



## 缺氧调控肿瘤细胞休眠的机制与分子网络\*

赵 茂 冯金秋 高泽骑 王 平 付 佳\*\*

(西华大学理学院, 成都 610039)

**摘要** 休眠肿瘤细胞是原发性肿瘤切除后残留微小病灶的核心组成部分, 与乳腺癌、肺癌、卵巢癌等多种癌症的临床潜伏期较长密切相关。缺氧, 作为实体瘤的显著特征之一, 已被证明能够促进肿瘤细胞进入休眠状态。然而, 缺氧诱导的肿瘤细胞休眠的分子机制尚未完全阐明, 尤其是在如何精确调控肿瘤细胞进入休眠状态的过程方面, 尚缺乏系统性的理解。这一认识的不足在一定程度上限制了针对休眠肿瘤细胞的分子靶点开发。基于此, 本文系统梳理了缺氧调控下休眠肿瘤细胞的主要特征及其关键信号通路, 发现缺氧型休眠肿瘤细胞普遍具有细胞周期停滞、蛋白质合成抑制、代谢重编程、自噬增强、抗凋亡、免疫逃逸和治疗耐受等典型适应性表型, 这些过程由PI3K-AKT-mTOR、Ras-Raf-MEK-ERK、AMPK等多条信号通路协同调控, 并形成高度耦联的分子网络。鉴于当前模型多聚焦于单一路径或局部机制, 尚缺乏系统性整合, 未来亟需构建融合多通路与多生物学过程的综合调控框架, 以深入揭示休眠的动态本质, 并为转移性肿瘤的精准干预提供理论支撑与靶向依据。

**关键词** 缺氧, 肿瘤转移, 休眠肿瘤细胞, 休眠分子网络

**中图分类号** R329.2, O175

**DOI:** 10.3724/j.pibb.2025.0074

**CSTR:** 32369.14.pibb.20250074

近年来, 恶性肿瘤的发病率持续上升, 已成为全球范围内的重大公共卫生挑战<sup>[1]</sup>。尽管现有治疗手段不断优化, 微小残留病灶 (minimal residual disease, MRD) 仍难以彻底根除, 尤其在乳腺癌<sup>[2]</sup>、肺癌<sup>[3]</sup>、前列腺癌<sup>[4]</sup>和卵巢癌<sup>[5]</sup>等多种实体瘤中。已有研究表明, MRD的持续存在与部分肿瘤细胞进入非增殖性的G0期休眠状态密切相关<sup>[6]</sup>。处于休眠状态的肿瘤细胞不仅对免疫监视及治疗压力具有更强的耐受性<sup>[7]</sup>, 而且在特定信号刺激下可重新激活并形成显性转移, 严重影响患者的长期预后<sup>[8]</sup>。然而, 目前对休眠肿瘤细胞的生物学特性和调控机制仍缺乏系统性认知。

缺氧是实体瘤的重要微环境特征之一, 可诱导肿瘤细胞进入休眠状态, 并在代谢、免疫和蛋白质合成等方面表现出与常氧状态下明显不同的生物学特征<sup>[9]</sup>。虽然相关分子机制尚未完全阐明, 但已有文献报道, 缺氧可通过激活多条信号通路 (如低氧诱导因子1 (hypoxia-inducible factor -1, HIF-1)<sup>[9]</sup>、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR)<sup>[10]</sup>、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶

B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B pathway, PI3K/AKT)<sup>[11]</sup>及腺苷一磷酸活化的蛋白质激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)<sup>[12]</sup>等) 共同参与肿瘤细胞休眠的发生与维持。基于此, 本文从信号转导的角度出发, 重点综述了缺氧诱导肿瘤细胞休眠的关键特征, 并系统探讨了与休眠相关的核心分子、信号通路及其作用机制。鉴于已有定量研究多集中于单一信号通路, 建议未来研究多关注涵盖多种生理过程的系统性网络通路, 以期对相关干预策略的创新与优化提供理论依据。

### 1 缺氧依赖性休眠肿瘤细胞的典型特征

多项研究表明, 缺氧依赖性的休眠肿瘤细胞通常表现出一系列特征 (图1), 包括G0期停滞<sup>[9]</sup>、免疫逃逸<sup>[13]</sup>、治疗耐受性<sup>[14]</sup>、能量代谢重塑<sup>[15]</sup>、

\* 西华大学校内人才引进项目 (RX2200003672) 和四川省大学生创新创业训练计划项目 (SA2400004201) 资助。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 028-87723006, E-mail: fujia@mail.xhu.edu.cn

收稿日期: 2025-02-17, 接受日期: 2025-06-07

细胞自噬活性增强<sup>[16]</sup>以及抗凋亡能力提升<sup>[17]</sup>等。这些特征不仅赋予休眠肿瘤细胞在不利微环境条件下的存活优势,还可能为肿瘤的恶性进展提供潜在的生物学基础。

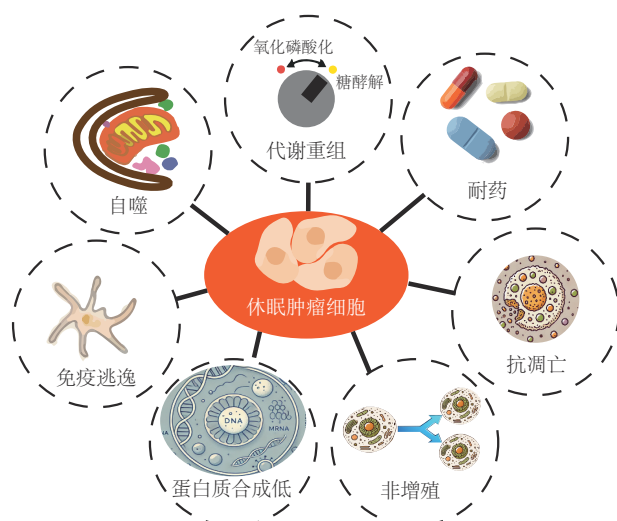


Fig. 1 Typical characteristics of dormant tumor cells

图1 休眠肿瘤细胞的典型特征

缺氧诱导的休眠肿瘤细胞在多种细胞模型中普遍展现出典型的适应性特征,包括:细胞周期停滞与蛋白质合成抑制(MDA-MB-231)<sup>[18]</sup>、代谢重塑(MDA-MB-231、HCC1954、A549)<sup>[19-20]</sup>、自噬活性增强(MDA-MB-231、HCC1954、A549)<sup>[19, 21]</sup>、抗凋亡能力提升(MDA-MB-231、HCC1954)<sup>[19]</sup>、免疫逃逸(乳腺癌DTC)<sup>[22]</sup>,以及治疗耐受性(A549)<sup>[21]</sup>。

### 1.1 细胞周期停滞

缺氧介导肿瘤细胞休眠的典型特征之一是细胞周期的停滞。例如,人三阴性乳腺癌细胞系MDA-MB-231在缺氧刺激下主要停滞于G0/G1期(未进一步区分G0期与G1期)<sup>[18]</sup>。类似地,1% O<sub>2</sub>的缺氧处理可在24 h内诱导叉头框蛋白质(forxhead box protein, FOX protein) O1转位至细胞核,进而导致颗粒细胞(granulosa cells, GCs)进入G0/G1期停滞<sup>[23]</sup>。此外,未转化的大鼠胚胎成纤维细胞(rat embryonic fibroblasts, REFs)在48 h的缺氧处理后,G0/G1期细胞比例从60.8%增至80.4%,出现显著的生长停滞<sup>[24]</sup>。需要指出的是,G0期停滞可能是由多重因素协同作用引起的,特别是在远离血管的缺氧区域,细胞不仅面临缺氧压力,还受到营养供应不足的双重困境。作为证据,处于G1期的细胞在去除生长因子后,能够退出细胞周期并进入G0期静止状态<sup>[25]</sup>。

### 1.2 能量代谢显著下降

能量代谢重编程是癌细胞的突出特征之一。与主要依靠氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)产生能量的正常细胞不同,癌细胞更倾向于通过糖酵解来消耗葡萄糖,并显著抑制OXPHOS活性<sup>[26]</sup>。20世纪二三十年代,德国科学家Otto Warburg<sup>[27]</sup>就首次报道了这一代谢异常现象:即使在有氧条件下,肿瘤细胞也更偏向于依赖有氧糖酵解进行能量获取,这一现象被称为“Warburg效应”<sup>[28]</sup>。尽管有氧糖酵解过程中,每分子葡萄糖仅能产生2个ATP,远低于OXPHOS约36个ATP的产量,但Warburg效应通过促进葡萄糖的摄取和代谢,满足了癌细胞在快速增殖过程中对能量、大分子合成前体及氧化还原平衡的需求<sup>[29]</sup>。重要的是,肿瘤代谢重编程不仅支持癌细胞自身生长<sup>[30]</sup>,其代谢副产物(如乳酸、脂质等)亦可深度重塑肿瘤微环境<sup>[31]</sup>,抑制免疫细胞功能、促进免疫逃逸,从而驱动肿瘤进展及治疗耐受<sup>[32]</sup>。

