

TuM2-PK检测在消化道肿瘤中的应用价值

刘发蓉¹, 马颖才^{2*}, 费发珠², 白菊芳²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院消化内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月4日; 录用日期: 2022年6月28日; 发布日期: 2022年7月5日

摘要

食管、胃、结直肠等部位的肿瘤总称为消化道肿瘤, 由于早期消化道肿瘤患者没有明显的临床症状, 从而导致就诊时基本都是肿瘤的中晚期, 因此治疗效果差, 预后欠佳。大量的研究和临床数据证实, 预防和降低死亡率最有效的办法就是早诊断、早治疗。肿瘤的发生、发展与肿瘤标记物的表达水平在一定程度上显示相关性, 因此, 寻找可用于早期诊断和预后判断的肿瘤标志物一直是人们关注的焦点。M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase isoenzyme type M2, PKM2)是糖酵解过程中的限速酶丙酮酸激酶的同分异构体中的一种, 可通过瓦伯格效果促进肿瘤细胞的生长与增值, 是肿瘤能量代谢的重要标志, 是一种潜在的新型肿瘤标记物, 作者对其进行了综述和梳理。

关键词

TuM2-PK, 消化道肿瘤, 综述

Application Value of TuM2-PK Detection in Gastrointestinal Tumors

Farong Liu¹, Yingcai Ma^{2*}, Fazhu Fei², Jufang Bai²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gastroenterology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jun. 4th, 2022; accepted: Jun. 28th, 2022; published: Jul. 5th, 2022

Abstract

Tumors of the esophagus, stomach, colorectum and other parts are collectively called gastrointestinal tumors, because patients with early gastrointestinal tumors have no obvious clinical symptoms, resulting in the middle and advanced stages of the tumor at the time of treatment, so the

*通讯作者。

treatment effect is poor and the prognosis is poor. A large number of studies and clinical data confirm that the most effective way to prevent and reduce mortality is early diagnosis and early treatment. The occurrence and development of tumors and the expression level of tumor markers show a correlation to a certain extent, so the search for tumor markers that can be used for early diagnosis and prognosis judgment has always been the focus of attention. M2 type pyruvate kinase isoenzyme type M2 (PKM2) is an isomer of the rate-limiting enzyme pyruvate kinase during glycolysis, which can promote the growth and appreciation of tumor cells through the waberg effect, is an important marker of tumor energy metabolism, and is a potential new tumor marker. The authors reviewed it and combed the tumor.

Keywords

TuM2-PK, Gastrointestinal Tumor, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在全球恶性肿瘤排名中,结直肠癌、胃癌和食管癌分别是第三、第五和第七大最常见的癌症死因。消化道肿瘤的发展是一个漫长而复杂的过程。早期发现并治疗可以显著降低病死率及复发率,但大多数患者仍处于进展期或转移阶段。正常上皮单纯增生-原位浸润癌被认为是肿瘤生长的经典过程,一般需要10~15年,有时不到5年。但是,在这段时间内出现了很多异常细胞(癌前病变)。这些异常细胞与临床上常见的肿瘤发生关系不密切,但却可能成为胃癌或其他恶性肿瘤发病的危险因素之一。癌前病变是指从正常组织到癌症发展的中间阶段,消化道肿瘤癌前病变通常包括慢性炎症、恶性溃疡、息肉、腺瘤、腺瘤、异性增生等。通过预防筛查、早期诊断、早期治疗,大多数消化道肿瘤可以得到有效控制,甚至治愈[1]。肿瘤患者的生存期与临床分期密切相关,诊断越早,治愈的机会就越大。因此对胃肠道恶性肿瘤患者进行有效地监测和及时准确地诊治显得尤为重要。早诊断、早治疗,不仅可以提高消化道肿瘤患者的生存率,还可以提高患者的生活质量。近年来生物技术快速发展,如血清学标志物检测等,是辅助临床诊断、鉴别肿瘤疾病的研究重点,具有操作简便、无创、可重复性强、安全性高等特点。例如肿瘤M2型丙酮酸激酶(Tumor M2typepyruvatekinase TuM2-PK)是近年来新发现的肿瘤标志物。探讨其在肿瘤诊断中的作用,疗效评价和预后评价已成为国内外研究的热点[2] [3],已有许多研究证实,正常人TuM2-PK的表达稳定在低水平,肿瘤状态显着增加[4]。

