

肥大细胞在肿瘤微环境中颗粒丢失的作用及机制

史咏鑫, 黄素琴, 肖 辉
(上海交通大学附属第一人民医院, 上海 200080)

摘 要:肥大细胞(MC)是炎症和过敏反应中的重要效应细胞,通过脱颗粒释放介质参与免疫调节。近年来研究发现 MC 所释放的可溶性介质在肿瘤微环境中介导肿瘤组织血管生成、基质分解和免疫调控,进而发挥着促进或抑制肿瘤发展的双重作用。以 MC 为靶点的治疗手段也取得了一定的进展。全文综述 MC 颗粒释放的机制及其在肿瘤微环境中的作用。

关键词:肥大细胞;肿瘤;肿瘤微环境;脱颗粒

中图分类号:R73 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2023)01-0066-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2023.01.A011

The Mechanism of Mast Cell Granule Loss in the Tumor Microenvironment

SHI Yong-xin, BEN Su-qin, XIAO Hui

(Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China)

Abstract: Mast cells (MCs) are important effector cells in inflammatory and allergic responses, which involve in immune regulation by releasing mediators. Recent studies have found that soluble mediators released by MCs regulate tumor tissue angiogenesis, matrix decomposition and immunity in the tumor microenvironment, and then play a dual role in promoting or inhibiting tumor development. Therapeutic approaches targeting MCs have also achieved remarkable results. In this article, the mechanism of degranulation and its role in the tumor microenvironment are reviewed.

Key words: mast cell; tumor; tumor microenvironment; degranulation

肥大细胞(mast cell, MC)是 I 型过敏反应中最经典的免疫调节细胞,广泛存在于全身组织中,当被适当激活时,可以迅速释放颗粒化合物到周围环境中。除了过敏反应外,MC 被证明在人体宿主防御、组织稳态和纤维化以及新生血管生成中起着重要作用^[1]。最近研究显示,MC 与多种肿瘤相关,通过释放特定介质参与调控肿瘤微环境中的细胞增殖、新生血管生成、肿瘤侵袭和转移等^[2-4]。通过更为深入的研究,MC 有望成为针对肿瘤微环境治疗的新靶点。本文综述 MC 的颗粒释放机制及其在肿瘤微环境中的作用。

收稿日期:2022-05-06;修回日期:2022-09-02
基金项目:国家自然科学基金面上项目(82172692)
通信作者:肖 辉, E-mail: xiaohui771210@163.com

1 MC 经典脱颗粒机制

MC 是过敏反应中关键的效应细胞,在 I 型超敏反应中,免疫球蛋白 E(IgE)作用于 MC 受体 FcεRI 所介导的脱颗粒是 MC 经典脱颗粒过程。MC 来源于骨髓中的多能造血干细胞^[1],其特点是含有大量可溶性介质的电子致密溶酶体样分泌颗粒,当 MC 被激活时,便会发生脱颗粒,释放细胞内预先形成的颗粒化合物^[5]。FcεRI 是由 α 链、β 链以及 γ 链二聚体组成的四聚体,α 链是 IgE 的结合位点, Lyn 在 FcεRI 交联活化后首先被激活,进而诱导 β 链、γ 链磷酸化,随后 Syk 被激活,并激活一些接头蛋白(如 LAT 等),进而激活磷酸化脂酶 C(PLC)γ,被激活后的 PLCγ 通过第二信使分子激活蛋白激酶 C(PKC)

并使得 Ca^{2+} 由内质网中释放,进而触发脱颗粒机制。另外一条信号通路是通过 Fyn 促进三磷酸肌醇 (IP3) 的产生,进而介导 Btk 和 $\text{PLC}\gamma$ 的募集^[1]。

MC 脱颗粒通过胞吐作用实现,将要被释放的颗粒与微管结合,由驱动蛋白 1(kinesin-1) 运输到胞吐作用区域^[6]。胞吐过程由可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感性因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors, SNAREs) 介导,在 Ca^{2+} 存在的情况下,位于囊泡/颗粒上的 v-SNARE 与位于质膜上的 t-SNARE 相互作用形成环状复合物,并将两者拉近,在 Ca^{2+} 的参与下,水从 SNARE 复合物中排出,随后两膜融合,位于质膜上的通道开放,可溶性介质在囊内压力的作用下排出^[7]。

