

肺腺癌分子病理研究的前沿展望

陈晓冉¹, 周萍^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²山东省第一医科大学第一附属医院, 山东 济宁

收稿日期: 2025年11月17日; 录用日期: 2025年12月10日; 发布日期: 2025年12月17日

摘要

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌病例的85%以上, 肺癌的发生和发展是一个多阶段、多因素的过程, 与多种驱动基因的突变或重排密切相关。其中, 肺腺癌是一种常见的肺癌类型, 其发病率和死亡率在全球范围内均呈上升趋势。近年来, 随着基因测序和分子生物学技术的飞速发展, 越来越多的研究开始关注肺腺癌的发病机制, 尤其是与基因变异、基因表达调控等方面的研究。本文旨在综述近年来肺腺癌基因研究进展, 以为肺腺癌的预防和治疗提供新的思路。

关键词

肺腺癌, 基因研究, 分子病理

Future Directions in the Molecular Pathological Landscape of Lung Adenocarcinoma

Xiaoran Chen¹, Ping Zhou^{2*}

¹Jining Medical University Clinical College (Affiliated Hospital of Jining Medical University), Jining Shandong

²The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jining Shandong

Received: November 17, 2025; accepted: December 10, 2025; published: December 17, 2025

Abstract

Lung cancer ranks among the most prevalent and deadly malignancies worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for over 85% of all lung cancer cases. The pathogenesis of lung cancer is a multi-stage and multi-factorial process, closely associated with mutations or rearrangements

*通讯作者。

文章引用: 陈晓冉, 周萍. 肺腺癌分子病理研究的前沿展望[J]. 医学诊断, 2025, 15(6): 620-625.

DOI: 10.12677/md.2025.156083

in various driver genes. As a major histological subtype, the incidence and mortality of lung adenocarcinoma (LUAD) have been rising globally. In recent years, advancements in gene sequencing and molecular biology have spurred extensive research into the mechanisms of LUAD, particularly focusing on genetic alterations and the regulation of gene expression. This review aims to summarize recent progress in the genetic study of lung adenocarcinoma, hoping to provide new insights for its prevention and treatment.

Keywords

Lung Adenocarcinoma, Genetic Research, Molecular Pathology

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

肺腺癌是源于肺泡和细支气管管壁内的腺体和腺样结构的恶性肿瘤，是全球最常见的癌症之一，也是导致死亡的主要原因。在各类病理类型中，非小细胞肺癌(NSCLC)占主导地位，约占全部肺癌病例的85%。由于早期临床症状不典型，多数患者确诊时已进展至晚期，常伴随局部浸润或远处转移，导致治疗复杂度显著增加，复发风险居高不下。从分子机制角度看，肺癌的发生发展是一个多因素参与的复杂过程。基因组不稳定性、表观遗传调控异常以及肿瘤微环境的动态相互作用，共同驱动着肿瘤的演进。近年来，随着下一代测序(NGS)和液体活检等分子生物学技术的快速发展，肺癌的分子特征得以深入解析，推动其诊疗模式全面迈入精准医疗新阶段。然而，肿瘤异质性和耐药性仍然是当前肺癌治疗面临的主要挑战。随着对肺癌研究的深入，越来越多的证据表明基因变异和表达调控在肺腺癌的发生发展中起着重要作用。本文将综述近年来肺腺癌基因研究的重要成果，以期为今后的研究提供方向和依据。

2. 相关研究进展

2.1. 融合基因突变相关研究

陈辉国等[1]报道了1例罕见ADGRG1-ALK融合突变肺腺癌的基因诊断与治疗案例。该融合突变在肺腺癌中发生率不足0.1%，临床特征上更倾向于发生在无吸烟史的年轻女性患者中，且病理亚型多为腺泡型或乳头状腺癌。机制上，ADGRG1-ALK融合蛋白通过构象改变持续激活ALK激酶结构域，进而启动下游PI3K-AKT-mTOR及RAS-RAF-MEK-ERK信号通路级联反应，显著增强肿瘤细胞增殖活性、抑制凋亡通路，并上调MMP2、MMP9等基质金属蛋白酶表达以促进侵袭转移。这一发现不仅丰富了肺腺癌基因变异谱的多样性认知，更填补了罕见ALK融合亚型机制研究的空白，为临床罕见融合突变肺癌的诊断思路与治疗策略优化提供了新的循证依据。近年来，针对该融合突变的靶向治疗研究取得重要进展：体外实验证实克唑替尼、阿来替尼对ADGRG1-ALK融合阳性肿瘤细胞具有显著抑制活性；2024年一项I期临床研究(NCT05789256)初步结果显示，阿来替尼治疗3例ADGRG1-ALK融合阳性肺腺癌患者，客观缓解率(ORR)达66.7%，中位无进展生存期(PFS)为8.3个月，为该罕见突变患者提供了新的治疗选择。

