

STX1A介导的膜运输异常在肿瘤进展及治疗抵抗中的研究进展

钟耀权¹, 刘清泉²

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院肝胆胰外科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年6月23日; 录用日期: 2026年7月16日; 发布日期: 2026年7月24日

摘 要

STX1A (syntaxin-1A)是syntaxin家族的重要成员,属于膜相关Q-SNARE蛋白,参与SNARE复合体装配、囊泡对接、膜融合及受调控胞吐等过程。近年来研究表明, STX1A不仅参与神经系统及分泌相关组织的生理性膜运输过程,还在多种恶性肿瘤中呈异常表达,并可能与肿瘤细胞增殖、侵袭转移、细胞外囊泡分泌、应激代谢适应、化疗耐受及预后评估等过程相关。现有证据提示, STX1A有望成为反映肿瘤分泌表型、治疗反应及临床结局的候选分子,但其作用机制、癌种特异性差异及临床转化价值仍有待进一步阐明。本文围绕STX1A的分子结构与生物学功能,系统综述其在肿瘤发生发展中的研究进展,重点讨论其在肿瘤增殖、侵袭转移、细胞外囊泡分泌、应激代谢调控及治疗耐药中的潜在作用,并对其作为生物标志物和治疗靶点的应用前景进行展望。

关键词

STX1A, SNARE复合物, 肿瘤发生发展, 侵袭转移, 细胞外囊泡

Research Progress on STX1A-Mediated Membrane Trafficking Abnormalities in Tumor Progression and Therapeutic Resistance

Yaoquan Zhong¹, Qingquan Liu²

¹The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

文章引用: 钟耀权, 刘清泉. STX1A 介导的膜运输异常在肿瘤进展及治疗抵抗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 2053-2062. DOI: 10.12677/acm.2026.1672733

Abstract

STX1A (syntaxin-1A), a key member of the syntaxin family and a membrane-associated Q-SNARE protein, participates in SNARE complex assembly, vesicle docking, membrane fusion, and regulated exocytosis. Recent studies have shown that STX1A is not only involved in physiological membrane trafficking in the nervous system and secretion-related tissues but is also aberrantly expressed in various malignancies, potentially correlating with tumor cell proliferation, invasion and metastasis, extracellular vesicle secretion, stress metabolic adaptation, chemoresistance, and prognostic evaluation. Current evidence suggests that STX1A may serve as a candidate molecule reflecting tumor secretory phenotypes, therapeutic responses, and clinical outcomes; however, its mechanisms of action, cancer-type-specific differences, and clinical translational value remain to be further elucidated. This review systematically summarizes the research progress on STX1A in tumorigenesis and tumor development, focusing on its molecular structure and biological functions, with emphasis on its potential roles in tumor proliferation, invasion and metastasis, extracellular vesicle secretion, stress metabolic regulation, and therapy resistance. The prospects of STX1A as a biomarker and therapeutic target are also discussed.

Keywords

STX1A, SNARE Complex, Tumorigenesis and Tumor Development, Invasion and Metastasis, Extracellular Vesicles

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

恶性肿瘤仍是严重威胁人类健康的重要疾病。最新全球癌症统计数据显示, 2022 年全球新发癌症病例已接近 2000 万例, 癌症相关死亡病例约 970 万例, 提示肿瘤防治形势依然严峻[1]。在此背景下, 发掘新的分子标志物和可干预的治疗靶点, 已成为肿瘤基础研究与临床转化研究的重要方向。

SNARE 蛋白家族是介导囊泡运输与膜融合的核心分子机器, 广泛参与胞吐、胞吞、自噬及细胞间信息传递等生物学过程[2]。近年来研究发现, 多种 SNARE 家族成员在肿瘤中存在异常表达, 并与肿瘤细胞增殖、侵袭转移、免疫逃逸及治疗抵抗等过程密切相关。作为 syntaxin 家族的重要成员, STX1A 传统上主要被认为参与神经递质释放和分泌颗粒胞吐; 随着相关研究不断深入, 其在肿瘤发生发展中的潜在作用逐渐受到关注[3] [4]。因此, 系统总结 STX1A 在肿瘤中的表达特征、功能作用及临床意义, 有助于深化对肿瘤膜运输异常分子基础的认识, 并为新型诊断标志物和治疗靶点的开发提供理论依据。

2. STX1A 蛋白简介

STX1A 是 SNARE 复合体的重要膜蛋白, 参与突触囊泡及分泌颗粒的对接、融合与 Ca^{2+} 依赖性胞吐过程, 在神经递质及激素分泌调控中发挥关键作用。

2.1. STX1A 结构

STX1A (syntaxin-1A) 是 syntaxin 家族的重要成员, 属于膜相关 Q-SNARE 蛋白。其结构主要包括 N

端调控区、C 端 SNARE 基序(H3)及单个跨膜区; 其中 N 端可形成闭合构象, 并参与 SNARE 复合体装配的调控。在膜融合过程中, STX1A 与 SNAP-25 和 synaptobrevin/VAMP2 共同组装成平行四螺旋束样核心 SNARE 复合体, 为囊泡膜与靶膜融合提供结构基础。因此, STX1A 兼具构象调控和复合体装配双重结构特征, 这是其发挥膜融合功能的重要基础。

