

· 基础研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.002

磷酸甘油酸变位酶 1 在结直肠癌组织中的表达及其对患者预后和癌细胞恶性生物学行为的影响

于文文, 李舒展, 王敏, 任秀宝, 孙倩(天津医科大学肿瘤医院 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060)

[摘要] **目的:** 探讨结直肠癌(CRC)组织中磷酸甘油酸变位酶 1(PGAM1)的表达及其与患者预后的关系, 研究 PGAM1 对 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭的影响。**方法:** 选择 2003 年 3 月至 2008 年 11 月间在天津医科大学肿瘤医院手术切除的 30 例 CRC 患者的肿瘤组织标本及临床资料, 采用免疫组织化学染色法检测 CRC 组织中 PGAM1 蛋白的表达, 分析 PGAM1 表达与患者临床病理特征的关系, Kaplan-Meier 生存分析法比较 PGAM1 高表达与低表达患者的 OS、PFS 来评价 PGAM1 表达与患者预后的关系。利用 RNA 干扰技术分别将 si-PGAM1 及 si-NC 质粒转染至 HCT-116 和 SW480 细胞, WB 法检测转染细胞中 PGAM1 蛋白的表达水平, CCK-8、Transwell 实验分别检测敲低 PGAM1 对 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭的影响。**结果:** 30 例 CRC 组织中 PGAM1 阳性染色定位于 CRC 细胞的细胞质, 其中 33.3%(10/30 例)呈高表达。虽然 PGAM1 高表达与 CRC 患者年龄、性别、组织学类型、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移及临床 TNM 分期无关(均 $P>0.05$), 但是 PGAM1 高表达与低表达患者相比其 OS、PFS 显著缩短。在 CRC 细胞中敲低 PGAM1 后, 细胞的增殖、迁移和侵袭能力均显著降低(均 $P<0.05$)。**结论:** CRC 组织中 PGAM1 呈高表达, PGAM1 高表达的患者预后较差; 敲低 PGAM1 后细胞的增殖、迁移及侵袭能力均显著降低, 提示 PGAM1 可能是 CRC 患者预后的生物标志物。

[关键词] 磷酸甘油酸变位酶 1; 结直肠癌; HCT-116 细胞; SW480 细胞; 增殖; 迁移; 侵袭; 预后

[中图分类号] R735.3; R730.2; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)10-0862-06

Expression of phosphoglycerate-mutase 1 in colorectal cancer tissues and its effects on the prognosis and malignant biological behaviors of cancer cells

YU Wenwen, LI Shuzhan, WANG Min, REN Xiubao, SUN Qian (National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy, Tianjin Cancer Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of phosphoglycerate mutase 1 (PGAM1) in colorectal cancer (CRC) tissues and its correlation with the prognosis and explore its effects on the proliferation, migration and invasion of CRC cells. **Methods:** Cancer tissue samples and clinical data of 30 patients who underwent surgery at Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital between March 2003 and November 2008 were collected. Immunohistochemical staining was used to detect the protein expression of PGAM1 in CRC tissues and analyze the relationship between PGAM1 expression and patients' clinicopathological characteristics. Kaplan-Meier survival analysis was employed to compare the overall survival (OS) and progress-free survival (PFS) of patients with high and low PGAM1 expression in order to analyze the relationship between PGAM1 expression and the prognosis. HCT-116 and SW480 cells were transfected respectively with si-PGAM1 and si-NC plasmids using RNA interference technology. Western blotting was used to detect PGAM1 protein expression levels in cells transfected with si-PGAM1 and si-NC. Afterwards, CCK-8 and Transwell assays were used to detect the influence of PGAM1 knockdown on the proliferation, migration, and invasion of CRC cells. **Results:** In 30 CRC tissue samples, PGAM1 positive staining was localized in the cytoplasm of CRC cells, and 33.3% (10 among 30 samples) showed high PGAM1 expression levels. Although the high expression of PGAM1 had no correlation with sex, age, histological type, tumor size, lymph node metastasis, distant metastasis and TNM stage of CRC patients (all $P>0.05$), the OS and PFS was significantly shorter in patients with PGAM1 high expression than those with low expression. After PGAM1 knockdown the proliferation, migration and invasion abilities of CRC cells were greatly inhibited (all $P<0.05$). **Conclusion:** PGAM1 was highly-expressed in CRC tissues. The

