

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.23.007  
文章编号: 1005-8982 (2025) 23-0048-08

综述

## 肥大细胞在肿瘤微环境中作用的研究进展\*

单新然, 王晓宇

(上海中医药大学科技实验中心, 上海 201203)

**摘要:** 肥大细胞在肿瘤微环境中扮演着复杂且多面的角色, 既可促进也可抑制肿瘤进展, 甚至发挥双向调节作用。一方面, 肥大细胞通过释放多种血管生成因子、细胞外基质重塑酶以及免疫抑制性细胞因子, 促进肿瘤血管生成、组织重构和免疫逃逸, 从而支持肿瘤生长和侵袭。另一方面, 其也能够招募并激活抗肿瘤免疫细胞——如T细胞和自然杀伤细胞——进而增强免疫监视和肿瘤清除能力。因此, 肥大细胞是肿瘤免疫治疗的潜在靶点, 治疗策略包括靶向其信号通路、稳定脱颗粒、调节介质释放等, 为肿瘤治疗提供了新的视角和方法。

**关键词:** 肥大细胞; 肿瘤微环境; 肿瘤生长; 蛋白酶

**中图分类号:** R730

**文献标识码:** A

## Progress on the role of mast cells in the tumor microenvironment\*

Shan Xin-ran, Wang Xiao-yu

(Experiment Center for Science and Technology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,  
Shanghai 201203, China)

**Abstract:** Mast cells play a multifaceted role in the tumor microenvironment, exhibiting promotive, inhibitory, or bidirectional regulatory effects on tumor progression. They promote tumor angiogenesis, tissue remodeling, and immune escape through the release of angiogenic factors, extracellular matrix remodeling enzymes, and immunosuppressive mediators. Conversely, mast cells can also recruit and activate immune cells, such as T cells and NK cells, to mediate anti-tumor responses. Therefore, mast cells represent potential targets for tumor immunotherapy. Current therapeutic strategies include targeting mast cell signaling pathways, stabilizing their degranulation, and regulating mediator release, thereby providing novel insights and approaches for tumor treatment.

**Keywords:** mast cells; tumor microenvironment; tumor growth; tryptase

肥大细胞起源于骨髓中的多能造血干细胞<sup>[1]</sup>。其前体细胞首先进入血液循环, 随后通过血管壁迁移至外周组织(如皮肤、黏膜及胃肠道等), 并在局部组织微环境细胞因子的调控下, 最终完成其成熟与分化过程<sup>[2]</sup>。肥大细胞可以通过释放多种炎症介质在肿瘤微环境中发挥免疫调节作用<sup>[3]</sup>。肿瘤微环境是指肿瘤内部除癌细胞以外的所有细胞成分及其相关代谢产物与分泌因子的总和, 主要包括免疫细胞(如T细胞、巨噬细胞、树突状细胞等)、基质细

胞(如成纤维细胞、内皮细胞)、细胞外基质及多种可溶性信号分子<sup>[4]</sup>。其中, 大量浸润的免疫细胞, 特别是T淋巴细胞、B淋巴细胞和髓系细胞等, 共同构成了肿瘤的免疫微环境, 这一局部免疫生态在调控肿瘤进展和免疫应答中发挥着核心作用。目前研究证实肿瘤微环境对肿瘤的生长、侵袭、转移、耐药、免疫逃逸等恶性表型有重要影响<sup>[5]</sup>。

肥大细胞在肿瘤微环境中的作用具有双重性, 可以促进血管生成、炎症反应, 从而促进肿瘤生长;

收稿日期: 2025-06-20

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No: 82274171)

[通信作者] 王晓宇, E-mail: 0000002733@shutcm.edu.cn

同时,也可以通过招募并激活抗肿瘤免疫细胞,如 CD8<sup>+</sup>T 细胞和自然杀伤细胞,从而抑制肿瘤生长<sup>[6-7]</sup>。肥大细胞在肿瘤微环境中的定位也影响其功能。其可能在肿瘤内部或周围组织中积聚,与肿瘤细胞、成纤维细胞、内皮细胞等相互作用<sup>[8]</sup>,还可能与肿瘤微环境中的其他免疫细胞如 T 细胞、巨噬细胞、树突状细胞等进行细胞间通讯,从而调节免疫反应<sup>[9]</sup>。

基于肥大细胞在肿瘤微环境中的双重作用,其成为癌症免疫治疗中潜在的治疗靶点。例如,通过靶向 c-Kit 信号、稳定肥大细胞脱颗粒、触发其他激活/抑制受体、调节肥大细胞招募和靶向肥大细胞介质等策略,可以抑制或促进肥大细胞的功能,从而影响肿瘤的生长和进展。

