

• 综 述 •

肿瘤相关成纤维细胞促癌作用的研究进展*

杨肖莉¹, 薛桦², 于莹¹综述, 谷川莎^{1△}审校

1. 新乡医学院医学检验学院, 河南新乡 453000; 2. 新乡医学院第三临床学院, 河南新乡 453000

摘 要: 肿瘤的发生、进展、侵袭和转移不仅依赖于癌细胞自身特性, 也深受肿瘤间质反应的影响, 因此受到严格的环境控制, 然而在形成肿瘤微环境的基质细胞中, 肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)是数量最多的, 并且在癌症进展中起着至关重要的作用。CAF_s 能够分泌各种细胞因子和趋化因子等相关物质, 通过细胞间接触发挥生物学功能, 并对细胞外基质进行合成和重构, 促进肿瘤的发生、进展、侵袭和转移。

关键词: 肿瘤微环境; 肿瘤相关成纤维细胞; 细胞外基质重构; 肿瘤代谢; 表型异质性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.18.024 **中图法分类号:**R730.2

文章编号:1673-4130(2022)18-2292-06 **文献标志码:**A

Research progress of cancer-promoting effect of tumor-associated fibroblasts*

YANG Xiaoli¹, XUE Hua², YU Ying¹, GU Chuansha^{1△}

1. Medical Laboratory College, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000, China;

2. Third Clinical Medical College, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000, China

Abstract: The occurrence, progression, invasion and metastasis of tumors are not only dependent on the characteristics of the cancer cells themselves, but also deeply affected by the tumor stromal reaction, therefore, which is strictly controlled by the environment. However, cancer-associated fibroblasts (CAF_s) are the largest number in the stromal cells forming the tumor microenvironment and play a crucial role in cancer progression. CAF_s can secrete various cytokines, chemokines and other related substances, and play the biological functions through intercellular contact, moreover synthesize and remodel the extracellular matrix to promote the occurrence, progression, invasion and metastasis of cancer.

Key words: tumor microenvironment; cancer-associated fibroblasts; extracellular matrix remodeling; tumor metabolism; phenotypic heterogeneity

近几十年来, 癌症的发病率和病死率仍呈逐渐上升的趋势。肿瘤包括间质和实质, 实质是指肿瘤细胞, 间质是肿瘤赖以生存的微环境, 由细胞(成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞)和非细胞成分(蛋白质、蛋白酶、细胞因子等)组成^[1], 其中肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)是肿瘤微环境中重要的组成部分之一。要更好地治疗肿瘤, 不仅要着手于肿瘤细胞, 还要专注于研究与肿瘤微环境相关的复杂机制, 以寻求有效治疗肿瘤的方法。CAF_s 对肿瘤发生、进展、复发及转移都具有重要的促进作用。因此, 充分认识 CAF_s 在促进肿瘤进展中的重要性 and 探讨其分子机制, 对于临床治疗肿瘤以及药物研发至关重要。

1 CAFs 的定义和来源

成纤维细胞最初被定义为结缔组织中合成胶原

的细胞, 它非上皮细胞, 非免疫细胞, 是多种结缔组织的组成部分。正常情况下, 成纤维细胞通常被认为是惰性的, 其代谢和转录活性较弱。研究表明, 成纤维细胞被激活后的能力首先在伤口愈合的环境中被观察到, 而从伤口愈合组织及纤维化组织中分离出来的成纤维细胞比健康器官中的成纤维细胞分泌更多的细胞外基质(ECM)^[2]。成纤维细胞一旦被激活, 其产生细胞因子、趋化因子以及招募免疫细胞和诱导 ECM 重构的能力都大大增强^[3]。CAF_s 是与肿瘤相关的成纤维细胞, 在肿瘤的进展过程中产生, 对肿瘤具有一定的作用。

新的证据表明, CAF_s 是一种复杂的异质性细胞群, 这可能与多种类型来源有关^[4]。已有的研究表明, CAF_s 有 6 种类型来源: (1) 可以来自邻近肿瘤细

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(31900569); 河南省高等学校重点科研项目(20B320017)。
△ 通信作者, E-mail: gchsa@163.com。
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220720.1847.006.html\(2022-07-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220720.1847.006.html(2022-07-21))