2. TuM2-PK

丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)是细胞糖酵解途径中的一种重要限速酶,它催化底物磷酸烯醇式丙酮酸的生成,PK是细胞糖酵解途径过程中一种重要的限速酶,PK活性异常升高会引起许多疾病,包括糖尿病、心血管疾病以及癌症等。因此研究其基因表达调控具有非常重大的意义。目前对PK的研究主要集中于动物身上。它广泛存在于哺乳动物体的肝脏和肾脏中,参与许多生理过程,如氧化还原平衡调节、能量代谢和信号传导。PK有L、R、M1、M2,4种同工酶,L型主要存在于肝脏、肠道内;R型主要存在于红细胞内,M1型主要存在于能量需求较高的组织中,如骨骼肌、心脏、大脑;M1、M2型由PKM基因通过选择性剪接产生,L、R型由PKLR基因编码产生[5] [6] [7]。其中M2型丙酮酸激酶(pyruvate

kinase isoenzyme type M2, PKM2)主要在胚胎组织和增殖细胞中表达,尤其是肿瘤细胞[8] [9]。在有充足氧气供应的实体肿瘤中,谷氨酸提供高水平的丙酮酸。谷氨酸与糖酵解产生的丙酮酸,用于合成乳酸、谷氨酸、脂肪酸,在糖酵解过程中释放甘油 3-磷酸脱氢酶生成的氢气,保障肿瘤细胞的能量供应[10]。因此 TuM2-PK 是目前非常流行的一种新型肿瘤标志物。其与肿瘤发生、发展及转移有着密切的关系。多种肿瘤组织高表达。且在体内外实验研究中 PKM2 呈现出促进肿瘤细胞增值和生长的作用。相关报道显示, TuM2-PK 在消化道肿瘤患者的血清样本中有明显的升高,作为一种新的肿瘤标志物,需要结合适当的传统肿瘤标志物来提高肿瘤检测灵敏度[11] [12]。目前常用的几种生物标志物如癌胚抗原 (Carcinoembryonic antigen, CEA)、人表皮生长因子受体 2 (Human epidermal growth factor receptor 2, EGFR-2)等都是基于细胞增殖周期而设计出来的。当肿瘤坏死或转移时,肿瘤细胞会将 TuM2-PK 释放到外周体液中,从而在恶性肿瘤患者的外周血中进行检测[13]。一些研究表明, TuM2-PK 可在肿瘤坏死或肿瘤转移时全部释放,并可直接在体液中检测到[14]。

