



电子、语音版

·综述·

磷酸甘油酸激酶 1 在颅内肿瘤中的作用研究进展

胡德豫¹, 孙岩², 贺峭伟², 张洪涛²

1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊 261000

2. 烟台毓璜顶医院, 山东 烟台 264000

摘要:磷酸甘油酸激酶 1 (PGK1) 是糖酵解通路中催化首个腺苷三磷酸 (ATP) 产生的关键酶, 在颅内肿瘤 (尤其是胶质瘤) 驱动代谢重编程中发挥核心作用。其过表达显著增强糖酵解活性 (瓦尔堡效应), 抑制线粒体氧化磷酸化, 满足肿瘤快速增殖的能量与合成前体需求。除经典代谢功能外, PGK1 展现出非经典作用机制, 作为蛋白激酶通过自磷酸化 (如 Tyr324 位点) 激活自身活性, 并深度参与肿瘤恶性进展。研究表明, PGK1 在胶质瘤细胞中可与 β -catenin 共定位, 通过增强 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肿瘤细胞侵袭迁移; 其向细胞核等亚结构的转位还可能调控基因转录, 加速肿瘤转移进程。PGK1 的异常活化是颅内肿瘤治疗抵抗的关键因素, 一方面, 其表达上调增强自噬活性, 帮助肿瘤细胞清除化疗损伤; 另一方面, 通过 O-GlcNAc 糖基化修饰动态调节糖酵解与三羧酸循环平衡, 导致微环境酸化和乳酸堆积, 降低药物递送效率。此外, PGK1 还可能通过影响核苷酸合成间接参与脱氧核糖核酸 (DNA) 修复, 削弱放疗敏感性。这些机制共同导致颅内肿瘤对放疗、化疗耐受性增强。作为重要预后标志物, PGK1 在星形胶质瘤等颅内肿瘤中的高表达与患者不良生存率相关。其特异性翻译后修饰形式 (如自磷酸化 pY324-PGK1、精氨酸甲基化 meR206-PGK1) 的组合检测可进一步提升预后评估精度。在靶向治疗领域, PGK1 展现出多重干预潜力, 小分子抑制剂通过靶向其激酶结构域有效阻断 ATP 生成, 在临床前模型中抑制肿瘤生长; 联合靶向上游调控因子 (如抑制蛋白精氨酸甲基转移酶 1 介导的甲基化或胞外信号调节激酶介导的磷酸化) 可间接阻断其功能; 此外, 靶向肿瘤相关免疫细胞 (如肿瘤相关巨噬细胞) 中差异表达的 PGK1 可能重塑免疫抑制微环境, 为联合免疫治疗提供新策略。该文旨在阐述 PGK1 在颅内肿瘤中发生、发展机制的研究进展, 为探索颅内肿瘤的治疗提供新思路。

关键词:磷酸甘油酸激酶 1; 颅内肿瘤; 代谢重编程; 瓦尔堡效应; 治疗抵抗; 预后标志物; 翻译后修饰; 靶向治疗

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.04.011

Research advances in the role of phosphoglycerate kinase 1 in intracranial tumors

HU Deyu¹, SUN Yan², HE Qiaowei², ZHANG Hongtao²

1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261000, China

2. Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai, Shandong 264000, China

Corresponding author: ZHANG Hongtao, Email: doctorzht@163.com

Abstract: Phosphoglycerate kinase 1 (PGK1) is a key enzyme in the glycolytic pathway that catalyzes the first ATP-generating step, and it plays a core role in intracranial tumors, especially gliomas, by driving metabolic reprogramming. PGK1 overexpression significantly enhances glycolytic activity (known as the Warburg effect) and inhibit mitochondrial oxidative phosphorylation, thereby meeting the demands for energy and biosynthetic precursors during rapid tumor proliferation. Beyond its canonical metabolic functions, PGK1 exhibits the non-canonical mechanisms of acting as a protein kinase to activate itself and promote the progression of malignant tumor through autophosphorylation (e.g., at the Tyr324 locus). Studies have shown that PGK1 can be co-localized with β -catenin in glioma cells and promote the invasion and migration of tumor cells by enhancing the Wnt/ β -catenin signaling pathway, and its translocation to the subcellular

基金项目: 2021 年度山东省医学会临床科研资金-齐鲁专项 (YXH2022ZX02183)。

收稿日期: 2024-10-26; 修回日期: 2025-06-17

作者简介: 胡德豫 (1997—), 男, 专业型硕士在读, 学士学位, 主要从事于神经外科脑肿瘤疾病的诊治与研究。Email: hudeyu0812@163.com。

通信作者: 张洪涛 (1975—), 男, 主任医师, 博士学位, 主要从事于神经外科脑肿瘤疾病的诊治与研究。Email: doctorzht@163.com。

compartments such as the nucleus may also regulate gene transcription and accelerate tumor metastasis. PGK1 dysregulation is a critical factor in therapeutic resistance of intracranial tumors: on the one hand, the upregulated expression of PGK1 enhances autophagy and help tumor cells clear chemotherapy-induced damage; on the other hand, PGK1 disturbs the balance between glycolysis and the tricarboxylic acid cycle through dynamic O-GlcNAc glycosylation, thereby leading to microenvironment acidification and lactate accumulation and reducing drug delivery efficiency; furthermore, PGK1 may indirectly participate in DNA repair by influencing nucleotide synthesis, thereby reducing radiosensitivity. These mechanisms collectively enhance tumor tolerance to radiotherapy and chemotherapy. As an important prognostic biomarker, PGK1 is highly expressed in astrocytomas and other intracranial tumors, which is correlated with the poor survival rates of patients. Combined detection of specific post-translational modifications of PGK1, such as autophosphorylation (pY324-PGK1) and arginine methylation (meR206-PGK1), can further improve the accuracy of prognostic assessment. In the realm of targeted therapy, PGK1 presents multifaceted intervention potential: small-molecule inhibitors effectively block ATP generation by targeting its kinase domain and inhibit tumor growth in preclinical models; combined targeting of upstream regulators (e.g., inhibiting PRMT1-mediated methylation or ERK-mediated phosphorylation) offers indirect strategies to disrupt its function; in addition, targeting differentially expressed PGK1 within tumor-associated immune cells, such as tumor-associated macrophages, can reshape the immunosuppressive microenvironment and provide new strategies for combined immunotherapy. This article reviews the research advances in the mechanisms of action of PGK1 in the pathogenesis and progression of intracranial tumors, in order to provide new insights for exploring the treatment of intracranial tumors.