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 81974416); 天津市医学重点学科(专科)建设项目(No. TJYXZDXK-009A)

[作者简介] 于文文(1985—), 女, 学士, 初级技师, 主要从事肿瘤免疫治疗的基础与临床研究, E-mail: lyjunyi1212@163.com

[通信作者] 孙倩, E-mail: sunqian923@126.com

high expression of PGAM1 was correlated with poor prognosis. Knocking down PGAM1 significantly inhibited the proliferation, migration and invasion abilities of CRC cells. All these findings suggest that PGAM1 might be a promising biomarker for predicting the prognosis of CRC patients.

[Key words] phosphoglycerate mutase 1 (PGAM1); colorectal cancer (CRC); HCT-116 cell; SW480 cell; proliferation; migration; invasion; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(10): 862-867. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.002]

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统常见的恶性肿瘤,最新的研究^[1-2]显示,CRC发病率在全球范围内已位居第二位,在中国居癌症相关死亡肿瘤的第五位。随着人们生活方式及饮食习惯的改变,中国CRC的发病率呈逐年上升趋势,其中在年轻人中的发病率较高且预后较差^[3]。目前,CRC仍缺乏早期诊断和判断预后的有效指标,寻找CRC预后指标对于延长患者OS、提高生活质量具有极其重要的意义。有氧糖酵解已被认为是肿瘤细胞发生发展的重要特征之一^[4]。磷酸甘油酸变位酶(phosphoglycerate mutase, PGAM)是糖酵解途径中的重要酶之一,其主要功能是催化3-磷酸甘油酸生成2-磷酸甘油酸^[5]。PGAM有两个组织特异性的异构体,分别是分布在脑组织中的PGAM1和肌肉组织中的PGAM2^[6]。已有研究结果^[7]显示,PGAM1在肿瘤组织中呈高表达,其与肿瘤的发生发展关系密切。本课题组前期的研究^[8]已证明,PGAM1在非小细胞肺癌组织中高表达,且PGAM1高表达的患者预后差。然而,目前关于PGAM1在CRC组织中的表达及其与预后关系分析的研究报道较少。本研究通过探讨CRC组织中PGAM1的表达水平及其与患者预后的关系,并观察PGAM1对CRC细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响,旨在为CRC的治疗和预后评估提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 组织标本及临床资料

选取2003年3月至2008年11月间在天津医科大学肿瘤医院手术切除的30例CRC患者的肿瘤组织标本,以及临床资料。所有病例均经天津医科大学肿瘤医院病理科医生诊断为CRC。所有患者手术前均未接受过抗肿瘤治疗(包括放疗、化疗、内分泌治疗及中医中药治疗等)。患者资料通过病历获得,详细信息见表1。手术获得的标本由天津医科大学肿瘤医院病理科进行固定包埋。本研究获天津医科大学肿瘤医院伦理委员会批准(批准号:Ek2020214)。

1.2 细胞及主要试剂

结肠癌HCT-116和SW480细胞由本实验室培养和传代,培养基为RPMI 1640和10%胎牛血清(FBS)。PGAM1抗体购自美国Abcam公司,HRP标

记羊抗兔/小鼠二抗购自福建迈新公司,DAB显色试剂盒购自北京中杉金桥公司,tubulin抗体购自美国Cell Signaling公司,CCK-8试剂盒购自美国Life Technologies公司。

1.3 免疫组织化学染色法检测CRC组织中PGAM1蛋白的表达水平

CRC组织标本经4%多聚甲醛固定,常规石蜡包埋并制备厚4 μm切片,实验步骤参照免疫组化试剂盒说明书进行。以PBS代替一抗作为阴性对照。组织抗原修复均采用高温高压修复处理,抗原修复液为0.01 mol/L的枸橼酸盐缓冲液(pH6.0)。晾至室温,3% H_2O_2 封闭30 min,PBS清洗3遍,加入稀释比例为1:500的PGAM1一抗4℃反应过夜。PBS洗3遍后,加入HRP标记羊抗兔/小鼠二抗(工作液)室温下反应30 min,在DAB显色液中显色3~5 min,至出现棕色阳性反应。苏木精染液中染色2~3 min,梯度乙醇脱水,晾干、树胶封片,光学显微镜下观察。

