

肿瘤相关成纤维细胞在肿瘤微环境中免疫调节作用的研究现状



凌煜玮, 康骅

首都医科大学宣武医院普通外科、甲状腺乳腺疾病诊疗中心(北京 100053)

【摘要】 目的 介绍肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)在肿瘤微环境中免疫调节作用的研究现状。方法 对国内外近年来有关 CAFs 在肿瘤微环境中免疫调节作用研究的相关文献进行综述。结果 CAFs 是肿瘤微环境中重要的细胞成分,可以分泌多种细胞因子、趋化因子,或通过间接效应与肿瘤微环境中的免疫细胞产生复杂的相互作用,调控免疫细胞的转化、浸润和功能,如调控巨噬细胞 M2 表型和调节 T 细胞表型的转化、中性粒细胞浸润、NK 细胞的功能活化等,参与肿瘤微环境中抗肿瘤相关免疫抑制,最终导致肿瘤的发生、发展、侵袭、转移及治疗耐药。结论 CAFs 在肿瘤免疫调节过程中发挥了重要作用,但以其为靶点的靶向治疗还有一些问题需要解决,如特异性的标志物、异质性、关键的信号通路等,能否作为今后肿瘤治疗新的靶点,仍需更多的相关研究来证实。

【关键词】 肿瘤相关成纤维细胞; 免疫调节; 肿瘤微环境

Research status of role of cancer-associated fibroblasts in regulation of immune response in tumor microenvironment

LING Yuwei, KANG Hua

Center for Thyroid and Breast Surgery, Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, P. R. China

Corresponding author: KANG Hua, Email: kanghua@xwh.ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To introduce the research status of the immunoregulation function of cancer-associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment. **Method** The literatures in recent years on the studies of role of CAFs in the regulation of immune response in the tumor microenvironment were collected and summarized. **Results** The CAFs played a critical role as the components of the tumor microenvironment. The CAFs could product various growth factors and cytokines that were contributed to the immunoregulation including the polarization of the immune cells and the regulation of the function of immune cells in the tumor microenvironment and eventually resulted in the carcinogenesis, tumor progression, invasion, metastasis and therapy resistance. **Conclusion** CAFs play a significant role in the immunoregulation in tumor microenvironment, but as a potential target for breast cancer, more studies are still needed to discover the specific markers, heterogeneity, and key signaling pathways.

【Keywords】 cancer-associated fibroblasts; immunoregulation; tumor microenvironment

肿瘤微环境在肿瘤的发生、发展及转移过程中发挥着重要的作用^[1-2]。肿瘤微环境由肿瘤细胞和肿瘤细胞外基质构成,而肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤细胞外基质中最主要的细胞成分,参与细胞外基质成分的

生成和沉积,调节上皮细胞转化及免疫应答,参与内稳态的调节,同时对肿瘤的发生和发展产生重要的影响^[3-7]。笔者现对 CAFs 及其对肿瘤微环境免疫作用的研究现状作一综述。

1 CAFs 的标志物及分型

传统意义上,将 CAFs 定义为癌周阳性表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的梭形成纤维细胞^[8];目前除根据细胞形态外,主要依据成纤维细胞 α -SMA 阳性表达来判定 CAFs。但是 α -SMA 并非是 CAFs

DOI: 10.7507/1007-9424.202003104

基金项目:北京卫生系统高层次卫生技术人才学科带头人培养项目支持(项目编号:2011-2-28);北京乳腺病防治学会肿瘤防治科研项目(项目编号:2015-8-8)

通信作者:康骅,Email:kanghua@xwh.ccmu.edu.cn

的特异性表达蛋白,也可见于血管周细胞、平滑肌细胞等^[9]。另有文献^[10]指出, CAFs 可高表达 p53、平足蛋白、CD10、成纤维细胞活化蛋白 (fibroblast activation protein, FAP)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)、固生蛋白-C、血小板衍生生长因子受体 α/β (platelet-derived growth factor α/β , PDGFR α/β)、波形蛋白、整合素 $\alpha11$ 、CD90 等,而低表达小窝蛋白-1 (caveolin-1, Cav-1)。Costa 等^[11]根据 CAFs 的蛋白表达提出了的 4 种分型,见表 1。

