

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.24.023

肺癌基因组不稳定性的发生、发展机制及潜在 治疗方法研究进展^{*}

闫 娣,何审文,杨盈盈,高可琴,郑贵森,吴建军 综述,马东京[△] 审校
甘肃中医药大学公共卫生学院,甘肃兰州 730000

摘 要:基因组不稳定性(GI)是指基因组具有改变、增加的趋势,与肺癌的发生及治疗密切相关。在肺癌中,DNA 损伤应答、错配修复、核苷酸切除修复、碱基切除修复及有丝分裂检查点等通路的异常,可促进核苷酸水平与染色体水平的不稳定性并驱动肿瘤生物学行为变化。针对这些机制的治疗手段也为肺癌治疗提供了有效途径。该文从核苷酸水平不稳定性、染色体不稳定性、表观遗传不稳定性、线粒体 GI 等方面系统性综述了 GI 在肺癌发生、发展中的作用与分子机制,重点叙述了核苷酸不稳定性与染色体不稳定性在肺癌发病中的研究进展,并总结了近期针对肺癌 GI 的相关临床研究及潜在治疗方法。尽管目前领域内取得了一些显著进展,但能够作为 GI 靶点治疗的基因仍然较为有限,未来随着基因测序及基因编辑技术的发展,会有更多针对 GI 基因的治疗靶点涌现,从而为肺癌的治疗提供新的策略和选择。

关键词:肺癌; 基因组不稳定性; 染色体; 核苷酸; 错配修复; DNA 损伤应答

中图法分类号:R734.2;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)24-3440-08

Progress on the mechanisms of occurrence and development and potential therapeutic strategies for genomic instability in lung cancer^{*}

YAN Di, HE Shenwen, YANG Yingying, GAO Keqin, ZHENG Guisen, WU Jianjun, MA Dongjing[△]
School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine,
Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: Genomic instability (GI) is defined as an increased or changed tendency of the genome and is closely associated with the development and treatment of lung cancer. In lung cancer, abnormalities in pathways such as DNA damage response, mismatch repair, nucleotide excision repair, base excision repair and the mitotic checkpoint promote instability at both the nucleotide and chromosomal levels, thereby driving changes in tumor biological behavior. Therapeutic strategies targeting these mechanisms provide effective approaches for the treatment of lung cancer. This article systematically reviews the roles and molecular mechanisms of GI in the initiation and progression of lung cancer from the perspectives of nucleotide-level instability, chromosomal instability, epigenetic instability, and mitochondrial GI. Particular emphasis is placed on recent advances in nucleotide and chromosomal instability related to lung cancer pathogenesis. Furthermore, recent clinical studies targeting GI in lung cancer and their potential therapeutic applications are summarized. Although notable progress has been made in this field, genes that can serve as therapeutic targets for GI remain limited. With the ongoing advancement of gene sequencing and gene-editing technologies, more GI-related therapeutic targets are expected to emerge, providing novel strategies and options for lung cancer treatment.

Key words: lung cancer; genomic instability; chromosome; nucleotide; mismatch repair; DNA damage response

基因组不稳定性(GI)是大多数实体癌的特征,也是癌症的标志之一^[1]。多数癌症具有高度的异质性,这种异质性不仅存在于肿瘤组织,还涉及肿瘤病灶的

微环境,据报告这一特征主要由 GI 驱动^[2]。在癌症发展过程中,GI 的累积起着决定性作用,具体表现为基因组畸变的累积,包括从核苷酸到染色体结构的变

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82160900);甘肃省自然科学基金青年科技基金项目(23JRRA1726);2022 年度甘肃省高等学校创新基金项目(2022B-119)。

[△] 通信作者, E-mail: dongjingma@hotmail.com。

引用格式:闫娣,何审文,杨盈盈,等.肺癌基因组不稳定性的发生、发展机制及潜在治疗方法研究进展[J].检验医学与临床,2025,22(24): 3440-3446.

化,以及整个染色体或全基因组的增减^[3]。

在肺癌中,由于 DNA 损伤修复机制障碍而导致的点突变会引发微卫星不稳定性(MSI),另一方面,染色体不稳定则由染色体畸变引起,包括数量(如整条染色体的动态增减、非整倍性)、结构(如易位、缺失、倒置或复制等)异常^[4]。多种机制包括:修复 DNA 损伤的失败、内源性和致癌诱导的复制应激、染色体断裂和端粒功能障碍、有丝分裂缺陷和转录相关应激诱导的断裂-愈合-染色体桥循环等,已被确认为是癌症发病的重要诱因。GI 促进肿瘤组织与微环境组织细胞之间的相互作用,从而增强肿瘤细胞在微环境中的适应性和存活能力^[5]。此外,GI 与具有侵袭性和对治疗耐药性的肿瘤密切相关,因此对 GI 的研究具有提高疗效、改善预后的重要意义^[6]。

1 核苷酸不稳定性在肺癌发展过程中的影响

肺癌基因组的不稳定性分为核苷酸水平与染色体水平 2 种类型。在核苷酸水平,不稳定性通常表现为 DNA 修复功能缺失、MSI 上升以及相关生物标志物的改变等^[7]。DNA 修复基因的机制包括错配修复(MMR)、核苷酸切除修复(NER)、碱基切除修复(BER)以及双链 DNA 断裂修复(DSBR)。

