综述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003684

食管癌中肿瘤相关成纤维细胞的异质性及靶向治疗

徐欣瑶[1]，赵丽娜[2]，卢佳煜[3]，张旭旭[4]，郑春龙[4]，李家贺[4]，李　玮[4]，卢　强[4]
（1.西北大学生命科学学院，西安　710069；2.空军军医大学西京医院放疗科，西安　710000；
3.空军军医大学基础医学院，西安　710032；4.空军军医大学唐都医院胸外科，西安　710038）

【摘　要】食管癌（esophageal cancer，EC）是一种高侵袭性的恶性肿瘤，具有发现晚、复发率高及预后较差等特点。食管癌的进展与其肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）密切相关。肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts，CAFs）作为TME的关键部分，在癌细胞分泌物、细胞接触信号、机械应力和生理应力等作用下，被募集并重编程，从而表现出异质性。目前，CAFs的异质性提示需要开发针对性的靶向治疗方法，以克服肿瘤微环境中的复杂性和治疗抵抗。未来的研究将更加注重对CAFs异质性的深入理解，以及如何将这些知识转化为临床上的治疗优势。通过识别和功能性地操纵特定的CAF亚群，可以设计出新的治疗策略。为了阐明食管癌中CAFs的复杂性及其作为治疗靶点的潜力，本文综述了近年来关于CAFs的起源、异质性以及其作为靶向治疗的研究进展。

【关键词】食管癌；肿瘤相关成纤维细胞；异质性；化疗
【中图分类号】R473.72　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-07-15

Heterogeneity of cancer-associated fibroblasts in esophageal cancer and targeted therapy

Xu Xinyao[1], Zhao Lina[2], Lu Jiayu[3], Zhang Xuxu[4], Zheng Chunlong[4], Li Jiahe[4], Li Wei[4], Lu Qiang[4]
(1. College of Life Sciences, Northwest University; 2. Department of Radiation Oncology, Xijing Hospital, Air Force Medical University; 3. Basic Medical College, Air Force Medical University; 4. Department of Thoracic Surgery, Tangdu Hospital, Air Force Medical University)

【Abstract】Esophageal cancer (EC) is a highly invasive malignant tumor characterized by late identification, a high recurrence rate, and poor prognosis. The progression of EC is closely associated with the tumor microenvironment (TME). Cancer-associated fibroblasts (CAFs), as a key component of the TME, are recruited and reprogrammed in response to cancer cell secretions, cell contact signals, mechanical stress, and physiological stress, thereby exhibiting heterogeneity. Currently, the heterogeneity of CAFs suggests the need to develop targeted therapeutic approaches to overcome the complexity of the TME and treatment resistance. Future research will focus on a deeper understanding of the heterogeneity of CAFs and how to translate this knowledge into the advantages of clinical treatment. New treatment strategies can be designed by identifying and functionally manipulating the specific subgroups of CAFs. To clarify the complexity of CAFs in EC and their potential as therapeutic targets, this article summarizes the recent research advances in the origin and heterogeneity of CAFs and the role of CAFs in targeted therapy.

【Key words】esophageal cancer; cancer-associated fibroblasts; heterogeneity; chemotherapy

食管癌是高侵袭性的恶性肿瘤，根据全球癌症统计结果，死亡率排名第六、发病率排名第七。根据病理学特点，可以将食管癌分为食管鳞状细胞癌（esophageal squamous cell carcinomas，ESCC）与食管腺癌（esophageal adenocarcinoma，EAC）[1]。食管癌具有发现晚、复发率高和预后差的特点。尽管在食管癌的诊断和治疗方面取得了不断地进步，但是目前的治疗方法效果依然不太理想[2]。因此，更要全面了解促进食管癌进展的分子机制，不仅需要关注肿瘤细胞，还需要关注肿瘤微环境。最新研究表明，靶向肿瘤微环境是控制肿瘤进展的有力手段[3]。TME含有多种细胞类型，包括CAFs、免疫细胞、内皮细胞等。CAFs是肿瘤微环境中的主要基质细胞之一，可以通过释放细胞因子和合成细胞外基质（extracellular matrix，ECM）来促进肿瘤生长、治疗抵抗和不良预后[4]。在癌细胞分泌物、细胞接触信号、机械应力和生理应力等作

作者介绍：徐欣瑶，Email：xuxinyaoxxy@163.com，研究方向：食管鳞癌耐药研究。
通信作者：卢　强，Email：luqiang@fmmu.edu.cn。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81872699）；陕西省技术创新引导专项资助项目（编号：2021QFY01-03）；空军军医大学第二附属医院临床研究资助项目（编号：2021LCYJ008）；陕西省重点研发计划资助项目（编号：2024SF-YBXM-112）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241226.1627.036（2024-12-27）

