

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.08.013

· 综述 ·

## 肺腺癌肿瘤免疫微环境及其与疗效和预后的关系

### Tumor immune microenvironment of lung adenocarcinoma and its relationship with curative effect and prognosis

郑明<sup>a</sup>综述;吕双双<sup>b</sup>审阅(解放军总医院第八医学中心 a.胸外科;b.放射治疗科,北京 100091)

**[摘要]** 肿瘤免疫微环境(TIME)及其对肺腺癌患者预后和治疗的影响已成为近年来肺腺癌研究的新热点。为了明确TIME的动态变化和其中各个组分对治疗和预后的影响,本综述分析近年来利用单细胞RNA测序(scRNA-seq)技术在肺腺癌中进行的TIME相关研究,发现肿瘤细胞、免疫细胞、各种调控因子及其在TIME中的相互作用影响着肺癌的发生、发展和治疗结果。TIME的异质性受各种癌细胞、免疫细胞、细胞因子/趋化因子环境、细胞毒活性或免疫抑制因子等影响。与TIME异质性相关的细胞亚型的特定组成可能促进或阻碍机体对免疫治疗的反应,并影响患者预后。目前,已发现多种标志物,包括差异表达基因、特异性细胞标志物、细胞性质相关标志物,均可对患者预后分层或预测治疗效果。另外,多种亚型的免疫细胞亦可对肺腺癌免疫治疗耐药性进行分层和预测。本文综述了TIME对预后分层、疗效预测和耐药性分层的相关标志物或模型,希望对未来肺腺癌治疗策略的制定和生物标志物的开发提供启发。

**[关键词]** 肿瘤免疫微环境;非小细胞肺癌;肺腺癌;LUAD;单细胞RNA测序;异质性;突变;转录;预后

**[中图分类号]** R734.2;R730.3;R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)08-0733-06

肺癌是世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,主要包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)。肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)是组织学上最常见的NSCLC类型<sup>[1]</sup>。尽管近年来对LUAD患者的治疗取得了进展,但靶向和免疫治疗的疗效仍然不理想,复杂的免疫微环境可能是造成疗效不佳的主要原因之一。肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)是一个复杂且动态的生态系统,是肿瘤生存的“土壤”。肺癌免疫微环境中,细胞成分主要包括肿瘤细胞、免疫细胞和支持细胞等。在肿瘤细胞、成纤维细胞或炎症细胞的趋化因子的影响下,血液循环中的免疫细胞通过跨内皮过程迁移到肿瘤部位<sup>[2-3]</sup>,主要有与急性炎症相关的细胞(如中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞)、与先天免疫相关的细胞(如巨噬细胞、NK细胞和DC)以及来自适应性免疫反应的细胞(如CD8<sup>+</sup>T细胞、Th1/Th2细胞和B细胞)<sup>[2-3]</sup>。上述各种细胞在LUAD发生发展中起重要作用。本文重点阐述了TIME对患者预后分层、疗效预测和耐药性分层的相关标志物或模型,旨在为LUAD治疗策略的制定提供参考资料。

#### 1 TIME的细胞组成及其在LUAD发生发展中的作用

TIME的细胞成分包括巨噬细胞、DC、NK细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞和B细胞等。肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)是一个相对丰富的细胞亚群,它具有高度可塑性的表型和

功能。目前ATM已鉴定出两大亚型,即M1型TAM和M2型TAM。M1型TAM是经典活化的巨噬细胞(classically activated macrophage),而M2型TAM是替代性活化的巨噬细胞(alternatively activated macrophage)<sup>[4-5]</sup>。有研究<sup>[4-5]</sup>表明,M1型TAM可增强抗肿瘤辅助T细胞(T helper 1 cell, Th1)反应,拮抗调节性免疫细胞的抑制活性,而M2型TAM主要起促进血管生成、肿瘤生长和转移的作用。

DC的主要功能是充当先天免疫反应和适应性免疫反应之间的桥梁。当收到激活信号时,它们会移动到淋巴结中的次级淋巴结构,在那里激活原代B细胞或T细胞<sup>[6-7]</sup>。

