

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.10.006
文章编号: 1005-8982 (2025) 10-0036-08

综述

肿瘤相关成纤维细胞来源的趋化因子 在食管癌中的研究进展*

崔叶谦, 包广发, 张建芳, 孙雪琴, 王绍波

[昆明理工大学附属医院(云南省第一人民医院)核医学科, 云南 昆明 650500]

摘要: 肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)作为食管癌肿瘤微环境中含量最丰富的基质细胞,其分泌的趋化因子在肿瘤细胞存活及增殖、肿瘤血管生成、免疫逃逸、肿瘤转移等方面发挥重要作用。借助分子影像的特异性成像可无创可视化这些趋化因子及其受体的表达水平,为食管癌的诊断提供助力。基于这些趋化因子在肿瘤各种恶性生物学行为的重要作用,利用相关拮抗剂和抗体阻断上下游信号通路可重塑肿瘤免疫微环境,调节免疫应答,抑制食管癌的生长和转移。同时,趋化因子的表达水平与患者预后息息相关,密切监测其表达水平可用于精准预测患者预后。该文概述了CAF来源的趋化因子在食管癌中的作用及研究进展,为食管癌的诊疗和预后评估提供新思路。

关键词: 食管癌;趋化因子;肿瘤微环境;肿瘤相关成纤维细胞

中图分类号: R735.1

文献标识码: A

Research progress and future perspectives on chemokines derived from cancer-associated fibroblasts in esophageal cancer*

Cui Ye-qian, Bao Guang-fa, Zhang Jian-fang, Sun Xue-qin, Wang Shao-bo

(Department of Nuclear Medicine, The First People's Hospital of Yunnan Province Affiliated to Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650500, China)

Abstract: Cancer-associated fibroblasts (CAFs), the most abundant stromal components in the tumor microenvironment of esophageal cancer, secrete chemokines that play important roles in tumor cell survival and proliferation, angiogenesis, immune evasion and metastasis. Through the specificity of molecular imaging, the expression of these chemokines and their receptors can be noninvasively visualized, thereby providing valuable insights for the diagnosis of esophageal cancer. Given the pivotal roles of these chemokines in various malignant biological behaviors of tumors, targeting their upstream and downstream signaling pathways with specific antagonists or antibodies holds promise for remodeling the tumor immune microenvironment, modulating immune responses, and inhibiting the growth and metastasis of esophageal cancer. Moreover, the expression levels of these chemokines are closely associated with patient prognosis, and their dynamic monitoring may enable accurate prediction of clinical outcomes. In this review, we summarize the roles and recent advances in research on chemokines derived from CAFs in esophageal cancer, aiming to provide new insights into its diagnosis, treatment, and prognosis.

Keywords: esophageal cancer; chemokines; tumor microenvironment; cancer-associated fibroblasts

收稿日期: 2024-09-27

*基金项目: 国家自然科学基金(No: B146-82260355); 云南省科技厅科技计划项目(No: 202403AC100018, No: 202301AY070001-211)

[通信作者] 王绍波, E-mail: wshbo_98@126.com; Tel: 15812082912

食管癌是指食管上皮来源的恶性肿瘤,是消化系统常见的恶性肿瘤之一^[1]。根据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的全球最新癌症负担数据,2022 年全球新发食管癌病例约为 51.1 万例,其中亚洲约占 74.9%;全球食管癌死亡病例数约 44.5 万,是第七大癌症相关死亡原因,亚洲约占 74%^[2]。

食管癌组织学类型包括两种:食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)。食管癌的发病率有明显的地域差异,ESCC 在亚洲和非洲较为常见,超过半数发生在中国。而 EAC 在北美和欧洲的发病率呈上升趋势^[3]。食管癌的危险因素包括不良生活方式、胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)、人乳头瘤病毒感染等。而肿瘤细胞和肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)之间的相互刺激作用是食管癌发生、发展的决定性因素^[4]。食管癌的 TME 由基质成分和多种细胞类型组成,其细胞类型包括免疫细胞、炎症细胞和基质细胞等。肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是 TME 中关键的基质细胞成分。最近的研究结果表明 CAFs,特别是其分泌的趋化因子通过在肿瘤微环境和癌细胞之间发挥通讯作用,从而加剧免疫抑制和癌症生长。此外,这些趋化因子还可作为诊疗的分子靶标,以实现个体化诊疗,改善肿瘤患者的生存质量。同时也可作为潜在的预后标志物,评估患者预后。目前,对于 CAFs 来源的趋化因子,研究多集中于肝癌、膀胱癌和乳腺癌领域,而关于食管癌的相关研究报道尚显匮乏^[5-6],因此,研究 CAFs 来源的趋化因子在食管癌中的作用是一个有价值的临床课题。

