

刘星宇,秦靖,胡耀华,等. 靶向 CAF 策略在 PDAC 免疫治疗中的应用研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(11): 1472-1481.

LIU X Y, QIN J, HU Y H, et al. Research progress of targeted cancer-associated fibroblast strategy for pancreatic ductal adenocarcinoma immunotherapy [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(11): 1472-1481.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.11.012

靶向 CAF 策略在 PDAC 免疫治疗中的应用研究进展

刘星宇^{1,2}, 秦靖², 胡耀华², 郭梦甜², 赵菊梅^{1*}, 师长宏^{2*}

(1. 延安大学基础医学院, 陕西 延安 716000; 2. 空军军医大学实验动物中心, 西安 710032)

【摘要】 胰腺导管癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 是一种常见的胰腺癌, 其发病隐匿、发展迅速、恶性程度高。传统的治疗方法对其效果不佳, 这与 PDAC 具有丰富的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 密不可分, 而癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 是 ECM 中最重要的组成部分。CAF 可通过分泌大量效应分子, 与肿瘤免疫微环境 (tumor microenvironment, TME) 内的其他免疫成分相互作用, 从而形成免疫抑制性 TME, 使癌细胞能够逃避免疫系统的监视, 进而促进肿瘤生长、侵袭、转移、ECM 重塑甚至产生耐药性。本文就靶向 CAF 在 PDAC 免疫治疗中的应用研究进展进行综述, 重点阐述了通过消耗 CAF、抑制 CAF 分泌效应分子、重编程 CAF、限制 CAF 诱导的 ECM 重塑等方式, 促使 TME 由免疫抑制状态转变为免疫激活状态的研究策略, 期望产生更加有效的治疗效果, 从而为 PDAC 的免疫治疗提供新策略。

【关键词】 胰腺导管癌; 癌症相关成纤维细胞; 免疫治疗; 细胞因子; 趋化因子; 细胞外基质

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 11-1472-10

Research progress of targeted cancer-associated fibroblast strategy for pancreatic ductal adenocarcinoma immunotherapy

LIU Xingyu^{1,2}, QIN Jing², HU Yaohua², GUO Mengtian², ZHAO Jumei^{1*}, SHI Changhong^{2*}

(1. Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, China;

2. Laboratory Animal Center, the Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Corresponding author: ZHAO Jumei. E-mail: jmz2003.stu@163.com; SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a common type of pancreatic cancer that is insidious, develops rapidly, and is highly malignant. Traditional treatment strategies are ineffective for PDAC because of its rich extracellular matrix (ECM). Cancer-associated fibroblast (CAF) are the most important component of the ECM, and interact with other immune components in the tumor microenvironment (TME) by secreting numerous effector molecules to form an immunosuppressive TME, which may then allow cancer cells to evade immune system surveillance, promote tumor growth, invasion, and metastasis, and induce ECM remodeling and drug resistance. This review summarizes research progress on the application of targeted CAF in PDAC immunotherapy. We focus on exploring research strategies that promote the transition of TME from an immunosuppressive to an immune-activated state through depleting CAF, inhibiting effector molecules secreted by CAF, reprogramming CAF, and limiting CAF-induced ECM remodeling. This review aims to support the production of more effective therapeutic strategies and provide new method for the immunotherapy of PDAC.

【基金项目】 军队实验动物专项科研课题 (SYDW_KY [2021] 14)。

Funded by the Special Research Project on Military Experimental Animals (SYDW_KY [2021] 14).

【作者简介】 刘星宇, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 肿瘤免疫。Email: excelsior99@qq.com

【通信作者】 赵菊梅, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 肿瘤分子病理与药物。Email: jmz2003.stu@163.com;

师长宏, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 人类疾病动物模型。Email: changhong@fmmu.edu.cn.

* 共同通信作者

【Keywords】 pancreatic ductal adenocarcinoma; cancer-associated fibroblast; immunotherapy; cytokine; chemokine; extracellular matrix

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

胰腺导管癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 属于最常见的胰腺癌,是一种侵袭性和致命性疾病,5 年生存率低于 10%^[1]。其发展、转移迅速,是癌症中较难治疗的类型。胰腺导管癌对各种方式的抗癌治疗具有强大的抵抗力,手术切除及联合药物放化疗是目前 PDAC 治疗的主要方法。常用化疗药物包括吉西他滨, ABRAXANE (白蛋白结合型紫杉醇加吉西他滨), FOLFIRINOX (奥沙利铂、伊立替康、亚叶酸、5-氟尿嘧啶) 等^[2]。尽管早期发现和手术治疗具有一定的效果,但大多数患者可能会在 4 年内复发,预后较差^[3]。因而,寻找新的方案来提高 PDAC 的治疗效果具有重要的临床价值。免疫治疗的出现为肿瘤的治疗带来了新的思路,其原理是利用特定的免疫细胞或药物来调节自身免疫系统,使其能够更好地辨识和攻击肿瘤细胞。尽管免疫治疗在血液系统肿瘤和部分实体肿瘤中的治疗取得了显著效果,然而对胰腺癌难以产生有效的响应。其主要原因在于 PDAC 具有复杂的肿瘤微环境,效应 T 细胞浸润较少,具有极强的免疫抑制性^[4]。PDAC 细胞外基质的主要成分为癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF)。如果将细胞外基质的 CAF 作为免疫治疗靶点,调节 PDAC 的基质环境,促使细胞外基质的大量 T 细胞激活,可能会增强免疫力进而达到抵抗 PDAC 肿瘤的效果。因此,靶向 CAF 的免疫治疗策略对于 PDAC 的治疗具有重要的临床意义。本文就 CAF 在肿瘤免疫微环境中的作用以及靶向 CAF 策略在 PDAC 免疫治疗中的应用研究进展进行综述。

1 CAF 在肿瘤免疫微环境中的作用

正常生理条件下,CAF 是间充质来源的静态细胞,可以维持组织结构的完整性和稳定性。CAF 呈单细胞、细长状态分布。当癌症、自身免疫性疾病或慢性疾病发生时,CAF 将进入激活状态,导致出现过度激活的 CAF 亚群。这些亚群将位于肿瘤组织内或附近,从而促进癌症生长、恶性进展和治疗抵抗。CAF 是 PDAC 基质中最丰富的细胞,其来源于基质中的胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cell, PSC)^[3]。因 CAF 产生大量的胶原蛋白和基质蛋白,过度的基质纤维化和蛋白质交联沉积导致肿瘤

