

三阴性乳腺癌微环境中旁分泌调控机制：从细胞通讯到肿瘤

治疗

吴韞迪

福建师范大学 福建福州 350117

摘要：三阴性乳腺癌（TNBC）是预后最差的一类乳腺癌，其发生和发展受到肿瘤微环境（TME）的深刻影响。最近的研究表明，肿瘤的旁分泌是形成 TNBC 肿瘤特殊微环境和转移、耐药的重要介质。多种细胞类型以及它们之间的交流网络参与了这些过程，本文旨在综述 TNBC 中 TME 的旁分泌机制，并探讨其在肿瘤进展和治疗中的双重作用，并进一步提出了针对 TNBC 的药物开发方向。

关键词：三阴性乳腺癌；肿瘤微环境；旁分泌；免疫调节；TNBC 治疗药物

引言

三阴性乳腺癌（Triple negative breast cancer, TNBC）是一种具有强侵袭性和高复发性的乳腺癌，其免疫组织化学特征为缺乏雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 的表达^[1]。其肿瘤微环境（Tumor Microenvironment, TME）在其高复发率和高死亡率中起到了关键作用。TNBC 的 TME 主要有以下几点特征：①常表现出高度的淋巴细胞（TIL）浸润和免疫抑制特性；②常存在高水平的促炎性细胞因子；③常伴有高水平的旁分泌信号支持快速生长转移；④显著的代谢异常支持癌细胞的快速生长和存活。

越来越多的研究表明，肿瘤旁分泌在 TNBC 直接或间接通过肿瘤增殖转移、血管生成以及免疫抑制等三种途径发挥作用。本文中，我们将重点探讨 TME 如何通过旁分泌机制调控 TNBC 的转移进程，以及 TME 在转移过程中释放的旁分泌信号如何促进 TNBC 细胞扩散。

1. 三阴性乳腺癌 TME 的生物学特征

TNBC TME 是一个由肿瘤细胞及其周围细胞，包括成纤维细胞、免疫细胞、脂肪细胞、血管内皮细胞和基质等，组成的复杂生态系统。通过细胞间的旁分泌信号实现了高度动态的通信，激活一系列信号级联反应，进而促进了肿瘤的增殖、转移、血管生成及治疗抵抗^[2]。

TNBC TME 的一个显著特征是高水平的 TIL 和肿瘤相关巨噬细胞，这通常被视为肿瘤治疗疗效的关键指标，此外抑

制 T 细胞浸润，导致免疫逃逸^[3]。另一个典型特征是信号通路的调控异常和更高的肿瘤细胞突变负荷。阻断 CD4 T 细胞和 CD8 T 细胞，同时促进 Tregs 的分化，从而产生免疫拮抗^[4]。这种特征不仅帮助肿瘤逃避免疫系统的监控，还促进了肿瘤细胞的生长、侵袭和转移，创造了一个有利于肿瘤扩展的微环境，使得 TNBC 更加难以控制。

2. 旁分泌在 TNBC 微环境中的调控机制

由于 TNBC 肿瘤内的异质性，特定治疗反应往往受到限制。下面重点介绍 TNBC 旁分泌对肿瘤发生发展进程的影响。

TGF- β 在 TNBC 中通过调节免疫细胞的极化与功能抑制适应性和先天性免疫反应，不仅抑制 T 细胞功能，还增强了肿瘤的侵袭性，并抑制树突状细胞的抗原呈递功能，通过直接扩增调节性 T 细胞（Treg）抑制效应 T 细胞，进一步阻断免疫监视。

VEGF 被认为是 TNBC 的主要血管生成因子，其作用类似于生长因子配体，在 TNBC 中经常过度表达，以旁分泌方式介导内皮细胞上的血管生成，并以自分泌方式促进癌细胞生长。研究表明，VEGF 与 TNBC 的高度侵袭性和不良预后密切相关，这种相互作用诱导下游粘着斑途径，有利于迁移、侵袭和应力纤维形成^[5,6]。

TILs 是 TME 中的主要细胞类型之一，具有异质性和以抑制功能的 Tregs 和耗竭的 CD8 T 细胞富集的免疫抑制环境为特点，且含有独特的 T 细胞-B 细胞串扰特征，加速了

T细胞的耗竭与浆细胞的富集^[7]。旁分泌是TILs发挥作用的重要途径，可以分泌包括干扰素、趋化因子、白介素和TGF- β 等在内的多种细胞因子，增强免疫细胞之间的互动与抗肿瘤免疫反应。

细胞外囊泡 (EVs) 是由各种细胞类型分泌的膜封闭结构，携带着蛋白质、脂质、细胞因子、趋化因子以及核酸^[8]。EVs在TME中能够通过转移生物分子，调节受体细胞的功能，在肿瘤微环境的通讯中发挥重要作用^[9]。EVs通过自分泌和旁分泌途径与TME进行相互作用，调节肿瘤细胞的命运、免疫反应以及肿瘤转移^[10]。

