

细胞因子刺激而转化为 CAFs,如 IL-6、IL-10、成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF)、转化生长因子- β (TGF- β) 及血小板衍生生长因子等^[5]。目前已发现 HTRA1 在胃癌中通过激活 NF- κ B/bFGF 信号通路上调 α -SMA 表达,促进 NFs 向 CAFs 转化^[6]。另外,相关研究表明,星状细胞可能是 CAF 的另一个来源,例如,在肝脏和胰腺癌模型中,静止的胰腺星状细胞(PSCs)和肝星状细胞(HSCs)在 TGF- β 和 PD 激活后表达 CAFs 样表面标记物,如 α -SMA GF,将它们转化为激活的 CAFs^[7,8]。更有研究表明其可能直接由上皮-间质(epitheli-almesenchymal transition,EMT)和內皮间质转化(en-dotothelial mesenchymal transition,EndMT)两种方式转化而来^[9]。Tang 等^[10]的研究证明了巨噬细胞-肌成纤维细胞转变(MMT)作为肿瘤相关巨噬细胞(TAM)促进 CAF 发展的直接机制。癌症相关成纤维细胞(CAF)是肿瘤微环境(TME)的重要组成部分,但缺乏明显的分子特征。Galbo 等^[11]研究了来自黑色素瘤(MEL)、头颈部鳞状细胞癌(HNSC)和肺癌(LC)等共有的 CAF 亚型,结果表明 CAF 亚型表达不同的免疫抑制因子,例如 CXCL12 和 CXCL14,以及干细胞促进因子 IL-6,确定了新的转录驱动因子(MEF2C、TWIST1、NR1H3、RELB 和 FOXM)是 CAF 异质性的关键。已有证据表明胰腺导管腺癌(PDAC)中 CAF 存在异质性,不同的 CAF 亚型已被证明支持肿瘤生长,而其他亚型则抑制癌症增殖^[12]。这意味着肿瘤促进的 CAFs 和抑制肿瘤的 CAFs 在肿瘤间质中共存。在 PDAC TGF- β 信号通路抑制 IL-1 受体 1(IL-1R1)的表达,拮抗 IL-1 α 反应,促进副肿瘤成纤维细胞分化为肌成纤维细胞 CAFs。相比之下,IL-1 诱导的信号级联反应可激活 JAK/STAT,从而促进炎症性 CAFs 的产生^[13]。Givel 等^[14]根据 α -SMA、CD29(整合素 β -1)、FAP 和 FSP1 表达水平,鉴定了间充质型高级别浆液性卵巢癌(HGSOC)中的 4 个 CAFs 亚群。结果显示 CAF-S2 和 CAF-S3 被定义为非激活的 CAFs,因为它们具有低水平的 α -SMA,而 CAF-S1 和 CAF-S4 被认为是激活的 CAFs,具有高表达水平的 α -SMA。FOXP3 阳性 T 淋巴细胞只在 CAF-S1 群体中富集,这与间充质型 HGSOC 中的 CAF-S4 亚型不同。趋化因子 CXCL12 β 在 CAF-S1 中的表达水平高于 CAF-S4,这与 HGSOC 的不良预后有关^[14,15]。最近的研究表明在乳腺癌肿瘤相关成纤维细胞成分分析中揭示了

CAF 不同的亚群的转录程序会随着时间和转移发生变化,从免疫调节程序转变为伤口愈合和抗原呈递程序,表明 CAF 及其功能是动态的^[16]。Gil 等^[16]通过细胞表面 PDPN 蛋白表达的荧光激活细胞分选(FACS)分析证实了 CAF 组成的动态变化。随着肿瘤的生长,基质(CD45-EpCAM-)群体中 PDPN+细胞的丰度减少,PDPN-细胞的丰度增加,揭示了 CAF 功能随肿瘤进展而变化。CAF 是呈现出异质性的细胞群体,需要对 CAFs 进行更详细的分类,并研究每个亚群的功能,以开发新的 CAF 靶向疗法。