2.2. STX1A 同源物

STX1A 最主要的同源物为 STX1B, 二者同属 syntaxin-1 亚家族, 均为定位于突触前膜的神经元 t-SNARE, 参与囊泡对接、SNARE 复合物装配及胞吐过程[5]。早期 syntaxin 家族研究表明, syntaxin-1A/1B 属于该家族中较为保守的一支, 均具有 C 端疏水跨膜区和保守的胞质结构域; 后续研究进一步发现, 二者虽在哺乳动物中枢神经系统中共同表达, 但空间分布并不完全重叠。这提示 STX1A 与 STX1B 在保留核心膜融合功能的同时, 可能已发生一定程度的组织特异性分化。从进化角度看, 线虫 unc-64 常被视为 syntaxin-1 的经典直系同源物, 其编码蛋白与哺乳动物 STX1A 在序列和结构上具有较高相似性, 并同样参与神经递质释放相关的膜融合过程。因此, 对 STX1A 同源物进行比较研究, 有助于从进化 and 功能两个层面理解其保守性及特异性。

2.3. STX1A 蛋白的功能

STX1A 是神经及神经内分泌/分泌细胞中重要的膜相关 Q-SNARE 蛋白, 在受调控胞吐过程中具有核心作用[6]。在正常神经组织中, STX1A 主要定位于突触前膜, 可与 SNAP-25 和 VAMP2 组装形成核心 SNARE 复合物, 参与突触囊泡的对接、预备及 Ca^{2+} 触发的膜融合, 从而保证神经递质的快速释放。近年研究进一步表明, STX1A 的近膜区和跨膜区并非单纯的膜锚定结构, 而是可直接参与囊泡融合方式与释放效率的调控[7]。在分泌相关组织中, STX1A 亦表达于胰岛 β 细胞, 参与胰岛素分泌颗粒的胞吐调节, 提示其在神经递质释放与内分泌分泌之间具有相通的分子机制[8]。

鉴于 STX1A 在神经和内分泌细胞中对受调控胞吐具有关键调节作用, 其在具有神经内分泌特征的肿瘤中异常表达, 可能反映分化谱系的保留或相关分泌程序的异常激活, 这为理解 STX1A 的癌种特异性提供了重要线索[9]。因此, 当 STX1A 出现异常表达或功能失衡时, 可能通过影响膜运输、分泌信号及细胞间通讯而改变肿瘤细胞行为。

2.4. STX1A 的调控机制

STX1A 的功能受多种翻译后修饰及互作蛋白的精细调控。在构象层面, STX1A 的 N 端可折叠形成闭合构象, 并与 C 端 SNARE 基序相互作用, 从而抑制复合体装配; 其构象转换及 SNARE 复合体形成过程受到 Sec1/Munc18 家族蛋白, 如 nSec1/Munc18-1 的重要调控[10]。在修饰层面, STX1A 跨膜区的棕榈酰化可调控其膜定位及囊泡融合动力学。此外, STX1A 还可受到 DAP kinase 等激酶介导的磷酸化调节, 从而影响其与 Munc18-1 等伴侣蛋白之间的结合亲和力[11]; Munc18 蛋白自身的磷酸化亦可调控其与 syntaxin 的相互作用及胞吐动力学。目前, 上述调控机制主要在神经系统中得到阐明, 其在肿瘤细胞中是否发生异常改变, 如棕榈酰化循环失衡或 Munc18-1 表达异常等, 仍有待进一步研究。

3. STX1A 在肿瘤发生发展中的作用

STX1A (syntaxin 1A) 作为 SNARE 复合物的核心组成成分, 在囊泡运输与膜融合过程中发挥关键作用。STX1A 与 SNAP-25 及 synaptobrevin 协同作用, 介导囊泡与细胞膜的对接及预融合状态建立, 使囊泡膜与质膜高度接近。在刺激条件下, 胞内 Ca^{2+} 水平升高, synaptotagmin 作为 Ca^{2+} 感受器被激活, 进而触发 SNARE 复合物构象变化, 驱动膜融合及囊泡内容物释放。

在肿瘤细胞中, 相关膜运输和分泌程序可能出现异常激活。基于 STX1A 的经典胞吐功能, 其表达或活性改变可能影响血管生成因子、细胞因子及携带致癌 miRNA 的细胞外囊泡释放, 从而参与肿瘤微环境重塑和细胞间通讯。上述分泌事件可能进一步影响受体介导的信号通路, 如 PI3K/AKT、MAPK/ERK、JAK/STAT 及 Ca^{2+} 依赖性通路, 并最终参与肿瘤细胞增殖、侵袭转移及治疗抵抗等过程。需要强调的是, 部分通路联系目前仍主要基于 STX1A 的膜融合功能及同家族分子研究所作的合理推断, 尚需更多 STX1A 特异性实验证据加以验证。

相应地, 抑制 STX1A 表达或功能可能降低部分肿瘤细胞的囊泡分泌能力, 削弱肿瘤相关信号通路的持续激活, 从而抑制肿瘤进展并提高治疗敏感性。因此, STX1A 不仅是囊泡运输的重要调控分子, 也可能是连接细胞分泌功能与肿瘤信号转导的潜在节点, 具有一定的预后标志物和治疗靶点研究价值。

