

食管癌肿瘤微环境中的癌相关细胞研究进展

江始源, 司富春*, 王文彬, 宋雪杰

(河南中医药大学中医药科学研究院, 河南省中医方证信号传导重点实验室,
河南省中医方证信号传导国际联合实验室, 郑州 450046)

[摘要] 食管癌是致死率较高的恶性肿瘤之一,全球范围内每年有近57万人死于食管癌,且这一数字逐年攀升。近年来,尽管针对食管癌的治疗方案不断精进,但由于治疗过程中耐药性的产生及患者机体耐受度的不同,食管癌的总体5年生存率仍然不足20%。肿瘤微环境(TME)是以肿瘤细胞为核心的多种细胞及相关成分构成的一种缺氧、酸中毒、慢性炎症及免疫抑制的微环境,对肿瘤的发展起着重要的推动作用。研究发现,TME中的肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞、髓源性抑制细胞及调节性T细胞等能通过分泌细胞因子、激活促炎通路等途径促进癌细胞增殖、迁移、侵袭、淋巴结转移,并通过诱导癌细胞耐药性的产生及逃避免疫抑制从而促进癌症进展。由于TME中的癌相关细胞在遗传上比癌细胞更稳定、突变较少,产生耐药性的机会更低,因此通过调控TME,靶向TME中的癌相关细胞是癌症治疗的一个新的研究方向。中药具有多成分、多靶点的优势,能通过多途径参与调控TME,降低TME中癌相关细胞的数量、抑制其与癌细胞之间的串话、恢复免疫细胞功能等,是调控TME及靶向TME中癌相关细胞药物研发的重要来源。该文通过对食管癌TME中癌相关细胞的作用及目前以TME中癌相关细胞为靶向的中药应用进行综述,以期对食管癌TME靶向药物的研发提供参考。

[关键词] 食管癌; 肿瘤微环境; 肿瘤相关细胞; 免疫抑制细胞

[中图分类号] R25;R242;R2-031;R856.5;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)04-0262-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220193

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211109.1422.005.html>

[网络出版日期] 2021-11-09 16:02

Cancer Associated Cells in Tumor Microenvironment of Esophageal Carcinoma: A Review

JIANG Shi-yuan, SI Fu-chun*, WANG Wen-bin, SONG Xue-jie

(Henan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine (TCM) Syndrome and Prescription in Signaling,
Henan International Joint Laboratory of TCM Syndrome and Prescription in Signaling, Academy of
Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Esophageal carcinoma is one of the malignant tumors with a high mortality rate, accounting for nearly 570,000 cancer deaths worldwide annually, and this number is increasing year by year. In recent years, despite the continuous improvement of treatment programs for esophageal carcinoma, the overall five-year survival rate of esophageal carcinoma is still less than 20% due to the development of drug resistance and the tolerance of patients during the treatment process. Tumor microenvironment (TME) is composed of various cells and related components with tumor cells as the core and featured by hypoxia, acidosis, chronic inflammation and immunosuppression, which plays an important role in the progression of tumors. Studies have found that tumor-associated fibroblasts, tumor-associated macrophages, myeloid-derived suppressor cells and regulatory T cells in TME can promote the proliferation, migration, invasion, and lymph node metastasis of cancer cells by secreting cytokines and activating pro-inflammatory pathways, and promote cancer progression

[收稿日期] 20210419(013)

[基金项目] 中国博士后科学基金特别项目(2016T90669);河南省自然科学基金项目(162300410185)

[第一作者] 江始源,硕士,从事肿瘤中医方证信号传导研究,E-mail:18337173012@126.com

[通信作者] * 司富春,教授,博士生导师,从事肿瘤中医方证信号传导研究,Tel:0371-65676778,E-mail:sifc2000@hotmail.com

by inducing the drug resistance of cancer cells and evading immunosuppression. Because cancer-associated cells in TME are genetically more stable than cancer cells, have fewer mutations and have lower chance of drug resistance, targeting cancer-associated cells in TME by regulating TME is a new research direction of cancer therapy. Traditional Chinese medicine has the advantages of multi-component and multi-target. It can participate in the regulation of TME through multiple ways, reduce the number of cancer-associated cells in TME, inhibit crosstalk between TME and cancer cells, and restore immune cell function. It is an important source for the regulation of TME and the research and development of drugs targeting cancer-associated cells in TME. In this paper, the role of cancer-associated cells in the TME of esophageal cancer and the current application of traditional Chinese medicine targeting cancer-associated cells in TME are reviewed, so as to provide reference for the research and development of TME targeted drugs for esophageal carcinoma.

