

综述

肿瘤微环境对胃癌化疗耐药的影响

高田宇, 樊勇, 高远飞, 邓成伍, 张栋岩, 黄伟芃, 王琛*

(兰州大学第二医院普通外科, 兰州 730000)

摘要: 胃癌是一种消化道高发恶性肿瘤, 化疗耐药是其相关性死亡的主要原因之一。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)通过各种途径与机制促进胃癌化疗耐药, 因而TME可能是评估肿瘤发展方向和克服治疗耐药的关键。鉴于治疗胃癌化疗耐药缺乏有效的临床方案, 本文综述了TME中的细胞成分、非细胞成分与胃癌细胞化疗耐药之间的联系, 以及TME中主要成分与化疗耐药相关联的生物标志物和治疗靶点。此外, 本文进一步讨论了TME中不同细胞促进胃癌化疗抵抗的机制, 总结了潜在的调节因子与药物, 旨在为临床解决胃癌化疗耐药性提供新的角度, 并为胃癌防治提供新思路。

关键词: 胃癌; 肿瘤微环境; 化疗; 耐药

Effect of tumor microenvironment on chemotherapy resistance in gastric cancer

GAO Tianyu, FAN Yong, GAO Yuanfei, DENG Chengwu,

ZHANG Dongyan, HUANG Weipeng, WANG Chen*

(Department of General Surgery, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Gastric cancer is a kind of malignant tumor with high incidence of digestive tract. Chemotherapy resistance is one of the main causes of death. Tumor microenvironment (TME) promotes chemotherapy resistance in gastric cancer through various pathways and mechanisms, so TME may be the key to evaluate tumor development direction and overcome therapeutic resistance. In view of the lack of effective clinical protocols for the treatment of chemotherapy resistance in gastric cancer, this paper reviewed the relationship between cellular and non-cellular components of TME and chemotherapy resistance in gastric cancer cells, as well as the biomarkers and therapeutic targets associated with major components of TME and chemotherapy resistance. In addition, this paper further discussed the mechanism of different cells in TME promoting chemotherapy resistance in gastric cancer, and summarized the potential regulatory factors and drugs, aiming to provide a new perspective for the clinical solution of chemotherapy resistance in gastric cancer, and provide new ideas for the prevention and treatment of gastric cancer.

Key Words: gastric cancer; tumor microenvironment; chemotherapy; drug resistance

胃癌是一个全球性的健康问题, 作为癌症相关死亡的第三大原因, 全球每年新增病例超过100万

人^[1]。随着分子生物学的进步, 通过化疗和靶向联合治疗, 胃癌患者的生存期得到了显著延长; 虽

收稿日期: 2023-03-26

基金项目: 甘肃省科技重大专项计划项目(19ZD2WA001); 兰州大学第二医院萃英科技创新计划项目(CY2022-BJ-06, CY2021-M5-A17)

第一作者: E-mail: gaoty0112@163.com

*通信作者: E-mail: chenwang@lzu.edu.cn

然大部分患者对化疗药物非常敏感,但随着化疗耐药性的出现,胃癌治疗仍面临比较大的挑战。因此,研究胃癌化疗耐药的作用机制,克服肿瘤化疗耐药,提高化疗药物敏感性显得极其重要。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是指肿瘤或癌症干细胞存在的细胞环境^[2]。研究发现,肿瘤与TME有错综复杂的联系,其中胃癌的化疗耐药与TME密切相关^[3]。TME可以显著提高肿瘤的耐药性,增加肿瘤细胞的侵袭和转移^[4]。本文详细介绍了TME中不同的基质细胞,即癌症相关成纤维细胞(carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、间充质细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、癌症干细胞(cancer stem cells, CSCs)和肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)在胃癌化疗耐药中的作用,期望为临床上解决化疗耐药、提高化疗药物敏感性提供新的治疗方案。

1 肿瘤微环境

TME与癌症的发生发展密切相关,其包括不同细胞和分子:内皮细胞、免疫细胞、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、CAFs、淋巴细胞、骨髓来源的炎症细胞和信号分子等^[5](图1)。不同的细胞和分子在肿瘤发生发展中作用各异,内