NK细胞是先天免疫系统中的细胞毒性效应淋巴细胞,其主要功能是帮助控制感染和抑制肿瘤细胞<sup>[8-9]</sup>。

CD8<sup>+</sup>T细胞在抗肿瘤免疫反应中发挥着非常重要的作用。活化的CD8<sup>+</sup>T细胞负责肿瘤细胞的识别和裂解。在大多数肿瘤中,侵袭性细胞毒性T细胞表达抑制性受体(如PD-1、TIM-3和LAG-3),它们在生理情况下的功能是与配体结合时抑制免疫反应<sup>[10-12]</sup>。事实上,许多肿瘤细胞可以利用这种抑制机制,表达多种配体(如PD-L1、PD-L2)来帮助它们逃脱T细胞的攻击<sup>[10-12]</sup>。

相比之下,CD4<sup>+</sup>T辅助细胞可分为辅助T细

**[作者简介]** 郑明(1989—),男,硕士,主治医师,主要从事胸部肿瘤外科学治疗及研究,E-mail:978434804@qq.com

**[通信作者]** 吕双双,E-mail:640039365@qq.com

胞 1(helper T cell 1, Th1)、Th2、Th17、滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cell, Tfh)和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)等几个亚型,每个亚群在抗肿瘤免疫反应中起着特定的作用。Th1 细胞通过产生几种细胞因子(IL-2 和 IFN- $\gamma$ )来增强原位细胞毒 T 细胞的抗肿瘤功能,通常与良好的临床预后相关。Tfh 细胞在三级淋巴结构中 with B 细胞相互作用,帮助产生抗体<sup>[13-14]</sup>。其他肿瘤浸润 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群(Th2、Th17 和 Treg)的作用尚不清楚,但通常与不同肿瘤的不良预后有关<sup>[15-16]</sup>。许多研究<sup>[17-18]</sup>表明,肿瘤中的 Treg 通过抑制抑制性细胞因子(如 IL-10、TGF- $\beta$ 、IL-35)的产生和抑制 DC 的发育和成熟两种主要机制抑制抗肿瘤免疫应答。

在肿瘤和其他炎症情况下, B 细胞通过产生抗体、刺激性细胞因子和趋化因子增强 T 细胞反应,并作为局部抗原提呈细胞,组织形成维持免疫反应的三级淋巴结构,使 B 细胞产生抗肿瘤作用<sup>[19-20]</sup>。

上述细胞在 LUAD 发生发展过程中起着重要作用。起促进 LUAD 的细胞主要包括 B 细胞、Treg 细胞、TAM(M2 型)细胞等。产生 IL-10 的 B 细胞具有促肿瘤活性,具有免疫抑制特征<sup>[19-20]</sup>。Treg 细胞通过抑制抗肿瘤反应促进肿瘤生长<sup>[13-14]</sup>。TAM(M2 型)有助于肿瘤生长、免疫抑制和癌细胞侵袭<sup>[4-5]</sup>。起抑制 LUAD 的细胞主要包括 CD8<sup>+</sup> T 细胞、DC、TAM(M1)和 NK 细胞等。CD8<sup>+</sup> T 细胞通过分泌颗粒酶和穿孔素对癌细胞产生直接的细胞毒性作用<sup>[10-12]</sup>。DC 捕获肿瘤抗原, I 型 DC 启动 CD8<sup>+</sup> T 细胞应答,而 II 型 DC 负责启动 CD4<sup>+</sup> T 细胞应答<sup>[6-7]</sup>。TAM(M1 型)促炎,分泌 TNF- $\alpha$  和一氧化氮杀死肿瘤细胞,并进一步激活 T 细胞介导的免疫反应<sup>[4-5]</sup>。NK 细胞对感染和突变细胞的细胞毒性活性,分泌细胞因子和趋化因子,如 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ , 与其他免疫细胞相互作用<sup>[8-9]</sup>。

## 2 LUAD 中 TIME 的异质性

在肿瘤发生和转移过程中,恶性细胞逐渐多样化,肿瘤可能被多种免疫相关成分浸润,包括各种免疫细胞、细胞因子/趋化因子环境、细胞毒活性或免疫抑制因子等<sup>[21-22]</sup>。TIME 由这些成分组成,随着肿瘤发生、转移和治疗干预,各成分在空间上或时间上都有动态变化。抗肿瘤免疫的异质性与疾病进展和治疗反应性密切相关,尤其是在免疫治疗领域<sup>[22]</sup>。

