

信号通路调控上皮间质转化抑制乳腺癌转移的研究探索

刘 喆, 徐晓剑, 朱智健, 阮 越, 袁鑫楠, 石 莹, 宋 冬*

南京医科大学康达学院, 江苏 连云港

收稿日期: 2025年8月20日; 录用日期: 2025年9月9日; 发布日期: 2025年9月18日

摘 要

乳腺癌, 这一学术领域内被广泛研究的恶性肿瘤, 作为严重威胁女性健康的疾病, 其进展与上皮间质转化(EMT)密切相关。EMT通过多层次调控网络驱动肿瘤侵袭转移, 其中TGF β /Smad通路呈现早期抑制、晚期激活EMT的时序性调控特征, 与Wnt/ β -catenin通路形成动态互作。AKT/GSK3 β /Snail轴通过磷酸化级联调控转录因子, CXCL3/CXCR2轴经自/旁分泌激活下游信号, 协同构建多维EMT调控体系。本研究系统解析上述核心通路的分子互作网络, 阐明关键效应因子的生化机制及时空动态规律, 旨在为乳腺癌早期分子标志物筛选及靶向治疗提供理论支撑, 推动基于EMT节点干预的新型诊疗策略开发。

关键词

乳腺癌, EMT, Wnt/ β catenin, TGF β /Smad, GSK3 β /Snail

Research Exploration on the Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transition by Signaling Pathways to Inhibit Breast Cancer Metastasis

Zhe Liu, Xiaojian Xu, Zhijian Zhu, Yue Ruan, Xinnan Yuan, Ying Shi, Dong Song*

Kangda College, Nanjing Medical University, Lianyungang Jiangsu

Received: Aug. 20th, 2025; accepted: Sep. 9th, 2025; published: Sep. 18th, 2025

Abstract

Breast cancer, a malignant tumor widely studied in the academic field, as a disease seriously

*通讯作者。

文章引用: 刘喆, 徐晓剑, 朱智健, 阮越, 袁鑫楠, 石莹, 宋冬. 信号通路调控上皮间质转化抑制乳腺癌转移的研究探索[J]. 生物医学, 2025, 15(5): 975-982. DOI: 10.12677/hjbm.2025.155104

threatening women's health, its progression is closely related to epithelial-mesenchymal transition (EMT). EMT drives tumor invasion and metastasis through a multi-level regulatory network. Among them, the TGF β /Smad pathway shows the sequential regulatory characteristics of early inhibition and late activation of EMT, and forms a dynamic interaction with the Wnt/ β -catenin pathway. The AKT/GSK3 β /Snail axis regulates transcription factors through a phosphorylation cascade, while the CXCL3/CXCR2 axis activates downstream signals through autocrine/paracrine secretion, jointly constructing a multi-dimensional EMT regulatory system. This study systematically analyzed the molecular interaction networks of the above-mentioned core pathways, clarified the biochemical mechanisms and spatiotemporal dynamic laws of key effect factors, aiming to provide theoretical support for the screening of early molecular markers and targeted therapy of breast cancer, and promote the development of new diagnosis and treatment strategies based on EMT node intervention.

Keywords

Breast Cancer, EMT, Wnt/ β -Catenin, TGF β /Smad, GSK3 β /Snail

Copyright © 2025 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

乳腺癌是一种源于乳腺上皮组织的恶性增殖性疾病，如恶性肿瘤[1]，其病理特征表现为细胞异常分化及侵袭性生长，具有显著时空异质性，主要亚型包括浸润性导管癌、浸润性小叶癌及三阴性乳腺癌(TNBC)等分子分型。临床表征涉及乳房肿块、皮肤凹陷、乳头回缩及腋窝淋巴结转移等典型症状。尽管乳腺肿瘤外科治疗联合放化疗可改善临床结局，但受肿瘤细胞异质性及微环境重塑影响，仍普遍存在术后局部复发、远端转移等治疗抵抗现象，导致患者五年生存率受限并显著降低生存质量。当前研究聚焦于解析乳腺癌转移相关分子机制，旨在突破传统治疗模式瓶颈，为开发精准干预策略提供理论基础。

