

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.11.013

· 综述 ·

PIK3CA 突变在结直肠癌微环境中的生理作用及靶向治疗研究进展

Physiological roles of PIK3CA mutations in the colorectal cancer microenvironment: advances in targeted therapeutics

陈冠池 综述; 崔龙 审阅(上海交通大学医学院附属新华医院 肛肠外科, 上海 200092)

[摘要] 结直肠癌(CRC)具有较强的免疫抑制特性与肿瘤可塑性,影响患者对常规放化疗的响应。PIK3CA 突变在CRC发生发展中起关键作用,其通过调控肿瘤微环境(TME)促进肿瘤进展。本文系统归纳了PIK3CA 突变通过影响TME中的内皮细胞、癌症相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞和T细胞等关键细胞,介导免疫抑制和肿瘤恶化的机制。本文进一步指出,针对PIK3CA 的单药联合靶向TME组分抑制剂或COX-2抑制剂、免疫检查点抑制剂等是未来治疗CRC重要的方向之一。本研究旨在为CRC的靶向药物研发和临床治疗提供新思路。

[关键词] 结直肠癌;PIK3CA;肿瘤微环境;靶向治疗

[中图分类号] R735.3;R730.52;R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 11-1197-05

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球范围内高发且死亡率居前的恶性肿瘤^[1-2]。尽管手术和放化疗是其主要治疗手段,但晚期患者常因肿瘤异质性和免疫抑制性微环境而产生治疗抵抗,导致预后不佳^[3]。近年来,靶向治疗虽为晚期CRC患者提供了新选择,但其疗效仍受限于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的复杂调控网络。值得注意的是,PIK3CA 突变是CRC中的常见驱动事件^[4]。PIK3CA 编码的磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α 异构体是组成PI3K的关键催化亚基,PI3K是调控PI3K/AKT经典信号通路的关键因子,同时也是胞内多条信号通路的主要枢纽,诱导细胞生长分化^[5]。在CRC中,PIK3CA 基因的突变能够过度激活PI3K/AKT信号通路,从而促进肿瘤细胞的增殖、分化和转移,加速CRC的进展。因此,针对PIK3CA 的靶向治疗,抑制肿瘤细胞中的PI3K/AKT信号通路已成为当前药物开发的重要方向^[6]。目前,已有20多款相关药物进入临床试验和实验前的研究阶段,但目前用于CRC的PIK3CA 靶向药物都还处于适应证扩展的临床试验阶段,尚无广泛用于晚期CRC治疗的靶向药物^[5]。现有证据^[7]表明,PIK3CA 突变的促癌效应不仅源于肿瘤细胞自身通路的异常激活,更源于其重塑免疫抑制性微环境、驱动宿主细胞协同进化的能力。这可能是应对CRC中PIK3CA 靶向治疗挑战的潜在策略。

CRC的TME是一个复杂的生态系统,由肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞以及细胞外基质等多种成分共同构成。在CRC的发生、发展和转移过程中,TME起着至关重要的作用^[8]。微环境中的细胞因子构成了复杂的调控网络,不仅协助肿瘤细胞逃逸免疫监

视,还促进其增殖和分化,同时推动肿瘤血管生成、侵袭和转移,并诱导耐药性^[9]。近年来的研究^[10]表明,PIK3CA 的突变并不局限于对CRC肿瘤细胞的影响,还能通过调控TME中的其他宿主细胞限制免疫细胞浸润和药物渗透。这些宿主细胞通过与肿瘤细胞的相互作用,共同构建了一个促进肿瘤进展的微环境。靶向TME中的其他宿主细胞并联合PIK3CA 抑制剂的治疗方案,展现出比单药治疗更具潜力的临床应用前景。

本综述旨在系统阐述PIK3CA 突变在CRC的TME中的关键作用。全文首先探讨PIK3CA 突变如何调控内皮细胞与成纤维细胞等基质细胞,来促进血管生成与构建物理屏障;继而解析其驯化巨噬细胞与T淋巴细胞等免疫细胞,导致免疫抑制的机制;最后,总结针对PIK3CA 突变的靶向治疗研究进展,并展望其与TME靶向疗法的联合新策略。