在针对 LUAD 的 TIME 的相关研究中发现了多种肿瘤和免疫细胞类型及相应的标志物。早期的报道集中在关键通路或免疫相关分子的异质性方面。

(IFN- $\gamma$ )信号通路的基因,特别是主要组织相容性复合物 II(MHC-II)类分子,如人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA),被发现在不同 LUAD 结节中表达呈现异质性<sup>[23]</sup>。该研究还发现 HLA 特异性亚型表达可对患者 5 年总生存期(overall survival, OS)进行分层。

大多数后续的研究更多地关注不同细胞类型的异质性。一项代表性的研究通过肿瘤内细胞类型的综合分析来定义 LUAD 的异质性和进化<sup>[24]</sup>。在 LUAD 组织中发现了许多类型的原位和免疫细胞,不同结节表现出不同的细胞成分比例和表达谱,反映了免疫和通路的改变,多个结节的进化轨迹分析有助于确定肿瘤的分期和进展<sup>[24]</sup>。另一项研究进一步研究了瘤内异质性,通过观察功能富集分析的差异表达谱,发现早期 LUAD 的肿瘤细胞具有异质性的基因表达特征<sup>[25]</sup>。除肿瘤细胞外,肿瘤内的免疫细胞也表现出明显的异质性。据报道<sup>[26]</sup>, LUAD 中存在 T 细胞、B 细胞、成纤维细胞和髓系细胞等 27 种细胞亚型,不同 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup> T 细胞簇的通路活性存在差异。同样,另一项研究从 LUAD 的多个单细胞测序数据集中鉴定出 15 种主要细胞类型和 57 个细胞亚群,并在 M2b 细胞、衰竭 CD8<sup>+</sup> T、内皮细胞、成纤维细胞中发现了一系列潜在的生物标志物<sup>[27]</sup>。

一些报道详细研究了某特定的细胞类型,并发现其与患者预后或治疗结果相关。一项研究<sup>[28]</sup>表明,衰竭 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞(exhausted T lymphocyte, ETL)亚群比例与 LUAD 患者的不良 OS 呈负相关。另一项研究<sup>[27]</sup>表明, M0 巨噬细胞和 T 细胞活化与更好的预后相关,衰竭的 CD8<sup>+</sup> T 细胞与免疫微环境抑制密切相关。此外,具有 E2F1 和 EZH2 等转录因子的增殖巨噬细胞亚群与 LUAD 的不良预后有关<sup>[29]</sup>。LAMP3<sup>+</sup>DC 是 DC 的一种亚型,可能迁移到淋巴结,被认为与免疫靶向治疗无反应性有关<sup>[30]</sup>。TIMP1<sup>+</sup>巨噬细胞和 S100A8<sup>+</sup>中性粒细胞的浸润水平与不良预后显著相关<sup>[30]</sup>。

LUAD 的 TIME 异质性具有空间和时间双重特征。TIME 的异质性使 LUAD 治疗更具挑战性,更有可能产生耐药性。目前认为通过激活针对肿瘤细胞的免疫反应,抑制免疫抑制活性,可以提高治疗成功机会。因此,目前研究的重点是如何使 LUAD 异常的 TIME 正常化,而潜在的治疗靶点包括上述免疫细胞和细胞因子相互作用<sup>[21-22]</sup>。

## 3 LUAD 预后的 TIME 标志物

在 TIME 相关研究中, LUAD 的免疫治疗预后是重点之一。这些研究发现了几种类型的预后标志



物,包括差异表达基因(differentially expressed gene, DEG)或特异性细胞标志物、和细胞性质相关(细胞成分或细胞亚型比)的标志物。差异表达基因及其联合预后模型是这些研究中最常见的预后标志物类型。一项研究<sup>[31]</sup>确定了9个癌症特异性的DEG,并结合临床因素建立了预后风险模型。另一项研究<sup>[32]</sup>发现了8个独立的预后基因,而且CCL20突变状态也会影响LUAD的预后和分化,导致肿瘤细胞组织学分级较差。上述因素的联合风险评分被用于建立Nomogram模型。

