



· 综述 ·

核膜蛋白 Lamins 和 Emerin 的癌种特异性表达及调控机制研究进展

杨丹, 白柯璇, 苏佳, 周媛, 刘瑜, 汪洁英

西安医学院公共卫生学院, 陕西 西安 710000

[摘要] 核膜作为真核生物的细胞核关键功能结构, 其核心组分核纤层蛋白 (Lamins) 及 Emerin 蛋白通过动态调控基因组稳定性、信号通路交互及核骨架-细胞骨架耦联, 在肿瘤的发生、发展过程中发挥重要作用。本综述系统梳理核膜蛋白在肺癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌及前列腺癌中的研究进展, 重点剖析其驱动肿瘤恶性表型的分子机制。最新研究进展主要体现在以下3个方面: ① 在基因组稳定性方面, 最新研究证实核纤层结构缺陷是诱导核膜破裂与DNA损伤应答失调的直接原因; ② 在表观重编程方面, 研究阐明 Lamin B1 通过招募 EZH2 复合体催化 H3K27me3 修饰, 进而沉默抑癌基因的分子通路; ③ 在信号网络交互层面, 最新研究发现, Notch-Wnt 通路可通过 HES1/TCF4 复合体增强转录活性, 而 PI3K/Akt 通路则通过抑制 GSK3 β 磷酸化以促进 β -catenin 稳定化。深入解析核膜蛋白的动态调控机制, 有望为肿瘤精准诊疗提供新策略。未来研究应整合多组学数据, 系统阐明核膜蛋白调控网络的保守性和癌种特异性, 并致力于开发 Lamins 异构体特异性抑制剂及靶向核膜-信号通路轴的联合治疗方案, 从而提升靶向治疗的应答率并改善患者预后。

[关键词] 核膜蛋白; 肿瘤过程; 信号转导; 核纤层蛋白; Emerin

中图分类号: Q291 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.03.009

基金项目: 西安医学院2024年科技能力提升专项计划(2024NLTS002)。

利益冲突: 无。

伦理批件: 不需要。

知情同意: 不需要。

引用本文: 杨丹, 白柯璇, 苏佳, 等. 核膜蛋白 Lamins 和 Emerin 的癌种特异性表达及调控机制研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(3): 290-298.

CC协议: CC BY-NC-ND 4.0.

Funding: Special Program for Scientific and Technological Capacity Improvement, Xi'an Medical University (2024NLTS002).

Conflicts of interest: no.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: YANG D, BAI K X, SU J, et al. Advances in cancer-type-specific expression and regulation of nuclear envelope proteins Lamins and Emerin [J]. Chin Oncol, 2026, 36(3): 290-298.

CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

Advances in cancer-type-specific expression and regulation of nuclear envelope proteins Lamins and Emerin

YANG Dan, BAI Kexuan, SU Jia, ZHOU Yuan, LIU Yu, WANG Jieying (School of Public Health, Xi'an Medical University, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China)

Correspondence to: WANG Jieying E-mail: wangjieying1234@163.com

[Abstract] The nuclear envelope is a key functional structure of the eukaryotic cell nucleus. Its core components, Lamins and Emerin, play important roles in cancer by dynamically regulating genome stability, signaling pathway interactions, and nucleocytoplasmic coupling. This review systematically summarized recent advances in the study of nuclear envelope proteins in lung, liver, colorectal, breast and prostate cancer with a focus on elucidating the molecular mechanisms by which these proteins drive malignant phenotypes. Key recent findings are highlighted in three areas: ① In genomic stability, lamin defects have been identified as a direct cause of nuclear envelope rupture and dysregulated DNA damage response; ② In epigenetic reprogramming, Lamin B1 has been shown to recruit the EZH2 complex to catalyze H3K27me3 modification, leading to the silencing of tumor suppressor genes; ③ In signaling network interactions, recent studies have revealed that the Notch-Wnt pathway enhances transcriptional activity via the HES1/TCF4 complex, while the PI3K/Akt pathway promotes β -catenin stabilization by inhibiting GSK3 β phosphorylation. A deeper understanding of the dynamic regulatory mechanisms of nuclear envelope proteins may provide novel strategies for precision cancer therapy. Future research should integrate multi-omics data to systematically elucidate the conserved and cancer-type-specific aspects of nuclear envelope protein networks, and efforts should be directed toward developing Lamins isoform-specific inhibitors and combination therapies targeting the nuclear envelope-signaling axis, thereby improving the response rate to targeted therapy and patient survival outcomes.

[Key words] Nuclear proteins; Neoplastic processes; Signal transduction; Lamins; Emerin

1 分类及功能概述

真核生物的细胞核具有高度功能分区化的结构特征，其特异性不仅体现在转录因子调控的基因组时空表达上，还与核膜（核被膜）结构的动态调控密切相关。核膜结构由内核膜（inner nuclear membrane, INM）、外核膜（outer nuclear membrane, ONM）及核纤层构成，其中，

核纤层位于INM内侧。INM和ONM组成的双层膜结构与内质网（endoplasmic reticulum, ER）相连通，其上镶嵌着大量横跨INM和ONM的核孔复合体。核纤层是一种厚10~30 nm的丝状网层结构，其厚度随细胞类型不同而有所差异，主要由V型中间丝蛋白-核纤层蛋白（Lamins）构成^[1-2]（图1）。

