

肿瘤微环境中的基质细胞在肺癌发生发展中的作用机制

卢锡南¹, 陈佳^{2,3}, 俞万钧³, 王华英^{3,4*}

(¹宁波大学医学部, 宁波 315211; ²宁波大学医学院病理学与病原生物学系, 宁波 315211;

³宁波大学附属人民医院呼吸与危重症医学科, 宁波 315000)

摘要: 肺癌因其高发生率和高致死率引起众多研究者的关注。肿瘤微环境在肺癌的发生发展中发挥重要作用。肿瘤微环境由肿瘤细胞、周围血管、细胞外基质、信号分子以及其他基质细胞组成, 其中, 基质细胞对肺癌的作用尚未完全明确。因此, 本文就肿瘤微环境中的基质细胞对于肺癌的进展、肺癌治疗耐药性的影响及其相关作用机制等研究展开综述, 以期对肺癌的早期诊断和改善预后提供新的思路。

关键词: 肺癌; 肿瘤微环境; 免疫细胞; 内皮细胞; 肿瘤相关成纤维细胞

The mechanism of stromal cells in tumor microenvironment in the development and progression of lung cancer

LU Xi'nan¹, CHEN Jia^{2,3}, YU Wanjun³, WANG Huaying^{3,4*}

(¹School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China; ²Department of Pathology and Pathogenic Biology, Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China; ³Department of Respiratory and Critical Care, Ningbo University Affiliated People's Hospital, Ningbo 315000, China)

Abstract: Due to its high incidence and lethality rate, lung cancer has attracted researchers' attention worldwide. Tumor microenvironment has been considered to play a critical role in the development of lung cancer. To our knowledge, tumor microenvironment consists of tumor cells, surrounding blood vessels, as well as the extracellular matrix, signaling molecules and some other stromal cells. However, the specific role of stromal cells in the development of lung cancer has not been uncovered thoroughly. In this paper, the role of stromal cells in the tumor microenvironment involved in the development and drug resistance in lung cancer and their active mechanism and even some other related research progress are reviewed, so as to facilitate innovation for the early diagnosis of lung cancer and improvement of the prognosis.

Key Words: lung cancer; tumor microenvironment; immunocyte; endothelial cells; tumor-associated fibroblasts

截至2020年, 肺癌的发生率仅次于乳腺癌, 位居全球第二, 同时也是最常见的癌症死亡原因^[1]。根据病理分型, 肺癌可分为非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺

癌。其中, NSCLC在肺癌中占85%, 包括腺癌、鳞癌以及大细胞肺癌等其他发生率较低的亚型。小细胞肺癌属于低分化神经内分泌癌, 占肺癌的10%~15%, 具有生长迅速、血管密度高、早期即

收稿日期: 2022-09-08

第一作者: E-mail: 949333605@qq.com

*通信作者: E-mail: yingmeire@163.com

可广泛转移等特点^[2]。

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)由肿瘤相关细胞和基质细胞组成, 其可与肿瘤细胞相互作用, 对肿瘤的生长、侵袭和转移发挥重要作用^[3]。肺癌的肿瘤微环境包括肿瘤细胞、周围血管、细胞外基质、基质细胞以及信号分子^[4]。其中, 基质细胞是由位于细胞外基质大分子组成的复杂网络中的一系列细胞组成的^[5]。有研究者通过细胞类型特异性标记将基质细胞主要分为内皮细胞、成纤维细胞以及免疫细胞三大类, 并发现这些基质细胞对肺癌的发展起着至关重要的作用^[6,7], 然而这些基质细胞对于肺癌的发展到底发挥促进或抑制作用仍然存在争议。因此, 充分认识基质细胞与肺癌的相互关系显得尤为重要。本文将围绕肿瘤微环境中的基质细胞与肺癌之间的关系及其作用机制作一综述。

1 免疫细胞与肺癌

免疫细胞分为先天性免疫细胞和适应性免疫细胞两大类。先天性免疫细胞包括巨噬细胞、髓源性抑制细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)、肥大细胞以及中性粒细胞等; 适应性免疫细胞则由T细胞以及B细胞组成^[8]。肿瘤微环境中的浸润性免疫细胞不仅对肿瘤的生长和进展发挥作用, 也对疾病的治疗结果以及患者的预后产生重要影响^[9]。

1.1 肿瘤相关巨噬细胞与肺癌

肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)作为一种先天性免疫细胞, 具有高度可塑性, 且可根据在肿瘤微环境中所处的位置和周围细胞因子环境的不同而改变细胞表型。如TAM在不同因子刺激后可极化为促炎型巨噬细胞(M1型)和抗炎型巨噬细胞(M2型)。其中, M1型巨噬细胞由Toll样受体配体(细菌脂多糖)或Th1细胞因子如集落刺激因子2、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等刺激后极化形成。极化后的M1型巨噬细胞不仅可以发挥高抗原呈递能力, 还可分泌活性氧以及细胞因子(如IL-6、IL-12、IL-23和TNF- α)以发挥抗肿瘤活性; 而M2型巨噬细胞则由Th2细胞衍生的细胞因子刺激后极化形成, 极化后的M2型巨噬细胞可通过分泌

肾上腺髓质素和血管上皮生长因子支持血管生成, 其还可表达免疫抑制分子以促进肿瘤生长^[10]。同时有研究指出, M1型巨噬细胞是识别和破坏癌细胞的关键参与者, 相反M2型巨噬细胞则有助于促进实体瘤(如肺癌)的肿瘤生长和转移。不仅如此, M1型细胞的高表达可以提高肺癌患者的总生存率, 而M2型细胞的高表达则会导致患者总生存率的降低^[11]。

除上述作用外, 多项研究表明, TAM还可通过影响正常血管生成、促进M2型巨噬细胞极化以及促进上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)等途径来促进肺癌细胞的增殖、转移、侵袭(图1)。首先, 研究表明, 缺氧的TAM可以极大地上调发育和DNA损伤调节反应基因1(regulated in development and DNA damage responses 1, *REDD1*)的表达, 从而导致雷帕霉素的哺乳动物靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)的抑制, 进而阻碍其糖酵解并促进静止血管连接的形成, 进而导致异常血管的形成, 最终促进肺癌的发展^[12]。其次, 有研究发现, 集落刺激因子-1可促进单核细胞的募集, 并使单核细胞向M2样TAM分化, 从而促进肺癌的转移和生长^[13]。同时, 研究还表明, TAM通过分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)诱导肿瘤细胞中EMT, 最终引起非小细胞肺癌的侵袭和转移^[14]。因此, TAM在肺癌发生发展的过程中发挥重要作用, 尤其是M2型巨噬细胞的极化在其中发挥举足轻重的作用, 而如何有效减少M2型巨噬细胞的极化, 并增加肿瘤微环境中M1型巨噬细胞的数量以及如何减少EMT的形成对于有效抑制肺癌细胞的转移、肿瘤进展等具有重要意义, 也是未来研究的重要方向。

1.2 髓源性抑制细胞与肺癌

髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)起源于骨髓且具有免疫抑制活性。MDSCs可分为两大组: 表型和形态上与嗜中性粒细胞相似的PMN-MDSCs(CD11b⁺Ly6G⁺Ly6Cl^o)以及单核细胞相似的M-MDSCs(CD11b⁺Ly6G⁻Ly6Chi)^[15]。MDSCs涉及癌症、慢性炎症、感染、创伤等免疫调节的多个方面^[16]。目前, 相关研究已确证, MDSCs在肺癌发生发展中发挥重要的免