2 MC 的颗粒丢失的作用机制

目前对 MC 在肿瘤微环境中的生物学功能的复杂性有了越来越多的认识。MC 与其他造血干细胞不同,其以祖细胞形式在胚胎期即迁移到周围组织定居,在重组人干细胞因子 (SCF) 和微环境中的其他分子 (包括黏附分子和多种趋化因子) 的作用下被激活后才逐渐分化、成熟。MC 除了经典脱颗粒外,还存在一些颗粒丢失的现象^[8]。MC 脱颗粒反应是独特的细胞机制和生物化学过程,具有强烈异质性且受到多种因素的影响^[9]。在过敏性疾病中, IgE 与 MC 脱颗粒的关系已被广泛研究,但是 IgE 并不是刺激 MC 脱颗粒的唯一成分,不同的刺激因子可以导致 MC 颗粒内容物的差异性释放,例如免疫球蛋白 G (IgG)、补体成分、TLR 配体、SCF、神经肽、细胞因子、趋化因子以及其他炎性产物,均可以直接触发 MC 脱颗粒,并引起 MC 选择性释放颗粒内容物^[10]。

目前认为, IgE 与 MC 上的受体结合后通过 Lyn 触发 TEC 家族激酶 Btk 介导 $\text{PLC}\gamma$ 磷酸化和 PKC 生成,进而导致 MC 释放以组胺等介质为主的脱颗粒过程^[1]。除 $\text{PLC}\gamma$ 外,还以 Btk 依赖的方式激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) p38 和 JNK,而在 SCF 刺激下却未观察到 TEC 家族激酶的活化^[11]。由此可见, SCF 和 IgE 激活 MC 的信号通路不同,这可能是导致 MC 释放不同颗粒内容物的原因。虽然某些介质已预先形成并保留在颗粒中,例如肝素、组胺、糜

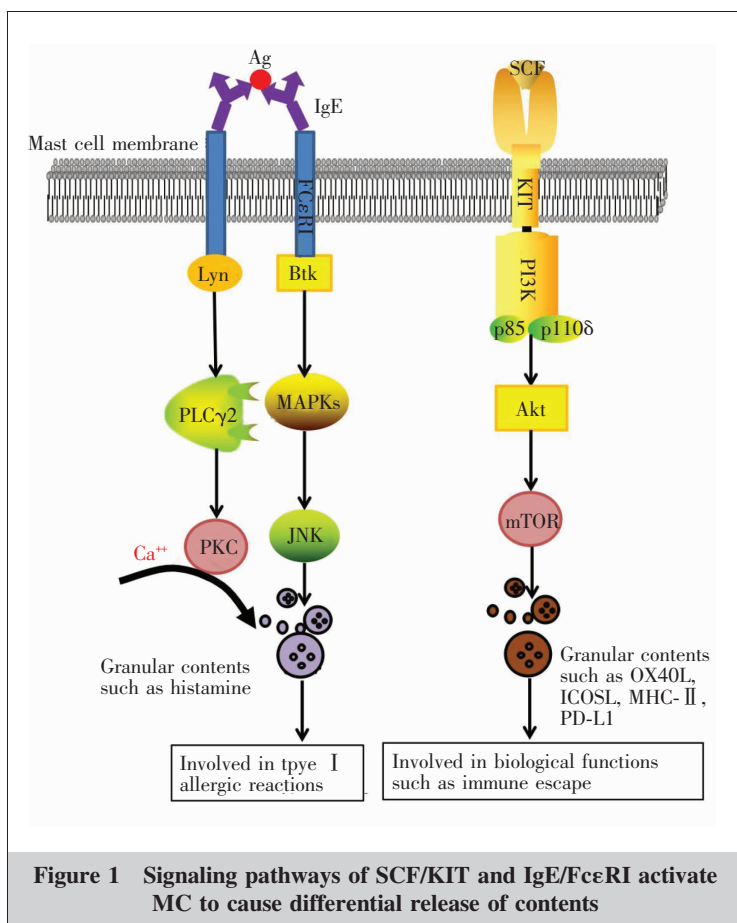
蛋白酶和类胰蛋白酶,但有的介质只有在激活后才重新合成,其中包括脂质介质白三烯 (LT) B₄、LTD₄、PDG2 和血小板活化因子 (PAF),以及细胞因子白细胞介素 (IL)-10、IL-3、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、转化生长因子 (TGF)- β 、血管内皮生长因子 (VEGF) 和肿瘤坏死因子 (TNF)- α 等。