上皮间质转化(EMT) [2]作为乳腺癌演进的关键病理过程，通过重塑细胞极性及基质粘附特性赋予肿瘤细胞侵袭-转移级联反应能力。研究表明，TGF β /Smad 通路[3]通过 Smad2/3/4 复合物核转位介导 EMT 转录调控网络；AKT/GSK3 β /Snail 信号轴[4]经 GSK3 β 磷酸化修饰调控 Snail 蛋白稳定性，驱动基底膜侵袭相关基因表达；CXCL3/CXCR2 趋化因子轴通过 PI3K/AKT 及 MAPK 信号转导促进肿瘤微环境重构；Wnt/ β -catenin 通路则依赖 β -catenin/Tcf4 转录复合物激活 EMT 核心转录因子。本文通过解析上述通路中关键效应分子的时空激活模式及其互作网络，阐明 EMT 动态调控的分子基础，为开发靶向 EMT 关键节点的抗转移治疗策略提供理论依据。

2. 乳腺癌流行病学研究

乳腺癌作为全球公共卫生重大挑战，流行病学数据显示其疾病负担持续加重。据 2024 年全球癌症流行病学监测报告，乳腺癌以 231 万新发病例及 67 万死亡病例持续位居女性恶性肿瘤首位，占全球新发癌症病例的 11.6%。中国流行病学特征呈现显著地域异质性，2022 年国家癌症中心统计数据显示，我国乳腺癌新发病例 35.72 万例，占女性恶性肿瘤构成的 15.6%，死亡率达世标 96.47/10 万。GLOBOCAN 预测模型指出，至 2040 年全球乳腺癌年新发病例将突破 300 万例，相关死亡人数预计增至百万量级，提示乳腺癌防控体系亟待通过早期筛查技术革新、精准诊疗策略优化等综合措施应对这一重大健康威胁。

中国乳腺癌防控体系在过去十年间呈现系统性优化态势。流行病学监测数据显示, 公众健康素养显著提升, 乳腺癌疾病认知率从 2012 年的 60% 跃升至 2020 年的 81.5%。国家癌症中心报告指出, 规范化治疗依从率由 2015 年的 75% 增至 2020 年的 85.3%, 同期五年相对生存率提升 8.7 个百分点达 83.2%, 这一成效得益于早期筛查技术迭代及诊疗规范普及。然而, 防控体系仍面临区域性筛查覆盖不均、高危人群精准识别机制欠缺等瓶颈, 需通过多组学生物标志物开发、人工智能辅助诊断等技术创新, 进一步完善多维度防控网络建设。

3. 乳腺癌上皮间质转化

EMT 作为恶性肿瘤演进的核心病理机制, 在乳腺癌中表现为上皮表型向间质表型的动态重编程, 其发生率达临床实体瘤的 90% 以上。研究表明, 肿瘤侵袭前沿存在 EMT 核心转录因子的强表达特征, 通过下调 E-cadherin 介导的细胞间连接复合体、重塑细胞骨架极性, 驱动上皮细胞失去基底膜锚定能力并转化为间质样表型。这一转化过程赋予乳腺癌细胞突破局部微环境限制的侵袭潜能, 具体表现为基质金属蛋白酶(MMPs)依赖性基底膜降解及整合素介导的细胞外基质(ECM)重塑, 最终促进循环肿瘤细胞(CTCs)通过淋巴/血液播散形成远端转移灶。EMT 的时空动态调控网络为乳腺癌转移级联反应的限速步骤, 其分子机制解析对阻断转移进程具有关键科学价值。

乳腺癌细胞通过 EMT 启动侵袭-转移级联反应后, 可经 CTCs 途径实现系统性播散, 靶向定植于骨髓、肺及脑等远端靶器官。在此过程中, 转移前微环境适应性调控促使部分细胞通过 MET 重编程, 恢复 E-cadherin[5]介导的上皮表型并重建细胞间连接复合体, 该表型转换涉及 Wnt/ β -catenin 核转位及 miR-200 家族表达上调等分子事件。这种双向表型可塑性导致转移灶呈现时空异质性, 进而通过 PI3K/AKT/mTOR 通路[6]活化及多药耐药相关蛋白上调产生治疗抵抗。临床数据显示, 远端转移灶形成使得乳腺癌患者 5 年生存率下降至 27%, 成为肿瘤相关死亡的主要诱因, 凸显阻断 EMT/MET 动态平衡在转移干预中的关键价值。

