联反应及TGF- β /SMAD3信号通路,分别影响铁死亡、线粒体凋亡及上皮-间质转化,其作用具有组织和背景依赖性。

Factors such as low glucose, glutamine deprivation, and hypoxia can regulate PCK2 transcription, translation, and post-translational modifications. By regulating ACSL4 activity, the caspase cascade, and the TGF- β /SMAD3 signaling pathway, PCK2 modulates ferroptosis, mitochondrial apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition, respectively, and its effects are tissue- and context-dependent.

图1 PCK2在不同组织和应激条件下的调控网络

Fig.1 Regulatory network of PCK2 across different tissues and stress conditions

3.1 小分子抑制剂的多元化开发

除长期用于实验研究的经典PCK2抑制剂3-巯基吡啶甲酸(3-mercaptopycolinic acid, 3-MPA)外,研究者近年还利用人工智能筛选并识别出新型小分子抑制剂。其中,3-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基丙酸被确定为高亲和力PCK2酶抑制剂,可在体外对乳腺癌细胞系显示出显著生长抑制活性,是潜在治疗先导化合物^[60]。此外,Aragó等^[71]评价了iPEPCK-2(一种C-8修饰的3-烷基-1,8-二苄基黄嘌呤衍生物)作为PCK2抑制剂的效力。结果显示,与传统3-MPA相比,iPEPCK-2具有更强效力,并可通过抑制PCK2酶活性减少胰岛素分泌^[71]。

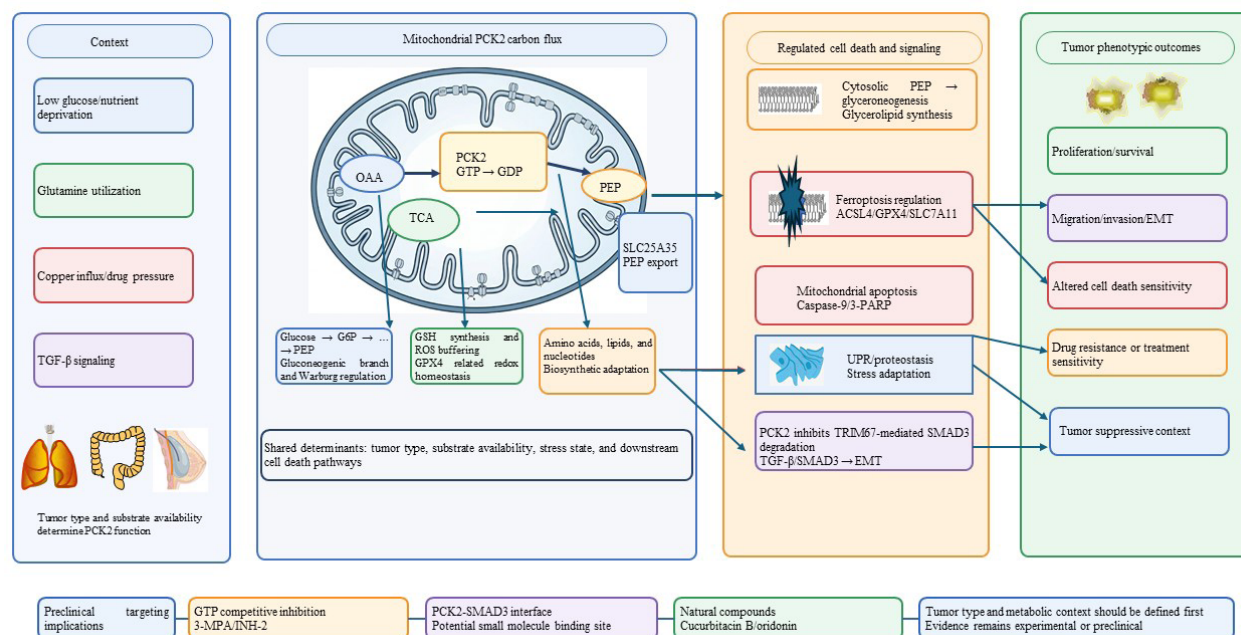
3.2 天然化合物及其衍生物筛选

目前,研究者也可从天然产物中开发PCK2抑制剂。最新研究发现,一些天然化合物可通过降低PCK2表达水平或直接抑制其酶活性发挥抗癌作用。以葫芦素B(cucurbitacin B, CuB)为例,该选择性抑制剂可通过重塑脂质代谢干预癌细胞线粒体动力学^[72]。冬凌草甲素介导的胶质瘤抑制作用与其对

