·综　述·

宫颈癌肿瘤微环境中非肿瘤细胞作用的研究进展

沈佳艺，管玉涛

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.12.027
【中图分类号】 R737.33　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)12-1309-04

据 2022 年全球统计数据显示，宫颈癌在女性恶性肿瘤中的发病率和死亡率均位居第四，已成为威胁女性生命健康的重要疾病[1]。随着对宫颈癌研究的不断深入，研究者们发现肿瘤的发生、浸润、迁移以及靶向治疗的效果，均受到肿瘤微环境的调控，其中成纤维细胞、内皮细胞、树突状细胞、巨噬细胞及淋巴细胞等非肿瘤细胞发挥关键作用（图 1）。本文拟对宫颈癌中非肿瘤细胞的组成和具体作用机制，以及相关靶向治疗的机制和效果展开论述。

1　非肿瘤细胞

1.1　成纤维细胞　成纤维细胞广泛分布于结缔组织中，主要功能是分泌前胶原、纤连蛋白及胶原酶等细胞外基质成分，在特定条件下可被激活为肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts，CAFs）。CAFs 能分泌多种细胞因子，改变细胞外基质的性质和结构，从而促进肿瘤细胞迁移，并最终导致疾病进展[2-3]。细胞因子 CCL20 可募集辅助性 T 细胞（T helper，Th）浸润，形成促肿瘤发展的局部炎症微环境，这一改变在宫颈鳞癌中尤为显著 [4]。CAFs 还能分泌细胞因子 PAI-1，促进宫颈肿瘤内皮-间充质转化，增加内皮细胞迁移、新淋巴管形成及单层管道的通透性，为肿瘤的淋巴道转移提供必要条件[5]。此外，CAFs 所释放的细胞外囊泡物质，一方面可激活 Hedgehog 信号通路，增强血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）的表达，启动血管生成途径[6]；另一方面可增加与血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的结合，进一步激活 VEGFR 信号通路，促进肿瘤周围新生血管形成，最终推动宫颈癌发展[7]。

1.2　内皮细胞　在内皮细胞中，血管内皮细胞（vascular endothelial cells，VECs）作为关键组成部分，通过调节血管生成，在宫颈癌的发展、侵袭和迁移过程中发挥重要调控作用。研究发现[8]，肿瘤细胞内高表达的酪氨酸激酶受体 2 通过激活 AKT/MAPK 信号通路，促进 VECs 中 VEGFR2 的表达增加，诱导肿瘤周围微血管生成，从而促进肿瘤生长。VECs 分泌的内皮细胞特异性分子 1 可促进宫颈肿瘤上皮与间质转化，使钙黏蛋白 E 表达下调，导致肿瘤细胞之间黏附性减弱，为其侵袭和迁移创造有利条件[9]。

与血管内皮细胞的作用相似，淋巴管内皮细胞（human lymphatic endothelial cells，HLECs）在肿瘤的转移过程中也扮演重要的角色。HLECs 通过调节相关蛋白的表达，促进淋巴管生成，形成有利于淋巴道转移的微环境。在宫颈癌中，肿瘤细胞分泌的外泌体可特异性进入 HLECs，抑制血管抑制素-1 的表达，从而促进 HLECs 增殖，进而使淋巴管的生成增加，为肿瘤的淋巴道转移提供基础[10]。MDK 分子

