

# 肿瘤微环境在食管癌放疗抵抗中作用的研究进展

吴璇<sup>1</sup>, 李袁飞<sup>2</sup>, 陈路锋<sup>1</sup>, 赵乐然<sup>1</sup>, 张革红<sup>3\*</sup>

1.山西医科大学第一临床医学院 放疗科, 山西 太原 030000

2.山西医科大学第一临床医学院 肿瘤消化科, 山西 太原 030000

3.山西医科大学第一临床医学院 肿瘤综合科, 山西 太原 030000

**【摘要】** 食管癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,放疗是其主要治疗手段之一。然而,放疗抵抗显著影响了治疗效果和患者生存率。放疗抵抗涉及肿瘤微环境、非编码 RNA、细胞周期检查点调节、肿瘤干细胞等多种因素和复杂的调控机制。近年来,关于肿瘤微环境在肿瘤放疗抵抗中作用的研究越来越多。本文系统综述了肿瘤微环境参与食管癌放疗抵抗的可能机制,重点探讨了血管系统、基质成分以及免疫系统在食管癌放疗抵抗中的作用,以期为提高放疗效果和开发新的治疗策略提供理论依据。

**【关键词】** 食管癌; 放疗; 肿瘤微环境; 免疫; 缺氧

## Research progress on the role of tumor microenvironment in radiotherapy resistance of esophageal cancer

Wu Xuan<sup>1</sup>, Li Yuanfei<sup>2</sup>, Chen Lufeng<sup>1</sup>, Zhao Leran<sup>1</sup>, Zhang Gehong<sup>3\*</sup>

1.Department of Radiation Oncology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China

2.Department of Gastrointestinal Oncology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China

3.Department of Comprehensive Oncology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China

\*Corresponding author: Zhang Gehong, E-mail: lz188666@163.com

**【Abstract】** Esophageal cancer is a common malignant tumor of digestive tract, with radiotherapy being one of the primary treatment modalities. However, radiotherapy resistance significantly affects treatment outcomes and patient survival rates. Radiotherapy resistance involves various factors and complex mechanisms, including tumor microenvironment, non-coding RNAs, cell cycle checkpoint regulation, and cancer stem cells. In recent years, more and more studies have been conducted on the role of tumor microenvironment in tumor radiotherapy resistance. In this paper, we systematically reviewed the potential mechanisms of radiotherapy resistance in esophageal cancer involved in the tumor microenvironment, focusing on the roles of the vascular system, stromal components, and the immune system in the resistance to radiotherapy in esophageal cancer, and expected to provide a theoretical basis for improving the efficacy of radiotherapy and developing new therapeutic strategies.

**【Key words】** Esophageal cancer; Radiotherapy; Tumor microenvironment; Immunity; Hypoxia

食管癌是人类常见的恶性肿瘤之一,发病率位居世界第七,死亡率位居世界第六<sup>[1]</sup>。食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌是主要的亚型,其中 ESCC 约占 90%,且一半以上的病例发生在中国<sup>[2]</sup>。目前,对于局部

晚期(包括可切除和不可切除)以及拒绝或不适合手术的 ESCC 患者,通常采用同步放化疗。尽管放疗模式的优化在一定程度上提高了肿瘤局部控制率和患者总生存率,但整体疗效仍未达到预期<sup>[3]</sup>。放疗抵抗是限制放疗疗效提升的重要原因之一,它涉及肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)、非编码 RNA、细胞周期检查点调节、肿瘤干细胞

\* 通信作者:张革红, E-mail: lz188666@163.com

(cancer stem cell, CSC)等多种因素和复杂的调控机制。其中,关于TME在癌症发生、发展及治疗反应中作用的研究近年来日益增多。

TME是一个高度复杂和动态变化的生态系统,由各种非癌性宿主细胞(如成纤维细胞、内皮细胞、多种免疫细胞、神经元、脂肪细胞等)、细胞外基质(extracellular matrix, ECM),以及包括趋化因子、细胞因子、生长因子、细胞外囊泡等在内的非细胞成分构成<sup>[4]</sup>。这些TME成分曾被视为肿瘤发生的旁观者,但研究表明,它们可以通过引起血管系统的异常化、基质的降解重塑和免疫抑制及逃逸等改变TME,进而增强肿瘤细胞对放疗的抵抗性<sup>[5]</sup>。因此,深入了解放疗后食管癌细胞与TME中各成分之间复杂的相互作用,对于改善放疗效果和开发有效的抗癌治疗策略至关重要。本文将探讨放疗对TME中血管系统、基质成分及免疫系统的影响,并分析TME在食管癌放疗抵抗和肿瘤进展中的潜在机制。

