

• 综 述 •

成纤维细胞在胃黏膜癌变及胃癌药物治疗中的研究进展

韩经略, 安方梅*

南京医科大学附属无锡人民医院消化内科, 南京医科大学无锡医学中心, 国家消化系统疾病临床医学研究中心(西安)江苏省分中心, 江苏 无锡 214023

[摘 要] 成纤维细胞在细胞外基质的合成与重塑中发挥重要作用, 参与维持组织结构、介导免疫调节、炎症及肿瘤发生等生理病理过程。在胃黏膜癌变前期, 成纤维细胞就参与并维持了胃黏膜的萎缩与化生。当胃黏膜癌变后, 被激活的成纤维细胞通过与胃癌细胞及肿瘤微环境中的其他组分相互作用, 塑造了适合胃癌生长的微环境从而促进胃癌的增殖、侵袭和转移, 但作用机制复杂, 仍需要进一步探索。同时, 成纤维细胞被发现与胃癌的化疗耐药密切相关。因此, 以成纤维细胞为靶点的药物可能为癌症治疗提供新的方向, 并在降低癌症复发转移风险, 减少化疗耐药, 改善癌症预后方面发挥重要作用。文章就成纤维细胞促进胃黏膜癌变的作用机制及其在胃癌药物治疗效果评价中作一综述, 为成纤维细胞在胃癌发病及治疗中的作用研究提供理论基础。

[关键词] 成纤维细胞; 胃癌; 预后; 治疗**[中图分类号]** R735.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2025)03-426-09**doi:** 10.7655/NYDXBNSN240867

Research progress of fibroblasts in gastric mucosal carcinogenesis and drug therapy of gastric cancer

HAN Jinglüe, AN Fangmei*

Department of Gastroenterology, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi Medical Center, Nanjing Medical University, Jiangsu Branch of the National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Xi'an), Wuxi 214023, China

[Abstract] Fibroblasts play important functions in the synthesis and remodeling of extracellular matrix and are involved in physiopathological processes such as maintaining tissue structure, mediating immune regulation, inflammation and tumorigenesis. Fibroblasts participate in and maintain the atrophy and chemotaxis of the gastric mucosa in the precancerous stage. When the gastric mucosa becomes cancerous, the activated fibroblasts interact with gastric cancer cells and other components of the tumor microenvironment, shaping a microenvironment suitable for the growth of gastric cancer and thus promoting gastric cancer proliferation, invasion, and metastasis, but the mechanism of action is complex and needs to be further explored. Meanwhile, fibroblasts have been found to be closely associated with chemoresistance in gastric cancer. Therefore, drugs targeting fibroblasts may provide a new direction for cancer treatment and play an important role in reducing the risk of cancer recurrence and metastasis, decreasing chemoresistance and improving cancer prognosis. In this study, we provide a review on the mechanism of fibroblasts promoting gastric mucosal carcinogenesis and their role in evaluating the effect of gastric cancer drug therapy, in order to provide a theoretical basis for the study of the role of fibroblasts in the pathogenesis and treatment of gastric cancer.

[Key words] fibroblast; gastric cancer; prognosis; therapy

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(03): 426-434]

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK20211039); 无锡市双百拔尖人才项目(BJ2023008); 南京医科大学无锡医学中心专病队列和临床研究项目(WMCC202302); 南京医科大学无锡医学中心重点项目(WMCM202305)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: fangmeian@njmu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-5392-2891)

胃癌是全球第五大常见癌症,也是全球第三大癌症死亡原因,是主要的公共卫生问题^[1]。肠型胃癌是最主要的一种组织病理学分类,其发展涉及多个连续过程,被概括为Correa级联反应。Correa级联反应由炎症阶段启动,萎缩、肠上皮化生和异型增生被认为是胃癌前病变,是胃癌发生干预的关键转折点^[2]。成纤维细胞作为主要的基质细胞之一,在细胞外基质的合成与重塑中发挥重要功能。随着谱系追踪、RNA测序等技术的应用,成纤维细胞被发现在介导炎症、调节免疫等方面也发挥关键作用,推动慢性炎症向恶性进展^[3]。

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在胃癌发生发展中的作用受到越来越多的关注。TME包括细胞成分和非细胞基质,是一个促进癌发生和发展的相互作用系统^[4]。在TME中成纤维细胞被一些细胞因子诱导而发生结构及功能的转化。被激活的成纤维细胞亚群具有增强的增殖和抗凋亡能力,位于肿瘤肿块内或附近,被称为肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF),CAF对肿瘤的发生、生长、转移起着重要的作用^[5]。CAF在肿瘤的复发转移及化疗耐药过程中发挥关键作用,正因如此,CAF也一直被视作一个有潜力的治疗靶点而受到广泛关注^[6]。文章就成纤维细胞促进胃黏膜癌变的分子机制、成纤维细胞在胃癌预后评估与治疗效果评价中的作用进展作一综述,为TME中基质细胞促进胃黏膜癌变的发病机制提供理论基础,为胃癌的早期预防提供可能的靶点。

