Modern Practical Medicine, August 2025, Vol. 37, No. 8

·综　述·

CIN 在胃癌发生发展中的研究进展

张星亿，张同悦，田蕴珂，朱悦楠，沈建伟

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.08.028
【中图分类号】 R735.2　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)08-0870-04

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一。由于胃癌早期无明显症状，多数患者初诊已达进展期，5 年生存率不到 30%，总体预后差[1]。2014 年癌症基因组图谱（TCGA）提出胃癌分子分型：染色体不稳定（chromosomal instability，CIN）型、微卫星不稳定（microsatellite instability，MSI）型、基因组稳定（genomical stability，GS）型和 EB 病毒阳性（EBV+）型。其中，CIN 亚型最为常见（50%），具有高频率拷贝数变异（copy number variation，CNV）的非整倍性特征，常伴有 TP53 突变和大量 RTK/RAS 基因扩增[2]。CIN 是指染色体数目或结构的持续异常，涉及多种分子机制的调控异常，产生非整倍体、染色体重排、驱动基因的缺失或扩增等复杂后果，与肿瘤异质性、不良预后及治疗耐药性相关。CNV 是 CIN 的核心特征之一，特定局灶性扩增或缺失区域可作为胃癌诊断、分型、治疗及预后评估的重要分子标签[3]。因 CIN 的高度异质性，其在胃癌发生发展中的具体作用和机制尚未完全阐明。近年来胃癌及胃癌前病变的基因组信息不断得到补充完善，因此，本文对 CIN 在胃癌发生发展中的研究进展进行综述，以期为完善胃癌预防、诊断及治疗等方面提供新思路。

1　CIN 与胃癌相关的分子机制

1.1　有丝分裂错误　有丝分裂缺陷导致染色体错误分离是 CIN 的核心机制。纺锤体组装检查点（SAC）监测有丝分裂过程中染色体动粒与微管的附着状态，控制细胞周期进程。BUB1、MAD2 等染色体动粒蛋白基因突变或表达异常可破坏 SAC 功能，触发姐妹染色单体过早分离和有丝分裂退出，染色体提前分离导致非整倍体[4-5]。SAC 过度活跃也会诱导 CIN，使细胞推迟进入有丝分裂后期，有丝分裂停滞延长，导致染色体桥增加、滞后染色体或微核的出现[4]。除 SAC 控制动粒与微管的相互作用，动粒或微管自身功能障碍、中心体异常扩增等都能增加动粒与微管错误连接的概率，威胁基因组的稳定性[4]。

姐妹染色单体粘连和分离异常是染色体错误分离的另一重要机制，主要涉及黏连蛋白（Cohesin）功能缺陷或分离酶（Separase）异常激活，导致染色体提早分离，细胞中出现染色单体、滞后染色体和染色体桥，诱导基因组不稳定性[4-5]。

1.2　DNA 复制压力和修复缺陷　DNA 复制压力是癌症发生的常见早期事件，可导致复制叉崩溃和 DNA 双链断裂（DSBs），同时 DNA 复制压力激发 DNA 损伤反应（DDR）可稳定复制叉，若 DDR 失调则进一步放大复制压力的后果，对基因组稳定性产生严重影响，并促进细胞恶性转化[4]。同源重组（HR）通路是 DSBs 的核心修复机制。部分胃癌具有同源重组缺陷（HRD）特征，表现为 BRCA1、BRCA2 等 HR 基因失活或表观遗传沉默，细胞依赖于易错的非同源末端连接（NHEJ）修复途径，导致染色体常出现易位、插入或缺失等结构异常[6]。Fanconi 贫血（FA）通路可修复 DNA 链间交联（ICLs），FA 缺陷可使染色体易位增加等结构异常[4]。另外，DNA 错配修复（MMR）缺陷常导致微卫星区域的重复序列发生插入或缺失，主要见于 MSI 型胃癌[7]。

1.3　端粒异常　端粒缩短或结构异常威胁染色体末端稳定性，诱导染色体灾难性重排，是癌症发生的早期事件[8]。端粒酶逆转录酶（TERT）在复制过程中

基金项目：宁波市重点技术研发项目（2023Z159）

作者单位：315211 宁波，宁波大学医学部（张星亿、田蕴珂、朱悦楠、沈建伟）；宁波市医疗中心李惠利医院（张同悦、沈建伟）
通信作者：沈建伟，Email：shenjw1184@126.com