胞激活的正常成纤维细胞,例如肝脏星状细胞和胰腺星状细胞被重新激活后,获得肌成纤维细胞样表型,表达 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA),这两种细胞被认为是肝癌和胰腺癌中的 CAFs^[5-6]。(2)骨髓源性纤维细胞的募集,这也可能在肿瘤进展中发挥作用^[7]。(3)间充质干细胞的募集,间充质干细胞能够在乳腺癌、胃癌和胰腺癌等癌症中分化成一定比例的 CAFs,并且这种细胞具有很强的自我更新能力并且表达 CAFs 相关的标志物,如波形蛋白、成纤维细胞活化蛋白等。(4)上皮细胞到间质细胞的转化^[8]。(5)内皮细胞到间质细胞的转化。(6)这一种是不常见的,来自脂肪细胞以及平滑肌细胞的分化、转移^[9]。目前,关于 CAFs 的具体来源机制尚未完全阐明,有待进一步的研究,然而因为其具有不同的来源类型,也造成了 CAFs 具有不同的生物学功能,并对肿瘤具有不同的作用。研究人员证明了成纤维细胞比较稳定,但由于各种不可控因素引起的基因突变,会诱导 CAFs 的产生。

总的来说,需要更深入地研究 CAFs 的来源,并在肿瘤进展中监测 CAFs 的变化,以提高研究者对肿瘤微环境在肿瘤进展中所起作用的全面理解力。

2 CAFs 的生物学功能

目前,关于成纤维细胞的定义还是一个模糊的概念,在伤口愈合、炎症、组织纤维化以及癌症过程中,成纤维细胞都能在一定环境条件下被激活。在癌症发生过程中,活化的成纤维细胞被称为 CAFs^[10]。导致成纤维细胞激活的外源性信号有许多,并且在不同类型肿瘤中有所不同。有研究表明,CAFs 与肿瘤细胞共同进化可获得一种肿瘤前表型,这种表型有利于肿瘤在微环境中繁殖^[25]。

癌症被认为是无法愈合的伤口^[11]。癌细胞在特定的组织中持续出现和积累代表了持续的组织损伤,从而启动了机体对癌细胞的慢性伤口愈合反应,这导致了肿瘤的慢性宿主修复反应,称之为癌症纤维化^[2]。癌症纤维化是可改变的促纤维增生反应。虽然肌成纤维细胞在伤口愈合中的作用已经被深入地研究,但它们在癌症进展和转移中的作用更为复杂,并且正在被越来越多的研究者关注。

间质成纤维细胞活化受免疫细胞和癌细胞释放的多种生长因子的控制,其中转化生长因子- β (TGF- β)、血小板衍生生长因子(PDGF)和成纤维细胞生长因子 2(FGF2)是组织损伤中成纤维细胞激活的关键介质^[12]。许多癌症中被招募、活化的成纤维细胞依赖 TGF- β ,肿瘤微环境中的 TGF- β 可刺激 CAFs 的局部增殖和侵袭。癌细胞和间质细胞(包括成纤维细胞)分泌的 PDGF 可诱导成纤维细胞的增殖,并与癌症的

进展有关^[13]。正常情况下,基质一般处于静止状态,当基质被激活,活化的成纤维细胞数量增加时,表达大量的 α -SMA、成纤维细胞活化蛋白(FAP)等与 CAFs 相关的蛋白^[2]。肿瘤微环境中新生毛细血管以及免疫细胞的聚集都是由许多生长因子介导的,例如 ECM 内的血管内皮生长因子 A(VEGFA)、PDGF、表皮生长因子(EGF)、白细胞介素(IL)-6 和 IL-8 等^[7],癌细胞和 CAFs 均能产生 VEGFA,VEGFA 能够增强血管通透性,反过来促进免疫细胞、成纤维细胞及增生性内皮细胞的积累^[13]。肿瘤间质富含一些胶原蛋白,能够影响肿瘤的生成,并且随着肿瘤的增殖和侵袭性增强,基质的含量也会增加。成纤维细胞的体外研究往往依赖于常用的激活配体,如 TGF- β 、骨形态发生蛋白(BMP)、PDGF、EGF、FGF2。在乳腺癌中,浸润性癌细胞促进 WNT7a(WNT 信号通路中的一种关键蛋白)的招募并激活成纤维细胞以促进肿瘤侵袭性^[14]。在胰腺癌中,维生素 D 受体的激活可能抑制了 CAFs 的促瘤作用^[15]。有数据表明,在早期肿瘤病变中,免疫细胞来源的 IL-1 β 介导核因子(NF)- κ B 信号通路,可增强 CAFs 的促炎和促肿瘤功能,CAFs 通过生长因子和 ECM 重构等促进肿瘤的进展,在构建有利于肿瘤启动、血管生成、肿瘤扩散和转移的微环境中发挥关键作用^[4]。