用下，TME中的CAFs被募集和重编程，使得CAFs表现出显著的异质性[5]。

近年来，单细胞测序技术（single-cell RNA sequencing analyses，scRNA-Seq）的迅速发展，不仅深入揭示了细胞间的异质性，而且能够将组织精细地分解为不同的细胞类型和状态，这标志着研究焦点已从单纯的肿瘤细胞扩展到了TME及其与肿瘤细胞间的复杂互动，有望实现更有效的肿瘤治疗[6]。scRNA-Seq在探索CAFs的异质性中，可为肿瘤治疗提供新的策略。目前已有报道显示，基于分子分型的精准治疗能够针对不同的CAFs亚群进行个性化干预，从而显著提高治疗效果。例如，针对组蛋白甲基转移酶缺陷型胰腺癌中鉴定出富含脂质的CAFs亚群，研究发现通过靶向其代谢特征可以抑制肿瘤的生长[7]。CAFs的异质性提示我们需要开发针对性的靶向治疗方法，以克服肿瘤微环境的复杂性和治疗抵抗。未来的研究将更加注重对CAFs异质性的深入理解，以及如何将这些知识转化为临床上的治疗优势。通过识别和功能性地操纵特定的CAF亚群，可以设计出新的治疗策略，这些策略可能包括小分子药物、免疫疗法或其他靶向治疗手段。此外，研究还将探索CAFs在不同类型和阶段的癌症中的作用，以及它们如何影响肿瘤对现有治疗的响应。本文聚焦于CAFs对食管癌的起源、异质性及其靶向治疗的研究进展进行了综述，以期为食管癌患者带来更个性化、更有效的治疗选择。

1 CAF在食管中来源的异质性

CAFs最初起源于Virchow发现的一种纺锤体状的并参与结缔组织中胶原蛋白合成的成纤维细胞（normal fibroblasts，NFs）。后续发现，这种NFs在ECM中处于静息、休眠状态，当ECM发生变化时，它们会从相对静止状态转变为肌成纤维细胞（myofibroblastic CAFs，myCAF）的增殖和收缩表型。由于炎症和纤维化都与肿瘤的发生发展相关，因此这些与肿瘤相关的NFs被称为肿瘤成纤维细胞[8]。TME可作为生长因子、细胞因子的储存库，向常驻NFs发出信号，促进CAFs的转变[9]。Chen YM等[10]发现在食管病变进展过程中，由于转录因子Kruppel样因子4的抑制，上皮细胞中膜联蛋白A1的表达显著地丧失，从而导致NFs转化为CAFs。Fang L等[11]发现层粘连蛋白亚基γ1促进CXC趋化因子配体1（C-X-C motif chemokine ligand 1，CXCL1）分泌，CXCL1通过CXC趋化因子受体2（C-X-C motif chemokine receptor 2，CXCR2）-信号转导和转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）刺激炎性CAFs的形成。此外，肿瘤细胞分泌尿激酶型纤溶酶原激活剂也可促进NFs向炎性CAFs的转化[12]。

NFs通常被认为是基因稳定的，而CAFs基因组具有显著的不稳定性。在肿瘤的发生发展过程中，活性氧的产生以及肿瘤内的缺氧条件会导致CAFs的DNA发生改变。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶5（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase5，NOX5）在ESCC细胞中过表达活性氧[13]，因此NOX5$^+$ ESCC细胞能够重编程活化CAFs的细胞因子谱，诱导NFs或脂肪来源的间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSCs）转化为CAFs[14]。癌细胞可将正常的NFs转录组模式重塑为CAFs，还可以通过脂肪细胞、周细胞、内皮细胞和MSCs在内的几种类型的细胞在外部刺激下转化为CAFs。NOURAEE N等研究发现ESCC中的癌细胞通过旁分泌途径促进NFs转变为CAFs[15]。Qiu HB等[16]发现成纤维细胞生长因子2阳性的造血干细胞来源的NFs可以被ESCC细胞诱导，并通过CXC趋化因子基序配体12-CXC趋化因子受体4（CXC chemokine receptor 4，CXCR4）轴被招募到肿瘤部位，随后通过Yes相关蛋白-TEA域转录因子复合物的激活分化成CAFs。

scRNA-Seq能够揭示单细胞水平的基因表达网络，可对不同ESCC中的CAFs的异质性和分化状态进行表征。对于粘膜内ESCC、ESCC旁组织和外周血单核细胞，Liu XY等[17]发现5个亚簇，其中包括炎性CAF1（inflammatory CAFs，iCAF1），它主要富集在ESCC组织中，而iCAF2在瘤旁组织中的比例相对较高。myCAF1和myCAF2表达高水平的细胞外基质特征。细胞外基质CAFs主要表达上皮特异性标记基因。Jia YX等[18]发现了4个CAF的亚群，包括2个myCAFs亚群、抗原呈递CAF（antigen-presenting CAFs，apCAF）和iCAF。其中，myCAFs在ESCC发展的不同阶段具有不同的表达特征。在原发性肿瘤中，myCAFs分泌多种细胞因子用于中性粒细胞募集，并上调诱导上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）的基因。在转移性淋巴结中，myCAFs以上调基因促进单核细胞成纤维细胞增殖为特征。此外，Dinh HQ等[19]发现半胱氨酸蛋白酶抑制剂1（Cystatin SN1，CST1）阳性的myCAF在ECM重塑、蛋白质分泌、EMT和转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）途径中发挥重要作用。几种不同亚型的CAFs的不同标记物和功能特异性对比见表1。

