

癌症相关成纤维细胞在恶性肿瘤中的研究进展



杜予馨¹, 乌日罕², 刘彩霞²

1. 内蒙古医科大学第一临床医学院 (呼和浩特 010059)
2. 内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科 (呼和浩特 010050)

【摘要】 癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 是肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中的关键组成成分, 对肿瘤的发展具有重要作用。研究表明, CAFs 通过分泌细胞因子、趋化因子、生长因子和细胞外基质蛋白影响肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移以及调节肿瘤细胞对化疗药物的耐药性, 并通过与肿瘤相关免疫细胞的相互作用, 增强肿瘤的免疫逃逸能力。本文阐述 CAFs 的生物标志物和亚型如何通过影响肿瘤细胞的免疫逃逸和 TME 来促进恶性肿瘤的发展, 探讨 CAFs 在恶性肿瘤中的作用机制和潜在治疗策略。

【关键词】 癌症相关成纤维细胞; 肿瘤微环境; 上皮-间质转化; 免疫逃逸; 靶向治疗

【中图分类号】 R 73 **【文献标识码】** A

Research progress on cancer-associated fibroblasts in malignant tumors

DU Yuxin¹, WU Rihan², LIU Caixia²

1. First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China
 2. Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China
- Corresponding author: LIU Caixia, Email: lcxzhg1974@163.com

【Abstract】 Cancer-associated fibroblasts (CAFs) are key components of the tumor microenvironment (TME) and play an essential role in the development of tumors. It is suggested that CAFs influence tumor cell proliferation, invasion and migration as well as regulate tumor cell resistance to chemotherapeutic agents through the secretion of cytokines, chemokines, growth factors and extracellular matrix proteins. And they also enhance the immune escape ability of tumors by interacting with tumor-associated immune cells. This article comprehensively expounds how the biomarkers and subtypes of CAFs can promote the development of malignant tumors by affecting the immune escape of tumor cells and TME, and discusses the mechanism and potential treatment strategies of CAFs in malignant tumors.

【Keywords】 Cancer-associated fibroblasts; Tumor microenvironment; Epithelial-mesenchymal transition; Immune escape; Targeted therapy

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202410036

基金项目: 内蒙古医科大学重点学科临床医学-肿瘤多学科综合体系建设项目 (DC2300000607); 内蒙古自治区“草原英才”工程创新创业团队项目; 内蒙古自治区高校科研一般项目 (NJZY23154); 内蒙古医科大学附属医院青年骨干项目 (2022NYFYFG010)
通信作者: 刘彩霞, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: lcxzhg1974@163.com

恶性肿瘤的进展与肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）中多种类型细胞的相互作用紧密相关。癌症相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts, CAFs）作为 TME 中最丰富的间质细胞之一，在肿瘤的增殖、侵袭、转移及化疗耐药性等多方面发挥关键作用。CAFs 分泌多种生长因子、细胞因子和细胞外基质（extracellular matrix, ECM）成分，从而调节肿瘤细胞的行为，并通过改变 TME 的免疫反应与基质结构，促进肿瘤的恶性进展，CAFs 在肿瘤中的异质性和可塑性使其成为癌症治疗中潜在的重要靶点^[1]。近年来，研究揭示了 CAFs 在不同肿瘤类型中的亚型特征和功能，但它们的具体起源、分化机制以及各类肿瘤中的多重作用机制仍有待深入探讨^[2]。随着对 CAFs 的深入研究，靶向 CAFs 的治疗策略已经逐渐成为癌症治疗的新方向，特别是在临床转化方面。本文通过回顾 CAFs 在恶性肿瘤中的研究进展，探讨其来源、生物标志物及功能，并展望针对 CAFs 的靶向治疗策略，旨在为肿瘤治疗提供新的思路 and 可能的临床应用方向。

1 CAFs概述

1.1 CAFs的来源和转化

CAFs 来源广泛（如图 1），包括正常成纤维细胞、上皮细胞以及骨髓间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）等细胞类型，且

增殖速度明显快于正常成纤维细胞^[3]。不同来源的 CAFs 在肿瘤中的作用和功能存在一定的差异，正常成纤维细胞转化为 CAFs 后，主要通过分泌胶原蛋白和基质金属蛋白酶等物质参与 ECM 的重塑，从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[1]。而来源于上皮细胞的 CAFs 则表现出较强的迁移性和侵袭性，参加肿瘤的浸润和转移过程^[4]。此外，MSC 通过在 TME 中转化为 CAFs，能够增强肿瘤的免疫逃逸能力和耐药性^[5]，不同来源的 CAFs 不仅与其转化过程中受的信号调控密切相关，还受到肿瘤类型、TME 及免疫状态等因素的影响。

CAFs 与肿瘤细胞之间涉及众多信号通路，包括转化生长因子 β （transforming growth factor- β , TGF- β ）、磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphoinositide 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, AKT）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）、SMAD、Wnt、Janus 激酶/信号转导及转录激活蛋白（Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT）、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）、Hippo 信号通路和核因子 κ B（nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B）等。研究表明，大多数激活态的 CAFs 源自组织内的原始成纤维细胞，在肿瘤发展阶段，肿瘤细胞通过释放 TGF- β 激活其受体的 SMAD 信