皮细胞主要为肿瘤的发展提供营养,肿瘤血管向外延伸的分支可能来源于TME中的内皮祖细胞^[6];免疫细胞主要参与各种免疫反应,其中,巨噬细胞协助肿瘤细胞逃避免疫监视,从而促进肿瘤细胞进入循环系统发生全身转移^[7];成纤维细胞诱导TME内缺氧,导致ECM硬化与退化,进而影响肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭以及血管生成^[8]。TME通过影响细胞内遗传物质和表观遗传变化促进癌症的发生发展,其在肿瘤化疗耐药领域的关注度越来越高。因此,探究TME与化疗耐药之间的机制对于提高癌症患者的预后有重大意义。

2 肿瘤微环境对肿瘤化疗耐药的影响

肿瘤细胞的浸润转移、免疫逃避、化疗耐药等特性不仅与癌细胞种类息息相关,还受TME内各种成分的影响,如炎症细胞、CAFs、免疫细胞等^[9]。化疗一直是控制肿瘤进展的重要手段,但耐药性的存在使化疗药物的治疗效果差强人意。研究表明,生长的肿瘤细胞与周围基质成分之间的双向通信在治疗反应中起着关键作用^[10]。与直接靶向癌细胞相比,靶向TME具有显著的治疗优势。由于癌细胞基因组的不稳定性,其非常容易产生化疗耐药性,但是TME中的非肿瘤细胞遗传物质更稳定并且更容易受到损害^[11]。鉴于TME在

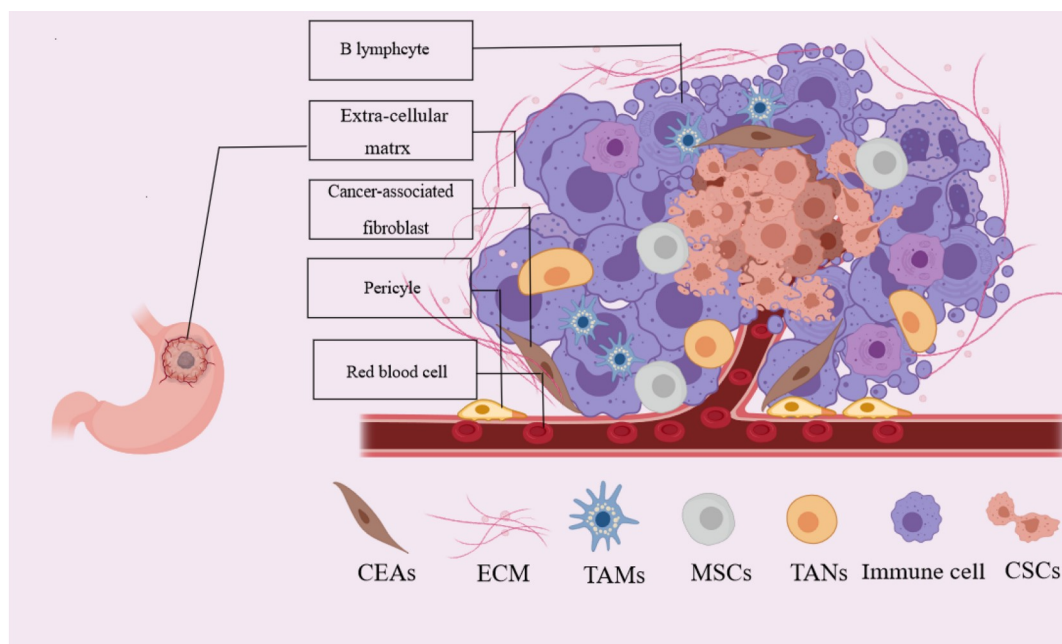


图1 肿瘤微环境成分

肿瘤发展和改善耐药性中的关键作用, 更多化疗药物研究基于靶向TME成分或其信号通路对癌症进行治疗干预。

3 肿瘤微环境内细胞成分与胃癌化疗耐药

3.1 癌症相关成纤维细胞在胃癌化疗耐药中的作用

CAFs是TME中最为丰富的基质细胞^[12], 在胃癌发生与发展的所有阶段都发挥重要作用。CAFs在ECM结构的形成、肿瘤微环境代谢和免疫重编程中发挥作用, 进而影响肿瘤细胞对化疗的适应性与耐药性^[13]。CAFs分泌的生长因子, 可收缩和重塑ECM, 使其变得致密与僵硬, 进而压迫肿瘤内血液和淋巴管、增加间质组织压力、诱导缺氧并阻碍化疗药物的治疗, 最终降低肿瘤对化疗的敏感性^[14]。一项研究表明, 钙蛋白1增加CAFs介导的ECM硬度, 从而降低患者对5-氟尿嘧啶的敏感性^[15]。同样, CAFs对ECM的靶向治疗研究还在乳腺癌、胰腺癌、结肠癌等实体肿瘤中取得了一些进展^[16], 然而在胃癌中, ECM预测化疗反应的潜力尚未得到系统探索, 没有任何临床试验探究ECM沉积与胃肿瘤耐药之间的联系。因此, 探寻CAFs与ECM之间的联系对于胃癌化疗耐药性具有潜在研究价值。