2 CAFs 的来源

CAFs 可能来源于固有的成纤维细胞,将成纤维细胞、血管平滑肌细胞和血管周细胞从乳腺癌标本中分离并提取,然后分别与乳腺癌细胞共培养,发现成纤维细胞更容易向高表达 α -SMA 的 CAFs 表型分化^[12]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和基质细胞衍生因子-1 (stromal cell derived factor-1, SDF-1) 可诱导和维持成纤维细胞向 CAFs 表型分化^[13]。CAFs 亦可能来源于骨髓间充质干细胞,将人骨髓间充质干细胞用 MDA-MB-231 乳腺癌细胞条件培养液培养 30 d 后,最终可导致其向高表达 α -SMA、波形蛋白、成纤维细胞表面蛋白和 SDF-1 的成肌纤维细胞表型分化^[14]。同时骨桥蛋白可以通过激活转录因子和人髓样锌指结构,诱导骨髓间充质干细胞产生 TGF- β , 使骨髓间充质干细胞分化为 CAFs^[15]。上皮间质转化或内皮间质转化不仅是肿瘤进展过程中的重要步骤,也是 CAFs 产生的重要过程,甚至在非肿瘤环境中,也可能经此途径产生 CAFs^[3]。也有文献^[16]报道乳腺脂肪组织来源的干细胞也可分化为 CAFs。CAFs 来源的多样性导致其在肿瘤组织中表现出高度的异质性,发挥各种调节功能。

3 CAFs 在肿瘤微环境中的免疫调节作用

在组织微环境中,免疫系统、成纤维细胞和免疫细胞之间存在复杂的相互作用。在正常的组织创伤修复过程中,这种相互作用是一过性的,若组

织中的炎症反应因各种原因未能消退而迁延时则会发展为慢性及病理性疾病,会大大增加肿瘤的发生风险^[17]。在肿瘤微环境中,免疫细胞在会获得并维持激活的炎性表型,形成肿瘤炎性微环境。在肿瘤发生初期,机体的非特异性和特异性免疫机制均可有效阻止细胞的转化和增殖,清除异常细胞;随着肿瘤进展,尽管肿瘤组织中存在大量的免疫细胞,但不能产生有效的抗肿瘤相关免疫应答,相反会诱导某些免疫细胞发挥免疫抑制作用^[18]。当染色体突变和表观遗传学改变累积至一定程度后,肿瘤细胞会影响免疫细胞的增殖,也可通过主要组织相容性复合物-I 类分子表达下调导致的抗原提呈异常、抑制 NKG2D 导致的 NK 细胞和 CD8⁺ 细胞功能障碍等机制逃逸宿主抗癌免疫,亦或直接通过 Fas 配体和肿瘤坏死因子 (TNF) 相关的凋亡诱导配体介导的细胞毒效应使免疫细胞凋亡,此过程称为肿瘤免疫编辑^[19]。

肿瘤免疫耐受机制由肿瘤微环境中多种细胞参与,其中 CAFs 可对肿瘤微环境免疫应答产生直接和间接作用,参与特异性和非特异性免疫的调节。有研究^[20]认为, CAFs 可以通过 IL-6、CXC 趋化因子配体 9 (CXCL9) 和 TGF- β 发挥免疫抑制作用;此外,其他促炎因子包括 IL-1 β 、IL-8、IL-10、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1/CCL2)、SDF-1/CXCL12 及 β 型干扰素 (IFN- β) 也可由 CAFs 产生,发挥多种免疫效应,影响免疫细胞的募集、转化,产生对免疫微环境的直接作用。间接作用包括参与肿瘤微环境中肿瘤细胞外基质重构、调节肿瘤组织中细胞代谢等,进而影响免疫细胞的功能。