## 1 肥大细胞的生物学特性与功能

### 1.1 肥大细胞的分化

肥大细胞起源于骨髓造血干细胞 CD34<sup>+</sup>/CD117<sup>+</sup>,通过一系列分化阶段,包括多能祖细胞、普通髓系祖细胞、粒细胞/单核细胞祖细胞和嗜碱性粒细胞/肥大细胞祖细胞,最后成熟为肥大细胞祖细胞<sup>[10-11]</sup>。其随血液循环迁移到外周组织中,进一步为成熟的肥大细胞。这一过程受到多种细胞因子和生长因子的调控,包括干细胞因子(stem cell factor, SCF)、白细胞介素(Interleukin, IL)-3、IL-4、IL-6、IL-9 和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)等。这些因子不仅为肥大细胞的增殖与存活提供关键信号支持,还可能通过调节其成熟状态、介质分泌谱及表面受体表达等方式,影响肥大细胞的功能活性与最终表型。

### 1.2 肥大细胞的激活

在肥大细胞的成熟过程中,表面受体的表达模式发生变化,包括高亲和力 IgE 受体(high-affinity IgE receptor, FcεRI)、IgG 受体(IgG receptor, FcγR)、Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)、干细胞因子受体(c-Kit 或 SCFR)等<sup>[12-13]</sup>。这些受体能够识别相应的病原体相关分子模式或损伤相关分子模式,从而激活肥大细胞。活化的肥大细胞迅速发生形态与分布的改变,并分泌炎性介质和细胞因子。成熟肥大细胞的介质释放功能是其免疫调节中发挥作用的核心理机制。肥大细胞含有大量的细胞质颗粒,

这些颗粒中储存了预先合成的介质,如组胺、胰蛋白酶、糜蛋白酶和蛋白聚糖等<sup>[14]</sup>。当肥大细胞被激活时,这些颗粒迅速释放其内容物,引发的局部血管扩张、血管通透性增加和平滑肌收缩,是过敏反应和炎症过程中的关键组成部分<sup>[15]</sup>。肥大细胞还能在激活后迅速合成并释放多种脂质介质,如前列腺素、白三烯和血小板活化因子,这些介质进一步放大炎症反应,并参与调节免疫细胞的招募和活化。此外,肥大细胞还能释放多种细胞因子和趋化因子,如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、IL 等<sup>[16]</sup>。这些因子在调节免疫细胞的迁移、活化和分化中起着至关重要的作用,其中,IL-6、转化生长因子-β(transforming growth factor-beta, TGF-β)等因子不仅参与局部炎症反应和血管生成,更是调控肿瘤微环境中 T 淋巴细胞分化命运的关键信号。例如,IL-6 协同 TGF-β 强烈促进幼稚 CD4<sup>+</sup>T 细胞向促炎的 Th17 细胞分化,而 TGF-β 本身在特定条件下也能诱导免疫抑制性的调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)产生<sup>[17]</sup>。

在病理状态下,肥大细胞的异常激活或功能失调与多种疾病有关,包括过敏性疾病、自身免疫性疾病和某些类型的肿瘤。例如,在胰腺癌、胃癌、结直肠癌等肿瘤疾病中,肥大细胞的异常激活可能促进肿瘤的发展。

## 2 肿瘤微环境的组成与功能

肿瘤微环境由肿瘤细胞及其周围与之发生直接相互作用的多种非癌细胞共同组成,主要包括癌相关成纤维细胞、免疫细胞(如 T 细胞、巨噬细胞、肥大细胞等)以及内皮细胞等。此外,肿瘤微环境还包含细胞外基质、多种可溶性分泌因子(如生长因子、细胞因子、趋化因子)及局部代谢产物。肿瘤细胞与肿瘤微环境中其他成分之间的相互作用主导肿瘤转归,是肿瘤发展的决定性因素<sup>[18]</sup>。

肿瘤细胞可以通过多种机制来塑造肿瘤微环境,以促进自身的生长和存活。其可以重新编程自己的代谢途径,与免疫细胞竞争营养物质,导致免疫细胞功能受损;还能表达免疫抑制分子,如程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1),

从而抑制 T 细胞的活性。此外,肿瘤微环境中的细胞可能分泌免疫抑制细胞因子,如 TGF- $\beta$  和 IL-10,以抑制免疫细胞的增殖和活化。肿瘤细胞还可能诱导免疫细胞凋亡,或促进免疫抑制细胞如 Treg 细胞和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 的聚集,从而帮助肿瘤逃逸免疫系统的攻击<sup>[19-20]</sup>。

