

DOI: 10.13376/j.cblls/2023054

文章编号: 1004-0374(2023)04-0463-09

CRC中EMT的作用及靶向治疗研究进展

史莉^{1,2}, 计薇^{1,2*}

(1 哈尔滨医科大学医学遗传学教研室, 哈尔滨 150081; 2 中国遗传资源保护与疾病防控教育部重点实验室(哈尔滨医科大学), 哈尔滨 150081)

摘要: 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是世界第三大常见的癌症。上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在肿瘤迁移和侵袭中起着非常重要的作用。本文主要总结了 EMT 在 CRC 进展中的作用及针对 EMT 的靶向治疗, 对 EMT 的特点、EMT 在结直肠癌转移侵袭中的作用以及 EMT 的临床应用进行了探讨和分析, 同时对一些针对 EMT 的治疗靶点在 CRC 中的应用进行了评述, 以期深入理解 CRC 中 EMT 的作用和相关治疗研究提供新的视角。

关键词: 结直肠癌; 上皮间质转化; 上皮间质转化靶向治疗

中图分类号: R735.3 文献标志码: A

Research progress on the role of EMT and targeted therapy in CRC

SHI Li^{1,2}, JI Wei^{1,2*}

(1 Department of Medical Genetics, Harbin Medical University, Harbin 150081; 2 China Key Laboratory of Preservation of Human Genetic Resources and Disease Control in China (Harbin Medical University), Ministry of Education, Harbin 150081, China)

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) plays an important role in tumor migration and invasion. This review mainly summarized the role of EMT in the progression of CRC and the targeted therapy for EMT. In this review, the characteristics of EMT, the role of EMT in the metastasis and invasion of CRC, and the clinical application of EMT were discussed and analyzed. At the same time, some therapeutic targets of EMT in CRC were reviewed. This review will provide new insights into the understanding of EMT in CRC and the treatment of CRC.

Key words: colorectal cancer; epithelial-mesenchymal transition; targeted therapy of EMT

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是世界上第三大常见的癌症, 是美国癌症死亡的第二大常见原因^[1]。2000—2022年, 中国结直肠癌发病率和死亡率呈现上升趋势, 结直肠癌发病率跃居第二位^[2]。CRC 包括两种类型的高度侵袭性癌症, 即结肠癌和直肠癌。目前 CRC 的治疗方法包括手术切除、化学疗法、放射疗法和免疫调节疗法。尽管治疗取得了越来越多的进展, 但 CRC 的死亡率, 尤其是转移性 CRC 的死亡率仍然很高。转移和复发是导致 CRC 治疗失败的主要原因。因此, 必须更加深入地阐明局部侵袭和远处转移的分子机制, 以预防辅助治疗中的早期转移^[3]。

转移形成是一个极其复杂的多步骤过程, 首先需从原位脱离, 迁移与侵袭周围组织, 继而进入循环系统, 随淋巴液或血液播散至淋巴结或远处器官, 再穿出脉管, 在新的微环境中生存、繁殖, 继而产生微血管, 形成继发瘤^[4]。上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在促进癌症

收稿日期: 2022-09-23; 修回日期: 2022-11-18

基金项目: 黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才培养计划(UNPYSCT-2016196); 哈尔滨医科大学少师揭榜项目(HMUMIF-21007)

*通信作者: E-mail: jiwei@ems.hrbmu.edu.cn

侵袭和转移方面发挥着关键而复杂的作用。EMT使肿瘤细胞获得间充质表型以及侵袭和转移的能力,从而逃脱原发部位并在全身传播,而间质上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)这一逆向过程可以使癌细胞在新环境中定植^[5-6]。

1 EMT的特点

1.1 EMT的生理变化

EMT是一种可逆的细胞程序^[7]。EMT的激活会引起细胞多方面的生理变化,包括:细胞骨架的改变和细胞形态的相关变化,从鳞状、立方或柱状到纺锤状、细长样式;上皮细胞-细胞连接(紧密连接、黏附连接和间隙连接)溶解;顶端-基底极性丧失和前后极性增加;细胞获得运动能力,以及降解和重组细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的能力。这些经典的EMT事件会导致上皮细胞形成具有转移和侵袭能力的间充质细胞,最终实现癌细胞的侵入和传播^[8-9]。

1.2 上皮-间质可塑性

2019年,首次提出EMT是一个混合上皮和间充质(E/M)表型的过程转换^[10]。EMT国际协会(TEMTIA)在2020年提出使用术语上皮-间质可塑性(epithelial-mesenchymal plasticity, EMP)描述处于上皮-间充质中间状态的稳定或动态的细胞。这种混合E/M特征的中间表型细胞具有沿上皮-间充质谱不同表型状态之间相互转换的能力^[11]。这个中间表型状态的特点是不同程度的分子标志物的改变,即上皮标志物的不完全丧失和间充质标志物的不完全获得^[12]。EMP使癌细胞具有更强的转移侵袭能力并能够适应不断变化的肿瘤微环境^[8,13]。

1.3 EMT的诱导因素

EMT过程非常复杂,主要由一组核心EMT激活转录因子(EMT-transcription factors, EMT-TFs)执行,包括SNAIL家族(SNAIL1、SNAIL2(也称为SLUG))、TWIST家族(TWIST1和TWIST2)以及ZEB家族(ZEB1和ZEB2)。这些EMT-TFs都具有抑制上皮标志物基因表达的能力,如抑制E-钙黏蛋白(E-cadherin)的编码基因*CDH1*。同时,EMT-TFs还可以直接或间接激活与间充质表型相关的基因表达,包括波形蛋白(Vimentin)、纤维连接蛋白(Fibronectin)和N-钙黏蛋白(N-cadherin)^[14-15]。