1.1 MMR 异常 MMR 的功能是修复 DNA 复制过程中产生的碱基配对错误,确保 DNA 序列的一致性和准确性^[8]。在肺癌中 MMR 的机制障碍也与其发病密切相关,MMR 基因 MSH2 和 MLH1 的突变导致的 MMR 功能缺失,诱发 MSI,使得肺癌发病率增加^[9]。此外,研究发现 MMR 与 MSI 共同界定了一个独特的肺癌亚群,其特征为吸烟人群高发与高肿瘤突变负荷,在部分患者中观察到免疫检查点抑制剂(ICI)的持久临床益处,但其广泛的效应范围表明临床效果可能受到共突变的调节^[9]。

1.2 NER 异常 NER 的功能是精准识别并修复 DNA 链上的各类损伤,包括氧化作用、烷基化过程以

及紫外线长时间照射所造成的损伤。NER 关键基因着色性干皮病 A 组互补基因(XPA)、着色性干皮病 C 组互补基因(XPC)等突变/缺陷可导致修复障碍,进而引发多种癌症^[10]。在肺癌中,特别是由直径≤10 μm 的空气颗粒物导致的肺癌主要通过诱导 NER 的抑制作用进而导致 DNA 损伤的累积。在非小细胞肺癌(NSCLC)中,顺铂联合化疗是针对缺乏驱动基因突变的 NSCLC 常用治疗策略,但耐药性是该疗法的一大挑战,有研究表明使用海鞘素衍生物对耐药细胞系进行处理,可以通过改变 NER 通路的方式降低耐药性^[11]。

1.3 BER 异常 BER 的功能是修复 DNA 分子中受损的碱基。BER 的关键基因 OGG1、ABCD2、XRCC1 等突变后功能缺失会导致未及时修复的碱基损伤积累。肺癌中核酸内切酶 1(APE1)高度表达,而 APE1 在 BER 中起到关键作用,其过表达会影响 BER 功能的正常运转从而导致肺癌的发生^[12]。另一方面,BER 在肺癌治疗中可作为评价其预后与复发的重要标志物,ZHANG 等^[13]建立基于 BER 相关长链非编码 RNA 的风险模型,用于评价肺腺癌患者预后,为临床治疗以及发现潜在的生物学机制提供了有效的参考。

1.4 DSBR 异常 DSBR 主要通过同源重组和非同源末端连接修复 DNA 的双链断裂。肺癌中的胞苷脱氨酶 APOBEC3A(A3A)表达异常增加,促进了双链 DNA 断裂的形成,对肺癌细胞不断进行诱变,增加了药物耐受持久性方面的 GI 程度^[14]。此外,有研究表明生殖细胞(GC)基因的表达与肺腺癌的恶性增殖有关,相比于表达较少 GC 基因的肺腺癌细胞,表达更多 GC 基因的肺腺癌细胞更快地进行 DSBR,呈现出更高的增殖速率与放疗耐药性。此类核苷酸水平的 GI 不仅对肺癌的发病、进展造成影响,还与患者预后紧密相关。不同类型的核苷酸水平 GI 与肺癌的机制及标志物见表 1。

表 1 核苷酸水平的 GI 与肺癌的机制及标志物

GI 形式	GI 类型	特异性标志物	肺癌发病机制
MMR 异常	核苷酸水平 GI	MSH2、MLH1	MSH2 和 MLH1 的突变进而导致 MSI 的发生 ^[9,15]
NER 异常	核苷酸水平 GI	XPA、XPC	通过诱导 NER 的抑制作用导致 DNA 损伤的累积 ^[16]
BER 异常	核苷酸水平 GI	OGG1、ABCD2、APE1	通过降低 BER 关键基因表达或过表达抑制基因导致其功能障碍 ^[17]
DSBR 异常	核苷酸水平 GI	A3A、肿瘤蛋白 53(TP53)、大鼠肉瘤病毒原癌基因同源物(KRAS)	通过蛋白的异常表达以促进双链 DNA 的断裂或抑制修复机制以造成 GI ^[14]

2 染色体不稳定性在肺癌发展过程中的影响

染色体不稳定性相关基因的突变增加了细胞分裂时整个染色体或大片染色体的获得或丧失概率,约

64%的 NSCLC 细胞具有染色体不稳定性,表现为染色体错误分离的频率在癌细胞中高于正常二倍体细胞,这一现象会引发基因丢失或异常扩增、染色体重

排、微核形成以及先天免疫信号激活等^[18]。

2.1 染色体数目异常 其表现形式包括整条染色体的动态增减以及非整倍体的出现。非整倍体是指细胞内染色体数目偏离正常的二倍体状态。在癌症中染色体数目异常通常表现为非整倍性,在超过 90% 的实体肿瘤中存在染色体数目异常^[19]。通常非整倍体在有丝分裂过程中发生,直接原因是有丝分裂检测点(SAC)监测失效,导致这一现象的因素包括中心体的异常扩增、动粒微管异常,以及 DNA 损伤反应(DDR)失调时染色体分离的异常,使得非整倍体核型的细胞不断扩增并形成克隆性群体^[20]。

2.1.1 纺锤体组装检查点异常 纺锤体组装检查点是细胞进行正确有丝分裂的一种保护机制,能够防止有丝分裂中后期染色体动粒在未附着或不正确附着微管的情况下继续有丝分裂。有研究表明,在致癌基因增殖细胞核抗原相关因子(KIAA0101)与泛素结合酶 H10(UbcH10)的作用下会驱使 SAC 组分有丝分裂检查点丝氨酸/苏氨酸激酶 B1(BUBR1)、有丝分裂阻滞缺陷蛋白 2(MAD2)与细胞周期蛋白 B(Cyclin B)在 NSCLC 中过早降解,进而发生 SAC 功能障碍与肺癌组织的异常增殖^[21]。发育调控 GTP 结合蛋白 1 水平在肺腺癌中异常升高,其与 SAC 信号转导蛋白结合,引起肺癌细胞中 SAC 功能障碍而导致其恶性增殖^[22]。

