

特色专题

小细胞肺癌转移研究进展

葛帆, 冯媛媛, 王占宇, 孙楠*

摘要 小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是肺癌中侵袭性最强的亚型,约70%的患者在初诊时已经发生远处转移,5年生存率不足3%。高度转移倾向是导致患者预后差的重要原因。以SCLC转移为中心,综述了其临床特征、分子机制与前沿模型3个方面的研究进展。在临床特征方面,梳理了靶器官转移的分布规律与干预策略;在分子机制方面,探讨了关键基因改变、特定通路激活以及微环境互作驱动转移级联反应的核心网络;在前沿模型方面,评估了器官特异性转移细胞系、类器官以及基因工程小鼠等模型的构建策略与应用场景。在此基础上,阐明了多组学技术在解析转移时空异质,空间转录组学与空间蛋白组学的快速发展,为解析SCLC肿瘤组织层级的空间结构、免疫生态位及其与临床结局的关系提供了全新视角。建议未来研究聚焦转移特异性分子标签与干预靶点的开发,跨尺度整合基础与临床研究,从而克服异质性挑战、突破防治瓶颈,最终改善患者生存结局。

关键词 小细胞肺癌;临床前模型;转移机制

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是肺癌中最具侵袭性的组织学亚型,约占所有肺癌病例的15%~18%^[1]。中国总体肺癌人群基数庞大,每年新发SCLC患者数量可达16万人,超过胰腺癌、前列腺癌等常见癌症^[2]。临床上根据确诊时是否发生远处转移,将SCLC分为局限期小细胞肺癌(limited stage SCLC, LS-SCLC)与广泛期小细胞肺癌(extensive stage SCLC, ES-SCLC)。SCLC以分化程度低、增殖迅速与早期转移为主要特征,约70%的患者在确诊时已发生远处转移,常见转移部位包括脑、肝、骨等,其中脑转移在诊疗过程中发生率高达40%~50%^[3]。尽管SCLC对初始放疗敏感,但90%的患者都会发生耐药,并且因快速复发和转移导致预后极差,患者中位生存期仅6~12个月^[4]。SCLC高侵袭性与复杂的转

移机制密切相关,涉及关键基因组改变及表观遗传调控异常等。然而,目前针对转移性SCLC的治疗手段有限,常规化疗易耐药,免疫治疗获益人群狭窄,尤其脑、肝转移患者疗效更差^[5]。汇总并探讨了SCLC转移相关的最新发现,阐明SCLC临床前转移模型的构建,解析SCLC转移的分子机制,为开发靶向治疗策略提供关键科学依据。

1 SCLC的分子基础

SCLC起源于肺部的神经内分泌细胞,具有激素产生细胞与神经元样特征。其可产生并释放胃泌素释放肽(gastrin releasing peptide, GRP)以及神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)等物质,同时表达神经细胞黏附分子1(neural cell adhesion molecule 1, NCAM1)与突触素(synaptophysin, SYP)等多种神经元标记基因^[6]。基因组分析表明TP53

国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院,北京100021

收稿日期:2025-07-25;修回日期:2026-04-11

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2025-I2M-XHJC-013)

作者简介:葛帆,博士研究生,研究方向为小细胞肺癌的转移机制,电子信箱:gef@student.pumc.edu.cn;孙楠(通信作者),副研究员,研究方向为肺癌的精准诊疗,电子信箱:sunnan@cicams.ac.cn

引用格式:葛帆,冯媛媛,王占宇,等.小细胞肺癌转移研究进展[J].科技导报,2026,44(11):42-57;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2025.07.00043

(75%~90%)与 *RB1*(95%~100%)双等位基因失活是 SCLC 显著的基因组改变,同时包括 *MYC*、*CREP300* 等基因的扩增^[7]。基于形态特征和生长行为,过去 30 年中已发现并建立了 2 种截然不同的 SCLC 细胞表型:经典型 SCLC 细胞具有不规则漂浮簇的生长特性,细胞整体偏小、细胞边界模糊,具有丰富的细胞颗粒和较高的神经内分泌(neuroendocrine, NE)特征^[8]。相比之下,变异型 SCLC 细胞显示出松散黏附特性或半黏附、松散聚集特性,部分细胞以单个漂浮细胞或细胞簇形式存在,细胞整体偏大,具有清晰的细胞边界与突出的核仁,NE 水平较低。NE 的表达模式与肿瘤间质异性的生长特征、遗传改变、免疫与炎症反应有关^[9]。高 NE 型 SCLC 表现出生长迅速与低免疫浸润特征,而低 NE 型与之相反。

值得注意的是,随着对 SCLC 基因组与临床前模型构建的认识加深,学界提出了基于 4 种关键转录因子,即 *ASCL1*、*NEUROD1*、*POU2F3* 与 *YAP1* 为代表的 SCLC 四分型体系(SCLC-A, SCLC-N, SCLC-P, SCLC-Y)^[8]。新的 SCLC 亚型也在不断被发现^[9]。例如, Gay 等^[10]提出了“炎症型”(SCLC-I); Wang 等^[11]提出了以肝细胞核因子 4(hepatocyte nuclear factor 4 alpha, HNF4A)转录因子为主的 SCLC 亚型。这些亚型特异性转录因子驱动的 SCLC 在 NE 特征、关键基因组改变和治疗脆弱性等方面具有显著差异。

ASCL1 是一个基本的螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, HLH)转录因子,正常表达于肺神经内分泌细胞,在生理条件下作为 NE 发育的主要调节因子。*ASCL1* 的下游靶点包括多个关键转录因子,如 *MYCL*、*SOX2* 和 *FOXA2*,以及其他致癌基因,包括 *DLL3*、*BCL2* 和 *RET*^[12]。SCLC-A 通常表达一系列神经内分泌标志物,并表现出经典的 NE 形态,是 SCLC 中最普遍的亚型^[13]。在基因工程小鼠模型中,*ASCL1* 而非 *NEUROD1* 的基因消融完全消除了 SCLC 的肿瘤发生,突显了其在 NE 谱系维持和细胞存活中的主导作用^[14]。*NEUROD1* 是一种碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)转录因子,参与神经元和胰腺 β 细胞分化。SCLC-N 与 SCLC-A 共享许多 NE 靶基因,但 SCLC-N 表现出独特的神经元转录程序。与 SCLC-A 相比, SCLC-N 通常表现出变异的 SCLC 形态,神经内分泌标志物表达降低。虽然大多数

SCLC-A 细胞悬浮生长,但 SCLC-N 细胞系可以作为松散贴壁、完全贴壁或漂浮聚集物生长。有趣的是,在患者和小鼠样本的单细胞水平都发现了 *NEUROD1* 和 *ASCL1* 的共表达,提示亚型转换或混合身份^[7,14]。尽管如此,具有混合 *ASCL1/NEUROD1* 亚型的病例显示出与 SCLC-A(而非 SCLC-N)更相似的转录组谱和临床结果^[15]。*POU2F3* 是一种谱系限制性转录因子,是簇状细胞发育所必需的,这是一种罕见的细胞类型,专门用于化学感觉和免疫调节功能^[16]。这些细胞分布在不同的上皮中,并且类似于神经内分泌细胞,通过释放生物活性物质来调节局部免疫细胞活性以响应外部刺激。SCLC-P 表现出独特的簇状细胞样转录特征,其特征在于关键转录调节因子 *ASCL2*、*SOX9*、*GFIB* 和 *POU2AF2/3* 以及簇状细胞功能基因 *TRPM5*、*CHAT* 和 *DCLK1*^[17-18]。值得注意的是,SCLC-P 保留了一定的 NE 特征;然而,与 SCLC-A 和 SCLC-N 肿瘤相比,这些特征的表达水平降低且多变^[18]。*YAP1* 作为 Hippo 信号通路的主要下游效应因子,可与 *TAZ* 结合,在多种非神经内分泌实体瘤中诱导促肿瘤基因表达程序^[19]。*Wnt* 和 *NOTCH* 信号等多个通路汇聚于 Hippo 信号以调节 *YAP1-TAZ* 活性,而 *RB1* 失活则通过 *E2F7* 导致 *YAP1* 转录沉默^[20]。*YAP1* 仅在一部分 NE 低的 SCLC 中表达,并直接调节 *REST* 和 *NOTCH2* 表达,驱动 NE 表型转换^[21]。然而,一些研究对其作为亚型决定因子的作用提出了质疑。事实上,有研究者将 *YAP1* 高的 SCLC 细胞系重新分类为 *SMARCA4* 缺陷型未分化肿瘤^[22]。关于 SCLC-Y 在临床队列中的确切存在和流行情况也存在相互矛盾的证据。替代名称,如三阴性或炎症亚型,已被提出用于分类缺乏已知谱系转录因子的 SCLC^[23-24]。然而,多项研究表明,SCLC 具有谱系可塑性,表现为细胞状态在不同亚型之间的转换^[24-26]。例如,SCLC-A 亚型可转换为 SCLC-N 或 SCLC-Y 亚型^[27]。SCLC 亚型的时序演变可能在 SCLC 转移过程中发挥关键作用,然而我们对其仍知之甚少。

SCLC 分子分型的预后价值在很大程度上仍有待确定。多项研究表明各亚型在总体生存率(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free-survival, PFS)方面无显著差异,但 SCLC-I 亚型可能从以铂类为基础的化疗联合免疫检查点抑制剂治疗中

