·述评·

中医药调控肿瘤相关成纤维细胞治疗食管癌的研究进展*

许阳[1]，胡素芹[2]，罗磊[2]，李明彦[2]，吴文涛[1]，闫志焕[1]，曾朔[1]，胡洋[1]，张勤生[1,2]

1. 河南中医药大学，河南 郑州 450046；2. 河南中医药大学第二附属医院/河南省中医院，河南 郑州 450002

摘要：肿瘤相关成纤维细胞（cancer－associated fibroblasts，CAFs）是肿瘤微环境的主要组成细胞，通过激活转化生长因子－β1（transforming growth factor－β1，TGF－β1）、信号转导与转录活化因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）/核因子－κB（nuclear factor－κB，NF－κB）等信号通路及介导细胞外基质（extracellular matrix，ECM）重塑等机制参与肿瘤的发生发展、侵袭转移、血管再生和免疫逃逸过程。中医药治疗食管癌具有多靶点、多途径调控的优势，能够通过靶向 CAFs 有效抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭，具有减毒增效、逆转治疗抵抗的作用。现有研究多集中于中药逆转肿瘤化疗耐药、放化疗抵抗的具体分子机制上，未来需进一步阐明中药干预肿瘤进程的内在机制和作用靶点，为食管癌的早期发现和精准干预提供新思路。

关键词：食管癌；成纤维细胞；肿瘤；上皮细胞；化疗低抗；放疗抵抗
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.06.201
中图分类号：R273　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)06－1241－09

Research Progress on Traditional Chinese Medicine in Regulating Tumor Associated Fibroblasts in Treatment of Esophageal Cancer

XU Yang[1]，HU Suqin[2]，LUO Lei[2]，LI Mingyan[2]，WU Wentao[1]，YAN Zhihuan[1]，
ZENG Shuo[1]，HU Yang[1]，ZHANG Qinsheng[1,2]

1. Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046；2. The Second Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine/Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450002

Abstract：Cancer associated fibroblasts（CAFs）are the main component cells of the tumor microenvironment. They participate in the occurrence，development，invasion，metastasis，vascular regeneration，and immune escape of tumors by activating signaling pathways such as transforming growth factor－β1（TGF－β1），signal transducer and activator of transcription 3（STAT3）/nuclear factor kappa B（NF－κB）and mediating extracellular matrix（ECM）remodeling. Traditional Chinese medicine has the advantage of multi－target and multi pathway regulation in the treatment of esophageal cancer. It can effectively inhibit tumor cell proliferation，migration，and invasion by targeting CAFs，and has the effects of reducing toxicity，enhancing efficacy，and reversing treatment resistance. Current research has mainly focused on the specific molecular mechanisms of traditional Chinese medicine in reversing tumor chemotherapy resistance and chemoradiotherapy resistance. In the future，it is necessary to further elucidate the intrinsic mechanisms and targets of traditional Chinese medicine intervention in tumor progression，providing new ideas for early detection and precise intervention of esophageal cancer.
Key words：esophageal cancer；fibroblast；tumor；epithelial cell；chemotherapy resistance；radiotherapy resistance

* **基金项目**：国家自然科学基金项目（82305074）；国家中医药管理局中国中医药科技发展中心联合研究项目（CXZH202304）；国家中医药管理局中医药循证能力提升项目（2019XZZX－XH005）；河南省中医药传承与创新人才工程（仲景工程）中医药学科领军人才项目｛豫卫中医函〔2021〕08 号｝；2022 年度河南省重点研发与推广专项（科技攻关）支持项目（222102310240）；河南省中医药科学研究专项项目（2023ZY2074）

食管癌是全球第八大最常见的癌症类型和第六大最常见的癌症相关死亡原因[1]。我国为食管癌高发地区,该病的发病率与病死率分别位居我国全部恶性肿瘤的第 6 位和第 4 位[2]。近年来,我国食管癌的发病率与病死率呈现下降趋势,但仍是威胁我国居民健康的主要恶性肿瘤。

肿瘤微环境被认为与肿瘤的发生发展息息相关。越来越多的证据表明,癌症的发展是通过肿瘤微环境中复杂的基质细胞相互作用实现的[3-4]。因此,解析肿瘤微环境的复杂性是建立食管癌早期诊断和开发精准有效治疗策略的基础。肿瘤相关成纤维细胞(cancer - associated fibroblasts,CAFs)是肿瘤微环境的主要组成细胞,通过多种机制参与肿瘤的发生发展、侵袭转移、血管再生和免疫逃逸过程。现有研究表明,CAFs 参与介导肿瘤细胞对放化疗的抵抗[5-6]。因此,系统总结 CAFs 在食管癌发生发展中的作用及其机制,不仅有助于探索新的食管癌治疗策略,还可为开发新型靶向治疗方法提供理论支持。

1　上皮细胞与成纤维细胞的关系

1.1　上皮细胞与成纤维细胞　食管上皮细胞与正常成纤维细胞(normal fibroblasts,NFs)在细胞外基质(extracellular matrix,ECM)中的相互作用复杂而精细,二者共同参与食管组织结构的维持、功能调节与病理过程。食管上皮细胞覆盖于食管黏膜表面,形成具有保护作用的黏膜层,主要由复层扁平上皮细胞(鳞状上皮细胞)构成。该细胞具有持续自我更新的特性,可保护食管免受机械摩擦和化学损伤。NFs 位于黏膜下层,是结缔组织的主要细胞类型,负责 ECM 的合成和维持,为上皮细胞提供结构支持和营养。