CAFs可以通过多物质、多途径使胃癌细胞获得化疗药物抗性, 其通过外泌体将蛋白质、lncRNA和miRNA等生物活性颗粒转移到胃癌细胞

中, 进而影响受体细胞的活性。在临床实践中, 通过靶向其信号通路或者拮抗其分泌物有望提高胃癌患者的化疗敏感性。研究表明, CAFs产生的白介素(interleukin, IL)-8和IL-6通过旁分泌激活胃癌细胞中的PI3K/AKT和JAK1-STAT3途径导致化疗耐药性的发生, 卡泊三醇与托珠单抗可分别阻断PI3K/AKT途径和拮抗IL-6的受体, 提高化疗效果^[17,18]。研究发现, CAFs的miR-522可以靶向花生四烯酸脂氧合酶15, 并能够阻断脂质过氧化物的生成, 从而有效地阻止铁的氧化, 进而使胃癌细胞获得化疗抵抗的能力^[19](图2)。

CAFs中的生物标记物也与癌症的化疗耐药息息相关, 其中CD10、成纤维细胞活化蛋白- α 和G蛋白偶联受体77被证实能够影响新辅助化疗胃癌患者的化疗耐药性与预后^[20]。因此, 基于目前胃癌化疗耐受性的研究, 靶向CAFs相关受体或者表面标记物可能是逆转耐药性的有效方法。基于CAFs的靶向治疗与传统化疗相结合, 可能是晚期胃癌患者中克服化疗耐药性有希望的选择。

3.2 肿瘤相关巨噬细胞在胃癌化疗耐药中的作用

TAMs是肿瘤基质的中心细胞, 其功能表型受肿瘤细胞及其周围细胞释放的多种信号影响, 同时TAMs可以通过分泌生存因子或激活肿瘤细胞中的抗凋亡信号通路来影响治疗结果^[21]。TAMs是多种信号通路导致恶性肿瘤化疗耐药的关键因素(表1)。靶向TAMs信号的小分子抑制剂或单克隆抗体已被证明能有效抑制恶性肿瘤的发生发展。

表1 TAMs对肿瘤耐药的影响

肿瘤类型	靶点	作用机制	参考文献
胃癌	HIF1 α	募集TAM中表现出受肿瘤保护的M2型表型通过产生GDF15促进GC细胞的化疗抗性	[22]
胃癌	LIF	通过激活STAT3信号通路刺激巨噬细胞进入支持肿瘤的M2型表型促进化疗耐药	[23]
胃癌	CXCL5	通过激活PI3K/AKT/mTOR途径促进化疗耐药	[24]
胃癌	CCL5	通过激活JAK8/STAT1信号通路的磷酸化来增强肿瘤细胞中对5-氟尿嘧啶的药物抗性	[25]
胃癌	MiR-21	通过下调PTEN增强PI3K/AKT信号通路的激活促进化疗耐药	[26]
乳腺癌	CCL2/CCR2	通过激活PI3K/AKT/mTOR信号诱导他莫昔芬耐药	[27]
乳腺癌	CCL5/CCR5	通过激活 κ 通路增强曲妥珠单抗耐药性	[28]
乳腺癌	CXCL1/CXCR2	通过髓系细胞来源的S100A8/9促进转移和化疗耐药	[29]
结肠癌	CCL20/CCR6	通过FOXO1/CEBPB/NF- κ B信号途径促进化疗耐药	[30]
结肠癌	CCL22/CCR4	通过PI3K/AKT途径增强化疗耐药与caspase介导的细胞凋亡	[31]
结肠癌	CXCL12/CXCR4	通过上调survivin表达降低放疗敏感性	[32]
肺癌	CXCL12/CXCR4	通过JAK2/STAT3信号通路抑制顺铂诱导的细胞凋亡	[33]
胰腺癌	CX3CL1/CX3CR1	通过RELA/NF- κ B信号促进肿瘤细胞存活和TRAIL耐药	[34]
卵巢癌	MiR-223	通过PTEN-PI3K/AKT途径促进耐药	[35]