3.1 CAFs 对肿瘤微环境免疫细胞的直接作用

3.1.1 CAFs 对非特异性免疫细胞的直接作用 CAFs 与肿瘤细胞共培养时可产生 MCP-1/CCL2, 影响巨噬细胞向肿瘤微环境的募集过程,还可分泌 IL-6 和 SDF-1, 诱导巨噬细胞向 M2 表型转化^[21-22]。M2 型巨噬细胞可以加速组织修复和组织生长,参与肿瘤生长、肿瘤微环境中血管生成、上皮间质转化过程、免疫逃逸、肿瘤侵袭转移和干性的维持^[23]。M2 型活化巨噬细胞可释放 TGF- β , 反之促进 CAFs 的形成和维持, CAFs 和 M2 型巨噬细胞还可共同产生 MMPs、TGF- β 、环氧合酶-2、吲哚胺 2,3 双加氧酶和 IL-6, 共同营造促瘤微环境^[24]。相比正常成纤维细胞, CAFs 不仅可以通过 MCP-1 和 SDF-1 募集单核细胞,还可以促进单核细胞分化为高表达 IL-10 的 M2 型巨噬细胞,发挥免疫抑制作用^[25]。CAFs 与肿瘤细胞共培养时, CCL7、CXCL1、CXCL2、

表 1 CAFs 的 4 种分型^[11]

分型	CD29 表达	FAP 表达	FSP1 表达	α -SMA 表达	PDGFR β 表达	Cav-1 表达
CAF-S1	中	高	低-高	高	中-高	低
CAF-S2	低	阴性	无-低	阴性	阴性	阴性
CAF-S3	中等	阴性	中-高	无-低	无-低	无-低
CAF-S4	高	阴性	低-中	高	低-中	无-低

CXCL8 的表达水平上调,这些趋化因子会促进髓源性抑制细胞的募集^[26]。在前列腺癌中,CAFs 在雌激素诱导下,可以产生 CXCL12,募集肥大细胞进入肿瘤微环境,而肥大细胞又可以分泌类胰蛋白酶,促进 CAFs 诱导前列腺上皮细胞的形态转化^[27]。中性粒细胞和 NK 细胞也参与非特异性免疫过程,目前对于中性粒细胞的研究相对较有限,Cheng 等^[28]发现,在肝细胞癌中,CAFs 通过 IL-6 诱导中性粒细胞中 STAT3 通路的激活,并可通程序性死亡受体-1/程序性死亡受体配体-1 (PD-1/PD-L1) 信号通路介导,损害 T 细胞的功能。CAFs 可以与 M2 型巨噬细胞协同抑制 NK 细胞的功能^[29], CAFs 产生的 TGF- β 可抑制 NK 细胞 IFN- γ 的表达,阻碍辅助性 T 细胞 (Th 细胞) 1 的分化过程,也可抑制 NK 细胞活化受体如 NKG2D、NKp6、NKp44 和 NKp30 的表达^[30]。NKG2D 对 NK 细胞的激活至关重要, MICA/B 作为 NKG2D 的配体,可被 CAFs 分泌的 MMPs 抑制表达,进一步降低了 NK 细胞依赖于 NKG2D 的细胞毒性^[31]。

3.1.2 CAFs 对特异性免疫细胞的直接作用 Th 细胞包括 Th1 和 Th2 细胞。Th1 细胞参与细胞免疫并延缓超敏反应的发生, Th2 细胞协助 B 细胞分化成为可分泌抗体的细胞参与体液免疫。CAFs 参与了 Th1 和 Th2 细胞平衡状态的调节,如 CAFs 可以分泌胸腺基质淋巴细胞生成素促进 Th2 细胞的极化^[32]; 抑制 FAP⁺ CAFs 细胞后,可以促进 Th2 细胞向 Th1 细胞转化,增加 IL-2 和 IL-7 的表达,抑制肿瘤相关巨噬细胞和调节 T 细胞的功能,激活细胞毒 T 淋巴细胞,逆转肿瘤微环境中的免疫抑制效应^[33]。CAFs 分泌的 TGF- β 可影响树突状细胞的生物学行为,抑制树突状细胞的迁移能力,进而阻碍抗原的转运和提呈过程^[34],同时可引起 MHC-II 类分子和共刺激分子 CD80、CD40 和 CD86 的下调,减少 TNF- α 、IFN- α 、IL-12 和 CCL5/RANTES 的产生^[35],进而抑制抗肿瘤免疫过程。近年来也发现 CAFs 参与抗原交叉提呈过程^[36],通过 PD-L2 和 Fas 配体介导的抗原特异、抗原依赖途径杀伤 CD8⁺ T 淋巴细胞,从而使肿瘤细胞逃脱免疫系统的攻击^[37]。CAFs 分泌的 IL-6 也可增加肿瘤微环境中调节 T 细胞的数量^[38]。Costa 等^[11]发现,CAF-S1 可增强调节 T 细胞的功能,并阻止效应 T 细胞的增殖。CAFs 产生的 TGF- β 可诱导 CD8⁺ T 细胞表达 FOXP3,可使 CD8⁺ T 细胞向调节 T 细胞转化^[39]。调节 T 细胞中还有一类表达 CD25⁻、FOXP3⁻、IL-10⁺、CD122⁺ 的细胞,可直接抑制 CD4⁺ T 细胞的增殖^[40]。CAFs 来