特异性细胞标志物也被认为是TIME的预后标志物。一项研究<sup>[33]</sup>表明,表达免疫球蛋白样受体2(LAIR2)的肿瘤相关Treg与LUAD的预后有关。CD4<sup>+</sup>-LAIR2<sup>+</sup>-Treg基因标记在TCGA数据集中具有显著的预后意义。另一项研究<sup>[34]</sup>报道,C-X-C Motif Chemokine 7(CXCL7)基因低转录、CXCL17基因高表达的LUAD患者预后较好。免疫细胞浸润,特别是B细胞浸润与CXC趋化因子介导的LUAD微环境显著相关。此外,ACAP1的表达似乎与免疫细胞在TIME中的浸润水平和免疫检查点分子的表达呈正相关<sup>[35]</sup>。ACAP1与T细胞活化和免疫应答高度相关。由于ACAP1过表达可导致细胞增殖、迁移、侵袭减弱,并促进细胞凋亡,因此低ACAP1表达与LUAD患者的OS和疾病特异性生存相关<sup>[35]</sup>。

细胞性质相关(细胞组成或细胞亚型比)的标志物也与LUAD的预后相关。一项研究<sup>[36]</sup>报道,异质性癌细胞转录组反映了两种不同的微环境模式。免疫激活的CP2E微环境对预后不利,而惰性的N3MC微环境与较好预后相关。另一项研究<sup>[28]</sup>指出,CD8<sup>+</sup>T细胞浸润LUAD的TIME对建立抗肿瘤免疫至关重要。在幼稚CD8<sup>+</sup>T细胞分化为细胞毒性CD8<sup>+</sup>T细胞和衰竭CD8<sup>+</sup>T细胞的过程中,存在大量的过渡态CD8<sup>+</sup>T细胞。ETL亚群比例越高,LUAD患者的生存期越短。从这些报道中可以看出,癌症组织中免疫细胞的亚型和组成反映了癌症的进展和患者的预后。这些免疫细胞可能成为免疫治疗的新生物标志物和治疗靶点。

从上述研究可以看出,TIME的免疫细胞成分、比例、细胞标志物、细胞因子均与LUAD患者预后相关,目前的研究热点在于与免疫治疗预后相关的TIME标志物的寻找和验证。通过对多标志物检测并建立预后预测模型是目前研究中多采用的手段。未来研究中,可以对LUAD患者进行标准化的多标志物检测,针对异质性精准的建立标志物和模型与预后的关系,从而建立个体化的治疗策略。

#### 4 LUAD治疗效果的TIME生物标志物

在免疫治疗中,与TIME相关的标志物可被用于对患者疗效进行分层。研究<sup>[2]</sup>发现,有三种类型的标志物可以对疗效进行分层,包括DEG或特定细胞标志物、多种标志物组合的风险评分和细胞属性标志物。已经发现有多个DEG可以预测患者的疗效。在一项研究<sup>[37]</sup>中,四个免疫相关基因(PTPRC,CCR2,SLAMF1,HLA-DQA2)被确定为较好的疗效和预后的标志物。因此,四基因的特征可被用于LUAD患者的预后预测。风险评分越高的患者,免疫浸润水平越低,疗效越差。与此类似,另一项研究<sup>[38]</sup>建立了基于T细胞标记基因的9个基因特征的风险模型。高危人群表现为差异性免疫细胞浸润和免疫抑制状态。作者认为风险模型可以准确预测LUAD患者的生存期和治疗效果。另一项研究<sup>[39]</sup>发现,15个N7-甲基鸟苷(m7G)相关基因在肿瘤样本中高表达,其中12个与不良预后相关。m7G簇-B被证明具有较低的免疫浸润水平,较差的生存期,并且对免疫治疗的应答较差。TIME中特异性免疫细胞特性和细胞标志物也被证明可以预测疗效。一项研究<sup>[40]</sup>表明,脑脊液的T细胞受体克隆型,特别是CD8<sup>+</sup>T细胞浸润,可以提供一种非侵入性替代方法,用于预测伴有脑转移的LUAD患者对免疫检查点抑制剂治疗的应答。另一项研究<sup>[41]</sup>证实,CTGF:LRP6配体-受体相互作用在恶性细胞亚型中的共存可作为预测与LUAD进展相关的指标。此外,SLC7A5高表达参与多种致癌途径的激活,是预后差、免疫治疗效果差的独立预后因素。其高表达也提示对mTORC1通路、细胞周期和血管生成的抑制剂的更高敏感性<sup>[42]</sup>。

DEG或特定细胞标志物、多种标志物组合的风险评分和细胞属性标志物均可作为LUAD疗效相关的TIME标志物,这些标志物的分层或预测性能与具体治疗方法相关,针对早期可手术患者和晚期系统治疗患者的疗效分层也与分期和治疗方法同时相关,因此根据不同分期、不同治疗方法的患者,并选择合适的标志物进行疗效预测,是未来基于TIME进行精准诊断和治疗的方向。