磷脂酰肌醇激酶 (PI3K) 是 SCF-KIT 信号通路下游活化的关键分子,其本身具有丝/苏氨酸激酶活性,也具有 PI3K 活性,在细胞存活和凋亡等病理生理过程中具有重要作用。PI3K 由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 构成,当接收上游的 KIT 酪氨酸激酶信号后, PI3K 可以募集调节亚基 p85 到邻近质膜,使 p110 亚基和 p85 亚基结合,进而转化底物 PIP2 为 PIP3, PIP3 可以和蛋白激酶 B (PKB, Akt) 的 N 端 PH 结构域结合,激活 Akt 蛋白上的苏氨酸磷酸化位点。激活后的 Akt 进一步活化其底物哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR), 通过对 mTOR 的底物核糖体 S6 激酶 1 (ribosomal protein S6 kinase polypeptide 1, S6K1) 的激活,抑制程序性死亡配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 的降解,并促进 PD-L1 的持续性表达^[12-13]。也有研究表明,通过肽处理导致 Akt 以及包括 ERK、p38 和 JNK 在内的 MAPK 的磷酸化作用而失活,进而可以阻断 MC 的脱颗粒作用^[14]。因此, SCF/KIT 活化下游 PI3K,进而激活 mTOR/S6K1 信号通路,可能是肿瘤微环境中 MC 脱颗粒,释放炎性因子、趋化因子的重要机制 (Figure 1)。

3 MC 颗粒丢失的抗肿瘤作用

MC 在肿瘤微环境中通过释放介质来调节肿瘤的发展,这种调节作用既可以表现为促进肿瘤生长、侵袭,也可以表现为抑制肿瘤的发生、发展,具体取决于肿瘤的类型和分期以及介质的种类、浓度和分泌部位等^[15]。MC 在肿瘤中具有多样性及异质性作用 (Figure 2)。

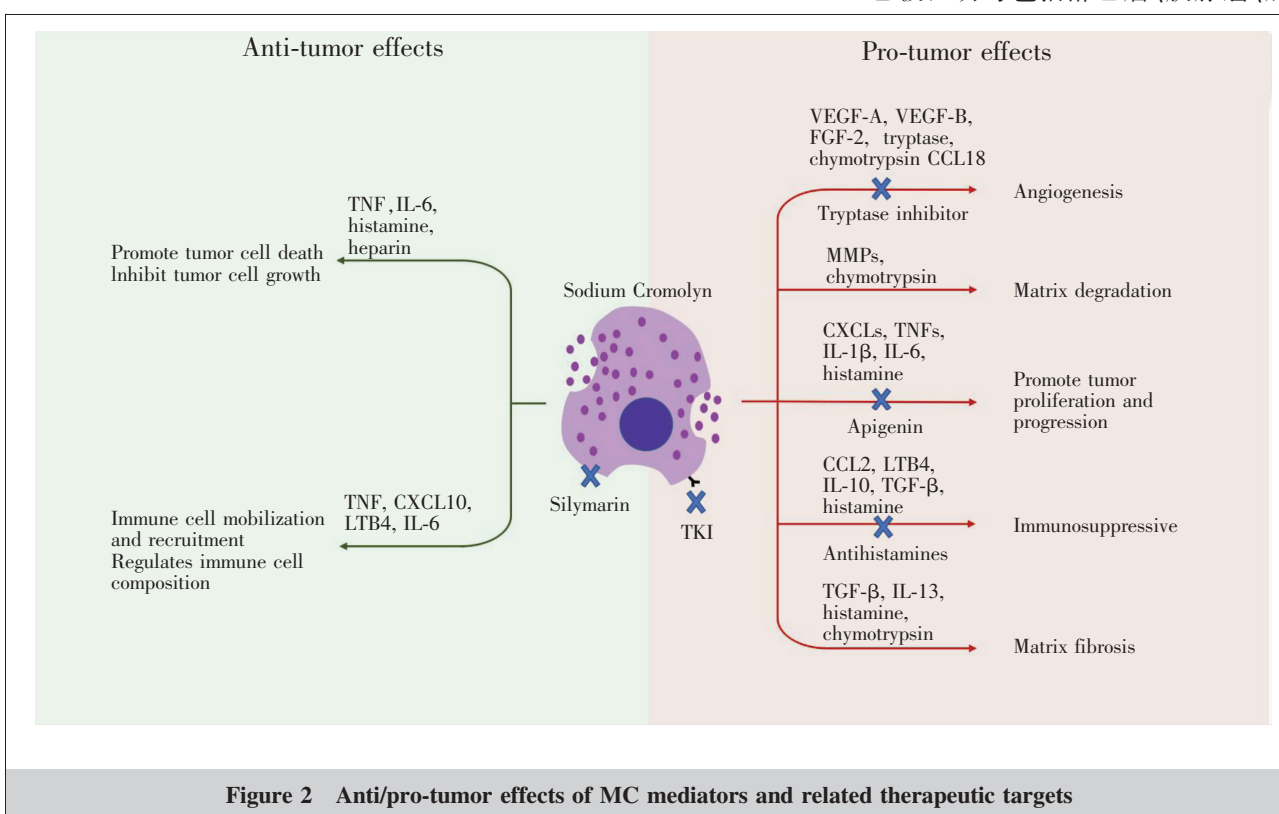
MC 颗粒丢失所介导的抗肿瘤作用主要表现在两个方面。一是直接的细胞毒性,诱导肿瘤细胞死亡或是抑制其生长。TNF 是目前研究较为广泛的 MC 相关细胞因子,脂肪来源的 MC (ADMC) 经 $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ 激活后能够释放 TNF- α 诱导乳腺癌细胞 (SK-BR-3) 死



