

结直肠侧向发育型肿瘤癌变过程中的关键信号通路与分子网络调控

王强¹ 张芬芬¹ 刘丽琼¹ 薛祎泊² 杨建设¹

1 甘肃医学院 2 平凉市康复中心医院消化内科

DOI:10.32629/bmtr.v8i1.18565

[摘要] 结直肠侧向发育型肿瘤的癌变过程涉及复杂的分子网络调控, Wnt/ β -catenin通路的异常激活是早期关键事件, 驱动上皮细胞异常增殖。TGF- β /Smad信号通路的失调促进上皮间质转化, 增强肿瘤侵袭性。MAPK和PI3K/AKT通路的持续活化加速肿瘤进展。这些通路的交互作用形成动态调控网络, 通过表观遗传修饰和微环境重塑参与癌变全过程。

[关键词] 结直肠侧向发育型肿瘤癌变过程; 关键信号通路; 分子网络调控

中图分类号: R246.5 文献标识码: A

Key Signaling Pathways and Molecular Network Regulation in the Carcinogenesis of Colorectal Laterally Developing Tumors

Qiang Wang¹ Fenfen Zhang¹ Liqiong Liu¹ Yibo Xue² Jianshe Yang¹

1 Gansu Medical University

2 Department of Gastroenterology, Pingliang Rehabilitation Center Hospital

[Abstract] The carcinogenesis of laterally spreading colorectal tumors involves complex molecular network regulation, with aberrant activation of the Wnt/ β -catenin pathway serving as a pivotal early event that drives abnormal proliferation of epithelial cells. Dysregulation of the TGF- β /Smad signaling pathway promotes epithelial-mesenchymal transition and enhances tumor aggressiveness. Persistent activation of the MAPK and PI3K/AKT pathways accelerates tumor progression. The interplay among these pathways forms a dynamic regulatory network, contributing to the entire carcinogenesis process through epigenetic modifications and microenvironment remodeling.

[Key words] Colorectal laterally spreading tumor carcinogenesis process; Key signaling pathways; Molecular network regulation

引言

结直肠侧向发育型肿瘤癌变是一种特殊形态的结直肠肿瘤病变, 主要起源于结直肠黏膜上皮细胞, 以侧向扩展生长为主要特征。这类肿瘤在组织学上属于上皮内瘤变范畴, 具有潜在的恶性转化倾向。病变通常表现为平坦或轻微隆起的黏膜改变, 边界模糊, 生长方式以水平蔓延为主。其病理学特点包括腺体结构异常、细胞异型性及分化程度改变。根据世界卫生组织分类标准, 该病变属于结直肠肿瘤的特殊亚型, 发展过程可能经历低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变至浸润性癌的演变阶段。结直肠侧向发育型肿瘤的恶性转化呈现多阶段分子特征演变, Notch信号通路的失衡影响细胞命运决定, 促进肿瘤干细胞特性维持。Hippo-YAP通路的异常激活导致细胞接触抑制丧失。炎症相关通

路如NF- κ B的持续刺激创造促癌微环境。表观调控因子如DNA甲基化转移酶的异常表达参与基因沉默, 推动肿瘤从低级别异型增生向浸润性癌转变。

1 结直肠侧向发育型肿瘤癌变过程中的关键信号通路

1.1 Wnt信号通路

Wnt信号通路在结直肠侧向发育型肿瘤癌变过程中发挥核心调控作用。该通路通过 β -catenin的稳定与累积影响下游靶基因表达, 进而调控细胞增殖、分化及迁移。在生理状态下, APC蛋白参与 β -catenin的降解, 维持肠道上皮稳态。病理情况下, APC突变或CTNNB1基因异常导致 β -catenin逃逸降解, 进入细胞核与TCF/LEF转录因子结合, 激活促增殖基因如c-Myc和

CyclinD1。该通路的失调在肿瘤起始及进展阶段均发挥关键作用,并与低级别瘤变向高级别瘤变转化密切相关。^[1]