[Keywords] esophageal carcinoma; tumor microenvironment; tumor-associated cells; immunosuppressive cells

食管癌是世界常见的十大恶性肿瘤之一,主要分为食管鳞癌(ESCC)和食管腺癌(EAC)两个亚型,其中ESCC占食管癌患者的95%以上。全球范围内每年约有57万食管癌患者死亡,在癌症致死率中排名第六^[1]。随着食管癌诊断及治疗方案的不断精进,患者生存年限逐年提高,但食管癌总体5年生存率仍然不足20%^[2]。通过靶向癌细胞,特异性阻断信号传导从而抑制肿瘤进展是目前主要的治疗手段,但由于食管癌的肿瘤异质性及治疗过程中耐药性的产生,目前,食管癌分子靶向治疗的临床效果仍不尽人意。因此,迫切需要探寻一种新的治疗方案。

肿瘤微环境(TME)是由肿瘤细胞、血管系统、细胞外基质(ECM)、肿瘤相关基质细胞、肿瘤相关免疫细胞及信号分子等组成的一种缺氧、酸中毒、慢性炎症及免疫抑制的环境^[3-4]。在TME作用下,肿瘤细胞逃避免疫清除,向周围组织侵袭转移并产生耐药性。因此,TME已经成为了肿瘤治疗的一个潜在靶点。研究发现,TME中的癌相关细胞比癌细胞在遗传上更稳定、突变较少、产生耐药性的机会更低^[5]。通过靶向癌相关细胞可有效改善TME,抑制肿瘤进展。本文就食管癌TME中主要癌相关细胞的研究进展做一综述,以为食管癌治疗提供参考。

1 肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)

作为TME中主要的基质细胞,CAF由多种细胞转化而成,包括正常成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞等^[6]。活化的CAF通过分泌细胞因子、激活促炎通路及重塑ECM等方式广泛参与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、转移及对治疗产生抗性等活动。

1.1 CAFs促进食管癌细胞增殖、迁移、侵袭及淋巴转移 上皮间质转化(EMT)和ECM重塑是癌细胞迁移和侵袭的重要启动步骤^[7-8]。在TME中,CAF分泌多种细胞因子参与EMT形成及ECM重塑。

EMT是细胞从上皮状态向间质状态转换的过程,该过程通过修饰细胞表达的黏附分子从而使其具有迁移性和侵袭性^[9]。研究发现,CAF分泌的音猬因子(SHH)通过与ESCC细胞膜上的12跨膜蛋白Patched(Ptch)结合激活Hedgehog信号通路,上调波形蛋白(vimentin),N-钙黏蛋白(N-cadherin),且下调E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达,诱导EMT形成,促进ESCC细胞增殖与迁移^[10]。而ECM重塑引起的迁移与侵袭多与ECM蛋白的降解有关^[8]。如尿激酶纤溶酶原激活剂(uPA),经CAF分泌后与特定细胞表面受体uPAR结合介导ECM蛋白水解,并激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)和细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路促进ESCC细胞的增殖、迁移和侵袭^[11]。CAF分泌的骨膜蛋白(Periostin)则与EAC细胞的整合素 $\alpha V\beta 3$ 及 $\alpha V\beta 5$ 受体结合后激活EAC细胞的PI3K/Akt信号通路,诱导ECM重塑,且EAC术后患者Periostin的表达水平与生存年限呈负相关^[12]。ESCC细胞与CAF之间的串话激活过氧化氢诱导克隆基因-5(HIC-5)在CAF中的表达,表达HIC-5的CAF通过分泌趋化因子配体2(CCL2)等细胞因子重塑ECM,促进ESCC的迁移与侵袭,且HIC-5的表达与淋巴结转移及TNM分期呈正相关^[13]。

白细胞介素-6(IL-6)作为一种多效炎症细胞因子,在肿瘤的发生发展过程中起着重要作用。在食管癌TME中,CAF直接与肿瘤细胞相互作用改变其基因表达谱,使肿瘤细胞分泌高水平的IL-6。而

后 IL-6 通过自分泌及旁分泌的方式激活肿瘤细胞上的受体 IL-6R, 从而不同程度的激活 ESCC 细胞信号转导及转录激活因子 3 (STAT3) 及丝裂原活化蛋白激酶激酶 (MEK)/ERK 通路, 诱导其增殖^[14]。高表达的 IL-6 通过磷酸化 STAT3 诱导正常成纤维细胞表达 Twist1, Twist1 进一步激活强促瘤因子趋化因子 12 (CXCL12) 抑制正常成纤维细胞 (NFs) 衰老并向 CAFs 转化, 转化后表达 Twist1 的 CAFs 促进 ESCC 细胞的侵袭、迁移及肿瘤球形成能力, 且 Twist1 的表达水平与 CAFs 其他标志物 [平滑肌肌动蛋白 (SMA), 血小板源性生长因子受体- α (PDGFR- α), 成纤维细胞特异蛋白 1 (FSP1), PDGFR- β] 的表达水平呈正相关。当 Twist1 与其他标志物共同表达时, ESCC 的淋巴结转移更为频繁^[15]。而单表达 SMA 的 CAFs 与肿瘤体积、晚期 T 期密切相关。术后 SMA 表型的 CAFs 密度越大, 其诱导微血管及淋巴管生成的能力就越强, 因此 SMA 表型的 CAFs 可以作为术后淋巴转移的独立预测因子^[16]。PDGFR- α , FSP1, PDGFR- β 表型的 CAFs 属于未成熟 CAFs, 多与 ESCC 患者的总体生存率及无病生存期密切相关, 其中 FSP1 表型的 CAFs 密度还与患者年龄呈正相关^[17]。

1.2 CAFs 诱导食管癌细胞对治疗产生耐受性

DNA 损伤自我修复是癌细胞对放疗和化疗产生耐受性的主要原因^[18]。在食管癌 TME 中, CAFs 通过分泌多种因子促进 DNA 修复蛋白的表达, 抵抗因放疗引起的 DNA 损伤。