亡^[4,16]。而组胺是 MC 释放的重要介质,对肿瘤细胞生长的调节表现出明显的异质性。受组胺调节的 YAC-1 淋巴瘤细胞中, Survivin 和环氧化酶 (COX)-2 的表达下调, Survivin 是一种抗凋亡蛋白,通过抑制细胞凋亡级联反应的激活提高肿瘤细胞生存能力,而在 EL-4 淋巴瘤细胞中却出现了相反的情况,这是由组胺受体表达差异造成的^[17]。另一方面, MC 所释放的介质能够通过调动自身免疫力量介导抗肿瘤效应。TNF 能够广泛动员和募集树突状细胞、自然杀伤细胞等相关免疫细胞^[4]; TNF 家族 B 细胞活化因子 (BAFF) 能够上调 B 细胞 CD40 和 PD-L1 的表达,通过增加 T 细胞活化和 TH1 细胞极化来调节 T 细胞功能,增强抗肿瘤免疫力^[18]。此外, MC 所释放的 LTB4、CXCL10 等趋化因子在 T 细胞募集方面发挥重要作用^[19]。

4 MC 颗粒丢失对肿瘤生长的促进作用

MC 已被证明与包括淋巴瘤、胰腺癌、肝



细胞癌和胆管细胞癌在内的多种恶性肿瘤的不良预后和侵袭性相关^[20]。MC 所释放的细胞因子、趋化因子以及蛋白酶类能够介导肿瘤组织新生血管生成、基质降解以及免疫抑制等效应以促进肿瘤发生发展^[21]。

4.1 促进肿瘤新生血管生成

新生血管是肿瘤组织建立血液供应,满足氧气和营养需求,完成代谢功能的重要步骤^[22]。MC 可被肿瘤相关巨噬细胞(TAM)吸引和趋化,通过释放经典的血管生成因子 [VEGF 和成纤维细胞生长因子(FGF-2)等]促进肿瘤血管和淋巴管生成^[23]。此外,非经典的血管生成因子(如蛋白酶类等)也是 MC 参与肿瘤组织新生血管形成和内皮细胞增殖的重要介质。Xiao 等^[24]学者发现肺腺癌细胞通过内含 SCF 的外泌体激活 MC,使之释放类胰蛋白酶,类胰蛋白酶通过 JAK-STAT 信号通路加速人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的增殖和迁移,促进肿瘤组织血管形成。除了这种直接作用,类胰蛋白酶能够激活纤溶酶原激活剂,诱导 VEGF 和 FGF-2 从细胞外基质结合状态释放^[21];它还可以作用于 PAR-2 受体,进而增强肿瘤细胞 COX 的活性,COX 能够介导前列腺素 E2(PGE2)的产生并激活 MC 使之释放 VEGF,诱导肿瘤血管生成^[25]。糜蛋白酶在促进肿瘤组织的血管生成方面也有着不容忽视的作用,它能够将 Ang I 转化为 Ang II,并激活 TGF- β 1,Ang II 和 TGF- β 1 通过上调 VEGF 等因子的表达参与新生血管生成的过程^[26]。除此之外,MC 所释放的趋化因子配体 18(CCL18)、IL-8、NGF、TNF- α 、TGF- β 和尿激酶型纤溶酶原激活剂等也在肿瘤组织新生血管生成中起着重要作用^[21,27]。