EMT过程由多种因素进行调控,包括EMT诱导剂、信号通路、非编码RNA、肿瘤微环境和表观遗传调控等^[3]。目前研究已发现多个信号通路能

够激活EMT,如TGF- β ^[16]、Wnt/ β -catenin^[17]、PI3K/AKT^[18]、Notch^[19]、Hippo^[20]和Shh(Sonic hedgehog pathway)^[21]。许多非编码RNA也可调控EMT进程。在这些非编码RNA中,研究最多的是miR-200家族和miR-34家族^[22]。肿瘤细胞周围的肿瘤微环境也有助于EMT表型的出现,并起到稳定和调节的作用,从而促进肿瘤发展^[23]。近年来多项研究发现,表观遗传学(包括甲基化和组蛋白修饰)在调控EMT进程中也发挥重要作用^[24-25]。EMT特点总结见图1。

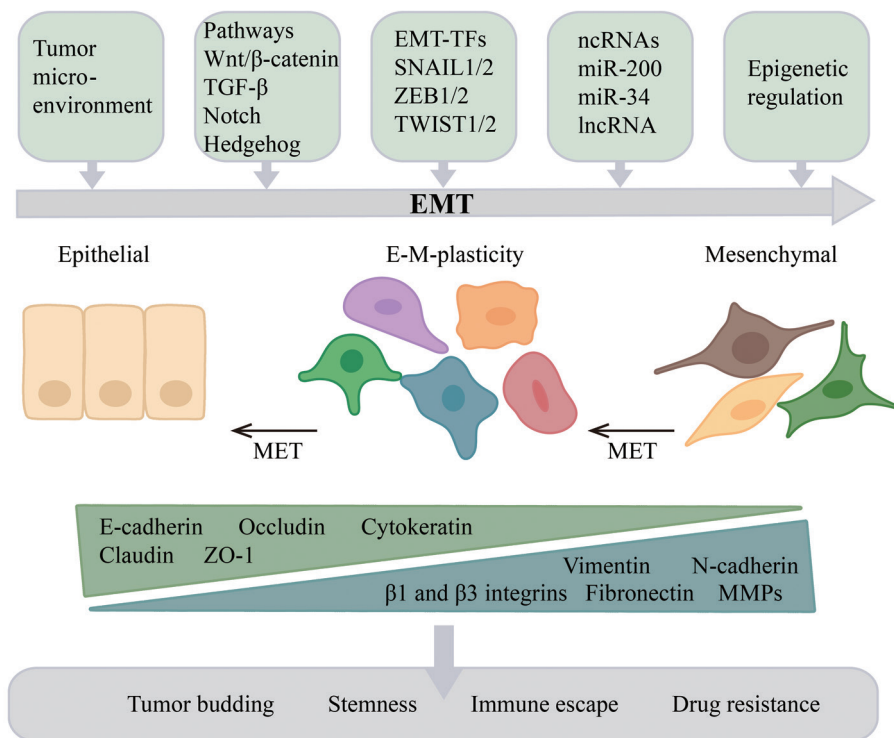
2 EMT导致CRC的恶性表型

2.1 肿瘤出芽

肿瘤出芽是指肿瘤向邻近的基质发送许多指状突起,从而在侵入性边缘观察到来自肿瘤块的几个肿瘤细胞簇脱离的现象^[26]。研究发现,肿瘤芽存在上皮标志物的下调和间充质标志物的上调,因此研究人员提出了“肿瘤出芽是EMT的形态学表达”的观点。肿瘤芽中的大多数EMT过程并不完整,至少有一部分肿瘤在其芽中显示混合E/M表型^[27-28]。参与肿瘤萌芽的关键过程如TGF- β 和Wnt信号通路以及miR-200家族都与EMT相关,从而协调肿瘤萌芽。因此,在出芽的肿瘤细胞中经常观察到E-cadherin和 β -catenin表达下调以及后者在细胞膜上的积累增加。肿瘤芽通常也具有降解细胞外基质的能力,在EMT过程中表达升高的基质金属蛋白酶7(matrix metalloproteinases 7, MMP7)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinases 9, MMP9)以及尿激酶纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)在肿瘤芽中的表达也升高^[29]。

2.2 肿瘤耐药

近年来研究发现,EMT在某些人类恶性肿瘤的药物敏感性调节中发挥重要作用。EMT进展可以与其他机制相互作用以诱导药物化学抗性。已知促进EMT表型的许多信号通路都有助于肿瘤产生耐药性。例如,TGF- β 是一种经过充分研究的EMT相关细胞因子,在20世纪90年代就被报道与耐药性有关。沉默Smad4通过促进EMT进展进而减弱CRC细胞对西妥昔单抗的敏感性^[30]。EMT-TFs也可促进肿瘤耐药性。FOXC2在CRC中通过MAPK/ERK信号通路诱导EMT从而促进奥沙利铂耐药^[31]。过表达EMT相关转录因子SNAIL的CRC细胞对5-氟尿嘧啶具有更高的抗性^[32]。此外,AKT/GSK3介导的SLUG表达通过上调ERCC1导致CRC中的奥



肿瘤细胞在经历EMT的过程中, 上皮标志物表达下降, 间充质标志物表达上调。EMT可被肿瘤微环境、某些信号通路、EMT转录因子、非编码RNA以及表观遗传调控。经历EMT的肿瘤细胞会增强肿瘤出芽能力、肿瘤干性、免疫逃逸能力并获得药物耐药性。改编自BioRender.com (CurrentYear)的“FullTemplate” (<https://app.biorender.com/biorender-templates>)。