因此,探究TAMs在胃癌化疗耐药中的作用机制对提高化疗药物敏感性具有重要意义。

TAMs通过极化为M2型细胞促进化疗耐药。在抗癌药物的刺激下,胃癌细胞中的缺氧诱导因子1 α 会被激活,促进高迁移率族蛋白B1与白血病抑制因子的分泌,将TAMs聚集于胃癌细胞周围,同时刺激巨噬细胞进入支持肿瘤的M2表型,这促进胃癌细胞对5-氟尿嘧啶和铂类化疗药物产生耐受性^[22,23]。进一步的研究表明,被募集的TAMs与胃癌细胞之间通过CXCL5/PI3K/AKT/mTOR途径促进胃癌的化疗耐药性^[24]。M2型细胞与胃癌患者的耐药及预后相关。He等^[25]发现,胃癌细胞内YAP1高表达,高表达的胃癌细胞分泌IL-3使TAMs极化为M2型,M2型细胞通过分泌CCL5和激活JAK8/STAT1信号通路的磷酸化来增强肿瘤细胞中对5-氟尿嘧啶的药物抗性。宿主细胞分泌的外泌体miR-21在细胞间通讯方面发挥重要作用。一项研究发现,miR-21能够直接从巨噬细胞转移到胃癌细胞,从而有效地抑制细胞凋亡,同时还可以下调PTEN的表达,进而激活PI3K/AKT信号通路,使胃癌细胞产生顺铂耐药性^[26]。当前,TAMs在治疗胃

癌耐药方面的核心机理尚未明确,并且抑制TAMs极化的药物研究也极其有限。但一项研究发现,白桦酸不仅抑制GRP78-TGF- β 1介导的巨噬细胞极化成TAMs,还抑制TAMs介导的胃癌细胞干性^[36]。由于缺乏有效靶标等原因,TAMs细胞对胃癌化疗耐药的影响还需要进一步研究。

3.3 间充质细胞在胃癌化疗耐药中的作用

MSCs是肿瘤微环境的重要组成部分,它们通过调节免疫系统,促进肿瘤的生长和发展。研究表明,间充质干细胞在介导癌细胞对各种抗癌药物的耐药性方面也起着重要作用^[37]。此外,骨髓间充质干细胞具有分化为脂肪细胞和肿瘤相关成纤维细胞的潜能,这些细胞通过自分泌与旁分泌因子影响肿瘤细胞的增殖与凋亡^[38]。一项研究表明,骨髓间充质干细胞通过激活CD133阳性胃癌细胞的PI3K/AKT通路增加胃癌细胞的耐药性,并且通过上调B细胞淋巴瘤2(B cell lymphoma 2, BCL-2)和下调BCL-2相关X蛋白(BCL-2 associated X protein, BAX)的表达增加胃癌细胞的抗凋亡能力^[39]。

