

癌相关成纤维细胞在乳腺癌中的研究进展

翟晓艺¹, 张海月¹, 郭文佳¹, 董晓刚^{2*}

1.新疆医科大学附属肿瘤医院肿瘤防治研究所, 乌鲁木齐 830011;

2.新疆医科大学附属肿瘤医院肝胆胰外科, 乌鲁木齐 830011

摘要: 癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境中不可或缺的组成部分。近年来众多研究表明, CAFs与乳腺癌的发生、发展密切相关, 并且与乳腺癌的恶性生物学行为以及不良预后存在关联, 但对其在乳腺癌细胞生长、侵袭、转移及预后关系的阐述不够全面。在乳腺癌中, CAFs受肿瘤调控, 同时其也通过释放细胞因子、外泌体等方式对免疫微环境调节、细胞外基质重塑、免疫细胞功能抑制等生物学过程产生影响, 从而促进肿瘤的发生、迁移、侵袭和耐药等过程。阐述了CAF在乳腺癌细胞生长、侵袭、转移过程中的作用及与患者预后关系, 有助于深入理解乳腺癌的发病机制, 以期对乳腺癌的诊断、治疗和预后评估提供理论依据。

关键词: 乳腺癌; 癌相关成纤维细胞; 肿瘤微环境

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2024.0200

中图分类号: Q279, R73

文献标志码: A

Research Progress of Cancer-associated Fibroblasts in Breast Cancer

ZHAI Xiaoyi¹, ZHANG Haiyue¹, GUO Wenjia¹, DONG Xiaogang^{2*}

1. Departments of Cancer Research Institute, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China;

2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract: Cancer-associated fibroblasts (CAFs) are an integral component of the tumor microenvironment. Recent studies have established a close association between CAFs and the development, malignant progression, and poor prognosis of breast cancer. However, a comprehensive understanding of the relationship between CAFs and breast cancer cell growth, invasion, metastasis, and prognosis remains incomplete. In breast cancer, CAFs are regulated by tumor cells. Conversely, CAFs significantly influence tumor behavior by secreting cytokines and exosomes, which modulate the immune microenvironment, remodel the extracellular matrix, and suppress immune cell function. These actions collectively promote tumor initiation, migration, invasion, and drug resistance. This review summarized the role of CAFs in breast cancer cell growth, invasion, and metastasis, as well as their association with patient prognosis. This synthesis aimed to deepen the understanding of breast cancer pathogenesis and provide a theoretical basis for its diagnosis, treatment, and prognostic assessment.

Keywords: breast cancer; cancer-associated fibroblasts; tumor microenvironment

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤, 并且是女性癌症相关死亡的主要原因之一^[1]。在过去的几十年里, 中国乳腺癌的发病率和死亡率不断上升^[2]。尽管在诊断和治疗方面取得了诸多进展, 但乳腺癌的复发和转移仍然是导致患者死亡的主要原因^[3]。

癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是微环境中一种主要的、多功能间质细胞类型, 它能够调节肿瘤分化和肿瘤周围的免疫反应^[4]。CAF与肿瘤细胞相互作用, 是参与并维持肿瘤微环境演进发展的重要成员。CAF能够分泌多种细胞因子、生长因子、趋化因子以及

收稿日期: 2024-12-18; 接受日期: 2025-04-30

基金项目: 新疆维吾尔自治区重点研发任务专项(2022B03019-4); 2025年自治区高校基本科研业务费科研项目(XJEDU2025J059)。

联系方式: 翟晓艺 E-mail: zhaixiaoyi0130@163.com; *通信作者 董晓刚 E-mail: 1982706245@qq.com

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分,进而与肿瘤细胞、免疫细胞等其他细胞类型相互作用,对乳腺癌的生物学行为产生影响^[5]。鉴于 CAFs 在肿瘤细胞能量代谢、干性重塑以及化疗耐药等方面具有积极作用,其已成为肿瘤干预治疗的新靶点^[6]。CAFs 的起源、活化机制及其在乳腺癌细胞增殖、血管生成、免疫逃逸与耐药性产生等方面的作用不断被挖掘^[7]。这些研究进展不但有助于深刻洞悉乳腺癌的发病机制,而且为开发新型乳腺癌诊断与治疗策略提供潜在靶点与思路。故而,全面综述癌相关成纤维细胞在乳腺癌中的研究进展具有重要意义。

1 CAFs

1.1 CAFs的来源与标志物

成纤维细胞的发现最早追溯至 1858 年,研究对结缔组织中分泌胶原的梭形细胞进行了观察^[8-9]。但截至目前,成纤维细胞的定义依旧十分模糊。成纤维细胞的胚胎起源主要为原始间充

质,次要起源为神经嵴,其中原始间充质和神经嵴也是其他间充质谱系(如成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞)的胚胎起源^[10]。在肿瘤的炎症与纤维化进程中,成纤维细胞被激活,故而被称作癌症相关成纤维细胞。

CAFs 的主要标志物包括成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)、 α -平滑肌肌动蛋白(alphasmooth muscle actin, α -SMA)、成纤维细胞特异蛋白 1(fibroblast-specific protein-1, FSP1)、血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)^[11],越来越多的证据显示很多 CAFs 的标志物都能够预示肿瘤的临床行为^[12-20](表 1)。

