

乳腺癌耐药的多层级互作机制

梅佳欣^{通讯作者} 谭静怡 利杰桦

广东医科大学 第二临床医学院 广东 东莞 523808

摘要:乳腺癌是女性肿瘤中发病率最高的恶性肿瘤,纵使靶向、内分泌治疗等方法极大改善了患者的预后,但耐药问题仍是一大阻碍。乳腺癌耐药机制复杂,涉及信号通路重编程、细胞周期失调、DNA损伤修复增强及表观遗传重塑;肿瘤微环境 TME 及癌症干细胞 CSC 的干性维持也共同参与耐药网络,本文旨在探索乳腺癌耐药的核心机制。**关键词:**乳腺癌耐药;信号通路-细胞周期;DNA修复-表观遗传;TME-CSC

乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤。随着分子分型发展及分子靶向治疗、激素治疗和免疫治疗的应用,乳腺癌患者生存率显著提高,但原发性和获得性耐药仍是制约疗效的关键。获得性耐药指肿瘤细胞对抗肿瘤药物产生适应并出现克隆演变的现象,并可发生在疾病的任何阶段。多层次分子调节包括信号重编程、细胞周期失调、DNA损伤修复活化、表观基因组改变紊乱及肿瘤微环境和 CSC 维持等,联合调控肿瘤细胞治疗逃逸。研究其关键网络对于改善预后以及降低复发率非常重要。

1 乳腺癌的耐药机制

乳腺癌耐药是肿瘤细胞在长期治疗压力下形成的系统性适应过程,涉及细胞内信号重编程、基因组与表观遗传以及肿瘤微环境支持的多层级协同作用。多层次通路通过共享下游节点与反馈环路来维持肿瘤细胞的生存与增殖,并促进耐受表型的持续固化。因此,从信号、基因及肿瘤微环境的整合角度解析耐药机制,对于探讨联合治疗策略具有重要意义。

1.1 信号通路重编程与周期逃逸网络

PI3K/AKT、MAPK、Notch、Wnt 等通路在乳腺癌耐药中经常联合激活^[1],因此,尽管 CDK4/6 抑制剂目前已广泛用于一线治疗,但是耐药问题仍不可避免地导致肿瘤复发或转移。肿瘤细胞对“生存-周期-干性轴”的动态重编程既有利于其自身存活,又直接破坏了对细胞周期的正常调控作用。从信号通路的角度分析,PI3K/AKT 与 MAPK/ERK 通路通过下游相互作用及负反馈形成正向循环,从而驱动增殖及代谢重编程,其中 ERK 磷酸化增加直接介导对 PI3K α 抑制剂的继发性耐药,而 Notch 和 Wnt/ β -catenin 通路持续活化肿瘤干细胞,

上调 c-Myc、CyclinD1 等基因,加速 G1/S 进程,促使治疗逃逸,二者共同形成冗余信号环,因此单靶点干预效果大幅度下降^[2-3]。在细胞周期层面,CDK4/6 抑制剂固然能阻断 CyclinD-CDK4/6 复合物功能,但肿瘤细胞通过 RB1 突变或失活、CyclinE/CDK2 高表达、SKP2 介导的 p27 降解及 EZH2/HDACs 下调 p21/p27 等多种旁路机制来重建周期进程,其中 CDK2 活性升高与患者中位无进展生存期缩短有明确的统计学关联^[4-5]。乳腺癌耐药本质上是肿瘤系统对治疗压力作出的适应性反应:PI3K-AKT-mTOR 与 RAS-RAF-MEK-ERK 构成彼此冗余、互为补充的骨架,共同维持下游稳态并驱动周期重建,而 Notch 与 Wnt/ β -catenin 的再活化增强干细胞程序,抑制周期抑制因子,由此自然、巧妙地协同促进 CDK2 驱动的增殖、EMT 及各种逃逸机制,形成“信号重塑-周期重建-干性可塑性”的完美协同逃逸^[6]。

1.2 基因稳定性维持与耐药状态固定

乳腺癌细胞在治疗诱导的应激微环境下,通过对 DDR 的激活及表观基因组重编程实现“应激耐受-表型记忆-表观固化”,以此来抵抗化疗剂、靶向药物甚至放射治疗带来的杀伤作用,并且 HR 重组、DDR 通路、表观调控及 ncRNA 均可在此过程中发挥相应的作用。

具体而言,PARP 抑制剂通过 BRCA1/2 突变诱导成致死,而耐药细胞可通过 BRCA1/2 再突变或 RAD51 等 HR 因子上调重建 HR 功能,同时 ATR/CHK1/WEE1 通路激活可为 DNA 修复提供缓冲^[7]。表观调控在此过程中起着核心作用:HDACs 可通过去乙酰化沉默 BRCA1 等修复基因并上调抗凋亡蛋白,增强治疗耐受性^[8];EZH2/

BRD4 则构成“表观-代谢-修复”轴,提升HR活力和细胞干性。非编码RNA网络对整个过程的调控:miR-221/222抑制PTEN和ER α 从而持续激活PI3K/AKT通路,维持他莫昔芬耐药^[8],而lncRNA HOTAIR不仅作为miR-34a的分子海绵激活SOX2及干性程序,还能募集EZH2沉默BRCA1,同时促进EMT及多药耐药蛋白表达,从不同角度系统、协同地巩固耐药状态^[9]。同时,INC00115等ncRNA可通过表观修饰(招募SETDB1)稳定HIF-1 α 并重编程代谢,由此维持癌症干细胞在治疗压力下的稳态^[2]。这些机制彼此衔接、互为因果,构成一个整合信号、表观调控、细胞干性于一身的动态网络,驱动耐药表型的产生及固化。故而针对DDR与表观调控的联合干预策略可能是逆转耐药的有效途径。

