



· 综述 ·

食管鳞癌肿瘤微环境相关研究进展

李一达, 邹丽晴 综述, 朱正飞 审核

复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 食管鳞癌是我国食管癌的主要类型, 危害严重。近年来, 许多研究发现, 其发生、发展与所在的肿瘤微环境密切相关。食管鳞癌细胞所在的肿瘤微环境可通过调控免疫微环境、释放细胞因子、改变血管生成等多种途径促进食管鳞癌细胞生长、侵袭和转移, 并造成免疫逃逸。本综述从白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、乏氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 及血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等影响食管鳞癌肿瘤微环境的重要通路方面, 阐述肿瘤微环境与食管鳞癌预后的关系及相关机制, 并介绍相关靶向治疗的研究进展, 旨在为食管鳞癌的防治研究提供参考。

[关键词] 食管鳞癌; 微环境; 免疫; 乏氧; 血管生成

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.04.011

中图分类号: R735.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)04-0307-06

Research progress of tumor microenvironment of esophageal squamous cell carcinoma LI Yida, ZOU Liqing, ZHU Zhengfei (Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHU Zhengfei E-mail: fusczzf@163.com

[Abstract] Esophageal squamous cell carcinoma is the predominant type of esophageal carcinoma in China which carries a poor prognosis. In recent years, many reports have demonstrated that the environment where tumor cells live is closely related to the tumor progression. Tumor cells can be influenced by tumor microenvironment in ways such as regulation of immune microenvironment, production of cytokine and angiogenesis. Based on the several important ways in which esophageal squamous cell carcinoma tumor cells can be influenced including interleukin-6 (IL-6) programmed cell death protein 1/programmed cell death 1 ligand 1 (PD-1/PD-L1), transforming growth factor- β (TGF- β) and vascular endothelial growth factor (VEGF), this article demonstrated the typical pathways and their impact on prognosis. The underlying mechanisms and related targeted therapies are also mentioned to enlighten the ongoing and future research.

[Key words] Esophageal squamous cell carcinoma; Microenvironment; Immunity; Hypoxia; Angiogenesis

食管癌是全世界高发的恶性肿瘤, 危害严重, 其发病率和死亡率分别占全部恶性肿瘤的第6位和第4位。食管鳞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 和食管腺癌 (esophageal adenocarcinoma, EAC) 是两种主要的食管癌组织学类型, 具有不同的发病机制。在我国, ESCC 约占全部食管癌的90%, 其发病和死亡病例均约占全球的50%, 占发展中国家的60%^[1]。在卫生资源欠缺的中西部农村高发区, 食管癌仍是当地

居民的主要疾病负担。食管鳞癌发现时往往期别较晚, 发现时70%~80%已无法手术, 5年生存率为20%左右^[2], 因此探索食管鳞癌发生、发展的细胞和分子生物学机制具有重大意义。

肿瘤的发生、发展与其所在的微环境密切相关。近年来, 众多基础和临床研究发现, 肿瘤微环境可通过调控肿瘤免疫微环境, 释放细胞因子, 改变肿瘤血管生成等多途径影响肿瘤细胞。本文就食管鳞癌及其肿瘤微环境的相关研究进展作一综述。

1 免疫微环境

免疫细胞对肿瘤细胞有监视作用, 而肿瘤则可以改变免疫微环境以逃避免疫监视和攻击, 促进肿瘤生长和逃逸, 如利用炎症信号通路促进细胞生长, 利用免疫调节促进肿瘤逃逸等, 对免疫微环境的研究也可促进对食管鳞癌的了解和治疗。

1.1 炎症信号通路促进食管鳞癌细胞生长

研究表明, 吸烟、饮酒等许多危险因素导致食管鳞癌发生的机制可能与炎症有关^[3], 炎症信号通路中的分子激活是慢性炎症诱导食管癌的主要机制。炎症因子通过信号转导激活下游基因转录, 从而促进肿瘤细胞的存活和生长。