4.2 降解细胞外基质成分

MC 中含有多种基质金属蛋白酶(MMPs),包括 MMP-2、MMP-9 以及 TIMP 等,通过分泌这些酶类,MC 可以对细胞外基质的降解进行调节,进而促进肿瘤新生血管生成并增强其侵袭性^[21,28]。此外,MMP-9 已被证明能够增加 RIP1-Tag2 转基因小鼠多阶段胰腺癌中 VEGF 的活性,在肿瘤血管生成中起着重要作用^[29]。除了直接释放 MMPs,MC 释放的糜蛋白酶还可以将 MMP-9 转化为活性形式,并激活 TGF- β 1,TGF- β 1 能够介导癌症相关成纤维细胞(CAFs)的 MMPs 分泌,这种双重效应能够有效构建适合肿瘤生长、侵袭的肿瘤微环境^[26]。MC 分泌的糜蛋白酶会使 E-钙黏蛋白、p53 肿瘤抑制蛋白表达降

低,进而促进肿瘤细胞转移,并抑制其凋亡^[30]。

4.3 免疫调节

MC 通过释放 IL-10 和 TGF- β 抑制包括 T 淋巴细胞在内的多个免疫细胞亚群的抗肿瘤效应,或是通过释放 CCL2 和 LTB4 等介质招募骨髓来源的抑制性细胞发挥促肿瘤作用^[31]。此外,MC 释放的组胺能够通过作用于巨噬细胞上的组胺受体 H1 诱导 T 细胞功能障碍,基于此,Li 等^[32]学者发现在肿瘤的免疫治疗期间服用抗组胺药物能够显著提高患者生存率。在胃癌小鼠模型中,激活的 MC 能够通过 CSF2、CCL3 和 IL-6 的释放招募肿瘤相关巨噬细胞,进而维持肿瘤的生长^[3]。

4.4 其他机制

MC 所释放的介质能够通过直接或间接作用诱导肿瘤细胞增殖和去分化,在肿瘤的发生和进展过程中起着重要作用。在甲状腺癌(TC)的进展过程中,MC 释放的趋化因子 CXCL1/GRO- α 和 CXCL10/IP-10 能够刺激 TC 细胞增殖,而 CXCL8/IL-8 能够通过 IL-8-Akt-Slug 通路诱导 TC 细胞上皮间质转化,加重其恶性程度^[33-34]。而在结肠癌进展过程中,MC 释放的促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)能够作用于肠上皮细胞使得 NF- κ B 激活,Ki-67 和 β -连环蛋白高表达,活化的 NF- κ B 能够调节肠上皮细胞中促炎细胞因子(如 COX-2 和 iNOS)的分泌,而 COX-2 能够通过 PGE2 促进结肠炎相关性结肠癌的发生,高水平的 Ki-67 和 β -连环蛋白通常预示着较差的预后^[35]。组胺是 MC 释放的经典介质,能够通过多种机制调控肿瘤生长。有研究显示,MC 所释放的组胺能够作用于 H4R 进而直接促进肿瘤细胞增殖^[31]。除此之外,在卵巢癌组织中,组胺能够上调雌激素受体 α (ER α)的表达水平,进而促进卵巢癌细胞增殖,在此基础上,Liu 等^[36]发现芹菜素可以逆转这一过程,抑制卵巢癌细胞增殖,达到治疗的目的。Xiao 等^[37]学者的另一项研究显示 MC 可以释放内含 KIT 的外泌体,这种外泌体被肺腺癌细胞摄取后激活 PI3K 通路,使肿瘤细胞获得自身无限增殖的能力。

在肿瘤进展的过程中,细胞外基质(ECM)会发生纤维化,纤维化的基质会促进肿瘤细胞的增殖和迁移,缺氧的环境还会诱发生新血管生成并抑制免疫功能^[38]。MC 能够通过分泌 TGF- β 、IL-13、组胺和类胰蛋白酶等细胞因子促进成纤维细胞增殖和胶原

蛋白产生^[39]。在胰腺癌组织中,MC分泌的IL-13会刺激胰腺星状细胞(PSC)增殖,导致肿瘤组织纤维化,其机制可能与IL-13增强TGF- β 2的产生和Smad2磷酸化相关^[40]。