2.1.2 中心体异常扩增 中心体是细胞分裂时内部活动的中心,其异常扩增可能导致异常有丝分裂和染色体分离不均。多极样激酶 4(PLK4)是中心体复制过程中的关键调控因子,其低表达会抑制中心体的复制,而过度激活则可能引发中心体的异常增殖。有研究发现,肺腺癌细胞和周围组织样本中存在 PLK4 的过度表达,促进了中心体的异常扩增,进而增加了基因组的不稳定性^[23]。此外,细胞周期蛋白依赖性激酶 2(CDK2)在中心体扩增过程中也起到重要作用。研究发现,CDK2 在肺癌细胞中的过度激活也促使细胞快速进入有丝分裂,并增强中心体的复制,而这些变化导致染色体不稳定的发生,进而推动肺癌的进展^[24]。在一项使用 CRISPR/Cas9 功能基因组学筛选与肿瘤基因组分析相结合的研究中发现,马达蛋白 KIFC1 的异常表达与肺腺癌中心体的异常数量增加呈正相关,使癌细胞增殖能力增强^[25]。

2.1.3 动粒微管异常 在细胞有丝分裂期间,纺锤丝微管捕获染色体后与两侧的动粒结合,称为动粒微管。若有丝分裂期间 DNA 受到频繁损伤,DDR 机制将被激活^[26],在此过程中,DDR 的关键激酶 Aurora 通过磷酸化 Ndc80 复合物,增强其与微管的结合,从而促进染色体与纺锤体的有效连接^[27]。而 Polo 样激酶(PLK)通过多种动粒蛋白的磷酸化作用促进微管的动态稳定性^[28]。在肺癌细胞中 Aurora 激酶和

PLK 存在过度表达现象,不仅增强了动粒和微管之间的结合力,还使得动粒异常稳定,引发细胞周期中的异常分裂^[29]。动粒与微管结合的异常稳定性使得肺癌细胞的增殖、迁移能力增强,还影响了其对放疗和化疗的耐受性。因此,干扰 Aurora 激酶和 PLK 的活性可能为肺癌的治疗提供新的策略,特别是针对表现出 DDR 的肿瘤细胞。

2.2 染色体结构异常 持续的 DNA 损伤会引起 DDR 的响应,若损伤未能完全修复,将导致长期的 DNA 损伤积累,从而引发染色体结构重排(s-CIN)现象^[30]。在癌症中,染色体结构异常包括:染色体的易位和倒位、染色体上癌症相关基因拷贝数增加、染色体杂合性缺失(LOH)等。

2.2.1 染色体易位和倒位 染色体片段的位置改变称为易位,而染色体倒位是指染色体出现 2 个断裂点,2 个断裂点间的染色体片段头尾颠倒后,断裂点外侧染色体片段重新连接形成新的染色体^[31]。有研究发现,t(2;3)的易位会导致 ROS1 基因的异常表达,从而促进 NSCLC 的发生,并与患者的预后密切相关^[32]。在部分肺癌中,间变性淋巴瘤激酶(ALK)发生基因重排,通常由 2 号染色体片段倒位所引起,使得 ALK 与棘皮动物微管相关蛋白样 4(EML4)基因发生融合,从而导致这种酪氨酸激酶在肺癌细胞中异常表达与过度激活,这不仅驱动了肿瘤的生长,也导致了其对相应靶向药物的依赖及后续的耐药性^[33]。

2.2.2 染色体上癌症相关基因拷贝数增加 染色体上 DNA 的扩增通常发生于片段断点处,而癌基因拷贝数也于这些位点增加。肺癌中常见的异常扩增基因包括:表皮生长因子受体(EGFR,7p11.2)、大鼠肉瘤病毒原癌基因同源物(KRAS,12p12.1)、骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物(MYC,8q24)、细胞周期蛋白 D1(CCND1,11q13)与间质上皮转化因子(MET,7q31)^[34]。这些基因的扩增不仅与肿瘤的侵袭性和转移能力的增强相关,还是化疗耐药性的重要检测指标,同时也为肺癌的预后评估与个体化治疗提供了重要的参考依据。有研究表明,EGFR 的拷贝数异常增加抑制了抑癌基因的表达,使得 NSCLC 的耐药性增加,同时还提高了 NSCLC 的恶性增殖能力,与不良预后密切相关^[35]。肉瘤病毒癌基因 KRAS 的突变驱动了 NSCLC 产生免疫抑制现象,增强了其对 ICI 的耐药性^[36],另一方面,KRAS 突变通常与肺癌细胞增殖、生存能力增强相关,使得与肿瘤进展相关的信号通路被异常激活^[37]。NSCLC 中,60%~70% 的病例存在 TP53 突变情况,TP53 突变后可能引发细胞周期调控的异常,进而致使细胞增殖失去控制,同时还会造成对治疗的耐药性等问题^[38]。因此,靶向癌细胞染色体上拷贝数异常增加的癌症相关基因是一种重要的治疗手段,在多种靶向与联合用药的作用下能够有效避