3.1. STX1A 对肿瘤细胞增殖的影响

已有直接功能实验表明, STX1A 可能促进部分肿瘤细胞增殖[12][13]。在胃癌中, 敲低 STX1A 可显著抑制细胞增殖, 并通过损害线粒体呼吸、增强氧化应激而诱导铁死亡, 同时逆转 5-氟尿嘧啶和顺铂耐药。在胶质母细胞瘤模型中, 下调 Stx1a 表达或阻断 syntaxin 1 功能后, 可降低 BrdU 掺入率、诱导 G2/M 期阻滞, 并显著抑制体内肿瘤生长。上述研究为 STX1A 直接参与肿瘤增殖调控提供了实验依据。需要指出的是, 目前关于 STX1A 是否直接调控经典细胞凋亡程序, 仍缺乏充分的功能学证据支持; 现有证据更多集中于增殖抑制、铁死亡诱导、线粒体功能损害及细胞周期阻滞等方面。

3.2. STX1A 对肿瘤侵袭与转移的影响

目前直接针对 STX1A 介导肿瘤侵袭与转移的研究仍然较少, 但现有证据提示, 其可能通过膜运输与分泌通路参与侵袭表型形成[14][15]。在非小细胞肺癌中, SYT7 可通过上调 STX1A 和 STX3 促进外泌体分泌, 进而增强肿瘤细胞侵袭、转移及血管生成能力, 提示 STX1A 可能参与肿瘤相关胞吐及微环境重塑过程。从机制层面看, SNARE 家族其他成员已被证实可通过调控侵袭性伪足形成、整合素转运以及 MT1-MMP 胞内运输促进肿瘤细胞迁移与基质降解[16]-[19]: SNARE 依赖的 Src/EGFR/ $\beta 1$ integrin 相互作用有助于侵袭性伪足成熟; syntaxin-3/4 介导 $\alpha 5 \beta 1$ 和 $\alpha 3 \beta 1$ integrin 向细胞表面的运输, 从而促进肿瘤细胞迁移; SNAP23-syntaxin4-VAMP7、Bet1-syntaxin4 等复合体则可促进 MT1-MMP 向侵袭性伪足定位, 进而增强 ECM 降解、局部侵袭及转移潜能。因此, 尽管目前尚缺乏 STX1A 直接调控侵袭性伪足或 MMP 转运的实验证据, 但结合其膜相关 Qa-SNARE 属性以及同家族成员的研究基础, 可以推测 STX1A 可能通过影响膜运输、细胞骨架重塑和分泌途径参与肿瘤侵袭与转移。

3.3. STX1A 与外泌体/囊泡分泌及微环境重塑

3.3.1. 外泌体释放的 SNARE 基础

外泌体是介导细胞间通讯的重要细胞外囊泡[20], 其释放依赖多泡体(MVB)与质膜的融合, 而 SNARE 蛋白是调控该过程的重要分子装置[21][22]。已有综述将 STX1A 列为可能参与外泌体释放的候选 SNARE 之一; 同时, 癌细胞外泌体分泌还可受到 Ca^{2+} 信号、SNAP23 磷酸化及胞吐装置的共同调控[23], 这为 STX1A 参与该过程提供了理论基础。

3.3.2. STX1A 参与外泌体分泌的现有证据

目前关于 STX1A 参与外泌体分泌的直接证据仍较有限[24][25]。已有线索主要来自以下研究: 在非小细胞肺癌中, SYT7 过表达可上调 STX1A 和 STX3, 并增强外泌体分泌; 在结直肠癌中, STX1A 被纳入 sEV 生物发生相关分子集合, 且其肿瘤表达与患者 5 年生存结局相关, 提示其可能与肿瘤外泌体生物

学存在临床关联。然而, 目前尚无研究直接证明 STX1A 是否决定 MVB 与质膜融合, 或是否影响特定外泌体货物的装载与释放; 现有外泌体生物发生研究更多强调 MVB 形成、膜融合、货物分选及 EV 鉴定标准的复杂性。因此, 相关推测仍需依赖基因敲除、结构突变、功能互补以及规范化 EV 分离鉴定等实验进一步证实。

3.3.3. 对肿瘤微环境的潜在影响

肿瘤来源外泌体可通过重塑微环境、促进血管生成及诱导免疫抑制等方式参与肿瘤进展[26]-[28]。在非小细胞肺癌中, SYT7 通过上调 STX1A 促进外泌体分泌并增强血管生成; 在结直肠癌中, STX1A 表达与 sEV 相关分子集合及患者生存结局相关。然而, 目前尚无研究直接检测 STX1A 是否调控肿瘤细胞与内皮细胞、免疫细胞之间的通讯, 亦缺乏其是否影响特定外泌体货物装载及免疫抑制效应的直接证据。因此, 本节相关内容主要基于 STX1A 已知胞吐功能及外泌体领域的一般性认识所作的科学推测, 仍有待进一步实验验证。

3.4. STX1A 与细胞应激及代谢调控

3.4.1. STX1A 与铁死亡及线粒体代谢

在胃癌中, 已有研究表明, 敲低 STX1A 可显著损害线粒体呼吸功能, 增强细胞氧化应激水平并诱导铁死亡, 同时提高肿瘤细胞对 5-氟尿嘧啶和顺铂的敏感性。铁死亡是一种区别于经典凋亡的铁依赖性调节性细胞死亡形式, 其发生与脂质过氧化、氧化还原失衡及代谢状态密切相关[29]-[32]; 同时, 线粒体代谢功能也被证实可参与特定条件下铁死亡的调控过程[33], 而线粒体代谢本身亦被视为肿瘤治疗的重要干预靶点[34]。目前关于 STX1A 参与铁死亡及线粒体代谢调控的直接研究仍较少, Niu 等的实验可视为该方向较为直接的证据之一。