5 MC作为肿瘤治疗靶点的应用前景

MC通过释放可溶性介质在肿瘤的发展过程中扮演着重要的角色,在血管形成、免疫调节以及调控肿瘤细胞增殖方面起着关键的作用,从MC的激活到介质释放作用于靶细胞或靶组织,为我们提供了诸多抗肿瘤的新思路。

抗肿瘤组织血管生成是一个极具潜力的肿瘤治疗靶点,已有多种抗血管生成疗法(AAT)药物被用于癌症治疗。目前的AAT药物针对的靶点主要是VEGF或其受体,而MC能够通过释放其他血管生成介质(FGF-1和GM-CSF等)抑制AAT的疗效,在此基础上,有研究发现使用MC脱颗粒稳定剂色甘酸钠(cromolyn)能够提高AAT的治疗效果^[41]。此外,芹菜素能够通过调节ER α /ER β 的表达水平抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路,从而减弱组胺诱导卵巢癌的发展^[36]。水飞蓟素能够减少MC增殖,并通过NF- κ B抑制MC脱颗粒,在抑制MC募集和MC活化方面具有极大的应用潜力^[42]。基于IgE恒定区片段构建的靶向Fc ϵ -PE40嵌合毒素可以特异性诱导MC凋亡并抑制其脱颗粒,此毒素已被证明在结肠肿瘤小鼠模型中有着显著的肿瘤抑制作用^[43]。

程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)抗体目前已被用于多种肿瘤的治疗,但其治疗效果在大部分患者体内却并不理想,有研究显示肿瘤微环境中的MC与免疫疗法的抵抗相关^[44]。在接受免疫治疗(抗PD-1/PD-L1)的黑色素瘤患者中,联合服用HRH1特异性抗组胺药能够显著提高患者的生存率^[32]。酪氨酸激酶抑制剂能够阻断SCF对MC c-kit受体的激活,进而抑制MC增殖。有研究显示,利用舒尼替尼、伊马替尼等药物引起肿瘤小鼠体内的MC耗竭有助于提高免疫检查点抑制剂的治疗反应^[45]。此外,色甘酸钠能够抑制PD-1抗体引起的黑色素瘤小鼠体内MC活化,进而提高免疫治疗的效果^[44]。但目前较少临床研究将MC作为酪氨酸激酶抑制剂的预期靶点,其人体治疗效果也就不得而知^[3]。

除了拮抗MC的促肿瘤作用,其抗肿瘤特性也为我们提供了一种癌症治疗的新思路。有研究发现,在向肿瘤小鼠体内注射HER2/neu IgE致敏的MC后的第1天,与肿瘤细胞抑制和凋亡的治疗获益相关基因显著上调,而在治疗后的第4天,肿瘤组织中的血管生成抑制因子和肿瘤细胞抑制因子明显增多^[46]。虽然以MC为靶点的肿瘤治疗手段在理论上有效,但以上治疗方案的应用前景仍需进一步研究。

6 小 结

MC在先天以及适应性免疫系统的调节中起着核心作用,参与多种炎症、过敏性疾病以及肿瘤的发生发展。目前对肿瘤微环境中MC介质释放的研究主要集中于黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肝癌和胆管细胞癌等实体肿瘤领域。鉴于MC在肿瘤微环境中的作用及机制具有极强的异质性,其对肿瘤的总效应仍然是一个极具争议的研究领域,或敌或友,还需要更为精确和系统的研究。

参考文献:

- [1] González-de-Olano D,Álvarez-Twose I. Mast cells as key players in allergy and inflammation[J]. J Invest Allerg Clin,2018,28(6):365-378.
- [2] Majorini MT,Colombo MP,Lecis D. Few,but efficient: the role of mast cells in breast cancer and other solid tumors[J]. Cancer Res,2022,82(8):1439-1447.
- [3] Lichterman JN,Reddy SM. Mast cells: a new frontier for cancer immunotherapy[J]. Cells,2021,10(6):1270.
- [4] Hanes MR,Giacomantonio CA,Marshall JS. Mast cells and skin and breast cancers: a complicated and microenvironment-dependent role[J]. Cells,2021,10(5):986.
- [5] Falduto GH,Pfeiffer A,Luker A,et al. Emerging mechanisms contributing to mast cell-mediated pathophysiology with therapeutic implications[J]. Pharmacol Therapeut,2020,220:107718.
- [6] Ibanga J,Zhang EL,Eitzen G,et al. Mast cell granule motility and exocytosis is driven by dynamic microtubule formation and kinesin-1 motor function[J]. PLoS One,2022,17(3):e0265122.
- [7] Leabu M. Membrane fusion in cells: molecular machinery and mechanisms[J]. J Cell Mol Med,2006,10(2):423-427.
- [8] Wernersson S,Pejler G. Mast cell secretory granules:

