



· 论 著 ·

PTEN靶向PDK1调控肾透明细胞癌恶性生物学表型的作用机制研究

段霜霜¹, 古丽乃再尔·阿卜杜赛麦提¹, 张丽君¹, 孙 淼¹, 柳惠斌²

1. 新疆医科大学药学院, 新疆 乌鲁木齐 830000;

2. 新疆医科大学附属肿瘤医院药物临床试验机构, 新疆 乌鲁木齐 830000

[摘要] 背景与目的: 通常情况下, 丙酮酸脱氢酶激酶1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1) 异常活化通过介导有氧糖酵解效应驱动肿瘤微环境重塑与转移。10号染色体上缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 作为关键抑癌磷酸酶, 其表达缺失可激活PDK1诱导有氧糖酵解, 加速肿瘤进展。但二者在肾透明细胞癌 (kidney renal clear cell carcinoma, KIRC) 中的分子调控机制亟待阐明。本研究旨在探究PTEN通过靶向调控PDK1抑制KIRC恶性生物学表型的作用机制。方法: 采用生物信息学分析癌症基因组图谱计划 (The Cancer Genome Atlas, TCGA)-KIRC数据库中PTEN与PDK1的表达差异及其与患者预后的相关性。构建PDK1敲降/过表达的肾癌细胞模型, 通过细胞计数试剂盒 (cell counting kit-8, CCK-8) 增殖检测、克隆形成实验、划痕实验及transwell侵袭实验评估细胞恶性表型。采用PTEN特异性抑制剂处理PDK1过表达的肾癌细胞系, 验证二者之间的调控关系。结果: TCGA-KIRC转录组数据显示, KIRC组织中PTEN与PDK1 mRNA表达显著高于配对癌旁组织 ($P < 0.05$)。生存分析揭示高表达患者总生存期显著延长 ($P < 0.01$), 且二者在基因水平的表达呈强正相关 ($r = 0.52$, $P < 0.001$)。功能实验证实, 抑制PDK1表达可显著增强肾癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力 ($P < 0.05$), 过表达PDK1则呈现相反表型。机制研究发现, PTEN抑制剂处理后可促进肾癌细胞恶性行为, 而过表达PDK1能有效逆转该效应。结论: 本研究揭示了PTEN-PDK1生物学轴在肾癌中的双重抑癌作用, 这一发现有望为确立基于新靶点的肾癌精准治疗策略提供理论依据。

[关键词] 肾透明细胞癌; PDK1; PTEN; 分子机制; 预后

中图分类号: R737.11 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.08.004

基金项目: 国家自然科学基金 (2022D01C518)。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

伦理批件: 不需要。

知情同意: 不需要。

引用本文: 段霜霜, 古丽乃再尔·阿卜杜赛麦提, 张丽君, 等. PTEN靶向PDK1调控肾透明细胞癌恶性生物学表型的作用机制研究 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(8):761-768.

Funding: National Natural Science Foundation of China (2022D01C518).

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: DUAN S S, GULINAIZAIER A, ZHANG L J, et al. Mechanisms of PTEN-regulated PDK1 in modulating malignant phenotypes of clear cell renal cell carcinoma [J]. Chin Oncol, 2025, 35(8): 761-768.

Mechanisms of PTEN-regulated PDK1 in modulating malignant phenotypes of clear cell renal cell carcinoma DUAN Shuangshuang¹, GULINAIZAIER Abudusaimaiti¹, ZHANG Lijun¹, SUN Miao¹, LIU Huibin² (1. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, XinJiang Uygur Autonomous Region, China; 2. Clinical Trial Institution, Xinjiang Medical University Affiliated Cancer Hospital, Urumqi 830000, XinJiang Uygur Autonomous Region, China)

Correspondence to: LIU Huibin E-mail: liuhuibinedu@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** The aberrant activation of pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK1) drives tumor microenvironment remodeling and metastasis through mediating the Warburg effect. As a critical tumor-suppressive phosphatase, phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) activates PDK1 via loss of expression to induce aerobic glycolysis and accelerate tumor progression. The molecular interplay between PDK1 and PTEN in kidney renal clear cell carcinoma (KIRC) urgently requires systematic elucidation. This study aimed to clarify how PTEN regulates PDK1 to inhibit malignant phenotypes in KIRC. **Methods:** Bioinformatics analysis was conducted to compare PTEN and PDK1 expression levels as well as their prognostic correlations in the Cancer Genome Atlas (TCGA)-KIRC datasets. KIRC cell models was established by either

silencing PDK1 or enhancing its expression, subsequently evaluating their malignancy characteristics through cell counting kit-8 (CCK-8) proliferation, colony formation, cell migration, and invasion assays. To validate the regulatory interactions, we used PDK1-overexpressing cells treated with a PTEN-specific inhibitor. Western blot was used to detect the protein expression. **Results:** The TCGA-KIRC analysis found significantly higher mRNA levels of PTEN and PDK1 in tumor tissues compared to normal controls ($P < 0.05$), yet this high expression was associated with improved overall survival ($P < 0.01$). Besides, a strong positive correlation was observed between PTEN and PDK1 expressions ($r = 0.52$, $P < 0.001$). Functional assays demonstrated that PDK1 knockdown markedly promoted cell proliferation, migration, and invasion, whereas PDK1 overexpression exhibited opposing effects. Mechanistically, inhibiting PTEN worsened malignant behaviors ($P < 0.01$), however, these effects were reversed by overexpressing PDK1. **Conclusion:** This study presents the first evidence of the dual tumor-suppressive function of the PTEN-PDK1 biological axis in renal cancer, which supports the development of precision treatment strategies based on novel targets.

