

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.02.009

SHCBP1通过调控PI3K/AKT/mTOR信号通路促进结直肠癌Caco-2细胞增殖、迁移和侵袭

李丽,姚红亮(衡水市人民医院 普外二科,河北 衡水 053000)

[摘要] **目的:**探讨Shc SH2结构域结合蛋白1(SHCBP1)基因在结直肠癌(CRC)中的表达及其调控CRC细胞(Caco-2)增殖、迁移和侵袭的机制。**方法:**将Caco-2细胞分为4个实验组:Con组(空白对照)、sh-NC组(转染阴性对照sh-NC)、sh-SHCBP1组(转染sh-SHCBP1)、sh-SHCBP1 + 740Y-P组(转染sh-SHCBP1后用30 $\mu\text{mol/L}$ PI3K激活剂740Y-P处理1 h)。采用CCK-8法、细胞划痕和Transwell实验检测细胞增殖、迁移和侵袭能力,基于Matrigel进行三维培养实验检测SHCBP1对Caco-2细胞血管生成拟态(VM)形成能力的影响,qRT-PCR检测SHCBP1的mRNA表达情况,WB法检测SHCBP1、VM相关蛋白以及PI3K/AKT/mTOR信号通路相关蛋白的表达。**结果:**SHCBP1在CRC组织和细胞中呈高表达($P < 0.05$)。与Con组和sh-NC组相比,sh-SHCBP1组的SHCBP1的mRNA和蛋白表达水平、细胞增殖活性、划痕修复率、穿膜细胞数和形成的小管数均显著降低(均 $P < 0.05$);低氧诱导因子1 α (HIF-1 α)、Ephrin A型受体2(EPHA2)、VEGFA、p-PI3K、p-AKT和p-mTOR蛋白表达水平均显著降低(均 $P < 0.05$)。对比sh-SHCBP1组,sh-SHCBP1 + 740Y-P组的细胞增殖活性、划痕修复率、穿膜细胞数和形成的拟态血管数均显著增加(均 $P < 0.05$);HIF-1 α 、EPHA2、VEGFA、p-PI3K、p-AKT和p-mTOR蛋白表达水平均显著增加(均 $P < 0.05$)。**结论:**SHCBP1在Caco-2细胞中表达显著上调,促进Caco-2细胞的增殖、迁移和侵袭,其机制可能与激活PI3K/AKT/mTOR信号通路促进VM过程有关。

[关键词] SHCBP1;PI3K/AKT/mTOR;结直肠癌;血管生成拟态;Caco-2细胞

[中图分类号] R735.3;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026)02-0174-07

SHCBP1 promotes proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer Caco-2 cells by regulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway

LI Li, YAO Hongliang (General External Two Department Ward, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of Shc SH2 domain-binding protein 1 (SHCBP1) in colorectal cancer (CRC) and its regulatory mechanism on Caco-2 cell proliferation, migration, and invasion. **Methods:** Caco-2 cells were divided into four experimental groups: the Con group (blank control), the sh-NC group (transfection with negative control sh-NC), the sh-SHCBP1 group (transfection with sh-SHCBP1), and the sh-SHCBP1 + 740Y-P group (transfection with sh-SHCBP1 followed by treatment with the PI3K activator 740Y-P at 30 $\mu\text{mol/L}$ for 1 h). Cell proliferation, migration, and invasion were assessed using the CCK-8 assay, wound-healing, and Transwell invasion assay, respectively. Vasculogenic mimicry (VM) formation in Caco-2 cells was examined using a Matrigel-based three-dimensional culture system. The mRNA expression level of SHCBP1 was detected using qRT-PCR, and the protein expression levels of SHCBP1, VM-related markers, and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway-related proteins were detected using WB. **Results:** SHCBP1 was significantly upregulated in CRC tissues and cell lines ($P < 0.05$). Compared with Con group and sh-NC group, the sh-SHCBP1 group showed significantly reduced mRNA and protein levels of SHCBP1, cell proliferation activity, wound-healing rate, number of invaded cells, and number of formed tubules (all $P < 0.05$). In addition, the protein expression levels of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), ephrin type-A receptor 2 (EPHA2), VEGFA, p-PI3K, p-AKT, and phosphorylated mTOR (p-mTOR) were significantly decreased (all $P < 0.05$). Compared with the sh-SHCBP1 group, the sh-SHCBP1 + 740Y-P group demonstrated significantly increased cell proliferation, wound-healing rate, number of invaded cells, and number of formed VM structures (all $P < 0.05$), along with significantly elevated protein expression of HIF-1 α , EPHA2, VEGFA, p-PI3K, p-AKT, and p-mTOR (all $P < 0.05$). **Conclusion:** SHCBP1 is highly expressed in CRC cells and promotes the proliferation, migration, and invasion of Caco-2 cells. The underlying mechanism may be associated with activation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and subsequent

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划(20211322)

[作者简介] 李丽,本科,中级职称

[通信作者] 姚红亮(扫码获取作者通信方式)



promotion of the VM process.