1 PIK3CA 突变的肿瘤细胞对TME中基质细胞生理功能的调控

CRC中,基质细胞主要由内皮细胞和成纤维细胞构成。PIK3CA 突变的肿瘤细胞通过与基质细胞的相互作用,促进血管生长和组织纤维化,参与构建了TME的免疫屏障和物理屏障,协助肿瘤细胞逃逸免疫监视并促进肿瘤的生长和进展。

1.1 PIK3CA 突变的肿瘤细胞调控内皮细胞血管生成

在CRC中,肿瘤内皮细胞增殖驱动血管生成,对

[基金项目] 国家自然科学基金(No.82273022)

[作者简介] 陈冠池(1997—),男,博士生,主要从事结直肠癌相关分子机制研究

[通信作者] 崔龙(扫码获取作者通信方式)



肿瘤的发展具有重要作用。丰富的血管网络不仅为肿瘤细胞提供必要的营养和氧气,还通过清除代谢废物维持肿瘤的生长环境^[1]。具体来说,TME中内皮细胞介导的血管生成离不开肿瘤细胞分泌的促血管生成因子对内皮细胞的刺激。CRC中PIK3CA的突变会导致肿瘤细胞内部PIK3信号通路过度激活,并与RAS信号通路协同作用,促进下游VEGF的分泌和表达^[2]。TME中的内皮细胞接收到VEGF的信号后增殖并形成管腔,最终组装成新的血管^[3]。新生的内皮细胞发挥物质交换的同时,也通过旁分泌信号(如CXCL12-CXCR4通路)激活肿瘤干细胞相关基因,维持肿瘤细胞的干性特征,促进肿瘤的复发和耐药^[4]。在CRC的临床治疗中,抗血管生成药物的应用已成为研究热点。贝伐珠单抗作为首个经FDA批准用于治疗CRC的重组人源化单克隆IgG1抗体,通过特异性结合VEGF,阻断其与受体的相互作用,从而抑制VEGF介导的生物活性。这种机制有效阻断了TME中的血管生成,导致肿瘤细胞因缺乏必要的营养和氧气供应而发生萎缩^[5]。然而,由于抗血管生成药物的耐药性和机制的单一性,单一使用无法达到人们的预期效果。临床上,常考虑联合抗血管生成药物与免疫检查点分子抑制剂或化疗药物治疗CRC患者。但临床实践^[6]表明,由于CRC TME的免疫抑制性和肿瘤细胞的可塑性,部分患者对该联合治疗方案的反应较差。因此,仍需要进一步开发更多的联合治疗策略。RUGO等^[7]的一项临床研究结果显示,PI3K抑制剂联合抗血管生成药物在PIK3CA突变的晚期乳腺癌患者中显示出良好的疗效和可管理的安全性,显著延长了患者的无进展生存期和总生存期。未来,针对PIK3CA突变的CRC患者,PI3K抑制剂与抗血管生成药物的联合治疗方案是否也能够显示出相似的疗效,是一个值得深入探索的领域。

1.2 PIK3CA突变的肿瘤细胞调控成纤维细胞构建免疫屏障

在CRC的TME内,肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)在肿瘤的发生和发展过程中扮演着重要角色。与正常成纤维细胞相比,CAF表现出更强的促肿瘤活性。CAF通过分泌多种免疫抑制相关因子、趋化因子(如CXCL12)以及细胞外基质蛋白(如FAP、纤连蛋白1),重塑TME,驱动结缔组织增生性结构的形成^[8]。这些结构能够将免疫相关的T细胞和B细胞隔离在肿瘤核心区域之外,形成免疫屏障,从而介导肿瘤细胞的免疫逃逸^[9]。CAF的激活离不开CRC肿瘤细胞的调控。在CRC中,尤其是PIK3CA突变的肿瘤细胞,PI3K信号通路的过度激活导致大量TGF- β 和HGF等细胞因子被分泌到TME中^[20-21]。这些因子与