1 CAFs

CAFs 是一种异质细胞群,在重塑 TME 中起着举足轻重的作用。虽然 CAFs 的确切来源尚不清楚,但其已被证明可衍生自各种细胞,包括:周围组织中的成纤维细胞、骨髓来源的间充质干细胞、血管内皮细胞、脂肪细胞、脂肪来源间充质干细胞、造血干细胞、周细胞和发生上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)的上皮细胞等。大量研究表明,CAFs 参与了一系列促癌生

物学过程,包括但不限于肿瘤细胞侵袭、转移、癌症干细胞的干性维持、化疗耐药和免疫逃避。CAF 的这一系列促癌作用主要是通过分泌大量的趋化因子、细胞因子、生长因子来实现的。

目前,对 CAFs 的研究主要聚焦于表征其分子标志物上,例如成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)、 α -平滑肌肌动蛋白、成纤维细胞特异性蛋白-1、波形蛋白等^[7]。近年来,各个研究机构开发了多款针对这些标志物的药物,例如靶向 FAP 的药物已有部分进入了临床前和临床试验阶段,如最早进入临床试验的西罗珠单抗。但是,目前针对 CAFs 分泌的趋化因子研究相对较少,随着近年来对这方面研究的持续深入,相信未来能够充分揭示 CAFs 分泌的趋化因子在肿瘤各阶段的重要作用,为肿瘤诊疗提供新的靶点和信号通路,提供新的预后标志物评估患者的预后。

2 趋化因子概述

2.1 趋化因子及配体

趋化因子由近 50 个趋化因子配体、20 个 G 蛋白偶联受体和 4 个非典型趋化因子受体组成。趋化因子配体是一类复杂的小分泌蛋白家族,其生理功能主要是介导细胞间的信号传导,同时对细胞的黏附、定位、迁移和细胞间的相互作用也有着重要作用。尽管趋化因子的序列同源性相对较低,但其均具有高度保守的三级结构,这主要归因于 4 个保守的半胱氨酸(C)形成的 2 个分子内二硫键。趋化因子的家族分化受结构性影响,根据前 2 个半胱氨酸残基的存在和位置将趋化因子分为 4 个家族:CC、CXC、CX3C 和 XC(X 代表非半胱氨酸氨基酸)。

与趋化因子不同的是,趋化因子受体是高度动态的结构,选择性的表达在细胞表面。趋化因子受体属于 G 蛋白偶联受体家族成员,即经典的七跨膜 G 蛋白偶联受体(G Protein-Coupled receptor, GPCR),尽管其具有 80% 的序列同源性,但受体/配体之间的选择性是不完全相同的。一方面,某个趋化因子可以结合多个受体;而另一方面,同一受体也并不只对一种特定的趋化因子具有选择性,比如 CXCL8、CXCL5 和 CXCL6 配体均可与 CXCR1 和 CXCR2 结合,而 CXCR2 也能同时与趋化因子

CXCL1-3 和 CXCL7 高亲和力结合。趋化因子还可以与具有高亲和力的非典型趋化因子受体结合,其是非 G 蛋白偶联的七跨膜受体,能够激活 β 抑制素依赖性途径,调节趋化因子的生物利用度,调控其他典型趋化因子受体或下游信号通路的表达,从而在免疫反应中发挥作用。趋化因子通过结合细胞表面 GPCR 来引发浓度依赖性迁移,从而启动引发趋化性的信号通路^[8]。

2.2 CAFs 来源的趋化因子

趋化因子可由肿瘤细胞、CAF s、肿瘤相关巨噬细胞等产生^[9],在食管癌的癌细胞增殖、肿瘤血管生成、免疫逃逸、侵袭和转移中起着重要作用,因此对患者的诊疗和预后有着重大影响。但迄今为止探索 CAFs 产生的趋化因子在食管癌中的作用的文献报道较少,下文对 CAFs 来源的趋化因子如 CXCL12、CXCL8、CCL2、CXCL1、CCL20 等进行概述,并进一步介绍其在食管癌中的最新研究应用进展。