1.3 肿瘤生态适应与癌干性维持网络

在乳腺癌治疗压力下,肿瘤细胞不仅可以通过细胞内信号通路的激活来适应治疗压力、细胞周期重编程来逃逸,还可通过调控TME中的信号分子、免疫细胞与CSC的状态,建立“免疫逃逸-代谢适应-表型重构”的多维度逃逸体系,从而形成全方位的耐药机制。

这一体系首先体现于肿瘤微环境(TME)驱动的免疫抑制:主导性的CAF通过分泌CXCL12、TGF- β 及重塑细胞外基质,阻碍CD8⁺T细胞浸润并上调肿瘤PD-L1;同时,M2型TAM则分泌IL-10、TGF- β 等抑制性因子,

并表达PD-L2直接诱导T细胞耗竭,二者协同构建“免疫封闭区”^[10-11]。在此免疫抑制背景下,肿瘤细胞自身通过激活TGF- β /SMAD、Wnt/ β -catenin及Notch等关键通路,联动驱动EMT与干细胞(CSC)程序,形成可逆的ALDH1⁺CD44⁺CD24⁻侵袭-干性表型,这不仅增强了迁移、转移能力,也显著提升了治疗耐受性^[2,9]。为了维持这种耐药状态,CSCs进一步进行了代谢重塑,即从糖酵解转向氧化磷酸化(OXPHOS)和脂肪酸氧化(FAO),通过上调CPT1A、PGC-1 α 等关键因子增强能量供应与抗氧化防御(如激活Nrf2通路),并经由代谢-表观偶联(如调节 α -KG水平影响组蛋白修饰)来固化干性与抗凋亡基因表达,从而在恶劣的TME中持久存活并驱动复发^[12-13]。

2 总结

乳腺癌耐药是乳腺癌复发转移的关键,是一个多层、多通路、复杂的互作系统,仅依靠单一的基因突变或信号通路异常无法解释耐药的发生。本文将耐药机制概括为信号-周期-干性,修复-表观锁定和微环境-干性塑形三类。面对着不断变化的肿瘤微环境和治疗选择压力,未来的研究需要构建耐药性的网络图谱、发展联合靶向干预策略,只有通过系统性和可塑性的角度将理论和临床相结合,才可以真正在乳腺癌耐药的难题中有所突破。

参考文献:

[1]LIN C C A, CHICA-PARRADO M R, UNNI N, 等. ESR1 Y537S和D538G突变驱动雌激素受体阳性乳腺癌对CDK4/6抑制剂的耐药性[J]. 临床癌症研究, 2025,31(9):1667-1675.

[2]LUO F,ZHANG M D, SUN B W, 等. LINC00115通过SETDB1/PLK3/HIF1 α 信号传导促进化疗耐药乳腺癌干细胞样细胞的干性和转移[J]. 分子癌症, 2024,23(1):60.

[3]CAI Y W,LIU C C,ZHANG Y W, 等. MAP3K1突变导致激素受体阳性HER2阴性乳腺癌的肿瘤免疫异质性[J]. 临床研究杂志, 2025,135(2):e183656.

[4]CHEN S,LENG P,GUO J, 等. 乳腺癌中的FBXW7:作用机制和治疗潜力[J]. 实验与临床癌症研究杂志, 2023,42(1):226.

[5]ARRIZABALAGA L,GARCÍA-TORRALBA E,GALLUZZI L, 等. 靶向CDK2以规避HR+乳腺癌的治疗耐药性[J]. 分子医学趋势, 2025,31(6):495-497.

[6]SINGH D,ASSARAF Y G,GACCHE R N. 长链非编码RNA介导的乳腺癌耐药性[J]. 药物耐药性更新, 2022,63(1):100851.

[7]DAS C,ADHIKARI S,BHATTACHARYA A, 等. 表观遗传学与代谢在乳腺癌DNA损伤应答及治疗耐药中的相互作用[J]. Cancer research,2023,83(5):657-666.

- [8]GARCIA-MARTINEZ L,ZHANG Y,NAKATA Y,等. 乳腺癌治疗与耐药中的表观遗传学机制 [J]. 自然通讯, 2021,12(1):1786.
- [9]RAJU G S R,PAVITRA E,BANDARU S S,等. HOTAIR 在乳腺癌中的作用: 其在转移、耐药与预后中的关键机制 [J]. 分子癌症, 2023,22(1):65.
- [10]KUNDU M,BUTTI R,PANDA V K,等. 乳腺癌肿瘤微环境的调节及免疫治疗耐药机制 [J]. 分子癌症, 2024,23(1):92.
- [11]ZHANG W,ZHANG Q,YANG N,等. IL-15R α 阳性肿瘤相关巨噬细胞与乳腺癌细胞间的串扰可减少 CD8⁺T 细胞募集 [J]. 癌症通讯, 2022,42(6):536-557.
- [12]KALRA R,CHEN C H,WANG J,等. 泊唑替尼抑制 HER2 突变驱动的乳腺癌治疗耐药及多器官转移 [J]. 癌症研究, 2022,82(16):2928-2939.
- [13]FAUBERT B,SOLMONSON A,DEBERARDI NIS R J. 代谢重编程与癌症进展 [J]. 科学, 2020,368(6487): eaaw5473.