获益^[28]。值得注意的是, SCLC 分子分型催化了新治疗开发的实质性进展, 因为不同的亚型表现出有丝分裂和增殖信号通路、表面蛋白表达和代谢依赖性的差异激活。例如, BCL2 是 ASCL1 的一个保守下游靶点, 在 SCLC-A 中高表达。作为一种关键的抗凋亡蛋白, 临床前研究表明, 使用维奈托克靶向 BCL2 可有效诱导细胞凋亡, 并且在临床前模型中取得良好效果^[28]。另一个在 SCLC-A 中富集的关键靶点是 DLL3, 这是一种受 ASCL1 转录调节的 NOTCH 配体, 广泛表达于 SCLC-A 细胞表面。各种 DLL3 导向疗法已被开发并显示出临床活性。事实上, DLL3 靶向的 T 细胞衔接器塔拉妥单抗 (Tarlatab) 获得了美国食品和药物管理局的加速批准, 用于治疗复发性转移性 SCLC 患者^[29]。SCLC-N 的特征是 MYC 过表达, 它可以促进细胞增殖、蛋白质翻译和代谢重编程等。在临床前模型中, MYC 高表达的 SCLC 表现出对 CHK1、CDK 或 AURK 抑制剂的敏感性^[29-31]。2 项独立的研究确定了哺乳动物转换/蔗糖不发酵 (SWI/SNF) 家族成员对于维持 POU2F3-POU2AF 复合物的染色质可及性是必需的。在临床前模型中, 破坏 SMARCA4/2 ATPase 功能或使用 FHD-609 降解 BRD9 蛋白可抑制 SCLC-P 肿瘤生长^[32-33]。其他被提名为 SCLC-P 治疗候选者的潜在靶点包括 IGF1R 和 PARP^[14, 24]。SCLC-Y 缺乏定义明确的核心转录驱动因子用于直接靶向, 但其特征是 HLA 基因表达升高和 IFN- γ 信号上调, 同时肿瘤微环境中细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞广泛浸润, 这表明可能从免疫检查点阻断中获得差异效益^[24, 34-35]。SCLC 分子亚型与其转移能力具有关联。近年来, 转录因子 NFIB 在 SCLC 中频繁过表达和扩增, 已被证实是驱动 SCLC 转移的关键因素^[36-37]。相应地, SCLC-A 或 SCLC-N 亚型通常具有 NFIB 高表达特征, 提示这些高 NFIB 表达的亚型可能具有更强的侵袭和转移倾向。研究亦将上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 与转移过程相联系。由于 YAP1 常与 EMT 相关联, 其表达上调可能赋予 SCLC 转移能力。尽管恶性肿瘤细胞转移能力的其他内在机制仍不甚明确, 但与细胞迁移及神经元分化相关的因子很可能同样参与了 SCLC-Y 亚型的转移扩散过程。

2 SCLC 的转移特征

脑转移是 SCLC 最突出的临床特征之一。大约 15%~20% 的 SCLC 患者在诊断时已发生脑转移, 其发病率在疾病过程中增加到近 80%^[38-39]。鉴于其高发性, 临床上已确立预防性脑放疗作为局限期患者治疗有效后的标准干预手段, 而针对已发生转移的患者, 姑息性全脑放疗或立体定向放疗则是缓解症状、控制颅内病灶的主要方式。然而, 这些放疗手段存在认知功能损伤等远期毒性, 且未能从根本上阻断转移的生物学过程。因此, 揭示其特异性机制是开发更精准疗法的前提。研究发现, 血管生成相关因子如 PDGFRB 和 ANGPTL4 在 SCLC 脑转移中特异性上调^[40]。此外, 胎盘生长因子 (placental Growth Factor, PLGF) 与血管内皮生长因子受体-1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1) 的相互作用, 可通过破坏血脑屏障的紧密连接, 促进肿瘤细胞跨内皮迁移^[41]。脑转移灶中 PLGF 的表达显著高于原发灶, 提示其可能是驱动 SCLC 脑部定植的关键靶点之一。

骨转移发生在约 20% 的 SCLC 患者中。目前, 针对骨转移的标准治疗主要为双膦酸盐或地诺单抗, 旨在抑制破骨细胞活性、防治骨骼相关事件, 但并非针对 SCLC 细胞本身的特异性治疗。机制上, 一些与迁移相关的因子, 例如 β 3-整合素和趋化因子受体 4 型 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4), 被怀疑影响 SCLC 向骨的转移能力^[42-43]。CXCR4 因其在造血干细胞归巢至骨髓中的作用而备受关注, 可能引导 SCLC 细胞定向迁移至骨微环境。例如, 在过表达 NFIB 的小鼠模型中观察到的骨转移增加现象, 但相关因子究竟发挥骨特异性作用还是广泛的促转移功能, 仍有待明确。

总体而言, 目前针对 SCLC 转移的特异性治疗手段极为有限, 临床实践仍严重依赖放疗和骨改良药物等非特异性方案。人们对于 SCLC 转移的器官特异性机制的理解仍然浅显, 这直接制约了靶向性抗转移疗法的开发。因此, 未来的研究亟需将机制探索与治疗创新紧密结合, 例如基于 PLGF/VEGFR-1 通路开发血脑屏障保护剂, 或针对 CXCR4 等靶点测试新型抑制剂, 从而实现从“姑息控制”到“精准阻断”的范式转变。

3 SCLC 转移相关临床前模型

既往使用来自骨髓、淋巴结、胸膜、肝脏、脑和肾上腺等多个部位的 35 种经典型 SCLC 细胞系和 15 种变异型 SCLC 细胞系开展研究,它们具有不同生

物学特征、形态学特点和生长特性。然而,这些细胞系中并未完全保留起源肿瘤细胞的转移特征^[38]。为克服这一瓶颈,当前研究建立了一系列临床前模型以开展 SCLC 转移相关研究(图 1)。

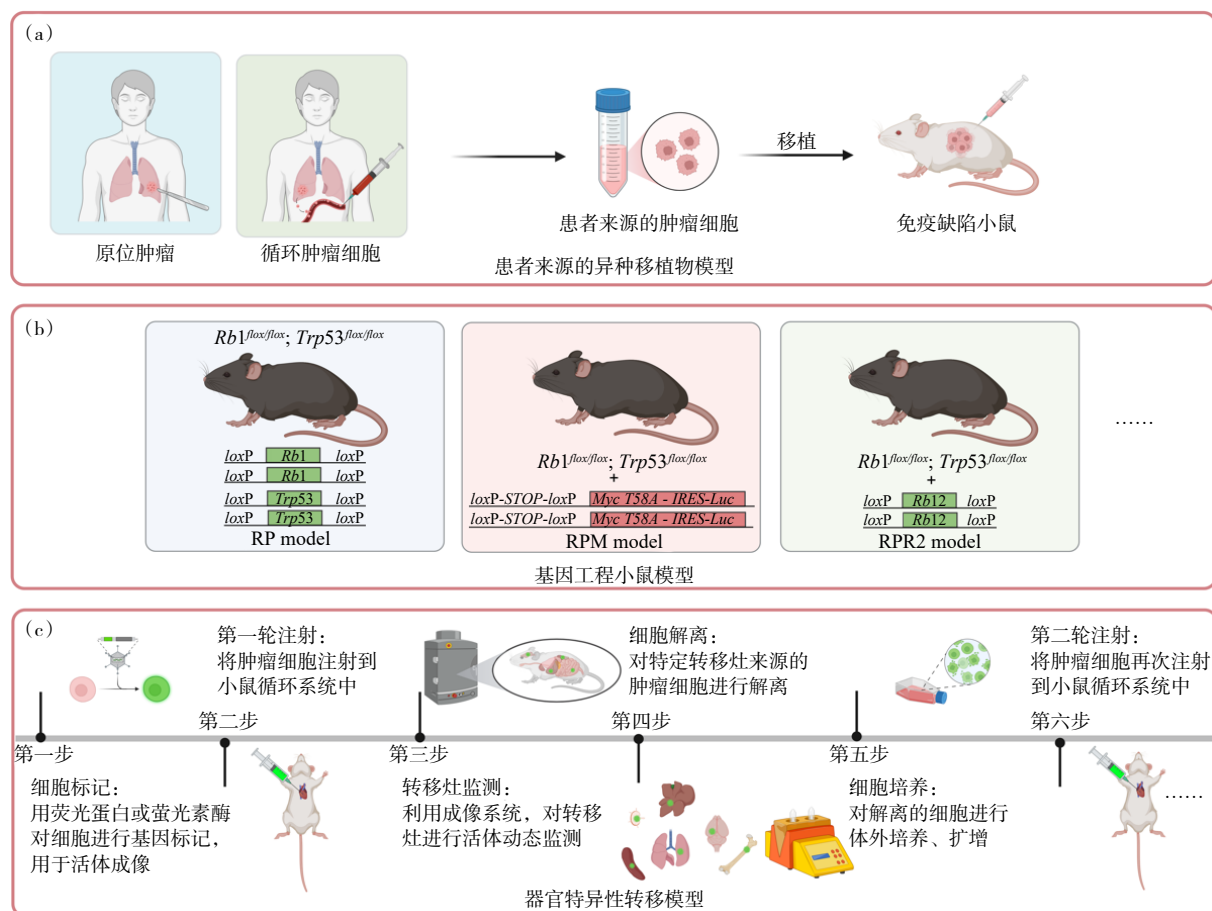


图 1 小细胞肺癌转移临床前模型

3.1 患者来源的异种移植模型

患者来源的异种移植模型(patient-derived xenograft, PDX)模型通过将患者肿瘤组织直接移植至免疫缺陷小鼠体内,能够最大限度地保留原发肿瘤的基因组、转录组及表型特征,已成为研究 SCLC 异质性、治疗响应及转移机制的核心临床前平台^[44-45]。尤其值得注意的是, SCLC 患者外周血中循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)负荷较高,且其基因组变异与肿瘤组织高度一致,使得 CTC 来源的 PDX 模型能高保真地模拟晚期,尤其是转移性肿瘤的生物行为,为研究疾病演进与治疗耐药提供了独特窗口^[46]。例如,研究已证实基于 CTC 的 PDX 模型能够准确重现供体患者对铂类/依托泊苷化疗的敏感或耐药模式,

并成功区分化疗敏感型与难治型 SCLC 的遗传学特征差异,凸显了该模型在预测治疗反应及解析耐药生物学中的实用价值^[46-47]。

利用此类高保真模型,研究者在系统揭示 SCLC 治疗响应机制方面取得了系列重要进展^[48-49]。PDX 模型证实,MYC 高表达的肿瘤亚型对极光激酶 A/B (aurora kinase A/B, AURKA/B)抑制剂高度敏感,这一脆弱性根植于 SCLC 普遍存在的 TP53 和 RB1 缺失所导致的复制应激基础之上,而 MYC 的过表达进一步加剧了基因组不稳定性,使得肿瘤细胞依赖于 AURKA/B 介导的有丝分裂检查点以维持生存,从而为相关靶向药物的临床试验提供了坚实的理论依据^[50]。此外, PDX 模型在验证 DNA 损伤反应靶点方