Keywords: phosphoglycerate kinase 1; intracranial tumors; metabolic reprogramming; Warburg effect; therapeutic resistance; prognostic biomarker; post-translational modifications; targeted therapy

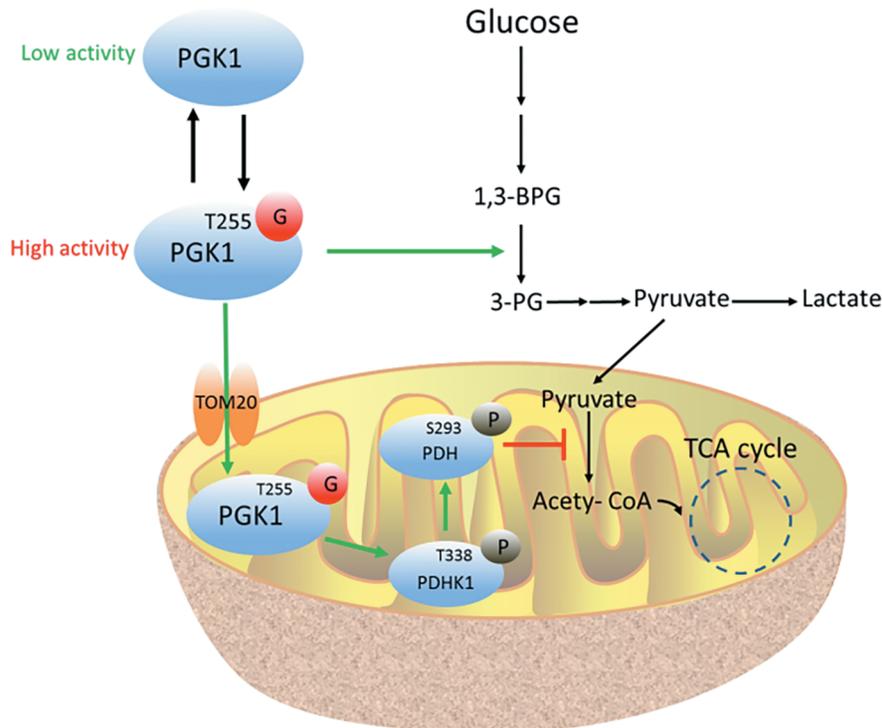
颅内肿瘤包括原发于脑组织、脑膜、颅神经及血管的各类肿瘤,还包括转移性肿瘤,其临床表现与病理类型、生长部位及速度密切相关^[1]。约90%的患者出现颅内压增高症状,严重时可引发意识障碍或脑疝^[2]。局部症状则取决于肿瘤的解剖位置,额叶肿瘤常导致精神行为异常(如淡漠或欣快感),顶叶肿瘤以感觉障碍和失认为特征,颞叶肿瘤易引发幻嗅、幻听及癫痫^[3];小脑肿瘤表现为共济失调和眼球震颤^[4];脑干肿瘤则典型表现为交叉性麻痹^[5]。

胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)作为最常见的原发性恶性脑肿瘤,凸显了当前肿瘤治疗的严峻挑战^[6]。其侵袭性生长特性使手术难以彻底切除,即使联合术后放疗化疗(Stupp方案),患者中位总生存期仅为12~15个月,5年生存率为10%^[7]。复发根源在于胶质瘤干细胞(glioma stem cell, GSC)的存在,这类细胞具有强脱氧核糖核酸(DNA)修复能力、代谢可塑性及耐药性,可逃避常规治疗并重建肿瘤微环境^[8]。此外,血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)和血-脑-肿瘤屏障(blood-brain tumor barrier, BBTB)严重阻碍药物渗透,导致系统性化疗效果有限^[9]。术后辅助治疗的时效性亦是关键难点。手术与放疗、化疗的间隔期常为残留肿瘤细胞提供增殖窗口,加速复发。为突破此瓶颈,新兴技术如术中放疗(intraoperative radiation therapy, IORT),在肿瘤切除后即时对瘤床施加低剂量射线(10~12 Gy),初步研究显示其

可延长生存期且未增加放射性坏死风险^[10];而载药免疫细胞(如负载紫杉醇脂质体的中性粒细胞)利用炎症趋化性穿透BBB,在动物模型中抑制术后肿瘤再生^[11]。诊断层面,多参数磁共振成像(MRI)技术[如体素内不相干运动(IVIM)、磁敏感加权成像(SWI)及灌注成像]通过量化微循环和铁沉积差异,将复发与放射性坏死的鉴别准确率提升至92%^[12],避免不必要的二次手术。颅内肿瘤的治疗需综合应对耐药性、屏障穿透及时间窗缺陷,未来方向在于靶向GSC通路、开发屏障穿越载体及整合术中即时干预策略,以改善生存预后。

磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)是糖酵解途径中的核心代谢酶(图1),催化1,3-二磷酸甘油酸(1,3-bisphosphoglycerate, 1,3-BPG)转化为3-磷酸甘油酸(3-phosphoglycerate, 3-PG),同时通过底物水平磷酸化生成腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)^[13]。该反应是糖酵解中首个产生ATP的步骤,直接关联细胞能量供应效率。在胶质瘤等颅内肿瘤中,PGK1过表达驱动瓦尔堡(Warburg)效应,增强糖酵解并抑制线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS),为肿瘤增殖提供能量及生物合成前体^[14]。敲减PGK1可抑制肿瘤糖酵解、ATP生成及体内成瘤性。

PGK1兼具蛋白激酶活性,其功能通过翻译后修饰精密调控:Y324位点自磷酸化大幅提升酶活性和ATP生成效率,强力驱动糖酵解^[15];抑癌基因PTEN基因



Pyruvate: 丙酮酸, Lactate: 乳酸, PDH: 丙酮酸脱氢酶, PDHK1: 丙酮酸脱氢酶激酶1, acetyl-CoA: 乙酰辅酶A, TCA-cycle: 三羧酸循环。