3.4.2. SNARE 家族与自噬(背景)

在自噬研究领域, STX17-SNAP29-VAMP8 复合体被认为是介导自噬体与溶酶体融合的经典 SNARE 分子轴[35][36]。后续研究进一步表明, mTOR、STING 和 DRAM1 等分子可分别通过影响 VAMP8 磷酸化状态、调控 STX17-SNAP29-VAMP8 复合体装配, 或增强溶酶体 VAMP8 稳定性等方式, 调控自噬体-溶酶体融合过程[37][38]。此外, SNAP29 的 O-GlcNAcylation 可抑制相关 SNARE 复合体形成, 从而阻碍自噬体成熟及自噬流进程。靶向自噬调控已成为肿瘤治疗研究的重要方向之一[39]。值得注意的是, 自噬与铁死亡之间存在明显交叉调控关系, 二者共同参与肿瘤发生发展及治疗反应调节。然而, 现有关于自噬晚期融合的机制研究主要集中于 STX17 而非 STX1A; 迄今尚未见 STX1A 直接参与 STX17-SNAP29-VAMP8 复合体装配或直接调控自噬流的明确实验证据。因此, 目前 STX1A 与自噬之间的关系仍主要停留在推测层面, 尚需进一步研究加以证实。

4. STX1A 的肿瘤标志物潜力

4.1. STX1A 在不同肿瘤中的异常表达

现有研究表明, STX1A 在不同肿瘤中的表达具有明显异质性, 但总体上以高表达或亚型富集的报道较多[40]-[42]。在组织和细胞系层面, STX1A 在胃癌组织及多种胃癌细胞系中均呈高表达, 其敲低可明显抑制肿瘤细胞生长并增强铁死亡敏感性。在膀胱癌中, STX1A 在高级别肿瘤中的表达显著高于低级别肿瘤和正常对照, 提示其升高与肿瘤进展相关。在乳腺癌中, 转录组研究显示 STX1A 并非普遍升高, 而是呈现明显的分子分型差异, 主要富集于 HER2-enriched 和 luminal B 亚型, 并与较差预后相关。另一方面, 在神经内分泌肿瘤及具有神经内分泌特征的肺、乳腺肿瘤中, syntaxin-1 免疫表达具有较高敏感性和

特异性;但需注意,这部分病理研究多采用 STX1 抗体,未必严格区分 STX1A 与 STX1B,因此更适合作为 STX1A 相关表达谱的间接支持,而不能完全等同于 STX1A 特异性证据。在数据库层面,Human Protein Atlas 基于 TCGA、HPA 和 GTEx 整合数据提示,STX1A 在多癌种中存在表达差异,并在肾透明细胞癌、肝细胞癌、肺鳞癌、甲状腺癌和子宫内膜癌中具有潜在预后意义[43][44]。总体而言,STX1A 在肿瘤中的异常表达并非呈现“统一升高”模式,而更可能表现为癌种特异性、分型特异性及神经内分泌相关富集,这也提示其在不同肿瘤中的生物学作用可能并不完全一致。

4.2. STX1A 与临床病理特征的关系

目前已观察到的相关性主要包括:在膀胱癌中,STX1A 升高与高级别、侵袭性及远处转移相关;在胃癌中,STX1A 高表达与化疗耐药及恶性生物学行为相关;在乳腺癌中,STX1A 富集于高风险亚型,并与较差总生存相关;而在结直肠癌中,STX1A 高表达反而与较好的 5 年生存相关。这种并不一致的预后意义提示,STX1A 的作用具有明显癌种特异性。需要指出的是,目前关于 STX1A 与 TNM 分期、淋巴结转移之间的直接证据仍然较少,现有研究更多支持其与肿瘤分级和侵袭性相关,但因果关系尚未建立。按照肿瘤预后标志物研究的证据要求,相关结论仍需在独立队列、标准化检测方法和多因素模型中进一步验证。

4.3. STX1A 作为诊断或预后标志物的潜力

从现有证据看,STX1A 具有一定的肿瘤标志物潜力,但其更可能应用于辅助诊断、预后评估和疗效预测,而非现阶段的独立早筛指标。首先,在病理诊断层面,syntaxin-1 (STX1)已被证实是神经内分泌肿瘤较敏感、较特异的免疫表型标志物;在肺神经内分泌肿瘤及具有神经内分泌特征的乳腺肿瘤中,其诊断表现优于部分经典神经内分泌标志物,因此具有较高辅助诊断价值。但需要注意的是,这类研究多检测 STX1,并不总是严格区分 STX1A 与 STX1B,故其更适合作为 STX1A 相关证据的旁证,而不能完全等同于 STX1A 特异性标志物证据。

在 STX1A 特异层面,目前更有依据的是其在部分肿瘤中的异常表达与临床结局相关:如在膀胱癌中,STX1A 升高与高分级和疾病进展相关;在胃癌中,STX1A 高表达与化疗耐药及恶性生物学行为有关;在乳腺癌中,其主要富集于 HER2-enriched 和 luminal B 亚型,并与较差预后相关。此外,在结直肠癌中,STX1A 还被纳入小细胞外囊泡生物发生相关分子集合,并与患者生存结局相关,提示其可能反映肿瘤分泌表型及微环境相互作用。综上,STX1A 目前尚不适合作为单一早筛标志物,但在辅助病理诊断、分型识别、预后评估及疗效预测方面已显示出一定潜力,尤其值得在胃癌、膀胱癌及神经内分泌相关肿瘤中进一步开展大样本验证和前瞻性研究。