1.2 CAFs 标志物 CAFs 已从一系列恶性组织中分离出来,包括前列腺癌、肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌和胰腺癌^[12]。相比之下,CAF 在脑癌、卵巢癌和肾癌标本中相对较少。波形蛋白被认为是静止 CAF 的标志物,而 α -SMA、S100A4、成纤维细胞特异性蛋白 1(FSP-1)、FAP、Tenascin-C、Periostin、Desmin,PDGFR- α 、PDGFR- β 、Thy-1、Podoplanin、Integrin β 1、Caveolin-1 被认为是活化的 CAF 标志物。FAP 和 α -SMA 目前是被广泛使用的特异性标志物,然而,各种常用的成纤维细胞标记物的表达是极其异质性的,并且在不同的 CAF 亚群之间差异很大。每个标记定义不同的细胞群,这些细胞群部分重叠但也显示不同的表达谱^[17]。Integrin α 11 β 1 也被强调为一种主要胶原受体,在非小细胞肺癌 CAFs 中上调。然而,ITGA11 整合素表达对环境条件如缺氧敏感,其表达在过去与 TGF- β 信号有关联,而 TGF- β 已被证明在某些 CAF 亚型中起诱导和拮抗作用^[18]。目前有关 CAFs 是肿瘤中研究众多,但由于 CAFs 具有高度异质性,目前仍缺乏公认的高特异性的标志物。Elyada 等^[19]描述了一个新的 CAF 群体,它们表达 MHC II 类和 CD74,但不表达经典的共刺激分子,并将此种细胞群称为“抗原呈递 CAF”(apCAF)。血小板衍生生长因子受体 PDGFR- α 和 PDGFR- β 是位于基质细胞表面的酪氨酸激酶受体,两者通常用作 CAF 的通用标记物^[20]。与 FAP 和 α -SMA 相比,PDGFR 的优势不在于它们对 CAFs 的特异性,而是在于它们在肿瘤的整个成纤维细胞群中的广泛表达^[21]。虽然 DGFR α 和 PDGFR β 在 CAF 群体中没有显著上调,但似乎比 α -SMA 等比较性标记物在成纤维细胞中的表达更广泛,并且对缺氧等环境因素的反应不太敏感。虽然这意味着 PDGFRs 作为主要 CAF 标记物有些有限,但由于其更稳定的表达,特别是与其他标记物相比,它们可以与更特定的 CAF 标记物一起用作更通用的成纤维细胞标记物。目前 CAFs 可被认为是成纤维细胞的动态状态,而不是一个独特的群体。此外,表观

【基金项目】四川省干部保健课题(编号:川干研 2022-218)

Δ 通讯作者

遗传变化可直接影响 CAF 及其标记物表达。考虑到癌症相关成纤维细胞在肿瘤环境中可以发挥的大量作用,包括肿瘤抑制和肿瘤促进活动,以及各种 CAFs 亚型的数量不断增加,是否能找到单一标志物对肿瘤的靶向治疗至关重要,有待进一步的研究。

2 CAFs 与肺癌的相关性

2.1 CAFs 促进肺癌增殖与转移

目前已有大量的证据倾向于 CAF 的致瘤能力。先前的研究表明,CAF_s 分泌生长因子,包括 TGF- β 、成纤维细胞生长因子 2 (FGF2/7)、VEGF、PDGF 和肝细胞生长因子 (HGF),以促进癌症细胞增殖^[3]。PI3K/AKT/mTOR 信号通路在细胞分化、生长、凋亡和迁移的许多方面都至关重要。许多关于 CAF_s 中 PI3K/AKT/mTOR 通路的研究表明,这种级联反应的激活促进了多种癌症行为,特别是细胞增殖。PI3K/AKT 信号通路可调控 CAF_s 介导口腔癌、肺癌、胃癌、子宫内膜癌以及结肠癌的细胞增殖^[22]。CAF 与癌细胞相互作用的另一种机制是通过分泌外泌体。肿瘤相关成纤维细胞分泌的外泌体能够促进肺癌生长及转移,其机制为激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路^[23]。CAF_s 分泌的外泌体包括对癌症进展以及耐药有关的蛋白质、代谢产物和 RNAs。例如,You 等的研究表明,CAF 通过释放具有增加蜗牛家族转录抑制因子 1 (SNAIL) 表达水平的外泌体来诱导癌细胞 EMT^[24]。最近, Yang 等发现,含有 miR-210 的 CAF_s 分泌的外泌体可导致肺癌的迁移和增殖。MiR-210 通过 PTEN/PI3K/AKT 通路激活作用于 UPF1^[24]。CAF_s 还分泌 H₂O₂ 来影响基质介导的区域癌化、转化原代上皮细胞并加剧癌细胞的侵袭性^[25,26]。另有研究表明,CAF_s 可通过 IL6/JAK2/STAT3 通路诱导卵巢癌 EMT,增加肿瘤增殖、侵袭和耐药性^[27]。此外,除了旁分泌的相互作用,一些研究已经指出了 CAF 和癌细胞之间的细胞间直接接触的重要性^[28]。例如, Labernadie 等的研究表明,CAF 对癌细胞施加了物理拉力,导致癌症侵袭增强,其机制是癌细胞和 CAF 之间的 e-钙粘蛋白/n-钙粘蛋白连接的结果^[29]。CAF 也直接帮助癌细胞突破结肠局部肿瘤周围的肠系膜基底膜,从而增强了结肠癌细胞转移的倾向。这种基底膜的重构与基质金属蛋白酶 (MMP) 的活性无关。TME 内的 CAF 不仅利用机械力来主动拉动和拉伸基底膜,同时也导致了基底膜成分的软化和重构。CAF_s 介导的基底膜破裂的替代机制可以解释 MMP 抑制剂在临床试验中的失败。这些研究为重点关注 CAF 对周围 ECM 和基底膜施加机械力的能力的新疗法开辟了一条途径^[30]。需要注意的是,CAF_s 的作用是