4. 乳腺癌 EMT 相关作用机制

1) TGF- β /Smad 与乳腺癌

转化生长因子 β (TGF- β) 超家族[7]是一类多效性细胞因子, 包括活化素、骨形态发生蛋白等多个亚类, 广泛参与胚胎发育、组织修复及免疫调节。其中, TGF- β 1 [8]因在人体组织高表达且与疾病进程密切关联, 成为研究重点。在乳腺癌中, TGF- β 1 表现出复杂的阶段依赖性功能: 早期通过抑制上皮细胞增殖发挥抑癌作用, 而在肿瘤进展后期则通过激活基质金属蛋白酶、整合素等分子驱动 EMT, 促进转移前微环境形成。这种“双刃剑”效应与其信号通路的动态调控密切相关, TGF- β 既能通过经典 Smad 通路传递信号, 也可经 ERK、PI3K/AKT 等非 Smad 通路及 Wnt/ β -catenin 等关键致癌途径交互, 共同构成肿瘤恶性演进的分子网络。

TGF- β /Smad 作为核心传导途径, 其活化始于 T β RII/T β RI 受体复合物的形成, 诱导 Smad2/3 磷酸化并与 Smad4 结合形成核转位复合体, 通过调控转录程序抑制 E-cadherin 等上皮标志物, 同时上调间质表型相关基因, 最终导致细胞迁移侵袭能力增强。针对该通路的治疗策略如 ALK5 激酶抑制剂可通过阻断受体激酶活性抑制 Smad 信号传导, 在临床前模型中显示出逆转 EMT、抑制转移的潜力。然而, TGF- β 信号的多效性及肿瘤微环境代偿机制常导致单靶点治疗耐药。当前研究转向联合干预策略, 例如同时靶向 TGF- β /Smad 与 PI3K/AKT 通路, 旨在阻断 EMT 与代谢重编程的协同作用, 从而更有效抑制肿瘤细胞可塑性。这一方向为克服乳腺癌转移耐药提供了新思路, 但仍需深入探索微环境介导的适应性响应机制以实现精准治疗。

2) miR125a5p 调控 AKT/GSK3 β /Snail 作用于乳腺癌

AKT/GSK3 β /Snail 信号轴通过磷酸化级联反应调控乳腺癌 EMT 进程。研究发现, AKT 激酶可磷酸化抑制 GSK3 β , 阻断其 β -TrCP 介导的泛素化降解功能, 从而稳定 Snail、Twist 等 EMT 核心转录因子。在乳腺癌微环境中, 该通路与 Wnt/ β -catenin 形成正反馈环路: GSK3 β 活性抑制导致 β -catenin 核内积聚, 激活 LEF/TCF 转录复合物; 反之, Wnt 信号通过 DVL 蛋白抑制 GSK3 β 介导的 β -catenin 磷酸化降解。对三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞[9]的研究显示, 特异性抑制 p-AKT 可下调 Snail 表达加倍, 使细胞迁移率降低 50%左右。该通路与 EGFR/HER2 信号交联进一步放大 EMT 效应, 提示靶向 AKT/GSK3 β 节点联合抗 HER2 治疗可能成为逆转 EMT 相关耐药的新策略。

研究表明, miR-125a-5p 作为表观遗传调控关键因子, 通过组织特异性靶向网络发挥抑癌作用。在胶质瘤中, 其通过靶向抑制 GAB2 表达调控 PI3K/AKT 通路, 显著抑制肿瘤细胞侵袭; 而在乳腺癌 EMT 进程中, miR-125a-5p 通过直接靶向 Snail mRNA 3'UTR, 抑制 Snail 核转位及 GSK3 β Ser9 位点磷酸化水平, 进而上调 E-cadherin 并下调 Vimentin, 最终使细胞迁移能力减弱 54%。这种多靶点调控特性提示 miR-125a-5p 可通过重塑 EMT 核心转录因子网络及干预 Wnt/ β -catenin 信号交联, 成为逆转乳腺癌转移表型的潜在治疗靶点。其外泌体递送体系的研发为基于 miRNA 的精准干预策略提供了新方向。

miR-125a-5p 通过靶向 β -catenin mRNA 3'非翻译区[10]抑制其蛋白翻译, 进而调控 GSK3 β 激酶活性网络。GSK3 β 作为 Wnt/ β -catenin 通路核心调控分子, 其 Ser9 位点磷酸化水平决定其对 β -catenin 的降解能力: 去磷酸化 GSK3 β 通过 β -TrCP 介导的泛素化蛋白酶体途径促进 β -catenin 降解, 而磷酸化 GSK3 β 则丧失此功能导致 β -catenin 核内积聚。在乳腺癌中, miR-125a-5p 过表达可使 GSK3 β 磷酸化水平降低 41%, 增强其对 β -catenin 的磷酸化降解作用, 进而抑制 TCF/LEF 转录复合物活性, 最终下调 Snail、Twist 等 EMT 核心转录因子, 恢复 E-cadherin 表达并抑制细胞迁移。