2 CAFs在食管中功能的异质性

CAFs主要通过分泌细胞因子和生长因子、细胞外囊泡以及ECM蛋白，与TME中的食管癌细胞和其他基质细胞相互作用，协调了一个复杂的信号转导通路网络，促进食管癌的免疫细胞募集、免疫抑制、新血管生成和ECM的重塑（图1）。

2.1 CAFs促进食管癌的生长

CAFs有助于早期食管鳞癌的进展，通过分泌生长因子，改变ECM，形成肿瘤生态位，并增强肿瘤细胞的迁移和转移能力。目前已经鉴定出许多细胞因子和生长因子，在CAFs与ESCC细胞体外培养时增加，如IL6、趋化因子配体5等[20]。CAFs还可以直接与肿瘤细胞相互作用，诱导适合ESCC发育和进展的微环境。Chen J等[14]发现NOX5$^+$ESCC细胞通过NOX5激活肿瘤内Src/核因子κb（nuclear factor kappa-B，NF-κB）信号，刺激肿瘤细胞分泌肿瘤坏死因子、白细胞介素1β和乳酸。随后，这些由肿瘤细胞分泌的细胞因子激活了CAFs，进而促进CAFs分泌细胞因子。CAFs分泌的细胞因子又相互诱导NOX5$^+$ESCC细胞的进展，为肿瘤进展提供了有利的生态位。Xu WW等[21]发现，过表达分化抑制剂1的食管癌细胞分泌胰岛素样生长因子2（insulin-like growth factor

表 1　食管癌中不同 CAFs 亚群具体标记物和功能特征的对比

组织分析	CAF 的亚群	CAF 亚群定义标记	功能
粘膜内 ESCC、ESCC 旁组织和外周血单核细胞	iCAF1	腓骨蛋白 1、卷曲螺旋结合域蛋白 80（coiled-coil domain containing 80，CCDC80）、胰岛素样生长因子 1（insulin like growth factor1，IGF1）、胰岛素样生长因子结合蛋白 6（insulin like growth factor binding protein 6，IGFBP6）、分泌型卷曲相关蛋白 2（secreted frizzled related protein 2，SFRP2）	参与免疫系统过程的负向调控
	iCAF2	腓骨蛋白 1、CCDC80、IGFI、IGFBP6、SFRP2	参与补体激活和补体依赖性细胞毒性
	myCAF1	胰岛素样生长因子结合蛋白 2（insulin like growth factor binding protein 2，IGFBP2）、半胱氨酸的酸性分泌蛋白	参与细胞外基质组织和胶原代谢过程
	myCAF2	四个半 LIM 结构域蛋白 2、血小板反应蛋白 2（thrombospondin 2，THBS2）	参与细胞外基质组织和骨化
	eCAF	脂肪酸结合蛋白 5、水通道蛋白 3	参与表皮和皮肤发育以及 ATP 代谢过程和线粒体运输等能量相关途径
ESCC 原发肿瘤、邻近正常组织及转移淋巴结组织	CAF1：apCAF	HLA-Ⅱ类组织相容性抗原 γ 链、人类白细胞 DR 抗原、主要组织相容性复合体Ⅱ类	参与调节肿瘤免疫
	CAF2：iCAF	白细胞介素-6（interleukin 6，IL-6）、透明质酸合酶 1、XIV 型胶原蛋白 alpha 1 链	参与炎症和免疫细胞募集
	CAF3：myCAF	THBS2、XⅡ型胶原蛋白 alpha 1 链、胸腺细胞抗原 1（thymus cell antigen 1，Thy1）、骨膜蛋白、基质金属蛋白酶 1	参与 ECM 组织，支持上皮细胞的粘附和迁移
	CAF4：myCAF	THBS2、XⅡ型胶原蛋白 alpha 1 链、THY1、免疫球蛋白轻链 kappa 恒定区	参与 ECM 重塑
人 ESCC 患者的原发肿瘤和匹配的邻近非恶性食管组织	myCAF	CST1	参与 ECM 重塑、蛋白质分泌、EMT 和 TGF-β 途径
	apCAF	MHC Ⅱ类分子、白细胞介素 1β	参与抗原加工和呈递和 γ 干扰素信号通路