- armed for battle[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(7):478–494.
- [9] Joulia R, L'Faqihi FE, Valitutti S, et al. IL-33 fine tunes mast cell degranulation and chemokine production at the single-cell level [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(2): 497–509.e10.
- [10] Yu Y, Blokhuis BR, Garssen J, et al. Non-IgE mediated mast cell activation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 778:33–43.
- [11] Simonowski A, Wilhelm T, Habib P, et al. Differential use of BTK and PLC in FcεRI- and KIT-mediated mast cell activation: a marginal role of BTK upon KIT activation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(4):118622.
- [12] Jiang X, Wang J, Deng X, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 10.
- [13] Kalantari Khandani N, Ghahremanloo A, Hashemy SI. Role of tumor microenvironment in the regulation of PD-L1: a novel role in resistance to cancer immunotherapy[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10):6496–6506.
- [14] Vo TS, Kim YS, Ngo DH, et al. Spirulina maxima peptides suppress mast cell degranulation via inactivating Akt and MAPKs phosphorylation in RBL-2H3 cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118(Pt B):2224–2229.
- [15] Salamon P, Mekori YA, Shefler I. Lung cancer-derived extracellular vesicles: a possible mediator of mast cell activation in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(3):373–381.
- [16] Plotkin JD, Elias MG, Fereydouni M, et al. Human mast cells from adipose tissue target and induce apoptosis of breast cancer cells[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 138.
- [17] Paudel S, Mehtani D, Puri N. Mast cells may differentially regulate growth of lymphoid neoplasms by opposite modulation of histamine receptors[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1280.
- [18] Yarchoan M, Ho WJ, Mohan A, et al. Effects of B cell-activating factor on tumor immunity [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(10):e136417.
- [19] Bodduluri SR, Mathis S, Maturu P, Krishnan E, et al. Mast cell dependent CD8+ T cell recruitment mediates immune surveillance of intestinal tumors in ApcMin/+ mice [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(3): canimm.0424.2017.
- [20] Kaesler S, Wölbling F, Kempf WE, et al. Targeting tumor-resident mast cells for effective anti-melanoma immune responses[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(19):e125057.
- [21] Komi DEA, Redegeld FA. Role of mast cells in shaping the tumor microenvironment[J]. *Clin Rev Allerg Immunol*, 2020, 58(3):313–325.
- [22] Palma MD, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(8):457–474.
- [23] Ribatti D, Annese T, Tamma R. Controversial role of mast cells in breast cancer tumor progression and angiogenesis [J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(6):486–491.
- [24] Xiao H, He M, Xie G, et al. The release of tryptase from mast cells promote tumor cell metastasis via exosomes[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):1015.
- [25] Komi DEA, Wöhrl S, Bielory L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review [J]. *Clin Rev Allerg Immunol*, 2020, 58(3):342–365.
- [26] Kinoshita I, Jin D, Higashino M, et al. Increase in chymase-positive mast cells in recurrent pleomorphic adenoma and carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23):12613.
- [27] Shefler I, Salamon P, Zitman-Gal T, et al. Tumor-derived extracellular vesicles induce CCL18 production by mast cells: a possible link to angiogenesis[J]. *Cells*, 2022, 11(3):353.
- [28] Yu Y, Blokhuis BR, Garssen J, et al. A transcriptomic insight into the impact of colon cancer cells on mast cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7):1689.
- [29] Bergers G, Brekken R, McMahon G, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(10):737–744.
- [30] Jiang Y, Wu Y, Hardie WJ, et al. Mast cell chymase affects the proliferation and metastasis of lung carcinoma cells in vitro[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3):3193–3198.
- [31] Aponte-López A, Muñoz-Cruz S. Mast cells in tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1273:159–173.
- [32] Li H, Xiao Y, Li Q, et al. The allergy mediator histamine confers resistance to immunotherapy in cancer patients via activation of the macrophage histamine receptor H1 [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(1):36–52.e9.
- [33] Visciano C, Prevete N, Liotti F, et al. Tumor-associated mast cells in thyroid cancer[J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015:705169.
- [34] Visciano C, Liotti F, Prevete N, et al. Mast cells induce epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell features in human thyroid cancer cells through an IL-8-Akt-Slug pathway[J]. *Oncogene*, 2015, 34(40):5175–5186.
- [35] Lee JH, Jeon YD, Xin M, et al. Mast cell modulates tumorigenesis caused by repeated bowel inflammation condition in azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced colon cancer mouse model[J]. *Biochem Biophysics Reports*, 2022, 30:101253.
- [36] Liu M, Zhang Y, Xu Q, et al. Apigenin inhibits the his-