图1 EMT的特点

沙利铂耐药^[33]。鉴于EMT在肿瘤耐药中的重要作用, 建议未来在CRC治疗药物的研究中考虑与抑制EMT联合治疗, 以减少药物耐药性。

2.3 增强肿瘤干细胞特性

肿瘤干细胞 (cancer stem cell, CSC) 具有自我更新、分化和抵抗化疗的能力, 而经历过EMT的细胞在许多方面的行为和肿瘤干细胞相似。在肿瘤浸润边缘的细胞 (最终进入循环并转移) 中可观察到EMT标志物变化和干性特征。越来越多的证据表明, EMT可诱导侵袭性癌细胞的干性。EMT是一个逐渐调整的过程, 经历部分EMT (混合上皮/间充质表型) 的癌细胞可获得更多干细胞样特征, 这为癌细胞在宿主体内的生存和维持提供了巨大的优势^[34]。

在激活EMT的信号通路中, TGF- β 和Wnt通路有助于增强EMT活跃的细胞的CSC特性。除Wnt信号外, EMT和CSC之间还有其他信号通路串扰, 例如Notch/Jagged和Hedgehog信号通路^[35]。EMT转录因子SNAIL^[36]、ZEB1^[37]、ZEB2^[38]可调节肿瘤干细胞特性以促进肿瘤进展。Bmi1, 一种可促进某些干细胞群体自我更新的多梳蛋白, 是EMT诱导物TWIST的转录调控靶点, 为EMT和癌细胞

干性之间的联系提供了解释^[39]。在CRC中, CD44和EMT密切相关, EMT可导致CD44阳性肿瘤干细胞的富集。SNAIL是一种已知的EMT激活剂, 可诱导表达CD44的细胞分化, 而CD44是Wnt级联的典型靶标, 可通过正反馈回路调节Wnt信号通路^[40]。结肠癌临床样本的肿瘤干细胞亚群 (CD133高/CD26高) 表现出EMT程序被激活的迹象, 包括N-cadherin和Vimentin表达增加, 以及E-cadherin表达减少^[41]。目前, 理论上可以将EMT和CRC中的干细胞分化联系起来, 但实际上却缺乏直接的形态学证据。EMT与癌细胞干性之间的这种相关性比预期的更复杂, 有待更深入的研究。

2.4 免疫逃逸

从癌症发生到远处转移, 免疫系统在这些动态过程中发挥着重要的调节作用。EMT在肿瘤免疫抑制和免疫逃避中也发挥着关键作用。在分子水平上, 包括SNAIL、ZEB1和TWIST在内的EMT转录因子吸引免疫抑制细胞或通过产生趋化因子促进免疫抑制检查点分子的表达, 从而形成肿瘤免疫抑制微环境。反过来, 免疫抑制因子也可在肿瘤细胞中诱导EMT。EMT和免疫抑制之间的这种反馈回

路进一步促进了肿瘤发展^[42-43]。例如, SNAIL 通过诱导趋化因子和免疫抑制细胞进入肿瘤微环境参与肿瘤免疫抑制; 而一些免疫检查点, 例如程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 和 T 细胞免疫球蛋白 3 (T cell immunoglobulin 3, TIM-3), 又会增强 SNAIL 的表达^[44]。

EMT 程序还激活了几个过程, 使癌细胞能够逃避细胞毒性 T 细胞的致死作用。这些变化包括: PD-L1 表达升高, 与由细胞毒性 T 细胞表达的程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制性免疫检查点受体结合, 从而削弱其功能; 增加血小板反应蛋白 -1 (thrombospondin-1, TSP-1) 的分泌, 促进肿瘤微环境中调节性 T 细胞的发育, 最终抑制细胞毒性 T 细胞的活性^[45]。EMT 诱导的免疫逃逸促进癌症进展。在缺氧的 TME 中, 间充质表型的癌细胞不易受到 CD8⁺ T 细胞或自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 的攻击, 而且此类细胞还可通过与基质免疫细胞的相互作用诱导免疫抑制^[43]。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 通过调节 JAK2/STAT3/miR-506-3p/FoxQ1 轴来增强 EMT 程序, 从而介导结直肠癌的转移, 进而导致趋化因子 2 (chemokine 2, CCL2) 的产生, 促进巨噬细胞募集^[46]。癌细胞通过 EMT 和免疫逃逸的协同作用, 获得更强的转移能力, 从而导致肿瘤的转移和预后不良。在研究肿瘤治疗策略时, 应该同时考虑抑制 EMT 和免疫逃逸。

3 EMT 靶向治疗

3.1 EMT 的靶向治疗

EMT 不仅影响癌细胞转移扩散, 还影响治疗的耐药性和 CSC 特性, 因此可以制定靶向 EMT 的治疗策略。迄今为止有 4 种不同的方法用于靶向 EMT: (1) 通过阻断上游细胞外信号及其信号转导途径来预防 EMT; (2) 抑制关键驱动因子 EMT-TFs 的表达或功能; (3) 选择性地靶向激活 EMT 程序的细胞, 通过抑制间充质特异性蛋白质的功能来抑制 EMT, 如使用抗 Vimentin、Fibronectin 和 N-cadherin 的生物活性化合物或单克隆抗体可以抑制癌细胞的侵袭和扩散; (4) 直接抑制 EMT^[45, 47]。在癌症治疗中, 靶向 EMT 有可能抑制恶性程度较低的上皮肿瘤细胞转变为间充质细胞, 将间充质肿瘤细胞逆转为更良性的上皮状态, 以及使间充质细胞对常规疗法敏感, 从而达到控制肿瘤转移的目的。

