

# 组蛋白PKM乙酰化在胃癌发生发展中的作用机制以及其临床意义

何林醒, 孙 锋\*, 印昌勇

云南省昆明医科大学第二附属医院胃肠外科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年2月23日; 录用日期: 2026年3月17日; 发布日期: 2026年3月25日

## 摘 要

胃癌作为常见的消化道恶性肿瘤, 其复杂的分子机制和高异质性给治疗带来挑战。近年来, 组蛋白修饰在胃癌研究中的重要性日益凸显, 特别是组蛋白PKM(丙酮酸激酶M型)的乙酰化修饰。PKM乙酰化是通过组蛋白乙酰转移酶引入乙酰基至PKM特定赖氨酸残基上的过程, 影响酶活性、核-质转位及转录因子功能, 对细胞代谢和基因表达调控至关重要。本文详细阐述了PKM乙酰化在胃癌中的分子机制, 并通过模式图直观展示了PKM在特定HATs/HDACs作用下的乙酰化/去乙酰化动态平衡及其调控下游靶基因的完整通路。同时, 本文聚焦PKM乙酰化在胃癌中的特异性调控网络, 并探讨了其在胃癌耐药性及免疫微环境中的潜在作用。

## 关键词

组蛋白PKM乙酰化, 胃癌, 表观遗传调控, 肿瘤靶向治疗, 生物标志物

# The Mechanism of Histone PKM Acetylation in the Occurrence and Development of Gastric Cancer and Its Clinical Significance

Linxing He, Feng Sun\*, Changyong Yin

Department of Gastrointestinal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: February 23, 2026; accepted: March 17, 2026; published: March 25, 2026

## Abstract

Gastric cancer, as a common malignant tumor of the digestive tract, poses challenges to treatment due

\*通讯作者。

文章引用: 何林醒, 孙锋, 印昌勇. 组蛋白 PKM 乙酰化在胃癌发生发展中的作用机制以及其临床意义[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 3958-3963. DOI: 10.12677/acm.2026.1631206

to its complex molecular mechanisms and high heterogeneity. In recent years, the significance of histone modification in gastric cancer research has become increasingly prominent, especially the acetylation modification of histone PKM (pyruvate kinase type M). PKM acetylation is the process of introducing acetyl groups to specific lysine residues of PKM through histone acetyltransferase, which affects enzyme activity, nucleo-cytoplasmic translocation and transcription factor function, and is crucial for cellular metabolism and gene expression regulation. This article elaborates in detail on the molecular mechanism of PKM acetylation in gastric cancer and visually presents the dynamic balance of acetylation/deacetylation of PKM under the action of specific HATs/HDACs and the complete pathway regulating downstream target genes through a model diagram. Meanwhile, this paper focuses on the specific regulatory network of PKM acetylation in gastric cancer and explores its potential role in drug resistance and the immune microenvironment of gastric cancer.

## Keywords

Histone PKM Acetylation, Gastric Cancer, Epigenetic Regulation Targeted, Therapy for Tumors Biomarker

Copyright © 2026 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

胃癌作为全球范围内最常见且极具侵袭性的消化道恶性肿瘤之一，每年导致大量患者死亡，其复杂的分子机制和高异质性使得早期诊断和有效治疗成为巨大挑战。近年来，表观遗传学尤其是组蛋白修饰在胃癌研究中的重要性逐渐凸显。组蛋白 PKM 的乙酰化修饰是一种关键的表观遗传调控机制，涉及基因表达调控、DNA 修复及染色质结构的改变等多种生物功能，这对于理解胃癌的发生发展具有重要意义。Yang WY [1]和 Farria A [2]等在研究中发现组蛋白 PKM 的乙酰化异常可能在胃癌的细胞增殖、迁移及侵袭中扮演重要角色，揭示了其在这些过程中具体的分子机制将有助于寻找新的治疗靶点。