1.2 CAFs的异质性与功能

由于细胞前体种类繁多,激活机制各异,因此,CAFs 具有高度的异质性,一般分为 rCAFs、myCAFs、iCAFs 和 apCAFs,且这些亚型虽然在特异性标志物^[13]、空间分布^[14]、动态转化机制^[15-16]、对肿瘤的作用^[17-20]等方面各有差异,但它们的共同作用最终促进了癌细胞的增殖、迁移、侵袭、转移和治疗抵抗,从而促进了癌症的进展(图 1)。

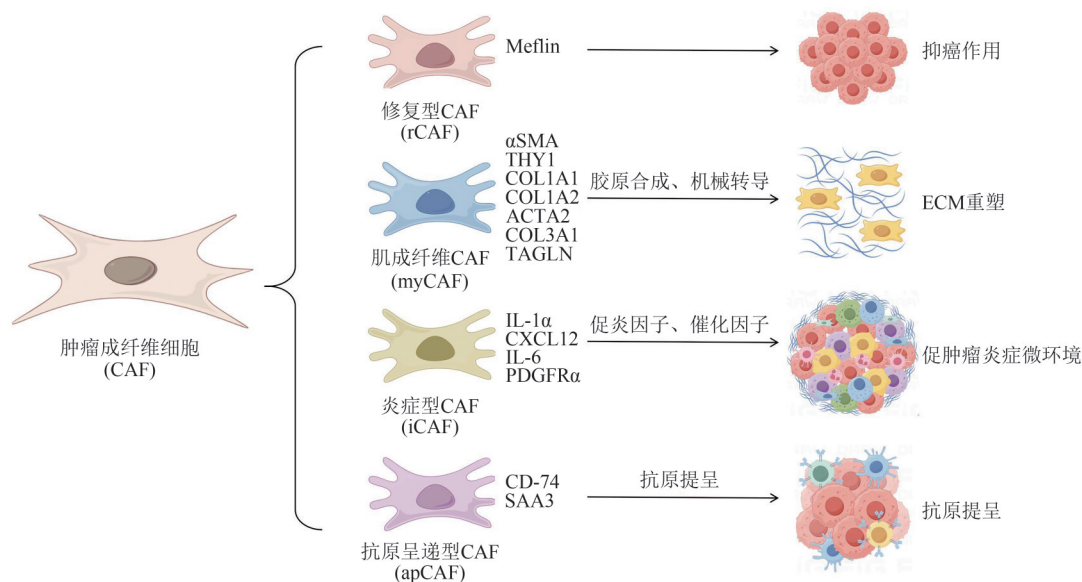
表1 CAFs的生物标志物
Table 1 Biomaker of CAFs

生物标志物	定位	CAFs中的表达水平	描述	生物学作用
波形蛋白(vimentin)	细胞质	↑	Ⅲ型中间拉丝	肿瘤生长、浸润和迁移
α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)	细胞质	↓	与细胞收缩、运动、结构和完整性有关	肿瘤生长,药物屏障,ECM重塑
人成纤维细胞特异蛋白 1(FSP1)	细胞质	↑	与细胞运动、胶原诱导和组织纤维化有关	免疫逃避,免疫监视,纤维化
成纤维细胞活化蛋白(FAP)	膜	↑	与纤维生成和 ECM 重塑有关	肿瘤的进展和转移,塑造免疫微环境,ECM 重塑,纤维形成
人腱糖蛋白 C(tenascin-C)	ECM 蛋白	↑	与细胞黏附有关的 ECM 糖蛋白	纤维化,EMT
结蛋白(desmin)	细胞质	↓	Ⅲ型中间拉丝	细胞黏附,细胞迁移
血小板衍生生长因子受体 α/β (PDGFR α/β)	膜	↑	酪氨酸激酶受体	M2 极化,血管形成
窖蛋白(caveolin-1)	膜	↑; ↓	支架蛋白	癌细胞转移
平足蛋白(podoplanin, PDND)	膜	↑	I 型整体膜糖蛋白	免疫抑制,肿瘤生长

1.2.1 rCAFs rCAFs 位于肿瘤核心区域,与癌细胞紧密接触。通过成像质谱分析发现,rCAFs 与高密度的胶原纤维共定位,提示其在基质重塑中起核心作用^[21];rCAFs 的转化受 TGF- β 信号通路和 IL-6/STAT3 轴调控。当肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中缺氧或化疗压力增加时,静息态

成纤维细胞通过 TGF- β 激活转化为 rCAFs,进而分泌 MMP2/9 促进 ECM 降解,加速癌细胞侵袭^[22]。

1.2.2 myCAFs myCAFs 紧邻肿瘤细胞边界,直接参与 ECM 硬化和物理屏障形成,限制免疫细胞浸润。myCAFs 的激活与 TGF- β /Smad2/3 通路密切相关。乳腺癌细胞分泌的 TGF- β 与成纤维细胞



注: CAFs 一般分为 rCAF、myCAF、iCAF 和 apCAF。rCAF 发挥抑癌作用; myCAF 通过合成胶原和调节机械转导介导 ECM 重塑; iCAF 通过改变分泌特性进行免疫调节; apCAF 以抗原特异性的方式激活 CD4⁺ T 细胞。