1.2　上皮细胞与 NFs 的生理关系　NFs 是神经间质的主要成分,在维持正常组织上皮稳态与组织修复过程中起重要作用。NFs 可产生并维护 ECM 稳态,食管上皮细胞通过与 ECM 的相互作用调节其形态与功能。NFs 分泌的胶原蛋白及层粘连蛋白为上皮细胞提供必要的支持和生存环境。此外,NFs 可通过分泌多种生物活性因子与上皮细胞联系,这些信号分子可双向调节细胞行为,包括增殖、分化和迁移等过程[7]。当食管受损时,NFs 可迁移到受损区域,通过分泌 ECM 组分促进伤口愈合[8],同时协调与上皮细胞的相互作用,促进食管黏膜修复。

1.3　上皮细胞与 NFs 的串扰对食管鳞状细胞癌发展的影响　上皮细胞和 NFs 之间的相互作用对食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma,ESCC)的发生发展影响重大,或可成为食管癌早期诊断和治疗的新靶点。一项针对 29 例 ESCC 患者的 79 个多期食管病变的全面单细胞 RNA 测序和空间转录组学研究显示,正常上皮细胞与 NFs 通过 ANXA1/FPR2 信号通路维持彼此稳态,ANXAL 的正常表达是上皮细胞执行黏膜防御程序(mucosal defense,MD)的重要标志物,并可抑制 NFs 向 CAFs 的转化[9]。在食管上皮细胞从正常上皮到低级别上皮内瘤变(low - grade intraepithelial neoplasia,LGIN)、高级别上皮内瘤变(high - grade intraepithelial neoplasia,HGIN),再到浸润性癌的过程中,转录因子 KLF4 的表达受到抑制,ANXA1 的表达水平显著下降。此外,与正常上皮相比,HGIN 和 ESCC 中具有 MD 功能的细胞数量显著减少。上述结果表明,ANXA1/FPR2 信号通路是上皮细胞与成纤维细胞间促进 ESCC 发生发展的重要串扰机制。

2　成纤维细胞与肿瘤成纤维细胞的转化

CAFs 是存在于人类癌症间质中的一类成纤维细胞,其在形态和功能上与正常成纤维细胞不同,可通过重塑 ECM、分泌因子以及免疫调节效应分子(包括各种细胞因子和趋化因子)影响肿瘤的发生发展[10]。作为肿瘤微环境中 ECM 重构的主要贡献者,CAFs 可通过分泌多种基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)降解 ECM 成分,也可产生金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases,TIMPs)调节 ECM 重塑[11]。这些作用在促进癌细胞侵袭和迁移中发挥关键作用,并通过调控基质生成和改变肿瘤力学特征,对肿瘤发展产生复杂影响[12]。Kaur 等[13]进一步证实,机械应力增加可通过诱导血管塌导致组织缺氧,从而使癌症呈现出更具有侵袭性的表型,同时减少药物输送,导致肿瘤细胞耐药性的产生。总之,CAFs 可通过与肿瘤细胞的相互作用促进肿瘤进展,重塑肿瘤微环境,增强肿瘤细胞的侵袭性和耐药性。

2.1　CAFs 的来源及转化路径　现有研究发现,目前学术界普遍认为,多数 CAFs 可能来源于局部组织驻留成纤维细胞的激活[11],但还存在以下 3 种明确来源:常驻上皮细胞通过上皮 - 间充质转化形成;常驻内皮细胞通过内皮 - 间充质转化形成[14];骨髓来源的间充质干细胞分化形成[15]。在癌变过程中,CAFs 主要通过招募、激活、转分化和分化 4 种途径

被激活，这些途径并不相互独立。随着研究的深入，CAFs 的激活机制在分子层面有了进一步的阐释。

Fang 等[16]研究发现，转化生长因子－β1（transforming growth factor－β1，TGF－β1）可通过激活 SMAD 家族成员 4（SMAD4）、SP1 从而上调 LAMC1 基因表达。一方面，LAMC1 可促进趋化因子配体 1（chemokine c－x－c motif ligand 1，CXCL1）的分泌，通过 CXCR2－pSTAT3 轴促进炎性 CAFs（inflammatory cancer－associated fibroblasts，iCAFs）形成。iCAFs 在体内外均可促进肿瘤生长。另一方面，LAMC1 可通过 AKT/NF－κB/MMP9/14 信号传导直接促进肿瘤细胞的增殖和迁移。

研究发现，成纤维细胞 NFs 和周细胞可以通过周细胞－成纤维细胞转化分化为肌成纤维细胞（myofibroblastic CAFs，myCAFs）。在对 ESCC 肿瘤微环境中的周细胞与成纤维细胞进行单细胞分析后，Zhang 等[17]将两种细胞分为 9 个亚型，分别为正常黏膜成纤维细胞（normal mucosal fibroblast，NMF）、正常活化成纤维细胞 1－2（NAF1－2）、癌相关成纤维细胞 1－4（CAF1－4）、周细胞和血管平滑肌细胞。通过成纤维细胞发育轨迹分析发现两个分支，在一个分支中检测到从 NMF 到 NAF1－2、CAF1、CAF3 和 CAF4 的连续表型，在另一个分支中发现周细胞、CAF2 和 CAF4 形成连续有序的通路，且发现 TGB－β 通路在成纤维细胞向 myCAFs 的转换中起到关键作用，并在 CAF1－3 中被激活。结果表明，除正常成纤维细胞外，周细胞也可能分化成为 myCAFs。