1.2 Notch信号通路

Notch信号通路在结直肠侧向发育型肿瘤癌变过程中参与细胞命运决定及干细胞维持。该通路依赖于跨膜受体(Notch1-4)与配体(Jagged、Delta-like)结合,经 γ -分泌酶介导的蛋白水解释放Notch胞内结构域(NICD)。NICD转位至细胞核后与CSL转录因子结合,激活Hes、Hey等靶基因。Notch通路的异常活化可促进肿瘤细胞去分化及干性维持,增强增殖能力并抑制细胞凋亡。

1.3 TGF- β 信号通路

TGF- β 信号通路在结直肠侧向发育型肿瘤癌变中具有双重作用,早期抑制肿瘤发生,晚期促进侵袭转移。该通路通过TGF- β 配体结合II型受体,招募并磷酸化I型受体(如ALK5),激活Smad2/3。磷酸化Smad2/3与Smad4形成复合物转位入核,调控靶基因表达。在肿瘤早期阶段,TGF- β 诱导细胞周期阻滞及凋亡,发挥抑癌作用;而在进展期,Smad依赖或非依赖途径(如PI3K/Akt、MAPK)的激活可促进上皮-间质转化(EMT),增强肿瘤细胞的迁移与侵袭能力。

1.4 PI3K-Akt信号通路

PI3K-Akt信号通路在结直肠侧向发育型肿瘤癌变过程中调控细胞代谢、增殖及存活。该通路由生长因子受体激活后募集PI3K,催化PIP2转化为PIP3,进而招募Akt至细胞膜并被PDK1/mTORC2磷酸化激活。活化Akt通过抑制TSC2解除mTORC1抑制,促进蛋白质合成及细胞生长。此外,Akt磷酸化促凋亡蛋白BAD、caspase-9等,抑制细胞死亡。PIK3CA突变或PTEN缺失可导致该通路持续激活,促进肿瘤细胞增殖及耐药性形成。

1.5 Hedgehog信号通路

Hedgehog信号通路在结直肠侧向发育型肿瘤癌变中调控干细胞维持及肿瘤微环境。该通路的激活依赖于配体(SHH、IHH)与Patched受体结合,解除对Smoothed的抑制,促进Gli转录因子(Gli1/2/3)的核转位。Gli靶基因参与细胞增殖、分化和血管生成。在肿瘤进展中,Hedgehog通路的异常激活可能通过旁分泌方式影响肿瘤相关成纤维细胞,促进基质重塑及免疫逃逸。Gli与非经典通路(如TGF- β 、Wnt)的交互作用可协同促进肿瘤侵袭性。

2 结直肠侧向发育型肿瘤癌变过程中的分子网络调控机制

2.1 基因表达调控

在结直肠侧向发育型肿瘤癌变过程中,基因表达调控呈现多层次紊乱。转录因子如APC/ β -catenin复合物的失调导致Wnt靶基因异常激活,而p53和SMAD4等抑癌转录因子的失活削弱生长抑制信号。可变剪接事件的改变生成促癌异构体,如CD44v6增强肿瘤侵袭性。启动子区域甲基化异常沉默抑癌基因,而增强子重编程激活癌基因表达。染色质重塑复合物如SWI/SNF的亚基突变改变核小体定位,影响关键基因的可达性。这些调控异常共同驱动肿瘤相关表型的获得。^[2]

2.2 蛋白质相互作用

癌变过程中蛋白质互作网络的失衡重构核心生物学功能。支架蛋白如DISC1的异常募集改变MAPK和AKT信号模块的空间组织。泛素连接酶如MDM2的过表达加速p53的蛋白酶体降解,削弱凋亡调控。磷酸酶PTEN的寡聚化缺陷导致其膜定位障碍,无法拮抗PI3K信号。黏附连接蛋白E-cadherin与 β -catenin解离破坏上皮完整性,促进EMT进程。蛋白质相分离形成的无膜细胞器异常富集转录调控因子,改变基因表达谱。^[3]

