·专家述评·

逆生:完全分化细胞可塑性在再生与肿瘤发生中的双重角色

袁梦[1,2],薛帆[1,2],王心雨[1,2],欧阳成[1,2],苗智峰[1,2]
(中国医科大学附属第一医院 1.肿瘤外科;2.胃肠道肿瘤精准诊疗教育部重点实验室,沈阳 110001)

摘要 逆生是指完全分化的成熟细胞在组织损伤后,通过内源性程序逆向转化为前体状态并参与修复的过程。这一过程分为3个关键阶段:(1)通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)信号激活自噬,降解分化特征性结构;(2)解除分化状态,激活干细胞相关基因(如*SOX9*、*LGR5*);(3)重启细胞周期实现功能性增殖。其中,mTORC1的抑制与再激活是核心调控机制,发挥协调自噬、代谢重编程及基因组监护作用。逆生具有生理与病理双重角色,胃主细胞、胰腺腺泡细胞等可通过逆生参与损伤修复,但异常激活会导致肠上皮化生,增加癌变风险;在肿瘤发生中,逆生会驱动突变累积,突破“癌症干细胞”理论框架,使分化细胞直接参与肿瘤起源,并通过表型可塑性介导耐药与转移。本文系统阐述逆生的分子机制、在组织修复中的作用模式及与肿瘤发生的关联,揭示其在健康与疾病中的双重角色,并展望未来研究方向。

关键词 逆生;自噬;细胞可塑性;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1
中图分类号 R735 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)01-0001-08
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.r.20260105.1450.002
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.01.001

Paligenosis: the dual roles of fully differentiated cell plasticity in regeneration and tumorigenesis

YUAN Meng[1,2], XUE Fan[1,2], WANG Xinyu[1,2], OUYANG Cheng[1,2], MIAO Zhifeng[1,2]
(1. Department of Surgical Oncology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. Key Laboratory of Precision Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Tumors, Ministry of Education, Shenyang 110001, China)

Abstract Paligenos is the process through which fully differentiated, mature cells reversibly revert to a progenitor-like state via endogenous programs thereby contributing to the repair of damaged tissues. This process is comprised of three key stages: activation of autophagy by inhibiting mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling, which leads to degradation differentiation-specific structures; release from the differentiated state and activation of stem cell-related genes (*SOX9* and *LGR5*); restarting the cell cycle to achieve functional proliferation. Among these stages, the inhibition and subsequent reactivation of mTORC1 is the core regulatory mechanism, responsible for coordinating autophagy, metabolic reprogramming, and genomic surveillance. Paligenosis has dual physiological and pathological roles. Various cells, including gastric chief cells and pancreatic acinar cells, participate in damage repair through paligenosis, but its abnormal activation can lead to intestinal metaplasia and an increased risk of carcinogenesis. Furthermore, in tumorigenesis, paligenosis drives mutation accumulation, challenging the“cancer stem cell” theoretical framework to enable differentiated cells to directly participate in tumor origin, thereby mediating drug resistance and metastasis via phenotypic plasticity. This study provides insights into the molecular mechanism of paligenosis, its mode of action in tissue repair, and its association with tumorigenesis, thereby revealing its dual roles in health and disease and informing future research.

Keywords paligenosis; autophagy; cell plasticity; mammalian target of rapamycin complex 1

细胞可塑性在组织修复、稳态维持及肿瘤发生等过程中发挥关键作用。2006年,YAMANAKA团队建立多能干细胞(iPSCs),首次证明已分化细胞在特定条件下可被重编程为多能状态,极大拓展了对细胞可塑性的认知。随后研究进一步揭示多种终末分化细胞(Schwann细胞、肝细胞等)在损伤或应激条件下可逆转为前体状态,参与组织再生,挑战了关于细胞分化不可逆的传统观点。

近年来,研究者提出“逆生(paligenosis)”这一概念[1],用来描述成熟细胞在损伤后经重编程恢复增殖能力、介导组织修复的保守生物学程序。该过程在胃、胰腺等缺乏典型干细胞的组织中尤为重要,为理解组织再生提供了新视角。同时,逆生也与肿瘤发生密切相关——慢性损伤诱发的反复逆生可能导致突变累积与基因组不稳定,进而促进恶性

基金项目: 国家自然科学基金(82072724);辽宁省教育厅资助课题(QNZR2020004)
作者简介: 袁梦(2000-),女,硕士研究生.
通信作者: 苗智峰,E-mail:zfmiao@cmu.edu.cn
收稿日期: 2025-09-11
网络出版时间: 2026-01-05 18:53:11

转化与治疗抵抗[2-4]。因此，深入解析逆生的分子机制，不仅有助于揭示细胞可塑性的生物学基础，也对开发针对组织再生及肿瘤治疗的新策略具有重要意义。本文系统阐述逆生的分子机制、在组织修复中的作用模式及其与肿瘤发生的关联，揭示其在健康与疾病中的双重角色，并展望未来研究方向。

