

综述

肿瘤相关成纤维细胞在结直肠癌发生发展中的作用

马一诺, 王 群, 巴 微, 李 鑫, 孙诗涵, 李婉明*

(中国医科大学卫生健康委员会细胞生物学重点实验室, 医学细胞生物学教育部重点实验室,
生命科学学院分子细胞生物学教研室, 沈阳 110122)

摘要: 肿瘤的发生发展不仅与自身携带的基因有关, 且与其生存场所——肿瘤微环境密切相关。肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境中最主要的基质细胞, 它可以通过分泌各种因子和细胞外基质等方式参与肿瘤的发生发展过程。研究发现, CAFs通过与结直肠癌细胞相互作用, 影响结直肠癌细胞增殖、侵袭转移、免疫逃逸和耐药等。本文总结了CAF的来源及其在结直肠癌的发生发展中影响肿瘤细胞的多个方面, 对目前CAF的研究做了分析归纳, 并提出了CAF可以作为未来肿瘤治疗新靶点的可能性, 以期后续研究提供理论参考。

关键词: 肿瘤相关成纤维细胞; 结直肠癌; 肿瘤微环境

The role of tumor-associated fibroblasts in the development of colorectal cancer

MA Yinuo, WANG Qun, BA Wei, LI Xin, SUN Shihan, LI Wanming*

(Department of Molecular Cell Biology, Key Laboratory of Cell Biology, National Health Commission of the People's Republic of China, Key Laboratory of Medical Cell Biology, Ministry of Education of the People's Republic of China, College of Life Sciences, China Medical University, Shenyang 110122, China)

Abstract: The occurrence and development of tumors are not only related to the genes they carry, but also closely related to their living environment, the tumor microenvironment. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) constitute the principal stromal cells within the tumor microenvironment and contribute to tumor development through the secretion of diverse factors and the formation of the extracellular matrix. Many studies have revealed that CAFs engage with colorectal cancer cells, thereby influencing their proliferation, invasion, metastasis, immune evasion, and drug resistance. This paper reviews the origins of CAFs and their multifaceted impact on tumor cells in colorectal carcinogenesis, synthesizes current research on CAFs and raises the prospect of CAFs emerging as novel targets for cancer therapy, aiming to serve as theoretical references for future investigations.

Key Words: cancer-associated fibroblasts; colorectal cancer; tumor microenvironment

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统发病率最高的恶性肿瘤, 也是癌症死亡的第二

大原因^[1]。研究报道, CRC的发生发展与肿瘤微环境密切相关。肿瘤微环境是由肿瘤与其周围组织

收稿日期: 2024-03-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(82373445)

第一作者: E-mail: 651247599@qq.com

*通信作者: E-mail: wml@cmu.edu.cn

相互作用形成, 包括细胞成分(肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞和内皮细胞等)和细胞外成分(细胞外基质、细胞因子和信号分子等)^[2]。作为CRC微环境中最主要的基质细胞, 肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤组织中活化的成纤维细胞, 在CRC进展中发挥着重要作用^[3-6]。本文主要介绍了CRC中CAFs的来源, 讨论CAFs通过不同方式参与CRC的进展, 总结了目前已有的相关研究结果, 以期为CRC的治疗找寻新的切入点。

1 CAFs概述

成纤维细胞在1858年首先被定义为结缔组织中合成胶原蛋白的细胞。正常组织中的成纤维细胞是组织间质的主要细胞成分, 由胚胎时期的间充质细胞分化而来, 在一定条件下经过细胞因子刺激可以称为活化的成纤维细胞, 而肿瘤组织中的激活的成纤维细胞又称为CAFs^[7]。CAFs是一种细胞大小不均等、细胞形态不规则的梭形或多边形细胞, 参与细胞外基质成分的生成和沉积, 调节肿瘤微环境稳态、上皮细胞转化免疫应答等^[8,9]。据报道, CAFs与多种肿瘤的发生发展都存在密切的关系。