白介素-6/信号传导子及转录激活子3 (interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3, IL-6/STAT3) 通路是其中的重要通路。研究表明, 在食管鳞癌患者癌组织中, IL-6、STAT3在食管鳞癌患者癌组织中表达增多且两者相关^[4], 单因素和多因素分析表明, IL-6、STAT3均为食管鳞癌的独立不良预后因子^[5]。这些研究表明, IL-6/STAT3通路在食管鳞癌中发挥了重要作用。

而关于其信号通路的研究表明^[6], IL-6与IL-6受体 α (interleukin-6 receptor α , IL-6R α) 以及糖蛋白130 (glucoprotein 130, gp130) 结合后, 触发SHP2、Ras-MAPK、PI3K等下游分子的募集和激活, 进而激活转录因子STAT1和STAT3。在正常生理情况下, 免疫系统为杀死病原体而创造出高毒性炎症环境, 而该通路通过抑制细胞凋亡而使正常细胞得以存活; 然而在食管鳞癌患者中, 该通路被肿瘤细胞利用以抑制其凋亡, 并使得食管鳞癌细胞逃逸免疫监视, 从而得以生存、生长, 促进血管生成和转移。

近期的研究发现了IL-6/STAT3通路新的可控靶点。Chen等^[7]发现沉默B7-H4 (一种共刺激分子) 能显著减少IL-6分泌, 抑制STAT3激活, 且减少p-STAT3 (STAT3的活化型) 从细胞质进入细胞核的数量; Li等^[8]发现大车前苷 (plantamajoside, PMS) 能够抑制食管鳞癌细胞株中IL-6的表达。这些研究表明, IL-6/STAT3在

食管鳞癌中具有重要作用, 针对IL-6/STAT3通路的进一步研究将有助于食管鳞癌的治疗。

其他诸如核因子-kappaB (nuclear factor of kappa B, NF- κ B)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 等也在食管鳞癌的发展中起重要作用^[9]。NF- κ B可因转录因子Id-1的上调和肿瘤抑制因子Nkx2-8的下调而激活, 进而通过抵抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 抑制细胞凋亡和促进血管生成。而关于COX-2则有研究证明其表达和不典型增生呈正相关, 高水平的COX-2也与化疗抵抗和预后不良有关。

1.2 免疫调节促进食管鳞癌肿瘤逃逸

肿瘤逃避抗肿瘤免疫是其存活和发展的关键。肿瘤细胞能通过募集各种免疫抑制细胞群或表达抑制性因子从而抑制抗肿瘤免疫反应。其中, 程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1) /程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 近年来备受人们关注。PD-1抗体nivolumab和PD-L1抗体avelumab等靶向药物在肾细胞癌、非小细胞肺癌等各种癌症的治疗中取得了良好的效果, 对其在食管鳞癌和免疫微环境中的作用也有了一定程度的了解。

肿瘤细胞能表达多种免疫抑制蛋白, 它们能使免疫细胞失去功能或凋亡。PD-L1是重要的免疫抑制分子之一, 在多种癌细胞中可见其表达。根据Chen等^[10]的研究, 食管鳞癌中PD-1和PD-L1的阳性率分别为33.5%和41.4%。目前, 关于PD-1和PD-L1的表达异常对于食管鳞癌的预后具有何种意义尚有争议, 一般认为PD-L1和PD-1的结合是导致免疫抑制的原因之一。然而, 也有研究发现^[10], PD-L1表达阳性与食管上段、分化更高、无淋巴转移、较早期的食管鳞癌明显相关, PD-L1阳性者无病生存期更长, 复发风险也更低, 多因素分析表明, PD-L1是食管鳞癌患者的一项非独立良好预后因子。另一项研究表明, PD-L1在早期食管鳞癌 (I、II期或无淋巴结转移) 中是一项独立良好的预后因子, 而在晚期食管鳞癌 (III、IV期或有淋巴结转移) 中则没有表现出相关性^[11]。PD-L1阳性患者预后良好的原