与之相比,缺氧的休眠肿瘤细胞则表现出整体代谢水平的显著下降。研究显示,与增殖状态下MDA-MB-231细胞相比,静息状态MDA-MB-231细胞的葡萄糖摄取量和丙酮酸、乳酸等代谢产物均显著降低<sup>[18]</sup>。同样,在长期缺氧条件下,肿瘤细胞的葡萄糖摄取量可减少约80%,下游代谢产物水平也随之大幅降低。通过显著降低代谢速率,细胞将能量消耗降至最低,从而在不利的环境中获得更高的生存能力<sup>[33]</sup>。值得强调的是,休眠肿瘤细胞的这种代谢适应性,贯穿其休眠状态的诱导、维持及激活的全过程,深入挖掘其中潜在的代谢脆弱性,或为转移性肿瘤的精准干预提供新的治疗策略<sup>[34]</sup>。然而,肿瘤细胞代谢调控存在显著的异质性,已成为广谱代谢靶向治疗的主要障碍。最新单细胞RNA测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)分析进一步解析了乳腺癌及妇科肿瘤中的代谢调控网络,揭示了肿瘤细胞代谢适应性的高度异质性<sup>[35]</sup>。进一步的研究发现,这种代谢异质性贯穿乳腺癌原发灶及多器官(淋巴结、骨和脑)转移灶的不同肿瘤亚群(尤其是休眠亚群),其代谢通路活性的差异或受原发与转移微环境差异的驱动<sup>[36]</sup>。

### 1.3 蛋白质合成降低

在缺氧环境中,处于休眠状态的肿瘤细胞会呈现出独特的蛋白质合成模式:整体翻译水平显著下降,但与抑制DNA合成、抑制分化、抗凋亡以及

促进血管生成和转移等功能相关的特定蛋白质依然能够被选择性上调<sup>[37]</sup>。研究表明, 真核翻译起始因子 2 $\alpha$  (eukaryotic translation initiation factor 2  $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ ) 的磷酸化在整体翻译水平降低过程中发挥了关键作用。作为 eIF2 复合物的重要亚基, eIF2 $\alpha$  的活性主要取决于其 Ser51 位点的磷酸化状态, 当 Ser51 被磷酸化后, eIF2 $\alpha$  失去与 GTP 和起始 tRNA 结合的能力, 从而阻碍翻译起始复合物的形成, 导致整体 mRNA 翻译效率大幅降低<sup>[18]</sup>。已有报道显示, 在慢性缺氧环境 (例如 MDA-MB-231 乳腺癌细胞模型) 中, eIF2 $\alpha$  的磷酸化水平显著升高<sup>[38]</sup>。由于蛋白质合成需要高能耗, 整体翻译的抑制可有效减少 ATP 消耗并降低氧化应激水平, 从而缓解缺氧状态下细胞所面临的代谢压力。此外, 部分 mRNA 可通过内部核糖体进入位点 (internal ribosome entry site, IRES) 或依赖于上游开放阅读框 (upstream open reading frame, uORF), 如激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 的结构, 实现“帽非依赖性”方式的选择性翻译, 从而在抑制大部分蛋白质合成的同时, 依旧维持所需功能蛋白质的表达<sup>[39]</sup>。

#### 1.4 激活的细胞自噬

自噬 (autophagy) 是一种进化上高度保守的细胞内降解与资源再利用过程, 在维持细胞代谢稳态方面发挥关键作用<sup>[40]</sup>。该过程涉及双层膜结构的自噬小体 (autophagosome) 形成, 并包裹受损细胞器、入侵病原体及异常蛋白质聚集体, 将其递送至溶酶体进行降解<sup>[41]</sup>。在溶酶体内, 这些底物被分解为氨基酸、核苷酸和脂肪酸等小分子代谢物, 以维持细胞的基础代谢, 并在应激条件下提供 ATP 生成及生物合成所需的能量与物质支持<sup>[16]</sup>。在缺氧微环境中, 休眠状态的肿瘤细胞通常表现出自噬活性的增强, 该过程可能具有双重作用。一方面, 自噬的激活可能通过促进细胞周期停滞或诱导细胞凋亡, 从而促进细胞的清除<sup>[42]</sup>; 另一方面, 增强的自噬可能通过提供生存所需的能量及代谢物, 维持休眠肿瘤细胞的存活<sup>[43]</sup>。因此, 深入解析自噬在休眠肿瘤细胞存活与清除之间的平衡调控机制, 有望为以自噬为靶点的肿瘤干预策略提供理论依据。

#### 1.5 抗凋亡能力增强

休眠状态的肿瘤细胞表现出显著增强的抗缺氧诱导凋亡能力。例如, 乳腺癌细胞系 MDA-MB-

231 在缺氧环境中能够进入休眠状态, 对缺氧引发的凋亡具有强大的抵抗力<sup>[18]</sup>。这种抗凋亡能力的提升使休眠肿瘤细胞能够在骨髓<sup>[38]</sup>、肺<sup>[44]</sup>和肝脏<sup>[45]</sup>等不利的微环境中长期存活, 显著降低其对化疗和靶向治疗的敏感性, 从而成为肿瘤复发的潜在驱动因素。有意思的是, 与肿瘤组织休眠依赖于癌细胞生长和死亡之间的动态平衡不同, 细胞水平的休眠通常伴随生长和凋亡的双重抑制<sup>[46]</sup>。

#### 1.6 免疫逃逸

肿瘤微环境中的多种免疫细胞在肿瘤免疫监视中发挥着关键作用, 对肿瘤细胞的休眠状态产生了深远影响<sup>[47]</sup>。通常, 肿瘤细胞通过突变或丧失抗原决定簇, 降低其免疫原性, 从而逃避免疫系统的监视, 特别是避免 T 细胞的识别和清除<sup>[48]</sup>。研究表明, 在免疫监视阶段, 免疫系统通过动态平衡肿瘤细胞的促生长信号与抗肿瘤信号, 维持肿瘤细胞的休眠状态<sup>[47]</sup>。

缺氧微环境通过调节免疫逃逸机制显著影响休眠肿瘤细胞的命运, 尤其是通过调控程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的表达。在缺氧条件下, HIF-1 $\alpha$  可以直接结合 PD-L1 启动子区域, 促进其转录上调<sup>[49]</sup>。PD-L1 的高表达抑制了 T 细胞的激活与功能, 导致肿瘤特异性 T 细胞的功能耗竭或凋亡<sup>[50]</sup>。研究指出, 处于休眠状态的肿瘤细胞通常会保持较高水平的 PD-L1 表达, 从而持续对肿瘤微环境中的 T 细胞产生免疫抑制作用<sup>[51]</sup>。进一步的研究表明, 缺氧引起的细胞外环境酸化也显著增强了肿瘤细胞的侵袭能力, 同时抑制了 T 细胞的增殖、细胞毒性功能和存活能力<sup>[48]</sup>。

#### 1.7 治疗耐受性

休眠特性赋予肿瘤细胞较强的治疗耐受性。传统的化疗和放疗主要针对增殖活跃的细胞, 而对增殖速率极低的休眠肿瘤细胞效果较差<sup>[6, 8]</sup>。其原因包括: 在休眠状态下, 细胞的 DNA 修复机制较为活跃, 且未进入 DNA 复制期, 导致化疗药物对这些细胞的作用受限; 尽管放疗能够引发休眠肿瘤细胞的 DNA 损伤, 但由于休眠肿瘤细胞处于非分裂状态, 其修复机制较为完备, 因此能够有效修复放射性损伤<sup>[52]</sup>。缺氧环境加剧了这一治疗挑战。比如, 缺氧可通过上调药物外排泵 (如 P-糖蛋白) 的表达, 增强化疗药物的外排, 导致细胞内药物浓度下降, 从而缩短药物的有效作用时间<sup>[53]</sup>。此外, 缺氧还通过提高代谢灵活性, 使休眠肿瘤细胞能够满足基本能量需求, 从而降低代谢干预类药物的

疗效<sup>[28]</sup>。

总之，肿瘤细胞的休眠是一个涉及多个生物学过程精细调控的复杂现象。值得注意的是，休眠肿瘤细胞这些特征与 Hanahan 和 Weinberg<sup>[54]</sup> 提出的“癌症十大标志”存在一定的重叠，提示缺氧诱导的肿瘤细胞休眠在癌症进展中可能发挥重要作用。

## 2 介导肿瘤细胞休眠的关键分子通路及其机制

近年来，为了系统探讨各类生物学过程（如前所述）在肿瘤细胞休眠中的关键作用，研究者逐步揭示了其调控的关键分子、信号通路及相关机制，特别是在缺氧刺激下的休眠过程（图2）。