在胃癌TME中,化疗药物刺激MSCs产生外泌体使lncRNA、miRNA、蛋白质等分子通过激活某

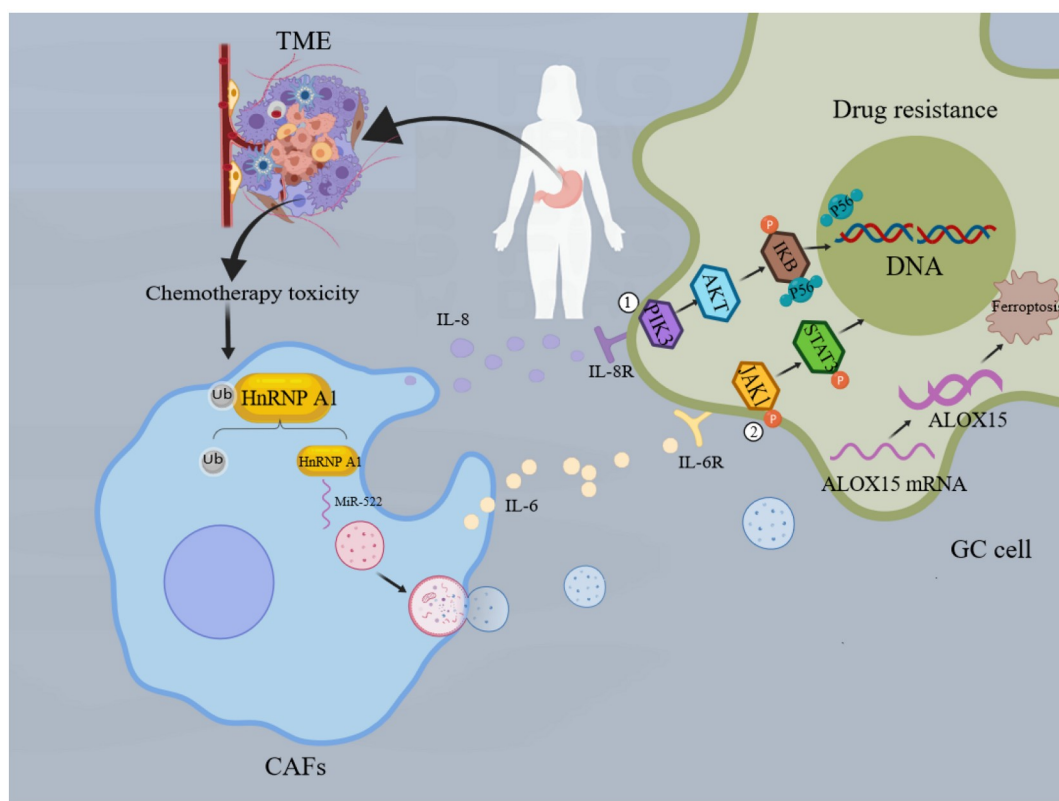


图2 CAFs与GC细胞作用机制图

些信号级联来保护肿瘤细胞免受化疗药物的侵害, 同时诱导胃癌细胞中多种耐药相关基因和蛋白质的上调^[40]。多项研究表明, MSCs诱导lncRNA HCP5的表达可以促进脂肪酸氧化, 并且通过miR-3619-5p/AMPK/PGC1 α /CEBPB轴提高胃癌细胞干性和化疗耐药性; MSCs在胃癌细胞中诱导lncRNA MACC1-AS1的表达, 通过拮抗miR-145-5p促进脂肪酸氧化, 赋予胃癌细胞化疗抗性; MSCs来源的细胞外囊泡通过miR-301b-3p抑制TXNIP, 促进胃癌细胞的化疗耐药^[41-43]。这些实验结果表明, 脂肪酸氧化抑制剂与外泌体靶向制剂合用可能是提高胃癌化疗疗效的新方法。免疫治疗的程序性死亡受体配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)靶点药物能够促进药物的有效传输, 提高药物的疗效, 有效地抑制了胃癌的发生和发展。研究发现, MSCs通过上调CTCF-PD-L1的表达来促进胃癌化疗耐药性^[44]。这为支持靶向PD-L1信号作为预防临床胃癌化疗耐药性的策略提供了强有力的证据。

3.4 癌症干细胞在胃癌化疗耐药中的作用

CSCs具有原始干细胞特性和恶性特征, CSCs群体可能是许多恶性疾病的基础^[45]。研究发现, CSCs与免疫微环境存在串扰关系, 包括免疫细胞在内的几种基质细胞通过细胞因子网络调节CSCs的耐药性和自我更新^[46]。CSCs受信号传导通路调控胃癌细胞耐药性。研究表明, CSCs可能通过Wnt/ β -catenin途径、AMPK/FOXO3途径、PI3K/AKT途径及Noth途径调控自身增殖与化疗耐药, 相应的SIRT1、质子泵抑制剂泮托拉唑等药物可以针对上述通路降低胃癌耐药能力^[47-49]。

CSCs对胃癌的进展与化疗耐药方面起着重要作用, 未来针对CSCs的治疗可以考虑靶向其表面标志物。胃癌CSCs的特异性表面标志物主要包括ALDH1、CD133、Ep CAM和CD44。其中, 针对CD44的靶向治疗进展表明, miRNA-145与之结合可以降低胃癌的耐药性^[50]。而CD133可以通过诱导P-糖蛋白、BCL-2和降低BAX的表达来促进肿瘤细胞产生5-氟尿嘧啶的耐药性; 胃癌细胞通过BAX和BCL-2表现出增殖、自我再生及可区分的能力, 致癌性和化疗药物抗性也与其相关^[51,52]。Nishikawa等^[53]发现, ALDH1通过Notch1和Shh信号通路使胃

