

肿瘤相关成纤维细胞在肿瘤靶向治疗中的研究进展

陈天德, 王 震

(广西医科大学第一附属医院胃肠腺体外科, 南宁 530021)

【摘要】肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤发展和治疗中的关键参与者,它们在肿瘤微环境中扮演着复杂而多样的角色。由于CAF的细胞来源多样,它们在与肿瘤细胞的动态相互作用中会发生明显的表型和功能转变。这种转变不仅推动了肿瘤的侵袭性和生长能力,还明显影响了肿瘤的治疗效果和患者预后。CAF通过多种机制影响肿瘤发展,它们通过重塑细胞外基质(extracellular matrix, ECM)改变肿瘤的微环境、分泌外泌体影响肿瘤的生长、促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)以增强肿瘤的侵袭性,并通过调节肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的监视。这些复杂的机制使CAF成为肿瘤微环境中的重要调控者。本文总结了CAFs的基本知识及其在肿瘤发展中的复杂作用,并介绍了CAF作为治疗靶点的潜力。同时详细讨论了4种针对CAF的治疗策略,直接靶向CAF、抑制CAF的激活和功能、靶向CAF来源的外泌体,以及针对CAF和TIME的联合免疫治疗。这些策略为开发更有效的肿瘤治疗方法提供了新的方向。

【关键词】肿瘤相关成纤维细胞;靶向治疗;肿瘤微环境

【中图分类号】R73

【文献标志码】A

Research advances in cancer-associated fibroblasts in targeted tumor therapy

Chen Tiande, Wang Zhen

(Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University)

【Abstract】Cancer-associated fibroblasts (CAFs) participate in tumor progression and treatment and play a complex and multifaceted role in tumor microenvironment. Since CAFs originate from various cell types, they may undergo significant phenotypic and functional transformations during dynamic interactions with tumor cells. Such transformations not only promote the aggressiveness and growth capacity of tumors, but also profoundly influence the treatment outcome of tumor and the prognosis of patients. CAFs affect tumor progression through multiple mechanisms; they remodel extracellular matrix (ECM) to modulate tumor microenvironment, secrete exosomes to impact tumor growth, promote epithelial-mesenchymal transition to enhance cancer invasion, and modulate tumor immune microenvironment (TIME) to facilitate immune escape of tumor cells. These complex mechanisms position CAFs as key regulators in tumor microenvironment. This article summarizes the basic knowledge of CAFs and their complex role in tumor development, introduces the potential of CAFs as treatment targets, and discusses four treatment strategies targeting CAFs, i.e., targeting CAFs directly, inhibiting the activation and function of CAFs, targeting CAF-derived exosomes, and conducting combined immunotherapy targeting CAFs and TIME. These strategies provide new directions for developing more effective tumor therapies.

【Key words】cancer-associated fibroblasts; targeted therapy; tumor microenvironment

作者简介:陈天德, Email: 15778098879@163.com,

研究方向: 胃肠腺体方向。

通信作者:王 震, Email: wangzhensurgeon@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82002492);广西自然科学基金资助项目(编号:2018GXNSFBA281159);广西医科大学一流学科创新驱动人才计划;广西医科大学第一附属医院创新团队专项基金资助(编号:YYZS2022004);广西医科大学第一附属医院“优秀医学英才”科研创新能力培养资助项目(编号:202207)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250617.1610.004>

(2025-06-18)

肿瘤依然是人类健康的重大威胁,医学界一直在不懈探索治愈或抑制肿瘤的有效方法。目前实体肿瘤的治疗方法仍以手术治疗为主,然而,肿瘤的复发与转移是手术治疗后的重大挑战,也是导致不良预后的关键因素,因此如何有效预防和控制肿瘤的复发与转移成为当前肿瘤研究的重要方向。根据“种子-土壤假说”^[1-2],肿瘤的复发和转移是肿瘤细胞和肿瘤微环境相互作用的结果。肿瘤微环境是肿瘤生长的“沃土”,其中包含各种生长因子、炎症因子、肿瘤相关成纤