复杂的,可能在不同的肺癌亚型和个体之间存在差异。此外,CAF_s 与其他成分,如免疫细胞、血管内皮细胞和肿瘤细胞之间的相互作用也会影响其对肺癌增殖和转移的影响。研究 CAF_s 在肺癌中的作用机制对于揭示肺癌发展的分子机制、发现新的治疗靶点以及开发抗肿瘤治疗策略具有重要意义。然而,目前对于 CAF_s 的研究仍在不断深入,还需要更多的实验和临床研究来全面理解其在肺癌中的作用。

2.2 CAFs 与肺癌的免疫相关性

CAF_s 长期以来一直被认为是一个有吸引力的治疗靶点;然而,针对 CAF_s 的治疗策略的临床试验大多是无效的,CAF_s 是异质细胞,它们的特征和相互作用与其他类型的细胞可能会随着癌症的进化而动态变化。Chihiro 等^[31]研究了从癌症组织中分离的 CAF 对肺腺癌细胞系中程序性死亡配体 1 (PD-L1) 表达的影响。在抗体阵列检测的细胞因子中,C-X-C 基序趋化因子配体 2 (CXCL2) 增加了这些细胞系中的 PD-L1 mRNA 表达。因此,由于癌细胞和 CAF 之间的相互作用,CXCL2 被认为有可能诱导肺腺癌细胞中 PD-L1 的表达。这些发现确实首先证明了 CAF 通过增加肺腺癌细胞中 PDL1 的表达来间接影响肿瘤免疫。近年研究显示,CAF_s 与肿瘤细胞的免疫逃逸密切相关。CAF_s 主要通过四种途径影响机体抗肿瘤免疫反应:①影响了免疫细胞向肿瘤局部的浸润;②诱发免疫细胞的免疫抑制;③细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑,制造了一个更有利于肿瘤免疫逃逸发生的 TME;④直接抑制细胞毒淋巴细胞的杀肿瘤作用。现有的研究已证实 CAF_s 可作用于多种细胞包括巨噬细胞、树突状细胞、NK 细胞和多种 T 细胞亚群^[32]。Xiang 等^[33]的研究表明癌相关成纤维细胞 (CAF_s) 在肺鳞状细胞癌 (LSCC) 中通过诱导产生 ROS 的单核细胞 MDSCs 来促进免疫抑制。CAF_s 通过 CCL2 介导的 CCR2+单核细胞的招募,促使单核细胞极化为 MDSCs,抑制 CD8⁺T 细胞的增殖和 IFN γ 的产生。同时,抑制 IDO1 和 NADPH 氧化酶 NOX2 和 NOX4 可以减少 ROS 的产生,恢复 CD8⁺T 细胞的增殖。这表明 CAF_s 在调节单核细胞的招募和分化中起关键作用,并且 CCR2 的抑制和 ROS 的清除可以消除 CAF-MDSC 轴,从而逆转 CAF_s 介导的免疫抑制性微环境。CAF_s 通过调节 MDSCs 和 IDO1 等因子的活性,对肺癌的免疫抑制起着重要作用。然而,IDO1 抑制剂在临床试验中的效果有限,可能是因为 IDO 途径的免疫抑制机制涉及其他信号通路的交叉作用。进一步研究这些信号通路的相互关系和调控机制,有助于揭示肺癌免疫逃逸的分子机制,并为开发新的免疫治疗策略提供理论依据。尽管 CAF 在肺癌的免疫相关性