3. 血浆 TuM2-PK

3.1. 血浆 TuM2-PK 在大肠癌中的表达

结肠癌患者的肿瘤细胞中糖酵解的终末代谢环节受限,细胞代谢产物堆积,随着肿瘤细胞迅速生长、凋亡, TuM2-PK 被释放入血清中,故血清 TuM2-PK 水平明显上升。因此,血浆 TuM2-PK 在大肠癌的临床诊断中具有很高的敏感性,可作为大肠癌早期发现和诊断的有效检测手段。近年来,有研究以 TuM2-PK 作为癌症检测的生物指标进行研究发现,息肉、腺瘤及结直肠癌等中皆可检测到 TuM2-PK,且其浓度可随恶性程度的升高而升高,因此诊断的敏感性较高,可作为非侵入性生物指标,对息肉、腺瘤及结直肠癌等疾病的诊断具有一定的价值[15]。另有研究者分析结直肠癌患者血浆中 TuM2-PK 浓度与预后的关系显示, TuM2-PK 浓度与癌细胞恶性程度及远处转移均呈正相关[16]。王俊伟等[17]研究人员亦指出,血浆 TuM2-PK 浓度可作为结直肠癌患者预后监测指标,其中血浆中 TuM2-PK 浓度高于 20 U/ml,提示预后不良。结肠癌组 TuM2-PK 水平高于结肠腺瘤组;结肠癌患者 Dukes C 和 D 组 TuM2-PK 水平高于结肠癌组 A 和 B 组;淋巴转移转移者 TuM2-PK 水平高于淋巴未转移者。直肠癌患者血浆 TuM2-PK 的水平会因肿瘤的临床分期不同表达水平存在明显的差异性,直肠癌 I 期与 II 期患者较 III 期及 IV 期患者表达水平明显偏低($P < 0.05$)。TuM2-PK 对结直肠癌诊断的敏感性为 80.8%,对 CEA 的敏感性为 57.1%。另外,结直肠癌患者外周血 TuM2-PK 水平也高于正常人对照组,差异有显著性意义。因此,血浆 TuM2-PK 可用于结肠癌的诊断,其敏感性高于 CEA,与肿瘤的临床病理分期密切相关[18] [19], Li H [20]等研究表明,根据 ROC 曲线,在结肠癌组,对于血浆标本中肿瘤的检测,以 >25 U/ml 为临界值,血浆 TuM2-PK 诊断结肠癌的敏感性和特异性分别为 90.9%和 91.3%。翁映玲[21]研究发现,结直肠癌患者血清 Tu M-PK2 表达与病理分期正相关,其检测对疾病的诊断和病情评估具有重要意义。樊晓静等[22]研究中也同样指出,结肠癌患者血清 Tu M2-PK 的表达与临床分期和分化有关,对结直肠癌诊断的敏感性为 72%,结合常规肿瘤标志物进一步提高结肠癌的诊断率。以上研究结果均表明, TuM2-PK 表达与恶性肿瘤患者的发生、发展及预后有关。齐容容等[23]研究发现,血清 TuM2-PK 水平变化与血清 CEA、CA199 相似,高于结肠良性肿瘤组及健康对照组,提示三者水平升高可能均与结肠癌发生有关。因此,该指标对于临床对判断直肠癌的临床分期、浸润转移等方面均具有重要的意义。综上所述,血浆 TuM2-PK 检测可用于大肠癌的早期诊断、临床分析和治疗预后评估。

3.2. 血浆 TuM2-PK 在胃癌中的表达

于同波[24]等研究中血清肿瘤标记物(如 CA125、CEA、CA199)和 Tu M-PK2 水平在胃癌患者中特异

性增高,最高的 TuM2-PK 诊断胃癌的阳性率在 71.79%,联合检测可有效提高敏感性,对早期胃癌诊断有价值。钟世洪等[25]研究中胃癌组患者 TuM2-PK 阳性检出率为 73.33%、CEA 阳性检出率为 53.33%、CA199 阳性检出率为 50.00%、CA125 阳性检出率为 56.67%,明显高于良性胃病组,且胃癌组 TuM2-PK、CEA、CA199、CA125 各项指标的阳性检出率均高于健康体组。Wang 等人[26]还证实,胃癌组织中 TuM2-PK 的表达高于癌旁正常组织,通过 Kaplan-Meier 分析 TuM2-PK 表达和患者预后发现, TuM2-PK 表达高的患者总生存期只有 23 个月,而表达低的患者只有 43 个月。TuM2-PK 水平不仅影响肿瘤患者的生存期,还影响生存率, Wang 等研究表明, TuM2-PK 高表达者的 3 年和 5 年生存率低于低 PKM2 表达患者。在对 PKM2 蛋白基因多态性研究中发现, PKM2 蛋白存在着一个共调控区(caspase)。它是参与肿瘤发生发展过程的重要信号分子之一。该研究小组进一步分析了 PKM2 的表达与临床特点相关性,并证实 PKM2 的表达与肿瘤的淋巴结转移、侵袭和临床分期呈正相关,而 sh RNA 下调 PKM2 的表达则显著抑制体外胃癌细胞在体外的增殖和远处迁移能力。陈滢伟等研究表明[27]胃癌患者 TuM2-PK 水平明显高于健康人员,随着病情的发展,胃癌患者体内 TuM2-PK 水平不断升高,进展期胃癌患者血清 TuM2-PK 水平相对于病理分级和 TNM 分期有统计学意义, TuM2-PK 阳性是胃癌预后的一个独立因素。因此,我们认为胃癌组织中 TuM2-PK 的高表达可能与胃癌的发生和发展有关,并可能影响胃癌患者的预后。同时, TuM2-PK 也参与调控着多种肿瘤细胞增殖和分化过程以及肿瘤性血管生成等多个方面。目前对于 TuM2-PK 及其相关分子机制的研究已成为国内外学者关注的热点。总之, TuM2-PK 蛋白的表达与胃癌有一定的关系。