因可能为其高表达时与PD-1之外的某些未知受体结合,这种结合反而会促进免疫反应,促使T细胞分裂以及IL-10、干扰素 γ 等细胞因子分泌,进而导致强抗肿瘤效应^[12]。虽然上述讨论PD-L1对食管鳞癌不同作用的研究有其可取之处,但还有待其他研究的进一步证实。

而对于PD-1,有研究表明其表达不同者,无病生存期和总生存期差异无统计学意义^[13],然而,另一项类似的研究表明,PD-1表达阴性者预后好于阳性者,但其不是独立预后因子^[14]。

尽管PD-1、PD-L1的表达和食管鳞癌预后之间的联系还存在争议,抗PD-L1和抗PD-1抗体应用于多种癌症的安全性和有效性已逐渐得到认可。进一步研究PD-L1表达的调节机制将有助于改善食管癌预后并找到更好的治疗靶点。近期有研究称^[15],在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)高表达的食管鳞癌细胞株中,用表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)激活EGFR信号通路,可明显增强PD-L1表达,而将同样的细胞用EGFR酪氨酸激酶抑制剂AG1478预处理后,再用同样的方式激活EGFR信号通路,发现PD-L1上调的比例明显下降,进一步研究发现EGF诱导PD-L1表达上调的途径并非EGFR/STAT3信号通路,而是与EGFR/PI3K/AKT、EGFR/Ras/Raf/Erk和EGR/PLC- γ 信号通路有关,这可能会为靶向治疗提供新的思路。

除PD-1/PD-L1外,髓源抑制性细胞、调节性T细胞、辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)、肿瘤相关巨噬细胞等免疫方面的相关研究亦正在进行^[9]。如CD38高表达的髓源抑制性细胞免疫抑制能力很强,而用抗CD38单抗daratumumab可以减缓食管鳞癌生长。调节性T细胞高水平者肿瘤侵袭力更强,更易转移,且化疗后生存率更低。这些研究的结果可能会揭示更多免疫微环境和食管鳞癌之间的关系。

2 间质微环境

肿瘤所在环境的间质细胞可被肿瘤细胞分泌的某些细胞因子激活,从而通过自分泌或旁分泌途径,激活相关信号转导通路,改变肿瘤细胞的表型。间质细胞包括成纤维细胞、脂肪细胞、免

疫细胞、血管细胞等。目前,对成纤维细胞的研究较多。

2.1 成纤维细胞

食管鳞癌及其他许多癌症都可以由慢性损伤和炎症引起。某些因损伤而激活的细胞如成纤维细胞,在肿瘤发生、发展和转移中起着重要的作用。成纤维细胞有一种亚型被称为癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF),它是癌症发展各个阶段所必需的一种细胞。CAF可被肿瘤细胞分泌的某些细胞因子如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)所诱导活化,并可以通过分泌细胞因子、激活促炎通路、打断免疫监视以及调节细胞外基质以调节间质微环境,从而改变肿瘤细胞表型,促进肿瘤的生长和转移^[16]。

有临床研究表明,CAF及其表达的某些细胞因子居高者放化疗后复发更为多见,且其3年生存率较低;同时,体外研究也说明了成纤维细胞在肿瘤细胞分裂、血管生成、侵袭迁徙方面的重要作用^[17]。如在共培养的食管鳞癌细胞中,放射线会导致成纤维细胞表达肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和 β -连环蛋白(β -catenin)增多,同时表达E-钙黏蛋白(E-cadherin)减少,从而使食管鳞癌变成侵袭性更强的亚型^[18]。另外,体内和体外研究表明,用TGF- β 受体抑制剂LY2157299抑制TGF- β 1的受体TGF- β -R1可以有效地阻碍其对CAF的激活,从而明显缓解食管鳞癌的化疗抵抗^[19]。以上研究均显示CAF与食管鳞癌预后关系密切,可作为食管鳞癌治疗的靶点。