成纤维细胞表面的特异性受体结合,激活下游信号通路。TGF- β 通过与受体结合,激活SMAD2/3,随后与SMAD4形成复合物并转移至细胞核作为转录因子,促进相关基因的转录^[22]。HGF则通过与c-MET受体结合,触发c-MET单体的异二聚化和自磷酸化,激活下游的Wnt/ β -catenin信号通路和JAK/STAT等重要信号转导通路^[23]。这些信号通路的激活通过调控相关基因的表达,促进成纤维细胞的增殖、分化以及细胞外基质的重塑^[24]。这一过程旨在将静息状态下的成纤维细胞转化为CAF,从而参与TME中免疫屏障的形成。因此,开发靶向TME中的CAF的治疗策略,克服CAF对免疫细胞浸润和药物渗透的阻碍,已成为研究者关注的重点。DENG等^[25]利用新型合成抑制剂TJ-M2010-5干扰CAF内部MyD88信号通路。MyD88可以在CAF中通过促进巨噬细胞向M2型极化,驱动结肠炎相关CRC的发生。而TJ-M2010-5抑制这一过程,达到了预防小鼠中的结肠炎转换为CRC的效果。同时也有报道^[26]称,利用FAP特异性CAR-T细胞可以特异性清除TME内的CAF,抑制肿瘤间质的生长,从而增强肿瘤细胞化疗药物的吸收。临床上,TME中CAF对药物的渗透的限制被认为是影响靶向PIK3CA治疗药物发挥疗效的原因之一^[27]。因此,是否能通过靶向CAF解除免疫屏障,随后联合应用PIK3CA抑制剂以增强其治疗效果,是未来值得深入研究的方向。

2 PIK3CA突变的肿瘤细胞对TME中免疫细胞生理功能的调控

CRC内的肿瘤细胞为了逃脱免疫细胞的监视和清除,通过多种机制调控免疫细胞的功能,使其无法有效识别和杀伤肿瘤细胞。目前研究最为广泛的免疫细胞包括巨噬细胞和T淋巴细胞。肿瘤细胞通过分泌细胞因子和趋化因子,调控巨噬细胞向促肿瘤的M2型巨噬细胞极化。M2型巨噬细胞分泌抗炎因子,抑制炎症反应,从而减轻对肿瘤细胞的损伤。另一方面,肿瘤细胞能够诱导T淋巴细胞的激活和耗竭。通过分泌免疫抑制分子,肿瘤细胞抑制T细胞的活性,使其无法有效发挥细胞杀伤作用,促进调节性T细胞的生成,抑制抗肿瘤免疫反应。

2.1 PIK3CA突变的肿瘤细胞驯化肿瘤相关巨噬细胞发挥促癌作用

TME内肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)主要分为两类。M1型TAM通过分泌促炎因子(如TNF- α 、IL-12)和杀伤分子(如NO、ROS),直接攻击肿瘤细胞并激活其他免疫细胞,发挥抗肿瘤作用^[28]。而M2型TAM则通过分泌抗炎因子(如IL-10、TGF- β)和促血管生成因子,抑制免疫反

应,促进肿瘤生长和转移,帮助肿瘤逃避免疫监视。M1型与M2型TAM在TME中的动态平衡对肿瘤的进展和治疗应答等方面至关重要^[29-30]。PIK3CA突变的CRC肿瘤细胞可以通过双重机制打破这种平衡:肿瘤细胞一方面招募大量外周来源的M2型TAM至TME中,另一方面则诱导肿瘤驻留的TAM向M2型极化。WANG等^[31]的研究揭示了其中一条通路: CRC肿瘤细胞能分泌肿瘤特异性蛋白(如HMGA2)直接与STAT3启动子结合激活其转录,进而诱导趋化因子CCL2分泌,从而促进M2型TAM的募集。靶向CRC中的HMGA2/STAT3/CCL2轴限制免疫抑制性TAM发挥功能,从而与免疫检查点分子抑制剂产生协同治疗作用。此外,XIAO等^[32]的研究报道了另外一种机制:PIK3CA突变的CRC肿瘤细胞能够通过调控TAM的代谢重编程,驱动其向M2型TAM分化。该过程限制了T淋巴细胞的功能,进而构建了免疫抑制性微环境。然而,通过靶向TAM极化为M2型的关键蛋白CH25H,可以有效抑制肿瘤细胞对TAM的调控作用。这一策略能够将免疫细胞功能受限的“冷肿瘤”逆转为免疫细胞活跃的“热肿瘤”。