3.2 EMT 靶向治疗新策略

尽管肿瘤治疗方法不断取得新突破, 如靶向药物、免疫治疗, 但是肿瘤耐药问题依然突出。有证据表明, 与单一治疗相比, 联合治疗在抑制肿瘤进展和增加患者生存期方面获得了相对满意的临床结果。

3.2.1 联合用药抵抗耐药

由于耐药的多因素性质, 针对一种机制不足以克服耐药性, 因此需要针对多种信号通路进行联合治疗, 利用多种机制来减少抗肿瘤药物耐药的发生。寻找与传统化疗药物联合用药的新策略将为癌症研究和治疗开辟新的领域。

姜黄素 (curcumin, Cur) 因参与多个信号通路显示出多种抗癌活性, 其可在体内外抑制 c-Met/PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导凋亡, 抑制 EMT 和血管生成^[48]。姜黄素还可增加药物敏感性, 可作为化疗耐药晚期 CRC 患者辅助治疗的潜在药物。姜黄素和 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 联合作用能增强 5-FU 耐药和非耐药细胞的凋亡, 抑制 EMT 和增殖^[49-50]。在 CRC 的治疗方案中, “FOLFOX” 是指应用叶酸 (folinic acid, FOL)、5 氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 和奥沙利铂 (oxaliplatin, OX) 三种药物联合治疗, 长期以来被认为是 CRC 的标准治疗方案。在一项处于 II 期的临床试验 (NCT01490996) 中, 姜黄素联合 FOLFOX 治疗不能手术的大肠癌。一项 I 期临床试验 (NCT01859858) 探讨了姜黄素与伊立替康联合用药对 CRC 患者的剂量毒性和药代动力学的影响。总之, 姜黄素副作用小, 是一种安全可耐受的很有前途的抗癌候选辅助药物, 可用于人类 CRC 治疗, 并可减弱化疗药物的耐药性。

二甲双胍 (Metformin) 可抑制 TGF- β 1 和 NF- κ B 诱导的 EMT。在 CRC 的 EMT 过程中, 二甲双胍对 SNAIL/miR-34、ZEB/miR-200 系统起双向调控作用^[51]。二甲双胍和苯双胍 (Phenformin) 通过磷酸化 STAT3 和 TGFBR2 调控细胞生长和 EMT, 从而调节 CRC 细胞的化疗耐药, 提示二甲双胍和苯双胍可能在 CRC 治疗中发挥作用^[52]。二甲双胍和 ICG-001 (一种 Wnt 信号抑制剂) 协同作用, 可以作为一种治疗策略克服 CRC 中 5-FU 的治疗耐药^[53]。一项 II 期临床试验证明, 二甲双胍联合伊立替康治疗对难治性 CRC 有较好的控制效果^[54]。

赛来昔布 (Celecoxib) 是一种选择性环氧合酶 -2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂, 已被报道对结肠癌 EMT 具有化学预防和抑制作用, 能够引起 β -catenin 细胞内定位以及 Vimentin 和 E-cadherin 表

达水平的改变^[55]。乌苯美司 (Ubenimex) 和塞来昔布在体内外均具有抗结肠癌作用。两种药物联合使用明显比单一药物诱导更强的细胞周期阻滞, 也增强了 5-FU 及其衍生物的抗肿瘤疗效。塞来昔布联合乌苯美司治疗 CRC 具有巨大的潜力^[56]。一项 II 期临床试验 (NCT00230399) 利用塞来昔布 / 卡培他滨 / 伊立替康联合用药治疗转移性 CRC, 初步研究表明具有积极作用。

3.2.2 有潜力的辅助治疗药

ADH-1 (Exherin) 是一个五肽小分子药物, 是 N-cadherin 的抑制剂, 具有直接的抗肿瘤作用。ADH-1 是第一个在人体中测试的抗 N-cadherin 化合物^[57]。N-cadherin 的缺失可以通过减少 PD-L1、吡咯胺 2,3- 双加氧酶 (indole amine 2,3-dioxygenase, IDO-1) 来改善免疫相关的治疗。当使用 ADH-1 与免疫治疗联合治疗时, 小鼠肿瘤体积缩小, 生存期延长。体内外研究表明, ADH-1 可提高治疗效率, 为未来的临床联合用药提供了理论基础^[58]。

4DPG, 一种天然的鬼臼毒素类似物, 可以减弱 HCT-116/5-FU-R 和 SW-620/5-FU-R 细胞的 EMT。4DPG 可抑制 5-FU-R 细胞中 Vimentin 的磷酸化, 下调间充质标记物 TWIST 和 MMP-2, 同时上调上皮标记物 E-cadherin 和基质金属蛋白酶抑制剂 -1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)。此外, 4DPG 在 5-FU-R 细胞中通过 Thr68 位点的磷酸化以剂量依赖性的方式增强肿瘤抑制蛋白检查点激酶 2 (checkpoint kinase 2, CHK2)。4DPG 还具有良好的药代动力学特性, 能有效抑制原位大鼠结直肠癌模型中的肿瘤生长、息肉形成和肺转移。总之 4DPG 是一种靶向抗肿瘤 / 抗转移化合物, 可以降低 EMT 耐药性^[59]。

白藜芦醇 (Resveratrol), 一种植物抗毒素, 在 CRC 中具有抗炎和抗肿瘤活性。研究证明, 其具有化学致敏作用。白藜芦醇可显著降低 TNF- β 诱导的 Vimentin 表达, 同时增加 E-cadherin 表达, 阻断 EMT, 抑制炎症途径并促进凋亡, 从而影响 5-FU 耐药结直肠癌细胞 HCT116 细胞敏感性^[60]。

