

卵巢癌肿瘤微环境与肿瘤转移及耐药机制的研究进展

陈莉¹, 洪波²

1. 中国科学院合肥肿瘤医院肿瘤内科, 安徽 合肥 230000;
2. 中国科学院合肥物质科学研究院健康与医学技术研究所, 安徽 合肥 230000

摘要: 卵巢癌是常见的妇科肿瘤之一,其易复发、易转移、易耐药的特性使得患者 5 年生存率较低。而卵巢癌的转移及耐药机制是一个多步骤、多因素参与的极其复杂的过程。近年来,随着对肿瘤微环境(TME)认识的加深其参与调控肿瘤转移及耐药的作用日益受到重视。本文通过文献调研对卵巢癌 TME 中的细胞外基质、癌相关成纤维细胞、血管内皮生长因子、免疫相关细胞及分子、脂肪细胞、缺氧诱导因子等在调控卵巢癌转移及耐药方面的作用及研究进展进行归纳总结,希望为卵巢癌转移及耐药机制的深入研究提供线索,从而为临床找到克服卵巢癌耐药的解决方法提供参考依据及启发。

关键词: 卵巢癌; 转移; 耐药; 肿瘤微环境; 细胞外基质; 癌相关成纤维细胞; 血管内皮生长因子; 免疫相关细胞及分子; 脂肪细胞; 缺氧诱导因子

中图分类号: R737.31 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)01-0130-06

Research progress on tumor microenvironment, tumor metastasis and drug resistance mechanisms in ovarian cancer

CHEN Li*, HONG Bo

* Department of Oncology, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei, Anhui 230000, China

Corresponding author: HONG Bo, E-mail: bhong@hmfl.ac.cn

Abstract: Ovarian cancer is one of the common gynecological tumors, and its characteristics of easy recurrence, metastasis and drug resistance make the 5-year survival rate low. The metastasis and drug resistance mechanism of ovarian cancer is an extremely complex process involving multiple steps and factors. In recent years, with the recognition of tumor microenvironment (TME), its role in regulating tumor metastasis and drug resistance has been increasingly valued. This article summarizes the role and research progress of extracellular matrix, cancer-associated fibroblasts, vascular endothelial growth factors, immune related cells and molecules, adipocytes and hypoxia-inducible factors in the regulation of metastasis and drug resistance in ovarian cancer TME through literature investigation, hoping to provide clues for the in-depth study of ovarian cancer metastasis and drug resistance mechanism, so as to provide a theoretical basis and inspiration for finding solutions to overcome drug resistance of ovarian cancer in clinical practice.

Keywords: Ovarian cancer; Metastasis; Resistance; Tumour microenvironment; Extracellular matrix; Cancer-associated fibroblasts; Vascular endothelial growth factor; Immune related cells and molecules; Adipocytes; Hypoxia inducible factor

Fund program: Hefei Cancer Hospital of Chinese Academy of Sciences "Outstanding Young Medical Talents Program" (YQJH202102)

卵巢癌是全球妇科癌症相关死亡的主要原因,其中上皮性卵巢癌是最普遍的亚型^[1]。大多数卵巢癌患者初诊即为局部晚期和广泛转移(Ⅲ期和Ⅳ期),最初对标准化一线治疗(包括减瘤手术、紫杉烷类+铂类方案化疗)有反应,但近 80% 的患者最终发生复发、耐药,5 年生存率仅为 30%^[2]。因此,寻找新的治疗靶点迫在眉睫。

近年来,针对肿瘤微环境(tumour microenvironment, TME)的治疗策略已成为一种有前景的癌症治疗方法, TME 是指肿瘤发生发展所处的复杂而丰富的多细胞环境^[3]。TME 通常包括(1)细胞外基质(extracellular matrix, ECM):即趋化因子、炎症因子、整合素、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和其他分泌分子;(2)基质细胞:即癌细胞、癌症干细胞、壁细

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.01.027

基金项目: 中国科学院合肥肿瘤医院“优秀医学青年人才计划”(YQJH202102)

通信作者: 洪波, E-mail: bhong@hmfl.ac.cn

出版日期: 2024-01-20

胞、癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)、内皮细胞(ECs)和免疫细胞^[3]。TME发生适应性的改变,可促进肿瘤的发展和转移^[4]。TME在卵巢癌的发生中起着至关重要的作用^[3],可能是卵巢癌潜在的治疗靶点。在此,本文对TME中一些关键成分在卵巢癌转移及治疗耐药方面作用的研究成果进行综述。

1 ECM

与大多数实体肿瘤通过淋巴或血行途径传播不同,卵巢癌细胞可直接扩散到腹膜,与腹膜衬里的间皮细胞相互作用,随后侵入基底膜,扩散至ECM,形成转移性植入物^[2]。ECM由基底膜和基质细胞组成,是肿瘤转移的重要调控屏障。