CXCL12 是 CXC 趋化因子亚群中的重要一员,

肿瘤基质中的 CAFs 是 CXCL12 的主要来源。CXCL12 通过与其受体 CXCR4 或 CXCR7 结合,参与许多生理病理过程调控,促进多种细胞的增殖、解离、迁移和侵袭,调节免疫应答,招募骨髓来源的内皮细胞进而诱导肿瘤血管生成^[10]。CXCL8 是一种促炎细胞因子,主要对白细胞起趋化作用。CCL2 优先与其受体 CCR2 结合^[11]。尿激酶型纤溶酶原激活物受体上调 CCL2,进而趋化髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs),从而形成 TME 的免疫抑制状态,导致肿瘤细胞药物抵抗。CXCL1 在肿瘤中通过多种机制上调 CXCL1 的表达,包括基因扩增,NF- κ B 信号通路的高活性促使 CXCL1 转录,参与调节肿瘤细胞中 CXCL1 表达的 miRNA 减少^[12]。CXCR2 是其较为重要的受体,在约 100 倍的浓度下,CXCL1 还可以激活 CXCR1 受体,与肿瘤血管生成的发展程度相关^[13]。CCL20 参与组织炎症和内环境稳定,具有特异性受体 CCR6。CCL20/CCR6 轴通过增强癌细胞的迁移和增殖直接促进肿瘤进展,通过免疫细胞控制重塑肿瘤微环境,间接促进肿瘤进展^[14]。见表 1。

表 1 CAFs 来源的主要趋化因子在食管癌中的作用

趋化因子	促肿瘤途径	受体	诊断	治疗	预后
CXCL12 ^[15-18]	肿瘤血管生成、肿瘤免疫逃逸、转移	CXCR4	68Ga-Pentixafor, 177Lu(或 90Y)-Pentixafer, 血清 CXCR4(提高食管癌早期诊断率)	AMD3100、BL8040、PF-06747143、LY2510924LY、Balixafortide	较短的总生存期
CXCL8 ^[19-24]	炎症、血管生成、髓系细胞趋化、转移	CXCR2	血清 CXCR-2 和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的联合分析(诊断食管癌)	SB225002(卵巢肿瘤的临床前期实验)、AZD5069、Reparixin、SX-682	恶变倾向
CCL2 ^[23,25]	淋巴结转移、肿瘤相关巨噬细胞	CCR2	[64 Cu]DOTA-ECL1i(检测肺纤维化)	RDC018(肝细胞癌的临床前研究)、CCX872、PF-04136309	预后不良
CXCL1 ^[26-28]	炎症、超氧化物歧化酶 1、辐射抗性	CXCR2	CXCR2+1208 CT 基因型(协助前列腺癌诊断的分期)	半胱天冬酶-1(caspase activation and recruitment domain-containing protein 1, Caspase-1)抑制剂、HL2401(抗 CXCL1 的单抗)、SB225002、SCH-47983 或 SCH-527123	预后不良
CCL20 ^[29]	调节性 T 细胞、癌细胞的增殖	CCR6	-	LY294002(结直肠癌)	恶变

3 CAFs 来源的趋化因子在食管癌中的作用

3.1 趋化因子在食管癌肿瘤细胞的增殖、肿瘤血管生成、免疫逃逸、转移中的作用

CAF s 来源的趋化因子在肿瘤细胞的增殖、肿瘤血管生成、免疫逃逸、侵袭和转移中起着至关重要

的作用。肿瘤血管生成是肿瘤细胞生存和发展必不可少的条件。CAF s 分泌的 CXCL12 可结合血管内皮细胞上的 CXCR4 受体,从而激活下游 MAPK/ERK、PI3K/Akt 及 Wnt/ β -Catenin 信号通路,刺激血管内皮细胞发生迁移,从而为肿瘤血管的生成提供了

有利条件。而 CXCL1 主要通过募集中性粒细胞, 导致炎症反应, 从而诱导肿瘤血管形成^[30]。

CXCL12/CXCR4 参与了食管癌的多种病理机制, 除了促进肿瘤血管的生成之外, 还可通过激活与细胞增殖相关信号通路 Src/ERK1-2、STAT3 等促进肿瘤细胞增殖。CXCL1 则通过高活性 NF- κ B 激活转录达到基因扩增的目的, 以及其启动子的甲基化导致了在食管癌患者中高表达, 促进了食管癌细胞增殖^[31]。GUO 等^[26]将 CXCR4 基因敲除细胞系 Eca109(食管鳞癌细胞株)接种于 BALB/c-nu/nu 小鼠皮下, 发现 CXCR4 的下调导致肿瘤生长受到明显的抑制, 异种移植肿瘤中的 CXCL12 在 CXCR4 基因敲除中显著降低, 表明 CXCL12/CXCR4 的高表达促进了食管癌的增殖和侵袭。