面也发挥了关键作用,例如 *SLFN11* 的表达被确立为对 PARP 抑制剂敏感性的潜在预测生物标志物,相关模型为后续临床研究的设计提供了重要支持^[51-52]。

在亚型特异性治疗策略探索中,PDX 模型揭示了深刻的异质性。POU2F3 驱动的非神经内分泌亚型对 SWI/SNF 染色质重塑复合物的抑制剂或降解剂(如靶向 SMARCA2/SMARCA4 的化合物)表现出选择性敏感^[18]。进一步研究发现,该亚型内部存在 NE 和 non-NE 细胞亚群,其中非神经内分泌亚群对通过 BRD9 降解剂实现的非经典 BAF 复合物抑制尤为敏感,这揭示了亚型内分子差异对治疗策略制定的决定性影响^[18]。另一方面,在占主导地位的 ASCL1 或 NEUROD1 阳性神经内分泌亚型中,抑制 SWI/SNF 复合物催化亚基 SMARCA4 会诱导细胞向非神经内分泌状态转分化,并伴随 ERBB 家族信号通路的反馈性激活^[18]。PDX 模型中的联合治疗实验证明,SMARCA4 抑制剂与 ERBB 抑制剂的联用能够产生显著的协同抗肿瘤效果,这为克服治疗诱发的表型可塑性及耐药提供了行之有效的组合方案思路^[53]。

在转移机制研究方面,PDX 模型凭借其保留原发肿瘤基因组特征的能力,成为解析 SCLC 扩散驱动因素的有力工具。研究发现,PDX 肿瘤中存在的 *MYC* 基因染色体外 DNA(extrachromosomal DNA, ecDNA) 扩增与患者更具侵袭性的病程和更差的预后紧密相关,这提示 ecDNA 不仅是肿瘤基因组异质性的重要来源,也可能是导致其对不同 DNA 损伤化疗药物产生交叉耐药的关键机制^[54-55]。同时,基于 PDX 及大规模真实世界队列的基因组分析发现,*NFIB* 基因所在的染色体区域(9p)增益是 SCLC 中常见的事件,进一步巩固了 *NFIB* 作为关键促转移转录因子的角色,其表达与肝转移倾向性密切相关。尤为重要的是,对比性研究显示,*PTEN* 基因的失活改变在 SCLC 的脑转移灶中发生率显著高于原发灶或其他部位转移灶,强烈提示 *PTEN* 信号通路缺失在肿瘤细胞适应大脑微环境或突破血脑屏障过程中可能发挥特殊作用。这些发现共同表明,PDX 模型不仅能再现 SCLC 的转移器官倾向性,更能有效捕捉并验证驱动这一恶性过程的特定基因组事件。

综上所述,PDX 模型通过高度模拟患者肿瘤的分子与病理生理特征,已成为衔接 SCLC 基础发现与临

床转化不可或缺的桥梁。未来研究可进一步利用该类模型,特别是结合 CTC 来源 PDX 在模拟晚期转移性疾病方面的独特优势,深入探究肿瘤微环境压力(如化疗)如何动态重塑肿瘤细胞状态、驱动克隆进化,并系统评估针对不同细胞状态(如神经内分泌与非神经内分泌)及其相互作用网络的联合治疗策略,为实现 SCLC 的个性化精准治疗提供更具预见性的实验依据和方案蓝图。

3.2 基因工程小鼠模型

基因工程小鼠模型(genetically engineered mouse model, GEMM)因其具有健全的宿主免疫微环境,及支持原发灶与转移灶的同步生长的特征,已成为解析 SCLC 生物学特征的关键工具。RP 模型、RPM 模型与 RPR2 模型等一系列 GEMMs 已被广泛应用于开展 SCLC 亚型特异的机制研究。如前所述,SCLC 中抑癌基因 *RB1* 和 *TP53* 普遍失活。通过气管内注射 Ad-Cre 病毒,可导致 *Rb1* 和 *Trp53* 纯合缺失,从而得到 SCLC-A 亚型的 RP 模型^[8,56]。该模型的基因改变主要发生在 NE 细胞中,并伴随 *Ascl1* 的高表达,主要转移部位包括淋巴结、肝脏、脾脏和肾脏等器官^[56-57]。在 RP 模型的基础上进一步介导 SCLC 中其他高发突变基因的失活,包括 *Pten*^[58]、*Crebbp*^[59] 或 *Rbl2*(即 *p130*)^[60] 等抑癌基因,其缺失可促进原发肿瘤数量增加和生长加速,此类三重突变的小鼠大多发生肝脏转移。在此模型基础上,对转移灶与原发肿瘤的对比分析揭示了关键的转移驱动事件。例如,在 RPR2 模型中,研究人员通过染色质可及性与基因表达谱分析发现,转移能力与转录因子 *Nfib* 的上调密切相关^[60-61]。*Nfib* 通过重塑染色质状态,激活一系列促转移基因程序,从而驱动肿瘤细胞向肝脏、骨骼等多器官播散,且其在约半数人类 SCLC 转移灶中高表达,与患者不良预后相关。此外,在 RPR2 模型中,若肿瘤特异性地起源于表达 *Cgrp* 的肺 NE 细胞,其转移可不依赖 *Nfib* 的上调,表明存在 *Nfib* 非依赖性的转移途径,这凸显了细胞起源与遗传背景共同塑造了肿瘤的转移过程^[60]。

由于 *MYC* 家族癌基因在人类 SCLC 中也频繁发生扩增,在 *Rb1* 和 *Trp53* 缺失基础上引入 *Myc* 的持续活化形式,便能建立 SCLC 的 RPM 模型。该模型代表 SCLC 第二大常见亚型——SCLC-N 亚型,以高表达转录因子 *Neurod1* 为特征,表现为快速生长和广泛

转移^[27,62]。值得注意的是,在 *Myc* 持续激活的背景下,RPM 模型可随时间进展向 *Yap1* 高表达的 SCLC-Y 亚型演变,这揭示了 *Myc* 是驱动 SCLC 亚型间动态可塑性的核心因子。这种可塑性涉及 Notch 信号通路的激活,共同促使肿瘤从神经内分泌表型向非神经内分泌表型转换,并伴随化疗抵抗性的增强^[27]。

此外,Ireland 等提出了利用 K5-Cre 建立高表达 *Pou2f3* 的 RPM 模型,开发了 SCLC-P 亚型的小鼠模型。有趣的是,利用 *Myc* 特异性驱动肺神经内分泌细胞谱系转化的特征,Gardner 等设计了 *Egfr* 突变的肺腺癌向 SCLC 转化的小鼠模型^[63]。然而,尚不清楚 SCLC-A 亚型、SCLC-N 亚型、SCLC-P 亚型和 SCLC-Y 亚型小鼠模型的转移调控机制。

除上述核心驱动基因外,GEMMs 研究还揭示了其他关键的分子事件。例如,利用 CRISPR-Cas9 技术构建的 *RLF-MYCL* 融合基因驱动模型,证实了该融合能加速 SCLC 的转化、增殖及多器官播散^[64]。在机制层面,表观遗传调控因子如 EZH 和 LSD1 被证实影响 SCLC 的免疫识别与治疗反应;EZH2 介导的抗原呈递机制沉默和 SLFN11 抑制与免疫逃逸及化疗抵抗相关,而 LSD1 抑制则可通过激活 NOTCH 信号抑制肿瘤生长^[44]。同时,代谢研究显示,MYC 驱动的 SCLC 肿瘤高度依赖精氨酸代谢等特定通路,为其代谢靶向治疗提供了依据^[65-66]。

未来研究可聚焦于解析不同 SCLC 亚型小鼠模型体内的转移驱动程序及其差异,以及不同遗传变异如何参与调控转移的发生与进展,以实现 SCLC 转移分子通路的精准干预。具体而言,深入剖析这些 GEMMs 模型中驱动肿瘤细胞从原发灶脱落、侵入血管、在远处器官定植及增殖成转移灶的完整级联反应,特别是各亚型间转移器官趋向性背后的分子基础,是理解 SCLC 转移异质的关键。这需要系统地鉴定和验证在特定遗传背景下(如 *Rb1/Trp53* 缺失基础上叠加 *Pten* 缺失、*Myc* 过表达),激活或失活的关键转移相关基因、信号通路以及解析肿瘤细胞与转移微环境的相互作用。通过精细的机制研究,不仅能够填补当前对 SCLC 亚型转移调控认知的空白,更能为开发针对不同亚型转移特异的、基于生物标志物的靶向治疗策略或免疫联合疗法提供坚实的理论基础和可靠的临床前评估平台,最终目标是将基础研究发现

转化为能够有效抑制或延缓 SCLC 致命性转移的临床干预手段。

3.3 器官特异性转移模型

经典的自发性转移模型始于将人或鼠源肿瘤细胞原位移植至免疫缺陷或免疫健全动物(如小鼠)的相应组织,随后自然发生远处转移。这类模型完整重现了转移级联反应的全过程,包括局部侵袭、内渗、循环存活、外渗及定植生长,尤其适用于研究转移的完整动力学及器官倾向性的内在机制^[67]。此模型被广泛应用于 SCLC 肝转移相关研究,但其在模拟 SCLC 脑转移进程中存在显著种属差异。临床观察显示超过 10% 的 SCLC 患者初诊时已发生脑转移,2 年累积发生率可达 50%,而 GEMMs 小鼠模型中几乎无法形成自发脑转移^[38]。产生这种差异主要的原因可能是:在 SCLC 脑转移发生之前,小鼠会因为肺与肝脏的肿瘤负荷过大而被实施安乐死。此外,种属间血脑屏障的差异以及其他因素仍需要进一步研究^[49]。