1.1 MMP MMP能够降解ECM中的多种成分蛋白,导致其结构和细胞表面受体表达的改变,提示恶性肿瘤的发生、发展和侵袭转移^[5]。迄今为止,MMP家族共有25个相关成员,其中MMP-3、MMP-9和MMP-14被发现介导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT),促进卵巢肿瘤细胞从原发肿瘤脱离,使癌细胞向腹腔扩散;且沉默MMP-3可降低卵巢癌顺铂耐药细胞的细胞活力、细胞生长和侵袭潜能^[6]。在对30项临床研究的荟萃分析中发现,MMP-9高表达在很大程度上预示卵巢癌患者的不良预后^[7]。Hu等^[8]利用RNA干扰实验,发现MMP-9表达下调导致卵巢癌细胞侵袭和黏附降低。Wang等^[9]对来自TCGA的293例卵巢癌患者的研究表明,MMP-2、MMP-14、MMP-19和MMP-20的高表达与较差的总生存期有关,且MMP-19和MMP-20可作为卵巢癌患者预后较差的独立因素。此外,通过对卵巢癌细胞系实验和使用siRNA敲除实验验证,发现MMP-19或MMP-20表达水平高的细胞系对长春新碱、卡铂等抗癌药物的耐药性更强,也进一步证实了MMP-19和MMP-20的高表达与卵巢癌细胞侵袭能力有关^[9]。金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs),一种天然存在的MMP抑制剂,可阻断各种MMPs的活性或活化。目前已发现在卵巢癌细胞系中,TIMP-2可以通过抑制基质降解显著减少侵袭^[10]。研究发现,高水平的TIMP-1与卵巢癌患者的总生存期降低相关^[5]。

1.2 黏附分子和连接复合物 上皮细胞与邻近细胞和ECM的黏附是由不同类型的连接复合物和细胞黏附分子介导的^[11]。上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)在55%~75%的卵巢癌中过表达,且被作为“治疗播散性卵巢癌的治疗靶点”被广泛研究^[12]。Catumaxomab,抗EpCAM和CD3的三功能双特异性抗体于2009年获得欧盟委员会批准用于表达EpCAM的癌症患者恶性腹水的治疗^[12]。至目前研究发现,紧密连接蛋白(claudins, CLDN)中的CLDN1、CLDN3、CLDN4、CLDN7和CLDN16 mRNA与人类卵巢肿瘤的发生和增殖转移有关^[13-15]。Santin等^[15]发现化疗耐药/复发的卵巢肿瘤中CLDN3和CLDN4的表达高于化疗敏感的卵巢癌患者。有研究在具有不同性状的卵巢癌细胞(A2780、OVCAR3、SKOV3)培养实验和卵巢移植瘤小鼠模型中,发现EpCAM-claudins-tetraspanin复合物的共表达与卵巢

癌的进展及顺铂耐药有关^[11]。

1.3 跨膜相关糖蛋白 肿瘤细胞表面表达的糖蛋白介导细胞黏附和侵袭^[16]。CD147是一种以高度糖基化为主要功能形式的单链跨膜糖蛋白,也是一种ECM金属蛋白酶诱导剂^[17]。Gao等^[17]发现,CD147、HE4的高表达与卵巢癌分化程度及FIGO(Ⅲ~Ⅳ)分期显著相关,可预测卵巢癌预后不良,且HE4可以通过调控CD147的表达促进卵巢癌的侵袭转移。而CD147表面的Lewis抗原,可促进CD147介导的细胞黏附和MMP2的表达从而增加卵巢肿瘤细胞的黏附和转移^[18]。CD82,四跨膜蛋白(tetraspanins)超家族的成员,属于细胞膜糖蛋白的特殊家族。Li等^[19]发现CD82可通过糖基转移酶MGAT3介导调节卵巢癌转移。细胞表面粘蛋白16(MUC16)是编码糖类抗原125的跨膜糖蛋白,在超过80%的卵巢癌组织中高表达。Zhai等^[16]的研究数据显示,MUC16过表达可通过PI3K/Akt信号通路触发卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭的功能;体外实验发现MUC16可通过介导树突状细胞成熟从而诱导细胞毒性T淋巴细胞反应,对未来卵巢癌基于树突状细胞的免疫治疗提供帮助。

2 CAFs

CAF作为基质细胞的主要成分,主要促进基质活化和肿瘤间质增生^[20]。在卵巢癌中,CAF浸润升高和激活被报道与晚期疾病、淋巴结和网膜转移以及血行转移风险增加相关^[21]。可见,肿瘤细胞与CAFs之间的微妙串扰是卵巢癌转移的关键步骤。而CAF的激活是由卵巢癌细胞分泌的因子触发的,包括炎症因子、MMPs、活性氧和转化生长因子(TGF)- β ^[20]。其中,Yue等^[21]在卵巢癌细胞体外模型中发现,基质成纤维细胞在接受TGF- β 调控的CAF激活时,可提高骨膜蛋白(periostin, POSTN)的表达,而CAF衍生的POSTN通过激活整合素介导的PI3K/Akt通路和诱导EMT可维持转移前微环境。