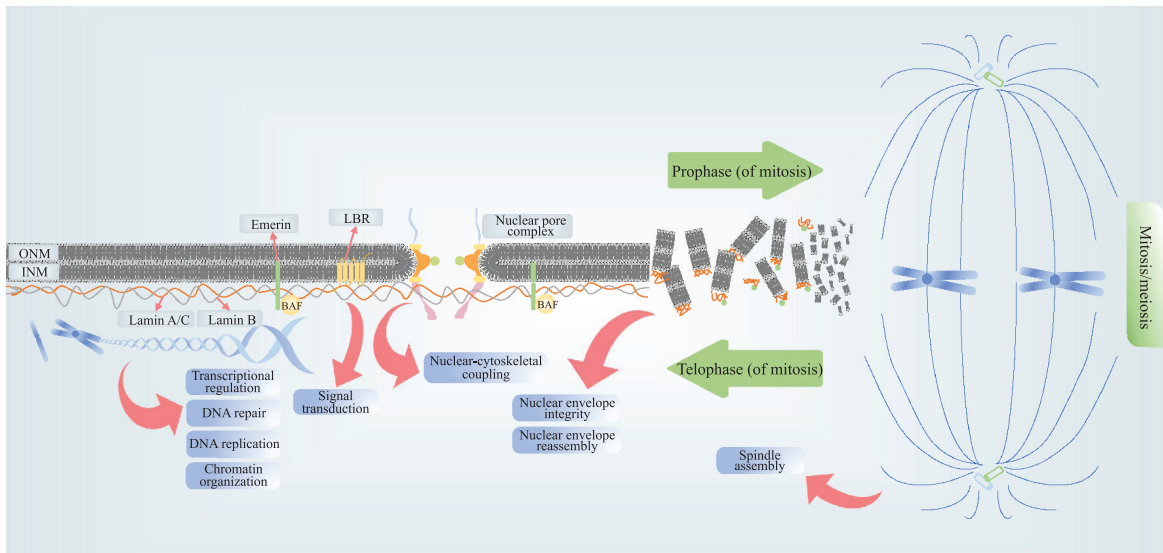


图1 核膜蛋白结构和功能图

Fig. 1 Functional architecture of nuclear envelope proteins

The nuclear lamina is positioned at the inner nuclear membrane and mainly consists of Lamins. Emerin protein becomes stably anchored at the inner nuclear membrane through its functional interplay with the barrier-to-autointegration factor and Lamin A. They critically regulate multiple fundamental cellular processes, including cell proliferation, DNA replication and differentiation, gene expression, nuclear morphology maintenance and signal transduction.

在哺乳动物中，层蛋白分为A型（LMNA、LMNA Δ 10和LMNC）和B型（LMNB1、LMNB2和LMNB3）^[3]。所有多细胞动物（后生动物）都至少表达一种B型Lamins，而大多数无脊椎动物只表达一种Lamins基因^[1]。A型Lamins由LMNA基因编码，通过选择性剪接生成Lamin A和Lamin C，因此大多数研究者直接研究Lamin A和Lamin C；B型Lamins由LMNB1、LMNB2两种基因编码，其中LMNB1选择性剪接后生成Lamin B1，LMNB2选择性剪接后生成Lamin B2和Lamin B3^[1]。A型Lamins主要在分化的细胞中表达，B型Lamins则可以在大多数甚至所有细胞中表达，且其表达与细胞的发育和活跃度有关^[1, 4]。有研究^[4]表明，Lamins在细胞核结构的维持、细胞增殖、DNA复制与修复、基因表达调控及信号转导等过程中发挥重要作用。Emerin是一种定位于X染色体、由254个氨基酸残基构成的单次跨膜蛋白，隶属于LEM结构域蛋白家族，主要富集于INM。Emerin在ER

合成后经核定位信号引导至核膜，通过LEM结构域与屏障自整合因子（barrier-to-autointegration factor, BAF）、Lamin A和Lamin C形成三元复合物，参与染色质锚定和机械信号传导，其对维持核膜完整性、参与传感和响应核膜的机械张力、信号转导、转录调控等活动具有重要作用^[5-6]。

2 核膜蛋白与癌症之间的关系

2.1 核结构畸变作为癌症标志

癌细胞核的形态异质性（大小、形状异常及染色质重排）是临床诊断和预后评估的关键指标，病理学评估显示，大于80%的晚期实体瘤存在核膜皱缩/分叶等异常，与患者的5年生存率呈显著负相关关系 [风险比 (hazard ratio: HR) = 2.34, 95% CI: 1.89~2.91]^[7]。有研究^[8]表明，核膜蛋白（如Lamins、Emerin）通过调控核骨架-细胞骨架耦联系统，直接塑造核形态并影响肿瘤恶性表型。Pho等^[9]研究显示，Lamins缺失与否在维持细胞核形态方面有重要影响，敲除

*Lamin A/B*会导致核膜起泡,而*Lamin C*缺失可部分逆转此现象,提示A/B型与C型Lamin在维持核形态方面具有不同作用。有研究^[10]表明,Lamins通过磷酸化-去磷酸化循环控制核膜解体与重建,其异常表达(如*Lamin A/C*突变)可导致多极纺锤体形成,引发染色体错误分配,从而影响有丝分裂。另有研究^[11]表明,核膜蛋白可通过力学信号传导导致核形态发生变化,LINC复合体(SUN-KASH结构域蛋白)通过连接Lamins与细胞骨架,将细胞外机械力传导至细胞核内。当LINC复合体失调时,核膜承受异常应力导致核膜破裂,释放的基因组DNA激活cGAS-STING通路,驱动肿瘤转移^[12]。除此以外,核膜完整性破坏的致癌效应还能通过以下3种途径加剧基因组的不稳定性:①核膜破裂,Lamins缺陷造成核膜机械强度下降,导致有丝分裂期核膜破裂频率增加;②DNA损伤,细胞质

核酸酶通过核膜缺口降解暴露的染色体,诱发染色体断裂和异常融合(如*TP53*缺失);③表观重塑,核膜破裂导致异染色质(如端粒区域)重新定位至核质,端粒酶异常激活加速复制危机^[13-14]。

2.2 核膜蛋白异常驱动癌症的分子机制

总之,不同癌症中所表达的Lamins水平存在差异,可能与癌症的多样性和复杂性有关,进而影响不同癌症的进展和转移(表1)^[7]。2022年中国国家癌症中心数据^[15]显示,肺癌、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、肝癌、乳腺癌及前列腺癌位居中国癌症发病率和死亡率的前列。核膜蛋白通过调控表观遗传、信号通路交互及核骨架-细胞骨架耦联,在上述高发癌种中发挥关键作用^[16]。本节系统阐述肺癌、肝癌、CRC、乳腺癌及前列腺癌中核膜蛋白介导的核心致癌机制。

表1 核膜蛋白表达失衡的癌种特异性

Tab. 1 Nuclear envelope protein dysregulation is cancer type-specific

Nuclear membrane proteins	Expression alteration	Cancer association	Core mechanism
Lamin A/C	Upregulate	Prostate cancer, breast cancer	PTEN inhibition→PI3K/Akt activation; Nuclear translocation of β -catenin→EMT
	Downregulate	Colon cancer	Chromatin relaxation→Aberrant transcription of oncogenes (e.g. MYC)
Lamin B1	Upregulate	CRC, NSCLC	H3K9me2 deposition by G9a→CDH1 silencing
	Downregulate	Liver cancer, lung cancer	PRC2 disassembly→RET derepression→MAPK pathway activation
Emerin	Upregulate	Lung adenocarcinoma	BCAP31 interaction→Wnt pathway dysregulation
	Downregulate	Ovarian cancer, breast cancer	β -catenin accumulation→Notch co-activation

NSCLC: Non-small cell lung carcinoma.