1 成纤维细胞促进胃萎缩及肠上皮化生

目前有研究表明在癌前微环境中,成纤维细胞是癌症相关慢性炎症及恶性病变发生和发展的复杂网络中的关键一员^[7]。胃上皮细胞与胃基质成纤维细胞密切接触,影响胃上皮细胞的增殖、分化和转化。早在多年前就有研究发现,与非萎缩性胃炎相比,萎缩性胃炎固有层中平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)阳性肌成纤维细胞和平滑肌细胞增加。在超微结构上,萎缩性胃炎中可观察到成纤维细胞的增殖和肌成纤维细胞的存在,并且肌成纤维细胞与成纤维细胞和平滑肌细胞之间存在平行现象^[8],这说明在胃黏膜发生萎缩时,就伴随着成纤维细胞功能与行为的改变。Wang等^[9]通过对胃癌的癌前病变、局部和转移性胃癌进行单细胞分析发现,胃黏膜病变的进展伴随着基质细胞的重塑。而对不同基因表达特征的成纤维细胞进行量化分析,

结果表明高表达抑制素 β A(inhibin subunit beta A, INHBA)的成纤维细胞在肠上皮化生的组织中明显富集,且与不良预后有关。推测诸如表达INHBA等特定基因的成纤维细胞可能是促进胃肠上皮化生发生发展、推动化生向异型增生进展的重要因素之一。此外,既往的研究已经证明骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号可诱导胃上皮细胞中的尾型同源框2转录因子(caudal type homeobox transcription factor 2, CDX2)表达增加从而诱导肠化生。最近研究发现,在邻近肠上皮化生上皮细胞的胃黏膜中频繁出现表达BMP4的成纤维细胞,而在远离肠上皮化生上皮细胞的正常胃黏膜中,BMP4⁺成纤维细胞的出现并不频繁。通过单细胞测序也发现肠化生的细胞和表达血小板衍生生长因子受体(platelet derived growth factor receptor, PDGFR)的成纤维细胞数量呈正相关^[10]。

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)定植于胃黏膜会导致一系列病理事件,包括局部炎症溃疡、胃黏膜萎缩化生和腺癌形成^[11]。研究发现,胃成纤维细胞是HP的直接靶标,HP可破坏胃上皮细胞间的紧密连接,并穿透细胞间隙作用于上皮细胞及成纤维细胞,感染HP的胃成纤维细胞在形态和生物学行为上表现出显著变化,HP诱导炎症细胞因子释放,促进正常成纤维细胞功能的转变并诱导正常胃黏膜上皮细胞重编程^[12]。此外,HP感染已被证明可诱导成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,从而提升早期致癌标志物缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)的表达^[13]。因此,HP感染引起的成纤维细胞功能改变可能是胃黏膜发生病变的重要机制之一。

这些结果表明在胃萎缩及肠化生过程中,特定成纤维细胞群的组成及功能发生变化并与微环境中的其他组分相互作用,以维持胃黏膜病变。但是在胃黏膜上皮细胞从良性转变为恶性的过程中,成纤维细胞发挥的具体作用和机制仍需要进一步研究阐明。

2 成纤维细胞促进胃癌进展

TME的成员构成了肿瘤生态系统,它们之间通过细胞因子、趋化因子和其他因子相互交流作用。当胃癌发生时,成纤维细胞受到肿瘤细胞及周围免疫细胞等多种成分的影响发生CAF表型的转变。CAF是TME中的主要成分,它们在胃癌中执行多种促癌功能,这种CAF和TME之间形成的正反馈循环

大大促进了胃癌的发生和发展^[14]。

2.1 CAF通过调控胃癌细胞促进胃癌进展

将正常成纤维细胞与胃癌细胞共培养会导致CAF的生物标志物成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)、 α -SMA、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、半乳糖凝集素1(galectin-1, GAL-1)、血小板衍生生长因子受体 β (platelet derived growth factor receptor β , PDGFR β)和波形蛋白(vimentin, VIM)过表达^[15]。研究表明,胃癌细胞通过分泌白介素(interleukin, IL)-17、IL-8及含有M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2)的外泌体等途径,促进核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)等通路在CAF中的持续活化,使IL-6、IL-8、IL-1 β 和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP1)的表达上调促进肿瘤炎症微环境的形成^[16]。不仅如此,癌细胞被发现可以通过影响CAF的代谢使之产生更多的乳酸和丙酮酸,这些代谢产物会被转移到肿瘤细胞内,增加肿瘤细胞能量的生成,促进肿瘤生长和转移,这种现象被称为反向沃伯格效应^[17]。

活化的CAF也会产生多种生物活性介质,如碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)配体,IL,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等,通过直接接触或者旁分泌的方式作用于胃癌细胞,促进癌细胞增殖、侵袭和转移或是促进上皮间质转化^[18]。研究发现,CAF来源的IL-33通过跨膜型生长刺激表达基因2蛋白(growth stimulation expressed gene 2-L, ST2L)配体依赖性方式激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路,诱导胃癌的上皮间质转化,同时胃癌细胞通过NF- κ B相关通路释放的促炎细胞因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)可诱导CAF分泌更多的IL-33,这形成了正反馈环路增强胃癌细胞的迁移和侵袭^[19]。Wnt信号网络已被证明在协调许多癌症的发生和进展中发挥至关重要的作用,最近的研究发现,CAF产生的丝状伪足形成了一个广泛而复杂的网络促进细胞发育和疾病相关信号成分的运输,CAF可通过含有肌动蛋白的丝状伪足将Wnt受体运送到胃癌细胞膜上,这样被激活的Wnt/JNK信号通路就可以影响胃癌的侵袭