维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs)、免疫细胞等。在肿瘤的复发和转移过程中,肿瘤微环境起着至关重要的作用,包括促进肿瘤血管生成、细胞间信息传递、免疫抑制和化疗耐药等^[3]。目前的研究表明,CAF是肿瘤微环境中的主要细胞成分之一,在肿瘤的发生、发展、侵袭、转移以及免疫调控中扮演着重要角色^[4]。因此,将CAF作为肿瘤治疗的靶点,有望成为抑制肿瘤进展和转移的新方法。本文将综述靶向CAF在肿瘤治疗中的最新研究进展,讨论其在临床应用中的潜力和挑战。

1 CAFs 的概述

在肿瘤微环境中,CAF是肿瘤内或肿瘤附近的一种特殊成纤维细胞,它们与正常成纤维细胞在形态、基因表达和功能上存在明显差异^[5]。CAF的来源十分多样,包括组织驻留成纤维细胞、间充质干细胞^[6]、内皮细胞^[7]等,这些细胞在特定条件下可以转化为CAF。CAF会表达一些特定的标志物,例如平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFR α)和成纤维细胞活化蛋白- α (fibroblast activation protein- α , FAP)^[8]。高表达这些标志物的CAF能够明显促进肿瘤细胞的转移和生长^[9]。CAF具有明显的异质性,除了来源多样外,CAF还有多种亚型,包括肌成纤维细胞样CAF(myofibroblastic cancer-associated fibroblasts, myCAF)、炎症型CAF和抗原呈递型CAF^[10]。CAF在肿瘤微环境中发挥多种功能,包括合成细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和重塑生长因子促进肿瘤细胞的增殖和迁移、调节肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)逃避免疫细胞的监视等。此外,有研究表明CAF通过分泌外泌体,与肿瘤细胞和其他基质细胞进行广泛的交流,从而影响肿瘤的生长、侵袭、转移以及免疫逃逸^[11]。CAF在肿瘤微环境中的功能具有极其重要的临床价值,如,CAF的标志物具有用于肿瘤的早期诊断和预后评估的潜力,CAF也能作为治疗靶点^[12]。然而,由于CAF的异质性,针对CAF的治疗策略需要综合考虑其在不同肿瘤类型和阶段中的动态变化^[13]。

2 CAFs 在肿瘤靶向治疗中的研究进展

CAF在肿瘤的发生、发展和免疫逃逸过程中扮演着极为重要的角色。近年来的研究表明,CAF的数量和活性与多种肿瘤的预后紧密相连。通常情况下,CAF的表达水平越高,往往预示着患者的预后越不乐观。因此,深入研究CAF的功能及其在肿瘤中的作用机制,对于开发新的肿瘤

治疗策略具有重要意义。鉴于CAF在肿瘤微环境中的功能和作用,目前,针对CAF的肿瘤治疗策略主要包括以下几种:①直接靶向CAF;②抑制CAF的激活和功能;③靶向CAF来源的外泌体;④针对CAF和TIME的联合免疫治疗。以下将对这些策略进行详细阐述。