目前, CAFs的细胞鉴定主要基于形态学特征和细胞表面蛋白的表达, 但由于缺乏独有的蛋白标记物, 关于CAFs依然没有精准的定义。曾经CAFs被定义为 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)阳性的瘤周成纤维细胞, 然而越来越多的研究证实, α -SMA不是CAFs特异性表达蛋白, 其在癌旁成纤维细胞、平滑肌细胞和血管周细胞也常有表达^[10]。因此, 对于CAFs的鉴定往往是联合使用几个蛋白标记物共同辅助完成, 如成纤维细胞活化蛋白、神经胶质抗原-2、成纤维细胞特异性蛋白-1和血小板源性生长因子 β 等。

2 CRC中CAFs的来源

研究显示, CAFs来源具有多样性, 可以来源于静止的成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞和间充质干细胞等^[9], 因此表现出高度的异质性, 不同的CAFs亚群对肿瘤进展具有不同的作用, 某些CAFs能够促进肿瘤生长, 某些CAFs则抑制肿瘤生

长。对于CAFs细胞的来源以及CAFs细胞在肿瘤的发展中起促进作用或是抑制作用, 目前的研究尚不能明确解决上述疑问。

从理论上讲, CAFs可以通过以下四种机制产生, 分别为增殖、活化、转分化和募集。增殖: 在构建肿瘤原位小鼠模型的研究中发现, 某些CAFs会发生增殖^[11], 但增殖和非增殖的CAFs之间的功能差别目前还不清楚; 活化: 在转化生长因子 β 等因子的诱导下^[12], 静息的成纤维细胞可能发生表型转化为活化的CAFs; 转分化: 多项研究表明, 非成纤维细胞谱系细胞, 如上皮细胞, 可以通过上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)分化为CAFs^[13]; 募集: 有研究者在骨髓移植实验中证实, 大约20% CAFs是从肿瘤小鼠模型的骨髓中招募的^[14]。此外, 有研究者对CRC间充质中CAFs与骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, MSCs)的分泌蛋白进行组学差异分析, 结果显示二者含有的相同蛋白质高达52.5%^[15], 推测部分CAFs是由MSCs衍化而来的。然而, 目前对于CAFs的起源仍不确定。

Worthley团队全面探讨了CRC特异性CAFs的细胞起源, 通过谱系追踪, 确定了正常结肠中隐窝底部的瘦素受体(leptin receptor, Lepr)谱系基质细胞是CRC小鼠模型中增殖CAFs的主要来源, 增殖的CAFs高表达黑色素瘤细胞黏附分子(melanoma cell adhesion molecule, MCAM), 并参与塑造驱动CRC发生发展的肿瘤免疫微环境, 提示阻止Lepr系CAFs的产生或抑制MCAM活性可能是治疗CRC的一个有效方法^[16]。

3 CAFs与CRC

肿瘤细胞与CAFs间的相互作用通过双向复杂的细胞接触和旁分泌方式贯穿于CRC进展的始终。研究表明, CRC细胞通过旁分泌机制产生多种细胞因子(如转化生长因子 β 、表皮生长因子和血小板衍生生长因子等)或分泌细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)诱导CAFs的活化^[17,18]。此外, 肿瘤细胞还可以通过缺血、坏死等介导促炎性细胞失去作用, 如肿瘤相关巨噬细胞、分泌相关炎症因子以及肿瘤坏死因子、白介素-1 β (interleukin-1 β ,

IL-1 β)和IL-6等因子,促进CAFs的活化^[19]。在CRC发展中,先是肿瘤细胞通过不同方式促进CAFs分泌促肿瘤的趋化因子,继而这些趋化因子又反过来作用于肿瘤细胞,促进肿瘤的生长和进展。随着研究的深入,CAFs在CRC中的作用机制逐渐被阐明。如图1所示,CAFs通过与CRC细胞相互作用,促进CRC细胞发生EMT效应,使CRC细胞恶性程度增加。