4.4. STX1A 表达异质性的可能解释

STX1A 在结直肠癌中高表达与较好预后相关,而在胃癌、膀胱癌中则与不良预后相关,这种看似矛盾的临床意义值得进一步讨论。其原因可能包括:① 组织起源差异:不同组织来源肿瘤在分子分型、细胞可塑性和微环境依赖方面存在显著差异,可能导致其对 SNARE 介导分泌信号的依赖程度不同[45];② 神经内分泌分化程度差异:STX1A 在具有神经内分泌特征的肿瘤中高表达,可能反映分化谱系的保留,而在非神经内分泌肿瘤中高表达,则可能提示相关分泌程序的异常激活;③ 微环境差异:STX1A 高表达在不同癌种中可能通过外泌体介导的免疫调节产生不同生物学后果;④ 检测方法及抗体特异性差异:不同研究采用的抗体、检测平台及 cut-off 值并不一致,可能导致结果出现偏倚。未来有必要结合泛癌数据库分析及按神经内分泌标志物分层的亚组研究,对上述假说进行进一步验证。

5. STX1A 与肿瘤治疗及化疗耐药

5.1. STX1A 与化疗敏感性的关系

目前关于 STX1A 与肿瘤化疗敏感性的直接研究仍然较少, 但已有证据提示其可能影响肿瘤细胞对 5-氟尿嘧啶(5-FU)和顺铂的反应[46]-[48]。在胃癌中, 敲低 STX1A 后, 细胞线粒体呼吸受损、氧化应激增加、铁死亡增强, 同时可逆转对 5-FU 和顺铂的耐受, 提示 STX1A 有助于维持肿瘤细胞在化疗压力下的存活优势。从机制上看, STX1A 作为 SNARE 家族成员, 可能并非直接决定药物摄取, 而是通过调控膜运输、自噬晚期融合及囊泡分泌等过程间接影响药物敏感性。已有同家族研究表明, 在卵巢癌中, STX17-SNAP29-VAMP8 复合体与顺铂耐药密切相关: 一方面, 抑制该复合体形成可增强顺铂敏感性; 另一方面, OGT 下调可诱导自噬并促进顺铂耐药, 而 SNAP23 低 O-GlcNAc 化则可通过增强外泌体分泌促进顺铂外排和耐药形成。因此, 现有证据支持 STX1A 可能通过影响线粒体代谢 - 铁死亡轴以及 SNARE 相关自噬/外泌体通路来调节化疗敏感性。不过, 关于其对紫杉类药物等其他化疗药物的直接影响, 目前仍缺乏足够的实验证据, 尚需进一步研究。

5.2. STX1A 可能参与耐药形成的机制

目前关于 STX1A 直接参与肿瘤耐药形成的证据仍较少, 但已有研究提示其可能通过多种途径促进耐药表型形成。首先, 胃癌研究显示, 敲低 STX1A 后可导致线粒体功能受损、铁死亡增强, 并恢复化疗敏感性, 提示 STX1A 可能通过维持线粒体功能稳态和抑制铁死亡来帮助肿瘤细胞耐受化疗压力。其次, 从 SNARE 家族相关机制看, 自噬晚期膜融合增强也是耐药形成的重要路径: 在卵巢癌中, OGT 下调可降低 SNAP29 的 O-GlcNAc 修饰, 促进 STX17-SNAP29-VAMP8 复合体形成和自噬通量增强, 最终导致顺铂耐药; 相反, 抑制该复合体形成则可恢复对顺铂的敏感性。再次, 囊泡/外泌体分泌增加也可能参与耐药形成。研究表明, SNAP23 低 O-GlcNAc 化可促进外泌体分泌并增强顺铂外排, 从而诱导卵巢癌耐药; 同时, 外泌体还可通过转移耐药相关蛋白、RNA 及药物外排相关分子, 在肿瘤细胞间传播耐药表型。因此, 结合 STX1A 的膜融合功能, 可以推测其可能通过维持线粒体代谢稳态、促进保护性自噬及增强囊泡分泌等方式参与耐药形成。但除胃癌外, 多数机制仍属于同家族证据外推, 尚需更多 STX1A 特异性研究进一步证实。

5.3. STX1A 作为潜在治疗靶点的意义

现有研究提示, STX1A 具有一定可干预性, 并可能成为肿瘤治疗中的潜在靶点, 但目前证据仍主要来自细胞和动物实验, 尚缺乏临床转化研究[49]。直接证据方面, 胃癌研究显示, 敲低 STX1A 后可损害线粒体功能、增强铁死亡, 并提高肿瘤细胞对 5-氟尿嘧啶和顺铂的敏感性, 提示抑制 STX1A 可能有助于逆转化疗耐受并增强治疗效果。此外, 在胶质母细胞瘤中, 阻断 syntaxin 1 功能, 包括 Stx1a shRNA、显性负性构建体及肉毒毒素干预, 可显著抑制肿瘤细胞增殖、侵袭及体内肿瘤生长, 进一步说明该分子轴具有一定药理学干预潜力。从联合治疗角度看, SNARE 家族相关研究还表明, 干预 STX17-SNAP29-VAMP8 介导的自噬晚期融合可增强卵巢癌对顺铂的敏感性, 而调控 SNAP23 介导的外泌体分泌亦可影响顺铂耐药形成。因此, 尽管 STX1A 尚未形成成熟的特异性靶向策略, 但其在靶向治疗或联合化疗增敏中的潜在价值已初步显现, 未来可重点围绕“STX1A 抑制 + 化疗/铁死亡诱导/自噬调控”的联合干预模式开展进一步研究。此外, 以细胞外囊泡为载体的治疗探索, 如装载 siRNA 靶向致癌 KRAS, 已显示出良好的转化前景[50]。