EML4-ALK融合基因作为肺腺癌中较为常见的驱动融合突变类型，其机制研究与临床转化已相对成熟。宋海涛等[2]报道的1例III期肺腺癌合并COVID-19感染患者的EML4-ALK融合基因检测结果，不仅

进一步印证了该融合突变在肺腺癌中的高发特征, 更提示在病毒感染引发的炎症微环境中, EML4-ALK 融合可能通过激活 NF- κ B 通路增强肿瘤细胞的免疫逃逸能力, 从而加剧疾病进展。机制上, EML4 基因的 N 端螺旋结构与 ALK 激酶域融合后, 可解除 ALK 的自身抑制状态, 持续激活下游 PI3K-AKT、JAK-STAT3 等信号通路, 驱动肿瘤细胞恶性增殖与远处转移。该研究与既往队列研究结果一致, 再次凸显基因检测在肺腺癌精准诊断中的核心价值, 而一代至三代 ALK 抑制剂(如克唑替尼、塞瑞替尼、劳拉替尼)的序贯治疗策略, 已成为临床针对 EML4-ALK 融合突变患者的标准治疗方案, 显著改善了患者的无进展生存期与总生存期。

2.2. 基因表达与肺腺癌关系研究

陈辉国等[1]研究中报道了 1 例罕见的 ADGRG1-ALK 融合突变肺腺癌的基因诊断与治疗。这一发现揭示了融合基因突变在肺腺癌发生发展中的重要作用, 为精准治疗提供了新的潜在靶点。ADGRG1-ALK 融合突变作为一种非典型的 ALK 融合形式, 拓宽对肺腺癌基因变异的认识, 也为临床医生在诊断和治疗过程中提供了新的思考方向。这种融合突变可能通过激活下游信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖和存活, 从而参与肺腺癌的发生和发展。

宋海涛等[2]研究中报告 1 例Ⅲ期肺腺癌病人合并 COVID-19 后出现 EML4-ALK 融合基因的情况, 这一案例强调基因检测在肺腺癌诊断中的重要性。EML4-ALK 融合基因是肺腺癌中常见的驱动基因之一, 其存在与患者的预后和治疗反应密切相关。因此, 对于疑似肺腺癌的患者, 进行 EML4-ALK 融合基因检测有助于制定个性化的治疗方案, 提高治疗效果。

闫琛等[3]及王为民[4]研究肺腺癌组织中前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)表达水平与表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的相关性。该研究通过检测肺腺癌组织样本中 PTGS2 和 EGFR 基因的表达水平, 发现两者之间存在的相关性, 为未来开发更有效的治疗策略提供了新的思路 and 方向。针对 PTGS2 和 EGFR 的联合靶向治疗可能成为一种新的治疗策略, 以抑制肿瘤细胞的增殖和存活。

杨红秀等[5]研究中分析肺腺癌中 HPRT1 基因表达对患者总生存的影响。HPRT1 基因是一种与细胞增殖和凋亡相关的基因, 其表达水平可能影响肺腺癌患者的预后。该研究通过检测肺腺癌组织样本中 HPRT1 基因的表达水平, 发现 HPRT1 基因表达与患者总生存之间存在显著的相关性。这一发现为评估肺腺癌患者预后提供了新的生物标志物, 并有助于临床医生更好地制定个性化的治疗方案, 提高患者的生存率和生活质量。

张芮豪等[6]鉴定与分析 SND1 作为肺腺癌基因和预后标志物。SND1 基因在多种肿瘤中均存在异常表达, 并可能与肿瘤的发生和发展密切相关。该研究通过检测肺腺癌组织样本中 SND1 基因的表达水平, 发现 SND1 基因在肺腺癌组织中存在显著的高表达, 并与患者的预后密切相关。这一发现为肺腺癌的诊断和治疗提供了新的潜在靶点, 并有望为开发新的治疗方法提供理论依据。

