

· 综述 ·

单细胞视角下肿瘤微环境中巨噬细胞的功能亚型

郑雨骁^{1,2} 王红艳^{1,2*}¹浙江省系统健康科学重点实验室, 国科大杭州高等研究院生命与健康科学学院, 杭州 310024;²核糖核酸功能与应用全国重点实验室, 上海生物化学与细胞生物学研究所, 分子细胞科学卓越创新中心, 中国科学院大学, 中国科学院, 上海 200031)

摘要 肿瘤的发生发展与肿瘤微环境密切相关, 其中肿瘤相关巨噬细胞(TAM)作为关键免疫细胞, 具有显著的异质性, 以致传统的M1/M2二分型难以精准描述其功能。该综述基于单细胞RNA测序技术, 在肝癌、结直肠癌和胰腺癌等多种肿瘤中, 将TAM依据功能模块细分为6个类群: 促血管生成/肿瘤转移型、免疫抑制型、免疫刺激型、增殖型、代谢型及其他少数特殊亚型。同时该综述列出了每种TAM亚型的标志基因和特征基因集, 也分析了若干指标在临床转化中的应用, 并结合现有研究的局限性和不足之处, 对以单细胞RNA测序技术助力肿瘤的精准治疗提出了新的见解。

关键词 肿瘤微环境; 单细胞RNA测序; 肿瘤相关巨噬细胞; 功能亚型; 临床转化

Functional Subtypes of Macrophages in the Tumor Microenvironment from a Single-Cell Perspective

ZHENG Yuxiao^{1,2}, WANG Hongyan^{1,2*}

(¹Key Laboratory of Systems Health Science of Zhejiang Province, School of Life Science, Hangzhou Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310024, China; ²State Key Laboratory of RNA Innovation, Science and Engineering, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Center for Excellence in Molecular Cell Science, University of Chinese Academy of Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 200031, China)

Abstract The initiation and progression of tumors were closely associated with the tumor microenvironment. TAM (tumor-associated macrophage), serving as key immune cells within this milieu, exhibited significant heterogeneity. This rendered the conventional M1/M2 binary classification inadequate for accurately delineating their functional profiles. Leveraging single-cell RNA sequencing technology, this review refined the classification of TAMs into six distinct subtypes based on functional modules across multiple tumor types, including hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, and pancreatic cancer. The subtypes were categorized as follows: pro-angiogenic/tumor-metastatic, immunosuppressive, immunostimulatory, proliferative, metabolic, and a minor group of other specialized subtypes. Furthermore, the review provided the marker genes and signature gene sets specific to each TAM subtype and evaluated the translational potential of several key indicators in clinical settings. Considering the limitations and shortcomings inherent in current research, new perspectives were proposed on how single-cell RNA sequencing technology could contribute to advancing precision medicine in oncology.

Keywords tumor microenvironment; single-cell RNA sequencing; tumor-associated macrophage; functional subtype; clinical translation

收稿日期: 2025-11-11

接受日期: 2025-12-01

中国科学院战略性先导科技专项(批准号: XDB0570400)资助的课题

*通信作者。Tel: 021-54921089, E-mail: hongyanwang@sibcb.ac.cn

Received: November 11, 2025

Accepted: December 1, 2025

This work was supported by the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (Grant No.XDB0570400)

*Corresponding author. Tel: +86-21-54921089, E-mail: hongyanwang@sibcb.ac.cn

肿瘤是机体细胞在各种致癌因素作用下异常增殖形成的失去正常调控的肿块样病变^[1]。传统的肿瘤研究多聚焦于肿瘤细胞自身的基因突变和信号通路异常等,然而日益增多的证据表明,实体肿瘤的发生、发展、转移以及响应各种疗法绝非由肿瘤细胞独立完成。肿瘤细胞深植于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME),这是一个由成纤维细胞、血管内皮细胞、免疫细胞和细胞外基质以及各种信号分子等共同构成的系统,它还包含了非物质的酸碱度和含氧量等^[2]。微环境中的各种组成成分持续进行着复杂的多向对话,彼此促进、相互塑造,是一个高度组织化和功能化的结构。肿瘤细胞巧妙地招募并“教化”周围的正常细胞,重塑细胞外基质,构建新的血管网络,并营造一个免疫抑制壁垒,保障其增殖和转移^[3]。因此,深入剖析肿瘤微环境的组成、功能及其与肿瘤细胞的相互作用,对于理解肿瘤的生物本质至关重要。

在肿瘤微环境错综复杂的细胞网络中,免疫细胞扮演着尤为关键的角色。在肿瘤的“教化”下,本是机体抵御疾病核心防线的免疫细胞功能发生了改变,呈现出矛盾的双重性——既具有杀伤肿瘤的潜力,又可被赋予促进肿瘤生长和免疫逃逸的特征。肿瘤微环境中浸润的免疫细胞种类繁多,根据其功能可大致划分为抗肿瘤免疫细胞和促肿瘤免疫细胞两大类^[2]。抗肿瘤的免疫细胞如细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)、1型辅助性T细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞等,它们相互配合、激活,发挥强大的免疫监视作用并杀伤肿瘤细胞^[4-7]。然而,还有很多种类的免疫细胞在肿瘤微环境的“教化”下,获得促进肿瘤发展的特性。调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)和髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)强烈抑制效应T细胞的活化和功能,维持免疫耐受并创造适合肿瘤生长的微环境^[8-9]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)具有高度的可塑性,这意味着它们能够根据所处微环境中的不同信号刺激,极化为不同的功能表型,从而做出截然不同的响应^[10]。

在IFN- γ 或脂多糖等经典炎症信号的刺激下,巨噬细胞可极化为经典激活的M1表型。这类细胞高表达诱导型一氧化氮合酶,具有强大的抗菌和抗肿瘤活性,能通过产生大量促炎细胞因子和活性氧/氮物质来清除病原体 and 杀伤肿瘤细胞。相反,在白细

胞介素-4(interleukin-4, IL-4)或IL-13等辅助性T细胞2型细胞因子的诱导下,巨噬细胞则可极化为替代激活的M2表型。M2型巨噬细胞高表达精氨酸酶-1和抑炎因子,主要功能是抑制炎症和促进损伤修复^[11]。值得注意的是,虽然多数实体肿瘤中的TAM并非单一地呈现巨噬细胞的某种极化形式,但受到肿瘤微环境中多样的细胞因子和环境因素的调控,TAM往往综合表现为促进肿瘤血管生成并重塑基质,以及展现出强烈的降低免疫监视、促进免疫逃逸的特征^[10]。

与CD4⁺ T细胞或CD8⁺ T细胞拥有相对明确的亚群分类(如辅助性T细胞、调节性T细胞和细胞毒性T细胞等)不同,目前对TAM尚缺乏一个被广泛接受的、精细且功能指向明确的分型。传统的M1/M2二分型过于粗放和宽泛,无法充分揭示肿瘤微环境中TAM的异质性,也无法准确描述处在连续功能谱中的TAM表型的动态变化,不过好在这一困境正随着单细胞RNA测序技术的应用而逐渐被打破。单细胞测序技术可以精准捕捉单个细胞基因表达、基因组变异等信息,突破传统批量测序平均化细胞群体信息的局限,能揭示细胞间的异质性。在肿瘤免疫领域,单细胞测序技术可对肿瘤浸润的免疫细胞类群进行更细致的亚群划分,比如从T细胞中区分出耗竭型T细胞、效应T细胞、记忆T细胞等亚群,明确不同亚群的功能状态与基因特征,为制定精准的肿瘤免疫治疗方案提供依据^[12-13]。因此,在单细胞的分辨率下,我们可以无偏倚地解析TAM的转录组特征,从而在传统分型之外,鉴定出更多存在于不同肿瘤类型、不同解剖位置或不同功能状态下的新型TAM亚群。这些亚群可能专注于某一类特定的功能,扮演抗肿瘤或免疫抑制的角色。不过,虽然单细胞测序技术在肿瘤免疫领域已经有了一定的发展,但囿于不同肿瘤类型的差异性和单细胞测序技术和分析策略的多样性,迄今为止仍未能对TAM总结出统一的分型法则。

本综述基于近年来在肝癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌及肾癌等多种肿瘤中开展的单细胞测序研究与TAM亚型解析结果,明确了TAM的若干核心功能亚型。这可以深化读者对TAM调控肿瘤功能机制的理解,更重要的是,它为开发靶向特定TAM亚型的精准免疫治疗策略奠定了基础。以此为指导,科研人员可以特异性地清除或重编程那些具有最强促肿

瘤功能的巨噬细胞亚群,同时保留甚至激活其潜在的抗肿瘤能力。

1 TAM功能亚型

收集不同肿瘤类型患者的临床样本,通过酶解消化获得单细胞悬液后,可通过流式细胞术特异性筛选CD45⁺免疫细胞群体,或进一步富集髓系细胞亚群。随后采用10× Genomics、SMART-Seq2等主流单细胞RNA测序技术,获得单细胞转录组数据。通过标准化分析流程完成数据质控(包括低质量细胞过滤)、批次效应算法矫正和细胞降维聚类后,结合如CD68、CD163等经典髓系细胞标志性基因,精准筛选出巨噬细胞相关集群及其中的多个亚型。对这些巨噬细胞亚型进行差异表达分析,并结合领域内已发表的相关文献,鉴定各亚型的特异性标志基因和特征基因集;基于标志基因完成亚型命名,同时利用特征基因集开展信号通路富集分析,实现对各亚型的功能注释^[13]。综合归纳、整合多项工作的研究结果,我们将肿瘤相关巨噬细胞按功能表型划分为促血管生成/肿瘤转移型、免疫抑制型、免疫刺激型、增殖型、代谢型和其他少数特殊类型,该分类体系涵盖了肿瘤发生发展过程中多个关键调控方向。