和转移^[20]。有趣的是,有研究还指出CAF与癌细胞之间存在直接细胞物理接触的作用形式。Labernadie等^[21]研究表明,CAF对癌细胞产生了物理牵引力,从而导致癌症侵袭增强。这种牵引力是癌细胞与CAF之间钙黏蛋白连接的结果。削弱这种相互作用可减少癌细胞的侵袭,这为未来的靶向研究提供新策略。

细胞释放的膜囊泡分为外泌体与微囊泡两种,细胞外囊泡被认为在肿瘤中发挥着重要作用。目前,已知细胞外囊泡通过携带自分泌信号在TME内部传输信息。大量证据表明细胞外囊泡与胃癌的增殖、侵袭转移、血管生成、免疫逃避和耐药性有着重要关系^[22]。作为TME中的重要组分,CAF可以通过细胞外囊泡影响肿瘤的进展,同时微囊泡与外泌体也是CAF分泌的重要物质之一。研究发现,CAF分泌的微囊泡携带miR-223-3p并将其递送到胃癌细胞中,并通过介导细胞骨架调节以及细胞扩散和运动加速胃癌细胞的恶性进展。同样,CAF分泌的外泌体中包含的miR-29b-1-5p也被证明有促进胃癌细胞的活力、迁移、侵袭和血管的形成,抑制胃癌细胞凋亡的促癌功能^[23]。此外,金属蛋白酶、circRNA等也被发现存在于CAF分泌的外泌体中,与胃癌的发生密切相关^[24]。有关CAF通过微囊泡促进胃癌进展的研究目前较少,相关机制仍不清楚。

总之,胃癌和成纤维细胞间可通过分泌细胞因子、微囊泡、物理接触等途径相互影响、相互促进,共同推动胃癌的进展。靶向关键作用蛋白及信号通路或可成为未来治疗胃癌的有效途径。

2.2 CAF通过调控免疫细胞促进胃癌进展

作为TME中最重要的基质细胞之一,CAF不仅与癌细胞产生相互作用,而且还与微环境中的其他细胞相互作用^[25]。研究发现,CAF分泌的细胞因子不仅对肿瘤细胞产生影响,也可以调节免疫细胞的生长和迁移,为癌症进展和转移提供了适当的肿瘤免疫微环境^[18]。

肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAM)是参与肿瘤微环境形成的巨噬细胞^[26],TAM是CAF聚集区域附近最显著的免疫细胞^[27],这表明这两种细胞类型之间存在紧密的相互作用。大量研究已经证实TAM可以促进肿瘤生长、侵袭、转移和耐药性^[28]。极化的巨噬细胞被发现可通过分泌的IL-1 β 与TGF- β 诱导正常成纤维细胞转化为CAF进而促进胃癌的恶性表型^[29]。最近的研究表明CAF也可以通过作用TAM来影响癌症进展。

此外, CAF通过多种调节分子促进单核细胞的招募及其向促肿瘤生成的巨噬细胞亚群M2型TAM的分化, 从而降低效应T细胞的反应并诱导TME中的免疫抑制^[30]。例如胰岛素样生长因子结合蛋白7 (insulin-like growth factor binding protein 7, IGFBP7)表达增加, 与胃癌预后不良和免疫浸润相关, IGFBP7在CAF中高表达, 通过激活PI3K/AKT轴促进M2巨噬细胞极化以促进胃癌发生发展^[31]。除了促进巨噬细胞招募和转分化外, 更重要的是, CAF能够诱导TAM的免疫抑制特性。Gordon等^[32]研究发现, CAF诱导的M2型TAM表面表达的程序性死亡因子1 (programmed cell death protein 1, PD-1)水平升高。而TAM细胞表面PD-1的高表达与肿瘤免疫反应的抑制有关, 包括降低其自身吞噬肿瘤细胞的能力和抑制T细胞的浸润和增殖^[33]。这样, TME中被巨噬细胞激活的CAF通过进一步增强TAM的极化和抗肿瘤活性, 从而形成一个促进癌症发展和免疫抑制的正反馈环。更值得一提的是, CAF还可以通过抑制树突状细胞成熟, 分泌趋化因子5 (c-c motif chemokine ligand 5, CCL5)及细胞因子VEGF-A等招募调节性T细胞, 同时通过激活STAT3信号通路及分泌CCL2诱导骨髓源性抑制细胞 (myeloid derived suppressor cells, MDSC)的迁移来抑制NK细胞和T细胞的功能, 调节肿瘤免疫微环境^[25, 34-35]。这种肿瘤的微环境通常表现为免疫抑制, 使得肿瘤能够生长和扩散, 而不会被患者的免疫系统消除。另外, 也有研究报道CAF可以通过招募肿瘤相关中性粒细胞、刺激肥大细胞的增殖分泌影响肿瘤免疫微环境, 但其相互影响的具体机制尚不清楚^[36-37]。

总之, CAF通过分泌各种趋化因子、细胞因子和其他效应分子, 驱动免疫细胞转化为促癌细胞亚群, 同时也可以促进诸如M2型TAM、MDSC等免疫抑制细胞的活性, 从而降低免疫效应细胞如NK细胞、T细胞等对肿瘤细胞的杀伤作用。一些浸润免疫细胞, 如巨噬细胞、肥大细胞等又可增强CAF的活化和功能^[38]。这样的相互作用构成了免疫抑制正反馈环路, 从而促进胃癌的进展。

2.3 其他途径

最新的一些研究表明雌激素可以通过影响CAF的功能从而影响胃癌的进展。雌激素可以激活CAF产生IL-6调节TME, 且雌激素可作用于表达雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)的CAF, 诱导其CD147表达增加, 从而上调CAF中的基质金属蛋白酶MMP2和MMP9的表达, 并以旁分泌方式作