疫调节作用。

研究表明, MDSCs可通过调节代谢、转录因子信号转导子和转录激活因子3(transcriptional factor signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路、外泌体以及产生CCL11等相关途径加速肺癌的发展(图2)。有研究指出, MDSCs可通过三种代谢模式抑制T细胞功能: (1)精氨酸酶-1消耗精氨酸; (2)诱导一氧化氮合酶产生一氧化氮; (3)产生包括超氧阴离子(O_2^-)和过氧化氢、过氧亚硝酸盐在内的活性氧的过程可使癌细胞逃避免疫系统的监视^[15]。其次, STAT3信号通路的激活可以促进抗凋亡基因*BclxL*、*c-myc*和细胞周期蛋白D1的表达, 抑制髓样细胞的凋亡及其分化为成熟细胞, 进而提高原癌细胞内信号分子STAT3、ERK1/2和p38的磷酸化并减少CD4⁺和CD8⁺ T细胞的生成。同时, 在促进外泌体释放方面, MDSCs可通过释放外泌体促炎因子IL-13的表达, 促进髓源性抑制细胞和Th2型T细胞在肺内的生长, 进而增加血管生成并促进乳腺癌的肺转移^[17]。有研究证实, MDSCs产生的CCL11可通过激活ERK和AKT信号通路以及诱导EMT来促进肺癌的转移^[18]。由此可见, MDSCs可通过多种方式加速肺癌的进展, 阻断STAT3信号通路、减少外泌体以及CCL11等物质的产生均可有效延缓肺癌的发生发展。

1.3 自然杀伤细胞与肺癌

NK细胞是一种具有高度细胞毒性的先天性淋巴细胞, 它可以直接杀伤靶细胞而不损害健康的“自我”细胞^[19], 也是机体抵御感染的第一道防线。目前认为, NK细胞可通过控制肿瘤负担以及协助刺激适应性免疫反应来发挥早期抗肿瘤的免疫效应。而在肺癌的中晚期, 肿瘤微环境的刺激常可引起NK细胞功能障碍, 其主要表现为细胞毒性减弱、反应性降低和生存能力受损, 从而最终导致NK细胞的抗肿瘤免疫效应降低^[20]。在具体机制方面, NK细胞常因糖代谢抑制以及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)表达水平升高导致细胞功能障碍, 影响肺癌的进展(图1)。

在抑制糖代谢方面, 第二组先天淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cells, ILC2)诱导的嗜酸性粒细胞可通过抑制NK细胞的糖代谢, 协同抑制NK

细胞功能^[21]。研究还发现, 在KRAS驱动的小鼠肺癌中, TME内高水平的TGF- β 可导致NK细胞中果糖1,6双磷酸酶蛋白的异常表达, 从而抑制NK细胞糖酵解, 降低其细胞活性, 最终导致NK细胞功能障碍^[22]。在TGF- β 通路中, Donatelli等^[23]发现, 人类肺癌微环境中TGF- β 水平升高, 同时肿瘤相关NK细胞中DNAX激活蛋白12(DNAX activating protein 12, DAP12)表达降低, 通过进一步研究证实TGF- β 诱导的miR-183可通过*DAP12*缺失来沉默人类NK细胞, 导致肺癌相关NK细胞的功能障碍, 最终促进肺癌的转移、增殖。综上所述, 在肺癌中晚期由于NK细胞发生功能障碍, 可使NK细胞的抗肿瘤作用明显减弱, 进而导致肿瘤的进一步发展。因此, 如何在肿瘤微环境中减少或避免中晚期NK细胞功能障碍在未来抗肺肿瘤研究中至关重要。

1.4 T细胞与肺癌

T细胞是细胞免疫和体液免疫的重要调节因子, 根据T细胞表面受体的差异, 传统的T细胞可分为CD4⁺ T细胞以及CD8⁺ T细胞, 并以MHC限制性肽段形式识别病原体蛋白抗原^[24]。T细胞的种类丰富, 其中调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)与辅助性T细胞(helper T cell, Th)是CD4⁺ T细胞亚群中与肺癌相关的主要细胞类型。首先, Treg可通过表达FoxP3转录因子来区别于免疫细胞。而Treg又可根据是否受到环境刺激分为天然Treg(nTreg)和体外诱导Treg(iTreg), 其中iTreg在肿瘤微环境中起着抑制抗肿瘤免疫效应的作用^[25]。而Th细胞主要通过识别MHC2类分子, 并进一步与TCR相互作用而被激活。激活的Th细胞主要分为Th1、Th2和Th17细胞, 而三类Th细胞均对肺癌的发展发挥着促进作用(图2)。

首先, 在Treg中, 有研究表明, 高表达的抗炎细胞因子IL-10在非小细胞肺癌肿瘤微环境中可通过激发STAT3的磷酸化以及抑制PI3K-AKT激活的方式来诱导转录细胞因子Foxo1易位到细胞核中, 从而刺激iTreg细胞的分化。而既往研究发现, iTreg细胞可通过抑制由ImmTAC-NYE重定向的细胞毒性T淋巴细胞消除来促进肿瘤免疫逃避^[26]。其次, 在Th细胞中, Th17细胞可通过分泌IL-17增加肺癌细胞的EMT及促进肺癌细胞的增

殖、转移及侵袭^[27]。除此之外, Th1细胞特异性转录因子TBX21可通过激活转录TBX21-IL-4信号级联促进肺腺癌发生、肺癌细胞生长和干细胞标记物的表达^[28]。同时, 有研究表明, 程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)通路可在肿瘤抗原与结核抗原的共同作用下被激活, 从而抑制Th1免疫反应, 进而促进肺癌的转移^[29]。

1.5 中性粒细胞与肺癌

中性粒细胞是人体外周血白细胞的重要组成部分, 占白细胞的70%, 是抵抗感染和维持组织稳态的第一道防线。中性粒细胞来源于骨髓, 由造血干细胞逐步分化而来。其中, 有两种集落刺激因子对中性粒细胞的生成至关重要, 分别是粒细胞-集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)。而在肿瘤微环境中, 肿瘤来源的G-CSF可使骨髓内的造血功能向髓系偏移, 导致具有免疫抑制特性的未成熟和成熟中性粒细胞增多。另外, 肿瘤或基质衍生的GM-CSF在促进与癌症进展相关的中性粒细胞及其祖细胞的扩增中具有类似的作用^[30]。同时, 中性粒细胞还可以促进原发性肿瘤生长和转移等。除此之外, 部分中性粒细胞也具有抗肿瘤作用。

在促进肺癌进展方面, 中性粒细胞主要通过诱导SiglecF高中性粒细胞形成以及促进其他肿瘤的肺内定植和转移等途径来促进肺癌的发生发展(图1)。在诱导SiglecF高中性粒细胞形成时, 肺癌细胞系中的KP肿瘤可诱导与骨表型相关基因的Ocn⁺细胞表达发生离散变化, 并导致高SiglecF表达中性粒细胞在肺癌中的积累。SiglecF高中性粒细胞可选择性上调与肿瘤促进过程相关的基因表达, 包括血管生成(*VEGFA*、*HIF1a*、*Sema4d*)、骨髓细胞分化和募集(*CSF1*、*CCL3*、*MIF*)、细胞外基质重塑(*Adamdec1*、*Adam17*、各种组织蛋白酶)、抑制T细胞反应(*CD274/PDL1*、*FCGR2b*、*HAVCR2*)和肿瘤细胞增殖和生长(*TNF*、*TGF-β1*、*Il1a*)以及与细胞毒性有关基因的表达降低^[31]。而最近的研究还发现, 肺肿瘤中产生的可溶性因子通过葡萄糖衍生蛋白Glut1上调增加中性粒细胞存活