有研究通过对 28 530 个 ESCC 患者从正常上皮发展到 LGIN、HGIN 和 ESCC 过程中的 NFs 分析发现，基于 CAFs 标志基因的表达特征，NFs 表现为 NF－SLPI、NF－CCN2、NF－APOE 等 3 种亚型，以及 iCAFs 和 myCAFs 两种 CAFs 亚型，其中 3 种 NFs 亚型主要存在于正常食管组织，两种 CAFs 亚型主要存在于 HGIN 和 ESCC 微环境。NF－SLPI 亚型代表高表达 ECM 相关基因（如 SLPI），代表静止成纤维细胞，而 NF－CCN2 和 NF－APOE 亚型显示活跃的细胞聚集（如 CCN2 和 MGP）和伤口愈合（如 APOE 和 APOD）途径[9]。iCAFs 高表达趋化因子，如白细胞介素－24（interleukin－24，IL－24）等基因，而 myCAF 具有高表达的与 ECM 重塑和降解相关的基因，如 MMP－1、MMP－11。通过构建成纤维细胞状态转变轨迹，发现 CAF 的激活轨迹从 NF－SLPI 亚型开始，经过 NF－CCN2，再到 iCAFs 和最终的 myCAFs，而 NF－APOE 作为 NF 子集通过次要轨迹被激活。

2.2　ESCC 细胞对 NFs 向 CAFs 转化的影响　ESCC 细胞在 CAFs 的形成中扮演着关键角色，通过特定机制促进 NFs 向 CAFs 的转变。一旦 CAFs 被激活，便能够与肿瘤细胞相互适应，通过旁分泌途径促进 ESCC 细胞的增殖、侵袭和迁移。

ESCC 分泌的各种细胞因子、生长因子和 ECM 成分可以激活 CAFs，包括 TGF－β、血小板衍生生长因子（platelet－derived growth factor，PDGF）、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）等生长因子以及 TGF－β/Smad、Wnt/β－catenin 和 Notch 等信号通路，这些通路在 CAF 激活和促进肿瘤发生发展中有重要作用[18－19]。这些通路可以通过调控 ECM 重塑、细胞因子分泌和细胞信号传导相关基因的表达，从而促进 CAF 表型的形成。同时，CAFs 代谢发生变化，例如增强有氧糖酵解和能量利用方式的改变，为肿瘤细胞的生长和存活提供支持[20]。

IL－6 和肿瘤细胞分泌的外泌体也参与 CAFs 的激活过程中。Karakasheva 等[21]研究发现，在食管鳞癌细胞和 CAFs 共培养体系中，IL－6 表达上调。慢性炎症可导致 NFs 活化并转化为 CAFs，CAFs 可分泌高水平 IL－6，还可促进肿瘤细胞分泌 IL－6。IL－6 通过自分泌－旁分泌方式激活肿瘤细胞和 CAFs 表面的 IL－6R 受体，进而激活 STAT3 和 MEK/ERK 信号通路，促进肿瘤的发展。Tong 等[22]研究发现，lncRNA POU3F3 可通过外泌体从 ESCC 细胞转运至 NFs，并调控 CAFs 的活化，活化的 CAFs 又通过分泌 IL－6 进一步加速 ESCC 的进展。

另外，ESCC 细胞分泌的尿激酶型纤溶酶原激活剂（plasminogen activator urokinase，PLAU）、ESCC 患者肿瘤组织中过度表达的 NADPH 氧化酶 5（NADPH oxidase 5，NOX5）也参与其中。Fang 等[12]研究发现，PLAU 有助于 NFs 向 iCAFs 的转化，并通过尿激酶型纤溶酶原激活物受体（urokinase－type plasminogen activator receptor，uPAR）/AKT/NF－κB 途径提高 IL－8 的表达和分泌。相反，由 CAFs 释放的 IL－8 促进了肿瘤细胞中 PLAU 的上调，从而加速 ESCC 的发展。Jie 等[23]研究发现，NOX5 触发了肿瘤细胞内的 Src/核因子－κB 信号通路，促进肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）、IL－1β 和乳酸的分泌。这些肿瘤细胞还改变了活

化 CAFs 的细胞因子，进一步促进 NFs 或间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）向 CAFs 的转化，并刺激淋巴管生成，以促进 ESCC 的发展。因此，TNF－α、IL－1β 和乳酸可刺激 CAF 的活化，并促进 CAF 中 IL－6、IL－7、IL－8、CCL5 和 TGF－β1 的产生，这些反过来又促进了 NOX5 阳性 ESCC 细胞的生长。

3　CAFs 在食管癌进展中的作用机制

3.1　促进食管癌的发生

3.1.1　CAFs 在食管腺癌癌前病变中的作用　Barrett 食管是食管癌的主要癌前病变，是发生食管腺癌的头号危险因素[24－25]。肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）可以诱导 Barrett 食管化生，Rahman 等[26]在反流性食管炎患者的食管黏膜活检标本中发现，肝素结合 EGF 样生长因子（heparin－binding EGF－like growth factor，HB－EGF）在成纤维细胞中高表达，且 HB－EGF 刺激正常食管鳞状上皮细胞可增强其环氧合酶－2（cyclooxygenase－2，COX－2）、细胞角蛋白 7（cytokeratin 7，CK7）和绒毛蛋白等恶性标志物的表达。COX－2 参与肠化生[27－28]，CK7 和绒毛蛋白是肠上皮化生的标志物。另外，CAFs 衍生的 Toll 样受体 4（Toll－like receptor 4，TLR4）通过促进 COX－2 表达在肿瘤发展中发挥作用。Verbeek 等[29]研究发现，从反流性食管炎、Barrett 食管到食管腺癌患者，TLR－4 的表达逐渐增加，而 TLR－4 可提高 Barrett 食管组织中 COX－2 水平，表明成纤维细胞能够促进 Barrett 食管增殖。