2.3 非编码RNA调控

非编码RNA构成结直肠侧向发育型肿瘤调控网络的重要层级。miRNA如miR-21通过靶向PTEN和PCD4促进增殖并抑制凋亡,而miR-34家族缺失减弱p53信号传导。lncRNA如H19通过竞争性结合let-7miRNA解除其对IGF2的抑制,激活生长信号。circRNA如CDR1as作为miR-7的海绵体,解除其对EGFR和RAF1的调控。tRNA片段如tRF-3009a干扰RIG-I样受体通路,促进免疫逃逸。

2.4 细胞微环境影响

肿瘤相关成纤维细胞分泌TGF- β 诱导上皮细胞EMT转型,同时产生IL-6激活STAT3促生存信号。细胞外基质硬度增加通过integrin-FAK通路增强YAP核定位,驱动增殖基因表达。缺氧微环境诱导HIF-1 α 稳定,上调VEGF促进血管新生并增强糖酵解代谢。肠道菌群代谢物如丁酸盐通过HDAC抑制调节组蛋白乙酰化状态,影响细胞分化。免疫细胞分泌的IFN- γ 通过JAK-STAT通路增强抗原呈递,而Treg产生的IL-10抑制效应T细胞功能。微环境力学刺激通过Piezo1通道激活钙信号,重塑细胞骨架结构。

3 结直肠侧向发育型肿瘤癌变过程中的动态变化

3.1 细胞增殖变化

结直肠侧向发育型肿瘤在癌变过程中呈现异常的细胞增殖动力学。上皮细胞脱离正常细胞周期调控,表现为G1/S检查点功能丧失,导致细胞无序进入DNA合成期。周期蛋白依赖性激酶活性持续升高,驱动细胞快速通过有丝分裂各阶段。端粒酶再激活使细胞获得无限复制潜能,突破Hayflick极限。生长因子自分泌环路形成,持续刺激受体酪氨酸激酶磷酸化级联反应。细胞接触抑制消失导致多层堆积,腺体结构紊乱。^[4]

3.2 细胞凋亡变化

结直肠侧向发育型肿瘤演进中细胞凋亡途径发生系统性缺陷。死亡受体信号通路中FAS配体敏感性降低,CASPASE-8活化受阻。线粒体外膜通透性改变导致细胞色素C释放减少,凋亡小体形成障碍。BCL-2家族抗凋亡成员过度表达,中和促凋亡蛋白BAX/BAK的作用。IAP家族蛋白如Survivin持续抑制CASPASE-3/7的酶切活化。内质网应激诱导的CHOP通路反应迟钝,未能触发凋亡程序。DNA损伤后p53依赖的PUMA上调失效,使损伤细胞逃避清除。

3.3 细胞侵袭转移

结直肠侧向发育型肿瘤获得侵袭特性涉及多步骤生物学改变。上皮-间质转化标志物如SNAIL和TWIST上调,导致E-cadherin表达缺失和细胞极性丧失。基质金属蛋白酶家族过度分泌,降解

基底膜IV型胶原和层粘连蛋白。整合素亚型转换增强细胞与纤维连接蛋白的黏附能力，促进伪足形成。Rho-GTP酶调控的肌动蛋白重组增加细胞运动性，驱动集体迁移。循环肿瘤细胞通过血行扩散时，血小板包裹提供物理保护抵抗剪切力。转移灶与原发肿瘤基因组异质性增加，产生治疗抵抗亚克隆。^[5]

3.4 免疫逃逸机制

结直肠侧向发育型肿瘤发展出多层次的免疫逃逸策略。肿瘤细胞表面MHC-I类分子表达下调，导致抗原呈递功能障碍。PD-L1分子持续高表达，通过结合T细胞PD-1受体诱导耗竭。调节性T细胞在微环境中扩增，分泌IL-10和TGF- β 抑制效应细胞活性。髓源性抑制细胞募集增加，精氨酸酶消耗局部必需氨基酸。肿瘤相关巨噬细胞极化为M2表型，促进组织重塑和血管生成。补体系统抑制因子CD55和CD59过度表达，阻断膜攻击复合物形成。