### 3 肥大细胞在肿瘤发生、发展中的作用

李莉等<sup>[21]</sup>阐述了在肿瘤微环境中,肥大细胞不仅可作为免疫反应的效应者,还可作为免疫反应

的调控者。近年来,越来越多的研究表明肥大细胞在不同类型肿瘤中发挥着不同的作用(见图 1)。如胃癌,肥大细胞可通过促进免疫抑制细胞因子(如 TGF- $\beta$  和 IL-10)的表达促进免疫抑制和肿瘤生长;在胰腺癌中,肥大细胞能够通过释放血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和类胰蛋白酶,促进肿瘤的血管生成、组织重塑和免疫逃逸,从而支持肿瘤的生长和转移;在黑色素瘤中,肥大细胞也能通过释放趋化因子招募其他抗肿瘤免疫细胞(如自然杀伤和 T 细胞),以及通过抗原呈递和直接的细胞毒性作用来抑制肿瘤细胞增殖<sup>[22]</sup>。

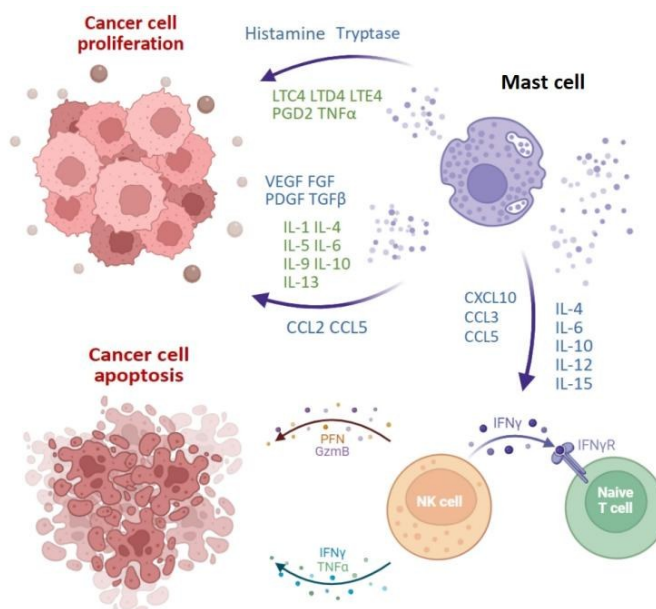


图 1 肥大细胞在肿瘤微环境中的作用机制

#### 3.1 肥大细胞促进肿瘤生长

**3.1.1 肥大细胞与胃癌** 研究证实,肥大细胞主要通过刺激胃癌组织血管增生而促进肿瘤的生长和转移。如胃癌组织内浸润的 IL-7 主要来源于肥大细胞,IL-7 通过促进靶细胞分泌多种促血管生成因子,促进肿瘤血管生成;此外,肥大细胞还可通过激活和吸引 TAM,促进胃癌的发展<sup>[23-24]</sup>。肿瘤上皮细胞对炎症因子 IL-11 的响应可导致 IL-33 的产生,进而激活肥大细胞释放吸引巨噬细胞的因子,如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(colony-stimulating factor 2, CSF2)、趋化因子配体 2(C-C motif chemokine ligand 3, CCL3)和 IL-6,从而促进 TAM 的积累;因此,同源 IL-33 受体 St2 的消融,即

IL-33/St2 信号轴的阻断,可以抑制肥大细胞依赖的 TAM 产生和释放,减少肿瘤细胞增殖和血管生成,从而减轻肿瘤负担<sup>[25]</sup>。采用公共数据库中的胃癌患者样本数据,分析与肥大细胞激活相关的多种细胞因子和趋化因子的表达水平发现,表达高水平 IL-33 及肥大细胞激活基因的患者总体生存率较低<sup>[25]</sup>。此外,该研究还发现 gp130FF 模型小鼠胃癌组织附近肥大细胞显著积累,敲除 IL-33 受体 St2 或肥大细胞稳定剂色甘酸钠处理,可以抑制肿瘤生长<sup>[25]</sup>。因此,肿瘤衍生的 IL-33 维持肥大细胞和巨噬细胞依赖性信号级联,可用于治疗胃癌。