### 2.1 细胞周期调控通路

细胞周期是调控细胞增殖的核心过程，通常分为4个主要阶段：G1期（DNA合成前期）、S期（DNA合成期）、G2期（DNA合成后期）和M期（有丝分裂期）。细胞周期的进程由周期蛋白（cyclins）与周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases, CDKs）形成的复合体精确调控<sup>[55]</sup>。G0期是细胞周期之外的阶段，标志细胞休眠。细胞进入G0期的关键在于抑制CDKs的活性，其中周期蛋白依赖性激酶抑制因子（cyclin-dependent kinase inhibitors, CKIs）p21和p27在此过程中发挥重要作用<sup>[56]</sup>。研究发现，p21通过直接结合并抑制CDK2和CDK4，阻止细胞从G1期进入S期，同时通过结合增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen, PCNA）抑制DNA复制起始<sup>[57]</sup>。作为证据，休眠肿瘤细胞通常表现出高水平的p21表达、CDK2活性的完全丧失以及低水平的Rb磷酸化<sup>[58]</sup>。相比之下，p27通过抑制Cyclin E-CDK2复合体显著阻止G1期向S期的进程<sup>[59]</sup>。

缺氧介导的周期停滞现象在不同细胞类型之间可能存在机制差异，并且不同细胞周期阶段的反应也表现出异质性。比如，HIF-1 $\alpha$ 通过上调p21的表达，促使细胞进入G0/G1期并发生停滞<sup>[60]</sup>。另在猴肾CV-1P细胞中，缺氧暴露引起了G1期细胞的积累，并伴随G2/M期阻滞<sup>[61]</sup>。此外，缺氧还通过下调Cyclin A的表达水平，导致S期细胞停滞<sup>[62]</sup>。

### 2.2 肿瘤细胞凋亡通路

在缺氧条件下，多条信号通路参与调控肿瘤细胞的凋亡过程。已有研究表明，缺氧可诱导c-Jun

氨基端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）活化，从而上调Caspase-3及Caspase-7等关键凋亡基因的表达，最终导致细胞凋亡<sup>[63]</sup>。此外，缺氧还能促进细胞色素C的释放并增加Bax/Bcl-2的比值，从而引发线粒体膜电位（mitochondrial membrane potential, MMP）丧失，激活线粒体介导的凋亡通路<sup>[64]</sup>。

然而，缺氧肿瘤细胞处于休眠状态时可逃避凋亡。研究表明，休眠肿瘤细胞可能通过多种特异性机制增强其对凋亡的耐受性，包括：a. 激活自噬以清除受损细胞器和蛋白质，维持细胞稳态<sup>[43]</sup>；b. 重编程代谢以调控活性氧类（reactive oxygen species, ROS）水平，并影响凋亡相关信号通路；c. 规避免疫监视及细胞周期检查点，从而降低DNA损伤诱导的凋亡信号。此外，缺氧本身也能通过激活抗凋亡机制抑制细胞凋亡<sup>[52, 65]</sup>。其中，HIF-1 $\alpha$ 在这一过程中发挥核心作用。具体而言，HIF-1 $\alpha$ 通过以下多种机制阻断缺氧诱导的凋亡信号：a. HIF-1 $\alpha$ 可抑制线粒体细胞色素C的释放，减少ROS的产生，并调节细胞内钙离子浓度，从而削弱凋亡信号的传递；b. HIF-1 $\alpha$ 可激活AKT信号通路，进而抑制促凋亡因子Bad的活性；c. HIF-1 $\alpha$ 的过度表达可上调Bcl-2和Bcl-XL等抗凋亡蛋白的水平，同时下调Bax和Bak等促凋亡蛋白的表达，从而显著抑制缺氧环境下口腔鳞状细胞癌的凋亡<sup>[66-67]</sup>。然而，缺氧介导的抗凋亡机制在休眠肿瘤细胞中的作用仍不明确，尚需进一步研究。

### 2.3 AMPK：缺氧下的能量调控核心因子

AMPK是一种进化保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，被誉为细胞内能量状态的“监视器”。在能量不足的条件下（例如，ATP减少或AMP/ADP累积），AMPK会被激活<sup>[68]</sup>。缺氧条件下，细胞代谢显著受限，OXPHOS效率降低，能量生成受抑，从而触发AMPK的激活。这种激活在缺氧介导的肿瘤细胞休眠过程中发挥关键的能量感应和调控作用。首先，AMPK通过抑制mTOR信号通路，降低细胞的代谢负荷，阻断细胞周期进程，使细胞停滞于静止状态（G0/G1期）<sup>[69]</sup>。同时，AMPK的活化可稳定细胞周期抑制蛋白（如p27），进一步促进休眠状态的维持<sup>[70]</sup>。其次，AMPK介导的代谢重编程在缺氧条件下降低线粒体代谢负担，并增强细胞对糖酵解的依赖性，为休眠肿瘤细胞的长期存活提供能量支持。此外，AMPK通过抑制ROS生成

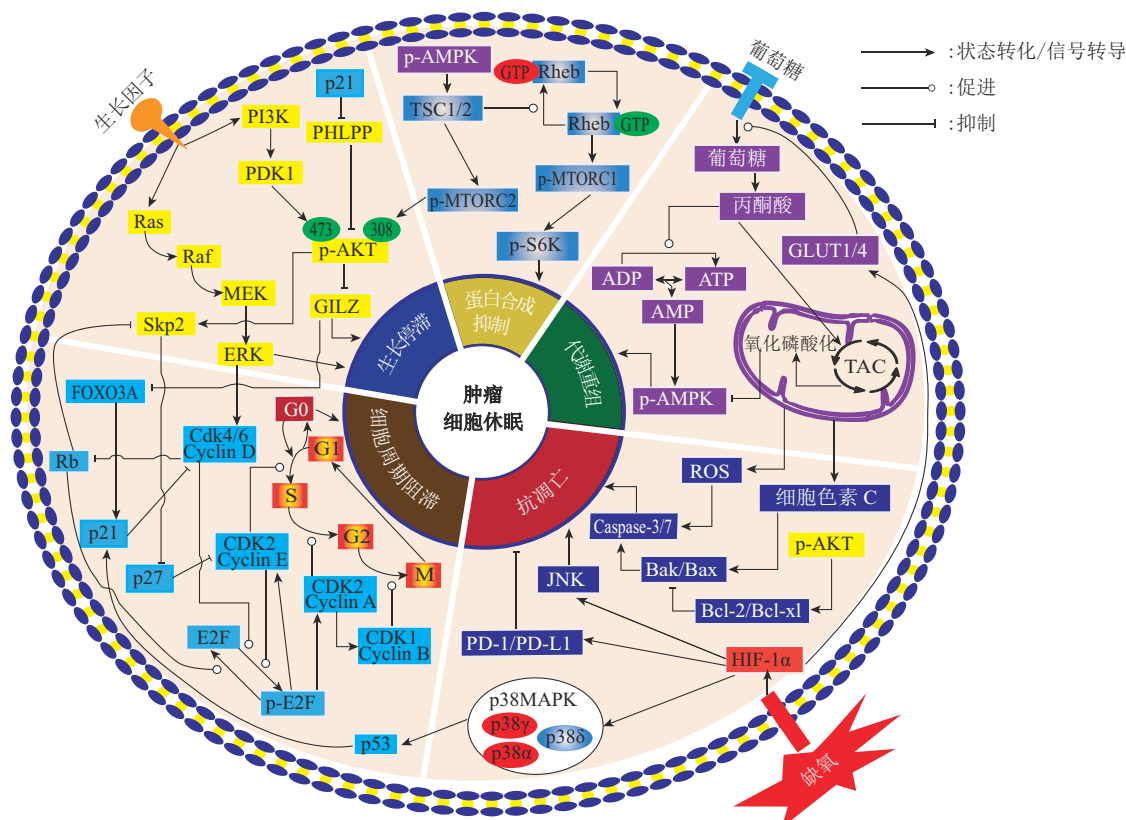


Fig. 2 Overview of the molecular network of hypoxia regulating tumor cell dormancy