## 2. 组蛋白 PKM 乙酰化的生物学功能概述

### 2.1. 组蛋白 PKM 乙酰化的基本概念

组蛋白 PKM 乙酰化是指酚羟基上的乙酰基被引入 PKM 分子中某些特定赖氨酸残基上，这一修饰过程主要是通过组蛋白乙酰转移酶(HATs)在参与，将乙酰基从乙酰辅酶 A 上转移到底物蛋白中。在基础功能方面，PKM 乙酰化有助于调整该酶的酶活性，增加其与底物或调节分子的结合能力，从而影响碳水化合物的代谢途径。此外，PKM 的乙酰化还被发现可以影响核 - 质转位，对其在核内的转录因子功能的实现具有重要作用。在细胞代谢中，PKM 的乙酰化被证明能够通过调控键酶的活性，调整葡萄糖代谢途径的通量和方向。在正常生理状态下，PKM 介导的酶反应一般处于一种相对平衡的状态，只在特定的生理需求刺激下(如生长因子的信号刺激)发生调节[3]。这种调控机制可以看作是细胞根据环境条件和能量需求，对内部代谢状态进行实质性调整的方式。在癌细胞中，PKM 的乙酰化水平常常被改变，这不仅有助于癌细胞代谢的适应性改变，同时也帮助癌细胞在快速增殖的过程中获取更高的生存优势。

### 2.2. 组蛋白 PKM 乙酰化的生物学功能

组蛋白 PKM 乙酰化在多个生物学过程中具有重要的功能与调节效应。首先，其在糖酵解中的角色尤

其关键,作为糖酵解途径中的一环,PKM的功能与整个细胞能量代谢状态紧密相关,乙酰化修饰通过影响此酶的催化活性来调整糖代谢流量和ATP的产生。这一调节策略不仅影响个体细胞的能量管理,还通过全细胞范围内的代谢流量控制影响组织层面上的新陈代谢。这种改变不仅局限于基础代谢过程,还会对代谢物的生成和信号传递造成影响,进一步参与肿瘤增殖及侵袭过程中的代谢编程。

另外一个关键功能是在其在基因表达调控中的作用。PKM通过乙酰化修饰参与调控转录因子的活性及其与DNA的结合能力,影响特定基因的表达,这是实现细胞个性化功能的重要机制。在癌症研究中,此机制帮助解释为何某些癌细胞能够在相似的基因组背景下表现出不同程度的恶性特征。Farria A等[2]发现PKM乙酰化在癌细胞中的突变或修饰模式改变可直接影响细胞信号传递途径及对外界刺激的反应。调控这些转录和代谢的过程在癌症这样的多病毒性疾病中的发生与发展是非常关键的。今天研究表明,特定的乙酰化修饰可能导致细胞周期的异常推进和分裂途径的过度活跃,从而支持癌细胞的快速增殖及浸润能力。

### 3. 组蛋白 PKM 乙酰化在胃癌发展中的作用机制

#### 3.1. 组蛋白 PKM 乙酰化在胃癌细胞增殖中的调控作用

在胃癌这一复杂且异质性较高的癌症中,细胞增殖的失调是其发展过程中的关键环节。Kwon OH [4]等人发现组蛋白 PKM (丙酮酸激酶 M 型)乙酰化作为一种重要的表观遗传修饰,参与了调控癌细胞的增殖能力。PKM2 是丙酮酸激酶家族的重要成员,其乙酰化状态直接影响癌细胞的代谢路径和增殖速度。Kwon OH 等[4]发现 PKM2 的乙酰化调控可以通过改变细胞糖酵解途径,从而为快速增殖的癌细胞提供能量和代谢介质。

在具体的实验室研究中,刘磊[5]等人发现,当胃癌细胞的 PKM2 乙酰化水平受到抑制时,其增殖能力显著下降。通过应用乙酰化抑制剂对胃癌细胞进行处理,他们观察到细胞周期发生了停滞,并且凋亡相关蛋白的表达水平有所上升。这一发现表明,PKM2 的乙酰化作用是通过调控细胞周期相关基因的表达来促进细胞增殖的。例如,在使用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术下调 PKM2 的乙酰化位点后,Lv L [6]等人明确地观察到胃癌细胞的增殖能力大幅度减弱。