[**Key words**] Clear cell renal cell carcinoma; PDK1; PTEN; Molecular mechanisms; Prognosis

肾透明细胞癌 (kidney renal clear cell carcinoma, KIRC) 是肾癌的主要病理学亚型, 兼具高侵袭性特征, 起病隐匿且症状不典型^[1]。临床数据显示, 20%~30%的KIRC患者在初诊时即伴随远处转移, 5年生存率低于20%^[2-3]。因此, 探索KIRC新治疗靶点及预后标志物已成为当前临床研究的迫切需求。

丙酮酸脱氢酶激酶1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1) 作为细胞糖酵解的关键限速酶, 是肿瘤代谢重编程的中枢信号节点^[4]。PDK1经磷酸化激活后, 通过抑制丙酮酸脱氢酶复合体活性介导Warburg效应, 最终加速肿瘤侵袭转移及治疗抵抗^[5-6]。10号染色体上缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 是定位于10号染色体的基因表达的双功能磷酸酶, 其功能失活通过PI3K/AKT/mTOR信号转导通路驱动肿瘤恶性进展^[7]。PTEN基因缺失可上调PDK1诱导癌细胞有氧糖酵解, 促进肿瘤恶性进展。临床分析显示, PDK1在PTEN缺陷型肿瘤中高表达, 且与患者预后不良显著相关^[8]。然而, PTEN与PDK1在KIRC中的共表达特征、预后价值以及PTEN-PDK1生物学轴对肾癌细胞生物学行为的影响, 仍有待深入探索。本研究旨在探究PTEN通过靶向调控PDK1抑制KIRC恶性生物学表型的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料与试剂

细胞系与试剂: 人肾癌细胞系 (786-O/ACHN/769-P)、肾小管上皮细胞系 (HK-2)、快速电泳干粉、转膜干粉及RPMI-1640/MEM培养基购自武汉赛维尔生物科技有限公司, 胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 购自美国Sigma公司, 青霉素-链霉素双抗购自中国兰杰柯科技有限公司, RNA提取/反转录试剂盒购自中国南

京诺唯赞生物科技股份有限公司, 荧光定量PCR Mix购自中国爱博泰克生物科技有限公司, 慢病毒包装系统购自和元生物技术 (上海) 股份有限公司, PTEN抑制剂VO-OHpic trihydrate及细胞计数试剂盒 (cell counting kit-8, CCK-8) 购自美国AbMole公司, PDK1抗体购自中国武汉三鹰生物技术有限公司, GAPDH抗体和HRP标记的山羊抗兔IgG购自中国北京博奥森生物技术有限公司, 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS)、二辛可宁酸 (bicinchoninic acid, BCA) 和电化学发光 (electrochemiluminescence, ECL) 液购自美国ThermoFisher Scientific公司。

1.2 生物信息学分析

从癌症基因组图谱计划 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) -KIRC队列获取613例肿瘤组织及72例正常组织的RNA-seq和临床数据, 利用GEO数据集 (GSE36895/GSE53757) 进行交叉验证。样本纳入标准为: ① 经病理学检查确诊的KIRC患者; ② 具有完整的临床随访资料; ③ 经高通量二代测序得到的完整mRNA表达数据。排除标准为: ① 表达量为0; ② 临床资料缺失>20%。使用R语言 (v4.2.1) 分析PDK1及PTEN的表达差异, 并在TCGA-KIRC队列中通过生存曲线评估其独立预后价值。

1.3 细胞培养和转染

将人类PDK1基因的两种短链核糖核酸 (S1: 5'-CATCCGTTCAATTGGTACAAA-3'; S2: 5'-CATCCGTTCAATTGGTACAAA-3') 与人类基因组数据库BLAST比对分析, 消除与非靶基因的交叉沉默现象。非靶向shRNA对照 (sh-NC) 采用5'-TTCTCCGAACGTGTCACGT-3'作为scramble序列。对数生长期的细胞融合度达50%~60%, 更换含8 $\mu\text{g/mL}$ Polybrene的完全培养基, 按MOI=20加入病毒悬液持续感染12 h。实验分组: ① PDK1干扰组及空载体对照组 (shPDK1/sh-NC); ② PDK1过表达组及空载

体对照组 (OE/NC); ③ PTEN抑制剂处理组 (PTENi); ④ PTEN抑制剂与PDK1过表达共处理组 (PTENi+OE); ⑤ 空白对照组 (BL)。慢病毒转染组用嘌呤霉素筛选获得稳定转染细胞株。

1.4 实时定量反转录聚合酶链反应 (real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR)

6孔板中以500 μ L/孔加入RNA-easy裂解液, 轻柔吹吸混匀至细胞完全裂解, 制备总RNA。采用三步热循环程序 (37 $^{\circ}$ C/2 min消除RNA二级结构, 55 $^{\circ}$ C/15 min互补链延伸, 85 $^{\circ}$ C/5 min酶失活) 完成反转录反应, cDNA产物4 $^{\circ}$ C保存。qRT-PCR引物序列 (5'-3') 如下: *PDK1* 编码链为CTGTGATACGGATCAGAAACCG, *PDK1* 反义链为TCCACCAAACAATAAAGAGTGCT; *GAPDH* 编码链TGTTGCCATCAATGACCCCTT, *GAPDH* 反义链CTCCACGACGTACTCAGCG。qPCR检测: 95 $^{\circ}$ C/3 min预变性; 95 $^{\circ}$ C变性5 s, 60 $^{\circ}$ C延伸30 s, 共40个循环。*GAPDH* 为内参, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值计算*PDK1* mRNA相对表达量。实验重复3次。