图2 缺氧调控肿瘤细胞休眠的分子网络概述图

缺氧通过激活HIF-1 $\alpha$ 信号, 诱导ROS积累、代谢抑制 (OXPHOS降低、糖酵解受限)、AMPK活化, 以及PD-1/PD-L1介导的免疫逃逸, 促进肿瘤细胞生存适应。同时, MAPK通路的调控失衡 (ERK低活性/p38高活性) 与p53、FOXO3A的上调, 共同驱动细胞周期阻滞, 维持G0/G1期停滞。此外, 缺氧抑制PI3K/AKT/mTOR信号, 降低蛋白质合成, 限制细胞增殖与代谢活性。这些信号通路在细胞周期调控、代谢重塑、蛋白质合成抑制、抗凋亡与免疫逃逸等多个层面协同作用, 促进肿瘤细胞进入并维持休眠状态。Ras: 鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (rat sarcoma viral oncogene homolog); Raf: 快速加速纤维肉瘤蛋白 (rapidly accelerated fibrosarcoma); MAPKK: 促分裂原活化的蛋白质激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase); ERK: 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase); Skp2: S期激酶相关蛋白2 (S-phase kinase-associated protein 2); PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphoinositide 3-kinase); PDK1: 磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1); AKT/p-AKT: 蛋白激酶B/磷酸化的蛋白激酶B (protein kinase B/Phosphorylated protein kinase B); PHLPP: PH结构域富含亮氨酸重复序列蛋白磷酸酶 (PH domain leucine-rich repeat protein phosphatase); p21: 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A); GILZ: 糖皮质激素诱导亮氨酸拉链蛋白 (glucocorticoid-induced leucine zipper); FOXO3A: 叉头盒转录因子O3A (forkhead box O3A); Rb: 视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein); p27: 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1B (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B); Cdk: 细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase); Cyclin D/E/A/B: cyclin D/E/A/B, D/E/A/B型细胞周期蛋白); E2F/p-E2F: E2F转录因子/磷酸化的E2F (E2F transcription factor/Phosphorylated E2F); p38MAPK/p38 $\alpha$ /p38 $\gamma$ /p38 $\delta$ : p38促分裂原活化的蛋白质激酶及其 $\alpha$ / $\gamma$ / $\delta$ 亚型 (p38 mitogen-activated protein kinase and its  $\alpha$ ,  $\gamma$ , and  $\delta$  isoforms); JNK: c-Jun氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase); Bcl-2/Bcl-xl: B细胞淋巴瘤2/B细胞淋巴瘤-extra large); Bak/Bax: Bcl-2同源拮抗因子/相关X蛋白 (Bcl-2 homologous antagonist/killer/Bcl-2-associated X protein); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); HIF-1 $\alpha$ : 低氧诱导因子1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$ ); PD-1/PD-L1: 程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1 (programmed death-1/programmed death-ligand 1); AMPK/p-AMPK: AMP活化的蛋白质激酶/磷酸化形式 (AMP-activated protein kinase/phosphorylated AMP-activated protein kinase); TSC1/2: 结节性硬化复合体1/2 (tuberous sclerosis complex 1/2); Rheb: 脑富集型Ras同源蛋白 (Ras homolog enriched in brain); GTP: 鸟苷三磷酸 (guanosine triphosphate); p-MTORC1/2 (phosphorylated mammalian target of rapamycin complex 1/2, 磷酸化的雷帕霉素靶蛋白复合体1/2); p-S6K: 磷酸化核糖体蛋白S6激酶 (phosphorylated ribosomal protein S6 kinase); GLUT: 葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter); TAC: 三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle)。p-AKT中的473与308分别代表其两个磷酸化位点Ser473和Thr308。

和激活自噬通路, 缓解代谢应激对细胞的损害<sup>[71]</sup>。最后, AMPK 与 HIF-1 $\alpha$  协同作用, 诱导肿瘤细胞表达与休眠相关的基因 (如黏附分子和细胞骨架重组因子), 增强其在远端器官中的适应性和“定植”能力<sup>[9]</sup>。

## 2.4 PI3K-AKT-mTOR 通路

在缺氧条件下, PI3K-AKT-mTOR 通路抑制是肿瘤细胞进入休眠状态的关键机制之一。例如, 在头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 的休眠肿瘤细胞中, 该通路的抑制已被证实具有重要作用<sup>[72]</sup>。事实上, AKT 作为 AGC 蛋白激酶家族 (protein kinase A, G, and C family, AGC) 的一员, 通过下调糖皮质激素诱导的亮氨酸拉链 (glucocorticoid-induced leucine zipper, GILZ) 的表达<sup>[73]</sup>, 抑制 FOXO3A 并上调 p21 的水平, 从而促进细胞的休眠状态维持<sup>[74]</sup>。有趣的是, GILZ 不仅作为 PI3K-AKT 通路的重要下游调控分子, 也与 AKT 构成了一个反馈环路。此外, AKT 活性的抑制还能够触发表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的自身磷酸化, 进而导致肿瘤细胞的增殖停滞<sup>[75]</sup>。

AKT 的活性调控依赖于其在特定位点的磷酸化事件, 其中 PI3K 依赖性激酶 PDK1 负责磷酸化 Thr308<sup>[76]</sup>, 而 mTORC2 负责磷酸化 Ser473<sup>[77]</sup>。活化的 AKT 通过增强翻译相关过程促进 HIF-1 $\alpha$  的表达, 而 HIF-1 $\alpha$  的过表达进一步加剧了 AKT 及胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的磷酸化水平<sup>[66, 78]</sup>。在缺氧条件下, 肿瘤细胞通过激活葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT), 显著提高葡萄糖的摄取效率, 从而满足代谢重塑的能量需求<sup>[79]</sup>。AKT 的活性还受到上游和下游多种因子的精细调控。例如, 转录因子 E2F 通过转录依赖机制上调 AKT 的表达和活性<sup>[80]</sup>, 而 PH 结构域富含亮氨酸重复序列蛋白磷酸酶 (PH domain leucine-rich repeat protein phosphatase, PHLPP) 则通过其磷酸酶活性促进 AKT 失活<sup>[17]</sup>。此外, PI3K-AKT 通路能够通过增强 Skp2 的转录和稳定性, 调控其蛋白质水平<sup>[81]</sup>。Skp2 的高表达通常伴随着 p27 水平的下降, 这可能导致细胞周期调控异常<sup>[82]</sup>。

作为 PI3K-AKT-mTOR 通路的关键下游效应分子, mTOR 在休眠网络中扮演了中心调控角色。

mTOR 通过形成两种功能不同的复合物, 即 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 和 mTOR 复合物 2 (mTORC2), 参与信号转导。mTORC1 通过磷酸化 S6K1 调控翻译起始, 而 mTORC2 则参与 AKT 的磷酸化调控<sup>[83]</sup>。AMPK 作为能量感应因子, 能够通过多种机制影响 mTOR 的活性。例如, AMPK 通过直接抑制 mTORC1 活性, 或者通过磷酸化并激活 TSC1-TSC2 复合物间接抑制 mTORC1<sup>[68]</sup>。然而, 目前尚缺乏直接证据表明 TSC1-TSC2 复合物能够激活 mTORC2<sup>[84]</sup>。此外, AMPK 对 mTORC1 的调控还能够影响线粒体自噬, 从而降低细胞的能量需求, 支持细胞进入休眠状态<sup>[18-19]</sup>。

## 2.5 促分裂原活化的蛋白质激酶 (MAPK) 通路

MAPK 家族 (亦称 Ras-Raf-MEK-ERK 通路) 也被发现参与调控肿瘤细胞的休眠<sup>[85]</sup>。研究表明, ERK MAPK/p38 MAPK 信号比率的降低是诱导肿瘤细胞进入休眠状态的关键因素。例如, 休眠头颈部癌症 HEp3 细胞显示出较低的 ERK MAPK/p38 MAPK 比率<sup>[86]</sup>。类似现象在约 90% 的休眠肿瘤细胞系 (包括乳腺癌、前列腺癌、黑色素瘤、卵巢癌及纤维肉瘤等) 中均有观察<sup>[72, 87]</sup>。这些比率的变化被认为与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 中的尿激酶型纤溶酶原激活剂 (urokinase-type plasminogen activator, uPA) 及其受体 (uPAR) 复合物的相互作用密切相关<sup>[88]</sup>。进一步研究表明, p38 MAPK 的激活通过上调 p53 和 p16 信号通路以及下调细胞周期蛋白 D1, 能够诱导休眠肿瘤细胞进入生长停滞状态<sup>[87]</sup>。然而, p38 MAPK 的不同亚型在休眠调控中发挥不同作用: p38 $\alpha$  和 p38 $\gamma$  抑制细胞周期进程, 而 p38 $\delta$  则表现出促进细胞增殖的效应<sup>[89]</sup>。深入研究 p38 MAPK 的亚型特异性功能对于全面理解其在肿瘤发生和进展中的作用至关重要。

综上所述, PI3K-AKT-mTOR、Ras-Raf-MEK-ERK 等多条信号通路共同参与细胞休眠的调控, 并相互偶联, 构成复杂的信号转导网络 (图 2)。这些通路是不同生理过程的基础, 表明支撑休眠肿瘤细胞的生理过程彼此交互。深入解析该网络背后的关键节点与调控逻辑, 有助于解释当前研究中存在的诸多表面矛盾现象。典型例子之一是前面提到的自噬的双重功能。事实上, 休眠肿瘤细胞在利用自噬支持生存的同时, 需有效屏蔽或抑制其所伴随的促凋亡信号。已有研究表明,  $\beta$ -Thujaplicin 可通