癌细胞产生5-氟尿嘧啶和顺铂化疗耐药性。

通过靶向胃癌中CSCs的生物标志物, 将化疗药物与靶向药物相联合, 这可能会成为临床解决胃癌化疗耐药的切实方案。综上所述, 研究CSCs生物标志物在胃癌信号通路中的作用, 可能会成为解决肿瘤耐药性的一种有效途径。

3.5 肿瘤相关中性粒细胞在胃癌化疗耐药中的作用

TANs主要来源于外周血中的中性粒细胞, 与肿瘤的形成、发展密切相关, 是肿瘤微环境中发挥关键作用的炎性浸润细胞^[54]。中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)能够有效预测晚期胃癌患者肿瘤反应及预后, 从而为临床治疗提供重要的参考依据^[55]。研究表明, 中性粒细胞减少不仅是充分治疗剂量的标志物, 也是TANs依赖性耐药机制的证据^[56]。

TANs可能通过改变DNA损伤修复途径、抑制免疫反应、激活休眠肿瘤、促进肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞增殖以及诱导肿瘤细胞免疫逃避等增加胃癌细胞的耐药性^[57]。研究发现, 中性粒细胞能够诱导一种叫做“NETosis”的免疫反应, 它能够释放胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs), 参与肿瘤细胞化疗耐药的过程, 影响胃癌患者的生存质量^[58]。研究表明, 目前NETs可能是肿瘤耐药的核心, 特别是在肿瘤对化疗、免疫治疗和放疗的反应方面^[56]。TANs可以与白蛋白结合的紫杉醇纳米颗粒Abraxane结合, 构建出一种新型的复合药物(Abraxane/NETs), 能激活炎症因子, 在肿瘤部位产生NETosis抑制肿瘤生长, 并且显著提高GC患者的化疗敏感性^[59]。由此可见, TANs不仅与晚期胃癌预后相关联, 在胃癌化疗耐药方面, TANs分泌的NETs可能有助于改善各种新兴癌症疗法的耐药性。

4 总结

随着相关研究的深入, 胃癌化疗耐药与TME之间的联系逐渐被发现, 但其背后的机制仍然需要进一步探究。TME细胞的基因组学特征及表达水平的差异, 有可能影响肿瘤的形成、发展、扩散以及耐药性的产生, 进而影响胃癌患者的化疗

效果。因此,调控TME内相关细胞与分子为化学药物治疗和靶向疗法提供了新思路。TME和肿瘤细胞的交互作用已经成为当今医学界的一个重要课题,其中的联系可能为胃癌的治疗开辟新的前沿。虽然很多药物对降低胃癌耐药性有显著效果,但是临床研究较少,因此进行临床试验显得尤为重要。研发针对癌细胞和TME的生物制剂和免疫药物可以帮助制定提高化疗效果的治疗方案。