1　逆生过程的3个阶段及其分子机制

组织受损的起始阶段，已分化细胞启动一套精密调控的重构程序，通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1（mammalian target of rapamycin complex 1，mTORC1）信号通路、关闭特有功能性基因表达，同时激活自噬机制降解胞内分化特征性结构，为细胞获得可塑性和再生创造代谢与结构条件[5]。这一阶段以“结构重塑–自噬激活”与“细胞质控–存活筛选”为核心进程，自噬溶酶体的大量上调是细胞适应损伤的关键特征[6]。损伤引发的活性氧（reactive oxygen species，ROS）积聚作为初始信号，激活转录因子3（activating transcription factor 3，ATF3）表达[7]；ATF3进一步上调Ras相关蛋白Rab7B（Ras-related protein Rab7B，RAB7B），促进自噬体成熟及与溶酶体融合[8]，增强细胞清除分化结构的能力[9]。与此同时，DNA损伤诱导转录本4（DNA damage-inducible transcript 4，DDIT4）上调抑制mTORC1信号，直接推动自噬启动，与ATF3协同强化自噬效率[10]。而在细胞质控–存活筛选进程中，DNA 损伤响应（DNA damage response，DDR）和氧化应激通路被激活，通过多层机制筛选出基因组稳定、具备代谢适应能力的细胞[10]。其中，胱氨酸/谷氨酸反向转运体（cystine/glutamate antiporter，xCT）表达上调，通过促进谷胱甘肽合成抵御氧化应激，维持细胞在应激环境中的存活[11]；DDIT4在此阶段进一步发挥“质控哨卡”作用，通过抑制染色体异常的细胞进入再生轨道，避免异常增殖风险。

随着自降解阶段的消退，逆生细胞进入下一阶段，核心特征为原有分化状态解除与再生能力激活。此时，mTORC1信号逐步恢复，并与干细胞相关基因表达的激活密切相关[12]。例如，胃主细胞会舍弃分化标志p57和MIST1，转而表达CD44v、SOX9、LGR5和c-MYC等干样因子[13-14]，实现细胞谱系内的转换，满足组织修复需求。事实上，胃主细胞、胰腺腺泡细胞等高度分化的成熟细胞，在特定损伤情境下，都能退回到具有再生潜力的中间状态[6,15]。此阶段的关键分子是干扰素相关发育调节因子1（interferon-related developmental regulator 1，IFRD1），其在多个逆生模型中表达上调，并在促进mTORC1信号重激活中发挥重要作用[12]。IFRD1通过特异性抑p53，解除其对mTORC1的抑制作用，驱动细胞周期重启与功能性增殖[11]。

经历了前2个阶段的筛选与准备，具备再生潜力的逆生细胞进入第3个阶段——细胞周期的重启与功能性增殖。此阶段中，mTORC1通路全面激活，通过作用于核糖体S6激酶（ribosomal S6 kinase，S6K）、真核翻译起始因子4E结合蛋白1（eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1，4E-BP1）等经典靶点，驱动蛋白质、脂质和核苷酸合成和细胞增殖[16]，为细胞进入S期提供物质与能量支持。

逆生的3个阶段连续递进，具有明显的时序性与依赖性，各阶段的关键分子事件、信号调控及细胞状态变化见图1。逆生的起始阶段是一个由自噬驱动的有序细胞重置过程，通过清除原有结构并回收能量，促使终末分化细胞转变为可塑性状态。这一机制具有高度保守性：在肠道、肝脏等多种组织中，自噬均为成熟细胞实现命运重塑和重启增殖所必需[17-18]。抑制自噬可阻断该转化过程，表明其是跨器官再生启动的共同核心环节[8,15,19]。mTORC1信号通路在逆生过程中呈现动态调控模式，其活性变化贯穿细胞自噬、去分化、增殖等关键阶段，在维持细胞可塑性与驱动组织再生中发挥核心作用[12,16]，并在无脊椎动物至哺乳动物等不同物种中均呈现阶段性激活[20-24]。mTORC1的这种“阶段性抑制与再激活”的动态调控特性正是可塑性调控里关键的一环。mTORC1抑制能解除细胞分化程序，引导细胞进入“可塑性中间态”；而其恢复则通过促进生物合成与细胞周期激活，支持细胞功能输出[25]。

2　逆生的分子驱动网络

2.1　以mTORC1为核心的调控网络

逆生的过程整合细胞结构重塑、代谢重编程与基因组监护的复杂调控网络。DDIT4作为逆生启动的分子开关，激活TSC2以抑制mTORC1[25-26]，其

短期抑制（<24 h）促进自噬体形成、长期抑制（>48 h）诱导代谢重编程（如葡萄糖摄取减少、线粒体形态重塑），说明mTORC1抑制的持续时间对逆生进程至关重要。自噬–溶酶体系统依赖ATF3-RAB7B轴激活，通过降解细胞器实现结构重塑、为细胞周期重启创造空间，又通过提供氨基酸、脂肪酸等代谢底物及调控xCT介导的氧化应激支持再生进程[22,27]；IFRD1通过与p53的DNA结合域相互作用抑制其转录活性，解除细胞周期阻滞，而p53通过K382乙酰化与S15磷酸化的动态修饰，实现早期暂时性抑制（与IFRD1结合）和后期基因组监护的双重功能，其突变会破坏与IFRD1相互作用，引发染色体畸变。逆生的进程具有明显的时序性，其异常与Barrett食管、胰腺导管腺癌等疾病相关，最具临床意义的是该信号通路与肿瘤发生的关联。胰腺腺泡细胞中，*KRAS*突变通过激活ERK通路抑制DDIT4表达，导致mTORC1持续激活和自噬缺陷，促使逆生向胰腺上皮内瘤变进展[28-29]。