过促进 ROS (一种代谢重塑的关键产物) 积累, 激活 Akt 抑制及 p38/ERK MAPK 通路, 从而诱导肿瘤细胞发生自噬性死亡和周期停滞<sup>[90]</sup>, 提示 ROS 在调控自噬、凋亡和周期抑制等过程中具有关键枢纽作用。相应地, 休眠肿瘤细胞可能通过降低 ROS 水平, 关闭自噬相关的促凋亡路径, 从而偏向其促存活功能。类似的机制亦见于 HIF-1 $\alpha$  的功能转变。作为缺氧响应的核心因子, HIF-1 $\alpha$  在不同肿瘤类型中展现出促进休眠或转移的双重角色: 在 MDA-MB-231 或 A549 等细胞中, HIF-1 $\alpha$  多通过抑制代谢活性及激活自噬等诱导休眠<sup>[18, 21]</sup>, 而在 MCF-7、HepG2 或各种胰腺癌细胞中, 则可通过激活上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 等程序促进转移<sup>[91]</sup>。值得注意的是, HIF-1 $\alpha$  的功能偏向受 ROS 水平及其与 PI3K/AKT/mTOR 或 MAPK 等通路的动态相互作用共同调控<sup>[91-92]</sup>。

### 3 肿瘤细胞休眠网络: 现有模型与潜在优化方向

如前所述, 肿瘤细胞的休眠是一个受多种生理过程调控的复杂网络。通过量化该网络的动态变化, 可深入解析分子间的相互作用机制, 从而揭示各生理过程在休眠调控中的独特作用。目前, 已有多种数学模型用于阐明缺氧诱导休眠的分子机制, 涵盖缺氧应答、能量代谢及细胞周期调控等方面。例如, 关于缺氧应答的数学模型显示, HIF-1 $\alpha$  作为核心调控分子, 在中度缺氧时会通过下调 Cyclin D 的表达使细胞增殖速率明显减缓, 当缺氧程度加剧时, 细胞则更趋向于进入静止状态<sup>[93]</sup>。此外, HIF-1 $\alpha$  通过 Cyclin D 诱导细胞周期停滞的作用已在实验研究中得到验证。

在细胞周期的精细调控方面, Yao 等<sup>[94]</sup> 提出的 Rb-E2F 网络模型展现了 G1/S 转变时的“开关效应”, 并在后续工作中进一步探讨了细胞从“浅度静止”到“深度静止”的转化及其分子机制<sup>[95]</sup>。与此同时, 在能量调控研究中, 基于 AMPK 的数学模型指出, 该激酶通过磷酸化 p53、结节性硬化症相关蛋白 2 (tuberous sclerosis complex 2, TSC2)、胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) 和硫氧还蛋白相互作用蛋白

(thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 等下游分子来感应并传递能量应激信号。模型分析表明, 当 p53 激活水平适中、mTOR 与 AKT 部分活性保留时, 细胞更易进入衰老状态, 而在 mTOR 与 AKT 完全失活且 p53 高度激活的情形下, 细胞可能发生凋亡<sup>[76]</sup>。这些结果为将能量代谢过程纳入肿瘤细胞休眠模型提供了理论依据。

尽管现有模型在缺氧应答、能量感知与凋亡通路等方面取得了多层次洞见, 但仍面临若干挑战。首先, 大多数细胞周期模型仅聚焦于特定周期阶段 (如 G1、S、M 期), 尚未实现对全周期的系统性调控解析。其次, 上游信号通路 (可能包含复杂的正负反馈回路) 对细胞周期进程的调控尚未充分纳入, 可能导致对整体调控机制的理解不完整。此外, 多数模型将 p21 视为细胞周期停滞的关键标志物, 但对其在各周期阶段的精细调控研究较为有限。值得注意的是, 现有模型多侧重局部网络分析, 尚缺乏对肿瘤细胞休眠过程的系统性理解。若能在特定信号背景下, 将离散的调控机制整合为涵盖多条信号通路的统一网络 (图 3a), 并通过生物模拟系统软件分析 AMPK、S6、p38、ERK、p21、p27 及 CDK2 等关键分子的动力学行为 (图 3b), 将为揭示休眠的发生与维持机制提供强有力的理论支撑。在此基础上, 通过整合多组学数据 (转录组、蛋白质组和代谢组等) 与动态建模, 可以实现对肿瘤细胞休眠发生与维持机制的精准揭示, 从而为后续的疾病研究与药物靶点筛选提供强有力的理论支撑。比如, 利用动态贝叶斯网络来整合时间序列的多组学数据, 可用以推断因果关系并重构信号转导动态<sup>[96]</sup>, 单细胞水平的转录组与代谢组联合分析则能有效阐释癌细胞异质性之下的差异化调控<sup>[97]</sup>。与此同时, 将常微分方程<sup>[98]</sup>与卡尔曼滤波、粒子滤波等数据同化方法<sup>[99]</sup>相结合所形成的混合动力学建模, 可对模型参数进行实时更新与校准, 显著提升模型的精度, 而深度学习及图神经网络等方法也能在捕捉复杂非线性关系的同时, 构建更贴近实际生物过程的调控网络<sup>[100]</sup>。这些研究路径均强调多层次数据与动态建模的交互, 通过将丰富的实验数据和严谨的理论模型紧密结合, 不仅加深了对复杂生物系统的理解, 也为疾病机制探索与药物研发提供了更可靠的预测工具, 开辟了构建精确预测细胞响应动态网络模型的新途径。

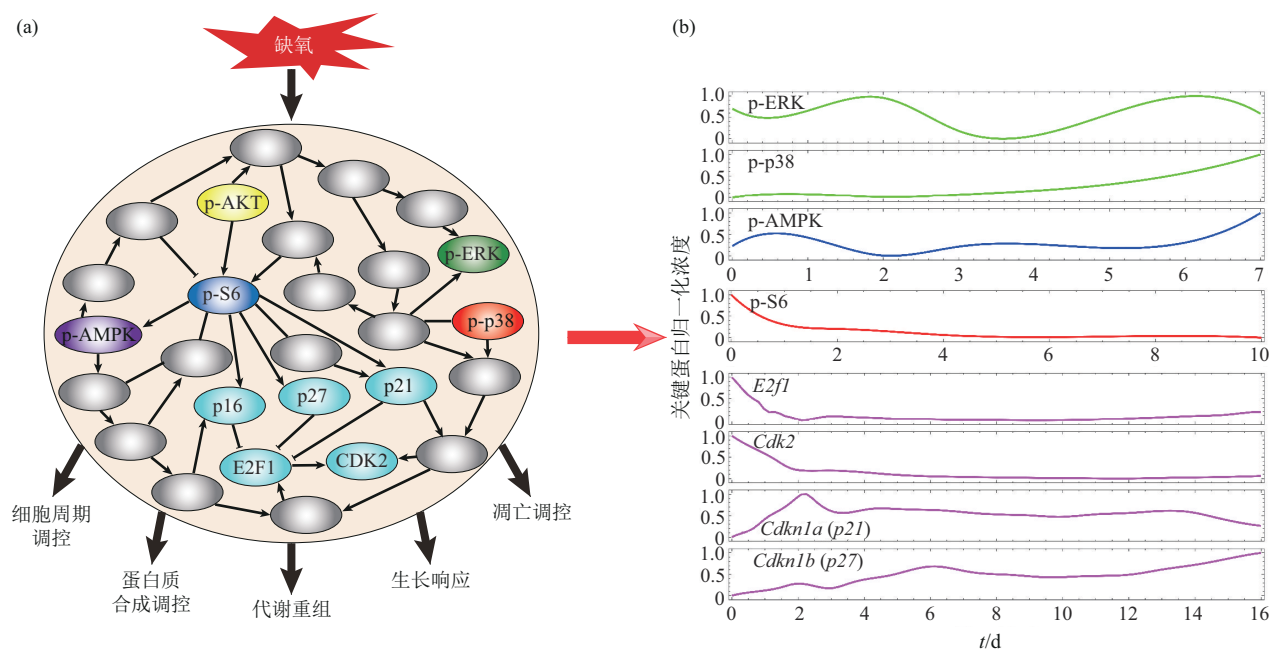


Fig. 3 Cellular dormancy mechanisms

图3 细胞休眠机制示意图

(a) 细胞休眠调控的一体化信号网络示意图；(b) 典型休眠相关蛋白 (p-AMPK、p-ERK、p-p38<sup>[18]</sup>、p-S6<sup>[17]</sup>、E2f1、Cdk2、p21及p27<sup>[101]</sup>) 的动态变化。