1.5 细胞增殖实验

对数期细胞按 2×10^3 细胞/孔接种96孔板 ($n=3$), 处理后添加10 μ L CCK-8于37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 培养箱温育2 h, 酶标仪 (450 nm) 连续4 d动态监测吸光度 (*D*) 值。实验重复3次。

1.6 克隆形成实验

对数期细胞按300细胞/孔接种6孔板 ($n=3$), 培养14 d后经PBS洗涤, 4%的多聚甲醛固定 (20 min), 0.1% 结晶紫染色 (30 min), 于显微镜 ($\times 40$) 计数 ≥ 50 的细胞克隆, 计算克隆细胞数。实验重复3次。

1.7 划痕实验

以 1×10^6 个/孔的细胞密度接种制备划痕模型, 分别于0和24 h显微成像, 通过ImageJ软件计算细胞的迁移面积, 按公式 [(初始面积-24 h面积)/初始面积 $\times 100\%$] 计算细胞迁移率。实验重复3次。

1.8 Transwell侵袭实验

将基质胶包被的transwell小室于37 $^{\circ}$ C固化3 h进行水化处理。上室接种 3×10^4 个细胞 (200 μ L), 下室加载10%的FBS完全培养基, 24 h趋化迁移后, 经PBS清洗、甲醇固定后, 进行结晶紫染色, 于倒置显微镜 ($\times 200$) 下随机选取5个视野计数迁移细胞。实验重复3次。

1.9 蛋白质印迹法 (Western blot) 检测

收集各组实验细胞, 使用放射免疫沉淀分析 (radio-immunoprecipitation assay, RIPA) 裂解液 (含蛋白酶抑制剂) 提取总蛋白, 离心 (12 000 $\times g$, 15 min, 4 $^{\circ}$ C) 后取上清液, 采用BCA法测定蛋白浓度。取20 μ g总蛋白进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecylsulphate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) (8%~12% 梯度胶, 恒压80~120 V), 随后通过湿转法 (300 mA, 30 min) 将蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜 (polyvinylidene fluoride, PVDF)。用5% 脱脂牛奶室温封闭1.5 h, 随后分别加入抗PDK1 (1:2 000) 及GAPDH (1:3 000) 一抗, 4 $^{\circ}$ C温育过夜。TBST洗涤3次后, 加入HRP标记的山羊抗兔IgG (1:15 000), 室温温育1 h。再次洗涤后, 使用ECL液显影, 凝胶成像仪曝光成像。以GAPDH作为内参, 采用ImageJ软件分析蛋白条带灰度值。实验重复3次。

1.10 统计学处理

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对数据进行正态性检验和方差齐性分析, 如符合正态分布且方差齐, 则采用Student's *t* 检验比较组间表达差异, 否则采用Wilcoxon秩和检验。相关性分析涉及到的数据不完全符合正态分布, 因此采用Spearman相关性分析。采用log-rank检验分析PDK1高、低表达组总生存期 (overall survival, OS) 并生成Kaplan-Meier曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用R (v4.2.1) 和GraphPad Prism 10.0完成统计学分析与可视化分析。

2 结 果

2.1 PDK1和PTEN在KIRC中的差异表达及预后预测价值

系统筛选TCGA和GEO数据库, 确定TCGA-KIRC ($n=526$)、GSE36895 ($n=51$) 和GSE53757 ($n=144$) 数据集进行综合分析, 数据集筛选及样本的纳入和排除标准流程图见图1。

生物信息学分析发现: PDK1在肿瘤组织中明显高表达 ($P < 0.001$, 图2A~C), 且低表达预示不良预后 (HR=0.51, 图2D); PTEN的表达水平在肿瘤组织特异性上调 ($P < 0.05$), 且与患者良好预后呈正相关 (HR=0.49, 图2E、F)。值得注意的是, TCGA-KIRC队列中PDK1与PTEN的mRNA表达呈显著正相关 ($r=0.504$, $P < 0.001$, 图2G)。TCGA-KIRC队列样本临床特征见表1。