用于胃癌细胞促进胃癌进展^[39]。

铁死亡是一种新型非凋亡的细胞死亡形式, 铁死亡的发现为许多疾病的研究提供了新的方向。研究发现花生四烯酸-15-脂加氧酶 (arachidonic acid 15-lipoxygenase, ALOX15)与胃癌的脂质过氧化物堆积密切相关, 而CAF可以通过外泌体途径分泌miR-522降低ALOX15的表达进而抑制癌细胞的铁死亡^[40]。不仅如此, CAF可以通过增加TME中铁含量, 并通过卵泡抑素样蛋白1 (follistatinlike 1, FSTL1)促进NK细胞内铁死亡相关蛋白核受体辅激活因子4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)表达增加, 诱导铁死亡来损害NK细胞的抗肿瘤能力^[41]。

免疫检查点相关分子PD-1及其配体细胞程序性死亡配体 (programmed cell death ligand, PD-L)1和2是一种负性调控因子, 可以抑制T细胞活性来调节免疫系统, 在肿瘤逃避宿主免疫反应中起着非常关键的作用^[42]。研究发现, CAF与胃癌细胞共培养能显著增加癌细胞内PD-L1的表达, 进而促进细胞的增殖, 此外对胃癌组织分析发现, PD-L1高表达的胃癌细胞周围CAF的密度更大^[43]。但不同肿瘤组织中CAF上调PD-L1的分子机制并不相同, 在肺癌中CAF通过分泌CXCL2增加癌细胞的PD-L1表达, 而在结直肠癌中CAF上调PD-L1的表达则以CXCL5依赖的方式实现^[44-45]。由此可见, CAF可通过PD-1/PD-L1通路来逃避免疫监视, 从而抑制T细胞的活性, 使肿瘤细胞免受免疫系统的攻击, 但在胃癌中针对CAF调节免疫检查点具体机制的研究仍鲜有报道, 相关机制不清楚, 尚待进一步深入探索。

此外在胰腺肿瘤中, CAF可以通过分泌丙氨酸营养癌细胞, 从而降低癌细胞对葡萄糖和血清营养物质的依赖。在结直肠癌中CAF被发现可以通过调节脂质代谢影响癌细胞的迁移侵袭^[46]。不过, 这些机制尚未在胃癌中得到证实。

3 CAF与胃癌化疗耐药及靶向CAF治疗应用前景

3.1 CAF与胃癌化疗耐药

在中国目前对于晚期胃癌常采用5-氟尿嘧啶和铂类药物与靶向药物的联合化疗方案, 其面临着耐药率高、治疗成本高、不良反应强、预后差等一系列问题^[47]。尽管胃癌的治疗方法有所改进, 但患者仍会出现癌症复发和转移。最近的许多研究指出癌症复发转移和化疗耐药性的增加很大程度上归因于肿瘤基质的作用, 其中CAF发挥了关键作用。CAF通过分泌各种生物活性分子促进癌症的耐药

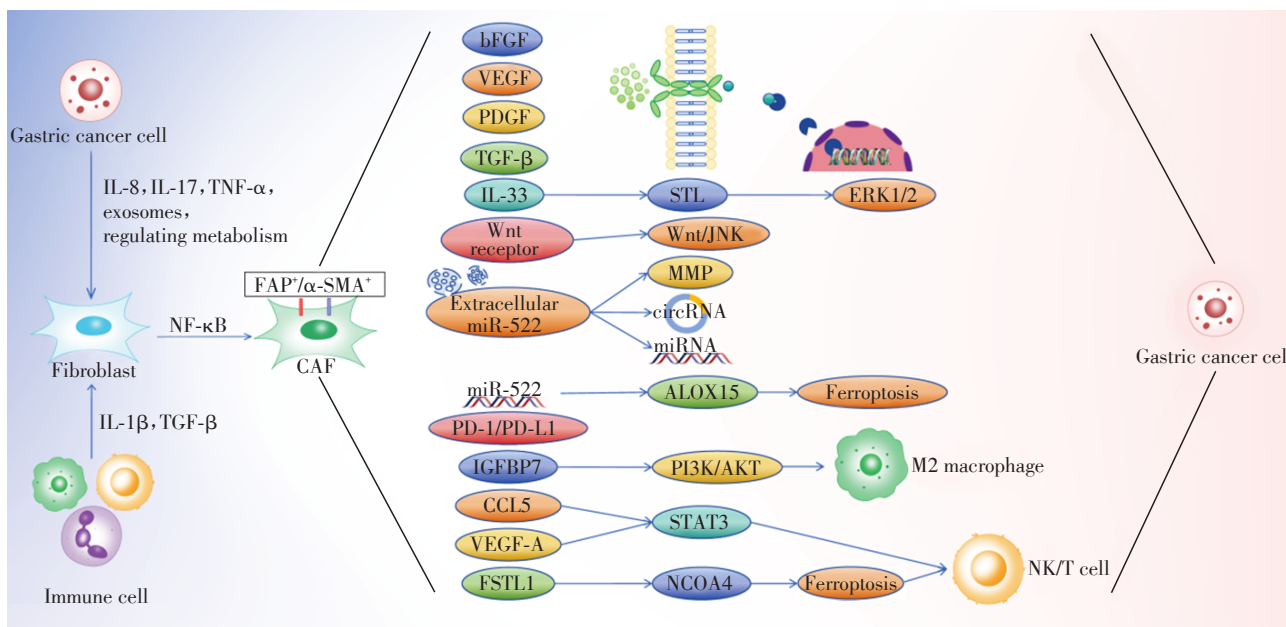


图1 CAF调控TME细胞作用机制简要示意图

Figure 1 A brief schematic of the mechanism of action of CAF in regulating TME cells