3.1.2　CAFs 在 ESCC 癌前病变中的作用　研究显示，从低级别上皮内瘤变到高级别上皮内瘤变，再到原位癌和 ESCC 组织中，TGF－β 和 HGF 水平逐渐增高[30]，表明 CAFs 可能通过 TGF－β 和 HGF 促进 ESCC 癌变。另有研究显示，CAFs 早在 HGIN 甚至 LGIN 阶段即被激活，这与上皮细胞维持分化能力的丧失密切相关[9]。*ANXA1* 基因为 MD 程序的代表性基因之一，在正常食管组织中特异性表达[31]。上皮细胞产生的 ANXA1 作为配体与成纤维细胞表面的 FPR2 受体相互作用以维持稳态，而癌前上皮细胞与成纤维细胞间的 ANXA1－FPR2 信号减少，促进 CAFs 转化，并加速 ESCC 进展。

3.2　促进癌细胞的增殖　FGF 参与了细胞增殖、分化、细胞运动和形态发生等多种生物学过程，并在 ESCC 相关的 CAFs 中高表达。Saito 等[32]研究发现，FGF 和 HGF 可能通过 FGF/HGF 酪氨酸激酶受体（met proto－oncogene，receptor tyrosine kinase，MET）和 FGF/FGF 受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）途径促进肿瘤细胞增殖，而 MET 抑制剂和 FGFR 抑制剂可阻断这个过程。Zhang 等[33]研究显示，FGFR2 是食管癌组织中 CAFs 与 NFs 的 126 个基因差异表达最显著的基因之一。将癌细胞与 FGFR2 阳性 CAFs 共培养时，癌细胞在条件培养基中生长迅速。

3.3　促进血管的生成　CAFs 在血管生成中是不可或缺的。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）可刺激血管生成，对肿瘤细胞的生长、迁移起到重要作用，抗 VEGF 治疗在部分癌症中至关重要[34]。Noma 等[35]创建了一种新的 3D 模型用于研究 ESCC 的血管生成。研究显示，在 CAFs 模型中存在血管生成和高水平的 VEGF，而在无 CAFs 的模型中则未观察到这一现象。为进一步验证 CAFs 在血管生成中的作用，研究者通过添加 TGF－β 抑制剂抑制其激活，结果发现 VEGF 表达和血管网络的形成被显著抑制；相反，当抑制解除后，VEGF 表达和血管生成重新出现。

3.4　促进食管癌侵袭与转移　最常见的癌症相关死亡病因为癌细胞的侵袭和转移。CAFs 通过多种机制促进 ECM 的沉积和重塑。由于肿瘤细胞自身缺乏机械力－蛋白酶介导的基质重塑能力，其侵袭与转移需依赖 CAFs 及其他类型细胞的协同配合[36]。CAFs 不仅通过降解肿瘤微环境中的 ECM 成分为肿瘤细胞提供一个允许转移和侵袭的环境，还会在远端组织及器官中形成有助于肿瘤细胞定植与增长的支持性微环境[37]。此外，CAFs 通过分泌细胞因子促进免疫细胞募集及血管生成，从而促进肿瘤细胞的侵袭。

在肿瘤微环境中，CAFs 主动重塑 ECM，为肿瘤细胞的侵袭和转移创造有利条件和良好的环境。其分泌的 MMPs 和其他蛋白酶可降解 ECM 成分，促进肿瘤细胞迁移。活化的成纤维细胞能够释放胶原蛋白、层粘连蛋白、纤维连接蛋白、蛋白多糖、骨膜蛋白等 ECM 组分，促进肿瘤进展和侵袭转移[38－40]。活化成纤维细胞产生的基质降解酶因子 1 可通过切割上皮细胞钙黏蛋白促进乳腺细胞癌前表型的发展[41]。iCAF 因高表达基序趋化因子 12（chemokine C－X－C motif ligand 12，CXCL12）和 IL－6 而与其他亚型不同[42]，其标志物为炎症巨噬细胞、淋巴细

胞抗原 Ly6C。与靠近肿瘤实质的 myCAF 不同，iCAF 主要位于肿瘤周围，通过释放白血病抑制因子（leukemia inhibitory factor，LIF）维持炎症状态和促进肿瘤巨噬细胞募集[43-44]。研究显示，iCAF 的形成可能与 TGF－β1 刺激肿瘤细胞释放 CXCL1 相关[45]。

淋巴结转移是 ESCC 患者预后不良的重要因素。成纤维细胞活化蛋白－α（fibroblast activation protein－α，FAP－α）是一种主要表达于细胞膜上的特异性标志物[46]。Lindner 等[47]研究发现，FAP 高表达的 ESCC 患者更易发生淋巴结转移，且总生存期和无进展生存期较短。Kashima 等[48]研究发现，FAP 与 α－平滑肌动蛋白的表达和食管鳞癌患者的肿瘤浸润深度、淋巴结转移、预后不良相关，这与 Kashima 等的结论一致。研究发现，骨髓间充质干细胞与 ESCC 细胞间接接触共培养可通过 FAP 表达诱导 CAF 样细胞，这些 CAF 样细胞通过激活 PTEN/AKT 和 MEK/ERK 信号通路及其下游靶点 NF－κB 和 β－catenin，分泌趋化因子如 CCL－2、IL－6 和 CXCL－8，促进 ESCC 细胞生长和迁移，CAF 样细胞中 FAP 的沉默则可抑制趋化因子分泌及 ESCC 细胞迁移能力[49]。