#### 3.2. 组蛋白 PKM 乙酰化对胃癌细胞迁移和侵袭的影响

组蛋白 PKM 的乙酰化不仅对细胞增殖有着深远的影响,它也通过多种机制促进胃癌细胞的迁移和侵袭能力。Oh-Hyung Kwon [7]等人发现 PKM2 的乙酰化改变细胞骨架结构和细胞与基质的相互作用,从而影响细胞的移动能力。龚攀等[8]人研究发现,乙酰化之后的 PKM2 可以促进细胞骨架的重构,使得癌细胞在基质中的渗透能力增强,进一步促进了转移和侵袭。

黄颖鹏等[9]人通过细胞划痕实验和 Transwell 小室迁移实验,验证了 PKM2 乙酰化对胃癌细胞迁移和侵袭的促进作用。实验结果显示,阻断 PKM2 的乙酰化可以显著降低癌细胞通过基质下层的能力,并减少细胞在基质中的侵袭性。乙酰化状态下的 PKM2 通过 Nglycoprotein 修饰对细胞粘附分子如 E-cadherin 的表达下调,从而弱化细胞间的粘附力,增强细胞的运动性和侵袭性。

### 4. 组蛋白 PKM 乙酰化的临床意义及应用前景

#### 4.1. 作为胃癌早期诊断的生物标志物

组蛋白 PKM 乙酰化在胃癌早期病变中的高灵敏度和特异性使其成为一个颇具前景的生物标志物,有助于实现对胃癌的早期诊断。鉴于其在癌症发生早期即参与基因表达调控和细胞信号传导,Yang WY 和 Sogutlu F [1] [10]等人已尝试通过检测癌症组织中的组蛋白乙酰化状态来识别癌变的发展动向。例如,

通过生物化学和免疫组化方法，研究者可以监测特定乙酰化模式，这为进一步探讨其应用于胃癌早期诊断的可行性提供了基础。已有研究利用蛋白质组学分析技术，从组织样本中识别出与胃癌发生有关的乙酰化蛋白质，从而有助于早期检测。

#### 4.2. 在胃癌预后评估中的潜在应用

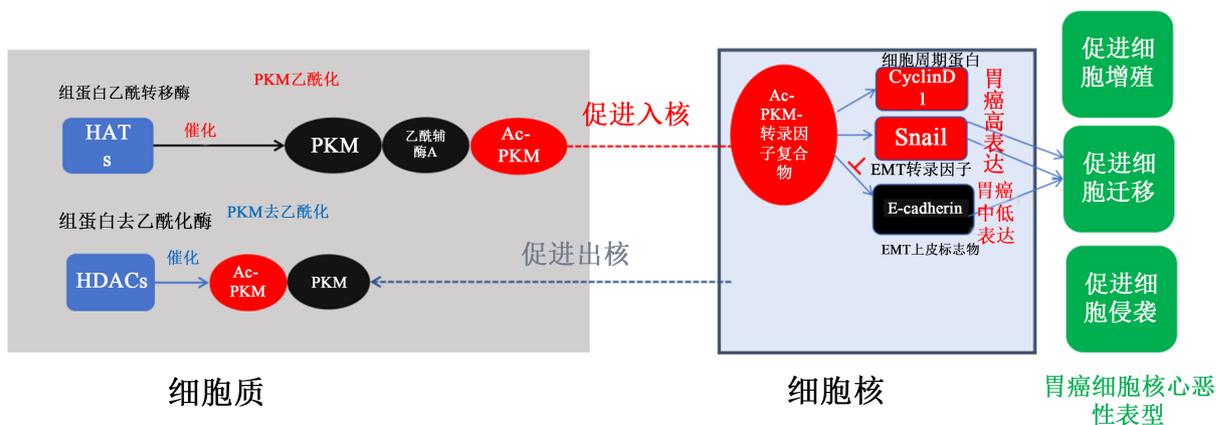
从预后评估的角度来看，组蛋白 PKM 的乙酰化状态同样具有显著的临床应用潜力。其与癌症复发率及患者生存率的相关性，使其成为评估胃癌患者预后的一个潜在工具。高福利[11]等人通过研究显示，特定的组蛋白乙酰化模式可能与胃癌患者的病程进展、治疗反应及总体预后密切相关。例如，通过对胃癌组织中组蛋白的乙酰化修饰进行定量分析，可以预测患者的生存率和治疗反应，从而帮助制定更为合理的治疗计划。