PCK2的调节密切相关。实验已证实,该化合物可通过降低PCK2表达水平破坏胶质瘤细胞能量代谢稳态,诱导代谢应激并抑制肿瘤进展^[70]。

总体而言,PCK2药理学靶向治疗仍处于早期发展阶段。临床转化面临的主要障碍包括肿瘤细胞逃逸和潜在全身性肝肾毒性。肿瘤细胞中常见的代偿性代谢通路容易导致治疗耐受。针对PCK2的治疗开发正向新型模式推进,以实现从临床前研究向I期临床试验转化。蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis targeting chimeras, PROTACs)可诱导PCK2蛋白选择性降解,从而削弱其非酶学支架功能。抗体偶联药物(antibody drug conjugates, ADCs)可实现治疗药物的肿瘤特异性递送,并降低PCK2靶向治疗的脱靶毒性。人工智能辅助ADC研发的策略^[73],可为未来PCK2靶向药物的设计提供借鉴。与铜死亡和铁死亡诱导剂联合应用,也可能阻断肿瘤细胞的死亡逃逸机制。

此外,可探索基于多组学的伴随诊断以筛选可



线粒体PCK2参与磷酸烯醇式丙酮酸生成及相关碳流调节,并影响铁死亡、线粒体凋亡、蛋白稳态和TGF-β/SMAD3信号,进而调控肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭及治疗反应。PCK2的作用方向取决于肿瘤类型、底物供给和应激状态。

Mitochondrial PCK2 participates in phosphoenolpyruvate production and related carbon flux regulation, and affects ferroptosis, mitochondrial apoptosis, proteostasis, and TGF-β/SMAD3 signaling, thereby regulating tumor cell proliferation, migration, invasion, and treatment response. The direction of PCK2 action depends on tumor type, substrate availability, and stress state.

图2 PCK2调控肿瘤代谢、细胞死亡和恶性表型的背景依赖性机制

Fig.2 Context-dependent mechanisms by which PCK2 regulates tumor metabolism, cell death, and malignant phenotypes

能从PCK2靶向治疗中获益的患者。上述治疗策略与伴随诊断结合,有望为PCK2靶向肿瘤治疗提供支持(图2)。

4 研究局限与未来方向

随着机器学习和多组学技术的广泛应用,PCK2的多种功能已被大量探索和筛选。然而,多数研究仍主要集中于关联挖掘,关于机制验证的研究相对不足。这意味着当前从“关联挖掘”向“因果验证”转化仍存在关键瓶颈。在机制研究层面,目前研究主要关注PCK2的代谢功能,尚未充分阐明其酶活性与非酶学支架功能之间的联系。具体而言,尚缺乏明确生化证据解释PCK2如何在铁死亡、铜死亡和炎症轴交叉处发挥多重作用。这种相对单一的研究路径直接限制了精准药物设计。

除机制证据仍不充分外,PCK2的生物学效应具有显著空间和环境依赖性,即使在同一肿瘤中也可能出现不同作用。未来研究应重点探索PCK2在不同肿瘤微环境(如缺氧环境、营养缺乏环境)中的“功能反转”现象。这就要求研究者超越回顾性分析,开

展大规模、多中心、前瞻性研究,以填补亚洲人群相关数据空白。

在临床转化方面,PCK2抑制剂研究仍处于起步阶段,目前缺乏临床级先导化合物、预后生物标志物和伴随诊断标准。针对靶向药物疗效不佳的问题,未来可尝试将小分子抑制剂包载于脂质体或外泌体纳米载体中。类似研究可利用增强渗透和滞留效应提高递送效率和生物利用度^[53,74]。

从研究技术角度看,目前单细胞转录组学、空间代谢组学和蛋白组学等技术已广泛应用于肿瘤研究。未来应将这些技术结合应用,以避免发生因单一分析而误判PCK2在不同肿瘤微环境中功能的情况。多维度分析有助于揭示PCK2在不同环境中的功能可塑性,并最终理解PCK2为何能够发挥相互矛盾的作用。