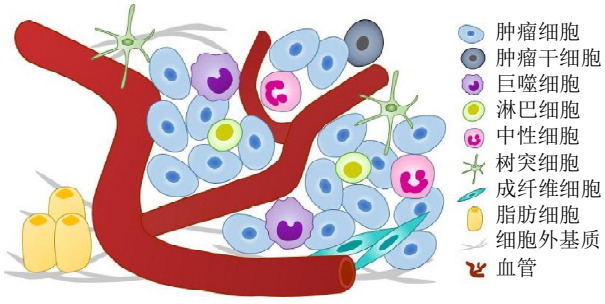


图 1　肿瘤微环境中非肿瘤细胞的示意图

基金项目：浙江省抗癌协会-齐鲁肿瘤防治临床研究专项基金项目

作者单位：315211 宁波，宁波大学医学部（沈佳艺）；宁波大学附属第一医院（管玉涛）
通信作者：管玉涛，Email：2309732100@qq.com

可通过激活 PI3K/AKT 信号通路，下调 HLECs 紧密连接蛋白的表达，进一步促进肿瘤周围淋巴管形成，最终促进了肿瘤淋巴道转移[11]。

1.3 树突状细胞（dendritic cells，DCs） DCs 是体内最强大的抗原呈递细胞。DCs 通过 Toll 样受体识别人乳头瘤病毒（human papilloma virus，HPV），将其提呈给 T 淋巴细胞，并通过调节炎症趋化因子的表达，影响免疫应答。在宫颈癌中，DCs 可诱导程序性细胞死亡蛋白 1（programmed death-1，PD-1）的表达，减少白介素（IL）-12、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、IL-1β 等炎症趋化因子的产生，导致 T 细胞的免疫功能失调，增加 HPV 持续感染的风险，从而提高 HPV 相关宫颈癌的发生率[12]。一些免疫治疗肽能够通过促进 DCs 的成熟，增加 IL-12p70、IL-1β、TNF-α 等炎症因子的分泌，增加 $CD8^+$T 淋巴细胞的抗肿瘤效应[13]。

朗格汉斯细胞（langerhans cells，LCs）是皮肤和黏膜中的 DCs，也是唯一存在于表皮的抗原提呈细胞，通过迁移至淋巴结，将抗原呈递给 T 细胞。在黏附分子 EPCAM 敲除的小鼠中，LCs 与角质形成细胞的黏附显著减少，其迁移能力受限，呈递至 T 细胞的抗原数量减少，进而削弱免疫应答，促使肿瘤免疫逃逸[14-15]。在 HPV 相关的宫颈癌中，HPV 并不影响 LCs 的迁移能力，而是通过削弱 LCs 的抗原加工和呈递能力，减弱 T 细胞免疫反应，促进 HPV 的持续感染和肿瘤进展[16]。

1.4 巨噬细胞 巨噬细胞源自血液中的单核细胞，穿过血管内皮进入组织后分化而成。在肿瘤微环境中浸润的巨噬细胞被称为肿瘤相关巨噬细胞（tumor associated macrophage，TAMs）。TAMs 主要分为 M1 型和 M2 型，其中 M2 型 TAMs 以其促进组织修复和重构为特征，能够增强肿瘤的侵袭、迁移及淋巴道转移。在宫颈癌中，M2 型 TAMs 通过释放细胞外囊泡物质，激活下游 STAT3/MMP-9 等侵袭相关通路，促进上皮与间充质转化和细胞外基质重塑，最终增强肿瘤细胞的侵袭和迁移能力[17]。在缺氧条件下，TAMs 可分泌 IL-10，促进淋巴管与 TAMs 相互包裹，形成正反馈募集效应，促进肿瘤的淋巴道形成与转移[18]。此外，M2 型 TAMs 在肿瘤免疫逃逸中发挥关键作用。在程序性死亡受体配体 1（programmed cell death-ligand1，PD-L1）高表达的宫颈癌中，M2 型 TAMs 的浸润更加密集，通过破坏肿瘤间质区域促进肿瘤免疫逃逸，推动宫颈癌的发展和转移[19-20]。

尽管 M1 型和 M2 型 TAMs 代表不同的分化状态，但在特定条件下，它们可以相互转化[21]。宫颈肿瘤细胞分泌的可溶性因子可诱导 M1 型向 M2 型转化，并增加 IL-10 的分泌，从而促进肿瘤生长[22]。相反，一些抗肿瘤药物（如伊曲康唑）可诱导 M2 型向 M1 型转化，增强抗肿瘤作用[23]。这一现象提示了调控 TAMs 的分化状态可能成为宫颈癌治疗的潜在策略。

1.5 淋巴细胞 淋巴细胞主要包括 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞，其中 T 细胞是调控肿瘤发生及发展的主要细胞。Th 细胞是 T 细胞的主要组成部分，可通过分化为不同亚型或分泌细胞因子，直接激活免疫功能或调节其他免疫细胞的活性[24]。在 HPV 阳性小鼠宫颈癌模型中，瘤体注射 IL-12 可降低 Th2 和 Th3 细胞的分化水平，同时促进 Th 细胞向 Th1 细胞分化，IL-2、IL-12 及干扰素-γ（IFN-γ）分泌增加，直接激活免疫应答，有效抑制肿瘤的生长[25]。当 IL-12 和 IL-21 联合作用时，可显著抑制 Th17 细胞的分化水平，并增强单核细胞对宫颈肿瘤细胞的免疫杀伤作用[26]。Th 细胞亚型分化水平失衡可能是导致宫颈癌进展的重要因素，对 Th 细胞分化的精细调控为抗肿瘤治疗的创新方案提供了新的突破口。