3 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)

在卵巢癌中,血管生成诱导腹水形成和多发性转移扩散促进肿瘤进展,导致预后不良^[22]。公认的血管生成启动子包括VEGF、FGF1和FGF2,以及它们的相关受体^[1]。VEGF和VEGF受体(VEGFR)在卵巢癌细胞中表达,VEGF高表达提示预后不良,VEGF/VEGFR通路是卵巢癌最常见、最重要的血管生成通路之一^[22]。所以抗血管生成药物也是第一种治疗卵巢癌的活性靶向药物^[22]。其中,贝伐珠单抗注射液是一种人源化的抗VEGF单克隆抗体,目前已经开展了许多Ⅲ期临床试验,包括在铂敏感复发性卵巢癌的一线化疗和维持以及铂耐药复发性卵巢上皮癌人群的治疗,均取得不错的疗效^[22]。

4 免疫微环境

4.1 中性粒细胞 卵巢癌优先转移到大网膜,60%诊断为卵巢癌的妇女表现为晚期播散性疾病,在几乎所有的晚期病例

中,均存在大网膜被定植^[23]。而中性粒细胞被招募到大网膜是卵巢癌细胞在此部位定植的一个重要步骤,卵巢肿瘤来源的炎症因子刺激中性粒细胞动员和挤压染色质网形成中性粒细胞细胞外诱捕网(NETs),从而促使中性粒细胞被招募到大网膜^[24]。该研究在卵巢肿瘤小鼠和早期卵巢癌患者的大网膜中检测到 NETs, NETs 反过来结合卵巢癌细胞并促进转移^[24]。其中肽酰基精氨酸脱亚氨酶 4(PAD4)是形成 NET 所必需的一种酶,在卵巢癌小鼠模型中,NET 的形成使转移前网膜生态位有利于卵巢癌细胞的植入;同时发现使用 PAD4 药物抑制剂可阻断 NETs 的形成,从而减少小鼠网膜转移^[24]。

4.2 免疫细胞 人体内网膜的一个独特特征是大量的乳白色斑点,其特征是高度血管化的免疫细胞结构,这些斑点是免疫细胞(如巨噬细胞、T 细胞、B 细胞)的高度集中区域,其在腹腔内转移性 TME 的产生中发挥关键作用^[25]。卵巢癌腹膜转移的特点在于腹腔内特殊的炎症和免疫抑制环境,并伴有恶性腹水积聚^[26]。免疫系统参与控制卵巢癌,其治疗方案是基于调节卵巢 TME 来刺激抗肿瘤效应细胞^[26]。

4.2.1 巨噬细胞 既往多个实验证明,肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是实体恶性肿瘤 TME 中占比最大的浸润免疫细胞^[27],可通过促进血管生成、基质重塑和 EMT 促进肿瘤进展,最终导致肿瘤浸润和转移^[28]。肿瘤细胞的球体形成是实体肿瘤跨体腔转移的步骤之一。Yin 等^[29]发现 TAMs 在卵巢癌中可分泌大量的 EGF 来激活周围肿瘤细胞的 EGFR,被激活的 EGF/EGFR 信号通路上调 VEGF-C,进而上调整合素和细胞间黏附分子-1(ICAM-1),形成一个正的自分泌反馈环,从而促进肿瘤细胞的增殖、迁移、黏附、球体形成和腹膜植入。此外,卵巢癌可分泌大量的巨噬细胞集落刺激因子-1(CSF-1),从而诱导巨噬细胞向 M2 样 TAMs 极化。Zeng 等^[30]发现 M2 样 TAMs 分泌的 EGF 可能激活 EGFR-ERK 信号通路,从而促进卵巢癌进展。Etzerodt 等^[31]在转移性卵巢癌小鼠模型中,定义了一个独特的 CD163⁺ Tim4⁺ 网膜巨噬细胞亚群,它独立于骨髓来源的单核细胞,在卵巢癌细胞的转移扩散和维持腹水中癌症干细胞的数量发挥重要作用,若在大网膜中选择性清除 CD163⁺ Tim4⁺ 巨噬细胞,可防止肿瘤进展和疾病的转移扩散。