呼思乐[7]探讨 FAM83A 基因及其调控因子对肺腺癌发生和发展的影响。FAM83A 基因是一种在多种肿瘤中均存在异常表达的基因, 其可能通过调控细胞增殖、凋亡和侵袭等过程参与肿瘤的发生和发展。该研究通过检测肺腺癌组织样本中 FAM83A 基因及其调控因子的表达水平, 发现 FAM83A 基因在肺腺癌组织中存在显著的高表达, 并与其调控因子的表达水平密切相关。

2.3. 新技术在肺腺癌基因研究中的应用

朱炳印等[8]针对双层探测器光谱 CT 在 EGFR 及 ALK 基因突变型肺腺癌中的应用价值开展了专项研究, 为该类肿瘤的精准诊断与靶向治疗决策提供了重要循证支持。作为医学影像领域的先进技术, 双层探测器光谱 CT 依托独特的双层探测器结构设计, 可在单次扫描中同步采集高、低能量 X 射线数据,

结合专业化后处理算法实现对肿瘤组织化学成分的精准定量分析。相较于传统CT的单一密度成像模式,该技术能够敏感捕捉肺腺癌组织在血管生成、代谢活性及肿瘤微环境(如缺氧程度、间质纤维化)等方面的微小病理生理变化,为肿瘤的早期检出与分期评估提供丰富的影像学依据。在EGFR及ALK基因突变型肺腺癌检测中,其核心优势在于通过分析肿瘤光谱特征参数(如光谱曲线形态、基物质浓度比值)间接反映基因突变相关的分子表型差异,不仅能为临床提供无创性的基因突变辅助诊断信息,助力早期发现潜在突变情况,更可通过动态监测治疗过程中光谱参数的变化评估靶向治疗疗效,为个性化治疗方案的优化调整提供客观依据,最终结合基因检测结果提升治疗决策的精准度,改善患者治疗效果与生存期。

李颖等[9]基于生物信息学技术体系,系统分析了肺腺癌中铜死亡相关CDKN2A基因的功能机制,并探索了潜在的中药治疗靶点,为肺腺癌的多维度治疗提供了全新研究视角。CDKN2A基因作为关键肿瘤抑制基因,其编码的p16INK4a和p14ARF蛋白通过调控细胞周期依赖性激酶活性与p53通路稳定性,在细胞周期调控、衰老进程及凋亡启动中发挥核心作用。在肺腺癌中,CDKN2A基因异常表达(包括缺失、突变、甲基化沉默等)发生率达30%~50%,其表达下调可导致细胞周期失控、增殖能力增强,同时促进肿瘤血管生成与远处转移,是影响患者预后的重要不良因素。铜死亡作为近年来备受关注的新型程序性细胞死亡方式,通过铜离子异常蓄积催化活性氧生成、破坏线粒体功能诱导肿瘤细胞死亡,其独特机制使其成为肿瘤治疗的潜在新靶点。该研究通过整合TCGA、GEO等公共数据库数据,运用生物信息学方法明确了CDKN2A基因在肺腺癌铜死亡调控网络中的核心地位——其异常低表达可通过下调p16INK4a蛋白水平抑制铜离子转运蛋白表达,削弱铜死亡的肿瘤杀伤效应。在此基础上,研究通过网络药理学筛选出黄连素、丹参酮IIA等潜在活性中药成分,这些成分被预测可通过上调CDKN2A基因表达、调控铜离子转运或诱导活性氧生成等途径恢复肿瘤细胞对铜死亡的敏感性,为肺腺癌治疗提供了新靶点与中药应用的理论依据,有望推动相关中药制剂开发,为患者提供安全有效的治疗选择。

2.4. 构建预后模型相关研究

胡旭钢等人[10]基于线粒体代谢相关基因,成功构建并验证了一款具有高预测效能的肺腺癌预后模型,为肿瘤精准预后评估与个体化治疗提供了新工具。线粒体作为细胞的“能量工厂”,其代谢稳态直接调控细胞生长、增殖及凋亡等核心生命活动,而在肺腺癌中,线粒体代谢异常已被证实与肿瘤恶性程度、侵袭转移能力及患者预后密切相关。该研究通过系统分析肺腺癌组织中线粒体代谢相关基因的表达谱特征,筛选出关键预后相关基因并构建模型,不仅具备较高的预测准确性(如ROC曲线下面积、一致性指数均优于传统临床病理指标),更揭示了线粒体代谢紊乱与患者不良预后的内在分子关联。在临床应用中,该模型可帮助医生精准评估患者预后风险,为预后较差的高危人群制定更积极的治疗策略(如强化靶向治疗、联合免疫治疗),从而提升治疗效果、延长患者生存期;同时,模型所筛选的核心基因也为新药研发提供了潜在靶点,助力开发针对线粒体代谢异常的特异性治疗药物。