为了构建具有特定器官转移倾向的肿瘤细胞模型,研究者常采用体内循环筛选法。该方法的核心策略是将肿瘤细胞直接注射入实验动物的循环系统,使其暴露于目标器官的特定微环境之中,从而促进细胞在该微环境中的定植、存活及后续生长形成转移灶。具体的注射途径可根据研究目的进行选择:例如,尾静脉注射模拟肿瘤细胞经血液循环自然到达肺部微环境;门静脉注射则模拟向肝脏的定向迁移过程;而左心室注射能使细胞更易随动脉血流广泛播散,从而更倾向于到达脑与骨骼等部位。随后,从形成的转移灶中分离出肿瘤细胞,在体外进行培养扩增,再将扩增后的细胞群重新注射到新的实验动物体内。经过多次(通常为 3~5 代或更多)体内转移形成、体外扩增和再接种的循环传代过程,最终筛选并富集出对特定器官微环境具有高度适应性和强转移能力的细胞亚群,成功构建出器官倾向性转移的细胞模型。这种方法在多种实体瘤研究中已被广泛应用,并成功建立了多个经典模型。例如,在乳腺癌与黑色素瘤研究中,通过反复进行左心室注射和对脑转移灶的连续分离与传代,最终获得了具有显著脑转移倾向的细胞系^[68-69];在结直肠癌研究中,则是利用尾静脉注射后对形成的肺转移灶进行多轮筛选,成功建立了高肺转移潜能的细胞模型。值得注意的是,Sakamoto 等^[70]运用此体内

循环筛选法成功构建了倾向于骨转移的 SCLC 细胞系,然而 Kawasaki 等^[71]的研究揭示了 SCLC 转移的复杂性。他们利用相同的方法,对来源于 SCLC 肝脏、肾上腺、大脑和卵巢等多个不同转移部位的肿瘤细胞进行了分离、扩增和再接种研究。结果发现,这些源自不同器官转移灶的 SCLC 细胞,在重新接种后的转移过程中,其转移灶形成的器官分布模式表现出高度的相似性,并未观察到对它们各自分离来源器官具有明显的优先趋向性或选择性定植现象。这一现象提示,SCLC 的转移可能更依赖于肿瘤细胞自身广泛适

应不同微环境的普适性机制,或存在一种“先播散后适应”的模式,而非预先存在的、针对特定器官的强定向性。因此,进一步总结了当前 SCLC 临床前模型的转移能力,以期有助于解析 SCLC 这种“泛转移性”的内在分子基础,探索其转移灶形成的微环境非依赖性(或弱依赖性)机制,并结合单细胞组学、空间转录组学等新技术追踪转移过程中的克隆演化,将是未来构建更精准 SCLC 转移模型和阐明其转移规律的关键方向(表 1)。

表 1 SCLC 临床前模型的转移能力

名称	来源	模型	转移部位							
			淋巴结	肺	肝	骨	脑	肾	肾上腺	卵巢
Lx773I	PDX	左心室注射	-	-	-	-	✓	-	✓	✓
MDA-SC39	CTC	皮下移植	-	-	-	-	✓	-	-	-
CDX14P	CTC	皮下移植	-	-	✓	-	✓	-	-	-
CDX17	CTC	皮下移植	-	-	✓	-	-	-	-	-
DMS273	胸腔积液	肺内原位移植	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	-
NCI-H187	胸腔积液	肺内原位移植	✓	-	✓	✓	✓	-	-	-
NCI-H250	脑转移灶	颈动脉注射	-	-	-	-	✓	-	-	-
NCI-H446	胸腔积液	尾静脉注射	-	✓	-	-	-	-	-	-
NCI-H69	胸腔积液	皮下移植 尾静脉注射	✓	✓	✓	-	-	✓	-	-
NCI-H82	胸腔积液	皮下注射 左心室注射	✓	✓	✓	-	-	-	✓	✓
NCI-H1836	肺	左心室注射	-	-	✓	-	-	-	✓	-
SBC-3	骨转移灶	尾静脉注射	✓	-	✓	-	-	✓	-	-
SBC-5	胸腔积液	尾静脉注射	✓	-	✓	✓	-	✓	-	-

注:✓表示有转移,-表示无数据。

3.4 新兴模型

尽管目前已建立的百余种 SCLC 细胞系能够覆盖 4 种 SCLC 分子亚型,但由于长期体外培养,细胞系常常会丢失原始亲本肿瘤的表型。虽然 PDX 模型可以保留亚型特征,但由于规模、成本和动物福利等限制,导致其在抗 SCLC 治疗的筛查和开发中的常规使用一直具有挑战性。近期研究利用患者来源类器官替代临床前 SCLC 模型,具有临床意义。Fukushima 等^[72]建立了涵盖所有 4 种分子亚型的患者来源 SCLC 类器官库,并进行了其全面的分子和表型分析。SCLC 类器官表型定位显示 IGF1R-AP1-YAP1 轴是 YAP1 亚型 SCLC 的关键驱动因子,揭示 IGF-1 受体可作为

靶向治疗的潜在靶点,为 SCLC 的分子亚型特异性治疗的未来应用奠定了基础。该研究克服了当前缺乏 SCLC 类器官谱系转录组数据的瓶颈,是开发基于生物学疗法的宝贵资源。此外,由于 SCLC 快速增殖并具有高转移发生率,CTC 显示出了其作为药物筛查样本、数据等的重要来源的重要性。目前,SCLC-CTC 衍生类器官可作为辅助个性化癌症药物治疗决策的新兴工具,辅助生物标志物开发和药物敏感性评估。Sen 等^[73]开发了一种生物工程 3D SCLC 共培养类器官模型,作为表型工具,用于研究 SCLC 肿瘤动力学及化疗后 SCLC 与成纤维细胞的相互作用,为研究 SCLC 中的细胞间相互作用及化疗反应,筛选高通量

表型和靶向药物以辅助寻找 SCLC 新治疗方法奠定了基础。

SCLC 类器官模型为研究该高度侵袭性肿瘤提供了新的体外模型,但其建立和稳定扩增仍面临显著挑战。由于 SCLC 临床样本多来自小体积活检,细胞数量有限且常伴随坏死,加之肿瘤细胞对微环境信号高度依赖,导致类器官建立成功率和肿瘤纯度普遍偏低。现有研究表明,通过优化三维培养体系并调控关键发育信号通路(如 Wnt 信号轴),部分 SCLC 类器官模型已实现长期传代并在组织学、基因突变谱及转录特征上保持与原发性肿瘤的一致性^[74]。近年来,类器官来源也从传统肿瘤组织拓展至 CTC 和胸腔积液样本,为克服取材受限和实现纵向动态研究提供了新的可能。在应用层面,SCLC 类器官已被广泛用于药物敏感性与耐药机制研究,能够在较短时间内评估化疗、靶向治疗及新型联合方案的疗效,并在一定程度上反映患者间的肿瘤异质性。然而,传统类器官体系缺乏免疫和基质成分,其在免疫治疗研究中的预测能力有限,促使近年来出现了空气-液体界面培养、免疫共培养及微流控芯片等改良策略。与 PDX 和 GEMM 相比,SCLC 类器官在建立周期、通量和遗传可操作性方面具有明显优势,但在体内药代动力学、肿瘤-宿主相互作用及完整免疫环境模拟方面仍依赖 PDX 和 GEMM 进行补充。因此,当前研究普遍认为,将 SCLC 类器官作为快速筛选与机制研究平台,并与 PDX 和 GEMM 进行多层次整合,是实现基础研究与临床转化有效衔接的最具前景的策略之一。

4 小细胞肺癌转移的分子机制

4.1 基因组改变

Denny 等^[66]揭示了转录因子 NFIB 在 SCLC 转移中的作用。研究者发现 NFIB 通过稳定远端调控元件的开放状态,增加染色质可及性,激活促转移的神经元基因程序级联反应,从而驱动 SCLC 转移的全过程,包括侵袭、扩散和克隆生长。此外,NFIB 在几乎所有的转移性 SCLC 中均过表达,并且与缺乏 E-钙黏蛋白的低分化侵袭性肿瘤细胞群体的扩散生长相关。然而,NFIB 如何特异性选择远端调控元件,以及如何与其他因子的协同作用尚不明确^[75]。Gao 等^[37]发

现 NFIB 作为底物,被辅激活蛋白关联精氨酸甲基转移酶 1(coactivator associated arginine methyltransferase 1, CARM1)甲基化,维持 SCLC 的开放染色质状态,随后 TRIM29 以 CARM1 依赖的方式与甲基化 NFIB 相互作用,从而促进 SCLC 进展;此外,CARM1 抑制剂具有治疗 SCLC 的潜力。研究揭示了 CARM1-NFIB-TRIM29 调控轴在促 SCLC 转移中的作用,以及 NFIB 翻译后修饰对 SCLC 进展的重要作用。有趣的是,SCLC 在缺乏 NFIB 的情况下也能够介导染色质可及性改变,进而使肿瘤细胞具有转移特性,这可能与 SCLC 的多重异质性相关^[76]。Yang 等利用小鼠模型发现具有 Nfib 和缺乏 Nfib 的 2 种不同 SCLC 细胞类型均具有转移性,揭示了 SCLC 获得转移能力的 2 条不同进展轨迹,对于解析肿瘤进化过程与转移之间的分子路径具有重要意义。

除 NFIB 外,常见的癌基因 MYC 对于 SCLC 转移也具有促进作用。Mollaoglu 等^[31]发现 MYC 与 RB1 和 TP53 缺失协同作用,驱动 SCLC 细胞快速增殖和高度侵袭的特性以促进转移,当下需进一步探索靶向 MYC 驱动的 SCLC 的候选药物靶点。Na 等^[77]报告了组蛋白甲基转移酶(lysine methyltransferase 2C, KMT2C)的缺乏会通过甲基化组蛋白(H3K4me)直接抑制 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase 3 Alpha, DNMT3A)的表达,这其中,MEIS2/HOX 基因作为重要介导因子驱动 KMT2C-DNMT3A 介导的 SCLC 转移过程。此外,2025 年发现了一种 SCLC 亚型——ATOHI 亚型^[78]。研究团队利用 SCLC 循环肿瘤细胞衍生的 PDX 模型验证了 ATOHI 是决定 SCLC 谱系分化的转录因子,并且具有促进细胞存活和转移的作用。未来研究应当关注用于建立动物模型的循环肿瘤细胞选择过程影响亚型转录因子的方式,以及 ATOHI 亚型是否具有治疗脆弱性。另外,Kawasaki 等^[71]的最新研究发现内源性和外源性 FOXA2 促进 SCLC 向肝、卵巢等多器官的早期转移,且部分 SCLC 细胞中的 FOXA2 表达受到 ASCL1 的调控,提示破坏 ASCL1-FOXA2 轴能够减少 SCLC 的转移扩散,从而改善患者预后。