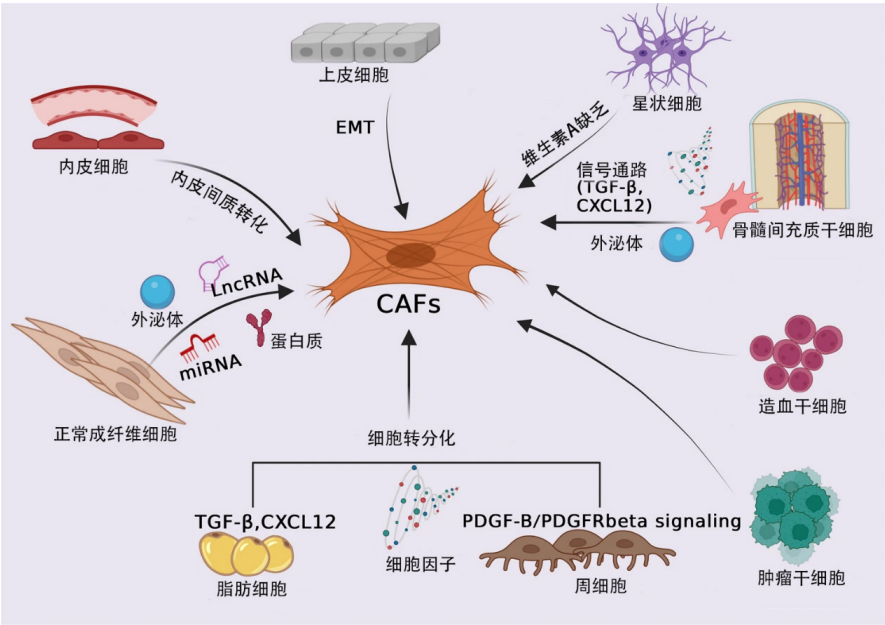


图1 CAFs来源的异质性
Figure 1. Heterogeneity of the source of CAFs

注：图片为Photoshop绘制。
yxxz.whuznhmedj.com

号通路,当 TGF- β 与其受体结合时,受体激酶会对 SMAD2 和 SMAD3 进行磷酸化处理,并将磷酸化的 SMADs 与 SMAD4 结合为 SMAD 复合物,SMAD 复合物将作为转录因子,调控平滑肌肌动蛋白 α (smooth muscle actin α , α -SMA)、成纤维连接蛋白和各种胶原蛋白的基因表达,促进原始成纤维细胞激活转化为 CAFs^[2]。在胃癌模型的小鼠中,约 20% 的 CAFs 是由骨髓衍生的 MSC 转化而来^[6]。而经历内皮-间充质转化的内皮细胞和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的上皮细胞也能够转化成具有 CAFs 特性的杂合细胞群^[7]。在肝癌的进展和转移中,正常基质细胞通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)等炎症信号通路转化为 CAFs,并表现出 CAFs 的异质性^[8]。CAFs 来源多样,其异质性源于内皮细胞、上皮细胞、平滑肌细胞和脂肪细胞等多种细胞类型的转化^[9]。

1.2 CAFs 的生物标志物和亚型特异性

CAFs 作为 TME 中肿瘤基质的关键成分,表现出高度特异性^[10],是多种肿瘤细胞表型演化的关键因素^[11]。CAFs 的典型生物标志物有表面蛋白、分泌蛋白和遗传标记。表面蛋白包括 α -SMA、波形蛋白、肌节间蛋白、成纤维细胞特异性蛋白-1 和成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)等;分泌蛋白包括 CXC 基序趋化因子配体 11(CXC motif chemokine ligand 11, CXCL11)、TGF- β 、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等;遗传标记的确定可以通过基因表达谱和表观遗传标记等方法进行分析。对于 CAFs 的生物学鉴定方法有免疫组化染色、流式细胞术和转录组分析^[10]。近年来,随着对 CAFs 的研究深入,发现了一些新的生物标志物。Tenascin-C 是一种 ECM 蛋白,能够识别多种肿瘤中特定的 CAF 亚型(antigen presenting CAF, apCAF),尤其在胰腺癌和乳腺癌中,其高表达与肿瘤的侵袭性和转移能力密切相关^[12]。研究表明,PDGFR- β 是结直肠癌和胃癌中 CAFs 的一个新标志物,PDGFR- β 的高表达与 CAFs 的

活化及肿瘤免疫逃逸密切相关,为靶向治疗提供了新的思路^[13]。CD90 在肺癌和肝癌中的 apCAF 中表现出较高的表达,且与肿瘤的耐药性和转移性密切相关。此外,CD248 在乳腺癌、前列腺癌和卵巢癌中的 CAFs 具有较高特异性,且与肿瘤的免疫逃逸和药物耐受性相关,是研究免疫逃逸机制的重要标志物^[14]。

不同 apCAF 由不同的特定分子标记,在胰腺癌中发现两种互斥的亚型:肌成纤维细胞(myofibroblast, myCAF)和炎性肌成纤维细胞,这两种亚型的表型特征源于其在 TME 中独特的空间位置和生态位置^[9]。此外,使用单细胞分析发现具有免疫调节功能的抗原呈递 apCAF,其特征性表达 MHC II 分子^[3]。在前列腺癌中,使用单细胞 RNA 测序和多色免疫荧光染色方法,成功识别出 α SMA+CAV1+CAFs-C0 和 FN1+FAP+CAFs-C1 两种具有不同分子标志和生物功能的主要 apCAF,其中 CAF-C1 与免疫检查点抑制剂治疗抗性相关^[15]。在肺癌中,通过单细胞分析定义出三种不同的肺癌成纤维细胞亚型^[16]。在胰腺癌中,CAFs 表现出持续激活的 α -SMA 表达和收缩型 myCAF 的表型,这与成纤维细胞在伤口愈合过程中的短暂可逆表型类似^[17]。而在胃癌中,发现肿瘤细胞与 CAFs 的直接物理接触是促进 CAFs 转化的关键机制^[18]。肿瘤细胞通过分泌 TGF- β 、EGFR、PDGF、FGF、IL-6 和 IL-1 β 激活关键调节通路,触发 CAFs 向特定亚型的转变^[2]。