图 1 CAFs 的分类及其作用

Fig. 1 Classification and effect of CAFs

表面的 TGF- β R II (II 型受体) 结合, 使 TGF- β R II 磷酸化并激活 TGF- β RI。活化的 TGF- β RI 进而磷酸化 Smad2/3, 并与 Smad4 结合, 进入细胞核内启动一系列基因转录, 从而诱导成纤维细胞转化为 myCAF^[23]。

1.2.3 iCAF iCAF 分布于远离肿瘤的疏松基质区域, 通过远距离分泌细胞因子调控免疫抑制微环境。iCAF 的转化由 IL-1 α /JAK-STAT 通路驱动, 肿瘤细胞释放的 IL-1 α 激活成纤维细胞中的 JAK1/STAT3 信号, 诱导 IL-6 和 CXCL12 分泌, 进而招募 Treg 细胞并抑制 CD8⁺ T 细胞功能^[24]。

1.2.4 apCAF apCAF 起源于间皮细胞, 位于三级淋巴结构 (tertiary lymphoid structures, TLS) 周围, 与 CD8⁺ T 细胞和 B 细胞共定位, 提示其参与适应性免疫应答, 通过 WNT/ β -catenin 信号上调 MHC II 表达。在免疫检查点抑制剂的治疗下, apCAF 通过呈递肿瘤抗原激活 T 细胞, 但持续刺激可能诱导 PD-1/TIM-3 双阳性 T 细胞扩增, 最终导致耐药^[25]。

2 CAFs 与乳腺癌细胞共同形成肿瘤免疫微环境

在乳腺癌中, 肿瘤相关成纤维细胞是肿瘤微

环境的重要组成部分, 它们与肿瘤细胞相互作用, 共同形成一个促进肿瘤生长、免疫逃逸和治疗抵抗的微环境。研究表明, 肿瘤细胞具备特定受体, CAFs 可与之相结合, 进而促使其分泌趋化因子, 如肿瘤坏死因子等^[26]。因此, CAFs 能够以直接或者间接的途径推动免疫细胞在肿瘤组织中聚集。同时, 随着时间的推移, CAFs 吸引肿瘤免疫细胞向肿瘤组织聚集的能力更强, 从而构建有利于癌症发生与发展的局部微环境 (表 2)。综上, CAFs 可通过一系列复杂机制与免疫细胞相互作用, 对肿瘤免疫微环境产生影响。

3 CAFs 促进乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和转移

3.1 CAFs 通过多种方式促进乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和转移

研究表明, CAFs 在乳腺癌的发展过程中扮演着重要的角色, 其通过各种方式在乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和转移过程中发挥着关键作用 (图 2)。

3.1.1 分泌诸生长因子和细胞因子 CAFs 借助自分泌与旁分泌途径, 分泌诸如表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因

表2 CAFs与免疫细胞的关系
Table 2 Relationship between CAFs and immune cells

免疫细胞类型	与 CAFs 的关系	研究结果	参考文献
巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs)	CAFs 通过分泌单核细胞趋化蛋白-1 (cc chemokine ligand 2, CCL2) 等因子吸引单核细胞进入肿瘤,并促使其极化为 M2 型巨噬细胞,这种巨噬细胞具有免疫抑制特性,能够促进肿瘤生长和侵袭。研究表明,高密度的 CAFs 与更多的 CD163 或 CD206 阳性巨噬细胞在乳腺癌组织中密切相关。CAFs 通过分泌 IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等分子招募并极化 TAMs 为 M2 型,形成一个促进肿瘤生长的免疫抑制环境	CAFs 能够诱导 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化,增强免疫抑制作用。CAFs 通过分泌细胞因子(如 MCP-1、SDF-1 等)招募单核细胞,并促进其向 M2 型巨噬细胞分化	[27-28]
自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK)	CAFs 分泌金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 减少 NK 细胞表面激活受体(如 NKG2D 配体)的表达,削弱 NK 细胞的毒性。此外,CAFs 通过分泌吲哚胺 2,3-二氧酶或前列腺素 E2 (PGE2),降低 NK 细胞的活性。CAFs 通过分泌 TGF- β 、PGE2 等分子抑制 NK 细胞的活性,降低其表面的 NKG2D 等受体的表达,削弱其对肿瘤细胞的杀伤能力。此外,CAFs 分泌的 MMPs 减少了肿瘤细胞表面的 MHC I 类链相关分子,进一步降低了 NK 细胞的杀伤效率	CAFs 通过分泌前列腺素 E2 和 TGF- β 抑制 NK 细胞的活性,降低其对肿瘤细胞的杀伤能力。且 CAFs 的细胞表面表达的 NKG2D 等受体的表达,进一步影响 NK 细胞的抗肿瘤活性	[28]
树突状细胞 (dendritic cells, DCs)	CAFs 分泌的 TGF- β 和 IL-6 等因子抑制 DCs 的成熟和功能,减少抗原提呈能力,减弱 DCs 激发 T 细胞应答的效果。CAFs 还能通过代谢色氨酸产生 Kyn,抑制 DC 的分化和功能,促进肿瘤免疫	肝细胞癌来源的 CAFs 能够促进调节性 DCs 的生成,进一步抑制 T 细胞增殖	[27-28]
肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)	主要由 CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ T 细胞构成。CAFs 通过分泌多种细胞因子调节这两种 T 细胞的功能。例如,CAFs 分泌的胸腺基质淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 通过调节骨髓样树突状细胞,促进 Th2 极化,而在原发性肿瘤中使用 FAP ⁺ CAFs DNA 疫苗可以增加 IL-2、IL-7 等 Th1 细胞因子的表达,同时减少 Th2 细胞因子(如 IL-4、IL-6),增强细胞毒性 T 淋巴细胞的杀伤力	当 CAFs 数量较多时,肿瘤内 CD8 ⁺ TILs 数量显著减少,而 FOXP3 ⁺ TILs 数量增加,表明 CAFs 可能通过调节 TIL 的迁移实现免疫抑制	[28]
髓系来源抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)	CAFs 通过 SDF-1 α /CXCR4 途径吸引单核细胞,并通过 IL-6 介导的 STAT3 激活诱导单核细胞分化为 MDSCs。MDSCs 通过产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮和免疫抑制因子(如 IL-10),抑制 CD8 ⁺ T 细胞的活性,影响抗肿瘤免疫	MDSCs 能够抑制 T 细胞增殖,改变 T 细胞的表型和功能,导致肿瘤进展	[28]
肥大细胞 (mast cells, MCs)	MCs 与 CAFs 相互作用,本文中 MCs 通过促进纤维细胞的重构支持肿瘤生长	抗肿瘤药物如 Trinstat 和 Tranilast 的应用揭示了 MCs 和 CAFs 对免疫抑制微环境形成的重要影响	[27]
中性粒细胞 (neutrophils)	CAFs 通过 CXCR2 介导的化学趋化因子信号招募并极化 TANs	CAFs 通过抑制 TANs 的功能进一步促进肿瘤的侵袭性	[27]