新型黄瓜类似物 PAC 通过下调间充质标志物 (N-cadherin、Vimentin 和 TWIST1), 抑制促迁移 / 侵袭蛋白激酶 AKT 和 ERK1/2, 抑制 CRC 的侵袭迁移能力, 从而抑制 EMT。此外, PAC 还可抑制肿瘤生长, 并抑制 JAK2/STAT3、AKT/mTOR 和 MEK/ERK 通路及其常见下游效应因子细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 和生存素 (survivin)。综上所述, PAC 具

有较强的抗 CRC 作用, 可作为一种有效的替代化疗药物, 加强结肠癌的辅助治疗^[61]。

Blu9931 是成纤维细胞生长因子受体 4 (fibroblast growth factor 4, FGFR4) 的第一个选择性小分子抑制剂, 5-FU 和 Blu9931 的单药及联合处理均可阻滞细胞周期, 上调 p27kip1 蛋白的表达, 下调 cyclin D1 的表达并抑制 EMT。Blu9931 可能是一种新的靶向药物^[62]。

3.2.3 开发逆转EMT的药物

研究发现, 使用糖尿病药物罗格列酮 (Rosiglitazone) 联合 MEK 抑制剂曲米替尼 (Trametinib), 可使 EMT 来源的乳腺癌细胞分化成脂肪细胞, 降低肿瘤侵袭性, 抑制肿瘤转移^[63]。这是一种逆转 EMT 治疗癌症转移的新策略, 但仅在细胞与小鼠中进行了实验, 还需要在更多模型中评估这种转分化疗法的效果, 也需要更多研究评估是否适用于其他癌症。

尽管上面提到的化合物和药物在体内外模型中被证明具有显著的抗增殖活性, 并且其作用模式与对 EMT 的抑制有关, 但在进行临床前和临床试验时仍有许多障碍需要克服。更重要的是, 需要更多的临床研究来观察 EMT 靶向治疗是否可能导致严重的副作用, 并确定精确的治疗周期。

4 展望

EMT 促进 CRC 的转移和发展, 因此研究 EMT 在 CRC 中的作用和靶向治疗有助于部分控制癌症转移。本文综述了 EMT 的研究进展, 讨论了 EMT 在 CRC 中的作用, 并总结了目前针对 EMT 的治疗 CRC 的药物 (表 1)。寻找更高效的联合用药方案, 推进新的辅助治疗药物的临床试验, 或许可以进一步提高抑制 EMT 并控制 CRC 转移的效率, 减少 CRC 患者的转移和复发, 提高总体生存率和生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70: 145-64
- [2] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135: 584-90
- [3] Malki A, ElRuz RA, Gupta I, et al. Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: recent insights and advancements. *Int J Mol Sci*, 2020, 22: 130
- [4] Massague J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature*, 2016, 529: 298-306
- [5] Singh M, Yelle N, Venugopal C, et al. EMT: mechanisms

表1 EMT靶向治疗药物

药物名称	FDA认证	作用	靶点	抑制EMT机制	临床	NCT识别号	研究内容
帕尼单抗(Panitumumab)	YES	表皮生长因子受体抗体	EGFR	MAPK信号通路抑制剂 ^[64]	I / II	NCT02613221	帕尼单抗+TAS-102联合治疗CRC
西妥昔单抗(Cetuximab)	YES	表皮生长因子受体抗体	EGFR	MAPK信号通路抑制剂 ^[64]	II	NCT00251485	西妥昔单抗+FOLFFOX6治疗mCRC
阿柏西普(Afibicercept)	YES	血管内皮生长因子抗体	VEGFA/VEGFB/PLGF	VEGF信号通路抑制剂 ^[65]	II	NCT01669720	阿柏西普辅助治疗mCRC
贝伐单抗(Bevacizumab)	YES	血管内皮生长因子抗体	VEGFA	TGF-β信号通路抑制剂 ^[66]	II	NCT00862342	贝伐单抗治疗mCRC
Galunisertib (LY2157299)	YES	TGF-β受体1激酶小分子抑制剂	TGFBRI/TGFB1	TGF-β信号通路抑制剂 ^[67]	I / II	NCT03470350	Galunisertib+卡培他滨治疗耐药CRC
瑞戈非尼(Stivarga)	YES	多激酶抑制剂	VEGFR/RET/KIT/KDR/FGFR/PDGFR	TGF-β信号通路抑制剂 ^[68]	IV	NCT03564938	瑞戈非尼治疗mCRC
白藜芦醇(Resveratrol)	NO	多酚类化合物	COX-1	TGF-β1/Smads信号通路抑制剂 ^[69]	I	NCT00433576	白藜芦醇治疗手术切除的CRC
姜黄素(Curcumin)	NO	二酮类化合物	DYRK2 ^[65]	TET1-NKD2-WNT信号通路抑制剂 ^[70]	I	NCT00027495	姜黄素预防CRC
二甲双胍(Metformin)	YES	双胍类衍生物	TWIST ^[52] /SNAIL ^[52] /INHBA ^[71]	TGF-β/Smad 信号通路抑制剂 ^[52]	II	NCT01926769	二甲双胍+FOLFOX/FOFIRI联合治疗
奥沙利铂(Oxaliplatin)	YES	铂类化合物	hdNA	TGF-β/PI3K/AKT信号通路抑制剂 ^[71]	IV	NCT02284529	奥沙利铂治疗高危期CRC
伊立替康(Irinotecan)	YES	喜树碱衍生物	TOP1	影响EMT侵袭性标志物的表达 ^[72]	II	NCT02118064	G17DT+伊立替康联合治疗CRC
甲氨蝶呤(Methotrexate)	YES	二氢叶酸还原酶抑制剂	DHFR	影响EMT侵袭性标志物的表达 ^[72]	II	NCT00952016	甲氨蝶呤治疗MSH2缺乏的mCRC
ADH-1 (Exherin)	NO	五肽, 小分子药物	CDH2	恢复E-cadherin表达 ^[73]	I / II	NCT00265057	ADH-1治疗实体瘤
塞来昔布(Celecoxib)	YES	环氧化酶-2抑制剂	COX-2 ^[55]	N-cadherin拮抗剂 ^[73]	II	NCT00043043	塞来昔布预防结肠息肉和CRC
大蒜素(Ajoene)	NO	有机硫化物	Vimentin ^[74]	改变β-catenin定位, 增加E-cadherin ^[55]	IV	NCT00275405	大蒜对炎症介质的影响

