

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.011

· 临床研究 ·

基于单细胞测序探索卵巢癌上皮细胞异质性和肿瘤微环境免疫特征

李荣姬, 赵丽珠, 杨丽华(昆明医科大学第二附属医院 妇科, 云南 昆明 650101)

[摘要] **目的:** 基于公开的卵巢癌(OC)单细胞测序数据并利用生物信息学方法构建OC上皮细胞亚型, 探究上皮细胞异质性及其对OC肿瘤微环境(TME)的影响。**方法:** 使用GSE118828卵巢癌单细胞数据集的分析得到的8种细胞类型及基因表达矩阵结果, 使用反卷积方法估计整体转录组测序(bulk RNA-seq)数据中的细胞组成, 依据上皮细胞丰度将OC分为高上皮细胞亚型(C1型)和低上皮细胞亚型(C2型)。分析C1型与C2型患者的生存时间及免疫微环境差异。基于C1、C2型及OC早期(I~II期)、晚期(III~IV期)组间的差异表达基因(DEG), 筛选与OC进展相关的上皮细胞相关基因并分析其对TME的影响。通过人类蛋白质图谱(HPA)数据库数据验证OC进展中上皮细胞相关基因的蛋白表达水平。**结果:** C1型患者的OS明显优于C2型患者($P < 0.05$)。C1、C2型具有完全不同的免疫微环境浸润特性, C1型中辅助性T(Th)细胞、M1型巨噬细胞和激活的树突状细胞浸润程度显著高于C2型(均 $P < 0.05$)。晚期高上皮细胞OC患者HAS1、DAPL1、ADH1B基因表达增加(均 $P < 0.05$)。同时, DAPL1基因在OC中的表达与巨噬细胞、Treg细胞的浸润程度呈正相关($P < 0.05$)。HPA数据库数据证实, DAPL1蛋白在OC组织中表达显著增加。**结论:** 卵巢癌高上皮细胞亚型可能由于Th细胞、M1型巨噬细胞和激活的树突状细胞的高度浸润发挥抗肿瘤作用; 上皮细胞相关基因DAPL1的高表达可能会诱导巨噬细胞、Treg细胞的浸润程度, 从而促进OC的进展。

[关键词] 卵巢癌; 上皮细胞; 肿瘤微环境; 单细胞测序

[中图分类号] R737.31; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 07-0754-07

Exploration of epithelial cell heterogeneity and immune characteristics of the tumor microenvironment in ovarian cancer based on single cell sequencing

LI Rongji, ZHAO Lizhu, YANG Lihua (Department of Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate epithelial cell heterogeneity in ovarian cancer (OC) and its impact on the tumor microenvironment (TME) by constructing OC epithelial subtypes using publicly available single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) data and bioinformatics approaches. **Methods:** Eight cell types and gene expression matrices were identified from the GSE118828 OC scRNA-seq dataset, and a deconvolution approach was used to estimate cellular composition in bulk RNA sequencing (bulk RNA-seq) data. OC samples were stratified into high-epithelial (C1) and low-epithelial (C2) subtypes based on epithelial cell abundance. Differences in overall survival (OS) and immune microenvironment features between patients with C1 and C2 subtypes were analyzed. Differentially expressed genes (DEGs) between C1 and C2 subtypes, as well as between early-stage (stage I ~ II) and late-stage (stage III-IV) OC groups were identified to screen epithelial-related genes associated with OC progression, and their influence on the TME was analyzed. Protein expression of the epithelial-related genes in OC progression was validated using data from the Human Protein Atlas (HPA) database. **Results:** Patients with the C1 subtype exhibited significantly better OS compared to those with C2 subtype ($P < 0.05$). The C1 and C2 subtypes demonstrated distinct immune microenvironment infiltration profiles. Infiltration levels of T helper (Th) cells, M1 macrophages, and activated dendritic cells (DCs) were significantly higher in the C1 subtype (all $P < 0.05$). In late-stage OC patients with C1 subtype, the expression of HAS1, DAPL1, and ADH1B was significantly upregulated (all $P < 0.05$). Furthermore, DAPL1 expression was positively correlated with the degree of macrophage and regulatory T cells (Treg) infiltration in OC ($P < 0.05$). HPA database analysis confirmed that DAPL1 protein expression was significantly upregulated in OC tissues. **Conclusion:** The high-epithelial subtype of ovarian cancer may exert anti-tumor effects through extensive infiltration of T helper (Th) cells, M1 macrophages, and activated dendritic cells within the tumor microenvironment. Conversely, upregulation of the epithelial-related gene DAPL1 may

[基金项目] 云南省“万人计划”名医专项(No. YNWR-MY-2019-037); 国家自然科学基金地区科学基金(No. 82360579); 昆明医科大学第二附属医院对外合作项目(No. 2022dwhz06); 云南省科技厅-昆医联合专项重点项目(NO:202401AY07 0001-053)

[作者简介] 李荣姬(1999—), 女, 硕士生, 住院医师, 主要从事妇科肿瘤研究工作

[通信作者] 杨丽华(扫码获取作者联系方式)



induce the infiltration of macrophages and Treg, thereby promoting OC progression.