CAFs 有许多不同的亚群,并且具有表型异质性,进而表现出不同的功能特性。有研究证明,间充质干细胞能够影响肿瘤的发生,WAGHRAY 等^[16]在胰腺癌中鉴定了一种新的间充质干细胞来源的 CAFs,该 CAFs 通过粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子控制肿瘤的生长和进展。此外,在胰腺癌中 P53 突变导致癌细胞释放的外泌体,使 CAFs 表型及 ECM 结构发生变化,导致肿瘤进展和侵袭性增强^[17]。有报道称胰腺癌细胞促进了 CAFs 中 SOCS1(一种已知的 STAT 抑制剂)基因的甲基化,使得 SOCS1 的表达水平降低,这导致了 STAT3 的磷酸化,促进了胰岛素样生长因子 1 分泌和肿瘤进展^[18]。一项研究发现,整合素 β 4 介导癌相关成纤维细胞的代谢重编程,其通过促进线粒体自噬促发 CAFs 的糖酵解,并有助于维持乳腺癌中 CAFs 表型的激活,促进乳腺癌的侵袭和转移^[19]。

3 CAFs 在肿瘤进展中的作用

3.1 CAFs 与肿瘤发生和转移

肿瘤微环境包括细胞成分和非细胞成分,其中非细胞成分又称为 EMC^[1],然而多项研究表明,ECM 的结构影响许多重要的细胞功能,如细胞增殖、细胞分化和肿瘤形成^[20-21]。事实上,ECM 结构影响细胞形态、整合素信号传导和细胞骨架,从而参与调控细胞周期。肿瘤微环境中的 CAFs 在 ECM 重构中起着重要作用,而与

正常组织相比,ECM 会发生变化,有报道称这些变化会影响癌细胞的增殖和迁移^[22]。以上观点可以推测,CAFs 可能通过 ECM 重构来影响肿瘤的发生。研究表明,在乳腺癌小鼠模型中,脂氧合酶抑制剂治疗导致 ECM 交联减少,可防止 ECM 硬度增加和延缓肿瘤进展^[1];在胰腺癌小鼠模型中,肿瘤相关 CAFs 的减少导致化疗效率的提升,从而表明 CAFs 在肿瘤内药物传递中也发挥了关键作用。有研究表明,ECM 重塑增强了肿瘤细胞侵袭性^[23-24]。这些发现证实了 CAFs 可能通过诱导蛋白酶介导的上皮 EMC 重构引导上皮癌细胞的迁移。

CAFs 能够分泌一些可溶性因子,例如:从肺癌中提取的 CAFs 会产生大量的肝细胞生长因子,从而激活邻近癌细胞中的 c-Met 通路,CAFs 分泌的基质金属蛋白酶 13 通过从 ECM 释放血管内皮生长因子促进肿瘤血管生成,从而导致鳞状细胞癌或黑色素瘤的侵袭性增加^[7]。热休克因子是一种在 CAFs 中高度激活的转录因子,它驱动促肿瘤细胞因子和生长因子的转录,促进肿瘤的快速生长^[25]。一项研究表明,CAFs 可以为胰腺癌提供 WNT 生态位,支持 WNT 缺陷的胰腺导管腺癌体内生长^[26]。许多 CAFs 衍生的因子,如成纤维细胞生长因子 1、丝氨酸蛋白酶和基质金属蛋白酶 2,都能以旁分泌的方式促进乳腺癌细胞的深度增殖^[27]。总之,尽管目前尚无直接证据表明 CAFs 在人类癌症中促进肿瘤发生,但上述大量研究表明,CAFs 可能在肿瘤形成中发挥关键作用,这需要进行进一步的研究。