## 1 血管系统介导的放疗抵抗

在食管癌中,肿瘤血管生成的发育异常与肿瘤细胞的增殖失控共同导致低氧和酸性的微环境。放疗通过直接杀伤肿瘤细胞并损伤肿瘤内的血管系统,进一步破坏血管结构和功能,限制血流灌注,导致肿瘤区域的氧张力降低<sup>[6]</sup>。研究表明,低氧条件下肿瘤细胞的抗辐射能力是常氧条件下的2~3倍<sup>[7]</sup>。在常氧条件下,辐射通过产生自由基破坏DNA,这些自由基可以借助氧气形成稳定的DNA损伤;而低氧时,自由基的不稳定性使DNA损伤无法有效形成和积累,降低了肿瘤细胞对放疗的敏感性。

低氧环境还可以促进缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的激活<sup>[8]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 作为重要的转录因子,通过上调缺氧应答基因,帮助肿瘤细胞适应低氧环境并抵抗放疗产生的细胞毒性。Ogawa等<sup>[9]</sup>发现,HIF-1 $\alpha$ 高表达的食管癌患者的肿瘤局部控制率和无复发生存率低于低表达者。进一步研究发现,HIF-1 $\alpha$ 通过靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、抗凋亡蛋白如B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达和代谢重编程等机制,促进肿瘤血管生成和无氧糖酵解,增强肿瘤细胞的生存能力,抵抗放化疗的损伤,靶向这些通路

有望实现放疗增敏<sup>[10]</sup>。

Wang等<sup>[11]</sup>通过细胞实验表明,放疗时加用硼替佐米可降低ESCC细胞系中HIF-1 $\alpha$ 和Bcl-2的表达,增加细胞凋亡率,提高放疗疗效。Lu等<sup>[12]</sup>研究表明,2-甲氧基雌二醇(2-methoxyestradiol, 2-ME2)联合放疗可以降低ESCC细胞系的HIF-1 $\alpha$ 表达,削弱细胞克隆能力并增加细胞凋亡;同时,HIF-1 $\alpha$ 与VEGF的表达呈协同关系,提示2-ME2通过下调HIF-1 $\alpha$ 抑制VEGF的表达,从而抑制肿瘤血管生成。未来的研究可以聚焦于开发HIF-1 $\alpha$ 、VEGF和Bcl-2抑制剂或抗体,联合放疗以逆转放疗抵抗,从而增强放疗疗效。

## 2 基质成分介导的放疗抵抗

肿瘤基质主要由癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)、结缔组织、血管、神经和ECM等构成。放疗会引发慢性炎症导致基质的纤维化,同时伴随有组织降解和基质动态重塑,从而引起食管癌基质细胞和ECM成分的增多<sup>[13]</sup>。持续的纤维化会形成一个促肿瘤细胞侵袭和增殖的微环境,削弱放疗效果并增加治疗难度。因此,深入研究放疗后食管癌基质成分的变化及其可能的放疗抵抗机制至关重要。由于目前关于CAF和ECM的研究较为广泛,本文将对此进行重点论述。

### 2.1 癌症相关成纤维细胞

CAF是TME中的主要异质性基质细胞,放疗引起食管癌细胞和组织损伤后,CAF通过持续修复受损组织而被过度激活,聚集在肿瘤内部或周围,进而增强肿瘤细胞的增殖和抗凋亡能力<sup>[14]</sup>。研究表明,体外条件培养的CAF在多种实体肿瘤中均表现出放疗抵抗特性<sup>[15]</sup>。然而,CAF在食管癌放疗抵抗中的具体机制尚未完全明确,可能涉及以下4个方面。

(1)增强DNA损伤修复(repair of DNA damage, DDR):CAF通过分泌和调节炎症因子、生长因子和非编码RNA等,与ESCC细胞相互作用,增强DDR以介导放疗抵抗。Zhang等<sup>[16]</sup>发现,C-X-C趋化因子配体(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL1)在CAF中高表达,抑制CXCL1的表达可在体外和体内逆转CAF赋予ESCC的放疗抵抗,其机制是CXCL1通过抑制超氧化物歧化酶等活性氧(reactive oxygen species, ROS)清除酶的活性,导致