免耐药性的发生。

2.2.3 LOH LOH 是指是在 1 对同源染色体上,2 个相同位置上其中 1 个等位基因的缺失导致染色体不稳定的发生。这种现象常发生于遗传性疾病或癌症中。有研究表明,染色体上 3p、9p、17p 和 18q 的片段缺失,会显著影响肺癌的预后与对化疗药物的敏感性^[39]。约 40% 的 NSCLC 存在人白细胞抗原杂合性

缺失(HLA-LOH),且与靶抗原转移、胞嘧啶脱氨酶 APOBEC 介导的突变及程序性死亡配体-1(PD-L1)阳性相关。这种 HLA-LOH 被证实是一种免疫逃逸机制,与肿瘤的耐药性密切相关^[40]。此外,还有研究表明,9p21 和 18q21 的 LOH 与肿瘤细胞增殖水平及淋巴结转移密切相关,进一步增加了肺癌的治疗难度^[41]。见表 2。

表 2 染色体水平的 GI 与肺癌的机制及标志物

GI 形式	GI 类型	特异性标志物	肺癌发病机制
纺锤体组装检查点异常	染色体水平 GI	KIAA0101、UbcH10、DRG1	以过表达 SAC 组分抑制或结合蛋白的方式影响 SAC 过程造成 GI ^[21]
中心体异常扩增	染色体水平 GI	PLK4、CDK2、KIFC1	通过刺激中心体扩增基因或加快细胞有丝分裂过程以加速癌细胞增殖 ^[23]
动粒微管异常	染色体水平 GI	Aurora 激酶、PLK	通过促进染色体与纺锤体的有效连接与增强动粒微管的稳定性以加快癌细胞增殖 ^[27]
染色体易位与倒位	染色体水平 GI	ROS1、ALK-EML4	由染色体易位或倒位导致基因异常表达而改变细胞生理过程进而导致发病和耐药性增加 ^[32]
染色体癌基因拷贝数增加	染色体水平 GI	EGFR、KRAS、MYC、CCND1、MET	促癌信号增强,促增殖通路激活、侵袭转移能力增强、治疗耐药增加 ^[34]
LOH	染色体水平 GI	APOBEC	通过诱导重要的免疫基因杂合性缺失以形成免疫逃逸机制 ^[40]

3 表观遗传的不稳定性在肺癌发展过程中的影响

表观遗传是指基因的 DNA 序列没有发生改变,但基因功能发生了可遗传的变化,并最终导致了表型的变化。表观遗传的异常变化会引起癌基因的激活,如启动子区域 CpG 的超甲基化会导致抑癌基因的抑制,而低甲基化则可能促进癌基因的激活。研究发现 RASSF1A 基因的超甲基化与 NSCLC 的发生与较差的预后密切相关^[42],此外,CDKN2A 基因的甲基化也被认为与肺癌的侵袭性及分化程度密切相关。另一方面,在治疗中利用甲基化特性,可将其作为肺癌的生物标志物,用于早期诊断与随访,例如 SHOX2 的甲基化程度与肺癌的早期进展密切相关,可在患者的诊断中提供重要信息^[43]。组蛋白存在多种修饰方式,不同的修饰形式在肺癌的发展过程中起到重要作用,组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的甲基 H3K27me3 在肺癌中与基因转录抑制相关,其异常甲基化会影响肿瘤抑制基因表达从而促进肺癌细胞的增殖^[44]。因此,探索肺癌相关基因的异常甲基化,不仅有助于理解肺癌的发生和发展机制,还有可能为肺癌的治疗提供新的表观遗传学分子靶点。

4 线粒体 GI 在肺癌发展过程中的影响

真核细胞的线粒体有其独立的基因组,这些基因组统称为线粒体基因组。线粒体基因组的不稳定性在包括肺癌、乳腺癌等实体瘤的发展过程中造成明显影响,且可由多种因素引起,包括氧化应激、生物环境

影响、代谢紊乱等。与正常细胞中的线粒体不同,癌细胞的线粒体积极参与代谢重编程,癌细胞中的线粒体以活性氧(ROS)过量产生为特征,通过诱导基因组不稳定、修饰基因表达和参与信号通路来促进癌症发展^[45]。肺癌细胞线粒体 DNA(mtDNA)常见的突变点位主要包括编码呼吸链复合物亚基的基因 ND1、ND4 和 COX1 等^[46]。这些点突变会导致蛋白质合成错误或呼吸链复合物的结构异常,从而破坏细胞的氧化磷酸化过程。另一方面,这些突变使得肺癌细胞代谢发生改变,特别是呼吸链复合物损伤可能导致细胞内 ROS 的过量生成,ROS 的增加也伴随着促炎性细胞因子的释放,这些分子能够促进肿瘤相关巨噬细胞的募集和活化,从而促进肺癌细胞的转移^[47]。

此外,线粒体 GI 对调控细胞凋亡、代谢重编程及肿瘤微环境有显著影响,异常的 mtDNA 通过调控代谢和信号转导通路,影响与癌细胞迁移和侵袭相关的基因表达,从而促进肿瘤的远端转移^[48]。线粒体 GI 不稳定性在肿瘤发生中的深入研究为理解癌症的分子机制以及开发新的治疗方法提供了重要线索。见表 3。

5 靶向肺癌 GI 的新兴治疗机会

5.1 靶向 DNA 损伤修复通路的治疗策略 肺癌 GI 常伴随 DDR 通路的功能异常,这为靶向治疗提供了分子基础。肺癌因其高频的细胞周期调控基因变异(如 TP53、RB1 失活)及 DDR 相关通路(如共济失调