4.2.2 淋巴细胞 一篇对 10 项涉及 1 815 例卵巢癌患者的临床研究的荟萃分析证实了肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)具有显著的生存优势,其中更多的研究认为 CD8⁺ TILs 是对卵巢癌患者生存有利的细胞,也有研究发现 CD3⁺ TILs、CD4⁺ TILs 对卵巢癌患者生存有利的结果^[32]。但有研究发现,只有 10% 的肿瘤内 CD8⁺ T 细胞能够识别自体卵巢肿瘤细胞,在一半的患者样本中没有发现肿瘤反应性 T 细胞受体。免疫抑制导致 CD8⁺ T 细胞耗竭可能解释这种现象^[33]。参与 TIL 抑制和肿瘤过度生长的细胞因子已被研究为潜在的治疗靶点或与 TIL 联合治疗。吡啶胺 2,3-双加氧酶(IDO)是一种具有催化色氨酸的免疫抑制活性的酶,对来自外周血、腹水和卵巢癌患者肿瘤的 CD4⁺ Th1 细胞、CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞有免疫抑制作用,并与 TILs 的数量成

负相关;在体外和体内小鼠模型中,抑制 IDO 已被证明可以抑制卵巢癌生长和腹膜播散。PD-1 是 TILs 普遍表达的一种分子,是 T 细胞活化的负调控因子,它可能会影响 TILs 破坏肿瘤细胞的能力;而 PD-L1 是 PD-1 的常见配体,其上调可引起人体 T 细胞凋亡,帮助肿瘤逃避免疫破坏;PD-L1 表达导致 TILs 在肿瘤细胞破坏中受损,在小鼠模型中发现阻断 PD-1 或其配体可能逆转卵巢癌的耐药性^[34]。许多临床试验正在研究免疫检查点抑制剂的治疗潜力,不仅用于复发的卵巢癌,而且已经用于上皮性卵巢癌患者的一线治疗(如 NCT03737643、NCT03249142、NCT03602859 和 NCT03522246)。

4.2.3 自然杀伤细胞(natural killer cells, NK cells) NK 细胞最佳特征在于有效的抗肿瘤活性,包括产生干扰素- γ (IFN- γ)和在癌细胞中的直接细胞毒性^[1]。Sun 等^[35]研究表明,来自卵巢癌患者的 NK 细胞可以有效杀伤不同的卵巢癌细胞系,并降低其迁移活性。一些研究支持使用 NK 细胞治疗卵巢癌。Poznanski 等^[36]在异种移植小鼠模型中发现,来自卵巢癌患者的 CD56^{dim} CD16⁺ NK 细胞(外周血淋巴细胞中主要的 NK 细胞亚群之一)扩增并对自体肿瘤具有强大的细胞毒性。据报道,IL-2 的腹腔内给药可增加 NK 细胞数量和体内活化,低剂量 IL-2 与 13-顺式视黄酸联合使用会导致 T 细胞和 NK 细胞数量增加,从而可改善铂敏感晚期卵巢癌的临床结果^[37]。Baci 等^[26]发现经 IL-2、IL-15 和 IL-18 预活化后转移的 NK 细胞,在体外和体内卵巢癌中显示出增强的抗肿瘤活性,它们也可以在卵巢癌腹水中持续存在。

4.2.4 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞相关的激活受体,如 NKG2D 和 DNAM-1,可以识别卵巢靶细胞上的反配体,从而导致肿瘤细胞杀伤^[26]。上皮性卵巢癌通常表达丰富的 NKG2DL,而 NKG2DL 的表达有利于肿瘤细胞的生长和扩张^[38]。 $\gamma\delta$ T 细胞介导的杀伤作用也可以利用人源化的单克隆抗体(Hu-mAb),可以诱导携带 IgG Fc 段受体(Fc γ R I/II/III)的免疫细胞产生抗体依赖的细胞毒性作用^[26]。因此, $\gamma\delta$ T 细胞可以通过特异性的激活受体和使用 Hu-mAb 消除卵巢癌细胞,如果这些抗体识别的抗原在癌细胞上表达。也有报道称卵巢癌标本中存在的 $\gamma\delta$ T 细胞可以产生 IL-17A,并对初始 CD4⁺ T 细胞的增殖产生抑制作用,同时 IFN- γ 产量减低,抗卵巢癌细胞作用减少^[39]。而 Baci 等^[26]在体内实验和体外小鼠模型中发现,外周血扩增的 V δ 2T 细胞($\gamma\delta$ T 两大亚群之一)可以有效消除卵巢肿瘤细胞,当帕米磷酸钠(一种氨基双膦酸盐,N-BPs)存在时,这种效应应进一步增强。以上发现表明,使用适当的药物和 V δ 2T 细胞可以触发抗卵巢肿瘤效应。

4.3 炎症介质 炎症介质调节着癌细胞的生存、肿瘤血管生成、癌细胞的增殖和转移。既往已有多种炎症因子被证明参与卵巢癌的增殖转移过程。

4.3.1 白细胞介素(interleukin, IL) 研究证明,IL-8 及其受体 CXCR1 和 CXCR2 在晚期卵巢浆液癌组织中表达上调,且 IL-8 可能是卵巢癌侵袭转移的重要分子,体外实验发现,其可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路启动 EMT 从而促进卵巢癌细胞迁移^[40]。IL-6 可通过诱导 JAK/STAT 信号通路增强卵