2，IGF2）增加 CAFs 的血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）分泌，从而刺激肿瘤大环境中的 VEGFR1$^+$骨髓细胞在远处部位形成转移前生态位。

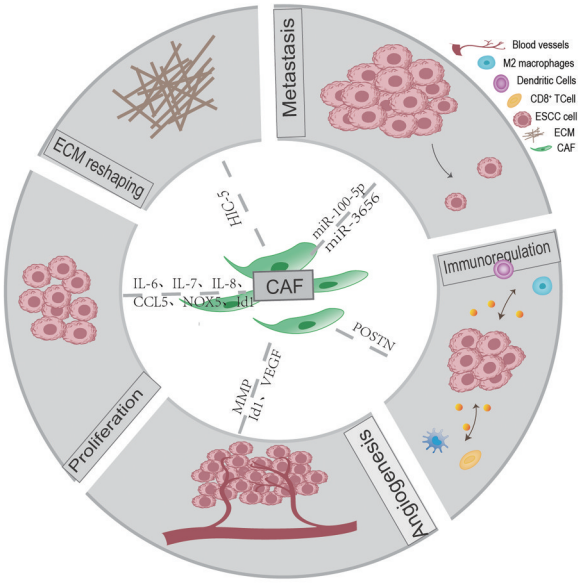


图 1　CAFs 在食管癌中通过分泌多种介质，影响肿瘤增殖、转移、血管生成、ECM 僵硬、免疫细胞募集等过程

2.2　CAFs 促进食管癌的侵袭和转移

CAFs 主要通过分泌细胞因子、生长因子以及细胞外囊泡等促进肿瘤侵袭和转移[22]。在 CAFs 分泌的外泌体中 miR-3656，通过负调控其下游靶基因具有卷曲螺旋、锚蛋白重复和 PH 域的 ArfGAP2，进一步磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶（phosphatidyl-inositol 3-kinase/serine-threonine kinase，PI3K/AKT）和 β-连环蛋白信号通路的激活，促进了 ESCC 细胞的迁移和侵袭[23]。金属硫蛋白 2A（metallothionein 2A，MT2A）诱导 CAFs 中 IGFBP2 的表达和分泌通过，激活 NF-κB、AKT 和细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK）信号通路，促进 ESCC 细胞的迁移和侵袭[24]。尿激酶纤溶酶原激活因子（urokinase plasminogen activator，uPA）阳性的 CAFs 可通过激活 PI3K/AKT 和 ERK 信号通路，促进 ESCC 细胞迁移和侵袭[25]。淋巴结转移是转移性肿瘤的一个病征，也是 ESCC 的重要预后因素。调控 CAFs 衍生外泌体中 miR-100-5p 的表达，会激活 PI3K/AKT 通路，促进 ESCC 中的淋巴管生成[26]。Tian BQ 等[27]使用食管癌的临床样本来揭示 CAFs 促进淋巴结转移，并使用体外和体内试验验证了 CAFs 的积累可促进 ESCC 的淋巴结转移。CAF 参与促进 ESCC 侵袭和迁移信号途径示意图，见图 2。

2.3　CAFs 参与免疫调节

肿瘤微环境中的免疫应答状态是一个复杂的多因素调控过程，CAFs 能促进 ESCC 细胞和外周血单核细胞来源的巨噬细胞样细胞的生长和迁移，还能诱导 M2 巨噬细胞极化[28]。除此之外，CAFs 可以分泌骨膜蛋白，增强 MSCs 和巨噬细胞的迁移能力，并赋予巨噬细胞以肿瘤相关巨噬细胞样的特性，从而进一步推动肿瘤微环境的恶化[29]。CAFs 还可以负向调节抗肿瘤 T 细胞反应。在食管癌中，CAFs 分泌的 Wnt