## 4 总结与展望

肿瘤细胞的休眠是导致复发和治疗抵抗的关键生物学过程。近年来，随着相关研究的不断深入，人们对肿瘤细胞休眠的分子机制及其动态特征逐渐有了更全面的认识。缺氧作为肿瘤微环境中的重要特征，被证实在诱导肿瘤细胞进入休眠状态方面起到关键作用。因此，本综述重点阐述缺氧依赖性肿瘤细胞休眠的核心特征，并系统探讨当前研究较为深入的信号通路（如HIF-1、ERK、MAPK、PI3K/AKT、p21和CDKs）在肿瘤细胞休眠中的具体作用及其分子机制。

现有研究表明，缺氧诱导的肿瘤细胞休眠并非由单一信号通路独自驱动，而是通过多层次信号网络的协同调控，构成了一个高度动态且复杂的生物学现象。然而，目前大多研究仍聚焦于肿瘤细胞在特定细胞周期阶段（如S、G1、M期）转换至G0或G1停滞的分子机制，对于更广泛的生物学过程（如蛋白质合成、代谢重塑等）在肿瘤细胞从增殖到休眠的转变中如何协同发挥作用的系统性研究仍然不足。未来研究可进一步整合多条支撑不同生物学过程的信号通路，构建一体化的分子调控网络模

型，并通过系统解析关键生理过程及其动力学特征，以期加深对肿瘤细胞休眠机制的整体理解。

## 参 考 文 献

- [1] Shi X, Wang X, Yao W, *et al.* Mechanism insights and therapeutic intervention of tumor metastasis: latest developments and perspectives. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 192
- [2] Medford A J, Moy B, Spring L M, *et al.* Molecular residual disease in breast cancer: detection and therapeutic interception. *Clin Cancer Res*, 2023, **29**(22): 4540-4548
- [3] Pellini B, Chaudhuri A A. Circulating tumor DNA minimal residual disease detection of non-small-cell lung cancer treated with curative intent. *J Clin Oncol*, 2022, **40**(6): 567-575
- [4] Chou Y T, Allegakoen P, Bivona T G. Targeting minimal residual disease. *Annu Rev Cancer Biol*, 2025, **9**: 205-223
- [5] Shu T, Liang Y, Zhang S, *et al.* The prognostic value of tumor-informed minimal residual disease detection using circulating tumor DNA in first-line treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2025, **192**: 94-101
- [6] Damen M P F, van Rheenen J, Scheele C L G J. Targeting dormant tumor cells to prevent cancer recurrence. *FEBS J*, 2021, **288**(21): 6286-6303
- [7] Patil T, Rohiwal S S, Tiwari A P. Stem cells: therapeutic implications in chemotherapy and radiotherapy resistance in cancer therapy. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2023, **18**(6): 750-765

- [8] Santos-de-Frutos K, Djouder N. When dormancy fuels tumour relapse. *Commun Biol*, 2021, **4**(1): 747
- [9] Butturini E, Carcereri de Prati A, Boriero D, *et al.* Tumor dormancy and interplay with hypoxic tumor microenvironment. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(17): 4305
- [10] Aleksandrova K V, Vorobev M L, Suvorova I I. mTOR pathway occupies a central role in the emergence of latent cancer cells. *Cell Death Dis*, 2024, **15**(2): 176
- [11] Zhang T Q, Lv Q Y, Jin W L. The cellular-centered view of hypoxia tumor microenvironment: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, **1879**(5): 189137
- [12] Chun Y, Kim J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(18): 9765
- [13] 肖羽淇, 潘燕, 邵春林. 肿瘤微环境在细胞休眠中的作用及机制. 中国科技论文在线精品论文, 2024, **17**(1): 59-70  
Xiao Y Q, Pan Y, Shao C L. Highlights Sci Online, 2024, **17**(1): 59-70
- [14] Aramini B, Masciale V, Grisendi G, *et al.* Dissecting tumor growth: the role of cancer stem cells in drug resistance and recurrence. *Cancers*, 2022, **14**(4): 976
- [15] Dai L, Xian H, Wang H, *et al.* Hypoxia induced cell dormancy of salivary adenoid cystic carcinoma through miR-922/DEC2 axis. *Transl Oncol*, 2024, **40**: 101868
- [16] Tiwari M, Srivastava P, Abbas S, *et al.* Emerging role of autophagy in governing cellular dormancy, metabolic functions, and therapeutic responses of cancer stem cells. *Cells*, 2024, **13**(5): 447
- [17] Endo H, Okuyama H, Ohue M, *et al.* Dormancy of cancer cells with suppression of AKT activity contributes to survival in chronic hypoxia. *PLoS One*, 2014, **9**(6): e98858
- [18] Carcereri de Prati A, Butturini E, Rigo A, *et al.* Metastatic breast cancer cells enter into dormant state and express cancer stem cells phenotype under chronic hypoxia. *J Cell Biochem*, 2017, **118**(10): 3237-3248
- [19] Ferdousmakan S, Mansourian D, Seyedi Asl F S, *et al.* Autophagy induced by metabolic processes leads to solid tumor cell metastatic dormancy and recurrence. *Med Oncol*, 2025, **42**(3): 62
- [20] Fluegen G, Avivar-Valderas A, Wang Y, *et al.* Phenotypic heterogeneity of disseminated tumour cells is preset by primary tumour hypoxic microenvironments. *Nat Cell Biol*, 2017, **19**(2): 120-132
- [21] Wu H M, Jiang Z F, Ding P S, *et al.* Hypoxia-induced autophagy mediates cisplatin resistance in lung cancer cells. *Sci Rep*, 2015, **5**: 12291
- [22] Goddard E T, Linde M H, Srivastava S, *et al.* Immune evasion of dormant disseminated tumor cells is due to their scarcity and can be overcome by T cell immunotherapies. *Cancer Cell*, 2024, **42**(1): 119-134.e12
- [23] Li C, Liu Z, Wu G, *et al.* FOXO1 mediates hypoxia-induced G0/G1 arrest in ovarian somatic granulosa cells by activating the TP53INP1-p53-CDKN1A pathway. *Development*, 2021, **148**(14): dev199453
- [24] Schmalz C, Hardenbergh P H, Wells A, *et al.* Regulation of proliferation-survival decisions during tumor cell hypoxia. *Mol Cell Biol*, 1998, **18**(5): 2845-2854
- [25] Wang Z. Regulation of cell cycle progression by growth factor-induced cell signaling. *Cells*, 2021, **10**(12): 3327
- [26] Kreipe H, Harbeck N, Christgen M. Clinical validity and clinical utility of Ki67 in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, **14**: 17588359221122725
- [27] Warburg O. *Metabolism of Tumors*. Translation by Dickens F. London: Arnold Constable, 1930
- [28] Marchiq I, Pouyssegur J. Hypoxia, cancer metabolism and the therapeutic benefit of targeting lactate/H(+) symporters. *J Mol Med*, 2016, **94**(2): 155-171
- [29] Dang C V, Semenza G L. Oncogenic alterations of metabolism. *Trends Biochem Sci*, 1999, **24**(2): 68-72
- [30] Zhang X, Song W, Gao Y, *et al.* The role of tumor metabolic reprogramming in tumor immunity. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(24): 17422
- [31] Jiang M, Wang Y, Zhao X, *et al.* From metabolic byproduct to immune modulator: the role of lactate in tumor immune escape. *Front Immunol*, 2024, **15**: 1492050
- [32] Lim S A. Metabolic reprogramming of the tumor microenvironment to enhance immunotherapy. *BMB Rep*, 2024, **57**(9): 388-399
- [33] Nik Nabil W N, Xi Z, Song Z, *et al.* Towards a framework for better understanding of quiescent cancer cells. *Cells*, 2021, **10**(3): 562
- [34] Drapela S, Garcia B M, Gomes A P, *et al.* Metabolic landscape of disseminated cancer dormancy. *Trends Cancer*, 2025, **11**(4): 321-333
- [35] Srivastava A, Vinod P K. A single-cell network approach to decode metabolic regulation in gynecologic and breast cancers. *NPJ Syst Biol Appl*, 2025, **11**(1): 26
- [36] Zhu L, Liu M, Shang Y, *et al.* Single-cell profiling transcriptomic reveals cellular heterogeneity and cellular crosstalk in breast cancer lymphatic node, bone, and brain metastases. *Sci Rep*, 2025, **15**(1): 2217
- [37] Gomis R R, Gawrzak S. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol*, 2017, **11**(1): 62-78
- [38] Ferrer A, Roser C T, El-Far M H, *et al.* Hypoxia-mediated changes in bone marrow microenvironment in breast cancer dormancy. *Cancer Lett*, 2020, **488**: 9-17
- [39] Ryoo H D. The integrated stress response in metabolic adaptation. *J Biol Chem*, 2024, **300**(4): 107151
- [40] Feng Y, Chen Y, Wu X, *et al.* Interplay of energy metabolism and autophagy. *Autophagy*, 2024, **20**(1): 4-14
- [41] Akkoc Y, Peker N, Akcay A, *et al.* Autophagy and cancer dormancy. *Front Oncol*, 2021, **11**: 627023
- [42] Pathania A S, Guru S K, Kumar S, *et al.* Interplay between cell cycle and autophagy induced by boswellic acid analog. *Sci Rep*, 2016, **6**: 33146
- [43] Vera-Ramirez L, Vodnala S K, Nini R, *et al.* Autophagy promotes the survival of dormant breast cancer cells and metastatic tumour