2.1 直接靶向CAF

CAF的来源广泛,这使得它们缺乏特异性的表面标志物。目前,较为明确的CAF表面标志物包括FAP、 α -SMA和PDGFR α ^[8]。因此,许多研究致力于开发能够靶向这些标志物的药物或治疗方法,以降低CAF的水平,进而抑制肿瘤细胞的生长。例如,有研究者在小鼠模型中使用FAP抗体联合近红外光免疫疗法靶向FAP阳性的CAF。这种方法不仅能直接减少CAF的数量,还能使肿瘤微环境中的免疫因子水平升高,从而改善肿瘤的免疫抑制状态^[14]。尽管FAP在CAF中高表达,且在正常组织中低表达,使其成为靶向CAF的潜在靶点,但CAF的异质性意味着仅靶向FAP可能无法完全去除肿瘤微环境中的所有CAF,从而影响治疗效果。因此,研究人员也在探索其他CAF标志物的靶向治疗策略。例如, α -SMA是识别myCAF的关键标志物,广泛存在于多种肿瘤类型中^[8]。针对 α -SMA的靶向治疗策略是使用小分子抑制剂来阻断其功能,从而减少myCAF的数量和活性,抑制肿瘤的生长和转移^[15]。然而,由于 α -SMA在正常细胞中也有表达,因此靶向 α -SMA可能会对正常细胞的生理功能产生影响^[16]。在1项使用 α -SMA小分子抑制剂治疗非小细胞肺癌患者的III期临床试验中,使用 α -SMA小分子抑制剂组较安慰剂组出现较高的不良事件^[17]。因此,虽然靶向 α -SMA的治疗策略对肿瘤治疗具有潜在的应用价值,但需要充分考虑其对正常细胞功能的影响。通过提高靶向治疗的特异性和选择性,可以在最大限度地减少对正常细胞功能的干扰的同时,发挥其治疗效果。PDGFR α 是CAF的另一个重要标志物,其在CAF中的高表达也与肿瘤的进展密切相关。目前,针对PDGFR α 的小分子抑制剂(如伊马替尼和舒尼替尼)已被用于治疗部分肿瘤^[18-19]。这些抑制剂通过阻断PDGFR α 的信号传导,抑制CAF的激活和功能,从而达到抑制肿瘤的目的^[20]。

然而,由于CAF的异质性和复杂性,除了FAP、 α -SMA和PDGFR α 外,还有其他标志物如成纤维细胞特异性蛋白-1和骨膜蛋白等^[21-22]也常在CAF中高表达。因此,单一靶点的治疗策略对CAF的效果可能有限。未来,可以探索多靶点联合治疗CAF的策略。例如,联合使用FAP抗体和 α -SMA抑制剂,或结合PDGFR α 抑制剂,以更全面地抑制CAF的功能,从而增强治疗效果。总之,CAF的异质性为靶向治疗带来了挑战,但也为开发更精准、更有效的联合治疗策略提供了机会。

2.2 抑制 CAF 的激活和功能

CAFs 通过参与多种信号通路,促进肿瘤的复发和转移,靶向这些信号通路中的关键分子,为肿瘤治疗提供了新的策略。这些信号通路包括 TGF- β 、PI3K/AKT/mTOR、JAK-STAT 和 Wnt 等^[23]。TGF- β 在胚胎发育和成人组织稳态中参与多种生物过程,包括抑制细胞增殖、诱导上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和肌成纤维细胞表型,以及促进免疫抑制和炎症^[24]。研究发现,肿瘤细胞分泌的 TGF- β 与正常成纤维细胞(normal fibroblasts, NFs)相互作用能过度激活 NFs 中的 TGF- β 通路,诱导 NFs 转化为 CAFs,由于 CAFs 的异常激活,导致 TGF- β 1 在肿瘤微环境中的堆积进一步促进 NFs 转化为 CAFs,形成促进肿瘤进展的反馈回路^[25]。在乳腺癌中,CAF 中的 TGF- β 含量明显高于肿瘤细胞,其中 TGF- β 1 的含量高于 TGF- β 2 和 TGF- β 3。高表达的 TGF- β 1 能够激活 TGF- β /Smad 信号通路,促进乳腺癌的 EMT 过程^[26]。有研究将骨髓间充质干细胞分泌的外泌体与抗纤维化药物吡非尼酮和 miR-138-5p 结合,并利用整合素 α 5 靶向肽修饰外泌体,成功开发了一种能够靶向 CAFs 并抑制 TGF- β 信号通路的外泌体。这种外泌体不仅能够高效地将药物递送到 CAFs 中,还能通过抑制 TGF- β 信号通路,明显抑制 CAFs 的促肿瘤作用,改善肿瘤微环境,提高化疗药物的疗效^[27]。此外,使用 TGF- β 配体通过靶向消耗肿瘤微环境中的 TGF- β ,阻断了 TGF- β 信号通路的激活,从而调节了 CAFs 的异质性。这种调节不仅影响了 CAFs 的表型和功能,还间接影响了肿瘤微环境中的免疫细胞,增强了抗肿瘤免疫反应^[28]。