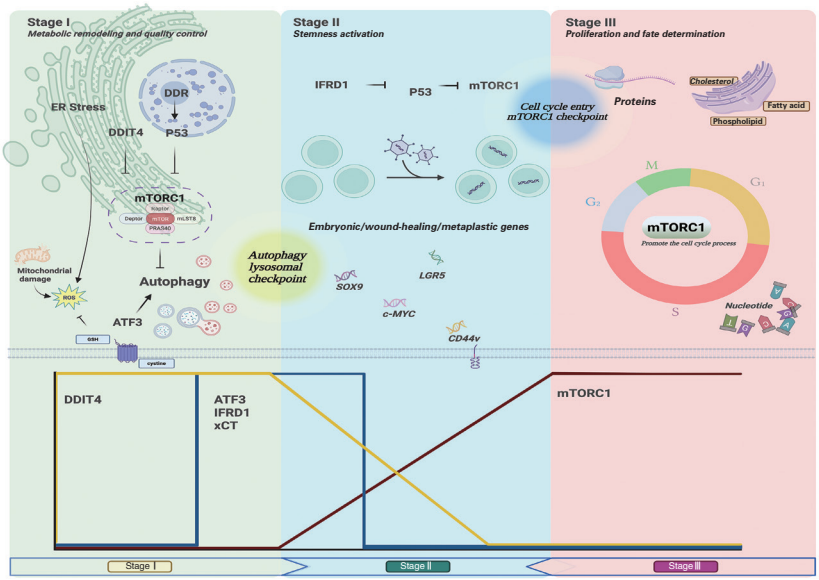


图1　逆生过程3个阶段的具体机制示意图

Fig.1　Schematic diagram of the specific mechanisms of the three stages in the paligenosis process

这些研究成果共同勾勒出一个以mTORC1为核心的基础调控网络。但作为近年新提出的细胞可塑性程序，有关逆生的研究尚处于探索初期，现有分子机制解析仍不全面，更多调控通路亟待系统性发掘。

2.2　信号通路交互路径

基于细胞可塑性领域的相关研究，尝试对其他关键通路在逆生过程中的潜在参与模式进行分析。

2.2.1　应激响应通路：首先，ATF3作为损伤早期应激标志物，通过结合RAB7启动子区的应激响应元件（STRE），提高自噬体–溶酶体融合效率，其功能依赖于JNK通路的磷酸化激活[30]。此外，ATF3直接驱动超氧化物歧化酶2（superoxide dismutase 2，SOD2）转录，形成“自噬清除–ROS中和”双重保护机制，在胰腺腺泡细胞化生模型中，ATF3过表达可使ROS水平降低，显著逆转氧化应激诱导的转化阻滞。由此可见，ATF3的作用是对ROS进行调控，若细胞缺乏此能力，则会在第三阶段发生铁死亡[7]。

Hippo信号通路与细胞对能量应激的感知与响应密切相关[31]。研究[32-33]显示，Hippo 通路丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶 2（mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 2，MAP4K2）和大肿瘤抑制因子 2（large tumor suppressor 2，LATS2）通过感应AMP/ATP比值升高，直接磷酸化mTORC1复合物组分Raptor（Ser792），抑制其激酶活性，从而解除mTORC1对UNC-51 样自噬激活激酶 1（UNC-51 like autophagy activating kinase 1，ULK1）的抑制，通过调控mTORC1活性与自噬程序联动。从逆生的角度看，Hippo通路可能为第1个阶段提供了一个重要的“能量应激–自噬响应”模块。一方面，它通过调控mTORC1活性决定自噬是否被抑制或激活；另一方面，其自身也能直接调节自噬因子的表达或活性

水平，从而作为逆生过程的关键启动机制。

2.2.2　细胞可塑性与增殖调控通路：Notch通路在逆生过程中可能承担干性维持与细胞命运调控的关键角色。在肠道干细胞系统中，其活性可决定干细胞向吸收细胞或杯状细胞的分化方向[34]。而在逆生的第2阶段，Notch1受体通过激活性别决定区Y框蛋2（SRY-box transcription factor 2，Sox2）、配对盒基因6（paired box gene 6，Pax6）等干细胞调节因子，维持细胞的未分化状态[35]，同时抑制分化相关基因（*Muc5ac*等）转录。

Wnt/β-catenin通路则在逆生的细胞可塑性维持与增殖启动中发挥核心作用，广泛参与多种组织的再生调控。在心脏、骨骼肌和肝脏组织的修复中，该通路可驱动干细胞或祖细胞的活化与扩增，通过下调p53等表观遗传因子协调细胞从静止向增殖状态的转变[36-38]。这一功能在逆生第3个阶段中可能扮演关键角色。β-catenin通过与p53结合域直接互作，阻断其与p21启动子的结合，降低p21表达以解除G_1期阻滞；同时招募赖氨酸特异性去甲基化酶1（lysine-specific demethylase 1，LSD1），去除H3K4me2标记，提升细胞周期蛋白D1等增殖相关基因的染色质可及性[39]，成为mTORC1之外推动细胞增殖的另一重要驱动力。

2.2.3　免疫信号网络：核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）是一种关键的转录因子，参与免疫反应、炎症和细胞存活。尽管目前没有直接证据表明逆生与NF-κB之间存在直接调控关系，但二者在细胞再生和疾病中可能有间接联系。例如，NF-κB可通过诱导白细胞介素-13（interleukin 13，IL-13）等细胞因子，间接激活逆生程序。NF-κB的持续激活可促进肿瘤细胞的存活和增殖，同时抑制凋亡。研究表明，NF-κB的异常激活与胃癌前病变（如肠上皮化生、异型增生）的发生密切相关。未来的研究应进一步探索这二者之间的潜在相互作用，以开发新的治疗策略。

IL-13/ILC通路的旁分泌调控机制在胃主细胞向痉挛性多肽表达化生（spasmolytic polypeptide expressing metaplasia，SPEM）细胞转化过程中起着关键作用[40]。具体而言，2 型固有淋巴样细胞（type 2 innate lymphoid cells，ILC2）在损伤微环境中被激活，分泌IL-13，激活JAK1/STAT6信号通路。这一通路的激活不仅促进了SPEM细胞的成熟和增殖，还通过调控Sox9等重编程因子的表达，进一步影响胃上皮细胞的转化过程。