#### 5 与TIME相关的耐药生物标志物

TIME相关耐药的机制可能涉及多种免疫细胞的抗肿瘤活性失调,包括Treg细胞、衰竭T细胞、DC、骨髓来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)和巨噬细胞<sup>[43]</sup>。

扩增或激活的Treg细胞可能具有很强的免疫抑制作用,从而阻碍效应T细胞(包括CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T

细胞)的功能<sup>[44-45]</sup>。T细胞衰竭是指在持续抗原暴露下,T细胞受体(T cell receptor, TCR)受到持续刺激而导致T细胞功能进行性下降或功能障碍。衰竭T细胞的特征是细胞因子的产生减少和细胞受体的表达受到抑制<sup>[43]</sup>。DC是一种能够摄取肿瘤抗原的抗原提呈细胞,在T细胞产生抗肿瘤反应中起着至关重要的作用。T细胞上的PD-1、DC细胞上的PD-L1以及DC中TGF- $\beta$ 通路的激活都可抑制DC活性<sup>[46-48]</sup>。MDSC是一组免疫抑制细胞,可能参与调节免疫反应。MDSC不仅有助于肿瘤血管生成、转移相关预后<sup>[49]</sup>,还与效应T细胞活性受损、诱导Treg细胞扩增、NK细胞功能降低和细胞因子分泌有关<sup>[50]</sup>。M2肿瘤相关巨噬细胞被认为与促肿瘤特性有关,其存在与各种肿瘤的不良预后相关<sup>[51]</sup>。相反,M1-TMA可能促进抗肿瘤免疫。有报道<sup>[43,52]</sup>认为,LUAD中M2-TAM的缺失可能抑制了肿瘤的生长。PD-1在一类高度可塑性的促肿瘤TAM亚型中表达,这种亚型在肿瘤进展过程中形成,并保护肿瘤细胞<sup>[53]</sup>。除免疫细胞外,其他生物标志物也被认为影响耐药性。LUAD中IFN- $\gamma$ 信号通路基因异质表达并与其他基因共调控,这些基因的下调可能与获得性耐药表型相关<sup>[23]</sup>。另一项研究<sup>[54]</sup>建立了包含23个昼夜节律相关基因的模式,并将其用于预测独立队列的免疫治疗结果。此外,JAG1高表达的患者被发现与免疫抑制表型相关,导致免疫治疗耐药<sup>[55]</sup>。

总之,TIME中免疫细胞参与的耐药机制与免疫抑制性细胞的活性及对肿瘤杀伤的免疫失调相关。免疫细胞的不同分型在不同的TIME下可能产生截然不同的作用。因此,一方面,应寻找可靠的标志物,建立可靠的检测方法,对TIME进行动态监测;另一方面,克服耐药性应着眼于对异常TIME的纠正和干预;同时,可聚焦于针对已经耐药LUAD患者的新型疗法,包括免疫和细胞疗法。

## 6 结 语

LUAD的TIME由肿瘤细胞、免疫细胞、支持细胞和调控因子组成,具有很大的异质性。免疫细胞包括与急性炎症、先天免疫和适应性免疫反应相关的细胞。这些细胞按其作用可分为免疫活性细胞和免疫抑制细胞,其组成成分的动态变化及与TIME中其他组分的相互作用,影响着免疫治疗的免疫应答、免疫治疗的耐药性和患者的预后。本文总结了由DEG或特定细胞标志物、多标志物组合的风险评分或细胞属性标志物组成的预后和疗效预测模型。未来的临床实践需要在标志物的使用及算法和模型方面达成共识,以促进研究成果的临床转化。未来的