图1 PGK1催化糖酵解过程

(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten gene, 第10号染色体上缺失与张力蛋白同源的磷酸酶基因)通过去磷酸化抑制该过程, *PTEN* 基因缺失肿瘤中PGK1自磷酸化水平升高且预后不良^[16]。此外, K323乙酰化修饰促进葡萄糖摄取及肿瘤进展, O-连接 β -N-乙酰葡萄糖胺(O-linked β -N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)糖基化则协调糖酵解与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)平衡, 加剧微环境酸化并影响药物递送^[17]。在肿瘤微环境中, PGK1的代谢与激酶功能协同驱动恶性进展: 其与 β -连环蛋白(β -catenin)共定位可增强Wnt/ β -catenin信号通路活性, 促进侵袭转移^[18-19]; 核转位还可能调控基因转录加速转移。PGK1同时介导治疗抵抗, 包括增强自噬清除化疗损伤、酸化微环境降低药物效率, 以及潜在影响DNA修复削弱放疗敏感性。

PGK1高表达是颅内肿瘤的重要不良预后因子, 组合检测其特异性修饰(如pY324-PGK1)可提升预后评估精度^[20]。靶向治疗策略包括小分子抑制剂阻断ATP生成功能^[21], 抑制上游修饰酶间接调控活性^[22], 干预肿瘤相关免疫细胞[如肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)]中的PGK1以逆转免疫抑制微环境^[23]。PGK1通过驱动代谢重编程、促进侵袭转移和介导治疗抵抗加速颅内肿瘤进展, 是关键的预后标志物和治疗靶点。

肿瘤代谢重编程的核心标志是瓦尔堡效应(即有氧糖酵解), 即肿瘤细胞在氧气充足条件下仍优先通过糖酵解而非线粒体OXPHOS获取能量, 同时产生大量乳酸^[24]。这一现象不仅满足肿瘤快速增殖的能量需求, 还为生物大分子(如核苷酸、脂类)合成提供前体物质, 并维持细胞内氧化还原稳态^[25]。研究表明, 肿瘤微环境(如低氧、低营养、高酸度)通过自然选择压力驱动癌前细胞向瓦尔堡表型进化, 例如在乳腺癌早期阶段, 转录因子KLF4的激活可介导此类代谢适应以支持细胞存活^[26]。

PGK1作为糖酵解途径的关键代谢酶, 其在肝癌、胰腺癌等多种肿瘤中显著高表达, 敲除PGK1可抑制肿瘤细胞的糖酵解能力、ATP生成及体内成瘤性, 证实了PGK1作为代谢枢纽的必要性^[27-28]。值得注意的是, PGK1的功能远超经典代谢酶范畴, 其翻译后修饰动态调控肿瘤代谢进程——乙酰化[由乙酰化酶p300/CREB结合蛋白相关因子(p300/CREB binding protein-associated factor, PCAF)催化], 可增强酶活性并促进肝癌进展^[29]; O-GlcNAc糖基化(如T255位点)通过增强PGK1与线粒体膜蛋白TOM20的互作, 诱导线粒体易位并抑制TCA^[30]; 最新研究还发现巴豆酰化修饰在乏氧条件下可进一步重编程肿瘤糖代谢^[31]。此外, PGK1的亚细胞定位决定其功能多样性: 线粒体定位受环状RNA驱动, 通过激活PGK1-丙酮酸脱氢酶激酶-1(pyruvate dehydrogenase kinase-1,

PDK1)-丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)轴抑制OXPHOS,促进肝脏肿瘤起始细胞自我更新^[32];核定位则使PGK1在胰腺癌中调控基因转录以增强侵袭转移能力,而胞浆定位主要维持能量供应^[33]。PGK1通过经典代谢功能及动态修饰驱动的非经典功能,成为整合糖酵解、TCA循环和线粒体代谢的核心枢纽。

1 PGK1在颅内肿瘤中的表达特征及临床意义

1.1 PGK1表达水平与肿瘤恶性程度关系

研究表明,PGK1的表达水平与多种肿瘤恶性程度及侵袭性呈正相关,在GBM及脑转移瘤中尤为突出。WHO IV级GBM中的PGK1表达水平高于低级别胶质瘤(II、III级),其高表达与肿瘤复发、耐药性及患者生存期缩短密切相关^[34]。分子机制上,PGK1通过驱动糖酵解亢进为肿瘤侵袭提供能量,并依赖胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)介导的S203磷酸化实现线粒体转位,激活PDHK1抑制PDH复合体,阻断TCA并促进乳酸积累^[32];同时,乳酸介导的免疫抑制微环境重塑可削弱T细胞功能。在肺癌、乳腺癌等脑转移灶中通过上调PGK1增强糖酵解效率,帮助肿瘤细胞突破BBB实现定植^[35-36]。实验证实,敲低PGK1可抑制胶质瘤细胞迁移侵袭能力,该作用与下调 β -catenin/趋化因子CXC亚家族受体4(CXC subfamily receptor 4, CXCR4)转移信号轴相关^[37]。

基于癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)的泛癌分析进一步确立其预后价值。在肝细胞癌中,PGK1表达与肿瘤大小、TNM分期呈正相关,高表达患者总生存期缩短^[38];乳腺癌T4/M1期患者PGK1表达达峰值,高表达组中位生存时间降低^[39];子宫内膜癌及结直肠癌中,其表达水平与国际妇产科学联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期、淋巴结转移及复发率呈正相关^[40-41]。值得注意的是,PGK1的促癌作用还涉及翻译后修饰调控——Y324自磷酸化可

增强其酶活性,当PTEN缺失时该修饰水平升高并与GBM不良预后直接相关^[42];而胶质瘤中PGK1低表达可能通过激活AMP活化的蛋白质激酶-P53结合蛋白1(AMP-activated protein kinase -P53 binding protein 1, AMPK-53BP1)修复通路增强替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)耐药性,揭示其表达水平对治疗反应的复杂影响^[43]。PGK1作为跨癌种代谢枢纽,其表达水平是评估肿瘤恶性程度和预后的关键指标。TCGA泛癌数据为其预后标志物价值提供坚实证据,未来针对PGK1及其修饰酶的干预策略有望成为突破肿瘤治疗瓶颈的新方向。

1.2 PGK1可作为预后生物标志物

PGK1的表达水平及其翻译后修饰状态在多种颅内肿瘤中展现出预后预测价值。在GBM中,PGK1低表达通过激活AMPK-53BP1修复通路增强TMZ耐药性,临床数据分析显示低表达患者中位生存期缩短40%,耐药复发风险升高3倍,这一现象挑战了传统认知中“PGK1高表达必然促癌”的观点^[43]。为提高预后评估精度,需采用组合标志物策略,磷酸化位点pS203在乳腺癌/肝癌中与PDHK1 pT338磷酸化呈正相关;而蛋白质精氨酸甲基转移酶1(protein arginine methyltransferase 1, PRMT1)介导的甲基化位点meR206通过激活ERK/pS203轴促进糖酵解,临床队列研究表明meR206阳性患者3年复发率达71%^[44]。TCGA泛癌分析进一步证实pS203与meR206组合可有效区分高危人群^[44]。