2.3　代谢重编程与表观遗传调控

细胞在逆生过程中经历从分化状态向可塑性状态转变，这一过程依赖于代谢程序与表观遗传调控的协同作用。mTORC1作为代谢核心调控因子[12]，通过整合氨基酸、葡萄糖等营养信号，调控细胞从静息态向增殖态的转变。在逆生早期，氨基酸饥饿等信号可抑制mTORC1，诱导自噬启动；而在后续阶段，自噬释放的代谢底物又为mTORC1再激活提供条件[41]，进而推动rRNA转录、核糖体合成等生物合成过程，为细胞周期重启提供支持。

与此同时，表观遗传机制可能通过DNA甲基化、组蛋白修饰[42]等方式系统调控逆生过程。在能量压力阶段，表观遗传调控协助自噬启动；随着进程推进，它通过调节干性基因表达和细胞周期因子活性，维持细胞可塑性[43-44]。这种持续性的可塑性调节虽对组织修复至关重要，但也可能造成谱系稳定性丧失，提升潜在的致癌风险，正如在胃肠道、前列腺及神经系统中观察到的结果[45-46]。因此，深入理解表观遗传调控在逆生过程中的动态角色，将有助于精准调控再生潜力，避免异常可塑性演化为恶性转化。值得注意的是，mTORC1激活产生的乙酰辅酶A、S-腺苷甲硫氨酸等代谢产物，为组蛋白修饰提供底物，形成代谢-表观遗传的双向调控回路。

这种精细的协同调控为组织修复提供了基础，但其失调也可能导致谱系稳定性丧失，增加肿瘤发生风险。对代谢与表观遗传互作机制的深入解析，将为再生医学和肿瘤治疗提供新的视角。

3　逆生与肿瘤发生的关联机制

逆生作为分化细胞去分化并重启增殖潜能的保守程序在肿瘤发生中扮演双重角色：正常时促进组织修复，异常激活则通过驱动突变累积、重塑细胞谱系可塑性等提供了一条从正常细胞至肿瘤前病变甚至癌症的潜在通路[2,9,46]。

3.1　关键信号通路的异常激活——逆生驱动癌变的潜在机制

在逆生进程中，关键信号通路的精准调控是维持组织修复平衡的核心，而其异常激活则可能成为

驱动癌变的重要推手。mTORC1作为逆生调控的核心分子，在生理状态下呈现“先抑后激”的动态模式。损伤初期通过AMPK磷酸化Raptor被暂时抑制，以驱动自噬体累积完成细胞结构重塑；而在修复后期适时激活以启动增殖。但该通路的异常激活在胃癌、肝癌、结直肠癌等多种癌症中普遍存在，其持续激活（如TSC1缺失）会导致逆生细胞脱离调控过度增殖，在胃化生组织中已观察到mTORC1活性与增殖标志物Ki-67指数呈正相关[6]。这表明mTORC1不仅是逆生进程的核心调控者，其异常激活更是肿瘤发生的关键驱动因素。

除mTORC1外，Notch通路的异常激活同样是逆生进程中潜在的癌变推手。在逆生第3阶段，若细胞周期重启缺乏严格调控，Notch信号的异常激活可诱发恶性转化。在Barrett食管中，Notch通过上调c-Myc和细胞周期蛋白E1加速细胞周期，推动去分化表型向腺癌转化；同时，其异常激活还会导致细胞周期失调，促进肿瘤细胞增殖与转移，并通过与NF-κB通路形成正反馈环路加剧炎症反应与肿瘤进展。由此可见，Notch信号在逆生中既是维持细胞干性的关键，其调控失衡也可能成为癌变的触发点。

Wnt/β-catenin通路的持续激活则进一步强化了逆生细胞的致瘤潜能。该通路在正常再生中参与细胞可塑性维持与增殖启动，但其持续激活［如腺瘤性息肉coli蛋白（adenomatous polyposis coli，*APC*）基因突变］会通过上调B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）、髓样细胞白血病1（myeloid cell leukemia 1，Mcl-1）增强细胞抗凋亡能力，并借助c-Myc驱动葡萄糖转运蛋白3（glucose transporter 3，GLUT3）表达以增强糖酵解，为异常增殖提供能量支撑。在结直肠癌逆生模型中，β-catenin激活还与程序性死亡配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）高表达相关，提示其可能通过免疫逃逸机制促进肿瘤存活。

综上，mTORC1、Notch及Wnt/β-catenin通路异常激活，分别通过调控细胞增殖失衡、干性异常维持及代谢重编程等环节，推动逆生进程偏离正常修复轨道，最终诱发癌变。深入解析这些通路在逆生进程中的精准调控机制，对于阻断逆生异常激活向肿瘤的演进具有重要意义。

3.2　突变累积与克隆进化

逆生周期的反复激活为基因突变提供持续土壤。在慢性炎症、氧化应激等环境下，成熟细胞进入逆生状态时易受基因毒性损伤，而其依赖的非同源末端连接（non-homologous end joining，NHEJ）等低保真修复机制，难以精准修复双链断裂，导致染色体重排、碱基插入/缺失等结构性突变积累。此外，胃黏膜中反复的逆生可导致Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog，*KRAS*）、*APC*等驱动基因突变积累，最终突破细胞命运限制，形成恶性克隆[47]。这种“去分化–突变–再增殖”模式，为肿瘤克隆进化提供了持续的突变原料与选择压力。