2.3 肺癌

作为全球癌症死亡的主要病因之一,肺癌的早期诊断标志物和靶向治疗研究至关重要^[15]。目前临床治疗以手术切除为主,辅以放疗及靶向治疗,但晚期患者疗效有限^[17]。小细胞肺癌(small cell lung carcinoma, SCLC)中Lamin A/C和Emerin表达显著低于非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC),可能通过Wnt/ β -catenin或Notch通路调控癌细胞增殖和分化,但具体机制仍需进一步验证^[18]。

2.3.1 Lamin A/C

肺癌的核膜蛋白调控网络呈现高度复杂性。在NSCLC中,Lamin A/C的低表达可通过FGFR/MAPK/c-fos信号通路促进表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)耐药;而在肺腺癌中,Emerin的低表达与Lamin

B1缺失协同驱动上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),其机制涉及LINC复合体-SUN1信号轴失调^[19-20]。有研究^[19]表明,Lamin A缺失的HCC827细胞中FGFR、Akt、ERK1/2及c-fos磷酸化水平显著升高,提示FGFR/MAPK/c-fos通路激活可诱导EMT进程,导致上皮标志物(如EMA/MUC-1)丢失及间充质表型增强,进而促进肿瘤侵袭和转移。

2.3.2 Lamin B1

Lamin B1在肺癌中发挥抑癌作用,其表达水平与肿瘤恶性程度呈负相关^[21]。机制上,Lamin B1通过募集EZH1/EZH2复合体催化组蛋白H3的第27位赖氨酸H3K27me3甲基化,抑制原癌基因*RET*及其辅助受体*GFR α 1*的转录。一项关于多梳蛋白抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)的研究^[22]发现,Lamin B1表达水平降低时募集的EZH1/EZH2复

合体减少, H3K27me3 甲基化随之减少, 这会使原癌基因 *RET* 及辅助受体 *GFR α 1* 的表达水平提高, 即激活了 *RET* 信号通路。有研究^[23] 在使用了 *RET* 信号通路抑制剂后发现, *Lamin B1* 丢失的肺癌细胞分化、凋亡及迁移能力受到抑制, 该结果与上述观点一致。在 *Lamin B1* 敲低的肺癌细胞中发现了 EMT 多种标志物的改变 (如 E-钙黏蛋白表达下调, 而 N-钙黏蛋白、波形蛋白及纤连蛋白表达上调)。当 *Lamin B1* 表达降低时, H3K27me3 水平下降导致 *RET* 通路激活, 驱动 EMT 标志物改变。动物实验^[22] 进一步证实, *Lamin B1* 敲除的 MLE12 细胞在裸鼠肺内形成更大且更多的转移灶, 而 *RET* 基因敲除可部分逆转此表型, 提示 *RET* 是 *Lamin B1* 下游的 EMT 调控靶点。值得注意的是, *Lamin B1* 缺失诱导的细胞衰老可能通过分泌 SASP 因子 (如 MMP3、VEGF) 间接促进肿瘤进展。同时, 患者来源的异种移植瘤模型研究^[23] 显示, *Lamin B1* 过表达联合塞普替尼可显著抑制转移灶形成 (肺结节数减少 82%)。

2.3.3 Lamin B2

与 *Lamin B1* 相反, *Lamin B2* 在 NSCLC 中发挥促癌作用, 其高表达与淋巴结转移呈正相关性。该效应可能通过以下途径实现: *Lamin B2* 高表达与细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 相结合, 从而使组蛋白赖氨酸甲基转移酶的表达增多, H3K9me2 表达增加, 与抑癌基因 *CDH1* 结合增多, *CDH1* 的表达降低, 使 NSCLC 进一步恶化^[24]。同时有研究^[18] 发现, *Lamin B* 和 *LAP2* 在 SCLC 中的表达较 NSCLC 更高。*Emerin* 对于 SCLC 的信号通路的影响暂不明确, 但可能通过激活 Wnt/ β -catenin 及 Notch 信号通路相应下游靶标, 改变癌细胞增殖、分化, 使癌细胞进一步恶化^[25]。

2.4 肝癌

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第二大癌症相关死亡原因, 其发生、发展与核膜蛋白异常调控密切相关^[26]。多种核膜蛋白通过调控细胞周期、EMT 进程及关键致癌信号通路, 在 HCC 的增殖、转移及耐药中发挥重要作用。

2.4.1 Lamin A/C

LMNA 在 HCC 中的表达显著上调, 其致癌机制涉及双重调控: ① p16-CDK1/Rb 通路失调, *LMNA* 过表达抑制肿瘤抑制因子 p16, 导致 CDK1 活性升高, 进而磷酸化 Rb 蛋白使其失活, 解除

对细胞周期 G1/S 期转换的阻滞, 加速癌细胞增殖^[26-27]; ② 转移表型增强, *LMNA* 通过上调基质金属蛋白酶 MMP2/9 的表达, 促进细胞外基质降解, 增强肿瘤侵袭转移能力。临床研究^[28-30] 表明, MMP2/9 可作为 HCC 预后评估的潜在生物标志物。

2.4.2 Lamin B1/Lamin B2

Lamin B1 在肝癌中高表达, 与癌症分期及恶性程度呈正相关, 其早期诊断灵敏度优于甲胎蛋白^[31], 提示 *Lamin B1* 可能作为检测肝癌早期的标志物^[32]。另一项研究^[33] 显示, *Lamin B1* 通过激活 PI3K/Akt 信号通路促进恶性表型。具体而言, *Lamin B1* 上调促进 PI3K 与 PIP2 结合, 催化生成 PIP3 并激活 Akt 磷酸化 (p-Akt), 进而驱动下游靶基因 (如 *mTOR*、*NF- κ B*) 表达, 加速细胞增殖和转移。敲低 *Lamin B1* 可显著抑制 p-Akt 水平及肿瘤生长^[31, 33]。另有研究^[34] 发现, HCC 细胞中的 *Lamin B2* 表达水平增高, 与 HCC 的分期和恶性程度有关, 且可作为 HCC 的诊断因子。