肿瘤免疫逃逸在食管癌的进展和侵袭中发挥了关键作用, 肿瘤免疫逃逸是通过多种机制来躲避免疫系统的识别和攻击。MDSCs 是一种来自未成熟髓系细胞的异质细胞群体, 其在肿瘤微环境中通过抑制 T 细胞的活化和功能、氧化应激和营养消耗等促进肿瘤免疫逃逸。CXCL8 在食管癌免疫逃逸中发挥重要作用, 神经元表达的发育下调蛋白 9 作为 ESCC 的标志物, 维持了 ESCC 细胞的干细胞性, 并通过 ERK 通路调控 CXCL8, 而 MAEL 基因则通过 Akt1/RelA 上调白细胞介素-8(Interleukin-6, IL-8)机制, 将 MDSCs 招入肿瘤^[32], 从而促进食管癌免疫逃逸。免疫抑制在食管癌的进展中同样发挥着重要作用, 免疫抑制细胞进入肿瘤微环境, 促进肿瘤细胞获得免疫逃逸能力, 促进肿瘤细胞的存活和增殖。CXCL12 可以对浆细胞样树突状细胞发挥保护作用, 防止其发生凋亡, 延长免疫抑制作用^[9]。

肿瘤转移是导致食管癌病死率维持在较高水平, 预后较差的主要原因, 食管癌的转移方式主要包括直接扩散转移、血行转移和淋巴转移。CXCL12/CXCR4 通路在食管癌淋巴转移的趋化功能中也起着关键作用, 例如通过磷酸化 ERK1/2 通路从而促进基质金属蛋白酶-9 的分泌, 刺激淋巴转移。激活 STAT3 通路, 促进 EMT 转化, 加速淋巴转移的进展^[15]; CXCL12 还可以通过促进细胞迁移来促进癌细胞的转移。此外, CCL2/CCR2 途径已被证实能够诱导单核细胞和巨噬细胞聚集, 导致肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)极化为 M2 型巨噬细胞, 从而促进癌症进展并影响淋巴结转

移^[33]。HOSONO 等^[20]通过免疫组织化学分析表明, CXCL-8 及其受体 CXCR-2 的高表达与食管癌的侵袭深度、病理分期、静脉侵犯密切相关, CXCL8 通过磷酸化 Akt 和 Erk1/2 诱导 ESCC 细胞迁移和侵袭。

综上所述, 趋化因子在食管癌肿瘤细胞的增殖、肿瘤血管生成、肿瘤免疫逃逸和转移过程中发挥着重要的调节作用。因此, 针对趋化因子及其受体的靶向治疗可能成为治疗食管癌的一种重要策略, 有望控制食管癌的发展和转移。

3.2 趋化因子在食管癌诊断中的作用

食管癌的疗效和预后与早期诊断密切相关。目前, 食管内窥镜检查是诊断食管癌的主要方法, 然而在早期食管癌的检测方面仍存在局限性。此外, 虽然食管癌的肿瘤标志物, 如癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)等, 在常规诊断和患者随访中非常有用且在成本、可测试性和侵入性方面也优于内窥镜检查, 但其诊断敏感性和特异性并不理想。早期食管癌通常没有典型的临床症状。而当出现典型临床症状时, 患者通常已经处于疾病晚期, 已然错过了早期发现的窗口期, 故而这些患者面临着生活质量下降和较差的预后。因此, 寻找新的诊断标志物对于提高食管癌的早期诊断和精确诊断至关重要。

大量研究表明, CAFs 来源的趋化因子与食管癌的发生、发展相关, 可作为食管癌诊断标志物, 提高食管癌早期检出率。QIN 等^[34]使用共培养测定来研究 IL-6 对骨桥蛋白表达的调节作用, CAFs 分泌的 IL-6 和骨桥蛋白的组合是头颈部肿瘤有前途的诊断指标。也有研究表明血清 CXCR-2 检测的诊断敏感性和准确性及阴性预测值均高于经典肿瘤标志物, 略低于 CRP 水平, CXCR-2 和 CRP 联合分析诊断食管癌的敏感性最高^[21]。ŁUKASZEWICZ-ZAJĄC 等^[16]使用酶联免疫吸附试验测定 CXCL12、CXCR4 及经典肿瘤标志物如 CEA 和 SCC-Ag 的血清浓度, 评估了所有测试蛋白质的诊断标准和食管癌患者的生存率。研究结果表明 CXCR4 将会提高食管癌的早期诊断率。而 FANG 等^[17]在食管癌患者中进行的 CXCR4 靶向 PET/CT 成像试验表明, CXCR4 成像在食管癌的早期诊断和分期中具有潜在的应用价值。