放疗后 ROS 的积累,从而增强 DDR 并通过丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路进一步促进放疗抵抗。Zhang 等<sup>[17]</sup>发现长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) *DNM3OS* 在 ESCC 组织中高表达,并通过调节 DDR 在体内外实验中显示出对放疗的抵抗性;而 CAFs 能激活血小板衍生生长因子  $\beta$ /血小板衍生生长因子受体  $\beta$ /叉头框蛋白 O1 通路,上调 lncRNA *DNM3OS* 的表达,增加 DNA 修复蛋白,介导 ESCC 的放疗抵抗。

(2) 分泌促癌因子: CAFs 可以分泌肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、肝源性生长因子 (hepatoma-derived growth factor, HDGF) 和胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 等,这些因子通过促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,发挥其放疗抵抗作用。Chen 等<sup>[18]</sup>证明,针对 HGF 的抑制剂福瑞替尼能抑制间质表皮转化因子磷酸化及下游磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 信号通路,阻断 DNA 修复和抗凋亡信号通路,提高 ESCC 的放疗敏感性。Bao 等<sup>[19]</sup>发现,受照射的成纤维细胞和 ESCC 细胞较未照射的细胞在体外和体内均表现出更高的 HDGF 表达水平和更强的侵袭性。Zhao 等<sup>[20]</sup>通过体内外实验发现,沉默 IGF-1 受体的表达可显著抑制 DDR、诱导细胞周期阻滞并促进细胞凋亡,从而增强 ESCC 对放疗的敏感性。

(3) 诱导上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT): CAFs 能够诱导放疗后的 ESCC 细胞发生 EMT,使上皮细胞失去极性和紧密连接,获得间质细胞的迁移和侵袭特性。Bao 等<sup>[19]</sup>研究表明,与未照射的成纤维细胞相比,受照射的成纤维细胞在体内外均能促进 ESCC 细胞的侵袭能力,而且受照射的成纤维细胞诱导了 ESCC 的 EMT 表型,即上皮标志物 E-钙黏蛋白下调和间质标志物波形蛋白上调,提示 CAFs 诱导的 EMT 可能在 ESCC 的放疗抵抗中起重要作用。

(4) 代谢重编程: CAFs 通过改变肿瘤细胞的代谢方式,促使肿瘤细胞快速增殖、存活和转移。具体而言, CAFs 为肿瘤细胞提供葡萄糖、氨基酸等必需的营养物质;同时,肿瘤细胞分泌过氧化氢,促使 CAFs 产生氧化应激反应,并诱导其代谢

转向有氧糖酵解,进一步为肿瘤细胞提供乳酸和丙酮酸<sup>[2]</sup>。通过代谢重编程, CAFs 不仅为肿瘤细胞穿越 ECM 并向远处转移提供能量支持,还通过乳酸和丙酮酸调控关键信号通路,促进肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[21]</sup>。因此,靶向代谢通路也有望成为解决食管癌放疗抵抗的新策略。

## 2.2 细胞外基质

ECM 主要由胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白和蛋白聚糖等非细胞成分组成<sup>[12]</sup>,不仅为细胞提供结构支撑,还作为组织的生理活性成分,参与细胞间通信、黏附和增殖。放疗过程中, TME 的缺氧或炎症反应常引起肿瘤 ECM 成分的变化,包括胶原蛋白沉积增加和 ECM 密度、刚度的提升,进而影响肿瘤细胞的放疗敏感性<sup>[22]</sup>。首先,放疗后的致密 ECM 加剧了肿瘤内部缺氧,增强了肿瘤细胞的抗辐射能力<sup>[12]</sup>。研究显示,致密 ECM 结构影响抗肿瘤药物的渗透<sup>[23]</sup>,但其对射线穿透力及放疗效果的影响尚待探讨。其次, ECM 的刚度与食管癌细胞的侵袭性密切相关,刚性基质能激活整合素受体相关信号通路如 Rho/Rho 激酶信号通路,促进食管癌细胞的侵袭和转移,对放疗疗效产生不利影响<sup>[24]</sup>。最后,放疗引起的 ECM 降解可能释放其中储存的活性因子如基质金属蛋白酶和转化生长因子- $\beta$ ,激活肿瘤增殖信号通路,推动肿瘤进展<sup>[13,25]</sup>。综上,放疗通过改变 ECM 结构和释放其降解产物,调节 TME、细胞-ECM 相互作用以及信号转导,从而影响放疗疗效。