微环境复杂,不仅对药物运输构成物理屏障,而且压迫血管,造成血管卡压,使药物运输更加困难。同时,CAF 作为肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的一个组分,还可通过多种方式促进肿瘤生长,包括为肿瘤提供氨基酸、脂肪酸和乳酸等代谢物,还可通过耐药和免疫抑制等各种机制支持肿瘤进展^[5]。当被激活时,CAF 参与肿瘤的侵袭和转移,同时,CAF 还通过促进免疫抑制环境直接调节肿瘤的免疫环境,包括趋化因子的产生,导致单核细胞、髓源性抑制细胞和巨噬细胞聚集到肿瘤微环境,并将巨噬细胞极化为免疫抑制表型。GORDON 等^[6]利用流式细胞术分析发现,CAF 可以诱导 M2 型巨噬细胞细胞表面程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed death-1, PD-1) 表达升高。KINOSHITA 等^[7]利用组织化学染色证实 Treg 细胞位于 CAF 附近。因此,靶向 CAF 的免疫治疗具有极其重要的意义。

2 针对 CAF 在 PDAC 中的免疫治疗策略

PDAC 生存率低、预后差,与肿瘤转移、效应免疫细胞无法充分浸润肿瘤密切相关^[2]。CAF 是 TME 最重要的组成部分,它与 TME 的相互作用已被确定为促进肿瘤进展的一个关键因素^[3]。PDAC 中的 CAF 通过分泌各种细胞因子、生长因子、趋化因子、外泌体和其他效应分子,与 TME 中的免疫细胞相互作用,从而形成免疫抑制性 TME,使癌细胞能够逃避免疫系统的监视^[6]。在分析人类 PDAC 样本和该疾病的小鼠模型细胞时,在肿瘤基质中鉴定了很大一部分细胞,并发现它们主要是由代表不同亚型的 CAF 组成,剖析 CAF 的功能后发现,其在肿瘤基质中的存在有助于减少活化的细胞毒性 CD8⁺ T 细胞的数量^[8]。因此深入研究 CAF 在 PDAC 中的复杂机制,可能为后续的靶向免疫治疗提供新的策略。

2.1 靶向 CAF 直接消耗

在 PDAC 进展中,CAF 发挥重要作用。大量研究证明,丰富的 CAF 可产生大量的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 以压迫血管并损害化疗

药物的全身递送,CAF 也可通过分泌大量效应分子进而形成免疫抑制微环境,进而促进肿瘤的生长、侵袭和转移^[2]。此外,CAF 可以通过调节髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC),将其募集到肿瘤,并促进 CD8⁺ T 细胞的排斥^[9]。因此若将 PDAC 中的 CAF 作为治疗靶点进行消耗,则可抑制肿瘤细胞生长,减少免疫抑制微环境。但 PDAC 中存在不同的 CAF 亚型。不同的亚型表现出不同的空间分布、分化的表面标志物以及肿瘤促进或限制的矛盾功能。CALIGIURI 等^[10]构建了 PDAC 皮下移植瘤模型,发现 PDAC 肿瘤中 CAF 具有异质性,并鉴定出空间分离且表型不同的 CAF 亚型,且各自拥有不同的表型特征。

2.1.1 靶向不同类型 CAF 消耗

不同类型的 CAF 会发挥不同的作用^[7],了解不同 CAF 在 PDAC 中的功能,进而有针对性的消耗,在临床上更具参考价值。CAF 在 PDAC 中可分为免疫抑制亚型和免疫刺激亚型。在大部分病例中,免疫抑制亚型占优势地位。KPC 小鼠(小鼠自发胰腺癌模型)和人胰腺癌 CAF 最初根据生物标志物、功能和位置分为 3 种类型:肌成纤维细胞 CAF (myofibroblast CAF, myCAF)、炎性 CAF (inflammatory CAF, iCAF) 和抗原呈递 CAF (antigen-presenting CAF, apCAF)^[10]。myCAF 常位于肿瘤深处,通常与缺氧区域的癌细胞相邻;iCAF 具有炎症表型,通常位于肿瘤外周^[11];apCAF 高度表达主要组织相容性复合物 II 类和 CD74 的水平,且它可直接与幼稚 CD4⁺ T 细胞结合,诱导它们以抗原特异性方式分化为调节性 T 细胞。3 种 CAF 亚型都可能导致免疫抑制性 TME^[2]。CAF 可以通过机制重塑或肿瘤代谢重编程直接支持肿瘤进展,也可以通过抑制免疫反应和促进血管生成间接作用于其他基质成分来支持肿瘤进展。因此,靶向消耗 CAF 进而减弱免疫抑制微环境具有重要意义。

不同分型 CAF 在肿瘤的发生发展中也具有不同作用,myCAF 被认为是抑制癌症的 CAF,同样 apCAF 可具有肿瘤抑制作用,iCAF 被认为是促进癌症进展的 CAF^[12]。因此靶向消耗 CAF 应根据分型后选择 iCAF 分型进行消耗,以便在减弱免疫抑制微环境的同时,也减弱了癌症的发生发展。FUENTES 等^[11]研究发现,缺氧诱导的缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 确定为 PDAC 中 iCAF 表型的关键调节因子,在缺氧条件

下,HIF-1 α 介导 JAK/STAT 自分泌信号通路会协同上调 iCAF 的表达。同时,缺氧条件下,CAF 将会从 myCAF 向 iCAF 的转变。因而,调控肿瘤微环境的氧含量对抑制向 iCAF 的转变有一定的意义^[11]。值得注意的是,这些 CAF 亚型的特征是动态的,受内在信号通路和外部环境因素的影响。BIFI 等^[13]在 2019 年发现转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 通过下调白细胞介素 1 受体 (interleukin-1 receptor 1, IL1R1) 表达促进成纤维细胞转化为 myCAF 抑制成纤维细胞转化为 iCAF。因而,也可采用此方法消耗 PDAC 中的 iCAF 亚型,其可在减轻免疫抑制 TME 的同时,降低肿瘤细胞的增殖。综上,了解 CAF 异质性将有助于靶向治疗 PDAC。