延长缩短的端粒来稳定染色体末端，其异常活化在90%人类癌症中被发现。研究表明 TERT 转录抑制因子 EBF1 的失活可能是导致胃癌中 TERT 表达上调的主要原因，与胃癌不良预后相关[9]。Shelterin 复合物保护端粒免受复制压力，相关基因 TRF2 和 POT1 表达异常在胃癌中普遍存在，导致端粒单链 DNA 暴露和端粒丢失，诱导染色体末端融合和基因组碎片化[10]。

1.4　驱动基因与信号通路　CIN 型胃癌的相关驱动基因，主要通过干扰调控细胞周期、DDR、细胞凋亡等关键信号通路，促进肿瘤发生发展。TP53 是胃癌中最常突变的基因，尤其是 CIN 亚型（71%）[2]。TP53 突变导致 p53 功能异常并影响下游基因表达，细胞周期失控，细胞携带损伤的 DNA 及异常染色体进入分裂期，加剧染色体不稳定性[11]。除 p53 功能丧失的主要途径外，RTK/RAS/MAPK 等信号通路的扩增，包括 HER2、EGFR、MET 和 FGFR2，也与肿瘤生长和增殖密切相关[2, 11]。此外，细胞周期相关基因 CCNB1、CDK1，极光激酶基因 AURKA 等表达异常也常见于 CIN 型胃癌，与其不良预后相关[12]。

1.5　表观遗传因素与病原体　表观遗传调控异常在 CIN 中起重要作用。胃癌可出现多种基因甲基化改变，抑癌基因如 CDKN2A 启动子超甲基化导致其沉默，削弱了细胞周期调控和 DNA 修复能力。幽门螺杆菌（Hp）诱导炎症因子分泌，激活 DNA 甲基转移酶（DNMT），导致全基因组低甲基化和局部基因高甲基化[13]。同时，Hp 分泌的细胞毒素如 CagA，可引起 STAT3、NF-κB、Hippo 等多条信号通路失调，以及慢性炎症的持续刺激，逐渐破坏基因组稳定性，诱导胃黏膜恶性转化[14]。此外，异染色质区域的松散化、组蛋白修饰等通过改变染色质状态间接影响染色体稳定性[6]。

2　胃癌发生发展中的 CIN 特征

2.1　胃癌前病变的 CIN 信号　胃黏膜通常序贯发生萎缩性胃炎（AG）、肠化生（IM）以及上皮内瘤变（IN）的癌前病变，最终形成胃癌[1]。胃癌前病变中的染色体异常是胃癌发生的重要信号，主要表现为染色体数目或结构畸变及部分位点的扩增或缺失，与癌前病变的异质性和癌变风险密切相关。

Hp 是胃癌的致癌因素。Hp 感染的胃炎黏膜中可检出 TP53 和 ARID1A 的低丰度突变，可能驱动染色体变异[15]。IM 阶段的胃黏膜突变负荷较正常胃黏膜明显升高，虽然与胃癌相比仍较低，但出现了与胃癌相似的基因组不稳定现象以及 CNV 模式，7、8、20 号染色体常存在拷贝数扩增[16-17]。8q 扩增最常见，扩增位点包含 MYC 癌基因，与 c-MYC 蛋白过表达相关，可能在胃癌形成中起到重要作用。一项小规模的队列研究表明[18]，胃黏膜 IM 阶段出现染色体异常与恶性进展相关，且 CNV 是其独立危险因素；另外，高水平的突变负荷、甲基化和端粒缩短也有一定提示意义。研究还发现 IM 胃黏膜存在 7q36、8q24 扩增和 8p23、11p15 缺失的 CNV 特征，以及 FBXW7、SOX9 可作为驱动 IM 突变的候选基因，但最终是否与胃癌结局相关仍需要大规模队列研究进行验证[18-19]。