1.1 促血管生成/肿瘤转移型

在肿瘤微环境中有一类特殊的TAM亚型,它们通过促进血管生成、降解细胞外基质、诱导肿瘤细胞发生上皮-间质转化等方式,为肿瘤的局部侵袭和远处转移铺路。这些TAM亚群在不同癌种中表现出高度一致的促转移特征,是肿瘤恶性进展的关键推手。

在结直肠癌、胰腺癌等类型的肿瘤中,SPPI⁺TAM被发现具有促血管生成和肿瘤转移的特定功能。结直肠癌中的SPPI⁺TAM显著富集血管生成相关基因,其血管生成的评分也是所有TAM亚型中最高的^[14]。基于胰腺癌的研究还将SPPI⁺TAM更细致地划分为SPPI⁺VEGFA⁺TAM和SPPI⁺APOE⁺TAM^[15]。两者都以SPP1为标志分子,SPPI⁺VEGFA⁺TAM可通过转录因子C/EBPβ促进VEGFA表达,或通过CXCL2结合内皮细胞表面的CXCR2,上调VEGFA的水平^[16-18]。VEGFA通过结合内皮细胞表面的VEGFR1/2,配合TAM同样高表达的ANGPTL4共同促进肿瘤血管新生,改善肿瘤组织的供血以支

持肿瘤细胞增殖^[19]。而SPPI⁺APOE⁺TAM则广泛表达组织蛋白酶家族CTSB/C/D/L/Z,促进胶原蛋白和层粘连蛋白等基质成分的降解,为肿瘤细胞的增殖和扩散提供空间^[20-21]。在多种癌症中,CTSB/D通常与患者的较差预后相关。

SPPI⁺TAM除了通过VEGFA促进血管生成外,还能通过成纤维细胞生长因子FGF23与基质细胞表面的受体FGFR1结合,激活胞内PI3K/Akt等信号通路,促进内皮细胞的增殖,或刺激成纤维细胞分泌更多的生长因子如PDGF,进一步放大信号^[17,22-23]。新生成的血管多结构紊乱,通透性高,在满足肿瘤营养需求的同时,也为肿瘤细胞的侵袭转移提供通道。在胰腺癌的病灶部位,SPPI⁺TAM一方面特征性高表达巨噬细胞迁移抑制因子MIF,激活肿瘤细胞的MAPK和PI3K/Akt信号通路来增强其迁移能力,另一方面也能通过促进内皮细胞的增殖,支持肿瘤的供血和生长^[24]。该亚型还下调趋化因子CXCL9和CXCL10,减少CD8⁺T细胞向转移灶浸润^[24-25];但同时却高表达CXCL8招募中性粒细胞等免疫细胞到肿瘤部位,还能促进内皮细胞的增殖和迁移,促进新血管生成并调节血管的通透性^[13,24,26-27]。此外,SPPI⁺TAM还能通过纤连蛋白FN1与基质细胞上的整合素ITGA5结合,增强内皮细胞的存活能力,同时促进其向肿瘤缺氧区域迁移^[17,28-30]。而对于肿瘤细胞本身,也有研究发现结直肠癌中的SPPI⁺TAM通过SPP1-CD44依赖的细胞互作,并在基质金属蛋白酶调控基因TIMP1的辅助下促进肿瘤细胞的上皮-间质转化,增强肿瘤细胞的干性和自我更新能力并减少细胞凋亡,加强肿瘤的局部侵袭能力^[14-15,17,31-32]。

从分布上来说,SPPI⁺VEGFA⁺TAM在肿瘤组织中的比例高于癌旁组织,但统计显著性较弱,可能由于样本量过低或个体异质性;而SPPI⁺APOE⁺TAM则在原发性胰腺导管癌组织中显著富集,与癌旁组织相比,比例差异达9.5%^[15]。结直肠癌^[17]中的SPPI⁺TAM未在癌旁正常组织、溃疡性结肠炎组织和健康人肠道中出现,严格富集于肿瘤组织,且在肝转移灶中占比更高^[14],也与乳腺癌的肺转移正相关^[13]。SPPI⁺TAM的基因特征与患者更差的总生存期和无复发生存期显著相关^[13,15],且在易复发和转移的结直肠癌CMS1和CMS4分型中表达水平较高^[14,33]。TCGA队列分析提示该亚型在胰腺导管癌、结肠腺癌和直肠癌中都是不良预后的独立预测因子之一^[15,17]。

值得注意的是,另一份关于结直肠癌^[33]的工作将*SPPI*⁺ TAM进一步分为A和B两个类群,类群A与促炎性巨噬细胞有着相似的基因表达谱,而类群B则高表达抑炎型巨噬细胞的表面标志物CD163和转录因子MAF。其中MAF可结合*IL10*等抑炎症因子的启动子区域,或与转录因子STAT6协同作用,促进抑炎症相关基因的表达,从转录水平锁定该亚型的M2型特征^[34]。

除*SPPI*⁺ TAM外,多项独立研究还鉴定出其他与肿瘤侵袭和转移密切相关的TAM亚型。在肝癌中,Mφ-THBS1亚型高富集*VCAN*、*S100A8*、*S100A9*及*FCN1*等MDSC相关基因特征^[12,35-36],被定义为MDSC样巨噬细胞;该亚型表达的凝血酶敏感蛋白THBS1在肿瘤缺氧微环境中常发生上调,该蛋白可与肝癌细胞表面整合素结合,通过促进肿瘤细胞上皮-间质转化并重构细胞骨架,显著增强肿瘤细胞的迁移能力^[12-13,37-39]。此外,THBS1可通过抑制血管内皮细胞的一氧化氮释放,导致血管收缩和通透性增加,为肿瘤细胞进入血液循环创造条件^[40]。乳腺癌^[37]和黑色素瘤^[13]中的*VCAN*⁺ TAM可通过反式激活反应元件RNA结合蛋白TRBP与特定mRNA结合,促进血管形成^[41]。*VCAN*⁺ TAM高分泌TGF-β抑制树突状细胞成熟和CD8⁺ T细胞活化,在黑色素瘤的肺转移灶中比例显著高于原发灶^[37]。此外,*VCAN*⁺ TAM中*S100A8*和*S100A9*的表达水平同样升高,促进单核细胞与中性粒细胞迁移^[42]。*VCAN*⁺ TAM在HER2⁺乳腺癌中更为常见,并且在肿瘤的进展期中富集,也是促肿瘤TAM的末端分化亚型,与更差的总生存率有关^[13,37]。肾癌中特异性促血管生成的*FNI*⁺ TAM,以纤连蛋白FN1为核心标志物,通过FN1构建血管微环境,支持血管内皮细胞黏附和增殖^[13,43-44]。*FNI*⁺ TAM还高表达PD-L1,可通过PD-L1/PD-1通路抑制CD8⁺ T细胞活性^[45]。该亚型仅在肾癌中富集,癌旁正常肾组织中几乎不表达^[13]。胃癌和食管癌^[13]中特异性促血管生成的*INHBA*⁺ TAM利用INHBA激活血管内皮细胞的SMAD通路,促进VEGFA分泌和血管生成^[46]。患者中*FNI*⁺ TAM与*INHBA*⁺ TAM的比例与总生存期负相关^[13]。

在多种类型的实体肿瘤微环境中,促血管生成/肿瘤转移型的TAM均为普遍存在的关键功能亚型。尽管受肿瘤组织起源、遗传背景及微环境异质性的影响,该亚型的特异性标志分子在不同癌种中存在一定差异,但它们在肿瘤进展过程中所扮演的核心角色却

异曲同工、功能指向高度一致,是一个极具潜力和转化价值的肿瘤治疗靶点。

1.2 免疫抑制型

肿瘤微环境中还存在一类具有强大免疫抑制功能的TAM亚型,它们像是肿瘤的“隐形护盾”,通过表达免疫检查点分子、分泌抑制性细胞因子、招募调节性T细胞等方式,削弱机体抗肿瘤免疫应答,帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的监视与攻击。