5 结论与展望

作为线粒体糖异生过程中的限速酶,PCK2已被发现是调控多种肿瘤发生发展的重要调控酶。它不仅协调三羧酸循环中的糖异生过程,还可在营养缺乏或应激条件下维持肿瘤细胞生存,甚至通过非酶

学机制主动调节UPR、氧化还原平衡和程序性细胞死亡敏感性。因此, PCK2是具有前景的治疗靶点。在特定肿瘤环境中持续靶向PCK2, 有助于克服药物耐受并破坏肿瘤微环境。

综上, PCK2在肿瘤代谢重编程中具有关键作用, 并逐渐成为有潜力的治疗靶点。全面理解其酶学和非酶学功能谱, 是开发高度特异性PCK2靶向治疗的基础。未来研究应着重解析PCK2在癌症进展中背景依赖性作用背后的复杂机制, 这可能为肿瘤患者带来更加有效和个体化的治疗策略。

作者贡献

花凯叶: 原稿撰写、修订与编辑; 贾梦凡、朱颖炜、陆健、汤鸿: 修订与编辑。

参考文献 (References)

- [1] Lim B, Kamal A, Gomez Ramos B, et al. Active repression of cell fate plasticity by PROX1 safeguards hepatocyte identity and prevents liver tumorigenesis [J]. *Nature Genetics*, 2025, 57(3): 668-679.
- [2] Luo S D, Yang H, Jiang X M, et al. Inhibition of tumor lipogenesis and growth by peptide-based targeting of SREBP activation [J]. *Advanced Science*, 2025, 12(45): e08111.
- [3] Li Z, Xu Z M, Chen W P, et al. Tumor-repopulating cells evade ferroptosis via PCK2-dependent phospholipid remodeling [J]. *Nature Chemical Biology*, 2024, 20(10): 1341-1352.
- [4] Zhang H F, Tang K, Ma J W, et al. Ketogenesis-generated β -hydroxybutyrate is an epigenetic regulator of CD8⁺ T-cell memory development [J]. *Nature Cell Biology*, 2020, 22(1): 18-25.
- [5] Yu Y, Li J Y, Ren K M. Phosphoenolpyruvate carboxykinases as emerging targets in cancer therapy [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023, 11: 1196226.
- [6] Yu S, Meng S M, Xiang M X, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase in cell metabolism: roles and mechanisms beyond gluconeogenesis [J]. *Molecular Metabolism*, 2021, 53: 101257.
- [7] Ohshima K, Morii E. Metabolic reprogramming of cancer cells during tumor progression and metastasis [J]. *Metabolites*, 2021, 11(1): 28.
- [8] Yan T H, Zhang N, Liu F, et al. PCK2 induces gefitinib resistance by suppresses ferroptosis in non-small cell lung cancer [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2024, 723: 150200.
- [9] Yamamuro T, Katoh D, Silva G M, et al. Mitochondrial control of glycerolipid synthesis by a PEP shuttle [J]. *Cell*, 2026, 189(10): 2988-3003.e23.
- [10] Abate E, Mehdi M, Addisu S, et al. Emerging roles of cytosolic phosphoenolpyruvate kinase 1 (PCK1) in cancer [J]. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 2023, 35: 101528.
- [11] Liu R, Gou D M, Xiang J, et al. O-GlcNAc modified-TIP60/KAT5 is required for PCK1 deficiency-induced HCC metastasis [J]. *Oncogene*, 2021, 40(50): 6707-6719.
- [12] Xiang J, Chen C, Liu R, et al. Gluconeogenic enzyme PCK1 deficiency promotes CHK2 O-GlcNAcylation and hepatocellular carcinoma growth upon glucose deprivation [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131(8): e144703.
- [13] Méndez-Lucas A, Hyroššová P, Novellasdemunt L, et al. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK-M) is a pro-survival, endoplasmic reticulum (ER) stress response gene involved in tumor cell adaptation to nutrient availability [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(32): 22090-22102.