肿瘤中分离出来的成纤维细胞与正常器官分离出来的成纤维细胞相比,具有许多不同的特性。CAFs 有很强的迁移能力,并且 CAFs 能够分泌更多的生长因子和趋化因子。在许多癌细胞和 CAFs 共培养实验中发现,与正常成纤维细胞相比,CAFs 能够增强癌细胞的致瘤性^[28]。最初的研究表明,猿猴病毒 40 转化的前列腺上皮细胞与正常成纤维细胞或 CAFs 混合后,将混合物接种到小鼠体内,CAFs 可导致类似前列腺上皮内瘤变的肿瘤形成^[29]。随后,这样类似的研究也在其他肿瘤中得以证实:前列腺癌基质成纤维细胞大量分泌趋化因子,在肿瘤生长、血管生成和巨噬细胞浸润中发挥作用;与肿瘤发展相关的 CAFs 表现出促炎特征,招募巨噬细胞,促进血管形成,并促进肿瘤生长^[30]。

肿瘤的生长也需要一定的营养物质和生长环境,丰富的血管提供了这些条件,这就需要进一步了解 CAFs 对血管生成的作用。在促血管生成因子中,CAFs 产生丰富的 VEGFA、PDGF、FGF2 等,这些因子促进血管生成,为肿瘤生长提供氧气和营养物质,

CAFs 还通过 ECM 密度和组成的变化来调节肿瘤间质的硬度、弹性和组织流体压力,从而调节血管生成并促进肿瘤生长^[31]。

肿瘤的转移是一个多阶段的过程,当癌细胞突破基底膜后,开始向其他组织侵袭并渗透。研究表明,在小鼠体内,若缺乏成纤维细胞分化的 S100A4,体内肿瘤不转移,这表明 S100A4 阳性基质细胞在癌细胞转移、扩散方面具有决定性作用^[32]。CAFs 也可能影响原发肿瘤的 ECM 硬度,增强癌细胞侵袭性^[31]。乳腺癌中 CAFs 可产生大量的基质细胞衍生因子 1 和胰岛素样生长因子 1,这有助于癌细胞适应骨髓微环境,从而促进骨转移^[33]。此外,在 CAFs 中通过下调 CCL2 的表达显著抑制口腔鳞癌的转移^[34]。在结直肠癌中,PDGF 激活的 CAFs 可以通过一些趋化因子的分泌促进肿瘤细胞的内渗和远处转移^[35]。此外,过表达的生长因子 15 可发挥全身性作用,促进前列腺癌细胞的恶性进展和扩散^[36]。肿瘤来源的外泌体 miR-1247-3p 通过促进 CAFs 的激活加速肝癌的肺转移^[37]。更有趣的是,CAFs 可以产生一种 WNT 拮抗剂,从而促进老年个体黑色素瘤细胞的血管生成和恶性表型的产生^[38]。研究表明,S100A4 表达水平升高使成纤维细胞在促血管生成和抗凋亡微环境中发挥关键作用,通过释放大量促血管生成因子和抗凋亡因子,从而有利于乳腺癌细胞的肺转移^[32]。此外,转移部位的 CAFs 在 TGF- β 刺激下分泌 IL-11 来激活肿瘤细胞中的 GP130-STAT3 信号,有利于肿瘤细胞发生转移,从而促进转移性结直肠癌的器官定植^[39]。