3.3. 血浆 TuM2-PK 在肝癌中的表达

徐明静等人[28]对 105 例肝癌患者进行 TuM2-PK 蛋白检测,发现 86 例肝癌患者 TuM2-PK 蛋白检测呈阳性,19 例肝癌患者 TuM2-PK 蛋白检测呈阴性,阳性率为 81.90%;马欢等人[29]对 80 例肝癌患者临床资料的回顾性分析显示, TuM2-PK 不仅在肝癌组织中明显升高,而且与放疗敏感性也密切相关。肝癌患者 TuM2-PK 蛋白阳性率为 87.50%; TuM2-PK 蛋白阳性者放疗敏感率低于阴性者($P < 0.05$);临床分期 III 期、IV 期,低分化, TuM2-PK 蛋白阳性均是放疗不敏感的独立危险因素($OR = 3.274、5.328、5.942、7.135, P < 0.05$)。徐强等人[30]发现, TuM2-PK 在人肝癌细胞株 Hep G2 中具有很高的表达水平。但其作用机制目前仍不清楚,且有一定争议,认为它可能与肿瘤微环境改变有关,并通过诱导癌细胞发生分化或转化而影响机体正常生理功能,通过初步探讨,研究发现 TuM2-PK 表达抑制了肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,从而促进细胞凋亡, TuM2-PK 可能成为肝细胞癌治疗的潜在靶点。赵睿等人[31]研究表明, TuM2-PK 基因在肝癌组织及肝癌细胞株中高表达,主要在肝细胞癌细胞浆中表达,通过敲低及过表达 TuM2-PK 的表达后,与对照细胞相比, TuM2-PK 有促进肝细胞恶性增值,且主要阻滞细胞周期在 G0/G1 期和 S 期,并有抑制肝癌细胞凋亡的作用。在肝癌患者中, TuM2-PK 的表达在正常肝组织及肝硬化组织中存在特异性,不同分化程度的肝细胞癌组织中 TuM2-PK 也有不同的表达,分化程度越低, PKM2 的表达越高;生存分析显示 TuM2-PK 有较好的评价肝细胞癌患者不良预后的作用, PKM2 表达越高是预测肝细胞癌的独立危险因素之一。

3.4. 血浆 TuM2-PK 在胰腺壶腹周围恶性肿瘤中的表达

Indika A [32]等研究表明胰腺壶腹周围恶性肿瘤患者血浆 TuM2-PK 均值(标准差)为 60.3 (106.5) U/ml,良性疾病患者血浆 TuM2-PK 均值为 22 U/ml (SD: 12 U/ml) ($P < 0.001$)。多因素 COX 回归分析显示, TuM2-PK (>27 U/ml)、CA19-9 (>39 U/ml)、手术切除情况和疾病分期与预后相关。 TuM2-PK 值大于 27 U/ml 的患者与低于 27 U/ml 的患者相比存活率较低(风险比 2.049,显著增加死亡风险, $P = 0.042$)。胰腺癌和壶腹周围

癌患者术前 TuM2-PK 水平升高(以 27 U/mL 为临界值)与较差的预后相关。Goonetilleke KS 等使用酶联免疫吸附试验(ELISA)先前评估肿瘤 M2 丙酮酸激酶作为胰腺癌诊断试验的作用[33]。经组织学证实的恶性肿瘤患者血浆 M2-PK 平均水平为 40.5 U/MI (标准差), 非肿瘤患者为 29.9 U/mL (Mann-WhitneyU = 1163, P = 0.006)。在多变量 Cox 回归模型中, TuM2-PK 升高(>27 U/mL)与低分化癌和/或转移性疾病密切相关, Kaplan-Meier 分析显示 TuM2-PK 升高与预后不良有关。TuM2-PK > 27 U/ml 的患者预后较低者差(危险比 2.049, 死亡风险显著增加, P = 0.042)。