3.5 血管生成改变

结直肠侧向发育型肿瘤血管生成呈现病理性特征。VEGF-A分泌异常升高，通过FLT-1和KDR受体激活内皮细胞增殖。血管生成素-2表达失衡，破坏周细胞覆盖导致血管通透性增加。缺氧诱导因子HIF-1 α 稳定表达，上调多种促血管生成因子转录。新生血管基底膜不连续，内皮细胞连接缺陷引发出血倾向。血管拟态现象中肿瘤细胞自身形成管状结构，绕过内皮依赖性供血。动静脉分流导致局部血流紊乱，加重组织缺氧和酸中毒。

4 结直肠侧向发育型肿瘤癌变过程中的调控策略

4.1 药物靶向治疗

结直肠侧向发育型肿瘤癌变过程的药物靶向治疗策略聚焦于关键信号通路及分子网络的精准干预。针对Wnt/ β -catenin通路异常激活，可通过小分子抑制剂靶向 β -catenin降解复合物，增强其磷酸化与泛素化降解，抑制核转位及下游靶基因转录。对于MAPK/ERK通路过度活化，采用RAF或MEK特异性抑制剂阻断级联反应，调控细胞增殖与分化。针对PI3K/AKT/mTOR通路的靶向药物可抑制肿瘤代谢重编程与生存信号传导。EGFR单抗类药物通过竞争性结合胞外域阻断配体依赖性激活，而VEGF抑制剂则干预肿瘤血管生成微环境。表观遗传调控药物如组蛋白去乙酰化酶抑制剂可逆转异常甲基化修饰，恢复抑癌基因功能。多激酶抑制剂通过同时作用于多个节点实现协同阻断，提高通路抑制效率。药物组合需基于个体化突变谱设计，优先选择高选择性化合物以降低脱靶效应。^[6]

4.2 基因治疗方法

结直肠侧向发育型肿瘤的基因治疗通过修正遗传缺陷或引入功能基因实现精准调控。CRISPR-Cas9系统可靶向切除APC或KRAS等驱动基因的致癌突变，同时定向插入野生型序列修复功能。腺相关病毒载体递送的TP53基因能恢复细胞周期检查点功能，诱导异常细胞凋亡。RNA干扰技术通过shRNA沉默MYC或CTNNB1等癌基因的过度表达，阻断促肿瘤信号传导。基于TALEN的基因编辑可特异性调控TGF- β 通路负反馈因子，逆转免疫抑制微环境。溶瘤病毒携带的抑癌基因在肿瘤细胞内选择性复制并表达，实现局部杀伤与基因矫正双重作用。表观遗传编辑工具

如dCas9-DNMT3A可靶向启动子区进行DNA甲基化重塑，持久抑制癌基因转录。非病毒载体如脂质纳米颗粒递送mRNA编码的修复蛋白，实现瞬时而高效的基因功能补偿。

4.3 免疫治疗策略

结直肠侧向发育型肿瘤的免疫治疗集中于激活固有抗肿瘤应答与解除免疫抑制。PD-1/PD-L1阻断抗体可逆转T细胞耗竭状态，恢复其对肿瘤细胞的杀伤活性。CTLA-4抑制剂通过增强淋巴结内T细胞启动阶段，扩大肿瘤特异性克隆增殖。CAR-T细胞疗法针对EpCAM或CEA等肿瘤相关抗原设计嵌合受体，导向性清除恶性上皮细胞。肿瘤浸润淋巴细胞体外扩增后回输可提升局部免疫细胞密度，强化免疫监视功能。树突状细胞疫苗负载肿瘤特异性新抗原，刺激CD8+T细胞交叉活化。NK细胞疗法通过ADCC效应或死亡受体通路直接诱导肿瘤细胞裂解。细胞因子疗法如IL-15可促进记忆T细胞存活，延长免疫应答持续时间。免疫检查点抑制剂联合细胞因子可协同增强效应细胞功能，克服肿瘤免疫逃逸机制。^[7]