在肝癌^[12]的Mφ-C1QA和乳腺癌^[37]的*SLC40A1*⁺ TAM中,铁转运蛋白的编码基因*SLC40A1*呈高表达状态。该基因在肿瘤微环境中可促进IL-6、IL-23等促炎细胞因子的表达,却能抑制关键炎症调控因子IL-1β的产生,与癌症患者的不良预后相关^[12]。此外,与肿瘤进展相关的受体酪氨酸激酶信号通路^[47],以及MAPK、ERK1/ERK2级联调控通路^[48],在*SLC40A1*⁺ TAM^[37]中均显著上调。进一步的分析发现*SLC40A1*⁺ TAM还以叶酸受体FOLR2为特征,并且在肝癌^[49]患者的肿瘤组织中独立鉴定到一群*FOLR2*⁺ TAM。该亚型高表达CD163和CD206,分别通过清除蛋白复合物和识别糖基化抗原,强化TAM建立肿瘤微环境的免疫耐受,是经典的M2型细胞表面标志^[50]。另外,CD86可以通过与Treg表面的CTLA4互作,形成“免疫抑制位”,减弱抗原提呈细胞对于T细胞的共刺激能力,在肝癌和肺癌中增强Treg的抑制功能^[51-52]。SIPRA与CD8⁺ T细胞和肿瘤细胞上的CD47互作,对TAM启动抑制性信号,降低吞噬作用,间接地保护了肿瘤细胞免受清除^[53]。特异表达这些基因的*FOLR2*⁺ TAM,与肝癌的高复发率和低免疫应答相关^[49]。在小鼠上使用Cre重组酶结合RosaTdT报告基因的方式,发现了*FOLR2*⁺ TAM来源于胚胎来源的组织驻留型巨噬细胞和单核细胞^[49]。不过*SLC40A1*⁺ TAM仅具有组织驻留型巨噬细胞特征,单核细胞发育潜能较低,并且在ER⁺乳腺癌中更为普遍,富集于肿瘤后期^[13,54]。肝癌和结直肠癌^[13]中的*LYVE1*⁺ TAM主要分布于癌旁正常组织,具有组织驻留特性,来源于胚胎期卵黄囊或胎肝巨噬细胞,参与组织稳态维持及炎症抑制,癌旁组织中*LYVE1*⁺ TAM比例高的患者预后较好。正常组织中的*LYVE1*⁺ TAM通过吞噬肿瘤细胞碎片,限制早期肿瘤扩散,但在晚期肿瘤中其可转化为促肿瘤表型,如在肝癌进展中其可被肿瘤微环境诱导分化为*FOLR2*⁺ TAM。在胰腺癌^[24]中,单核细胞来源的M2样*GRN*⁺ TAM可通过分泌颗粒体蛋

白抑制CD8⁺ T细胞的肿瘤浸润, 创造免疫抑制的微环境。

除了这些被独立鉴定的免疫抑制亚型外, 前述与肿瘤的血管生成和侵袭转移相关的SPPI⁺ TAM^[24]还表达多种M2型巨噬细胞相关的抑制性分子, 如MRC1和HAVCR2。HAVCR2编码的TIM-3蛋白是表达于T细胞和巨噬细胞上一个关键的免疫检查点分子, 可通过与半乳凝素 Galectin-9等配体结合, 进一步强化TAM的免疫抑制表型, 减少抑制T细胞和自然杀伤细胞的抗肿瘤活性^[55-56]。SPPI⁺VEGFA⁺ TAM^[15]高表达IL1RN可阻断IL-1介导的促炎反应^[57], FCGR2B能抑制免疫细胞的活化, 共同降低抗肿瘤免疫应答^[58]。该亚型同时还表达趋化因子CXCL3和CXCL8招募如中性粒细胞等抑制性细胞, 进一步增强免疫抑制效应^[59-60]。胰腺癌中的SPPI⁺APOE⁺ TAM以APOE为强特征, 所以它的免疫抑制效应比SPPI⁺VEGFA⁺ TAM强, 经由NF-κB-CXCL1轴招募Treg等免疫抑制性细胞^[15,61]。此外, 该亚型还通过VSIG4、MARCO、IL4I1和LGALS1/3等干扰巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬, 也消耗色氨酸来阻滞T细胞的活化与增殖, 还可通过诱导T细胞凋亡来削弱免疫监视^[15,62]。

免疫抑制型的TAM是多种肿瘤微环境中的重要组成部分, 不过免疫抑制并非该功能亚型的专属特性——其他如促血管生成/肿瘤转移型的TAM, 也会通过各种手段介导免疫抑制效应, 形成“专职与兼职”的协同网络, 共同削弱机体的抗肿瘤免疫应答。

1.3 免疫刺激型

并非所有TAM都是肿瘤的“帮凶”。在肿瘤微环境中, 也存在一类具有免疫激活潜能的TAM亚型, 它们能够提呈抗原、分泌趋化因子招募T细胞、激活补体系统, 从而在一定程度上增强机体的抗肿瘤免疫反应。

在胰腺癌^[15,63]中有一群被IFN-γ等辅助性T细胞1型细胞因子激活的CIQC⁺ TAM亚型, 高表达补体成分CIQC/A/B、多种MHC II类分子、趋化因子CXCL9/10和干扰素信号相关基因。补体C1q家族功能多样, 比如通过抗体介导的免疫反应促进抗肿瘤作用^[37,64]。HLA-DRA/B等分子富集抗原加工与呈递通路, 联合CD74高效启动适应性免疫^[65]。CXCL9/10与CD8⁺ T细胞上的CXCR3结合, 招募CTL至肿瘤部位, 增强抗肿瘤效应^[25]。干扰素信号的富

集提示其能快速响应干扰素刺激, 进一步激活免疫反应。胃癌和食管癌^[13]中的CIQC⁺ TAM还高表达免疫抑制分子IL-10和TGF-β, 抑制局部抗肿瘤免疫。结直肠癌^[17]的CIQC⁺ TAM在非转移结直肠癌和肝癌中特异性富集, 在正常组织中罕见。它与SPPI⁺ TAM在结直肠癌的肝转移灶中呈拮抗分布, 即在SPPI⁺ TAM富集的区域, CIQC⁺ TAM占比低, 提示两者可能竞争同一单核细胞前体, 或通过细胞因子相互抑制^[14]。乳腺癌^[37]和结直肠癌^[17]中CIQC⁺ TAM的吞噬作用评分显著高于别的亚型如SPPI⁺ TAM, 可吞噬肿瘤细胞以限制肿瘤生长。高比例CIQC⁺ TAM的结直肠癌患者总生存期更长, 提示其抗肿瘤的作用。

免疫刺激型TAM除了以补体C1q为标志分子外, 乳腺癌^[37]中的IL1B⁺ TAM也发挥着激活免疫的作用, 高表达IL1B、CCL3L1、CCL3、CXCL8和CXCL3等炎症因子和趋化因子。CCL3L1和CCL3作为趋化因子受体CCR1、CCR3和CCR5的配体, 在招募淋巴细胞和单核细胞方面起着至关重要的作用^[60]。IL1B⁺ TAM可调控白细胞迁移、激活白细胞并正向调节炎症反应, 同时该亚型还参与TNF信号通路等抗肿瘤免疫通路, 提示其处于免疫激活的功能状态^[66]。IL1B⁺ TAM和CIQC⁺ TAM都是肿瘤早期的标志亚型, 也都与更好的总生存率相关。而乳腺癌^[37]中高表达CXCL9/10/11的CXCL11⁺ TAM, 显著富集干扰素信号通路, 提示其在干扰素相关免疫应答中发挥调控作用。IL1B⁺ TAM与CXCL11⁺ TAM都能通过TNFSF9-TNFRSF9通路, 增强CD4⁺ T细胞的功能来强化抗肿瘤免疫应答, 进而提升CD8⁺ T细胞介导的免疫反应效果^[67]。黑色素瘤和淋巴瘤^[13]中的ISGI5⁺ TAM高表达ISGI5, 以IFIT1、IFITM1和CXCL10为辅助标志, 其核心功能为响应I型/II型干扰素信号, 高表达抗病毒相关分子, 以及如IL1B和TNF等M1型相关的炎症基因, 也能通过CXCL10招募CD8⁺ T细胞和自然杀伤细胞^[25]。在肺癌和乳腺癌^[13]中NLRP3⁺ TAM通过激活胞内的NLRP3炎症小体促进分泌炎症因子IL1B, 引发局部炎症反应, 还通过caspase介导自身焦亡, 释放炎症因子招募免疫细胞^[68]。NLRP3⁺ TAM主要富集于癌旁正常组织, 在肿瘤组织中比例低。ISGI5⁺ TAM和NLRP3⁺ TAM比例高的患者预后较好^[13]。

值得注意的是, 由于TAM功能的异质性^[69], 即便利用单细胞RNA测序技术依照基因表达谱定位免

疫刺激型TAM, 这类TAM的特征基因集仍可能存在相互矛盾的肿瘤调控倾向。肝癌中的*CIQA*⁺ TAM同时与TAM、M1型和M2型巨噬细胞都相似, 集M1型和M2型特征于一身, 说明了肿瘤相关巨噬细胞远比经典的M1/M2二分型更复杂, 这与先前在肺癌浸润的巨噬细胞中的发现一致^[12,70]。虽然胰腺癌中*CIQC*⁺ TAM的M1型特征表达略高于*SPPI*⁺ TAM, 但两者均高表达M2型特征, 同样也表明了M1/M2二分型难以反映人类胰腺癌微环境中巨噬细胞的功能复杂性^[63]。需要注意的是, 另一项胰腺癌研究中高表达*CIQ*的TAM亚型还表达M2型巨噬细胞相关的*CD163*和*VSIG4*等基因, 虽然其未显著富集上皮-间质转换相关通路, 但仍提示了这群TAM可能同时具有免疫刺激和免疫抑制特性^[15]。不过在TCGA队列验证了高表达*CIQ*的TAM亚型与患者的生存并无关联, 这提示可以对这群细胞进行如亚型转化等方向的探索。在肾癌定义的表达HLA程度高的TAM亚型以多个MHC II分子、补体分子为特征, 但同时也高表达*APOE*和*TREM2*, 共有免疫刺激和促进肿瘤的特征^[71]。而另一群表达HLA程度中等的TAM的基因表达谱更加多样和复杂, 同时表达免疫抑制分子*CD163*、*CD206*和*CSF1R*, 以及促炎因子*IL1A*, 具有混合功能表型^[71]。病理切片显示, 这两种亚型在肿瘤组织中共定位, 具有强正相关, 尤其在转移淋巴结中占比最高, 且伴随着极少的T细胞浸润, 共同促进免疫检查点阻断疗法的耐药性。也有研究指出, 高表达干扰素相关基因的TAMs, 可能通过色氨酸降解及招募Treg的方式抑制抗肿瘤免疫应答^[72]。