**3.1.2 肥大细胞与胰腺癌** 肥大细胞类胰蛋白酶(mast cell tryptase, MCT)能产生与 VEGF 类似的刺



激血管生成作用<sup>[26]</sup>。有研究表明,MCT能够通过激活血管生成素-1 (angiopoietin-1, ANGPT1) 通路在胰腺癌血管和肿瘤生长中发挥重要作用<sup>[27]</sup>: 临床中,胰腺癌患者的血清和肿瘤组织样本中MCT水平显著升高,且其表达与胰腺癌组织中微血管密度相关;ANGPT1及其受体TIE2与胰腺癌患者血清MCT水平有相关性,且人MCT可以促进人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)增殖和管腔形成能力;构建荷瘤裸鼠进一步研究发现,MCT可以促进胰腺癌细胞的肿瘤发生,并且接受MCT处理的小鼠肿瘤组织中产生的血管数量更多,且具有较高的ANGPT1表达水平。因此,在内皮细胞中,MCT刺激可以特异性上调HUVEC中ANGPT1的表达并激活其受体TIE2,从而磷酸化下游的丝裂原活化蛋白激酶以促进内皮细胞增殖和胰腺癌血管生成。

**3.1.3 肥大细胞与口腔癌** 研究发现,肥大细胞可能通过与CD8<sup>+</sup>T细胞的相互作用影响口腔鳞状细胞癌的肿瘤免疫微环境,并且含有胰蛋白酶而不含有糜蛋白酶的MCT在口腔鳞状细胞癌中的表达显著高于口腔癌前病变,并且与口腔鳞状细胞癌患者的生存预后不良相关<sup>[28]</sup>: 临床样本RNA测序发现,与口腔癌前病变相比,口腔鳞状细胞癌中激活状态的肥大细胞浸润显著增加;口腔鳞状细胞癌数据集GSE41613分析发现,激活态肥大细胞与患者预后不良相关。通过使用鳞状细胞癌细胞系SCC7和骨髓来源的肥大细胞混合物构建了C3H/HeJ小鼠舌背同种异体移植模型,发现该模型组与单独接种SCC7肿瘤细胞的小鼠相比,肿瘤体积明显较大。此外,模型组小鼠体内有更多的肥大细胞标志物CD117、Ki67和pan-CK阳性细胞,而在对照组发现了更多的CD8<sup>+</sup>T细胞。这提示,骨髓来源的肥大细胞明显促进口腔鳞状细胞癌的生长和增殖。

**3.1.4 肥大细胞与肺癌** 有研究发现,非小细胞肺癌细胞的肿瘤衍生微囊泡(tumor-derived microvesicle, TMV)能够通过多种机制被内化到肥大细胞中,刺激肥大细胞释放细胞因子如TNF- $\alpha$ 和MCP-1/CCL2,并增强其趋化和化学动力学活性,从而影响癌变过程<sup>[29]</sup>: 从非小细胞肺癌细胞系培养基中分离的PKH67标记的TMV可被肥大细胞内化,且内化效率随时间增加;TMV内化后,激活了肥大细

胞中细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK),表现为ERK磷酸化,从而使TNF- $\alpha$ 和MCP-1/CCL2释放增加;MTV内化还导致肥大细胞迁移能力增强。因此,TMV可能通过激活ERK信号通路与肥大细胞相互作用,从而促进肿瘤细胞的增殖、迁移和血管生成。

**3.1.5 肥大细胞与肾癌** 有研究发现,在多溴-1 (polybromo1, PBRM1)突变的透明细胞肾细胞癌患者肿瘤微环境中肥大细胞数量增多,主要通过C-C基序趋化因子配体5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)依赖的方式促进肥大细胞在肿瘤微环境中的浸润,而CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>T细胞数量明显减少,表明肥大细胞的浸润与肿瘤进展和免疫抑制有关<sup>[30]</sup>: CCL5在透明细胞肾细胞癌组织中的表达高于周边正常组织,且高CCL5表达与患者的较差生存结果相关;PBRM1突变能够激活缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)相关信号通路,增加血管内皮生长因子,促进肿瘤生长;降低PBRM1的表达能够分泌高水平的CCL5,且高CCL5表达与多种免疫和炎症相关基因表达增加相关,如干扰素- $\gamma$  (interferon gamma, IFN- $\gamma$ )、IFN- $\alpha$ 、IL-6、Janus激酶-信号转导和转录激活因子3 (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription 3, JAK-STAT3)、TNF- $\alpha$ 和核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)。这表明,CCL5依赖的肥大细胞浸润通过调节多种免疫和炎症相关基因的表达促进了肿瘤免疫抑制,同时,这种趋化因子能够吸引更多的肥大细胞进入肿瘤微环境,最终促进肿瘤的发展。