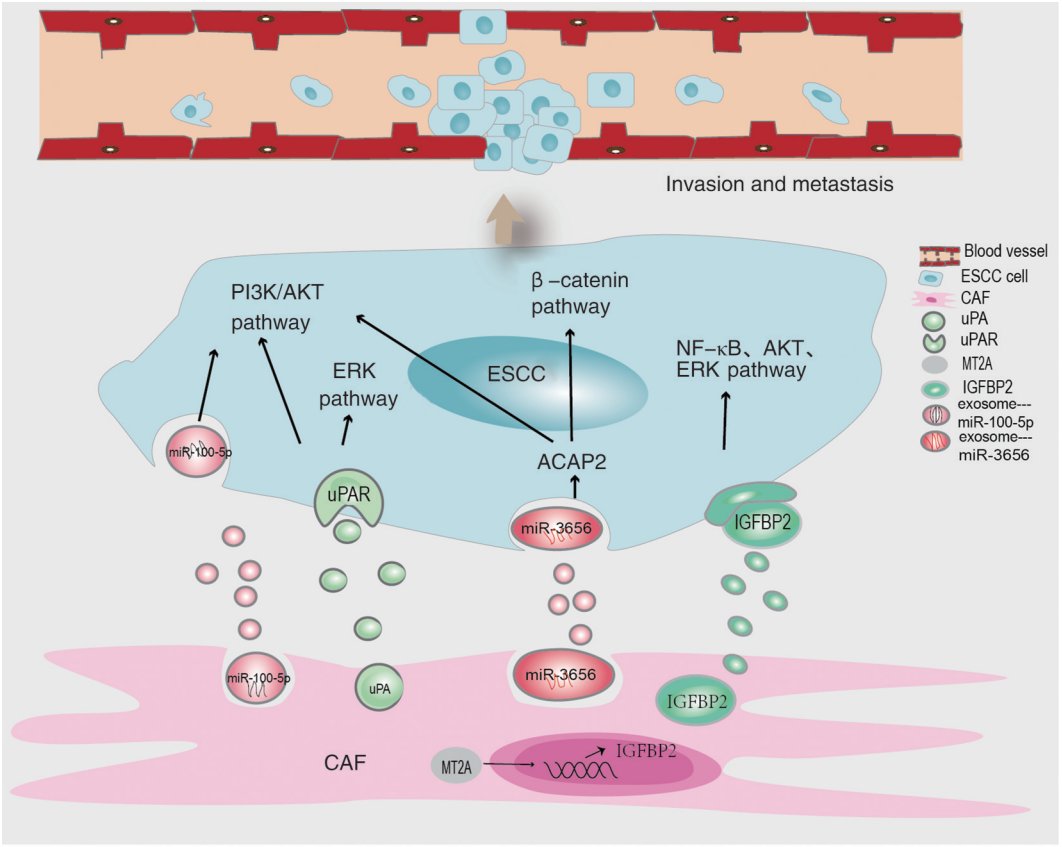


图2　CAFs参与促进ESCC侵袭和迁移的信号途径

家族成员2能够抑制树突状细胞的分化、成熟，还可以通过ESCC中的细胞因子信号通路抑制因子3/Janus激酶2/p-STAT3信号级联抑制激活$CD8^+$ T细胞的功能[30]。

2.4　CAFs参与血管生成和ECM重塑

CAF通过分泌因子、外泌体和代谢物等外部信号，在血管生成和ECM重塑中发挥了关键作用。在ESCC中，CAFs通过与整合素家族结合，激活PI3K/AKT信号通路，进而促进血管生成[31]。CAFs也可以通过释放基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs），降解ECM，从而释放出原本被ECM隔离的VEGFA，以促进血管生成[32]。Du XL等[33]的研究发现，CAF衍生的过氧化氢诱导克隆5通过重塑ECM，调节ESCC细胞的迁移。

3　治疗对食管癌CAF异质性的影响

化疗、放疗、手术相结合的多学科治疗是晚期食管癌的标准治疗方法。新辅助化疗在改善EAC患者临床结果方面的潜力表现出极大的潜力。通过对原发疾病患者或接受过新辅助化疗的EAC患者肿瘤组织进行scRNA-Seq分析[34]，研究者们识别出了7个细胞亚群。在这些不同的细胞亚群中，主要以CAF1和CAF2亚群为主，并且这2个亚群在肿瘤微环境中显著增加。CAF1和CAF2高水平表达Ⅰ型胶原蛋白α1链（collagen type i alpha 2 chain，COL1A2），而COL1A2被发现能促进EMT，其表达下调则可以抑制EAC细胞系的增殖和转移。因此，这2个CAFs亚群是新辅助化疗的治疗靶点。

myCAFs是肿瘤相关ECM的主要来源，myCAFs诱导的TME内胶原蛋白和其他ECM的沉积，可以保护癌细胞并使其在抗癌治疗后存活。Chen XJ等[35]证明了癌细胞来源的S100钙结合蛋白A8可触发myCAFs积累，并通过RAS同源基因家族成员A/Rho相关蛋白激酶信号通路/肌球蛋白轻链2/心肌素相关转录因子等通路赋予化学耐药性。对于顺铂在食管癌患者体内的耐药现象，研究发现CAFs分泌的IL-6和外泌体包装的microRNA-21，通过激活IL-6以自分泌方式激活STAT3协同促进骨髓来源的抑制性细胞的产生，从而促进了顺铂治疗后食管癌肿瘤细胞的耐药性[36]。