2 CAFs 在恶性肿瘤中的作用

2.1 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移

CAFs 在促进肿瘤增殖、血管生成、肿瘤侵袭和转移中起着关键作用,能够通过分泌胶原蛋白和基质金属蛋白酶等分子重塑 ECM,并释放血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)促进血管网络的建立,为肿瘤提供营养^[19]。CAFs 产生的基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)与其趋化因子受体 CXCR4 结合后,可通过增加血管生成促进肿瘤增殖^[20]。在肝癌中,CAFs 分泌肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF),激活 β -连环蛋白(β -catenin),诱导肿瘤细胞的克隆形成能力,促进肿瘤细胞增殖,还通过分泌 CXCL11 增强肝癌的侵袭和迁移能力^[21]。在非小细胞肺癌

中, CAFs 通过 miR-101-3p 介导的 VEGFA 分泌和 AKT/eNOS 途径促进肿瘤细胞的迁移和侵袭^[22]。在乳腺癌中, TGF- β 自分泌信号通路的建立促进了 CAFs 的形成, 研究发现, S100A4 阳性 CAFs 的高表达与肿瘤的临床分期和淋巴结转移显著相关, 另外, Podoplanin 阳性 CAFs 的比例升高也与乳腺癌较差的预后密切相关, 因此, S100A4 阳性和 Podoplanin 阳性 CAFs 的比例与临床结果密切相关, 可能作为评估肿瘤侵袭性和患者预后的潜在指标^[23]。胰腺癌中, α SMA+myCAF 通过增强免疫抑制微环境, 促进肿瘤的侵袭与转移^[17], 而清除 CAFs 及其纤维化过程可以进一步强化免疫抑制, 从而促进肿瘤的进展^[16]。CAFs 作为 TME 中高度异质性的细胞, 其异质性和可塑性使得 CAFs 可以通过肿瘤细胞的“教育”, 在基质成纤维细胞群体中产生动态变化, 通过重塑 ECM、分泌促进血管生成的因子、激活肿瘤增殖和侵袭信号通路以及 TME 中的其他成分相互作用, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移。

2.2 增强肿瘤细胞的免疫逃逸能力

CAFs 在肿瘤免疫逃逸中高度参与, 通过分泌 IL-6 和 VEGF 调节髓系和淋巴系细胞影响免疫逃逸^[24]。IL-6 是一种促炎细胞因子, 已被证明在肿瘤免疫逃逸中具有关键作用。CAFs 分泌的 IL-6 可以直接作用于多种免疫细胞, 尤其是髓系来源的免疫抑制性细胞和调节性 T 细胞。IL-6 通过其受体 IL-6R 与 JAK/STAT3 信号通路结合, 促进骨髓来源的抑制性细胞增殖和活化, 进而抑制 T 细胞的抗肿瘤免疫反应。IL-6 还通过诱导 Treg 细胞的增殖和分化, 增强 Treg 细胞的免疫抑制功能, 抑制效应性 T 细胞的活性, 从而促进肿瘤的免疫逃逸^[25]。而 VEGF 是 TME 中另一个重要的免疫调节因子, 主要通过促进血管生成成为肿瘤提供氧气和营养, VEGF 通过与其受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合, 激活 PI3K/Akt、MAPK/ERK 等多条信号通路, 影响免疫细胞的功能^[26]。

肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 通常呈现出 M1 型 (促炎型) 和 M2 型 (抗炎型) 两种极化状态。CAFs 在 TME 中与 TAMs 互动促进肿瘤的发展和免疫逃逸。CAFs 产生的单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 招募巨噬细胞至 TME, 并通过分泌 TGF- β 、IL-6 促使 TAMs

向 M2 型极化, 而 M2 型 TAMs 产生 IL-10 和 TGF- β 可以增强肿瘤细胞的免疫逃逸能力^[24]。CAFs 通过促进 T 细胞排斥和耗竭, 募集髓源性抑制细胞并诱导巨噬细胞和中性粒细胞向促肿瘤表型转变, 也会强化肿瘤免疫逃逸的能力^[27]。此外, CAFs 分泌的 EGFR 和 FGF 直接促进肿瘤细胞增殖和存活, 同时可能通过改变药物代谢或影响药物传递路径, 导致肿瘤细胞对化疗和放疗的抵抗^[19]。在非小细胞肺癌中, CAFs 通过分泌 TGF- β 促进 Treg 细胞的招募和分化, 影响 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的免疫功能^[28]。胰腺癌中, CAFs 分泌 TGF- β 激活胰腺星状细胞, 激活的星状细胞表现出与 CAFs 相关的特征, 通过自分泌回路维持其活性, 促进胰腺癌的免疫逃逸^[3]。在肝癌模型中, 肝星状细胞在 TGF- β 和 PDGF 的影响下转变为表达 α -SMA 的活化 CAFs, 影响肿瘤免疫逃逸。乳腺癌中, 骨髓的间质干细胞在 TGF- β 1 的作用下转化为 CAFs, 通过 TGF- β 1 介导的信号通路也会促进肿瘤的免疫逃逸^[29]。因此, CAFs 通过与 TAMs 的互动、影响 T 细胞功能、招募髓源性抑制细胞以及直接促进肿瘤细胞增殖和存活, 以及通过分泌免疫调节因子 IL-6、VEGF、TGF- β 等, 促进肿瘤细胞的增殖和存活, 调控免疫细胞的行为, 加剧肿瘤的免疫逃逸能力。