2 靶向治疗

随着对非肿瘤细胞在宫颈癌发生、侵袭及转移过程中作用机制的深入研究，靶向治疗作为一种新型辅助治疗策略，已逐步应用于临床实践。抗 VEGF/VEGFR 治疗和抗 PD-1/PD-L1 治疗是目前最主要的靶向治疗手段，其通过调控非肿瘤细胞的功能，发挥抗肿瘤作用。

2.1 VEGF 与 VEGFR VEGF 及其受体 VEGFR 是多种非肿瘤细胞的重要作用靶点。VEGF 不仅促进肿瘤周围血管和淋巴管生成，支持肿瘤生长和转移，还在免疫逃逸中发挥关键作用，促进宫颈癌进展[6-7]。一方面，VEGF 通过上调 DCs 表面 PD-L1 的表达，抑制 T 细胞活化，增加 IL-10 水平并降低 IL-2 的分泌，从而增强肿瘤免疫逃逸能力[27]。另一方面，位于多种免疫细胞表面的 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 1 分子可通过抑制细胞内 P53 的表达，诱导 VEGF 表达

上调，进而增强肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移能力[28]。

抗 VEGF 治疗可通过破坏 VEGFR2 信号通路，激活缺氧诱导因子 1α（hypoxia inducible factor, HIF-1α），增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫作用，抑制肿瘤生长[29]。尽管抗 VEGF 治疗不减少单核细胞浸润，但能显著抑制 TAMs 的分化并减少其数量，从而阻止肿瘤进展[30]。目前，抗 VEGF 药物贝伐珠单抗已用于晚期宫颈癌治疗，并与传统放化疗联合应用，显著延长患者的无进展生存期和总生存期[31]。

2.2　PD-1 与 PD-L1　在肿瘤免疫应答中，免疫检查点 PD-1 和 PD-L1 是免疫调控的关键因子。PD-1 主要表达于活化的 T 细胞表面，而 PD-L1 则在肿瘤细胞及部分非肿瘤细胞上表达，两者结合后会抑制 T 细胞及其下游免疫应答，帮助肿瘤细胞逃避免疫检测和清除[32]。这一过程主要受到肿瘤微环境中非肿瘤细胞 CAFs 的调控。CAFs 的 PD-L1 表达增加，可以通过间质与肿瘤细胞之间的窜扰，促进肿瘤细胞的 PD-L1 表达，激活 PD-1/PD-L1 通路，抑制 T 细胞免疫应答，促进肿瘤免疫逃逸[33]。此外，CAFs 还通过分泌趋化因子募集 TAMs，并诱导其向 $PD\text{-}1^{+}M2$ 型转化，通过 PD-1 轴发挥免疫抑制作用，最终促进肿瘤细胞的增殖和侵袭[34]。

抗 PD-L1 治疗不仅直接阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合，还可升高 IFN-γ表达，促进 TAMs 向 M1 型极化，同时增强巨噬细胞的吞噬能力，激活下游 T 细胞，协同提升免疫治疗效果[27]。抗 PD-1 治疗则通过提高 TAMs 中 SHP 分子的表达并降低 PD-L1 表达，抑制肿瘤迁移及周围血管生成，同时增加 $PD\text{-}1^{+}DCs$ 释放的 T 细胞刺激因子 IL-12，恢复 $CD8^{+}T$ 细胞功能，发挥抗肿瘤作用[12,35]。经典抗 PD-L1 药物在 PD-L1 高表达患者中具有一定适用性，但其未能展现出显著的疗效；相比之下，抗 PD-1 药物即使在 PD-L1 低表达水平下，仍能发挥较优的抗肿瘤作用[36]。根据《2022 NCCN 子宫颈癌指南》，对于 PD-L1 阳性患者，帕博利珠单抗已被推荐作为复发转移性宫颈癌的一线治疗药物，可有效延长患者生存期[37]。

3　小结与展望

随着宫颈癌研究的不断深入，预防和诊断技术已取得了显著进展，但治疗方法仍然有限，其发生机制还需进一步探索。非肿瘤细胞在肿瘤微环境中的重要作用逐渐被揭示，这些研究有助于深入理解宫颈癌的发生、侵袭及转移过程。然而，目前大多数研究仍停留在基础实验阶段，如何将研究成果进行临床转化，仍是未来的关键挑战。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] 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.