迄今为止, 已经开发了多种放射性标记分子成像探针, 包括针对 CCR2、CCR5、CCR8、CXCR4、

CX3CR1 和 CXCR7 的探针。目前,针对 CXCR4 放射性核素成像和治疗取得了最广泛的应用,这凸显了 CXCR4 作为食管癌肿瘤微环境诊断成像的生物标志物和分子靶点的潜力。然而,只有 ^{68}Ga -Pentixafor 和 ^{177}Lu (或 ^{90}Y)-Pentixather 在临床环境中表现出相对的成功^[18]。也有研究表明 ^{64}Cu DOTA-ECLi 在肺中的摄取与 CCR2 阳性细胞的积累和纤维化变化相关,表明该示踪剂在检测肺纤维化方面具有潜力^[25]。FRANZ 等^[27]研究结果表明, CXCR2+1208 CT 基因型可以预测前列腺癌患者的早期临床分期。

综上所述,趋化因子不但可作为食管癌的诊断标志物,联合其他生物标志物对食管癌进行诊断,还可借助分子影像的特异性成像对这些趋化因子及其受体进行无创可视化评估,可提高食管癌的早期诊断率,从而提高食管癌患者生活质量和生存率。

3.3 趋化因子在食管癌治疗中的作用

早期食管癌的检出率非常低,大多数患者就诊时已处于中晚期阶段,癌细胞已发生转移,错过了最佳治疗时期,尽管针对食管癌的多学科治疗方法已经取得长足的发展,但是食管癌患者的预后仍然较差,5年生存率仅为 15%~25%^[22]。因此,寻找新的治疗方法亟待解决。近年来,大量证据支持多种趋化因子途径在食管癌发展中的主要作用。针对趋化因子采用新型靶向疗法可能是提高食管癌患者治疗效果,提升患者预后的一种策略^[4]。

一些针对趋化因子及其配体的靶向治疗药物已经被开发出来,并部分应用于临床实践中(见表1),如抗 CCR4 抗体和 CXCR4 拮抗剂,已用于治疗血液恶性肿瘤^[9]。由于 CXCL12/CXCR4 轴在食管癌各个阶段的重要作用,因此拮抗 CXCL12/CXCR4 信号通路是治疗食管癌的一个潜力方案。利用拮抗剂阻断 CXCL12/CXCR4 信号通路可以重塑免疫微环境,改变肿瘤微环境中的免疫细胞组成,促进抗肿瘤的免疫细胞和阻断免疫抑制细胞进入实体瘤,从而发挥抗肿瘤疗效。已有研究表明 CXCR4 的特异性拮抗剂能减少 CXCL12 与 CXCR4 的结合,从而抑制肿瘤血管生成。CXCL12 的受体 CXCR4 可以阻止 T 细胞向肿瘤的浸润,因此, CXCR4 拮抗剂(见表1:如 AMD3100、BL8040)可促进 T 细胞浸润,发挥抗肿瘤免疫作用,抑制癌细胞的增殖^[35]。

目前靶向 CXCR4 的小分子拮抗剂可以分为以下4类:小肽 CXCR4 拮抗剂、非肽 CXCR4 拮抗剂、抗 CXCR4 抗体和 CXCL12 修饰的激动剂和拮抗剂。其余趋化因子通路也日益受到重视并已经进行了一系列研究,如生长抑制剂 5 通过下调 IL-6/CXCL12 信号通路抑制 ESCC 细胞迁移和侵袭^[36]。抑制 IL-8 受体(CXCR2)会导致食管腺癌衍生细胞的侵袭性降低,而不影响正常细胞的增殖, CXCR2 有望成为食管癌有前景的治疗靶点。在卵巢癌模型中, CXCR2 抑制剂(见表1)SB225002 改善了索拉菲尼的抗血管生成治疗^[9]。KO 等^[23]通过单细胞测序分析小鼠食管类器官释放的趋化因子表型,发现敲除吩嗪合成基因还可以通过 CCL2/CCR2 轴产生一个富含“耗竭”T 细胞和 M2 巨噬细胞的免疫抑制性的生态位,在机制上,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A 失活通过 NF- κ B 反式激活 CCL2。其和细胞信号转导受体 NOTCH-1 的缺失可诱导食管肿瘤形成和食管癌起始阶段的免疫逃避。因此可以考虑 CCL2 封锁作为靶向治疗食管癌的一种选择。此外, LIAN 等^[37]利用移植了 ESCC 肿瘤的 BALB/c 裸鼠,发现 CCL20 可以通过其特异性受体 CCR6 对调节性 T 细胞进行化学调控,增强 Treg 的免疫抑制作用,进而促进食管癌细胞的增殖, CCL20 是 EOMES 基因的主要下游靶点, EOMES 基因的下调降低了食管癌细胞的增殖, EOMES 基因敲除也能延缓人 ESCC 异种移植物的生长,因此 EOMES-CCL20-CCR6 信号通路能够成为食管癌的有前景的治疗靶点。ZHU 等^[38]研究发现通过 LY294002 (见表1)抑制 PI3K 和 NF- κ B 通路,阻断 CCL20/CCR6 轴,可减少结直肠癌肿瘤血管生成。CCL2 表达增加与 TAMs 的增加有关,阻断 CCL2-CCR2 轴可通过阻碍 TAMs 的招募而显著降低肿瘤发生率,同时还可以增强肿瘤微环境中 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤功效。在一项 CCR2 拮抗剂(见表1)RDC018 评估肝细胞癌的临床前研究中显示, CCR2 拮抗剂 RDC018 显著抑制了肿瘤的生长和转移^[9]。BARBER 等^[29]在 BE 患者活检组织和小鼠 BE 类器官中发现 CXCL1 分泌显著减少,因此可将 Caspase-1 抑制剂作为食管癌治疗的新策略。