3.3　对癌症干细胞模型的理论突破

传统理论认为肿瘤起源于成体干细胞突变，但逆生现象揭示了成熟细胞的致瘤潜能。许多组织（如胰腺、胃上皮）依赖分化细胞通过逆生维持稳态，而非专职干细胞。逆生使成熟细胞可直接通过去分化转化为肿瘤起始细胞，如胃SPEM细胞作为腺癌前驱病变，其异常增殖不受正常分化程序调控。在Kras突变小鼠模型中，腺泡细胞经逆生形成胰腺导管样化生并发展为癌，印证了分化细胞可绕过干细胞阶段直接参与肿瘤起源。这种“去分化–突变–再增殖”模式挑战了经典的癌症干细胞理论，提示肿瘤异质性可能部分源于逆生介导的细胞可塑性。

3.4　肿瘤进展与耐药的“可塑性引擎”

逆生在肿瘤转移与治疗抵抗中发挥关键作用。野生型和药量递增诱导的胃癌细胞系谱系之间有着显著的差别，并发现了关键耐药基因[48]，这些基因参与了逆生过程。单细胞测序显示，胃癌腹膜转移灶中存在具逆生特征的细胞亚群，通过谱系重塑实现适应性扩增[3]。最新研究[49]表明，耐药性的发展是通过细胞状态转换轨迹实现的，细胞通过表观遗传机制强化特定状态，涉及表型可塑性、应激适应和代谢重编程，为逆生在治疗抵抗的关键作用奠定理论基础。在结直肠癌中，化疗压力可诱导存活细胞通过类似逆生的过程，先进入mTORC1抑制与自噬增强的休眠状态形成耐药持久细胞，随后在胁迫解除时通过mTORC1再激活而重启增殖。逆生可通过驱动突变累积、重塑细胞谱系可塑性直接驱动肿瘤发生。在组织反复损伤–修复过程中，逆生细胞因频繁激活端粒酶、启动低保真DNA修复机制（如非同源末端连接），易在*TP53*、*KRAS*等癌基因位点发

生碱基插入/缺失或染色体重排，形成具有增殖优势的恶性克隆，最终获得耐药表型，见图2。

综上，逆生通过mTORC1的异常激活、驱动突变累积、重塑细胞可塑性，突破了传统起源理论，构建了从正常细胞到肿瘤前病变乃至恶性进展的完整通路，为肿瘤防治提供了新的理论靶点。

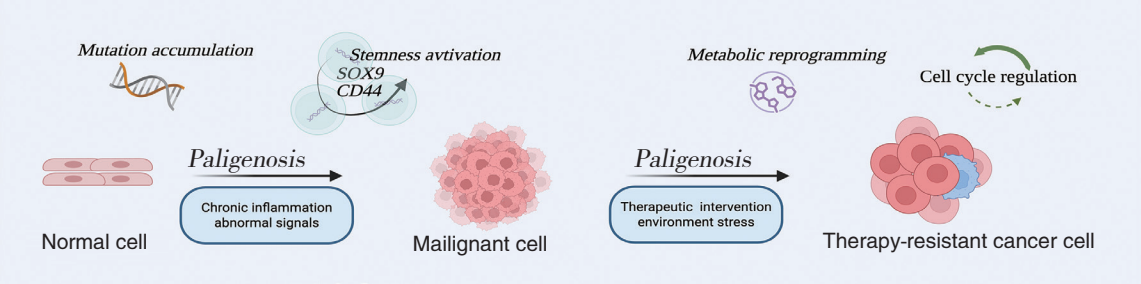


图2　肿瘤细胞逆生及耐药发展过程示意图

Fig.2　Schematic diagram of tumor cell paligenosis and drug resistance development process

4　逆生在消化系统中的生理与病理作用

在组织修复中，不同组织采用多样化的细胞重塑策略。小肠、皮肤等依赖常驻干细胞快速增殖以维持稳态；而肝脏、胰腺等则通过激活潜能细胞实现损伤后修复[50-51]。胃黏膜易受损伤，其修复除依靠峡部干细胞外，成熟主细胞还可通过“逆生”重获干性[52]，参与修复。该机制为干细胞资源有限或损伤严重的情况提供了灵活高效的备选途径。

在胃体部腺体中，主细胞是分泌胃蛋白酶原等消化酶的完全分化细胞，处于基底位置。正常情况下这些细胞通过自我复制维持其数量，并不依赖干细胞更新。在深度损伤（如幽门螺杆菌感染、化学药物损伤）时，主细胞通过逆生程序转化为TFF2阳性的类似于胃窦部腺体中的深层黏液细胞——SPEM细胞[40]，其表现为形态扁平、含黏液颗粒且具增殖能力，是肿瘤前病变的关键组分，作为幽门腺化生的核心环节，慢性损伤（如长期感染、慢性萎缩性胃炎）时，SPEM细胞与肠化生细胞形成混合腺体，升高癌变风险[9,40,53]。持续损伤下，幽门腺化生可进展为肠上皮化生（intestinal metaplasia，GIM），显著增加胃癌风险[54]。

在胃黏膜损伤修复中，SPEM细胞作为主细胞通过逆生重编程的产物，是启动与推进GIM的关键枢纽。 组织学上，SPEM细胞是幽门腺化生向GIM转化的中间环节；分子机制上，SPEM细胞向GIM的转化依赖炎症–代谢信号交互调控。IL-13/ILC2通路通过JAK-STAT6轴诱导 Sox9 等重编程因子表达，增强SPEM细胞可塑性[55-56]；胆汁酸则激活FXR/NF-κB/CDX2 信号通路，启动肠系转录程序[57-58]。在*Mist1-Kras*转基因小鼠模型中，激活的 Ras-Erk信号可协同炎症微环境，促使SPEM细胞绕过正常分化路径直接获得肠上皮特征，印证了SPEM细胞作为GIM细胞起源的假说。这些发现为解析逆生→SPEM→GIM→胃癌的级联演进提供了关键证据链，也为靶向干预癌前病变提供了潜在靶点。