[2] YAMAGUCHI H, MIYAZAKI M. Heterocellular adhesion in cancer invasion and metastasis: Interactions between cancer cells and cancer-associated fibroblasts[J]. Cancers, 2024, 16(9): 1636.

[3] HU Y B, YAN C, MU L, et al. Fibroblast-derived exosomes contribute to chemoresistance through priming cancer stem cells in colorectal cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0125625.

[4] WALCH-RάCKHEIM B, MAVROVA R, HENNING M, et al. Stromal fibroblasts induce CCL20 through IL6/C/EBPβ to support the recruitment of Th17 cells during cervical cancer progression[J]. Cancer Res, 2015, 75(24): 5248-5259.

[5] WEI W F, ZHOU H L, CHEN P Y, et al. Cancer-associated fibroblast-derived PAI-1 promotes lymphatic metastasis via the induction of EndoMT in lymphatic endothelial cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 160.

[6] ZHANG X, WANG Y J, WANG X, et al. Extracellular vesicles-encapsulated microRNA-10a-5p shed from cancer-associated fibroblast facilitates cervical squamous cell carcinoma cell angiogenesis and tumorigenicity via Hedgehog signaling pathway[J]. Cancer Gene Ther, 2021, 28(5): 529-542.

[7] LI J, LIU X, ZANG S Z, et al. Small extracellular vesicle-bound vascular endothelial growth factor secreted by carcinoma-associated fibroblasts promotes angiogenesis in a bevacizumab-resistant manner[J]. Cancer Lett, 2020, 492: 71-83.

[8] TAN S R, CHEN Y Y, DU S, et al. TIE2-high cervical cancer cells promote tumor angiogenesis by upregulating TIE2 and VEGFR2 in endothelial cells[J]. Transl Oncol, 2022, 26: 101539.

[9] LU J J, LIU Q, ZHU L X, et al. Endothelial cell-specific molecule 1 drives cervical cancer progression[J]. Cell Death Dis, 2022, 13 (12): 1043.

[10] ZHOU C F, MA J, HUANG L, et al. Cervical squamous cell carcinoma-secreted exosomal miR-221-3p promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis by targeting VASH1[J]. Oncogene, 2019, 38 (8): 1256-1268.

[11] FEI H, CHEN T, JIANG H. Autocrine and paracrine effects of MDK promote lymph node metastasis of cervical squamous cell carcinoma[J]. iScience, 2024, 27(7): 110077.

[12] WANG Y M, QIU J J, QU X Y, et al. Accumulation of dysfunctional tumor-infiltrating PD-1+ DCs links PD-1/PD-L1 blockade