毛细血管扩张症突变基因/共济失调毛细血管扩张症和 Rad3 相关基因 ATM/ATR、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 PARP) 失调, 成为 DDR 抑制剂的潜在治疗靶点。

表 3 表观遗传、线粒体 G1 与肺癌的机制及标志物

G1 形式	G1 类型	特异性标志物	肺癌发病机制
蛋白异常修饰	表观遗传 G1	RASSF1A 基因、CDKN2A 基因、H3K27me3	通过关键蛋白进行修饰以阻碍和抑制正常生理功能而导致肺癌 ^[42]
线粒体基因突变	线粒体 G1	ND1 基因、ND4 基因、COX1 基因	线粒体呼吸链关键蛋白的异常突变使得细胞代谢过程发生改变, 调控细胞增殖及免疫抑制等功能而发病 ^[46]

5.1.1 PARP 抑制剂的临床转化 奥拉帕尼 (Olaparib) 作为首个获批的 PARP 抑制剂, 已在卵巢癌、乳腺癌等多种实体瘤中验证其疗效。在小细胞肺癌 (SCLC) 中, 其单药或联合 ATR 抑制剂 ceralasertib 的 II 期临床试验 (NCT03009682) 显示, 奥拉帕尼单药治疗组中, 客观缓解率为 6.7%, 疾病控制率为 33.3%, 中位无进展生存期 (PFS) 为 1.3 个月。联合用药组中, 客观缓解率和疾病控制率分别为 3.8% 和 42.3%。治疗总体耐受性良好, 除了联合组有 1 例致命的中性粒细胞减少性发热病例^[49]。近期一项 I 期临床试验 (NCT04826341) 创新性采用抗体药物偶联物 (ADC) 靶向递送策略, 将拓扑异构酶 I 抑制剂 SN-38 通过靶向 Trop-2 蛋白精准递送至肿瘤组织, 同时联用 ATR 抑制剂 berzosertib 治疗晚期实体瘤患者。研究结果显示, 在 12 例入组患者中 (3 个剂量组), 未观察到剂量限制性毒性, ≥ 3 级治疗相关不良事件发生率为 0, 显著优于传统化疗-DDR 抑制剂组合的不良反应发生率, 3 例患者 (包括 EGFR 突变 NSCLC 转化为 SCLC 的病例) 出现肿瘤消退, 其中 1 例神经内分泌前列腺癌患者实现持续部分缓解达 6 个月^[50]。该研究验证了 ADC 载体可通过降低 SN-38 的系统暴露量, 选择性增强肿瘤局部 DNA 损伤, 同时避免正常组织毒性累积。这种“精准损伤-修复抑制”策略为克服化疗与 DDR 抑制剂的协同毒性提供了新范式。

5.1.2 DDR 通路 with 免疫激活的协同机制 近期研究发现, DDR 缺陷可通过激活 cGAS-STING 通路促进肿瘤微环境内 I 型干扰素释放, 增强 ICI 的疗效。近期开展的 CAVE-Lung 研究 (西妥昔单抗联合阿维尤单抗治疗 NSCLC 的转化临床试验) 表明, 在既往接受 PD-1 抑制剂 (如纳武利尤单抗或帕博利珠单抗) 治疗后进展的 NSCLC 患者中, 西妥昔单抗 (抗 EGFR) 联合阿维尤单抗 (抗 PD-L1) 可诱导持续免疫激活。该研究纳入 3 例 PD-1 耐药患者, 结果显示: 2 例患者存活且 PFS 分别达 15、19 个月, 另 1 例患者治疗持续 34 个月^[51]。进一步基因组分析显示, 患者肿瘤中 DDR 基因存在体细胞突变及胚系罕见变异。转录组学研究表明, DDR 突变型 NSCLC 的 STING 通路基因表达显著上调, 联合治疗诱导了 STING 下游效应因子

[趋化因子配体 5 (CCL5)、 γ -干扰素诱导蛋白 10 (CXCL10)、干扰素- β (IFN- β)] 的基因表达, 较对照组分别增加 10 倍、20 倍和 20 倍^[51]。这一发现提示, DDR 通路缺陷可能通过激活 cGAS-STING 通路增强先天免疫应答, 从而克服 PD-1 抑制剂耐药。

5.2 DDR 抑制剂与免疫检查点抑制剂的联合治疗探索 目前多项 I/II 期试验 (如 NCT03308942、NCT05659914) 正评估 DDR 抑制剂与 ICI 联用的安全性及疗效, 验证 DDR 抑制剂与 ICI 之间的协同作用, 将联合疗法转化为对 DDR 缺陷肿瘤患者的临床获益。PARP 抑制剂与 ICI 联用的疗效显著依赖于肿瘤微环境特征。一项 II 期临床试验 (NCT04475939) 评估了尼拉帕尼 (PARP 抑制剂) 联合帕博利珠单抗 (抗 PD-1) 一线治疗转移性 NSCLC 的疗效。结果显示, PD-L1 高表达 (TPS $\geq 50\%$) 患者的客观缓解率 (ORR) 达 56.3% (9/16), 中位 PFS 为 8.4 个月, 显著优于 PD-L1 低表达组 (ORR 为 20.0%, 中位 PFS 4.2 个月)^[52]。这一数据提示, PD-L1 表达水平可作为 PARP-ICI 联合治疗的重要分层标志物。