2.3 调节肿瘤微环境

CAFs 在 TME 中至关重要, 参与 ECM 的重塑、调节代谢过程、促进血管生成, 并通过分泌生长因子、细胞因子和趋化因子与肿瘤细胞及入侵的免疫细胞进行交流, 影响肿瘤的生物行为和治疗响应^[30]。在乳腺癌中, PDGFR- α 阳性和 PDGFR- α 阴性的 apCAF 分别来源于骨髓 MSC 和常驻成纤维细胞, 具有免疫调节功能并参与 ECM 的重塑^[31], 表现出 CAFs 的极强可塑性。CAFs 的异质性受到所处的组织环境和肿瘤细胞衍生因子的影响^[32], 作为 TME 内显著的间质细胞群体, CAFs 通过释放可溶性生物分子和细胞外囊泡, 促进肿瘤细胞与周围细胞间的互动, 影响肿瘤的增殖、侵袭和迁移^[33]。CAFs 通过 TGF- β 和 IL-10 抑制 T 细胞和自然杀伤细胞的活性, 并分泌 CXCL11、MCP-1 吸引 T 细胞和巨噬细胞浸润至肿瘤部位, 改变 TME 中免疫细胞的组成, 影响肿瘤细胞的免疫应答^[34]。CAFs 还通过分泌 VEGF、FGF、PDGF 促进新血管的形成, 为肿瘤

提供所需的营养和氧气,支持其增殖和迁移^[35]。此外,在低氧条件下,CAFs通过ECM蛋白的翻译后修饰、ECM交联、增加ECM刚性、胶原合成和降解以及改变ECM-细胞相互作用,促进肿瘤的代谢重编程和进展^[36]。CAFs还通过特定的标记和遗传改变表征,这些表征与肿瘤进展和肿瘤抑制功能相关,表现出CAFs的生物异质性^[37]。CAFs展现出高度的可塑性和异质性,这些特性受到其所处组织环境和肿瘤衍生因子的调控,不仅通过各种机制调控TME,还通过支持肿瘤细胞的营养和氧气需求来促进肿瘤的增殖和侵袭。深入理解CAFs的多功能性和调控机制对于开发针对TME的治疗策略具有重要意义。

CAFs在TME中的作用随肿瘤发展阶段而动态变化,在肿瘤的早期阶段,CAFs主要通过PDGF、TGF- β 、FGF等分泌生长因子和ECM成分,支持肿瘤细胞的增殖和存活^[7]。此时,CAFs主要以促肿瘤细胞增殖和促进血管生成为主,帮助肿瘤细胞在初期微环境中建立生长基础。随着肿瘤的进展,CAFs不仅继续支持肿瘤细胞的增殖和血管生成,还通过分泌IL-6、TGF- β 、VEGF调节免疫细胞的功能,促进肿瘤免疫逃逸^[17]。在此阶段,CAFs的免疫抑制作用增强,它们通过促进Treg细胞的招募、抑制效应性T细胞的活性以及促进髓源性抑制细胞的积累,帮助肿瘤细胞逃避宿主免疫监视。此外,CAFs在此阶段也通过促进TME的酸化和低氧条件,进一步推动肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[38]。在肿瘤转移阶段,CAFs通过改变TME的基质结构、分泌SDF-1 α 以及增强血管生成,帮助肿瘤细胞突破局部组织屏障,迁移到其他器官^[14]。在肿瘤复发阶段,复发性肿瘤中的CAFs通常表现出较高的可塑性和可变性,能够适应不同的TME,特别是在放疗和化疗后的肿瘤复发中,CAFs通过分泌TGF- β 、IL-1 β 等,帮助肿瘤细胞在恶劣的环境下生存和再生长^[17]。

2.4 促进上皮-间质转化

EMT是肿瘤细胞从上皮细胞型态转变为具有更高迁移性和侵袭性的间质细胞的过程。CAFs通过分泌TGF- β 促进EMT进程,TGF- β 与其受体结合时激活SMAD信号传导通路,导致SMAD蛋白磷酸化,并与SMAD4形成SMAD复合体,并将SMAD复合体迁移到细胞核内,对特定转录因子Snail、Slug、Twist和Zeb的表达进行调

控,这些因子下调上皮细胞的标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)导致细胞间黏附减弱,随后表达N-钙黏蛋白(N-cadherin)、Vimentin和纤连蛋白等间质标志物,促使肿瘤细胞穿越基底膜和EMT,加速肿瘤的侵袭和迁移^[21]。CAFs衍生的外泌体能够转移生物信息,发挥生物学和治疗效应^[39]。在胃癌中,CAFs衍生的外泌体通过激活SMAD和Wnt信号通路影响肿瘤细胞行为^[40]。CAFs衍生的外泌体在口腔鳞状细胞癌的进展中具有显著作用^[41]。在卵巢癌中,CAFs通过外泌体中的CXCR4过表达miR-98-5p增加铂类化疗药物的抗性,阻断Wnt/ β -Catenin途径可以减弱这种效应^[42]。此外,CAFs还通过分泌外泌体转移生物信息,CAFs衍生的外泌体携带LINC00355,通过miR-34b-5p/CRKL轴促进结直肠癌中的EMT和化疗抗性,并且这些外泌体中还包含LINC01410,并被转移到食管鳞状细胞癌细胞中,通过海绵吸附miR-122-5p和增加TE-1和Eca-109细胞中的丙酮酸激酶M2型水平,促进肿瘤细胞的迁移和EMT^[43]。而CAFs表达的Musashi-2s蛋白则通过分泌IL-6,诱导非小细胞肺癌和膀胱癌细胞的EMT^[44-45]。CAFs分泌TGF- β 等生长因子促进EMT,增强了肿瘤的侵袭性和迁移能力。此外,CAFs产生的外泌体也通过多种机制调控肿瘤细胞的行为,包括影响信号通路、提高化疗抗性及促进EMT过程。这些机制涉及的广泛生物分子网络及其在不同类型癌症中的特异性作用,说明CAFs的复杂性和在肿瘤治疗中潜在的靶点价值。此外,靶向FAP可通过影响CAFs的外泌体,抑制内皮细胞的EMT,进而影响肿瘤血管生成,已有一些针对CAFs的靶向治疗策略进入了临床试验阶段,如抗FAP抗体177Lu-FAP-2286 RLT在晚期肺癌患者中具有良好的安全性和显著的疗效,疾病控制率为80.0%^[46]。