活性氧 (ROS) 是一类体内需氧细胞代谢过程中产生的氧衍生分子, 在调控癌细胞的增殖、生存及耐药过程中起着重要作用^[19]。研究发现, 在 ESCC 放疗患者中, CAFs 通过分泌 CXCL1 抑制 ROS 清除酶超氧化物歧化酶 (SODs) 的表达而引起 ROS 积聚, 从而通过受体或非受体蛋白酪氨酸激酶激活 MEK/ERK 信号通路, 上调 DNA 修复蛋白 DNA 依赖蛋白激酶催化亚单位 (DNA-PKcs), 核苷酸切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1), X 射线修复交叉互补基因 1 (XRCC1) 及着色性干皮病 C 组基因 (XPC) 的表达^[20]。叉头框蛋白 O1 (FoxO1) 转录因子属于 Fox 家族成员, 主要参与细胞凋亡、应激、DNA 损伤/修复和肿瘤发生等多种生命活动。CAFs 通过分泌 PDGFR- α 激酶激活血小板源性生长因子- β (PDGF- β)/PDGFR- β /FoxO1 通路, 促使 FoxO1 与 ESCC 细胞的 LncRNA DN30S 启动子结合, 上调磷酸化共济失调毛细血管扩张突变 (p-ATM), Rad50, 磷酸化细

胞周期检测点激酶 2 (p-Chk2), 减数分裂重组蛋白 11 同系物 A (MRE11) 等多种 DNA 修复蛋白的表达, 从而使 ESCC 对放疗产生抗性^[21]。而 CAFs 与 ESCC 细胞之间的串话通过活化 FoxO1 激活 CAFs 中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 启动子的活性, 且 CAFs 与 ESCC 细胞可相互促进对方 TGF- β_1 的表达, 形成一个 TGF- β_1 自分泌/旁分泌环, 从而增强 ESCC 细胞的抗药表型^[22]。CAFs 分泌的 IL-6 则通过磷酸化 STAT3 上调 EMT 标志蛋白趋化因子受体 4 (CXCR4), vimentin 表达, 下调上皮相关基因人类表皮生长因子受体 (ERBB) 2, ERBB3, CD24, CD29 等表达, 诱导 EAC 细胞 EMT 形成, 对放疗产生抗性^[23]。

1.3 中药调控 CAFs 抑制肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭 作为 TME 中主要的细胞类型, CAFs 对肿瘤的发展起着重要的推动作用, 中药通过干预 CAFs 可有效抑制肿瘤细胞的增殖、迁移与侵袭。研究发现, 中药白藜芦提取物白藜芦醇通过抑制 CAFs 分泌 IL-6 能有效阻断 CAFs 与癌细胞之间的串话, 而 CAFs 与癌细胞之间的串话是促进癌细胞增殖、迁移与侵袭的重要步骤^[24]。从中药姜黄中提取出的姜黄素也被证实能够通过增加 E-cadherin 水平和降低 vimentin 水平来消除 CAFs 的侵袭促进能力, 而且, 通过单胺氧化酶 A (MAOA)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)/低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 信号通路, 姜黄素能抑制 CAFs 诱导的 ROS 产生及 CXCR4 和 IL-6 在前列腺癌细胞中的表达, 从而促进姜黄素在前列腺癌治疗中的作用^[25]。同时, BUHRMANN 等^[26]研究发现, 姜黄素除了能通过 CAFs 途径抑制结肠癌细胞侵袭转移外, 还可以通过 EMT 途径抑制肿瘤干细胞与 CAFs 间的串话, 增强结肠癌细胞对化疗药物的敏感性。雷公藤来源的雷公藤甲素是治疗脏器纤维化的重要药物, 研究表明其可以抑制肿瘤上皮细胞激活 CAFs 的能力, 并通过 TGF- β 通路降低其与癌细胞之间的串话使 CAFs 正常化, 抑制其在胃肠道肿瘤中促进癌细胞克隆形成及迁移的能力^[27-28]。黄芪为补气要药, 是提高人体免疫机能的常用药, 其主要活性成分黄芪甲苷能通过重建 miRNA 的表达平衡而有效抑制巨噬细胞集落刺激因子在 CAFs 中的表达, 进而抑制 CAFs 的增殖、迁移和侵袭促进作用^[29]。解毒三根汤 (虎杖根、水杨梅根、藤梨根) 是浙江省中医院肿瘤科研制治疗消化道恶性肿瘤的有效验方, 体外研究发现其能降低 CAFs 上清液中的 TGF- β_1 , 基质金属蛋白酶-9

(MMP-9)及 CAFs 中 α -SMA mRNA, TGF- β_1 mRNA 的表达量,抑制结肠癌细胞迁移侵袭^[30]。进一步的体内研究发现,其抗结肠癌侵袭转移机制可能与增强 CAFs 中沉默信息调节因子2相关酶1(Sirt1)的表达进而抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)的激活,从而减少炎症因子的产生有关^[31-32]。清胰化积方(半枝莲、白花蛇舌草、蛇六谷、薏苡仁、绞股蓝、灵芝、白豆蔻)是刘鲁明教授基于胰腺癌病机创立的胰腺癌治疗基本方,研究发现,其能通过抑制 CAFs 增殖及分泌 CXCL-1, 2, 8, 从而抑制胰腺癌细胞的侵袭^[33]。

2 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)