综上所述,趋化因子在食管癌治疗中具有重要作用,可以通过其作用于治疗靶点,调节免疫应答、抑制血管生成、调节肿瘤微环境等方式抑制肿瘤的

生长和转移。因此,研究趋化因子在食管癌中的作用机制,开发针对趋化因子的靶向治疗策略,为食管癌的治疗提供新的思路和方法。

3.4 趋化因子在食管癌预后判断中的作用

食管癌患者的预后差,5年生存率较低。患者预后取决于诊断时的肿瘤分期和患者对放化疗,以及根治性手术的反应。CAF来源的趋化因子在食管癌发生、发展中发挥重要的调控作用并与患者的不良预后息息相关,因此趋化因子及受体是潜在的评价食管癌治疗疗效、预测肿瘤复发和生存预后的潜在标志物。GOCKEL等^[28]发现,CXCR4高表达患者的中位生存期为20个月,而低表达患者的中位生存期为76个月。此外,WU等^[39]进行了一项荟萃分析结果表明,CXCR4的过表达与肿瘤浸润深度、淋巴结状态、肿瘤转移分期和组织学类型有关。其还发现,CXCR4的过度表达显著降低了总体存活率,CXCR4在肿瘤干细胞中的表达增加了ESCC的恶性潜能,并与ESCC的复发和转移有关,这些研究均表明了CXCR4在预测患者预后,肿瘤复发等方面有着巨大的潜力。

CXCR4的配体CXCL12同样具备预后判断的潜力,其在食管癌患者转移淋巴结中的高表达预示着较短的总生存期,CXCL12表达的评估有助于确定食管癌患者的肿瘤性质,包括淋巴结转移和预后,为食管癌治疗提供更加精准的治疗方案。FANG等^[17]研究发现,CXCR4⁺免疫细胞的特异性募集与食管上皮细胞的异型增生进展相关,表明该免疫群体可能是食管癌不良预后的关键因素。

巴雷特食管是食管腺癌的癌前病变,在其向EAC进展过程中,趋化因子和细胞因子亚群增加,最显著的是IL-6和CXCL8^[40],CXCL8的高表达表明食管有恶变的倾向,可作为食管癌的预测指标。

CCL2表达增加预示着食管癌的预后不良,同时也可作为接受放化疗的ESCC患者的独立预后因素。根据ZHANG等^[24]研究,CAF分泌的CXCL1抑制了超氧化物歧化酶1的表达,导致食管癌患者在辐射后活性氧积累,从而促进DNA损伤修复并介导辐射抗性。此外,CAF分泌的CXCL1还通过激活Mek/Erk通路介导放射抗性。CAF与ESCC细胞之间的相互作用在自分泌/旁分泌信号环境中诱导CXCL1表达,进一步增强肿瘤的放射抗性,导致了

食管癌患者预后不良。

综上所述,趋化因子在食管癌预后中扮演着重要的角色,与患者的预后密切相关。因此在临床实践中,通过检测趋化因子的表达水平,评估患者的预后风险,并针对趋化因子开展个体化的治疗策略,有助于改善食管癌患者的预后。

4 总结与展望

食管癌严重威胁人类健康,为提高食管癌的早期诊断率、治愈率及生存率,新的诊疗和预后标志物对食管癌的诊疗和生存预测意义重大。CAF来源的趋化因子在食管癌的发生、发展中发挥着重要作用。因此,趋化因子有望成为食管癌的诊疗和预后标志物。

当前研究中的不足:①缺乏全面的了解,对于CAF来源的趋化因子在食管癌中的作用机制和影响因素还存在许多未知;②临床转化不足,目前的研究大多停留在基础研究阶段,临床转化和应用还存在一定的难度。尽管研究者们已经对趋化因子在食管癌中的发生机制做了大量研究,但其具体机制仍不够明确,仍然需要深入的研究来阐明CAF来源的趋化因子在食管癌中的作用。