5　研究模型与未来方向

尽管逆生的研究依赖小鼠模型和类器官技术，但缺乏能精确模拟人类慢性损伤的动物模型，尤其是胃肠化生的多阶段进展模型[54,59]。单细胞测序和空间转录组学的应用正在揭示逆生相关细胞亚群的异质性，如SPEM 细胞的增殖态与静息态分型[40,60]。

对逆生机制的解析为组织再生、肿瘤预防与靶向治疗提供了新视角。靶向逆生早期阶段的药物可能防止不必要的再生过程或异常增殖，降低癌变风险。例如，抑制mTORC1以阻断细胞周期重启，或增强TP53功能以清除突变细胞，已在小鼠模型中显示出减少化生进展的潜力[5,9]。同时，SPEM细胞的特异性标志物（如 TFF2、REG4）可作为早期诊断的生物标志物[40]。此外，调控逆生可用于增强再生治疗效果，如肝脏再生、胰腺组织修复等。

6　结论

从整体而言，逆生作为成熟细胞启动的可塑性机制，正在持续颠覆组织修复及肿瘤生成的固有认

知框架。这一过程不仅证实了完全分化细胞在特定微环境中仍保留再生潜力，还揭示出细胞命运调控体系蕴含的高度适应性与可塑性逻辑。随着组学技术与类器官模型的迭代发展，未来将深入解析逆生过程的时空动态分布及分子调控网络，推动基础研究向精准干预转化。通过系统性阐释并科学引导这一生物学过程，有望在组织再生工程、肿瘤早期预警及耐药机制调控等领域开拓全新路径，为再生医学研究与肿瘤精准治疗提供更具战略价值的理论支撑点。

参考文献：

[1] ADKINS-THREATS M, MILLS JC. Cell plasticity in regeneration in the stomach and beyond [J]. Curr Opin Genet Dev, 2022, 75: 101948. DOI: 10.1016/j.gde.2022.101948.

[2] CHO CJ, BROWN JW, MILLS JC. Origins of cancer: ain't it just mature cells misbehaving? [J]. EMBO J, 2024, 43 (13): 2530-2551. DOI: 10.1038/s44318-024-00099-0.

[3] HUANG XZ, PANG MJ, LI JY, et al. Single-cell sequencing of ascites fluid illustrates heterogeneity and therapy-induced evolution during gastric cancer peritoneal metastasis [J]. Nat Commun, 2023, 14 (1): 822. DOI: 10.1038/s41467-023-36310-9.

[4] REHMAN SK, HAYNES J, COLLIGNON E, et al. Colorectal cancer cells enter a diapause-like DTP state to survive chemotherapy [J]. Cell, 2021, 184 (1): 226-242.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.018.

[5] MIAO ZF, CHO CJ, WANG ZN, et al. Autophagy repurposes cells during paligenosis [J]. Autophagy, 2021, 17 (2): 588-589. DOI: 10.1080/15548627.2020.1857080.

[6] WILLET SG, LEWIS MA, MIAO ZF, et al. Regenerative proliferation of differentiated cells by mTORC1-dependent paligenosis [J]. EMBO J, 2018, 37 (7): e98311. DOI: 10.15252/embj.201798311.

[7] MIAO ZF, SUN JX, HUANG XZ, et al. Metaplastic regeneration in the mouse stomach requires a reactive oxygen species pathway [J]. Dev Cell, 2024, 59 (9): 1175-1191.e7. DOI: 10.1016/j.devcel.2024.03.002.

[8] RADYK MD, SPATZ LB, PEÑA BL, et al. ATF3 induces RAB7 to govern autodegradation in paligenosis, a conserved cell plasticity program [J]. EMBO Rep, 2021, 22 (9): e51806. DOI: 10.15252/embr.202051806.

[9] BROWN JW, CHO CJ, MILLS JC. Paligenosis: cellular remodeling during tissue repair [J]. Annu Rev Physiol, 2022, 84: 461-483. DOI: 10.1146/annurev-physiol-061121-035954.

[10] MIAO ZF, SUN JX, ADKINS-THREATS M, et al. DDIT4 licenses only healthy cells to proliferate during injury-induced metaplasia [J]. Gastroenterology, 2021, 160 (1): 260-271.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.016.

[11] MEYER AR, ENGEVIK AC, WILLET SG, et al. Cystine/glutamate antiporter (xCT) is required for chief cell plasticity after gastric injury [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2019, 8 (3): 379-405. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.04.015.

[12] MIAO ZF, LEWIS MA, CHO CJ, et al. A dedicated evolutionarily conserved molecular network licenses differentiated cells to return to the cell cycle [J]. Dev Cell, 2020, 55 (2): 178-194.e7. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.07.005.

[13] LEE JH, KIM S, HAN S, et al. p57Kip2 imposes the reserve stem cell state of gastric chief cells [J]. Cell Stem Cell, 2022, 29 (5): 826-839.e9. DOI: 10.1016/j.stem.2022.04.001.

[14] MA Z, LYTLE NK, CHEN B, et al. Single-cell transcriptomics reveals a conserved metaplasia program in pancreatic injury [J]. Gastroenterology, 2022, 162 (2): 604-620.e20. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.027.