**3.1.6 肥大细胞与宫颈癌** 肥大细胞在宫颈癌的发生、发展中发挥了促进血管的生成的作用。基于公共数据库的生物信息学分析,有研究探讨了肥大细胞密度与宫颈癌预后之间的关系,发现宫颈癌组织中低肿瘤浸润的肥大细胞有利于患者的总生存期<sup>[31]</sup>: 肥大细胞在宫颈癌组织中以不同的密度分散分布;基于美国癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库数据分析发现,低肿瘤浸润性肥大细胞密度对总体生存有益,这一结论也在临床中得到验证;此外,在高肿瘤浸润性肥大细胞密度组和低肿瘤浸润性肥大细胞密度组中共分析了305个差异表达基因,筛选出其中的关键模块主要与炎症反应和免疫反应相关,并与包括

CSF2、CCL20、IL1A、IL1B 和 CXCL8 在内的细胞因子密切相关。这提示肥大细胞可能与这些细胞因子共同作用于肿瘤微环境,从而影响宫颈癌进展。

**3.1.7 肥大细胞与前列腺癌** 由肥大细胞等免疫细胞介导的慢性炎症已被证明在前列腺癌的发生、发展中起着重要作用<sup>[32-33]</sup>;这些炎症细胞聚集后可分泌蛋白溶解酶和细胞因子,通过多种信号通路刺激前列腺癌细胞的生长;蛋白激酶 D (protein kinase D, PKD) 与肿瘤的存活、生长和侵袭有关。有研究揭示了 PKD 通过增强前列腺癌微环境中肥大细胞的募集和血管生成因子的表达来促

进肿瘤血管生成及肿瘤浸润转移<sup>[34]</sup>;前列腺癌细胞中 PKD2/3 的沉默显著降低了肥大细胞的迁移和 HUVEC 细胞的管状形成;PKD2/3 的耗竭不仅减少了前列腺癌细胞中 SCF、CCL5 和 CCL11 的表达,还抑制了肥大细胞中的血管生成因子。从机制上讲,PKD2/3 与 ERK1/2 相互作用,从而激活 ERK1/2 或 NF- $\kappa$ B 信号通路;此外,PKD 特异性抑制剂显著减少了携带 RM-1 前列腺癌细胞的小鼠的肿瘤体积和肿瘤生长,这归因于肥大细胞招募和肿瘤血管生成减弱。

肥大细胞在不同类型肿瘤中的作用见表 1。

表 1 肥大细胞在不同类型肿瘤中的作用

肿瘤	体内或体外模型	作用	引用文献
胃癌	c-Kit <sup>+</sup> /Fc $\epsilon$ R1 <sup>+</sup> 的 gp130 <sup>FF</sup> 小鼠	↑	[25]
胰腺癌	携带 PANC-1 细胞的 BALB/c 小鼠	↑	[27]
口腔鳞状细胞癌	携带 SCC7 和骨髓来源的肥大细胞的 C3H/HeJ 小鼠	↑	[28]
非小细胞肺癌	人类肥大细胞系 LAD-2	↑	[29]
透明细胞肾癌	人类肥大细胞系 HMC-1	↑	[30]
前列腺癌	小鼠肥大细胞系 P815	↑	[34]

注: ↑表示上调。

## 3.2 肥大细胞双向调节肿瘤生长

**3.2.1 肥大细胞与黑色素瘤** 有研究发现,MCT 的联合作用可在黑色素瘤模型中发挥抑制作用<sup>[35]</sup>;将黑色素瘤细胞 B16F10 接种于野生型和重组类胰蛋白酶 Mcpt6 缺乏的小鼠 (Mcpt6<sup>-/-</sup>),发现 Mcpt6<sup>-/-</sup> 小鼠肿瘤的体积和重量显著大于野生型小鼠,这是由于肥大细胞释放的类胰蛋白酶能够被黑色素瘤细胞摄取,并且能够减少肿瘤细胞的增殖;而 CXCL9、Tgtp2 和 Gbp10 的表达下降,5p-miR-3098 的表达增强,也进一步说明了 Mcpt6 的缺失促进了肿瘤细胞的存活和增殖。

也有研究使用 transgenic Mcpt5-Cre<sup>+</sup> R-DTA<sup>+</sup> 小鼠 (肥大细胞缺失)发现肥大细胞可以促进黑色素瘤在肺部定植,主要通过募集巨噬细胞来调节炎症反应以及影响上皮-间充质转化过程来影响黑色素瘤的转移<sup>[36]</sup>。此外,在抗 PD-L1 治疗黑色素瘤中,肥大细胞的耗竭能够减少免疫抑制细胞的数量,并促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞的浸润和活性,从而攻击肿瘤细胞,达到抑制肿瘤生长的作用<sup>[37]</sup>。