IN 胃黏膜出现不同程度的细胞异型性，分为低级别（LGIN）和高级别（HGIN）两种类型，后者具有明显的癌变倾向，CIN 水平逐渐趋向早期胃癌。APC 突变在 LGIN 中普遍存在，但在进展为 HGIN 及胃癌时显著减少，提示其可能为癌变早期事件，并与 TP53 突变互斥，可借此关系评估胃黏膜的恶性潜力[20-21]。包含 MYC 癌基因的染色体 8q 扩增在 IN 胃黏膜中也有检出[22]。对 IN 以及癌变组织的基因组数据进行拷贝数聚类分析，整体呈现出 LGIN 的 CNV 频率较低、HGIN 和早期胃癌的 CNV 频率较高的规律，提示染色体变异在胃黏膜恶性进展中的持续累积[22]。染色体 CNV 区域 6p12.3-q27 和 7q11.21-q36.3 被发现在 LGIN、HGIN 和早期胃癌之间存在差异，需要进一步研究验证[23]。

2.2　CIN 型胃癌的染色体重排　染色体重排是肿瘤 CIN 的核心特征，主要表现为染色体臂水平的拷贝数扩增或缺失。CIN 型胃癌以高频率的染色体臂水平 CNV 区别于其他亚型，表现出显著的非整倍性[2]。目前已确定胃癌中常见的 CNV 区域，染色体 1q、5p、7、8、13 和 20 出现片段拷贝数扩增，1p、3p、4、5q、9p、17p、18q、19p、21 和 22 则常有缺失，虽然与 CIN 型胃癌特异性相关的染色体重排信息尚不明确，但高频率的 CNV 区域常伴有癌基因局灶性扩增或抑癌基因缺失，驱动胃癌发生发展[2, 12]。8q 扩增是 CIN 型

胃癌中最常见的畸变，癌基因 MYC（8q24）被激活，促进细胞恶性增殖和侵袭[2, 12]。胃癌患者常有 HER2（17q12）扩增，激活多个下游信号介质，驱动肿瘤生长和耐药，其拷贝数水平对胃癌预后有一定预测价值[24]。AURKA（20q13）调节染色体分离、DDR，其扩增可增强细胞侵袭能力，与胃癌不良预后相关[12]。染色体臂水平上的局灶性缺失差异更大，其中 17p 重排涉及最重要的抑癌基因 TP53（17p13），是 CIN 亚型的主要分型特征[2-3]。

2.3 CIN型胃癌的侵袭与转移 CIN型胃癌具有较高的侵袭性和转移能力。CIN 在原发肿瘤中通过 cGAS-STING 通路激活免疫抑制和上皮-间质转化（EMT），提高细胞侵袭能力[25]。CIN 型胃癌与血行转移有明显相关性。TP53 突变主要在血行转移中观察到，CNV 涉及的信号通路及驱动基因与原发肿瘤相似，但血行转移肿瘤的拷贝数负荷和倍性显著升高。在血液循环中，CIN 通过促进 EMT 及其逆转即间质-上皮转化（MET），提高循环肿瘤细胞（CTC）的可塑性和生存能力，推动肿瘤的侵袭和转移[26]。

3 CIN 在胃癌中的临床意义及应用价值

3.1 诊断与监测 由于 CIN 的高度异质性，胃癌 CIN 亚型的诊断缺乏高效的分子标志物，目前主要通过拷贝数检测等基因组测序技术识别 CIN 特征。低覆盖全基因组测序（Lc-WGS）可覆盖全染色体非整倍体、大片段缺失或重复及全基因组 CNV 的 CIN 信息[27]。超灵敏度染色体不稳定性检测（UCAD）基于 Lc-WGS，其显示出对染色体异常的高灵敏度和特异性，已开发出检测试剂盒用于泌尿系肿瘤的诊断、疗效评估及预后监测[28]。在胃癌中，UCAD 可辅助胃癌分型，在评估胃癌前病变风险方面敏感性可能优于肿瘤标志物 [17]。同时，基于循环游离 DNA（cfDNA）的 CIN 动态检测具有评估胃癌化疗疗效和耐药性的潜力 [29]。CT 成像特征可能也有助于早期识别胃癌 CIN 信号，辅助胃癌筛查[30]。未来可通过 cfDNA 联合高通量的 Lc-WGS，实现 CNV 及 CIN 的动态监测，同时整合多组学技术，深入分析胃癌的分子机制，寻找并验证在胃癌早期筛查、治疗及预后监测中具有应用价值的基因组特征。