2.4.3 Emerin

Emerin 的表达模式具有肿瘤异质性。在多数 HCC 细胞中 *Emerin* 表达上调, 可能通过维持核膜稳定性, 抑制基因组不稳定性。在高转移潜能人肝癌细胞系 (如 MHCC-97、HCC-LM3) 中, *Emerin* 表达显著下调。但在敲除 *Emerin* 后会上调 P21, 通过促进 EMT 过程来增强 HCC 细胞转移和侵袭能力, 预示着 *Emerin* 可作为一个新的治疗靶点^[35]。有研究^[5] 显示, *Emerin* 低表达会促进 ERK 和 Akt 的磷酸化, 激活 Notch、Wnt/ β -catenin 信号通路。而 Wnt/ β -catenin 信号通路除了激活自身下游的靶基因, 还会激活 NF- κ B 信号通路, 当 β -catenin 增多时会降低 NF- κ B 信号通路的靶基因 *Fas* 的表达, 抑制由 *Fas* 介导的细胞凋亡, 从而促进肿瘤发生, 这两条信号通路之间存在相互作用, 并且在乳腺癌、结肠癌中也有相同情况。值得注意的是, Wnt/ β -catenin 与 NF- κ B 通路的交叉调控在乳腺癌、CRC 中亦有报道, 提示 *Emerin* 可能作为跨癌种治疗的潜在靶点^[36-37]。

2.5 CRC

CRC 的发生、发展与核膜蛋白异常调控密切相关, 其中 *Lamin A/C* 及 *Emerin* 通过调控 Notch 及 Wnt/ β -catenin 等关键信号通路的相互作用, 在肿瘤增殖、转移及干细胞功能失调中发挥核心作用。

2.5.1 Lamin A/C

30%的CRC几乎没有Lamin A/C的表达, 同时Lamin A/C在CRC中的表达呈现阶段特异性矛盾。早期研究^[38]显示, Lamin A/C高表达通过上调肌动蛋白束缚蛋白T-plastin, 抑制E-钙黏蛋白表达, 从而增强癌细胞侵袭性。近年来临床研究^[16, 39-40]发现, II/III期CRC中Lamin A/C低表达与肿瘤分期、复发率及不良预后呈显著负相关性, 提示其可能作为晚期CRC的预后标志物。Notch信号通路有Notch1、Notch2、Notch3、Notch4 4种Notch受体和Delta样配体1、Delta样配体3、Delta样配体4、锯齿样蛋白1、锯齿样蛋白2 5种配体, 有研究^[41]指出, CRC的Notch信号通路中的受体和配体均有失调发生。突变型Lamin A过表达可上调Notch-1受体及下游靶基因HES/HEY, 抑制促凋亡因子Nur77/Bcl2, 同时增强CDK2、cyclin D1及HES1活性, 驱动细胞周期异常和凋亡抵抗^[42-43]。通过长期对CRC的研究^[16, 42], Lamin A被鉴定为结肠干细胞标志物, 其通过异常激活Notch通路可能导致结直肠上皮干细胞恶性转化, 支持“CRC为干细胞功能障碍疾病”的假说。

P53抑癌因子会通过抑制细胞周期和促进细胞凋亡来抑制癌细胞增殖。有研究^[44]运用人类全基因组微阵列进行基因表达谱分析等方法证实了LMNA基因的次要转录物LMNA-V6高表达可同时降低Lamin A/C和P53的mRNA和DNA水平, 解除对细胞周期及凋亡的抑制作用, 从而促进癌细胞增殖, 协同驱动肿瘤进展。Lamin A/C通过结合S100A6蛋白促进 β -catenin核转位, 激活下游致癌靶基因(如MYC、CCND1)^[43]。

2.5.2 Emerin

Emerin在CRC中普遍低表达, 其功能缺失通过多维度机制促进CRC恶性进展, 例如, Emerin C端含类APC结构域, 其缺失减少 β -catenin泛素化降解, 导致其在细胞内累积进而持续激活Wnt/ β -catenin通路^[25-45]。近年来还发现一个与Emerin相互作用的蛋白—B细胞受体相关蛋白31(B-cell receptor-associated protein 31, BCAP31), BCAP31在众多癌症中呈高表达, 但与Emerin相互作用的癌蛋白BCAP31在CRC中过表达, 通过负反馈抑制Emerin表达, 形成促癌正循环^[45]。另外, Emerin缺失可激活Notch配体DII-1, 诱导结缔组织生长因子表达, 协同刺激TGF- β 与Wnt通路; Wnt通路通过调节Notch受体与配体平衡实现双向调控, 形成促癌信号

网络^[46]。

因此, CRC中Notch与Wnt通路存在显著相互作用, Notch下游效应因子HES1可直接结合Wnt通路组分(如TCF4), 增强 β -catenin/TCF转录复合体活性; 另外, Wnt通路激活可抑制Notch抑制因子NUMB, 形成去抑制效应。这种动态平衡的破坏导致干细胞特性维持、EMT进程加速及治疗抵抗, 已在类器官模型和临床样本中得到验证^[39, 47-48]。

2.6 乳腺癌

乳腺癌的恶性进展与核膜蛋白动态调控密切相关, 其中Lamin家族蛋白通过交互调控多条致癌信号通路, 在肿瘤发生、转移及治疗抵抗中发挥重要作用。

2.6.1 Lamin A/C

Bell等^[49]通过蛋白质印迹法、乳腺癌组织微阵列、免疫荧光标记等技术研究了恶性程度较高的乳腺癌细胞, 发现其细胞核形态发生明显变异, 且Lamin A/C含量降低。此实验中高转移性细胞系(如Met1)及PyMT小鼠模型^[47]显示, Lamin A/C下调导致核膜形态紊乱, 显著增强癌细胞侵袭能力。先前研究^[49-50]指出, Lamin A/C是Akt激酶的磷酸化底物, 活化的PI3K/Akt通路通过促进Lamin A/C降解并抑制LMNA转录, 形成自我强化环路, 进一步加剧核结构不稳定性, 说明Akt在维持Lamin A/C的稳定性方面有重要意义。