[Key words] SHCBP1; PI3K/AKT/mTOR; colorectal cancer (CRC); vasculogenic mimicry (VM); Caco-2 cell

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(2): 174-180. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.02.009]

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统中最常见的恶性肿瘤之一,其全球发病率逐年上升^[1]。据全球癌症观测站数据库^[1]统计,2020年全球新增的CRC病例约190万例,其中有91.6万人因此病离世。临床数据^[2-3]显示,CRC的5年相对生存率约为65%,但进展至转移性CRC(metastatic CRC, mCRC)后,患者5年相对生存率骤降至14%左右。目前,手术联合化疗仍是治疗局部CRC的标准方案,但仅不足20%的mCRC患者能通过手术和化疗获得长期生存^[4]。因此,阐明CRC发生发展的机制对开发新的治疗策略至关重要。PI3K/AKT/mTOR信号通路是调控细胞生长的核心通路^[5-6],其功能紊乱贯穿CRC发生、进展及转移的全过程,该通路的失衡还会增强CRC细胞的耐药性^[7]。既往研究^[8]表明,Shc SH2结构域结合蛋白1(Shc SH2-domain binding protein 1, SHCBP1)参与多种生理和病理过程,其异常表达被证实与多种肿瘤的发生、进展、转移和预后有关,但它能否通过PI3K/AKT/mTOR通路影响CRC细胞的恶性生物学行为尚未明确。基于此,本研究旨在探讨SHCBP1对该通路及CRC细胞Caco-2增殖、迁移、侵袭和血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)等恶性生物学行为的影响,以期对CRC致病机制研究及靶向治疗提供思路。

1 材料与方法

1.1 细胞及主要试剂

人正常结肠上皮细胞CCD841和人CRC细胞(Caco-2、SW480、HCT116和LoVo)购自美国ATCC,常规培养。DMEM培养基和RIPA裂解液购自美国Promega公司,兔抗人SHCBP1(货号:ab184467)、兔抗人PI3K抗体(货号:ab302958)、兔抗人p-PI3K抗体(货号:ab138364)、兔抗人AKT抗体(货号:ab314110)、兔抗人p-AKT抗体(货号:ab38449)、兔抗人mTOR抗体(货号:ab32028)、兔抗人p-mTOR抗体(货号:ab109268)、Ephrin A型受体2(Ephrin type-A receptor 2, EPHA2)抗体(货号:ab314085)、兔抗人VEGFA(货号:ab52917)、兔抗人HIF-1 α 抗体(货号:ab179483)、鼠抗人GAPDH抗体(货号:ab8245)、HRP标记的山羊抗兔IgG(货号:ab6721)、HRP标记的山羊抗鼠IgG(货号:ab6789)和Transwell小室购自美国Abcam公司,引物由上海生工生物公司设计并合成,sh-SHCBP1及其阴性对照(sh-NC)购自上海汉恒生物公司,PI3K激活剂740Y-P购自上海麦克林生

化科技股份有限公司,Lipofectamine 3000试剂盒、CCK-8试剂盒和Matrigel基质胶购自上海碧云天生物科技公司。

1.2 生物信息学分析与细胞筛选

采用GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)平台分析SHCBP1 mRNA在CRC及癌旁组织的表达水平。随后,在细胞模型上进行进一步验证并筛选CRC中合适的研究对象。使用TRIzol试剂提取细胞总RNA,经反转录过程生成cDNA后,采用SYBR Green Mix进行qRT-PCR以评估目标基因的转录水平。以GAPDH为内参基因,通过 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算目标基因的相对表达量。GAPDH正向引物:5'-TCAACA CTTTGTCCAGGGGTCTTTC-3',反向引物:5'-GCT GGTGGTCCAGAGATTAATACCA-3'; SHCBP1正向引物:5'-GCTACCGTGATAAACCAGGTTC-3',反向引物:5'-AGGCTCTGAATCGCTCATAGA-3'。同时,采用WB法检测SHCBP1蛋白表达水平,所用一抗为抗SHCBP1(1:1 000),于4℃反应过夜。次日,用TBST洗涤3次,每次10 min,随后与相应的HRP标记二抗(山羊抗兔IgG,1:5 000;山羊抗小鼠IgG,1:5 000)室温孵育1 h,再次用TBST充分洗涤。采用ECL试剂显影,使用ImageJ v1.8软件分析条带灰度值。目标蛋白的相对表达量以其与内参GAPDH灰度值的比值表示。