率, 而*Glut1*敲除后出现肿瘤中的中性粒细胞更新的加速, 并减少了表达SiglecF的TAN子集, 最终导致肿瘤生长减少, 放射治疗的效果增强^[32]。由此, 肺肿瘤微环境中的可溶性因子可通过上调Glut1延长中性粒细胞寿命, 减缓中性粒细胞更新速度并增加表达SiglecF的TAN子集, 进而促进肺癌的进展、降低放疗的耐受性。其次, 在促进其他肿瘤的肺内定植和转移这一途径中, 既往研究发现, 持续的炎症可诱导中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)的形成, 两种NET相关蛋白酶(中性粒细胞弹性蛋白酶和MMP-9)依次切割层粘连蛋白, 并通过激活整合素 α -3 β -1信号传导诱导从原发性乳腺癌扩散到肺组织的休眠癌细胞的“苏醒”和增殖^[33]。除此之外, 研究还发现, 尼古丁的慢性暴露也可促进乳腺癌的肺内定植和转移性生长, 其主要通过募集促肿瘤N2中性粒细胞形成肺内转移前生态位, 促进STAT3激活的N2中性粒细胞分泌蛋白载脂蛋白2的释放, 并诱导肿瘤细胞的间充质-上皮转化, 从而促进乳腺癌的肺内定植和转移性生长, 最终引起肺癌的发生^[34]。除了上述促进乳腺癌肺转移的机制外, 有研究还发现, 肿瘤衍生的NAMPT可以诱导肿瘤相关老年中性粒细胞(tumor-associated aged neutrophils, Naged)形成, 并通过其关键转录因子SIRT1诱导线粒体通透性转换孔通道的打开, 以释放线粒体DNA并导致线粒体依赖性重要NETs的形成, 进而促进转移前生态位的形成, 最终导致乳腺癌的肺转移^[35]。

与此相反, 在抗肿瘤方面, 中性粒细胞可通过调节T淋巴细胞发挥抗肿瘤作用。研究发现, 放射治疗引起持续DNA损伤后可通过时间依赖性方式调节CXCL1、CXCL2和CCL5的表达, 进而引起发挥抗肿瘤作用的中性粒细胞募集, 新募集的中性粒细胞可上调细胞毒性T淋巴细胞的数量并增强激活状态, 同时还可通过ROS介导的PI3K/AKT/Snail信号通路抑制EMT, 最终起到抗肿瘤作用^[36]。上述研究可以发现, 中性粒细胞对于肺肿瘤的促癌作用主要是通过SiglecF高中性粒细胞以及通过形成NETs促进乳腺癌的肺内转移。因此如何减少SiglecF高中性粒细胞的形成和积聚以及NETs的形成是后续抗肿瘤治疗研究的关键。

1.6 B细胞与肺癌

B细胞是人体免疫系统中的重要免疫细胞之一,具有促进和抗肿瘤的双重作用。两者之间的平衡受多种因素影响,如缺氧、肿瘤细胞产生的细胞因子和代谢物、B细胞产生的抑制因子、其他免疫细胞等^[37]。

在促肿瘤方面,B细胞主要通过激活形成Breg细胞、抑制糖代谢以及促进血管生成等途径发挥促进肺癌进展的作用(图2)。有研究表明,吡啶胺2,3-双加氧酶衍生的色胺酸代谢物L-犬尿氨酸可激活芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR),使AhR复合物转移到B细胞核中,以驱动B细胞分化为产生IL-10的Breg细胞。且Breg细胞可通过招募CD49⁺浸润的Treg细胞和抑制CD8⁺ T细胞促进肿瘤生长^[38]。Breg除了通过上述方式促进肺癌进展外,还可诱导幼稚CD4⁺ T细胞极化为FOXP3⁺ Treg细胞和产生IL-10的Tr1细胞,从而促进乳腺癌进展以及肺转移^[39]。在抑制糖代谢方面,有研究指出,其可通过抑制糖代谢或RNA干扰来下调富含AT的序列结合蛋白1(AT-rich sequence-binding protein-1, SATB1),从而减少STAT6与生殖系C γ 基因启动子的结合,导致产生IgG的B细胞减少,最终引起IgG的产生减少。其中IgG,尤其是IgG1,被确定为驱动抗体依赖性细胞介导的细胞毒性最有效的抗体类型^[40]。由此可知,下调SATB1导致B细胞产生IgG减少是引起B细胞抗肿瘤作用减弱的重要原因。同时,在促进血管生成方面,CXCL1和CCL2等致瘤信号诱导蛋白质二硫键异构酶a4过表达,并使其前两个CGHC结构域与STAT3的N端结构域相互作用引发STAT3磷酸化,随后导致B细胞中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白的上调,最终诱导抑制性癌症微环境以及血管生成来促进肺癌发展^[41]。

另外,在抗肿瘤方面,B细胞介导的抗体产生可通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用、抗体依赖性细胞吞噬作用以及补体依赖性细胞毒性来杀死肿瘤细胞^[42]。有研究发现,与所有NSCLC亚型中的肿瘤邻近组织相比,肿瘤浸润B淋巴细胞(tumor infiltrating B lymphocyte, TIL-B)的频率和总数均增加,且在腺癌中最为显著。进一步研究发现,在非小细胞肺癌中TIL-Bs可被生发中心体细

胞超突变和重组机制激活,进而产生抗肿瘤细胞因子,直接杀伤肿瘤细胞并将肿瘤抗原呈递给CD4⁺ TIL^[43]。因此,B细胞作为人体免疫系统的重要组成部分,如何有效利用其双重作用,尤其是发挥其抗肿瘤作用、减少其促肿瘤作用的发生是未来研究的方向和重点。

1.7 肥大细胞与肺癌

肥大细胞(mast cell, MC)是在屏障部位特别丰富的先天免疫细胞。MC可以根据所处位置的不同分为两个子集:存在于皮肤和浆膜中的结缔组织相关MC和存在于黏膜中的黏膜MC。而在肺癌的肿瘤微环境中,肥大细胞又可以根据CD103表达与否分为CD103⁺肿瘤相关肥大细胞(tumor associated mast cell, TAMC)和CD103⁻ TAMC。与CD103⁻ TAMC相比,CD10⁺ TAMC颗粒更细、表达较低水平的CD117和相当水平的Fc ϵ RI,还可表达更高水平的MHC2类分子、CD80和ICAM-1,呈现更成熟的表型和更高的抗原呈递能力。除此之外,CD103⁺ TAMC还表达较高水平的骨桥蛋白^[44]。根据以上研究,MC对于肺癌的进展也具有双重作用。

在促肿瘤方面,MC主要通过肿瘤衍生微泡(tumor-derived microvesicles, TMV)促进肺癌的进展(图1)。研究发现,源自肺癌细胞的TMV可诱导肥大细胞释放CCL18,继而诱导内皮细胞的迁移以及内皮-间充质转化(endothelial-interstitial transformation, EIT),促进血管生成,进而促进肺癌的发展和转移^[45]。既往研究还指出,TMV部分通过吞噬作用被内化到MC中,并通过MAPK信号通路激活MC,从而产生TNF- α ^[46]。由于TNF- α 是促进肿瘤进展的一个关键因素^[47],由此可以明确,MC可被TMV诱导激活后释放TNF- α 来促进肺癌的发展。

在抗肿瘤方面,MCs可通过产生前列腺素D2(prostaglandin D2, PGD2)降低肿瘤微环境中的血管生成和血管通透性。同时,研究还发现,MC衍生的PGD2可减少TNF- α 的合成,进而限制促肿瘤反应^[48]。除此之外,Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)激活MC后可引起肺癌肿瘤微环境中单核细胞浸润的增加和血管生成的减少,进而抑制肺癌生长^[49]。因此,根据MC促肿瘤的方式,未来可