- tamine-induced proliferation of ovarian cancer cells by downregulating ER α /ER β expression [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:682917.
- [37] Xiao H, Lässer C, Shelke GV, et al. Mast cell exosomes promote lung adenocarcinoma cell proliferation—role of KIT-stem cell factor signaling [J]. *Cell Commun Signal*, 2014, 12(1):64.
- [38] Piersma B, Hayward MK, Weaver VM. The fibrotic tumor stroma[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(2):188356.
- [39] Segura-Villalobos D, Ramírez-Moreno IG, Martínez-Aguilar M, et al. Mast cell-tumor interactions: molecular mechanisms of recruitment, intratumoral communication and potential therapeutic targets for tumor growth [J]. *Cells*, 2022, 11(3):349.
- [40] Ma Y, Hwang RF, Logsdon CD, et al. Dynamic mast cell-stromal cell interactions promote growth of pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(13):3927–3937.
- [41] Wroblewski M, Bauer R, Córdova MC, et al. Mast cells decrease efficacy of anti-angiogenic therapy by secreting matrix-degrading granzyme B[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):269.
- [42] Rigby C, Deep G, Jain A, et al. Silibinin inhibits ultraviolet B radiation-induced mast cells recruitment and bone morphogenetic protein 2 expression in the skin at early stages in Ptch (+/-) mouse model of basal cell carcinoma [J]. *Mol Carcinogen*, 2019, 58(7):1260–1271.
- [43] Wang S, Li L, Shi R, et al. Mast cell targeted chimeric toxin can be developed as an adjunctive therapy in colon cancer treatment[J]. *Toxins (Basel)*, 2016, 8(3):71.
- [44] Li J, Peng G, Zhu K, et al. PD-1⁺ mast cell enhanced by PD-1 blocking therapy associated with resistance to immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022 Aug 26. doi:10.1007/s00262-022-03282-6. [Epub ahead of print]
- [45] Somasundaram R, Connelly T, Choi R, et al. Tumor-infiltrating mast cells are associated with resistance to anti-PD-1 therapy[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):346.
- [46] Fereydouni M, Ahani E, Desai P, et al. Human tumor targeted cytotoxic mast cells for cancer immunotherapy [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:871390.

《中国肿瘤》关于伦理审查的要求

根据《世界医学协会赫尔辛基宣言》和我国《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》等的相关规定以及国际通行的动物福利和伦理准则,为进一步规范医学领域研究程序,保护研究对象的合法权益,本刊对相关论文的投稿提出如下要求:

(1)当论文的主体是以人为研究对象时(包括前瞻性研究、横断面研究、回顾性研究等),作者应当说明是否经所在单位或地区伦理学委员会的批准,是否取得研究对象或其家属的知情同意,并提供该委员会的批准文件复印件以及研究对象或其家属的知情同意书复印件。除此之外,凡涉及临床试验研究(前瞻性研究),作者原则上均应在WHO国际临床试验注册中心(<https://www.who.int/ictrp/en/>)或中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/index.aspx>)进行注册,并在论文中标注临床试验注册号。

(2)涉及实验动物的研究性论文,需遵守《实验动物管理条例》《实验动物质量管理办法》《善待实验动物指导性意见》的相关规定,并提供该项研究的伦理审查通过证明复印件及相应的动物合格证号。文中需注明所用动物的品种、品系、性别、日龄或月龄、体质量、数量、饲养条件、建模方法和时间、实验起点和终点、处死方法等必要信息。

(3)本刊伦理内容规范书写格式如下:(供参考)

本研究方案经***医院伦理委员会(或实验动物伦理委员会)审批(编号:XXXX),在*** (临床试验注册机构)注册(注册号:XXXX),患者均签署知情同意书(或符合实验室动物管理与使用准则)。