4.2 细胞命运转变

TAZ 在 SCLC 表型转换和转移中发挥重要作用^[79]。在 SCLC 恶性进展期间,染色质重塑复合物 SWI/SNF

沉默 TAZ, 这种沉默效应直接驱动了具有非转移特性的 NCAM-low CD44-high SCLC 细胞向高转移潜能的 NCAM-high CD44-low SCLC 细胞表型转换。这种命运转变意味着细胞从根本上改变了其身份和行为模式, 从相对惰性的状态获得了突破基底膜、侵袭周围组织、抵抗失巢凋亡以及在远端器官定植生长的转移能力。值得注意的是, 临床数据进一步印证了 TAZ 在抑制转移中的功能, 其低表达水平与 SCLC 患者的不良预后显著相关, 凸显了 TAZ 调控的细胞命运转变在疾病演进中的临床意义。此外, 癌基因 *MYC* 也被证实是重塑 SCLC 细胞命运、驱动转移的关键推手。Ireland 等^[27]发现 *MYC* 的异常激活能够重新编程 SCLC 细胞的分子身份, 改变 SCLC 亚型状态, 这种重编程并非孤立事件, 而是通过与 NOTCH 信号通路的协同作用实现的, 抑制 NE 分化相关基因, 同时激活促增殖、抗凋亡以及 EMT 样程序相关的基因集合, 使得 NE 细胞向 non-NE 细胞转变。这种协同作用不仅加速了肿瘤的局部进展, 更赋予了细胞更强的迁移、侵袭和在恶劣微环境中存活的能力, 从而促进转移的发生^[80]。

4.3 细胞间相互作用

4.3.1 SCLC 内部: NE 细胞与 non-NE 细胞间互作

近年来, 多项研究表明 SCLC 由 NE 细胞和 non-NE 细胞共同组成, 并在 SCLC 转移过程中发挥协同作用。Calbo 等^[81]发现 non-NE 细胞中的间充质细胞能够通过旁分泌信号转导途径增强 NE 细胞的转移能力。在乳腺癌中, 间充质干细胞分泌趋化因子 CCL5, 增强其转移潜力; 无独有偶, SCLC 中的 non-NE 细胞高表达 CCL5, 尽管尚未知其是否通过 CCL5 帮助 NE 细胞转移。Kwon 等^[82]研究明确了调节细胞间串扰的旁分泌信号在塑造 NE 细胞转移潜力中的作用, non-NE 细胞通过 MAPK 级联反应和分泌成纤维细胞生长因子支持 NE 细胞的转移扩散, 尤其是转移早期的局部侵袭和内渗过程。Lim 等^[83]则揭示了 NOTCH 通路促进 NE 细胞到 non-NE 细胞的转换, 进而促进 NE 细胞的生长。Peinado 等^[84]利用光遗传学和化学遗传学的方法, 发现电活动直接激活 SCLC 中的 NE 细胞释放动作电位, 促进 SCLC 的侵袭性; NE 细胞的兴奋极其依赖氧化磷酸化, 而这种代谢过程受 non-NE 细胞支持。以上研究揭示了 NE 细胞与 non-

NE 细胞间的相互作用, 体现了 SCLC 复杂的异质性, 这对于 SCLC 转移具有重要作用。未来的研究应进一步解析 SCLC 异质性动态演变的核心驱动机制, 重点聚焦 NE 与 non-NE 细胞亚群间双向可塑性调控网络及其微环境协同作用。

4.3.2 SCLC 与脑微环境细胞的互作

SCLC 具有较高的脑转移倾向, 其独特的神经内分泌特征可能与脑部富含神经递质的微环境形成适配性, 促使肿瘤细胞与脑内特定细胞建立复杂的互作网络, 赋予其高脑转移优势。Qu 等^[85]发现了 SCLC 细胞分泌的大脑发育因子 REELIN 将星形胶质细胞募集到脑转移瘤中, 而被激活的反应型星形胶质细胞又通过分泌 SERPINE1 等促存活因子促进 SCLC 细胞的生长; 这种串扰机制类似于早期大脑发育过程中神经元与星形胶质细胞间的互作模式。另一方面, SCLC 与神经元的互作同样驱动转移进程, Schmitt 等发现 SCLC 细胞在原发肺癌和脑移植瘤中与谷氨酸能神经元亲密接触并形成功能性突触, 从而增强自身增殖能力, 提示抗谷氨酸能药物可作为 SCLC 的新型干预途径。Sakthivelu 等^[86]发现神经元活动产生的电流及随后产生的钙瞬变直接导致 SCLC 细胞膜去极化, 促进 SCLC 转移性生长, 提示破坏神经元和 SCLC 之间的相互作用或许可以作为有效的 SCLC 治疗方式。这些研究揭示了 SCLC 脑转移的“生态位驯化”策略, 而靶向肿瘤与脑微环境的互作节点(如 REELIN 信号或神经递质通路)可能成为抑制转移的关键突破口。

4.4 信号通路

早期研究发现整合素 $\beta 1$ 附着于细胞外基质后激活 PI3K 信号通路, 从而促进 SCLC 存活能力^[87]。Zhao 等^[88]确定 SCLC 中的 *CUL5* 或 *SOCS3* 的基因缺失可通过整合素 $\beta 1$ /FAK 通路促进转移, 而该通路的活性可以被 SRC 抑制剂所阻断, 这提示 SRC 是 *CUL5* 缺陷 SCLC 的潜在治疗靶点。此外, 钙黏蛋白如 E-钙黏蛋白低表达也与 SCLC 转移能力增强以及生存期缩短相关, 但其具体机制尚待探究^[89]。其他类型的整合素和黏附分子在不同亚型 SCLC 细胞之间的相互作用尚未得到研究。Taromi 等^[90]发现 CXCL12-CXCR4 轴能够促进 SCLC 细胞迁移, 然而, 这种关系仅在体外和移植模型中得到验证, 尚未在基因编辑小鼠模型中验证^[91]。另外, DLL3 是一种非经典 NOTCH 配体,

在循环肿瘤细胞和 SCLC 干细胞上表达。Furuta 等^[92]发现 DLL3 通过调节 SNAI1 促进 SCLC 模型中的肿瘤生长、迁移和侵袭; Huang 等^[93]则发现 miR-518d-5p/LIN28B/DLL3 轴对晚期 SCLC 的增殖和迁移起到促进作用。这些发现表明 DLL3 可能是延缓或阻止 SCLC 转移形成的潜在治疗靶点。

5 新兴组学技术在 SCLC 转移相关研究中的应用

5.1 单细胞技术推动 SCLC 生物学理解

近年来,单细胞转录组技术的引入在方法论层面显著推动了对 SCLC 发病机制与生物学本质的理解,使研究范式从基于 BULK 数据的静态亚型划分,转向对肿瘤细胞状态连续谱、可塑性演化及其功能后果的系统解析。相较于传统以 ASCL1、NEUROD1、POU2F3 等转录因子定义的经典亚型框架,单细胞尺度揭示了 SCLC 肿瘤细胞在亚型之间高度动态、可逆的转化能力,为解释其快速进展与高度耐药性提供了新的理论基础。

在单细胞层面,Chan 等^[94]构建了覆盖 21 例人类 SCLC 样本、共 155098 个细胞(其中肿瘤细胞 54523 个)的单细胞转录组图谱,系统刻画了经典亚型之外广泛存在的“中间态”与“混合态”肿瘤细胞群,明确指出 SCLC 相较肺腺癌呈现更高层次的肿瘤内多样性,从而重塑了对 SCLC 亚型结构的整体认知。该研究进一步鉴定出一种跨亚型复现的 PLCG2-high 肿瘤细胞状态,其兼具干样特征与促转移潜能,并与更差的总体生存显著相关,首次在单细胞层面将肿瘤可塑性与转移倾向锚定至可定义的分子表型。在肿瘤免疫互作方面,单细胞分析一致揭示 SCLC 整体呈现“免疫隔离、低浸润”的抑制性微环境特征。其中,SCLC-N 亚型相较 SCLC-A 表现出更低的免疫细胞浸润和更显著的 T 细胞功能障碍;与 PLCG2-high 肿瘤细胞状态伴随出现的,是促纤维化、免疫抑制性单核/巨噬细胞群体的富集,提示肿瘤细胞内在状态可塑性与外在免疫抑制生态之间存在协同演化关系。Tian 等^[95]对人类 SCLC 原发灶、邻近组织及复发样本开展高精度单细胞转录组分析,进一步确认 SCLC 具有显著的免疫抑制性微环境,并将肿瘤恶性细胞状态

主要归纳为细胞周期相关、免疫相关及缺氧相关等多种功能状态;研究同时揭示关键转录因子层面的肿瘤内异质性,并指出 non-NE 特征与更强的炎症信号及更高免疫浸润相关,进而与免疫检查点抑制剂更佳应答相联系,为“细胞状态-免疫背景-治疗敏感性”之间的耦合关系提供了患者层面的直接证据。

总体而言,单细胞技术在 SCLC 中的应用不仅重构了亚型认知框架,更将肿瘤可塑性、转移潜能与免疫抑制机制整合进统一的细胞状态图景之中,成为理解 SCLC 生物学复杂性不可或缺的关键工具。

5.2 空间转录组学揭示 SCLC 空间生态位与转移特征

除单细胞技术外,空间转录组学与空间蛋白组学的快速发展,为解析 SCLC 肿瘤组织层级的空间结构、免疫生态位及其与临床结局的关系提供了全新视角,有效弥补了传统 PDX 与 GEMM 模型在空间组织形态与细胞邻域层级上的固有不足。