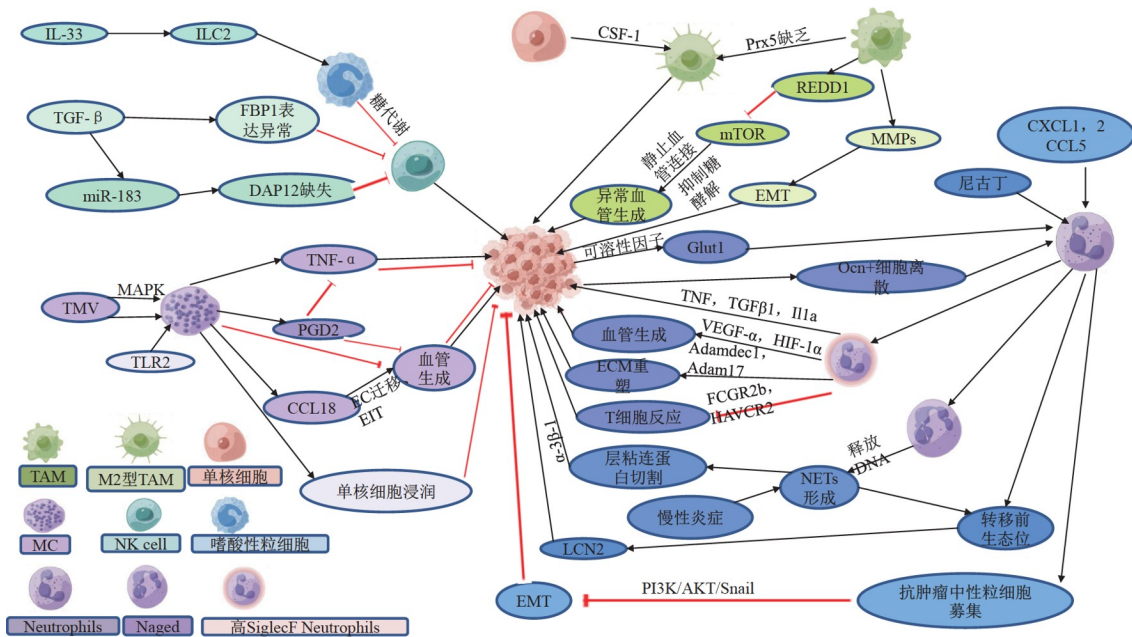


图1 TAM、MC、NK细胞、中性粒细胞对肺癌进展的作用机制

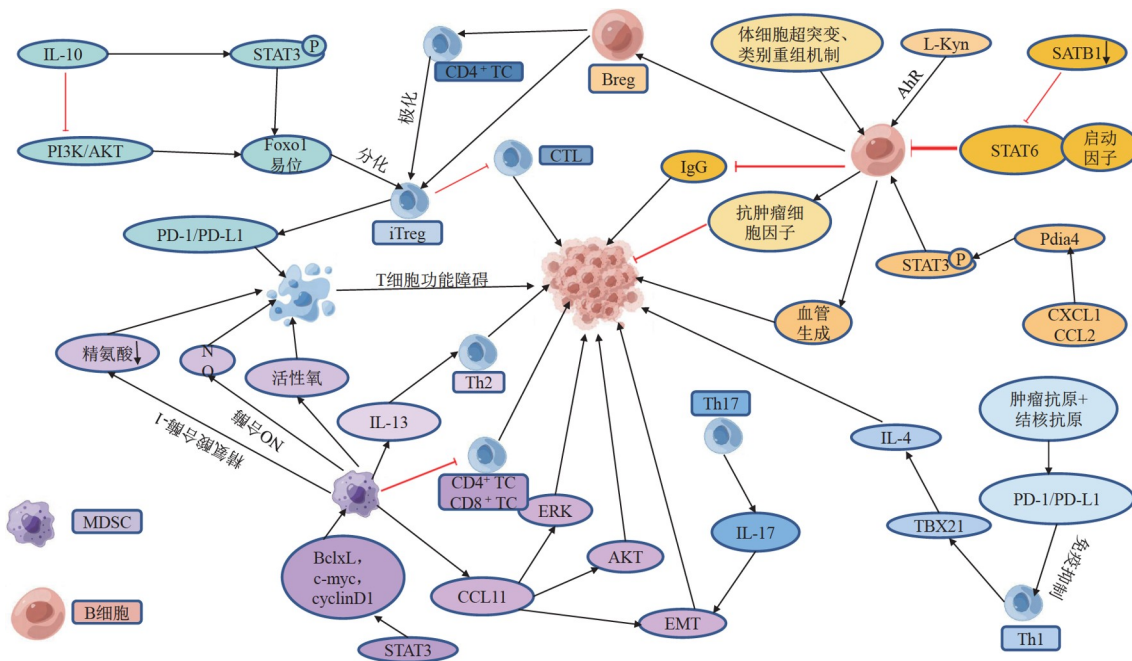


图2 MDSC、T细胞、B细胞对肺癌进展的作用机制

以通过减少TMV的产生或增加TMV的消耗以减少其激活MC, 进而抑制MC的促肿瘤作用。

2 内皮细胞与肺癌

内皮细胞(endothelial cells, ECs)是血液循环中所有细胞、分子及病原体的第一屏障, 位于所有血管腔侧。ECs以器官特异性方式控制血液和周

围组织之间的化合物交换, 从而在血管外和血管内隔室之间形成选择渗透性屏障。而ECs的形态、生理以及表型各不相同, 这种差异可以存在于不同的器官、血管床, 甚至是相同血管床的不同毛细血管之间^[50]。正常肺血管内皮是连续内皮, 但在TME中血管呈现出一种异常形态, 即内皮网络混乱、内皮细胞层存在缺陷以及基底膜连续性的