2.1.2 靶向 CAF 生物标志物消耗

在对 CAF 的进一步研究发现,CAF 还存在丰富多样的生物标志物。已发现的 CAF 标志物有成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein- α , FAP)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptors, PDGF-R)、白细胞分化抗原-105 (cluster of differentiation 105, CD-105)、富含亮氨酸重复序列 15 (leucine rich repeat containing 15, LRR15)、轴突生长诱导因子 G1 (netrin G1, NetG1)、磷脂酶 A2 II A 组 (phospholipase A2 group IIA, PLA2G2A)、细胞视黄酸结合蛋白 2 (cellular retinoic acid-binding proteins 2, CRABP2) 等。不同标志物的 CAF 具有不同的作用。如含 FAP、NetG1、PDGFR、CD-105 标志物的 CAF 在 PDAC 中更易形成免疫抑制微环境促进肿瘤发生发展,形成耐药环境;而含 α -SMA 和 LRR15 标志物的 CAF 在 PDAC 中,可减弱免疫抑制微环境、提高生存率。重要的是,FAP⁺ CAF 耗竭并没有改变 α -SMA⁺ CAF 的数量,进一步证实了 FAP⁺ CAF 和 α -SMA⁺ CAF 为不同功能的细胞亚群^[14]。因此,应将靶向含 FAP、PDGFR、CD-105 等标志物的 CAF 进行消耗。

大量研究发现 FAP 型的 CAF 是 PDAC 内在免疫耐药的主要原因之一。FAP 表达与肿瘤浸润、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 发展呈正相关,与肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞呈负相关。因此靶向耗竭 FAP⁺ CAF 细胞是一种较好的治疗选择^[8]。研究表明,靶向 FAP⁺ CAF 消耗可抑制肿瘤生长,基质细胞中 FAP 蛋白的缺失会延迟小鼠 PDAC 疾病的进

展^[14]。FEIG 等^[15]发现,在小鼠 PDAC 皮下肿瘤模型中,通过诱导快速缺氧,消耗 FAP⁺ CAF 可以降低肿瘤负荷并减轻免疫抑制,延长 PDAC 患者生存期。长期以来,MCANDREWS 等^[14]在 PDAC 小鼠肿瘤模型中采用 FAP 靶向药物,包括双特异性抗体;抗体-药物偶联物;疫苗和嵌合抗原受体 T 细胞等,都旨在消除 FAP⁺ CAF 细胞。然而,一些研究发现当耗竭 FAP⁺ CAF 时会出现肌肉损失、骨毒性、恶病质甚至死亡。这表明表达 FAP 的细胞在维持正常肌肉质量和造血方面的重要性。因此,FAP⁺ CAF 在 PDAC 发生消耗时,应密切注意患者变化,需谨慎耗竭^[16]。PDGFR⁺ CAF 与 FAP 作用相同,其可参与免疫调节,将 TME 中巨噬细胞向 M2 型调节,形成免疫抑制微环境^[17]。采用谱系标记 CD105 用于质谱术区分 CAF 亚群,发现 CD105⁺ CAF 对肿瘤生长作用不显著,但 CD105⁻ CAF 可促进效应性 T 细胞浸润、T 细胞记忆前体发育、树突状细胞浸润和抗原呈递,从而发挥强大的肿瘤抑制作用。KRISHNAMURTY 等^[18]发现,LRRC15⁺ CAF 可以直接抑制 CD8⁺ T 细胞活化和功能,限制其对治疗的反应。LRRC15⁻ CAF 可增强 CD8⁺ T 细胞功能,并改善对抗细胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 治疗的反应性。研究发现 NetG1⁺ CAF 通过 NetG1 介导的谷氨酸/谷氨酰胺代谢作用支持 PDAC 存活,NetG1⁺ CAF 具有内在的免疫抑制作用,可抑制自然杀伤细胞介导的肿瘤细胞杀伤。采用中和抗体阻断 NetG1 可以阻碍肿瘤的进程以及减轻免疫抑制作用^[19]。因此,同 FAP 消耗方法相同,也可靶向消耗表达 PDGFR、CD105、LRRC15 以及 NetG1^[19] 阳性的 CAF。与 FAP⁺ CAF 相比, α -SMA⁺ CAF 在 PDAC 中发挥相反作用。 α -SMA⁺ CAF 已被证明在 PDAC 的基因工程小鼠模型中抑制肿瘤起作用,并有助于极化肿瘤浸润 T 细胞^[14]。免疫标志物的多重免疫组织化学分析, α -SMA⁺ CAF 的耗竭降低了效应 T 细胞 (effector T cell, Teff) 与 Treg 的比率^[14]。ÖZDEMİR 等^[20]证明,胰腺癌中 α -SMA⁺ CAF 的缺失导致侵袭性、未分化的肿瘤增多,动物存活率降低,同时癌症干细胞数量增加。同时发现 α -SMA⁺ CAF 缺失,PDAC 上皮细胞-间充质细胞发生改变,进而使癌症干细胞表型改变,使 PDAC 免疫浸润整体降低,增强 Treg,进而增加 PDAC 侵袭性、降低生存率。因此靶向消耗 CAF 时,可不消耗 α -SMA⁺ CAF。研究发现 NetG1⁺

CAF 同 α -SMA⁺ CAF 一致,可显著抑制肿瘤生长,并减轻免疫抑制。因而可不消耗具有 NetG1⁺ CAF。综上,不同亚型、不同生物标志物的 CAF 在 PDAC 进展中具有不同作用^[19]。应在确定具体分型后,根据其在肿瘤及免疫之中不同的作用进行有针对性的消耗,如消耗具有 FAP、PDGFR、CD105 阳性标志的 CAF,可以提高治疗的精确度和效果。

2.2 靶向 CAF 分泌的效应分子

在 PDAC 发生发展中,其微环境中丰富的效应分子发挥着重要作用,细胞间的相互作用受可溶性因子 (如细胞因子和趋化因子) 的分泌控制^[12]。CAF 分泌的效应分子在 PDAC 中具有不同作用,根据分泌效应分子的不同,其在肿瘤的发生发展、转移以及免疫中发挥不同作用。