性,目前已有多个研究证明CAF可分泌CCL2、CXCL1、IL-6、IL-8、IL-11等激活胃癌细胞的JAK/STAT3、PI3K/AKT、NF-κB等相关通路促进胃癌化疗耐药^[16]。CAF也可以通过调节免疫细胞的浸润来促进耐药,通过释放巨噬细胞迁移抑制因子等与T细胞、B细胞和巨噬细胞进行通信,通过调节T细胞功能和M2巨噬细胞极化来促进化疗耐药^[48]。有研究发现CAF对安罗替尼所诱导活性氧介导的胃癌细胞凋亡有显著抑制作用,这可能是肿瘤对酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)产生获得性耐药的机制之一,这成为提高恶性肿瘤疗效的主要障碍^[49]。此外,最近的临床研究发现,与标准化疗相比,帕博利珠单抗(PD-1抗体),安全性优于紫杉醇,但未改善PD-L1阳性胃癌患者的总生存期和无进展生存期^[50]。其中的原因之一可能是由于CAF分泌一种被称作是骨膜蛋白的非结构性胞外基质蛋白,这种蛋白通过激活巨噬细胞中的AKT信号通路来诱导巨噬细胞趋化,并且会诱导肿瘤细胞对抗PD-1治疗产生耐药^[51]。总之,目前的研究表明CAF的分泌物增强了癌细胞对化疗药物的耐药性。再者,CAF可以形成物理屏障,阻碍化疗药物的输送和渗透。最后,CAF也被发现影响了化疗药物在癌细胞内的代谢^[52]。遗憾的是,目前临床仍然缺乏对化疗耐药有效的预防和干预手段,胃癌耐药的分子机制目前也不完全清楚。化疗耐药可能是多种因素联合作用的结果,肿瘤细胞对治疗做出反

应的程度不仅取决于肿瘤细胞本身的基因组,而且还受TME的调控。肿瘤细胞与周围环境之间的交互作用诱发了环境介导的耐药性,减弱环境介导的耐药性将对癌症治疗策略产生深远影响。因此,CAF如何与TME中的其他组分交互从而促进耐药的具体机制仍然需要进一步探索。

3.2 靶向CAF改善胃癌药物治疗预后

一项荟萃分析的结果表明,CAF的高表达与胃癌淋巴结转移、浆膜浸润、血管侵犯、Lauren分型、总生存期等传统病理指标密切相关,是胃癌预后的一个重要因素^[53]。虽然CAF对胃癌进展的影响已在越来越多的研究中得到证实,然而针对胃癌组织中CAF药物在临床上的疗效仍未得到证实。令人欣喜的是,目前已有越来越多的药物在实验条件下被证明可以通过抑制CAF来改善肿瘤预后,一些已在临床使用多年的药物在肿瘤治疗领域焕发新的生机,例如抗过敏药物曲尼司特可以抑制CAF分泌CXCL12,降低了M2巨噬细胞和肥大细胞浸润,并显著促进了CD8⁺T淋巴细胞的杀伤作用,从而改善了免疫抑制微环境^[54]。此外,降糖药二甲双胍也被发现可以刺激CAF分泌钙调蛋白样蛋白来抑制胃癌^[55]。CAF高表达膜受体酪氨酸激酶(axl membrane receptor tyrosine kinase, AXL)的配体,AXL属于受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)家族,与肿瘤的发生、发展以及耐药密切相关,因此AXL抑制剂贝森替尼等被认为可能成为治疗胃癌的新型

药物^[56]。基因改造腺病毒是癌症治疗的一个新领域,其中针对p53的变异腺病毒 OBP-702 被证明可导致 CAF 细胞凋亡和自噬,从而减少 CAF 分泌促癌细胞因子^[57]。传统医学宝库中包含了许多具有抗癌作用的药物等待人们去发掘,例如植物芍药的根部用于治疗疼痛、炎症已有一千多年的历史。最近的研究发现芍药提取物芍药苷(paeoniflorin)可以作用于 CAF,提高其 miR-149 的表达,抑制了 IL-6 的产生和分泌,从而减少肿瘤的侵袭转移^[58]。如上所述,这些以 CAF 为靶点的药物可能为肿瘤治疗提供新的方向,并在降低肿瘤复发转移风险,

减少化疗耐药,改善肿瘤预后方面发挥重要作用。值得一提的是,CAF 能通过与免疫细胞的相互作用影响疗效,诸如 CD8⁺ T 细胞、NK 细胞,甚至是 M1 方向极化的巨噬细胞或对肿瘤治疗产生正向的影响,因此调节改善与重塑 TME 而不是单纯的抑制可能会使患者获益更多。此外,开发可同时针对肿瘤细胞及包括 CAF 在内 TME 细胞的多靶点药物可能是克服耐药性和改善患者预后的一种解决方案。不过,尽管靶向 CAF 的药物在临床前阶段被证明是有效的,但要将这些治疗策略转化到临床实践中仍面临巨大挑战。