放疗对NFs的刺激作用更为显著，不仅在体内外实验中证实了放疗能强烈激活NFs转化为CAFs，而且这些受刺激的NFs在肿瘤进展、迁移和侵袭方面表现得更为活跃。放疗诱导的细胞生长抑制效应可以促进CAFs标志物和恶性潜能的持续表达增加[37]。CAFs衍生的1型胶原（collagen Ⅰ，Col1）诱导肿瘤细胞衍生的CXCL1富集，CXCL1通过CXCR2-STAT3通路进一步激活CAFs，引发胶原沉积和ECM重塑，沉积的胶原支持ESCC细胞在电离辐射暴露后的存活，最终导致辐射抗性[38]。

4　CAFs在食管癌在靶向治疗中的应用

大量的CAFs会压缩血管，影响治疗药物的全身递送。针对CAFs实现临床获益的最具吸引力的策略包括CAFs

消耗、干扰 CAFs-TME 串扰、CAFs 重编程和联合治疗。因此，靶向 CAFs 治疗 EC 可能成为未来研究的重要方向[39]。针对经典 CAFs 标记，目前研究者聚焦于平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，SMA）和成纤维细胞激活蛋白 α（fibroblast activation protein alpha，FAP）。最近的 1 项研究表明，特异性消融 SMA^+ myCAF 会抑制抗肿瘤免疫、增强缺氧和 EMT 并且降低生存期。近来红外光免疫疗法（near-infrared photoimmunotherapy，NIR-PIT）在 CAF 靶向治疗中发挥巨大的作用[40]。IR-PIT 是一种针对特定细胞的分子靶向光疗的方法，它基于注射识别靶细胞表面表达抗原的单克隆抗体和偶配物。该方法具有实现对病灶细胞的选择性摧毁，而对周围健康组织影响较低的功能。Watanabe S 等[41]通过 FAP 靶向 CAFs，结果表明 Fap-ir700 介导的 PIT 在体外和体内均能诱导细胞快速死亡并且无不良反应，因此靶向 FAP^+CAF 有较好的抑制作用。Katsube R 等[42]发现 CAFs-PIT 可以通过消除 CAF 克服治疗耐药性。Sato H 等[43]研究了双靶点 NIR-PIT。结果发现双靶向的 NIR-PIT 在抑制体内肿瘤生长的同时，对癌细胞和 CAFs 产生了特异性治疗作用，单靶向的 NIR-PIT 没有显示出任何意义。而且只需一次 NIR 光照射，就可以同时治疗癌细胞和 CAFs。

除了经典的标记物，靶向信号通路也可以是未来的研究方向，如 PI3K/AKT 信号通路促进食管癌的肿瘤进展，乳脂球表皮生长因子 8（milk fat globule-epidermal growth factor 8，MFG-E8）蛋白在钙调控的血管化、肿瘤增殖、耐药和转移中是必不可少的。MFGE8 通过结合整合素 αVβ3/αVβ5 受体，激活 PI3K-AKT 和 ERK-AKT 通路促进肿瘤进展，靶向 CAF 分泌的 MFGE8 或其受体对 ESCC 的生长和转移具有显著的抑制作用[31]。

目前，尽管动物实验仍是 CAFs 研究的主导，但 CAFs 相关的临床试验也在不断推进。这些临床试验包括针对 CAF 表达标志物的试验，以及针对 CAF 相关通路的试验。针对 CAF 标志物的临床用药有 68Ga-FAP-2286、AVA6000、68Ga-FAPI-04 以及 BXCL701 等。针对 CAF 相关通路的试验临床用药，涉及多个通路，如 STAT3、CXCR4、TGF-β、PD-L1 等。目前，这些通路的大多数试验临床用药处于一期和二期阶段，但针对 STAT3 途径的 BBI608 已经进入了三期，临床数据结果显示 58.8% 的纳布卡霉素联合纳布-紫杉醇及吉西他滨治疗的患者以及 49.9% 的纳布-紫杉醇单独联合吉西他滨治疗的患者均出现了严重不良事件。在食管癌中，靶向 CAF 的临床试验主要以针对 CAF 表达标志物 FAP 为主，主要评估[Ga-68]-PNT6555 和[Lu-177]-PNT6555 在受试者中的安全性/耐受性以及剂量测定的一期研究。

5 总结与展望

CAFs 在食管癌的发生发展、免疫调节中都起着重要作用。由于癌细胞分泌物、细胞接触信号、机械应力和生理应力等作用，CAFs 被募集并重编程，从而表现出异质性。在过去的几年里，针对 CAFs 的治疗新方法开始出现，但不幸的是，在临床环境中很少取得成功，这可能是由于它们的可塑性和 CAFs 在肿瘤生态位内维持的复杂的相互作用网络所致。虽然它们最终都被定义为 CAF，但不同的来源可能导致不同的功能。尽管 scRNA-Seq 技术和生物信息学分析已经帮助破译了 CAF 的表型异质性，但仍然缺乏特异性和可靠的标记来区分 CAF 亚型。未来，本课题组还需进一步去探索不同亚群 CAF 的功能以及 CAF 亚群与其他细胞之间的交互，以期为食管癌患者开发更有效的治疗方法提供关键线索。

参 考 文 献

[1] Zhu HC, Ma X, Ye T, et al. Esophageal cancer in China: Practice and research in the new era[J]. Int J Cancer, 2023, 152(9): 1741-1751.