研究可侧重于标志物或模型在前瞻性队列中的临床验证。

## [参 考 文 献]

- [1] BADE B C, DELA CRUZ C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
- [2] ZHANG J, SONG C, TIAN Y, *et al.* Single-cell RNA sequencing in lung cancer: revealing phenotype shaping of stromal cells in the microenvironment[J/OL]. Front Immunol, 2022, 12: 802080[2023-03-02]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.802080/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.802080.
- [3] ALTORKI N K, MARKOWITZ G J, GAO D, *et al.* The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(1): 9-31. DOI: 10.1038/s41568-018-0081-9.
- [4] PAN Y, YU Y, WANG X, *et al.* Tumor-associated macrophages in tumor immunity[J/OL]. Front Immunol, 2020, 11: 583084 [2023-04-30]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.583084/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583084.
- [5] CHEN D, ZHANG X, LI Z, *et al.* Metabolic regulatory crosstalk between tumor microenvironment and tumor-associated macrophages [J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1016-1030. DOI: 10.7150/thno.51777.
- [6] GARDNER A, RUFFELL B. Dendritic cells and cancer immunity [J]. Trends Immunol, 2016, 37(12): 855-865. DOI: 10.1016/j.it.2016.09.006.
- [7] COHEN M, GILADI A, BARBOY O, *et al.* The interaction of CD4<sup>+</sup> helper T cells with dendritic cells shapes the tumor microenvironment and immune checkpoint blockade response[J]. Nat Cancer, 2022, 3(3): 303-317. DOI: 10.1038/s43018-022-00338-5.
- [8] WU S Y, FU T, JIANG Y Z, *et al.* Natural killer cells in cancer biology and therapy[J/OL]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 120[2023-05-01]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-020-01238-x>. DOI: 10.1186/s12943-020-01238-x.
- [9] GUILLEREY C, HUNTINGTON N D, SMYTH M J. Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy[J]. Nat Immunol, 2016, 17(9): 1025-1036. DOI: 10.1038/ni.3518.
- [10] ZHANG M, MA J, GUO Q, *et al.* CD8<sup>+</sup> T cell-associated gene signature correlates with prognosis risk and immunotherapy response in patients with lung adenocarcinoma[J/OL]. Front Immunol, 2022, 13: 806877[2023-05-01]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.806877/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.806877.
- [11] HAN J, DUAN J, BAI H, *et al.* TCR repertoire diversity of peripheral PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells predicts clinical outcomes after immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(1): 146-154. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0398.
- [12] FENG J, XU L, ZHANG S, *et al.* A robust CD8<sup>+</sup> T cell-related classifier for predicting the prognosis and efficacy of immunotherapy in stage III lung adenocarcinoma[J/OL]. Front Immunol, 2022, 13: 993187[2023-05-03]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.993187/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.993187.
- [13] JOYCE J A, FEARON D T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment[J]. Science, 2015, 348(6230): 74-80.