未来的研究方向可聚焦在CAF来源的趋化因子在食管癌中的作用机制、诊断、治疗和预后方面。①进一步了解CAF来源的趋化因子和肿瘤微环境间复杂的相互作用关系,深入研究CAF来源的趋化因子在食管癌中的分子机制和信号通路,以揭示其在食管癌发展中的具体作用;②研究特定的趋化因子作为血清或组织样本中的生物标志物,帮助早期识别食管癌患者的可行性。同时结合分子影像、分子病理、基因监测等方式,充分认识CAF分泌的趋化因子在肿瘤诊断中的价值,助力提高食管癌的早期精确诊断率;③研究某些趋化因子的表达水平与患者预后之间的相关性,以帮助识别高风险患者。同时利用分子影像无创监测趋化因子的动态变化,进行疗效监测评估及预测,指导后续治疗;④开发针对特定趋化因子或其信号通路的靶标药物,抑制肿瘤生长和转移;⑤开发靶向CAF的表面标志物(如FAP等)的放射性药物,利用这些放射性药物直接杀死CAF,减轻其对肿瘤细胞的支持作用,CAF细胞死亡的同时也减少了趋化因子的分泌,阻断

CAFs 细胞与肿瘤细胞之间相互支持的趋化因子受体/配体通路,从而达到治疗效果;⑥加强临床转化,探索其在食管癌的诊断、治疗和预后中的具体应用。

综上所述,CAFs 来源的趋化因子对于食管癌的诊断和治疗发挥着重要的指导作用。然而更多种类 CAFs 来源的趋化因子,以及其之间的相互作用所引起信号通路级联反应有待进一步的研究和验证,以期发现用于食管癌精准诊断和治疗的特异性靶标和预后标志物,从而为食管癌诊疗和分子表征评估的临床研究提供新的视角和策略。

参 考 文 献 :

- [1] 巴尔夏古丽·扎比胡拉, 陆艳荣. PET/CT 与 CT 在食管癌精确放射治疗靶区勾画中的应用研究[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(12): 1-5.
- [2] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [3] NIENHÜSER H, WIRSIK N, SCHMIDT T. Esophageal tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1296: 103-116.
- [4] SCHIFFMANN L M, PLUM P S, FUCHS H F, et al. Tumor microenvironment of esophageal cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(18): 4678.
- [5] SONG M J, HE J Y, PAN Q Z, et al. Cancer-associated fibroblast-mediated cellular crosstalk supports hepatocellular carcinoma progression[J]. Hepatology, 2021, 73(5): 1717-1735.
- [6] ZHANG Z, YU Y b, ZHANG Z L, 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.
- [7] 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.
- [8] LI H Y, WU M, ZHAO X. Role of chemokine systems in cancer and inflammatory diseases[J]. MedComm (2020), 2022, 3(2): e147.
- [9] QIN R, REN W H, YA G Q, et al. Role of chemokines in the crosstalk between tumor and tumor-associated macrophages[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(5): 1359-1373.
- [10] 郭如宁, 杨玉坤, 金玮娜, 等. CXCL12/CXCR4 轴在消化系统恶性肿瘤中的研究进展[J]. 食管疾病, 2022, 4(4): 291-294.
- [11] XU M S, WANG Y, XIA R L, et al. Role of the CCL2-CCR2 signalling axis in cancer: mechanisms and therapeutic targeting[J]. Cell Prolif, 2021, 54(10): e13115.
- [12] KORBECKI J, BARCZAK K, GUTOWSKA I, et al. CXCL1: gene, promoter, regulation of expression, mRNA stability, regulation of activity in the intercellular space[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 792.
- [13] KORBECKI J, BOSIACKI M, BARCZAK K, et al. The clinical significance and role of CXCL1 chemokine in gastrointestinal cancers[J]. Cells, 2023, 12(10): 1406.
- [14] KADOMOTO S, IZUMI K, MIZOKAMI A. The CCL20-CCR6 axis in cancer progression[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5186.
- [15] GUO J, TONG C Y, SHI J G, et al. C-X-C motif chemokine ligand 12 (CXCL12)/C-X-C motif chemokine receptor 7(CXCR7) regulates epithelial-mesenchymal transition process and promotes the metastasis of esophageal cancer by activating signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 7425-7438.
- [16] ŁUKASZEWICZ-ZAJĄC M, MROCZKO B, KOZŁOWSKI M, et al. The serum concentrations of chemokine CXCL12 and its specific receptor CXCR4 in patients with esophageal cancer[J]. Dis Markers, 2016, 2016: 7963895.
- [17] FANG H Y, MÜNCH N S, SCHOTTELIUS M, et al. CXCR4 is a potential target for diagnostic PET/CT imaging in Barrett's dysplasia and esophageal adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(5): 1048-1061.
- [18] YI H Q, QIN L L, YE X M, et al. Progression of radio-labeled molecular imaging probes targeting chemokine receptors[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2024, 195: 104266.
- [19] BULE P, AGUIAR S I, AIRES-DA-SILVA F, et al. Chemokine-directed tumor microenvironment modulation in cancer immunotherapy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9804.
- [20] HOSONO M, KOMA Y I, TAKASE N, et al. CXCL8 derived from tumor-associated macrophages and esophageal squamous cell carcinomas contributes to tumor progression by promoting migration and invasion of cancer cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(62): 106071-106088.
- [21] ŁUKASZEWICZ-ZAJĄC M, KULCZYŃSKA-PRZYBIK A, MUSZYŃSKI P, et al. Serum concentrations of receptor for interleukin 8 in patients with esophageal cancer[J]. Pol Arch Med Wewn, 2016, 126(11): 854-861.
- [22] ZHANG J L, DONG Y X, DI S Y, et al. Tumor associated macrophages in esophageal squamous carcinoma: promising therapeutic implications[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167: 115610.
- [23] KO K P, HUANG Y A, ZHANG S Z, et al. Key genetic determinants driving esophageal squamous cell carcinoma initiation and immune evasion[J]. Gastroenterology, 2023, 165(3): 613-628.e20.
- [24] 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.
- [25] BRODY S L, GUNSTEN S P, LUEHMANN H P, et al. Chemokine receptor 2-targeted molecular imaging in pulmonary fibrosis. a clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(1): 78-89.