3.5. 血浆 TuM2-PK 在胆管癌中的表达

王金等[34]研究发现, 胆管癌患者血清 TuM2-PK 水平(平均 P < 0.05)明显高于胆结石患者和健康人, 且胆管癌患者中血清 TuM2-PK 水平与肿瘤分化程度、淋巴结转移密切相关, 血清 TuM2-PK 对胆管癌诊断的灵敏度和特异性分别为 84.81%和 80.00%, 血清 CA19-9 对胆管癌诊断的灵敏度和特异性分别为 79.63%和 84.00%, 两者联合检测可能会提高胆管癌的敏感度, 但特异度降低。胆管癌患者血清 TuM2-PK 水平在术前和术后的表达也存在明显的差异, 术后血清 TuM2-PK 水平较术前明显降低(P < 0.05); 术后血清 TuM2-PK 水平的变化与附近淋巴结是否清除肿瘤周围淋巴有明显相关性, 根治性手术患者血清 TuM2-PK 水平明显低于姑息性手术患者。柴浩等人[35]发现, 癌旁组织 TuM2-PK 表达明显高于癌组织, 由此提示 Tu M2-PK 可能在胆管癌的发生发展中起一定作用。这一发现与 Li [36]等人报告的胆管癌较良性疾病患者血清中的 Tu M2-PK 水平显著较高是一致的。

4. 粪便 TuM2-PK

因为大多数消化道肿瘤生长在腔内, 它们会与消化道的分泌物和排泄物密切接触, 肿瘤组织的坏死脱落也会使得粪便中 TuM2-PK 水平与正常粪便存在明显差异。因此预测在消化道肿瘤患者的粪便中也能检测到 TuM2-PK, 2014 年 Leen R 等人证实在肠道筛查中粪便 TuM2-PK 较免疫化学粪便试验检出腺瘤性息肉的敏感性更高, 有利于早期病变的检出。且粪便标本具有取材简单、方便、对病人伤害较小、患者易接受等优点。

粪便 TuM2-PK 在大肠癌中的表达

通过比较粪便 Tu M2-PK 在结直肠癌、腺瘤性息肉患者和正常对照组中的表达, 张汗磊[37]等发现, 结直肠癌患者粪便中的 TuM2-PK 高于其他两组, 浓度大于 4 U/ml 时, TuM2-PK 阳性检出率为 82%, TuM2-PK 高或低与结直肠癌患者的肿瘤分期有关。此次结论与 Bond AD 等[38]的研究结果一致, 这表明, TuM2-PK 在粪便中的阳性率和浓度阳性率随病理腺瘤 - 癌而增加, 反映了 TuM2-PK 在结直肠癌诊断中的潜在用途, 这可能与肿瘤进展有关。Li H [20]等研究表明, 根据 ROC 曲线, 在大肠癌组, 以 4 U/ml 为界值, 粪便 TM2-PK 试验的敏感性为 100%, 特异性为 68%; 息肉组的敏感性为 87%, 特异性为 68%。

5. 小结

综上所述, TuM2-PK 作为一种新型的肿瘤标记物, 对胃癌、结肠癌、直肠癌、肝癌等消化道肿瘤的敏感性较好, 且与传统的胃肠镜 CT、核磁及病理组织活检相比具有无痛、无创、方便、简洁等优势, 在肿瘤的早期诊断、疗效检测、随访以及治疗上有着良好的应用前景, 可做到早诊断、早治疗, 可明显提高肿瘤患者的预后情况, TuM2-PK 与其它肿瘤标记物联合检测更能提高早期消化道肿瘤的诊断率。但 TuM2-PK 在消化道肿瘤中的研究价值目前全球尚无多中心大样本的流行病学调查, 仅有单中心研究, 各种研究的结果需要更多的研究来进一步证明。

