

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.11.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220114.1044.002.html\(2022-01-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220114.1044.002.html(2022-01-14))

胰腺癌相关成纤维细胞的研究进展*

王永红¹, 张弘扬²综述, 王震侠², 赵建国^{2△}审校

(1. 内蒙古医科大学研究生院, 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古医科大学附属医院肝胆外科, 呼和浩特 010050)

[摘要] 胰腺导管腺癌 (PDAC) 在胰腺癌中是一种常见的恶性肿瘤类型, 以促结缔组织增生间质为特征。活化的癌相关成纤维细胞 (CAFs) 在胰腺癌的纤维化形成中起关键作用。CAFs 可以通过重塑细胞外基质而干扰药物输送, 并在细胞外间隙产生胶原蛋白以调节肿瘤硬度并抑制肿瘤进展; 也可以通过分泌趋化因子和细胞因子抑制免疫效应细胞和招募免疫抑制细胞来改变免疫微环境。不同的 CAFs 亚群在癌症进展中扮演不同的角色, CAFs 异质性的研究进展为 CAFs 同时发挥抑瘤和促瘤功能的争议提供了一个合理的解释。本文旨在总结 CAFs 异质性的最新发现和 CAFs 如何干扰免疫细胞与肿瘤细胞间信息交流, 为进一步研究 CAFs 在胰腺癌免疫抑制微环境中的作用提供理论依据。

[关键词] 癌相关成纤维细胞; 异质性; 肿瘤微环境; 免疫抑制; 胰腺癌

[中图法分类号] R657.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)11-1968-05

Research progress of pancreatic cancer-associated fibroblasts*

WANG Yonghong¹, ZHANG Hongyang², WANG Zhenxia², ZHAO Jianguo^{2△}

(1. Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China;

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China)

[Abstract] Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a fatal disease characterized by the proliferation of connective tissue stroma. The activated cancer-associated fibroblasts (CAFs) play a key role in the fibrogenesis of pancreatic cancer. CAFs can interfere with drug delivery by remodeling extracellular matrix and produce collagen in the extracellular space to regulate the tumor hardness and inhibit the tumor progression; it can also change the immune microenvironment by secreting chemokines and cytokines to inhibit immune effector cells and recruit immunosuppressive cells. Different CAFs subsets play different roles in cancer progression. The research progress of CAFs heterogeneity provides a reasonable explanation for the controversy that CAFs plays both anti-tumor and tumor-promoting functions. The purpose of this paper is to summarize the latest findings of CAFs heterogeneity and how CAFs interferes with the information communication between immune cells and tumor cells, so as to provide a theoretical basis for further study of the role of CAFs in the immunosuppressive microenvironment of pancreatic cancer.

[Key words] cancer-associated fibroblasts; heterogeneity; tumor microenvironment; immunosuppression; pancreatic cancer

胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 的发病率逐年上升, 具有发现晚、进展快、治疗手段有限, 愈合差的特点。PDAC 的特点是大量的非恶性间质细胞支持癌细胞的增殖、存活和侵袭。在这些基质细胞中, 癌相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 在促进肿瘤生长方面发挥了重要作用。CAFs 产生的细胞外基质成分, 为癌细胞

提供生存和迁移的条件, 干扰药物输送, 调节肿瘤硬度并促进肿瘤进展。CAFs 还分泌多种细胞因子、趋化因子和生长因子, 直接和间接支持癌细胞。虽然这些 CAFs 衍生的因子作为癌细胞的直接生存信号, 但其也通过抑制免疫效应细胞的活性和招募免疫抑制细胞来改变免疫细胞环境, 使癌细胞能够逃避免疫监视。CAFs 是几种亚型组成的多样性细胞群体, 具有

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (82060432); 内蒙古自治区科技计划项目 (2019GG085); 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2019MS08025); 内蒙古自治区“草原英才”工程创新团队资金援助项目 (DC1900003486)。 作者简介: 王永红 (1979—), 副主任医师, 在读硕士研究生, 主要从事肝胆胰脾外科工作。 △ 通信作者, E-mail: doctor1998zjg@163.com。