总体来看, 这类具有免疫刺激特征的TAM亚型展现了巨噬细胞在肿瘤微环境中的另一面。不过该亚型巨噬细胞所释放的免疫刺激和炎症信号, 在不同的癌种, 或是同一癌症的不同时期可能呈现不同的肿瘤调控结果。同时, 部分研究已明确揭示, 免疫刺激型TAM并非仅存在单一功能表型, 部分细胞亚群可同时呈现免疫刺激与免疫抑制的双向表型特征。这种表型上的异质性一方面凸显了肿瘤微环境对TAM的强效“教化”作用, 另一方面也提示该亚型的功能调控网络的复杂性, 进而促使领域内开展更多聚焦其表型转换机制及临床转化价值的深入研究与系统分析。

1.4 增殖型

在TAM群体中, 有一类亚型常处于未完全分化为功能成熟的状态, 而是处于快速增殖当中, 以高表

达细胞周期相关的基因为特征。这类巨噬细胞可能是肿瘤微环境中其他功能亚型TAM的来源之一。

在对结直肠癌^[14,33]和胰腺癌^[15]的研究中发现一群特殊的*MKI67*⁺ TAM, 这是所有TAM亚型中唯一具有增殖能力的一类, 低表达分化成熟相关基因, 而高表达细胞周期相关基因。染色质相关蛋白HMG2和H2AZ1的编码基因几乎只在该亚型中大量表达, 支持细胞增殖和分裂过程中基因转录和染色质动态变化的需求^[73-74]。增殖型巨噬细胞功能尚未完全分化, 无明确的促炎或促肿瘤表型, 在所有巨噬细胞亚型中占比也最低^[15]。通过RNA velocity分析发现结直肠癌^[14]中的*MKI67*⁺ TAM可向*CIQC*⁺ TAM分化, 但吞噬活性和细胞因子的分泌能力更低, 可能处于“活化-分化过渡态”。该亚型存在于原发性结直肠癌肿瘤和肝转移灶, 未在正常组织中发现, 无明显的功能偏向, 是其他巨噬细胞亚型的前体池, 在肿瘤的边缘和中心区都普遍存在^[14,33]。

乳腺癌^[37]中的*TUBA1B*⁺ TAM高表达微管蛋白亚基, 参与细胞骨架的形成, 并与DNA复制、剪接体和细胞周期有关。该亚型的特征基因富集到转录、翻译和有丝分裂等通路, 被认为与细胞增殖有关。此外, *TUBA1B*⁺ TAM高表达的*HMGB1*可以招募炎性细胞, 这也赋予了*TUBA1B*⁺ TAM的促炎功能^[75]。相对于ER⁺乳腺癌, 该亚型在预后更差的HER2⁺乳腺癌中占比高, 它的高表达往往伴随着更差的总生存率, 且更易在肿瘤早期出现^[37]。坐落在拟时序分析的起始点上, 该亚型被看作是其他类型的TAM的起源。它在细胞激活和血管生成、蛋白翻译和信号转导、细胞黏附和表面信号等三类基因模块的影响下转化为与肿瘤侵袭和转移相关的*VCAN*⁺ TAM, 而在水解酶和细胞形态调控、细胞激活和脂质代谢、脂蛋白代谢和脂质定位等另外三类基因模块的调控下转化为与免疫抑制有关的*APOC1*⁺ TAM^[37]。综上, 这些基因集解析*TUBA1B*⁺ TAM向两种细胞命运转变过程中的形态与功能重塑, 提供了关键的生物学研究切入点。

在上述文献所报道的增殖型TAM中, 与细胞增殖、细胞周期调控相关的特征基因集, 是该功能亚型区别于其他TAM亚型的核心标志。尽管该亚型目前仅在部分研究中被鉴定发现, 且在肿瘤微环境中的细胞占比通常较低, 但这并不影响其作为一个表型清晰、功能独特的独立亚型的定位。尤为关键的是, 增殖型TAM被认为是肿瘤微环境中TAM群体的

重要补充来源,其增殖调控机制、与其他功能亚型的转化关联等核心科学问题,仍需后续在更多癌种中开展针对性研究。

1.5 代谢型

肿瘤微环境中复杂的介质分子与营养竞争也深刻影响着TAM的代谢,多种TAM亚型中的糖和脂质等代谢过程有定向性地改变,不仅利于维持自身存活,还间接抑制T细胞功能,促进肿瘤发展。

乳腺癌^[37]中*APOC1*⁺ TAM的显著特征是高表达脂质相关基因,包括*APOC1*、*ACP5*和*APOE*。脂质合成与代谢在肿瘤的发生发展中发挥重要作用,其中巨噬细胞的脂质合成与炎症、免疫功能相关,而脂质代谢则与免疫抑制及免疫耐受的相关功能存在关联^[76-77]。*APOC1*⁺ TAM中,脂质储存、定位与代谢相关通路,以及溶酶体和水解酶调控通路均显著增强^[37]。已有研究报道,具有脂质代谢特征基因的TAMs可通过内质网应激摄取肿瘤来源的脂质,进而促进肿瘤进展^[78]。由此可见,*APOC1*⁺ TAM能够通过调控脂质代谢,推动免疫耐受微环境的形成。*SIRPα-CD47*通路是肿瘤进展中的关键免疫检查点,该通路激活后会诱导巨噬细胞产生免疫抑制,同时抑制巨噬细胞与树突状细胞的抗肿瘤能力^[79]。TAM与肿瘤细胞之间*SIRPα-CD47*通路的显著上调,证明了该亚型对肿瘤免疫应答的抑制功能^[37]。该亚型还能通过表达TGF-β和TIM-3对辅助性T细胞功能产生影响,还与CD8⁺ T细胞耗竭密切相关^[80]。*APOC1*⁺ TAM位于拟时序分析的末端,说明这是一群成熟分化的促肿瘤TAM亚型,与癌症患者的不良预后有着密切关联^[37]。

还有一些已被定义为某一特定亚型的TAM中也发生着强烈的代谢重编程,如肝癌^[12]和结直肠癌^[14]中的*CIQA*⁺ TAM还高表达*APOE*和*TREM2*,而*SPPI*⁺ TAM^[33,49]和胰腺癌^[15]中的*SPPI*⁺*APOE*⁺ TAM除了能促进肿瘤细胞的上皮-间质转化,其脂质代谢相关基因如*APOE*、*LPL*、*FABP5*和*TREM2*等的表达水平也很高,这些基因辅助定义了一类在肿瘤微环境中功能特化的、脂质代谢活跃的巨噬细胞亚型,也被称为疾病相关巨噬细胞^[49]。*APOE*一方面参与细胞外的脂质转运和重塑,另一方面也被巨噬细胞再利用,影响自身的脂质平衡^[49]。*APOE*可结合以颗粒酶的表达为核心标志物的CD8⁺ T细胞亚型上的*SORL1*,调控T细胞的胆固醇代谢,抑制CD8⁺ T细胞的活化和

细胞毒性作用^[17]。*TREM2*作为疾病相关巨噬细胞的标志性基因之一,在感知细胞损伤和脂质代谢产物后,会启动强大的免疫抑制程序,抑制T细胞功能,促进免疫耐受^[81]。与脂质代谢相关的巨噬细胞具有强大的免疫抑制效应,如*TREM2*和*APOE*的信号都能上调巨噬细胞自身PD-L1表达,从而有力地抑制CTL的功能^[49]。此外,这类巨噬细胞处理的脂质可作为能量、膜成分或信号分子,直接或间接地促进肿瘤细胞的增殖和转移^[49]。

除了脂质代谢外,胰腺癌中的*SPPI*⁺*VEGFA*⁺ TAM激活糖酵解通路上的*LDHA*、*ALDOA*、*ENO1*、*PKM*、*HK2*、*PGK1*和*GPI*等基因,表明TAM从氧化磷酸化转向通过糖酵解来快速产生能量,与肿瘤细胞共同消耗肿瘤微环境中的葡萄糖^[15]。

代谢型TAM通过重塑自身代谢模式,间接维系肿瘤微环境的免疫抑制状态,为肿瘤细胞的免疫逃逸提供关键支撑。事实上,被肿瘤微环境“教化”后的TAM,几乎都会发生不同程度的代谢重编程,其代谢模式的改变已成为该类细胞适应肿瘤微环境、发挥促瘤功能的重要特征。其中,TAM的脂质代谢异常是领域内的研究热点:既有研究以载脂蛋白等脂质代谢相关分子作为标志,直接定义了脂质代谢表型明确的TAM亚型;同时也有证据表明,其他功能导向的TAM亚型中,脂质代谢通路同样存在显著异常激活。因此,代谢型TAM并非界限清晰、功能专一的独立分类,其更像是以“代谢重编程”为核心功能特征的跨亚型群体。尽管分类边界具有模糊性,但肿瘤微环境中复杂的代谢调控网络、异常累积的代谢中间产物,以及代谢重编程对TAM促瘤功能的核心调控作用,共同赋予了代谢相关TAM在肿瘤微环境中的关键地位。