GSK3 β 具有多模态调控特性: 其核定位形式可通过磷酸化 MDM2 增强 p53 稳定性, 促进 p53 介导的细胞周期阻滞; 而线粒体 GSK3 β 则通过调控 Bax/Bcl-2 比例诱导细胞凋亡。临床病理分析显示, 宫颈鳞癌组织中 GSK3 β 表达量较正常组织降低 2.5 倍, 且与淋巴结转移及 TNM 晚期显著相关, 提示其作为肿瘤抑制因子的临床价值。该多维度调控网络为开发基于 miRNA-GSK3 β 轴的双重靶向疗法提供了理论依据。

AKT/GSK3 β /Snail 信号轴通过级联磷酸化事件精密调控 EMT 进程。Snail 作为核心转录因子, 通过募集组蛋白去乙酰化酶及 SIN3A 共抑制复合物, 特异性结合 E-cadherin 启动子 CDH1 区, 使其转录抑制效率提升。此过程导致上皮标志物 E-cadherin 表达量下降及间质标志物 Vimentin 上调, 驱动细胞极性丧失和迁移能力增强。miR-125a-5p 通过双重靶向机制干预该通路: 一方面直接结合 Snail mRNA 3'UTR 区域, 降低其蛋白稳定性; 另一方面通过抑制 β -catenin 核转位, 阻断其与 TCF4 的协同作用, 从而减弱 Snail 转录激活效应。这种双向调控使 E-cadherin 表达恢复至基线水平, 并下调 Vimentin 表达, 导致乳腺癌细胞迁移能力降低。miR-125a-5p 对 Snail/ β -catenin 轴的协同抑制可克服肿瘤微环境诱导的 EMT 异质性, 其外泌体递送系统在动物模型中显示转移灶抑制率较高, 提示其作为 EMT 动态监测标志物及靶向治疗载体的转化潜力。

miR-125a-5p 通过多靶点调控 EMT 核心网络, 在乳腺癌中展现精准干预潜力。其作用机制包括: 1) 通过降低 GSK3 β Ser9 位点磷酸化水平, 增强 GSK3 β 激酶活性, 促进 β -catenin 磷酸化降解; 2) 直接靶向 Snail mRNA 3'非翻译区, 抑制其蛋白表达及核转位效率。上述调控导致上皮表型重塑: E-cadherin 表达上调, Vimentin 表达下调, 使乳腺癌细胞迁移能力降低及肺转移灶形成抑制率较高。该 miRNA 通过 AKT/GSK3 β /Snail 信号轴的三维调控, 有效破解 EMT 的分子异质性, 其血清外泌体表达水平与乳腺癌转移风险呈负相关, 提示其作为液体活检标志物及纳米靶向载体的应用前景。当前研究聚焦于开发 miR-

125a-5p 与 PI3K/AKT 抑制剂的联合治疗方案,旨在通过协同阻断 EMT 可塑性及代谢重编程克服治疗耐药。

AKT/GSK3 β /Snail 信号轴通过级联磷酸化事件调控 EMT 核心进程: AKT 介导 GSK3 β Ser9 位点磷酸化,导致 β -catenin 稳定性增加并核转位,进而协同 Snail 靶向抑制 E-cadherin 启动子活性并激活间质标志物。miR-125a-5p 通过双重机制干预该通路——直接靶向 Snail mRNA 3'UTR 降低其蛋白表达,同时抑制 PI3K/AKT 活化以恢复 GSK3 β 去磷酸化状态,从而增强 β -catenin 磷酸化降解并阻断 TCF/LEF 介导的 EMT 基因转录。此调控网络导致 E-cadherin 表达有所恢复,细胞迁移能力减弱,凸显其作为 EMT 动态调控节点及靶向治疗策略的转化潜力。