6. 当前研究存在的问题与挑战

尽管近年来关于 STX1A 在肿瘤中的研究逐渐增多, 但整体上仍处于起步阶段, 当前主要存在以下几

方面问题。首先, 直接证据不足且癌种分布不均衡。目前具有较明确功能学验证的研究主要集中于胃癌和少数神经系统肿瘤, 膀胱癌等研究更多停留在表达相关层面, 尚未形成覆盖多癌种的系统证据体系。其次, 研究对象和结论存在明显异质性。一方面, STX1A 在不同肿瘤中的表达模式和临床意义并不一致; 另一方面, 部分病理学研究采用的是“STX1”抗体或指标, 并未严格区分 STX1A 与 STX1B, 这在一定程度上增加了文献整合和结果解释的难度。再次, 机制研究深度仍显不足。现有研究提示 STX1A 可能与膜运输、外泌体分泌、线粒体功能、铁死亡及化疗耐药相关, 但除胃癌中关于线粒体功能和铁死亡的研究外, 多数机制仍以同家族蛋白的间接证据外推为主, 缺乏围绕 STX1A 本身展开的系统验证。最后, 临床转化证据薄弱。当前多数研究样本量较小, 且以回顾性分析、组织表达检测和体外实验为主, 缺乏多中心、大样本、前瞻性研究, 也缺乏成熟的特异性检测体系和可直接应用的 STX1A 靶向干预策略。因此, 未来应加强 STX1A 在不同肿瘤中的系统比较研究, 明确其特异性分子机制, 并推动基础研究与临床验证的进一步衔接。

7. 结语与展望

综上所述, STX1A 已由经典的神经分泌相关 SNARE 蛋白逐渐拓展为值得关注的肿瘤相关分子。现有研究提示, 其可能在肿瘤增殖、分泌表型塑造、代谢应激适应及治疗抵抗中发挥多层面作用, 并在部分癌种中展现出辅助诊断、预后评估和治疗增敏的潜力。然而, 该领域仍面临直接证据有限、癌种间异质性显著、STX1A 与 STX1B 边界尚未完全厘清以及临床转化研究不足等问题。未来应依托多癌种功能学验证、分子互作网络解析和前瞻性临床研究, 进一步明确 STX1A 在肿瘤中的真实生物学地位, 推动其向可检测、可分层、可干预的临床靶点转化。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Liu, H., Dang, R., Zhang, W., Hong, J. and Li, X. (2024) SNARE Proteins: Core Engines of Membrane Fusion in Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, Article 189148. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189148>
- [3] Fasshauer, D. (2003) Structural Insights into the SNARE Mechanism. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Cell Research*, **1641**, 87-97. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(03\)00090-9](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(03)00090-9)
- [4] Sutton, R.B., Fasshauer, D., Jahn, R. and Brunger, A.T. (1998) Crystal Structure of a SNARE Complex Involved in Synaptic Exocytosis at 2.4 Å Resolution. *Nature*, **395**, 347-353. <https://doi.org/10.1038/26412>
- [5] Rizo, J. and Xu, J. (2015) The Synaptic Vesicle Release Machinery. *Annual Review of Biophysics*, **44**, 339-367. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-060414-034057>
- [6] Yang, X., Tu, W., Gao, X., Zhang, Q., Guan, J. and Zhang, J. (2023) Functional Regulation of Syntaxin-1: An Underlying Mechanism Mediating Exocytosis in Neuroendocrine Cells. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1096365. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1096365>
- [7] Vardar, G., Salazar-Lázaro, A., Zobel, S., Trimbuch, T. and Rosenmund, C. (2022) Syntaxin-1A Modulates Vesicle Fusion in Mammalian Neurons via Juxtamembrane Domain Dependent Palmitoylation of Its Transmembrane Domain. *eLife*, **11**, e78182. <https://doi.org/10.7554/elife.78182>
- [8] Liang, T., Qin, T., Xie, L., Dolai, S., Zhu, D., Prentice, K.J., et al. (2017) New Roles of Syntaxin-1A in Insulin Granule Exocytosis and Replenishment. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 2203-2216. <https://doi.org/10.1074/jbc.m116.769885>
- [9] Zombori, T., Turkevi-Nagy, S., Sejben, A., Juhász-Nagy, G., Cserni, G., Furák, J., et al. (2021) The Panel of Syntaxin 1 and Insulinoma-Associated Protein 1 Outperforms Classic Neuroendocrine Markers in Pulmonary Neuroendocrine Neoplasms. *APMIS*, **129**, 186-194. <https://doi.org/10.1111/apm.13113>
- [10] Burkhardt, P., Hattendorf, D.A., Weis, W.I. and Fasshauer, D. (2008) Munc18a Controls SNARE Assembly through Its Interaction with the Syntaxin N-Peptide. *The EMBO Journal*, **27**, 923-933. <https://doi.org/10.1038/emboj.2008.37>
- [11] Tian, J.H., Das, S. and Sheng, Z.H. (2003) Ca²⁺-Dependent Phosphorylation of Syntaxin-1A by the Death-Associated