## 3 免疫系统介导的放疗抵抗

放疗对食管癌的免疫微环境有复杂而多面的影响,当中涉及免疫细胞的动态变化,并直接决定了放疗的临床治疗效果。一方面,放疗可通过诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡,释放肿瘤抗原,激活树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 和 T 细胞,增强抗肿瘤免疫反应,从而提高放疗疗效。另一方面,放疗也能导致免疫抑制细胞如肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs)、骨髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、肿瘤相关中性粒细胞 (tumor associated neutrophils, TANs) 以及调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 在肿瘤部位的聚集,削弱抗肿瘤免疫反应。因此,放疗后的免疫反应既包含免疫激活,又涉及免疫抑制。将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”以

避免放疗后的免疫抵抗,是提高放疗疗效的关键策略。

### 3.1 肿瘤相关巨噬细胞

TAMs 是 TME 中数量丰富且功能多样的关键免疫细胞,通常可分为 2 种功能亚型:M1 型 TAMs 和 M2 型 TAMs。M1 型 TAMs 主要通过吞噬作用和分泌炎症因子来激活细胞毒性 T 细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞等,发挥抗肿瘤作用。然而,Zhou 等<sup>[26]</sup>发现,在特定条件下,M1 型 TAMs 分泌的白介素(interleukin, IL)-23 可以激活 Wnt/Notch 信号,诱导 ESCC 细胞进入休眠状态并获得部分 CSC 特性,使细胞停滞在 G0/G1 期,减少了辐射诱导的细胞凋亡,提示 M1 型 TAMs 在某些 TME 中也能产生促肿瘤效应。

相反,M2 型 TAMs 通过分泌抗炎细胞因子,起到免疫抑制、促进血管生成和肿瘤进展的作用。放疗可以通过多种途径诱导 TAMs 向 M2 型极化,从而促进 ESCC 的放疗抵抗。Zhao 等<sup>[27]</sup>研究显示,高剂量放疗通过 *LINC01044-SPI1* 轴上调 TAMs 中唾液酸结合 Ig 样凝集素 9 (sialic acid binding Ig like lectin 9, SIGLEC9) 的表达, SIGLEC9 与粘蛋白 1 相互作用后诱导 TAMs 的 M2 型极化,形成了免疫抑制性的 TME,并通过  $\beta$ -连环蛋白的核易位使 ESCC 细胞获得铁死亡抵抗性,因此,阻断 SIGLEC9 的表达可以有效抑制这些效应。Gao 等<sup>[28]</sup>发现,放疗会导致 ESCC 患者体内的 miR-143-3p 水平显著升高,而 miR-143-3p 通过上调趋化因子活性和细胞因子信号通路,促进巨噬细胞的 M2 型极化,进而增强 ESCC 细胞的放疗抵抗能力。

TAMs 还通过上调 VEGF 促进肿瘤血管生成,进一步增强放疗抵抗性。Sun 等<sup>[29]</sup>发现,与 TAMs 共培养的食管癌细胞在放疗后的存活率显著升高,且 TAMs 显著上调了食管癌细胞中 VEGF 的表达,VEGF 通过激活 PI3K/PKB 和 ERK 通路促进血管生成,而阻断 VEGF 信号则能逆转这些效应。综上,TAMs 通过使食管癌细胞获得 CSC 特性、诱导 TAMs 的 M2 型极化、促进肿瘤血管生长等多种机制介导了食管癌的放疗抵抗。

### 3.2 骨髓源性抑制细胞

MDSCs 是 TME 中重要的免疫抑制细胞,通过削弱 T 细胞和 NK 细胞的细胞毒性与杀伤作用抑制抗肿瘤免疫。而放疗既可以直接杀伤肿瘤细胞,也能通过诱导生物分子释放,导致 MDSCs 的募集