3 CAFs作为治疗靶点的研究

3.1 CAFs的治疗靶点前景

CAFs的异质性显著,来源包括成纤维细胞、MSC和内皮细胞等^[47]。研究显示,CAFs通过肿瘤细胞的生存和侵袭能力,对肿瘤的转移过程和治疗反应进行调控,可以将CAFs分泌的因子作为潜在的治疗靶点及癌症诊断和预后的辅助工

具^[48]。TGF- β 信号通路是 CAFs 激活和肿瘤互作的关键，目前研究 TGF- β 受体抑制剂及中和抗体以阻断此路径^[49]。识别表达不同生物标志物的 CAF 亚群及了解其独特作用，可以为更有针对性和有效的治疗提供理论依据^[10]。在三阴性乳腺癌的研究中，研究人员使用单细胞和三阴性乳腺癌相关信息来识别不同的 CAF 亚群，以理解 CAFs 对肿瘤发生和进展的影响^[50]。针对 CAFs 释放的 CXCL11 和 HGF 等因子的中和抗体，以及靶向 FAP 和 α -SMA 的治疗策略正在探索中^[51]。此外，利用 PD-1/PD-L1 抑制剂增强免疫对抗肿瘤也是研究焦点^[52]。尽管 CAFs 因其促癌作用而被认为是潜在的治疗靶点，但针对 CAFs 的临床试验存在失败的情况，甚至在某些情况下加速肿瘤进展并导致生存率下降^[20]。可能是因为 CAFs 在不同肿瘤类型和不同肿瘤阶段中展现出显著的异质性，这使得靶向治疗难以精准定位到特定的 apCAF。如在乳腺癌中，TSPAN8⁺ myCAF 通过分泌 IL-6 和 IL-8，增强周围癌细胞的干性，导致化疗耐药性^[53]。因此对于 CAFs 治疗策略应根据患者的具体情况进行调整，实时监测治疗效果，及时调整方案。最新研究进展提出了多种针对 TME 的潜在靶向策略，包括针对 EMT 的共同靶点、序列化靶点干扰，以及基于信号交流的导向策略^[2]。因此，CAFs 在肿瘤中的大量存在通常与预后不良相关，未来需要更精细的策略来进行靶向^[52]。

在 CAFs 治疗策略中，TGF- β 抑制剂通过靶向 TGF- β 受体或其下游信号分子来减少 CAFs 的功能，从而提高治疗效果。研究表明，Nab-paclitaxel 与抗 PD-L1/TGF- β R2 融合蛋白 SHR-1701 联合使用，可以调节 CAFs 功能，在胰腺癌中展现出改善疗效的潜力^[54]。Galunisertib 作为一种新型 TGF- β 受体 I 抑制剂，通过阻断 TGF- β 信号通路，抑制肿瘤的生长、侵袭和转移。在针对骨髓增生异常综合征、原发性肝癌和胶质细胞瘤等疾病的临床研究中，Galunisertib 显示出显著的疗效和安全性^[55]。此外，Hedgehog 通路抑制剂如 GDC-0449 通过抑制 Hedgehog 信号通路，减少 CAFs 在 TME 中的作用，进而抑制肿瘤生长。在一项针对转移性胰腺导管腺癌的研究中，GDC-0449 与吉西他滨联合使用，联合治疗组的客观缓解率为 21.7%，显著高于吉西他滨单

独使用组的 9%。联合治疗还显著改善 TME 中的 CAFs 数量及血管生成，展示了潜在的协同抗肿瘤效果^[56]。此外，GDC-0449 在基底细胞癌和髓母细胞瘤中的 ORR 为 58%，表明其能够有效抑制肿瘤生长并显著提高患者生存期^[57]。

3.2 CAFs在核医学成像的应用

在核医学成像领域，针对 CAFs 的研究已取得重要进展。CAFs 是 TME 的关键组成部分，在上皮性癌，如胰腺癌、结肠癌和乳腺癌中占据显著比例^[58]。这些细胞表面的 FAP 在成年正常组织中的表达几乎为零，但在肿瘤患者体内的高表达与较差的预后密切相关^[59]。FAP 的特性使其成为核医学成像和内照射治疗的理想靶标。通过开发针对 FAP 的特异性抑制剂，研究者已在动物模型和癌症患者中实现对肿瘤的特异性摄取、快速内化和成功成像。使用放射性标记的 FAP 抑制剂进行的正电子发射断层成像（positron emission tomography, PET），已被证明是一种有效的实体瘤成像方法^[60]。目前，标记 ^{68}Ga 的 FAP 抑制剂（ ^{68}Ga -FAPI）的 PET 成像在胰腺癌诊断中展现出优异的肿瘤检测能力， ^{68}Ga -FAPI PET 成像具有高灵敏度和阳性预测值，但也存在高成本和对不同肿瘤类型敏感性及特异性的差异性^[61]。通过 PET 成像检测 CAFs，为肿瘤的诊断和治疗提供了新的可能性^[62]。