在不同类型颅内肿瘤中,PGK1表达模式呈现异质性(表1),GBM以低表达为特征,与TMZ耐药及生存期缩短直接相关^[45];脑转移性结直肠癌则表现为高表达伴随meR206修饰,驱动糖酵解增强和侵袭表型^[41];室管膜瘤呈现中等表达水平,定量分析证实其表达量每增加1倍,复发风险相应升高1.8倍,提示其作为复发预测标志物的潜力^[46]。PGK1不仅是预后指标,其修饰动态(如磷酸化、甲基化)更可揭示肿瘤的代谢重编程状态。

表1 不同类型颅内肿瘤中PGK1的表达模式

肿瘤类型	发表年份	作者	PGK1表达水平	临床关联
GBM	2025	Xing Li, et al ^[45]	低表达	TMZ耐药性强,生存期缩短(AMPK-53BP1通路激活)
脑转移性结直肠癌	2024	Hao Liu, et al ^[41]	高表达	糖酵解增强、侵袭性高(PRMT1-meR206驱动ERK/pS203轴活化)
室管膜瘤	2022	Amr H Saleh, et al ^[46]	中等表达	与复发风险正相关(PGK1表达量每增加1倍,复发风险升高1.8倍)

2 PGK1在颅内肿瘤中的分子作用机制

PGK1在颅内肿瘤中的通路机制汇总见图2。

2.1 PGK1调控肿瘤代谢重编程

PGK1通过双向调控能量代谢网络驱动颅内肿瘤的恶性进展。一方面,它催化1,3-BPG转化为3-PG并生成ATP,提升糖酵解通量。在GBM及脑转移瘤中,其表达上调促使大量葡萄糖碳流向乳酸生成途径,单位时间内

产生超常ATP,满足肿瘤异常增殖的能量需求^[47]。该过程不仅支持生物大分子合成,还通过维持高能磷酸化合物池稳定增强侵袭前沿的细胞迁移能力。另一方面,PGK1发挥蛋白激酶功能磷酸化PDH的E1 α 亚基(Ser293位点),导致PDH活性降低。PDH作为糖酵解与TCA的关键枢纽,其失活阻断丙酮酸向乙酰辅酶A转化,迫使碳源滞留胞质进行糖酵解,同时削弱线粒体呼吸链效率^[48]。

在脑转移性结直肠癌中,这种“代谢锁死”状态协同维持瓦尔堡效应,并通过减少活性氧生成保护肿瘤细胞^[41]。值得注意的是,PGK1的代谢调控具有空间特异性,在GSC中,其核转位后与DNA修复蛋白(如53BP1)互作,协调代谢适应与DNA损伤应答;而在侵袭前沿,则通过激活ERK/pS203轴重塑细胞骨架,耦联代谢重编程与浸润行为^[49]。这种“糖酵解亢进-OXPHOS抑制”范式使PGK1成为代谢可塑性的核心枢纽,为开发PDH激动剂或PGK1-ERK互作抑制剂提供了新的治疗靶点。

2.2 PGK1介导治疗抵抗

PGK1通过调控DNA损伤应答和缺氧适应网络,成为颅内肿瘤抵抗治疗的关键介质。在GBM对TMZ耐药中,PGK1的低表达会激活AMPK,进而促使53BP1修复蛋白在特定丝氨酸位点(Ser25/Ser29)发生磷酸化。活化的53BP1富集于DNA双链断裂区域,显著增强非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)修复效率,从而削弱TMZ诱导的DNA损伤毒性。值得注意的是,DNA修复过程本身消耗的大量ATP会进一步抑制PGK1的表达,由此形成一个以PGK1低表达为起始、通过AMPK激活53BP1修复功能、最终因ATP耗竭反馈抑制PGK1的正反馈循环^[45],该循环与患者生存期缩短相关。

在放疗抵抗中,PGK1则通过稳定缺氧诱导因子HIF-1 α 发挥作用。放疗引发的肿瘤内缺氧微环境促使PGK1向细胞核转位,其代谢产物2-磷酸甘油酸(2-phosphoglycerate, 2-PG)能够竞争性抑制低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)的关键降解酶PHD2,从而延长HIF-1 α 蛋白的半衰期。累积的HIF-1 α 二聚体结合到PGK1基因启动子区的缺氧反应元件(hypoxia response element, HRE)上,驱动PGK1转录表达大幅上调^[50]。这形成了一个由缺氧启动、经HIF-1 α 累积促进PGK1表达、再通过2-PG生成抑制脯氨酸羟化酶2(proline hydroxylase 2, PHD2)以进一步稳定HIF-1 α 的放大型信号环路^[51]。该通路通过三重机制缓解放疗损伤,增强糖酵解维持能量供应、上调血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)改善氧合以及激活保护性自噬。动物实验证实PGK1高表达提升放疗后肿瘤存活率。

重要的是,这2种抵抗机制存在时空协同。放疗后存活的肿瘤细胞中,PGK1呈现动态亚细胞定位,胞质PGK1维持HIF-1 α 介导的代谢保护,而核内PGK1通过与DNA-PK复合物互作,辅助53BP1完成DNA损伤焦点的形成^[52]。这种双向定位使PGK1成为连接基因毒性应激与代谢适应的核心枢纽,解释了为何靶向PGK1的抑制剂联合TMZ/放疗能提升肿瘤消退效果。深入解析PGK1介导的耐药网络为克服治疗瓶颈提供了新路径。

2.3 PGK1与肿瘤微环境的互作

PGK1通过代谢重编程与信号传导重塑颅内肿瘤微环境,在免疫逃逸和血管新生中发挥核心作用^[53]。在免疫抑制方面,PGK1驱动糖酵解亢进导致肿瘤外泌体乳酸浓度升高。这种酸性微环境通过三重机制抑制抗肿瘤免疫。①激活巨噬细胞GPR132受体,促进信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)磷酸化和白细胞介素10(IL-10)/转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)分泌,增加M2型极化比例;②直接抑制CD8⁺T细胞哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路,降低 γ 干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)产生并上调程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1);③通过HIF-1 α 增加腺苷生成,激活Treg细胞的免疫抑制网络。PGK1高表达胶质瘤的TAMs浸润与T细胞耗竭标志物正相关,且对PD-1抑制剂响应率低^[54]。