除了 TGF- β 信号通路,CAF 分泌的细胞因子也通过其他信号通路影响肿瘤生物学行为。在胃癌中,CAF 分泌的 IL-6 通过 JAK2/STAT3 通路增强肿瘤细胞的 EMT 和迁移能力^[29]。此外,CAF 分泌的炎症介质还能激活 JAK/STAT3 通路,增加肿瘤的耐药性^[30]。在胰腺导管腺癌的研究中,使用 STAT3 抑制剂(如芦可替尼)联合 MEK 抑制剂(如曲美替尼)靶向 CAFs,通过抑制 RAS/MEK/ERK 和 JAK/STAT3 信号通路,不仅抑制了肿瘤细胞的增殖,而且明显降低了 CAFs 中 IL-6 和 CXCL1 的表达,减少了炎症性 CAFs 的极化和功能,从而减少了炎症细胞因子的分泌,抑制了免疫抑制细胞的浸润,增加了 T 细胞的浸润和功能,从而逆转免疫治疗的耐药性^[31]。目前,其他类型的 STAT3 抑制剂正在进行临床研究,部分药物已在肿瘤治疗中显示出令人振奋的效果^[32]。

除了上述通路,Wnt 信号通路^[33]、Hippo 信号通路^[34]和 NF- κ B 信号通路^[35]等也与 CAFs 的激活和功能密切相关,进而促进肿瘤的存活和转移。CAF 中的这些信号通路作为治疗靶点具有巨大潜力。但如何阻断 CAFs 与肿瘤细胞之间的信号传递,抑制 CAFs 的激活,还需要进一步研究以明确这些

靶点的具体功能,从而开发更有效的治疗策略。

2.3 靶向 CAFs 来源外泌体

在肿瘤微环境中,CAF 来源的外泌体通过其携带的核酸、蛋白质和脂质等成分,与肿瘤细胞进行信息传递^[36]。这些外泌体在促进肿瘤细胞生长与转移、诱导耐药以及调节免疫反应等方面发挥着重要作用^[11,37]。因此,靶向 CAF 来源的外泌体成为一种潜在的抑制肿瘤生长和转移的策略。有研究发现,使用酮替芬可以有效抑制 CAFs 外泌体的释放,从而抑制肿瘤细胞的生长^[38]。此外,另一项研究显示,姜黄素能够调节 CAF 来源外泌体中的 miRNA-146a 水平,进而诱导树突状细胞的分化和成熟,增强肿瘤免疫治疗的效果^[39]。这些发现表明,靶向 CAF 来源的外泌体不仅能直接抑制肿瘤细胞的生物学行为,还能调节免疫微环境,为肿瘤治疗提供了新的思路 and 方向。

然而,尽管这些初步研究结果令人鼓舞,但 CAF 来源外泌体的复杂性和异质性仍需进一步探索。未来的研究需要更深入地解析外泌体在不同肿瘤类型和微环境中的具体作用机制,优化靶向策略,并验证其在临床应用中的安全性和有效性。