2.2 间质细胞的作用机制

2.2.1 转化生长因子- β

TGF- β 是在肿瘤微环境中由巨噬细胞、间质细胞和肿瘤细胞产生的一种重要炎症因子,参与肿瘤的发生、发展和转移。有研究^[20]表明,食管鳞癌患者TGF- β 1表达比正常人高,且差异有统计学意义,其高表达与更强的肿瘤侵袭性也有显著相关性。

近期有许多研究着眼于相关信号通路和机制,如TGF- β /整合素 β 6(integrin β 6, ITGB6)信

号通路, ITGB6在食管鳞癌的侵袭和转移中有重要作用, 而体外研究发现该通路可被miR-17/20a抑制^[21]。同时, 也有一些对TGF- β 上游转录因子的研究, 如转录因子SIX1被发现在食管鳞癌中异常高表达, 而它可以引起TGF- β 及其受体的高表达, 后续研究发现敲减SIX1基因可以减弱肿瘤的侵袭性并减缓其生长速度^[22]。未来, 对TGF- β 及其受体相关信号通路的研究将有助于对食管鳞癌侵袭性和转移机制的理解和调控。

2.2.2 细胞外基质重塑

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑在肿瘤形成和进展尤其是侵袭过程中起关键作用。成纤维细胞和其他间质细胞能够分泌一些促使ECM重塑的酶, 如赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, LOX) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP), 这些酶与食管鳞癌的侵袭和转移能力有着密切的联系。赖氨酰氧化酶样蛋白2 (lysyl oxidase-like 2, LOXL2) 是LOX家族中的一员, 在细胞外基质重塑和食管鳞癌侵袭转移中起重要作用, 近期的研究较多着眼于其剪接变异体, 如研究发现LOXL2 Δ 72也有着类似的作用^[23]。某些MMP (MMP-2、MMP-9等) 能减少IV型胶原生成并促进食管鳞癌的侵袭和转移, 而其内源性金属蛋白酶组织抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 能够抑制其表达^[24]。

2.3 其他

对于肿瘤间质微环境中其他成分的研究也有一些发现^[9]。如HGF可与其受体c-Met结合并进而增强食管鳞癌的侵袭和转移能力, 而用siRNA抑制HGF/c-Met信号转导则能降低肿瘤的侵袭能力。基质衍生因子-1 (stromal-derived factor-1, SDF-1) 即CXCL12, 与其受体CXCR4和CXCR7结合可促进肿瘤血管形成, 增强其侵袭和转移能力, 而用siRNA沉默CXCR4可抑制食管鳞癌细胞的分裂、侵袭和转移。以上研究说明, 食管鳞癌的间质微环境成分在其发展中起重要作用, 且越来越多的可控靶点被发现, 这可以为治疗技术的进一步发展提供新的思路。

3 乏氧微环境

乏氧是指肿瘤内有效氧浓度低于5%, 这种

现象在实体肿瘤中普遍存在。乏氧可分为慢性乏氧和急性乏氧, 前者是指因肿瘤生长迅速, 且凋亡速度低于正常组织, 对氧需求大, 而同时随着瘤体迅速增大, 一部分组织距离原有的血管越来越远, 氧供不应求, 这两方面原因共同导致局部组织缺氧。后者是指由血管痉挛等因素导致的局部组织缺氧。处于乏氧微环境时, 肿瘤细胞会产生一些病理生理、生化改变, 促进侵袭和转移, 同时导致严重的放化疗抵抗。已有许多研究表明, 乏氧与食管鳞癌患者放化疗的疗效及预后密切相关^[25]。因此, 对乏氧微环境下食管鳞癌细胞的分子调节机制的进一步研究具有重要意义。

乏氧时, 肿瘤细胞可通过表达乏氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 等来适应乏氧微环境, 食管鳞癌患者中HIF-1 α 高者预后更差, 且易导致放化疗抵抗。其抵抗放疗的机制一方面为氧能够固定放射诱导的DNA损伤, 而乏氧使氧的这一放疗增敏作用降低^[26], 另一方面, HIF-1上调的血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 能保护内皮细胞免受放射损伤, 从而导致放疗抵抗^[27]。而其抵抗化疗的原因为部分化疗药物作用机制为DNA损伤, 乏氧使氧固定DNA损伤的能力降低, 而且由于乏氧处距离血管较远, 局部组织无法受到药物的影响^[28], 此外, HIF-1上调的一系列下游基因亦可导致食管鳞癌放化疗抵抗并促进肿瘤的生长、侵袭和转移^[27]。