3.2 治疗策略 CIN 型胃癌在辅助化疗中显著获益。紫杉醇通过诱导多极纺锤体形成加剧 CIN 水平而发挥抗肿瘤作用，且 CIN 基线水平高的乳腺癌患者更易从紫杉醇治疗中获益；因此，CIN 可用于评估化疗及敏感性，提高 CIN 水平也为胃癌提供新的治疗策略[31]。CIN 型胃癌常伴随特定基因扩增或过表达，为靶向治疗提供突破口。曲妥珠单抗是 HER2 过表达胃癌的常用药，靶向突变型 p53 的药物（如 APR-548、PRIMA-1Met）可通过恢复其抑癌功能来诱导肿瘤细胞凋亡；其他与靶向细胞周期相关的基因药物在临床前试验中也展现出显著的抗肿瘤活性[11-12]。部分胃癌高表达 PD-L1，是免疫治疗的靶点，但 CIN 亚型由于免疫抑制而疗效有限；因此，可联合 STING 抑制剂逆转免疫抑制并减少转移，为治疗提供新思路[7, 25]。

4 总结与展望

CIN 是胃癌发生发展的重要驱动因素，从胃癌前病变的早期染色体变异，到进展期复杂的染色体重排和转移潜能获得，CIN 通过复杂机制推动肿瘤异质性和恶性进展。目前胃癌 CIN 的研究多以进展期胃癌为研究对象，胃癌前病变的基因组研究较少，且多为小规模横断面分析，无法全面描述胃癌发生发展中 CIN 的动态演变及基因组全貌。未来研究可采用低覆盖、高通量的 Lc-WGS 技术，高效获得胃癌发生发展各阶段全染色体的样本及全基因组遗传信息，并建立大规模前瞻性队列，联合 cfDNA 检测、多组学技术，动态监测 CNV 及 CIN 特征，深入解析胃癌 CIN 的分子机制以及与临床相关性，寻找可作为胃癌早期筛查、治疗监测及疗效评估的 CIN 相关生物标志物，开发针对 CIN 核心信号通路的精准治疗策略，为改善胃癌患者预后提供新思路。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 国家卫生健康委员会医疗应急司. 胃癌筛查与早诊早治方案(2024 年版)[J].中华肿瘤杂志,2024,46(10):915-916.

[2] NETWORK C G A R. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 513(7517): 202-209.

[3] DREWS R M, HERNANDO B, TARABICHI M, et al. A pan-cancer compendium of chromosomal instability[J]. Nature, 2022, 606 (7916): 976-983.