2.4 针对 CAFs 和 TIME 的联合免疫治疗

CAF 与 TIME 的相互作用已被确定为促进肿瘤进展的关键因素^[40]。TIME 由不同的免疫细胞群组成,如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等,与肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫状态高度相关。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,与肿瘤浸润的免疫细胞及其他免疫成分相互作用,形成免疫抑制性肿瘤微环境,使肿瘤细胞能够逃避免疫系统的监视^[41]。在肝癌的研究中,CAF 与巨噬细胞的相互作用形成了免疫抑制的微环境,这种微环境抑制了淋巴细胞浸润到肿瘤核心,从而降低了程序性死亡蛋白 1 抑制剂治疗的有效性^[42]。因此,深入研究 CAF 和 TIME 的相互作用,特别是 CAF 与免疫细胞之间的复杂机制,有望为靶向免疫治疗提供新的证据支持。除了使用药物靶向免疫治疗 CAF 外,还有研究者使用纳米材料联合抗肿瘤药物靶向 CAFs,明显增强了肿瘤的免疫治疗效果。例如,有研究使用阿霉素构建了一种树突状纳米材料,该纳米材料通过干扰 CAFs 的代谢,减少了肿瘤组织基质的厚度,增强了药物渗透,并促进了免疫细胞的浸润,从而提高了抗肿瘤效果^[43]。另有研究人员构建了一种智能靶向 CAFs 的纳米材料,不仅能激活肿瘤微环境的免疫效果,还能建立长期的免疫记忆,为抗肿瘤治疗提供了新思路^[44]。

CAF 和 TIME 的相互作用在肿瘤进展中起着关键作用,如何改变肿瘤微环境中的免疫抑制成为使用免疫药物抗肿瘤治疗的最大障碍。通过药物或药物联合纳米材料的应用,可以有效靶向 CAFs,通过抑制 CAFs 的分泌功能或改变其代

谢环境,进而改变肿瘤微环境的免疫抑制环境,增强免疫治疗效果,为肿瘤治疗提供了新的策略^[44-45]。

3 小结与展望

CAFs 在肿瘤微环境中扮演着关键角色,通过多种机制促进肿瘤的生长、转移和免疫逃逸。这些机制包括 ECM 的重塑、生长因子和细胞因子的分泌,以及免疫抑制微环境的形成。CAFs 的功能和表型多样性使其成为肿瘤治疗的重要靶点,其表面标志物、亚型和分泌的外泌体等均为潜在的治疗靶点。

目前,部分药物已在小鼠模型中取得了令人振奋的结果,显示出 CAFs 靶向治疗的巨大潜力。然而,这些研究距离临床应用仍需更多数据支持。CAFs 的异质性为临床靶向治疗带来了明显挑战。在同一种肿瘤微环境中,CAFs 存在多种亚型,单一靶向治疗难以清除所有 CAFs,因此在制定治疗策略时要求需要兼顾 CAFs 亚型的联合治疗。此外,CAFs 具有很强的可塑性,其功能状态可能随着肿瘤进展而动态变化。因此,在设计 CAFs 靶向治疗方案时,必须考虑其在不同阶段的动态演变,开发更精确和个体化的治疗策略。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 陈天德:文献检索与筛选、综述框架构建、论文撰写与修改;王震:研究主题确定、整体思路设计、论文审阅与定稿、研究指导

参 考 文 献

[1] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1989, 8(2): 98-101.

[2] Akhtar M, Haider A, Rashid S, et al. Paget's "seed and soil" theory of cancer metastasis: an idea whose time has come[J]. *Adv Anat Pathol*, 2019, 26(1): 69-74.

[3] Garg P, Ramisetty SK, Subbalakshmi AR, et al. Gynecological cancer tumor Microenvironment: Unveiling cellular complexity and therapeutic potential[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 229: 116498.

[4] Liao ZH, Tan ZW, Zhu PC, et al. Cancer-associated fibroblasts in tumor microenvironment—accomplices in tumor malignancy[J]. *Cell Immunol*, 2019, 343: 103729.

[5] Roife D, Fleming JB, Gomer RH. Fibrocytes in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1224: 79-85.

[6] Quante M, Tu SP, Tomita H, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(2): 257-272.