[15] JOHNSON NM, PARHAM LR, NA J, et al. Autophagic state prospectively identifies facultative stem cells in the intestinal epithelium [J]. EMBO Rep, 2022, 23 (11): e55209. DOI: 10.15252/embr.202255209.

[16] PANWAR V, SINGH A, BHATT M, et al. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8 (1): 375. DOI: 10.1038/s41392-023-01608-z.

[17] TOSHIMA T, SHIRABE K, FUKUHARA T, et al. Suppression of autophagy during liver regeneration impairs energy charge and hepatocyte senescence in mice [J]. Hepatology, 2014, 60 (1): 290-300. DOI: 10.1002/hep.27140.

[18] WANG J, ZHANG Y, CAO J, et al. The role of autophagy in bone metabolism and clinical significance [J]. Autophagy, 2023, 19 (9): 2409-2427. DOI: 10.1080/15548627.2023.2186112.

[19] SONG Q, LIU HJ, ZHEN H, et al. Autophagy and its role in regeneration and remodeling within invertebrate [J]. Cell Biosci, 2020, 10: 111. DOI: 10.1186/s13578-020-00467-3.

[20] YANG L, MIAO LQ, LIANG FS, et al. The mTORC1 effectors S6K1 and 4E-BP play different roles in CNS axon regeneration [J]. Nat Commun, 2014, 5: 5416. DOI: 10.1038/ncomms6416.

[21] RODGERS JT, KING KY, BRETT JO, et al. mTORC1 controls the adaptive transition of quiescent stem cells from G_0 to G (Alert) [J]. Nature, 2014, 510 (7505): 393-396. DOI: 10.1038/nature13255.

[22] FOURASCHEN SM, DE RUITER PE, KWEKKEBOOM J, et al. mTOR signaling in liver regeneration: rapamycin combined with growth factor treatment [J]. World J Transplant, 2013, 3 (3): 36-47. DOI: 10.5500/wjt.v3.i3.36.

[23] BOHIN N, MCGOWAN KP, KEELEY TM, et al. Insulin-like growth factor-1 and mTORC1 signaling promote the intestinal regenerative response after irradiation injury [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2020, 10 (4): 797-810. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.05.013.

[24] TSIEN C, DAVULURI G, SINGH D, et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis [J]. Hepatology, 2015, 61 (6): 2018-2029. DOI: 10.1002/hep.27717.

[25] WANG S, XIA P, YE B, et al. Transient activation of autophagy via Sox2-mediated suppression of mTOR is an important early step in reprogramming to pluripotency [J]. Cell Stem Cell, 2013, 13 (5): 617-625. DOI: 10.1016/j.stem.2013.10.005.

[26] DING FD, GAO F, ZHANG S, et al. A review of the mechanism of DDIT4 serve as a mitochondrial related protein in tumor regulation [J]. Sci Prog, 2021, 104: 0036850421997273. DOI: 10.1177/0036850421997273.

[27] RICCI L, SRIVASTAVA M. Wound-induced cell proliferation during animal regeneration [J]. Wires Dev Biol, 2018, 7 (5): e321. DOI: 10.1002/wdev.321.

[28] RAMESH RPG, YASMIN H, PONNACHAN P, et al. Phenotypic heterogeneity and tumor immune microenvironment directed therapeutic strategies in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1573522. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1573522.

[29] GURRERI E, GENOVESE G, PERELLI L, et al. KRAS-dependency in pancreatic ductal adenocarcinoma: mechanisms of escaping in resistance to KRAS inhibitors and perspectives of therapy [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9313. DOI: 10.3390/ijms24119313.

[30] WENG NN, LV SJ, CHEN H, et al. Osthole induces accumulation of impaired autophagosome against pancreatic cancer cells [J]. Sci Rep, 2024, 14: 30163. DOI: 10.1038/s41598-024-81911-z.

[31] MAEJIMA Y, ZABLOCKI D, NAH J, et al. The role of the Hippo pathway in autophagy in the heart [J]. Cardiovasc Res, 2023, 118(17): 3320-3330. DOI: 10.1093/cvr/cvac014.

[32] SEO G, MCKINLEY J, WANG W. MAP4K2 connects the Hippo pathway to autophagy in response to energy stress [J]. Autophagy, 2024, 20(3): 704-706. DOI: 10.1080/15548627.2023.2280876.

[33] YUAN T, ANNAMALAI K, NAIK S, et al. The Hippo kinase LATS2 impairs pancreatic β-cell survival in diabetes through the mTORC1-autophagy axis [J]. Nat Commun, 2021, 12: 4928. DOI: 10.1038/s41467-021-25145-x.

[34] ZHAO J, MA W, WANG SS, et al. Differentiation of intestinal stem cells toward goblet cells under systemic iron overload stress are associated with inhibition of Notch signaling pathway and ferroptosis [J]. Redox Biol, 2024, 72: 103160. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103160.

[35] LI YC, HIBBS MA, GARD AL, et al. Genome-wide analysis of N1ICD/RBPJ targets in vivo reveals direct transcriptional regulation of Wnt, SHH, and hippo pathway effectors by Notch1 [J]. Stem Cells, 2012, 30(4): 741-752. DOI: 10.1002/stem.1030.

[36] HAO YL, ZHANG X, RAN S, et al. KLF1 promotes cardiomyocyte proliferation and heart regeneration through regulation of Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. Adv Sci, 2025, 12(21): e2413964. DOI: 10.1002/advs.202413964.

[37] ZHANG X, HE LJ, WANG LQ, et al. CLIC5 promotes myoblast differentiation and skeletal muscle regeneration via the BGN-mediated canonical Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. Sci Adv, 2024, 10(41): eadq6795. DOI: 10.1126/sciadv.adq6795.