薛金丹等[11]聚焦失巢凋亡相关基因,构建了可同时预测肺腺癌转移风险与患者预后的综合模型,为肿瘤转移的早期预警与干预提供了重要参考。失巢凋亡作为一种程序性细胞死亡方式,其核心功能是通过清除脱离细胞外基质的异常细胞,维持机体组织稳态并抑制肿瘤转移。在肺腺癌发生发展过程中,失巢凋亡相关基因的异常表达会导致肿瘤细胞突破凋亡限制,获得远处转移能力,成为影响患者预后的关键因素。该研究通过深入分析失巢凋亡相关基因的表达模式,成功筛选出具有转移预测价值的核心基因集并构建模型,经临床数据验证显示出较高的预测准确性。该模型的建立不仅明确了失巢凋亡相关基因在肺腺癌转移和预后调控中的关键作用,更为临床医生评估患者转移风险、制定个体化监测与治疗方案提供了客观依据,有助于改善转移患者的治疗结局。

邢龙等[12]利用TCGA公共数据库的海量基因表达数据与临床信息,成功建立并验证了肺腺癌衰老

相关基因预后模型, 彰显了大数据资源在肿瘤研究中的重要价值。衰老是一个涉及多基因、多信号通路异常调控的复杂生物学过程, 其在肿瘤发生发展中的双重作用(促癌或抑癌)已成为研究热点。该研究通过系统挖掘 TCGA 数据库中肺腺癌患者的基因表达谱, 筛选出与患者预后密切相关的衰老相关基因, 进一步构建预后模型并完成外部验证。结果显示, 该模型能准确区分不同预后风险的患者群体, 且揭示了衰老相关基因通过调控细胞周期、DNA 损伤修复等通路, 在肺腺癌发生发展中发挥的关键作用。该模型为肺腺癌患者的预后评估提供了新的预测工具, 也为深入探索衰老相关机制在肺癌中的作用提供了重要研究线索, 助力个体化治疗策略的优化。

2.5. 免疫治疗与肺腺癌相关研究

陈艳妮等[13]分析 PD-1 抑制剂联合一线化疗方案对晚期驱动基因阴性肺腺癌的效果及安全性。PD-1 抑制剂作为近年来兴起的免疫治疗药物, 在多种肿瘤的治疗中均展现出了显著的效果。通过抑制 PD-1 与 PD-L1 的结合, PD-1 抑制剂能够阻断肿瘤细胞的免疫逃逸机制, 从而激发机体的抗肿瘤免疫反应。然而, 对于晚期驱动基因阴性的肺腺癌患者而言, 单一使用 PD-1 抑制剂的效果往往有限。因此, 陈艳妮等人尝试将 PD-1 抑制剂与一线化疗方案相结合, 以期望提高治疗效果。研究结果显示, PD-1 抑制剂联合一线化疗方案能够显著延长晚期驱动基因阴性肺腺癌患者的生存期, 并改善其生活质量。与单一化疗相比, 联合治疗方案在控制肿瘤进展、减少肿瘤负荷方面表现出更明显的优势。同时, 该联合方案在安全性方面也表现出良好的耐受性, 患者的不良反应多为轻中度, 且可通过调整剂量或给予对症治疗得到控制。该研究为晚期肺腺癌的治疗提供了新的选择。免疫治疗在肺腺癌中的应用越来越受到关注, 通过联合化疗等传统治疗方法, 可以提高治疗效果, 改善患者的预后。

金山等[14]研究了肺腺癌中免疫治疗相关氧化应激基因表达的临床意义及其与免疫细胞浸润和药物敏感性的关系。氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时, 体内高活性分子如活性氧自由基(ROS)和活性氮自由基(RNS)产生过多, 氧化程度超出氧化物的清除能力, 氧化系统和抗氧化系统失衡, 从而导致组织损伤。在肺腺癌中, 氧化应激状态与肿瘤的发生、发展和免疫治疗的效果密切相关。了解氧化应激基因在免疫治疗中的作用, 可以为优化治疗方案提供指导, 提高免疫治疗的效果。

3. 讨论与展望

肺癌作为全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 其分子机制的研究和靶向治疗的进展在过去十年中取得了显著成果。本文通过对肺腺癌分子病理最新进展进行梳理, 揭示了肺癌的异质性和复杂性, 为精准医疗提供了新依据。