有研究^[51]发现, Lamin A可以帮助Emerin蛋白定位于细胞核膜上, 因此Lamin A/C缺失导致Emerin无法锚定于核膜, 使其在细胞质中异常聚集。针对骨骼干细胞的研究^[52]发现, 核膜Emerin通过结合 β -catenin抑制其转录活性, 而Emerin易位至细胞质后, β -catenin磷酸化降解减少, 导致其核内累积并激活下游靶基因(如MYC、CCND1)。临床样本分析证实, 乳腺癌中 β -catenin水平与Lamin A/C表达呈显著负相关性^[53]。Lamin A/C缺陷通过双重机制触发Notch信号, Lee等^[54]研究指出, Lamin A/C或BAF蛋白下调可诱导Emerin从核膜脱落, 细胞质Emerin通过激活 γ -分泌酶促进Notch受体胞内域(Notch intracellular domain, NICD)释放, 进而上调HES/HEY等转录抑制因子, 抑制促凋亡基因(NNR4A1、BCL2)并增强细胞周期进程。另外, Notch通路激活与乳腺肿瘤干细胞特性获得相关, 这可能与Lamin A/C低表达肿瘤的化疗抵抗现象有关。

2.6.2 Lamin B1

与Lamin A/C相反，Lamin B1在乳腺癌中高表达且与患者的不良预后相关。有研究^[55-56]发现，多种癌症中Lamin B1的Neddylation修饰水平升高，通过稳定p53蛋白间接促进自身表达，形成正反馈环路，同时Lamin B1与核膜受体LBR结合，激活MAPK/ERK等增殖相关通路，临床前动物模型研究显示，靶向Lamin B1可抑制肿瘤生长^[1]。

2.7 前列腺癌

前列腺癌的核膜异常与疾病进展密切相关，其核心调控机制涉及Lamin家族蛋白的时空特异性表达及染色质空间重编程。Helfand等^[57]研究发现，在前列腺癌患者的癌组织中细胞染色体的结构和核仁大小形状发生了改变，并证实在5种所研究的前列腺癌细胞中均含有Lamin A/C的核分叶，但缺乏Lamin B的核分叶，并将这种现象定义为Lamin B缺陷微结构域（Lamin B-deficient microdomains, LDMD）。有研究^[58]表明，在Gleason评分低的前列腺癌中Lamin A/C含量是降低的，而在Gleason评分高的前列腺癌中，Lamin A/C在癌细胞整体中高表达，但其在中心区域低表达，边缘浸润区域高表达，因此Lamin A/C的高表达与前列腺癌的转移、侵袭和增殖过程均有关。此研究同时发现与之相关的信号通路包括PI3K/Akt/P TEN、EMT和MET信号通路。PTEN是抑癌基因，而在前列腺癌中发现PTEN蛋白功能丧失（基因丢失或突变），作用于由p85和p110亚基构成的PI3K，抑制PIP2转变为PIP3。尤其在Lamin A/C过表达且PTEN蛋白丢失或突变的细胞中更为明显，导致PI3K激酶的亚基p85 α 和p110 α 升高，促进PIP2转变为PIP3，激活了Akt，从而参与了下游细胞增殖、血管生成及侵袭过程，使前列腺癌细胞向恶性肿瘤细胞方向发展。

另外，CRISPR介导的LMNA敲除可显著增加 β -catenin蛋白稳定性（半衰期延长2.4倍），蛋白质印迹法显示，磷酸化 β -catenin（S33/37/T41）水平下降62%^[52]，导致 β -catenin过多而激活Wnt/ β -catenin信号通路，这与前文肺癌中Wnt/ β -catenin信号通路的激活过程一致，进而启动下游靶基因发挥相应的生物学功能，参与细胞分化、再生等过程。当该通路失调时，可能增强细胞分化和再生能力，从而使癌细胞进一步恶化。有研究^[59-61]发现，EMT过程增强是癌症侵袭性和转移性增高的原因之一，其中 β -catenin蛋白是

EMT的标志物之一，Lamin A/C通过影响 β -catenin蛋白的表达水平，使 β -catenin与EMT相关分子LEF-1结合并诱发了EMT过程。

Helfand等^[57]研究发现，在人前列腺癌中Lamin B的表达降低，并且Lamin B1的含量与前列腺癌侵袭性及分期都有一定关系，因此推测Lamin B1可以作为前列腺癌早期潜在的生物标志物；通过荧光标记等实验^[40, 57, 62]发现，人前列腺癌的易感性染色体区域优先定位于Lamin B表达明显降低的区域，即LDMD，并在前列腺癌细胞的生长及分化过程中，尤其在恶性前列腺癌中发现Lamin B的磷酸化增加（即Lamin B低表达）。Saarinen等^[63]的研究细化了Lamin B1和Lamin B2在前列腺癌中的作用。Lamin B1高表达与细胞增殖指数、生化复发率呈正相关性，机制涉及与核受体相互作用增强雄激素信号；磷酸化修饰水平升高提示激酶通路（如CDK1）异常激活，可能介导治疗抵抗。Lamin B2低表达导致核纤层结构缺陷，引发染色体断裂（如8p缺失）及基因组不稳定性。动物模型实验^[64]显示，Lamin B2恢复表达可抑制原位瘤生长，提示其具有抑癌潜能。

3 总结和展望

本研究系统阐述了核膜蛋白（Lamins和Emerin）通过调控多维度信号网络驱动肿瘤恶性进展的核心机制。Lamin A/C作为多通路调控枢纽，通过正调控PI3K/Akt/P TEN、FGFR/MAPK/c-fos通路，促进细胞存活和侵袭；另外通过Emerin相互作用负调控Wnt/ β -catenin及Notch通路，其缺失导致 β -catenin/Notch胞内域异常累积，以及通过S100A6/ β -catenin轴调控上皮-间质可塑性从而调节EMT/MET动态平衡。Lamin B呈现促癌/抑癌双面性，与致癌相关的信号转导通路包括Wnt/ β -catenin、Notch、PI3K/Akt、P53及P38等，但也通过PRC2-H3K27me3表观沉默RET等原癌基因；Emerin功能依赖于Lamin A/C的空间定位，通过核膜锚定抑制 β -catenin/NF- κ B核转位形成Lamin A/C-Emerin复合体。另外，定位异常导致细胞质聚集诱导Notch通路异常活化，与三阴性乳腺癌治疗抵抗相关。基于中国2022年癌症流行病学数据，中国高发肿瘤的核膜蛋白-通路调控特征见表2。

Lamins介导的同一条信号通路可在多个癌症中发挥作用。同时，在一种癌症中也发现了多条激活的信号通路，这些不同的信号通路之间又存在相互作用。由于信号通路存在交互和协同效