注: 表格内药物靶点以及抑制EMT机制数据来源于数据库<https://db.idrblab.net>以及文献, 药物临床试验数据来源于<https://clinicaltrials.gov>。EGFR (epidermal growth factor receptor, 表皮生长因子受体); VEGF (vascular endothelial growth factor, 血管内皮生长因子); PLGF (placenta growth factor, 胎盘生长因子); TGFB1 (transforming growth factor beta 1, 转化生长因子β1); TGFBRI (transforming growth factor beta receptor 1, TGFB1受体1); VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor, 血管内皮生长因子受体); RET、KIT(原癌基因*c-Ret*和*c-Kit*编码的受体酪氨酸激酶); KDR (vascular endothelial growth factor receptor 2, 血管内皮生长因子受体2); FGFR (fibroblast growth factor receptor, 成纤维细胞生长因子受体); PDGFR (platelet-derived growth factor receptor, 血小板衍生生长因子受体); COX-1 (cyclooxygenase-1, 环氧化酶-1); DYRK2 (dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2, 双特异性酪氨酸调节激酶2); INHBA (inhibin βA, 抑制素βA); hDNA (human DNA, 人脱氧核糖核酸); TOP1 (DNA topoisomerase I, DNA拓扑异构酶1); DHFR (dihydrofolate reductase, 二氢叶酸还原酶); CDH2 (N-cadherin, N-钙黏蛋白); COX-2 (cyclooxygenase-2, 环氧化酶-2); mCRC (metastatic colorectal cancer, 转移性结肠癌); TAS-102 (trifluridine and tipiracil hydrochloride tablets, 曲氟尿苷替匹嘧啶片); G17DT (gastrimmune, 抗胃泌素-17免疫原); FOLFOX [叶酸(folinic acid, FOL) 、5 氟尿嘧啶(flourouracil, 5-FU) 、奥沙利铂(oxaliplatin, OX) 联合化疗方案]; FOFIRI [叶酸、5氟尿嘧啶、伊立替康(Irinotecan, IRI) 联合化疗方案]; MSH2 (mutS homolog 2, 错配修复蛋白)。