[2] 王建强，邱爱燕，张海文，等. 基质金属蛋白酶抑制剂对人胰腺癌细胞迁移和侵袭的抑制作用[J]. 现代肿瘤医学，2023，31(22)：4153-4157.
Wang JQ, Qiu AY, Zhang HW, et al. Anti-migration and invasion effect of matrix metalloproteinase inhibitor in human pan-creatic cancer cells [J]. J Mod Oncol, 2023, 31(22): 4153-4157.

[3] de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. Cancer Cell, 2023, 41(3): 374-403.

[4] Mao XQ, Xu J, Wang W, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 131.

[5] Chhabra Y, Weeraratna AT. Fibroblasts in cancer: Unity in heterogeneity[J]. Cell, 2023, 186(8): 1580-1609.

[6] Niu NN, Shen XQ, Wang Z, et al. Tumor cell-intrinsic epigenetic dysregulation shapes cancer-associated fibroblasts heterogeneity to metabolically support pancreatic cancer[J]. Cancer Cell, 2024, 42(5): 869-884.

[7] Luo H, Xia XY, Huang LB, et al. Pan-cancer single-cell analysis reveals the heterogeneity and plasticity of cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6619.

[8] Dzobo K, Dandara C. Architecture of cancer-associated fibroblasts in tumor microenvironment: mapping their origins, heterogeneity, and role in cancer therapy resistance[J]. OMICS, 2020, 24(6): 314-339.

[9] Kennel KB, Bozlar M, De Valk AF, et al. Cancer-associated fibroblasts in inflammation and antitumor immunity[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(6): 1009-1016.

[10] Chen YM, Zhu SH, Liu TY, et al. Epithelial cells activate fibroblasts to promote esophageal cancer development[J]. Cancer Cell, 2023, 41(5): 903-918.

[11] Fang LL, Che Y, Zhang CQ, et al. LAMC1 upregulation via TGFβ induces inflammatory cancer-associated fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma via NF-κB-CXCL1-STAT3[J]. Mol Oncol, 2021, 15(11): 3125-3146.

[12] Fang LL, Che Y, Zhang CQ, et al. PLAU directs conversion of fibroblasts to inflammatory cancer-associated fibroblasts, promoting esophageal squamous cell carcinoma progression via uPAR/Akt/NF-κB/IL8 pathway[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 32.

[13] Chen J, Wang Y, Zhang WM, et al. Membranous NOX5-derived ROS oxidizes and activates local Src to promote malignancy of tumor cells[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 139.

[14] Chen J, Wang Y, Zhang WM, et al. NOX5 mediates the crosstalk between tumor cells and cancer-associated fibroblasts via regulating cytokine network[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(8): e472.

[15] Nouraee N, van Roosbroeck K, Vasei M, et al. Expression, tissue distribution and function of miR-21 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73009.

[16] Qiu HB, Zhang X, Qi JL, et al. Identification and characterization of FGFR2$^+$ hematopoietic stem cell-derived fibrocytes as precursors of cancer-associated fibroblasts induced by esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 240.

[17] Liu XY, Liu YB, Xu JC, et al. Single-cell transcriptomic analysis deciphers key transitional signatures associated with oncogenic evolution in human intramucosal oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(3): e1203.

[18] Jia YX, Zhang BF, Zhang CY, et al. Single-cell transcriptomic analysis of primary and metastatic tumor ecosystems in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Adv Sci, 2023, 10(7): e2204565.

[19] Dinh HQ, Pan F, Wang G, et al. Integrated single-cell transcriptome analysis reveals heterogeneity of esophageal squamous cell carcinoma microenvironment[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 7335.

[20] Lee YE, Go GY, Koh EY, et al. Synergistic therapeutic combination with a CAF inhibitor enhances CAR-NK-mediated cytotoxicity via reduction of CAF-released IL-6[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(2): e006130.

[21] Xu WW, Li B, Guan XY, et al. Cancer cell-secreted IGF2 instigates fibroblasts and bone marrow-derived vascular progenitor cells to promote cancer progression[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14399.

[22] 曾瑞琪，何卫阳，曾铁兵，等. 肿瘤相关成纤维细胞的促瘤作用及其靶向治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学，2024，32(16)：3156-3160.

Zeng RQ, He WY, Zeng TB, et al. Research progress on the tumor-promoting effects of cancer-associated fibroblasts and their targeted therapy[J]. J Mod Oncol, 2024, 32(16): 3156-3160.