不同功能的 CAFs 亚群可以抑制或促进肿瘤的进展。本文就近年来关于 CAFs 异质性研究的重要事件、不同 CAFs 亚群的功能及 CAFs 衍生的免疫抑制因子在 PDAC 免疫逃避中的作用进行综述,以为开发有效的 PDAC 联合治疗提供基础依据。

1 CAFs 的异质性

CAFs 来源于胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)、间皮细胞、常驻成纤维细胞、间充质干细胞和骨髓源干细胞,其标记包括细胞外标记:1 型胶原蛋白(collagen type 1, COL1)A1、COL1A2、蛋白聚糖光蛋白聚糖(lumican, LUM)、核心蛋白聚糖(decorin, DCN);表面标记:平足蛋白(podoplanin, PDPN)、成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) α 、PDGFR β ;细胞内标记: α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、波形蛋白(vimentin, VIM)、成纤维细胞特异性蛋白-1(fibroblast specific protein-1, FSP-1)^[1]。最近,班伯里会议第一次明确地定义了 CAFs——形态细长,上皮、内皮和白细胞标记物阴性,且排除上皮间充质转化的癌细胞^[2]。CAFs 是基质的主要成分,并分泌生长因子、炎症配体和细胞外基质蛋白,促进肿瘤增殖、治疗耐药和免疫逃逸^[3]。由于这些原因,CAFs 历来被认为是促进肿瘤的成分。然而,主要集中在针对 CAFs 中激活的 Hedgehog 信号通路研究,结果表明,在某些情况下 CAFs 也可能具有抑制肿瘤的功能^[4]。近年随着研究 CAFs 生物学新的共培养模型和单细胞 RNA 测序的发展,在 PDAC 小鼠模型和人 PDAC 组织中都发现了不同的 CAFs 亚型,并不断出现新的亚群。

ÖHLUND 等^[5]通过三维共培养系统发现了两个不同的 CAFs 亚群,肌成纤维细胞(myofibroblasts, myCAF)和炎症 CAFs(inflammatory CAFs, iCAF)。ELA 等^[6]通过单细胞 RNA 测序证实了 myCAF 和 iCAF 的存在,还发现了一种新的 CAFs 亚型——抗原呈递 CAFs(antigen presentation CAFs, apCAF),而且 iCAF 与 apCAF 在 2D 培养模型中均可转变为 myCAF。myCAF 位于癌细胞附近,以 α -SMA^高 白细胞介素(interleukin, IL)-6^低 表达为特点;iCAF 则远离癌细胞,以 α -SMA^低 IL-6^高 表达为特点;apCAF 表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类和 CD74 类分子,但不表达共刺激分子,具有激活 CD4⁺ T 细胞的能力,但水平远低于专业抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC),有可能调节胰腺肿瘤的免疫反应。

早有研究表明维甲酸能诱导 PSCs 沉默,减少旁分泌 Wnt- β -catenin 信号以减缓肿瘤进展^[7]。SCHNITTERT 等^[8]发现脂氧素 A4(内源性抑炎因