3) CXCL3/CXCR2 轴与乳腺癌

CXCL3/CXCR2 生物轴^[11]作为 CXC 趋化因子信号网络的重要组成,通过调控肿瘤微环境动态平衡参与乳腺癌恶性进展。CXCL3 与 CXCR2 特异性结合后激活 G α i 蛋白偶联信号,触发 PI3K/AKT-mTOR 及 ERK/MAPK 通路级联反应,促进 Cyclin D1 和 Ki-67 等增殖相关蛋白表达,同时诱导 STAT3/NF- κ B 核转位,激活 EMT 转录程序。此过程中, CXCR2 信号通过以下机制重塑 EMT 表型: 1) 抑制 E-cadherin 转录并增强其内吞降解; 2) 上调 β -catenin 核内积累驱动 N-cadherin 和 Vimentin 表达; 3) 激活 ZEB1/MMP9 轴^[12],促进基底膜降解。临床队列分析显示, CXCR2 高表达与乳腺癌患者淋巴结转移风险及总生存期缩短显著相关。靶向干预策略如 CXCR2 小分子拮抗剂 SB225002 可抑制 MDA-MB-231 细胞迁移,并在小鼠模型中减少肺转移灶数量,其作用机制涉及阻断 EMT-炎症正反馈环路。该轴与 TGF- β /Wnt 信号的交联提示联合靶向治疗可能成为逆转 EMT 介导的化疗耐药新策略。

CXCL3/CXCR2 生物轴通过多模态信号网络驱动乳腺癌恶性进展: 其配体-受体结合激活 G 蛋白偶联信号,经 PI3K/AKT/mTOR 轴驱动肿瘤细胞增殖及凋亡抵抗。同时,该轴通过募集 CXCR2+髓源性抑制细胞(MDSCs)形成免疫抑制微环境——MDSCs 通过精氨酸酶-1 (ARG1)及活性氧介导 CD8+ T 细胞耗竭,并分泌 IL-10/TGF- β ^[13]诱导 EMT 转录重编程。临床数据显示,肿瘤浸润 CXCR2+ MDSCs 比例与乳腺癌 TNM 分期及淋巴结转移率显著相关,提示其作为预后生物标志物的潜力。靶向该轴的策略可协同增强 PD-1 抑制剂疗效,其机制涉及逆转 EMT 表型及恢复 T 细胞杀伤功能。该轴的时空调控网络与 Wnt/ β -catenin 及 STAT3 通路形成交叉对话,为开发基于肿瘤微环境重塑的联合疗法提供了新方向。

CXCL3/CXCR2 轴作为乳腺癌恶性进展的核心调控网络,其临床相关性治疗潜力已获多维度验证。临床队列分析显示, CXCL3 高表达与乳腺癌侵袭性亚型显著相关,且 CXCR2 阳性患者 5 年无转移生存率降低。分子机制研究揭示,该轴通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路及 STAT3 信号,驱动 EMT 转录重编程并促进 CTCs 形成。

靶向治疗方面, CXCR2 小分子拮抗剂 SB225002 联合紫杉醇(DTX)在 CCL20 高表达 PDX 模型中显示协同效应: 肿瘤体积抑制率提升,其机制涉及: 1) ALDH+乳腺癌干细胞(BCSCs)比例下降; 2) Notch 信号通路关键配体 Jagged1 表达下调; 3) 干细胞标志物 Oct4/Nanog 共表达减少。这种联合策略通过阻断 CXCR2 介导的 MEK/ERK 通路及 Wnt/ β -catenin 信号交叉对话,有效抑制肿瘤微环境中 CCL20-CCR6 轴驱动的干细胞生态位形成。目前, CXCR2 抑制剂 AZD5069 联合化疗的 Ib 期临床试验正在评估其对转移性乳腺癌的治疗效果,生物标志物分析将重点监测循环肿瘤 DNA(ctDNA)中 EMT 相关基因(如 TWIST1)的动态变化,以指导精准治疗策略的优化。

4) Wnt/ β -catenin 与乳腺癌

Wnt/ β -catenin 经典通路通过动态磷酸化级联调控乳腺癌 EMT 及转移进程。该通路核心调控机制为: 在静息状态下, AXIN/APC/GSK3 β /CK1 α 复合物促进 β -catenin 丝氨酸/苏氨酸位点磷酸化,经 β -TrCP 介导泛素化降解; 当 Wnt 配体与 Frizzled/LRP5/6 受体复合物^[14]结合后,通过 DVL 蛋白募集使 AXIN 复合