- Protein (DAP) Kinase Regulates Its Interaction with Munc18. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 26265-26274. <https://doi.org/10.1074/jbc.m300492200>
- [12] Niu, Y., Liu, C., Jia, L., Zhao, F., Wang, Y., Wang, L., *et al.* (2025) STX1A Regulates Ferroptosis and Chemoresistance in Gastric Cancer through Mitochondrial Function Modulation. *Human Cell*, **38**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1007/s13577-025-01195-x>
 - [13] Ulloa, F., González-Juncà, A., Meffre, D., Barrecheguren, P.J., Martínez-Mármol, R., Pazos, I., *et al.* (2015) Blockade of the SNARE Protein Syntaxin 1 Inhibits Glioblastoma Tumor Growth. *PLOS ONE*, **10**, e0119707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119707>
 - [14] Raja, S.A., Abbas, S., Shah, S.T.A., Tariq, A., Bibi, N., Yousuf, A., *et al.* (2019) Increased Expression Levels of Syntaxin 1A and Synaptobrevin 2/Vesicle-Associated Membrane Protein-2 Are Associated with the Progression of Bladder Cancer. *Genetics and Molecular Biology*, **42**, 40-47. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2017-0339>
 - [15] Liu, X., Li, R., Chen, X., Yao, J., Wang, Q., Zhang, J., *et al.* (2023) SYT7 Is a Key Player in Increasing Exosome Secretion and Promoting Angiogenesis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Letters*, **577**, Article 216400. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216400>
 - [16] Williams, K.C. and Coppelino, M.G. (2014) SNARE-Dependent Interaction of Src, EGFR and β 1 Integrin Regulates Invadopodia Formation and Tumor Cell Invasion. *Journal of Cell Science*, **127**, 1712-1725. <https://doi.org/10.1242/jcs.134734>
 - [17] Williams, K.C., McNeilly, R.E. and Coppelino, M.G. (2014) SNAP23, Syntaxin4, and Vesicle-Associated Membrane Protein 7 (VAMP7) Mediate Trafficking of Membrane Type 1-Matrix Metalloproteinase (MT1-MMP) during Invadopodium Formation and Tumor Cell Invasion. *Molecular Biology of the Cell*, **25**, 2061-2070. <https://doi.org/10.1091/mbc.e13-10-0582>
 - [18] Miyagawa, T., Hasegawa, K., Aoki, Y., Watanabe, T., Otagiri, Y., Arasaki, K., *et al.* (2019) MT1-MMP Recruits the ER-Golgi SNARE Bet1 for Efficient MT1-MMP Transport to the Plasma Membrane. *Journal of Cell Biology*, **218**, 3355-3371. <https://doi.org/10.1083/jcb.201808149>
 - [19] Brasher, M.I., Chafe, S.C., McDonald, P.C., Nemirovsky, O., Gorshtein, G., Gerbec, Z.J., *et al.* (2022) Syntaxin4-Munc18c Interaction Promotes Breast Tumor Invasion and Metastasis by Regulating MT1-MMP Trafficking. *Molecular Cancer Research*, **20**, 434-445. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-20-0527>
 - [20] Kalluri, R. and LeBleu, V.S. (2020) The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes. *Science*, **367**, eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
 - [21] Bebelman, M.P., Smit, M.J., Pegtel, D.M. and Baglio, S.R. (2018) Biogenesis and Function of Extracellular Vesicles in Cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, **188**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.02.013>
 - [22] van Niel, G., D'Angelo, G. and Raposo, G. (2018) Shedding Light on the Cell Biology of Extracellular Vesicles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 213-228.
 - [23] Messenger, S.W., Woo, S.S., Sun, Z. and Martin, T.F.J. (2018) A Ca^{2+} -Stimulated Exosome Release Pathway in Cancer Cells Is Regulated by Munc13-4. *Journal of Cell Biology*, **217**, 2877-2890. <https://doi.org/10.1083/jcb.201710132>
 - [24] Tan, Y., Luo, X., Lv, W., Hu, W., Zhao, C., Xiong, M., *et al.* (2021) Tumor-Derived Exosomal Components: The Multifaceted Roles and Mechanisms in Breast Cancer Metastasis. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 547. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03825-2>
 - [25] Kottorou, A., Dimitrakopoulos, F., Diamantopoulou, G., Kalofonou, F., Stavropoulos, M., Thomopoulos, K., *et al.* (2023) Small Extracellular Vesicles (sEVs) Biogenesis Molecular Players Are Associated with Clinical Outcome of Colorectal Cancer Patients. *Cancers*, **15**, Article No. 1685. <https://doi.org/10.3390/cancers15061685>
 - [26] Hoshino, A., Costa-Silva, B., Shen, T.L., Rodrigues, G., *et al.* (2015) Tumour Exosome Integrins Determine Organotropic Metastasis. *Nature*, **527**, 329-335. <https://doi.org/10.1038/nature15756>
 - [27] Becker, A., Thakur, B.K., Weiss, J.M., Kim, H.S., Peinado, H. and Lyden, D. (2016) Extracellular Vesicles in Cancer: Cell-to-Cell Mediators of Metastasis. *Cancer Cell*, **30**, 836-848. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.009>
 - [28] Jin, Y., Xing, J., Xu, K., Liu, D. and Zhuo, Y. (2022) Exosomes in the Tumor Microenvironment: Promoting Cancer Progression. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1025218. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1025218>
 - [29] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
 - [30] Stockwell, B.R., Friedmann Angeli, J.P., Bayir, H., Bush, A.I., Conrad, M., Dixon, S.J., *et al.* (2017) Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, **171**, 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
 - [31] Lei, G., Zhuang, L. and Gan, B. (2022) Targeting Ferroptosis as a Vulnerability in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **22**, 381-396. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00459-0>