**3.2.2 肥大细胞与乳腺癌** 在激素受体 HR(+)浸

润性乳腺癌组织中肥大细胞数量较 HR(-)明显增多,Kit 配体 (Kit ligand, KITLG)能够通过孕酮受体 (progesterone receptor, PGR) 转录上调,增加肥大细胞衍生的颗粒蛋白 (granulin precursor, GRN) 的产生,从而抑制 TNF- $\alpha$  诱导的乳腺癌细胞凋亡<sup>[38]</sup>;在构建乳腺癌异种移植瘤模型时,将 HR(+)或 HR(-)乳腺癌细胞与肥大细胞共同植入 6 周龄雌性小鼠的脂肪垫中,当 HR(-)乳腺癌细胞与肥大细胞共植入时,肿瘤生长显著受到抑制,HR(+)乳腺癌细胞则相反;HR(-)乳腺癌小鼠模型中,通过肿瘤内多点注射 KITLG 重组蛋白,可以削弱肥大细胞在 HR(-)乳腺癌中的抗肿瘤效应;此外,肥大细胞共培养时,HR(-)乳腺癌细胞的存活率降低,凋亡率增加,HR(+)乳腺癌细胞则相反。因此,肥大细胞在乳腺癌中的相互作用和功能受到激素受体状态的影响,PGR-KITLG 信号通路在调节肥大细胞的功能表型中起着关键作用。

**3.2.3 肥大细胞与结直肠癌** 在结肠炎相关性结直肠癌和自发性结直肠癌中,肥大细胞发挥着不同的作用。在结肠炎相关性结直肠癌中,肥大细

胞的缺乏减少了肿瘤的负担, 并且增加了肿瘤中 CD8<sup>+</sup>T 细胞的浸润, 表明肥大细胞可能通过抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞的浸润来促进结肠炎相关性结直肠癌的发展; 而在自发性结直肠癌中, 肥大细胞的缺乏促进了肿瘤的发展, 提示肥大细胞可能通过调节免疫反应等方式对自发性结直肠癌的发展起到抑制作用<sup>[39]</sup>: 在肥大细胞缺乏的小鼠 (KitW<sup>sh</sup>) 中通过注射致癌剂 AOM 和 DSS 诱导结肠炎相关性结直肠癌, 结果显示, 肥大细胞缺乏减少了结肠炎相关性结直肠癌的肿瘤负担, 并在肿瘤中增加了 CD8<sup>+</sup>T 细胞的密度; 仅注射 AOM 诱导自发性结直肠癌的

小鼠结果与其相反; 通过骨髓移植恢复肥大细胞活性后, 自发性结直肠癌的病变得到了抑制; 此外, 通过收集临床结直肠癌患者样本发现, 肥大细胞的密度可能增加或保持不变, 而激活状态的肥大细胞与肿瘤中 CD8<sup>+</sup>T 细胞的数量呈负相关。因此, 肥大细胞在结直肠癌的发展中可能具有双重作用, 这取决于肿瘤的类型和环境, 其活性状态可能对肿瘤微环境中的免疫细胞, 特别是 CD8<sup>+</sup>T 细胞的数量和功能产生重要影响。

肥大细胞双向调节肿瘤的作用机制见表 2。

表 2 肥大细胞双向调节肿瘤的作用机制

肿瘤	肥大细胞调节机制	作用	引用文献
黑色素瘤	Mept6 的释放导致 CXCL9 表达增加	↓	[35-37]
	影响 EMT 相关基因 Twist 和 E-cadherin 的表达	↑	
乳腺癌	释放 GRN, 与 TNFR1 竞争性结合, 影响 TNF-α 诱导的癌细胞凋亡	HR(-) ↓ HR(+) ↑	[38]
结直肠癌	影响 CD8 <sup>+</sup> T 细胞的浸润	↓	[39]
	促进炎症反应	↑	

注: ↑表示上调, ↓表示下调。

4 肥大细胞在肿瘤微环境中的主要机制

尽管肥大细胞在不同癌症中呈现“促瘤”或“抑瘤”的表型差异, 其调控逻辑可基本归纳为 4 条跨癌种的机制轴。①代谢-血管生成轴: 如 SCF/c-Kit 信号激活后, 肥大细胞同步释放 VEGF 家族与 ANGPT1, 直接驱动肿瘤血管新生; ②炎症-免疫抑

制轴: 如 IL-33/TGF-β/IL-10 等肥大细胞介质诱导 TAM 与 Treg 浸润, 造成 CD8<sup>+</sup>T 细胞耗竭; ③基质重塑轴: 如类胰蛋白酶、糜蛋白酶等蛋白酶降解细胞外基质, 促进肿瘤侵袭与转移; ④受体-信号调控轴: 如肥大细胞表面 FcεRI、c-Kit、PKD 等受体的下游 ERK/NF-κB 通路可在某些背景信号下切换为促瘤或抑瘤输出。见表 3。