巨噬细胞是TME中主要的一类免疫细胞,分为M1型和M2型,M1型巨噬细胞主要参与I型辅助性T细胞发挥抗肿瘤效应,而TAMs主要表现为M2型,参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及逃避免疫抑制等,发挥促肿瘤效应。

2.1 TAMs促进食管癌细胞增殖、迁移、侵袭 食管癌细胞与M2-TAMs相互作用,促进双方促瘤细胞因子的释放。生长分化因子-15(GDF-15)由M2-TAMs分泌后,通过上调ESCC细胞的GDF-15表达进一步促进巨噬细胞向M2-TAMs转化,形成一个自分泌/旁分泌环,并且通过激活TGF- β R II信号转导激活PI3K/Akt和MEK/ERK信号通路,增强ESCC细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[34-35]。ESCC细胞分泌的成纤维细胞生长因子2(FGF2)促进M2-TAMs的迁移与生存并诱导M2-TAMs分泌FGF2,通过自分泌及旁分泌的方式,FGF2与ESCC细胞上的FGFR1受体结合,激活MEK1/2/ERK1/2通路,刺激HGF及VEGF表达,促进微血管形成,诱导ESCC细胞迁移与存活^[36-37]。M2-TAMs还可通过上调vimentin,下调E-cadherin表达,促进ESCC细胞EMT形成,诱导ESCC发生侵袭与转移^[38]。

2.2 TAMs诱导食管癌细胞淋巴结转移及免疫逃逸 血管内皮生长因子-C(VEGF-C)主要参与淋巴管的生成,仅抑制肿瘤细胞VEGF-C的表达不足以阻止淋巴管的生成。M2-TAMs分泌的VEGF-C与ESCC细胞协同作用,通过VEGF-C/VEGFR-3通路作用于淋巴管内皮细胞,促进其增殖、迁移及成环能力,诱导淋巴管生成,发生淋巴结转移^[39]。高密度的M2-TAMs可诱导ESCC细胞程序性死亡受体-配体1(PD-L1)表达增加,通过与T细胞PD-1结合,介导抗肿瘤T细胞的耗竭,促进ESCC细胞的免疫逃逸^[40-41]。且PD-1⁺M2-TAMs还与ESCC浸润

深度、血管浸润、淋巴管浸润、淋巴结转移及临床分期密切相关,PD-1⁺M2-TAMs患者无病生存率及总体生存率均低于PD-1⁻M2-TAMs患者^[42]。

2.3 中药调控TAMs从M2型向M1型转变抑制肿瘤进展 目前,靶向M2-TAMs减少其数量、抑制其功能、阻止其向M2型转化及诱导其从M2型转化为M1型从而恢复巨噬细胞的免疫抑制功能是研究的主要方向。研究发现,蛇床子素能降低M2-TAMs mRNA的表达而降低M2-TAMs数量及通过降低肿瘤浸润巨噬细胞数量而抑制其功能^[43-44]。益气类中药如甘草、人参、冬虫夏草、刺五加和黄芪能通过STAT6通路降低精氨酸酶-1(Arg-1)的表达降低M2-TAMs数量,而Arg-1是M2-TAMs的重要标志之一^[45]。黄芩素通过降低M2-TAMs相关细胞因子TGF- β_1 , Arg-1, IL-10的表达及升高M1-TAMs相关细胞因子IL-12,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达而使TAM由M2型转化为M1型^[46]。人参皂苷Rh₂则通过降低M2-TAMs标志物CD206和升高M1-TAMs标志物CD16/32促进M2-TAMs向M1-TAMs转化^[47]。中药复方如扶正解毒方能降低TGF- β_1 , IL-10表达而增加TAMs M1/M2比例从而增强机体免疫功能^[48]。加味黄芪建中汤能下调IL-33表达使TAMs由M2型向M1型转化,抑制肿瘤转移^[49]。健脾养正汤通过降低M2-TAMs CD163和CD206表型的表达,增加M1-TAMs IL-1 β , IL-12和TNF- α 因子的表达,使TAMs发生明显极化^[50]。

3 髓源性抑制细胞(MDSCs)

3.1 MDSCs促进食管癌细胞逃避免疫清除

MDSCs来自于骨髓前体细胞和未成熟骨髓细胞,具有不同分化潜能和免疫抑制能力,主要分为两个亚型:粒细胞型MDSCs(G-MDSCs)和单核细胞型MDSCs(M-MDSCs)。在TME中,MDSCs主要通过诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和Arg-1的产生,以及其他多种机制抑制T细胞介导的肿瘤清除,发挥抑制免疫细胞应答,促进肿瘤进展的作用。在ESCC的TME中,ESCC细胞分泌的多种细胞因子如TNF- α , CXCL16等,促使MDSCs CD38的表达,高表达的CD38可使MDSCs保持低分化程度,分泌Arg-1, Arg-1将T细胞的精氨酸分解为尿素及L-鸟氨酸,从而减少CD3 ζ 链的表达,使T细胞无法对激活信号做出反应,从而使ESCC细胞逃避免疫清除^[51]。MDSCs分泌的TGF- β 则通过TGF- β /Smad2/3通路上调ESCC细胞MAEL基因的表达,