近年来,多组学与新型体外模型并进的高水平研究,已将 SCLC 的“异质性-可塑性-免疫生态位-临床结局”关联推向更精细的机制层面:Chen 等^[96]结合 CODEX 多重蛋白成像与多组学分析,对 165 例 SCLC 构建了高分辨率空间图谱(267 张高维图像,覆盖 930 万余个细胞),系统揭示即便在 SCLC-A 亚型内部,肿瘤仍存在显著的空间邻域分化。研究识别出一个“multi-positive”肿瘤细胞邻域,其特征为 *SLFN11* 高表达并与不良预后显著相关,提示肿瘤空间组织形态本身即蕴含重要的生物学与临床信息。更具创新性的是,该研究利用细胞“群落”识别算法,定义了一类由抗肿瘤巨噬细胞、CD8⁺ T 细胞及 NKT 细胞空间共定位构成的免疫“群落生态位”(MT)。该空间生态位与更优生存显著相关,并可在独立队列中预测免疫治疗获益,从而实现了从“空间组织模式”到“分层标志物与潜在干预靶点”的直接转译。这一发现明确表明,空间邻域与免疫组织结构是影响 SCLC 临床结局的关键变量,而这恰恰是传统异种移植与基因工程小鼠模型难以精确重现的层级。

5.3 多组学联合分析揭示 SCLC 潜在治疗靶点

在更大规模的“内在与外在”综合刻画方面,Wang 等^[97]基于 314 例 SCLC 开展多组学整合,并结合 39 例患者单细胞数据(共 190313 个肿瘤细胞)解析肿瘤

细胞簇与外源性微环境变量,指出 *ASCL1*⁺/*MKI67*⁺与 *ASCL1*⁺/*CRIP2*⁺簇占主要比例,同时存在跨亚型的 *ASCL1*⁺ *SOX1*⁺干样细胞簇;该研究进一步揭示肿瘤细胞 MHC-I 表达在不同簇间呈“高/低”分化且与 *KI67* 水平呈反相关,提示增殖状态与抗原呈递能力可能存在耦联;尤为关键的是,研究者将异常剪接确定为 SCLC 的突出分子特征,鉴定出高频 FAK 剪接变体,其激酶活性增强、预后差,并在患者来源类器官与异种移植模型中对 FAK 抑制剂表现出敏感性,从而提供了“可操作、可验证、可转化”的治疗脆弱性实例。

综上,这些工作分别从空间生态位、跨亚型可塑性与促转移细胞状态、免疫抑制景观与 NE 相关免疫浸润差异、以及以剪接异常为核心的可药靶分子脆弱性等方面,构成了近年来 SCLC 研究的关键突破;同时,它们也为类器官、3D 生物打印与器官芯片等新兴模型提供了明确的“应被重建与功能化验证”的对象。即在体外体系中同时再现肿瘤细胞状态连续谱、免疫/基质互作与空间邻域结构,并围绕可转化标志物与靶点(如 *SLFN11* 邻域、MT 免疫群落、*PLCG2*-high 亚群、FAK 剪接变体与 MHC-I 低表达状态)开展机制与药效学检验,从而提升模型研究的前沿性与临床指向性。

6 未来研究方向

未来研究的方向应深刻聚焦于 SCLC 转移这一核心临床挑战。首先需要系统阐释亚型可塑性在转移过程中的关键作用,以及其是否参与器官特异性转移。当前对 SCLC 转移器官倾向性的理解尚处于表象,需深入探索其内在机制,尤其是脑转移这一高发且预后极差的转移模式。研究需超越传统的“种子与土壤”假说,从分子层面解析转移前微环境的形成、循环肿瘤细胞的存活与外渗,以及特定远端器官生态位对 SCLC 亚型的选择性压力与重塑作用。例如,阐明 NE 型与 non-NE 型 SCLC 细胞在穿越血脑屏障、适应脑部独特代谢环境以及和脑特意基质细胞相互作用中的动态转化过程,是揭示脑转移特异性机制的关键。

为突破机制研究的瓶颈,需进一步建立发展能够忠实模拟人体内转移级联反应和器官微环境的实验

模型。传统的二维细胞系和 GEMM 存在固有局限性,未来应着力利用 3D 生物打印、器官芯片等前沿生物工程技术,构建包含血管化结构、免疫细胞成分及器官特异性基质的高度仿真模型。这些模型能够动态再现 SCLC 细胞从原发性脱落、在血液或淋巴液中存活、附着于远端器官血管内皮直至形成继发性定植灶的全过程,特别是用于模拟脑、肝、骨等常见转移部位的复杂微环境,从而在可控条件下剖析器官特异性转移的物理、化学和生物信号网络。在机制与模型研究的基础上,进一步广泛应用和整合单细胞多组学技术与空间组学技术。单细胞转录组、表观基因组和蛋白组学能够以多视角、高分辨率解析转移灶内及与原发灶之间的肿瘤细胞异质性,精确追踪不同亚型细胞在转移过程中的克隆进化与状态转换。而空间转录组和多重免疫荧光等技术则能原位揭示肿瘤细胞与周围基质细胞、免疫细胞的空间互作关系,鉴定出驱动转移定植的特定生态位或细胞群落。这些组学数据的整合,将帮助我们绘制一幅 SCLC 从原发肿瘤到不同远端器官转移的动态、高清分子图谱,从而识别出驱动器官趋向性的关键枢纽基因和信号通路。

最终,基于基础研究的发现需向临床治疗转化。针对 SCLC 转移的治疗策略研发应沿着多条路径并行:一是开发针对转移关键环节(如循环肿瘤细胞清除、转移灶定植抑制)的新型药物;二是基于脑转移等特定部位的生理屏障(如血脑屏障)设计高效递药系统;三是利用对亚型可塑性和转移微环境的理解,设计合理的联合治疗方案,例如将靶向转移驱动信号通路的药物与免疫检查点抑制剂、或与针对转移微环境中特定成分(如肿瘤相关巨噬细胞、成纤维细胞)的疗法相结合。此外,探索如何利用液体活检技术监测转移相关的亚型转换和克隆演变,将为实现动态的、个体化的转移防治提供决策依据。通过从机制到模型、从技术到疗法的全链条协同研究,可为系统破解 SCLC 转移的顽固壁垒,为改善患者预后开辟切实可行的新路径。

7 结论

SCLC 的转移过程是由多维度分子机制协同驱动

增、MYC 基因激活、NOTCH 信号失衡,以及细胞命运转变与微环境互作等关键机制构成转移级联反应的核心框架(图 2)。尽管靶向干预策略在临床转化中仍面临肿瘤异质性和耐药性等挑战,但基于单细胞多组学、空间转录组和人工智能整合分析的新型研究方

法,正为解析 SCLC 转移时空动态提供全新视角。未来研究需聚焦转移特异性分子标签的挖掘,开发针对“SCLC 转移脆弱性”的精准治疗范式。通过跨尺度整合基础研究与临床队列,有望突破 SCLC 转移防治的瓶颈,最终改善患者生存结局。

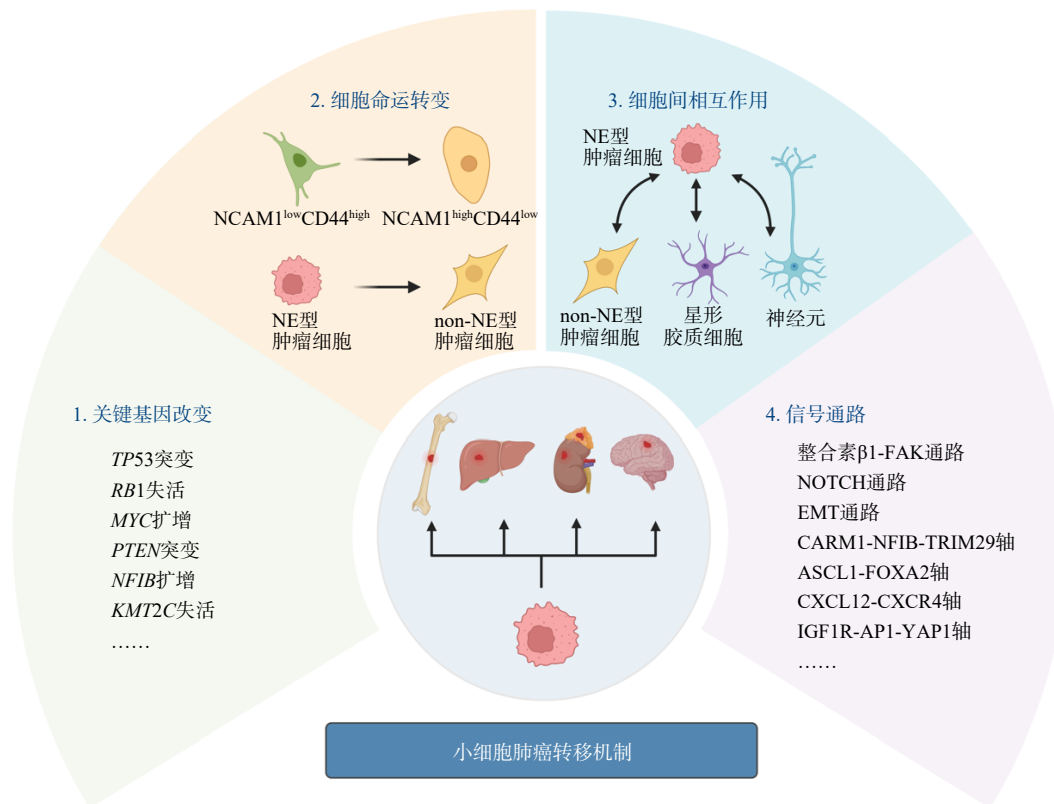


图 2 小细胞肺癌转移机制

参考文献 (References)

- [1] Petty W J, Paz-Ares L. Emerging strategies for the treatment of small cell lung cancer: A review[J]. *JAMA Oncology*, 2023, 9(3): 419–429.
- [2] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *Journal of the National Cancer Center*, 2024, 4(1): 47–53.
- [3] Megyesfalvi Z, Gay C M, Popper H, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2023, 73(6): 620–652.
- [4] Kim S Y, Park H S, Chiang A C. Small cell lung cancer: A review[J]. *JAMA*, 2025, 333(21): 1906.
- [5] Solta A, Ernhofer B, Boettiger K, et al. Small cells—big issues: Biological implications and preclinical advancements in small cell lung cancer[J]. *Molecular Cancer*, 2024, 23(1): 41.
- [6] Liu T T, Chen X Y, Mo S L, et al. Molecular subtypes and prognostic factors of lung large cell neuroendocrine carcinoma[J]. *Translational Lung Cancer Research*, 2024, 13(9): 2222–2235.
- [7] Wang W Z, Shulman A, Amann J M, et al. Small cell lung cancer: Subtypes and therapeutic implications[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 86: 543–554.
- [8] Rudin C M, Poirier J T, Byers L A, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: A synthesis of human and mouse model data[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2019, 19(5): 289–297.
- [9] Liu Q, Zhang J, Guo C, et al. Proteogenomic characterization of small cell lung cancer identifies biological insights and subtype-specific therapeutic strategies[J]. *Cell*, 2024, 187(1): 184–203.
- [10] Gay C M, Stewart C A, Park E M, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(3): 346–360. e7.