3.2 CAFs 与肿瘤代谢 肿瘤基质代谢是肿瘤进展过程中不可避免的一部分。最近的癌症代谢研究表明,CAFs 的有氧糖酵解(称为反向瓦伯格效应)就是这样一种代谢支持形式,这种效应的增加似乎也与分解代谢活性和自噬有关^[19]。这些代谢适应被认为在肿瘤微环境细胞和癌细胞重新利用营养物质方面起着关键作用。肿瘤为了快速增殖以及克服严酷的环境限制,通过有氧糖酵解为自身提供高能量的代谢物。在 CAFs 中,活性氧(ROS)诱导的线粒体自噬被广泛研究,除了 ROS 外,细胞应激的形式也可以激活有丝分裂。有研究表明,整合素家族(ITG)可以调节代谢信号通路,如 ITGB1 在乳腺癌中可以通过控制 TWIST 诱导糖代谢重编程。CAFs 在不同的肿瘤中通过不同的信号通路参与癌细胞的合成代谢和分解代谢平衡。CAFs 代谢变化的驱动因素可能包括 TGF- β 、PDGF、缺氧、缺氧诱导因子 1 α 和 ROS 介导的对 CAV1 基因的抑制,具体来说,CAV1 基因敲除的成纤维细胞乳酸产量以及脂肪酸、谷氨酰胺水平增加^[19]。虽然启动 CAFs 代谢重编程的具体分子基础

还需要进一步研究,但一旦建立,CAFs 的代谢转移可能部分通过表观遗传重塑^[40]。相反,CAFs 和癌细胞的代谢共生关系可能会根据氧、细胞外代谢物有效性和趋化因子或细胞因子信号而动态变化。上皮性癌变可能指导 CAFs 的代谢重编程及糖酵解,以促进 CAFs 和癌细胞之间的代谢共生^[41],癌细胞对合成代谢的依赖增强可能促进耐药途径的出现^[42]。癌细胞旁分泌信号可能导致 CAFs 的代谢重编程,CAFs 和癌细胞之间的共生创造了一个肿瘤代谢生态系统,这可能成为癌症治疗的潜在靶点。研究表明,乳腺成纤维细胞不表达整合素 $\beta 4$,但通过与三阴性乳腺癌细胞接触,可以表达整合素 $\beta 4$,对乳腺癌的发展和转移起一定的作用^[19]。在前列腺癌中,CAFs 与癌细胞之间的接触增加了它们对 pH 值和缺氧等应激的敏感性,并维持了它们的增殖^[43]。在结直肠癌中,CAFs 与癌细胞接触,通过释放外泌体影响癌细胞的增殖^[44]。这种共生关系是否会进一步促进肿瘤的转移性生长,仍然有待进一步研究。

3.3 CAFs 与耐药 癌症的治疗效果与是否耐药密切相关,而关于 CAFs 与耐药的关系仍待进一步研究。据报道,在非小细胞肺癌中,CAFs 释放的高水平 IL-6 可增强 TGF- β 诱导的上皮-间质转化和顺铂耐药性;而顺铂反过来促进癌细胞产生 TGF- β ,导致 CAFs 激活^[45-46]。在胰腺癌中,CAFs 不仅本身具有耐药性,而且通过在外泌体中传递的 mRNA 及其靶标 miR-146a 耐药^[47]。在前列腺癌中,CAFs 可上调谷胱甘肽水平,抑制 ROS 的产生,以拮抗化疗诱导的前列腺癌细胞死亡^[48]。在乳腺癌中,CAFs 表面的 CD10 和 GPR77 通过分泌 IL-6 和 IL-8 诱导化疗耐药^[10]。

4 靶向 CAFs 治疗癌症

CAFs 在促进癌症中发挥着重要的作用。近年来,随着对 CAFs 的生物学特性逐步了解,人们对其靶向治疗的研究也在增多。靶向 CAFs 治疗癌症可以从分泌的因子以及下游信号通路作为出发点,也可从让 CAFs 自身的活性变为静息状态着手,还可靶向 CAFs 来源的细胞等。研究表明,用中和单抗阻断 CD10 和 GPR77 可减少乳腺癌异种移植模型中的肿瘤发生,并且增强其化疗敏感性^[10]。LOH 等^[49]发现,能够通过靶向 CAFs 衍生的细胞因子和生长因子抑制肿瘤的侵袭和转移。临床前研究中,FAP 特异性 CAR-T 细胞促进了对 FAP 阳性 CAFs 的特异性免疫攻击,同时具有抗肿瘤效果^[50]。已知 IL-6 和 JAK1-STAT3 通路参与 CAFs 激活,通过靶向 JAK1-STAT3 通路从而促进 ECM 重塑^[51]。在宫颈癌小鼠模型中,使用伊马替尼阻断 CAFs 中的 PDGFR 信号通路,显著减少了 FGF2 的产生,从而抑制了肿瘤血