MAEL进一步通过Akt1/RelA通路使IL-8表达上调,不断招募MDSCs至肿瘤部位。积聚的MDSCs抑制T细胞增殖及穿孔素和颗粒酶-B(granzyme-B)的分泌,减弱对ESCC细胞的破坏作用。MAEL还可上调多种与干细胞相关基因如八聚体结合转录因子4(Oct4),NANOG,Notch1及表面抗原CD133的表达,维持ESCC细胞的干性,促进ESCC的进展^[52]。研究发现,MDSCs的表达还与食管癌患者术后并发症——败血症有关。G-DMSCs表达越高,患者术后败血症的发病率越高,且M-MDSCs表达越高,败血症程度越重^[53]。

3.2 中药调控MDSCs恢复机体免疫功能 通过减少MDSCs在TME中的蓄积,将有助于重建免疫抑制微环境,提高机体对免疫治疗的反应。有研究发现,芦笋多糖能通过Toll样受体4(TLR4)相关信号通路诱导MDSCs凋亡^[54],淫羊藿苷能降低荷瘤小鼠脾脏MDSCs数量并降低MDSCs中一氧化氮和ROS含量及IL-10表达水平,提高IL-6和TNF- α 表达水平^[55]。中药复方阳和汤^[56]、疏肝健脾方^[57]能通过Janus酪氨酸蛋白激酶(JAK)/STAT通路降低MDSCs比例及MDSCs中iNOS和Arg-1的表达重塑TME免疫功能。益气健脾化痰方能降低荷瘤小鼠外周血中MDSCs水平,增高T细胞及M1型巨噬细胞水平,从而提高机体免疫水平,抑制肿瘤进展^[58]。

4 调节性T细胞(Tregs)

4.1 Tregs降低机体免疫应答 Tregs是维持机体免疫耐受的重要因素之一,通过抑制潜在的自身反应性T细胞的活化与增殖,防止自身免疫疾病的发生。在TME中,被肿瘤浸润的Tregs数量增多,通过抑制树突状细胞(DCs)的成熟减弱其抗原提呈作用,以及抑制效应T细胞(Teffs)和自然杀伤细胞(NKs)的功能而发挥促进肿瘤免疫逃逸的作用。食管癌TME中,Tregs分泌的IL-10上调DCs中泛素连接酶膜相关环状蛋白1(MARCH1)的表达,高表达的MARCH1泛素化降解主要组织相容性复合物II(MHC-II)类分子,作为DCs捕获抗原的主要部分,MHC-II的降解导致DCs成熟障碍,不能激活Teffs^[59]。且Tregs产生的腺苷(adenosine)通过与Teffs表达的腺苷2A(A2A)受体结合,增加细胞内磷酸腺苷(cAMP)水平,直接导致Teffs产生减少。Tregs还通过释放granzyme-A,granzyme-B及穿孔素介导Teffs的细胞溶解,使肿瘤细胞逃避T细胞介导的免疫清除^[60]。Tregs表达的IL-37则与NKs细

胞IL-1R8受体结合后通过上调PD-1表达及下调T细胞免疫球蛋白和黏蛋白域3(TIM3)的表达,使NKs细胞表型发生改变,减少炎症细胞因子 γ 干扰素(INF- γ)的产生,影响其杀伤肿瘤细胞的功能^[61]。

4.2 中药干预Tregs恢复机体免疫应答功能 有临床研究表明,牡丹皮提取物丹皮酚能增加DCs表面MHC-II类分子,CD40,CD60及IL-12的表达提高DCs的抗原提呈与激活能力^[62]。枸杞多糖通过TLR2/TLR4介导的NF- κ B通路诱导DCs成熟,增强其对淋巴细胞的激活促进作用,强化免疫应答^[63]。同时,枸杞多糖还可以增加NK细胞表面受体Nkp30的表达,促进INF- γ 及穿孔素分泌,增强NKs细胞毒性,发挥免疫功能^[64]。中药复方加味龟鹿二仙胶汤能降低CD4⁺CD25⁺Treg比例,促进IL-7分泌并活化T细胞及NKs细胞,恢复机体对肿瘤的免疫应答^[65]。益气温阳复方能显著降低CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg细胞比例,增强Lewis肺癌小鼠的抗肿瘤免疫应答^[66]。益气养阴方能降低肿瘤组织FoxP3 mRNA表达,减少CD4⁺CD25⁺Treg的分化而降低免疫抑制,恢复免疫应答^[67]。补肾益肺解毒法能降低CD4⁺CD25⁺Treg及FoxP3表达水平,增强机体抗肿瘤免疫应答,发挥抑瘤作用^[68]。

中药调控TME中癌相关细胞的抗癌机制见表1。

5 小结

自TME概念提出以来,医学界对癌症的研究中心不再局限于癌细胞本身,而是涉及TME中的多种成分及其之间的相互作用。作为TME中最主要的基质细胞,CAFs广泛参与食管癌进展的各个阶段,与食管癌淋巴转移密切相关,且是引起食管癌耐药性产生的主要细胞类型。TAMs,MDSCs及Tregs则主要通过抑制免疫细胞增殖,诱导免疫细胞溶解及表型的改变,使免疫细胞不能对刺激信号做出反应,从而使食管癌细胞逃避免疫监视以及清除,不断增殖扩散。随着对TME在癌症进展中作用的不断深入,通过调控TME,靶向TME中癌相关细胞的药物研发及相关治疗手段的研究为癌症的治疗提供了新的选择。中药在癌症治疗中不仅可以靶向癌细胞本身,同时通过靶向TME中的癌相关细胞而改善癌细胞所处的微环境发挥抗癌效应。尤其是扶正类中药,通过补益人体正气,恢复机体固有免疫功能而发挥抗肿瘤效应将为食管癌TME靶向药物的研发提供参考,让更多的食管癌患者受益。