对乏氧微环境相关靶点进行调控的研究也正迅速进展, 其中HIF-1 α 抑制剂是近年来研究的热点。如HIF-1 α 的抑制剂PX-478可以明显抑制食管鳞癌细胞的增殖并促进其凋亡^[29]; 鸦胆子油 (brucea javanica oil emulsion, BJOE) 可通过抑制HIF-1 α 表达, 改善乏氧情况从而提高食管鳞癌放疗敏感性^[30]。这些发现可能为新的临床治疗方法提供参考。

4 血管生成

当肿瘤生长到一定大小时, 原有的血管已不足以为较远的肿瘤内部输送足够的养分, 从而限制了肿瘤的生长, 导致肿瘤内坏死组织的增多。然而, 肿瘤可以通过自身的调节, 促进血管

生成,这不仅能够为肿瘤提供充足的支持使其继续增长,而且生成的血管还能够促进肿瘤的转移^[31]。

研究者已经发现了很多能够引起食管鳞癌微环境血管生成的原因。VEGF在血管生成的调控中起着关键性的作用,有30%~60%的食管鳞癌患者VEGF-A表达明显增多^[32],而研究表明^[33],VEGF-A和其受体血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-2的结合是肿瘤促使血管生成的主要原因,VEGFR-2在内皮细胞表达,两者结合促进了内皮细胞分裂和迁移,进而形成新生血管。而对于VEGF家族的另一成员VEGF-C的研究发现^[34],A激酶相互作用蛋白1(A-kinase-interacting protein 1, AKIP1)和VEGF-C在食管鳞癌中表达上升且两者有相关性,进一步的研究表明,AKIP1能够与多种转录因子结合从而促进食管鳞癌中VEGF-C的表达并进而促使肿瘤血管生成。

近年来关于血管生成及VEGF相关通路的研究一直是食管鳞癌微环境研究热点之一。NF- κ B可以通过上调COX-2从而上调VEGF-A和VEGF-C,促进食管鳞癌血管生成,而CC趋化因子受体7型(CC chemokine receptor type 7, CCR7)具有激活NF- κ B的作用,并因而具有促血管生成的作用,体外实验证实沉默CCR7基因可以抑制食管鳞癌血管生成^[35];此外,TGF- β 也是VEGF的重要调控因子,Noma等^[16]的研究表明,食管鳞癌细胞分泌的TGF- β 可促使CAFs释放VEGF从而促进血管生成。同时,对TGF- β 的抑制也能够抑制VEGF的释放。

贝伐单抗等抑制VEGF活性的药物已应用于临床,并证明了抑制血管生成在食管鳞癌治疗中的有效性和可行性。此外,其他一些能够加以调控的靶点也正逐渐被发现,如沉默葡萄糖调节蛋白94(glucose-regulated protein 94, GRP94)可以下调NF- κ B/COX-2/VEGF通路,抑制血管生成;此外,miR-377可通过直接与VEGF结合抑制VEGF的活性,因而也具有抑制血管生成的作用^[36]。这些研究为减缓食管鳞癌肿瘤进展和转

移提供了帮助。

5 总结

肿瘤微环境是一个动态的整体,免疫微环境、间质微环境、乏氧微环境、血管生成是其中的几个方面,它们互相联系,互相影响,密不可分。如在食管鳞癌中,乏氧可以通过HIF-1、VEGF等细胞因子的调控诱导血管生成,抑制免疫应答;间质微环境中的许多因子都可以促进血管生成,造成乏氧微环境;而通过阻断VEGF-VEGFR通路等途径使血管正常化,又可以促使乏氧缓解,恢复免疫应答,增强肿瘤的放疗敏感性。因此,对于肿瘤微环境的研究将牵一发而动全身。