体解离,抑制 GSK3 β 活性,导致 β -catenin 胞浆累积并核转位。核内 β -catenin 与 TCF4/LEF 形成转录复合物,直接激活 EMT 核心效应分子:1) 上调 Snail、Twist 等转录因子,抑制 E-cadherin 启动子活性;2) 诱导 Cyclin D1、c-Myc 等促增殖基因表达;3) 通过 Survivin 上调抑制 caspase-3 活化,增强肿瘤细胞抗凋亡能力。临床病理分析显示,乳腺癌组织中 β -catenin 核阳性率较高,且与淋巴结转移及组织学分级显著相关。APC 基因启动子低甲基化导致其表达上调,通过增强 β -catenin 降解复合体稳定性发挥抑癌作用,而 miR-124 过表达可通过靶向 DVL1 mRNA 3'UTR 抑制 Wnt 通路激活。靶向该通路的治疗策略可使 MDA-MB-231 细胞迁移能力降低 60%左右,其作用机制涉及阻断 TCF4/ β -catenin 相互作用及恢复 E-cadherin 表达。当前研究聚焦于开发 Wnt 抑制剂与 EMT 逆转剂的联合治疗方案,以期突破转移性乳腺癌的治疗瓶颈。

MicroRNA 作为表观遗传调控关键因子,通过靶向 Wnt/ β -catenin 通路关键节点精确调控乳腺癌 EMT 进程。其作用机制包括:1) 直接结合 Wnt 通路效应分子 mRNA 3'UTR 区域——例如 miR-199b-3p 通过抑制 CCDC88A 蛋白表达,阻断 DVL1 与 LRP5 的相互作用,从而减少 β -catenin 核内积累并抑制 TCF4 转录活性,最终使骨肉瘤细胞侵袭能力减弱;2) 调控肿瘤干细胞特性——如 miR-30 家族通过靶向自噬相关基因 Beclin1 及 ATG5,抑制乳腺癌干细胞(BCSCs)的自我更新能力,同时 miR-200 家族通过靶向 ZEB1/2 恢复 E-cadherin 表达并降低间质标志物 Vimentin,逆转 EMT 表型。临床队列分析显示,miR-200c 低表达与乳腺癌患者淋巴结转移风险及 5 年生存率下降显著相关。基于 miRNA 的靶向干预策略在 PDX 模型中可使 ALDH⁺ BCSCs 比例降低,并抑制肺转移灶形成。该调控网络与 Wnt/Notch 信号交互作用为开发多通路协同抑制剂提供了新思路。

MicroRNA 介导的乳腺癌靶向治疗策略聚焦于 Wnt/ β -catenin 信号轴的双向调控:1) 恢复抑癌性 miRNA 表达——如 miR-124 通过靶向雄激素受体(AR) mRNA 3'UTR,抑制 AR 介导的 E-cadherin 转录抑制,同时阻断 β -catenin 核转位;2) 抑制促癌性 miRNA 功能——如针对 miR-21 的 antagomir 可下调 β -catenin 稳定性。实验数据显示,miR-124 过表达使 MDA-MB-231 细胞迁移能力降低,其机制涉及:1) AR 蛋白水平下降至 0.4 倍,解除对 E-cadherin 的转录抑制;2) 增强 GSK3 β 激酶活性,促进 β -catenin 经 β -TrCP 途径泛素化降解。动物模型证实,脂质体递送 miR-124 模拟物可使肺转移灶数量减少。该调控网络与 Wnt 通路形成级联抑制:miR-124 介导的 AR 下调可削弱 β -catenin/TCF4 复合物与 ZEB1 启动子的结合,进而抑制 EMT 进程。基于此开发的 miR-124 纳米复合物在类器官模型中显示 ALDH⁺乳腺癌干细胞清除率提升,为逆转治疗耐药提供了新策略。当前研究正探索其与 Wnt 抑制剂的协同效应,初步数据表明联合用药可使 PDX 模型肿瘤体积缩小,提示双重靶向 EMT 调控网络的临床转化潜力。

5. 信号通路间动态互作机制

1) TGF- β 与 Wnt 通路的双向调控

TGF- β 通过 Smad2/3/4 复合体直接激活 Snail、ZEB1 等 EMT-TFs (上皮-间质转化转录因子),同时诱导 Wnt 配体表达,增强 β -catenin 稳定性。在乳腺上皮细胞中,活化的 β -catenin 与 TCF/LEF 结合后进一步强化 Snail 转录,形成正反馈环路。Wnt 通路抑制 GSK3 β 活性导致 β -catenin 累积,而 TGF- β 通过 AKT 磷酸化 GSK3 β (Ser9 位点)同样使其失活,共同促进 Snail 蛋白稳定。GSK3 β 作为交叉节点,整合两条通路信号并放大 EMT 效应。