[7] Zeisberg EM, Potenta S, Xie L, et al. Discovery of endothelial to mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(21): 10123-10128.

[8] Biffi G, Tuveson DA. Diversity and biology of cancer-associated fibroblasts[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 147-176.

[9] Zheng HH, An MJ, Luo YM, et al. PDGFR α ⁺ITGA11⁺ fibroblasts foster early-stage cancer lymphovascular invasion and lymphatic metastasis *via* ITGA11-SELE interplay[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(4): 682-700.

[10] Lavie D, Ben-Shmuel A, Erez N, et al. Cancer-associated fibroblasts in the single-cell era[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(7): 793-807.

[11] Peng ZW, Tong ZW, Ren ZH, et al. Cancer-associated fibroblasts and its derived exosomes: a new perspective for reshaping the tumor microenvironment[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 66.

[12] Nedaeinia R, Najafgholian S, Salehi R, et al. The role of cancer-associated fibroblasts and exosomal miRNAs-mediated intercellular communication in the tumor microenvironment and the biology of carcinogenesis: a systematic review[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 380.

[13] Chen Y, McAndrews KM, Kalluri R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12): 792-804.

[14] Akai M, Noma K, Kato T, et al. Fibroblast activation protein-targeted near-infrared photoimmunotherapy depletes immunosuppressive cancer-associated fibroblasts and remodels local tumor immunity[J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(10): 1647-1658.

[15] Yamanaka T, Harimoto N, Yokobori T, et al. Nintedanib inhibits intrahepatic cholangiocarcinoma aggressiveness *via* suppression of cytokines extracted from activated cancer-associated fibroblasts[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(7): 986-994.

[16] Zhou BY, Wang WB, Wu XL, et al. Nintedanib inhibits keloid fibroblast functions by blocking the phosphorylation of multiple kinases and enhancing receptor internalization[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(9): 1234-1245.

[17] Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 143-155.

[18] Shi ZY, Artemenko M, Yu WY, et al. Bola-amphiphilic dendrimer enhances imatinib to target metastatic ovarian cancer *via* β -catenin-HRP2 signaling axis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(2): 2884-2898.

[19] Taboada RG, Cavalher FP, Rego JF, et al. Tyrosine kinase inhibitors in patients with neuroendocrine neoplasms: a systematic literature review[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359241286751.

[20] Mori Y, Okimoto Y, Sakai H, et al. Targeting PDGF signaling of cancer-associated fibroblasts blocks feedback activation of HIF-1 α and tumor progression of clear cell ovarian cancer[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(5): 101532.

[21] Ye FZ, Liang YR, Wang YJ, et al. Cancer-associated fibroblasts facilitate breast cancer progression through exosomal circTBPL1-mediated intercellular communication[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 471.