管生成和癌细胞增殖^[52]。血管紧张素抑制剂氯沙坦可以减少乳腺癌和胰腺癌中 CAFs 产生的胶原蛋白和透明质酸,从而影响这些恶性肿瘤的血管灌注和药物传递^[53]。PEGPH20 联合吉西他滨可提高晚期胰腺导管腺癌患者的生存率^[54]。

5 结语和展望

CAFs 是肿瘤微环境中的重要组分,可影响肿瘤的恶性生物学行为,在多种肿瘤的发生、侵袭和转移中发挥关键作用。在肿瘤微环境中,CAFs 通过与其他细胞相互作用,分泌大量细胞因子和趋化因子,促进肿瘤的发生和转移,影响肿瘤代谢以及耐药性。因此,深入了解 CAFs 在肿瘤中的作用及机制,有助于为肿瘤治疗提供新思路。

参考文献

- [1] FOZZATTI L, CHENG S Y. Tumor cells and cancer-associated fibroblasts: a synergistic crosstalk to promote thyroid cancer [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2020, 35 (4): 673-680.
- [2] KALLURI R. The biology and function of fibroblasts in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9): 582-598.
- [3] RAAB S, KLINGENSTEIN M, LIEBAU S, et al. A comparative view on human somatic cell sources for iPSC generation [J]. *Stem Cells Int*, 2014, 2014: 768391.
- [4] OHLUND D, HANDLY-SANTANA A, BIFFI G, et al. Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer [J]. *J Exp Med*, 2017, 214 (3): 579-596.
- [5] KOSTALLARI E, SHAH V H. Pericytes in the liver [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1122: 153-167.
- [6] OMARY M B, LUGEA A, LOWE A W, et al. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 50-59.
- [7] CHEN X, SONG E. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(2): 99-115.
- [8] SHI Y, DU L, LIN L, et al. Tumour-associated mesenchymal stem/stromal cells: emerging therapeutic targets [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(1): 35-52.
- [9] ZEISBERG E M, POTENTA S, XIE L, et al. Discovery of endothelial to mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts [J]. *Cancer Res*, 2007, 67 (21): 10123-10128.
- [10] SU S, CHEN J, YAO H, et al. CD10(+) GPR77(+) cancer-associated fibroblasts promote cancer formation and chemoresistance by sustaining cancer stemness [J]. *Cell*, 2018, 172(4): 841-856.
- [11] OHLUND D, ELYADA E, TUVESON D. Fibroblast heterogeneity in the cancer wound [J]. *J Exp Med*, 2014,