结果判断:PGAM1免疫组化染色结果以细胞质内呈棕黄色颗粒为阳性,每张切片计数400倍镜下随机选取的5个视野,每个视野计数400个细胞,依据染色强度和阳性细胞百分比进行评分。染色强度分级评分:无着色为0分;淡黄色为1分;浅棕色为2分;深棕色为3分。阳性细胞百分比计分:0为0分,<30%为1分,30%~<60%为2分,≥60%以上为3分。染色强度分级评分与阳性细胞百分率评分的乘积作为染色评分,>6分为高表达,≤6分为低表达。

1.4 敲低PGAM1慢病毒制备、感染及分组

慢病毒合成:为验证PGAM1在肿瘤细胞中表达的意义,合成敲低PGAM1的慢病毒,序列为5'-CCATCCTTTCTACAGCAACAT-3',对照序列为5'-TTCTCCGAACGTGTCACGT-3',由上海吉凯有限公司设计并合成。

慢病毒感染:用完全培养基制备密度为 3×10^5 个/mL的细胞悬液,加入六孔板(2 mL/孔),37℃培养16~24 h,细胞汇合度为30%~50%。在六孔板中加入相应的病毒量和感染增强剂[病毒体积计算公式=(MOI×细胞数)/病毒滴度(μL/mL)],48~72 h后终止感染。慢病毒感染SW480及HCT-116细胞,每种细胞均分对照组(si-NC组)和敲低组(si-PGAM1组),加嘌呤霉素筛选培养48 h后进行后续实验。

1.5 WB法检测CRC细胞中PGAM1蛋白的表达

取转染后各组对数生长期CRC细胞,加入150 μL SDS裂解液裂解细胞后,将样品煮沸10 min使其变性后,用BCA法测定蛋白质浓度。取20 μg 蛋白质样品,SDS-PAGE分离蛋白质,并将蛋白质条带转至PVDF膜上,后在5%脱脂牛奶中室温封闭1 h。加入PGAM1(稀释比例为1:1 000)、tubulin(稀释比例为1:1 000)一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。PBS洗3次,加入羊抗兔二抗(稀释比例为1:7 000)室温中反应1 h,采用底物化学发光ECL法曝光、显影,用Image Studio软件分析蛋白质条带的灰度值及目的蛋白相对表达量。

1.6 CCK-8法检测CRC细胞的增殖能力

取转染后各组对数生长期CRC细胞,将密度为 $2 \times 10^3/100 \mu\text{L}$ 细胞悬液接种在96孔板中(100 $\mu\text{L}/\text{孔}$),分别在培养0、24、48、72 h时取出孔板,加入CCK-8溶液(10 $\mu\text{L}/\text{孔}$),在培养箱内继续反应1~4 h后,酶标仪检测波长450 nm处的光密度(D)值,绘制细胞增殖曲线。

1.7 Transwell实验检测CRC细胞的迁移及侵袭能力

侵袭实验需要提前预铺基质胶,而迁移实验不必预铺基质胶,其余两者操作方法相同。取对数生长期各组细胞,用胰酶消化成单细胞,重悬到不含血

清培养基中,计数后将细胞调成 $1 \times 10^5/\text{mL}$,取200 μL 细胞悬液接种到Transwell上室中,下室加入500 μL 含10% FBS的RPMI 1640,培养48 h,取出上室并弃掉上室中的培养基,PBS冲洗2遍,置入甲醇溶液中固定20 min,弃掉甲醇,0.5%结晶紫溶液中染色20 min,用棉签轻轻擦去上室未穿过膜的细胞,晾干后在光学显微镜下观察穿膜细胞并拍照计数。