巢癌细胞的生长和对化疗的耐药性^[41]。Xu等^[42]进一步发现,在缺氧条件下,IL-6可通过STAT3通路上调缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIF)增强卵巢癌细胞对顺铂的耐药。IL-10是免疫抑制细胞因子,在Ⅲ/Ⅳ期浆液性腹水中存在高水平的IL-10,其水平与腹水诱导的转移呈正相关^[43]。IL-10可通过JAK1/TYK2/STAT3途径导致STAT3的核移位,从而促进卵巢癌的EMT以及侵袭和转移^[44]。

4.3.2 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) TNF具有细胞毒性作用,通过核因子 κ B(NF- κ B)信号通路参与多种细胞的增殖、分化、凋亡或炎症的调节,而NF- κ B活性的增加已被报道为卵巢癌疾病进展不良的预测因子,并可增加对顺铂的耐药性^[45]。TNF- α 在晚期卵巢癌中显著升高,可诱导炎症性细胞因子和趋化因子的产生,从而促进卵巢癌的腹膜定植和肿瘤进展过程中的新生血管形成^[46]。

4.4 趋化因子 趋化因子是免疫细胞吸引和调节细胞因子的子集,在炎症反应和免疫稳态中不可或缺^[47]。主要分为四个主要亚家族:CXC、CC、CX3C和XC。多个趋化因子配体及其受体被发现与上皮性卵巢癌中癌细胞的增殖、迁移、血管生成和免疫抑制有关。例如,Duckworth等^[48]发现CXCL1/2/8水平升高以旁分泌方式通过CXCR2信号促进内皮细胞管(endothelial cell tube)的生成,并以自分泌方式促进上皮性卵巢癌细胞的增殖。CXCL8可通过结合CXCR1/2,激活WNT/ β -catenin通路,促进EMT和上皮性卵巢癌转移^[40]。Zou等^[49]发现表达CXCR4的浆细胞样树突状细胞前体被表达CXCL12的上皮性卵巢癌细胞吸引到TME,导致T细胞活化不良和免疫抑制。综上所述,CXC趋化因子及其受体对上皮性卵巢癌进展的影响,靶向CXC趋化因子及其受体可成为治疗卵巢癌非常有潜力的方式之一。Le Naour等^[50]证实CXCR1/2抑制剂AS-62401在与卡铂联合使用时降低了CXCR1/2配体的致瘤功能,增加了上皮性卵巢癌细胞对卡铂的敏感性。另一种CXCR2抑制剂SB225002被观察到具有抑制上皮性卵巢癌细胞增殖、转移和血管生成的作用^[51]。

5 脂肪细胞

脂肪细胞是大网膜的主要组成细胞类型,脂肪细胞分泌的产物被称为脂肪细胞因子,包括激素(如瘦素、脂联素和抵抗素)、炎症因子(如TNF- α 、IL-6和IL-8)、酶(如17 β -羟类固醇脱氢酶),以及其他因子^[52]。既往研究表明,脂肪细胞通过提供脂肪酸(fatty acid, FA)促进卵巢癌细胞的生长。Ladanyi等^[53]通过体内体外实验发现,抑制CD36(也称为FA转位酶)可有效减少卵巢癌细胞在微环境中摄取的FA,从而抑制脂肪细胞介导的侵袭和迁移,以及体外和体内肿瘤的生长。脂肪酸结合蛋白4(fatty acid binding protein 4, FABP4),是参与游离FA摄取的关键分子,已被发现可能作为卵巢癌转移潜能的关键因素。还发现,缺氧可以通过下调miR-409-3p,从而可能消除其对FABP4的抑制作用,进而导致FABP4水平升高^[54]。另外,在细胞实验中发现,通过用他莫昔芬处理卵巢肿瘤细胞,可观察到细胞中FABP4表达的显著下调,癌细胞

吸收FA的能力也受到了损害,从而影响了癌细胞的迁移潜能^[54]。研究发现,FABP4的小分子抑制剂(BMS309403)不仅可显著降低同基因原位小鼠模型中卵巢肿瘤负担,而且可提高体外和体内癌细胞对卡铂的敏感性^[55]。富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白是一种ECM蛋白,在重塑组织中表现出高度调节的表达以维持组织稳态,在体外和体内模型中显示可抑制脂肪细胞诱导的卵巢癌细胞增殖,且发现可能是通过抑制cEBP β -NF κ B-AP-1转录机制介导的^[56]。以上研究表明基于脂肪细胞的方法可能抑制卵巢癌的转移。