4 结语

对恶性肿瘤中 CAFs 的作用及其潜在治疗应用的研究已经取得显著进展。CAFs 的起源、生物标志物、与肿瘤细胞间的复杂互动，以及在肿瘤发展中的作用，都是当前研究的重点。CAFs 通过分泌多种细胞因子、趋化因子和 ECM 蛋白，促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和耐药性。此外，CAFs 与 TME 中的 TAMs 和免疫细胞进行广泛交流，促进肿瘤的发展和免疫逃逸。深入理解 CAFs 与 TME 中其他细胞的交互作用，可以为肿瘤治疗提供新的靶向策略。然而，CAFs 的高度异质性和可塑性为制定治疗策略带来了困难。未来的研究需进一步探究 CAFs 的分子机制及其在不同肿瘤类型中的作用，为肿瘤的治疗提供新方向。

伦理声明：不适用

作者贡献：撰写文章：杜予馨；修改文章：杜予馨、乌日罕、刘彩霞；审阅文章：刘彩霞、乌日罕

数据获取：不适用

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- 1 Buckley CD. Fibroblast cells reveal their ancestry[J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 511–512. DOI: [10.1038/d41586-021-01204-7](https://doi.org/10.1038/d41586-021-01204-7).
- 2 Wu F, Yang J, Liu J, et al. Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 218. DOI: [10.1038/s41392-021-00641-0](https://doi.org/10.1038/s41392-021-00641-0).
- 3 Yang D, Liu J, Qian H, et al. Cancer-associated fibroblasts: from basic science to anticancer therapy[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(7): 1322–1332. DOI: [10.1038/s12276-023-01013-0](https://doi.org/10.1038/s12276-023-01013-0).
- 4 Ping Q, Yan R, Cheng X, et al. Cancer-associated fibroblasts: overview, progress, challenges, and directions[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(9): 984–999. DOI: [10.1038/s41417-021-00318-4](https://doi.org/10.1038/s41417-021-00318-4).
- 5 Zeng W, Xiong L, Wu W, et al. CCL18 signaling from tumor-associated macrophages activates fibroblasts to adopt a chemoresistance-inducing phenotype[J]. *Oncogene*, 2023, 42(3): 224–237. DOI: [10.1038/s41388-022-02540-2](https://doi.org/10.1038/s41388-022-02540-2).
- 6 Chen PY, Wei WF, Wu HZ, et al. Cancer-associated fibroblast heterogeneity: a factor that cannot be ignored in immune microenvironment remodeling[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 671595. DOI: [10.3389/fimmu.2021.671595](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.671595).
- 7 LeBleu VS, Kalluri R. A peek into cancer-associated fibroblasts: origins, functions and translational impact[J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(4): dmm029447. DOI: [10.1242/dmm.029447](https://doi.org/10.1242/dmm.029447).
- 8 Jia W, Liang S, Cheng B, et al. The role of cancer-associated fibroblasts in hepatocellular carcinoma and the value of traditional Chinese medicine treatment[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 763519. DOI: [10.3389/fonc.2021.763519](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.763519).
- 9 Rimal R, Desai P, Daware R, et al. Cancer-associated fibroblasts: origin, function, imaging, and therapeutic targeting[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 189: 114504. DOI: [10.1016/j.addr.2022.114504](https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114504).
- 10 Han C, Liu T, Yin R. Biomarkers for cancer-associated fibroblasts[J]. *Biomark Res*, 2020, 8(1): 64. DOI: [10.1186/s40364-020-00245-w](https://doi.org/10.1186/s40364-020-00245-w).
- 11 Joshi RS, Kanugula SS, Sudhir S, et al. The role of cancer-associated fibroblasts in tumor progression[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1399. DOI: [10.3390/cancers13061399](https://doi.org/10.3390/cancers13061399).
- 12 Yu S, Wang S, Wang X, et al. The axis of tumor-associated macrophages, extracellular matrix proteins, and cancer-associated fibroblasts in oncogenesis[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 335. DOI: [10.1186/s12935-024-03518-8](https://doi.org/10.1186/s12935-024-03518-8).
- 13 Hu G, Huang L, Zhong K, et al. PDGFR- β^+ fibroblasts deteriorate survival in human solid tumors: a Meta-analysis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(10): 13693–13707. DOI: [10.18632/aging.202952](https://doi.org/10.18632/aging.202952).
- 14 Lu S, Gan L, Lu T, et al. Endosialin in cancer: expression patterns, mechanistic insights, and therapeutic approaches[J]. *Theranostics*, 2024, 14(1): 379–391. DOI: [10.7150/thno.89495](https://doi.org/10.7150/thno.89495).
- 15 Pan J, Ma Z, Liu B, et al. Identification of cancer-associated fibroblasts subtypes in prostate cancer[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1133160. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1133160](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1133160).
- 16 Tsoumakidou M. The advent of immune stimulating CAFs in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(4): 258–269. DOI: [10.1038/s41568-023-00549-7](https://doi.org/10.1038/s41568-023-00549-7).
- 17 Menezes S, Okail MH, Jalil SMA, et al. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer: new subtypes, new markers, new targets[J]. *J Pathol*, 2022, 257(4): 526–544. DOI: [10.1002/path.5926](https://doi.org/10.1002/path.5926).
- 18 Huang J, Tsang WY, Li ZH, et al. The origin, differentiation, and functions of cancer-associated fibroblasts in gastrointestinal cancer[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 16(4): 503–511. DOI: [10.1016/j.jcmgh.2023.07.001](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.07.001).
- 19 Asif PJ, Longobardi C, Hahne M, et al. The role of cancer-associated fibroblasts in cancer invasion and metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(18): 4720. DOI: [10.3390/cancers13184720](https://doi.org/10.3390/cancers13184720).
- 20 Chen Y, McAndrews KM, Kalluri R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12): 792–804. DOI: [10.1038/s41571-021-00546-5](https://doi.org/10.1038/s41571-021-00546-5).
- 21 Zhang C, Fei Y, Wang H, et al. CAFs orchestrates tumor immune microenvironment—a new target in cancer therapy? [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1113378. DOI: [10.3389/fphar.2023.1113378](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1113378).
- 22 Guo X, Chen M, Cao L, et al. Cancer-associated fibroblasts promote migration and invasion of non-small cell lung cancer cells via miR-101-3p mediated VEGFA secretion and AKT/eNOS pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 764151. DOI: [10.3389/fcell.2021.764151](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.764151).
- 23 Choi SY, Sung R, Lee SJ, et al. Podoplanin, α -smooth muscle actin or S100A4 expressing cancer-associated fibroblasts are associated with different prognosis in colorectal cancers[J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(9): 1293–1301. DOI: [10.3346/jkms.2013.28.9.1293](https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.9.1293).
- 24 Gunaydin G. CAFs interacting with TAMs in tumor microenvironment to enhance tumorigenesis and immune evasion[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 668349. DOI: [10.3389/fonc.2021.668349](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.668349).
- 25 Nishiaki N, Noma K, Ohara T, et al. Overcoming cancer-associated fibroblast-induced immunosuppression by anti-interleukin-6 receptor antibody[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(7): 2029–2044. DOI: [10.1007/s00262-023-03378-7](https://doi.org/10.1007/s00262-023-03378-7).
- 26 Terme M, Pernot S, Marcheteau E, et al. VEGF-a-induced treg proliferation, a novel mechanism of tumor immune escape in colorectal cancer: effects of anti-VEGF/VEGFR therapies[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23, Suppl 9: ix75. DOI: [10.1016/S0923-7534\(20\)32805-2](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(20)32805-2).
- 27 Hilmi M, Nicolle R, Bousquet C, et al. Cancer-associated fibroblasts: accomplices in the tumor immune evasion[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 2969. DOI: [10.3390/cancers12102969](https://doi.org/10.3390/cancers12102969).
- 28 Lee H, Hwang M, Jang S, et al. Immune regulatory function of