源的 TGF- β 会抑制 Bcl-2 的表达,促进效应 T 细胞的凋亡^[41],可以直接抑制细胞毒 T 淋巴细胞的功能,抑制多种细胞因子相关基因的表达^[42],还可以使记忆 T 细胞中 T-bet 的表达水平降低,减弱记忆 T 细胞的功能^[43]。

3.2 CAFs 对肿瘤微环境免疫应答的间接作用

3.2.1 CAFs 参与肿瘤微环境中细胞外基质重构而影响免疫应答 CAFs 参与影响肿瘤微环境中细胞外基质的重构,包括改变细胞外基质成分、调节血管生成、维持缺氧环境等机制,影响免疫细胞的浸润和募集,抑制其免疫活性。在肿瘤的发生及发展过程中,常伴随着细胞外基质的重构,肿瘤组织中细胞外基质的硬度往往高于正常组织中细胞外基质的硬度。CAFs 参与了细胞外基质的沉积和降解,与肿瘤细胞和免疫细胞共同调节细胞外基质成分如胶原和纤维蛋白,进而影响细胞外基质的强度和硬度^[44]。细胞外基质的硬度与肿瘤的增殖、侵袭均相关,同时可影响药物的转运能力、降低肿瘤对放疗的敏感性^[45]。异常的细胞外基质可影响免疫细胞浸润、分化、功能性活化等多种生物学行为。Chen 等^[46]发现,在乳腺癌的肝转移和肺转移灶中,纤维化程度增高,并且缺少细胞毒 T 淋巴细胞浸润,该效应与 CAFs 中 CXCL12/CXCR4 信号通路有关,纤维化提高了血管压力,减少了细胞毒 T 淋巴细胞的浸润。敲除成纤维细胞中调控透明质酸生成的基因,会显著减少肿瘤微环境中巨噬细胞的数目^[47]。CAFs 可向肿瘤微环境中释放乳酸,促进髓源性抑制细胞的产生、维持肿瘤相关树突状细胞的未成熟状态并抑制 NK 细胞的功能^[48]。此外,CAFs 可提高糖分解代谢水平,使微环境中葡萄糖缺乏,使肿瘤细胞与细胞毒 T 细胞竞争能源物质,最终导致细胞毒 T 细胞的数量减少^[37]。

3.2.2 CAFs 参与肿瘤微环境中血管生成而影响免疫应答 肿瘤组织由于较高的细胞代谢水平和相对缺乏的血管分布导致其处于一种缺氧的氧化应激状态和酸性环境,从而抑制特异性或非特异性免疫细胞的功能,在此种环境下,缺氧诱导转录因子-1 α 水平会升高,促进血管生成^[49]。CAFs 可产生促血管生成因子如血管内皮生长因子等,促进肿瘤基质中血管生成^[50];由 CAFs 分泌的 SDF-1 可募集 CXCR4 阳性表达的内皮祖细胞及具有促血管生成作用的巨噬细胞,也可促进新生血管的生成^[51]。但是在肿瘤内形成的血管通透性较高,会导致肿瘤间质中静水压的升高,较高的静水压会抑制免疫细胞向肿瘤微环境浸润^[52]。