1.3 WB法检测SHCBP1对Caco-2细胞PI3K/AKT/mTOR信号通路蛋白表达的影响

使用RIPA蛋白裂解液提取各组Caco-2细胞的总蛋白,经BCA法测定浓度后,将等量蛋白样品进行10% SDS-PAGE分离并电转至PVDF膜上。用5%脱脂牛奶室温封闭1 h后,加入以下一抗:SHCBP1(1:1 000)、PI3K(1:1 000)、p-PI3K(1:1 000)、AKT(1:2 000)、p-AKT(1:2 000)、mTOR(1:1 000)、p-mTOR(1:1 000)、EPHA2(1:1 000)、VEGFA(1:1 000)、HIF-1 α (1:1 000)及内参GAPDH(1:5 000),于4℃反应过夜。次日,加入相应的HRP标记的二抗(山羊抗兔IgG,1:5 000;山羊抗鼠IgG,1:5 000),于室温反应1 h。最后,采用ECL试剂进行显影、成像,并使用ImageJ v1.8软件对蛋白条带灰度值进行定量分析。

1.4 通过shRNA转染构建SHCBP1敲低的Caco-2细胞模型

将Caco-2细胞分为4个实验组:Con组(空白

对照未转染)、sh-NC组(转染阴性对照 sh-NC)、sh-SHCBP1组(转染 sh-SHCBP1)、sh-SHCBP1 + 740Y-P组(转染 sh-SHCBP1 + 740Y-P)。使用 Lipofectamine 3000 试剂盒,参照说明书进行转染。转染48 h后,将sh-SHCBP1 + 740Y-P组加入30 $\mu\text{mol/L}$ 的PI3K激活剂740Y-P处理1 h,剂量参考既往研究^[9]设定。所有实验均独立重复3次。为验证敲低效率,于处理结束后收集细胞,采用如1.2所述的qRT-PCR和WB法检测SHCBP1在mRNA和蛋白水平的表达。

1.5 CCK-8法检测SHCBP1敲低及740Y-P处理对Caco-2细胞增殖活性的影响

将各组Caco-2细胞悬液调整至密度为 5×10^4 个/mL,按100 μL /孔接种至96孔板内,分别培养0、24、48、72及96 h。在每个培养周期结束后,向各孔添加10 μL CCK-8溶液,继续孵育2 h。最后,用酶标仪在450 nm波长处检测各孔的光密度(D)值,以评估Caco-2细胞的增殖能力。

1.6 细胞划痕实验检测SHCBP1敲低及740Y-P处理对Caco-2细胞迁移能力的影响

将各组Caco-2细胞以 5×10^4 个/mL的密度均匀接种于6孔培养板中,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的标准细胞培养条件下孵育,待细胞汇合度至90%时进行后续操作。随后,在培养板表面进行垂直划线处理,以界定细胞迁移的初始边界。完成划线后,PBS轻柔洗涤培养孔3次,以去除漂浮细胞,确保实验准确性。洗涤完成后,更换为无血清培养基继续置于标准培养条件下孵育24 h,以观察其迁移行为。分别于孵育0和24 h时,在倒置显微镜下采集图像,测量划痕宽度,计算细胞划痕愈合率。划痕愈合率 = (0 h划痕宽度 - 24 h划痕宽度)/0 h划痕宽度 $\times 100\%$ 。

1.7 Transwell实验检测SHCBP1敲低及740Y-P处理对Caco-2细胞侵袭能力的影响

首先,在Transwell小室(孔径8.0 μm)的聚碳酸酯膜上侧,于冰预冷条件下均匀铺覆50 μL 经无血清DMEM培养基稀释的Matrigel基质胶(稀释比例1:8),随后置于37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中固化1 h以形成基质胶屏障。将处于对数生长期的Caco-2细胞用无血清DMEM培养基重悬,调整细胞浓度为 1×10^5 个/mL,取200 μL 细胞悬液接种至已铺胶的Transwell小室上室,在下室中加入500 μL 含20% FBS的DMEM培养基作为趋化诱导剂,并将培养板置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的培养箱中孵育24 h。孵育结束后,取出小室,用棉签轻轻擦净上室膜表面的Matrigel胶及未侵袭的细胞。随后,将小室置于4%多聚甲醛中室温固定

20 min,弃去固定液后,再用0.1%结晶紫溶液染色30 min。经PBS轻柔漂洗后,于倒置显微镜下随机选取5个视野,计数每个视野内侵袭至下表面的细胞数,取平均值以评估细胞侵袭能力。