1.6 其他

除了上述功能明确的TAM亚型外,还有一些处于过渡状态或具有特殊表型的巨噬细胞群体,例如单核细胞样过渡态,甚至具有神经元样特征的TAM。它们可能代表TAM分化过程中的中间状态或特殊情境下的功能转化。

在胰腺癌中还存在着—群单核细胞样巨噬细胞,以CD16a、MHC II分子和CD68为核心标志物,具有单核细胞向巨噬细胞分化的过渡特征,更偏向未完全成熟的过渡状态^[15]。该亚型没有明显的促炎或抑炎极化倾向,也未显著富集促纤维化、促上

皮-间质转化或强免疫抑制相关通路,与其他亚型相比,功能相对“惰性”。这群巨噬细胞在肿瘤组织和癌旁组织中的比例并无差异,可能是在胰腺导管癌中作为巨噬细胞的前体池,而非直接驱动肿瘤进展的关键亚型。结直肠癌中的过渡态单核细胞样细胞以*FCN1*、*HLA-DQA1*、*CXCR4*和*FCGR3A*为特征基因,类似外周血CD14⁺单核细胞^[17]。这群细胞因表达肿瘤特异性基因如*CXCR4*,可被肿瘤微环境中的CXCL12招募到肿瘤区域,可以看作是循环单核细胞迁移到肿瘤后的临时状态。该亚型在肿瘤中富集,而在癌旁正常组织中存在较少。轨迹分析证实过渡态单核细胞样细胞可以经由*NLRP3*⁺巨噬细胞分化为*SPPI*⁺ TAM,以及经由*IL1B*⁺巨噬细胞分化为*CIQC*⁺ TAM,是肿瘤中TAM的主要前体,其分化方向由如缺氧和IL-1 β 等肿瘤微环境信号决定。

有趣的是,在人类非小细胞肺癌中发现了一群神经元样的*TUBB3*⁺CD68⁺ TAM,高表达*BMP7*、*SHANK*、*CHL1*、*PAX6*等神经细胞相关基因^[70]。这一此前未被发现的*TUBB3*⁺ TAM亚群,在单细胞水平上呈现出类神经细胞的转录组特征——既与*TUBB3*⁺神经细胞的特征相似,又与普通TAM存在显著差异,且与人类神经系统疾病高度相关。进一步研究显示,在人类肾细胞癌和肝细胞癌中,同样存在该类神经样TAM亚群^[70]。借助共聚焦三维成像技术,在NSCLC样本中直观观察到了这一新型TAM的存在;同时通过流式细胞术对比NSCLC组织与正常肺组织,明确了该亚群在肿瘤组织中的特异性定位。研究发现,*TUBB3*⁺ TAM亚群在NSCLC的腺癌亚型中分布较多,且其数量与人类肿瘤微环境中神经分化标志物TUBB3的表达水平呈正相关。需特别指出的是,在年龄超过60岁的NSCLC患者中,*TUBB3*⁺ TAM亚群的富集程度与患者较差的生存期显著相关,且该亚群中的标志基因与亨廷顿病、帕金森病和阿尔茨海默病等神经系统疾病高度相关。

在肿瘤内部缺氧和高活性氧的恶劣环境中,有一类TAM亚型通过高表达抗氧化基因(如金属硫蛋白、谷胱甘肽过氧化物酶等),增强自身对氧化损伤的抵抗能力。肝癌中的*MT1G*⁺ TAM除了可以促进肿瘤基质的降解外,还高表达金属硫蛋白编码基因*MT1G*、*MT2A*和*MT1X*^[49]。金属硫蛋白可以保护TAM自身不被氧化损伤所破坏,确保了这群TAM可以持续降解

胞外基质,促进肿瘤细胞的增殖和转移^[82]。胰腺癌中的*SPPI*⁺*VEGFA*⁺ TAM和*SPPI*⁺*APOE*⁺ TAM共同表达*GPX4*,可以帮助清除活性氧,减少TAM的氧化损伤,维持细胞存活^[15,83]。这两群细胞还分别表达*EGLN3*调控缺氧应激反应,帮助TAM耐受肿瘤内部低氧的环境,以及*NUPRI*增强细胞在缺氧、营养匮乏环境中的适应能力^[84-85]。结直肠癌上的*SPPI*⁺巨噬细胞B高表达*SEPP1*,是体内硒元素转运与抗氧化的核心蛋白^[33]。*SEPP1*通过硒依赖的抗氧化活性清除ROS,减少氧化损伤对TAM的破坏^[86]。这类具备抗氧化应激能力的TAM亚型提示我们,靶向肿瘤氧化应激通路可能同时影响肿瘤细胞与免疫细胞的命运。

这些非典型的TAM亚型进一步丰富了我们对于肿瘤微环境中巨噬细胞异质性的认识。它们可能在特定肿瘤类型中扮演独特角色,值得在未来研究中深入探索。以上六类TAM功能亚型的标志基因及其特征基因集归纳于表1。

2 TAM功能亚型的临床转化

基于不同癌症类型的临床样本分析与动物模型验证,TAM功能亚型的特异性标志物、作用机制及转化潜力逐渐明确,为癌症诊疗提供了新的靶点与策略。腹水是肝癌患者不良预后的标志,通过细胞表达相似性分析及线粒体突变谱系追踪,肝癌患者腹水中79.5%的髓系细胞来源于肿瘤组织,并且腹水穿刺获取样本比重复肝活检更简便安全,有望作为肝癌腹膜转移及病情进展的早期诊断指标^[12,87]。肝癌中的MDSC样的*THBS1*⁺ TAM和胰腺癌中的*SPPI*⁺ TAM高表达的S100A8、S100A9等蛋白可分泌至外周血中,作为潜在的液体活检指标,用于患者的免疫状态监测及治疗响应评估^[12,63]。MSI-H(微卫星不稳定-高)结直肠癌肿瘤中的*SPPI*⁺ TAM比例显著高于MSS(微卫星稳定)肿瘤,因此*SPP1*表达水平也可作为MSI-H结直肠癌的辅助检测指标,间接提示肿瘤突变负荷及免疫应答特征^[33]。在结直肠癌的病灶处,低*CIQC*⁺ TAM且高*SPPI*⁺ TAM比例的患者总生存期最短,但在胰腺癌的TCGA数据集中未能观察到TAM亚型组合与总生存期存在显著相关性,可能由于TCGA中的胰腺癌数据未精确区分TAM亚型,且临床分析有限^[17,63]。*FOLR2*作为肝癌中*FOLR2*⁺ TAM的特异性标志物,仅在成年人的这类TAM亚型中高表达,正

表1 多种肿瘤微环境中巨噬细胞的功能亚型及其特征基因集

Table 1 Functional subtypes of macrophages and their signature gene sets in various TMEs

亚型	标志基因	特征基因集	相关癌种	参考文献
Subtype	Marker gene	Signature gene set	Cancer type	References
Pro-angiogenesis/ metastasis subtype	<i>SPP1</i>	<i>A1BG, APOE, CCL7, CCR1, CD14, CD74, CEBPB, CSTB, CXCL3, CXCL8, FABP5, FCER1G, FCGR3A, FTL, GPNMB, HAVCR2, IFNGR1, IL1B, IL1RN, ITGAX, ITGB2, LDHA, MARCO, MIF, MMP19, MMP9, NEAT1, NUPR1, OLR1, PPIA, RGCC, S100A8, S100A9, SH3BGRL3, TREM1, TREM2, VCAN, VEGFA</i>	NPC, HCC, LUNG, THCA, CRC, BRCA, PAAD, OV-FTC	[13-15,17,24, 33,49,63]
	<i>THBS1</i>	<i>BCL3, FCN1, NR4A1, RXRA, S100A8, S100A9, TCF25, VCAN</i>	HCC	[12]
	<i>FN1</i>	<i>CD52, PDL1, VIM</i>	KIDNEY	[13]
	<i>INHBA</i>	<i>CXCL8, IL6</i>	ESCA, STAD	[13]
Immunosuppressive subtype	<i>VCAN</i>	<i>FCN1, MMP2, S100A8, S100A9, THBS1, TGFB1</i>	MEL, BRCA	[13,37]
	<i>FOLR2</i>	<i>C1QB, CD163, CD206, HES1, NR1H3, SEPP1, SPIC</i>	HCC	[49]
	<i>GRN</i>	<i>APOC1, C3AR1, C5AR1, CCL3, CCR1, CD209, IL18, ITGAX, ITGB2, PDL2, PSAP</i>	PAAD	[24]
	<i>SLC40A1</i>	<i>CD163, FOLR2</i>	BRCA	[37]
Immunostimulatory subtype	<i>LYVE1</i>	<i>CD163, FOLR2, MRC1</i>	HCC, CRC	[13]
	<i>C1QA/C</i>	<i>APOE, C1QB, CD14, CD163, CD169, CD68, CD74, CD80, CXCL10, CXCL9, FCER1G, GPNMB, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB5, ID3, ITGB2, MAF, MERTK, MITF, MS4A4A, MSR1, PPIA, RUNX2, SELENOP, SLAMF8, SLC40A1, TREM2</i>	HCC, CRC, BRCA, ESCA, STAD, PAAD	[12-15,17,37,63]
	<i>NLRP3</i>	<i>AQP9, CASP1, GPR132, IL1B, IL18, METRNL, PTGS2</i>	LUNG, BRCA	[13,17]
	<i>CXCL11</i>	<i>CXCL9, CXCL10, ISG15</i>	BRCA	[37]
Proliferative subtype	<i>IL1B</i>	<i>CCL3, CCL3L1, CXCL3, CXCL8</i>	BRCA	
	<i>ISG15</i>	<i>CXCL9, CXCL10, IFIT1, IFITM1, IL1B, TNF</i>	MEL, LYM	[13]
	<i>MKI67</i>	<i>C1QA, C1QB, C1QC, CD14, CD68, CD74, CDK1, CCNB1, HLA-DRA, ITGB2, KIAA0101, OLR1, PCNA, PPIA, STMN1, TMSB4X</i>	CRC, PAAD	[14-15,33]
	<i>TUBA1B</i>	<i>APOC1, C1QB, C1QC, HMGB1, TMSB10, TMSB4X</i>	BRCA	[37]
Metabolic subtype	<i>APOE</i>	<i>CD163, CD169</i>	HCC	[12]
	<i>APOC1</i>	<i>ACP5, APOE, SPP1</i>	BRCA	[37]
Other subtypes	<i>MT1G</i>	<i>CTSB, LAMP1, MT1X, MT2A, STSD</i>	HCC	[49]
	<i>monocyte-like</i>	<i>CD14, CD16A, CD68, CD74, CD83, CXCR4, FCER1G, FCGR3A, FCN1, FTL, HLA-DRA, HLA-DRB1, ITGB2, OLR1, PPIA, TMSB4X</i>	CRC, PAAD	[15,17]
	<i>TUBB3</i>	<i>ALDH9A1, ANO1, CACNA1A, CACNA1B, DAGLA, MAPIB, PAX6, POU4F1, RBFOX3, SHANK, SYT13, SYT14, TRPC1, TRPV1, TRPV4, WNT5A</i>	LUNG	[70]