2.2.1 靶向 CAF 分泌的细胞因子

CAF 可分泌大量细胞因子 (cytokine, CK), 该类因子属于能在细胞间传递信息、具有免疫调节及效应分子的小分子多肽和蛋白质。在 PDAC 中,CAF 分泌的 CK 格外丰富^[12]。CAF 通过 CK 的分泌,直接调节免疫细胞功能,从肿瘤中排除抗肿瘤免疫细胞或将免疫抑制细胞募集到肿瘤来发挥免疫抑制作用^[19],从而发挥致癌作用以及免疫抑制微环境的形成,如 IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、IL-17 和 IL-33 等。CAF 所分泌的 CK 已被证明可以促进单核细胞的募集并向 M2 巨噬细胞转化^[20],也可上调其他细胞上的检查点分子,如 TME 中的肿瘤细胞和免疫细胞,间接对 T 细胞功能和抗肿瘤反应产生抑制作用^[21]。因此,CK 在 PDAC 进展中发挥着不利的作用。有研究报道,在 PDAC 小鼠自发模型中,CAF 分泌的 IL-6 可以促进胰腺癌细胞对于吉西他滨的耐药性,诱导产生免疫抑制微环境,这种耐药性可通过 SOM230 类似物 (帕瑞泰) 逆转,该类似物抑制 mTor/4E-BP1 通路和 IL-6 合成^[22]。当 PDAC 环境中缺乏 IL-6 时,大量实验发现可提高吉西他滨与抗 PD-1 免疫疗法协同作用,显著提高 PDAC 小鼠存活率^[14]。靶向细胞因子受体抑制剂如托珠单抗,可靶向 CK 受体如 IL-6 受体 (IL-6Ra) 及 CK 下游信号通路,进而抑制 CAF 分泌的细胞因子与细胞因子受体结合,从而提高 PDAC 患者的治疗效果。因而,针对 PDAC 的治疗,可采用以上抑制 CAF 分泌的细胞因子或细胞因子受体两方面靶向 CAF 分泌的细胞因子,进而发挥抗肿瘤,提高免疫力的作用^[23]。

2.2.2 靶向 CAF 分泌的趋化因子

趋化因子 (chemokine) 为小分子量的结构相关多肽,其可调节细胞的趋化活性。根据主要蛋白结构的前两个半胱氨酸残基位置分为 4 类: C、CC、CXC 和 CX3C(X:任何的氨基酸)^[24]。这 4 类趋化因子在协调 PDAC 免疫反应起一定的作用。其中, CC 和 CXC 两类趋化因子发挥主要作用,大部分由 CAF 分泌,影响免疫细胞及其他细胞(上皮细胞和内皮细胞)的迁移,导致 PDAC 的早期播散和侵袭性,可通过诱导体内 Tregs 等细胞的募集降低免疫力,也可限制免疫效应细胞(如 CD8⁺ T 细胞)向肿瘤组织募集^[25]。如 TME 中 CAF 分泌的 CX3CL1、CXCL12、CCL2、CCL5、CCL20 和 CXCL12 参与了间充质干细胞的募集和转化。WANG 等^[26]在原位小鼠 PDAC 模型中发现,CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞向 CAF 的募集也依赖于 CCL5,CD4⁺ CD25⁺ Treg 的关键转录因子叉头盒蛋白 P3 (forkhead box protein P3, FOXP3)在 PDAC 中高度表达,进而上调 CAF 分泌 CCL5 的表达。若将 CCL5 或 FOXP3 进行消耗,可明显减少原位小鼠 Pan-02 PDAC 肿瘤的肿瘤负荷和 Treg 浸润。KOCHER 等^[27]发现,干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)处理降低了 PDAC 小鼠模型中 CAF 产生 CXCL8 的表达,增强抗 PD1 治疗的疗效,是通过减轻 CD68⁺ M2 巨噬细胞的瘤内浸润。实验发现,接受 CXCR4 抑制剂 AMD3100 以及接受 CXCR2 拮抗剂 CCX872-B 的患者,分别与 FOLFIRINOX 联合治疗后,免疫应答在病灶中均有所增强,进而在 PDAC 治疗中有一定的疗效^[25]。因而,靶向抵抗 CAF 分泌趋化因子或拮抗趋化因子配体可以改善 PDAC 中免疫抑制的微环境,也可将抗 PD-L1 和趋化因子受体联合使用,提高治疗效果。(见表 1)。

2.2.3 靶向 CAF 分泌的生长因子

CAF 可分泌大量的生长因子 (growth factor, GF),如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮细胞生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、TGF- β , 基质细胞衍生因子-1 (stromal cell derived factor-1, SDF-1) 等,这些因子在促进 PDAC 肿瘤生长、增殖、迁移、侵袭、转移中发挥重要作用。当前已揭示了 PDAC 患者在接受化疗后,可上调胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF),其可直接激活 CAF 在 PDAC 中产生大量细

胞外基质,也可以诱导 VEGF 的生成^[37]。PDAC 肿瘤的生长和进展在很大程度上依赖于血管生成,而血管生成是由 VEGF 来支持的,因此抑制 PLGF 和 VEGF 的产生在 PDAC 治疗中发挥重要作用^[37],可采用 PLGF (如 Ate-Grab 单药治疗)和 VEGF 阻断剂^[38]。CAF 也可通过分泌成纤维细胞生长因子,以此反馈增加趋化因子 CXCL8 的表达^[38]。CAF 分泌 SDF-1,可上调胰腺癌中的 SATB-1 表达,从而导致吉西他滨耐药和胰腺肿瘤恶性进展^[39]。此外,CAF 衍生的 HGF 有助于胰腺癌细胞的上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT),导致内在的吉西他滨耐药^[40]。在 PDAC 自发小鼠模型中发现,CAF 分泌 TGF- β 1,从而激活胰腺癌中的 SMAD2/3-ATF4 轴,导致 ATP 结合盒亚家族 C 成员 1 (ATP binding cassette subfamily C member 1, ABCC1)的转录增加,ABCC1 泵出细胞内吉西他滨,减少其在癌细胞中的积累,最终导致治疗耐药,因此可采用抑制 TGF- β 的药物,如靶向 TGF- β 表达的反义核苷酸链^[41]。TME 中大量分布的趋化因子不仅在肿瘤发生发展中发挥作用,同时也可形成免疫抑制环境。因此,抑制生长因子的产生在 PDAC 治疗中具有重要意义。