- 211(8):1503-1523.
- [12] WANG W, ZOU W. Amino acids and their transporters in t cell immunity and cancer therapy[J]. *Mol Cell*, 2020, 80(3):384-395.
- [13] CLAEISSON-WELSH L, WELSH M. VEGFA and tumour angiogenesis[J]. *J Intern Med*, 2013, 273(2):114-127.
- [14] AVGUSTINOVA A, IRAVANI M, ROBERTSON D, et al. Tumour cell-derived Wnt7a recruits and activates fibroblasts to promote tumour aggressiveness [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10305.
- [15] SHERMAN M H, YU R T, ENGLE D D, et al. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy[J]. *Cell*, 2014, 159(1):80-93.
- [16] WAGHRAY M, YALAMANCHILI M, DZIUBINSKI M, et al. GM-CSF mediates mesenchymal-epithelial cross-talk in pancreatic cancer[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(8):886-899.
- [17] VENNIN C, MELENEC P, ROUET R, et al. CAF hierarchy driven by pancreatic cancer cell p53-status creates a pro-metastatic and chemoresistant environment via perlecan[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3637.
- [18] BIFFI G, ONI T E, SPIELMAN B, et al. IL1-induced JAK/STAT signaling is antagonized by TGFbeta to shape CAF heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2):282-301.
- [19] SUNG J S, KANG C W, KANG S, et al. ITGB4-mediated metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts [J]. *Oncogene*, 2020, 39(3):664-676.
- [20] CAI X, WANG K C, MENG Z. Mechanoregulation of YAP and TAZ in cellular homeostasis and disease progression[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:673599.
- [21] DOZIER J, ZHENG H, ADUSUMILLI P S. Immunotherapy for malignant pleural mesothelioma: current status and future directions[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2017, 6(3):315-324.
- [22] LECA J, MARTINEZ S, LAC S, et al. Cancer-associated fibroblast-derived annexin A6⁺ extracellular vesicles support pancreatic cancer aggressiveness[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(11):4140-4156.
- [23] HUANG Z, FENG Y. Exosomes derived from hypoxic colorectal cancer cells promote angiogenesis through wnt4-induced beta-catenin signaling in endothelial cells [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(5):651-661.
- [24] ZALCMAN G, MAZIERES J, MARGERY J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *The Lancet*, 2016, 387(10026):1405-1414.
- [25] HUANG M, LI Y, ZHANG H, et al. Breast cancer stromal fibroblasts promote the generation of CD44⁺ CD24⁻ cells through SDF-1/CXCR4 interaction[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29:80.
- [26] SEINO T, KAWASAKI S, SHIMOKAWA M, et al. Human pancreatic tumor organoids reveal loss of stem cell niche factor dependence during disease progression[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(3):454-467.
- [27] COSTA A, KIEFFER Y, SCHOLER-DAHIREL A, et al. Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3):463-479.
- [28] AVAGLIANO A, GRANATO G, RUOCCO M R, et al. Metabolic reprogramming of cancer associated fibroblasts: the slavery of stromal fibroblasts[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:6075403.
- [29] CHEN X, GUAN Z, LU J, et al. Synergistic antitumor effects of cMet inhibitor in combination with anti-VEGF in colorectal cancer patient-derived xenograft models[J]. *J Cancer*, 2018, 9(7):1207-1217.
- [30] LIM S Y, YUZHALLIN A E, GORDON-WEEKS A N, et al. Tumor-infiltrating monocytes/macrophages promote tumor invasion and migration by upregulating S100A8 and S100A9 expression in cancer cells [J]. *Oncogene*, 2016, 35(44):5735-5745.
- [31] NAJAFI M, FARHOOD B, MORTEZAEE K. Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3):2782-2790.
- [32] LIU Y, GENG Y H, YANG H, et al. Extracellular ATP drives breast cancer cell migration and metastasis via S100A4 production by cancer cells and fibroblasts [J]. *Cancer Lett*, 2018, 430:1-10.
- [33] LI M, LI M, YIN T, et al. Targeting of cancer-associated fibroblasts enhances the efficacy of cancer chemotherapy by regulating the tumor microenvironment[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3):2476-2484.
- [34] LING Z, YANG X, CHEN X, et al. CCL2 promotes cell migration by inducing epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2019, 48(6):477-482.
- [35] YU Y, BLOKHUIS B R, GARSSSEN J, et al. A transcriptional insight into the impact of colon cancer cells on mast cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7):1689.
- [36] SCHOFFSKI P, CRESTA S, MAYER I A, et al. A phase Ib study of pictilisib (GDC-0941) in combination with paclitaxel, with and without bevacizumab or trastuzumab, and with letrozole in advanced breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1):109.
- [37] FANG T, LV H, LV G, et al. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):191.
- [38] WARRIER S, MARIMUTHU R, SEKHAR S, et al. sFRP-mediated Wnt sequestration as a potential thera-