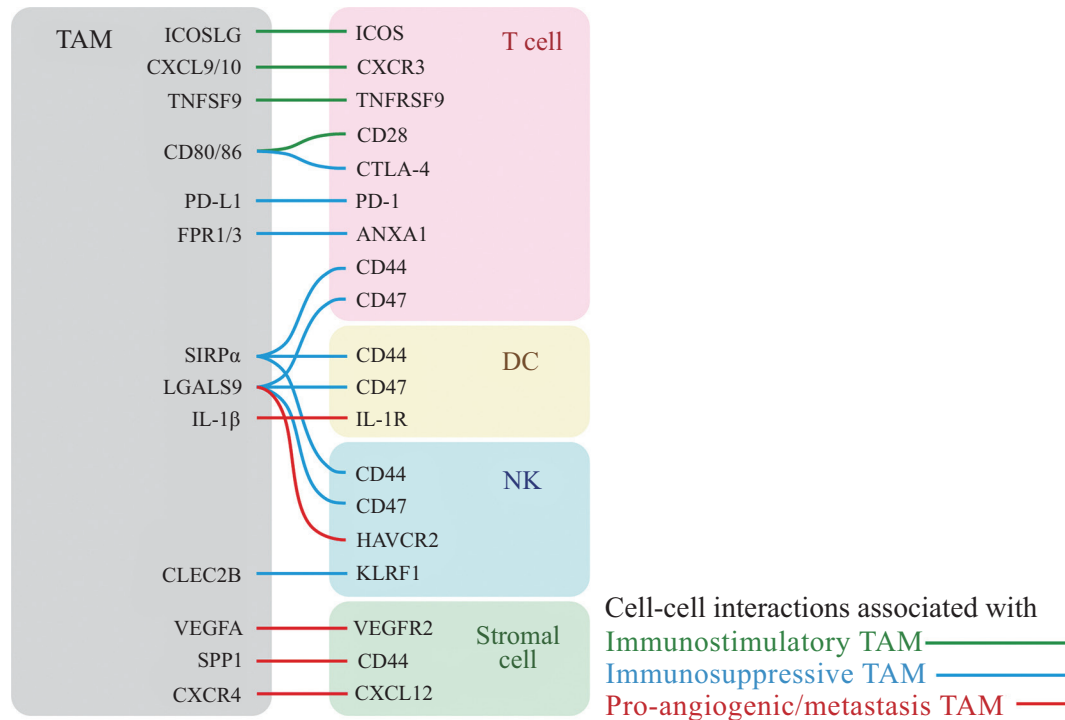
NPC: 鼻咽癌; HCC: 肝细胞癌; LUNG: 肺癌; THCA: 甲状腺癌; CRC: 结直肠癌; BRCA: 乳腺癌; PAAD: 胰腺癌; OV-FTC: 卵巢癌/输卵管癌; KIDNEY: 肾癌; ESCA: 食管癌; STAD: 胃癌; MEL: 黑色素瘤; LYM: 淋巴瘤。

NPC: nasopharyngeal cancer; HCC: hepatocellular carcinoma; LUNG: lung cancer; THCA: thyroid carcinoma; CRC: colorectal cancer; BRCA: breast cancer; PAAD: pancreatic adenocarcinoma; OV-FTC: ovarian or fallopian tube carcinoma; KIDNEY: kidney cancer; ESCA: esophageal carcinoma; STAD: stomach cancer; MEL: melanoma; LYM: lymphoma.

常组织中极少存在^[49]。通过RNA荧光原位杂交技术在患者样本中检测FOLR2, 可辅助HCC诊断区分肿瘤组织与癌旁组织, 也可进一步结合CD163和CD206, 量化肿瘤组织中的FOLR2⁺ TAM水平, 评估肿瘤的免疫抑制微环境状态, 这些都赋予了FOLR2

在肝癌中的诊断和靶点特异性。此外, 也可通过免疫组化等技术检测肿瘤边缘区SPP1的表达, 提示肿瘤侵袭风险。

另外, 也可考虑开发相应的中和抗体, 在腹水穿刺引流后局部注射, 以减少腹水中巨噬细胞对入CD8⁺



DC: 树突状细胞; NK: 自然杀伤性细胞; Stromal cell: 基质细胞(包括成纤维细胞和血管内皮细胞等); CD28/44/47/80/86: 分化簇28/44/47/80/86; PD-1/PD-L1: 程序性死亡受体1/程序性死亡配体1; CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4; ANXA1/FPR1/3: 膜联蛋白 A1/甲酰肽受体1/3; SIRPα: 信号调节蛋白α; KLRF1/CLEC2B: 杀伤细胞凝集素样受体亚家族F成员1/C型凝集素结构域家族2成员B; IL-1β/IL1R: 白细胞介素-1β/白细胞介素-1受体; LGALS9/HAVCR2: 半乳糖凝集素9/甲型肝炎病毒细胞受体2; CXCL9/10/12: C-X-C基序趋化因子配体9/10/12; CXCR3/4: C-X-C趋化因子受体3型/4型; VEGFA/VEGFR2: 血管内皮生长因子A/血管内皮生长因子受体2; TNFSF9/TNFRSF9: 肿瘤坏死因子超家族成员9/肿瘤坏死因子受体超家族成员9; ICOS/ICOSLG: 诱导性T细胞共刺激分子/诱导性T细胞共刺激分子配体。

DC: dendritic cell; NK: natural killer cell; Stromal cell: including fibroblast and vascular endothelial cell; CD28/44/47/80/86: cluster of differentiation 28/44/47/80/86; PD-1/PD-L1: programmed death 1/PD-ligand 1; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; ANXA1/FPR1/3: annexin A1/formyl peptide receptor 1/3; SIRPα: signal regulatory protein alpha; KLRF1/CLEC2B: killer cell lectin-like receptor subfamily F, member 1/C-type lectin domain family 2 member B; IL-1β/IL1R: interleukin-1 beta/IL-1 receptor; LGALS9/HAVCR2: galectin 9/hepatitis A virus cellular receptor 2; CXCL9/10/12: C-X-C motif chemokine ligand 9/10/12; CXCR3/4: CXC receptor type 3/4; VEGFA/VEGFR2: vascular endothelial growth factor A/VEGF receptor 2; TNFSF9/TNFRSF9: tumor necrosis factor superfamily, member 9/TNF receptor SF9; ICOS/ICOSLG: inducible T-cell co-stimulator/ICOS ligand.