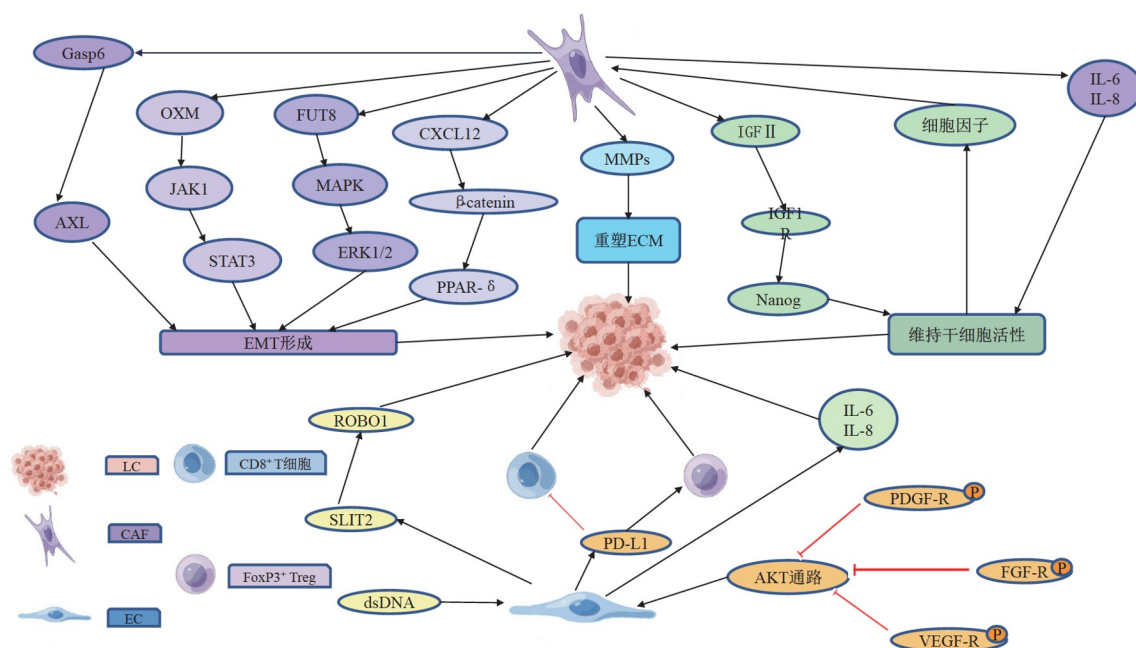


图3 EC、CAF对肺癌进展的作用机制

中断^[50]。通过单细胞转录组测序的方法研究发现,在非小细胞肺癌中存在多达10种不同的肿瘤血管内皮细胞亚型,如参与血管完整性、止血和血管张力的动脉内皮细胞亚型,与白细胞募集、组织灌注和血压有关的毛细血管后静脉内皮细胞亚型,以及参与内皮细胞迁移、基质重塑和VEGF-A信号传导的顶端细胞亚型等^[51]。同时该研究还发现,高水平表达的血管生成顶端内皮细胞标志可能与非小细胞肺癌患者的总体生存率呈负相关^[51]。

由此,ECs在肺癌的发展进程中发挥重要作用。ECs主要作用机制包括:上调SLIT2及PD-L1表达、促进新生血管形成以及分泌细胞因子(图3)。研究表明,转移性肿瘤细胞释放的dsRNA可激活ECs中的先天免疫RNA传感通路,从而诱导SLIT2的上调;而内皮来源的SLIT2蛋白与其受体ROBO1结合可促进肺癌细胞向内皮转移以及血管内化^[52]。有研究还发现,异常血管内皮细胞可通过表达FasL、VACM-1、PD-L1、CD73等抑制受体分子参与抗肿瘤的免疫抑制的调节。其中,VEGF、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGF-R)或成纤维细胞生长因子受体-R(fibroblast growth factor receptors, FGFR)的磷酸化可抑制AKT通路的激活,进而上调

VECs中PD-L1的表达,抑制CD8⁺ T细胞的增殖和激活,并增强FoxP3⁺ Treg细胞的抑制功能,最终抑制肿瘤微环境中的免疫细胞效应,从而发挥促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移的作用^[53]。而在促进新生血管形成方面,研究发现,新生血管的形成不仅在实体瘤生长过程中至关重要,还是癌细胞迁移和侵袭的先决条件^[54]。其中,YAP可在EVs的作用下从肺腺癌H1975细胞传递到ECs,进而调节ECs在血管形成中的作用^[54]。同时,在分泌细胞因子方面,ECs主要通过IL-6和IL-8形成微环境生态位,从而促进非小细胞肺癌细胞的增殖和活力^[29]。根据上述研究可知,ECs对于肿瘤的转移和侵袭具有重要作用,因此对如何减少ECs介导的肺癌细胞转移仍需进行深入研究。

3 肿瘤相关成纤维细胞与肺癌

肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境中的关键组成部分,主要来源于正常成纤维细胞,同时还可来源于其他前体细胞如骨髓间充质干细胞、上皮细胞、癌细胞、周细胞、平滑肌细胞、纤维细胞或特殊细胞如胰腺星状细胞。同时,CAFs被认为是一种异质性细胞且其标志物也具有异质性,其中

最常见的是PDPN(podoplanin)、PDGF-R、波形蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)。PDPN⁺ CAFs仅在浸润性肺腺癌中被发现, 而非浸润性腺癌中尚未发现, 且PDPN的表达可促进血小板聚集并有助于癌细胞的侵袭。另外, PDGF-Rs的表达与肿瘤发生和CAFs的功能密切相关。FAP⁺ CAFs通过分泌趋化因子CXCL12并结合其受体CXCR4介导肿瘤进展^[55]。波形蛋白参与细胞骨架网络的形成, 由于其强烈的间充质表型, 以及在所有类型的成纤维细胞中高表达的特性, 其可被广泛用于CAFs的鉴定^[56]。CD200仅在NSCLC衍生的CAFs中呈现高表达, 且能促进NSCLC对EGFR-TKIs的敏感性^[57]。在CAFs众多的标志物中, 具有促肿瘤作用的包括 α -SMA⁺、PDPN⁺、FAP⁺、CD34⁺和CD10⁺/GPR77⁺, 具有抗肿瘤特性的CAFs标志物包括CD200⁺和CD99⁺。CAF可分泌ECM蛋白、蛋白酶、多种细胞因子、趋化因子和生长因子, 并通过介导EMT、重塑ECM和维持肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的干性促进肺癌细胞的增殖、侵袭、转移以及对化疗的耐药性, 进而促进肺癌的发展及耐药性的产生(图3)^[55]。

3.1 通过介导EMT促进肺癌的发展

有研究表明, CAFs来源的生长阻滞了特异性蛋白6(growth arrest specific 6 protein, Gasp6)与受体酪氨酸激酶AXL结合, 并激活AXL, 从而介导EMT发生, 进而在肺癌中促进癌细胞生存、抵抗、侵袭和转移, 导致肺癌细胞的增殖和迁移。同时, CAFs还可诱发制瘤素-M(oncostatin-M, OSM)的表达增高, 导致NSCLC细胞中旁分泌JAK1/STAT3激活, 从而引起EMT表型转换和减少靶向药物诱导的凋亡^[58]。有研究发现, miR-224可通过靶向SIRT3(Sirtuins 3)抑制SIRT3/AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)表达, 激活mTOR/缺氧诱导因子-1 α 信号通路, 并上调HIF-1 α 下游基因(包括VEGFA、ANGPT1、FLT1和TIMP1)来加速CAFs诱导的NSCLC细胞的增殖以及EMT侵袭^[59]。另外, CAFs可通过分泌CXCL12激活CXCR4/ β -catenin/PPAR δ 信号通路, 从而调控肺腺癌细胞的EMT过程, 最终促进肺癌细胞的侵袭和转移^[60]。除了上述机制, CAFs还可通过上调

α 1,6-岩藻糖基转移酶(α 1,6-fucosyltransferase, FUT8)激活NSCLC细胞中的MAPK/ERK1/2通路, 进而增加EMT表达和G₁/S检查点生物标志物的产生^[61,62]。

3.2 通过重塑ECM促进肺癌的发展

TME中ECM的增加以及CAFs重塑能力的获得使纤维结缔组织形成并增生, 从而使肿瘤变得坚硬、僵硬, 进而导致肿瘤血管受损, 血管塌陷、缺氧, 最终促进肿瘤的侵袭性和抑制免疫细胞的浸润以及抗癌药物的渗透和摄取。同时, CAFs还可通过释放MMPs重塑ECM, 进而产生允许癌细胞通过的轨道, 促进癌细胞的运动和侵袭性, 最终促进肺癌转移。进一步研究还发现, 在癌细胞获得耐药所需突变的同时, ECM的物理屏障以及癌细胞与ECM的相互作用可能会使癌细胞不产生凋亡^[58]。