1.8 基于Matrigel的三维培养实验检测SHCBP1敲低及740Y-P处理对Caco-2细胞VM形成能力的影响

将Matrigel基质胶于4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱过夜解冻,所有后续操作在冰上进行以保持其液态。向预冷的96孔板中每孔加入50 μL Matrigel胶,随后置于37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中孵育30 min,待其完全凝固形成基质层。收集处于对数生长期的Caco-2细胞,用含2% FBS的DMEM培养基重悬,并将细胞浓度调整为 1×10^5 个/mL。随后,每孔加入100 μL 细胞悬液(即每孔接种 1×10^4 个细胞)。将培养板置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的培养箱中连续培养12 h。孵育结束后,于倒置显微镜下观察并采集图像。使用Image J软件分析管状结构的分支点数,来定量评估细胞的VM形成能力。

1.9 统计学处理

本研究每组设置3个复孔,所有实验均独立重复3次。实验数据分析使用SPSS 23.0统计软件进行,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用 t 检验进行,多组间比较采用ANOVA进行检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

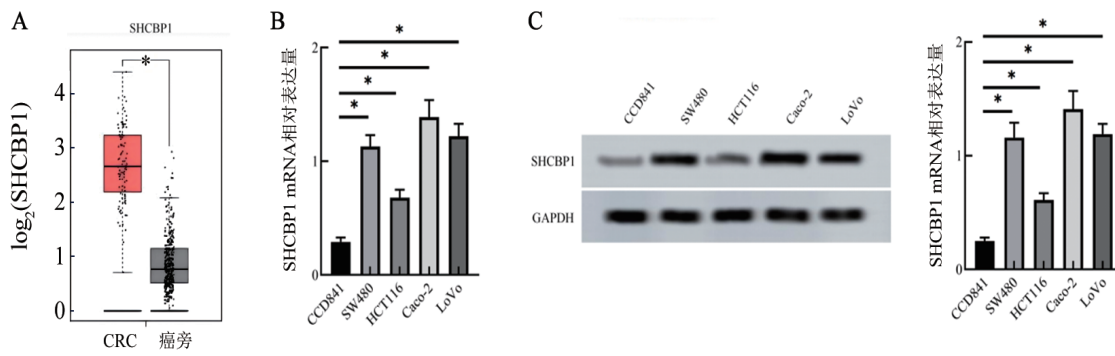
2 结果

2.1 SHCBP1在CRC组织和细胞中呈高表达

通过GEPIA数据库分析发现,SHCBP1 mRNA在CRC组织中的表达水平显著高于癌旁组织($P < 0.05$,图1A)。在细胞水平检测中,qRT-PCR与WB法检测结果表明,与正常结肠上皮细胞CCD841相比,SHCBP1在CRC细胞(SW480、HCT116、Caco-2和LoVo)中表达显著上调($P < 0.05$),其中在Caco-2细胞中的表达量最高(图1B、C)。

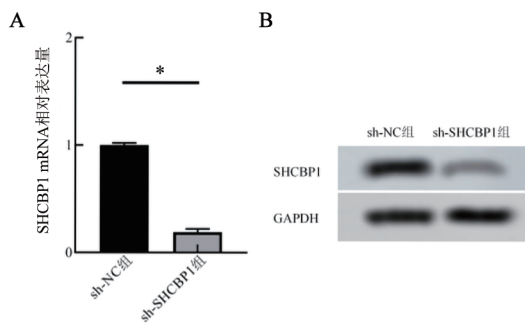
2.2 SHCBP1敲低显著抑制Caco-2细胞增殖、迁移和侵袭和VM

qRT-PCR与WB的结果(图2)显示,与sh-NC组相比,sh-SHCBP1组细胞中的SHCBP1 mRNA和蛋白表达水平均显著下调(均 $P < 0.05$),表明敲低模型构建成功。功能学实验结果(图3、图4)表明,敲低SHCBP1可显著抑制Caco-2细胞的恶性表型。具体而言,与Con组和sh-NC组相比,sh-SHCBP1组的细胞增殖活性、划痕愈合能力、穿膜细胞数量和形成的小管数均明显减少(均 $P < 0.05$)。而使用PI3K激活剂740Y-P处理后(sh-SHCBP1 + 740Y-P组),上述被抑制的细胞功能得到显著恢复(均 $P < 0.05$)。



A: GEPIA 数据库中 CRC 组织与癌旁组织之间 SHCBP1 的 mRNA 表达比较; B: qRT-PCR 检测 SHCBP1 在 Caco-2 细胞中表达水平; C: WB 检测 SHCBP1 在 Caco-2 细胞中表达水平。* $P < 0.05$ 。

图1 SHCBP1 在 CRC 组织和细胞中表达上调($n = 3$)