- peutic target for Alzheimer's disease[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 75: 104-111.
- [39] CALON A, ESPINET E, PALOMO-PONCE S, et al. Dependency of colorectal cancer on a TGF-beta-driven program in stromal cells for metastasis initiation[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(5): 571-584.
- [40] LIU T, ZHOU L, LI D, et al. Cancer-associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 60.
- [41] RUHLAND M K, LOZA A J, CAPIETTO A H, et al. Stromal senescence establishes an immunosuppressive microenvironment that drives tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11762.
- [42] WINKLER J, ABISOYE-OGUNNIYAN A, METCALF K J, et al. Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5120.
- [43] JANSSENS R, STRUYF S, PROOST P. The unique structural and functional features of CXCL12 [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(4): 299-311.
- [44] GU C, WANG X, LONG T, et al. FSTL1 interacts with VIM and promotes colorectal cancer metastasis via activating the focal adhesion signalling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 654.
- [45] SEOANE J, GOMIS R R. TGF-beta family signaling in tumor suppression and cancer progression [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(12): a022277.
- [46] WANG W, ZHAO M, CUI L, et al. Characterization of a novel HDAC/RXR/HtrA1 signaling axis as a novel target to overcome cisplatin resistance in human non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 134.
- [47] RICHARDS K E, ZELENIAK A E, FISHEL M L, et al. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells [J]. *Oncogene*, 2017, 36(13): 1770-1778.
- [48] SAJJABOONTAWEE N, SUPASITTHUMRONG T, TUN-VIRACHAISAKUL C, et al. Lower thiol, glutathione, and glutathione peroxidase levels in prostate cancer: a meta-analysis study [J]. *Aging Male*, 2020, 23(5): 1533-1544.
- [49] LOH J J, LI T W, ZHOU L, et al. FSTL1 secreted by activated fibroblasts promotes hepatocellular carcinoma metastasis and stemness [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(22): 5692-5705.
- [50] BUGHDA R, DIMOU P, D'SOUZA R R, et al. Fibroblast activation protein (FAP)-targeted car-T cells: launching an attack on tumor stroma [J]. *Immunotargets Ther*, 2021, 10: 313-323.
- [51] SIERSBAEK R, SCABIA V, NAGARAJAN S, et al. IL6/STAT3 signaling hijacks estrogen receptor alpha enhancers to drive breast cancer metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3): 412-423.
- [52] LIU Z, CHEN H, LV F, et al. Sequential release of paclitaxel and imatinib from core-shell microparticles prepared by coaxial electrospray for vaginal therapy of cervical cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8760.
- [53] YAO H, XU K, ZHOU J, et al. A tumor microenvironment destroyer for efficient cancer suppression [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(1): 450-462.
- [54] RUSSELL J, GRKOVSKI M, O'DONOGHUE I J, et al. Predicting gemcitabine delivery by (18)F-fac pet in murine models of pancreatic cancer [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 195-200.

(收稿日期: 2021-12-28 修回日期: 2022-05-12)

(上接第 2291 页)

- [12] 卢小娟, 罗秋平, 汪红艳, 等. HBsAg 阳性产妇乙型肝炎感染状况及新生儿血清中 HBsAg 和 HBsAb 水平分析 [J]. *海南医学*, 2020, 31(7): 879-881.
- [13] YIP T, WONG G. Current knowledge of occult hepatitis B infection and clinical implications [J]. *Seminars Liver Dis*, 2019, 5(7): 247-252.
- [14] 辛梦, 冯东峰, 殷蓓蓓, 等. 乙型肝炎病毒相关性肝癌 TA-CE 术后干扰素治疗临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(9): 50-56.
- [15] 张杰. 干扰素联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎疗效分析 [J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(18): 2172-2174.
- [16] KAPATAIS A, LABROPOULOS P, OURANOU E, et al. Loss of HbsAg is enough to discontinue long-term therapy with Nucleos(T)ide analogues in HbeAg negative CHB patients in real clinical practice [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(1): S513-S514.
- [17] 张小梅, 雷青松, 秦波, 等. 泛素特异性蛋白酶 18 抑制 IFN α 抗 HBV 活性但并不抑制 IFN- λ 抗 HBV 的活性 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(9): 954-961.
- [18] 陈胜, 林昌锋, 陈积武. 肝苏片联合聚乙二醇化干扰素 α -2a 治疗慢性乙型病毒性肝炎的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(8): 214-218.
- [19] LIU K, XIE M, LU X, et al. Mutations within the major hydrophilic region (MHR) of hepatitis B virus from individuals with simultaneous HBsAg and anti-HBs in Guangzhou, Southern China [J]. *J Med Virol*, 2018, 7(12): 224-230.
- [20] 张晓飏, 宋锐锋, 李芙蓉. 外周血单个核细胞干扰素刺激基因表达水平与慢性乙型肝炎 HBV 复制的关系 [J]. *肝脏*, 2019, 24(8): 214-219.

(收稿日期: 2021-12-12 修回日期: 2022-04-28)