2.2 PIK3CA 突变的肿瘤细胞限制 T 淋巴细胞发挥细胞毒作用

在非外源性干预情况下,机体对肿瘤细胞的清除和杀伤主要依赖于T淋巴细胞,尤其是CD8⁺T细胞^[33]。CRC微环境内有多种T淋巴细胞异质性群体,不同的T淋巴细胞亚群承担着不同的生理功能^[34]。CD8⁺T细胞作为主要的细胞毒性T细胞,在激活状态下通过释放颗粒酶和穿孔素直接攻击并杀死肿瘤细胞,是抑制肿瘤的关键免疫细胞^[35]。CD4⁺T细胞作为辅助性T细胞,一方面通过分泌IFN- γ 激活CD8⁺T细胞和巨噬细胞,增强抗肿瘤免疫反应;另一方面,通过分泌IL-4、IL-5和IL-13等细胞因子,抑制TAM向M1型极化,从而抑制抗肿瘤免疫反应^[36]。免疫反应后期,T淋巴细胞进入耗竭状态后,Treg细胞通过分泌免疫抑制分子(如TGF- β 、IL-10),限制CD8⁺T细胞的活性,帮助肿瘤逃避免疫监视^[35]。在正常生理环境下,CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞和Treg细胞相互作用,共同维持免疫稳态。值得注意的是,近期研究揭示,与其他类型肿瘤相比,CRC肿瘤细胞在适应免疫系统的过程中,会依赖其代谢产物来打破免疫平衡,进而促进肿瘤进展和免疫逃逸。BELL等^[37]利用CRC小鼠模型发现,肿瘤内氨蓄积会干扰T细胞的甲硫氨酸代谢,进而抑制CD8⁺T细胞发挥功能并诱导其衰竭状态。ZHOU等^[38]的研究发现,CRC肿瘤细胞表达的双特异性磷酸酶18可以通过调控胆固醇代谢,导致羊毛甾醇在肿瘤细胞中积累并释放到TME

里,从而抑制CD8⁺T细胞的活性和浸润,介导肿瘤免疫逃逸。临床上,携带PIK3CA突变的CRC患者常伴有错配修复基因缺陷状态及微卫星不稳定状态^[39]。与其他类型的CRC患者相比,这类患者对免疫治疗反应更好,具有良好的临床前景。然而,PD-1/PD-L1阻断疗法仅对30%~50%的病例有效,这极大限制了该方案在PIK3CA突变的CRC患者中的应用^[40]。因此,深入探讨肿瘤代谢产物如何通过破坏T细胞功能进而导致免疫治疗耐药,是优化PIK3CA突变型CRC治疗策略的关键方向。

这些发现提示我们,在针对PIK3CA突变的CRC治疗的药物开发中,不应局限于直接靶向肿瘤细胞。通过干预肿瘤细胞对免疫微环境的调控作用,可以有效逆转TME的免疫抑制特性。这一策略不仅有望增强现有治疗手段的疗效,也为CRC的治疗提供新的研究方向和潜在的治疗策略,具有广阔的应用前景。

3 PIK3CA 突变的 CRC 患者靶向治疗研究进展

携带PIK3CA突变的CRC患者通常具有较高的复发率和转移率,生存率相对较低^[41]。在CRC治疗领域,针对PIK3CA突变型患者的治疗方案从基因靶向深化到精准治疗。早期临床观察^[42]发现,阿司匹林的使用可以显著提高PIK3CA突变型CRC患者的生存率,但这一效应在野生型CRC患者中并未观察到。基于这些发现,PIK3CA突变状态已被建议作为阿司匹林治疗CRC疗效的预测因素^[43]。遗憾的是,阿司匹林的抗肿瘤分子机制尚未完全阐明。有证据^[42]表明,阿司匹林可能通过抑制前列腺素E2来抑制Wnt介导的上皮-间质转换,并抑制肿瘤细胞中COX-2的表达,从而发挥其抗肿瘤作用。因此,后续研究的目标可立足于确认阿司匹林对PIK3CA突变型CRC患者的疗效是否与其对COX-2的靶向抑制有关,以及探究COX-2抑制剂能否在该群体产生类似阿司匹林的疗效。BROWN等^[44]在临床研究发现,对于携带PIK3CA突变的III期CRC患者,在标准化疗的基础上辅助使用COX-2抑制剂塞来昔布可以改善患者无病生存期和总生存期。PIK3CA突变型患者对COX-2抑制剂的敏感性,一方面是由于COX-2抑制剂能靶向COX-2,抑制PIK3/AKT通路的激活,另一方面是由于其逆转了PIK3CA突变的肿瘤细胞对免疫微环境的调控^[45-46]。以上发现进一步提示我们,针对PIK3CA突变型CRC患者的靶向治疗应该着眼于TME,而不应该仅仅关注肿瘤细胞本身。一项临床研究^[47]发现,PIK3CA靶向药物Copanlisib与免疫检查点分子抑制剂纳武利尤单抗的联合疗法,在治疗PIK3CA突变型CRC患者时表现出显著的临床前