表1 中药调控TME中癌相关细胞的抗癌机制

Table 1 Anticancer mechanism of traditional Chinese medicine regulating cancer-related cells in TME

中药/复方	靶向细胞	作用途径
白藜芦醇	CAFs	抑制CAFs分泌IL-6,阻断CAFs与癌细胞之间的串话 ^[24]
姜黄素	CAFs	抑制EMT形成;抑制CAFs诱导的ROS产生,降低耐药性 ^[25]
雷公藤甲素	CAFs	抑制CAFs的激活,使其正常化 ^[27-28]
黄芪甲苷	CAFs	重建CAFs miRNA的表达使其恢复平衡,抑制CAFs功能 ^[29]
解毒三根汤	CAFs	增强CAFs Sirt1表达,抑制NF-κB激活,减少炎症因子产生 ^[30-32]
清胰化积方	CAFs	抑制CAFs增殖及分泌CXCL-1,2,8 ^[33]
蛇床子素	TAMs	减少M2-TAMs数量,降低免疫逃逸 ^[43-44]
甘草、人参、冬虫夏草、刺五加、黄芪	TAMs	减少M2-TAMs数量 ^[45]
黄芩素	TAMs	诱导TAM由M2型向M1型转化 ^[46]
人参皂苷Rh ₂	TAMs	诱导TAM由M2型向M1型转化 ^[47]
扶正解毒方	TAMs	增加TAMs M1/M2比率从而增强机体免疫功能 ^[48]
加味黄芪建中汤	TAMs	诱导TAM由M2型向M1型转化 ^[49]
健脾养正汤	TAMs	诱导TAM由M2型向M1型转化 ^[50]
芦笋多糖	MDSCs	诱导MDSCs凋亡 ^[54]
淫羊藿苷	MDSCs	降低MDSCs数量 ^[55]
阳和汤、疏肝健脾方	MDSCs	降低MDSCs数量;抑制MDSCs而恢复T细胞功能 ^[56-57]
益气健脾化痰方	MDSCs	降低MDSCs水平,增高T细胞及M1型巨噬细胞水平 ^[58]
丹皮酚	Tregs	提高DCs的抗原提呈与激活能力 ^[62]
枸杞多糖	Tregs	诱导DCs成熟,促进淋巴细胞激活,强化免疫应答;增强NK细胞毒性,发挥免疫功能 ^[63-64]
加味龟鹿二仙胶汤	Tregs	降低CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg比例,活化T细胞,NKs细胞,恢复机体免疫功能 ^[65]
益气温阳复方	Tregs	降低CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ Treg细胞比例 ^[66]
益气养阴方	Tregs	降低肿瘤组织FoxP3 mRNA表达,减少CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg的分化 ^[67]
补肾益肺解毒方	Tregs	降低CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg及FoxP3表达水平,增强机体抗肿瘤免疫应答 ^[68]

[参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6) : 394-424.
- [2] MALHOTRA A, SHARMA U, PUHAN S, et al. Stabilization of miRNAs in esophageal cancer contributes to radioresistance and limits efficacy of therapy[J]. Biochimie, 2019, 156: 148-157.
- [3] WU X, HU W, LU L, et al. Repurposing vitamin D for treatment of human malignancies via targeting tumor microenvironment[J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(2) : 203-219.
- [4] YANG L V. Tumor microenvironment and metabolism [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12) : 2729.
- [5] LIN E W, KARAKASHEVA T A, HICKS P D, et al. The tumor microenvironment in esophageal cancer [J]. Oncogene, 2016, 35(41) : 5337-5349.
- [6] CHEN X, SONG E. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts [J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(2) : 99-115.
- [7] ERDOGAN B, WEBB D J. Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis [J]. Biochem Soc Trans, 2017, 45 (1) : 229-236.
- [8] KAI F, DRAIN A P, WEAVER V M. The extracellular matrix modulates the metastatic journey[J]. Dev Cell, 2019, 49(3) : 332-346.
- [9] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(2) : 69-84.
- [10] ZHAO G, LI H, GUO Q, et al. Exosomal sonic hedgehog derived from cancer-associated fibroblasts promotes proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Med, 2020, 9