3.1 CAFs促进CRC细胞的生长增殖

研究表明,CAFs分泌的各种因子,如转化生长因子- β 有助于维持肿瘤细胞微环境中肿瘤细胞的恶性表型,刺激CRC细胞的增殖^[20,21]。此外,程序性死亡蛋白与程序性死亡蛋白配体1(programmed cell death protein-ligand 1, PD-L1)的结合能够负向调控T细胞的激活,影响肿瘤细胞增殖和凋亡等过程。Zhang等^[21]研究表明,CAFs可以促进细胞外细胞调节激酶5(extracellular signal-regulated kinase 5, ERK5)的磷酸化和PD-L1的表达,表明CAFs通过激

活ERK5/PD-L1轴抑制杀伤性T细胞增殖,从而减少免疫系统对CRC细胞的抑制,并导致CRC细胞的增殖。

越来越多的研究表明,CAFs可以通过分泌EVs的方式与肿瘤细胞相互作用,参与肿瘤发生和进展过程^[22,23]。Yang等^[23]研究发现,CAFs分泌的小EVs(small EVs, sEVs)中高表达蛋白质酪氨酸激酶(WEE2-AS1),sEV WEE2-AS1通过泛素-蛋白酶体途径降解其蛋白质伴侣激酶激活因子,抑制Hippo途径,从而促进CRC细胞的生长。该研究还发现,CRC患者血浆sEV中的WEE2-AS1表达也显著高于正常健康人,并与患者病理分期的进展和生存率的降低密切相关。因此,sEV WEE2-AS1有可能作为CRC早期诊断治疗和预后评估的循环生物标志物。