表2 高发癌种的特异性通路图谱
Tab. 2 Pathway atlas of high-incidence cancers

Cancer type	Core signaling pathway	Key regulatory protein	Clinical relevance
Lung cancer	Wnt/ β -catenin, RET, MET	Lamin B1 (cancer suppression), Emerin	EGFR-TKIs resistance
Liver cancer	PI3K/Akt, Wnt/ β -catenin	Lamin B1 (oncogenic)	Early diagnostic biomarker
Colorectal cancer	Notch, Wnt/ β -catenin	Lamin A/C (biphasic regulation)	Stemness maintenance
Breast cancer	PI3K/Akt, Notch	Lamin A/C-Emerin complex	Nuclear morphological abnormalities and metastatic potential
Prostate cancer	PI3K/Akt/PTEN, Wnt/ β -catenin	Lamin A/C (spatial heterogeneity)	Gleason score-associated therapy resistance

应, 核膜蛋白介导的多通路通过正向相互作用或负向调控交叉形成致癌网络 (图2), 例如, Notch-HES1 增强 Wnt/ β -catenin 转录活性, PI3K/Akt 通过 GSK3 β 抑制促进 β -catenin 稳定正向调控, Wnt 通路激活抑制 Notch 抑制因子 NUMB, 解除对 NICD 的抑制作用。这种动态平衡的破坏导致治疗抵抗性克隆扩增, 已在类器官模型及单细胞测序数据中验证。

当前多数研究聚焦于单一癌种, 需通过多组学整合揭示核膜蛋白调控通路的保守性和特异

性, 且关于核膜蛋白介导的信号转导通路在癌症发生、发展过程中的具体分子机制, 仍需通过系统的实验研究进行深入验证, 以确认其作用模式的可靠性及生物学意义。这将为未来癌症靶向治疗提供新思路, 通过开发 Lamin 异构体特异性抑制剂 (如靶向 Lamin B1-Neddylation 轴) 的靶向治疗策略, 探索核膜蛋白作为生物标志物指导 PI3K/Notch 抑制剂联用方案, 从而提高癌症治疗有效率和患者生存率。

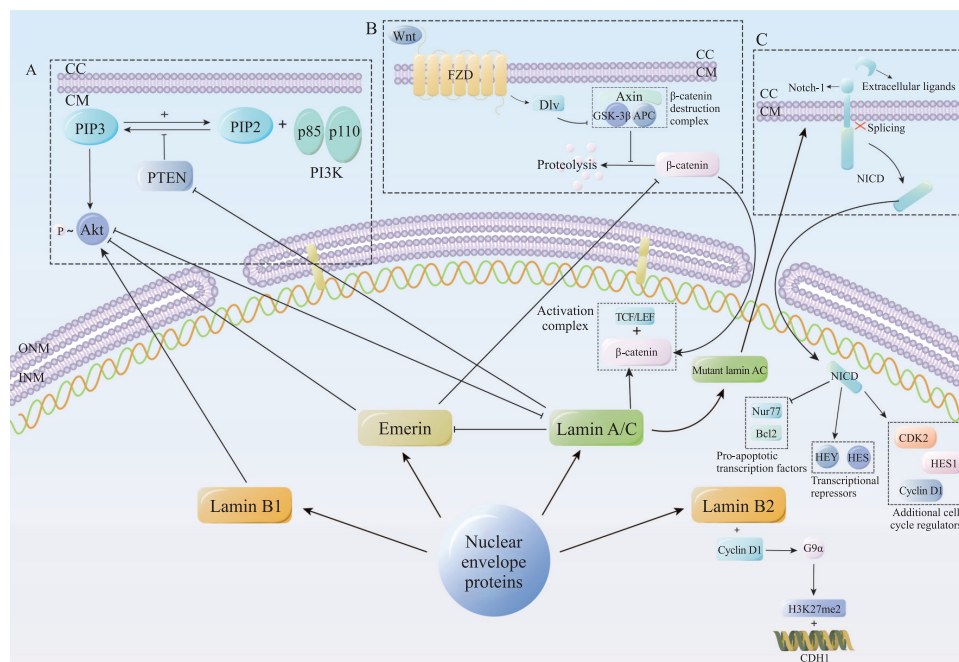


图2 核膜蛋白的异常表达与肿瘤增殖和转移的分子机制图

Fig. 2 Signaling network of nuclear membrane protein dysfunction in malignant transformation and metastatic spread

A: PI3K/Akt signaling pathway: Elevated Lamin B1 expression coupled with reduced Emerin levels promotes Akt phosphorylation, thereby modulating downstream genes involved in the proliferation/apoptosis balance. The activated PI3K/Akt pathway facilitates Lamin A/C degradation and suppresses LMNA transcription. Conversely, Lamin A/C overexpression induces loss-of-function or acquired mutations in PTEN, abrogating its inhibitory effect on the PI3K complex (p85 α -p110 α). This enhances PIP2-to-PIP3 conversion, leading to sustained Akt activation via the PDK1-dependent pathway and exacerbating tumor malignancy. B: Wnt/ β -catenin signaling pathway: Lamin A/C and Emerin inhibit GSK-3 β activity through Akt-mediated phosphorylation, resulting in cytoplasmic accumulation and subsequent nuclear translocation of β -catenin. Nuclear β -catenin binds TCF/LEF transcription factors to activate proto-oncogenes (e.g. c-Myc, Cyclin D1), driving aberrant cell cycle progression and tumorigenesis. C: Notch signaling pathway: Dysregulated Lamin A/C and impaired Emerin localization at the nuclear envelope potentiate Notch signaling by facilitating the release of the Notch intracellular domain (NICD). This upregulates HES/HEY family transcriptional repressors, which suppress pro-apoptotic genes (e.g. Nur77, Bcl-2) while enhancing the activity of cell cycle regulators (e.g. Cyclin D1, CDK4/6), thereby promoting tumor progression.