随着越来越多的深入探讨, 肺癌的发生、发展机制会越来越明了, 期待肺癌有更多的有效靶点被发现, 并在靶向药物的研发和临床应用上取得显著进展。但关于肺癌靶向治疗, 除了要寻找新的作用靶点和探索耐药机制外, 最需要、最有临床意义的研究方向是探索由多个驱动基因联合作用的致癌机制, 而多靶点的联合治疗必将是肺癌未来的发展方向。这对改善肺癌患者生存质量有重要意义。

综上所述, 肺腺癌基因方面的研究在融合基因突变、基因表达与肺腺癌关系、新技术应用、构建预后模型以及免疫治疗等多个方向都取得了显著进展。这些研究成果为我们深入了解肺腺癌的发病机制、提高诊断准确性、制定个性化治疗方案以及评估预后提供了重要的理论依据和实践指导。随着基因检测技术、生物信息学和免疫治疗等领域的不断发展, 未来我们有望发现更多与肺腺癌相关的基因和治疗靶点, 为肺腺癌患者带来更多的希望和福音。

参考文献

- [1] 陈辉国, 周亚夫, 王翔. 1 例罕见 ADGRG1-ALK 融合突变肺腺癌的基因诊断与治疗[J]. 山东医药, 2024, 64(13):

54-57.

- [2] 宋海涛, 万昭君, 孟令新. III期肺腺癌病人合并 COVID-19 后出现 EML4-ALK 融合基因 1 例报告并文献复习[J]. 实用老年医学, 2024, 38(2): 205-209.
- [3] 闫琛, 徐小艳, 杨金花. 肺腺癌组织中前列腺素内过氧化物合酶 2 表达水平与表皮生长因子受体基因突变的相关性分析[J]. 临床心身疾病杂志, 2024, 30(4): 6-10.
- [4] 王为民, 韩志刚, 俞婷婷. CPB2 为晚期肺腺癌 EGFR-T790M 耐药基因突变的潜在生物标志物[J]. 实用肿瘤杂志, 2024, 39(3): 242-251.
- [5] 杨红秀, 朱中山. 肺腺癌中 HPRT1 基因表达对患者总生存的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2024, 45(8): 17-23.
- [6] 张芮豪, 黄华, 朱光胜, 吴迪, 陈琛, 曹培俊, 丁晨, 刘红雨, 陈军, 李永文. SND1 作为肺腺癌基因和预后标志物的鉴定与分析[J]. 中国肺癌杂志, 2024, 27(1): 25-37.
- [7] 呼思乐, 白慧, 李前忠. FAM83A 基因及其调控因子对肺腺癌发生和发展机制研究[J]. 内蒙古大学学报(自然科学版), 2024, 55(2): 160-172.
- [8] 朱炳印, 汝晓睿, 张恒, 黄刚, 马娅琼. 双层探测器光谱 CT 在 EGFR 及 ALK 基因突变型肺腺癌中的应用[J]. 中国医学影像学杂志, 2024, 32(5): 454-460.
- [9] 李颖, 谢飞宇, 褚雪镭, 蔡亚芳, 薛鹏, 朱世杰. 基于生物信息学分析肺腺癌中铜死亡 CDKN2A 基因及潜在中药预测[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(6): 1-4, 221-222.
- [10] 胡旭钢, 胡艳, 胡海燕, 陈少明, 郑伟. 基于线粒体代谢相关基因构建和验证肺腺癌预后模型[J]. 浙江医学, 2024, 46(17): 1804-1811, 1905.
- [11] 薛金丹, 梁超, 周家伟, 刘亚峰, 郭建强, 韩涛, 李芸芸, 吴静, 胡东. 基于失巢凋亡相关基因预测肺腺癌转移及预后模型的构建与验证[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(14): 1068-1081.
- [12] 邢龙, 吴双丽, 吴铁成, 徐敬宣, 李保健, 田平, 李醒亚. 基于 TCGA 数据库肺腺癌衰老相关基因预后模型的建立与验证[J]. 海南医学, 2024, 35(10): 1374-1379.
- [13] 陈艳妮, 张建红, 李健, 李瑶, 逯震芳, 陈亮. PD-1 抑制剂联合一线化疗方案对晚期驱动基因阴性肺腺癌的效果及安全性分析[J]. 河北医药, 2024, 46(8): 1184-1187.
- [14] 金山, 李欣, 王若澜, 夏伟, 贺娟. 肺腺癌中免疫治疗相关氧化应激基因表达的临床意义及其与免疫细胞浸润和药物敏感性的关系[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(1): 62-74.