2.3 失活 PSC 进而重编程 CAF

PSC 是一种常驻胰腺间充质细胞,是肿瘤微环境的主要细胞成分,可导致 PDAC 结缔组织增生^[42]。PSC 具有两种表型:静止型和激活型。健康状态下的 PSC 处于静止状态,静止型 PSC 呈纺锤形或星形,位于胰腺腺泡细胞的基质外侧,围绕于血管周围和导管周围,是一种富含维生素脂滴的细胞,且只能产生较少的 ECM。当静止型 PSC 受到一些病理因素刺激时,通过降低脂质储存和脂质代谢相关基因的表达,丢失胞质脂滴转化成肌成纤维样细胞,并表达成纤维细胞活化标志^[43]。CAF 主要来源于激活的 PSC,PSC 失活可能导致 CAF 无法生成。因此,可采用一系列方法将 PSC 进行失活,从而抑制 CAF 的产生以及 CAF 对 PDAC 进展的作用,此过程称为重编程 CAF^[44]。PSC 在缺氧条件下,当暴露于肿瘤衍生的细胞因子时,会逐渐上调表达 iCAF 的标志物^[11]。研究表明,胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 信号的刺激与 PSC 激活相关,因此可采用拮抗 IGF-1 试剂以此抵消 PSC 的进一步激活^[45]。全反式视黄酸 (all-trans-retinoic acid, ATRA) 和维生素 D 类似物可使 PSC 失

表 1 PDAC 中趋化因子分类及其功能

Table 1 Classification and function of chemokines in PDAC

分类 Classify	种类 Class	受体 Receptor	功能 Function	策略 Strategy	参考文献 Reference
C	XCL1 XCL2	XCR1	活化 T 细胞和免疫细胞分泌； 介导抗原呈递细胞与 T 细胞间的相互作用； 抗肿瘤 Activation of T cells and secretion of immune cells; Mediate the interaction between antigen-presenting cells and T cells; Anti-tumor	PDAC 中发挥有利作用 Play a favorable role in PDAC	[24]
CC	CCL1-28; CCL9; CCL10	CCR1-10	大部分由成纤维细胞分泌； 促肿瘤； 募集抑制细胞,如 MDSCs 和 Tregs; CCL2-CCR2:作用于 CD8T 细胞,进而抑制免疫抑制功能； CCL3-CCR1/3/9:增强免疫抑制； CCL5-CCR5:增加 Tregs 细胞募集 Most of it is secreted by fibroblasts; Promoting tumors; Recruiting inhibitory cells; CCL2-CCR2: acting on CD8T cells, thereby immunosuppressive function; CCL3-CCR1/3/9: enhancing immune suppression; CCL5-CCR5: increase recruitment of Tregs cells	阻断 CCR 受体； CC 基因敲除； Tregs 的关键转录因子可促进 CAF 产生 CC,进行消融,从而抑制 CC 的产生 Blocking CCR receptors; CC gene knockout; Key transcription factors of Tregs can promote the production of CC in CAF, facilitate ablation, and thus inhibit the production of CC	[27-29]
CXC	CXCL1-17	CXCR1-7	大部分由成纤维细胞分泌； 促肿瘤； 调节免疫抑制微环境； CXCL1/2/5-CXCR2:促进中性粒细胞募集和免疫抑制,且中性粒细胞可产生肿瘤坏死因子； CXCL10-CXCR3:下调 CD8T 细胞数量； CXCL12-CXCR4:也称基质衍生因子； CXCL13-CXCR5:作用于 CD8T 细胞 CXCL14:可杀伤单核细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞； CXCL16-CXCR6:促进抗肿瘤免疫 Most of it is secreted by fibroblasts; Promoting tumors; Regulating the immunosuppressive microenvironment; CXCL1/2/5-CXCR2: promote neutrophil recruitment and immune suppression, and neutrophils can produce tumor necrosis factor; CXCL10-CXCR3: downregulation of CD8T cell count; CXCL12-CXCR4: also known as matrix derived factors; CXCL13-CXCR5: acting on CD8T cells; CXCL14: can kill monocytes, dendritic cells, and natural killer cells; CXCL16-CXCR6: promote tumor immunity	阻断 CXCR 受体； CXC 基因敲除； IFN-γ 治疗抑制 CXC Blocking CXCR receptors; CXC gene knockout; IFN-γ therapy inhibits CXC	[30-33]
CX3C	CX3CL1	CX3CR1	促肿瘤 Promoting tumors	阻断 CX3CR1 受体 Blocking CX3CR1 receptors	[34-36]

活,从而增加 PDAC 瘤内吉西他滨水平并减少肿瘤体积。维生素 D 代谢物(1,25-二羟基维生素 D3 或卡泊三醇)已被证明可将活化的 CAF 逆转为静止成纤维细胞,激活维生素 D3 成纤维细胞上的受体导致胰腺纤维化的减少,并且还增加了小鼠胰腺癌模型中对化疗药物的反应^[27]。LUONG 等^[46]发现,单核细胞 C-C 趋化因子受体 2 信号转导可诱导 CCR2⁺

单核细胞迁移至胰腺并分化为 PSC,而 PSC 是 CAF 的前体,若将单核细胞迁移通路进行阻断,则可有效阻断 PSC 向 CAF 的分化。因此,使 PSC 失活从而导致重编程 CAF,从而减少免疫抑制微环境、提高治疗效果,在 PDAC 治疗中具有重要意义。