- (7):2500-2513.
- [11] TIAN B, CHEN X, ZHANG H, 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.
- [12] UNDERWOOD T J, HAYDEN A L, DEROUET M, et al. Cancer-associated fibroblasts predict poor outcome and promote periostin-dependent invasion in oesophageal adenocarcinoma [J]. *J Pathol*, 2015, 235 (3):466-477.
- [13] DU X, XU Q, PAN D, et al. HIC-5 in cancer-associated fibroblasts contributes to esophageal squamous cell carcinoma progression [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12):873.
- [14] KARAKASHEVA T A, LIN E W, TANG Q, et al. IL-6 mediates cross-talk between tumor cells and activated fibroblasts in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(17):4957-4970.
- [15] YEO S Y, HA S Y, LEE K W, et al. Twist1 is highly expressed in cancer-associated fibroblasts of esophageal squamous cell carcinoma with a prognostic significance [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (39) : 65265-65280.
- [16] CHENG Y, WANG K, MA W, et al. Cancer-associated fibroblasts are associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma after surgery [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2) : 1896-1903.
- [17] HA S Y, YEO S Y, XUAN Y H, et al. The prognostic significance of cancer-associated fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e99955.
- [18] GOLDSTEIN M, KASTAN M B. The DNA damage response: implications for tumor responses to radiation and chemotherapy [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 129-143.
- [19] CUI Q, WANG J Q, ASSARAF Y G, et al. Modulating ROS to overcome multidrug resistance in cancer [J]. *Drug Resist Updat*, 2018, 41: 1-25.
- [20] ZHANG H, YUE J, JIANG Z, et al. CAF-secreted CXCL1 conferred radioresistance by regulating DNA damage response in a ROS-dependent manner in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5):e2790.
- [21] ZHANG H, HUA Y, JIANG Z, et al. Cancer-associated fibroblast-promoted lncRNA DNMS3OS confers radioresistance by regulating DNA damage response in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6) :1989-2000.
- [22] ZHANG H, XIE C, YUE J, et al. Cancer-associated fibroblasts mediated chemoresistance by a FOXO1/TGFbeta1 signaling loop in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56 (3) : 1150-1163.
- [23] EBBING E A, VAN DER ZALM A P, STEINS A, et al. Stromal-derived interleukin 6 drives epithelial-to-mesenchymal transition and therapy resistance in esophageal adenocarcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(6):2237-2242.
- [24] THONGCHOT S, FERRARESI A, VIDONI C, et al. Resveratrol interrupts the pro-invasive communication between cancer associated fibroblasts and cholangiocarcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2018, 430: 160-171.
- [25] DU Y, LONG Q, ZHANG L, et al. Curcumin inhibits cancer-associated fibroblast-driven prostate cancer invasion through MAOA/mTOR/HIF-1alpha signaling [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(6):2064-2072.
- [26] BUHRMANN C, KRAEHE P, LUEDERS C, et al. Curcumin suppresses crosstalk between colon cancer stem cells and stromal fibroblasts in the tumor microenvironment: potential role of EMT [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e107514.
- [27] DAUER P, ZHAO X, GUPTA V K, et al. Inactivation of cancer-associated-fibroblasts disrupts oncogenic signaling in pancreatic cancer cells and promotes its regression [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(5):1321-1333.
- [28] WANG Z, MA D, WANG C, et al. Triptonide inhibits the pathological functions of gastric cancer-associated fibroblasts [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 757-767.
- [29] WANG Z F, MA D G, ZHU Z, et al. Astragaloside IV inhibits pathological functions of gastric cancer-associated fibroblasts [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(48):8512-8525.
- [30] 阮善明, 沈敏鹤, 林红, 等. 解毒三根汤干预肿瘤相关成纤维细胞及抑制结肠癌侵袭转移的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(9):1242-1246.
- [31] 阮善明, 缪昊均, 严卿莹, 等. 解毒三根汤调节肿瘤相关成纤维细胞 Sirt1-NF- κ B 途径抗结肠癌侵袭转移 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(9):3082-3086.
- [32] 阮善明, 孙钰, 张恺, 等. 解毒三根汤调节肿瘤相关成纤维细胞抗结肠癌侵袭转移及其对 α -SMA、Sirt1、Ki67 的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2016, 40(3):