子,花生四烯酸代谢产物之一)通过抑制 Smad2/3 磷酸化明显降低了转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)诱导的 α -SMA, COL1A1, COL3A1, PDGFR β , 基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP2), Wnt2B, 趋化因子 12(chemokine 12, CXCL12), IL-6, 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达,抑制 PSCs 活化,从而抑制 CAFs 诱导的促肿瘤作用。BIFI 等^[9]用有机物和小鼠模型发现肿瘤细胞衍生的 IL-1 激活白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)/Janus 激酶(janus kinase, JAK)/转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路诱导 iCAF 形成;TGF- β 通过 TGF- β /Smad2/3 通路下调 IL-1 I 型受体(IL1 R1)的表达促进成纤维细胞向 myCAF 转化。BERNARD 等^[10]研究发现, iCAF 只在胰腺癌中明显存在,而 myCAF 在低级别导管内乳头状黏液瘤(low grade intraductal papillary myxoma, LG-IPMN)中水平较低,但在高级别 IPMN(high grade IPMN, HG-IPMN)中水平较高,从而提出 myCAF 的激活与肿瘤进展具有相关性,而 iCAF 的增加与肿瘤从免疫监视到免疫抑制的转变相一致。FELDMANN 等^[11]研究发现,转录因子配对相关同源框 1(paired related homoeobox 1, PRRX1)在一定程度上调节了 PDAC 肿瘤中 CAFs 的激活和可塑性。该研究中, PRRX1 的缺失推动了抑制肿瘤的 CAFs 的扩增,导致肿瘤分化增加,同时改善了对吉西他滨化疗的敏感性,减少了肿瘤扩散。然而,以前 Hedgehog 信号交替被提议促进或限制肿瘤生长,最近 STEELE 等^[12]研究发现,与 iCAF 相比, Hedgehog 信号在成纤维细胞中被独特地激活,并且在 myCAF 中差异升高, Sonic Hedgehog 过表达促进肿瘤生长,而平滑拮抗剂 LDE225 抑制 Hedgehog 通路会损害肿瘤生长,此外 Hedgehog 通路抑制减少了 myCAF 数量并增加了 iCAF 数量,这与细胞毒性 T 细胞的减少和调节性 T 细胞的扩增相关,与免疫抑制的增加一致。有研究还揭示了两种功能不同的胰腺成纤维细胞谱系, CD105 阳性的胰腺成纤维细胞允许体内肿瘤生长,而 CD105 阴性的成纤维细胞则具有高度的肿瘤抑制作用^[13]。另外,使用单细胞 RNA 测序发现 CAFs、导管癌细胞和免疫细胞在极致密和松散类型的 PDAC(致密型、高结缔组织增生;松散型、低结缔组织增生)之间存在明显的瘤间异质性,在松散型 PDAC 中发现了一种具有高度活化代谢状态的新型 CAFs 亚型(meCAF)^[14]。meCAF 具有高度活跃的糖酵解,而癌细胞以氧化磷酸化为主要代谢模式,松散型 PDAC 的免疫细胞比例和活性远高于致密型 PDAC,具有丰富 meCAF 的 PDAC 患者具有较高的转移风险和较差的预后,但对免疫疗法的反应明显更好。

总之, CAFs 是异质的细胞群体, 既可以促进肿瘤, 也可以抑制肿瘤。更多地了解 PDAC 中 CAFs 表型及功能的转化, 对于理解其对胰腺肿瘤发生各个阶段微环境依赖性的影响至关重要, 并将为如何最好地针对这些促肿瘤功能提供信息。

2 CAFs 在免疫抑制微环境中的作用

PDAC 肿瘤微环境由 CAFs、免疫细胞、神经元、受压血管和大量细胞外基质成分(如胶原蛋白、纤维连接蛋白和透明质酸)组成^[15]。CAFs 通过以下两方面干扰免疫细胞与肿瘤细胞间信息交流, 促进肿瘤免疫逃逸, 导致肿瘤的浸润与转移。

2.1 降低免疫效应细胞功能

CAFs 对 T 细胞的影响可分为四类: (1) 下调细胞数量; (2) 诱导分化; (3) 上调免疫检查点; (4) 抑制肿瘤内浸润。有研究发现, CAFs 产生 TGF- β 诱导基因克隆 3 (TGF- β induced gene-human clone3, β ig-h3) 蛋白直接作用于肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞, 抑制其增殖和分化^[16]。CAFs 在肿瘤来源的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-1 β 的作用下分泌胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP), 表达 TSLP 受体的树突状细胞被激活后上调 TSLP 受体, 分泌吸引 Th2 的趋化因子 IL-4, 并获得 TSLP 依赖性的 Th2 极化能力, 诱导和聚集 Th2 细胞, 进一步增强了 STAT-3、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 的激活, 促进了胰腺癌细胞的增殖^[17]。TANG 等^[18] 研究表明, CAFs 过表达半乳糖凝集素 1, 阻止 CD3⁺ T 细胞浸润胰腺肿瘤, 降低 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞的活性, 还减少 Th1 型细胞因子 [IL-2 和 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)] 的产生和增强 Th2 型细胞因子 (IL-4 和 IL-5) 的产生, 促进了免疫豁免。此外, CAFs 释放前列腺素 E2 促进了 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (T cell immunoglobulin and mucin-containing protein-3, TIM-3)、程序性死亡分子-1 (programmed death-1, PD-1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 和淋巴细胞活性基因-3 (lymphocyte-activation gene-3, LAG-3) 在增殖 T 细胞中的表达, 表达免疫检查点的增殖 T 细胞产生较少的 IFN- γ 、TNF- α 和 CD107a, 表明 CAFs 诱导 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞上免疫检查点的表达, 这有助于降低免疫功能^[19]。