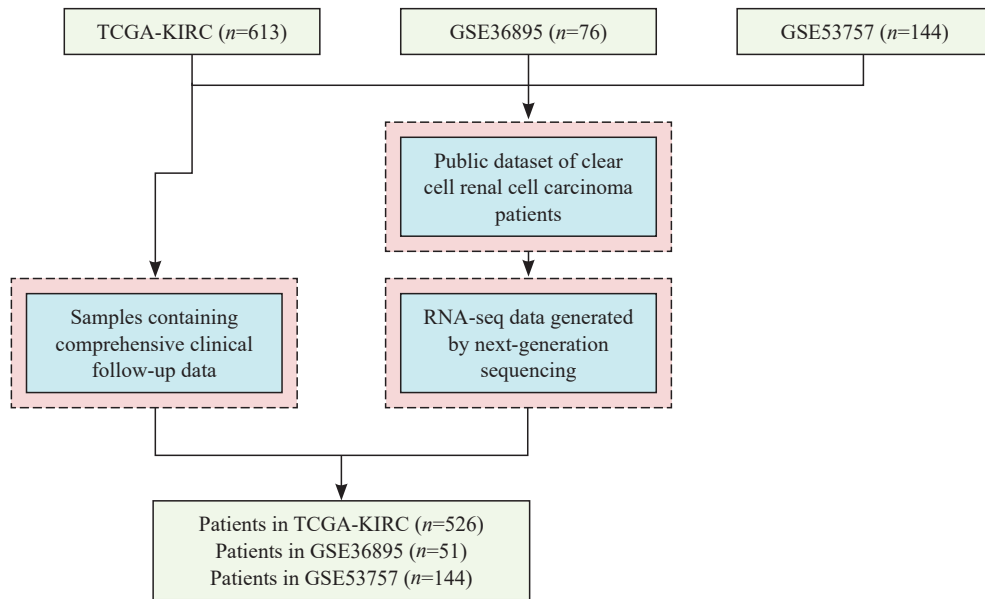


图1 数据集筛选及样本的纳入和排除标准

Fig. 1 Flow diagram of datasets and participant selection criteria

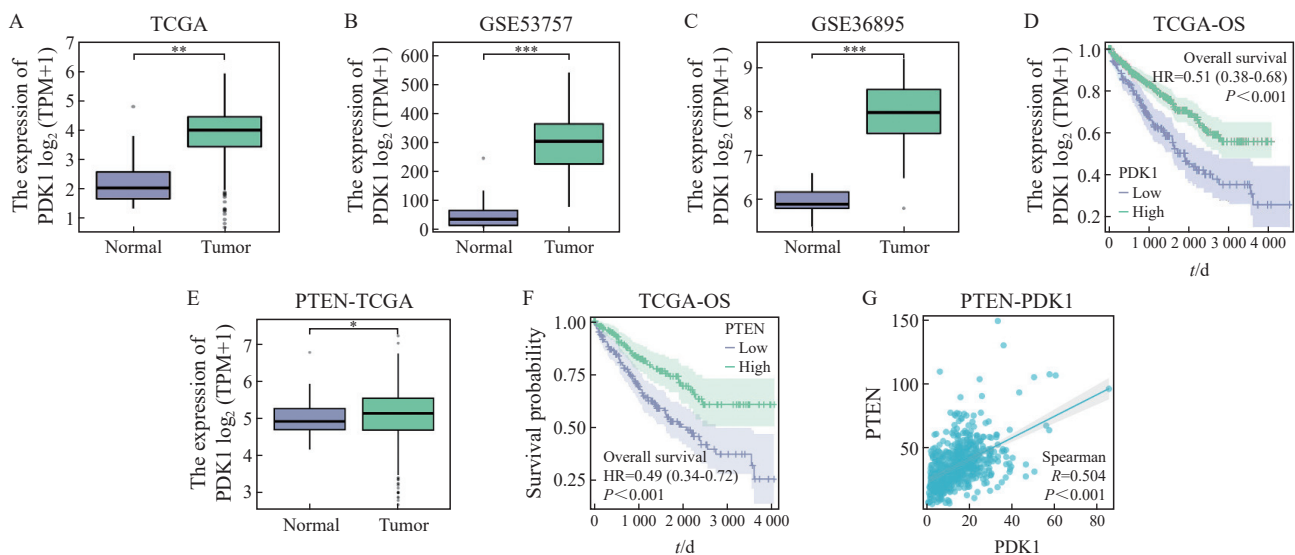


图2 PDK1及PTEN表达的生物学信息学分析

Fig. 2 Bioinformatic analysis of the expressions of PDK1 and PTEN

A: TCGA-KIRC; B: GSE53757; C: GSE36895; D: Kaplan-Meier (K-M) survival curve of PDK1 in TCGA-KIRC; E: Differential expression box plot of PTEN; F: K-M survival curve of PTEN; G: Correlation of mRNA expression between PTEN and PDK1. *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$.

2.2 PDK1功能获得与缺失型肾癌细胞模型的构建

qPCR分析表明, 人肾小管上皮细胞HK-2中PDK1 mRNA表达量显著低于肾癌细胞系 ($P < 0.001$)。在肾癌细胞系中, 786-O与769-P中PDK1表达水平最高, ACHN细胞系较前两者分别降低12% (与786-O相比) 和16% (与769-P相比) ($P < 0.01$)。转染PDK1过表达质粒后, 786-O (1.54倍) 和ACHN (1.6倍) 细胞mRNA水平较空载体对照组显著上调 (均 $P < 0.001$)。shPDK1-S1 (简称S1) 在786-O (敲低效率59%)

和769-P (80%) 细胞中沉默效果最佳, 故选择S1进行后续功能验证。

2.3 PDK1对肾癌细胞增殖能力的调控作用

CCK-8实验表明, PDK1过表达显著抑制786-O和ACHN细胞增殖 (D 值下降25.0%~38.0%, $P < 0.05$, 图3A、B), 而PDK1敲减则促进786-O和769-P细胞增殖 (D 值上升13.6%~28.0%, $P < 0.05$, 图3C、D)。克隆形成实验进一步验证了上述结果, PDK1过表达组集落数较对照组减少2.1倍, 干扰组增加33% (图3E、F)。

表1 TCGA-KIRC队列患者基线特征

Variable	TCGA (n=526)
Status n(%)	
Alive	351 (66.7)
Death	175 (33.3)
Age	
x±s	60.5±12.2
Median (Min, Max)	60.0 (26.0, 90.0)
Gender n(%)	
Male	341 (64.8)
Female	185 (35.2)
Grade n(%)	
1	13 (2.5)
2	229 (43.5)
3	207 (39.4)
4	77 (14.6)
Stage n(%)	
I	264 (50.2)
II	54 (10.3)
III	124 (23.6)
IV	84 (16.0)

2.4 PDK1对肾癌细胞迁移/侵袭能力的调控作用

细胞划痕实验显示，PDK1过表达显著抑制肾癌细胞迁移能力（24 h划痕愈合率降低41%， $P < 0.01$ ），而敲低PDK1则使迁移能力提升53.8%（ $P < 0.01$ ，图4A、B）。Transwell侵袭实验进一步证实该调控作用，过表达组侵袭细胞数减少61.5%（ $P < 0.01$ ），干扰组增加2.5倍（ $P < 0.001$ ，图4C、D）。上述结果表明，PDK1对肾癌细胞迁移及侵袭能力有双向调控特性。