此外，与乙酰化相关的基因调控网络也可能对癌症的生物学行为产生影响，因此，Yang WY 和 Pinheiro Ddo R [1] [12]等人通过探索这些网络的细节并建立相应的生物信息学模型，可以为揭示癌症的潜在进化路径及其在个体化治疗中的应用提供重要参考。在临床应用中，Takahashi H 和 Park YS [13] [14]等人通过计算机模拟和机器学习技术，可以进一步优化组蛋白乙酰化在预后预测中的使用，更精准地调整治疗策略，提高患者的生活质量和生存率。

#### 4.3. 组蛋白 PKM 乙酰化作为胃癌治疗靶点的潜力

近年来，针对组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂的癌症靶向治疗研究取得了里程碑式突破。刘瑾和杨喆等人[15][16]研究表明，该类抑制剂通过动态调控染色质结构中组蛋白的乙酰化修饰水平，可精准干预基因转录调控网络及细胞生理稳态，进而激活肿瘤抑制通路并抑制癌基因表达，展现出多层次的抗肿瘤生物学效应。在胃癌精准治疗领域，新型 HDAC 抑制剂呈现出独特的临床转化价值——以 MS-275 为代表的候选药物在体外药效学研究中展现出优异的肿瘤特异性靶向能力，其通过表观遗传调控机制选择性诱导胃癌细胞周期阻滞与凋亡程序，而对正常胃黏膜细胞表现出显著低毒性特征[15]。这一发现不仅突破了传统细胞毒类药物作用谱宽的局限，更为开发具有组织特异性保护机制的新型分子靶向药物开辟了创新路径，有望为胃癌患者提供兼具疗效与安全性的治疗新选择。

例如，通过调控 HATs 或 HDACs 活性，精准干预 PKM 乙酰化水平，可影响胃癌细胞的增殖和迁移能力(如图 1)。此外，结合 PKM 乙酰化状态与免疫治疗，可望开发出更高效的胃癌综合治疗方案。



**Figure 1.** Molecular mechanism diagram of histone PKM acetylation regulating the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells

**图 1.** 组蛋白 PKM 乙酰化调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的分子机制图

未来的研究应继续关注其与其他表观遗传标志物的协同作用,探索更具创新性的应用方法,同时通过大规模的临床试验来验证其有效性和可靠性,为胃癌的综合诊疗提供更为全面的方案。

## 5. 组蛋白 PKM 乙酰化研究的未来趋势

在现代医学研究中,技术的创新对推动癌症研究的深入具有决定性作用。蛋白质组学和代谢组学技术的进步,使得王锋[17]等人在解析复杂的癌症生物学过程中,能够更好地实现从静态观察到动态分析。二维凝胶电泳、多维液相色谱及同位素标记等经典技术正逐渐转型,向更精准和高通量的分析迈进。这些进步使研究者可以在细胞和分子层面对癌症进程中的关键蛋白质和代谢物进行定量分析,揭示潜在的致癌机制和生物标志物。

组蛋白 PKM 乙酰化是胃癌发生发展中的一个重要机制。它通过调节 PKM 的活性和功能,影响细胞代谢和基因表达,进而促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。这一发现为理解胃癌的复杂分子机制提供了新的视角。同时,组蛋白 PKM 乙酰化在胃癌的早期诊断和预后评估中也展现出潜在的应用价值,有望成为胃癌生物标志物之一。未来,对组蛋白 PKM 乙酰化的深入研究将为胃癌的防治提供新的思路和方法。