由于 T 细胞在免疫治疗中发挥核心作用, 效应 T 细胞滤入肿瘤部位的减少严重损害了胰腺癌免疫治疗的疗效。CD8⁺ T 细胞与肿瘤细胞在瘤旁室相互作用, 但在 CAFs 分泌的细胞因子的影响下, 倾向于向间质室迁移。有研究表明, PDAC 中包绕着癌细胞的 FAP⁺ CAFs 产生趋化因子 CXCL12, 与 T 细胞上 CXCL12 的受体 CXCR4 结合, 阻止 CD8⁺ T 细胞到

达瘤旁区域与癌细胞接触^[20]。CAFs 产生的胶原蛋白阻碍 T 细胞浸润, 但其机制仍有很大的争议。研究发现间质内 T 细胞分布不均, 大多数 T 细胞倾向于居住在远离肿瘤部位的低密度胶原区^[21]。然而, 有研究小组驳斥了胰腺基质在阻止 T 细胞聚集中的作用, 该研究发现更高水平的 COL1 的沉积与明显的 T 细胞亚群的增加有关, 而不是阻碍浸润^[22]。尽管这些研究得出了截然不同的结论, 但是 iCAF 比其他成纤维细胞具有更强的分泌能力, 而 myCAF 在该报道中被研究, 认为胰腺间质不会损害 T 细胞浸润^[22]。因此, 一个可能的假设是, CXCL12-CXCR4 串扰主要是由 iCAF 介导, 其阻碍 T 细胞的浸润, 而 myCAF 允许 T 细胞到达肿瘤簇, 对免疫有益。SUN 等^[23] 研究表明, IL-33 在 PDAC 中高水平表达具有特异性, iCAF 是 PDAC 肿瘤微环境中衍生 IL-33 的主要来源, IL-33 受体 ST2 的主要表达于肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM), 诱导 TAM 向 M2 型转变并产生 CXCL3, CXCL3 受体 CXCR2 表达于 CAFs, 并诱导成纤维细胞向 myCAF 转变并产生 III 型胶原蛋白, 促进肿瘤转移。有研究还发现, COL1 的缺失虽能降低胰腺肿瘤中基质胶原蛋白 1 水平, 但却加速 PDAC 进展, 其原因可能是促进骨髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 的募集, 降低了 T/B 淋巴细胞比率, 导致了免疫抑制, 而 CXCR2 和 CCR2 的抑制剂可使其逆转^[24]。最近单细胞 RNA 测序结合细胞交互 CellphoneDB (细胞受体配体互作分析工具) 配体-受体分析对免疫细胞耗竭和肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 选择性敲除小鼠的研究, 揭示了由 myCAF 分泌的透明质酸和 iCAF 分泌的肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 的促肿瘤机制与 myCAF 表达的 COL1 相反, 后者通过机械抑制肿瘤扩散来抑制肿瘤生长, 在保留 COL1 的同时, 靶向促进肿瘤的 CAF 介质, 可能会将 CAFs 从促肿瘤转化为抑制肿瘤^[25]。GORCHS 等^[26] 学者使用 2 维和 3 维细胞培养模型研究了卡泊三醇 (一种维生素 D3 类似物) 对胰腺 CAFs 和 T 细胞活化的影响: 降低 CAFs 的增殖和迁移; 减少促肿瘤因子前列腺素 E2、IL-6、骨膜素和白病抑制因子的释放; 促进 PD-L1 上调, 可影响 T 细胞介导的肿瘤免疫监视; 减少 T 细胞增殖和 IFN- γ 、颗粒酶 B 和 IL-17 的产生, 但增加 IL-10 的分泌。这表明卡泊三醇降低了 CAFs 的肿瘤支持活性, 但同时降低了 T 细胞效应功能, 这可能会损害患者的肿瘤免疫监视。