2.5 PTEN抑制剂对肾癌细胞PDK1表达水平的调控作用

基于786-O细胞的PTEN基因缺失特性，本研究选用PTEN野生型769-P/ACHN细胞模型。PTEN抑制剂呈浓度依赖性抑制PDK1 mRNA表达，769-P/ACHN细胞IC₅₀值分别为0.25、0.5 nmol/L（图5A、C）。Western blot结果显示，0.25 nmol/L处理组PDK1蛋白表达较对照组显著下调（图5B、D）。

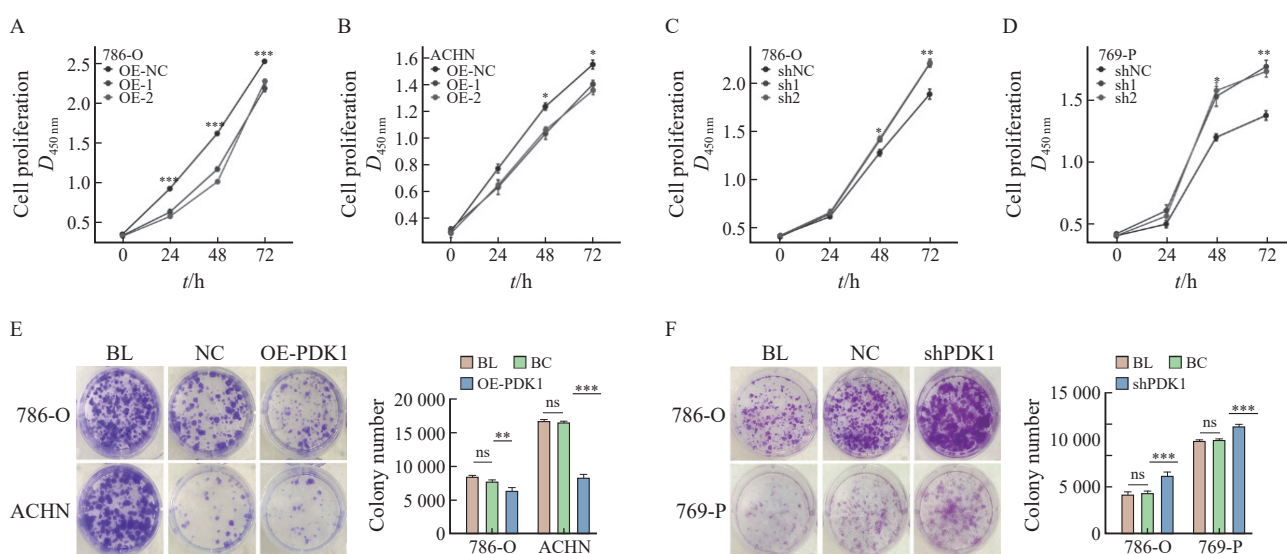


图3 PDK1对肾癌细胞增殖能力的影响

Fig. 3 Effects of PDK1 on the proliferative capacity of renal carcinoma cells

A-B: Effect of OE-PDK1 on cell proliferation in 786-O cells and ACHN cells; C-D: Effect of PDK1 knockdown on cell proliferation in 786-O cells 769-P cells; E-F: Plate colony formation assay results for OE-PDK1 cell lines and sh-PDK1 cell lines. *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$. BL: Blank control; NC: Normal control.

2.6 PDK1介导PTEN抑制剂促癌效应的分子逆转

经PTEN抑制剂处理，肾癌细胞系ACHN与769-P的增殖活性、迁移能力和侵袭能力分别提升22%、42.8%、40%以及30.3%、60.2%、28.6%。在PDK1过表达细胞模型中，增殖、迁移和侵袭水平均回调至少20%（图6），该结果提示PDK1可部分拮抗PTEN抑制剂的促癌作用。

3 讨论

本研究整合TCGA-KIRC队列分析及体外实验，旨在阐明PDK1-PTEN生物学轴对肾透明细胞癌恶性表型的双重作用。数据显示，PDK1 mRNA在肿瘤组织中特异性高表达，且其高表达组患者OS显著延长。需指出的是，该调控模式与PDK1在乳腺癌、头颈部恶性肿瘤、鼻咽