A: sh-NC 组与 sh-SHCBP1 组 mRNA 相对表达量比较; B: sh-NC 组与 sh-SHCBP1 组蛋白相对表达量比较。与 sh-SHCBP1 组 mRNA 相对表达量比, * $P < 0.05$; 与 sh-SHCBP1 组蛋白相对表达量比, * $P < 0.05$ 。

图2 sh-SHCBP1 转染效率验证($n = 3$)

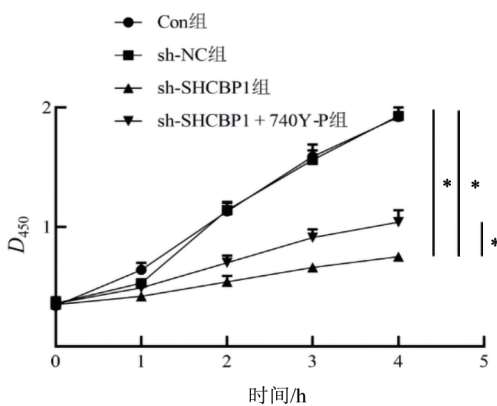


图3 SHCBP1 对 Caco-2 细胞增殖能力的影响($n = 3$)

2.3 SHCBP1 敲低使 VM 相关蛋白表达下调, 抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活

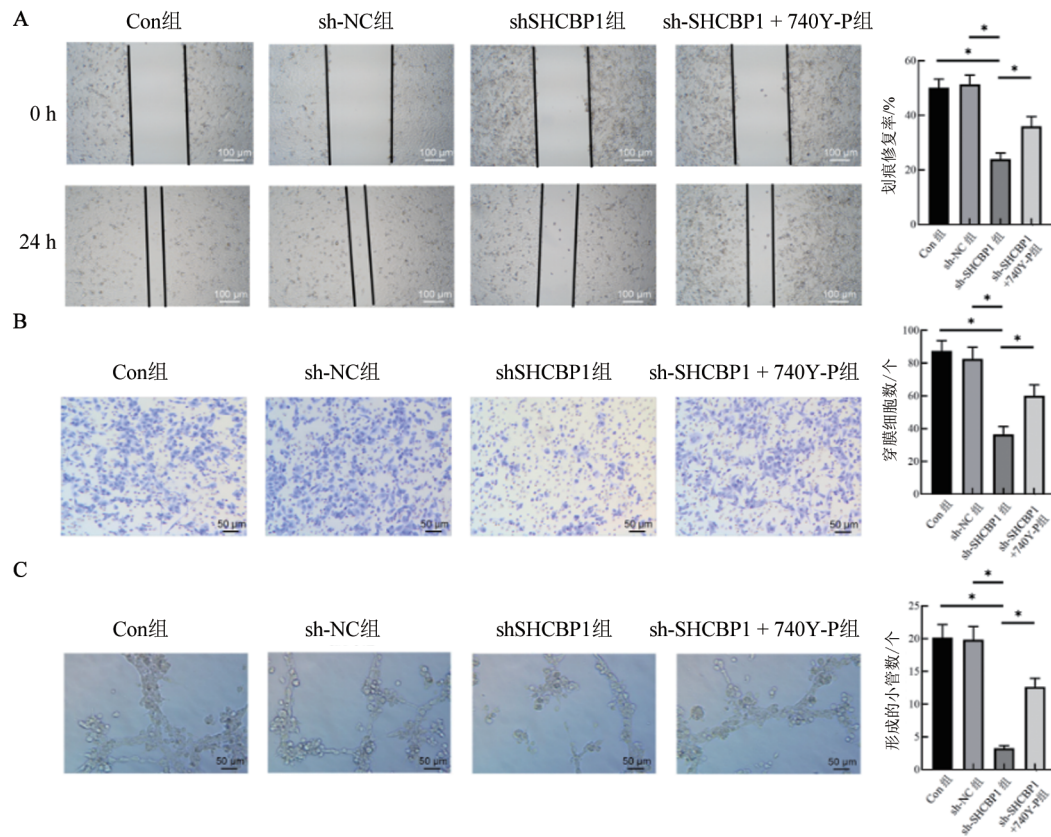
VM 相关蛋白的 WB 检测结果 (图 5A) 显示, sh-SHCBP1 组的 HIF-1 α 、EPHA2 和 VEGFA 蛋白表达水平与 Con 组和 sh-NC 组相比显著下调 ($P < 0.05$); 而在 sh-SHCBP1 基础上加入 740Y-P 干预后 (sh-SHCBP1 + 740Y-P 组), 上述 3 种蛋白的表达