- [14] Jing Z P, Gao J J, Li J, et al. Acetylation-induced PCK isoenzyme transition promotes metabolic adaption of liver cancer to systemic therapy [J]. *Cancer Letters*, 2021, 519: 46-62.
- [15] de Zeeuw P, Treps L, García-Caballero M, et al. The gluconeogenesis enzyme PCK2 has a non-enzymatic role in proteostasis in endothelial cells [J]. *Communications Biology*, 2024, 7(1): 618.
- [16] Du H X, Xu T H, Yu S H, et al. Mitochondrial metabolism and cancer therapeutic innovation [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10(1): 245.
- [17] Cassim S, Vučetić M, Ždravčević M, et al. Warburg and beyond: the power of mitochondrial metabolism to collaborate or replace fermentative glycolysis in cancer [J]. *Cancers*, 2020, 12(5): 1119.
- [18] Li Z, Yue M X, Liu X N, et al. The PCK2-glycolysis axis assists three-dimensional-stiffness maintaining stem cell osteogenesis [J]. *Bioactive Materials*, 2022, 18: 492-506.
- [19] İlhan N, Şahin E, İldiz S, et al. The CSF levels of mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase 2 as a novel biomarker in Alzheimer's disease [J]. *Molecular Neurobiology*, 2025, 63(1): 98.
- [20] Li P, Hou Q, Yang X D, et al. Role of glycolysis related genes in the pathogenesis of hemorrhoids and immune cell infiltration analysis [J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 32912.
- [21] Zhou B K, Zhou H, Huang X D, et al. Identification of progression-related genes and construction of prognostic model for chronic kidney disease by machine learning [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2025, 13: 1627355.
- [22] Ko D S, Kang J, Heo H J, et al. Role of PCK2 in the proliferation of vascular smooth muscle cells in neointimal hyperplasia [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18(13): 5154-5167.
- [23] Dong H B, Feng Y, Yang Y, et al. A novel function of mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase as a regulator of inflammatory response in Kupffer cells [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 726931.
- [24] Zhao Y L, Yuan W B, Feng Y, et al. DNA 5mC and RNA m⁶A collaborate to upregulate phosphoenolpyruvate carboxykinase 2 for Kupffer cell activation [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(18): 9894.
- [25] Yuan J S, Yang M Y, Wu Z R, et al. The lactate-primed KAT8-PCK2 axis exacerbates hepatic ferroptosis during ischemia/reperfusion injury by reprogramming OXSM-dependent mitochondrial fatty acid synthesis [J]. *Advanced Science*, 2025, 12(11): e2414141.
- [26] Bai Q Y, Ding N P, Feng R X, et al. PCK2-mediated PQBP1 lactylation promotes asthmatic inflammation through PRMT5 inhibition [J]. *Research*, 2026, 9: 1321.
- [27] Cui H K, Guo Y B, Wang X H, et al. Mitochondrial phosphoenol-