3.2 CAFs参与调控CRC新生血管的生成

研究表明,低氧条件可使CAFs表达缺氧诱导因子,诱导血管内皮细胞生长因子(vascular

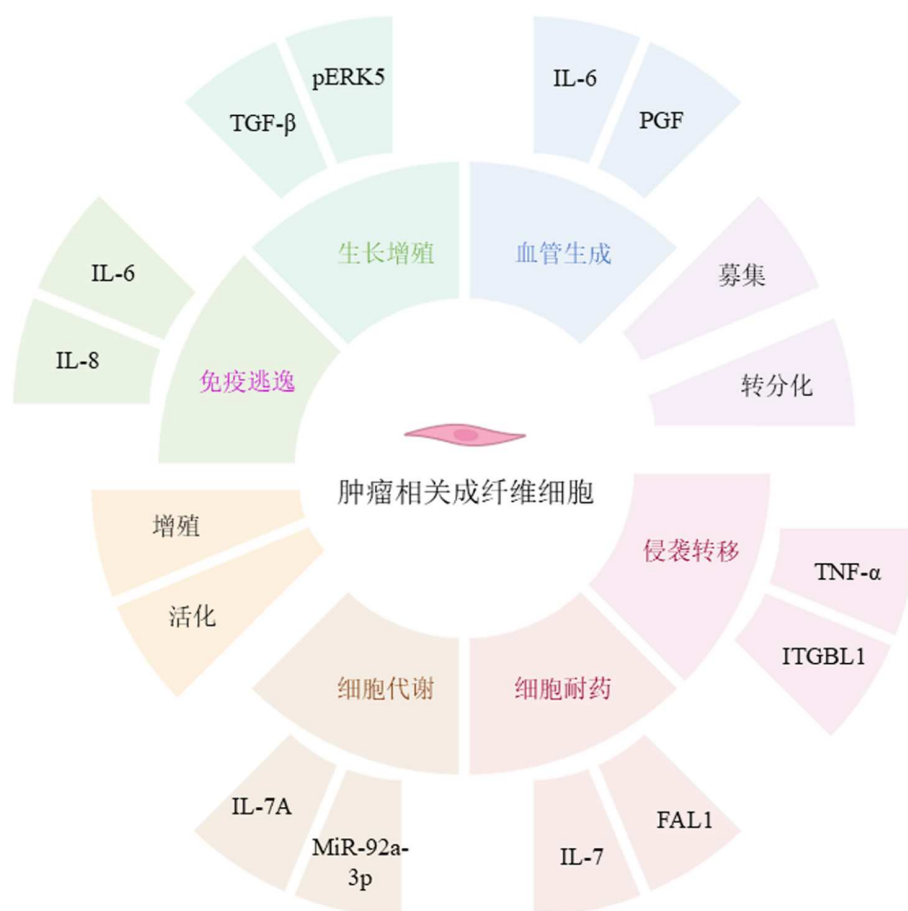


图1 CAFs在CRC进展中的作用示意图

endothelial growth factor, VEGF)表达, 激活相关信号通路并促进血管生成^[24]。研究还发现, CRC细胞本身分泌的VEGF量并不多, 但CAFs可通过大量分泌IL-6刺激CRC细胞分泌VEGF, 同时CRC细胞可以促进正常成纤维细胞(normal fibroblasts, NFs)转化为CAFs, 正向调节IL-6的分泌, 进一步增加VEGF的分泌并促进肿瘤新生血管生成^[24,25]。

Wnt2在胚胎血管化中起着关键作用, 并被认为是促进肝脏再生的促血管生成因子。Unterleuthner等^[26]研究发现, CAFs分泌的Wnt2能引起Wnt信号通路的自分泌, 通过激活与促血管生成有关的因子, 如IL-6、多肽生长因子(polypeptide growth factor, PGF)和粒细胞集落刺激因子G-CSF等, 促进CRC的肿瘤血管再生。此外, 研究还证实, CAFs分泌的Wnt2可通过增加内皮细胞的迁移和侵袭以及改变细胞外基质重塑信号来促进CRC血管生成。有研究揭示, 来源于结直肠CAFs的外泌体circ_0084043在内皮细胞血管生成中发挥关键作用, 通过参与miR-140-3p/HIF-1 α 通路上调VEGF从而发挥其影响, 提示CAFs源性的外泌体作为CRC有前途的诊断生物标志物和治疗靶点的可能性^[27]。

3.3 CAFs协助CRC细胞免疫逃逸

正常情况下, 机体免疫系统中的T细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和巨噬细胞等对肿瘤细胞均有杀伤作用, 可以有效监控和抑制肿瘤细胞。研究表明, CAFs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相互作用, 调节T细胞表型的转化、NK细胞的功能活化, 调控巨噬细胞M2表型等, 参与肿瘤微环境中抗肿瘤相关的免疫抑制, 促进肿瘤的进展^[28-32]。Chen等^[30]构建了稳定表达原癌基因酪氨酸蛋白激酶Src的NIH-3T3/Src细胞系, 发现该细胞系的条件培养基能够诱导骨髓源性巨噬细胞和Ana-1巨噬细胞的M2表型极化, 并促进CRC的发生发展。进一步的研究表明, NIH-3T3/Src细胞产生的IL-6在M2表型极化和促致癌性中起着关键作用, 这可能有助于设计新的CRC治疗策略。此外, 有研究报道, CRC患者来源的CAFs可以通过上调CRC细胞中血管细胞黏附分子-1的表达来促进单核细胞的黏附, 同时也通过分泌IL-8来吸引单核细

胞, 促进巨噬细胞的M2表型极化, 与CAFs协同抑制NK细胞的活化, 从而抑制NK细胞对CRC细胞的杀伤作用^[31]。这项研究为CAFs与肿瘤相关巨噬细胞之间的协同作用在CRC免疫逃逸方面的研究提供了一种新的思路, 为阻断CRC免疫逃逸提示了一个新的切入点。