6 HIF

缺氧或低氧张力是TME的一个关键分子特征,与肿瘤生长、血管生成、细胞凋亡和化疗的抵抗以及肿瘤转移正相关^[57]。Natarajan等^[57]发现,缺氧信号可通过HIF-1和HIF-2增加间皮细胞和卵巢癌细胞中赖氨酰氧化酶的表达,从而促进肿瘤细胞侵袭。其中,HIF是一个转录因子家族,参与调控细胞对缺氧应激的反应。大量研究表明,HIF-1 α 是卵巢癌不良预后的良好预测因子,且在卵巢癌的多个通路中占据中心位置。HIF-1 α 作为转录因子调控多种蛋白质,从而促进卵巢肿瘤的发生发展;而在卵巢癌TME中,多种因素也可以调控HIF-1 α 在非肿瘤细胞中的表达,影响肿瘤细胞的恶性生物学特性^[58]。例如,HIF-1复合物可以促进IL-6的上调,从而激活JAK2/STAT3轴,促进卵巢癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[59]。此外,IL-6又可以通过STAT3信号通路提高HIF-1 α 的转录活性,从而增强卵巢癌细胞对顺铂的化疗耐药性^[42]。lncRNA CDKN2B-AS1在卵巢癌中过表达,通过沉默miR-411-3p,释放HIF-1 α mRNA,从而在VEGF和p38的转录中发挥关键作用,进而促进癌细胞的迁移和侵袭^[60]。基于此,可认为靶向HIF-1 α 可能有效抑制卵巢肿瘤的发展。而一项卵巢癌临床试验发现,贝伐单抗+HIF-1 α 抑制剂组的ORR和PFS优于HIF-1 α 抑制剂组^[61]。

7 结语

目前卵巢癌的标准化治疗是最佳细胞减灭术加含铂类方案化疗。由于化疗耐药和疾病的难治性,会降低长期生存率,增加复发率。本文从TME方面,综述了TME中主要组分在卵巢癌转移及耐药的影响及作用机制,说明TME中的多种成分在卵巢癌增殖转移及诱导铂类耐药方面发挥了重要作用。同时,针对TME的治疗策略在卵巢癌中已成为一种有前景的治疗方法,例如MMP抑制剂、靶向CAF治疗方法、抗血管生成药物、TAM靶向治疗、免疫检查点抑制剂、趋化因子抑制剂、HIF-1 α 抑制剂等。这些疗法已经在临床上获得批准或正在试验阶段。随着对TME靶向治疗位点研究的深入,未来将会发现更有效的卵巢癌治疗方法及药物,从而进一步减少患者复发率,增加化疗有效率,提高患者长期生存率。