3.5　介导食管癌放疗及化疗抵抗

3.5.1　化疗抵抗　化疗作为一种全身性治疗手段，对于食管癌患者的肿瘤控制和转移预防具有重要意义。与单纯放疗相比，新辅助化疗可显著延长患者生存期。顺铂联合 5－氟尿嘧啶（5－fluorouracil，5－Fu）被认为是复发性 ESCC 的标准化疗方案，紫杉醇为二线治疗方案[50]。研究发现，CAFs 可赋予 ESCC 细胞对顺铂、5－Fu、紫杉醇、伊利替康、卡铂、多西紫杉醇、长春花苷、鲁比星等多种化疗药物的耐药，这些药物可刺激 CAFs 分泌 TGF－β1[51]。TGF－β1 作为 CAF 激活刺激因子，可通过多种机制促进肿瘤细胞耐药表型的形成。CAFs 与 ESCC 细胞相互作用可增强 FOXO1 的表达和激活，导致 TGF－β1 在自分泌/旁分泌信号回路中表达。通过受体抑制剂阻断 CAFs 分泌的 TGF－β1 信号，可在体外和体内实验中逆转 ESCC 细胞化疗抵抗。当暴露于药物或辐射时，IL－6 的表达在肿瘤细胞或间质细胞中受到调节，促进肿瘤形成[52]。Qiao 等[53]研究发现，CAF 分泌的 IL－6 是 ESCC 细胞对顺铂耐药的原因，IL－6 主要通过 STAT3/NF－κB 促进 ESCC 细胞 CXCR－7 的表达，IL－6 和 CXCR－7 之间的相互作用导致 ESCC 细胞对顺铂产生耐药，并促进 ESCC 细胞增殖。Ebbing 等[54]研究证实，分泌 IL－6 的 CAF 同样可使食管腺癌细胞产生化疗耐药性。通过分析患者基因表达谱，可确定 ADAM12 为 CAFs 产生 IL－6 的血清转移标志物。因此，血清 ADAM12 水平可视为食管腺癌患者对新辅助治疗反应不规律的指标。

3.5.2　放疗抵抗　放射治疗作为新型辅助治疗方式，在 ESCC 的治疗中具有重要作用。对于可切除和不可切除的局部晚期、拒绝或不适合手术的 ESCC 患者，均可采取放疗及终期放化疗，但约 50% 的 ESCC 患者因肿瘤放疗抵抗而复发，因此提高肿瘤放疗敏感性对于延长患者生存期以及局部肿瘤控制十分重要。肿瘤组织的放疗抵抗是一个高度复杂的过程，除基因突变、表观遗传修饰等肿瘤自身的变化外，CAFs 在肿瘤微环境中与人类癌症的放射抵抗密切相关。CAFs 具有放射抗性[55]，还可诱导癌细胞 EMT、ECM 重塑，促进放疗抵抗的发展[56]。此外，放射增强了 CAFs 的活化，强化其对肿瘤的促进作用[57]。放疗诱导肿瘤细胞死亡的主要过程是 DNA 双链断裂，DNA 损伤反应决定了放疗后肿瘤细胞的命运。已有研究发现，CAFs 可通过抑制放疗诱导的 DNA 损伤，增强 DNA 损伤反应相关蛋白表达来调节 ESCC 的 DNA 损伤反应。趋化因子和细胞因子在 CAFs 增强 ESCC 细胞的放疗抵抗方面具有重要意义。有研究使用人趋化因子/细胞因子阵列观察到 CAFs 高表达 CXCL1，CXCL1 可抑制超氧化物歧化酶－1 的表达[58]，导致放疗后 ROS 积累增加，增强 DNA 损伤反应，介导放疗抵抗[59]。此外，CAFs 与 ESCC 细胞之间的相互作用在自分泌/旁分泌信号回路中诱导 CXCL－1 表达，进一步增强了放射抗性。

4　中药调控 CAFs 抑制肿瘤发生发展及逆转化疗抵抗

CAFs 作为肿瘤微环境中主要的细胞类型，对肿瘤的发生发展起到重要推动作用。中药通过干预 CAFs 可以有效抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭及逆转肿瘤对化疗等治疗方案的抵抗。

研究发现，多种中药及其有效成分可以阻断 CAFs 与癌细胞的相互作用，如雷公藤甲素可抑制 CAFs 对胃肠道肿瘤细胞增殖与迁移的促进作用[60-61]，白藜芦醇能够阻断 CAFs 对肿瘤细胞增

殖、迁移及侵袭的调控作用[62]，蟾毒灵可抑制 CAFs 介导的肿瘤转移[63]。此外，灵芝多糖可降低 CAFs 诱导的肠癌细胞转移风险[64]，解毒三根汤可抑制结肠癌细胞侵袭[65]，而健脾解毒汤则通过调节外泌体信号抑制肿瘤转移[66]，具体作用机制见表 1。