表 3 肥大细胞在肿瘤微环境中的共性机制轴及其关键分子与功能

共性机制轴	关键分子	肿瘤类型	引用文献
代谢-血管生成轴	VEGF, ANGPT1/TIE2	胃癌、胰腺癌	[25-27]
炎症-免疫抑制轴	TGF-β, IL-10, IL-33/ST2, CCL5, CSF2/CCL20	胃癌、肾癌、宫颈癌、结直肠癌	[25, 30-31]
基质重塑轴	类胰蛋白酶/糜蛋白酶, MMPs	胰腺癌、口腔癌、前列腺癌	[27-28, 34, 39]
受体-信号调控轴	c-Kit/SCF, FcεRI, TLR, PGR, PKD, ERK, NF-κB, NR4A	胃癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌	[25, 29, 34, 38]

5 总结与展望

肥大细胞在肿瘤微环境中的作用具有明显的组织特异性差异。在肠癌、胃癌等消化道肿瘤中, 肿瘤周围聚集的肥大细胞通过分泌多种炎症介质

促进肿瘤进展。然而, 这些细胞也能释放 TNF、IL 等效应分子, 或通过募集和激活 CD8<sup>+</sup>T 细胞、自然杀伤细胞等发挥抗肿瘤作用。这种功能上的双重性表明, 肥大细胞既能通过促血管生成和免疫抑制促进肿瘤发展, 也可在特定条件下启动抗肿瘤



免疫应答。值得注意的是,作为 I 型超敏反应的关键效应细胞,肥大细胞  $Fc\epsilon RI$  交联引发的系统性脱颗粒可导致过敏性休克等严重反应,这一风险远超其在肿瘤微环境中的生物学效应。未来研究需进一步阐明肥大细胞在不同肿瘤免疫微环境中的调控机制,以探索其潜在的免疫治疗价值。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 张娜,徐天瑞,安瑜.肥大细胞在肿瘤发生发展中的作用[J].中国生物化学与分子生物学报,2022,38(1):42-48.
- [2] VARRICCHI G, GALDIERO M R, LOFFREDO S, et al. Are mast cells MASTers in cancer?[J]. Front Immunol, 2017, 8: 424.
- [3] LIN Y M, WU F C, HUANG X C, et al. A novel mast cell marker gene-related prognostic signature to predict prognosis and reveal the immune landscape in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1538641.
- [4] SHARPE B P, NAZLAMOVA L A, TSE C, et al. Patient-derived tumor organoid and fibroblast assembloid models for interrogation of the tumor microenvironment in esophageal adenocarcinoma[J]. Cell Rep Methods, 2024, 4(12): 100909.
- [5] LIU X F, TO K K W, ZENG Q S, et al. Effect of extracellular vesicles derived from tumor cells on immune evasion[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(12): e2417357.
- [6] ZHANG M Y, LIU C J, TU J, et al. Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives, current developments, and future directions[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1): 136.
- [7] RIBATTI D, TAMMA R, CRIVELLATO E. The dual role of mast cells in tumor fate[J]. Cancer Lett, 2018, 433: 252-258.
- [8] SHU F H, YU J, LIU Y J, et al. Mast cells: key players in digestive system tumors and their interactions with immune cells[J]. Cell Death Discov, 2025, 11(1): 8.
- [9] GUO X X, SUN M J, YANG P Y, et al. Role of mast cells activation in the tumor immune microenvironment and immunotherapy of cancers[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 960: 176103.
- [10] MIYAKE K, ITO J, KARASUYAMA H. Novel insights into the ontogeny of basophils[J]. Front Allergy, 2024, 5: 1402841.
- [11] SZUDY-SZCZYREK A, MLAK R, PIGOŃ-ZAJĄC D, et al. Role of sclerostin in mastocytosis bone disease[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 161.
- [12] ELIEH-ALI-KOMI D, MAURER M, SIEBENHAAR F. The impact of mast cells on the anatomy, cellular communication, and molecular immune network of lymph nodes[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2025, 68(1): 35.
- [13] SMITH J, TAN J K H, MORO C. Mast cell distribution and prevalence in the murine urinary bladder[J]. BMC Urol, 2024, 24(1): 51.
- [14] MUCHA J, CHO A, WEIJLER A M, et al. Prospective assessment of pre-existing and *de novo* anti-HLA IgE in kidney, liver, lung and heart transplantation[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1179036.
- [15] SATALA D, BRAS G, KOZIK A, et al. More than just protein degradation: the regulatory roles and moonlighting functions of extracellular proteases produced by fungi pathogenic for humans[J]. J Fungi (Basel), 2023, 9(1): 121.
- [16] NETTIS E, FOTI C, AMBRIFI M, et al. Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology[J]. Clin Mol Allergy, 2020, 18: 8.
- [17] 徐炜,舒俊华,干意,等. Th17/Treg 细胞免疫平衡的相关调控机制研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(24): 48-54.
- [18] 吴朋飞,杨智,李青晏,等. 肿瘤微环境中细胞代谢相互作用的研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(2): 482-489.
- [19] DILEEPAN K N, RAVEENDRAN V V, SHARMA R, et al. Mast cell-mediated immune regulation in health and disease[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1213320.
- [20] TIE Y, TANG F, WEI Y Q, et al. Immunosuppressive cells in cancer: mechanisms and potential therapeutic targets[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 61.
- [21] 李莉. 肥大细胞基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2020: 123-126.
- [22] PEÑA-ROMERO A C, ORENES-PIÑERO E. Dual effect of immune cells within tumour microenvironment: pro- and anti-tumour effects and their triggers[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(7): 1681.
- [23] CHEN R, WU W T, LIU T, et al. Large-scale bulk RNA-seq analysis defines immune evasion mechanism related to mast cell in gliomas[J]. Front Immunol, 2022, 13: 914001.
- [24] ZHANG L, CAO L, LIU J Q, et al. Identification of a novel MSI-related ceRNA network for predicting the prognosis and immunotherapy response of gastric cancer[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(11): 5164-5189.
- [25] EISSMANN M F, DIJKSTRA C, JARNICKI A, et al. IL-33-mediated mast cell activation promotes gastric cancer through macrophage mobilization[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2735.
- [26] LI J, XIAO C, LI C X, et al. Tissue-resident immune cells: from defining characteristics to roles in diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 12.
- [27] GUO X J, ZHAI L Q, XUE R B, et al. Mast cell tryptase contributes to pancreatic cancer growth through promoting angiogenesis via activation of angiopoietin-1[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6): 834.
- [28] CAI X J, PENG C R, ZHANG J Y, et al. Mast cell infiltration and subtype promote malignant transformation of oral precancer and progression of oral cancer[J]. Cancer Res Commun, 2024, 4(8): 2203-2214.
- [29] SALAMON P, MEKORI Y A, SHEFLER I. Lung cancer-derived extracellular vesicles: a possible mediator of mast cell activation in the tumor microenvironment[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(3): 373-381.