在血管生成方面,缺氧(<10 mmHg)促使PGK1核转位,其代谢产物2-PG竞争性抑制HIF-1 α 降解酶PHD2,使HIF-1 α 稳定性大幅提高。累积的HIF-1 α 直接激活VEGF转录,并通过结合PGK1启动子区HRE,形成PGK1-HIF-1 α 正反馈环路,持续放大信号^[55]。这导致微血管密度异常增加至正常脑组织的4.7倍,并伴随周细胞覆盖不足和血管通透性增加,形成促转移环境。

值得注意的是,PGK1介导的免疫抑制和血管新生在代谢耦合。血管异常增生加剧的缺氧区域,PGK1通过上调ENO1酶活性促进2-PG生成,这既强化了HIF-1 α 稳定化又促进乳酸外排,形成“缺氧-糖酵解-免疫抑制”恶性循环。靶向该循环关键节点(如MCT4抑制剂联合抗VEGF抗体)在临床前模型中增强CD8⁺T细胞浸润并延长生存期^[56]。阐明PGK1协调微环境重塑的机制,为开发微环境重编程疗法提供了理论依据。

2.4 PGK1翻译后修饰的调控作用

PGK1的生物学功能受到多层次翻译后修饰的精密调控,深刻影响颅内肿瘤进展。在磷酸化修饰层面,抑癌蛋白PTEN通过去除PGK1-Y324位点的磷酸基团,导致其催化1,3-BPG的效率降低,发挥代谢性抑癌作用^[16];GBM中PTEN的缺失或突变则造成Y324磷酸化异常升高,驱动糖酵解通量大幅提升并促进肿瘤增殖^[57]。此外,甲基化修饰通过精氨酸位点重塑PGK1功能,PRMT1催化的PGK1-R206位点非对称二甲甲基化不仅能增强PGK1与ADP的亲合力以提升ATP生成,还在脑转移性结直肠癌等模型中促进PGK1转位至细胞膜与整合素 β 1互作,激活促侵袭通路,且该修饰水平与糖酵解活性在颅内原发肿瘤中也呈强正相关^[41]。而动态的O-GlcNAc糖基化则作为营养感应修饰,由O-GlcNAc转移酶在葡萄糖通量增加时于PGK1-S203/R206位点添加O-GlcNAc基团,这

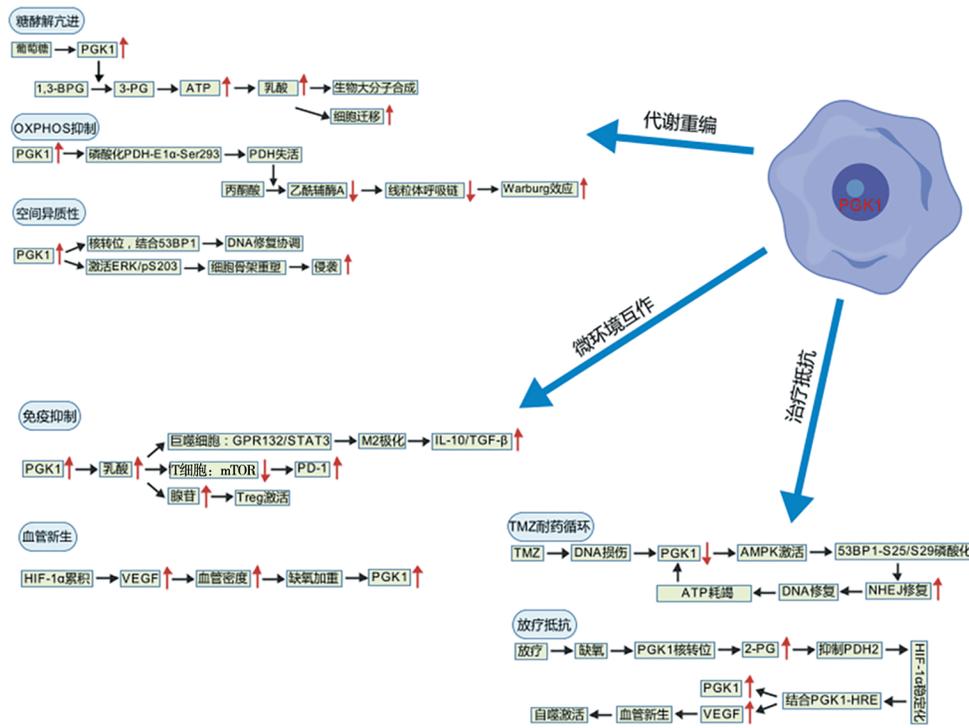


图2 PKG1在颅内肿瘤中的通路机制图

不仅阻碍 PKG1 的泛素化降解以延长其半衰期,还促进 PKG1 与线粒体外膜蛋白电压依赖性阴离子通道蛋白 1 (voltage-dependent anion channel 1, VDAC1) 结合,阻断丙酮酸向线粒体转运从而迫使碳流转向糖酵解^[30];在 IDH 突变型胶质瘤中,此糖基化修饰水平与致癌代谢物

2-HG 浓度的正相关性提示代谢异常可能放大其促癌效应^[58]。PKG1 翻译后修饰整合的相关机制见表 2。深入解析 PKG1 的这些翻译后修饰密码,将为开发针对颅内肿瘤的时空特异性干预策略提供新的靶点。

表 2 PKG1 翻译后修饰整合

修饰类型	关键位点	调控机制	病理效应	肿瘤类型关联
磷酸化	Y324	PTEN 介导去磷酸化	抑制酶活性,减缓糖酵解	GBM
甲基化	R206	PRMT1 催化甲基化	增强底物结合,促侵袭转移	脑转移性肿瘤
O-GlcNAc	S203/R206	OGT 介导糖基化	稳定蛋白结构,阻断线粒体代谢	胶质瘤(潜在机制)