immunotherapeutic response in cervical cancer[J]. Oncoimmunology, 2022, 11(1): 2034257.
[13] CAO G M, CUI R, LIU C D, et al. MTBHsp70-exFPR1-pulsed dendritic cells enhance the immune response against cervical cancer[J]. J Cancer, 2019, 10(25): 6364-6373.
[14] GAISER M R, LΔMMERMANN T, FENG X, et al. Cancer-associated epithelial cell adhesion molecule (EpCAM; CD326) enables epidermal Langerhans cell motility and migration *in vivo*[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(15): E889-E897.
[15] RICHTER C E, COCCO E, BELLONE S, et al. Primary cervical carcinoma cell lines overexpress epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) and are highly sensitive to immunotherapy with MT201, a fully human monoclonal anti-EpCAM antibody[J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(9): 1440-1447.
[16] ZHANG J, BURN C, YOUNG K, et al. Microparticles produced by human papillomavirus type 16 E7-expressing cells impair antigen presenting cell function and the cytotoxic T cell response[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2373.
[17] SUI H Y, CUI X Y, SHI C X, et al. LRRC75A-AS1 delivered by M2 macrophage exosomes promotes cervical cancer progression *via* enhancing SIX1 expression[J]. Cancer Sci, 2023, 114(6): 2634-2649.
[18] CHEN X J, WEI W F, WANG Z C, et al. A novel lymphatic pattern promotes metastasis of cervical cancer in a hypoxic tumour-associated macrophage-dependent manner[J]. Angiogenesis, 2021, 24(3): 549-565.
[19] GUO F, FENG Y C, ZHAO G, et al. Tumor-associated $CD163^+$ M2 macrophage infiltration is highly associated with PD-L1 expression in cervical cancer[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 5831-5843.
[20] KAWACHI A, YOSHIDA H, KITANO S, et al. Tumor-associated $CD204^+$ M2 macrophages are unfavorable prognostic indicators in uterine cervical adenocarcinoma[J]. Cancer Sci, 2018, 109(3): 863-870.
[21] 郑丹,赵笑芸,申达月,等.羟基红花黄色素 A 对高糖诱导 RAW 264.7 巨噬细胞 M1/M2 表型转化的影响作用[J].中国免疫学杂志,2021,37(6):672-675,682.
[22] SANCHEZ-REYES K, BRAVO-CUELLAR A, HERNANDEZ-FLORES G, et al. Cervical cancer cell supernatants induce a phenotypic switch from U937-derived macrophage-activated M1 state into M2-like suppressor phenotype with change in Toll-like receptor profile[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 683068.
[23] TAKIMOTO Y, TSUBAMOTO H, TANIGUCHI R, et al. Itraconazole repolarizes tumor-associated macrophages and suppresses cervical cancer cell growth[J]. Anticancer Res, 2023, 43(2): 569-580.
[24] 张蓝方,张明娟,许进秀,等.PD-1/PD-L1 通路、Th17 和 Tregs 细胞在肿瘤免疫中的作用[J].现代肿瘤医学,2023,31(18):3519-3523.
[25] GARCIA PAZ F, MADRID MARINA V, MORALES ORTEGA A, et al. The relationship between the antitumor effect of the IL-12 gene therapy and the expression of Th1 cytokines in an HPV16-positive murine tumor model[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 510846.
[26] TIAN Y J, YUAN C Z, MA D X, et al. IL-21 and IL-12 inhibit differentiation of Treg and TH17 cells and enhance cytotoxicity of peripheral blood mononuclear cells in patients with cervical cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(9): 1672-1678.
[27] CURIEL T J, WEI S, DONG H D, et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity[J]. Nat Med, 2003, 9(5): 562-567.
[28] CHEN L Y, QING J L, XIAO Y Y, et al. TIM-1 promotes proliferation and metastasis, and inhibits apoptosis, in cervical cancer through the PI3K/AKT/p53 pathway[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 370.
[29] DE ALMEIDA P E, MAK J, HERNANDEZ G, et al. Anti-VEGF treatment enhances $CD8^+$ T-cell antitumor activity by amplifying hypoxia[J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(6): 806-818.
[30] LOYHER P L, HAMON P, LAVIRON M, et al. Macrophages of distinct origins contribute to tumor development in the lung[J]. J Exp Med, 2018, 215(10): 2536-2553.
[31] TANIGAWA T, TAKESHIMA N, ISHIKAWA H, et al. Paclitaxel-carboplatin and bevacizumab combination with maintenance bevacizumab therapy for metastatic, recurrent, and persistent uterine cervical cancer: An open-label multicenter phase II trial (JGOG1079)[J]. Gynecol Oncol, 2022, 165(3): 413-419.
[32] 郑晓晓,王盛典.PD-1/PD-L1 抗体治疗肿瘤的现状和挑战[J].胃肠病学和肝病学杂志,2025,34(9):1269-1274.
[33] SULAIMAN R, DE P, ASKE J C, et al. Tumor-TME bipartite landscape of PD-1/PD-L1 in endometrial cancers[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 11079.
[34] GOK YAVUZ B, GUNAYDIN G, GEDIK M E, et al. Cancer associated fibroblasts sculpt tumour microenvironment by recruiting monocytes and inducing immunosuppressive PD-1(+) TAMs[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 3172.
[35] HAO X H, ZHAO W W, ZHANG X Y, et al. Treatment of tumor-associated macrophages with PD-1 monoclonal antibodies affects vascular generation in cervical cancer via the PD-1/IRE1α/SHP2/HIF1α signaling pathway[J]. Aging, 2024, 16(17): 12335-12345.
[36] 中华医学会妇科肿瘤学分会,孔北华,刘继红,等.妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南(2025 版)[J].现代妇产科进展,2025,34(6):401-424.
[37] 彭巧华,吕卫国.2022 年第 1 版《NCCN 子宫颈癌临床实践指南》解读[J].实用肿瘤杂志,2022,37(3):205-214.

收稿日期:2025-04-25
(本文编辑:方能)