2.4 限制 CAF 诱导的 ECM 重塑

PDAC 中丰富的 ECM 造成了免疫抑制微环境

和 T 细胞浸润不良^[12], 而 CAF 可诱导胰腺癌内部和周围组织纤维化或纤维增生, 是 ECM 形成的主要来源。CAF 及其产生的相关细胞外成分(如胶原蛋白、纤连蛋白和基质金属蛋白酶等)可以重塑 TME, 并产生物理屏障, 阻止效应 T 细胞归巢到肿瘤组织^[47]。同时, 致密的胶原网络限制了 PDAC 基质中游离 T 细胞分布。与松散纤连蛋白相比, 富含纤连蛋白的区域具有较低的 T 细胞浓度。同样, 在密集致密区, T 细胞运动明显降低。ECM 的主要成分胶原蛋白-I 可增强 PDAC 细胞的转移潜力, 该通路受多个途径调控, 如磷酸肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI₃Ks) 信号传导和 SIP₁ 介导的 E-钙黏蛋白下调^[48]。在自发性 PDAC 小鼠模型中, CAF 分泌的胶原蛋白可通过募集骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC_s) 和减少 CD8⁺ T 细胞来增强免疫抑制, 进而加快 PDAC 进展。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) 在 PDAC 转移期间调节免疫抑制的作用得到证实, MMP9 在 NK 细胞功能障碍和免疫抑制中起着关键作用。用 MMP9 阻滞剂处理 NK 细胞, 发现可增强 NK 细胞分泌穿孔素和颗粒酶 B, 表明 MMP9 抑制可以逆转其诱导的免疫抑制作用并增强 NK 细胞的效应功能^[48]。已确定 IPI-926(一种消耗 CAF 相关基质组织的药物) 联合给药可改善 PDAC 中的递送和疗效^[49]; 血管紧张素氯沙坦, 可抑制 PDAC 中 CAF 产生胶原, 从而减少 COL1 的沉积进而减少耐药。另外, PEGPH20 作为一种聚乙二醇化的重组人透明质酸酶用于 PDAC 小鼠模型, 可快速持续的降解基质中的透明质酸, 进而减少胶原合成, 消耗硫酸软骨素, 并重塑肿瘤基质, 调节 PDAC 信号传导作用, 增强免疫抗肿瘤效应记忆 T 细胞浸润。且与单独使用吉西他滨相比, PEGPH20 联合吉西他滨治疗可显著降低转移发生并提高了动物存活率^[50]。4-甲基伞形酮(4-methylumbelliferone, MU) 为一种选择性透明质酸抑制剂, 可降低小鼠体内 PDAC 肿瘤大小, 促进 T 细胞增殖和向肿瘤组织浸润, 进而抑制肿瘤生长迁移^[50]。因而, 通过抑制 CAF 分泌细胞外基质成分, 提高免疫, 抑制肿瘤转移的发生。与此同时, ECM 中另一重要成分基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) 则是降解 ECM 成分的酶, 其过表达可以通过降解 ECM 和改变 ECM 动力学来驱动 PDAC 的进展^[51]。因此, 在 ECM 重塑时, 应该注意不能过度

减少, 因为其会造成基质疏松进而促进肿瘤的转移。

3 展望

3.1 提高 CAF 分型及标志物的鉴定

CAF 免疫反应的复杂性值得进一步研究, 不同亚型和标志物的 CAF 在 PDAC 肿瘤进展及免疫中发挥不同的作用。如今仍缺乏特异性标志物, 无法确定 PDAC 中主要 CAF 亚群中的哪些亚群与特定的免疫细胞类型相互作用, 因此, 鉴定 CAF 的亚型及标志物具有重要意义。在 PDAC 治疗时, 重点是对免疫不利、促进肿瘤发展的 CAF 亚型进行靶向消耗。如在 PDAC 小鼠自发胰腺癌模型中联合使用美登素和 FAP-DM1(一种新型 FAP 单克隆抗体) 可持续抑制肿瘤生长, 甚至完全消退^[20]。因而, 提高 CAF 的分型鉴定技术对于提高 PDAC 的治疗效果具有重要意义。

3.2 开发关于针对 CAF 治疗的新方法

通常 PDAC 临床治疗为手术切除和单药辅助放疗等, 包括吉西他滨、卡培他滨以及吉西他滨加白蛋白结合型紫杉醇^[49]。但预后效果均不理想, 与 PDAC 致密的细胞外基质有着密切的关系。当前针对 CAF 的治疗方法层出不穷, 而寻找更高效的方法尤为重要。有研究报道借助嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, car-T) 可特异性靶向 CAF。比如, CD70 在 CAF 上表达, 研究表明, CD70⁺ CAF 可促进 Treg 的积累促进肿瘤迁移并调节免疫逃逸, 可用装载 IL-15 的 NK 细胞特异性识别 CAF 上的 CD70, 从而达到裂解 CAF 的效果^[52]。另外, 针对 FAP CAF 的 car-T 疗法也可消耗 CAF^[53], 同时不会影响 PDAC 中其他亚型 CAF 的含量, 通过免疫非依赖性作用抑制肿瘤生长, 减少肿瘤血管密度以及减少细胞外基质沉积。目前已设计出了基于 HSV-1 的小鼠 OX40L 表达溶瘤病毒(OV-mOX40L), 其可表现出局部和全身肿瘤抑制, 单细胞 RNA 测序显示, OV-mOX40L 重塑基质细胞(CAF), 从而促进 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞浸润, 以延长 PDAC 小鼠存活率^[54]。另外, 关于针对 CAF 的特异性疫苗的研发也有一定的临床意义, 基于口服 FAP 的 DNA 疫苗, 发现 PDAC 微环境中 CD8⁺ T 细胞浸润增加。总之, 应寻找更多针对 CAF 的治疗方法, 以达到缓解微环境免疫抑制状态, 进而增强免疫, 减少肿瘤转移发生^[19]。

3.3 干预发生免疫抑制的 CAF 信号通路

HIF、TGF- β 、Notch、Hippo、STAT 以及 Wnt 等信号通路,与促进 PDAC 免疫抑制和转移有关,在促进肿瘤进展方面发挥重要作用^[48]。在 PDAC 免疫抑制性 CAF 中,STAT 等信号通路被激活,有助于形成免疫屏障,抑制 CD8⁺ T 细胞浸润到 TME 中。GAUTAM 等^[48]发现,在 PDAC 的自发小鼠模型中,缺氧环境改变了 PDAC 所有细胞的代谢特性,缺氧诱导因子(HIF-2 α)通过增加 CAF、M2 型肿瘤相关巨噬细胞(M2-TAMS)和 Tregs 的募集在促进免疫抑制方面发挥主要作用。此外,他们还发现 HIF-2 α 的缺失也减少了纤维化,表明 HIF-2 α 在免疫抑制和纤维化中发挥作用。这有助于癌细胞进行免疫逃避和转移。因而,改善 PDAC 缺氧环境、干预 HIF-2 α 的产生可减少 CAF 的增加,减轻免疫抑制微环境,提高 PDAC 治疗效果。Notch 信号在诱导 PDAC 免疫抑制中也发挥重要作用,最新研究发现,PDAC 中,Notch 信号增强可增加 CAF、髓系细胞,会提高 PDAC 细胞系中 PD-L1 含量,使肿瘤微环境形成一个免疫抑制状态。当采用 Notch 抑制剂与抗 PD-L1 联合使用可使 CD8⁺ T 细胞浸润增加,Ki67 染色减少,从而降低免疫抑制提高抗肿瘤疗效^[48]。因此,有效的通路抑制剂可减少 CAF 等细胞生成,减轻免疫抑制状态,提高 PDAC 的治疗效果。