中发挥重要作用,但目前对其具体机制的了解还不完全,进一步的研究将有助于揭示 CAF 与肺癌免疫逃逸和治疗抵抗性之间的关系,并为开发新的免疫治疗策略提供理论基础。需要注意的是,CAF 的功能和作用可能因肿瘤类型和个体差异而有所不同,因此仍需要更多的研究来全面理解其在肺癌中的作用。

2.3 针对肺癌中的 CAFs 进行免疫治疗 免疫疗法可以分为两个一般类别。第一类是通过小分子药物、生物制品或抗体来激活或增强免疫系统的治疗方法。这些疗法包括癌症疫苗、免疫激动剂如抗 CD40 以及免疫检查点抑制剂如抗 CTLA-4 和抗 PD-1/PD-L1 抗体。第二类是基于免疫细胞的适应性转移,如表达肿瘤抗原反应性 T 细胞受体 (TCR) 的 T 细胞和表达嵌合抗原受体 (CAR) 的 T 细胞 (CAR-T)^[34]。AFs 是免疫治疗的重要靶点,尤其是对结缔组织增生肿瘤。纳米颗粒作为药物传递系统则具有出色的潜力。已经有多种类型的纳米颗粒被用于 TAF 靶向的药物递送^[35]。目前已经设计了几种基于纳米颗粒的癌症疫苗,这些疫苗显示出改善的抗肿瘤免疫反应,包括脂质包被磷酸钙 (LCP) 和脂质精蛋白-DNA (LPD) 纳米颗粒作为药物传递系统^[36~38]。TAFs 不仅对肿瘤浸润免疫细胞产生直接影响,而且在调节肿瘤免疫微环境中发挥着重要作用。因此,TAFs 已被确定为癌症免疫治疗的目标,以挑战免疫抑制的肿瘤微环境 (TME)。针对 TAFs 或破坏其与其他细胞的相互作用的策略,理论上都能够改善治疗效果。具体来说,这些策略包括:①抑制 FAP、TGF- β 、PDGFR- β 、CXCL12 等的表达;②通过阻断 CXCL12/CXCR4 轴、肝细胞生长因子 (HGF)、TGF- β 、环氧合酶 2 (COX-2) 的活性来干扰 TAFs 与肿瘤细胞之间的相互作用;③通过干扰 VEGF、PDGF 等分子,破坏 TAFs 与内皮细胞之间的相互作用;④针对 TAFs 诱导的免疫抑制或炎症,如 CXCL12、CXCL13 和 NF- κ B 的阻断。此外,在免疫监视方面,表达 FAP 的 CAFs 已被认为参与了抑制抗肿瘤免疫反应的过程^[39]。它们通过分泌细胞因子和趋化因子等免疫抑制因子,创建免疫抑制的微环境。这可能会损害免疫细胞的功能,包括 T 细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞,从而降低抗肿瘤免疫反应。表达 FAP 的 CAFs 通过调节免疫检查点通路,如程序性死亡配体 1 (PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4),从而实现免疫逃避。CAFs 与免疫细胞之间的相互作用可能导致肿瘤细胞上 PD-L1 表达的上调,从而抑制 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应。针对表达 FAP 的 CAFs 的靶向治疗已成为一种潜在的治疗策略。前临床研究显示,使用针对 FAP 的治疗方法(如抗体药物偶联物

和免疫检查点抑制剂)来破坏 CAFs 的肿瘤促进效应并恢复抗肿瘤免疫反应取得了有希望的结果。需要指出的是,针对 CAFs 的免疫治疗仍处于研究阶段,还需要进一步的实验室研究和临床试验来评估其安全性和疗效。此外,由于 CAFs 在不同肿瘤类型和个体之间的异质性,治疗策略可能需要个体化的选择和调整。总的来说,针对 CAFs 的免疫治疗是一个有前景的研究领域,有望为肺肿瘤的治疗提供新的策略,并改善患者的预后。