2) AKT/GSK3 β /Snail 轴的枢纽功能

AKT 既是 TGF- β 非 Smad 途径的下游效应器(如,通过 PI3K 激活),也是 CXCL3/CXCR2 轴促 EMT 的关键介质。CXCR2 激活后通过 RAS/PI3K 磷酸化 AKT,进而抑制 GSK3 β 并稳定 Snail,驱动细胞迁移。 β -catenin 与 Snail 形成复合体,通过抑制 E-cadherin 增强细胞可塑性,而 AKT 介导的 GSK3 β 失活进一步减

少 β -catenin 降解, 形成协同放大网络。

3) 正负反馈环路调控

a) 正向反馈环路

TGF- β /Smad $\rightarrow$ ZEB1 $\rightarrow$ miR-200 抑制: ZEB1 抑制 miR-200 家族, 解除 miR-200 对 ZEB1 的负调控, 形成自放大环路。Wnt/ β -catenin $\rightarrow$ Snail $\rightarrow$ E-cadherin 抑制: Snail 下调 E-cadherin 增加游离 β -catenin, 强化 Wnt 信号。

b) 负向调控机制

在特定微环境(如低氧)中, Notch 通路可通过 HES1 抑制 Snail 表达, 拮抗 TGF- β 的 EMT 诱导效应。此外, TGF- β 在肿瘤早期可能通过 Smad7 抑制 Wnt 信号, 体现时空特异性调控。

4) 微环境驱动的通路协同

肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)分泌 CXCL3 激活肿瘤细胞 CXCR2, 同时释放 TGF- β , 双通路协同诱导 AKT/GSK3 β /Snail 轴活化。骨髓来源细胞通过 Wnt 配体富集转移前微环境, 与局部 TGF- β 共同维持 EMT-CSCs (癌症干细胞)表型。

6. 综述结语

乳腺癌作为女性高发恶性肿瘤, 其转移复发仍是临床治疗的主要挑战。EMT 作为转移的关键机制, 受 TGF- β /Smad 与 AKT/GSK3 β /Snail 等通路协同调控, 但核心机制解析仍存瓶颈。在 TGF- β /Smad 通路中, Smad2/3 磷酸化位点的时空异质性导致功能分化: Smad2 通过 C 端磷酸化靶向 E-cadherin 抑制, 而 Smad3 连接区磷酸化激活 AP-1 复合物促进间质标志物表达。非经典信号如 MAPK/ERK 通路可通过磷酸化 Smad 连接区诱导 Snail 核转位, 绕过 Smad4 依赖性经典途径, 而 Smad4 缺失可能逆转促转移效应为生长抑制, 揭示动态平衡调控的复杂性。同时, AKT/GSK3 β /Snail 通路存在亚型特异性调控: 三阴性乳腺癌中 PTEN [15]缺失导致 AKT 持续活化, 而 HER2 阳性亚型通过 HER2-PI3K α 轴激活 Snail 诱发耐药, 微环境中胶原交联与 CAFs 分泌的 IL-6 等因子进一步通过 DDR1-FAK/STAT3 通路增强 AKT 磷酸化, 形成促 EMT 正反馈环路。

当前研究面临三大核心挑战: 通路异质性层面, Smad 磷酸化模式的时空特异性及 AKT 亚型激活机制尚未完全阐明; 动态交互网络层面, 经典与非经典通路间的补偿性调控、微环境与肿瘤细胞的代谢重编程耦合机制仍需解析; 临床转化层面, 现有模型难以捕捉 EMT 可塑性动态变化, 且缺乏针对通路交叉节点的精准干预策略。突破这些瓶颈需整合多维研究体系: 靶向 GSK3 β (如, 抑制剂 LY2090314)可同时阻断 TGF- β 与 Wnt 通路的 EMT 效应, 针对 CXCL3/CXCR2 轴的拮抗剂(如 SB225002)联合 TGF- β R 抑制剂(Galunisertib)可抑制三阴性乳腺癌的协同转移; 利用单细胞时空组学追踪 EMT 异质性演变, 结合人工智能建模预测关键调控节点, 优化时空特异性干预策略; 开发包含基质互作的类器官模型模拟体内微环境动态; 基于液体活检筛选通路活性标志物以制定个体化治疗策略。

针对 EMT 信号网络的深入研究为抑制乳腺癌转移提供了新思路, 但临床转化需结合多维度治疗策略。除靶向药物开发外, 早期筛查与精准分型是提高预后的基础, 同时需关注患者心理干预以提升治疗依从性。打破基础研究与临床实践间的壁垒, 通过跨学科协作将机制研究成果转化为创新治疗手段, 最终实现乳腺癌转移的有效防控。