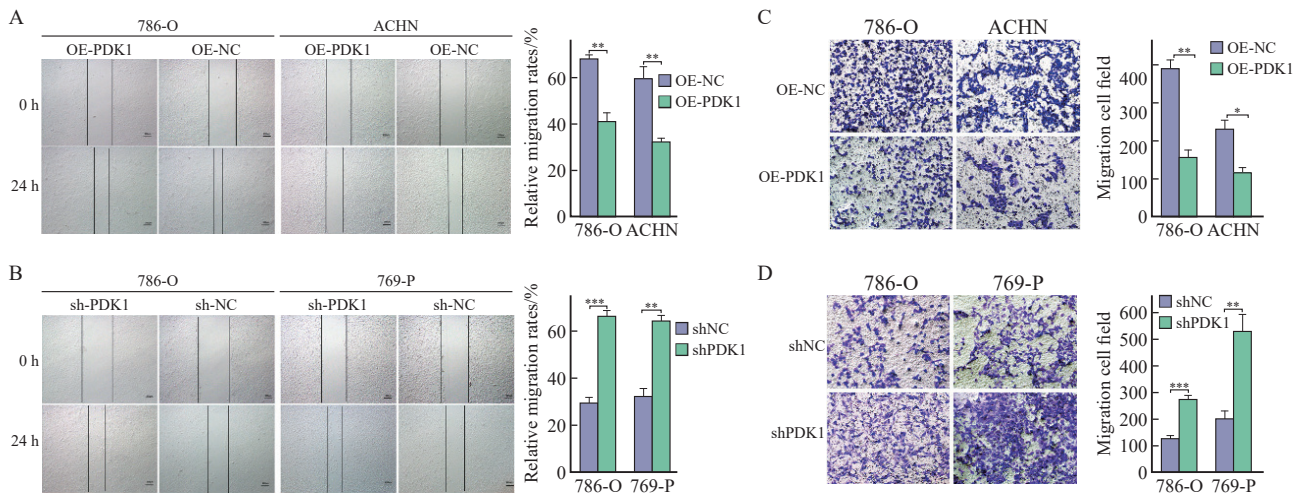


图4 PDK1对肾癌细胞迁移和侵袭能力的影响

Fig. 4 Effects of PDK1 on the migratory and invasive capacities of renal carcinoma cells

A: Effect of PDK1 overexpression on cell migration; B: Effect of PDK1 knockdown on cell migration; C: Effect of PDK1 overexpression on cell invasion; D: Effect of PDK1 knockdown on cell invasion. *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$.

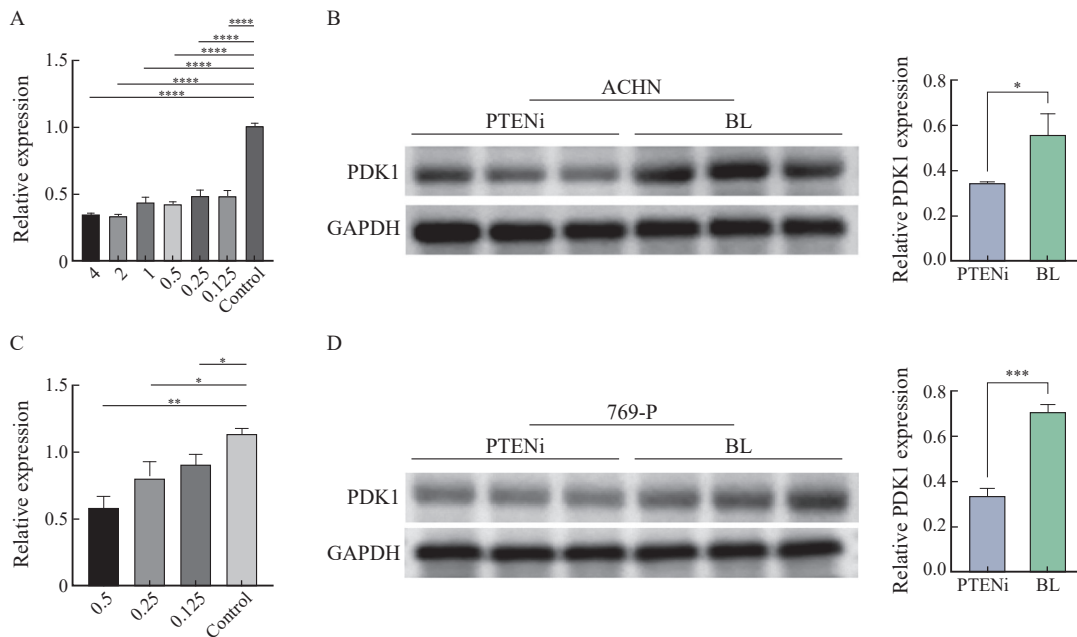


图5 PTEN抑制剂影响肾癌细胞系PDK1的表达

Fig. 5 Effects of PTEN inhibitor on PDK1 expression in renal carcinoma cell lines

A, B: PDK1 mRNA and protein expression in ACHN cells after PTEN inhibitor (PTENi) treatment; C, D: PDK1 mRNA and protein expression in 769-P cells after PTENi treatment. *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$.

癌等其他实体瘤中已明确的促癌效应存在明显差异^[9-11]。这种差异可能源于肿瘤类型和代谢途径的异质性。几乎所有遗传性肾癌和绝大多数散发性KIRC的发生均源于冯·希佩尔-林道(Von Hippel-Lindau, VHL)基因失活^[12]。KIRC中VHL基因失活导致缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1 α)异常积累。HIF-1 α 作为直接调控PDK1的上游信号分子,通过特异性结合其启动子区驱动转录激活,触发Warburg效应^[13]。值得注意的是,PDK1在KIRC组织中表达量较癌旁组织显著升高,但是其高表

达预示生存获益。这种反向调控模式提示PDK1可能通过代谢应激诱导的细胞毒性发挥抑癌作用。Fukushi等^[14]的研究提出,异常活跃的有氧糖酵解可显著激活PDK活性,增加电子供体NADH及线粒体电子传递链复合体驱动的活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平。人类存在PDK1~4共4种异构体,其中PDK1在缺氧微环境的肿瘤细胞中发挥主要作用^[15]。基于此,我们推测PDK1过表达通过刺激KIRC细胞线粒体ROS大量生成,触发氧化应激级联反应,进而驱动肿瘤细胞死亡,该机制或可解释KIRC中PDK1