Koncina等^[32]通过CRC患者单细胞测序鉴定出成纤维细胞的促肿瘤IL1R1⁺、IL-1⁻高信号亚型。IL1R1⁺成纤维细胞通过分泌单核细胞趋化蛋白-1诱导促M2表型极化和减少T细胞增殖, 并能诱导癌细胞的生长。此外, 成纤维细胞特异性*IL1R1*敲除和IL-1受体拮抗剂给药均可减缓体内肿瘤生长, 且肿瘤内的Th17细胞浸润同时减少。因此, 体内出现IL1R1⁺高表达的CAFs的CRC患者会出现免疫耗竭标志物水平上升, Th17评分升高的现象, 此类患者总体生存率较差。总之, 该研究强调了靶向表达IL1R1⁺ CAFs在CRC中的治疗价值。

3.4 CAFs加速CRC细胞的侵袭转移

研究表明, 肿瘤的侵袭和转移不仅与肿瘤细胞自身的侵袭迁移能力有关, 也和肿瘤细胞生长的环境有关, 肿瘤微环境中的CAFs在这一过程中发挥着重要的作用^[33]。Ji等^[34]发现, 整合素 β 样蛋白1(integrin beta-like 1, ITGBL1)可诱导转移前生态位的形成并促进CRC细胞的远端转移; 手术后残余的CRC细胞可分泌携带ITGBL1的EV, 通过激活肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白3(interacting protein 3, TNFAIP3)介导的NF- κ B信号通路诱导分泌IL-6、IL-8等因子促进NFs向CAFs转化, 启动CRC细胞通过血液循环到达肝、肺等组织的远端转移。该研究揭示了转移性肿瘤微环境中的肿瘤-基质相互作用以及载有ITGBL1的EV在原发肿瘤和转移性肿瘤之间的密切信号通讯。因此, 靶向EV-ITGBL1-CAF-TNFAIP3-NF- κ B信号轴能够为治疗转移性CRC提供新的方法。

Wang等^[35]研究发现, 在CRC中C-X-C基序趋化因子受体7(C-X-C motif chemokine receptor, CXCR7)/CXCL12轴的激活能够提高其外泌体中miR-146a-5p和miR-155-5p的表达水平, 进而促进CAFs的活化; 活化的CAFs通过分泌IL-6、肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β 和CXCL12以触发CRC细胞的EMT和促转移开关。该研究为基于CXCR7

介导的肿瘤-基质相互作用的CRC转移提供了新见解。此外,有研究鉴定了数百个与肝转移CRC有关的差异表达基因,其中血管生成素样蛋白2(angiotensin-like 2, ANGPTL2)的高表达与CRC患者较差的临床结果显著相关^[36],被认为是肝转移CRC的特征基因。研究证实,ANGPTL2主要分布在CRC组织的肿瘤微环境中,ANGPTL2⁺ CAFs能够促进CRC细胞的转移,为肝转移CRC提供了潜在的治疗靶点。

3.5 CAFs引起CRC细胞耐药

近年来研究发现,肿瘤细胞发生耐药主要是由于肿瘤细胞与其微环境之间的相互作用,肿瘤微环境中的CAFs已成为促肿瘤细胞逃逸和抗癌治疗的关键角色^[37]。肿瘤组织中存在一群可以自我更新和分化的细胞,称为肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs),其在肿瘤耐药中起着关键作用。Lotti等^[38]研究证实,化疗后的CAFs通过分泌特定的细胞因子和趋化因子IL-7A来诱导肿瘤微环境的重塑,以产生化学耐药性生态位,从而维持CSCs的干细胞特性并上调NF- κ B的表达,导致CRC细胞产生耐药。