参考文献

- [1] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 534-542
- [2] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 2010, 140(6): 883-899
- [3] Wang M, Zhao J, Zhang L, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer*, 2017, 8(5): 761-773
- [4] Erin N, Grahovac J, Brozovic A, et al. Tumor microenvironment and epithelial mesenchymal transition as targets to overcome tumor multidrug resistance. *Drug Resist Updat*, 2020, 53: 100715
- [5] Del Prete A, Schioppa T, Tiberio L, et al. Leukocyte trafficking in tumor microenvironment. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 35: 40-47
- [6] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674
- [7] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444
- [8] Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 2782-2790
- [9] Osinsky D, Bubnovskaya L. Tumor microenvironment and metabolic factors: contribution to gastric cancer. *Exp-oncology*, 2020, 42(1): 2-10
- [10] velaei K, Samadi N, Barazvan B, et al. Tumor microenvironment-mediated chemoresistance in breast cancer. *Breast*, 2016, 30: 92-100
- [11] Xiao Y, Yu D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753
- [12] Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*, 2008, 25(9): 2097-2116
- [13] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9): 582-598
- [14] Schiller HB, Fässler R. Mechanosensitivity and compositional dynamics of cell-matrix adhesions. *EMBO Rep*, 2013, 14(6): 509-519
- [15] Lu Y, Jin Z, Hou J, et al. Calponin 1 increases cancer-associated fibroblasts-mediated matrix stiffness to promote chemoresistance in gastric cancer. *Matrix Biol*, 2023, 115: 1-15
- [16] Piersma B, Hayward MK, Weaver VM. Fibrosis and cancer: a strained relationship. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(2): 188356
- [17] Zhao Z, Zhang Y, Sun H, et al. Calcipotriol abrogates cancer-associated fibroblast-derived IL-8-mediated oxaliplatin resistance in gastric cancer cells via blocking PI3K/Akt signaling. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(1): 178-188
- [18] Ham IH, Oh HJ, Jin H, et al. Targeting interleukin-6 as a strategy to overcome stroma-induced resistance to chemotherapy in gastric cancer. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 68
- [19] Zhang H, Deng T, Liu R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemoresistance in gastric cancer. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 43
- [20] Tong Y, Zhao Z, Zhang J, et al. High expressions of CD10, FAP and GPR77 in CAFs are associated with chemoresistance and worse prognosis in gastric cancer. *Front Oncol*, 2022, 12: 984817
- [21] Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 462-472
- [22] Yu S, Li Q, Yu Y, et al. Activated HIF1 α of tumor cells promotes chemoresistance development via recruiting GDF15-producing tumor-associated macrophages in gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(10): 1973-1987
- [23] Yu S, Li Q, Wang Y, et al. Tumor-derived LIF promotes chemoresistance via activating tumor-associated macrophages in gastric cancers. *Exp Cell Res*, 2021, 406(1): 112734
- [24] Su P, Jiang L, Zhang Y, et al. Crosstalk between tumor-associated macrophages and tumor cells promotes chemoresistance via CXCL5/PI3K/AKT/mTOR pathway in gastric cancer. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 290
- [25] He Z, Chen D, Wu J, et al. Yes associated protein 1 promotes resistance to 5-fluorouracil in gastric cancer by regulating GLUT3-dependent glycometabolism reprogramming of tumor-associated macrophages. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 702: 108838
- [26] Zheng P, Chen L, Yuan X, et al. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 53
- [27] Li D, Ji H, Niu X, et al. Tumor-associated macrophages secrete CC - chemokine ligand 2 and induce tamoxifen resistance by activating PI3K/Akt/mTOR in breast cancer. *Cancer Sci*, 2020, 111(1): 47-58
- [28] Zazo S, González-Alonso P, Martín-Aparicio E, et al. Autocrine CCL5 effect mediates trastuzumab resistance