- pyruvate carboxykinase 2 counteracts ferroptosis via catalytic activity independent of mitochondrial stress [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2025, 778: 152383.
- [28] Zhang J, He W J, Liu D M, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase 2-mediated metabolism promotes lung tumorigenesis by inhibiting mitochondrial-associated apoptotic cell death [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15: 1434988.
- [29] Zayed M, Abdelrazek M, Jeong B H. Ferroptosis in veterinary medicine: mechanisms, therapies, and unmet challenges [J]. *Veterinary Quarterly*, 2025, 45(1): 2569558.
- [30] Zhou Q, Meng Y, Li D S, et al. Ferroptosis in cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1): 55.
- [31] Li H X, Hu X Y, Wang L, et al. The expression of ferroptosis-related genes in hepatocellular carcinoma and their relationships with prognosis [J]. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, 2025, 12: 629-648.
- [32] Wang H X, Yang C K, Jiang Y, et al. A novel ferroptosis-related gene signature for clinically predicting recurrence after hepatectomy of hepatocellular carcinoma patients [J]. *American Journal of Cancer Research*, 2022, 12(5): 1995-2011.
- [33] Li C, Zhang E D, Ye Y, et al. Association of mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase with prognosis and immune regulation in hepatocellular carcinoma [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 14051.
- [34] Long X, Liu R, Zhang M, et al. Integrated proteomics and phosphoproteomics study reveals the potential tumour suppressive function of PCK2 in hepatocellular carcinoma [J]. *Analytical Methods*, 2025, 17(17): 3526-3537.
- [35] Pang B, Wu H. Metabolic reprogramming in colorectal cancer: a review of aerobic glycolysis and its therapeutic implications for targeted treatment strategies [J]. *Cell Death Discovery*, 2025, 11(1): 321.
- [36] Kler A, Fok M, Grundy G J, et al. A systematic review of omics discovery studies to identify pertinent metabolic pathways for locally advanced rectal cancer in response to neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Metabolomics*, 2025, 21(5): 124.
- [37] Abu Bakar M F, Chin S F, Makpol S, et al. Diagnostic performance of serum metabolites biomarker associated with colorectal adenoma: a systematic review [J]. *PeerJ*, 2024, 12: e18043.
- [38] Doubleday P F, Fornelli L, Ntai I, et al. Oncogenic KRAS creates an aspartate metabolism signature in colorectal cancer cells [J]. *The FEBS Journal*, 2021, 288(23): 6683-6699.
- [39] Frodyma D E, Troia T C, Rao C, et al. PGC-1 β and ERR α promote glutamine metabolism and colorectal cancer survival via transcriptional upregulation of PCK2 [J]. *Cancers*, 2022, 14(19): 4879.
- [40] Wang H M, Wu Y T, Wang Z L, et al. The lncRNA FEZF1-AS1 promotes tumor proliferation in colon cancer by regulating the mitochondrial protein PCK2 [J]. *Oncology Research*, 2021, 29(3): 201-215.
- [41] Qiao Z W, Zhang G M, Chen X, et al. Aspirin-inspired 6-*O*-carboxymethyl-*N*-acetylglucosamine: a potent antitumor agent with enhanced efficacy [J]. *Apoptosis*, 2025, 30(9/10): 2254-2268.
- [42] He X F, Zhong X Y, Fang Y, et al. AF9 sustains glycolysis in colorectal cancer via H3K9ac-mediated PCK2 and FBP1 transcription [J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2023, 13(8): e1352.
- [43] Hao Y, Shao J, Lian N Q, et al. Metabolic cell death in cancer: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Apoptosis*, 2025, 30(11/12): 2588-2611.
- [44] Chen L Y, Min J X, Wang F D. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 378.
- [45] Tang D L, Kroemer G, Kang R. Targeting cuproplasia and cuproptosis in cancer [J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2024, 21(5): 370-388.
- [46] Guo Z Y, Chen D Y, Yao L, et al. The molecular mechanism and therapeutic landscape of copper and cuproptosis in cancer [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10(1): 149.
- [47] Zhao J, Chen Y L, Lu D, et al. Elesclomol-induced copper influx attenuates lung adenocarcinoma progression with involvement of the ER stress/PCK2 axis [J]. *The FASEB Journal*, 2025, 39(22): e71250.
- [48] Tang M M, Sun J J, Cai Z G. PCK2 inhibits lung adenocarcinoma tumor cell immune escape through oxidative stress-induced senescence as a potential therapeutic target [J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2023, 15(5): 2601-2615.
- [49] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis R J. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473.
- [50] Benzarti M, Neises L, Oudin A, et al. PKM2 diverts glycolytic flux in dependence on mitochondrial one-carbon cycle [J]. *Cell Reports*, 2024, 43(3): 113868.
- [51] Bluemel G, Planque M, Madreiter-Sokolowski C T, et al. PCK2 opposes mitochondrial respiration and maintains the redox balance in starved lung cancer cells [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2021, 176: 34-45.
- [52] Marusyk A, Janiszewska M, Polyak K. Intratumor heterogeneity: the rosetta stone of therapy resistance [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 471-484.
- [53] Li J X, Hu J T, Yang Y R, et al. Drug resistance in cancer: molecular mechanisms and emerging treatment strategies [J]. *Molecular Biomedicine*, 2025, 6(1): 111.
- [54] Chang T M, Fang W Y, Hsu H P, et al. PCK2 promotes invasion and epithelial-to-mesenchymal transition in triple-negative breast cancer by promoting TGF- β /SMAD3 signaling through inhibiting TRIM67-mediated SMAD3 ubiquitination [J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2025, 26(1): 2478670.
- [55] Ma X J, Gao Y, Liu J H, et al. Low expression of PCK2 in breast tumors contributes to better prognosis by inducing senescence of cancer cells [J]. *IUBMB Life*, 2022, 74(9): 896-907.
- [56] Xu X T, Li B T, Xu K Y, et al. Nanotherapeutics for enhanced treatments for ovarian cancer: a comprehensive minireview [J]. *Drug Delivery*, 2026, 33(1): 2605387.
- [57] Hsu H P, Chu P Y, Chang T M, et al. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase promotes tumor growth in estrogen receptor-positive breast cancer via regulation of the mTOR pathway [J]. *Cancer Medicine*, 2023, 12(2): 1588-1601.
- [58] Hyrššová P, Aragón M, Muñoz-Pinedo C, et al. Glycosylation defects, offset by PEPCK-M, drive entosis in breast carcinoma cells [J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13(8): 730.
- [59] Chao C H, Wang C Y, Wang C H, et al. Mutant p53 attenuates oxidative phosphorylation and facilitates cancer stemness through