和活化,从而促进肿瘤转移和复发。Yin 等<sup>[30]</sup>发现,放疗后死亡的 ESCC 细胞会释放含有 miR-26b-5p 的细胞外囊泡,miR-26b-5p 通过激活 PI3K/PKB 信号通路增强 MDSCs 的募集和功能,造成促转移的免疫微环境,导致 ESCC 细胞的转移和侵袭。Yao 等<sup>[31]</sup>研究显示,YES 相关蛋白的过表达会在 ESCC 中介导放疗抵抗,其机制也与 MDSCs 的募集及免疫抑制微环境的形成密切相关。此外,MDSCs 的募集还涉及细胞因子相关信号通路的调控。Yue 等<sup>[32]</sup>发现,神经前体细胞表达下调蛋白 9 通过 ERK 通路调控 CXCL8 的表达,增强了 MDSCs 在 ESCC 中的募集。这些研究为探索放疗后 MDSCs 的募集与活化机制提供了新视角,也为深入探索 MDSCs 与放疗抵抗的关系提供了重要的理论依据和潜在的靶点。

### 3.3 肿瘤相关中性粒细胞

TANs 是 TME 中的重要组成部分,能够被肿瘤细胞及 TME 中的趋化因子和细胞因子招募并激活,表现出不同的功能类型:抗肿瘤的 N1 型和促肿瘤的 N2 型。研究表明,放疗能调节 TANs 的数量和功能,且不同的肿瘤类型、放疗剂量和时间可能导致 TANs 作用的差异<sup>[33]</sup>。另有研究显示,低剂量放疗倾向于激活抗肿瘤的 N1 型 TANs,而高剂量放疗可能促进促肿瘤的 N2 型 TANs 的积累,揭示了放疗对 TANs 具有双向调控作用<sup>[34]</sup>。在 ESCC 患者中,Wang 等<sup>[35]</sup>发现,高水平的肿瘤浸润中性粒细胞与患者较差的预后和肿瘤更强的侵袭性相关。而 Guo 等<sup>[36]</sup>关于 ESCC 的细胞和动物实验显示,臭氧联合放疗可以通过抑制中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)的形成,减少肿瘤的免疫逃逸,并显著提高肿瘤对放疗的敏感性。然而,目前关于 TANs 在食管癌放疗抵抗中的作用机制研究仍较为有限,未来的研究可聚焦于 TANs 的表型转换及 NETs 相关信号通路,以深入揭示其在放疗抵抗中的潜在机制。

### 3.4 调节性 T 细胞

在 TME 中,Tregs 通过组织特异性途径抑制过度的免疫反应,维持免疫稳态。研究显示,食管癌中 Tregs 的高浸润与患者不良预后相关<sup>[37]</sup>。在 ESCC 中,Tregs 可负向调节 T 细胞免疫应答,促进肿瘤的侵袭、增殖和转移。Wen 等<sup>[38]</sup>发现,接受新辅助放化疗的食管癌患者中,肿瘤退缩等级(tumor regression grade, TRG)为 2~3 级的患者,其

Tregs 浸润比例高于 TRG 为 0~1 级的患者。此外, IL-32 在 ESCC 组织中高表达, 且其表达水平与 Tregs 的浸润程度呈正相关<sup>[39]</sup>。尽管尚未有直接探讨 Tregs 与食管癌放疗抵抗的研究, 但头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的研究表明, 通过抑制信号转导以及转录激活因子 3 通路和 C-C 趋化因子受体 6/ C-C 趋化因子配体 20 通路, 可以减少 Tregs 的浸润并激活 DCs, 抑制肿瘤细胞的生长, 从而增强 HNSCC 的放疗敏感性<sup>[40-41]</sup>。鉴于 HNSCC 与 ESCC 的遗传相似性, Tregs 在 HNSCC 中的放疗抵抗机制可能与 ESCC 类似, 未来研究应重点探索这些通路在 ESCC 中的作用。

#### 4 总结与展望

如上所述, 食管癌细胞及其所处的 TME 共同参与了放疗抵抗的过程。异常的食管癌血管系统造成低氧环境, 不仅增强了肿瘤的抗辐射能力, 还通过上调 VEGF 的表达促进了肿瘤血管的生成。此外, 放疗后肿瘤基质的持续修复形成了 CAFs, 并伴随 ECM 的降解和重塑, 营造了一个有利于肿瘤侵袭和增殖的微环境。与此同时, 放疗后的免疫抑制细胞如 TAMs、MDSCs、TANs 及 Tregs 的积聚, 削弱了抗肿瘤免疫反应。这些因素相互作用, 导致了食管癌的放疗抵抗, 甚至是肿瘤复发和转移。本文对 TME 放疗抵抗作用机制的综述, 有助于解释放疗失败的原因, 并为开发新型治疗策略奠定基础。然而, 本文仅探讨了 TME 在食管癌放疗抵抗中的作用, 并未阐述其放疗增敏的潜力, 也未涉及逆转放疗抵抗的策略。目前的研究表明, 通过靶向 TME 中的特定成分或信号通路, 有望逆转放疗抵抗或提升放疗敏感性, 从而提高食管癌患者的生存率和生活质量。未来, 结合基础研究与临床实践将有助于推动这些理论成果的转化, 优化治疗手段, 为患者带来更多希望与福音。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 吴璇, 负责文章的总体构思和框架设计, 并撰写了初稿; 李袁飞、陈路锋, 参与文章内容的初步审阅和修改; 赵乐然, 参与文献的整理及文章格式的调整; 张革红, 负责文章内容的最终审阅、修改与润色工作。

#### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] AN L, LI M, JIA Q. Mechanisms of radiotherapy resistance and radiosensitization strategies for esophageal squamous cell carcinoma [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 140.
- [3] 段有升, 张丽娜, 沈文斌. 不同放疗模式对食管癌患者根治性放疗后放射性损伤和远期生存的影响[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(1): 39-44.
- [4] XIAO Y, YU D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer [J]. Pharmacol Ther, 2021, 221: 107753.
- [5] DE VISSER KE, JOYCE JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. Cancer Cell, 2023, 41(3): 374-403.
- [6] 吴杰, 石卉, 马秋莲. 肿瘤微环境在放疗抵抗和复发中的作用及研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(5): 467-471.
- [7] MATSUO M, MATSUMOTO S, MITCHELL JB, et al. Magnetic resonance imaging of the tumor microenvironment in radiotherapy: perfusion, hypoxia, and metabolism [J]. Semin Radiat Oncol, 2014, 24(3): 210-217.
- [8] DACHS GU, TOZER GM. Hypoxia modulated gene expression: angiogenesis, metastasis and therapeutic exploitation [J]. Eur J Cancer, 2000, 36 (13): 1649-1660.
- [9] OGAWA K, CHIBA I, MORIOKA T, et al. Clinical significance of HIF-1 $\alpha$  expression in patients with esophageal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy [J]. Anticancer Res, 2011, 31 (6): 2351-2359.
- [10] ZHU H, FENG Y, ZHANG J, et al. Inhibition of hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  expression suppresses the progression of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Biol Ther, 2011, 11(11): 981-987.
- [11] WANG D, QIN Q, JIANG Q, et al. Bortezomib sensitizes esophageal squamous cancer cells to radiotherapy by suppressing the expression of HIF-1 $\alpha$  and apoptosis proteins[J]. J X-ray Sci Technol, 2016, 24(4):639-646.
- [12] LU Y, SONG J, ZHABIHULA BX, et al. 2-Methoxyestradiol promotes radiosensitivity of esophageal