- and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*, 2018, 182: 80-94
- [6] Majidpoor J, Mortezaee K. Steps in metastasis: an updated review. *Med Oncol*, 2021, 38: 3
- [7] Cao H, Xu E, Liu H, et al. Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer metastasis: a system review. *Pathol Res Pract*, 2015, 211: 557-69
- [8] Brabletz S, Schuhwerk H, Brabletz T, et al. Dynamic EMT: a multi-tool for tumor progression. *EMBO J*, 2021, 40: e108647
- [9] Nieszporek A, Skrzypek K, Adamek G, et al. Molecular mechanisms of epithelial to mesenchymal transition in tumor metastasis. *Acta Biochim Pol*, 2019, 66: 509-20
- [10] Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis. *Trends Cell Biol*, 2019, 29: 212-26
- [11] Yang J, Antin P, Berc G, et al. Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 341-52
- [12] Bhatia S, Wang P, Toh A, et al. New insights into the role of phenotypic plasticity and EMT in driving cancer progression. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 71
- [13] Bakir B, Chiarella AM, Pitarresi JR, et al. EMT, MET, plasticity, and tumor metastasis. *Trends Cell Biol*, 2020, 30: 764-76
- [14] Stemmler MP, Eccles RL, Brabletz S, et al. Non-redundant functions of EMT transcription factors. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 102-12
- [15] Debnath P, Huirem RS, Dutta P, et al. Epithelial-mesenchymal transition and its transcription factors. *Biosci Rep*, 2022, 42: BSR20211754
- [16] Yuki R. Aberrant activation mechanism of TGF- β signaling in epithelial-mesenchymal transition. *Yakugaku Zasshi*, 2021, 141: 1229-34
- [17] Koveitypour Z, Panahi F, Vakilian M, et al. Signaling pathways involved in colorectal cancer progression. *Cell Biosci*, 2019, 9: 97
- [18] Xu W, Yang Z, Lu N. A new role for the PI3K/Akt signaling pathway in the epithelial-mesenchymal transition. *Cell Adh Migr*, 2015, 9: 317-24
- [19] Wang Z, Li Y, Kong D, et al. The role of Notch signaling pathway in epithelial-mesenchymal transition (EMT) during development and tumor aggressiveness. *Curr Drug Targets*, 2010, 11: 745-51
- [20] Li HL, Li QY, Jin MJ, et al. A review: hippo signaling pathway promotes tumor invasion and metastasis by regulating target gene expression. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147: 1569-85
- [21] Guo K, Wang P, Zhang L, et al. Transcription factor POU4F2 promotes colorectal cancer cell migration and invasion through hedgehog-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Sci*, 2021, 112: 4176-86
- [22] Shi X, Kaller M, Rokavec M, et al. Characterization of a p53/miR-34a/CSF1R/STAT3 feedback loop in colorectal cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 10: 391-418
- [23] Aggarwal V, Montoya CA, Donnenberg VS, et al. Interplay between tumor microenvironment and partial EMT as the driver of tumor progression. *iScience*, 2021, 24: 102-13
- [24] Lin YT, Wu KJ. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition: focusing on hypoxia and TGF- β signaling. *J Biomed Sci*, 2020, 27: 39
- [25] Georgakopoulos-Soares I, Chartoumpakis DV, Kyriazopoulou V, et al. EMT factors and metabolic pathways in cancer. *Front Oncol*, 2020, 10: 499
- [26] Kim JK, Rhee YY, Bae JM, et al. Composite scoring system and optimal tumor budding cut-off number for estimating lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer. *BMC Cancer*, 2022, 22: 861
- [27] Grigore AD, Jolly MK, Jia D, et al. Tumor budding: the name is EMT. *Partial EMT*. *J Clin Med*, 2016, 5: 51
- [28] Pavlič A, Boštjančič E, Kavalari R, et al. Tumour budding and poorly differentiated clusters in colon cancer – different manifestations of partial epithelial-mesenchymal transition. *J Pathol*, 2022, 258: 278-88
- [29] Lugli A, Zlobec I, Berger MD, et al. Tumour budding in solid cancers. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18: 101-15
- [30] Lin Z, Zhang L, Zhou J, et al. Silencing Smad4 attenuates sensitivity of colorectal cancer cells to cetuximab by promoting epithelial mesenchymal transition. *Mol Med Rep*, 2019, 20: 3735-45
- [31] Chen Y, Deng G, Fu Y, et al. FOXC2 promotes Oxaliplatin resistance by inducing epithelial-mesenchymal transition via MAPK/ERK signaling in colorectal cancer. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 1625-35
- [32] Wang H, Li JM, Wei W, et al. Regulation of ATP-binding cassette subfamily B member 1 by Snail contributes to chemoresistance in colorectal cancer. *Cancer Sci*, 2020, 111: 84-97
- [33] Wei W, Ma XD, Jiang GM, et al. The AKT/GSK3-mediated Slug expression contributes to oxaliplatin resistance in colorectal cancer via upregulation of ERCC1. *Oncol Res*, 2020, 28: 423-38
- [34] Wilson MM, Weinberg RA, Lees JA, et al. Emerging mechanisms by which EMT programs control stemness. *Trends Cancer*, 2020, 6: 775-80
- [35] Bocci F, Jolly MK, George JT, et al. A mechanism-based computational model to capture the interconnections among epithelial-mesenchymal transition, cancer stem cells and Notch-Jagged signaling. *Oncotarget*, 2018, 9: 29906-20
- [36] Fan F, Samuel S, Evans KW, et al. Overexpression of snail induces epithelial-mesenchymal transition and a cancer stem cell-like phenotype in human colorectal cancer cells. *Cancer Med*, 2012, 1: 5-16
- [37] Yuan W, Ji J, Shu Y, et al. Downregulation of DAPK1 promotes the stemness of cancer stem cells and EMT process by activating ZEB1 in colorectal cancer. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97: 89-102
- [38] Li N, Babaei-Jadidi R, Lorenzi F, et al. An FBXW7-ZEB2 axis links EMT and tumour microenvironment to promote colorectal cancer stem cells and chemoresistance. *Oncogenesis*, 2019, 8: 13
- [39] Wu KJ, Yang MH. Epithelial-mesenchymal transition and