水平明显回升 ($P < 0.05$)。通路蛋白的 WB 检测结果 (图 5B) 显示, sh-SHCBP1 组细胞的 p-PI3K、p-AKT 和 p-mTOR 蛋白表达水平与 Con 组和 sh-NC 组相比显著降低 ($P < 0.05$); 而 h-SHCBP1 + 740Y-P 组的 p-PI3K、p-AKT 和 p-mTOR 蛋白表达水平较 sh-SHCBP1 组显著增加 ($P < 0.05$)。在所有实验中, Con 组与 sh-NC 组间各检测蛋白 (包括 VM 相关蛋白及通路蛋白) 的表达水平均无显著差异 ($P > 0.05$)。

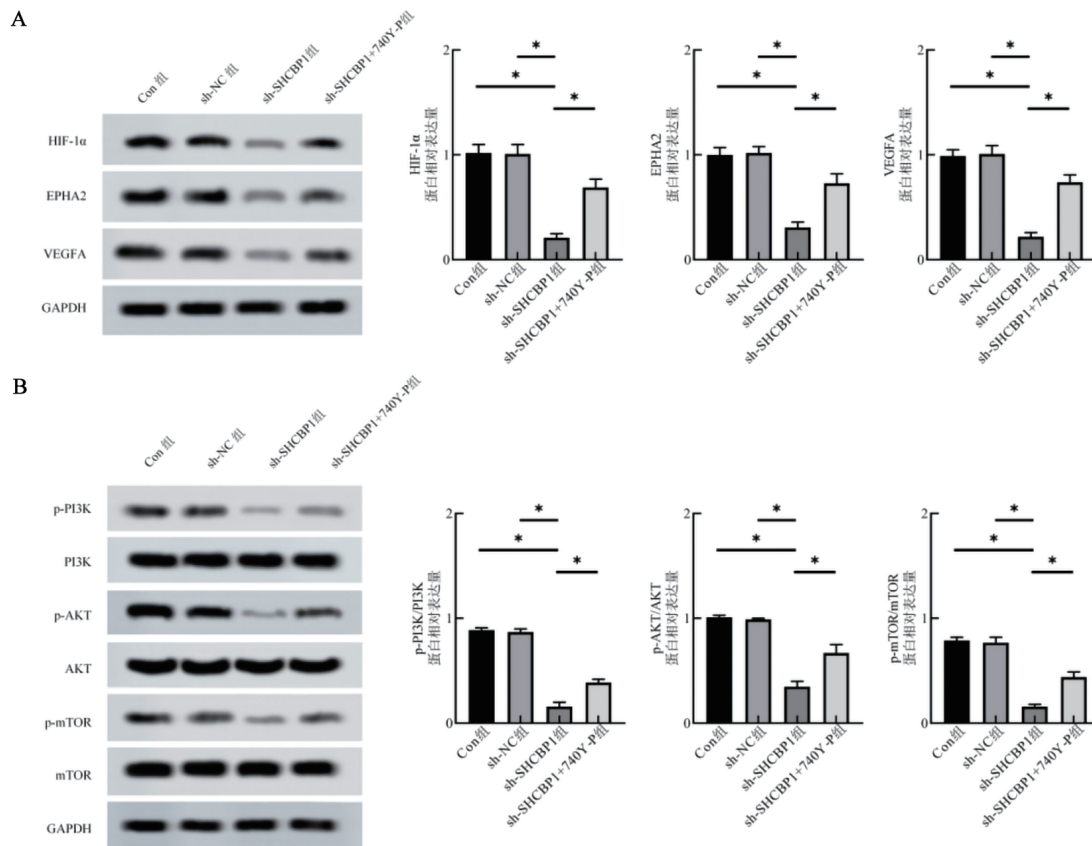
3 讨论

尽管 CRC 的分子生物学研究已取得一定进展, 但患者预后改善仍不理想, 亟需探索新的关键致病分子及调控机制, 以挖掘有效治疗靶点。SHCBP1 作为一种关键的信号接头蛋白^[10], 已被证实在细胞增殖中发挥作用, 其表达上调与多种增生性病理过程相关^[11]。近年研究发现, SHCBP1 在食管鳞状细胞癌^[12]、前列腺癌^[13]等多种恶性肿瘤中异常高表达, 可介导多种癌细胞的恶性表型^[14], 驱动肿瘤进展。然而, 该蛋白在 CRC 中是否具有类似功能, 其具体作用机制如何, 目前尚未明确。这一重要知识缺口为本研究提供了核心探索契机, 以期新的治疗策略提供理论依据。