- recurrence. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1944
- [44] Cheng X, Liang D, Li X, *et al.* Hypoxia potentiated lung cancer cell migration and invasion by up-regulating HIF1 $\alpha$ /JAK2/STAT3 axis and activating MMP13 transcription. *Cell Biochem Biophys*, 2024, **82**(1): 259-270
- [45] Hindson J. Hepatic stellate cells and NK cells in switch from dormancy to liver metastasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, **18**(8): 523
- [46] Crea F, Nur Saidy N R, Collins C C, *et al.* The epigenetic/noncoding origin of tumor dormancy. *Trends Mol Med*, 2015, **21**(4): 206-211
- [47] Mayhew V, Omokehinde T, Johnson R W. Tumor dormancy in bone. *Cancer Rep*, 2020, **3**(1): e1156
- [48] Chouaib S, Noman M Z, Kosmatopoulos K, *et al.* Hypoxic stress: obstacles and opportunities for innovative immunotherapy of cancer. *Oncogene*, 2017, **36**(4): 439-445
- [49] Shurin M R, Umansky V. Cross-talk between HIF and PD-1/PD-L1 pathways in carcinogenesis and therapy. *J Clin Invest*, 2022, **132**(9): e159473
- [50] Wang B, Cheng D, Ma D, *et al.* Mutual regulation of PD-L1 immunosuppression between tumor-associated macrophages and tumor cells: a critical role for exosomes. *Cell Commun Signal*, 2024, **22**(1): 21
- [51] Davern M, Donlon N E, O'Connell F, *et al.* Nutrient deprivation and hypoxia alter T cell immune checkpoint expression: potential impact for immunotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, **149**(8): 5377-5395
- [52] Dai Y, Wang L, Tang J, *et al.* Activation of anaphase-promoting complex by p53 induces a state of dormancy in cancer cells against chemotherapeutic stress. *Oncotarget*, 2016, **7**(18): 25478-25492
- [53] Morimoto M, Maishi N, Hida K. Acquisition of drug resistance in endothelial cells by tumor-derived extracellular vesicles and cancer progression. *Cancer Drug Resist*, 2024, **7**: 1
- [54] Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, **100**(1): 57-70
- [55] Gérard C, Goldbeter A. A skeleton model for the network of cyclin-dependent kinases driving the mammalian cell cycle. *Interface Focus*, 2011, **1**(1): 24-35
- [56] Wang Y, Wang L, Wei Y, *et al.* Advances in the molecular regulation mechanism of tumor dormancy and its therapeutic strategy. *Discov Oncol*, 2024, **15**(1): 184
- [57] He G, Siddik Z H, Huang Z, *et al.* Induction of p21 by p53 following DNA damage inhibits both Cdk4 and Cdk2 activities. *Oncogene*, 2005, **24**(18): 2929-2943
- [58] Spencer S L, Cappell S D, Tsai F C, *et al.* The proliferation-quiescence decision is controlled by a bifurcation in CDK2 activity at mitotic exit. *Cell*, 2013, **155**(2): 369-383
- [59] Gardner L B, Li Q, Park M S, *et al.* Hypoxia inhibits G1/S transition through regulation of p27 expression. *J Biol Chem*, 2001, **276**(11): 7919-7926
- [60] Goda N, Ryan H E, Khadivi B, *et al.* Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  is essential for cell cycle arrest during hypoxia. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(1): 359-369
- [61] Gao Z, Chen X, Fan Y, *et al.* Sirt6 attenuates hypoxia-induced tubular epithelial cell injury via targeting G2/M phase arrest. *J Cell Physiol*, 2020, **235**(4): 3463-3473
- [62] Seim J, Graff P, Amellem O, *et al.* Hypoxia-induced irreversible S-phase arrest involves down-regulation of cyclin A. *Cell Prolif*, 2003, **36**(6): 321-332
- [63] Luo S, Liu C, Gao X, *et al.* Environmental hypoxia induces apoptosis in large yellow croaker *Larimichthys crocea* via both intrinsic and extrinsic pathways. *J Oceanol Limnol*, 2023, **41**(6): 2429-2443
- [64] Zhang Q, Li G, Kong J, *et al.* miR-222-3p reduces neuronal cell apoptosis and alleviates spinal cord injury by inhibiting Bbc3 and Bim. *Neurosci Res*, 2023, **188**: 39-50
- [65] Tau S, Miller T W. The role of cancer cell bioenergetics in dormancy and drug resistance. *Cancer Metastasis Rev*, 2023, **42**(1): 87-98
- [66] Sasabe E, Tatemoto Y, Li D, *et al.* Mechanism of HIF-1 $\alpha$ -dependent suppression of hypoxia-induced apoptosis in squamous cell carcinoma cells. *Cancer Sci*, 2005, **96**(7): 394-402
- [67] Wang X, Wei L, Li Q, *et al.* HIF-1 $\alpha$  protects osteoblasts from ROS-induced apoptosis. *Free Radic Res*, 2022, **56**(2): 143-153
- [68] Inoki K, Zhu T, Guan K L. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*, 2003, **115**(5): 577-590
- [69] Cai X, Hu X, Tan X, *et al.* Metformin induced AMPK activation, G0/G1 phase cell cycle arrest and the inhibition of growth of esophageal squamous cell carcinomas *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*, 2015, **10**(7): e0133349
- [70] Redoute-Timonnier C, Auguste P. Implication of the extracellular matrix in metastatic tumor cell dormancy. *Cancers*, 2024, **16**(23): 4076
- [71] Wang L, Han H, Feng Y, *et al.* Capilliposide B inhibits the migration of prostate cancer by inducing autophagy through the ROS/AMPK/mTOR pathway. *Phytother Res*, 2023, **37**(7): 2902-2914
- [72] Tamamouna V, Pavlou E, Neophytou C M, *et al.* Regulation of metastatic tumor dormancy and emerging opportunities for therapeutic intervention. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(22): 13931
- [73] Grugan K D, Ma C, Singhal S, *et al.* Dual regulation of glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) by the glucocorticoid receptor and the PI<sub>3</sub>-kinase/AKT pathways in multiple myeloma. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, **110**(3/4/5): 244-254
- [74] Ikeda M, Toyoshima F. Dormant pluripotent cells emerge during neural differentiation of embryonic stem cells in a FoxO<sub>3</sub>-Dependent manner. *Mol Cell Biol*, 2017, **37**(5): e00417-16
- [75] Zhang Y, Xiang C, Wang Y, *et al.* lncRNA LINC00152 knockdown had effects to suppress biological activity of lung cancer via EGFR/PI3K/AKT pathway. *Biomed Pharmacother*, 2017, **94**: 644-651
- [76] Zhou Y, Liu F. Coordination of the AMPK, Akt, mTOR, and p53 pathways under glucose starvation. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(23): 14945