- [11] Wang Z Y, Liu C M, Zheng S F, et al. Molecular subtypes of neuroendocrine carcinomas: A cross-tissue classification framework based on five transcriptional regulators[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(6): 1106–1125. e8.
- [12] Redin E, Quintanal-Villalonga, Rudin C M. Small cell lung cancer profiling: An updated synthesis of subtypes, vulnerabilities, and plasticity[J]. *Trends in Cancer*, 2024, 10(10): 935–946.
- [13] Liang J, Guan X J, Bao G Y, et al. Molecular subtyping of small cell lung cancer[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 86: 450–462.
- [14] Borromeo M D, Savage T K, Kollipara R K, et al. ASCL1 and NEUROD1 reveal heterogeneity in pulmonary neuroendocrine tumors and regulate distinct genetic programs[J]. *Cell Reports*, 2016, 16(5): 1259–1272.
- [15] Park S, Hong T H, Hwang S, et al. Comprehensive analysis of transcription factor-based molecular subtypes and their correlation to clinical outcomes in small-cell lung cancer[J]. *eBioMedicine*, 2024, 102: 105062.
- [16] Huang Y H, Klingbeil O, He X Y, et al. POU2F3 is a master regulator of a tuft cell-like variant of small cell lung cancer[J]. *Genes & Development*, 2018, 32(13/14): 915–928.
- [17] Wu X S, He X Y, Ipsaro J J, et al. OCA-T1 and OCA-T2 are coactivators of POU2F3 in the tuft cell lineage[J]. *Nature*, 2022, 607(7917): 169–175.
- [18] Duplaquet L, So K, Ying A W, et al. Mammalian SWI/SNF complex activity regulates POU2F3 and constitutes a targetable dependency in small cell lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(8): 1352–1369. e13.
- [19] Pearson J D, Huang K, Pacal M, et al. Binary pan-cancer classes with distinct vulnerabilities defined by pro- or anti-cancer YAP/TEAD activity[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(8): 1115–1134. e12.
- [20] Wu Z M, Su J H, Li F L, et al. YAP silencing by RB1 mutation is essential for small-cell lung cancer metastasis[J]. *Nature Communications*, 2023, 14: 5916.
- [21] Wu Q Z, Guo J X, Liu Y N, et al. YAP drives fate conversion and chemoresistance of small cell lung cancer[J]. *Science Advances*, 2021, 7(40): eabg1850.
- [22] Ng J, Cai L, Girard L, et al. Molecular and pathologic characterization of YAP1-expressing small cell lung cancer cell lines leads to reclassification as SMARCA4-deficient malignancies[J]. *Clinical Cancer Research*, 2024, 30(9): 1846–1858.
- [23] Pearsall S M, Humphrey S, Revill M, et al. The rare YAP1 subtype of SCLC revisited in a biobank of 39 circulating tumor cell patient derived explant models: A brief report[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2020, 15(12): 1836–1843.
- [24] Wang Z, Sun N, He J, et al. Molecular Subtypes of Neuroendocrine Carcinoma: From Chaos to Consensus[J]. *Annual Review of Pathology*, 2026, 21(1): 107–33.
- [25] Duplaquet L, Li Y X, Booker M A, et al. KDM6A epigenetically regulates subtype plasticity in small cell lung cancer[J]. *Nature Cell Biology*, 2023, 25(9): 1346–1358.
- [26] Heeke S, Gay C M, Estecio M R, et al. Tumor- and circulating-free DNA methylation identifies clinically relevant small cell lung cancer subtypes[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(2): 225–237. e5.
- [27] Ireland A S, Micinski A M, Kastner D W, et al. MYC drives temporal evolution of small cell lung cancer subtypes by reprogramming neuroendocrine fate[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(1): 60–78. e12.
- [28] Nabet B Y, Hamidi H, Lee M C, et al. Immune heterogeneity in small-cell lung cancer and vulnerability to immune checkpoint blockade[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(3): 429–443. e4.
- [29] Frizziero M, Kilgour E, Simpson K L, et al. Expanding therapeutic opportunities for extrapulmonary neuroendocrine carcinoma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2022, 28(10): 1999–2019.
- [30] Sen T, Takahashi N, Chakraborty S, et al. Emerging advances in defining the molecular and therapeutic landscape of small-cell lung cancer[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2024, 21(8): 610–627.
- [31] Mollaoglu G, Guthrie M R, Bhm S, et al. MYC drives progression of small cell lung cancer to a variant neuroendocrine subtype with vulnerability to aurora kinase inhibition[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(2): 270–285.
- [32] He T C, Xiao L B, Qiao Y Y, et al. Targeting the mSWI/SNF complex in POU2F-POU2AF transcription factor-driven malignancies[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(8): 1336–1351. e9.
- [33] Szczepanski A, Tsuboyama N, Lyu H J, et al. A SWI/SNF-dependent transcriptional regulation mediated by POU2AF2/C11orf53 at enhancer[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 2067.
- [34] Owonikoko T K, Dwivedi B, Chen Z J, et al. YAP1 expression in SCLC defines a distinct subtype with T-cell-inflamed phenotype[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, 16(3): 464–476.
- [35] Koh J, Kim H, Moon K C, et al. Molecular classification of extrapulmonary neuroendocrine carcinomas with emphasis on POU2F3-positive tuft cell carcinoma[J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 2023, 47(2): 183–193.

- [36] Denny S K, Yang D, Chuang C H, et al. Nfib promotes metastasis through a widespread increase in chromatin accessibility[J]. *Cell*, 2016, 166(2): 328–342.
- [37] Gao G Z, Hausmann S, Flores N M, et al. The NFIB/CARM1 partnership is a driver in preclinical models of small cell lung cancer[J]. *Nature Communications*, 2023, 14: 363.
- [38] Ko J, Winslow M M, Sage J. Mechanisms of small cell lung cancer metastasis[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2020, 13(1): e13122.
- [39] Zhu Y Z, Cui Y S, Zheng X, et al. Small-cell lung cancer brain metastasis: From molecular mechanisms to diagnosis and treatment[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 2022, 1868(12): 166557.
- [40] Ilhan-Mutlu A, Siehs C, Berghoff A S, et al. Expression profiling of angiogenesis-related genes in brain metastases of lung cancer and melanoma[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(1): 1173–1182.
- [41] Li B, Wang C, Zhang Y, et al. Elevated PLGF contributes to small-cell lung cancer brain metastasis[J]. *Oncogene*, 2013, 32(24): 2952–2962.
- [42] Hartmann T N, Burger J A, Glodek A, et al. CXCR4 chemokine receptor and integrin signaling co-operate in mediating adhesion and chemoresistance in small cell lung cancer (SCLC) cells[J]. *Oncogene*, 2005, 24(27): 4462–4471.
- [43] Ma N Q, Pang H L, Shen W W, et al. Downregulation of CXCR4 by SDF-KDEL in SBC-5 cells inhibits their migration *in vitro* and organ metastasis *in vivo*[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2015, 35(2): 425–432.
- [44] Gardner E E, Lok B H, Schneeberger V E, et al. Chemosensitive relapse in small cell lung cancer proceeds through an EZH2-SLFN11 axis[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(2): 286–299.
- [45] Drapkin B J, George J, Christensen C L, et al. Genomic and functional fidelity of small cell lung cancer patient-derived xenografts[J]. *Cancer Discovery*, 2018, 8(5): 600–615.
- [46] Hou J M, Krebs M G, Lancashire L, et al. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(5): 525–532.
- [47] Hodgkinson C L, Morrow C J, Li Y Y, et al. Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer[J]. *Nature Medicine*, 2014, 20(8): 897–903.
- [48] Simpson K L, Stoney R, Frese K K, et al. A biobank of small cell lung cancer CDX models elucidates inter- and intratumoral phenotypic heterogeneity[J]. *Nature Cancer*, 2020, 1(4): 437–451.
- [49] Stewart C A, Gay C M, Xi Y X, et al. Single-cell analyses reveal increased intratumoral heterogeneity after the onset of therapy resistance in small-cell lung cancer[J]. *Nature Cancer*, 2020, 1(4): 423–436.
- [50] Li Y X, Mahadevan N R, Duplaquet L, et al. Aurora A kinase inhibition induces accumulation of SCLC tumor cells in mitosis with restored interferon signaling to increase response to PD-L1[J]. *Cell Reports Medicine*, 2023, 4(11): 101282.
- [51] Lok B H, Gardner E E, Schneeberger V E, et al. PARP inhibitor activity correlates with SLFN11 expression and demonstrates synergy with temozolomide in small cell lung cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2017, 23(2): 523–535.
- [52] Abdel Karim N, Miao J L, Reckamp K L, et al. Phase II randomized study of maintenance atezolizumab versus atezolizumab plus talazoparib in patients with SLFN11 positive extensive-stage SCLC: S1929[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2025, 20(3): 383–394.
- [53] Meder L, Orschel C I, Bouchez C L, et al. ERBB2 signaling drives immune cell evasion and resistance against immunotherapy in small cell lung cancer[J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 10983.
- [54] Pal Choudhuri S, Girard L, Lim J Y S, et al. Acquired cross-resistance in small cell lung cancer due to extrachromosomal DNA amplification of MYC paralogs[J]. *Cancer Discovery*, 2024, 14(5): 804–827.
- [55] Behrouzi R, Clipson A, Simpson K L, et al. Cell-free and extrachromosomal DNA profiling of small cell lung cancer[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2025, 31(1): 64–78.
- [56] Meuwissen R, Linn S C, Linnoila R I, et al. Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model[J]. *Cancer Cell*, 2003, 4(3): 181–189.
- [57] McFadden D G, Papagiannakopoulos T, Taylor-Weiner A, et al. Genetic and clonal dissection of murine small cell lung carcinoma progression by genome sequencing[J]. *Cell*, 2014, 156(6): 1298–1311.
- [58] Cui M, Augert A, Rongione M, et al. PTEN is a potent suppressor of small cell lung cancer[J]. *Molecular Cancer Research*, 2014, 12(5): 654–659.
- [59] Jia D, Augert A, Kim D W, et al. Crebbp loss drives small cell lung cancer and increases sensitivity to HDAC inhibition[J]. *Cancer Discovery*, 2018, 8(11): 1422–1437.
- [60] Schaffer B E, Park K S, Yiu G, et al. Loss of p130 accelerates tumor development in a mouse model for human small-cell lung carcinoma[J]. *Cancer Research*, 2010,