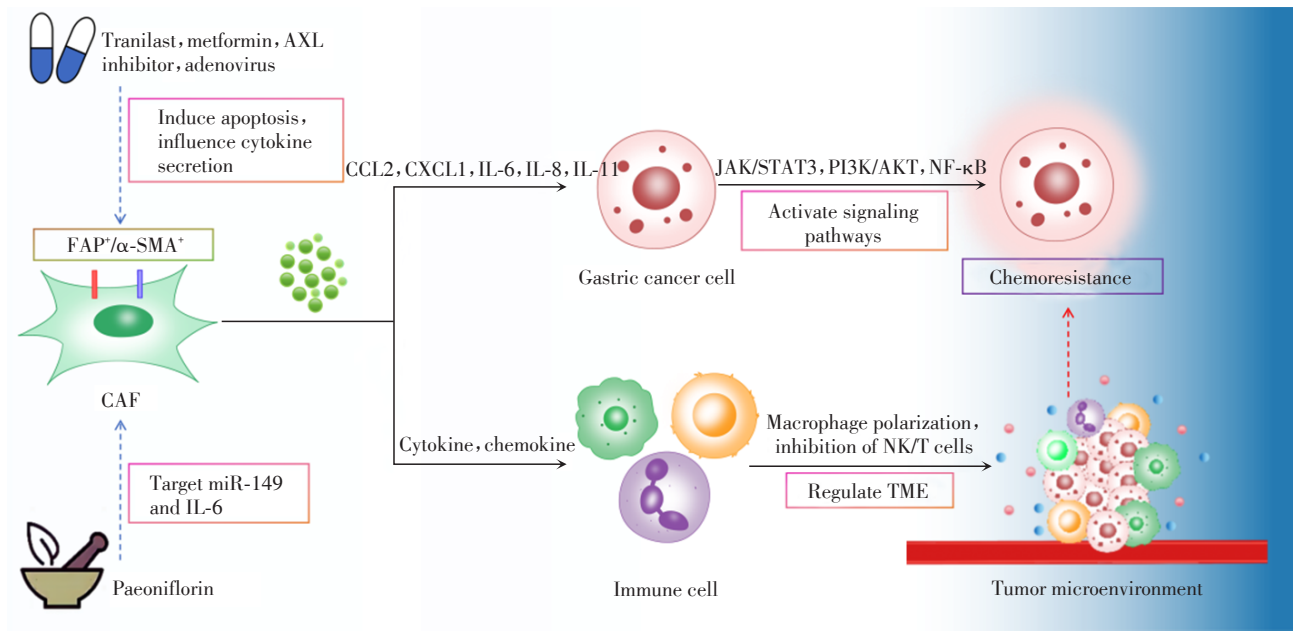


图2 CAF 诱导化疗耐药机制简要示意图

Figure 2 A brief schematic of the mechanism of CAF-induced chemotherapy resistance

4 总结与展望

综上所述,成纤维细胞在胃癌形成和发展中的作用受到广泛关注。在胃黏膜癌变前期,成纤维细胞就参与并维持了胃黏膜的萎缩与化生,为肿瘤的发生提供了合适的土壤。当肿瘤发生时,被激活的 CAF 通过分泌生物活性介质激活特异通路、抑制免疫、对抗死亡等途径塑造了适合肿瘤生长的微环境,从而促进了肿瘤的增殖、侵袭和转移。同时,CAF 在胃癌的化疗耐药中也起关键作用,CAF 通过激活耐药相关通路,调节免疫等方式促进胃癌化疗耐药。目前,针对 CAF 的靶向药物研究已经在细胞和动物层面取得进展,因此,靶向诸如 CAF、巨噬细胞等促肿瘤基质细胞成分的药物可能是肿瘤治疗

中有前途的新方法。

但是,在胃黏膜上皮细胞从良性状态发展为恶性状态这一过程中,成纤维细胞发挥作用的具体机制研究尚不充分。此外,TME 是由包括 CAF 在内的多种细胞类型、蛋白质和分子信号组成的复杂环境。如何全面揭示和理解 CAF 与 TME 中不同细胞间的相互作用和影响仍然是一个挑战。同时,CAF 对肿瘤细胞的耐药性起着重要作用,但目前对其耐药机制的了解还不够充分。如何通过改变 TME 从而提高疗效仍然是一个亟待解决的问题。

总之,成纤维细胞推动胃黏膜癌变及进展相关机制的探索为胃癌疗效及预后评估、新型靶向药物的开发等开拓了广阔的天地,但所面临的挑战需要科研人员不断深入探索,以推动该领域的发展

和进步。

利益冲突声明:

所有作者均声明不产生利益冲突。

Conflict of Interest:

All the authors declare no conflicts of interest.

作者贡献声明:

韩经略负责论文撰写、文献检索,安方梅负责论文审校、论文修改、经费支持。

Author's Contributions:

HAN Jinglue was responsible for the writing of the paper and literature search, and AN Fangmei was responsible for the review, revision of the paper and financial support.