- cancer-associated fibroblasts in non-small cell lung cancer[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2023, 86(4): 304–318. DOI: [10.4046/trd.2022.0129](#).
- 29 Mao X, Xu J, Wang W, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives[J]. *Molecular Cancer*, 2021, 20(1): 131. DOI: [10.1186/s12943-021-01428-1](#).
- 30 Xu Y, Li W, Lin S, et al. Fibroblast diversity and plasticity in the tumor microenvironment: roles in immunity and relevant therapies[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 234. DOI: [10.1186/s12964-023-01204-2](#).
- 31 Naito Y, Yoshioka Y, Ochiya T. Intercellular crosstalk between cancer cells and cancer-associated fibroblasts via extracellular vesicles[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 367. DOI: [10.1186/s12935-022-02784-8](#).
- 32 Linares J, Marín-Jiménez JA, Badia-Ramentol J, et al. Determinants and functions of CAFs secretome during cancer progression and therapy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 8: 621070. DOI: [10.3389/fcell.2020.621070](#).
- 33 Feng B, Wu J, Shen B, et al. Cancer-associated fibroblasts and resistance to anticancer therapies: status, mechanisms, and countermeasures[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 166. DOI: [10.1186/s12935-022-02599-7](#).
- 34 Pei L, Liu Y, Liu L, et al. Roles of cancer-associated fibroblasts (CAFs) in anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for solid cancers[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 29. DOI: [10.1186/s12943-023-01731-z](#).
- 35 Peng Z, Tong Z, Ren Z, et al. Cancer-associated fibroblasts and its derived exosomes: a new perspective for reshaping the tumor microenvironment[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 66. DOI: [10.1186/s10020-023-00665-y](#).
- 36 Zhang Y, Lv N, Li M, et al. Cancer-associated fibroblasts: tumor defenders in radiation therapy[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 541. DOI: [10.1038/s41419-023-06060-z](#).
- 37 Bu L, Baba H, Yoshida N, et al. Biological heterogeneity and versatility of cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment[J]. *Oncogene*, 2019, 38(25): 4887–4901. DOI: [10.1038/s41388-019-0765-y](#).
- 38 Peiffer R, Boumahd Y, Gullo C, et al. Cancer-associated fibroblast diversity shapes tumor metabolism in pancreatic cancer[J]. *Cancers*, 2023, 15(1): 61. DOI: [10.3390/cancers15010061](#).
- 39 Yang X, Li Y, Zou L, et al. Role of exosomes in crosstalk between cancer-associated fibroblasts and cancer cells[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 356. DOI: [10.3389/fonc.2019.00356](#).
- 40 Peng L, Wang D, Han Y, et al. Emerging role of cancer-associated fibroblasts-derived exosomes in tumorigenesis[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 795372. DOI: [10.3389/fimmu.2021.795372](#).
- 41 Dai J, Su Y, Zhong S, et al. Exosomes: key players in cancer and potential therapeutic strategy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 145. DOI: [10.1038/s41392-020-00261-0](#).
- 42 Zhang F, Chen L, Li HJ, et al. CXCR4-containing exosomes derived from cancer associated fibroblasts promote epithelial mesenchymal transition in ovarian clear cell carcinoma[J]. *Open Medicine Journal*, 2022, 9(1): 1–8. DOI: [10.2174/18742203-v9-e221103-2022-13](#).
- 43 Hu JH, Tang HN, Wang YH. Cancer-associated fibroblast exosome LINC00355 promotes epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in colorectal cancer through the miR-34b-5p/CRKL axis[J]. *Cancer Gene Ther*, 2024, 31(2): 259–272. DOI: [10.1038/s41417-023-00700-4](#).
- 44 Goulet CR, Champagne A, Bernard G, et al. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer cells through paracrine IL-6 signalling[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 137. DOI: [10.1186/s12885-019-5353-6](#).
- 45 Samart P, Heenatigala Palliyage G, Issaragrisil S, et al. Musashi-2 in cancer-associated fibroblasts promotes non-small cell lung cancer metastasis through paracrine IL-6-driven epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 205. DOI: [10.1186/s13578-023-01158-5](#).
- 46 张晋滔, 裴文婕, 赵玥琪, 等. 177Lu-FAP-2286 RLT 治疗晚期肺癌患者的效果和安全性[J]. *肿瘤影像学*, 2024, 33(5): 508–514. [Zhang JT, Pei WJ, Zhao YQ, et al. The efficacy and safety of 177Lu-FAP-2286 radioligand therapy in patients with advanced lung cancer[J]. *Oncoradiology*, 2024, 33(5): 508–514.] DOI: [10.19732/j.cnki.2096-6210.2024.05.007](#).
- 47 Glabman RA, Choyke PL, Sato N. Cancer-associated fibroblasts: tumorigenicity and targeting for cancer therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(16): 3906. DOI: [10.3390/cancers14163906](#).
- 48 Rizzolio S, Giordano S, Corso S. The importance of being CAFs (in cancer resistance to targeted therapies)[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 319. DOI: [10.1186/s13046-022-02524-w](#).
- 49 Liu S, Ren J, Ten Dijke P. Targeting TGF β signal transduction for cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 8. DOI: [10.1038/s41392-020-00436-9](#).
- 50 Wang G, Zhang H, Shen X, et al. Characterization of cancer-associated fibroblasts (CAFs) and development of a CAF-based risk model for triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 294. DOI: [10.1186/s12935-023-03152-w](#).
- 51 Chen X, Song E. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(2): 99–115. DOI: [10.1038/s41573-018-0004-1](#).
- 52 Saw PE, Chen J, Song E. Targeting CAFs to overcome anticancer therapeutic resistance[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(7): 527–555. DOI: [10.1016/j.trecan.2022.03.001](#).
- 53 Fan G, Yu B, Tang L, et al. TSPAN8⁺ myofibroblastic cancer-associated fibroblasts promote chemoresistance in patients with breast cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(741): ead35705. DOI: [10.1126/scitranslmed.ad35705](#).
- 54 Yuan J, Zhou J, Shen L, et al. 1526P Anti-PD-L1/TGF- β R2 fusion protein SHR-1701 combined with nab-paclitaxel and gemcitabine in previously untreated patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter, phase Ib/II study[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S931–S932. DOI: [10.1016/j.annonc.2024.08.1589](#).