3 展望

近年来,对 CAFs 在肺癌中的作用及其与免疫相关性的研究取得了一些重要的进展。然而,仍然存在着许多未解决的问题和挑战。CAFs 的来源和异质性对其在肺癌中的作用具有重要影响。明确 CAFs 的来源以及不同亚型之间的差异。这将有助于深入理解 CAFs 的功能和作用机制,并为开发针对不同 CAFs 亚型的靶向治疗策略提供理论依据。CAFs 通过分泌细胞因子和外泌体等途径促进肺癌的增殖和转移。进一步研究 CAFs 与肺癌细胞之间的相互作用机制,以及 CAFs 对肺癌细胞增殖和转移的具体影响,将有助于揭示肺癌发展的分子机制,并为开发新的抗肿瘤治疗策略提供新思路。另外,CAFs 与肺癌的免疫逃逸和治疗抵抗性密切相关,探索 CAFs 与肺癌免疫逃逸之间的关系,揭示 CAFs 在肺癌免疫抑制中的具体作用机制,并为开发新的免疫治疗策略提供理论基础。此外,个体化的治疗策略可能是实现针对 CAFs 的有效治疗的关键。总的来说,对 CAFs 在肺癌中的作用及其与免疫相关性的研究具有重要的理论和临床意义。未来的研究将有助于深入理解 CAFs 的功能和作用机制,并为肺癌的治疗提供新的策略,改善患者的预后。

【参考文献】

- [1] Chen PX, Liu YH, Wen YK, et al. Non-small cell lung cancer in China [J]. *Cancer Communications (London, England)*, 2022, 42 (10): 937-970.
- [2] 孙月梅, 曾铭. 放疗联合靶向治疗对非小细胞肺癌预后的影响 [J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(3): 224-227.
- [3] Hasegawa T, Yashiro M, Nishii T, et al. Cancer-associated fibroblasts might sustain the stemness of scirrhous gastric cancer cells via transforming growth factor- β signaling [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134 (8): 1785-1795.
- [4] Liu SC, Tsang NM, Lee PJ, et al. Epstein-Barr Virus Induces Adipocyte Dedifferentiation to Modulate the Tumor Microenvironment [J]. *Cancer Research*, 2021, 81(12): 3283-3294.
- [5] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9): 582-598.
- [6] Quante M, Tu PS, 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.