第一作者:

杨丹 (ORCID: 0009-0009-6470-1897), 本科在读。

通信作者:

汪洁英 (ORCID: 0000-0001-7339-2744), 博士, 副教授, E-mail: wangjieying1234@163.com。

作者贡献声明:

杨丹: 统筹全文设计, 完成文献综述、全文撰写及图表绘制; 白柯璇: PubMed数据库文献检索和筛选; 苏佳: 资料整合; 周媛: 实施论文结构优化和逻辑校验; 刘瑜: 语言润色及格式标准化; 汪洁英: 把控学术方向, 协调资源调配, 最终内容审定。

[参 考 文 献]

- [1] WONG X, MELENDEZ-PEREZ A J, REDDY K L. The nuclear lamina [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, 14(2): a040113.
- [2] ALAGNA N S, THOMAS T I, WILSON K L, et al. Choreography of lamina-associated domains: structure meets dynamics [J]. *FEBS Lett*, 2023, 597(22): 2806–2822.
- [3] GHOSH S, ISMA J, OSTANO P, et al. Nuclear Lamin A/C phosphorylation by loss of androgen receptor leads to cancer-associated fibroblast activation [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7984.
- [4] EVANGELISTI C, RUSCIANO I, MONGIORGI S, et al. The wide and growing range of Lamin B-related diseases: from laminopathies to cancer [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(2): 126.
- [5] LIDDANE A G, HOLASKA J M. The role of Emerin in cancer progression and metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11289.
- [6] FILIPCZAK D, SOUCHET A, GEORGIU K, et al. Lamin chromatin binding is modulated by interactions of different LAP2 α domains with Lamins and chromatin [J]. *iScience*, 2024, 27(10): 110869.
- [7] HUTCHISON C J. Do Lamins influence disease progression in cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 773: 593–604.
- [8] DENAIS C M, GILBERT R M, ISERMANN P, et al. Nuclear envelope rupture and repair during cancer cell migration [J]. *Science*, 2016, 352(6283): 353–358.
- [9] PHO M, BERRADA Y, GUNDA A, et al. Actin contraction controls nuclear blebbing and rupture independent of actin confinement [J]. *Mol Biol Cell*, 2024, 35(2): ar19.
- [10] SMITH M A, BLANKMAN E, JENSEN C C, et al. Nuclear pore complexes concentrate on Actin/LINC/Lamin nuclear lines in response to mechanical stress in a SUN1 dependent manner [J]. *Heliyon*, 2022, 8(12): e12147.
- [11] HAMPOELZ B, BAUMBACH J. Nuclear envelope assembly and dynamics during development [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2023, 133: 96–106.
- [12] EN A, BOGIREDDI H, THOMAS B, et al. Pervasive nuclear envelope ruptures precede ECM signaling and disease onset without activating cGAS–STING in Lamin–cardiomyopathy mice [J]. *bioRxiv*, 2024, 43(6): 114284–114284.
- [13] TANI T, MATHSYARAJA H, CAMPISI M, et al. TREX1 inactivation unleashes cancer cell STING–interferon signaling and promotes antitumor immunity [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(5): 752–765.
- [14] SHIM H S, IACONELLI J, SHANG X Y, et al. TERT activation targets DNA methylation and multiple aging hallmarks [J]. *Cell*, 2024, 187(15): 4030–4042.e13.
- [15] 郑荣寿, 陈 茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221–231.
- ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *Chin J Oncol*, 2024, 46(3): 221–231.
- [16] ZHAO J M, ZHANG H J, PAN C L, et al. Advances in research on the relationship between the LMNA gene and human diseases (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2024, 30(6): 236.
- [17] LI Y T, YAN B S, HE S M. Advances and challenges in the treatment of lung cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115891.
- [18] WANG J Y, KONDO T, NAKAZAWA T, et al. Constitutional abnormality of nuclear membrane proteins in small cell lung carcinoma [J]. *Virchows Arch*, 2019, 475(4): 407–414.
- [19] HU C S, ZHOU A T, HU X, et al. LMNA reduced acquired resistance to erlotinib in NSCLC by reversing the epithelial–mesenchymal transition *via* the FGFR/MAPK/c-fos signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13237.
- [20] KOBAYASHI S, KANEHIRA Y, KUSHIBIKI R, et al. Effect of Lamins and Emerin on nuclear morphology and histological architecture in lung adenocarcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 262: 155557.
- [21] LV T C, WANG C, ZHOU J L, et al. Mechanism and role of nuclear Laminin B1 in cell senescence and malignant tumors [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10: 269.
- [22] JIA Y H, VONG J S, ASAFOVA A, et al. Lamin B1 loss promotes lung cancer development and metastasis by epigenetic derepression of RET [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(6): 1377–1395.
- [23] SUBBIAH V, VELCHETI V, TUCH B B, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET–altered cancers [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1869–1876.
- [24] ZHANG M Y, HAN Y C, HAN Q, et al. Lamin B2 promotes the malignant phenotype of non–small cell lung cancer cells by upregulating dimethylation of histone 3 lysine 9 [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 393(2): 112090.
- [25] PAWAR S, KUTAY U. The diverse cellular functions of inner nuclear membrane proteins [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2021, 13(9): a040477.
- [26] LIU H, LI D M, ZHOU L, et al. LMNA functions as an oncogene in hepatocellular carcinoma by regulating the proliferation and migration ability [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20): 12008–12019.
- [27] LIU S Y, XIONG F Y, DOU Z, et al. Phosphorylation of Lamin A/C regulates the structural integrity of the nuclear envelope [J]. *J Biol Chem*, 2025, 301(1): 108033.
- [28] LOMBARDI F, FASCIGLIONE G F, D'APICE M R, et al. Increased release and activity of matrix metalloproteinase–9 in patients with mandibuloacral dysplasia type A, a rare premature ageing syndrome [J]. *Clin Genet*, 2008, 74(4): 374–383.
- [29] VASARRI M, BARLETTA E, STIO M, et al. Ameliorative effect of posidonia oceanica on high glucose–related stress in human hepatoma HepG2 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5203.
- [30] PIETRZAK J, WOSIAK A, SZMAJDA–KRYGIER D, et al. Correlation of *TIMP1–MMP2/MMP9* gene expression axis changes with treatment efficacy and survival of NSCLC patients [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(7): 1777.
- [31] 展沙沙, 范琪琪, 李 雪. 敲低核纤层蛋白B1通过抑制PI3K/AKT通路在肝癌中发挥抑癌作用 [J]. *中国肝脏病杂志(电子*