3.3 通过维持CSCs干性来促进肺癌发展

CSCs被认为是一种肿瘤内的异常致命的癌细胞亚型。肺的CSCs是肺癌细胞的起源, 且可引发肺癌高度的化疗耐药率以及高转移率, 从而导致肺癌致死率增高^[63]。有研究表明, CAFs相关的IGF II与IGF1R结合, 可以激活IGF II/IGF1R/Nanog信号通路, 以维持CSCs的干细胞性; 而CSCs通过碱性成纤维细胞生长因子促进CAF相关IGF II的分泌, 形成正反馈通路。除此之外, CD10⁺/GPR77⁺ CAFs还可通过分泌IL-6和IL-8维持CSCs的干细胞特性^[55]。

除此之外, 作为一种异质性细胞, CAFs还可发挥抗肿瘤作用, 如CD200与CD200R1结合, 引发免疫反应, 导致抗肿瘤作用。同时该研究还发现, CD200⁺ CAFs可增强肺癌对吉非替尼的敏感性, 且CD200⁺ CAFs的患者在术后复发接受吉非替尼治疗后, 无进展生存期更长^[57]。结合上述各项研究, CAFs作为一种异质性细胞兼具抗肿瘤和促肿瘤作用, 因此如何提高CAFs的抗肿瘤作用并减少促肿瘤作用是未来研究的一大重点。

4 肿瘤微环境与肺癌治疗耐药的关系

虽然肺癌有多种治疗方法, 但它仍是高致死率的恶性肿瘤之一, 究其原因, 与其高耐药性相关。且TME又与肺癌治疗耐药有着密不可分的关系。其中, CAFs可向癌细胞和免疫细胞发出旁分泌信号和发生相互代谢重编程, 从而调节癌细胞对化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗的反应, 间

接促进耐药性。有研究表明,肺癌细胞与CAFs之间的Notch2-Jagged1细胞-细胞接触有助于血管拟态(vascular mimicry, VM)形成。VM作为一种肿瘤细胞形成血管样网络的过程, CAFs可通过参与其网络的形成促进肿瘤血液供应, 癌症进展、转移和对血管抑制化合物的化疗耐药性^[64]。除此之外, MDSCs也会对肺癌耐药产生影响。有研究表明, LKB1作为小鼠和人NSCLC细胞中ELR⁺ CXC趋化因子转录的负调控因子, 在KRAS突变非小细胞肺癌中LKB1缺陷与ELR⁺ CXC趋化因子水平升高及系统性和局部G-MDSCs富集增加相关, 进而导致对抗PD-1治疗的耐药性^[37]。既往研究表明, 卡铂化疗后可通过招募pDCs维持MDSCs依赖的免疫抑制, 从而促进肿瘤内T细胞功能障碍进而加速耐药的发生^[65]。同时, 研究还指出, NF- κ B抑制剂硼替佐米对骨髓的特异性抑制增强了中性粒细胞中组织蛋白酶G对pro-IL-1 β 的加工, 导致IL-1 β 增加和上皮细胞的增殖并介导对NF- κ B抑制剂治疗的抗性^[66]。

上述各项研究从不同角度揭示了肿瘤微环境中不同基质细胞对肺癌发生、发展所发挥的作用及其具体的作用机制, 对于肺癌的诊断、治疗以及后续研究具有至关重要的指导意义。肿瘤微环境中各因素介导肺癌发生发展的途径不限于上述内容, 其他作用途径可见表1。虽然炎症反应对肺癌的进展十分重要, 但炎症细胞因子并不是由成纤维细胞或免疫细胞等单独产生, 因此, 在考虑某一种肿瘤异质性细胞对肺癌的作用时不能排除其他细胞对肺癌的作用。一个仅由肺癌细胞和某一异质性细胞组成的简单假设模型并不能反映癌细胞通常遇到的实际生理微环境的复杂性。上述研究受限于实验方案等因素, 均研究某一肿瘤异质性细胞对肺癌的作用, 而无法排除其他肿瘤异质性细胞的作用。

5 展望

近年来, 免疫治疗、靶向治疗以及两者的联合治疗在非小细胞肺癌的治疗中得到较大进展, 但仍存在诸多问题, 如治疗药物的种类不足、疗效不够等。通过对上述各作用机制的充分理解, 我们可在未来开发针对更多靶点的治疗药物。而小细胞肺癌因其生长迅速、转移性强的特点, 常

表1 肿瘤微环境中基质细胞促进肺癌发生发展的其他作用机制

细胞种类	作用机制	参考文献
肿瘤相关巨噬细胞(TAM)	TAM中过氧化物酶5(peroxiredoxin 5, Prx5)的缺乏可诱导M2型巨噬细胞的极化	[67]
	琥珀酸介导的SUCNR1可通过PI3K/AKT/HIF-1 α 信号通路促进TAM极化以及巨噬细胞转移, 进而诱导肿瘤细胞迁移和EMT并促进肿瘤转移	[68]
髓源性抑制细胞(MDSC)	MDSC可通过在肿瘤微环境中表达IL-10来诱导Tregs, 加速肺癌的发展	[69]
	TIE2 ⁺ M-MDSCs可被ANGPT2激活, 导致TAA特异性T细胞反应, 最终促进肺癌的发生发展	[70]
NK细胞	过敏原诱导释放的IL-33则通过诱导ST2 ⁺ ILC2扩增间接导致肺NK细胞清除肿瘤细胞的能力受损	[21]
T细胞	iTreg细胞表达的PD-1可通过与PD-L1结合来传递抑制信号, 从而加速T细胞的凋亡和无能	[71]
中性粒细胞	中性粒细胞可通过ROS放大肺细胞中氨基甲酸乙酯的遗传毒性, 直接促成肿瘤转化	[72]
	TME中激活的TGF- β 可通过将中性粒细胞极化为原肿瘤表型重塑TME, 以帮助肺癌细胞逃避免疫系统的攻击	[73]
肥大细胞	体外研究发现, 缺氧引起肺癌细胞产生中性粒细胞趋化因子CXCL6分泌的增加, 诱导肿瘤相关中性粒细胞的体外迁移, 进而促进非小细胞肺癌的增殖和侵袭能力	[3]
	肥大细胞与肺癌细胞共培养后可释放高水平的组胺, 释放的组胺与H4受体结合后可促进癌细胞的增殖	[74]
内皮细胞	MiR-129-5p的低表达可以促进肺癌中的VEGF相关通路的表达, 从而增强肺癌细胞增殖、侵袭和迁移能力以及增加肿瘤血管生成	[75]
肿瘤相关成纤维细胞(CAF)	CAFs来源的外泌体可促进exo-miR-103a-3p的表达, 从而抑制肺癌细胞中Bak1的表达, 进而抑制肺癌细胞的凋亡	[76]
	CAF可通过Notch2和Jagged1相互作用与肺癌细胞共同形成VM, 进而增加具有肿瘤促进作用的N2型中性粒细胞的极化及其在肿瘤组织中的浸润, 最终促进肿瘤的发生发展	[76]
	CAFs特异性的miR-196a可通过下调靶基因ANXA1来促进CAFs释放多种细胞因子, 如CCL2, 从而达到促进肺癌细胞迁移、侵袭和转移的作用	[77]