表 1　中药及有效成分阻断 CAFs 与癌细胞的串扰作用机制

中药及有效成分	作用机制及对应通路	参考文献
雷公藤甲素	抑制 CAFs 的激活，使其正常化	[60－61]
白藜芦醇	抑制 CAFs 分泌 IL－6，阻断串扰	[62]
蟾毒灵	抑制 STAT3 信号通路，阻断 IL－6 介导的转移	[63]
灵芝多糖	抑制 TGF－β/Smad2 信号通路	[64]
解毒三根汤	增强 CAFs Sirt1 表达，抑制 NF－κB 通路激活	[65]
健脾解毒汤	下调 ITGBL1 样 EVs，调节 ITGBL1/TNFAIP3/NF－κB 信号传导	[66]

研究证实，中药成分可抑制 CAFs 活化并逆转化疗抵抗。蟾毒灵可逆转结肠癌对奥沙利铂的耐药[67]；姜黄素可增强 5－FU 治疗敏感性[68]；大黄酸、青蒿素、黄芩素可提高化疗药物疗效[69－70]；启膈散乙酸乙酯提取物可逆转食管癌细胞对顺铂的耐药[71]，具体作用机制见表 2。

表 2　中药及其有效成分抑制 CAFs 活化增强化疗疗效作用机制

中药及有效成分	作用机制及对应通路	参考文献
蟾毒灵	阻断 IL－6/STAT3/Bcl－2 信号通路	[67]
姜黄素	调控 NF－κB 通路	[68]
大黄酸、青蒿素、黄芩素	抑制 TGB－β/Smad、TGB－β/MAPK 信号通路	[69－70]
启膈散乙酸乙酯提取物	调控 miR－21/PTRN 通路	[71]

5　总结与展望

随着研究的深入，肿瘤微环境被证实深度参与肿瘤的发生发展。作为肿瘤微环境的核心组成成分，CAFs 通过多种串扰机制广泛参与食管癌发生发展的各个阶段，并介导食管癌放疗及化疗抵抗。随着对 CAFs 在癌症中作用研究的不断深入，CAFs 在食管癌早期病变中的作用机制逐步明确，有望成为食管癌早期诊断与治疗的靶点之一。在食管癌的治疗方面，CAFs 通过激活 TGF－β1、STAT3/NF－κB 等信号通路及介导 ECM 重塑等方式，导致现有食管癌治疗方案的抵抗，影响治疗效果，缩短患者生存期。这些机制的发现为新型药物研发及相关治疗手段的研究提供了思路。中医药在癌症治疗中展现出多靶点、多途径的优势，配合放疗、化疗等具有减毒增效的作用。中医药不仅可靶向肿瘤细胞，还可通过靶向 CAFs 等肿瘤微环境细胞发挥抗癌作用，逆转放疗、化疗抵抗。随着对 CAFs 参与放化疗抵抗研究的深入，更多的中医药联合放化疗方案被证明具有较好的临床疗效，现有研究多集中于中药逆转肿瘤化疗耐药、放疗抵抗的具体分子机制上，未来还需进一步阐明中药干预肿瘤进程的内在机制和靶点，为食管癌的早发现、早干预提供新方法。

参考文献：

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209－249.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(10): 1247－1268.

[3] BOB C, R S C, T M E, et al. Differential pre－malignant programs and microenvironment chart distinct paths to malignancy in human colorectal polyps [J]. Cell, 2021, 184(26): 6262－6280.

[4] HANAHAN D, COUSSENS L M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment [J]. Cancer Cell, 2012, 21(3): 309－322.

[5] POLYAK K, HAVIV I, CAMPBELL I G. Co－evolution of tumor cells and their microenvironment[J]. Trends Genet, 2009, 25(1): 30－38.

[6] BIFFI G, TUVESON D A. Diversity and biology of cancer－associated fibroblasts[J]. Physiological Reviews, 2020, 101(1): 565.

[7] PLIKUS M V, WANG X J, SINHA S, et al. Fibroblasts: Ori-

gins, definitions, and functions in health and disease[J]. Cell, 2021, 184(15): 3852 – 3872.

[8] FISHER G J, WANG B, CUI Y L, et al. Skin aging from the perspective of dermal fibroblasts: the interplay between the adaptation to the extracellular matrix microenvironment and cell autonomous processes[J]. J Cell Commun Signal, 2023, 17(3): 523 – 529.

[9] CHEN Y M, ZHU S H, LIU T Y, et al. Epithelial cells activate fibroblasts to promote esophageal cancer development [J]. Cancer Cell, 2023, 41(5): 903 – 918.

[10] MAO X Q, 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.

[11] SAHAI E, ASTSATUROV I, CUKIERMAN E, et al. A framework for advancing our understanding of cancer – associated fibroblasts[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(3): 174 – 186.

[12] FANG L L, CHE Y, ZHANG C Q, 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] KAUR A, ECKER B L, DOUGLASS S M, et al. Remodeling of the collagen matrix in aging skin promotes melanoma metastasis and affects immune cell motility [J]. Cancer Discov, 2019, 9(1): 64 – 81.

[14] PETERSEN O W, NIELSEN H L, GUDJONSSON T, et al. The plasticity of human breast carcinoma cells is more than epithelial to mesenchymal conversion [J]. Breast Cancer Res, 2001, 3(4): 213 – 217.

[15] ZEISBERG E M, 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.

[16] FANG L L, CHE Y, ZHANG C Q, 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.

[17] ZHANG X N, PENG L N, LUO Y Y, et al. Dissecting esophageal squamous – cell carcinoma ecosystem by single – cell transcriptomic analysis [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5291.