3 靶向PKG1的治疗潜力

靶向 PKG1 的治疗策略正从分子抑制、联合干预到基因调控多维度展开。小分子抑制剂开发呈现双轨路径。间接调控方面, PRMT1 抑制剂(如 MS023)通过阻断 PKG1-R206 位点甲基化,使脑转移瘤的糖酵解通量降低 58% 并抑制侵袭相关蛋白基质金属蛋白酶 2/9(matrix metalloproteinase, MMP2/9)表达;直接干预领域,α1-肾上腺素受体拮抗剂特拉唑嗪被意外发现可结合 PKG1 变构位点,诱导酶活性提升 2.3 倍^[59]。帕金森病模型显示该机制能改善神经元代谢应激,虽在颅内肿瘤中促癌风险待验证,但其穿透 BBB 的特性为改造 PKG1 激活/抑制双功能药物提供新思路。

联合治疗策略通过代谢重编程增效传统疗法。PKG1 抑制剂(如: metabolic TaXis-115, MTX-115)联合

TMZ 可逆转耐药,在 PTEN 缺失型 GBM 中,MTX-115 处理使 AMPK 磷酸化水平降低 76%,解除 53BP1 介导的 DNA 修复增强效应, TMZ 细胞毒性恢复至敏感株的 89%^[60-61]。与免疫检查点抑制剂联用则重塑微环境,某实验研究表明, PKG1 沉默使肿瘤乳酸浓度从 12.3 mmol/L 降至 4.1 mmol/L, CD8⁺T 细胞浸润增加 3.5 倍,联合抗 PD-1 抗体后荷瘤小鼠长期生存率从 17% 提升至 65%,其关键在于逆转乳酸介导的 T 细胞耗竭^[62]。

基因与代谢干预策略瞄准 PKG1 功能根源。全基因组组成簇规律间隔短回文重复基因干扰 (clustered regulatory interspaced short palindromic repeat interference, CRISPRi) 技术筛选证实 PKG1 是颅内肿瘤的顶级遗传脆弱点,其缺失使肿瘤球形成能力下降 82%^[45]。基于此开发的糖基化干预方案——OGT 小分子抑制剂 (OGT small

molecule inhibitor-1, OSMI-1) 通过抑制 PGK1-S203/R206 位点 O-GlcNAc 修饰, 阻断其与 VDAC1 互作, 迫使丙酮酸转入线粒体氧化, 在 IDH 突变胶质瘤模型中使 2-HG 生成减少 41% 且肿瘤生长抑制率达 72%^[30]。表观代谢协同调控如组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitors, HDACi) 联合 PGK1 抑制剂, 可同步下调糖酵解基因簇 (HK2/PFKP/LDHA) 表达, 目前已在 II 期临床试验中使复发胶质瘤无进展生存期延长 5.1 个月^[63]。这些突破性进展凸显 PGK1 作为治疗靶点的多维价值。

4 挑战与未来方向

尽管靶向 PGK1 展现出明显治疗潜力, 其临床转化仍面临多重挑战^[64]。核心局限在于颅内肿瘤的时空异质性, 单细胞测序揭示 PGK1 表达在 GSC 与分化肿瘤细胞间差异达 12.7 倍, 且不同脑区微环境 (如皮质区低氧/脑干高浸润性) 导致其促癌功能存在组织特异性。例如, PGK1 在额叶胶质瘤中主要驱动糖酵解, 而在脑干胶质瘤中更倾向激活 EMT 通路。此外, 现有机制研究高度依赖细胞系模型 (如 U87MG), 其遗传背景与患者肿瘤存在偏离。临床样本验证显示, PGK1-R206 甲基化在脑转移瘤中的阳性率 (68%) 远超体外模型预测值 (32%), 提示需建立类器官/PDX 模型提升转化可靠性。

未来突破方向需聚焦三大维度。首先, 开发高选择性 PGK1 变构抑制剂是当务之急。基于 PGK1-ADP 结合腔的冷冻电镜结构, 可设计靶向变构口袋的小分子 (如 AI 虚拟筛选化合物 NP-203), 其通过稳定“闭合构象”使酶活性抑制率提升至 89%; 其次, 应探索 PGK1 修饰位点的临床价值, 联合检测 PGK1-meR206 (甲基化)、pS203 (磷酸化) 及 O-GlcNAc 修饰水平, 在胶质瘤队列中预测 TMZ 耐药性的曲线下面积 (AUC) 达 0.91, 优于单一标志物; 最后, 跨癌种机制借鉴至关重要。结直肠癌中明确的 PRMT1-PGK1-整合素 $\beta 1$ 轴, 在脑转移瘤中呈现高度保守性, 而原发脑肿瘤 (如髓母细胞瘤) 存在相似通路激活^[65], 提示可快速转化 PRMT1 抑制剂的临床方案。

为实现精准干预, 需构建四维整合策略: ①空间多组学定位 PGK1 活性热点区; ②动态监测治疗中修饰位点演化 (如放疗后 O-GlcNAc 修饰激增); ③开发 BBB 穿透型纳米载体递送修饰酶抑制剂; ④基于代谢流分析量化 PGK1 抑制后的代谢代偿效应。这或将成为攻克颅内肿瘤代谢堡垒的关键转折。

基于对 PGK1 在颅内肿瘤中多维作用的系统阐述, 该靶点已展现出突破当前治疗瓶颈的独特潜力。PGK1 不仅作为糖酵解枢纽驱动肿瘤能量代谢重编程, 更通过动态翻译后修饰 (磷酸化、甲基化、O-GlcNAc 糖基化) 及亚细胞定位转换 (胞质/线粒体/核), 深度参与 DNA 损伤修复、免疫微环境重塑、血管新生及治疗抵抗的精细调控。这种功能多样性使其成为连接肿瘤细胞内在恶性特征与

微环境适应性进化的核心节点。然而, 临床转化仍面临关键挑战, 颅内肿瘤的时空异质性导致 PGK1 功能呈现区域特异性 (如额叶区促糖酵解 vs 脑干区促侵袭), 现有模型难以完全模拟患者肿瘤的修饰动态; 同时, PGK1 在治疗抵抗中的双向作用 (低表达增强 TMZ 耐药性 vs 高表达介导放疗抵抗) 要求精准的干预策略。

未来突破需聚焦三大方向。其一, 开发高选择性变构抑制剂 (如靶向 ADP 结合腔的 NP-203) 并整合纳米载体技术克服 BBB, 同步探索 PGK1 激活剂在神经保护与促癌效应间的平衡点; 其二, 建立“PGK1 修饰谱”指导的个体化治疗, 通过联合检测 pS203、meR206 及 O-GlcNAc 修饰水平, 动态匹配 PRMT1 抑制剂、OSMI-1 或 HDACi 的协同方案; 其三, 借鉴跨癌种机制研究成果 (如保守的 PRMT1-PGK1-整合素 $\beta 1$ 轴) 加速临床转化。随着 PGK1 调控网络的深度解析与干预技术的革新, 靶向这一代谢-表观-免疫交叉枢纽有望重塑颅内肿瘤的治疗格局, 最终实现从生存期量变到治愈性疗效的质变飞跃。