[4] HOSEA R, HILLARY S, NAQVI S, et al. The two sides of

chromosomal instability: Drivers and brakes in cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 75.
[5] MALEKI S S, RÖCKEN C. Chromosomal instability in gastric cancer biology[J]. Neoplasia, 2017, 19(5): 412-420.
[6] YEOH K G, TAN P. Mapping the genomic Diaspora of gastric cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(2): 71-84.
[7] 刘清华,汪浩浩,陈庆杰,等.免疫检查点抑制剂治疗错配修复缺陷/微卫星高度不稳定型胃癌的研究进展[J].中国肿瘤临床,2024,51(11):580-584.
[8] 陈刚,张敏敏,王雨露,等.端粒酶在胃癌发生和治疗中的作用[J].中南大学学报(医学版),2025,50(2):259-265.
[9] XING M J, OOI W F, TAN J, et al. Genomic and epigenomic EBF1 alterations modulate TERT expression in gastric cancer[J]. J Clin Invest, 2020, 130(6): 3005-3020.
[10] LUO Z H, LIU W J, SUN P P, et al. Pan-cancer analyses reveal regulation and clinical outcome association of the shelterin complex in cancer[J]. Brief Bioinform, 2021, 22(5): bbaa441.
[11] LEI Z N, TENG Q X, TIAN Q, et al. Signaling pathways and therapeutic interventions in gastric cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 358.
[12] NEMTSOVA M V, KUZNETSOVA E B, BURE I V. Chromosomal instability in gastric cancer: Role in tumor development, progression, and therapy[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23): 16961.
[13] WANG X H, DONG Y Q, ZHANG H, et al. DNA methylation drives a new path in gastric cancer early detection: Current impact and prospects[J]. Genes Dis, 2023, 11(2): 847-860.
[14] 顾晓, 邢莹莹. 幽门螺杆菌 CagA 诱导胃部炎癌转化的研究进展[J].中国药科大学学报,2025,56(1):132-138.
[15] SHIMIZU T, MARUSAWA H, MATSUMOTO Y, et al. Accumulation of somatic mutations in TP53 in gastric epithelium with Helicobacter pylori infection[J]. Gastroenterology, 2014, 147(2): 407-417,e3.
[16] KUMAGAI K, SHIMIZU T, TAKAI A, et al. Expansion of gastric intestinal Metaplasia with copy number aberrations contributes to field cancerization[J]. Cancer Res, 2022, 82(9): 1712-1723.
[17] QIAN S, XIE F, ZHAO H, et al. Detection of chromosomal instability using ultrasensitive chromosomal aneuploidy detection in the diagnosis of precancerous lesions of gastric cancer[J]. Front Genet, 2024, 15: 1359231.
[18] HUANG K K, RAMNARAYANAN K, ZHU F, et al. Genomic and epigenomic profiling of high-risk intestinal Metaplasia reveals molecular determinants of progression to gastric cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 33(1): 137-150,e5.
[19] HUANG K K, MA H R, CHONG R H H, et al. Spatiotemporal genomic profiling of intestinal Metaplasia reveals clonal dynamics of gastric cancer progression[J]. Cancer Cell, 2023, 41(12): 2019-2037,e8.
[20] ROKUTAN H, ABE H, NAKAMURA H, et al. Initial and crucial genetic events in intestinal-type gastric intramucosal neoplasia[J]. J Pathol, 2019, 247(4): 494-504.
[21] YOSHIDA T, YAMAGUCHI T, MAEKAWA S, et al. Identification of early genetic changes in well-differentiated intramucosal gastric carcinoma by target deep sequencing[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(4): 742-750.
[22] SUGAI T, EIZUKA M, ARAKAWA N, et al. Molecular profiling and comprehensive genome-wide analysis of somatic copy number alterations in gastric intramucosal neoplasias based on microsatellite status[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(5): 765-775.
[23] KOIKE Y, OSAKABE M, SUGIMOTO R, et al. A genome-wide study of gastric intramucosal neoplasia based on somatic copy number alterations, gene mutations, and mRNA expression patterns[J]. J Pathol Clin Res, 2024, 10(2): e12368.
[24] 宋婷婷,刘宁,宋姗爱,等.HER-2 基因拷贝数与胃癌病人术后生存关系分析[J].青岛大学学报(医学版),2023,59(2):179-182.
[25] LI J, HUBISZ M J, EARLIE E M, et al. Non-cell-autonomous cancer progression from chromosomal instability[J]. Nature, 2023, 620(7976): 1080-1088.
[26] LEE J E, KIM K T, SHIN S J, et al. Genomic and evolutionary characteristics of metastatic gastric cancer by routes[J]. Br J Cancer, 2023, 129(4): 672-682.
[27] ZHOU B, HO S S, ZHANG X L, et al. Whole-genome sequencing analysis of CNV using low-coverage and paired-end strategies is efficient and outperforms array-based CNV analysis[J]. J Med Genet, 2018, 55(11): 735-743.
[28] ZENG S X, YING Y D, XING N D, et al. Noninvasive detection of urothelial carcinoma by cost-effective low-coverage whole-genome sequencing from urine-exfoliated cell DNA[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(21): 5646-5654.
[29] 罗欣佩, 朱心怡, 郭献灵, 等. 基于循环游离 DNA 的染色体不稳定检测与转移性胃癌患者化疗应答相关性研究 [J]. 中华转移性肿瘤杂志,2023,6(2):178-182.
[30] LAI Y C, YEH T S, WU R C, et al. Acute tumor transition angle on computed tomography predicts chromosomal instability status of primary gastric cancer: Radiogenomics analysis from TCGA and independent validation[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(5): 641.
[31] SCRIBANO C M, WAN J, ESBONA K, et al. Chromosomal instability sensitizes patient breast tumors to multipolar divisions induced by paclitaxel[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(610): eabd4811.

收稿日期:2025-03-20
(本文编辑:方能)