效。这一发现为CRC治疗提供了新的研究方向,也为PIK3CA靶向药物的开发与应用提供了新思路。

4 总 结

PIK3CA突变的肿瘤细胞对TME的调控具有多方面的影响。本文系统总结了CRC肿瘤细胞在TME中的生理功能:一方面肿瘤细胞可促进内皮细胞的血管生成和成纤维细胞构建免疫屏障,另一方面能够调控免疫系统,介导免疫逃逸。基于此,研究者已认识到,针对PIK3CA突变的CRC患者的治疗不应局限于肿瘤本身,而应拓展至TME。总之,本文在梳理PIK3CA突变影响TME机制的基础上,归纳了现有PIK3CA靶向药物的研究进展与研究方向,为CRC的靶向药物开发和治疗策略提供了新的研究方向和理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG Y W, ZHANG Y J, SONG J J, *et al.* Targeting the "tumor microenvironment": rna-binding proteins in the spotlight in colorectal cancer therapy[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111876[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38493688/>. DOI:10.1016/j.intimp.2024.111876.
- [2] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(7): 669-685. DOI: 10.1001/jama.2021.0106.
- [3] LI Q, GENG S, LUO H, *et al.* Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 266[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39370455/>. DOI: 10.1038/s41392-024-01953-7.
- [4] MURADI MUHAR A, VELARO A J, PRANANDA A T, *et al.* Precision medicine in colorectal cancer: genomics profiling and targeted treatment[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1532971 [2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40083375/>. DOI: 10.3389/fphar.2025.1532971.
- [5] WANG H T, TANG R, JIANG L, *et al.* The role of PIK3CA gene mutations in colorectal cancer and the selection of treatment strategies[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1494802[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39555098/>. DOI: 10.3389/fphar.2024.1494802.
- [6] ASHADUL SK M, HEMALATHA K, MATADA G S P, *et al.* Current developments in PI3K-based anticancer agents: designing strategies, biological activity, selectivity, structure-activity correlation, and docking insight[J/OL]. *Bioorg Chem*, 2025, 154: 108011[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39662340/>. DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.108011.
- [7] PENG K W, LIU Y X, LIU S S, *et al.* Targeting MEK/COX-2 axis improve immunotherapy efficacy in dMMR colorectal cancer with PIK3CA overexpression[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2024, 47(3): 1043-1058. DOI: 10.1007/s13402-024-00916-y.
- [8] GUINNEY J, DIENSTMANN R, WANG X, *et al.* The consensus molecular subtypes of colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1350-1356. DOI: 10.1038/nm.3967.
- [9] ZHONG X Y, HE X F, WANG Y X, *et al.* Warburg effect in colorectal cancer: the emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 160[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36319992/>. DOI: 10.1186/s13045-022-01358-5.
- [10] WANG E J, CHEN I H, KUO B Y, *et al.* Alterations of cytoskeleton networks in cell fate determination and cancer development[J/OL]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1862[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36551290/>. DOI: 10.3390/biom12121862.
- [11] WANG Y H, JIA J C, WANG F Q, *et al.* Pre-metastatic niche: formation, characteristics and therapeutic implication[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 236[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39317708/>. DOI: 10.1038/s41392-024-01937-7.
- [12] KLEIN-GOLDBERG A, VOLOSHIN T, TOV E Z, *et al.* Role of the PI3K/AKT signaling pathway in the cellular response to Tumor Treating Fields (TTFields)[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 210 [2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40148314/>. DOI: 10.1038/s41419-025-07546-8.
- [13] BATTAGLIN F, JAYACHANDRAN P, STRELEZ C, *et al.* Neurotransmitter signaling: a new frontier in colorectal cancer biology and treatment[J]. *Oncogene*, 2022, 41(43): 4769-4778. DOI: 10.1038/s41388-022-02479-4.
- [14] LIU L, HAN F Y, DENG M L, *et al.* Crosstalk between GLTSCR1-deficient endothelial cells and tumour cells promotes colorectal cancer development by activating the Notch pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(7): 1231-1243. DOI: 10.1038/s41418-025-01450-6.
- [15] CIRACÌ P, STUDIALE V, TARAVELLA A, *et al.* Late-line options for patients with metastatic colorectal cancer: a review and evidence-based algorithm[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22(1): 28-45. DOI: 10.1038/s41571-024-00965-0.
- [16] LIU Z L, CHEN H H, ZHENG L L, *et al.* Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 198[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37169756/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01460-1.
- [17] RUGO H S, LEREBOURS F, CIRUELOS E, *et al.* Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 489-498. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00034-6.
- [18] ZHONG B P, CHENG B, HUANG X M, *et al.* Colorectal cancer-associated fibroblasts promote metastasis by up-regulating LRG1 through stromal IL-6/STAT3 signaling[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 13(1): 16[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34930899/>. DOI: 10.1038/s41419-021-04461-6.
- [19] QI J J, SUN H X, ZHANG Y, *et al.* Single-cell and spatial analysis reveal interaction of FAP⁺ fibroblasts and SPP1⁺ macrophages in colorectal cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13: 1742[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35365629/>. DOI: 10.1038/s41467-022-29366-6.
- [20] MATANO M, DATE S, SHIMOKAWA M, *et al.* Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids[J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 256-262. DOI: 10.1038/nm.3802.
- [21] DI FRANCO S, BIANCA P L, SARDINA D S, *et al.* Adipose stem cell niche reprograms the colorectal cancer stem cell metastatic machinery[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5006[2025-10-27].