- by ERK pathway activation in HER2-positive breast cancer. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(8): 1696-1707
- [29] Walens A, DiMarco AV, Lupo R, et al. CCL5 promotes breast cancer recurrence through macrophage recruitment in residual tumors. *Elife*, 2019, 8: e43653
- [30] Wang D, Yang L, Yu W, et al. Colorectal cancer cell-derived CCL20 recruits regulatory T cells to promote chemoresistance via FOXO1/CEBPB/NF- κ B signaling. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 215
- [31] Wei C, Yang C, Wang S, et al. M2 macrophages confer resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer through the activation of CCL22/PI3K/AKT signaling. *Onco Targets Ther*, 2019, Volume 12: 3051-3063
- [32] Wang D, Jiao C, Zhu Y, et al. Activation of CXCL12/CXCR4 renders colorectal cancer cells less sensitive to radiotherapy via up-regulating the expression of survivin. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(4): 429-435
- [33] Wang M, Lin T, Wang Y, et al. CXCL12 suppresses cisplatin-induced apoptosis through activation of JAK2/STAT3 signaling in human non-small-cell lung cancer cells. *Onco Targets Ther*, 2017, Volume 10: 3215-3224
- [34] Geismann C, Erhart W, Grohmann F, et al. TRAIL/NF- κ B/CX3CL1 mediated onco-immuno crosstalk leading to TRAIL resistance of pancreatic cancer cell lines. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1661
- [35] Zhu X, Shen H, Yin X, et al. Macrophages derived exosomes deliver miR-223 to epithelial ovarian cancer cells to elicit a chemoresistant phenotype. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 81
- [36] Chen JL, Tai YS, Tsai HY, et al. Betulinic acid inhibits the stemness of gastric cancer cells by regulating the GRP78-TGF- β 1 signaling pathway and macrophage polarization. *Molecules*, 2023, 28(4): 1725
- [37] Roodhart JML, Daenen LGM, Stigter ECA, et al. Mesenchymal stem cells induce resistance to chemotherapy through the release of platinum-induced fatty acids. *Cancer Cell*, 2011, 20(3): 370-383
- [38] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999, 284(5411): 143-147
- [39] Ji N, Yu JW, Ni XC, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells increase drug resistance in CD133-expressing gastric cancer cells by regulating the PI3K/AKT pathway. *Tumor Biol*, 2016, 37(11): 14637-14651
- [40] Ji R, Zhang B, Zhang X, et al. Exosomes derived from human mesenchymal stem cells confer drug resistance in gastric cancer. *Cell Cycle*, 2015, 14(15): 2473-2483
- [41] He W, Liang B, Wang C, et al. MSC-regulated lncRNA MACC1-AS1 promotes stemness and chemoresistance through fatty acid oxidation in gastric cancer. *Oncogene*, 2019, 38(23): 4637-4654
- [42] Wu H, Liu B, Chen Z, et al. MSC-induced lncRNA HCP5 drove fatty acid oxidation through miR-3619-5p/AMPK/PGC1 α /CEBPB axis to promote stemness and chemoresistance of gastric cancer. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 233
- [43] Zhu T, Hu Z, Wang Z, et al. MicroRNA-301b-3p from mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles inhibits TXNIP to promote multidrug resistance of gastric cancer cells. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(15): 1923-1937
- [44] Wang Q, Huang C, Ding Y, et al. Inhibition of CCCTC binding factor-programmed cell death ligand 1 axis suppresses emergence of chemoresistance induced by gastric cancer-derived mesenchymal stem cells. *Front Immunol*, 2022, 13: 884373
- [45] Codd AS, Kanaseki T, Torigo T, et al. Cancer stem cells as targets for immunotherapy. *Immunology*, 2018, 153(3): 304-314
- [46] Becerril-Rico J, Alvarado-Ortiz E, Toledo-Guzmán ME, et al. The cross talk between gastric cancer stem cells and the immune microenvironment: a tumor-promoting factor. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 498
- [47] An Y, Wang B, Wang X, et al. SIRT1 inhibits chemoresistance and cancer stemness of gastric cancer by initiating an AMPK/FOXO3 positive feedback loop. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 115
- [48] Feng S, Zheng Z, Feng L, et al. Proton pump inhibitor pantoprazole inhibits the proliferation, self-renewal and chemoresistance of gastric cancer stem cells via the EMT/ β -catenin pathways. *Oncol Rep*, 2016, 36(6): 3207-3214
- [49] Li LQ, Pan D, Zhang SW, et al. Autophagy regulates chemoresistance of gastric cancer stem cells via the Notch signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(11): 3402-3407
- [50] Zeng JF, Ma XQ, Wang LP, et al. MicroRNA-145 exerts tumor-suppressive and chemo-resistance lowering effects by targeting CD44 in gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(13): 2337-2345
- [51] 朱优龙, 姜波建, 蔡成, 等. CD133与胃癌细胞化广耐药的关系及其机制. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(2): 168-174
- [52] Soleimani A, Dadjoo P, Avan A, et al. Emerging roles of CD133 in the treatment of gastric cancer, a novel stem cell biomarker and beyond. *Life Sci*, 2022, 293: 120050
- [53] Nishikawa S, Konno M, Hamabe A, et al. Aldehyde dehydrogenasehigh gastric cancer stem cells are resistant to chemotherapy. *Int J Oncol*, 2013, 42(4): 1437-1442
- [54] 陈晓琳, 杨于权, 侯照远, 等. 肿瘤相关中性粒细胞在肿瘤免疫治疗中的研究进展. *中国免疫学杂志*, 2023, 39

- (7): 1519-1524
- [55] Hirahara T, Arigami T, Yanagita S, et al. Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 672
- [56] Shahzad MH, Feng L, Su X, et al. Neutrophil extracellular traps in cancer therapy resistance. *Cancers*, 2022, 14(5): 1359
- [57] Bui TM, Yalom LK, Sumagin R. Tumor-associated neutrophils: orchestrating cancer pathobiology and therapeutic resistance. *Expert Opin Therapeutic Targets*, 2021, 25(7): 573-583
- [58] Ronchetti L, Boubaker NS, Barba M, et al. Neutrophil extracellular traps in cancer: not only catching microbes. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 231
- [59] Ju C, Wen Y, Zhang L, et al. Neoadjuvant chemotherapy based on abraxane/human neutrophils cytopharmaceuticals with radiotherapy for gastric cancer. *Small*, 2019, 15(5): 1804191