奥沙利铂(Oxaliplatin, L-OHP)是一种广泛应用于CRC临床治疗的抗癌药物,然而,治疗效果受到肿瘤细胞化疗耐药性的限制。越来越多的研究表明,肿瘤耐药性与外泌体miRNA在肿瘤细胞和肿瘤微环境之间的相互传递密切相关。有研究发现,CAFs通过分泌外泌体的方式提高CRC细胞中miR-92a-3p的表达水平来促使CRC细胞的干性维持、EMT、转移和化疗耐药^[39]。实验还证实,miR-92a-3p激活Wnt/ β -catenin途径,通过抑制FBox和WD-40域蛋白7(F-box and WD-40 domain protein 7, 7FBXW7)以及凋亡调节因子1(modulator of apoptosis 1, MOAP1)来抑制线粒体凋亡,引起CRC细胞对L-OHP产生抵抗作用,并促进肿瘤进展。因此,抑制CAFs分泌的miR-92a-3p或可作为抑制和治疗CRC转移和化疗耐药的可行性方法。Zhang等^[40]研究发现,CAFs释放的外泌体能够直接被CRC细胞内化,外泌体携带的miR-625-3p可通过抑制CEL2/WWOX途径促进CRC细胞EMT和L-OHP化疗耐药,为CRC预测和治疗提供了潜在的候选方法。据报道,CAFs分泌的长链非编码RNA

(lnc-FAL1)能够促进TRIM3(tripartite motif-containing protein 3)依赖性苺氯素1(Beclin1)多泛素化和降解,从而抑制L-OHP诱导的CRC细胞自噬死亡,提示CAFs分泌的外泌体中的lnc-FAL1会导致CRC获得L-OHP耐药性^[41]。

3.6 CAFs影响CRC的细胞代谢

有研究发现,肿瘤微环境中CAFs通过其自噬和最初由相邻肿瘤细胞诱导的CRC氧化应激途径正向影响肿瘤细胞的代谢。Zhou等^[42]将CRC肿瘤细胞与CAFs共培养,一方面,CAFs发生氧化应激可引起CRC细胞糖酵解酶表达的增加,从而导致KREBS循环酶减少;另一方面,CAFs自噬的增加可通过提供营养物质(丙酮酸/乳酸)促进CRC细胞的存活和/或对抗氧化损伤以保护CRC细胞,为CAFs作为治疗CRC的潜在靶点提供了新的可能性。

Peng等^[43]研究发现,CRC的CAFs可以通过上调细胞内磷脂酰胆碱中的不饱和酰基链来提高细胞膜的流动性,从而增强葡萄糖摄取和新陈代谢,促进CRC细胞迁移和腹膜内播散。该研究体外和体内实验均证实饱和脂肪酸C16:0一方面可以调节膜的流动性,限制葡萄糖代谢,并减少CAFs诱导的细胞增殖和侵袭性;另一方面,通过增加饱和脂肪酸饱和度诱导饱和甘油酯介导的脂毒性,抑制肿瘤生长和腹膜内传播。这项研究表明,饱和脂肪酸C16:0有可能通过抑制CAFs与CRC细胞相互作用为治疗CRC腹膜转移开辟一个新的道路。

4 结语和展望

综上所述,CAFs作为CRC微环境的主要组分,通过分泌多种因子或细胞外囊泡等方式影响CRC的恶性生物学行为,在肿瘤的发生发展、侵袭转移、肿瘤代谢、免疫调节和耐药等方面发挥关键作用,并且对CRC患者的预后也有重要影响,因此靶向CRC-CAFs也许能成为癌症治疗的一个新思路。目前,肿瘤治疗的发展过程正在经历着一个从“癌细胞为中心”到“CAFs为中心”的方向演变,然而以CAFs为靶点的肿瘤治疗尚存在许多问题需要解决:(1) CAFs特异性标志物的缺乏;(2) CAFs具有高度的异质性;(3) CAFs的作用机制具有复杂性;(4) CAFs与肿瘤微环境中其他成分的相互作用复杂。因此,CAFs今后能否作为肿瘤治疗