针对传统化疗与 DDR 抑制剂联用的不良反应限制, 维利帕利布 (DDR 抑制剂) 联合纳武利尤单抗及铂类化疗的 I 期研究 (NCT02944396) 探索了 4 种药物联用方案的可行性。结果显示, 在晚期 NSCLC 患者中, 维拉帕尼 (120~240 mg) 与纳武利尤单抗 (360 mg)、卡铂及培美曲塞联用的推荐 II 期剂量 (RP2D) 耐受性良好, 未出现剂量限制性毒性, 且 ORR 达 40%, 最佳总体缓解率为 64%。该方案的主要 3/4 级不良事件为贫血 (32%) 和中性粒细胞减少 (24%), 显著低于传统化疗-DDR 抑制剂组合的骨髓抑制毒性^[53]。

尽管临床研究前景广阔, 但当前证据多源于小样本单臂研究, 需 III 期试验验证联合方案是否优于 ICI 单药。例如, KEYLYNK-006 研究 (NCT03976323) 正在对比帕博利珠单抗联合奥拉帕尼与单药化疗在 PD-L1 阳性 NSCLC 中的疗效, 主要终点为总生存期 (OS)^[54]。

5.3 BER 通路靶向治疗 BER 通路异常是肺癌化疗耐药的重要机制。TRC102 是一种 BER 抑制剂, 通过结合化疗 (如培美曲塞等) 诱导的脱碱基位点, 阻断

APE1 介导的修复过程,逆转耐药性。针对 BER 通路介导的化疗耐药机制,一项 I 期临床试验(NCT01851369)评估了 TRC102 联合培美曲塞/顺铂及同步放疗在Ⅲ期非鳞状 NSCLC 患者中的安全性及疗效^[55]。研究采用时序优化给药策略:培美曲塞(500 mg/m²)与 TRC102(剂量递增:80~200 mg)于第 1 天给药,顺铂(75 mg/m²)及放疗(60-66 Gy)自第 3 天启动,旨在最大化 DNA 损伤-修复抑制的协同效应。入组 15 例患者中,未观察到剂量限制性毒性或治疗相关死亡事件。3 级血液学毒性(中性粒细胞减少症)发生率为 26.7%(4/15),3 级食管炎发生率为 13.3%(2/15),显著低于传统含铂放化疗方案高达 30% 的黏膜炎发生率。ORR 达 100%(3 例完全缓解+12 例部分缓解),6 个月 PFS 为 80%,2 年总生存率为 83%,较历史对照(同步放化疗 24 个月 OS 约为 60%)提升显著,但未来仍需进一步探索 BER 抑制剂与放疗或其他 DDR 靶向药物的协同效应。

6 总结与展望

GI 是癌变过程的早期特征,并且肿瘤的发展也被认为是 GI 持续发展的结果。因此,探讨 GI 机制与肺癌的相互关系,可以为个体化治疗及化疗耐药研究提供新的线索。近年来,高通量测序、荧光原位杂交、单细胞基因组测序、CRISPR/Cas9 等新技术,已经能够检测与基因组稳定性相关的基因异常,为肺癌的诊断和治疗提供了新的生物标志物和靶点。尽管在这一领域取得了显著进展,能够作为 GI 靶点的基因仍然较为有限,未来随着研究的不断深入,预计会有更多相关基因与机制能够得到阐明,从而为肺癌的治疗提供新的策略和选择。

参考文献

- [1] CHEN M T, LINSTRA R, VAN VUGT M A T M. Genomic instability, inflammatory signaling and response to cancer immunotherapy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(1):188661.
- [2] AMODIO V, LAMBA S, CHILÀ R, et al. Genetic and pharmacological modulation of DNA mismatch repair heterogeneous tumors promotes immune surveillance[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(1):196-209.
- [3] HUANG R X, ZHOU P K. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):254.
- [4] DREWS R M, HERNANDO B, TARABICHI M, et al. A pan-cancer compendium of chromosomal instability[J]. *Nature*, 2022, 606(7916):976-983.
- [5] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor micro-environment: from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3):374-403.
- [6] DI BONA M, BAKHOUM S F. Micronuclei and cancer [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(2):214-226.
- [7] LINDER M, HAAK M, BOTES A, et al. Construction of an IS-free corynebacterium glutamicum ATCC13032 chassis strain and random mutagenesis using the endogenous ISCG1 Transposase [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9:751334.
- [8] DEWITT J T, RAGHUNATHAN M, HARICHARAN S. Nonrepair functions of DNA mismatch repair proteins: new avenues for precision oncology[J]. *Trends Cancer*, 2025, 11(1):49-61.
- [9] YANG S R, GEDVILAITE E, PTASHKIN R, et al. Microsatellite instability and mismatch repair deficiency define a distinct subset of lung cancers characterized by smoking exposure, high tumor mutational burden, and recurrent somatic MLH1 inactivation[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(3):409-424.
- [10] YIN H, WANG X, ZHANG S, et al. Nucleotide excision repair gene polymorphisms and hepatoblastoma susceptibility in Eastern Chinese children: a five-center case-control study[J]. *Chin J Cancer Res*, 2024, 36(3):298-305.
- [11] SUZUKI T, SIRIMANGKALAKITTI N, BABA A, et al. Characterization of the nucleotide excision repair pathway and evaluation of compounds for overcoming the cisplatin resistance of non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Oncol Rep*, 2022, 47(4):70.
- [12] LONG K L, GU L L, LI L L, et al. Small-molecule inhibition of APE1 induces apoptosis, pyroptosis, and necroptosis in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):503.
- [13] ZHANG J, SONG L, LI G, et al. Comprehensive assessment of base excision repair (BER)-related lncRNAs as prognostic and functional biomarkers in lung adenocarcinoma: implications for personalized therapeutics and immunomodulation[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(19):17199-17213.
- [14] ISOZAKI H, SAKHTEMANI R, ABBASI A, et al. Therapy-induced APOBEC3A drives evolution of persistent cancer cells[J]. *Nature*, 2023, 620(7973):393-401.
- [15] DOUKAS S G, VAGELI D P, LAZOPOULOS G, et al. The effect of NNK, A tobacco smoke carcinogen, on the miRNA and mismatch DNA repair expression profiles in lung and head and neck squamous cancer cells[J]. *Cells*, 2020, 9(4):1031.
- [16] QUEZADA-MALDONADO E M, CHIRINO Y I, GONSEBATT M E, et al. Nucleotide excision repair pathway activity is inhibited by airborne particulate matter (PM10) through XPA deregulation in lung epithelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4):2224.
- [17] ZUO Y, HE J Q, ZHOU Z, et al. Long non-coding RNA LIP interacts with PARP-1 influencing the efficiency of base excision repair [J]. *Noncoding RNA Res*, 2024, 9(3):649-658.
- [18] WATKINS T B K, LIM E L, PETKOVIC M, et al. Per-