4 CAFs 与免疫治疗

CAFs 与肿瘤微环境中免疫调节机制密切相关,它是肿瘤间质中的主要细胞群体,相对于肿瘤细胞而言,CAFs 具有更好的基因稳定性,其在免疫治疗中的作用值得探索。在 4T1 小鼠转移乳腺癌模型中,通过抗 FAP 的 DNA 疫苗靶向抑制肿瘤组织中 FAP⁺ 的 CAFs 可减少肿瘤相关巨噬细胞和髓源性抑制细胞的数量,增加树突状细胞和 CD8⁺ T 细胞的募集,从而逆转肿瘤组织中的免疫抑制效应^[53]。在肝癌中,CAFs 分泌的 IL-6 可以募集髓源性抑制细胞并上调 PD-L1 的表达,降低抗 PD-L1 的免疫治疗效果,当抗 PD-L1 联合抗 IL-6 治疗时可提高肿瘤细胞对抗 PD-L1 治疗的应答^[53]。Fang 等^[54] 通过 CAFs 联合 FAP 靶向与紫杉醇治疗,可显著抑制小鼠体内乳腺癌的生长。未来可能通过抗 CAFs 与化疗或其他治疗联合,减弱肿瘤微环境重构引起的治疗抵抗,以获得更好的疗效。Chen 等^[46] 研究发现,阻断 CAFs 中 CXCL12/CXCR4 信号通路可减轻鼠转移性乳腺癌模型的纤维化水平,降低了组织和血管压力,提高细胞毒 T 淋巴细胞细胞浸润,减轻了免疫抑制效应,从而提高了免疫治疗的效果。

5 小结与展望

CAFs 作为肿瘤微环境中最重要的间质细胞,在肿瘤免疫调节过程中发挥着重要的作用。目前关于 CAFs 来源、特异性标志物、在肿瘤微环境中与各成分的相互作用、参与治疗抵抗的机制虽然已有初步认识,以 CAFs 为靶点的靶向治疗也有动物实验尝试并取得了一些备受鼓舞的结果,但是尚有许多问题需要解决,如:① 目前缺乏 CAFs 特异性的标志物,缺乏药物追踪的靶点;② CAFs 具有高度的异质性,如何区分不同的亚型,选择合适的受体、标志物和治疗靶点;③ CAFs 与肿瘤细胞及肿瘤微环境中其他成分存在复杂的相互作用关系,如何选择关键的信号通路来确保治疗的有效性。CAFs 今后能否作为肿瘤治疗新的靶点,仍需更多的相关研究来证实。

重要声明

利益冲突声明:本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明,我们没有相互竞争的利益。

作者贡献声明:凌煜玮负责文献查阅收集、资料整理及文章撰写;康骅负责综述选题、资料整理及文章修改核对。

参考文献

- Buchsbaum RJ, Oh SY. Breast cancer-associated fibroblasts: where we are and where we need to go. *Cancers (Basel)*, 2016, 8(2): 19.
- Sahai E, Astsaturon I, Cukierman E, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 174-186.
- Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(5): 392-401.
- Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(5): 349-363.
- Cui Q, Wang B, Li K, et al. Upregulating MMP-1 in carcinoma-associated fibroblasts reduces the efficacy of taxotere on breast cancer synergized by collagen IV. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 3537-3544.
- Wang B, Xi C, Liu M, et al. Breast fibroblasts in both cancer and normal tissues induce phenotypic transformation of breast cancer stem cells: a preliminary study. *Peer J*, 2018, 6: e4805.
- Chen Z, Yan X, Li K, et al. Stromal fibroblast-derived MFAP5 promotes the invasion and migration of breast cancer cells via Notch1/slug signaling. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(4): 522-531.
- Luo H, Tu G, Liu Z, et al. Cancer-associated fibroblasts: a multifaceted driver of breast cancer progression. *Cancer Lett*, 2015, 361(2): 155-163.
- 王碧霄, 席春芳, 康骅. 肿瘤相关成纤维细胞对乳腺癌干细胞的影响及机制研究进展. *中国普外基础与临床杂志*, 2018, 25(1): 108-112.
- Mao Y, Keller ET, Garfield DH, et al. Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(1-2): 303-315.
- Costa A, Kieffer Y, Scholer-Dahirel A, et al. Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast cancer. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 463-479.
- Rønnov-Jessen L, Petersen OW, Kotliansky VE, et al. The origin of the myofibroblasts in breast cancer. Recapitulation of tumor environment in culture unravels diversity and implicates converted fibroblasts and recruited smooth muscle cells. *J Clin Invest*, 1995, 95(2): 859-873.
- Kojima Y, Acar A, Eaton EN, et al. Autocrine TGF-beta and stromal cell-derived factor-1(SDF-1) signaling drives the evolution of tumor-promoting mammary stromal myofibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(46): 20009-20014.
- Mishra PJ, Mishra PJ, Humeniuk R, et al. Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4331-4339.
- Weber CE, Kothari AN, Wai PY, et al. Osteopontin mediates an MZF1-TGF-beta1-dependent transformation of mesenchymal stem cells into cancer-associated fibroblasts in breast cancer. *Oncogene*, 2015, 34(37): 4821-4833.
- Jotzu C, Alt E, Welte G, et al. Adipose tissue-derived stem cells differentiate into carcinoma-associated fibroblast-like cells under the influence of tumor-derived factors. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2010, 33(2): 61-79.
- Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(2): 425-430.
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 2010, 140(6): 883-899.
- Peggs KS, Quezada SA, Allison JP. Cell intrinsic mechanisms of T-cell inhibition and application to cancer therapy. *Immunol Rev*, 2008, 224: 141-165.
- Fearon DT. The carcinoma-associated fibroblast expressing fibroblast activation protein and escape from immune surveillance.