的新靶点, 仍需进一步开展对CAFs的深入研究。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33
- [2] Zhang X, Ma H, Gao Y, et al. The tumor microenvironment: signal transduction. *Biomolecules*, 2024, 14(4): 438
- [3] Kamali Zonouzi S, Pezeshki PS, Razi S, et al. Cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(5): 757-769
- [4] Wang Y, Chen Z, Zhao G, et al. Cancer-associated fibroblast risk model for prediction of colorectal carcinoma prognosis and therapeutic responses. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 3781091
- [5] Henrich LM, Greimelmaier K, Wessolly M, et al. The impact of cancer-associated fibroblasts on the biology and progression of colorectal carcinomas. *Genes*, 2024, 15(2): 209
- [6] Yang C, Zhang Y, Yan M, et al. Exosomes derived from cancer-associated fibroblasts promote tumorigenesis, metastasis and chemoresistance of colorectal cancer by upregulating circ_0067557 to target Lin28. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 64
- [7] Biffi G, Tuveson DA. Diversity and biology of cancer-associated fibroblasts. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 147-176
- [8] Cords L, Tietscher S, Anzeneder T, et al. Cancer-associated fibroblast classification in single-cell and spatial proteomics data. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4294
- [9] Melchionna R, Trono P, Di Carlo A, et al. Transcription factors in fibroblast plasticity and CAF heterogeneity. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 347
- [10] Fotsitzoudis C, Koulouridi A, Messaritakis I, et al. Cancer-associated fibroblasts: the origin, biological characteristics and role in cancer—A glance on colorectal cancer. *Cancers*, 2022, 14(18): 4394
- [11] Bartoschek M, Oskolkov N, Bocci M, et al. Spatially and functionally distinct subclasses of breast cancer-associated fibroblasts revealed by single cell RNA sequencing. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5150
- [12] Biffi G, Oni TE, Spielman B, et al. IL1-Induced JAK/STAT signaling is antagonized by TGF β to shape CAF heterogeneity in pancreatic ductal Adenocarcinoma. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 282-301
- [13] Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell*, 2012, 148(1-2): 349-361
- [14] Quante M, Tu SP, Tomita H, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell*, 2011, 19(2): 257-272
- [15] Arina A, Idel C, Hyjek EM, et al. Tumor-associated fibroblasts predominantly come from local and not circulating precursors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(27): 7551-7556
- [16] Kobayashi H, Gieniec KA, Lannagan TRM, et al. The origin and contribution of cancer-associated fibroblasts in colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 890-906
- [17] Stadler M, Pudelko K, Biermeier A, et al. Stromal fibroblasts shape the myeloid phenotype in normal colon and colorectal cancer and induce CD163 and CCL2 expression in macrophages. *Cancer Lett*, 2021, 520: 184-200
- [18] Chen Y, Liang Z, Lai M. Targeting the devil: strategies against cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer. *Transl Res*, 2024, 270: 81-93
- [19] Widjaja AA, Chothani S, Viswanathan S, et al. IL11 stimulates IL33 expression and proinflammatory fibroblast activation across tissues. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8900
- [20] Jiang Y, Qiu Q, Jing X, et al. Cancer-associated fibroblast-derived exosome miR-181b-3p promotes the occurrence and development of colorectal cancer by regulating SNX2 expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 641: 177-185
- [21] Zhang M, Shi R, Guo Z, et al. Cancer-associated fibroblasts promote cell growth by activating ERK5/PD-L1 signaling axis in colorectal cancer. *Pathol-Res Pract*, 2020, 216(4): 152884
- [22] Shoucair I, Weber Mello F, Jabalee J, et al. The role of cancer-associated fibroblasts and extracellular vesicles in tumorigenesis. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6837
- [23] Yang P, Zhang D, Wang T, et al. CAF-derived exosomal WEE2-AS1 facilitates colorectal cancer progression via promoting degradation of MOB1A to inhibit the Hippo pathway. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 796
- [24] Nagasaki T, Hara M, Nakanishi H, et al. Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction. *Br J Cancer*, 2014, 110(2): 469-478
- [25] Ding C, Luo J, Fan X, et al. Elevated Gab2 induces tumor growth and angiogenesis in colorectal cancer through upregulating VEGF levels. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 56
- [26] Unterleuthner D, Neuhold P, Schwarz K, et al. Cancer-associated fibroblast-derived WNT2 increases tumor angiogenesis in colon cancer. *Angiogenesis*, 2020, 23(2): 159-177