子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)、外泌体 (exosomes) 等,作用于周边的癌细胞及其他基质细胞,从而推动其增殖、侵袭与迁移进程。有研究表明,FGF2 与受体 FGFR1 相结合,能够活化下游的信号传导通路,进而增强乳腺癌细胞的迁移与侵袭能力。FGF 通过激活 MAPK 通路,进一步

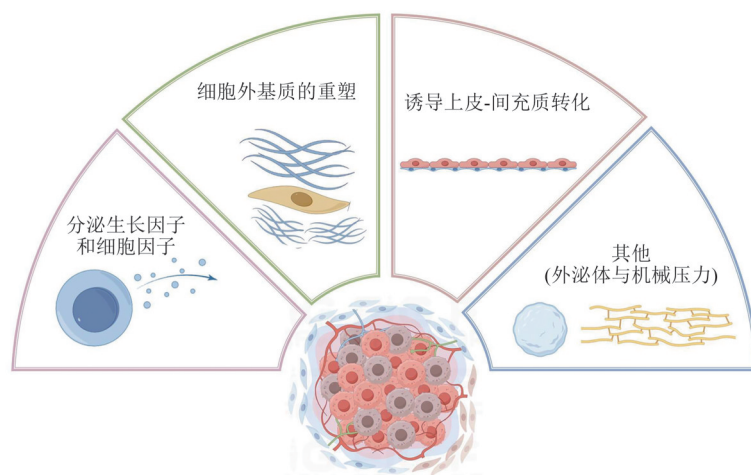


图2 CAFs对乳腺癌细胞的作用方式

Fig. 2 Mechanisms of CAFs act on breast cancer cells

激活孕酮受体,促进癌细胞干性特征的形成以及侵袭能力的提升^[29-30]。CAFs分泌外泌体,通过携带特定的 miRNAs、circRNAs 等核酸分子,传递到乳腺癌细胞,调节其基因表达和功能^[31]。

3.1.2 细胞外基质的重塑 在癌症研究领域,基质刚度这一概念是指细胞外基质的物理刚性程度。乳腺癌、胰腺癌等实体肿瘤具有异常坚硬的包膜,可见ECM硬度的改变会对肿瘤进展及行为的各个方面产生影响^[32]。

CAFs最为独特的功能体现于其合成与重塑细胞外基质的能力。此过程被命名为“结缔组织增生反应”,在该反应进程中,CAFs能够合成并分泌大量的I型、III型、IV型以及V型胶原蛋白、纤溶蛋白、透明质酸和层粘连蛋白^[33]。CAFs在ECM重塑方面发挥着重要的作用,其通过大量沉积I型和III型胶原(Col-I, III)以及MMPs,构建自我维持的正反馈环路,从而使ECM更为坚硬,这一过程推动了肿瘤细胞的迁移和侵袭行为^[34]。

3.1.3 上皮-间充质转化 CAFs能够诱导肿瘤细胞发生侵袭与迁移现象。CAFs可促进肿瘤细胞的侵袭和迁移,并且通过产生胶原和层粘连蛋白来诱导肿瘤细胞发生上皮间质转化,进而推动乳腺癌细胞的侵袭和迁移。CAFs借助多种信号通路(诸如COX-2、NF- κ B、HIF-1、TGF- β 等)诱导EMT,使E-钙黏蛋白的表达量减少,致使肿瘤细胞彼此间紧密连接丧失,从而获得更强的迁移与侵袭能力^[35]。由CAFs分泌的IL-6、TGF- β 等因子,可通过激活p38 MAPK、Wnt等信号通路,诱导乳腺癌细胞历经EMT过程^[36]。这一过程使得上