1.8 统计学处理

WB、CCK-8和Transwell等实验均独立重复3次。采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料的比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验。两指标表达相互关系用Spearman秩相关检测。用Kaplan-Meier进行CRC患者蛋白标志物和OS或PFS之间生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRC组织中PGAM1蛋白的表达情况

免疫组织化学染色结果(图1)显示,在30例CRC组织中,PGAM1的阳性染色定位于肿瘤细胞胞质中,其中有10例定义为高表达,高表达率为33.3%,20例为低表达。

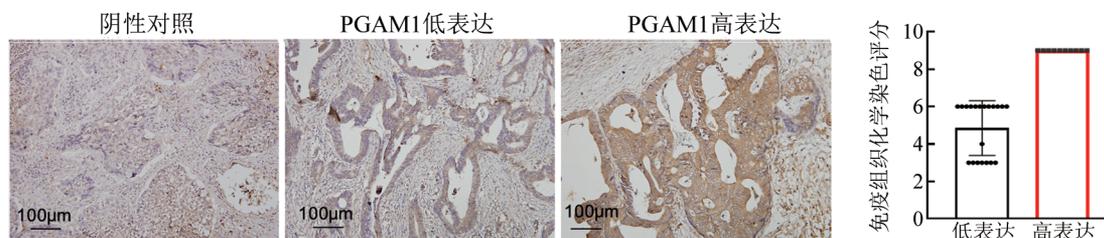


图1 PGAM1蛋白在CRC组织中的表达水平(免疫组化染色, $\times 100$)

2.2 PGAM1表达水平与CRC患者临床病理参数的关系

在30例CRC患者中,女性13例、男性17例,年龄分布为24~74岁,平均年龄为(55.7 \pm 11.6)岁,其中腺癌27例、黏液癌3例。随访时间为2~115个月,中位OS为61个月。PGAM1高、低表达与CRC患者年龄、性别、组织学类型、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移及临床TNM分期均无明显关联(表1,均 $P > 0.05$)。

2.3 CRC组织中PGAM1表达水平与患者预后的关系

Kaplan-Meier生存分析结果(图2)表明,CRC患者癌组织中PGAM1的表达与患者OS和PFS相关联(均 $P < 0.05$)。PGAM1高表达与低表达患者的中位OS分别为22个月和78个月,中位PFS分别为13个月和41个月,PGAM1高表达患者的预后较差。

2.4 敲低PGAM1可显著抑制CRC细胞的增殖、迁移和侵袭能力

WB法检测结果(图3A)显示,si-PGAM1组HCT-116和SW480细胞中PGAM1蛋白的表达较si-NC组均显著下调(均 $P < 0.05$),表明在CRC细胞中成功敲低PGAM1,可以进行后续功能实验。

CCK-8法检测结果(图3B)显示,敲低PGAM1后HCT-116和SW480细胞的增殖活力均显著降低(均 $P < 0.05$)。Transwell实验结果(图3C)显示,敲低PGAM1后HCT-116和SW480细胞的迁移、侵袭能力均显著降低(均 $P < 0.05$)。结果表明,敲低PGAM1后的CRC细胞的增殖、迁移与侵袭能力均显著降低。