4.4 联合治疗方案

结直肠侧向发育型肿瘤的联合治疗需整合不同机制疗法的协同效应。靶向药物与免疫检查点抑制剂的联用可同时抑制驱动通路并解除免疫微环境抑制，如EGFR抑制剂联合PD-1抗体增强T细胞浸润。基因编辑与表观遗传药物组合可多维度调控致癌网络，例如CRISPR修复APC突变同步辅以组蛋白去乙酰化酶抑制剂重塑染色质状态。化疗药物与CAR-T细胞疗法联用时，前者通过诱导免疫原性细胞死亡暴露肿瘤抗原，后者实现精准清除。放疗联合溶瘤病毒可增强局部肿瘤抗原释放，系统性激活远端免疫应答。双特异性抗体同时靶向CD3与肿瘤抗原，桥接T细胞与恶性细胞形成免疫突触。小分子抑制剂与单抗药物的时序给药需依据药代动力学设计，确保各组分在靶组织达到有效浓度窗口。

4.5 分子分型指导的个体化干预

结直肠侧向发育型肿瘤分子分型为治疗决策提供精确框架。基于全外显子测序鉴定MSI-H亚型优先考虑免疫治疗，而染色体不稳定型侧重靶向通路抑制。转录组聚类分析区分间充质亚型与经典上皮亚型，前者适用TGF- β 通路抑制剂，后者对应EGFR阻断策略。表观遗传分型中CIMP-high群体可受益于去甲基化药物联合组蛋白修饰调控。单细胞测序解析肿瘤异质性后，针对优势克隆设计特异性干预方案，如KRASG12C突变体采用共价抑制剂。蛋白质组学动态监测治疗前后信号网络重塑，实时调整药物组合比例。类器官模型高通量药物筛选可预测个体肿瘤敏感性，优化临床前治疗方案。循环肿瘤细胞捕获培养系统实现体外药效验证，为复发患者提供二次干预依据。

5 结束语

结直肠侧向发育型肿瘤的癌变过程展现出复杂的信号通路交互网络特征，多组学技术的整合应用有助于全面解析这一动态过程。未来研究应着重探索关键节点的精准调控机制，为开发新型分子标志物和靶向治疗策略提供科学依据，最终实现这类肿瘤的早期干预和个体化治疗。

[基金项目]

2025年甘肃省高校教师创新基金项目(2025A-258); 甘肃医学院2023年校级教学质量提高工程建设项目(GYJG2023K0001); 甘肃医学院2023年院(系)主任负责制项目(GY-2023FZZ01)。

[参考文献]

[1]张曦予.结直肠侧向发育型肿瘤伴结肠息肉的临床特征初步分析[J].现代消化及介入诊疗,2023,28(6):749-753.

[2]陈琦.结直肠侧向发育型肿瘤的癌变危险因素研究及内镜下治疗相关分析[D].川北医学院,2023.

[3]王泓力.结直肠侧向发育型肿瘤肠道菌群特点探究[D].福建医科大学,2023.

[4]李继昂,黄晓俊.结直肠侧向发育型肿瘤的临床病理特征

及癌变的危险因素分析[J].中国医刊,2023,58(05):489-494.

[5]李继昂,虎小煜,崔婷,等.结直肠侧向发育型肿瘤恶变危险因素及内镜下诊治的研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2023,32(04):458-463.

[6]李继昂.结直肠侧向发育型肿瘤的临床病理特征及内镜治疗疗效分析[D].兰州大学,2023.

[7]孙雪.结直肠侧向发育型肿瘤的临床病理特征及恶变危险因素分析[D].大连医科大学,2023.

作者简介:

王强(1982—),男,汉族,甘肃平凉人,硕士,副教授,研究方向:消化系统肿瘤发生新机制。