[38] NEJAK-BOWEN K, MONGA SP. Wnt-β-catenin in hepatobiliary homeostasis, injury, and repair [J]. Hepatology, 2023, 78(6): 1907-1921. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000495.

[39] ALVARADO-ORTIZ E, ORTIZ-SÁNCHEZ E, SARABIA-SÁNCHEZ MA, et al. Mutant p53 gain-of-function stimulates canonical Wnt signaling via PI3K/AKT pathway in colon cancer [J]. J Cell Commun Signal, 2023, 17(4): 1389-1403. DOI: 10.1007/s12079-023-00793-4.

[40] GOLDENRING JR, MILLS JC. Cellular plasticity, reprogramming, and regeneration: metaplasia in the stomach and beyond [J]. Gastroenterology, 2022, 162(2): 415-430. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.036.

[41] PALTZER WG, ABALLO TJ, BAE J, et al. mTORC1 regulates the metabolic switch of postnatal cardiomyocytes during regeneration [J]. J Mol Cell Cardiol, 2024, 187: 15-25. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2023.12.004.

[42] KAN RL, CHEN J, SALLAM T. Crosstalk between epitranscriptomic and epigenetic mechanisms in gene regulation [J]. Trends Genet, 2022, 38(2): 182-193. DOI: 10.1016/j.tig.2021.06.014.

[43] KIM M, DELGADO E, KO S. DNA methylation in cell plasticity and malignant transformation in liver diseases [J]. Pharmacol Ther, 2023, 241: 108334. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108334.

[44] WILKINSON AL, ZORZAN I, RUGG-GUNN PJ. Epigenetic regulation of early human embryo development [J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(12): 1569-1584. DOI: 10.1016/j.stem.2023.09.010.

[45] YUE SSK, TONG Y, SIU HC, et al. Divergent lineage trajectories and genetic landscapes in human gastric intestinal Metaplasia organoids associated with early neoplastic progression [J]. Gut, 2025, 74(4): 522-538. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332594.

[46] LI F, DAI P, SHI H, et al. LKB1 inactivation promotes epigenetic remodeling-induced lineage plasticity and antiandrogen resistance in prostate cancer [J]. Cell Res, 2025, 35(1): 59-71. DOI: 10.1038/s41422-024-01025-z.

[47] ZENG Y, JIN RU. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 566-582. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.12.004.

[48] YANG DJ, ZHANG X, HU ZQ, et al. Organoid-based single cell sequencing revealed the lineage evolution during docetaxel treatment in gastric cancer [J]. Cancer Lett, 2025, 619: 217617. DOI: 10.1016/j.canlet.2025.217617.

[49] FRANÇA GS, BARON M, KING BR, et al. Cellular adaptation to cancer therapy along a resistance continuum [J]. Nature, 2024, 631(8022): 876-883. DOI: 10.1038/s41586-024-07690-9.

[50] MENDELSON A, FRENETTE PS. Hematopoietic stem cell niche maintenance during homeostasis and regeneration [J]. Nat Med, 2014, 20(8): 833-846. DOI: 10.1038/nm.3647.

[51] BANKAITIS ED, HA A, KUO CJ, et al. Reserve stem cells in intestinal homeostasis and injury [J]. Gastroenterology, 2018, 155(5): 1348-1361. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.016.

[52] BURCLAFF J, WILLET SG, SÁENZ JB, et al. Proliferation and differentiation of gastric mucous neck and chief cells during homeostasis and injury-induced metaplasia [J]. Gastroenterology, 2020, 158(3): 598-609.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.037.

[53] JIN RU, MILLS JC. Are gastric and esophageal metaplasia relatives? the case for barrett's stemming from SPEM [J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(8): 2028-2041. DOI: 10.1007/s10620-018-5150-0.

[54] TONG QY, PANG MJ, HU XH, et al. Gastric intestinal Metaplasia: progress and remaining challenges [J]. J Gastroenterol, 2024, 59(4): 285-301. DOI: 10.1007/s00535-023-02073-9.

[55] LEE SH, JANG B, MIN J, et al. Up-regulation of aquaporin 5 defines spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and progression to incomplete intestinal metaplasia [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 13(1): 199-217. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.08.017.

[56] NOTO CN, HOFT SG, BOCKERSTETT KA, et al. IL13 acts directly on gastric epithelial cells to promote Metaplasia development during chronic gastritis [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 13(2): 623-642. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.09.012.

[57] YU JH, ZHENG JB, QI J, et al. Bile acids promote gastric intestinal metaplasia by upregulating CDX2 and MUC2 expression via the FXR/NF-κB signalling pathway [J]. Int J Oncol, 2019, 54(3): 879-892. DOI: 10.3892/ijo.2019.4692.

[58] WANG N, WU S, ZHAO J, et al. Bile acids increase intestinal marker expression via the FXR/SNAI2/miR-1 axis in the stomach [J]. Cell Oncol (Dordr), 2021, 44(5): 1119-1131. DOI: 10.1007/s13402-021-00622-z.

[59] BURCLAFF J, MILLS JC. Plasticity of differentiated cells in wound repair and tumorigenesis, part Ⅰ: stomach and pancreas [J]. Dis Model Mech, 2018, 11(7): dmm033373. DOI: 10.1242/dmm.033373.

[60] NGUYEN T, MILLS JC, CHO CJ. The coordinated management of ribosome and translation during injury and regeneration [J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1186638. DOI: 10.3389/fcell.2023.1186638.

（编辑　武玉欣）