皮来源的癌细胞具备更强的迁移和侵袭能力,其形态与表型更趋近于间质细胞,进而更易于发生转移。

3.1.4 其他方式 CAFs施加机械压力于肿瘤细胞,这种物理刺激可以推动肿瘤细胞的迁移与侵袭进程。机械应力能够促使细胞骨架结构发生改变,进而提升细胞的运动能力。从机械拉力与推力方面来看,CAFs构建纤维束,为肿瘤细胞构筑迁移路径,从而增强其运动与侵袭能力^[37]。CAFs借助Lysyl氧化酶(lysyl oxidase, LOX)所介导的胶原交联进一步增强细胞外基质的刚性,在早期乳腺癌中,LOX由CAFs表达,而到晚期,在缺氧条件下,癌细胞也可诱导LOX表达^[38]。刚性的ECM通过整合素簇集、FAK磷酸化以及Rho GTPase活动来推动细胞侵袭^[39]。乳腺癌呈现出显著的刚性梯度,其中心部位相较于外围和侵袭前沿更为坚硬,这一现象与CAFs的紧密定位密切相关。由于机械应力而产生的坚硬ECM会激活YAP/TAZ信号,干扰癌细胞的肌动蛋白细胞骨架,增强癌细胞的侵袭性^[40]。

3.2 CAFs对不同亚型乳腺癌细胞恶性表型的作用

乳腺癌依据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的表达状态,可划分为Luminal A、Luminal B、HER2富集型和三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)这4种主要亚型^[41]。

在激素受体阳性(HR⁺)乳腺癌中,CAFs可能

通过分泌生长因子(如IGF-1、FGF)介导内分泌治疗耐药,同时其促纤维化特性可形成致密的细胞外基质屏障限制药物渗透^[13, 28];而在HER2过表达型乳腺癌中,CAFs常高表达EGFR/HER通路配体,与肿瘤细胞的跨膜受体协同激活促增殖信号^[42]。最具特征性的是三阴性乳腺癌,CAFs呈现高度免疫抑制表型,通过分泌CXCL12、IL-6等细胞因子募集调节性T细胞和髓系来源抑制细胞,并上调PD-L1表达形成冷肿瘤微环境^[23, 43]。此外,基底样型乳腺癌中的CAFs特异性高表达LOX家族酶,通过胶原交联增强肿瘤机械硬度进而激活YAP/TAZ mechanotransduction通路,驱动肿瘤干性维持和转移定植^[44-45]。这种亚型特异性调控机制提示CAFs可作为精准治疗的潜在靶标,但需

结合分子分型设计差异化干预策略。
CAFs在不同乳腺癌亚型中发挥的作用各不相同,它通过调节肿瘤细胞的激素受体表达、增殖信号通路、ECM重塑、血管生成和免疫反应等多种机制,对肿瘤的发生、发展和治疗反应产生影响。

4 CAFs在乳腺癌中的治疗策略

肿瘤微环境中CAFs的存在可以促进肿瘤的增殖和转移,对乳腺癌的治疗产生重要影响。目前已有大量研究表明,CAFs在乳腺癌组织中的表达水平与患者的临床预后相关。因此,CAFs在乳腺癌中具有重要地位,已成为目前临床上重要的乳腺癌诊断和治疗靶点^[17, 46](表3)。

表3 针对乳腺癌中CAFs的药物
Table 3 Drugs targeting CAFs in breast cancer

药物	临床阶段	作用方式
吡非尼酮	I期	抑制增殖、下调TGFB、PDGF、胶原蛋白合成
氯沙坦	临床前	胶原蛋白I合成抑制剂
多西他赛	Ib期	加强微管蛋白聚合作用和抑制微管解聚作用
ProAgio	临床前	整合素αvβ3,减少胶原蛋白,降低CAFs分泌蛋白
鲁索替尼	II期	JAK/STAT通路和DNA甲基转移酶活性抑制剂
全反式维A酸	I期	通过MCL2下调激动肌球蛋白收缩力,重编程CAFs静止
HA-PTX	临床前	MMP(抑制血管生成和ECM降解)
青蒿素衍生物	临床前	抑制TGFβ释放
泛FGFR抑制剂	临床前	抑制CAFs激活

4.1 靶向CAFs的治疗策略

利用抗FAP抗体或FAP抑制剂,可以特异性地识别和抑制CAFs的活性。已有试验证明,抗FAP抗体结合的纳米颗粒载药系统能够有效地定位并杀伤CAFs,提高治疗的效果并降低不良反应^[47-49]。利用酶激活式前药是一种新兴的靶向CAFs策略。FAP特异性激活的前药可以通过靶向高表达FAP的CAFs并在其附近激活,释放细胞毒性药物,从而有效杀死CAFs。此外,一些小分子化合物(如TGF-β抑制剂)也可以通过阻断CAFs的激活信号通路,达到抑制肿瘤功能的目的^[50-52]。由于CAFs在免疫调节中的重要作用,结合免疫检查点抑制剂(如PD-1/PDL-1抑制剂)与CAFs靶向疗法,可能是未来的一个重要方向。通过解除CAFs介导的免疫抑制,增强免疫细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力,有望取得更好的临床