基金项目

江苏省级创新训练项目(202313980016Y)。

南京医科大学科技发展基金 - 一般项目(NMUB20220219)。

南京医科大学康达学院 2022 年度科研发展基金课题(KD2022KYJJZD05)。

参考文献

- [1] Liu, R. and Liu, Q. (2021) Multivariate Saturation Treatment of Malignant Tumor. *Asian Journal of Surgery*, **44**, 1. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.10.023>
- [2] Manfioletti, G. and Fedele, M. (2023) Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT). *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 11386. <https://doi.org/10.3390/ijms241411386>
- [3] Song, C. and Zhou, C. (2021) HOXA10 Mediates Epithelial-Mesenchymal Transition to Promote Gastric Cancer Metastasis Partly via Modulation of TGF β 2/Smad/METTL3 Signaling Axis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01859-0>
- [4] Zhao, Y., Guo, C., Zeng, L., Li, J., Liu, X., Wang, Y., et al. (2022) Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Fibrosis by Enhancing Autophagy via Inhibiting Galectin-3/Akt/mTOR Pathway and by Alleviating the EMT via Inhibiting Galectin-3/Akt/GSK3 β /Snail Pathway in NRK-52E Fibrosis. *International Journal of Stem Cells*, **16**, 52-65. <https://doi.org/10.15283/ijsc22014>
- [5] Rubtsova, S.N., Zhitnyak, I.Y. and Gloushankova, N.A. (2021) Dual Role of E-Cadherin in Cancer Cells. *Tissue Barriers*, **10**, Article ID: 2005420. <https://doi.org/10.1080/21688370.2021.2005420>
- [6] Peng, Y., Wang, Y., Zhou, C., Mei, W. and Zeng, C. (2022) PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway? *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 819128. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.819128>
- [7] Peng, D., Fu, M., Wang, M., Wei, Y. and Wei, X. (2022) Targeting TGF- β Signal Transduction for Fibrosis and Cancer Therapy. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01569-x>
- [8] Moreau, J.M., Velegraki, M., Bolyard, C., Rosenblum, M.D. and Li, Z. (2022) Transforming Growth Factor- β 1 in Regulatory T Cell Biology. *Science Immunology*, **7**, eabi4613. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi4613>
- [9] Huang, Z., Yu, P. and Tang, J. (2020) Characterization of Triple-Negative Breast Cancer MDA-MB-231 Cell Spheroid Model. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 5395-5405. <https://doi.org/10.2147/ott.s249756>
- [10] Zhou, L., Jiang, J., Huang, Z., Jin, P., Peng, L., Luo, M., et al. (2022) Hypoxia-Induced lncRNA STEAP3-AS1 Activates Wnt/ β -Catenin Signaling to Promote Colorectal Cancer Progression by Preventing m6A-Mediated Degradation of STEAP3 mRNA. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01638-1>
- [11] Piotrowska, A., Rojewska, E., Pawlik, K., Kreiner, G., Ciechanowska, A., Makuch, W., et al. (2019) Pharmacological Blockade of Spinal CXCL3/CXCR2 Signaling by NVP CXCR2 20, a Selective CXCR2 Antagonist, Reduces Neuropathic Pain Following Peripheral Nerve Injury. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 2198. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02198>
- [12] Li, W., Wu, J., Jia, Q., Shi, Y., Li, F., Zhang, L., et al. (2024) PD-L1 Knockdown Suppresses Vasculogenic Mimicry of Non-Small Cell Lung Cancer by Modulating ZEB1-Triggered EMT. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 633. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12390-8>
- [13] Pavón-Romero, G.F., Parra-Vargas, M.I., Ramírez-Jiménez, F., Melgoza-Ruiz, E., Serrano-Pérez, N.H. and Teran, L.M. (2022) Allergen Immunotherapy: Current and Future Trends. *Cells*, **11**, Article No. 212. <https://doi.org/10.3390/cells11020212>
- [14] García de Herreros, A. and Duñach, M. (2019) Intracellular Signals Activated by Canonical Wnt Ligands Independent of GSK3 Inhibition and β -Catenin Stabilization. *Cells*, **8**, Article No. 1148. <https://doi.org/10.3390/cells8101148>
- [15] Yehia, L., Keel, E. and Eng, C. (2020) The Clinical Spectrum of PTEN Mutations. *Annual Review of Medicine*, **71**, 103-116. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052218-125823>