- 55 魏会强, 于江, 毕常芬, 等. TGF- β 受体 I 抑制剂 galunisertib[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1375–1380. [Wei HQ, Yu J, Bi CF, et al. A TGF- β receptor I inhibitor: galunisertib[J]. Drugs & Clinic, 2017, 32(7): 1375–1380.] DOI: [CNKI:SUN:GWZW.0.2017-07-048](#).
- 56 Kim EJ, Sahai V, Abel EV, et al. Pilot clinical trial of hedgehog pathway inhibitor GDC-0449 (Vismodegib) in combination with gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(23): 5937–5945. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-14-1269](#).
- 57 LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(8): 2502–2511. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-10-2745](#).
- 58 Altmann A, Haberkorn U, Siveke J. The latest developments in imaging of fibroblast activation protein[J]. J Nucl Med, 2021, 62(2): 160–167. DOI: [10.2967/jnumed.120.244806](#).
- 59 Zhou H, Zhong J, Peng S, et al. Synthesis and preclinical evaluation of novel ^{18}F -labeled fibroblast activation protein tracers for positron emission tomography imaging of cancer-associated fibroblasts[J]. Eur J Med Chem, 2024, 264: 115993. DOI: [10.1016/j.ejmech.2023.115993](#).
- 60 Pang Y, Zhao L, Meng T, et al. PET imaging of fibroblast activation protein in various types of cancers by using ^{68}Ga -FAP-2286: comparison with ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -FAP-46 in a single-center, prospective study[J]. J Nucl Med, 2023, 64(3): 386–394. DOI: [10.2967/jnumed.122.264544](#).
- 61 Kessler L, Hirmas N, Pabst KM, et al. ^{68}Ga -labeled fibroblast activation protein inhibitor (^{68}Ga -FAPi) PET for pancreatic adenocarcinoma: data from the ^{68}Ga -FAPi PET observational trial[J]. J Nucl Med, 2023, 64(12): 1910–1917. DOI: [10.2967/jnumed.122.264827](#).
- 62 Ora M, Soni N, Nazar AH, et al. Fibroblast activation protein inhibitor-based radionuclide therapies: current status and future directions[J]. J Nucl Med, 2023, 64(7): 1001–1008. DOI: [10.2967/jnumed.123.265594](#).

收稿日期: 2024 年 10 月 11 日 修回日期: 2025 年 01 月 26 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 杜予馨, 乌日罕, 刘彩霞. 癌症相关成纤维细胞在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 医学新知, 2025, 35(5): 588–596. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202410036](#).
Du YX, Wu RH, Liu CX. Research progress on cancer-associated fibroblasts in malignant tumors[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(5): 588–596. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202410036](#).