利益冲突 无

参考文献

[1] Jiang YT, Wang CD, Zhou ST. Targeting tumor microenvironment in

- ovarian cancer: premise and promise [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2020, 1873(2): 188361.
- [2] Valmiki S, Aid MA, Chaitou AR, et al. Extracellular matrix: a treasure trove in ovarian cancer dissemination and chemotherapeutic resistance [J]. *Cureus*, 2021, 13(3): e13864.
- [3] Bejarano L, Jordão MJC, Joyce JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 933–959.
- [4] Yang YF, Yang Y, Yang J, et al. Tumor microenvironment in ovarian cancer: function and therapeutic strategy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 758.
- [5] Zhang Y, Chen Q. Relationship between matrix metalloproteinases and the occurrence and development of ovarian cancer [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(6): e6104.
- [6] Quiñones-Díaz BI, Reyes-González JM, Sánchez-Guzmán V, et al. microRNA-18a-5p suppresses tumor growth via targeting matrix metalloproteinase-3 in cisplatin-resistant ovarian cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 602670.
- [7] Li LN, Zhou X, Gu Y, et al. Prognostic value of MMP-9 in ovarian cancer: a meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(7): 4107–4113.
- [8] Hu XX, Li DR, Zhang W, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression correlates with prognosis and involved in ovarian cancer cell invasion [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286(6): 1537–1543.
- [9] Wang SJ, Jia JA, Liu DY, et al. Matrix metalloproteinase expressions play important role in prediction of ovarian cancer outcome [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 11677.
- [10] Sodek KL, Ringuette MJ, Brown TJ. MT1-MMP is the critical determinant of matrix degradation and invasion by ovarian cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(3): 358–367.
- [11] Tavsan Z, Ayar Kayali H. EpCAM-claudin-tetraspanin-modulated ovarian cancer progression and drug resistance [J]. *Cell Adhes Migr*, 2020, 14(1): 57–68.
- [12] Vorobyeva A, Konovalova E, Xu TQ, et al. Feasibility of imaging EpCAM expression in ovarian cancer using radiolabeled DARP in Ecl [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3310.
- [13] Zhang LN, Feng T, Spicer LJ. The role of tight junction proteins in ovarian follicular development and ovarian cancer [J]. *Reprod Camb Engl*, 2018, 155(4): R183–R198.
- [14] Visco ZR, Sfakianos G, Grenier C, et al. Epigenetic regulation of claudin-1 in the development of ovarian cancer recurrence and drug resistance [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 620873.
- [15] Santin AD, Cane S, Bellone S, et al. Treatment of chemotherapy-resistant human ovarian cancer xenografts in C.B-17/SCID mice by intraperitoneal administration of *Clostridium perfringens* enterotoxin [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(10): 4334–4342.
- [16] Zhai Y, Lu Q, Lou T, et al. MUC16 affects the biological functions of ovarian cancer cells and induces an antitumor immune response by activating dendritic cells [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(22): 1494.
- [17] Gao LL, Nie X, Gou R, et al. Interaction of CD147 and human epididymis protein 4 promotes invasion and metastasis of ovarian cancer [J]. *J Cancer*, 2021, 12(24): 7422–7435.
- [18] Liu JJ, Liu Q, Wang YY, et al. Co-expression of Lewis y antigen and CD147 in epithelial ovarian cancer is correlated with malignant progression and poor prognosis [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(4): 1687–1698.
- [19] Li J, Xu JW, Li LH, et al. MGAT3-mediated glycosylation of tetraspanin CD82 at asparagine 157 suppresses ovarian cancer metastasis by inhibiting the integrin signaling pathway [J]. *Theranostics*, 2020, 10(14): 6467–6482.
- [20] Yue HR, Li WZ, Chen RF, et al. Stromal POSTN induced by TGF- β 1 facilitates the migration and invasion of ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160(2): 530–538.
- [21] Yue HR, Wang JY, Chen RF, et al. Gene signature characteristic of elevated stromal infiltration and activation is associated with increased risk of hematogenous and lymphatic metastasis in serous ovarian cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1266.
- [22] Jin CW, Yuan MY, Bu HL, et al. Antiangiogenic strategies in epithelial ovarian cancer: mechanism, resistance, and combination therapy [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 4880355.
- [23] Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(3): 1053–1064.
- [24] Lee W, Ko SY, Mohamed MS, et al. Neutrophils facilitate ovarian cancer premetastatic niche formation in the omentum [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(1): 176–194.
- [25] Micek HM, Visetsouk MR, Fleszar AJ, et al. The many microenvironments of ovarian cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1296: 199–213.
- [26] Baci D, Bosi A, Gallazzi M, et al. The ovarian cancer tumor immune microenvironment (TIME) as target for therapy: a focus on innate immunity cells as therapeutic effectors [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3125.
- [27] 赵新斐, 李玉峰, 田悦, 等. 缺氧介导的肿瘤微环境的免疫抑制及逆转方法 [J]. *中国临床研究*, 2023, 36(3): 464–468.
- Zhao XF, Li YF, Tian Y, et al. Hypoxia-mediated immunosuppression in tumor microenvironment and its reversal [J]. *Chin J Clin Res*, 2023, 36(3): 464–468.
- [28] Raggi C, Mousa HS, Correnti M, et al. Cancer stem cells and tumor-associated macrophages: a roadmap for multitargeting strategies [J]. *Oncogene*, 2016, 35(6): 671–682.
- [29] Yin MZ, Li X, Tan S, et al. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(11): 4157–4173.
- [30] Zeng XY, Xie H, Yuan J, et al. M2-like tumor-associated macrophages-secreted EGF promotes epithelial ovarian cancer metastasis via activating EGFR-ERK signaling and suppressing lncRNA LIMT expression [J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(7): 956–966.
- [31] Etzerodt A, Moulin M, Doktor TK, et al. Tissue-resident macrophages in omentum promote metastatic spread of ovarian cancer [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(4): e20191869.
- [32] Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(2): 192–198.