- [27] Payervand N, Pakravan K, Razmara E, et al. Exosomal circ_0084043 derived from colorectal cancer-associated fibroblasts promotes *in vitro* endothelial cell angiogenesis by regulating the miR-140-3p/HIF-1 α /VEGF signaling axis. *Heliyon*, 2024, 10(11): e31584
- [28] Mao X, Xu J, Wang W, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 131
- [29] Jenkins L, Jungwirth U, Avgustinova A, et al. Cancer-associated fibroblasts suppress CD8⁺ T-cell infiltration and confer resistance to immune-checkpoint blockade. *Cancer Res*, 2022, 82(16): 2904-2917
- [30] 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
- [31] 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
- [32] Koncina E, Nurmik M, Pozdeev VI, et al. IL1R1⁺ cancer-associated fibroblasts drive tumor development and immunosuppression in colorectal cancer. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4251
- [33] Yang S, Zhang D, Sun Q, et al. Single-cell and spatial transcriptome profiling identifies the transcription BHLHE40 as a driver of EMT in metastatic colorectal cancer. *Cancer Res*, 2024, 16(2): 223
- [34] Ji Q, Zhou L, Sui H, et al. Primary tumors release ITGBL1-rich extracellular vesicles to promote distal metastatic tumor growth through fibroblast-niche formation. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1211
- [35] Wang D, Wang X, Song Y, et al. Exosomal miR-146a-5p and miR-155-5p promote CXCL12/CXCR7-induced metastasis of colorectal cancer by crosstalk with cancer-associated fibroblasts. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 380
- [36] Liu X, Qin J, Nie J, et al. ANGPTL2⁺ cancer-associated fibroblasts and SPP1⁺ macrophages are metastasis accelerators of colorectal cancer. *Front Immunol*, 2023, 14: 1185208
- [37] 李明, 谭诗云. 肿瘤相关成纤维细胞对大肠癌LoVo细胞奥沙利铂化疗敏感性的影响. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(5): 519-522
- [38] Lotti F, Jarrar AM, Pai RK, et al. Chemotherapy activates cancer-associated fibroblasts to maintain colorectal cancer-initiating cells by IL-17A. *J Exp Med*, 2013, 210(13): 2851-2872
- [39] Hu JL, Wang W, Lan XL, et al. CAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 91
- [40] Zhang Y, Yin C, Wei C, et al. Exosomal miR-625-3p secreted by cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer promotes EMT and chemotherapeutic resistance by blocking the CELF2/WWOX pathway. *Pharmacol Res*, 2022, 186: 106534
- [41] Zhu S, Mao J, Zhang X, et al. CAF-derived exosomal lncRNA FAL1 promotes chemoresistance to oxaliplatin by regulating autophagy in colorectal cancer. *Dig Liver Dis*, 2024, 56(2): 330-342
- [42] Zhou W, Xu G, Wang Y, et al. Oxidative stress induced autophagy in cancer associated fibroblast enhances proliferation and metabolism of colorectal cancer cells. *Cell Cycle*, 2017, 16(1): 73-81
- [43] Peng S, Li Y, Huang M, et al. Metabolomics reveals that CAF-derived lipids promote colorectal cancer peritoneal metastasis by enhancing membrane fluidity. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 1912-1932