图1 肿瘤微环境中不同亚型TAMs与其他细胞的互作配体-受体对

Fig.1 Ligand-receptor pairs mediating crosstalk between different subtypes of TAMs and other cells in the TME

T细胞等免疫细胞的抑制作用, 控制腹膜转移^[12]。将SPP1抑制剂与抗炎治疗联合, 可能通过同时阻断免疫抑制和炎症放大, 实现对晚期结直肠癌炎症相关进展的控制^[33]。在小鼠的Renca肾癌模型中使用抗CSF1R抗体, 可以显著清除高表达CSF1R的*CIQC*⁺TAM, 不过易产生单药耐药性^[17]。若结合抗VEGF或抗SPP1抗体则可以覆盖*SPPI*⁺TAM, 更好地治疗肿瘤。利用舒尼替尼治疗肾癌的队列中, 高表达以ISG为核心标志的TAM的特征基因的患者, 肿瘤血管生成受到抑制, 无进展生存期显著延长^[71,88-89]。图1展示了多个研究中发现的TAM与其他类型的免疫细胞或基质细胞互作的配体-受体对, 为新型免疫检查点的探索提供支撑。

3 讨论与展望

本综述系统总结了多种肿瘤中TAM的不同功能亚型, 为领域内读者构建了较为清晰的认知框架, 旨在启发并呼吁学界开展更多针对肿瘤微环境中巨噬细胞亚型的深度探讨。当前研究仍存在若干值得关注的问题, 首先, 多数研究在样本选择上未对肿瘤进行分型, 如不同分子亚型和临床分期等, 导致所鉴定的TAM亚型缺乏癌种特异性或阶段特异性解析。其次, 不同患者个体间的高度异质性使得某些TAM亚型在不同研究中的功能注释不一致, 难以形成统一的分类标准。此外, 尽管研究提出了多个潜在的治疗靶点, 但多数仍停留在依据其功能的推测或相关性分析的层面, 缺乏后续如基因敲除、抗体阻断

或细胞重编程等功能验证实验来评估其作为靶点的有效性和安全性。

我们建议从以下几个方向深化研究。第一, 结合空间转录组技术, 系统分析TAM亚型在肿瘤组织中的空间分布特征, 揭示其与肿瘤细胞、血管、基质及其他免疫细胞的相互作用网络。第二, 对不同发展阶段(如早期、晚期和转移期等)及不同分型的肿瘤进行分类研究, 明确TAM亚型在肿瘤演化过程中的动态变化规律。并且尝试利用某一TAM亚型的百分比、不同亚型间的百分比比值, 或与某一TAM亚型共同出现的其他免疫细胞或基质细胞亚型作为细胞模块等, 开发基于细胞成分的肿瘤分型新标准。第三, 利用类器官、人源化小鼠模型等实验平台, 验证关键TAM亚型及其特征基因谱在肿瘤进展中的作用, 评估其作为治疗靶点的潜力。第四, 探索靶向某一类TAM亚型与现有免疫检查点抑制剂、化疗或放疗相结合的疗法, 希望能对肿瘤进行更精准和更有效治疗。总之, 多组学技术与功能性研究的深度融合, 将持续深化我们对TAM异质性的认知, 为肿瘤治疗开辟全新的免疫调控策略与途径。

参考文献 (References)

- [1] KIRI S, RYBA T. Cancer, metastasis, and the epigenome [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 154.
- [2] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [3] CHEN X, QIN L, HU W, et al. The mechanisms of action of Plasmodium infection against cancer [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 74.
- [4] HU A, SUN L, LIN H, et al. Harnessing innate immune pathways for therapeutic advancement in cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 68.
- [5] CHEN D, VARANASI S K, HARA T, et al. CTLA-4 blockade induces a microglia-Th1 cell partnership that stimulates microglia phagocytosis and anti-tumor function in glioblastoma [J]. *Immunity*, 2023, 56(9): 2086-104, e8.
- [6] DEL PRETE A, SALVI V, SORIANI A, et al. Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(5): 432-47.
- [7] WU S Y, FU T, JIANG Y Z, et al. Natural killer cells in cancer biology and therapy [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 120.
- [8] KIM J M, RASMUSSEN J P, RUDENSKY A Y. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(2): 191-7.
- [9] GABRILOVICH D I. Myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(1): 3-8.
- [10] CHENG K, CAI N, ZHU J, et al. Tumor-associated macrophages in liver cancer: from mechanisms to therapy [J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(11): 1112-40.
- [11] MURRAY P J, ALLEN J E, BISWAS S K, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14-20.
- [12] ZHANG Q, HE Y, LUO N, et al. Landscape and dynamics of single immune cells in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell*, 2019, 179(4): 829-45, e20.
- [13] CHENG S, LI Z, GAO R, et al. A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells [J]. *Cell*, 2021, 184(3): 792-809, e23.
- [14] LIU Y, ZHANG Q, XING B, et al. Immune phenotypic linkage between colorectal cancer and liver metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(4): 424-37, e5.
- [15] LI E, CHEUNG H C Z, MA S. CTHRC1(+) fibroblasts and SPP1(+) macrophages synergistically contribute to pro-tumorigenic tumor microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 17412.
- [16] LI Y, SCHOR J, BARTKO J, et al. The transcription factor C/EBP β promotes vascular endothelial growth factor A expression and neural stem cell expansion [J]. *FEBS Lett*, 2022, 596(13): 1661-71.
- [17] ZHANG L, LI Z, SKRZYPCZYNSKA K M, et al. Single-cell analyses inform mechanisms of myeloid-targeted therapies in colon cancer [J]. *Cell*, 2020, 181(2): 442-59, e29.
- [18] URBANTAT R M, BLANK A, KREMENETSKAIA I, et al. The CXCL2/IL8/CXCR2 pathway is relevant for brain tumor malignancy and endothelial cell function [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, doi: 10.3390/ijms22052634.
- [19] CHAUBE B, CITRIN K M, SAHRAEI M, et al. Suppression of angiopoietin-like 4 reprograms endothelial cell metabolism and inhibits angiogenesis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8251.
- [20] SJÖBERG S, SHI G P. Cysteine protease cathepsins in atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm [J]. *Clin Rev Bone Miner Metab*, 2011, 9(2): 138-47.
- [21] DÍEZ J. Altered degradation of extracellular matrix in myocardial remodelling: the growing role of cathepsins and cystatins [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(4): 591-2.
- [22] HO B B, BERGWITZ C. FGF23 signalling and physiology [J]. *J Mol Endocrinol*, 2021, 66(2): R23-R32.
- [23] SHETA M, HASSAN G, AFIFY S M, et al. Chronic exposure to FGF2 converts iPSCs into cancer stem cells with an enhanced integrin/focal adhesion/PI3K/AKT axis [J]. *Cancer Lett*, 2021, 521: 142-54.
- [24] OH K, YOO Y J, TORRE-HEALY L A, et al. Coordinated single-cell tumor microenvironment dynamics reinforce pancreatic cancer subtype [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5226.
- [25] RESCHKE R, GAJEWSKI T F. CXCL9 and CXCL10 bring the heat to tumors [J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(73): eabq6509.
- [26] HOU Y, HUTTENLOCHER A. Advancing chemokine research: the molecular function of CXCL8 [J]. *J Clin Invest*, 2024, doi: 10.1172/JCI180984.
- [27] CAMBIER S, GOUWY M, PROOST P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(3): 217-51.
- [28] ZHANG X, GROOPMAN J E, WANG J F. Extracellular matrix regulates endothelial functions through interaction of VEGFR-3