- Cancer Immunol Res*, 2014, 2(3): 187-193.
- 21 Tjomsland V, Spångeus A, Vällilä J, *et al*. Interleukin 1 α sustains the expression of inflammatory factors in human pancreatic cancer microenvironment by targeting cancer-associated fibroblasts. *Neoplasia*, 2011, 13(8): 664-675.
- 22 Chen L, Wang S, Wang Y, *et al*. IL-6 influences the polarization of macrophages and the formation and growth of colorectal tumor. *Oncotarget*, 2018, 9(25): 17443-17454.
- 23 Donzelli S, Milano E, Pruszek M, *et al*. Expression of ID4 protein in breast cancer cells induces reprogramming of tumour-associated macrophages. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1): 59.
- 24 Albin A, Bruno A, Noonan DM, *et al*. Contribution to tumor angiogenesis from innate immune cells within the tumor microenvironment: implications for immunotherapy. *Front Immunol*, 2018, 9: 527.
- 25 Gok Yavuz B, Gunaydin G, Gedik ME, *et al*. Cancer associated fibroblasts sculpt tumour microenvironment by recruiting monocytes and inducing immunosuppressive PD-1⁺ TAMs. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3172.
- 26 Acharyya S, Oskarsson T, Vanharanta S, *et al*. A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis. *Cell*, 2012, 150(1): 165-178.
- 27 Pereira BA, Lister NL, Hashimoto K, *et al*. Tissue engineered human prostate microtissues reveal key role of mast cell-derived tryptase in potentiating cancer-associated fibroblast (CAF)-induced morphometric transition *in vitro*. *Biomaterials*, 2019, 197: 72-85.
- 28 Cheng Y, Li H, Deng Y, *et al*. Cancer-associated fibroblasts induce PDL1⁺ neutrophils through the IL6-STAT3 pathway that foster immune suppression in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*, 2018, 9(4): 422.
- 29 Zhang R, Qi F, Zhao F, *et al*. Cancer-associated fibroblasts enhance tumor-associated macrophages enrichment and suppress NK cells function in colorectal cancer. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 273.
- 30 Laouar Y, Sutterwala FS, Gorelik L, *et al*. Transforming growth factor-beta controls T helper type 1 cell development through regulation of natural killer cell interferon-gamma. *Nat Immunol*, 2005, 6(6): 600-607.
- 31 Ziani L, Safta-Saadoun TB, Gourbeix J, *et al*. Melanoma-associated fibroblasts decrease tumor cell susceptibility to NK cell-mediated killing through matrix-metalloproteinases secretion. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19780-19794.
- 32 De Monte L, Reni M, Tassi E, *et al*. Intratumor T helper type 2 cell infiltrate correlates with cancer-associated fibroblast thymic stromal lymphopoietin production and reduced survival in pancreatic cancer. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 469-478.
- 33 Liao D, Luo Y, Markowitz D, *et al*. Cancer associated fibroblasts promote tumor growth and metastasis by modulating the tumor immune microenvironment in a 4T1 murine breast cancer model. *PLoS One*, 2009, 4(11): e7965.
- 34 Weber F, Byrne SN, Le S, *et al*. Transforming growth factor-beta1 immobilises dendritic cells within skin tumours and facilitates tumour escape from the immune system. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(9): 898-906.
- 35 Larmonier N, Marron M, Zeng Y, *et al*. Tumor-derived CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell suppression of dendritic cell function involves TGF-beta and IL-10. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(1): 48-59.
- 36 Elyada E, Bolisetty M, Laise P, *et al*. Cross-species single-cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma reveals antigen-presenting cancer-associated fibroblasts. *Cancer Discov*, 2019, 9(8): 1102-1123.