4 总结

PDAC 基质是复杂的、动态的,在肿瘤的进展和转移中起着重要的作用。许多研究发现,CAF 与 PDAC 的发生发展密切相关,因此针对 CAF 的靶向治疗仍在不断开展。特别是已有的文献报道不同来源的 CAF 具有不同的功能,因此,需要追溯 CAF 的亚型,这可能为胰腺癌的治疗提供有效的策略。而现有的研究只发现了 CAF 亚型的存在和部分功能,无法将其精确分型。

总之,直接消耗 CAF、靶向消耗 CAF 分泌效应分子,失活 PSC 到 CAF 的转化,限制 CAF 诱导的 ECM 均可减缓 PDAC 进展,从而实现对胰腺癌的治疗。相信随着 CAF 分型鉴定能力的提升以及 CAF 相关通路的解析,可能会建立针对 CAF 治疗胰腺癌的有效方法。但值得思考的是,每种 CAF 在什么条件下存在于体内?能否通过条件转化改变 CAF 的类型,从而改善 PDAC 微环境,减缓肿瘤进展?未来的研究需要进一步探索每种 CAF 亚型的功能以及

与 PDAC 中其他细胞、信号通路之间的联系。由于 CAF 在胰腺癌中富集的特殊性,靶向 CAF 可能是一个很有前景的治疗方向。虽然目前还尚无批准靶向基质治疗胰腺癌的临床方案,但一些临床试验正在进行中。可以尝试设计以 CAF 为靶点,与目前已有的临床治疗方法联合使用可能为 PDAC 患者带来更好的希望。

参 考 文 献 (References)

- [1] NAKAZAWA Y, MIYANO M, TSUKAMOTO S, et al. Delivery of a BET protein degrader via a CEACAM6-targeted antibody-drug conjugate inhibits tumour growth in pancreatic cancer models [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 2202.
- [2] NICHETTI F, ROTA S, AMBROSINI P, et al. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and gemcitabine with nab-paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(1): e2350756.
- [3] YAO H, HUANG C, ZOU J, et al. Extracellular vesicle-packaged lncRNA from cancer-associated fibroblasts promotes immune evasion by downregulating HLA-a in pancreatic cancer [J]. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13(7): e12484.
- [4] ZHOU H, WANG W, CAI Z, et al. Injectable hybrid hydrogels enable enhanced combination chemotherapy and roused anti-tumor immunity in the synergistic treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 353.
- [5] ZHENG S, HU C, LIN Q, et al. Extracellular vesicle-packaged PIAT from cancer-associated fibroblasts drives neural remodeling by mediating m5C modification in pancreatic cancer mouse models [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(756): eadi0178.
- [6] GORDON S R, MAUTE R L, DULKEN B W, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity [J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 495-499.
- [7] KINOSHITA T, ISHII G, HIRAOKA N, et al. Forkhead box P3 regulatory T cells coexisting with cancer associated fibroblasts are correlated with a poor outcome in lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(4): 409-415.
- [8] ASSOULINE B, KAHN R, HODALI L, et al. Senescent cancer-associated fibroblasts in pancreatic adenocarcinoma restrict CD8 + T cell activation and limit responsiveness to immunotherapy in mice [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6162.
- [9] ARPINATI L, SCHERZ-SHOVAL R. From gatekeepers to providers: regulation of immune functions by cancer-associated fibroblasts [J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(5): 421-443.
- [10] CALIGIURI G, TUVESON D A. Activated fibroblasts in cancer: perspectives and challenges [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 434-449.
- [11] FUENTES N R, TANIGUCHI C M. Turning down oxygen to turn up inflammation in CAFs [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(10): 1560-1562.