综上所述,肿瘤微环境显著影响着食管鳞癌的发生、发展等各个阶段,对肿瘤微环境的研究将有助于拓展对食管鳞癌的认识并为探索食管鳞癌的治疗提供参考。未来,随着靶向药物、生物免疫疗法、促血管正常化的研究在食管鳞癌上的不断开展,食管鳞癌和肿瘤微环境将会被进一步了解,并为临床上食管鳞癌的治疗提供更多的选择。

[参 考 文 献]

- [1] 乔友林. 食管癌流行病学研究的重要里程碑[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(12): 500-501.
- [2] 吴东平, 徐 农. 食管鳞癌内科治疗现状[J]. 实用肿瘤杂志, 2012, 27(3): 221-225.
- [3] YANG C S, CHEN X, TU S. Etiology and prevention of esophageal cancer [J]. *Gastrointest Tumors*, 2016, 3(1): 3-16.
- [4] CHEN M F, CHEN P T, MING S L, et al. IL-6 expression predicts treatment response and outcome in squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1): 26.
- [5] LI H, XIAO W, MA J, et al. Dual high expression of STAT3 and cyclin D1 is associated with poor prognosis after curative resection of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 7989.
- [6] HEINRICH P C, BEHRMANN I S, HERMANN S H M, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signaling and its regulation [J]. *Biochem J*, 2003, 374(Pt 1): 1-20.
- [7] CHEN X, WANG L, WANG W, et al. B7-H4 facilitates proliferation of esophageal squamous cell carcinoma cells through promoting IL-6/STAT3 pathway activation [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(7): 944-954.
- [8] LI X, CHEN D, LI M, et al. Plantamajoside inhibits lipopolysaccharide-induced epithelial-mesenchymal transition through suppressing the NF- κ B/IL-6 signaling in esophageal