基于 GEPIA 的生物信息学分析初步验证了 SHCBP1 在 CRC 细胞中普遍高表达, 后续的 qRT-PCR 和 WB 实验进一步筛选得到的显著表达 SHCBP1 的 Caco-2 细胞, 这一表达特征提示其可能在 CRC 中具有类似的促癌功能。基于此, 以 Caco-2 细胞为模型进行了功能学研究。结果证实, 敲低 SHCBP1 能有效抑制 Caco-2 细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 明确了 SHCBP1 对 CRC 核心恶性表型的调控作用, 为后续机制探索提供了坚实的功能学依据。



A: 细胞划痕实验; B: Transwell 实验; C: 三维培养 Caco-2 细胞的 VM 形成实验。* $P < 0.05$ 。
图4 SHCBP1 敲低及 740Y-P 处理对 Caco-2 细胞迁移、侵袭及 VM 形成能力的影响($n = 3$)



A: WB 法检测 SHCBP1 对 VM 相关蛋白的影响; B: WB 法检测 SHCBP1 对 PI3K/AKT/mTOR 通路相关蛋白的影响。* $P < 0.05$ 。
图5 SHCBP1 敲低及 740Y-P 处理对 VM 及 PI3K/AKT/mTOR 通路相关蛋白的影响($n = 3$)

除上述对细胞增殖、迁移与侵袭等经典恶性表型的调控外,本研究进一步探讨了 SHCBP1 在肿瘤血管生成拟态中的作用。VM 是一种不依赖于内皮细胞的全新血管生成模式^[15],与肿瘤的高转移性及不良预后密切相关^[16-17],是极具潜力的抗肿瘤治疗新靶点。其形成过程受 HIF-1 α 、EPA2、VEGFA 等关键分子构成的精密网络协同调控^[18]——HIF-1 α 在缺氧微环境中启动 VM 相关基因转录^[19],EPA2 通过跨膜信号传递介导细胞骨架重排^[20-21],VEGFA 则通过受体激活影响不同肿瘤细胞类型 VM 的形成^[22]。本研究发现,敲低 SHCBP1 不仅能有效抑制 Caco-2 细胞的 VM 形成能力,还可同步下调 HIF-1 α 、EPA2 与 VEGFA 的蛋白表达水平,提示 SHCBP1 可能通过调控这些核心分子参与 VM 过程,进而促进 CRC 的恶性进展。这一发现将 SHCBP1 的功能从传统的细胞增殖调控拓展至肿瘤微循环重构领域,丰富了其致癌机制的内涵。

PI3K/AKT/mTOR 信号通路是调控肿瘤细胞代谢、增殖及侵袭的核心通路,其异常活化在 CRC 中极为常见,且已有研究^[23-24]证实该通路可通过调控 EPA2 等分子参与 VM 形成。然而,目前鲜有研究报道 SHCBP1 与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的调控关系,以及它们在 CRC 中的作用。因此,本研究通过实验对这一假设进行了验证。通过敲低 SHCBP1 发现,这一举措可显著降低 p-PI3K、p-AKT 及 p-mTOR 的磷酸化水平,而加入 PI3K 激活剂 740Y-P 后,不仅可逆转通路的抑制状态,还能恢复 HIF-1 α 、EPA2 等 VM 相关蛋白的表达及 Caco-2 细胞的恶性表型。这一系列结果构成了从“表型”到“通路”再到“下游效应分子”的完整证据链,揭示了 SHCBP1 通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,进而调控 HIF-1 α /EPA2/VEGFA 网络,最终促进 VM 形成的新机制。