采用化疗、化疗联合免疫治疗等治疗方式。但是, 目前化疗耐药性发生频率较高, 因此如何延缓化疗耐药性的发生也是我们在未来研究中关注的重点。

参考文献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer*, 2021, 149(4): 778-789
- [2] Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *J Thoracic Oncol*, 2022, 17(3): 362-387
- [3] Zhang C, Tang B, Hu J, et al. Neutrophils correlate with hypoxia microenvironment and promote progression of non-small-cell lung cancer. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8872-8884
- [4] Wong KY, Cheung AH-, Chen B, et al. Cancer-associated fibroblasts in nonsmall cell lung cancer: from molecular mechanisms to clinical implications. *Intl J Cancer*, 2022, 151(8): 1195-1215
- [5] Zeltz C, Primac I, Erusappan P, et al. Cancer-associated fibroblasts in desmoplastic tumors: emerging role of integrins. *Semin Cancer Biol*, 2020, 62: 166-181
- [6] Lin W, Noel P, Borazanci EH, et al. Single-cell transcriptome analysis of tumor and stromal compartments of pancreatic ductal adenocarcinoma primary tumors and metastatic lesions. *Genome Med*, 2020, 12(1): 80
- [7] Li D, Yu H, Hu J, et al. Comparative profiling of single-cell transcriptome reveals heterogeneity of tumor microenvironment between solid and acinar lung adenocarcinoma. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 423
- [8] Zuo S, Wei M, Wang S, et al. Pan-cancer analysis of immune cell infiltration identifies a prognostic immune-cell characteristic score (ICCS) in lung adenocarcinoma. *Front Immunol*, 2020, 11: 1218
- [9] Baci D, Cekani E, Imperatori A, et al. Host-Related factors as targetable drivers of immunotherapy response in non-small cell lung cancer patients. *Front Immunol*, 2022, 13: 914890
- [10] Jayasingam SD, Citartan M, Thang TH, et al. Evaluating the polarization of tumor-associated macrophages into M1 and M2 phenotypes in human cancer tissue: technicalities and challenges in routine clinical practice. *Front Oncol*, 2019, 9: 1512
- [11] Hwang I, Kim JW, Ylaya K, et al. Tumor-associated macrophage, angiogenesis and lymphangiogenesis markers predict prognosis of non-small cell lung cancer patients. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 443
- [12] Wenes M, Shang M, Di Matteo M, et al. Macrophage metabolism controls tumor blood vessel morphogenesis and metastasis. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 701-715
- [13] Zhang H, Almuqbil RM, Alhudaithi SS, et al. Pulmonary administration of a CSF-1R inhibitor alters the balance of tumor-associated macrophages and supports first-line chemotherapy in a lung cancer model. *Int J Pharm*, 2021, 598: 120350
- [14] Wang R, Zhang J, Chen S, et al. Tumor-associated macrophages provide a suitable microenvironment for non-small lung cancer invasion and progression. *Lung Cancer*, 2011, 74(2): 188-196
- [15] Yang Z, Guo J, Weng L, et al. Myeloid-derived suppressor cells—new and exciting players in lung cancer. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 10
- [16] Koushki K, Salemi M, Miri SM, et al. Role of myeloid-derived suppressor cells in viral respiratory infections; Hints for discovering therapeutic targets for COVID-19. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144: 112346
- [17] Deng Z, Rong Y, Teng Y, et al. Exosomes miR-126a released from MDSC induced by DOX treatment promotes lung metastasis. *Oncogene*, 2017, 36(5): 639-651
- [18] Lin S, Zhang X, Huang G, et al. Myeloid-derived suppressor cells promote lung cancer metastasis by CCL11 to activate ERK and AKT signaling and induce epithelial-mesenchymal transition in tumor cells. *Oncogene*, 2021, 40(8): 1476-1489
- [19] Dogra P, Rancan C, Ma W, et al. Tissue determinants of human NK cell development, function, and residence. *Cell*, 2020, 180(4): 749-763
- [20] Russick J, Joubert PE, Gillard-Bocquet M, et al. Natural killer cells in the human lung tumor microenvironment display immune inhibitory functions. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001054
- [21] Schuijs MJ, Png S, Richard AC, et al. ILC2-driven innate immune checkpoint mechanism antagonizes NK cell antimetastatic function in the lung. *Nat Immunol*, 2020, 21(9): 998-1009
- [22] Cong J, Wang X, Zheng X, et al. dysfunction of natural killer cells by FBP1-induced inhibition of glycolysis during lung cancer progression. *Cell Metab*, 2018, 28(2): 243-255
- [23] Donatelli SS, Zhou JM, Gilvary DL, et al. TGF- β -inducible microRNA-183 silences tumor-associated natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(11): 4203-4208
- [24] Jarjour NN, Masopust D, Jameson SC. T cell memory: understanding COVID-19. *Immunity*, 2021, 54(1): 14-18
- [25] Nakajima A, Murakami R and Hori S. Functional analysis of Foxp3 and its mutants by retroviral transduction of murine primary CD4(+) T cells. *Methods Mol Biol*, 2023, 2559: 79-94
- [26] Zhang H, Li Y, Liu X, et al. ImmTAC/anti-PD-1 antibody combination to enhance killing of cancer cells by reversing regulatory T-cell-mediated immunosuppression.

- Immunology*, 2018, 155(2): 238-250
- [27] Salazar Y, Zheng X, Brunn D, et al. Microenvironmental Th9 and Th17 lymphocytes induce metastatic spreading in lung cancer. *J Clin Invest*, 2020, 130(7): 3560-3575
- [28] Zhao S, Shen W, Yu J, et al. TBX21 predicts prognosis of patients and drives cancer stem cell maintenance via the TBX21-IL-4 pathway in lung adenocarcinoma. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 89
- [29] Paluskievicz CM, Cao X, Abdi R, et al. T regulatory cells and priming the suppressive tumor microenvironment. *Front Immunol*, 2019, 10: 2453
- [30] Quail DF, Amulic B, Aziz M, et al. Neutrophil phenotypes and functions in cancer: a consensus statement. *J Exp Med*, 2022, 219(6):
- [31] Engblom C, Pfirschke C, Zilionis R, et al. Osteoblasts remotely supply lung tumors with cancer-promoting SiglecF high neutrophils. *Science*, 2017, 358(6367): eaal5081
- [32] Ancey PB, Contat C, Boivin G, et al. GLUT1 expression in tumor-associated neutrophils promotes lung cancer growth and resistance to radiotherapy. *Cancer Res*, 2021, 81(9): 2345-2357
- [33] Albregues J, Shields MA, Ng D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*, 2018, 361(6409): eaao4227
- [34] Tyagi A, Sharma S, Wu K, et al. Nicotine promotes breast cancer metastasis by stimulating N2 neutrophils and generating pre-metastatic niche in lung. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 474
- [35] Yang C, Wang Z, Li L, et al. Aged neutrophils form mitochondria-dependent vital NETs to promote breast cancer lung metastasis. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10): e002875
- [36] Liu Q, Hao Y, Du R, et al. Radiotherapy programs neutrophils to an antitumor phenotype by inducing mesenchymal-epithelial transition. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(3): 1424-1443
- [37] Kinker GS, Vitiello GAF, Ferreira WAS, et al. B cell orchestration of anti-tumor immune responses: a matter of cell localization and communication. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 678127
- [38] Tousif S, Wang Y, Jackson J, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase promotes aryl hydrocarbon receptor-dependent differentiation of regulatory B cells in lung cancer. *Front Immunol*, 2021, 12: 747780
- [39] Olkhanud PB, Damdinsuren B, Bodogai M, et al. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4⁺ T cells to T-regulatory cells. *Cancer Res*, 2011, 71(10): 3505-3515
- [40] Liu J, Li Y, Lu Z, et al. Deceleration of glycometabolism impedes IgG-producing B-cell-mediated tumor elimination by targeting SATB1. *Immunology*, 2019, 156(1): 56-68
- [41] Chen T, Yang C, Yang M, et al. Protein disulfide isomerase a4 promotes lung cancer development via the Stat3 pathway in stromal cells. *Clin Transl Med*, 2022, 12(2): e606
- [42] Tan R, Nie M, Long W. The role of B cells in cancer development. *Front Oncol*, 2022, 12: 958756
- [43] Bruno TC, Ebner PJ, Moore BL, et al. Antigen-presenting intratumoral B cells affect CD4⁺ TIL phenotypes in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(10): 898-907
- [44] Leveque E, Rouch A, Syrykh C, et al. Phenotypic and histological distribution analysis identify mast cell heterogeneity in non-small cell lung cancer. *Cancers*, 2022, 14(6): 1394
- [45] Shefler I, Salamon P, Zitman-Gal T, et al. Tumor-derived extracellular vesicles induce CCL18 production by mast cells: a possible link to angiogenesis. *Cells*, 2022, 11(3): 353
- [46] Salamon P, Mekori YA, Shefler I. Lung cancer-derived extracellular vesicles: a possible mediator of mast cell activation in the tumor microenvironment. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(3): 373-381
- [47] Zhang J, Li X, Cheng W, et al. Chronic carbon black nanoparticles exposure increases lung cancer risk by affecting the cell cycle via circulatory inflammation. *Environ Pollution*, 2022, 305: 119293
- [48] Murata T, Aritake K, Matsumoto S, et al. Prostaglandin D₂ is a mast cell-derived antiangiogenic factor in lung carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(49): 19802-19807
- [49] Oldford SA, Haidl ID, Howatt MA, et al. A critical role for mast cells and mast cell-derived IL-6 in TLR2-mediated inhibition of tumor growth. *J Immunol*, 2010, 185(11): 7067-7076
- [50] Hennigs JK, Matuszcak C, Trepel M, et al. Vascular endothelial cells: heterogeneity and targeting approaches. *Cells*, 2021, 10(10): 2712
- [51] Goveia J, Rohlenova K, Taverna F, et al. An integrated gene expression landscape profiling approach to identify lung tumor endothelial cell heterogeneity and angiogenic candidates. *Cancer Cell*, 2020, 37(1): 21-36
- [52] Tavora B, Mederer T, Wessel KJ, et al. Tumoural activation of TLR3-SLIT2 axis in endothelium drives metastasis. *Nature*, 2020, 586(7828): 299-304
- [53] Liu S, Qin T, Liu Z, et al. anlotinib alters tumor immune microenvironment by downregulating PD-L1 expression on vascular endothelial cells. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5):