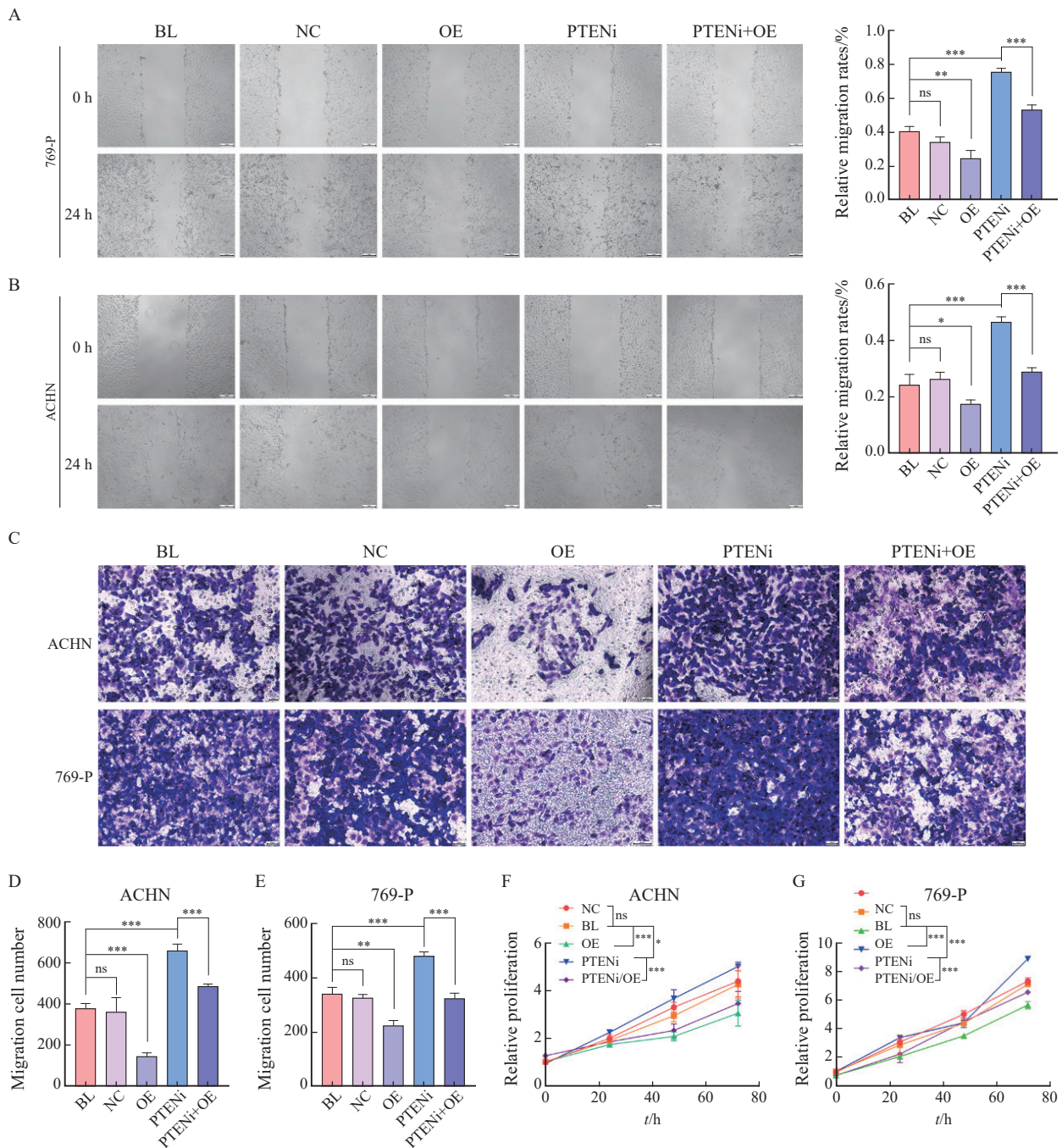


图6 PTEN-PDK1轴对肾癌细胞迁移、侵袭和增殖的影响

Fig. 6 Effects of PTEN-PDK1 axis on migration, invasion, and proliferation in renal carcinoma cells

A-B: Scratch wound healing assay results for 769-P cells and ACHN cells; C: Transwell invasion assay results for 769-P and ACHN cells; D-E: Quantification of invasion results for ACHN cells and 769-P cells; F-G: CCK-8 proliferation assay results for ACHN cells and 769-P cells. *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$. ns: No significance.

高表达患者预后改善的病理生物学基础。

PI3K/AKT信号转导通路异常活化是KIRC的核心驱动机制，其中PTEN高频缺失导致信号转导通路组成性激活，显著增强肿瘤侵袭转移潜能。临床队列分析显示，PTEN缺失型较PTEN野生型全因死亡风险显著升高，与本团队发现的PTEN高表达亚组总生存期延长的结论一致。正常肾组织中PTEN蛋白主要定位于近端小管上皮细胞质膜，而源于该细胞谱系的透明细胞肾

细胞癌在恶性转化过程中伴随PTEN细胞膜定位表型丢失，最终导致PTEN蛋白表达缺失^[16]。但是，我们基于TCGA-KIRC队列分析显示，肿瘤组织中PTEN mRNA表达水平较正常组织显著上调，似乎与经典抑癌基因理论相悖。前期研究^[17]证实PTEN双等位基因缺失与KIRC预后不良显著相关。Lee等^[18]的研究也发现，PTEN单/双等位缺失与高组织学分级（G3~G4）和晚期（III~IV期）肿瘤显著相关。鉴于上述情况，