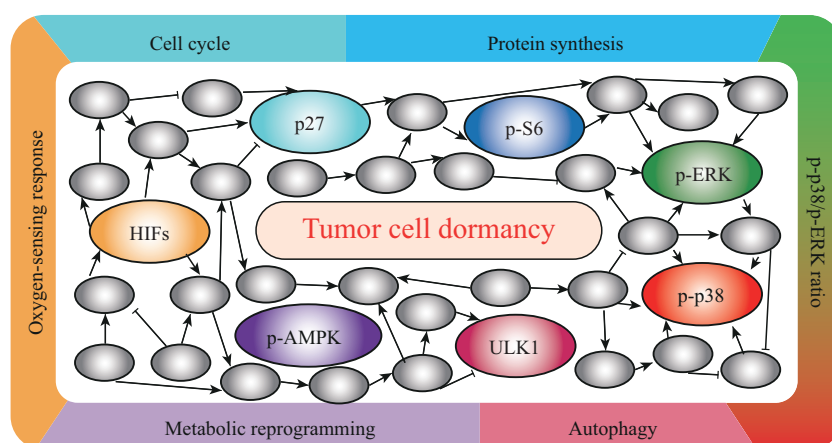
- [77] Browne I M, André F, Chandarlapaty S, *et al.* Optimal targeting of PI3K-AKT and mTOR in advanced oestrogen receptor-positive breast cancer. *Lancet Oncol*, 2024, **25**(4): e139-e151
- [78] Zhao S, Li L, Wang S, *et al.* Correction: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment or serum deprivation induces autophagy and apoptosis in naked mole-rat skin fibroblasts by inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncotarget*, 2017, **8**(26): 43593-43594
- [79] Siques P, Brito J, Flores K, *et al.* Long-term chronic intermittent hypobaric hypoxia induces glucose transporter (GLUT4) translocation through AMP-activated protein kinase (AMPK) in the soleus muscle in lean rats. *Front Physiol*, 2018, **9**: 799
- [80] Chaussepied M, Ginsberg D. Transcriptional regulation of AKT activation by E2F. *Mol Cell*, 2004, **16**(5): 831-837
- [81] Lin H K, Wang G, Chen Z, *et al.* Phosphorylation-dependent regulation of cytosolic localization and oncogenic function of Skp2 by Akt/PKB. *Nat Cell Biol*, 2009, **11**(4): 420-432
- [82] Bhattacharya S, Garriga J, Calbó J, *et al.* SKP2 associates with p130 and accelerates p130 ubiquitylation and degradation in human cells. *Oncogene*, 2003, **22**(16): 2443-2451
- [83] Wang X, Liu J Z, Hu J X, *et al.* ROS-activated p38 MAPK/ERK-Akt cascade plays a central role in palmitic acid-stimulated hepatocyte proliferation. *Free Radic Biol Med*, 2011, **51**(2): 539-551
- [84] Huang J, Dibble C C, Matsuzaki M, *et al.* The TSC1-TSC2 complex is required for proper activation of mTOR complex 2. *Mol Cell Biol*, 2008, **28**(12): 4104-4115
- [85] Kciuk M, Gielecińska A, Budzinska A, *et al.* Metastasis and MAPK pathways. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(7): 3847
- [86] Kim H, Huber R E, Das Mahapatra R, *et al.* Tumor dormancy and relapse regulated by the extracellular matrix//Leong S P, Nathanson S D, Zager J S. *Cancer Metastasis Through the Lymphovascular System*. Cham: Springer International Publishing, 2022: 89-96
- [87] Sosa M S, Bragado P, Aguirre-Ghiso J A. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nat Rev Cancer*, 2014, **14**(9): 611-622
- [88] Lv T, Zhao Y, Jiang X, *et al.* uPAR: an essential factor for tumor development. *J Cancer*, 2021, **12**(23): 7026-7040
- [89] Xu W, Liu R, Dai Y, *et al.* The role of p38γ in cancer: from review to outlook. *Int J Biol Sci*, 2021, **17**(14): 4036-4046
- [90] Zhang G, He J, Ye X, *et al.* β-Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*, 2019, **10**(4): 255
- [91] Tam S Y, Wu V W C, Law H K W. Hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in cancers: HIF-1α and beyond. *Front Oncol*, 2020, **10**: 486
- [92] Lee S Y, Ju M K, Jeon H M, *et al.* Reactive oxygen species induce epithelial-mesenchymal transition, glycolytic switch, and mitochondrial repression through the Dlx-2/Snail signaling pathways in MCF-7 cells. *Mol Med Rep*, 2019, **20**(3): 2339-2346
- [93] Bedessem B, Stéphanou A. A mathematical model of HIF-1α-mediated response to hypoxia on the G1/S transition. *Math Biosci*, 2014, **248**: 31-39
- [94] Yao G, Lee T J, Mori S, *et al.* A bistable Rb-E2F switch underlies the restriction point. *Nat Cell Biol*, 2008, **10**(4): 476-482
- [95] Kwon J S, Everetts N J, Wang X, *et al.* Controlling depth of cellular quiescence by an Rb-E2F network switch. *Cell Rep*, 2017, **20**(13): 3223-3235
- [96] Zheng H, Xie W, Ryzhov I O, *et al.* Policy optimization in dynamic Bayesian network hybrid models of biomanufacturing processes. *Inf J Comput*, 2023, **35**(1): 66-82
- [97] Zhu Q, Zhao X, Zhang Y, *et al.* Single cell multi-omics reveal intra-cell-line heterogeneity across human cancer cell lines. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 8170
- [98] Li C, Virgilio M C, Collins K L, *et al.* Multi-omic single-cell velocity models epigenome-transcriptome interactions and improves cell fate prediction. *Nat Biotechnol*, 2023, **41**(3): 387-398
- [99] Fitriyati N, Faizah S A, Sutanto T E. Prediction of the change rate of tumor cells, healthy host cells, and effector immune cells in a three-dimensional cancer model using extended Kalman filter. *Jambura J Biomath*, 2024, **5**(1): 27-37
- [100] Li B, Nabavi S. A multimodal graph neural network framework for cancer molecular subtype classification. *BMC Bioinformatics*, 2024, **25**(1): 27
- [101] Fujimaki K, Li R, Chen H, *et al.* Graded regulation of cellular quiescence depth between proliferation and senescence by a lysosomal dimmer switch. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(45): 22624-22634

## Mechanisms and Molecular Networks of Hypoxia-regulated Tumor Cell Dormancy\*

ZHAO Mao, FENG Jin-Qiu, GAO Ze-Qi, WANG Ping, FU Jia\*\*

(School of Science, Xihua University, Chengdu 610039, China)

### Graphical abstract



**Abstract** Dormant tumor cells constitute a population of cancer cells that reside in a non-proliferative or low-proliferative state, typically arrested in the G0/G1 phase and exhibiting minimal mitotic activity. These cells are commonly observed across multiple cancer types, including breast, lung, and ovarian cancers, and represent a central cellular component of minimal residual disease (MRD) following surgical resection of the primary tumor. Dormant cells are closely associated with long-term clinical latency and late-stage relapse. Due to their quiescent nature, dormant cells are intrinsically resistant to conventional therapies—such as chemotherapy and radiotherapy—that preferentially target rapidly dividing cells. In addition, they display enhanced anti-apoptotic capacity and immune evasion, rendering them particularly difficult to eradicate. More critically, in response to microenvironmental changes or activation of specific signaling pathways, dormant cells can re-enter the cell cycle and initiate metastatic outgrowth or tumor recurrence. This ability to escape dormancy underscores their clinical threat and positions their effective detection and elimination as a major challenge in contemporary cancer treatment. Hypoxia, a hallmark of the solid tumor microenvironment, has been widely recognized as a potent inducer of tumor cell dormancy. However, the molecular mechanisms by which tumor cells sense and respond to hypoxic stress—initiating the transition into dormancy—remain poorly defined. In particular, the lack of a

\* This work was supported by grants from the Talent Introduction Program of Xihua University (RX2200003672) and the Sichuan Students' Innovation Training Program (SA2400004201).

\*\* Corresponding author.

Tel: 028-87723006, E-mail: fujia@mail.xhu.edu.cn

Received: February 17, 2025 Accepted: June 7, 2025

systems-level understanding of the dynamic and multifactorial regulatory landscape has impeded the identification of actionable targets and constrained the development of effective therapeutic strategies. Accumulating evidence indicates that hypoxia-induced dormancy tumor cells are accompanied by a suite of adaptive phenotypes, including cell cycle arrest, global suppression of protein synthesis, metabolic reprogramming, autophagy activation, resistance to apoptosis, immune evasion, and therapy tolerance. These changes are orchestrated by multiple converging signaling pathways—such as PI3K-AKT-mTOR, Ras-Raf-MEK-ERK, and AMPK—that together constitute a highly dynamic and interconnected regulatory network. While individual pathways have been studied in depth, most investigations remain reductionist and fail to capture the temporal progression and network-level coordination underlying dormancy transitions. Systems biology offers a powerful framework to address this complexity. By integrating high-throughput multi-omics data—such as transcriptomics and proteomics—researchers can reconstruct global regulatory networks encompassing the key signaling axes involved in dormancy regulation. These networks facilitate the identification of core regulatory modules and elucidate functional interactions among key effectors. When combined with dynamic modeling approaches—such as ordinary differential equations—these frameworks enable the simulation of temporal behaviors of critical signaling nodes, including phosphorylated AMPK (p-AMPK), phosphorylated S6 (p-S6), and the p38/ERK activity ratio, providing insights into how their dynamic changes govern transitions between proliferation and dormancy. Beyond mapping trajectories from proliferation to dormancy and from shallow to deep dormancy, such dynamic regulatory models support topological analyses to identify central hubs and molecular switches. Key factors—such as NR2F1, mTORC1, ULK1, HIF-1 $\alpha$ , and DYRK1A—have emerged as pivotal nodes within these networks and represent promising therapeutic targets. Constructing an integrative, systems-level regulatory framework—anchored in multi-pathway coordination, omics-layer integration, and dynamic modeling—is thus essential for decoding the architecture and progression of tumor dormancy. Such a framework not only advances mechanistic understanding but also lays the foundation for precision therapies targeting dormant tumor cells during the MRD phase, addressing a critical unmet need in cancer management.

**Key words** hypoxia, tumor metastasis, dormant tumor cells, dormant molecular network

**DOI:** 10.3724/j.pibb.2025.0074

**CSTR:** 32369.14.pibb.20250074