- [33] Scheper W, Kelderman S, Fanchi LF, et al. Low and variable tumor reactivity of the intratumoral TCR repertoire in human cancers[J]. *Nat Med*, 2019, 25(1): 89–94.
- [34] Santoemma PP, Powell DJ Jr. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(6): 807–820.
- [35] Sun YM, Yao ZT, Zhao ZH, et al. Natural killer cells inhibit metastasis of ovarian carcinoma cells and show therapeutic effects in a murine model of ovarian cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1071–1078.
- [36] Poznanski SM, Nham T, Chew MV, et al. Expanded CD56^{superbright} CD16+ NK cells from ovarian cancer patients are cytotoxic against autologous tumor in a patient-derived xenograft murine model[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(10): 1174–1185.
- [37] Recchia F, Di Orio F, Candeloro G, et al. Maintenance immunotherapy in recurrent ovarian cancer: long term follow-up of a phase II study[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(2): 202–207.
- [38] Benitez AC, Dai ZP, Mann HH, et al. Expression, signaling proficiency, and stimulatory function of the NKG2D lymphocyte receptor in human cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(10): 4081–4086.
- [39] Chen X, Shang WW, Xu R, et al. Distribution and functions of $\gamma\delta$ T cells infiltrated in the ovarian cancer microenvironment[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 144.
- [40] Wen JR, Zhao ZW, Huang LW, et al. IL-8 promotes cell migration through regulating EMT by activating the Wnt/ β -catenin pathway in ovarian cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1588–1598.
- [41] So KA, Min KJ, Hong JH, et al. Interleukin-6 expression by interactions between gynecologic cancer cells and human mesenchymal stem cells promotes epithelial-mesenchymal transition[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4): 1451–1459.
- [42] Xu SW, Yu CY, Ma XX, et al. IL-6 promotes nuclear translocation of HIF-1 α to aggravate chemoresistance of ovarian cancer cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 894: 173817.
- [43] Lane D, Matte I, Garde-Granger P, et al. Ascites IL-10 promotes ovarian cancer cell migration[J]. *Cancer Microenviron*, 2018, 11(2/3): 115–124.
- [44] Batchu RB, Gruzdyn OV, Kolli BK, et al. IL-10 signaling in the tumor microenvironment of ovarian cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1290: 51–65.
- [45] Jo E, Jang HJ, Yang KE, et al. Cordyceps militaris induces apoptosis in ovarian cancer cells through TNF- α /TNFR1-mediated inhibition of NF- κ B phosphorylation[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 1–12.
- [46] Thaklaewphan P, Ruttanapattanakul J, Monkaew S, et al. Kaempferia parviflora extract inhibits TNF- α -induced release of MCP-1 in ovarian cancer cells through the suppression of NF- κ B signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111911.
- [47] Huang XX, Hao JC, Tan YQ, et al. CXC chemokine signaling in progression of epithelial ovarian cancer; theranostic perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2642.
- [48] Duckworth C, Zhang L, Carroll SL, et al. Overexpression of GAB2 in ovarian cancer cells promotes tumor growth and angiogenesis by upregulating chemokine expression[J]. *Oncogene*, 2016, 35(31): 4036–4047.
- [49] Zou WP, Machelon V, Coulomb-L'Hermin A, et al. Stromal-derived factor-1 in human tumors recruits and alters the function of plasmacytoid precursor dendritic cells[J]. *Nat Med*, 2001, 7(12): 1339–1346.
- [50] Le Naour A, Prat M, Thibault B, et al. Tumor cells educate mesenchymal stromal cells to release chemoprotective and immunomodulatory factors[J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(3): 202–215.
- [51] Yung MMH, Tang HWM, Cai PCH, et al. GRO- α and IL-8 enhance ovarian cancer metastatic potential via the CXCR2-mediated TAK1/NF κ B signaling cascade[J]. *Theranostics*, 2018, 8(5): 1270–1285.
- [52] Dai L, Song KQ, Di W. Adipocytes: active facilitators in epithelial ovarian cancer progression? [J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 115.
- [53] Ladanyi A, Mukherjee A, Kenny HA, et al. Adipocyte-induced CD36 expression drives ovarian cancer progression and metastasis[J]. *Oncogene*, 2018, 37(17): 2285–2301.
- [54] Gharpure KM, Pradeep S, Sans M, et al. FABP4 as a key determinant of metastatic potential of ovarian cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2923.
- [55] Mukherjee A, Chiang CY, Daifotis HA, et al. Adipocyte-induced FABP4 expression in ovarian cancer cells promotes metastasis and mediates carboplatin resistance[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(8): 1748–1761.
- [56] John B, Naczki C, Patel C, et al. Regulation of the bi-directional cross-talk between ovarian cancer cells and adipocytes by SPARC[J]. *Oncogene*, 2019, 38(22): 4366–4383.
- [57] Natarajan S, Foreman KM, Soriano MI, et al. Collagen remodeling in the hypoxic tumor-mesothelial niche promotes ovarian cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(9): 2271–2284.
- [58] Wang X, Du ZW, Xu TM, et al. HIF-1 α is a rational target for future ovarian cancer therapies[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 785111.
- [59] Han XT, Lu YC, Li XQ, et al. Overexpression of NPTX2 promotes malignant phenotype of epithelial ovarian carcinoma via IL6-JAK2/STAT3 signaling pathway under hypoxia[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 643986.
- [60] Wang Y, Huang Y, Liu HX, et al. Long noncoding RNA CDKN2B-AS1 interacts with miR-411-3p to regulate ovarian cancer *in vitro* and *in vivo* through HIF-1 α /VEGF/P38 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(1): 44–50.
- [61] Krasner CN, Campos SM, Young CL, et al. Sequential Phase II clinical trials evaluating CRLX101 as monotherapy and in combination with bevacizumab in recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(3): 661–666.