[参考文献]

- [1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396: 635–648
- [2] SUGANO K, MOSS S F, KUIPERS E J. Gastric intestinal metaplasia: real culprit or innocent bystander as a precancerous condition for gastric cancer?[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(6): 1352–1366
- [3] CORREA-GALLEGOS D, JIANG D S, RINKEVICH Y. Fibroblasts as confederates of the immune system [J]. *Immunol Rev*, 2021, 302(1): 147–162
- [4] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374–403
- [5] 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
- [6] CHEN Y, MCANDREWS K M, KALLURI R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12): 792–804
- [7] SHEN X J, ZHANG H, TANG G S, et al. Caveolin-1 is a modulator of fibroblast activation and a potential biomarker for gastric cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(4): 370–379
- [8] 孙 宇, 刘毅强, 冯国双, 等. 转化生长因子 $\beta 1$ 在萎缩性胃炎发生中的作用[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2009, 41(6): 635–639
SUN Y, LIU Y Q, FENG G S, et al. Role of transforming growth factor $\beta 1$ in the development of atrophic gastritis[J]. *Journal of Peking University (Health Sciences)*, 2009, 41(6): 635–639
- [9] WANG R P, SONG S M, QIN J J, et al. Evolution of immune and stromal cell states and ecotypes during gastric adenocarcinoma progression [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(8): 1407–1426
- [10] TSUBOSAKA A, KOMURA D, KAKIUCHI M, et al. Stomach encyclopedia: combined single-cell and spatial transcriptomics reveal cell diversity and homeostatic regulation of human stomach [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(10): 113236
- [11] KRZYSIEK-MACZKA G, WROBEL T, TARGOSZ A, et al. *Helicobacter pylori*-activated gastric fibroblasts induce epithelial - mesenchymal transition of gastric epithelial cells *in vitro* in a TGF- β -dependent manner[J]. *Helicobacter*, 2019, 24(5): e12653
- [12] LI J, LI X J, ZHANG Z, et al. *Helicobacter pylori* promotes gastric fibroblast proliferation and migration by expelling exosomal miR-124-3p[J]. *Microbes Infect*, 2024, 26(1/2): 105236
- [13] KRZYSIEK-MACZKA G, TARGOSZ A, PTAK-BELOWSKA A, et al. Molecular alterations in fibroblasts exposed to *Helicobacter pylori*: a missing link in bacterial inflammation progressing into gastric carcinogenesis? [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2013, 64(1): 77–87
- [14] YAMAMOTO Y, KASASHIMA H, FUKUI Y, et al. The heterogeneity of cancer-associated fibroblast subpopulations: their origins, biomarkers, and roles in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(1): 16–24
- [15] LIN H, CAO X Y, WANG Y, et al. Mutual activation between cancer-associated fibroblasts and cancer cells facilitates growth and progression of gastric cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(10): 2691–2700
- [16] GU J J, LI X C, ZHAO L, et al. The role of PKM2 nuclear translocation in the constant activation of the NF- κ B signaling pathway in cancer-associated fibroblasts [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 291
- [17] REINFELD B I, MADDEN M Z, WOLF M M, et al. Cell-programmed nutrient partitioning in the tumour microenvironment[J]. *Nature*, 2021, 593(7858): 282–288
- [18] OYA Y, HAYAKAWA Y, KOIKE K. Tumor microenvironment in gastric cancers [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(8): 2696–2707
- [19] ZHOU Q, WU X Y, WANG X F, et al. The reciprocal interaction between tumor cells and activated fibroblasts mediated by TNF- α /IL-33/ST2L signaling promotes gastric cancer metastasis [J]. *Oncogene*, 2020, 39(7): 1414–1428
- [20] ROGERS S, ZHANG C T, ANAGNOSTIDIS V, et al. Cancer-associated fibroblasts influence Wnt/PCP signaling in gastric cancer cells by cytoneme-based dissemination of ROR2[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(39): e2217612120
- [21] LABERNADIE A, KATO T, BRUGUÉS A, et al. A mechanically active heterotypic E-cadherin/N-cadherin adhesion enables fibroblasts to drive cancer cell inva-