参考文献

- [1] 张明鑫. 消化道早癌如何防治[J]. 家庭医药. 就医选药, 2021(11): 32-33.
- [2] Muñoz-Colmenero, A., Fernández-Suárez, A., Fatela-Cantillo, D., *et al.* (2015) Plasma Tumor M2-Pyruvate Kinase Levels in Different Cancer Types. *Anticancer Research*, **35**, 4271-4276.
- [3] Christofk, H.R., Heiden, M., Harris, M.H., *et al.* (2008) The M2 Splice Isoform of Pyruvate Kinase Is Important for Cancer Metabolism and Tumour Growth. *Nature*, **452**, 230-233. <https://doi.org/10.1038/nature06734>
- [4] Munoz-Colmenero, A., Fernandez-Suarez, A., Fatela-Cantillo, D., *et al.* (2015) Plasma Tumor M2-Pyruvate Kinase Levels in Different Cancer Types. *Anticancer Research: International Journal of Cancer Research and Treatment*, **35**, 4271-4276.
- [5] Dong, G.C., Mao, Q.X., Xia, W.J., *et al.* (2016) PKM2 and Cancer: The Function of PKM2 beyond Glycolysis. *Oncology Letters*, **11**, 1980-1986. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4168>
- [6] Rihan, M., Nalla, L.V., Dharavath, A., *et al.* (2019) Pyruvate Kinase M2: A Metabolic Bug in Re-Wiring the Tumor Microenvironment. *Cancer Microenvironment*, **12**, 149-167. <https://doi.org/10.1007/s12307-019-00226-0>
- [7] 高洋, 孙昭, 白春梅. 丙酮酸激酶 M2 在胃癌中的作用[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(2): 227-231.
- [8] Chen, M., David, C.J. and Manley, J.L. (2012) Concentration-Dependent Control of Pyruvate Kinase M Mutually Exclusive Splicing by hnRNP Proteins. *Nature Structural & Molecular Biology*, **19**, 346-354. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2219>
- [9] David, C.J., Chen, M., Assanah, M., *et al.* (2010) HnRNP Proteins Controlled by c-Myc Deregate Pyruvate Kinase mRNA Splicing in Cancer. *Nature*, **463**, 364-368. <https://doi.org/10.1038/nature08697>
- [10] 孙倩. M2 型丙酮酸激酶(PKM2)在肿瘤代谢和发生中的作用[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(5): 462-467.
- [11] Novotný, I., Dite, P., Dastyh, M., *et al.* (2008) Tumor Marker M2-Pyruvate-Kinase in Differential Diagnosis of Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Hepato-Gastroenterology*, **55**, 1475-1477.
- [12] Landt, S., Jeschke, S., Koeninger, A., *et al.* (2010) Tumor-Specific Correlation of Tumor M2 Pyruvate Kinase in Pre-Invasive, Invasive and Recurrent Cervical Cancer. *Anticancer Research*, **30**, 375.
- [13] Levic, K., Bulut, O., Hesselfeldt, P., *et al.* (2013) The Outcome of Rectal Cancer after Early Salvage TME Following TEM Compared with Primary TME: A Case-Matched Study. *Techniques in Coloproctology*, **17**, 397-403. <https://doi.org/10.1007/s10151-012-0950-2>
- [14] 杨刚, 唐丽娟. 血清 TuM2-PK、CEA、CA19-9 和 CA72-4 对结肠癌的筛查价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(1): 35-36+39.
- [15] 杜宇, 阳振曦, 苏建荣. 胶体金法粪便检测 TU M2PK 在结直肠癌诊断中的价值[J]. 空军医学杂志, 2019, 35(3): 229-232.
- [16] 张丹. 肿瘤 M2 型丙酮酸激酶检测在结肠癌诊断中的临床价值[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(6): 95-98.
- [17] 王俊伟, 金心富, 卢凯. 腹腔镜切除术配合 FOLFOX4 新辅助化疗对直肠癌患者血清 FAS、Tu M2-PK 及 T 细胞亚群的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(9): 981-985.
- [18] Li, S., Ji, X., Wang, R., *et al.* (2019) Follicle-Stimulating Hormone Promoted Pyruvate Kinase Isozyme Type M2-Induced Glycolysis and Proliferation of Ovarian Cancer Cells. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **299**, 1443-1451. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05100-4>
- [19] Zhou, Z.F., Li, M., Zhang, L., *et al.* (2018) Oncogenic Kinase-Induced PKM2 Tyrosine 105 Phosphorylation Converts Nononcogenic PKM2 to a Tumor Promoter and Induces Cancer Stem-Like Cells. *Cancer Research*, **78**, 2248-2261. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2726>
- [20] Rui, H.Y., *et al.* (2019) Pyruvate Kinase M2 Contributes to Cell Growth in Gastric Cancer via Aerobic Glycolysis. *Pathology, Research and Practice*, **215**, Article ID: 152409. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.04.001>
- [21] 翁映玲. 血清 TuM2-PK、TK1、HER-2 表达水平对直肠癌的诊断价值[J]. 河南医学研究, 2018, 27(10): 1795-1797.
- [22] 樊晓静, 史志涛, 孙昕. TuM2-PK、TK1、CEA、CA19-9 和 CA72-4 在结肠癌患者诊断中的意义[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 814-816.
- [23] 齐容容, 刘卫华, 常娅洁. 血清 CEA 和 CA199 及 TuM2-PK 水平联合检测对结肠癌诊断效能影响[J]. 社区医学杂志, 2021, 19(22): 1362-1365.
- [24] 于同波, 刘程, 周珍娟. 血清 CEA、CA125、CA199 及血浆 M2-PK 联合检测胃癌的诊断价值研究[J]. 中国实用医药, 2018, 13(24): 3-5.
- [25] 钟世洪, 成志烜, 王卓. 血清 CEA CA199 CA125 及血浆 M2-PK 联合检测在胃癌诊断中的临床研究[J]. 基层医学