- 版), 2023, 15(3): 6–15.
- ZHAN S S, FAN Q Q, LI X. Lamin B1 downregulation plays a tumor suppressive role on liver cancer by inhibiting the PI3K/Akt pathway[J]. *Chin J Liver Dis Electron Version*, 2023, 15(3): 6–15.
- [32] YANG Y Y, XIAO W, LIU R Q, et al. A Lamin family-based signature predicts prognosis and immunotherapy response in hepatocellular carcinoma [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 4983532.
- [33] TIAN L Y, SMIT D J, JÜCKER M. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2652.
- [34] LI Y X, ZHU J, ZHAI F G, et al. LMNB2-mediated high PD-L1 transcription triggers the immune escape of hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 269.
- [35] WU K Y, XIE H, ZHANG Z L, et al. Emerin knockdown induces the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by up-regulating the cytoplasmic p21 [J]. *Neoplasma*, 2022, 69(1): 59–70.
- [36] POYONOV M M U, BUI A T N, LEE S Y, et al. ER α 36 promotes MDR1-mediated adriamycin resistance *via* non-genomic signaling in triple-negative breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(15): 7200.
- [37] LI J, WELHAM Z, TSE B, et al. Mutational analysis of early, low-grade bowel polyps defines a subgroup with concurrent, high-risk oncogenic drivers independent of polyp size [J]. *Cancer Res Commun*, 2025, 5(8): 1372–1383.
- [38] WILLIS N D, COX T R, RAHMAN-CASAÑS S F, et al. Lamin A/C is a risk biomarker in colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2008, 3(8): e2988.
- [39] LIN W H, COOPER L M, ANASTASIADIS P Z. Cadherins and catenins in cancer: connecting cancer pathways and tumor microenvironment[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1137013.
- [40] SAKTHIVEL K M, SEHGAL P. A novel role of Lamins from genetic disease to cancer biomarkers [J]. *Oncol Rev*, 2016, 10(2): 309.
- [41] SHI Q M, XUE C, ZENG Y F, et al. Notch signaling pathway in cancer: from mechanistic insights to targeted therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 128.
- [42] WILLIS N D, WILSON R G, HUTCHISON C J. Lamin A: a putative colonic epithelial stem cell biomarker which identifies colorectal tumours with a more aggressive phenotype [J]. *Biochem Soc Trans*, 2008, 36(Pt 6): 1350–1353.
- [43] PREVIS R A, COLEMAN R L, HARRIS A L, et al. Molecular pathways: translational and therapeutic implications of the Notch signaling pathway in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5): 955–961.
- [44] NISHIKAWA T, KUWANO Y, NAKATA M, et al. Multiple G-quadruplexes in the LMNA promoter regulate LMNA variant 6 transcription and promote colon cancer cell growth [J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2021, 1864(10): 194746.
- [45] HAN L P, SHI J Y, ZHAO L L, et al. BCAP31 is involved in modulating colorectal cancer cell proliferation *via* the Emerin/ β -catenin axis [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 418(1): 113265.
- [46] WU W K K, WANG X J, CHENG A S L, et al. Dysregulation and crosstalk of cellular signaling pathways in colon carcinogenesis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 86(3): 251–277.
- [47] CHENG C, HUANG Z F, ZHOU R Y, et al. Numb negatively regulates the epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer through the Wnt signaling pathway [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(5): G841–G853.
- [48] SUN L B, XING J P, ZHOU X P, et al. Wnt/ β -catenin signalling, epithelial-mesenchymal transition and crosslink signalling in colorectal cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116685.
- [49] BELL E S, SHAH P, ZUELA-SOPILNIAK N, et al. Low Lamin A levels enhance confined cell migration and metastatic capacity in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2022, 41(36): 4211–4230.
- [50] PAGANELLI F, POLI A, TRUOCCHIO S, et al. At the nucleus of cancer: how the nuclear envelope controls tumor progression [J]. *MedComm*, 2025, 6(2): e70073.
- [51] SHIN J Y, WORMAN H J. Molecular pathology of Laminopathies [J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 159–180.
- [52] TANG Y, ZHU L X, CHO J S, et al. Matrix remodeling controls a nuclear Lamin A/C–Emerin network that directs Wnt-regulated stem cell fate [J]. *Dev Cell*, 2022, 57(4): 480–495.e6.
- [53] BIAN J, DANNAPPEL M, WAN C H, et al. Transcriptional regulation of Wnt/ β -catenin pathway in colorectal cancer [J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2125.
- [54] LEE B, LEE T H, SHIM J. Emerin suppresses Notch signaling by restricting the Notch intracellular domain to the nuclear membrane [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(2): 303–313.
- [55] 贾晓青, 孙晓寅, 蒋蓓琦, 等. 类泛素化 neddylation 修饰调控乳腺癌中核纤层蛋白 Lamin B1 的表达 [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(6): 535–541.
- JIA X Q, SUN X Y, JIANG B Q, et al. Ubiquitin-like neddylation modification regulates the expression of Lamin B1 in breast cancer [J]. *Chin Oncol*, 2022, 32(6): 535–541.
- [56] KIM Y, PARK J B, FUKUDA J, et al. The effect of neddylation blockade on slug-dependent cancer cell migration is regulated by *p53* mutation status [J]. *Cancers*, 2021, 13(3): 531.
- [57] HELFAND B T, WANG Y Y, PFLEGHAAR K, et al. Chromosomal regions associated with prostate cancer risk localize to Lamin B-deficient microdomains and exhibit reduced gene transcription [J]. *J Pathol*, 2012, 226(5): 735–745.
- [58] KONG L, SCHÄFER G, BU H J, et al. Lamin A/C protein is overexpressed in tissue-invading prostate cancer and promotes prostate cancer cell growth, migration and invasion through the PI3K/AKT/PTEN pathway [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(4): 751–759.
- [59] ZUO L K, ZHAO H Y, YANG R H, et al. Lamin A/C might be involved in the EMT signalling pathway [J]. *Gene*, 2018, 663: 51–64.
- [60] DU W W, QADIR J, DU K Y, et al. Nuclear actin polymerization regulates cell epithelial-mesenchymal transition [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(28): 2300425.
- [61] KIM K, LU Z F, HAY E D. Direct evidence for a role of beta-catenin/LEF-1 signaling pathway in induction of EMT [J]. *Cell Biol Int*, 2002, 26(5): 463–476.
- [62] HONG J H, LIANG S T, WANG A S, et al. LMNB1, a potential marker for early prostate cancer progression [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(7): 3390–3404.
- [63] SAARINEN I, MIRTTI T, SEIKKULA H, et al. Differential predictive roles of A- and B-type nuclear Lamins in prostate cancer progression [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140671.
- [64] LI Y X, ZHU J, YU Z D, et al. The role of Lamin B2 in human diseases [J]. *Gene*, 2023, 870: 147423.

(收稿日期: 2025-09-28 修回日期: 2025-11-30)

(责任编辑: 李广涛)