综上所述,本研究的发现为将 SHCBP1 及其下游通路作为 CRC 治疗的新靶点提供了实验依据。然而,本研究亦存在局限性。目前的结论主要基于单一细胞(Caco-2)模型得出,不同 CRC 细胞可能具有独特的生物学特性,因此 SHCBP1 的作用机制在其他 CRC 细胞中可能存在差异。未来研究需在更广泛的 CRC 细胞模型及临床样本中验证发现的普遍性,并利用动物模型在体评估靶向 SHCBP1 的治疗潜力,以推动其向临床转化。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- [3] SHIN A E, GIANCOTTI F G, RUSTGI A K. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics[J]. Trends Pharmacol Sci, 2023, 44(4): 222-236. DOI: 10.1016/j.tips.2023.01.003.
- [4] 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.
- [5] LIU R B, HU G H, LI Y S, et al. IGF2BP1 promotes the progression of head and neck squamous cell carcinoma by activating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and inducing epithelial-mesenchymal transition[J]. World J Surg Oncol, 2025, 23(1): 277. DOI: 10.1186/s12957-025-03929-5.
- [6] MOUSAVIKIA S N, M MATIN M, BAHREYNI TOSSI M T, et al. Identification and modulation of a PI3K/AKT/mTOR pathway-targeting microRNA in order to increase colorectal cancer cells radiosensitivity *in vitro*[J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 1172. DOI: 10.1186/s12885-025-14501-5.
- [7] LEIPHRAK P D, ARE C. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway as a target for colorectal cancer treatment[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(6): 3178. DOI:10.3390/ijms25063178.
- [8] WANG N, ZHU L Y, WANG L X, et al. Identification of SHCBP1 as a potential biomarker involving diagnosis, prognosis, and tumor immune microenvironment across multiple cancers[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2022, 20: 3106-3119. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.06.039.
- [9] LIU Z J, WEI J H, SUN H B, et al. Plumbagin ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating PI3K/AKT/mTOR and Keap1-Nrf2/HO-1 signalling pathways[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(13): e18386. DOI: 10.1111/jcmm.18386.
- [10] LIN Y, CAI H. Biological functions and therapeutic potential of SHCBP1 in human cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 160: 114362. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114362.
- [11] GU Q L, MA Z J, WANG Q Y, et al. Knockout of Shcbl1 sensitizes immunotherapy by regulating α -SMA positive cancer-associated fibroblasts[J]. Mol Carcinog, 2024, 63(4): 601-616. DOI: 10.1002/mc.23675.
- [12] REN C H, ZHOU Z B, WANG X Z, et al. SHCBP1 promotes the progression of esophageal squamous cell carcinoma *via* the TGF β pathway[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2021, 29(2): 136-143. DOI:10.1097/PAL.0000000000000858.
- [13] TANG C, PENG S M, CHEN Y M, et al. SHCBP1 is a novel regulator of PLK1 phosphorylation and promotes prostate cancer bone metastasis[J]. MedComm, 2025, 6(2): e70082. DOI: 10.1002/mco2.70082.
- [14] YANG C, HU J F, ZHAN Q, et al. SHCBP1 interacting with EOGT enhances O-GlcNAcylation of NOTCH1 and promotes the development of pancreatic cancer[J]. Genomics, 2021, 113(2): 827-842. DOI:10.1016/j.ygeno.2021.01.010.
- [15] MANIOTIS A J, FOLBERG R, HESS A, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells *in vivo* and *in vitro*: vasculogenic mimicry[J]. Am J Pathol, 1999, 155(3): 739-752. DOI:

- 10.1016/S0002-9440(10)65173-5.
- [16] YANG W C, LI Z H, WANG W J, et al. Vasculogenic mimicry score identifies the prognosis and immune landscape of lung adenocarcinoma[J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1206141. DOI:10.3389/fgene.2023.1206141.
- [17] HUANG S M, WANG X, ZHU Y, et al. SOX2 promotes vasculogenic mimicry by accelerating glycolysis *via* the lncRNA AC005392.2-GLUT1 axis in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12): 791. DOI:10.1038/s41419-023-06274-1.
- [18] LIU X, HE H J, ZHANG F W, et al. m6A methylated EphA2 and VEGFA through IGF2BP2/3 regulation promotes vasculogenic mimicry in colorectal cancer *via* PI3K/AKT and ERK1/2 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 483. DOI:10.1038/s41419-022-04950-2.
- [19] LUO Y W, YANG Z H, YU Y, et al. HIF1 α lactylation enhances KIAA1199 transcription to promote angiogenesis and vasculogenic mimicry in prostate cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 222(Pt B): 2225-2243. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2022.10.014.
- [20] SAHA D, MITRA D, ALAM N, et al. Lupeol and Paclitaxel cooperate in hindering hypoxia induced vasculogenic mimicry *via* suppression of HIF-1 α -EphA2-Laminin-5 γ 2 network in human oral cancer[J]. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(3): 591-608. DOI: 10.1007/s12079-022-00693-z.
- [21] KIM H S, WON Y J, SHIM J H, et al. Role of EphA2-PI3K signaling in vasculogenic mimicry induced by cancer-associated fibroblasts in gastric cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 3031-3038. DOI:10.3892/ol.2019.10677.
- [22] FANG T, LIN L, YE Z J, et al. Dexmedetomidine promotes angiogenesis and vasculogenic mimicry in human hepatocellular carcinoma through α (2)-AR/HIF-1 α /VEGFA pathway[J]. *Biomed Environ Sci*, 2022, 35(10): 931-942. DOI:10.3967/bes2022.120.
- [23] YU L, WEI J, LIU P D. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 69-94. DOI:10.1016/j.semcancer.2021.06.019.
- [24] WIESE W, BARCZUK J, RACINSKA O, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in blood malignancies-new therapeutic possibilities [J]. *Cancers*, 2023, 15(21): 5297. DOI:10.3390/cancers15215297.

[收稿日期] 2025-09-01

[修回日期] 2025-12-02

[本文编辑] 陈怡宁