- squamous cell carcinoma by suppressing hypoxia – inducible factor –1 $\alpha$  expression [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(24):10785–10795.
- [13] KRISNAWAN VE, STANLEY JA, SCHWARZ JK, et al. Tumor microenvironment as a regulator of radiation therapy: new insights into stromal –mediated radioresistance[J]. *Cancers*, 2020, 12(10): 2916.
- [14] ZHAO Z, LI T, YUAN Y, et al. What is new in cancer–associated fibroblast biomarkers? [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 96.
- [15] ZHANG Y, LV N, LI M, et al. Cancer –associated fibroblasts: tumor defenders in radiation therapy[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 541.
- [16] ZHANG H, YUE J, JIANG Z, et al. CAF –secreted CXCL1 conferred radioresistance by regulating DNA damage response in a ROS –dependent manner in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): 2790.
- [17] ZHANG H, HUA Y, JIANG Z, et al. Cancer–associated fibroblast –promoted lncRNA DNM3OS confers radioresistance by regulating DNA damage response in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6): 1989–2000.
- [18] CHEN G, DAI W, ZHU H, et al. Foretinib enhances the radiosensitivity in esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting phosphorylation of c –Met [J]. *J Cancer*, 2017, 8(6): 983–992.
- [19] BAO C, WANG X, MA W, et al. Irradiated fibroblasts promote epithelial – mesenchymal transition and HDGF expression of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(2): 441–447.
- [20] ZHAO H, GU X. Silencing of insulin–like growth factor–1 receptor enhances the radiation sensitivity of human esophageal squamous cell carcinoma in vitro and in vivo [J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12(1): 325.
- [21] 许继文, 杨力, 郭敏, 等. 代谢对肿瘤转移影响的研究进展 [J/CD]. *消化肿瘤杂志 (电子版)*, 2022, 14(2): 119–124.
- [22] CHIRICUTA IC. *Radiation Oncology* [M]. Rijeka: IntechOpen, 2022.
- [23] WANG J, WU Q, WANG Y, et al. Collagenase –loaded pH –sensitive nanocarriers efficiently remodeled tumor stroma matrixes and improved the enrichment of nanomedicines [J]. *Nanoscale*, 2021, 13 (20): 9402 – 9414.
- [24] PALUMBO A, MEIRELES DA COSTA N, PONTES B, et al. Esophageal Cancer Development: Crucial Clues Arising from the Extracellular Matrix [J]. *Cells*, 2020, 9 (2): 455.
- [25] WALKER C, MOJARES E, DEL RÍO HERNÁNDEZ A. Role of extracellular matrix in development and cancer progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3028.
- [26] ZHOU Y, SU Y, ZHU H, et al. Interleukin–23 receptor signaling mediates cancer dormancy and radioresistance in human esophageal squamous carcinoma cells via the Wnt/Notch pathway [J]. *J Mol Med*, 2019, 97(2): 177 – 188.
- [27] ZHAO F, TIAN H, WANG Y, et al. LINC01004 –SPI1 axis –activated SIGLEC9 in tumor –associated macrophages induces radioresistance and the formation of immunosuppressive tumor microenvironment in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(6): 1835–1851.
- [28] GAO L, ZHANG J, HUANG N, et al. Tumor–derived exosomal miR –143 –3p induces macrophage M2 polarization to cause radiation resistance in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6082.
- [29] SUN F, LIAN Y, ZHOU M, et al. The role of tumor –associated macrophages in the radioresistance of esophageal cancer cells via regulation of the VEGF –mediated angiogenic pathway[J]. *Immunol Res*, 2024, 72 (4): 727–740.
- [30] YIN X, TIAN M, ZHANG J, et al. MiR–26b–5p in small extracellular vesicles derived from dying tumor cells after irradiation enhances the metastasis promoting microenvironment in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2022, 541: 215746.
- [31] YAO G, SHAO M, NIE Y, et al. Overexpression of YAP confers radioresistance to esophageal cancer by altering the tumor microenvironment [J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(2): 24122.
- [32] YUE D, LIU S, ZHANG T, et al. NEDD9 promotes cancer stemness by recruiting myeloid –derived suppressor cells via CXCL8 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(3): 705–720.
- [33] GUO S, YAO Y, TANG Y, et al. Radiation –induced tumor immune microenvironments and potential targets for combination therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 205.
- [34] DEMARIA S, GUHA C, SCHOENFELD J, et al. Radiation dose and fraction in immunotherapy: one –size regimen does not fit all settings, so how does one choose? [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(4): 002038.

- [35] WANG J, JIA Y, WANG N, et al. The clinical significance of tumor -infiltrating neutrophils and neutrophil -to -CD8 + lymphocyte ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Transl Med, 2014, 12(1): 7.
- [36] GUO J, GUO J, CHENG B, et al. Ozone enhances the efficacy of radiation therapy in esophageal cancer [J]. J Radiat Res, 2024, 65(4): 467-473.
- [37] LAN F, XU B, LI J. A low proportion of regulatory T cells before chemoradiotherapy predicts better overall survival in esophageal cancer [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(2): 2195-2202.
- [38] WEN J, FANG S, HU Y, et al. Impacts of neoadjuvant chemoradiotherapy on the immune landscape of esophageal squamous cell carcinoma [J]. EBioMedicine, 2022, 86: 104371.
- [39] NABEKI B, ISHIGAMI S, UCHIKADO Y, et al. Interleukin -32 expression and Treg infiltration in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Anticancer Res, 2015, 35(5): 2941-2947.
- [40] RUTHINDA C, HAROUN R, SAIDI NE, et al. Inhibition of the CCR6-CCL20 axis prevents regulatory T cell recruitment and sensitizes head and neck squamous cell carcinoma to radiation therapy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(5): 1089-1102.
- [41] OWEIDA AJ, DARRAGH L, PHAN A, et al. STAT3 modulation of regulatory T cells in response to radiation therapy in head and neck cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(12): 1339-1349.

收稿日期:2024-11-26