- 70(10): 3877–3883.
- [61] Simpson K L, Rothwell D G, Blackhall F, et al. Challenges of small cell lung cancer heterogeneity and phenotypic plasticity[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2025, 25(6): 447–462.
- [62] Dammert M A, Brgelmann J, Olsen R R, et al. MYC paralog-dependent apoptotic priming orchestrates a spectrum of vulnerabilities in small cell lung cancer[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 3485.
- [63] Ireland A S, Xie D A, Hawgood S B, et al. Basal cell of origin resolves neuroendocrine-tuft lineage plasticity in cancer[J]. *Nature*, 2025, 647(8088): 257–267.
- [64] Ciampicotti M, Karakousi T, Richards A L, et al. *Rlf-Mycl* gene fusion drives tumorigenesis and metastasis in a mouse model of small cell lung cancer[J]. *Cancer Discovery*, 2021, 11(12): 3214–3229.
- [65] Zhang J W, Jin Y Q, Lin H D, et al. Amplification of Extrachromosomal MYC Paralogs shapes immunosuppressive tumor microenvironment in small cell lung cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2025, 31(21): 4529–4542.
- [66] Yue M, Jiang J, Gao P, et al. Oncogenic MYC activates a feedforward regulatory loop promoting essential amino acid metabolism and tumorigenesis[J]. *Cell Reports*, 2017, 21(13): 3819–3832.
- [67] Gerstberger S, Jiang Q W, Ganesh K. Metastasis[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1564–1579.
- [68] Bos P D, Zhang X H, Nadal C, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain[J]. *Nature*, 2009, 459(7249): 1005–1009.
- [69] Cruz-Munoz W, Man S, Xu P, et al. Development of a preclinical model of spontaneous human melanoma central nervous system metastasis[J]. *Cancer Research*, 2008, 68(12): 4500–4505.
- [70] Sakamoto S, Inoue H, Ohba S, et al. New metastatic model of human small-cell lung cancer by orthotopic transplantation in mice[J]. *Cancer Science*, 2015, 106(4): 367–374.
- [71] Kawasaki K, Salehi S, Zhan Y A, et al. FOXA2 promotes metastatic competence in small cell lung cancer[J]. *Nature Communications*, 2025, 16: 4865.
- [72] Fukushima T, Togasaki K, Hamamoto J, et al. An organoid library unveils subtype-specific IGF-1 dependency via a YAP-AP1 axis in human small cell lung cancer[J]. *Nature Cancer*, 2025, 6(5): 874–891.
- [73] Sen C, Koloff C R, Kundu S, et al. Development of a small cell lung cancer organoid model to study cellular interactions and survival after chemotherapy[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1211026.
- [74] Zhai X Q, Zhang Z K, Chen Y X, et al. Current and future therapies for small cell lung carcinoma[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2025, 18(1): 37.
- [75] Zhao Q, Hu L, Ji H. Advancing small cell lung cancer metastasis research: Innovations in preclinical mouse models[J]. *Cancer Metastasis Reviews*, 2025, 44(4): 86.
- [76] Yang D, Denny S K, Greenside P G, et al. Intertumoral heterogeneity in SCLC is influenced by the cell type of origin[J]. *Cancer Discovery*, 2018, 8(10): 1316–1331.
- [77] Na F F, Pan X Y, Chen J Y, et al. KMT2C deficiency promotes small cell lung cancer metastasis through DNMT3A-mediated epigenetic reprogramming[J]. *Nature Cancer*, 2022, 3(6): 753–767.
- [78] Catozzi A, Peiris Pagès M, Humphrey S, et al. Functional characterization of the ATOH1 molecular subtype indicates a pro-metastatic role in small cell lung cancer[J]. *Cell Reports*, 2025, 44(5): 115603.
- [79] Jin Y J, Zhao Q Q, Zhu W K, et al. Identification of TAZ as the essential molecular switch in orchestrating SCLC phenotypic transition and metastasis[J]. *National Science Review*, 2022, 9(7): nwab232.
- [80] Zhang C, Wang K, Wang H. The emerging landscape and future perspective of SCLC transformation: From molecular mechanisms to therapeutic strategies[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2025, 207: 104616.
- [81] Calbo J, van Montfort E, Proost N, et al. A functional role for tumor cell heterogeneity in a mouse model of small cell lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(2): 244–256.
- [82] Kwon M C, Proost N, Song J Y, et al. Paracrine signaling between tumor subclones of mouse SCLC: A critical role of ETS transcription factor Pea3 in facilitating metastasis[J]. *Genes & Development*, 2015, 29(15): 1587–1592.
- [83] Lim J S, Ibaseta A, Fischer M M, et al. Intratumoural heterogeneity generated by Notch signalling promotes small-cell lung cancer[J]. *Nature*, 2017, 545(7654): 360–364.
- [84] Peinado P, Stazi M, Ballabio C, et al. Intrinsic electrical activity drives small-cell lung cancer progression[J]. *Nature*, 2025, 639(8055): 765–775.
- [85] Qu F F, Brough S C, Michno W, et al. Crosstalk between small-cell lung cancer cells and astrocytes mimics brain development to promote brain metastasis[J]. *Nature Cell Biology*, 2023, 25(10): 1506–1519.
- [86] Sakthivelu V, Schmitt A, Odenthal F, et al. Functional synapses between neurons and small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2025, 646(8087): 1243–1253.
- [87] Feldman L E, Shin K C, Natale R B, et al. Beta 1 integrin expression on human small cell lung cancer cells[J]. *Cancer Research*, 1991, 51(4): 1065–1070.

- [88] Zhao G X, Gong L Y, Su D, et al. Cullin5 deficiency promotes small-cell lung cancer metastasis by stabilizing integrin $\beta 1$ [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(3): 972–987.
- [89] Chang M H, Lee K, Lee K Y, et al. Prognostic role of integrin β_1 , E-cadherin, and rac1 expression in small cell lung cancer[J]. *APMIS*, 2012, 120(1): 28–38.
- [90] Taromi S, Kayser G, Catusse J, et al. CXCR4 antagonists suppress small cell lung cancer progression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 85185–85195.
- [91] Mousavi A. CXCL12/CXCR4 signal transduction in diseases and its molecular approaches in targeted-therapy[J]. *Immunology Letters*, 2020, 217: 91–115.
- [92] Furuta M, Kikuchi H, Shoji T, et al. DLL3 regulates the migration and invasion of small cell lung cancer by modulating Snail[J]. *Cancer Science*, 2019, 110(5): 1599–1608.
- [93] Huang J L, Cao D D, Sha J, et al. DLL3 is regulated by LIN28B and miR-518d-5p and regulates cell proliferation, migration and chemotherapy response in advanced small cell lung cancer[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 514(3): 853–860.
- [94] Chan J M, Quintanal-Villalonga , Gao V R, et al. Signatures of plasticity, metastasis, and immunosuppression in an atlas of human small cell lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(11): 1479–1496. e18.
- [95] Tian Y H, Li Q Q, Yang Z L, et al. Single-cell transcriptomic profiling reveals the tumor heterogeneity of small-cell lung cancer[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 346.
- [96] Chen H, Deng C, Gao J, et al. Integrative spatial analysis reveals tumor heterogeneity and immune colony niche related to clinical outcomes in small cell lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(3): 519–536. e5.
- [97] Wang G Z, Wang Z, Bai S H, et al. Characterization of the extrinsic and intrinsic signatures and therapeutic vulnerability of small cell lung cancers[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10: 290.

Advances in metastasis of small cell lung cancer

GE Fan, FENG Yuanyuan, WANG Zhanyu, SUN Nan*

National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract Small cell lung cancer (SCLC) is the most aggressive lung cancer subtype. With approximately 70% of patients presenting with distant metastasis at initial diagnosis, the 5-year survival rate for these individuals remains below 3%. This high metastatic propensity is the primary driver of poor prognosis. Focusing on SCLC metastasis, this article systematically reviews recent progress across clinical features, molecular mechanisms, and advanced preclinical models. Specifically, it outlines target organ metastasis patterns and current interventions, while exploring the core regulatory networks driving the metastatic cascade, including genetic alterations, pathway activations, and tumor-microenvironment interactions. Furthermore, the review evaluates advanced models—such as cell lines, organoids, and genetically engineered mouse models (GEMMs)—and highlights the application of multi-omics technologies in deciphering spatiotemporal heterogeneity. Future research should prioritize metastasis-specific molecular signatures and therapeutic targets to foster the translational integration of basic and clinical research. Such efforts are essential to address tumor heterogeneity, overcome therapeutic limitations, and ultimately improve patient survival.

Keywords small cell lung cancer; preclinical models; metastatic mechanisms ●



(责任编辑 徐丽娇)