- [12] SCHWÖRER S, CIMINO F V, ROS M, et al. Hypoxia potentiates the inflammatory fibroblast phenotype promoted by pancreatic cancer cell-derived cytokines [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(10): 1596–1610.
- [13] BIFFI G, ONI T E, SPIELMAN B, et al. IL1-induced JAK/STAT signaling is antagonized by TGF- β to shape CAF heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 282–301.
- [14] MCANDREWS K M, CHEN Y, DARPOLOR J K, et al. Identification of functional heterogeneity of carcinoma-associated fibroblasts with distinct IL6-mediated therapy resistance in pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(6): 1580–1597.
- [15] FEIG C, JONES J O, KRAMAN M, et al. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(50): 20212–20217.
- [16] KARAMITOPOULOU E, WENNING A S, ACHARJEE A, et al. Spatially restricted tumour-associated and host-associated immune drivers correlate with the recurrence sites of pancreatic cancer [J]. *Gut*, 2023, 72(8): 1523–1533.
- [17] SHI A, LIU Z, FAN Z, et al. Function of mast cell and bile-choleangiocarcinoma interplay in choleangiocarcinoma microenvironment [J]. *Gut*, 2024, 73(8): 1350–1363.
- [18] KRISHNAMURTY A T, SHYER J A, THAI M, et al. LRRC15 + myofibroblasts dictate the stromal setpoint to suppress tumour immunity [J]. *Nature*, 2022, 611(7934): 148–154.
- [19] FRANCESCONE R, BARBOSA VENDRAMINI-COSTA D, FRANCO-BARRAZA J, et al. Netrin G1 promotes pancreatic tumorigenesis through cancer-associated fibroblast-driven nutritional support and immunosuppression [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(2): 446–479.
- [20] ÖZDEMİR B C, PENTCHEVA-HOANG T, CARSTENS J L, et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6): 831–833.
- [21] DUPÉRÉ-RICHER D, RIVA A, BARWICK B G, et al. KDM6A regulates immune response genes in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2024, 144(14): 1508–1520.
- [22] DULUC C, MOATASSIM-BILLAH S, CHALABI-DCHAR M, et al. Pharmacological targeting of the protein synthesis mTOR/4E-BP1 pathway in cancer-associated fibroblasts abrogates pancreatic tumour chemoresistance [J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(6): 735–753.
- [23] CHOI B R, JOHNSON K R, MARIC D, et al. Monocyte-derived IL-6 programs microglia to rebuild damaged brain vasculature [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(7): 1110–1123.
- [24] KAWASAKI K, OHTA Y, CASTRO C D, et al. The immunoglobulin J chain is an evolutionarily co-opted chemokine [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(3): e2318995121.
- [25] BHATIA R, BHYRAVBHATLA N, KISLING A, et al. Cytokines chattering in pancreatic ductal adenocarcinoma tumor microenvironment [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(2): 499–510.
- [26] WANG X, LI X, WEI X, et al. PD-L1 is a direct target of cancer-FOXP3 in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), and combined immunotherapy with antibodies against PD-L1 and CCL5 is effective in the treatment of PDAC [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 38.
- [27] KOCHER H M, BASU B, FROELING F E M, et al. Phase I clinical trial repurposing all-trans retinoic acid as a stromal targeting agent for pancreatic cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4841.
- [28] PANGILINAN C, KLIONSKY D J, LIANG C. Emerging dimensions of autophagy in melanoma [J]. *Autophagy*, 2024, 20(8): 1700–1711.
- [29] DONG S, GUO X, HAN F, et al. Emerging role of natural products in cancer immunotherapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(3): 1163–1185.
- [30] PRINCIPE D R, NARBUTIS M, KUMAR S, et al. Long-term gemcitabine treatment reshapes the pancreatic tumor microenvironment and sensitizes murine carcinoma to combination immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(15): 3101–3115.
- [31] ZHANG M, HUANG L, DING G, et al. Interferon gamma inhibits CXCL8-CXCR2 axis mediated tumor-associated macrophages tumor trafficking and enhances anti-PD1 efficacy in pancreatic cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000308.
- [32] SUN X, HE X, ZHANG Y, et al. Inflammatory cell-derived CXCL3 promotes pancreatic cancer metastasis through a novel myofibroblast-hijacked cancer escape mechanism [J]. *Gut*, 2022, 71(1): 129–147.
- [33] JUNG Y, KIM J K, SHIOZAWA Y, et al. Recruitment of mesenchymal stem cells into prostate tumours promotes metastasis [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1795.
- [34] CHAO T, FURTH E E, VONDERHEIDE R H. CXCR2-dependent accumulation of tumor-associated neutrophils regulates T-cell immunity in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(11): 968–982.
- [35] BIANCHI A, DE CASTRO SILVA I, DESHPANDE N U, et al. Cell-autonomous Cxcl1 sustains tolerogenic circuitries and stromal inflammation via neutrophil-derived TNF in pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(6): 1428–1453.
- [36] KEMP S B, CARPENTER E S, STEELE N G, et al. Apolipoprotein E promotes immune suppression in pancreatic cancer through NF- κ B-mediated production of CXCL1 [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(16): 4305–4318.
- [37] GUINN S, KINNY-KÖSTER B, TANDURELLA J A, et al. Transfer learning reveals cancer-associated fibroblasts are associated with epithelial-mesenchymal transition and inflammation in cancer cells in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(9): 1517–1533.
- [38] KIM D K, JEONG J, LEE D S, et al. PD-L1-directed PIGF/VEGF blockade synergizes with chemotherapy by targeting

- CD141⁺ cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6292.
- [39] ZHANG Z, YU Y, ZHANG Z, et al. Cancer-associated fibroblasts-derived CXCL12 enhances immune escape of bladder cancer through inhibiting P62-mediated autophagic degradation of PDL1 [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 316.
- [40] GUAN X. Cancer metastases: challenges and opportunities [J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5(5): 402-418.
- [41] LU Y, XU D, PENG J, et al. HNF1A inhibition induces the resistance of pancreatic cancer cells to gemcitabine by targeting ABCB1 [J]. EBioMedicine, 2019, 44: 403-418.
- [42] YU S Y, LUAN Y, TANG S, et al. Uncovering tumor-promoting roles of activin A in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Adv Sci, 2023, 10(16): e2207010.
- [43] XIE Z, GAO Y, HO C, et al. Exosome-delivered CD44v6/C1QBP complex drives pancreatic cancer liver metastasis by promoting fibrotic liver microenvironment [J]. Gut, 2022, 71(3): 568-579.
- [44] ZHU Y, FANG S, FAN B, et al. Cancer-associated fibroblasts reprogram cysteine metabolism to increase tumor resistance to ferroptosis in pancreatic cancer [J]. Theranostics, 2024, 14(4): 1683-1700.
- [45] ENE-OBONG A, CLEAR A J, WATT J, et al. Activated pancreatic stellate cells sequester CD8⁺ T cells to reduce their infiltration of the juxtatumoral compartment of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Gastroenterology, 2013, 145(5): 1121-1132.
- [46] LUONG T, GOLIVI Y, NAGARAJU G P, et al. Fibroblast heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma; Perspectives in immunotherapy [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2022, 68: 107-115.
- [47] LI M, FREEMAN S, FRANCO-BARRAZA J, et al. A bioprinted sea-and-island multicellular model for dissecting human pancreatic tumor-stroma reciprocity and adaptive metabolism [J]. Biomaterials, 2024, 310: 122631.
- [48] GAUTAM S K, BATRA S K, JAIN M. Molecular and metabolic regulation of immunosuppression in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 118.
- [49] BLAIR A B, KIM V M, MUTH S T, et al. Dissecting the stromal signaling and regulation of myeloid cells and memory effector T cells in pancreatic cancer [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(17): 5351-5363.
- [50] WENG C C, HSIEH M J, WU C C, et al. Loss of the transcriptional repressor TGIF1 results in enhanced Kras-driven development of pancreatic cancer [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 96.
- [51] ZHONG T, ZHANG W, GUO H, et al. The regulatory and modulatory roles of TRP family channels in malignant tumors and relevant therapeutic strategies [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(4): 1761-1780.
- [52] VAN DEN EYNDE A, GEHRCKEN L, VERHEZEN T, et al. IL-15-secreting CAR natural killer cells directed toward the pan-cancer target CD70 eliminate both cancer cells and cancer-associated fibroblasts [J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 8.
- [53] WEHRLI M, GUINN S, BIROCCHI F, et al. Mesothelin CAR T cells secreting anti-FAP/anti-CD3 molecules efficiently target pancreatic adenocarcinoma and its stroma [J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(9): 1859-1877.
- [54] LIU S, LI F, MA Q, et al. OX40L-armed oncolytic virus boosts T-cell response and remodels tumor microenvironment for pancreatic cancer treatment [J]. Theranostics, 2023, 13(12): 4016-4029.

[收稿日期] 2024-06-20