- [26] GUO J, YU X F, GU J, et al. Regulation of CXCR4/AKT-signaling-induced cell invasion and tumor metastasis by RhoA, Rac-1, and Cdc42 in human esophageal cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 6371-6378.
- [27] FRANZ J M, PORTELA P, SALIM P H, et al. CXCR2 +1208 CT genotype may predict earlier clinical stage at diagnosis in patients with prostate cancer[J]. *Cytokine*, 2017, 97: 193-200.
- [28] GOCKEL I, SCHIMANSKI C C, HEINRICH C, et al. Expression of chemokine receptor CXCR4 in esophageal squamous cell and adenocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 290.
- [29] BARBER G, ANAND A, KATARZYNA O, et al. Characterizing caspase-1 involvement during esophageal disease progression[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(12): 2635-2649.
- [30] XIONG S M, DONG L L, CHENG L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 173.
- [31] WANG Y S, YANG W, WANG Q Y, et al. Mechanisms of esophageal cancer metastasis and treatment progress[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1206504.
- [32] YUE D L, LIU S S, ZHANG T F, et al. NEDD9 promotes cancer stemness by recruiting myeloid-derived suppressor cells via CXCL8 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(3): 705-720.
- [33] YANG H, ZHANG Q N, 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.
- [34] QIN X, YAN M, WANG X, et al. Erratum: cancer-associated fibroblast-derived IL-6 promotes head and neck cancer progression via the osteopontin-NF-kappa B signaling pathway: erratum[J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1730-1731.
- [35] QIU H B, ZHANG X, QI J L, et al. Identification and characterization of FGFR2+ hematopoietic stem cell-derived fibrocytes as precursors of cancer-associated fibroblasts induced by esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 240.
- [36] WANG Y L, TAN J, LI J, et al. ING5 inhibits migration and invasion of esophageal cancer cells by downregulating the IL-6/CXCL12 signaling pathway[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211039940.
- [37] LIAN J Y, LIU S S, YUE Y, et al. EOMES promotes esophageal carcinoma progression by recruiting Treg cells through the CCL20-CCR6 pathway[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(1): 144-154.
- [38] ZHU C C, CHEN C, XU Z Q, et al. CCR6 promotes tumor angiogenesis via the AKT/NF- κ B/VEGF pathway in colorectal cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(2): 387-397.
- [39] WU J X, WU X, LIANG W H, et al. Clinicopathological and prognostic significance of chemokine receptor CXCR4 overexpression in patients with esophageal cancer: a meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(4): 3709-3715.
- [40] LAGISETTY K H, MCEWEN D P, NANCARROW D J, et al. Immune determinants of Barrett's progression to esophageal adenocarcinoma[J]. *JCI insight*, 2021, 6(1): 143888.

(李科 编辑)

本文引用格式: 崔叶谦, 包广发, 张建芳, 等. 肿瘤相关成纤维细胞来源的趋化因子在食管癌中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(10): 36-43.

Cite this article as: CUI Y Q, BAO G F, ZHANG J F, et al. Research progress and future perspectives on chemokines derived from cancer-associated fibroblasts in esophageal cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(10): 36-43.