外泌体 (TDEs) 在肿瘤局部和远端通过自分泌和旁分泌途径传递生物信息，调节靶细胞的功能。在肿瘤微环境中，TDEs与肿瘤细胞、免疫细胞、CAFs和脉管系统之间的相互作用促进了肿瘤细胞的增殖、转移和免疫逃逸^[11]，并在免疫浸润、细胞抗原呈递以及耐药性的建立中有密切关系，具有成为TNBC病理生物学标志物的潜力^[12]。

3. TNBC旁分泌的临床应用

三阴性乳腺癌转移后临床无标准的治疗策略，研究发现，TNBC的肿瘤微环境通过旁分泌机制调控肿瘤进展、转移和免疫逃逸。因此，理解TNBC的旁分泌网络及其对免疫治疗的影响，已成为提高免疫治疗疗效的潜在重要方向。在针对致癌信号转导通路的靶向治疗中，已证明多种旁分泌因子通过激活替代信号转导通路来赋予靶向抑制剂耐药性^[13]。因此，TNBC药物的开发仍面临较大挑战。

4. 结论

TNBC是一种侵袭性强、预后较差的乳腺癌亚型，同时易受耐药性影响，传统的化疗、放疗等治疗手段预后较差。在过去十年中，EV在TNBC的治疗开发取得了巨大的发展。由于外泌体的分子成分通常反映其来源细胞的特征，它们也可以作为诊断TNBC病理生理状况的潜在生物标志物，为临床预后提供重要指导。因此，本综述详细阐述了TNBC肿瘤微环境的特点，尤其是旁分泌在其中的作用，并探讨了潜在的治疗策略。

参考文献：

[1] R. Dent et al., 癌症三阴性：临床特征和复发模式的癌症临床研究 . vol. 13, no. 15, pp. 4429 - 4434, Aug. 2007, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.

[2] O. Meurette and P. Mehlen, "Notch Signaling in

the Tumor Microenvironment," Oct. 08, 2018, Cell Press. doi: 10.1016/j.ccell.2018.07.009.

[3] R. Huang et al., 靶向癌症相关脂肪细胞衍生的CXCL8抑制癌症三阴性进展并提高抗PD-1免疫疗法的疗效. Cell Death Dis, vol. 14, no. 10, Oct. 2023, doi: 10.1038/s41419-023-06230-z.

[4] P. Yu et al., "The incorporation of acetylated LAP-TGF- β 1 proteins into exosomes promotes TNBC cell dissemination in lung micro-metastasis," Mol Cancer, vol. 23, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1186/s12943-024-01995-z.

[5] A. Benedetti et al., ID4 依赖的 VEGFA 分泌增强了癌症细胞的侵袭能力，并通过整合素 β 3-VEGFR2 相互作用激活 YAP/TAZ. Cell Death Dis, vol. 15, no. 2, p. 113, Feb. 2024, doi: 10.1038/s41419-024-06491-2.

[6] S. Donzelli et al., "Paracrine Signaling from Breast Cancer Cells Causes Activation of ID4 Expression in Tumor-Associated Macrophages," Cells, vol. 9, no. 2, Feb. 2020, doi: 10.3390/cells9020418.

[7] S. Ding et al., "Single-cell atlas reveals a distinct immune profile fostered by T cell-B cell crosstalk in triple negative breast cancer," Cancer Commun, vol. 43, no. 6, pp. 661 - 684, Jun. 2023, doi: 10.1002/cac2.12429.

[8] A. E. Vilgelm and A. Richmond, "Chemokins modulate immune surveillance in tumorigenesis, metastasis, and response to immunotherapy," 2019, Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fimmu.2019.00333.

[9] X. Dong et al., "Exosomes and breast cancer drug resistance," Nov. 01, 2020, Springer Nature. doi: 10.1038/s41419-020-03189-z.

[10] Q. Hao, Y. Wu, Y. Wu, P. Wang, and J. V. Vadgama, "Tumor-Derived Exosomes in Tumor-Induced Immune Suppression," Feb. 01, 2022, MDPI. doi: 10.3390/ijms23031461.

[11] R. J. Lobb, L. G. Lima, and A. Möller, 外泌体：转移和转移前小生境形成的关键介质 . Jul. 01, 2017, Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.semcd.2017.01.004.

[12] P. Qiu, Q. Guo, Q. Yao, J. Chen, and J. Lin, 外显子相关基因风险模型在癌症三阴性患者肿瘤免疫微环境评估和预后预测中的应用 . Front Immunol, vol. 12, Oct. 2021, doi:

10.3389/fimmu.2021.736030.

[13] D. Miroshnychenko et al., “Stroma-Mediated Breast Cancer Cell Proliferation Indirectly Drives Chemoresistance by Accelerating Tumor Recovery between Chemotherapy Cycles,” *Cancer Res*, vol. 83, no. 22, pp. 3681 – 3692, 2023, doi:

10.1158/0008-5472.CAN-23-0398.

作者简介:

吴韞迪（1999）、女、汉族、广西桂林、硕士、无、HSV 靶向标记肿瘤免疫治疗应用