参 考 文 献

- [1] SCHAFF LR, MELLINGHOFF IK. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: a review[J]. JAMA, 2023, 329(7): 574-587.
- [2] SCHEEPENS JCC, TAPHOORN MJB, KOEKKOEK JAF. Patient-reported outcomes in neuro-oncology[J]. Curr Opin Oncol, 2024, 36(6): 560-568.
- [3] EKERT JO, SABSEVITZ DS, MARTIN DEL CAMPO I, et al. Awake brain mapping paradigms for nondominant hemisphere gliomas[J]. Neurosurg Focus, 2024, 56(2): E7.
- [4] MANTO M, SERRAO M, FILIPPO CASTIGLIA S, et al. Neurophysiology of cerebellar ataxias and gait disorders[J]. Clin Neurophysiol Pract, 2023, 8: 143-160.
- [5] MUNOZ-GUALAN AP, GÜNGÖR A, CEZAYIRLI PC, et al. Human adapted prosomeric model: a future for brainstem tumor classification[J]. Brain Res, 2024, 1837: 148961.
- [6] WELLER M, WEN PY, CHANG SM, et al. Glioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 33.
- [7] WELLER M, VAN DEN BENT M, PREUSSER M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(3): 170-186.
- [8] HAWLY J, MURCAR MG, SCHCOLNIK-CABRERA A, et al. Glioblastoma stem cell metabolism and immunity[J]. Cancer Metastasis Rev, 2024, 43(3): 1015-1035.
- [9] ARMS LM, DUCHATEL RJ, JACKSON ER, et al. Current status and advances to improving drug delivery in diffuse intrinsic pontine glioma[J]. J Control Release, 2024, 370: 835-865.
- [10] YLANAN AMD, PASCUAL JSG, CRUZ-LIM EMD, et al. Intraoperative radiotherapy for glioblastoma: a systematic review of techniques and outcomes[J]. J Clin Neurosci, 2021, 93: 36-41.

- [11] QUADER S, KATAOKA K, CABRAL H. Nanomedicine for brain cancer[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 182: 114115.
- [12] HOOPER GW, ANSARI S, JOHNSON JM, et al. Advances in the radiological evaluation of and theranostics for glioblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(16): 4162.
- [13] ZHANG KX, SUN LX, KANG YY. Regulation of phosphoglycerate kinase 1 and its critical role in cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 240.
- [14] FUKUSHI A, KIM HD, CHANG YC, et al. Revisited metabolic control and reprogramming cancers by means of the Warburg effect in tumor cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 10037.
- [15] LIU Y, LI Y, WU SJ, et al. Synergistic effect of conformational changes in phosphoglycerate kinase 1 product release[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2023, 41(19): 10059-10069.
- [16] RONG ZY, XU J, YANG JH, et al. CircRREB1 mediates metabolic reprogramming and stemness maintenance to facilitate pancreatic ductal adenocarcinoma progression[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(24): 4246-4263.
- [17] HAN X, REN CE, LU C, et al. Deubiquitination of MYC by OTUB1 contributes to HK2 mediated glycolysis and breast tumorigenesis[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(9): 1864-1873.
- [18] CHEN ZZ, HE QK, LU TK, et al. mcPGK1-dependent mitochondrial import of PGK1 promotes metabolic reprogramming and self-renewal of liver TICs[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1121.
- [19] 李硕, 张刚利. Wnt/ β -catenin通路在成人胶质瘤中的作用研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2024, 51(4): 77-84.
- [20] HWANG JW, KIM SN, MYUNG N, et al. PRMT5 promotes DNA repair through methylation of 53BP1 and is regulated by Src-mediated phosphorylation[J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 428.
- [21] LIU H, QIU WM, SUN TY, et al. Therapeutic strategies of glioblastoma (GBM): the current advances in the molecular targets and bioactive small molecule compounds[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(4): 1781-1804.
- [22] ZHU XB, JIN CM, PAN QR, et al. Determining the quantitative relationship between glycolysis and GAPDH in cancer cells exhibiting the Warburg effect[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100369.
- [23] LIN JY, LIU YH, LIU PY, et al. SNHG17 alters anaerobic glycolysis by resetting phosphorylation modification of PGK1 to foster pro-tumor macrophage formation in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 339.
- [24] ZHONG XY, HE XF, WANG YX, et al. Warburg effect in colorectal cancer: the emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 160.
- [25] LIAO MR, YAO DH, WU LF, et al. Targeting the Warburg effect: a revisited perspective from molecular mechanisms to traditional and innovative therapeutic strategies in cancer[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(3): 953-1008.
- [26] DAMAGHI M, WEST J, ROBERTSON-TESSI M, et al. The harsh microenvironment in early breast cancer selects for a Warburg phenotype[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(3): e2011342118.
- [27] LI MF, ZHANG AT, QI X, et al. A novel inhibitor of PGK1 suppresses the aerobic glycolysis and proliferation of hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114115.
- [28] QUAN G, XU J, WANG J, et al. KIF15 is essential for USP10-mediated PGK1 deubiquitination during the glycolysis of pancreatic cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 137.
- [29] DU DY, LIU C, QIN MY, et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutical targets for hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 558-580.
- [30] NIE H, JU HX, FAN JY, et al. O-GlcNAcylation of PGK1 coordinates glycolysis and TCA cycle to promote tumor growth[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 36.
- [31] GUO ZH, ZHANG Y, WANG HY, et al. Hypoxia-induced downregulation of PGK1 crotonylation promotes tumorigenesis by coordinating glycolysis and the TCA cycle[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6915.
- [32] LI XJ, JIANG YH, MEISENHEDER J, et al. Mitochondria-translocated PGK1 functions as a protein kinase to coordinate glycolysis and the TCA cycle in tumorigenesis[J]. *Mol Cell*, 2016, 61(5): 705-719.
- [33] Anon. Correction: *localisation of PGK1 determines metabolic phenotype to balance metastasis and proliferation in patients with SMAD4-negative pancreatic cancer*[J]. *Gut*, 2022, 71(4): e5.
- [34] WANG FK, ZHANG HJ, LIU B, et al. miR-6869-5p inhibits glioma cell proliferation and invasion via targeting PGK1[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 9752372.
- [35] CHU Z, HUO N, ZHU X, et al. FOXO3A-induced LINC00926 suppresses breast tumor growth and metastasis through inhibition of PGK1-mediated Warburg effect[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(9): 2737-2753.
- [36] TIAN T, LENG YH, TANG BB, et al. The oncogenic role and regulatory mechanism of PGK1 in human non-small cell lung cancer[J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1): 1.
- [37] FERRARO G, VOLI A, MOZZICAFREDDO M, et al. Targeting phosphoglycerate kinases by tatrudin A, a natural sesquiterpenoid endowed with anti-cancer activity, using a proteomic platform[J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1212541.
- [38] BALAKRISHNAN K. Hepatocellular carcinoma stage: an almost loss of fatty acid metabolism and gain of glucose metabolic pathways dysregulation[J]. *Med Oncol*, 2022, 39(12): 247.
- [39] LI Y, ZHAO X, LIU Q, et al. Bioinformatics reveal macrophages marker genes signature in breast cancer to predict prognosis[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 1019-1031.
- [40] ZHOU JW, TANG JJ, SUN W, et al. PGK1 facilitates cisplatin chemoresistance by triggering HSP90/ERK pathway mediated DNA repair and methylation in endometrial endometrioid