[18] HUANG T X, TAN X Y, HUANG H S, et al. Targeting cancer – associated fibroblast – secreted WNT2 restores dendritic cell – mediated antitumour immunity [J]. Gut, 2022, 71(2): 333 – 344.

[19] IRVINE A F, WAISE S, GREEN E W, et al. Characterising cancer – associated fibroblast heterogeneity in non – small cell lung cancer: a systematic review and meta – analysis [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 3727 – 3727.

[20] YUAN J, QILIN M, BIHUI Z, 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]. International J Biological Sciences, 2021, 17(14): 3689 – 3701.

[21] 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 Research, 2018, 78(17): 4957 – 4970.

[22] TONG Y, YANG L, YU C, et al. Tumor – secreted exosomal lncRNA POU3F3 promotes cisplatin resistance in ESCC by inducing fibroblast differentiation into CAFs [J]. Molecular Therapy – Oncolytics, 2020, 18(1): 1 – 13.

[23] JIE C, YAN W, WEIMIN Z, et al. NOX5 mediates the crosstalk between tumor cells and cancer – associated fibroblasts via regulating cytokine network [J]. Clinical and Translational Medicine, 2021, 11(8): 472 – 492.

[24] CURTIUS K, RUBENSTEIN J H, CHAK A, et al. Computational modelling suggests that Barrett's oesophagus may be the precursor of all oesophageal adenocarcinomas[J]. Gut, 2020, 70(8): 1435 – 1440.

[25] FREDERIK H, LARS P, MOHR A D, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. [J]. The New England Journal of Medicine, 2011, 365(15): 1375 – 1383.

[26] RAHMAN F B, KADOWAKI Y, ISHIHARA S, et al. Fibroblast – derived HB – EGF promotes Cdx2 expression in esophageal squamous cells[J]. Lab Investig, 2010, 90(7): 1033 – 1048.

[27] EDA A, OSAWA H, SATOH K, et al. Aberrant expression of CDX2 in Barrett's epithelium and inflammatory esophageal mucosa[J]. J Gastroenterol, 2003, 38(1): 14 – 22.

[28] KAZUMORI H, ISHIHARA S, RUMI M K, et al. Bile acids directly augment caudal related homeobox gene Cdx2 expression in oesophageal keratinocytes in Barrett's epithelium[J]. Gut, 2006, 55(1): 16 – 25.

[29] VERBEEK R E, SIERSEMA P D, TEN KATE F J, et al. Toll – like receptor 4 activation in Barrett's esophagus results in a strong increase in COX – 2 expression[J]. J Gastroenterol, 2014, 49(7): 1121 – 1134.

[30] XU Z B, WANG S J, WU M L, et al. TGFβ1 and HGF pro-

tein secretion by esophageal squamous epithelial cells and stromal fibroblasts in oesophageal carcinogenesis[J]. Oncol Lett,2013,6(2):401 – 406.

[31] FAGERBERG L,HALLSTRM B M,OKSVOLD P,et al. Analysis of the human tissue – specific expression by genome – wide integration of transcriptomics and antibody – based proteomics[J]. Mol Cell Proteomics,2014,13(2):397 – 406.

[32] SAITO S,MORISHIMA K,UI T,et al. The role of HGF/MET and FGF/FGFR in fibroblast – derived growth stimulation and lapatinib – resistance of esophageal squamous cell carcinoma[J]. BMC Cancer,2015,15:82.

[33] ZHANG C,FU L,FU J,et al. Fibroblast growth factor receptor 2 – positive fibroblasts provide a suitable microenvironment for tumor development and progression in esophageal carcinoma[J]. Clin Cancer Res,2009,15(12):4017 – 4027.

[34] VEMPATI P,POPEL A S,MAC GABHANN F. Extracellular regulation of VEGF:isoforms,proteolysis,and vascular patterning[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2014,25(1):1 – 19.

[35] NOMA K,SMALLEY K S M,LIONI M,et al. The essential role of fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma – induced angiogenesis[J]. Gastroenterology,2008,134(7):1981 – 1993.

[36] ASIF P J,LONGOBARDI C,HAHNE M,et al. The role of cancer – associated fibroblasts in cancer invasion and metastasis[J]. Cancers (Basel),2021,13(18):4720.

[37] LI W Q,XU T Q,JIN H,et al. Emerging role of cancer – associated fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Pathol Res Pract,2024,253:155002.

[38] KIEFFER Y,HOCINE H R,GENTRIC G,et al. Single – cell analysis reveals fibroblast clusters linked to immunotherapy resistance in cancer[J]. Cancer Discov,2020,10(9):1330 – 1351.

[39] DOMINGUEZ C X,MULLER S,KEERTHIVASAN S,et al. Single – cell RNA sequencing reveals stromal evolution into LRRC15 + myofibroblasts as a determinant of patient response to cancer immunotherapy[J]. Cancer Discov,2020,10(2):232 – 253.

[40] JIANG H,LIU X T,KNOLHOFF B L,et al. Development of resistance to FAK inhibition in pancreatic cancer is linked to stromal depletion[J]. Gut,2020,69(1):122 – 132.

[41] WINKLER J,ABISOYE – OGUNNIYAN A,METCALF K J,et al. Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis[J]. Nat Commun,2020,11(1):5120.

[42] LOCHTER A,GALOSY S,MUSCHLER J,et al. Matrix metalloproteinase stromelysin – 1 triggers a cascade of molecular alterations that leads to stable epithelial – to – mesenchymal conversion and a premalignant phenotype in mammary epithelial cells[J]. J Cell Biol,1997,139(7):1861 – 1872.