309

- [54] Wang Y, Dong L, Zhong H, et al. Extracellular vesicles (EVs) from lung adenocarcinoma cells promote human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) angiogenesis through Yes Kinase-associated protein (YAP) transport. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(10): 2110-2118
- [55] Chen C, Hou J, Yu S, et al. Role of cancer-associated fibroblasts in the resistance to antitumor therapy, and their potential therapeutic mechanisms in non-small cell lung cancer (Review). *Oncol Lett*, 2021, 21(5): 413
- [56] Nurmik M, Ullmann P, Rodriguez F, et al. In search of definitions: Cancer-associated fibroblasts and their markers. *Int J Cancer*, 2020, 146(4): 895-905
- [57] Ishibashi M, Neri S, Hashimoto H, et al. CD200-positive cancer associated fibroblasts augment the sensitivity of epidermal growth factor receptor mutation-positive lung adenocarcinomas to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 46662
- [58] Domen A, Quatannens D, Zanivan S, et al. Cancer-associated fibroblasts as a common orchestrator of therapy resistance in lung and pancreatic cancer. *Cancers*, 2021, 13(5): 987
- [59] Zhang J, Han L, Yu J, et al. miR-224 aggravates cancer-associated fibroblast-induced progression of non-small cell lung cancer by modulating a positive loop of the SIRT3/AMPK/mTOR/HIF-1 α axis. *Aging*, 2021, 13(7): 10431-10449
- [60] Wang Y, Lan W, Xu M, et al. Cancer-associated fibroblast-derived SDF-1 induces epithelial-mesenchymal transition of lung adenocarcinoma via CXCR4/ β -catenin/PPAR δ signalling. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 214
- [61] Zhou Z, Zhou Q, Wu X, et al. VCAM-1 secreted from cancer-associated fibroblasts enhances the growth and invasion of lung cancer cells through AKT and MAPK signaling. *Cancer Lett*, 2020, 473: 62-73
- [62] Li F, Zhao S, Cui Y, et al. α 1,6-Fucosyltransferase (FUT8) regulates the cancer-promoting capacity of cancer-associated fibroblasts (CAFs) by modifying EGFR core fucosylation (CF) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 816-837
- [63] Rowbotham SP, Goruganthu MUL, Arasada RR, et al. Lung cancer stem cells and their clinical implications. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 12: a041270
- [64] Tsai YM, Wu KL, Liu YW, et al. Cooperation between cancer and fibroblasts in vascular mimicry and N2-type neutrophil recruitment via Notch2-Jagged1 interaction in lung cancer. *Front Oncol*, 2021, 11: 696931
- [65] Anastakis D, Petanidis S, Domvri K, et al. Carboplatin chemoresistance is associated with CD11b⁺/Ly6C⁺ myeloid release and upregulation of TIGIT and LAG3/CD160 exhausted T cells. *Mol Immunol*, 2020, 118: 99-109
- [66] McLoed AG, Sherrill TP, Cheng DS, et al. Neutrophil-derived IL-1 β impairs the efficacy of NF- κ B inhibitors against lung cancer. *Cell Rep*, 2016, 16(1): 120-132
- [67] Seong JB, Kim B, Kim S, et al. Macrophage peroxiredoxin 5 deficiency promotes lung cancer progression via ROS-dependent M2-like polarization. *Free Radical Biol Med*, 2021, 176: 322-334
- [68] Wu JY, Huang TW, Hsieh YT, et al. Cancer-derived succinate promotes macrophage polarization and cancer metastasis via succinate receptor. *Mol Cell*, 2020, 77(2): 213-227
- [69] Zhang G, Huang H, Zhu Y, et al. A novel subset of B7-H3⁺ CD14⁺ HLA-DR^{low} myeloid-derived suppressor cells are associated with progression of human NSCLC. *OncoImmunology*, 2015, 4(2): e977164
- [70] Lauret Marie Joseph E, Laheurte C, Jary M, et al. Immunoregulation and clinical implications of ANGPT2/TIE2⁺ M-MDSC signature in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(2): 268-279
- [71] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint. *Immunity*, 2018, 48(3): 434-452
- [72] Wculek SK, Bridgeman VL, Peakman F, et al. Early neutrophil responses to chemical carcinogenesis shape long-term lung cancer susceptibility. *iScience*, 2020, 23(7): 101277
- [73] Fang Y, Li X, Jiang Y, et al. Blocking TGF- β expression attenuates tumor growth in lung cancers, potentially mediated by skewing development of neutrophils. *J Oncol*, 2022, 2022: 3447185
- [74] Stoyanov E, Uddin M, Mankuta D, et al. Mast cells and histamine enhance the proliferation of non-small cell lung cancer cells. *Lung Cancer*, 2012, 75(1): 38-44
- [75] Cheng XK, Lin WR, Jiang H, et al. MicroRNA-129-5p inhibits invasiveness and metastasis of lung cancer cells and tumor angiogenesis via targeting VEGF. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(7): 2827-2837
- [76] Wang H, Huang H, Wang L, et al. Cancer-associated fibroblasts secreted miR-103a-3p suppresses apoptosis and promotes cisplatin resistance in non-small cell lung cancer. *Aging*, 2021, 13(10): 14456-14468
- [77] Lee S, Hong JH, Kim JS, et al. Cancer-associated fibroblasts activated by miR-196a promote the migration and invasion of lung cancer cells. *Cancer Lett*, 2021, 508: 92-103