[23] Jin Y, Meng QL, Zhang BH, et al. Cancer-associated fibroblasts-derived exosomal miR-3656 promotes the development and progression of esophageal squamous cell carcinoma via the ACAP2/PI3K-AKT signaling pathway[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(14): 3689-3701.

[24] Shimizu M, Koma YI, Sakamoto H, et al. Metallothionein 2A expression in cancer-associated fibroblasts and cancer cells promotes esophageal squamous cell carcinoma progression[J]. Cancers, 2021, 13(18): 4552.

[25] Kashima H, Noma K, Ohara T, et al. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) promote the lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2019, 144(4): 828-840.

[26] Chen C, Yang CB, Tian XY, et al. Downregulation of miR-100-5p in cancer-associated fibroblast-derived exosomes facilitates lymphangiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Med, 2023, 12(13): 14468-14483.

[27] Tian BQ, Chen XJ, Zhang HH, et al. Urokinase plasminogen activator secreted by cancer-associated fibroblasts induces tumor progression via PI3K/AKT and ERK signaling in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(26): 42300-42313.

[28] Higashino N, Koma YI, Hosono M, et al. Fibroblast activation protein-positive fibroblasts promote tumor progression through secretion of CCL2 and interleukin-6 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Lab Invest, 2019, 99(6): 777-792.

[29] Miyako S, Koma YI, Nakanishi T, et al. Periostin in cancer-associated fibroblasts promotes esophageal squamous cell carcinoma progression by enhancing cancer and stromal cell migration[J]. Am J Pathol, 2024, 194(5): 828-848.

[30] Huang TX, Tan XY, Huang HS, et al. Targeting cancer-associated fibroblast-secreted WNT2 restores dendritic cell-mediated antitumour immunity[J]. Gut, 2022, 71(2): 333-344.

[31] Liu BL, Zhang BF, Qi JL, et al. Targeting MFGE8 secreted by cancer-associated fibroblasts blocks angiogenesis and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(42): e2307914120.

[32] Chu YY, Fang Y, Wu HT, et al. Vocal fold fibroblasts promote angiogenesis in vocal fold leukoplakia by secreting pro-angiogenic factors[J]. Auris Nasus Larynx, 2022, 49(6): 1009-1018.

[33] Du XL, Xu QP, Pan DY, et al. HIC-5 in cancer-associated fibroblasts contributes to esophageal squamous cell carcinoma progression[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 873.

[34] Croft W, Evans RPT, Pearce H, et al. The single cell transcriptional landscape of esophageal adenocarcinoma and its modulation by neoadjuvant chemotherapy[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 200.

[35] Chen XJ, Cheng GY, Zhu L, et al. Alarmin S100A8 imparts chemoresistance of esophageal cancer by reprogramming cancer-associated fibroblasts[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(6): 101576.

[36] Zhao QT, Huang L, Qin GH, et al. Cancer-associated fibroblasts induce monocytic myeloid-derived suppressor cell generation via IL-6/exosomal miR-21-activated STAT3 signaling to promote cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Lett, 2021, 518: 35-48.

[37] 郑 雨，马 磊，李睿智，等. 细胞外基质硬度对人前列腺癌细胞可塑性调控作用的研究[J]. 精准医学杂志，2024，39(3)：222-225，231.

Zheng Y, Ma L, Li RZ, et al. Effect of extracellular matrix hardness on plasticity of human prostate cancer cells[J]. J Precis Med, 2024, 39(3): 222-225, 231.

[38] Yang XY, Chen XJ, Zhang SS, et al. Collagen 1-mediated CXCL1 secretion in tumor cells activates fibroblasts to promote radioresistance of esophageal cancer[J]. Cell Rep, 2023, 42(10): 113270.

[39] 邢思远，樊青霞，单争争，等. 食管癌免疫耐受及治疗方法的探索[J]. 肿瘤防治研究，2023，50(12)：1174-1179.

Xing SY, Fan QX, Shan ZZ, et al. Exploration of immune tolerance and treatment for esophageal cancer[J]. Cancer Res Prev Treat, 2023, 50(12): 1174-1179.

[40] Li F, Xin J, Shi Q, et al. Advances in near infrared photoimmunotherapy of tumor[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2020, 51(6): 664-674.

[41] Watanabe S, Noma K, Ohara T, et al. Photoimmunotherapy for cancer-associated fibroblasts targeting fibroblast activation protein in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Biol Ther, 2019, 20(9): 1234-1248.

[42] Katsube R, Noma K, Ohara T, et al. Fibroblast activation protein targeted near infrared photoimmunotherapy (NIR PIT) overcomes therapeutic resistance in human esophageal cancer. Sci Rep, 2021, 11(1): 1693.

[43] Sato H, Noma K, Ohara T, et al. Dual-targeted near-infrared photoimmunotherapy for esophageal cancer and cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 20152.

（责任编辑：李青颖）