- cancer stemness: the Twist1-Bmi1 connection. *Biosci Rep*, 2011, 31: 449-55
- [40] Briede I, Strumfa I, Vanags A, et al. The association between inflammation, epithelial mesenchymal transition and stemness in colorectal carcinoma. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 15-34
- [41] Pang R, Law WL, Chu AC, et al. A subpopulation of CD26⁺ cancer stem cells with metastatic capacity in human colorectal cancer. *Cell Stem Cell*, 2010, 6: 603-15
- [42] Taki M, Abiko K, Ukita M, et al. Tumor immune microenvironment during epithelial-mesenchymal transition. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 4669-79
- [43] Jiang Y, Zhan H. Communication between EMT and PD-L1 signaling: new insights into tumor immune evasion. *Cancer Lett*, 2020, 468: 72-81
- [44] Tang X, Sui X, Weng L, et al. SNAIL1: linking tumor metastasis to immune evasion. *Front Immunol*, 2021, 12: 724200
- [45] Shibue T, Weinberg RA. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14: 611-29
- [46] Wei C, Yang C, Wang S, et al. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis. *Mol Cancer*, 2019, 18: 64
- [47] Jonckheere S, Adams J, De Groote D, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) as a therapeutic target. *Cells Tissues Organs*, 2022, 211: 157-82
- [48] Wang Z, Chen Z, Li B, et al. Curcumin attenuates renal interstitial fibrosis of obstructive nephropathy by suppressing epithelial-mesenchymal transition through inhibition of the TLR4/NF- κ B and PI3K/AKT signalling pathways. *Pharm Biol*, 2020, 58: 828-37
- [49] Toden S, Okugawa Y, Jascur T, et al. Curcumin mediates chemosensitization to 5-fluorouracil through miRNA-induced suppression of epithelial-to-mesenchymal transition in chemoresistant colorectal cancer. *Carcinogenesis*, 2015, 36: 355-67
- [50] Li G, Fang S, Shao X, et al. Curcumin reverses NNMT-induced 5-fluorouracil resistance via increasing ROS and cell cycle arrest in colorectal cancer cells. *Biomolecules*, 2021, 11: 1295
- [51] Wang Y, Wu Z, Hu L. The regulatory effects of metformin on the [SNAIL/miR-34]:[ZEB/miR-200] system in the epithelial-mesenchymal transition (EMT) for colorectal cancer (CRC). *Eur J Pharmacol*, 2018, 834: 45-53
- [52] Park JH, Kim YH, Park EH, et al. Effects of metformin and phenformin on apoptosis and epithelial-mesenchymal transition in chemoresistant rectal cancer. *Cancer Sci*, 2019, 110: 2834-45
- [53] Roy S, Zhao Y, Yuan YC, et al. Metformin and ICG-001 act synergistically to abrogate cancer stem cells-mediated chemoresistance in colorectal cancer by promoting apoptosis and autophagy. *Cancers (Basel)*, 2022, 14: 1281
- [54] Bragagnoli AC, Araujo RLC, Ferraz MW, et al. Metformin plus Irinotecan in patients with refractory colorectal cancer: a phase 2 clinical trial. *Br J Cancer*, 2021, 124: 1072-8
- [55] Bocca C, Bozzo F, Cannito S, et al. Celecoxib inactivates epithelial-mesenchymal transition stimulated by hypoxia and/or epidermal growth factor in colon cancer cells. *Mol Carcinog*, 2012, 51: 783-95
- [56] Wang A, Shang Y, Ni J, et al. Thymidine kinase 1 mediates the synergistic antitumor activity of ubenimex and celecoxib via regulation of cell cycle in colorectal cancer. *J Pharmacol Exp Ther*, 2022, 382: 188-98
- [57] Perotti A, Sessa C, Mancuso A, et al. Clinical and pharmacological phase I evaluation of Exherin (ADH-1), a selective anti-N-cadherin peptide in patients with N-cadherin-expressing solid tumours. *Ann Oncol*, 2009, 20: 741-5
- [58] Sun Y, Jing J, Xu H, et al. N-cadherin inhibitor creates a microenvironment that protect TILs from immune checkpoints and Treg cells. *J Immunother Cancer*, 2021, 9: e002138
- [59] Katoch A, Nayak D, Faheem MM, et al. Natural podophyllotoxin analog 4DPG attenuates EMT and colorectal cancer progression via activation of checkpoint kinase 2. *Cell Death Discov*, 2021, 7: 25
- [60] Buhrmann C, Yazdi M, Popper B, et al. Resveratrol chemosensitizes TNF- β -induced survival of 5-FU-treated colorectal cancer cells. *Nutrients*, 2018, 10: 888
- [61] Al-Qasem A, Al-Howail HA, Al-Swailem M, et al. PAC exhibits potent anti-colon cancer properties through targeting cyclin D1 and suppressing epithelial-to-mesenchymal transition. *Mol Carcinog*, 2016, 55: 233-44
- [62] Jiang D, Li J, Li J, et al. Combination of FGFR4 inhibitor Blu9931 and 5-fluorouracil effects on the biological characteristics of colorectal cancer cells. *Int J Oncol*, 2017, 51: 1611-20
- [63] Ishay-Ronen D, Diepenbruck M, Kalathur RKR, et al. Gain fat-lose metastasis: converting invasive breast cancer cells into adipocytes inhibits cancer metastasis. *Cancer Cell*, 2019, 35: 17-32
- [64] Bignucolo A, De Mattia E, Cecchin E, et al. Pharmacogenomics of targeted agents for personalization of colorectal cancer treatment. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1522
- [65] Banerjee S, Ji C, Mayfield JE, et al. Ancient drug curcumin impedes 26S proteasome activity by direct inhibition of dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: 8155-60
- [66] Kim SH, Choi S, Lee WS. Bevacizumab and anexelektin inhibitor, TP-0903 inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition of colon cancer cells. *Anticancer Drugs*, 2022, 33: 453-61
- [67] Hertzberg S, Sawyer JS, Stauber AJ, et al. Clinical development of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor- β signaling pathway. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4479-99
- [68] Fan LC, Teng HW, Shiao CW, et al. Regorafenib (Stivarga) pharmacologically targets epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Oncotarget*, 2016, 7: 64136-47

- [69] Ji Q, Liu X, Han Z, et al. Resveratrol suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer through TGF- β 1/Smads signaling pathway mediated Snail/E-cadherin expression. *BMC Cancer*, 2015, 15: 97
- [70] Lu Y, Zhang R, Zhang X, et al. Curcumin may reverse 5-fluorouracil resistance on colonic cancer cells by regulating TET1-NKD-Wnt signal pathway to inhibit the EMT progress. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110381
- [71] Xiao Q, Xiao J, Liu J, et al. Metformin suppresses the growth of colorectal cancer by targeting INHBA to inhibit TGF- β /PI3K/AKT signaling transduction. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 202
- [72] Skarkova V, Kralova V, Krbal L, et al. Oxaliplatin and irinotecan induce heterogenous changes in the EMT markers of metastasizing colorectal carcinoma cells. *Exp Cell Res*, 2018, 369: 295-303
- [73] Hirano T, Satow R, Kato A, et al. Identification of novel small compounds that restore E-cadherin expression and inhibit tumor cell motility and invasiveness. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86: 1419-29
- [74] Kaschula CH, Tuveri R, Ngarande E, et al. The garlic compound ajoene covalently binds vimentin, disrupts the vimentin network and exerts anti-metastatic activity in cancer cells. *BMC Cancer*, 2019, 19: 248