- [7] Yin CY, Evason KJ, Asahina J, et al. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2013, 123(5): 1902-1910.
- [8] Omary MB, Lugea A, Lowe AW, et al. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2007, 117(1): 50-59.
- [9] Zeisberg EM, Potenta S, Xie L, et al. Discovery of endothelial to mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts [J]. *Cancer Research*, 2007, 67(21): 10123-10128.
- [10] Tang PCT, Chung JYT, Xue V WW, et al. Smad3 Promotes Cancer-Associated Fibroblasts Generation via Macrophage-Myofibroblast Transition [J]. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Germany)*, 2021, 9(1): e2101235-e2101235.
- [11] Galbo PM, Zang JX, Zheng D. Molecular Features of Cancer-associated Fibroblast Subtypes and their Implication on Cancer Pathogenesis, Prognosis, and Immunotherapy Resistance [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(9): 2636-2647.
- [12] Geng XL, Chen HZ, Zhao L, et al. Cancer-Associated Fibroblast (CAF) Heterogeneity and Targeting Therapy of CAFs in Pancreatic Cancer [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 655152.
- [13] Biffi G, Oni TE, Spielman B, et al. IL1-Induced JAK/STAT Signaling Is Antagonized by TGF β to Shape CAF Heterogeneity in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. *Cancer Discovery*, 2019, 9(2): 282-301.
- [14] Givel AM, Kieffer Y, Scholer-Dahirel A, et al. miR200-regulated CXCL12 β promotes fibroblast heterogeneity and immunosuppression in ovarian cancers [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1056.
- [15] Popple A, Durrant LG, Spendlove I, et al. The chemokine, CXCL12, is an independent predictor of poor survival in ovarian cancer [J]. *British Journal of Cancer*, 2012, 106(7): 1306-1313.
- [16] Gil F, Oshrat LG, Eyal D, et al. Cancer-associated fibroblast compositions change with breast cancer progression linking the ratio of S100A4^{sup} +/sup and PDPN^{sup} +/sup CAFs to clinical outcome [J]. *Nature Cancer*, 2020, 1(7): 692-708.
- [17] Nurmik M, Ullmann P, Rodriguez F, et al. In search of definitions; Cancer-associated fibroblasts and their markers [J]. *International Journal of Cancer*, 2020, 146(4): 895-905.
- [18] Navab R, Strumpf D, To C, et al. Integrin α 11 β 1 regulates cancer stromal stiffness and promotes tumorigenicity and metastasis in non-small cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2016, 35(15): 1899-1908.
- [19] Elyada E, Bolisetty M, Laise P, et al. Cross-Species Single-Cell Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Reveals Antigen-Presenting Cancer-Associated Fibroblasts [J]. *Cancer Discovery*, 2019, 9(8): 1102-1123.
- [20] Heldin CH. Targeting the PDGF signaling pathway in tumor treatment [J]. *Heldin Cell Communication and Signaling*, 2013, 97(11): 1186-1478.
- [21] Madsen CD, Pedersen JT, Venning FA, et al. Hypoxia and loss of PHD2 inactivate stromal fibroblasts to decrease tumour stiffness and metastasis [J]. *EMBO Reports*, 2015, 16(10): 1394-1408.
- [22] Wu FL, Yang JM, Liu JJ, et al. Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 218.
- [23] 关靖, 王皓, 周俊, 等. 肿瘤相关成纤维细胞分泌体调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路影响肺癌细胞的生长和转移 [J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(5): 756-761.
- [24] You J, Li M, Tan Y, et al. Snail1-expressing cancer-associated fibroblasts induce lung cancer cell epithelial-mesenchymal transition through miR-33b [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 114769-114786.
- [25] Chan JSK, Tan MJ, Sng MK, et al. Cancer-associated fibroblasts enact field cancerization by promoting extratumoral oxidative stress [J]. *Cell Death Disease*, 2017, 8(1): e2562.
- [26] Li X, Xu Q, Wu YH, et al. A CCL2/ROS autoregulation loop is critical for cancer-associated fibroblasts-enhanced tumor growth of oral squamous cell carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(6): 1362-1370.
- [27] Wang LL, Zhang F, Cui JY, et al. CAFs enhance paclitaxel resistance by inducing EMT through the IL 6/JAK2/STAT3 pathway [J]. *Oncology Reports*, 2018, 39(5): 2081-2090.
- [28] Yamaguchi H, Sakai R. Direct Interaction between Carcinoma Cells and Cancer Associated Fibroblasts for the Regulation of Cancer Invasion [J]. *Cancers (Basel)*, 2015, 7(4): 2054-262.
- [29] Labernadie A, Kato T, Brugués A, et al. A mechanically active heterotypic E-cadherin/N-cadherin adhesion enables fibroblasts to drive cancer cell invasion [J]. *Nature Cell biology*, 2017, 19(3): 224-237.
- [30] Glentis A, Oertle P, Mariani P, et al. Cancer-associated fibroblasts induce metalloprotease-independent cancer cell invasion of the basement membrane [J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 924.
- [31] Chihiro I, Yasuhiro M, Ryoko S, et al. PD-L1 Induction by Cancer-Associated Fibroblast-Derived Factors in Lung Adenocarcinoma Cells [J]. *Cancers*, 2019, 11(9): 1257.
- [32] 赵刚, 潘咏梅, 黄岩松, 等. CAFs 与肿瘤细胞的免疫逃逸机制 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(3): 653-656.
- [33] Xiang H, Ramil CP, Hai J, et al. Cancer-Associated Fibroblasts Promote Immunosuppression by Inducing ROS-Generating Monocytic MDSCs in Lung Squamous Cell Carcinoma [J]. *Cancer Immunology Research*, 2020, 8(4): 436-450.
- [34] Barrett RL, Pure E. Cancer-associated fibroblasts and their influence on tumor immunity and immunotherapy [J]. *Elife*, 2020, 9:e57243.
- [35] Schmid D, Park CG, Hartl CA, et al. T cell-targeting nanoparticles focus delivery of immunotherapy to improve antitumor immunity [J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 1747.
- [36] Hu KL, Miao L, Goodwin TJ, et al. Quercetin Remodels the Tumor Microenvironment To Improve the Permeation, Retention, and Antitumor Effects of Nanoparticles [J]. *ACS nano*, 2017, 11(5): 4916-4925.
- [37] Goodwin JT, Shen L, Hu M, et al. Liver specific gene immunotherapies resolve immune suppressive ectopic lymphoid structures of liver metastases and prolong survival [J]. *Biomaterials*, 2017, 141: 260-271.
- [38] Zhang J, Miao L, Guo S, et al. Synergistic anti-tumor effects of combined gemcitabine and cisplatin nanoparticles in a stroma-rich bladder carcinoma model [J]. *Journal of Controlled Release*, 2014, 182: 90-96.
- [39] Fearon DT. The carcinoma-associated fibroblast expressing fibroblast activation protein and escape from immune surveillance [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(3): 187-193.

(收稿日期:2023-12-13;修回日期:2024-03-15)

(本文编辑:林 贇)