上述研究表明, 胰腺 CAFs 通过释放趋化因子、细胞因子和生长因子, 改变 T 细胞的迁移、分化和细胞毒性, 促进免疫逃逸, 从而成为肿瘤微环境的重要调节因子。因此, 需要一种更微调、更细微的方法来有效地靶向 CAFs 的促癌环节, 而不改变其抑癌作

用,而且不造成不良反应。

2.2 增强免疫抑制细胞的作用

MDSCs是骨髓来源的一群异质性细胞,是树突状细胞、巨噬细胞和粒细胞的前体,具有明显抑制免疫细胞应答的能力。MDSC可以通过消耗淋巴细胞所需的营养物质、产生氧化应激等多种机制,抑制T细胞和自然杀伤细胞等细胞毒性淋巴细胞清除肿瘤的能力。CAFs与髓样细胞之间的密切相互作用加速了纤维化的形成,影响髓样细胞的分化和极化。通过Luminex分析表明,PSC产生细胞因子[IL-6、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)]和趋化因子[基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)],促进外周血单核细胞分化为MDSC(CD11b⁺ CD33⁺)表型和多形核CD11b⁺ CD33⁺ CD15⁺细胞亚群,MDSC抑制T淋巴细胞增殖^[27]。此外,FAP的表达增加了来自CAFs的CCL2水平,CCL2通过结合其受体CCR2介导MDSCs的招募^[28]。TAM分M1和M2型,M1主要负责Th1细胞的反应和分泌促炎细胞因子,增强炎症并参与肿瘤的早期发展,而M2则表现出较低的抗原提呈效率,并产生大量的抗炎细胞因子,通过促进血管生成和免疫抑制导致肿瘤进展。CAFs分泌M-CSF,促进单核细胞产生ROS,诱导TAM向M2转化,促进肿瘤进展^[29]。

3 总结与展望

虽然干预CAFs可为抗肿瘤治疗提供一个有效的靶点,但因细胞异质性,需要找出更加精确的干预靶点,更详细、更深入地了解其分子机制。不同细胞因子刺激后被激活的CAFs在功能上有何区别、能否把“活化状态”的CAFs转为“静息状态”的成纤维细胞、CAFs能否被“驯化”成抗肿瘤型的CAFs、不同亚型的CAFs功能上有何不同及其原因,以及不同亚型的CAFs与免疫细胞之间串扰的机制及apCAFs的作用等都将是今后研究的方向。

参考文献

[1] BIFFI G, TUVESON D. Diversity and biology of Cancer-associated fibroblasts [J]. *Physiol Rev*, 2021,101(1):147-176.

[2] 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.

[3] KALLURI R. The biology and function of fibroblasts in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16

(9):582-598.

[4] ÖZDEMİR B C, PENTCHEVA-HOANG T, CARSTENS J L, et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival [J]. *Cancer Cell*, 2014,25(6):719-734.

[5] ÖHLUND 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.

[6] ELA E, MOHAN B, PASQUALE L, et al. Cross-Species single-cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma reveals antigen-presenting cancer-associated fibroblasts [J]. *Cancer Discov*, 2019,9(8):1102-1123.

[7] FROELING F E, FEIG C, CHELALA C, et al. Retinoic acid-induced pancreatic stellate cell quiescence reduces paracrine Wnt- β -catenin signaling to slow tumor progression [J]. *Gastroenterology*, 2011,141(4):1486-1497.

[8] SCHNITTERT J, HEINRICH M A, KUNINTY P R, et al. Reprogramming tumor stroma using an endogenous lipid lipoxin A4 to treat pancreatic cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 420: 247-258.

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

[10] BERNARD V, SEMAAN A, HUANG J, et al. Single-cell transcriptomics of pancreatic cancer precursors demonstrates epithelial and micro-environmental heterogeneity as an early event in neoplastic progression [J]. *Clin Cancer Res*, 2019,25(7):2194-2205.