3 讨论

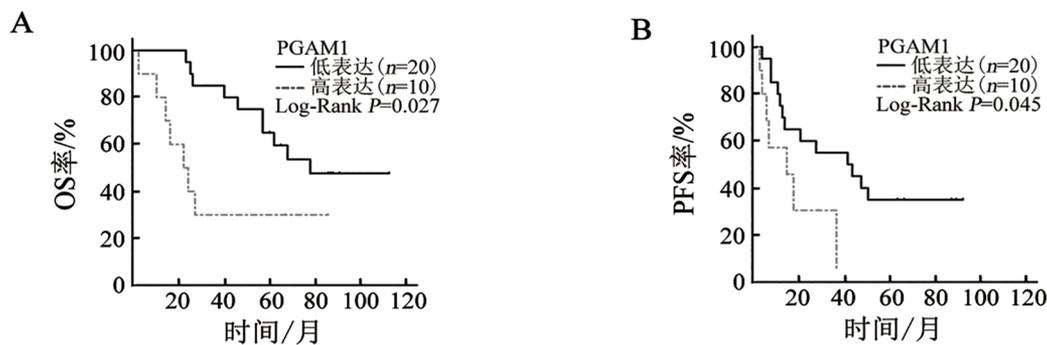
20世纪20年代德国科学家WARBURG研究发

现, 肿瘤细胞无论氧气充足与否, 均选择进行产效率较低的糖酵解途径, 该现象由称为“Warburg 效应”或“有氧糖酵解”^[9-10]。糖酵解酶的过表达是有氧糖酵解的促进因素之一^[11]。PGAM1 为糖酵解通路的关键分子, 催化用于合成代谢的大部分碳源中间产物。近年来研究^[12]发现, PGAM1 参与肿瘤的生长调节。在肝癌、肺癌和乳腺癌组织中 PGAM1 呈高表达, 且其酶活性也较癌旁正常组织为高^[13-15]。在乳腺癌细胞中敲低 PGAM1 可以显著抑制癌细胞增殖、迁移、

侵袭和上皮间质转化^[15-17], 说明 PGAM1 可能参与了肿瘤细胞的恶性生物学行为。在脑胶质瘤中, 发现 PGAM1 高表达与肿瘤进展相关^[18]。本课题组前期的研究^[8]也证实, PGAM1 高表达于非小细胞肺癌患者的癌细胞中, 且可以作为预测患者预后的标志物; 同时, 发现肿瘤中高表达的 PGAM1 是由过度活化的 mTOR 通路上调的。本研究发现, 在 CRC 细胞中敲低 PGAM1 后, 细胞的增殖、迁移和侵袭能力均显著下降, 说明在 CRC 中 PGAM1 可能发挥促癌作用。

表 1 PGAM1 表达与 CRC 患者临床病理参数的关系[n(%)]

临床病理特征	例数	PGAM1 低表达	PGAM1 高表达	χ^2	P
年龄(岁)				0.625	0.694
≤60	12	9(75.0)	3(25.0)		
>60	18	11(61.1)	7(38.9)		
性别				3.326	0.119
男性	17	9(52.9)	8(47.1)		
女性	13	11(84.6)	2(15.4)		
肿瘤大小/mm				0.625	0.694
≤50	12	9(75.0)	3(25.0)		
>50	18	11(61.1)	7(38.9)		
淋巴结转移				0.067	0.550
无	16	11(68.7)	5(31.3)		
有	14	9(64.3)	5(35.7)		
远处转移				1.875	0.231
无	20	15(75.0)	5(25.0)		
有	10	5(50.0)	5(50.0)		
TNM 分期				0.348	0.694
I / II	12	9(75.0)	3(25.0)		
III/IV	18	11(61.1)	7(38.9)		