- 37 Lakins MA, Ghorani E, Munir H, *et al*. Cancer-associated fibroblasts induce antigen-specific deletion of CD8⁺ T Cells to protect tumour cells. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 948.
- 38 Kato T, Noma K, Ohara T, *et al*. Cancer-associated fibroblasts affect intratumoral CD8⁺ and FoxP3⁺ T cells *via* IL6 in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(19): 4820-4833.
- 39 Shafer-Weaver KA, Anderson MJ, Stagliano K, *et al*. Cutting edge: tumor-specific CD8⁺ T cells infiltrating prostatic tumors are induced to become suppressor cells. *J Immunol*, 2009, 183(8): 4848-4852.
- 40 Han Y, Guo Q, Zhang M, *et al*. CD69⁺CD4⁺CD25⁻ T cells, a new subset of regulatory T cells, suppress T cell proliferation through membrane-bound TGF-beta1. *J Immunol*, 2009, 182(1): 111-120.
- 41 Sanjabi S, Mosaheb MM, Flavell RA. Opposing effects of TGF-beta and IL-15 cytokines control the number of short-lived effector CD8⁺ T cells. *Immunity*, 2009, 31(1): 131-144.
- 42 Thomas DA, Massagué J. TGF-beta directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance. *Cancer Cell*, 2005, 8(5): 369-380.
- 43 Ahmadzadeh M, Rosenberg SA. TGF-beta1 attenuates the acquisition and expression of effector function by tumor antigen-specific human memory CD8 T cells. *J Immunol*, 2005, 174(9): 5215-5223.
- 44 Liu Y, Lv J, Liang X, *et al*. Fibrin stiffness mediates dormancy of tumor-repopulating cells via a Cdc42-driven Tet2 epigenetic program. *Cancer Res*, 2018, 78(14): 3926-3937.
- 45 Alonso-Nocelo M, Raimondo TM, Vining KH, *et al*. Matrix stiffness and tumor-associated macrophages modulate epithelial to mesenchymal transition of human adenocarcinoma cells. *Biofabrication*, 2018, 10(3): 035004.
- 46 Chen IX, Chauhan VP, Posada J, *et al*. Blocking CXCR4 alleviates desmoplasia, increases T-lymphocyte infiltration, and improves immunotherapy in metastatic breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(10): 4558-4566.
- 47 Kobayashi N, Miyoshi S, Mikami T, *et al*. Hyaluronan deficiency in tumor stroma impairs macrophage trafficking and tumor neovascularization. *Cancer Res*, 2010, 70(18): 7073-7083.
- 48 Kumar V, Donthireddy L, Marvel D, *et al*. Cancer-associated fibroblasts neutralize the anti-tumor effect of CSF1 receptor blockade by inducing PMN-MDSC infiltration of tumors. *Cancer Cell*, 2017, 32(5): 654-668.
- 49 Palazón A, Aragónés J, Morales-Kastresana A, *et al*. Molecular pathways: hypoxia response in immune cells fighting or promoting cancer. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5): 1207-1213.
- 50 Ohm JE, Gabrilovich DI, Sempowski GD, *et al*. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression. *Blood*, 2003, 101(12): 4878-4886.
- 51 Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, *et al*. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell*, 2005, 121(3): 335-348.
- 52 Falcon BL, Pietras K, Chou J, *et al*. Increased vascular delivery and efficacy of chemotherapy after inhibition of platelet-derived growth factor-B. *Am J Pathol*, 2011, 178(6): 2920-2930.
- 53 Liu H, Shen J, Lu K. IL-6 and PD-L1 blockade combination inhibits hepatocellular carcinoma cancer development in mouse model. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(2): 239-244.
- 54 Fang J, Xiao L, Joo KI, *et al*. A potent immunotoxin targeting fibroblast activation protein for treatment of breast cancer in mice. *Int J Cancer*, 2016, 138(4): 1013-1023.

收稿日期: 2020-03-22 修回日期: 2020-06-16

本文编辑: 李纘来/蒲素清