- [30] LIU T J, XIA Q, ZHANG H B, et al. CCL5-dependent mast cell infiltration into the tumor microenvironment in clear cell renal cell carcinoma patients[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(21): 21809-21836.
- [31] GUO F, KONG W N, LI D W, et al. Low tumor infiltrating mast cell density reveals prognostic benefit in cervical carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2022, 21: 15330338221106530.
- [32] YE Z P, DENG X P, ZHANG J H, et al. Causal relationship between immune cells and prostate cancer: a Mendelian randomization study[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1381920.
- [33] LV J, ZHOU Y H, JIN S K, et al. WGCNA-ML-MR integration: uncovering immune-related genes in prostate cancer[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1534612.
- [34] TURAJLIC S, SWANTON C, BOSHOF C. Kidney cancer: The next decade[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(10): 2477-2479.
- [35] GRUJIC M, HELLMAN L, GUSTAFSON A M, et al. Protective role of mouse mast cell tryptase Mcpt6 in melanoma[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020, 33(4): 579-590.
- [36] ÖHRVIK H, GRUJIC M, WAERN I, et al. Mast cells promote melanoma colonization of lungs[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 68990-69001.
- [37] SOMASUNDARAM R, CONNELLY T, CHOI R, et al. Tumor-infiltrating mast cells are associated with resistance to anti-PD-1 therapy[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 346.
- [38] YANG Z Y, CHEN H D, YIN S P, et al. PGR-KITLG signaling drives a tumor-mast cell regulatory feedback to modulate apoptosis of breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2024, 589: 216795.
- [39] SAKITA J Y, ELIAS-OLIVEIRA J, CARLOS D, et al. Mast cell-T cell axis alters development of colitis-dependent and colitis-independent colorectal tumours: potential for therapeutically targeting via mast cell inhibition[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(10): e004653.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 单新然, 王晓宇. 肥大细胞在肿瘤微环境中作用的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(23): 48-55.

**Cite this article as:** SHAN X R, WANG X Y. Progress on the role of mast cells in the tumor microenvironment[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(23): 48-55.