我们重新对TCGA-KIRC队列进行分层分析。结果提示, 早期 (I ~ II 期) 及低级别 (G1~G2) KIRC中, PTEN mRNA表达量较癌旁组织显著上调, 而晚期 (III~IV期) 或高分级 (G3~G4) 肿瘤的PTEN mRNA水平相较于早期/低分级组显著降低, 呈现明显的分期分级表达异质性。因此, 本研究PTEN mRNA高表达与良好预后的矛盾关联, 源于研究结果是针对TCGA-KIRC队列的整体分析, 而非区分肿瘤分期或组织学分级的分层分析。综上, PTEN-PDK1共表达与KIRC患者生存改善相关, 其作用可能通过抑制PI3K/AKT信号转导通路活性降低肿瘤细胞增殖转移能力, 以及诱导线粒体ROS异常累积激活氧化应激相关凋亡信号转导通路共同介导。本研究现阶段主要基于数据库分析和细胞实验证实PTEN/PDK1的分子调控机制, 尚缺乏体内动物模型验证及临床研究数据支持, 这在很大程度上限制了该研究结果的临床转化潜力。后续研究中, 我们将聚焦于PTEN-PDK1在KIRC中的共表达调控机制及互作网络, 以阐明协同效应的分子基础。

总之, PDK1可能发展为KIRC风险分层的新型生物标志物, 其靶向治疗需系统评估肿瘤代谢异质性, 以指导精准干预策略。

第一作者:

段霜霜 (ORCID: 0009-0003-1691-7809), 硕士。

通信作者:

柳惠斌 (ORCID: 0000-0003-0673-6230), 博士, 教授, 主任药师, E-mail: liuhuibinedu@163.com。

作者贡献声明:

段霜霜: 参与研究设计、实验实施、论文撰写; 古丽乃再尔·阿卜杜赛麦提: 参与研究设计、实验实施、数据分析; 张丽君: 协助实验实施、论文撰写; 孙森: 协助实验实施; 柳惠斌: 指导研究设计、审核数据、统计分析结果、指导论文写作。

[参 考 文 献]

- [1] PHAM D X, HSU T. Tumor-initiating and metastasis-initiating cells of clear-cell renal cell carcinoma [J] . J Biomed Sci, 2025, 32(1): 17.
- [2] CHOI S H, CHEN Y W, PANIAN J, et al. Emerging innovative treatment strategies for advanced clear cell renal cell carcinoma [J] . Oncologist, 2025, 30(3): oya276.
- [3] RAGHUBAR A M, ROBERTS M J, WOOD S, et al. Cellular milieu in clear cell renal cell carcinoma [J] . Front Oncol, 2022, 12: 943583.
- [4] GAN L L, YANG Y, LIANG Z Z, et al. Targeting the pyruvate

dehydrogenase complex/pyruvate dehydrogenase kinase (PDC/PDK) axis to discover potent PDK inhibitors through structure-based virtual screening and pharmacological evaluation [J] . Eur J Med Chem, 2024, 264: 116008.

- [5] ZHOU Y, GUO Y Z, RAN M X, et al. Combined inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 1 and lactate dehydrogenase a induces metabolic and signaling reprogramming and enhances lung adenocarcinoma cell killing [J] . Cancer Lett, 2023, 577: 216425.
- [6] JANE E P, PREMKUMAR D R, RAJASUNDARAM D, et al. Reversing tozasertib resistance in glioma through inhibition of pyruvate dehydrogenase kinases [J] . Mol Oncol, 2022, 16(1): 219-249.
- [7] TUFAIL M. PTEN-mediated resistance in cancer: from foundation to future therapies [J] . Toxicol Rep, 2025, 14: 101987.
- [8] CHATTERJEE N, PAZARENTZOS E, MAYEKAR M K, et al. Synthetic essentiality of metabolic regulator PDHK1 in PTEN-deficient cells and cancers [J] . Cell Rep, 2019, 28(9): 2317-2330.e8.
- [9] ZHANG Y L, CHEN H L, YUAN R J, et al. PDK1-stabilized LncRNA SPRY4-IT1 promotes breast cancer progression via activating NF- κ B signaling pathway [J] . Mol Carcinog, 2023, 62(7): 1009-1024.
- [10] SUN W H, CHEN Y H, LEE H H, et al. PDK1- and PDK2-mediated metabolic reprogramming contributes to the TGF β 1-promoted stem-like properties in head and neck cancer [J] . Cancer Metab, 2022, 10(1): 23.
- [11] YANG Q, WU F, ZHANG Y, et al. FOXM1 regulates glycolysis in nasopharyngeal carcinoma cells through PDK1 [J] . J Cell Mol Med, 2022, 26(13): 3783-3796.
- [12] JR K W G. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma [J] . Clin Cancer Res, 2007, 13(2 Pt 2): 680s-684s.
- [13] KIM J W, TCHERNYSHYOV I, SEMENZA G L, et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia [J] . Cell Metab, 2006, 3(3): 177-185.
- [14] FUKUSHI A, KIM H D, CHANG Y C, 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] GOLIAS T, PAPANDREOU I, SUN R, et al. Hypoxic repression of pyruvate dehydrogenase activity is necessary for metabolic reprogramming and growth of model tumours [J] . Sci Rep, 2016, 6: 31146.
- [16] MALIK M, MAQBOOL M, NISAR T, et al. Deciphering key genes involved in cisplatin resistance in kidney renal clear cell carcinoma through a combined in silico and *in vitro* approach [J] . Oncol Res, 2023, 31(6): 899-916.
- [17] ALVES Â, MEDEIROS R, TEIXEIRA A L, et al. Decoding PTEN regulation in clear cell renal cell carcinoma: pathway for biomarker discovery and therapeutic insights [J] . Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2024, 1879(5): 189165.
- [18] LEE H J, LEE H Y, LEE J H, et al. Prognostic significance of biallelic loss of PTEN in clear cell renal cell carcinoma [J] . J Urol, 2014, 192(3): 940-946.

(收稿日期: 2025-03-07 修回日期: 2025-06-04)

(责任编辑: 王琳辉)