- adenocarcinoma[J]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 11.
- [41] LIU H, CHEN XT, WANG PF, et al. PRMT1-mediated PGK1 arginine methylation promotes colorectal cancer glycolysis and tumorigenesis[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2): 170.
- [42] QIAN X, LI XJ, SHI ZM, et al. *PTEN* suppresses glycolysis by dephosphorylating and inhibiting autophosphorylated PGK1[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(3): 516-527.e7.
- [43] YIN JX, WANG XF, GE X, et al. Hypoxanthine phosphoribosyl transferase 1 metabolizes temozolomide to activate AMPK for driving chemoresistance of glioblastomas[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5913.
- [44] SHAO F, YANG XY, WANG W, et al. Associations of PGK1 promoter hypomethylation and PGK1-mediated PDHK1 phosphorylation with cancer stage and prognosis: a TCGA pan-cancer analysis[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 54.
- [45] LI X, ZHANG WS, FANG YT, et al. Large-scale CRISPRi screens link metabolic stress to glioblastoma chemoresistance[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 289.
- [46] SALEH AH, SAMUEL N, JURASCHKA K, et al. The biology of ependymomas and emerging novel therapies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(4): 208-222.
- [47] CORTES BALLEEN AI, AMOSU M, RAVINDER S, et al. Metabolic reprogramming in glioblastoma multiforme: a review of pathways and therapeutic targets[J]. *Cells*, 2024, 13(18): 1574.
- [48] WANG WL, JIANG ZR, HU C, et al. Pharmacologically inhibiting phosphoglycerate kinase 1 for glioma with NG52[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(4): 633-640.
- [49] XIONG Y, ZHANG XQ, XIE WW, et al. DUSP4 inhibited tumor cell proliferation by downregulating glycolysis via p-ERK/p-PGK1 signaling in ovarian cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 87.
- [50] WANG P, LIAO B, GONG S, et al. Temozolomide promotes glioblastoma stemness expression through senescence-associated reprogramming via HIF1 α /HIF2 α regulation[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 317.
- [51] BOU-GHARIOS J, NOËL G, BURCKEL H. The neglected burden of chronic hypoxia on the resistance of glioblastoma multiforme to first-line therapies[J]. *BMC Biol*, 2024, 22(1): 278.
- [52] CHEN JR, LUO HT, WU X, et al. Inhibition of phosphoglycerate kinase 1 enhances radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma to x-rays and carbon ion irradiation[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2025, 30(5): 36430.
- [53] YUAN YY, LI HM, PU W, et al. Cancer metabolism and tumor microenvironment: fostering each other?[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(2): 236-279.
- [54] ZHANG YH, RABINOVSKY R, WEI ZY, et al. Secreted PGK1 and IGFBP2 contribute to the bystander effect of miR-10b gene editing in glioma[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 31: 265-275.
- [55] YANG SX, ZHAN Q, SU DY, et al. HIF1 α /ATF3 partake in PGK1 K191/K192 succinylation by modulating P4HA1/succinate signaling in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(8): 1405-1420.
- [56] GAO C, YANG BN, LI YR, et al. Monocarboxylate transporter dependent mechanism is involved in proliferation, migration, and invasion of human glioblastoma cell lines via activation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2024, 19(10): e0312939.
- [57] NI XR, WU WC, SUN XQ, et al. Interrogating glioma-M2 macrophage interactions identifies Gal-9/Tim-3 as a viable target against *PTEN*-null glioblastoma[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(27): eabl5165.
- [58] DANG L, YEN K, ATTAR EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 599-608.
- [59] RILEY MJ, MITCHELL CC, ERNST SE, et al. A model for stimulation of enzyme activity by a competitive inhibitor based on the interaction of terazosin and phosphoglycerate kinase 1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(9): e2318956121.
- [60] ZHU Y, CHEN Z, KIM SN, et al. Characterization of temozolomide resistance using a novel acquired resistance model in glioblastoma cell lines[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2211.
- [61] ITURRIOZ-RODRÍGUEZ N, SAMPRON N, MATHEU A. Current advances in temozolomide encapsulation for the enhancement of glioblastoma treatment[J]. *Theranostics*, 2023, 13(9): 2734-2756.
- [62] WANG LQ, WANG CZ, HE Y, et al. Identification of a prognostic model based on immune and hypoxia-related gene expressions in cervical cancer[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2023, 43(2): 2277242.
- [63] WAS H, KROL SK, ROTILI D, et al. Histone deacetylase inhibitors exert anti-tumor effects on human adherent and stem-like glioma cells[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 11.
- [64] 包士峰,王春红,吉宏明. 免疫治疗在胶质瘤的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2023, 50(3): 73-77.
- [65] JASMIN MDC, RADHAKRISHNAN N, PRABHU VV, et al. Histone-lysine N-methyltransferase 2D (KMT2D) impending therapeutic target for the management of cancer: the giant rats tail[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2025, 44(1): 31-36.

责任编辑:王荣兵