- [22] Wei WF, Chen XJ, Liang LJ, et al. Periostin⁺ cancer-associated fibroblasts promote lymph node metastasis by impairing the lymphatic endothelial barriers in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(1):210-227.
- [23] Wu FL, Yang J, Liu JJ, et al. Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):218.
- [24] Akhurst RJ, Hata A. Targeting the TGF β signalling pathway in disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(10):790-811.
- [25] Hawinkels LC, Paaue M, Verspaget HW, et al. Interaction with colon cancer cells hyperactivates TGF- β signaling in cancer-associated fibroblasts[J]. *Oncogene*, 2014, 33(1):97-107.
- [26] Yu Y, Xiao CH, Tan LD, et al. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF- β signalling[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(3):724-732.
- [27] Zhou PC, Du XL, Jia WL, et al. Engineered extracellular vesicles for targeted reprogramming of cancer-associated fibroblasts to potentiate therapy of pancreatic cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):151.
- [28] Chen SY, Kung HC, Espinoza B, et al. Targeting heterogeneous tumor microenvironments in pancreatic cancer mouse models of metastasis by TGF- β depletion[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(21):e182766.
- [29] 中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会,《中华消化外科杂志》编辑委员会. 精准外科胃癌手术加速康复外科专家共识(2025版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2025, 24(10):1221-1232. Chinese Research Hospital Association Specialty Committee of Robotic and Laparoscopic Surgery, Editorial Board of Chinese Journal of Digestive Surgery. Expert consensus on enhanced recovery after surgery for precision surgery in gastric cancer(2025 edition)[J]. *Chin J Dig Surg*, 2025, 24(10):1221-1232.
- [30] Ma J, Song X, Xu XW, et al. Cancer-associated fibroblasts promote the chemo-resistance in gastric cancer through secreting IL-11 targeting JAK/STAT3/Bcl2 pathway[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(1):194-210.
- [31] Datta J, Dai XZ, Bianchi AN, et al. Combined MEK and STAT3 inhibition uncovers stromal plasticity by enriching for cancer-associated fibroblasts with mesenchymal stem cell-like features to overcome immunotherapy resistance in pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(6):1593-1612.
- [32] Zou SL, Tong QY, Liu BW, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):145.
- [33] Yang Y, Wu HY, Fan SX, et al. Cancer-associated fibroblast-derived LRRC15 promotes the migration and invasion of triple-negative breast cancer cells *via* Wnt/ β -catenin signalling pathway regulation[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(1):2.
- [34] Rubí-Sans G, Nyga A, Mateos-Timoneda MA, et al. Substrate stiffness-dependent activation of Hippo pathway in cancer associated fibroblasts[J]. *Biomater Adv*, 2025, 166:214061.
- [35] Huang WQ, Zhang LS, Yang M, et al. Cancer-associated fibroblasts promote the survival of irradiated nasopharyngeal carcinoma cells *via* the NF- κ B pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):87.
- [36] Liu JY, Ren LW, Li S, et al. The biology, function, and applications of exosomes in cancer[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9):2783-2797.
- [37] Chen B, Sang YT, Song XJ, et al. Exosomal miR-500a-5p derived from cancer-associated fibroblasts promotes breast cancer cell proliferation and metastasis through targeting USP28[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8):3932-3947.
- [38] Khan FM, Saleh E, Alawadhi H, et al. Inhibition of exosome release by ketotifen enhances sensitivity of cancer cells to doxorubicin[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(1):25-33.
- [39] Mirza S, Penny C, Jain NK, et al. Curcumin mediated dendritic cell maturation by modulating cancer associated fibroblasts-derived exosomal miRNA-146a[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(Suppl 2):S649-S657.
- [40] 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.
- [41] Maia AN, Schöllhorn A, Schuhmacher J, et al. CAF-immune cell crosstalk and its impact in immunotherapy[J]. *Semin Immunopathol*, 2023, 45(2):203-214.
- [42] Wang H, Liang Y, Liu Z, et al. POSTN⁺ cancer-associated fibroblasts determine the efficacy of immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(7):e008721.
- [43] Li YK, Shen XD, Ding HT, et al. Dendritic nanomedicine enhances chemo-immunotherapy by disturbing metabolism of cancer-associated fibroblasts for deep penetration and activating function of immune cells[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(8):3680-3696.
- [44] Gao S, Liu M, Zhang Y, et al. A precision intelligent nanomissile for inhibiting tumor metastasis, boosting energy deprivation and immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2025, 315:122953.
- [45] Cui CY, Zhang HJ, Yang CC, et al. Inhibition of JNK signaling overcomes cancer-associated fibroblast-mediated immunosuppression and enhances the efficacy of immunotherapy in bladder cancer[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(24):4199-4213.

(收稿:2025-03-09;修回:2025-04-03;录用:2025-04-15)
(责任编辑:曾玲)

本文引用格式:

陈天德,王震. 肿瘤相关成纤维细胞在肿瘤靶向治疗中的研究进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2026, 51(1):73-77.