- downregulating miR-200c-PCK2 axis in basal-like breast cancer [J]. *Molecular Cancer Research*, 2021, 19(11): 1900-1916.
- [60] Gunasekharan V, Lin H K, Marczyk M, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase-2 (PCK2) is a therapeutic target in triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2024, 208(3): 657-671.
- [61] Xiong Z Y, Yuan C F, Shi J, et al. Restoring the epigenetically silenced PCK2 suppresses renal cell carcinoma progression and increases sensitivity to sunitinib by promoting endoplasmic reticulum stress [J]. *Theranostics*, 2020, 10(25): 11444-11461.
- [62] Chen Y D, Wang Z, Deng Q, et al. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase inhibits kidney renal clear cell carcinoma malignant progression, leading to cell energy metabolism imbalance [J]. *American Journal of Cancer Research*, 2023, 13(3): 886-899.
- [63] Chen M G, Pan Y Y, Zhang J F, et al. PCK2, a SASP-associated gene, serves as an independent prognostic indicator in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Journal of Inflammation Research*, 2025, 18: 16293-16313.
- [64] Nakayama N, Nakayama K, Dey P, et al. NAC1 regulates PCK2 expression and activates truncated gluconeogenesis for growth advantage in ovarian cancer cells [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(19): 9379.
- [65] Peng X D, Yu M, Chen J Z. Transcriptome sequencing identifies genes associated with invasion of ovarian cancer [J]. *Journal of International Medical Research*, 2020, 48(9): 300060520950912.
- [66] Sun Y, Gao J J, Jing Z P, et al. PUR α promotes the transcriptional activation of *PCK2* in oesophageal squamous cell carcinoma cells [J]. *Genes*, 2020, 11(11): 1301.
- [67] Jing N, Tao Z, Du X X, et al. Targeting SOX4/PCK2 signaling suppresses neuroendocrine trans-differentiation of castration-resistant prostate cancer [J]. *Biology Direct*, 2024, 19(1): 56.
- [68] He Y J, Yan L, Zhang R Q, et al. Down-regulation of PCK2 enhanced the radioresistance phenotype of nasopharyngeal carcinoma [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2025, 101(5): 499-509.
- [69] Yi L, Jiang C, Guo P Q, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase 2 is a promising prognostic biomarker that correlates with peritumoral dendritic cell infiltration in glioblastoma [J]. *Journal of Cancer*, 2025, 16(2): 590-602.
- [70] Lin J H, Wu S S, Ye S S, et al. Oridonin interrupts cellular bioenergetics to suppress glioma cell growth by down-regulating PCK2 [J]. *Phytotherapy Research*, 2021, 35(5): 2624-2638.
- [71] Aragón M, Moreno-Felici J, Abás S, et al. Pharmacology and preclinical validation of a novel anticancer compound targeting PEPCK-M [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 121: 109601.
- [72] Liu Y, Li L, Yang Z, et al. Allosteric regulation of the lid domain of PCK2 as a novel strategy for modulating mitochondrial dynamics [J]. *Chemical Communications*, 2023, 59(90): 13514-13517.
- [73] Lu Y, Huang W J, Li Y X, et al. Leveraging artificial intelligence in antibody-drug conjugate development: from target identification to clinical translation in oncology [J]. *NPJ Precision Oncology*, 2025, 9(1): 374.
- [74] Rahgoshay M, Atashi A, Vaezi M, et al. Engineered exosomes: advanced nanocarriers for targeted therapy and drug delivery in hematological malignancies [J]. *Cancer Nanotechnology*, 2025, 16(1): 33.