- DOI: 10.1126/science.aaa6204.
- [14] CRESPO J, SUN H, WELLING T H, *et al.* T cell anergy, exhaustion, senescence, and stemness in the tumor microenvironment[J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(2): 214-221. DOI: 10.1016/j.coi.2012.12.003.
- [15] TOSOLINI M, KIRILOVSKY A, MLECNIK B, *et al.* Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, Th2, Treg, Th17) in patients with colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(4):1263-1271. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907.
- [16] SCHULZE A B, EVERS G, GÖRLICH D, *et al.* Tumor infiltrating T cells influence prognosis in stage I - III non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5):1824-1842. DOI: 10.21037/jtd-19-3414a.
- [17] GUO X, ZHANG Y, ZHENG L, *et al.* Global characterization of T cells in non-small-cell lung cancer by single-cell sequencing[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 978-985. DOI: 10.1038/s41591-018-0045-3.
- [18] JOSHI N S, AKAMA-GARREN E H, LU Y, *et al.* Regulatory T cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures suppress anti-tumor T cell responses[J]. *Immunity*, 2015, 43(3): 579-590. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.08.006.
- [19] HAO D, HAN G, SINJAB A, *et al.* The single-cell immunogenomic landscape of B and plasma cells in early-stage lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(11): 2626-2645. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1658.
- [20] SONG P, LI W, WU X, *et al.* Integrated analysis of single-cell and bulk RNA-sequencing identifies a signature based on B cell marker genes to predict prognosis and immunotherapy response in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(10): 2341-2354. DOI: 10.1007/s00262-022-03143-2.
- [21] DE SOUSA V M L, CARVALHO L. Heterogeneity in lung cancer [J]. *Pathobiology*, 2018, 85(1-2): 96-107. DOI: 10.1159/000487440.
- [22] WU F, FAN J, HE Y, *et al.* Single-cell profiling of tumor heterogeneity and the microenvironment in advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2540[2023-05-02]. <https://www.nature.com/articles/s41467-021-22801-0>. DOI: 10.1038/s41467-021-22801-0.
- [23] MA K Y, SCHONNESEN A A, BROCK A, *et al.* Single-cell RNA sequencing of lung adenocarcinoma reveals heterogeneity of immune response-related genes[J/OL]. *JCI Insight*, 2019, 4(4): e121387[2023-05-02]. <https://insight.jci.org/articles/view/121387>. DOI: 10.1172/jci.insight.121387.
- [24] HE Y, LIU X, WANG H, *et al.* Mechanisms of progression and heterogeneity in multiple nodules of lung adenocarcinoma[J/OL]. *Small Methods*, 2021, 5(6): e2100082[2023-05-20]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/smt.202100082>. DOI: 10.1002/smt.202100082.
- [25] HE D, WANG D, LU P, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals heterogeneous tumor and immune cell populations in early-stage lung adenocarcinomas harboring EGFR mutations[J]. *Oncogene*, 2021, 40(2): 355-368. DOI: 10.1038/s41388-020-01528-0.
- [26] WANG Y, LI X, PENG S, *et al.* Single-cell analysis reveals spatial heterogeneity of immune cells in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 638374 [2023-05-20]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.638374/full>. DOI: 10.3389/fcell.2021.638374.
- [27] FAN T, LU J, NIU D, *et al.* Immune and non-immune cell subtypes identify novel targets for prognostic and therapeutic strategy: a study based on intratumoral heterogeneity analysis of multicenter scRNA-seq datasets in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1046121[2023-06-20]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1046121/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1046121.
- [28] SONG X, ZHAO G, WANG G, *et al.* Heterogeneity and differentiation trajectories of infiltrating CD8<sup>+</sup> T cells in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(21): 5183[2023-05-20]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/21/5183>. DOI: 10.3390/cancers14215183.
- [29] SUN H F, LI L D, LAO I W, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals cellular and molecular reprogramming landscape of gliomas and lung cancer brain metastases[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(11): e1101[2023-02-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9637666/>. DOI: 10.1002/ctm2.1101.
- [30] WU H, QIN J, ZHAO Q, *et al.* Microdissection of the bulk transcriptome at single-cell resolution reveals clinical significance and myeloid cells heterogeneity in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 723908[2023-05-31]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.723908/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.723908.
- [31] ZHONG H, WANG J, ZHU Y, *et al.* Comprehensive analysis of a nine-gene signature related to tumor microenvironment in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 700607[2023-04-20]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.700607/full>. DOI: 10.3389/fcell.2021.700607.
- [32] ZHENG P, ZHANG H, JIANG W, *et al.* Establishment of a prognostic model of lung adenocarcinoma based on tumor heterogeneity[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 807497[2023-05-02]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2022.807497/full>. DOI: 10.3389/fmolb.2022.807497.
- [33] LY D, LI Q, NAVAB R, *et al.* Tumor-associated regulatory T cell expression of LAIR2 is prognostic in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 14(1): 205[2023-05-20]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/1/205>. DOI: 10.3390/cancers14010205.
- [34] WANG K, LI R, ZHANG Y, *et al.* Prognostic significance and therapeutic target of CXCL chemokines in the microenvironment of lung adenocarcinoma[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 2283-2300. DOI: 10.2147/IJGM.S352511.
- [35] WANG N, ZHU L, XU X, *et al.* Integrated analysis and validation reveal ACAP1 as a novel prognostic biomarker associated with tumor immunity in lung adenocarcinoma[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 4390-4401. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.08.026.
- [36] BISCHOFF P, TRINKS A, OBERMAYER B, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals distinct tumor microenvironmental patterns in lung adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2021, 40(50): 6748-6758. DOI: 10.1038/s41388-021-02054-3.
- [37] LI R, TONG R, ZHANG Z, *et al.* Single-cell sequencing analysis and transcriptome analysis constructed the macrophage related gene-related signature in lung adenocarcinoma and verified by an independent cohort [J/OL]. *Genomics*, 2022, 114(6): 110520[2023-05-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754322002658?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.ygeno.2022.110520.
- [38] ZHANG J, LIU X, HUANG Z, *et al.* T cell-related prognostic risk model and tumor immune environment modulation in lung