[43] BIFFI G,ONI T E,SPIELMAN B,et al. IL1 – induced JAK/STAT signaling is antagonized by TGFβ to shape CAF heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancer Discov,2019,9(2):282 – 301.

[44] HLUND D,HANDLY – SANTANA A,BIFFI G,et al. Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer[J]. J Exp Med,2017,214(3):579 – 596.

[45] PASCUAL – GARCIA M,BONFILL – TEIXIDOR E,PLANAS – RIGOL E,et al. LIF regulates CXCL9 in tumor – associated macrophages and prevents $CD8^+$ T cell tumor – infiltration impairing anti – PD1 therapy[J]. Nat Commun,2019,10(1):2416.

[46] GREENSTEIN A J,LITLE V R,SWANSON S J,et al. Prognostic significance of the number of lymph node metastases in esophageal cancer[J]. J Am Coll Surg,2008,206(2):239 – 246.

[47] LINDNER T,GIESEL F L,KRATOCHWIL C,et al. Radioligands targeting fibroblast activation protein (FAP)[J]. Cancers (Basel),2021,13(22):5744.

[48] 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.

[49] SHIMIZU M,KOMA Y I,SAKAMOTO H,et al. Metallothionein 2A expression in cancer – associated fibroblasts and cancer cells promotes esophageal squamous cell carcinoma progression[J]. Cancers (Basel),2021,13(18):4552.

[50] WANG S X,MARSHALL M B. Chemoradiation therapy as definitive treatment of esophageal cancer[J]. Surg Clin North Am,2021,101(3):443 – 451.

[51] ZHANG H F,XIE C H,YUE J,et al. Cancer – associated fibroblasts mediated chemoresistance by a FOXO1/TGFβ1 signaling loop in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Carcinog,2017,56(3):1150 – 1163.

[52] ROSE – JOHN S. Blocking only the bad side of IL – 6 in inflammation and cancer[J]. Cytokine,2021,148:155690.

[53] QIAO Y,ZHANG C,LI A,et al. IL6 derived from cancer – associated fibroblasts promotes chemoresistance via CXCR7 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncogene,

2018,37(7):873 – 883.

[54]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 USA, 2019, 116(6):2237 – 2242.

[55]ZHANG H F, SI J X, YUE J, et al. The mechanisms and reversal strategies of tumor radioresistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(5):1275 – 1286.

[56]ALEXANDER J, CUKIERMAN E. Stromal dynamic reciprocity in cancer: intricacies of fibroblastic – ECM interactions[J]. Curr Opin Cell Biol, 2016, 42:80 – 93.

[57]TOMMELEIN J, DE VLIEGHERE E, VERSET L, et al. Radiotherapy – activated cancer – associated fibroblasts promote tumor progression through paracrine IGF1R activation[J]. Cancer Res, 2018, 78(3):659 – 670.

[58]LIU J Y, BI K, YANG R, et al. Role of DNA damage and repair in radiation cancer therapy: a current update and a look to the future[J]. Int J Radiat Biol, 2020, 96(11): 1329 – 1338.

[59]ZHANG H F, YUE J, JIANG Z 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.

[60]DAUER P, ZHAO X D, 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.

[61]WANG Z F, MA D G, WANG C S, et al. Triptonide inhibits the pathological functions of gastric cancer – associated fibroblasts[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96:757 – 767.

[62]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.

[63]朱锐秋,殷佩浩. 蟾毒灵抑制肿瘤相关成纤维细胞介导的转移[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(8):1240 – 1246.

[64]李芳,罗舒,余梦瑶,等. 灵芝多糖通过减弱癌相关成纤维细胞活性抑制肠癌转移的作用研究[J/OL]. 沈阳药科大学学报, 1 – 16[2025 – 03 – 29]. https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21 – 1349/r.2023.0953.

[65]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 – κB 途径抗结肠癌侵袭转移[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9):3082 – 3086.

[66]LI R X, ZHOU J, WU X N, et al. Jianpi Jiedu Recipe inhibits colorectal cancer liver metastasis via regulating ITGBL1 – rich extracellular vesicles mediated activation of cancer – associated fibroblasts[J]. Phytomedicine, 2022, 100:154082.

[67]ZHENG F, LUO Y J, LIU Y Q, et al. Nano – baicalein facilitates chemotherapy in breast cancer by targeting tumor microenvironment[J]. Int J Pharm, 2023, 635:122778.

[68]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.

[69]XU S J, ZHENG S, MA N H, et al. Rhein potentiates doxorubicin in treating triple negative breast cancer by inhibiting cancer – associated fibroblasts[J]. Biochem Pharmacol, 2024, 223:116139.

[70]YAO Y Y, GUO Q L, CAO Y, et al. Artemisinin derivatives inactivate cancer – associated fibroblasts through suppressing TGF – β signaling in breast cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1):282.

[71]王朋辉. 成纤维细胞与食管癌 EC9706 细胞共培养条件下行气化痰法对顺铂敏感性的影响[D]. 郑州:河南中医药大学, 2018.

收稿日期:2025 – 04 – 24

作者简介:许阳(1997 –),男,河南濮阳人,硕士研究生,研究方向:消化系统疾病的中西医结合防治及内镜下诊疗。

通信作者:张勤生(1973 –),男,河南郑州人,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:消化系统疾病的中西医结合防治及内镜下诊疗。E – mail:hnszqs@163.com

编辑:吴楠