## 参考文献

- [1] Yang, W.Y., Gu, J.L. and Zhen, T.M. (2014) Recent Advances of Histone Modification in Gastric Cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **10**, 240. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.151450>
- [2] Farria, A., Li, W. and Dent, S.Y.R. (2015) KATs in Cancer: Functions and Therapies. *Oncogene*, **34**, 4901-4913. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.453>
- [3] Molecular Cell: 揭示 PKM2 蛋白活性调控机制[J]. 复旦学报(自然科学版), 2011, 50(5): 661.
- [4] Kwon, O.H., Kang, T.W., Kim, J.H., et al. (2012) Pyruvate Kinase M2 Promotes the Growth of Gastric Cancer Cells via Regulation of Bcl-xL Expression at Transcriptional Level. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **423**, 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.05.063>
- [5] 刘磊, 赵羲和, 田忠. miR-330-3p 靶向丙酮酸激酶 M2 型对胃癌细胞增殖、凋亡及有氧糖酵解进程调控机制研究[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(9): 1099-1105.
- [6] Lv, L., Xu, Y., Zhao, D., Li, F., Wang, W., Sasaki, N., et al. (2013) Mitogenic and Oncogenic Stimulation of K433 Acetylation Promotes PKM2 Protein Kinase Activity and Nuclear Localization. *Molecular Cell*, **52**, 340-352. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.09.004>
- [7] Kwon, O., Kang, T., Kim, J., Kim, M., Noh, S., Song, K., et al. (2012) Abstract 4012: Pyruvate Kinase M2 Promotes the Growth and Migration of Gastric Cancer Cell via Nuclear Factor-Kappa B and Its Target Genes. *Cancer Research*, **72**, 4012-4012. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2012-4012>
- [8] 龚攀, 常城, 顾园, 等. miR-6751-3p 在胃癌细胞增殖和迁移中的作用机制研究[J]. 国际外科学杂志, 2021, 48(8): 514-519.
- [9] 黄颖鹏, 张珂, 吴芳全, 等. 蛋白质琥珀酰化参与丁酸抑制胃癌细胞增殖及迁移的作用[J]. 温州医科大学学报, 2024, 54(2): 99-105.
- [10] Sogutlu, F., Pekerbas, M. and Biray Avci, C. (2022) Epigenetic Signatures in Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **22**, 1063-1075. <https://doi.org/10.1080/14737159.2022.2159381>
- [11] 高福利, 曹俊, 吕瑛, 等. 组蛋白修饰在胃癌中的研究进展[J]. 胃肠病学, 2011, 16(9): 562-565.
- [12] Pinheiro, D.d.R., Ferreira, W.A., Barros, M.B., et al. (2014) Perspectives on New Biomarkers in Gastric Cancer: Diagnostic and Prognostic Applications. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, Article No. 11574. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11574>
- [13] Takahashi, H., Murai, Y., Tsuneyama, K., Nomoto, K., Okada, E., Fujita, H., et al. (2006) Overexpression of Phosphorylated Histone H3 Is an Indicator of Poor Prognosis in Gastric Adenocarcinoma Patients. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **14**, 296-302. <https://doi.org/10.1097/00129039-200609000-00007>
- [14] Park, Y.S., Jin, M.Y., Kim, Y.J., Yook, J.H., Kim, B.S. and Jang, S.J. (2008) The Global Histone Modification Pattern Correlates with Cancer Recurrence and Overall Survival in Gastric Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **15**, 1968-1976. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-9927-9>

- 
- [15] 刘瑾, 任亚婵, 吴智群. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 MS-275 在体外抑制胃癌细胞的实验研究[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(8): 585-588.
- [16] 杨喆, 郑树森. 组蛋白去乙酰化酶在肝癌中的研究进展[J]. 国际外科学杂志, 2008, 35(9): 609-612.
- [17] 王锋, 郭尧君. 蛋白质组学及其技术进展[J]. 现代科学仪器, 2006(5): 9-13.