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34408135/>. DOI: 10.1038/s41467-021-25333-9.
- [22] NAN P, DONG X, BAI X F, *et al.* Tumor-stroma TGF- β 1-THBS2 feedback circuit drives pancreatic ductal adenocarcinoma progression *via* integrin $\alpha_5\beta_3$ /CD36-mediated activation of the MAPK pathway[J]. *Cancer Lett*, 2022, 528: 59-75. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.12.025.
- [23] XIA Y, HUANG C Y, ZHONG M, *et al.* Targeting HGF/c-MET signaling to regulate the tumor microenvironment: implications for counteracting tumor immune evasion[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 46[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39856684/>. DOI: 10.1186/s12964-025-02033-1.
- [24] DIAS CARVALHO P, MARTINS F, MENDONÇA S, *et al.* Mutant KRAS modulates colorectal cancer cells invasive response to fibroblast-secreted factors through the HGF/C-MET axis[J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(10): 1810-1823. DOI: 10.1002/ijc.34225.
- [25] DENG L F, JIANG N F, ZENG J, *et al.* The versatile roles of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer and therapeutic implications[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 733270[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34660589/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.733270.
- [26] ZHANG H, YUE X H, CHEN Z, *et al.* Define cancer-associated fibroblasts (CAFs) in the tumor microenvironment: new opportunities in cancer immunotherapy and advances in clinical trials[J/OL]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 159[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37784082/>. DOI: 10.1186/s12943-023-01860-5.
- [27] YASIN F, SOKOL E, VASAN N, *et al.* Molecular characteristics of advanced colorectal cancer and multi-hit PIK3CA mutations[J]. *Oncologist*, 2024, 29(12): 1059-1067. DOI: 10.1093/oncolo/oyae259.
- [28] CHU X Y, TIAN Y, LV C. Decoding the spatiotemporal heterogeneity of tumor-associated macrophages[J/OL]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 150[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39068459/>. DOI: 10.1186/s12943-024-02064-1.
- [29] KARIMOVA A F, KHALITOVA A R, SUEZOV R, *et al.* Immunometabolism of tumor-associated macrophages: a therapeutic perspective[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2025, 220: 115332[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40048925/>. DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115332.
- [30] WANG H, TIAN T, ZHANG J H. Tumor-associated macrophages (TAMs) in colorectal cancer (CRC): from mechanism to therapy and prognosis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8470[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445193/>. DOI: 10.3390/ijms22168470.
- [31] WANG X, WANG J, ZHAO J H, *et al.* HMGA2 facilitates colorectal cancer progression *via* STAT3-mediated tumor-associated macrophage recruitment[J]. *Theranostics*, 2022, 12(2): 963-975. DOI: 10.7150/thno.65411.
- [32] XIAO J, WANG S, CHEN L L, *et al.* 25-Hydroxycholesterol regulates lysosome AMP kinase activation and metabolic reprogramming to educate immunosuppressive macrophages[J]. *Immunity*, 2024, 57(5): 1087-1104.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.03.021.
- [33] TYRAKIS P A, PALAZON A, MACIAS D, *et al.* S-2-hydroxyglutarate regulates CD8⁺ T-lymphocyte fate[J]. *Nature*, 2016, 540(7632): 236-241. DOI: 10.1038/nature20165.
- [34] FENG M, ZHAO Z W, YANG M X, *et al.* T-cell-based immunotherapy in colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2021, 498: 201-209. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.040.