效果。
4.2 干预细胞通讯的治疗策略
另一种策略是通过干预CAFs与其他细胞间的通讯路径,如IL-6/STAT3通路或FGF/MAPK通路,打破CAFs诱导的治疗耐药性和肿瘤侵袭性。使用这些路径的抑制剂,可以削弱CAFs的支持作用,使肿瘤细胞重新对治疗敏感^[53]。
CAFs与治疗抵抗之间存在着复杂的串扰,这一过程涉及肿瘤微环境内的动态相互作用。CAFs通过分泌信号分子与癌细胞交流,激活增强癌细胞存活和抵抗治疗干预的途径。此外,CAFs通过重塑细胞外基质,为癌细胞创造保护生态位,调节TME内的免疫反应,建立阻碍免疫治疗效果免疫抑制环境,从而促进治疗耐药性^[54]。再者,CAFs与癌细胞之间的代谢相互作用。为癌细胞提供可替代的能量来源,促使癌细胞在化疗或靶

向治疗引发的应激状态下得以存活。了解这些复杂的相互作用对于开发能够克服或预防这些耐药机制的靶向治疗至关重要,最终提高癌症治疗的有效性。

5 展望

肿瘤微环境由多种细胞和非细胞成分组成,包括免疫细胞、信号分子、血管、细胞外基质和纤维细胞。大量研究显示,CAFs具有通过多种机制重塑肿瘤微环境的潜力,从而促进癌症的发展。近年来,CAFs在乳腺癌中的作用受到越来越多的关注,相关研究已经从体外模型发展到了体内模型,但仍存在许多问题亟待解决。由于CAFs数量庞大、来源多样,可通过基因干预技术加以调控,这为肿瘤治疗提供了新思路。然而,目前对于CAFs与肿瘤微环境之间关系的研究仍处于起步阶段,其对肿瘤的治疗作用还有待于进一步探究。

参 考 文 献

- [1] ROHEEL A, KHAN A, ANWAR F, *et al.* Global epidemiology of breast cancer based on risk factors: a systematic review[J/OL]. *Front. Oncol.*, 2023, 13: 1240098[2025-03-10]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1240098>.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J. Clin.*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] PEDERSEN R N, MELLEMKJÆR L, EJLERTSEN B, *et al.* Mortality after late breast cancer recurrence in Denmark[J]. *J. Clin. Oncol.*, 2022, 40(13): 1450-1463.
- [4] LIU J, YUAN Q, GUO H, *et al.* Deciphering drug resistance in gastric cancer: potential mechanisms and future perspectives[J/OL]. *Biomed. Pharmacother.*, 2024, 173: 116310[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116310>.
- [5] 孙莉莉,安外尔·约麦尔阿卜拉,刘富中,等.基于肿瘤相关成纤维细胞基因构建乳腺癌预后预测模型及免疫浸润分析[J]. *生物技术进展*, 2024, 14(2): 312-322.
SUN L L, ANWAIER Y, LIU F Z, *et al.* Construction of prognostic prediction model of breast cancer based on tumor-associated fibroblast genes and analysis of immune infiltration[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2024, 14(2): 312-322.
- [6] PIWOCKA O, PIOTROWSKI I, SUCHORSKA W M, *et al.* Dynamic interactions in the tumor niche: how the cross-talk between CAFs and the tumor microenvironment impacts resistance to therapy[J/OL]. *Front. Mol. Biosci.*, 2024, 11: 1343523[2025-03-10]. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1343523>.
- [7] SØLAND T M, LIPKA A, KRUUS A, *et al.* Extracellular vesicles from cancer cell lines of different origins drive the phenotype of normal oral fibroblasts in a CAF-like direction[J/OL]. *Front. Oncol.*, 2024, 14: 1456346[2025-03-10]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1456346>.
- [8] PLIKUS M V, WANG X, SINHA S, *et al.* Fibroblasts: origins, definitions, and functions in health and disease[J]. *Cell*, 2021, 184(15): 3852-3872.
- [9] YASUDA M, MIYACHI Y, ISHIKAWA O, *et al.* Spatial expressions of fibronectin and integrins by human and rodent dermal fibroblasts[J]. *Br. J. Dermatol.*, 2006, 155(3): 522-531.
- [10] KOBAYASHI T, YAMASHITA A, TSUMAKI N, *et al.* Subpopulations of fibroblasts derived from human iPS cells[J/OL]. *Commun. Biol.*, 2024, 7: 736[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06419-8>.
- [11] IRVINE A F, WAISE S, GREEN E W, *et al.* Characterising cancer-associated fibroblast heterogeneity in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Sci. Rep.*, 2021, 11: 3727[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81796-2>.
- [12] SHI Y, WU Z, LIU S, *et al.* Targeting PRMT3 impairs methylation and oligomerization of HSP60 to boost anti-tumor immunity by activating cGAS/STING signaling[J/OL]. *Nat. Commun.*, 2024, 15: 7930[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52170-3>.
- [13] ZHENG L, CAI W, KE Y, *et al.* Cancer-associated fibroblasts: a pivotal regulator of tumor microenvironment in the context of radiotherapy[J/OL]. *Cell Commun. Signal.*, 2025, 23(1): 147[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02138-7>.
- [14] LIU Y, SINJAB A, MIN J, *et al.* Conserved spatial subtypes and cellular neighborhoods of cancer-associated fibroblasts revealed by single-cell spatial multi-omics[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(5): 905-924.e6.
- [15] NAITO K, SANGAI T, YAMASHITA K. CAF-associated genes in breast cancer for novel therapeutic strategies[J/OL]. *Biomedicines*, 2024, 12(9): 1964[2025-03-10]. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12091964>.
- [16] MA C, YANG C, PENG A, *et al.* Pan-cancer spatially resolved single-cell analysis reveals the crosstalk between cancer-associated fibroblasts and tumor microenvironment[J/OL]. *Mol. Cancer*, 2023, 22(1): 170[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01876-x>.
- [17] FANG Z, MENG Q, XU J, *et al.* Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts: recent advances and future perspectives[J]. *Cancer Commun.*, 2023, 43(1): 3-41.
- [18] GLABMAN R A, CHOYKE P L, SATO N. Cancer-associated fibroblasts: tumorigenicity and targeting for cancer therapy[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(16): 3906[2025-03-10]. <https://doi.org/10.3390/cancers14163906>.
- [19] HU D, LI Z, ZHENG B, *et al.* Cancer-associated fibroblasts in breast cancer: challenges and opportunities[J]. *Cancer Commun.*, 2022, 42(5): 401-434.
- [20] CALIGIURI G, TUVESON D A. Activated fibroblasts in cancer: perspectives and challenges[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 434-449.
- [21] CORDS L, TIETSCHER S, ANZENEDER T, *et al.* Cancer-associated fibroblast classification in single-cell and spatial pro-