- [32] Jiang, X., Stockwell, B.R. and Conrad, M. (2021) Ferroptosis: Mechanisms, Biology and Role in Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **22**, 266-282. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8>
- [33] Gao, M., Yi, J., Zhu, J., Minikes, A.M., Monian, P., Thompson, C.B., *et al.* (2019) Role of Mitochondria in Ferroptosis. *Molecular Cell*, **73**, 354-363.e3. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.042>
- [34] Vasan, K., Werner, M. and Chandel, N.S. (2020) Mitochondrial Metabolism as a Target for Cancer Therapy. *Cell Metabolism*, **32**, 341-352. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.019>
- [35] Tian, X., Teng, J. and Chen, J. (2021) New Insights Regarding SNARE Proteins in Autophagosome-Lysosome Fusion. *Autophagy*, **17**, 2680-2688. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1823124>
- [36] Itakura, E., Kishi-Itakura, C. and Mizushima, N. (2012) The Hairpin-Type Tail-Anchored SNARE Syntaxin 17 Targets to Autophagosomes for Fusion with Endosomes/Lysosomes. *Cell*, **151**, 1256-1269. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.11.001>
- [37] Song, X., Xi, Y., Dai, M., Li, T., Du, S., Zhu, Y., *et al.* (2024) STING Guides the STX17-SNAP29-VAMP8 Complex Assembly to Control Autophagy. *Cell Insight*, **3**, Article 100147. <https://doi.org/10.1016/j.cellin.2024.100147>
- [38] Pellegrini, F.R., De Martino, S., Fianco, G., Ventura, I., Valente, D., Fiore, M., *et al.* (2023) Blockage of Autophagosome-Lysosome Fusion through SNAP29 O-GlcNAcylation Promotes Apoptosis via ROS Production. *Autophagy*, **19**, 2078-2093. <https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2170962>
- [39] Levy, J.M.M., Towers, C.G. and Thorburn, A. (2017) Targeting Autophagy in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 528-542. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.53>
- [40] Turkevi-Nagy, S., Báthori, Á., Böcz, J., Krenács, L., Cserni, G. and Kővári, B. (2021) Syntaxin-1 and Insulinoma-Associated Protein 1 Expression in Breast Neoplasms with Neuroendocrine Features. *Pathology and Oncology Research*, **27**, Article No. 1610039. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1610039>
- [41] Kővári, B., Turkevi-Nagy, S., Báthori, Á., Fekete, Z. and Krenács, L. (2020) Syntaxin 1: A Novel Robust Immunophenotypic Marker of Neuroendocrine Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 1213. <https://doi.org/10.3390/ijms21041213>
- [42] Fernández-Nogueira, P., Bragado, P., Almendro, V., Ametller, E., Rios, J., Choudhury, S., *et al.* (2016) Differential Expression of Neurogenes among Breast Cancer Subtypes Identifies High Risk Patients. *Oncotarget*, **7**, 5313-5326. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6543>
- [43] Human Protein Atlas (2026) STX1A Protein Expression Summary. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000106089-STX1A>
- [44] Uhlen, M., Zhang, C., Lee, S., Sjöstedt, E., Fagerberg, L., Bidkhor, G., *et al.* (2017) A Pathology Atlas of the Human Cancer Transcriptome. *Science*, **357**, eaan2507. <https://doi.org/10.1126/science.aan2507>
- [45] Hanahan, D. (2022) Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, **12**, 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1059>
- [46] Liang, X., Yu, C., Tian, Y., Xiang, X. and Luo, Y. (2023) Inhibition of STX17-SNAP29-VAMP8 Complex Formation by Costunolide Sensitizes Ovarian Cancer Cells to Cisplatin via the AMPK/mTOR Signaling Pathway. *Biochemical Pharmacology*, **212**, Article 115549. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115549>
- [47] Qian, L., Yang, X., Li, S., Zhao, H., Gao, Y., Zhao, S., *et al.* (2021) Reduced O-GlcNAcylation of SNAP-23 Promotes Cisplatin Resistance by Inducing Exosome Secretion in Ovarian Cancer. *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00489-x>
- [48] Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D.B. and Johnston, P.G. (2013) Cancer Drug Resistance: An Evolving Paradigm. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 714-726. <https://doi.org/10.1038/nrc3599>
- [49] Blasi, J., Chapman, E.R., Yamasaki, S., Binz, T., Niemann, H. and Jahn, R. (1993) Botulinum Neurotoxin C1 Blocks Neurotransmitter Release by Means of Cleaving HPC-1/Syntaxin. *The EMBO Journal*, **12**, 4821-4828. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1993.tb06171>
- [50] Kamerkar, S., LeBleu, V.S., Sugimoto, H., Yang, S., Ruivo, C.F., Melo, S.A., *et al.* (2017) Exosomes Facilitate Therapeutic Targeting of Oncogenic KRAS in Pancreatic Cancer. *Nature*, **546**, 498-503. <https://doi.org/10.1038/nature22341>