- sion[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(3): 224-237
- [22] ROJAS A, ARAYA P, GONZALEZ I, et al. Gastric tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1226: 23-35
- [23] WU C Q, LI D M, CHENG X, et al. Downregulation of cancer-associated fibroblast exosome-derived miR-29b-1-5p restrains vasculogenic mimicry and apoptosis while accelerating migration and invasion of gastric cancer cells *via* immunoglobulin domain-containing 1/zonula occluden-1 axis[J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(17): 1807-1826
- [24] XU G F, ZHANG B, YE J H, et al. Exosomal miRNA-139 in cancer - associated fibroblasts inhibits gastric cancer progression by repressing MMP11 expression[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(11): 2320-2329
- [25] HARPER J, SAINSON R C. Regulation of the anti-tumour immune response by cancer - associated fibroblasts [J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 25: 69-77
- [26] CASSETTA L, POLLARD J W. A timeline of tumour-associated macrophage biology [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(4): 238-257
- [27] HERRERA M, HERRERA A, DOMÍNGUEZ G, et al. Cancer-associated fibroblast and M2 macrophage markers together predict outcome in colorectal cancer patients[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(4): 437-444
- [28] PAN Y Y, YU Y D, WANG X J, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084
- [29] QUANTE M, TU S P, TOMITA H, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(2): 257-272
- [30] TAN B H, SHI X J, ZHANG J, et al. Inhibition of rspond-4 facilitates checkpoint blockade therapy by switching macrophage polarization[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(17): 4929-4942
- [31] LI D D, XIA L Y, HUANG P, et al. Cancer-associated fibroblast - secreted IGFBP7 promotes gastric cancer by enhancing tumor associated macrophage infiltration *via* FGF2/FGFR1/PI3K/AKT axis [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 17
- [32] GORDON S R, MAUTE R L, DULKEN B W, et al. PD-1 expression by tumour - associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity [J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 495-499
- [33] GOK YAVUZ B, GUNAYDIN G, GEDIK M E, et al. Cancer associated fibroblasts sculpt tumour microenvironment by recruiting monocytes and inducing immunosuppressive PD-1⁺ TAMs[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3172
- [34] YANG X G, LIN Y L, SHI Y H, et al. FAP promotes immunosuppression by cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment *via* STAT3-CCL2 signaling[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 4124-4135
- [35] BOURHIS M, PALLE J, GALY-FAUROUX I, et al. Direct and indirect modulation of T cells by VEGF - A counteracted by anti-angiogenic treatment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 616837
- [36] SONG M J, HE J Y, PAN Q Z, et al. Cancer-associated fibroblast-mediated cellular crosstalk supports hepatocellular carcinoma progression [J]. *Hepatology*, 2021, 73(5): 1717-1735
- [37] ELLEM S J, TAYLOR R A, FURIC L, et al. A pro-tumorigenic loop at the human prostate tumour interface orchestrated by oestrogen, CXCL12 and mast cell recruitment[J]. *J Pathol*, 2014, 234(1): 86-98
- [38] YANG F C, CHEN S, CLEGG T, et al. Nf1^{-/-} mast cells induce neurofibroma like phenotypes through secreted TGF-beta signaling[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(16): 2421-2437
- [39] BAE W J, KIM S, AHN J M, et al. Estrogen-responsive cancer-associated fibroblasts promote invasive property of gastric cancer in a paracrine manner *via* CD147 production[J]. *FASEB J*, 2022, 36(11): e22597
- [40] ZHANG H Y, DENG T, LIU R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemoresistance in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 43
- [41] YAO L Z, HOU J Y, WU X Y, et al. Cancer-associated fibroblasts impair the cytotoxic function of NK cells in gastric cancer by inducing ferroptosis *via* iron regulation[J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102923
- [42] LIN X, KANG K, CHEN P, et al. Regulatory mechanisms of PD-1/PD-L1 in cancers [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 108
- [43] MU L S, YU W T, SU H L, et al. Relationship between the expressions of PD - L1 and tumour - associated fibroblasts in gastric cancer [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 1036-1042
- [44] LI Z Q, ZHOU J W, ZHANG J J, et al. Cancer-associated fibroblasts promote PD - L1 expression in mice cancer cells *via* secreting CXCL5 [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(7): 1946-1957
- [45] INOUE C, MIKI Y, SAITO R, et al. PD-L1 induction by cancer-associated fibroblast-derived factors in lung adenocarcinoma cells [J]. *Cancers*, 2019, 11(9): 1257
- [46] GONG J, LIN Y Y, ZHANG H Q, et al. Reprogramming of lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts potenti-

- ates migration of colorectal cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 267
- [47] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(9): 1137–1164
- Medical Affairs Bureau of the National Health Commission of the People's Republic of China. Clinical practice guidelines for gastric cancer (2022) [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2022, 21(9): 1137–1164
- [48] WEI R Y, SONG J Q, LIU X J, et al. Immunosuppressive MFAP2⁺ cancer associated fibroblasts conferred unfavorable prognosis and therapeutic resistance in gastric cancer [J]. *Cell Oncol*, 2024, 47(1): 55–68
- [49] JIN Z J, LU Y F, WU X Y, et al. The cross-talk between tumor cells and activated fibroblasts mediated by lactate/BDNF/TrkB signaling promotes acquired resistance to anlotinib in human gastric cancer [J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102076
- [50] SHITARA K, ÖZGÜROĞLU M, BANG Y J, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10142): 123–133
- [51] YOU T T, TANG H, WU W J, et al. Postsecretion by extracellular matrix cancer - associated fibroblasts (eCAFs) correlates with poor icbresponse viamacrophage chemotaxis activation of Akt signaling pathway in gastric cancer [J]. *Aging Dis*, 2023, 14(6): 2177–2192
- [52] QIN Q, YU R, ERIKSSON J E, et al. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma therapy: challenges and opportunities [J]. *Cancer Lett*, 2024, 591: 216859
- [53] WEI J W, WANG M X, LI G X. Cancer-associated fibroblasts, and clinicopathological characteristics and prognosis of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1048922
- [54] NAKAMURA Y, KINOSHITA J, YAMAGUCHI T, et al. Crosstalk between cancer - associated fibroblasts and immune cells in peritoneal metastasis: inhibition in the migration of M2 macrophages and mast cells by tranilast [J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(3): 515–526
- [55] CHEN G X, YU C X, TANG Z C, et al. Metformin suppresses gastric cancer progression through calmodulin-like protein 3 secreted from tumor - associated fibroblasts [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1): 405–414
- [56] BAE C A, HAM I H, OH H J, et al. Inhibiting the GAS6/AXL axis suppresses tumor progression by blocking the interaction between cancer - associated fibroblasts and cancer cells in gastric carcinoma [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(5): 824–836
- [57] OGAWA T, KIKUCHI S, TABUCHI M, et al. Modulation of p53 expression in cancer-associated fibroblasts prevents peritoneal metastasis of gastric cancer [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 25: 249–261
- [58] WANG Z F, MA D G, WANG L, et al. Paeoniflorin inhibits its migration-and invasion-promoting capacities of gastric cancer associated fibroblasts [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(11): 837–844

[收稿日期] 2024-08-19

(本文编辑:戴王娟)