- 论坛, 2018, 22(1): 1-2.
- [26] Wang, C., Jiang, J., Ji, J., *et al.* (2017) PKM2 Promotes Cell Migration and Inhibits Autophagy by Mediating PI3K/AKT Activation and Contributes to the Malignant Development of Gastric Cancer. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 2886. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03031-1>
- [27] 陈滢伟. 丙酮酸激酶 M2 蛋白与胃癌的临床病理联系[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(23): 102-104.
- [28] 徐明静, 芦东徽, 高世乐, 等. 原发性肝癌组织中 PKM2、COX2 及 IAPs 的表达及其与放疗敏感性的关系分析[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(10): 1612-1616.
- [29] 马欢, 芦东徽, 徐滨, 等. 肝癌组织中 PKM2 表达及与放疗敏感性的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(2): 192-194.
- [30] 徐强, 宋杰, 许敏, 等. M2 型丙酮酸激酶同工酶表达对肝细胞癌化疗敏感性的影响[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(9): 855-860.
- [31] 赵睿. M2 型丙酮酸激酶(PKM2)与肝细胞癌恶性增生及预后相关的功能研究[D]: [博士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2019.
- [32] Bandara, I.A., Baltatzis, M., Sanyal, S., *et al.* (2018) Evaluation of Tumor M2-Pyruvate Kinase (Tumor M2-PK) as a Biomarker for Pancreatic Cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, **16**, 56. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1360-3>
- [33] Goonetilleke, K.S., Mason, J.M., Siriwardana, P., *et al.* (2007) Diagnostic and Prognostic Value of Plasma Tumor M2 Pyruvate Kinase in Periapillary Cancer: Evidence for a Novel Biological Marker of Adverse Prognosis. *Pancreas*, **34**, 318-324. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31802ee9c7>
- [34] 王金, 赵一洁, 尚培中, 等. 胆管癌患者血清肿瘤型 M2 丙酮酸激酶水平变化及临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(2): 220-227.
- [35] 柴浩, 熊新魁, 孙道一, 等. PKM2 基因对胆管细胞癌迁移、侵袭及增殖的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(5): 615-621.
- [36] Li, Y.G. and Zhang, N. (2009) Clinical Significance of Serum Tumour M2-PK and CA19-9 Detection in the Diagnosis of Cholangiocarcinoma. *Digestive and Liver Disease*, **41**, 605-608. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.11.010>
- [37] 张汗磊, 王松, 陈思, 等. 粪便肿瘤 M2 型丙酮酸激酶在结直肠癌和腺瘤性息肉中的诊断价值[J]. 医学信息, 2021, 34(12): 78-81.
- [38] Bond, A.D., Burkitt, M.D., Sawbridge, D., *et al.* (2016) Correlation between Faecal Tumour M2 Pyruvate Kinase and Colonoscopy for the Detection of Adenomatous Neoplasia in a Secondary Care Cohort. *The Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **25**, 71-77. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.251.m2p>