- vasive chromosomal instability and karyotype order in tumour evolution[J]. *Nature*, 2020, 587(7832):126-132.
- [19] GIRISH V, LAKHANI A A, THOMPSON S L, et al. Oncogene-like addiction to aneuploidy in human cancers[J]. *Science*, 2023, 381(6660):eadg4521.
 - [20] PAYTON M, BELMONTES B, HANESTAD K, et al. Small-molecule inhibition of kinesin KIF18A reveals a mitotic vulnerability enriched in chromosomally unstable cancers[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(1):66-84.
 - [21] LEI H, WANG K, JIANG T Y, et al. KIAA0101 and UbcH10 interact to regulate non-small cell lung cancer cell proliferation by disrupting the function of the spindle assembly checkpoint[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):957.
 - [22] LU L, LV Y R, DONG J, et al. DRG1 is a potential oncogene in lung adenocarcinoma and promotes tumor progression via spindle checkpoint signaling regulation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45):72795-72806.
 - [23] SHINMURA K, KATO H, KAWANISHI Y, et al. POLQ overexpression is associated with an increased somatic mutation load and PLK4 overexpression in lung adenocarcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5):722.
 - [24] CHEN Z B, LIU X, KAWAKAMI M, et al. CDK2 inhibition disorders centrosome stoichiometry and alters cellular outcomes in aneuploid cancer cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2023, 24(1):2279241.
 - [25] ZHANG C, WU B Z, DI CIANO-OLIVEIRA C, et al. Identification of KIFC1 as a putative vulnerability in lung cancers with centrosome amplification[J]. *Cancer Gene Ther*, 2024, 31(10):1559-1570.
 - [26] MCAVERA R M, MORGAN J J, HERRERO A B, et al. TRIM33 loss in multiple myeloma is associated with genomic instability and sensitivity to PARP inhibitors[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):8797.
 - [27] CHEERAMBATHUR D K, PREVO B, HATTERSLEY N, et al. Dephosphorylation of the Ndc80 tail stabilizes kinetochore-microtubule attachments via the ska complex[J]. *Dev Cell*, 2017, 41(4):424-437.
 - [28] YARM F R. Plk phosphorylation regulates the microtubule-stabilizing protein TCTP[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(17):6209-6221.
 - [29] NOOR S, CHOUDHURY A, RAZA A, et al. Probing bacicalin as potential inhibitor of Aurora kinase B; a step towards lung cancer therapy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 258(Pt 1):128813.
 - [30] BHATIA S, KHANNA K K, DUIJF P H G. Targeting chromosomal instability and aneuploidy in cancer[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(3):210-224.
 - [31] HUANG M E, QIN Y N, SHANG Y F, et al. C-to-G editing generates double-strand breaks causing deletion, transversion and translocation[J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(2):294-304.
 - [32] HUANG Z, YAN H, ZENG L, et al. Efficacy of Immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy in patients with ROS1-rearranged advanced lung adenocarcinoma; a multicenter, retrospective cohort study [J]. *JCO Precis Oncol*, 2023, 7:e2200614.
 - [33] ELSHATLAWY M, SAMPSON J, CLARKE K, et al. EML4-ALK biology and drug resistance in non-small cell lung cancer; a new phase of discoveries[J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(6):950-963.
 - [34] GILLETTE M A, SATPATHY S, CAO S, et al. Proteogenomic characterization reveals therapeutic vulnerabilities in lung adenocarcinoma[J]. *Cell*, 2020, 182(1):200-225.
 - [35] LOEFFLER E, ANCEL J, DALSTEIN V, et al. HER2 alterations in non-small cell lung cancer: Biologico-Clinical Consequences and interest in therapeutic strategies [J]. *Life (Basel)*, 2023, 14(1):64.
 - [36] LIU C M, ZHENG S F, WANG Z Y, et al. KRAS-G12D mutation drives immune suppression and the primary resistance of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(9):828-847.
 - [37] RATHOD L S, SAKLE N S, MOKALE S N. KRAS inhibitors in drug resistance and potential for combination therapy[J]. *Tumori*, 2025, 111(1):20-40.
 - [38] VALENTI F, GANCI F, SACCONI A, et al. Polo-like kinase 2 targeting as novel strategy to sensitize mutant p53-expressing tumor cells to anticancer treatments[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2024, 102(12):1485-1501.
 - [39] PAN H, CALIFANO J, PONTE J F, et al. Loss of heterozygosity patterns provide fingerprints for genetic heterogeneity in multistep cancer progression of tobacco smoke-induced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(5):1664-1669.
 - [40] MCGRANAHAN N, ROSENTHAL R, HILEY C T, et al. Allele-specific HLA loss and immune escape in lung cancer evolution[J]. *Cell*, 2017, 171(6):1259-1271.
 - [41] LEE J Y, BHANDARE R R, BODDU S H S, et al. Molecular mechanisms underlying the regulation of tumour suppressor genes in lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173:116275.
 - [42] ZHAO J P, LU Y, REN X S, et al. Association of the SHOX2 and RASSF1A methylation levels with the pathological evolution of early-stage lung adenocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):687.
 - [43] XIE B, DONG W Y, HE F P, et al. The combination of SHOX2 and RASSF1A DNA methylation had a diagnostic value in pulmonary nodules and early lung cancer[J]. *Oncology*, 2024, 102(9):759-774.
 - [44] ZHOU Z Y, ZHANG B, DENG Y, et al. FBW7/GSK3 β mediated degradation of IGF2BP2 inhibits IGF2BP2-SLC7A5 positive feedback loop and radioresistance in lung cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1):34.
 - [45] MA W J, ZHOU S. Metabolic rewiring in the face of genomic assault; integrating DNA damage response and cellular metabolism[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(2):168.
 - [46] WANG W J, SUN H T, MA X, et al. (下转第 3452 页)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.24.024