- squamous cell carcinoma cells [J] . Biomed Pharmacother, 2018, 102: 1045–1051.
- [9] LIN E W, KARAKASHEVA T A, HICKS P D, et al. The tumor microenvironment in esophageal cancer [J] . Oncogene, 2016, 35(41): 5337–5349.
- [10] CHEN K, CHENG G, ZHANG F, et al. Prognostic significance of programmed death-1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J] . Oncotarget, 2016, 7(21): 30772–30780.
- [11] JIANG D, SONG Q, WANG H, et al. Independent prognostic role of PD-L1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J] . Oncotarget, 2016, 8(5): 8315–8329.
- [12] OHIGASHI Y, SHO M, YAMADA Y, et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer [J] . Clin Cancer Res, 2005, 11(8): 2947–2953.
- [13] CHEN R, PENG P C, WEN B, et al. Anti-programmed cell death (PD)-1 immunotherapy for malignant tumor: a systematic review and meta-analysis [J] . Transl Oncol, 2016, 9(1): 32–40.
- [14] 孙 莉, 刘安丽, 库建伟, 等. 程序性死亡受体-1在人食管鳞状细胞癌组织中的表达及其与预后的关系 [J] . 中华实验外科杂志, 2015, 32(8): 1817–1819.
- [15] ZHANG W, PANG Q, YAN C, et al. Induction of PD-L1 expression by epidermal growth factor receptor-mediated signaling in esophageal squamous cell carcinoma [J] . Onco Targets Ther, 2017, 10: 763–771.
- [16] NOMA K, SMALLEY K S, LIONI M, et al. The essential role of fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma-induced angiogenesis [J] . Gastroenterology, 2008, 134(7): 1981–1993.
- [17] WANG J, ZHANG G, WANG J, et al. The role of cancer-associated fibroblasts in esophageal cancer [J] . J Transl Med, 2016, 14(1): 30.
- [18] BAO C H, WANG X T, MA W, et al. Irradiated fibroblasts promote epithelial-mesenchymal transition and HDGF expression of esophageal squamous cell carcinoma. [J] . Biochem Biophys Res Commun, 2015, 458(2): 441–447.
- [19] ZHANG H, XIE C, YUE J, et al. Cancer-associated fibroblasts mediated chemoresistance by a FOXO1/TGF β 1 signaling loop in esophageal squamous cell carcinoma. [J] . Mol Carcinog, 2017, 56(3): 1150–1163.
- [20] FUKAI Y, FUKUCHI M, MASUDA N, et al. Reduced expression of transforming growth factor-beta receptors is an unfavorable prognostic factor in human esophageal squamous cell carcinoma [J] . Int J Cancer, 2003, 104(2): 161–166.
- [21] JING C, MA G, LI X, et al. MicroRNA-17/20a impedes migration and invasion via TGF- β /ITGB6 pathway in esophageal squamous cell carcinoma [J] . Am J Cancer Res, 2016, 6(7): 1549–1562.
- [22] NISHIMURA T, TAMAOKI M, KOMATSUZAKI R, et al. SIX1 maintains tumor basal cells via TGF- β pathway and associates with poor prognosis in esophageal cancer [J] . Cancer Sci, 2017, 108(2): 216–225.
- [23] ZOU H Y, LV G Q, DAI L H, et al. A truncated splice variant of human lysyl oxidase-like 2 promotes migration and invasion in esophageal squamous cell carcinoma [J] . Int J Biochem Cell Biol, 2016, 75: 85–98.
- [24] GROBLEWSKA M, SIEWKO M, MROCZKO B, et al. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) in the development of esophageal cancer [J] . Folia Histochem Cytobiol, 2012, 50(1): 12–19.
- [25] KHOSHINANI H M, AFSHAR S, NAJAFI R. Hypoxia: a double-edged sword in cancer therapy [J] . Cancer Invest, 2016, 34(10): 536–545.
- [26] BROWN J M. The hypoxic cell: a target for selective cancer therapy—eighteenth Bruce F. Cain Memorial Award lecture [J] . Cancer Res, 1999, 59(23): 5863–5870.
- [27] 徐 鸥, 李晓明. 肿瘤微环境缺氧和相关基因研究进展 [J] . 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 37(1): 13–16.
- [28] REBUCCI M, MICHIELS C. Molecular aspects of cancer cell resistance to chemotherapy [J] . Biochem Pharmacol, 2013, 85(9): 1219–1226.
- [29] ZHU Y, ZANG Y, ZHAO F, et al. Inhibition of HIF-1 α by PX-478 suppresses tumor growth of esophageal squamous cell cancer *in vitro* and *in vivo* [J] . Am J Cancer Res, 2017, 7(5): 1198–1212.
- [30] PAN P, YANG B X, GE X L. Brucea javanica seed oil enhances the radiosensitivity of esophageal cancer by inhibiting hypoxia-inducible factor 1 α , *in vitro* and *in vivo* [J] . Oncol Lett, 2018, 15(3): 3870–3875.
- [31] FOLKMAN J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? [J] . J Natl Cancer Inst, 1990, 82(1): 4–6.
- [32] CHEN M, CAI E, HUANG J, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis [J] . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(7): 1126–1134.
- [33] HICKLIN D J, ELLIS L M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis [J] . J Clin Oncol, 2005, 23(5): 1011–1027.
- [34] LIN C, SONG L, LIU A, et al. Overexpression of AKIP1 promotes angiogenesis and lymph angiogenesis in human esophageal squamous cell carcinoma [J] . Oncogene, 2015, 34(3): 384–393.
- [35] CAI Q Y, LIANG G Y, ZHENG Y F, et al. CCR7 enhances the angiogenic capacity of esophageal squamous carcinoma cells *in vitro* via activation of the NF- κ B/VEGF signaling pathway [J] . Am J Transl Res, 2017, 9(7): 3282–3292.
- [36] LI B, XU W W, HAN L, et al. MicroRNA-377 suppresses initiation and progression of esophageal cancer by inhibiting CD133 and VEGF [J] . Oncogene, 2017, 36(28): 3986–4000.

(收稿日期: 2018-11-02 修回日期: 2019-02-25)