A: CRC 患者 OS 与 PGAM1 的关系分析; B: CRC 患者 PFS 与 PGAM1 的关系分析。

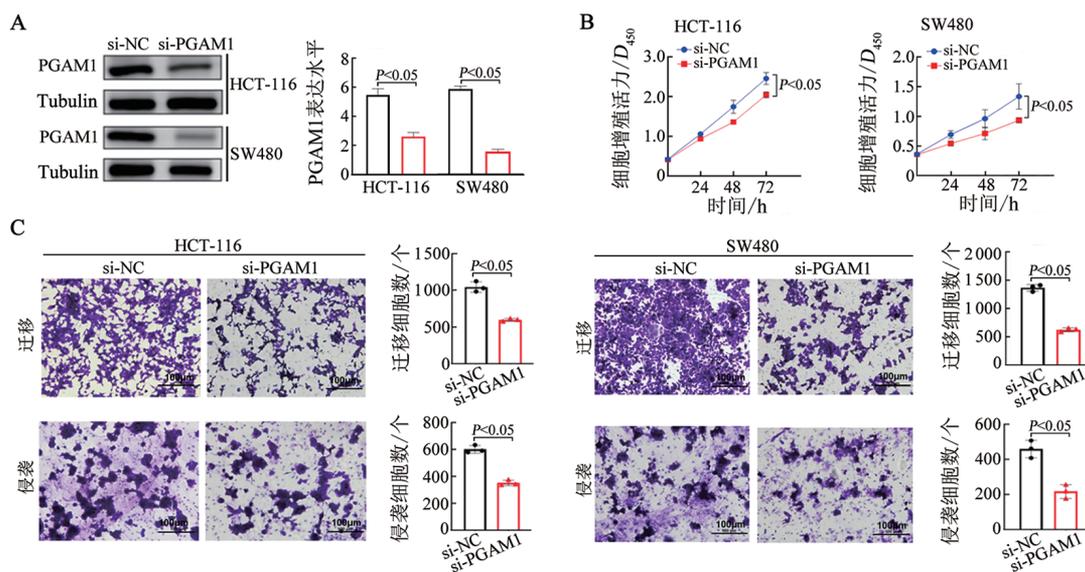
图 2 PGAM1 表达水平与 CRC 患者预后的关系

约 20% 的 CRC 患者在初诊时已有远处转移, 虽然手术治疗和化疗方案在不断完善, 但转移晚期患者的预后仍不容乐观。如何寻找关键的预测 CRC 患

者预后的标志物, 对于提高 CRC 患者的 OS、改善生活质量是非常重要的^[19-20]。本研究在 30 例 CRC 组织标本中分析了糖酵解酶 PGAM1 的表达水平及其与

预后的关系,结果发现PGAM1的阳性染色定位于癌细胞的细胞质,且高表达患者占33.3%。虽然分析显示PGAM1表达水平与CRC患者年龄、性别、组织学类型、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移及临床TNM分期

无关联,但生存分析显示,与低表达患者相比,PGAM1高表达患者的OS和PFS均显著缩短,预后较差。研究结果表明,PGAM1可能成为CRC患者预后的预测标志物,今后需要扩大纳入病例数对预后进行深入研究。



A: WB法检测CRC细胞中PGAM1蛋白的表达;B: CCK-8法检CRC细胞的增殖活力;
C: Transwell实验检测CRC细胞的迁移及侵袭能力(结晶紫染色,×200)

图3 敲低PGAM1对CRC细胞增殖、迁移和侵袭的影响

目前,已开发出数十种用于肿瘤治疗的PGAM1抑制剂。根据化学成分和作用方式这些抑制剂主要分为螺环氧化物、茜素衍生物、氧杂蒽酮衍生物、山竹素衍生物和其他结构类型。螺环氧化物MJE3是一种可渗透细胞的PGAM1小分子抑制剂,通过其螺环氧化作用修饰PGAM1的赖氨酸100来抑制PGAM1,其被发现可有效抑制人乳腺癌细胞的增殖。近几年发现了一种新的N-氧杂蒽酮苯磺酰胺类化合物作为新型PGAM1抑制剂,其可以有效抑制异体移植瘤小鼠模型的肿瘤生长,并且无毒副作用^[21]。这些研究结果说明,PGAM1抑制剂可能通过靶向PGAM1使该类肿瘤患者获益,但仍需要在体内实验或临床试验中进一步证明。

综上所述,PGAM1在CRC发展和代谢中具有非常重要的调控作用,研究其在CRC组织中的表达水平及其与患者预后的关系,探索其发挥作用的分子机制尤为重要。今后还需要更加深入的基础和临床研究来进一步探讨调控PGAM1表达的信号通路和关键分子,为CRC的诊断和治疗提供新的思路。

[参考文献]