- adenocarcinoma based on single-cell and bulk RNA sequencing [J/OL]. *Comput Biol Med*, 2023, 152: 106460[2023-05-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482522011684?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2022.106460.
- [39] LIU Y, JIANG B, LIN C, *et al.* m7G-related gene NUDT4 as a novel biomarker promoting cancer cell proliferation in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 12: 1055605[2023-05-25]. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.1055605/full>. DOI: 10.3389/fonc.2022.1055605.
- [40] RUBIO-PEREZ C, PLANAS-RIGOL E, TRINCADO J L, *et al.* Immune cell profiling of the cerebrospinal fluid enables the characterization of the brain metastasis microenvironment[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1503[2023-05-02]. <https://www.nature.com/articles/s41467-021-21789-x>. DOI: 10.1038/s41467-021-21789-x.
- [41] YU A, LI Y, LI I, *et al.* Reconstructing codependent cellular cross-talk in lung adenocarcinoma using REMI[J/OL]. *Sci Adv*, 2022, 8(11): eabi4757[2023-05-20]. [https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.abi4757?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrsref.org](https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.abi4757?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrsref.org). DOI: 10.1126/sciadv.abi4757.
- [42] LIU Y, MA G, LIU J, *et al.* SLC7A5 is a lung adenocarcinoma-specific prognostic biomarker and participates in forming immunosuppressive tumor microenvironment[J/OL]. *Heliyon*, 2022, 8(10): e10866[2023-05-30]. [https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(22\)02154-5?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844022021545%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(22)02154-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844022021545%3Fshowall%3Dtrue). DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10866.
- [43] WANG X, WANG F, ZHONG M, *et al.* The biomarkers of hyperprogressive disease in PD-1/PD-L1 blockage therapy[J/OL]. *Mol Cancer*. 2020, 19(1): 81[2023-05-20]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-020-01200-x>. DOI: 10.1186/s12943-020-01200-x.
- [44] CORTHAY A. How do regulatory T cells work?[J] *Scand J Immunol*, 2009, 70(4): 326-336. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02308.x.
- [45] WING J B, TANAKA A, SAKAGUCHI S. Human FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer[J]. *Immunity*, 2019, 50(2): 302-316. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.01.020.
- [46] HASSANNIA H, CHALESHTARI M G, ATYABI F, *et al.* Blockage of immune checkpoint molecules increases T-cell priming potential of dendritic cell vaccine[J]. *Immunology*, 2020, 159(1):75-87. DOI: 10.1111/imm.13126.
- [47] MARTIN-FONTECHA A, SEBASTIANI S, HÖPKEN U E, *et al.* Regulation of dendritic cell migration to the draining lymph node: impact on T lymphocyte traffic and priming[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(4):615-621. DOI: 10.1084/jem.20030448.
- [48] FLAVELL R A, SANJABI S, WRZESINSKI S H, *et al.* The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFbeta [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(8): 554-567. DOI: 10.1038/nri2808.
- [49] KUMAR V, PATEL S, TCYGANOV E, *et al.* The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(3): 208-220. DOI: 10.1016/j.it.2016.01.004.
- [50] WEBER R, FLEMING V, HU X, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells hinder the anti-cancer activity of immune checkpoint inhibitors [J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1310[2023-06-05]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01310/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01310.
- [51] POLLARD J W. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(1): 71-78. DOI: 10.1038/nrc1256.
- [52] FRITZ J M, TENNIS M A, ORLICKY D J, *et al.* Depletion of tumor-associated macrophages slows the growth of chemically induced mouse lung adenocarcinomas[J/OL]. *Front Immunol*, 2014, 5: 587 [2023-06-20]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00587/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00587.
- [53] JANG H J, LEE H S, YU W, *et al.* Therapeutic targeting of macrophage plasticity remodels the tumor-immune microenvironment[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(14): 2593-2609. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-3506.
- [54] HE L, FAN Y, ZHANG Y, *et al.* Single-cell transcriptomic analysis reveals circadian rhythm disruption associated with poor prognosis and drug-resistance in lung adenocarcinoma[J/OL]. *J Pineal Res*, 2022, 73(1): e12803 [2023-06-20]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12803>. DOI: 10.1111/jpi.12803.
- [55] HE J, LI L, LV L, *et al.* JAG1 is correlated to suppressive immune microenvironment and predicts immunotherapy resistance in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1091488[2023-07-01]. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1091488/full>. DOI: 10.3389/fonc.2023.1091488.

[收稿日期] 2023-05-01

[修回日期] 2023-08-06

[本文编辑] 郁晓路