- teomics data[J/OL]. Nat. Commun., 2023, 14: 4294[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39762-1>.
- [22] SATO R, IMAMURA K, SEMBA T, *et al.* TGF β signaling activated by cancer-associated fibroblasts determines the histological signature of lung adenocarcinoma[J]. Cancer Res, 2021, 81(18): 4751-4765.
- [23] JIA H, CHEN X, ZHANG L, *et al.* Cancer associated fibroblasts in cancer development and therapy[J/OL]. J. Hematol. Oncol., 2025, 18(1): 36[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1186/s13045-025-01688-0>.
- [24] PRAKASH J, SHAKED Y. The interplay between extracellular matrix remodeling and cancer therapeutics[J]. Cancer Discov., 2024, 14(8): 1375-1388.
- [25] HUANG H, WANG Z, ZHANG Y, *et al.* Mesothelial cell-derived antigen-presenting cancer-associated fibroblasts induce expansion of regulatory T cells in pancreatic cancer[J]. Cancer Cell, 2022, 40(6): 656-673.
- [26] RUISHI X, LINYI X, YUNFAN B, *et al.* New perspectives on chemokines in hepatocellular carcinoma therapy: a critical pathway for natural products regulation of the tumor microenvironment[J/OL]. Front Immunol., 2024, 15: 1456405[2025-03-10]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1456405>.
- [27] GAO D, FANG L, LIU C, *et al.* Microenvironmental regulation in tumor progression: interactions between cancer-associated fibroblasts and immune cells[J/OL]. Biomed. Pharmacother, 2023, 167: 115622[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115622>.
- [28] 慕广, 张文豪, 黄晶晶, 等. 肿瘤相关成纤维细胞对于免疫细胞的调节作用研究现状[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(3): 207-213.
- MU G, ZHANG W H, HUANG J J, *et al.* Research status of tumor-associated fibroblasts regulating immune cells[J]. Chin. J. Lung Cancer, 2022, 25(3): 207-213.
- [29] DIEP C H, SPARTZ A, TRUONG T H, *et al.* Progesterone receptor signaling promotes cancer associated fibroblast mediated tumorigenicity in ER+ breast cancer[J/OL]. Endocrinology, 2024, 165(9): bqae092[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1210/endoer/bqae092>.
- [30] MARIN A, MORALES F, WALBAUM B. Fibroblast growth factor receptor signaling in estrogen receptor-positive breast cancer: mechanisms and role in endocrine resistance[J/OL]. Front. Oncol., 2024, 14: 1406951[2025-03-10]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1406951>.
- [31] NEDAEINIA R, NAJAFGHOLIAN S, SALEHI R, *et al.* The role of cancer-associated fibroblasts and exosomal miRNAs-mediated intercellular communication in the tumor microenvironment and the biology of carcinogenesis: a systematic review[J/OL]. Cell Death Discov., 2024, 10: 380[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02146-5>.
- [32] ZHENG J H, ZHU Y H, YANG J, *et al.* A CLIC1 network coordinates matrix stiffness and the Warburg effect to promote tumor growth in pancreatic cancer[J/OL]. Cell Rep., 2024, 43(8): 114633[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114633>.
- [33] XIE R, XU L, BAI Y. Progress of the study on type III collagen in breast cancer[J]. Adv. Clin. Med., 2024, 14(04): 2295-304.
- [34] LIANG D, LIU L, ZHAO Y, *et al.* Targeting extracellular matrix through phytochemicals: a promising approach of multi-step actions on the treatment and prevention of cancer[J/OL]. Front. Pharmacol., 2023, 14: 1186712[2025-03-10]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1186712>.
- [35] OZMEN E, DEMIR T D, OZCAN G. Cancer-associated fibroblasts: protagonists of the tumor microenvironment in gastric cancer[J/OL]. Front. Mol. Biosci., 2024, 11: 1340124[2025-03-10]. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1340124>.
- [36] WANG Y, LYU W, YI Y, *et al.* A novel signature based on cancer-associated fibroblast genes to predict prognosis, immune feature, and therapeutic response in breast cancer[J]. Aging, 2023, 15(9): 3480-3497.
- [37] WRIGHT K, LY T, KRIET M, *et al.* Cancer-associated fibroblasts: master tumor microenvironment modifiers[J/OL]. Cancers, 2023, 15(6): 1899[2025-03-10]. <https://doi.org/10.3390/cancers15061899>.
- [38] LI J, WANG X, LIU R, *et al.* Lysyl oxidase (LOX) family proteins: key players in breast cancer occurrence and progression[J]. J. Cancer, 2024, 15(16): 5230-5243.
- [39] FARALLI J A, FILLA M S, PETERS D M. Role of integrins in the development of fibrosis in the trabecular meshwork[J/OL]. Front. Ophthalmol., 2023, 3: 1274797[2025-03-10]. <https://doi.org/10.3389/fopht.2023.1274797>.
- [40] MGRDITCHIAN T, BROWN-CLAY J, HOFFMANN C, *et al.* Actin cytoskeleton depolymerization increases matrix metalloproteinase gene expression in breast cancer cells by promoting translocation of cysteine-rich protein 2 to the nucleus[J/OL]. Front. Cell Dev. Biol., 2023, 11: 1100938[2025-03-10]. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1100938>.
- [41] HOHMANN L, SIGURJONSDOTTIR K, CAMPOS A B, *et al.* Genomic characterization of the HER2-enriched intrinsic molecular subtype in primary ER-positive HER2-negative breast cancer[J/OL]. Nat. Commun., 2025, 16: 2208[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57419-z>.
- [42] MOASSER M M. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis[J]. Oncogene, 2007, 26(45): 6469-6487.
- [43] 刘亚茹, 马俊丽. 肿瘤微环境在三阴性乳腺癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11713-11720.
- LIU Y R, MA J L. The progress of tumour microenvironment in triple-negative breast cancer[J]. Adv. Clin. Med., 2023, 13(7): 11713-11720.
- [44] PÉREZ-GONZÁLEZ A, BÉVANT K, BLANPAIN C. Cancer cell plasticity during tumor progression, metastasis and response to therapy[J]. Nat. Cancer, 2023, 4(8): 1063-1082.
- [45] ZHANG Y, NADERI YEGANEH P, ZHANG H, *et al.* Tumor editing suppresses innate and adaptive antitumor immunity and is reversed by inhibiting DNA methylation[J]. Nat. Immunol., 2024, 25(10): 1858-1870.
- [46] CHHABRA Y, WEERARATNA A T. Fibroblasts in cancer: unity in heterogeneity[J]. Cell, 2023, 186(8): 1580-1609.
- [47] ČERMÁKOVÁ K, ŠIMKOVÁ A, WICHTERLE F, *et al.* Sensitive quantification of fibroblast activation protein and high-throughput screening for inhibition by FDA-approved com-