- 184-189.
- [33] CHEN L, QU C, CHEN H, et al. Chinese herbal medicine suppresses invasion-promoting capacity of cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e96177.
- [34] URAKAWA N, UTSUNOMIYA S, NISHIO M, et al. GDF15 derived from both tumor-associated macrophages and esophageal squamous cell carcinomas contributes to tumor progression via Akt and ERK pathways [J]. *Lab Invest*, 2015, 95 (5) : 491-503.
- [35] OKAMOTO M, KOMA Y I, KODAMA T, et al. Growth differentiation factor 15 promotes progression of esophageal squamous cell carcinoma via TGF-beta type II receptor activation [J]. *Pathobiology*, 2020, 87 (2): 100-113.
- [36] WANG P, XU L J, QIN J J, et al. MicroRNA-155 inversely correlates with esophageal cancer progression through regulating tumor-associated macrophage FGF2 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 452-458.
- [37] TAKASE N, KOMA Y, URAKAWA N, et al. NCAM- and FGF-2-mediated FGFR1 signaling in the tumor microenvironment of esophageal cancer regulates the survival and migration of tumor-associated macrophages and cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(1): 47-58.
- [38] LIU J, LI C, ZHANG L, et al. Association of tumour-associated macrophages with cancer cell EMT, invasion, and metastasis of Kazakh oesophageal squamous cell cancer [J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14(1): 55.
- [39] SUN M M, HE L L, ZHANG H X, et al. The synergistic effect of esophageal squamous cell carcinoma KYSE150 cells and M2 macrophages on lymphatic endothelial cells [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11): 5105-5115.
- [40] YANG H, ZHANG Q, XU M, et al. CCL2-CCR2 axis recruits tumor associated macrophages to induce immune evasion through PD-1 signaling in esophageal carcinogenesis [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 41.
- [41] YAGI T, BABA Y, OKADOME K, et al. Tumour-associated macrophages are associated with poor prognosis and programmed death ligand 1 expression in oesophageal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 111: 38-49.
- [42] LU Y, GUO L, DING G. PD1⁺ tumor associated macrophages predict poor prognosis of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(35): 4019-4030.
- [43] LIN J, LI Q, CHEN H, et al. Hedyotis diffusa Willd. extract suppresses proliferation and induces apoptosis via IL-6-inducible STAT3 pathway inactivation in human colorectal cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9 (4): 1962-1970.
- [44] WANG B, ZHENG X, LIU J, et al. Osthole inhibits pancreatic cancer progression by directly exerting negative effects on cancer cells and attenuating tumor-infiltrating M2 macrophages [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(3): 290-298.
- [45] JIANG Y X, CHEN Y, YANG Y, et al. Screening five Qi-tonifying herbs on M2 phenotype macrophages [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, doi: 10.1155/2019/9549315.
- [46] HE J, YIN P, XU K. Effect and molecular mechanisms of traditional Chinese medicine on tumor targeting tumor-associated macrophages [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 907-919.
- [47] LI H, HUANG N, ZHU W, et al. Modulation the crosstalk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh₂ [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 579.
- [48] GUO Q, LI J, LIN H. Effect and molecular mechanisms of traditional Chinese medicine on regulating tumor immunosuppressive microenvironment [J]. *Biomed Res Int*, 2015, doi: 10.1155/2015/261620.
- [49] 姜涛, 钱钧, 朱伟, 等. 加味黄芪建中汤通过IL-33介导肿瘤相关巨噬细胞极化的研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 4294-4297.
- [50] WU J, ZHANG X X, ZOU X, et al. The effect of Jianpi Yangzheng Xiaozheng Decoction and its components on gastric cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 235: 56-64.
- [51] KARAKASHEVA T A, WALDRON T J, ERUSLANOV E, et al. CD38-expressing myeloid-derived suppressor cells promote tumor growth in a murine model of esophageal cancer [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(19): 4074-4085.
- [52] LI P, CHEN X, QIN G, et al. Maelstrom directs myeloid-derived suppressor cells to promote esophageal squamous cell carcinoma progression via activation of the Akt1/RelA/IL8 signaling pathway [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(10): 1246-1259.
- [53] XU J, PENG Y, YANG M, et al. Increased levels of

- myeloid-derived suppressor cells in esophageal cancer patients is associated with the complication of sepsis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109864.
- [54] ZHANG W, HE W, SHI X, et al. An Asparagus polysaccharide fraction inhibits MDSCs by inducing apoptosis through toll-like receptor 4 [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(7): 1297-1303.
- [55] ZHOU J, WU J, CHEN X, et al. Icaritin and its derivative, ICT, exert anti-inflammatory, anti-tumor effects, and modulate myeloid derived suppressive cells (MDSCs) functions [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(7): 890-898.
- [56] MAO D, FENG L, GONG H. The Antitumor and immunomodulatory effect of Yanghe decoction in breast cancer is related to the modulation of the JAK/STAT signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 8460526.
- [57] LU Y T, LI J, QI X, et al. Effects of Shugan Jianpi Formula (疏肝健脾方) on myeloid-derived suppression cells-mediated depression breast cancer mice [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(6): 453-460.
- [58] 王敏, 刘沈林, 吴坚, 等. 益气健脾化痰方联合 5-FU 对 MFC 荷瘤小鼠皮下移植瘤的生长及免疫功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(6): 65-72.
- [59] SHEVACH E M, THORNTON A M. tTregs, pTregs, and iTregs: similarities and differences [J]. *Immunol Rev*, 2014, 259(1): 88-102.
- [60] WEI T, ZHONG W, LI Q. Role of heterogeneous regulatory T cells in the tumor microenvironment [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 153: 104659.
- [61] SARHAN D, HIPPEN K L, LEMIRE A, et al. Adaptive NK cells resist regulatory T-cell suppression driven by IL37 [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(7): 766-775.
- [62] 胡玉平, 周海云, 黄巧玲, 等. 丹皮酚对 FSL-1 与 IL-4 共刺激诱导树突状细胞成熟及细胞因子表达的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(1): 14-19.
- [63] ZHU J, ZHANG Y, SHEN Y, et al. Lycium barbarum polysaccharides induce Toll-like receptor 2- and 4-mediated phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells via activation of NF-kappaB [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(4): 1216-1220.
- [64] HUYAN T, LI Q, YANG H, et al. Protective effect of polysaccharides on simulated microgravity-induced functional inhibition of human NK cells [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 101: 819-827.
- [65] 师林, 黄圆圆, 柯斌. 加味龟鹿二仙胶汤联合顺铂对 Lewis 肺癌小鼠耐药相关基因及 IL-7 介导的 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(18): 66-72.
- [66] 张召杨, 孙增涛, 王霖. 益气温阳法联合顺铂对荷瘤小鼠调节性 T 细胞的影响 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(14): 2110-2114.
- [67] 杨国良, 胡丹丹, 杨玮. 益气养阴方联合化疗抑制 Lewis 肺癌移植小鼠肿瘤生长的疗效与机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(1): 151-156.
- [68] 林颖, 邓宇琳, 王菊勇. 补肾益肺解毒法对 Lewis 肺癌小鼠 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞、Foxp3 及 B7-H3 的影响 [J]. *河南中医*, 2017, 37(11): 1911-1916.

[责任编辑 王鑫]