[11] FELDMANN K, MAURER C, PESCHKE K, et al. Mesenchymal plasticity regulated by Prrxl drives aggressive pancreatic cancer biology [J]. *Gastroenterology*, 2021,160(1):346-361.

[12] STEELE N G, BIFFI G, KEMP S B, et al. Inhibition of hedgehog signaling alters fibroblast composition in pancreatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021,27(7):2023-2037.

[13] HUTTON C, HEIDER F, BLANCO-GOMEZ A, et al. Single-cell analysis defines a pancreatic fibroblast lineage that supports anti-tumor immunity [J]. *Cancer Cell*, 2021,39(9):1227-1244.

[14] WANG Y, LIANG Y, XU H, et al. Single-cell

- analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma identifies a novel fibroblast subtype associated with poor prognosis but better immunotherapy response[J]. *Cell Discov*, 2021, 7(1):36-53.
- [15] HESSMANN E, BUCHHOLZ S M, DEMIR I E, et al. Microenvironmental determinants of pancreatic cancer [J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(4):1707-1751.
- [16] GOEHRIG D, NIGRI J, SAMAIN R, et al. Stromal protein β ig-h3 reprogrammes tumour microenvironment in pancreatic cancer [J]. *Gut*, 2019, 68(4):693-707.
- [17] DE MONTE L, RENI M, TASSI E, et al. Intratumor T helper type 2 cell infiltrate correlates with cancer-associated fibroblast thymic stromal lymphopoietin production and reduced survival in pancreatic cancer [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3):469-478.
- [18] TANG D, YUAN Z, XUE X, et al. High expression of Galectin-1 in pancreatic stellate cells plays a role in the development and maintenance of an immunosuppressive microenvironment in pancreatic cancer [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(10):2337-2348.
- [19] GORCHS L, FERNÁNDEZ M C, BANKHE AD P, et al. Human pancreatic carcinoma-associated fibroblasts promote expression of co-inhibitory markers on CD4⁺ and CD8⁺ T-Cells [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:847-865.
- [20] BIASCI D, SMORAGIEWICZ M, CONNELL C M, et al. CXCR4 inhibition in human pancreatic and colorectal cancers induces an integrated immune response [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(46):28960-28970.
- [21] HARTMANN N, GIESE N, GIESE T, et al. Prevailing role of contact guidance in intrastromal T-cell trapping in human pancreatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(13):3422-3433.
- [22] CARSTENS J L, CORREA D P, YANG D, et al. Spatial computation of intratumoral T cells correlates with survival of patients with pancreatic cancer [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15095-150108.
- [23] SUN X, HE X, ZHANG Y, et al. Inflammatory cell-derived CXCL3 promotes pancreatic cancer metastasis through a novel myofibroblast-hijacked cancer escape mechanism [J]. *Gut*, 2022, 71(1):129-147.
- [24] CHEN Y, KIM J, YANG S, et al. Type I collagen deletion in α SMA⁺ myofibroblasts augments immune suppression and accelerates progression of pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(4):548-565.
- [25] BHATTACHARJEE S, HAMBERGER F, RAVIC HANDRA A, et al. Tumor restriction by type I collagen opposes tumor-promoting effects of cancer-associated fibroblasts [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(11):146987-147004.
- [26] GORCHS L, AHMED S, MAYER C, et al. The vitamin D analogue calcipotriol promotes an anti-tumorigenic phenotype of human pancreatic CAFs but reduces T cell mediated immunity [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):17444-17459.
- [27] MACE T A, AMEEN Z, COLLINS A, et al. Pancreatic cancer-associated stellate cells promote differentiation of myeloid-derived suppressor cells in a STAT3-dependent manner [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(10):3007-3018.
- [28] YANG X, LIN Y, SHI Y, et al. FAP promotes immunosuppression by cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment via STAT3-CCL2 signaling [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14):4124-4135.
- [29] ZHANG A, QIAN Y, YE Z, et al. Cancer-associated fibroblasts promote M2 polarization of macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(2):463-470.

(收稿日期:2021-09-28 修回日期:2022-01-10)