- pounds[J/OL]. Eur. J. Med. Chem., 2024, 280: 116948[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116948>.
- [48] JIANG Y, TIAN Y, FENG B, *et al.*. A novel molecular imaging probe [^{99m}Tc] Tc-HYNIC-FAPI targeting cancer-associated fibroblasts[J/OL]. Sci. Rep., 2023, 13: 3700[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30806-6>.
- [49] RUAN Q, WANG Q, JIANG Y, *et al.*. Synthesis and evaluation of ^{99m}Tc -labeled FAP inhibitors with different linkers for imaging of fibroblast activation proteins in tumors[J]. J. Med. Chem., 2023, 66(7): 4952-4960.
- [50] QIN S, GUO Q, LIU Y, *et al.*. A novel TGFbeta/TGILR axis mediates crosstalk between cancer-associated fibroblasts and tumor cells to drive gastric cancer progression[J/OL]. Cell Death Dis., 2024, 15(5): 368[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06744-0>.
- [51] DU F, LI J, ZHONG X, *et al.*. Endothelial-to-mesenchymal transition in the tumor microenvironment: roles of transforming growth factor- β and matrix metalloproteins[J/OL]. Heliyon, 2024, 10(21): e40118[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40118>.
- [52] CHANDRA J B, SARKAR S, ROUT L, *et al.*. The transformation of cancer-associated fibroblasts: current perspectives on the role of TGF- β in CAF mediated tumor progression and therapeutic resistance[J]. Cancer Lett., 2021, 520: 222-232.
- [53] CHEN M, CHEN F, GAO Z, *et al.*. CAFs and T cells interplay: the emergence of a new arena in cancer combat[J/OL]. Biomed. Pharmacother., 2024, 177: 117045[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117045>.
- [54] YIN H, SUN L, YUAN Y, *et al.*. PPIC-labeled CAFs: key players in neoadjuvant chemotherapy resistance for gastric cancer[J/OL]. Transl. Oncol., 2024, 48: 102080[2025-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.102080>.