视黄醇结合蛋白 4 在心血管疾病中的研究进展*

胡娜娜¹, 门冰欣¹, 张亚苹¹, 王一华¹, 蒋玉娇¹综述, 张 锦^{1,2△}审校

1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心内科, 甘肃兰州 730000

摘要:心血管疾病(CVD)以发病率高、进展迅速、预后较差和病死率高为特征,已成为全球公共卫生领域的重大挑战。然而,现有临床风险评估方法对 CVD 高危人群的早期识别仍存在显著局限。因此,探索新兴的生物标志物对于优化 CVD 的预防、早期诊断和临床管理至关重要。在众多潜在生物标志物中,视黄醇结合蛋白 4(RBP4)因其独特的生物学特性而备受关注。RBP4 通过调控能量平衡、免疫反应、血管稳态、胰岛素敏感性、脂质代谢等多种生理过程,在 CVD 的发生和发展中发挥重要作用,展现出作为早期预警标志物的重大潜力。基于此,该研究总结了 RBP4 在冠心病、心力衰竭、原发性高血压、转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变性及病毒性心肌炎等多种心血管疾病中的最新研究进展,探讨了其在 CVD 管理中的潜在应用价值,以期揭示 CVD 的发病机制提供新视角,并为未来制订 CVD 患者的个体化治疗策略开辟创新路径。

关键词:视黄醇结合蛋白 4; 心血管疾病; 脂肪因子; 冠心病; 心力衰竭

中图法分类号:R540.4; R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)24-3447-06

Research progress on retinol-binding protein 4 in cardiovascular diseases*

HU Na'na¹, MEN Bingxin¹, ZHANG Yaping¹, WANG Yihua¹, JIANG Yujiao¹, ZHANG Jin^{1,2△}

1. The First Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000,

China; 2. Department of Cardiology, the First Hospital of

Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: Cardiovascular disease (CVD) is characterized by high incidence, rapid progression, poor prognosis and high mortality, posing a major challenge to global public health. However, current clinical risk assessment methods remain significantly limited in the early identification of high-risk populations for CVD. Therefore, exploring novel biomarkers is essential for optimizing the prevention, early diagnosis and clinical management of CVD. Among various potential biomarkers, retinol-binding protein 4 (RBP4) has garnered significant attention due to its unique biological properties. RBP4 plays an important role in the pathogenesis and progression of CVD by regulating diverse physiological processes including energy balance, immune response, vascular homeostasis, insulin sensitivity and lipid metabolism, demonstrating considerable potential as an early warning indicator. Based on this, this review summarizes the latest research progress on RBP4 in various CVD, including coronary heart disease, heart failure, primary hypertension, transthyretin cardiac amyloidosis and viral myocarditis. It further discusses the potential clinical value of RBP4 in the management of CVD, aiming to provide a new perspective for elucidating the pathogenesis of these diseases and to open innovative avenues for developing individualized therapeutic strategies for CVD patients.

Key words: retinol-binding protein 4; cardiovascular disease; adipokine; coronary heart disease; heart failure

视黄醇结合蛋白 4(RBP4)是脂质载运蛋白家族成员,也是亲脂性维生素 A(视黄醇)在血液中的特异性转运蛋白^[1]。人体中的 RBP4 由 201 个氨基酸残基组成,含有 3 对二硫键(其三维结构已通过 X 射线晶

体衍射技术解析)^[2]。RBP4 的核心结构为典型的 β 桶状结构,该结构能够特异性地结合一个视黄醇分子,使这种疏水维生素在水环境中保持可溶性,从而通过血液运输^[3]。RBP4 循环是维生素 A 从肝脏向

* 基金项目:甘肃省科技计划自然科学基金(22JR11RA018)。

△ 通信作者, E-mail: chzhangjin@163.com。

引用格式: 胡娜娜, 门冰欣, 张亚苹, 等. 视黄醇结合蛋白 4 在心血管疾病中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(24): 3447-3452.