- [35] DING J T, YANG K P, ZHOU H N, *et al.* Landscapes and mechanisms of CD8⁺ T cell exhaustion in gastrointestinal cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1149622[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37180158/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1149622.
- [36] YAN R C, JIA D, QI Y D, *et al.* Intestinal tissue-resident memory T cells: characteristics, functions under physiological and pathological conditions and spatial specificity[J/OL]. *J Adv Res*, 2025: S2090-1232 (25)00181-X[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40096943/>. DOI: 10.1016/j.jare.2025.03.021.
- [37] BELL H N, HUBER A K, SINGHAL R, *et al.* Microenvironmental ammonia enhances T cell exhaustion in colorectal cancer[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(1): 134-149.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.11.013.
- [38] ZHOU X J, WANG G X, TIAN C H, *et al.* Inhibition of DUSP18 impairs cholesterol biosynthesis and promotes anti-tumor immunity in colorectal cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5851[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38992029/>. DOI: 10.1038/s41467-024-50138-x.
- [39] BASIN M F, MIGUEL C M, JACOB J M, *et al.* Single-hit and multi-hit PIK3CA short variant genomic alterations in clinically advanced prostate cancer: a genomic landscape study[J]. *Target Oncol*, 2024, 19(6): 981-990. DOI: 10.1007/s11523-024-01100-w.
- [40] ZENG S S, HU H L, LI Z Y, *et al.* Local TSH/TSR signaling promotes CD8⁺ T cell exhaustion and immune evasion in colorectal carcinoma[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(11): 1287-1310. DOI: 10.1002/cac2.12605.
- [41] MEI Z B, DUAN C Y, LI C B, *et al.* Prognostic role of tumor PIK3CA mutation in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(10): 1836-1848. DOI: 10.1093/annonc/mdw264.
- [42] HALL D C N, BENNDORF R A. Aspirin sensitivity of PIK3CA-mutated colorectal cancer: potential mechanisms revisited[J/OL]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(7): 393[2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35780223/>. DOI: 10.1007/s00018-022-04430-y.
- [43] MARTLING A, MYRBERG I H, NILBERT M, *et al.* Low-dose aspirin for PI3K-altered localized colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(11): 1051-1064. DOI: 10.1056/NEJMoa2504650.
- [44] BROWN J C, MA C, SHI Q, *et al.* Physical activity in stage III colon cancer: CALGB/SWOG 80702 (alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 243-254. DOI: 10.1200/JCO.22.00171.
- [45] PENG K W, LIU Y X, LIU S S, *et al.* Targeting MEK/COX-2 axis improve immunotherapy efficacy in dMMR colorectal cancer with PIK3CA overexpression[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2024, 47(3): 1043-1058. DOI: 10.1007/s13402-024-00916-y.
- [46] NGUYEN J P, NA'ARA S, WOERNER L C, *et al.* Blockade of the PGE2 pathway inhibits the growth of PTEN-deficient HNSCC tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2025, 24(6): 931-941. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-24-0604.
- [47] MORSCHHAUSER F, MACHIELS J P, SALLES G, *et al.* On-target pharmacodynamic activity of the PI3K inhibitor copanlisib in paired biopsies from patients with malignant lymphoma and advanced solid tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(2): 468-478. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0466.

[收稿日期] 2025-05-10

[修回日期] 2025-10-08

[本文编辑] 邢一凡, 黄静怡