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,

2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
 [2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
 [3] LI N, LU B, LUO C, *et al.* Incidence, mortality, survival, risk factor and screening of colorectal cancer: a comparison among China, Europe, and northern America[J]. Cancer Lett, 2021, 522: 255-268. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.09.034.
 [4] 刘小军, 陈兆峰, 周永宁. 癌细胞能量代谢的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(6): 678-681. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.6.017.
 [5] JIANG X L, SUN Q, LI H, *et al.* The role of phosphoglycerate mutase 1 in tumor aerobic glycolysis and its potential therapeutic implications[J]. Int J Cancer, 2014, 135(9): 1991-1996. DOI: 10.1002/ijc.28637.
 [6] YOUSAF N, ALHARTHY R D, MARYAM, *et al.* Identification of human phosphoglycerate mutase 1 (PGAM1) inhibitors using hybrid virtual screening approaches[J/OL]. PeerJ, 2023, 11: e14936[2023-06-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10084823/>. DOI: 10.7717/peerj.14936.
 [7] YANG G J, TAO F, ZHONG H J, *et al.* Targeting PGAM1 in cancer: an emerging therapeutic opportunity[J/OL]. Eur J Med Chem, 2022, 244: 114798[2023-06-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36215859/>. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114798.
 [8] SUN Q, LI S Z, WANG Y N, *et al.* Phosphoglyceric acid mutase-1 contributes to oncogenic mTOR-mediated tumor growth and confers non-small cell lung cancer patients with poor prognosis[J]. Cell Death

- Differ, 2018, 25(6): 1160-1173. DOI: 10.1038/s41418-017-0034-y.
- [9] ZHONG X Y, HE X F, WANG Y X, *et al.* Warburg effect in colorectal cancer: the emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 160[2023-06-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9628128/>. DOI: 10.1186/s13045-022-01358-5.
- [10] HOU X K, SHI X L, ZHANG W, *et al.* LDHA induces EMT gene transcription and regulates autophagy to promote the metastasis and tumorigenesis of papillary thyroid carcinoma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 347[2023-06-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8017009/>. DOI: 10.1038/s41419-021-03641-8.
- [11] VAUPEL P, MULTHOFF G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding[J]. *J Physiol*, 2021, 599(6): 1745-1757. DOI: 10.1113/JP278810.
- [12] POUYSSÉGUR J, MARCHIQ I, PARKS S K, *et al.* 'Warburg effect' controls tumor growth, bacterial, viral infections and immunity-genetic deconstruction and therapeutic perspectives[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86: 334-346. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.07.004.
- [13] DU D, LIU C, QIN M, *et al.* Metabolic dysregulation and emerging therapeutical targets for hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 558-580. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.09.019.
- [14] LIANG Q, GONG M, ZOU J H, *et al.* A phosphoglycerate mutase 1 allosteric inhibitor overcomes drug resistance to EGFR-targeted therapy *via* disrupting IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2023, 68: 100957[2023-06-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36990047/>. DOI: 10.1016/j.drug.2023.100957.
- [15] LIU M, LI R M, WANG M, *et al.* PGAM1 regulation of ASS1 contributes to the progression of breast cancer through the cAMP/AMPK/CEBPB pathway[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(15): 2843-2860. DOI: 10.1002/1878-0261.13259.
- [16] ISHIKAWA M, INOUE T, SHIRAI T, *et al.* Simultaneous expression of cancer stem cell-like properties and cancer-associated fibroblast-like properties in a primary culture of breast cancer cells[J]. *Cancers*, 2014, 6(3): 1570-1578. DOI: 10.3390/cancers6031570.
- [17] PARK M K, ZHANG L, MIN K W, *et al.* NEAT1 is essential for metabolic changes that promote breast cancer growth and metastasis [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(12): 2380-2397. e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.11.011.
- [18] GAO H S, YU B, YAN Y H, *et al.* Correlation of expression levels of ANXA2, PGAM1, and CALR with glioma grade and prognosis [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(4): 846-853. DOI: 10.3171/2012.9.jns112134.
- [19] CUNNINGHAM D, ATKIN W, LENZ H J, *et al.* Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2010, 375(9719): 1030-1047. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60353-4.
- [20] VACANTE M, BORZI A M, BASILE F, *et al.* Biomarkers in colorectal cancer: current clinical utility and future perspectives[J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6(15): 869-881. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i15.869.
- [21] HUANG K, JIANG L, LIANG R, *et al.* Synthesis and biological evaluation of anthraquinone derivatives as allosteric phosphoglycerate mutase 1 inhibitors for cancer treatment[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 168: 45-57. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.01.085.

[收稿日期] 2023-06-25

[修回日期] 2023-08-07

[本文编辑] 党瑞山, 沈志超