- and integrin $\alpha 5 \beta 1$ [J]. *J Cell Physiol*, 2005, 202(1): 205-14.
- [29] WANG J, MILNER R. Fibronectin promotes brain capillary endothelial cell survival and proliferation through $\alpha 5 \beta 1$ and $\alpha v \beta 3$ integrins via MAP kinase signalling [J]. *J Neurochem*, 2006, 96(1): 148-59.
- [30] HUANG Q, YANG J, GOH R M W, et al. Hypoxia-induced circRNAs in human diseases: from mechanisms to potential applications [J]. *Cells*, 2022, doi: 10.3390/cells11091381.
- [31] SHOU Y, LIU Y, XU J, et al. TIMP1 indicates poor prognosis of renal cell carcinoma and accelerates tumorigenesis via EMT signaling pathway [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 648134.
- [32] TU Y, XIONG Y, LIU O, et al. Secreted phosphoprotein 1 promotes the activation of keloid fibroblasts via the CD44/TGF- $\beta 1$ /Smad pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2025, 450(2): 114658.
- [33] LEE H O, HONG Y, ETLIOGLU H E, et al. Lineage-dependent gene expression programs influence the immune landscape of colorectal cancer [J]. *Nat Genet*, 2020, 52(6): 594-603.
- [34] BROCKMANN L, TRAN A, HUANG Y, et al. Intestinal microbiota-specific Th17 cells possess regulatory properties and suppress effector T cells via c-MAF and IL-10 [J]. *Immunity*, 2023, 56(12): 2719-35, e7.
- [35] CONDAMINE T, DOMINGUEZ G A, YOUN J I, et al. Lectin-type oxidized LDL receptor-1 distinguishes population of human polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer patients [J]. *Sci Immunol*, 2016, doi: 10.1126/sciimmunol.aaf8943.
- [36] ZHAO F, HOECHST B, DUFFY A, et al. S100A9 a new marker for monocytic human myeloid-derived suppressor cells [J]. *Immunology*, 2012, 136(2): 176-83.
- [37] ZHANG Y, ZHONG F, LIU L. Single-cell transcriptional atlas of tumor-associated macrophages in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26(1): 129.
- [38] TALKS K L, TURLEY H, GATTER K C, et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(2): 411-21.
- [39] LIU X, XU D, LIU Z, et al. THBS1 facilitates colorectal liver metastasis through enhancing epithelial-mesenchymal transition [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(10): 1730-40.
- [40] XU F F, ZHENG F, CHEN Y, et al. Role of thrombospondin-1 in high-salt-induced mesenteric artery endothelial impairment in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(3): 545-57.
- [41] GOODARZI H, ZHANG S, BUSS C G, et al. Metastasis-suppressor transcript destabilization through TARBP2 binding of mRNA hairpins [J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 256-60.
- [42] XIA C, BRAUNSTEIN Z, TOOMEY A C, et al. S100 proteins as an important regulator of macrophage inflammation [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1908.
- [43] BOND K H, CHIBA T, WYNNE K P H, et al. The extracellular matrix environment of clear cell renal cell carcinoma determines cancer associated fibroblast growth [J]. *Cancers*, 2021, doi: 10.3390/cancers13235873.
- [44] GALLER K, JUNKER K, FRANZ M, et al. Differential vascular expression and regulation of oncofetal tenascin-C and fibronectin variants in renal cell carcinoma (RCC): implications for an individualized angiogenesis-related targeted drug delivery [J]. *Histochem Cell Biol*, 2012, 137(2): 195-204.
- [45] HUANG Q, WU X, WANG Z, et al. The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8(+) T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph nodes [J]. *Cell*, 2022, 185(22): 4049-66, e25.
- [46] SINGH P, JENKINS L M, HORST B, et al. Inhibin is a novel paracrine factor for tumor angiogenesis and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(11): 2978-89.
- [47] JIN N, BI A, LAN X, et al. Identification of metabolic vulnerabilities of receptor tyrosine kinases-driven cancer [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2701.
- [48] SAMATAR A A, POULIKAKOS P I. Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(12): 928-42.
- [49] SHARMA A, SEOW J J W, DUTERTRE C A, et al. Onco-fetal reprogramming of endothelial cells drives immunosuppressive macrophages in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell*, 2020, 183(2): 377-94, e21.
- [50] SIERRA-FILARDI E, VEGA M A, SÁNCHEZ-MATEOS P, et al. Heme oxygenase-1 expression in M-CSF-polarized M2 macrophages contributes to LPS-induced IL-10 release [J]. *Immunobiology*, 2010, 215(9/10): 788-95.
- [51] OVCINNIKOV V, ROSS E M, PETERSON L, et al. CTLA-4-mediated transendocytosis of costimulatory molecules primarily targets migratory dendritic cells [J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(35).
- [52] XIANG C, ZHANG M, SHANG Z, et al. Single-cell profiling reveals the trajectory of FOLR2-expressing tumor-associated macrophages to regulatory T cells in the progression of lung adenocarcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 493.
- [53] MORRISSEY M A, KERN N, VALE R D. CD47 ligation repositions the inhibitory receptor SIRPA to suppress integrin activation and phagocytosis [J]. *Immunity*, 2020, 53(2): 290-302, e6.
- [54] WOLF A A, YÁÑEZ A, BARMAN P K, et al. The ontogeny of monocyte subsets [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1642.
- [55] LLAÓ-CID L, WONG J, FERNANDEZ BOTANA I, et al. Integrative multi-omics reveals a regulatory and exhausted T-cell landscape in CLL and identifies galectin-9 as an immunotherapy target [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 7271.
- [56] ZHANG M, LIU C, LI Y, et al. Galectin-9 in cancer therapy: from immune checkpoint ligand to promising therapeutic target [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1332205.
- [57] LIU Y N, LIU M K, WEN Y C, et al. Binding of interleukin-1 receptor antagonist to cholinergic receptor muscarinic 4 promotes immunosuppression and neuroendocrine differentiation in prostate cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, 598: 217090.
- [58] ZHANG J, DONG Y, YU S, et al. IL-4/IL-4R axis signaling drives resistance to immunotherapy by inducing the upregulation of Fc γ receptor IIB in M2 macrophages [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(7): 500.
- [59] HA H, DEBNATH B, NEAMATI N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases [J]. *Theranostics*, 2017, 7(6): 1543-88.
- [60] NAGARSHETH N, WICHA M S, ZOU W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 559-72.
- [61] KEMP S B, CARPENTER E S, STEELE N G, et al. Apolipoprotein E promotes immune suppression in pancreatic cancer

- through NF- κ B-mediated production of CXCL1 [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(16): 4305-18.
- [62] YANG L, CHU Z, LIU M, et al. Amino acid metabolism in immune cells: essential regulators of the effector functions, and promising opportunities to enhance cancer immunotherapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 59.
- [63] WERBA G, WEISSINGER D, KAWALER E A, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the effects of chemotherapy on human pancreatic adenocarcinoma and its tumor microenvironment [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 797.
- [64] CHEN L H, LIU J F, LU Y, et al. Complement C1q (C1qA, C1qB, and C1qC) may be a potential prognostic factor and an index of tumor microenvironment remodeling in osteosarcoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 642144.
- [65] MORAFAIRILE E C, SAIZ-LADERA C, NIETO-JIMÉNEZ C, et al. Mapping immune correlates and surfaceome genes in BRAF mutated colorectal cancers [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(3): 2569-81.
- [66] ZHOU T, DAMSKY W, WEIZMAN O E, et al. IL-18BP is a secreted immune checkpoint and barrier to IL-18 immunotherapy [J]. *Nature*, 2020, 583(7817): 609-14.
- [67] BROLL K, RICHTER G, PAULY S, et al. CD137 expression in tumor vessel walls. High correlation with malignant tumors [J]. *Am J Clin Pathol*, 2001, 115(4): 543-9.
- [68] KAYAGAKI N, WARMING S, LAMKANFI M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11 [J]. *Nature*, 2011, 479(7371): 117-21.
- [69] GRABOWSKA J, LOPEZ-VENEGAS M A, AFFANDI A J, et al. CD169(+) macrophages capture and dendritic cells instruct: the interplay of the gatekeeper and the general of the immune system [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2472.
- [70] LAVIN Y, KOBAYASHI S, LEADER A, et al. Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses [J]. *Cell*, 2017, 169(4): 750-65.e17.
- [71] KRISHNA C, DINATALE R G, KUO F, et al. Single-cell sequencing links multiregional immune landscapes and tissue-resident T cells in ccRCC to tumor topology and therapy efficacy [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(5): 662-77.e6.
- [72] SADIK A, SOMARRIBAS PATTERSON L F, ÖZTÜRK S, et al. IL4I1 is a metabolic immune checkpoint that activates the ahr and promotes tumor progression [J]. *Cell*, 2020, 182(5): 1252-70.e34.
- [73] SALES-GIL R, KOMMER D C, DE CASTRO I J, et al. Non-redundant functions of H2A.Z.1 and H2A.Z.2 in chromosome segregation and cell cycle progression [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(11): e52061.
- [74] GARZA-MANERO S, SINDI A A A, MOHAN G, et al. Maintenance of active chromatin states by HMG2 is required for stem cell identity in a pluripotent stem cell model [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2019, 12(1): 73.
- [75] FAN H, TANG H B, CHEN Z, et al. Inhibiting HMGB1-RAGE axis prevents pro-inflammatory macrophages/microglia polarization and affords neuroprotection after spinal cord injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 295.
- [76] MILLS E L, KELLY B, O'NEILL L A J. Mitochondria are the powerhouses of immunity [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(5): 488-98.
- [77] O'NEILL L A, KISHTON R J, RATHMELL J. A guide to immunometabolism for immunologists [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(9): 553-65.
- [78] DI CONZA G, TSAI C H, GALLART-AYALA H, et al. Tumor-induced reshuffling of lipid composition on the endoplasmic reticulum membrane sustains macrophage survival and pro-tumorigenic activity [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(11): 1403-15.
- [79] MATLUNG H L, SZILAGYI K, BARCLAY N A, et al. The CD47-SIRP α signaling axis as an innate immune checkpoint in cancer [J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 145-64.
- [80] HOLDERRIED T A W, DE VOS L, BAWDEN E G, et al. Molecular and immune correlates of TIM-3 (HAVCR2) and galectin 9 (LGALS9) mRNA expression and DNA methylation in melanoma [J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 161.
- [81] CHEN M, ZHAO S, XIE X, et al. Role of tunneling nanotubes in arachidonic acid transfer and macrophage function reprogramming in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(35): e00148.
- [82] HOUSSINON A, FRANÇOIS C, SAUZAY C, et al. Metallothionein-1 as a biomarker of altered redox metabolism in hepatocellular carcinoma cells exposed to sorafenib [J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1): 38.
- [83] YOO M H, GU X, XU X M, et al. Delineating the role of glutathione peroxidase 4 in protecting cells against lipid hydroperoxide damage and in Alzheimer's disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(7): 819-27.
- [84] PESCADOR N, CUEVAS Y, NARANJO S, et al. Identification of a functional hypoxia-responsive element that regulates the expression of the egl nine homologue 3 (egl3/phd3) gene [J]. *Biochem J*, 2005, 390(Pt 1): 189-97.
- [85] LIU S, COSTA M. The role of NUPR1 in response to stress and cancer development [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 454: 116244.
- [86] BARRETT C W, REDDY V K, SHORT S P, et al. Selenoprotein P influences colitis-induced tumorigenesis by mediating stemness and oxidative damage [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(7): 2646-60.
- [87] HSU C Y, LEE Y H, HUANG Y H, et al. Ascites in patients with hepatocellular carcinoma: prevalence, associated factors, prognostic impact, and staging strategy [J]. *Hepatol Int*, 2013, 7(1): 188-98.
- [88] MOTZER R J, PENKOV K, HAANEN J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1103-15.
- [89] RINI B I, POWLES T, ATKINS M B, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10189): 2404-15.