[Key words] ovarian cancer (OC); epithelial cell; tumor microenvironment (TME); single cell sequencing

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(7): 754-760. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.011]

原发性卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 的组织学类型中 90% 以上为上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC), EOC 的发展和进展与上皮组织密切相关^[1-2]。在以往的单细胞测序数据中观察到, 卵巢肿瘤组织的细胞构成以上皮细胞和 T 细胞为主^[3]。尽管 EOC 的发生机制还缺乏足够的理论依据, 但不可否认其发生与上皮细胞之间存在紧密联系。肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是肿瘤细胞生存和发展的重要场所^[4]。在 TME 中, 免疫细胞浸润是决定肿瘤发生、发展及抗肿瘤治疗效果的关键因素之一, 不恰当的免疫疗法可能会导致肿瘤对后续治疗的抵抗^[5]。肿瘤异质性会影响肿瘤的生长速度、侵袭性和药物敏感性, 从而对患者的预后产生重要的影响^[6]。因此, 对 OC 的 TME 异质性研究有助于为靶向和免疫治疗提供新的靶点和方案。单细胞转录组测序 (single cell RNA sequencing, scRNA-seq) 可以在单个细胞层面上对生物样品进行基因组测序, 克服了用传统组织样本测序无法克服的细胞异质性难题^[7-8]。目前, scRNA-seq 在研究 OC 不同的 T 细胞浸润模式、筛选与 T 细胞耗竭相关的基因等方面均发挥了重要作用^[9-10], 但其在 OC 上皮细胞异质性的探索方面仍然不足。为探索 OC 上皮细胞异质性及其对 TME 的影响, 本研究使用 scRNA-seq 数据估计出整体转录组测序 (bulk RNA-seq) 数据中的细胞组成, 基于上皮细胞丰度确定了不同的 OC 亚型, 通过免疫微环境及免疫细胞浸润分析上皮细胞及其相关基因对免疫微环境的影响, 旨在为 OC 的靶向免疫个体化治疗和临床决策提供参考依据或新思路。

1 材料与方法

1.1 数据库数据下载及分析

从癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA; <https://portal.gdc.cancer.gov/>) 获得 379 份具有临床信息的 OC 样本 (TCGA-OV, 卵巢癌基因组图谱) 作为试验集, TCGA 数据库内包含浆液性、黏液性及其他 EOC, 用于分析细胞类型与患者总生存期 (OS) 之间的关系。从基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 获取 380 个具有临床信息的 OC 的 bulk RNA-seq 样本 (GSE140082), 用于验证上皮细胞占比与 OC 患者 OS 的关系, 并构建 OC 上皮细胞亚型。scRNA-seq 数据采用课题组前期使用的 GSE118828 数据集的分析结果^[11], 该数据集包含 9 例浆液性 EOC

患者的 scRNA-seq 数据。

1.2 构建基因表达参考矩阵并估计 bulk RNA-seq 样本的细胞占比

使用 CIBERSORTX (<https://cibersortx.stanford.edu/>) 中的 “Create Signature Matrix” 功能将 GSE118828 数据集的单细胞聚类结果进行分析, 得到基因在每种细胞中的平均表达量, 将其作为基因表达参考矩阵。使用 “Impute Cell Fractions” 功能分别估计出 TCGA-OV、GSE140082 数据集每个样本中的细胞组成, 各种细胞占比之和为 1。

1.3 分析不同类型细胞与患者 OS 之间的关系

在 Sangerbox 云平台 (<http://sangerbox.com/>) 中, 使用 “Kaplan-Meier 生存曲线绘制” 功能, 整合 TCGA-OV 数据的生存时间、生存状态和样本中细胞占比的结果, 分析不同类型的细胞与患者 OS 之间的关系。

1.4 构建 OC 上皮细胞相关分型

由于 GSE140082 数据集有 379 个样本具有完整的生存时间、生存状态及分期信息, 本研究将其用于构建 OC 上皮细胞亚型, 并用于筛选 OC 进展相关基因。基于上皮细胞在 TCGA-OV 数据集样本中占比的最佳截断值将 GSE140082 样本分为 2 个亚型, 定义为高上皮细胞 OC 亚型 (cluster 1, C1 型) 及低上皮细胞 OC 亚型 (cluster 2, C2 型)。

使用微生信平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 中的 “三维主成分分析” (three-dimensional principal component analysis, 3D PCA) 功能对 C1、C2 型进行 PCA, 用以评估分型的稳定性。再次使用 Sangerbox 云平台中的 “Kaplan-Meier 生存曲线绘制” 模块验证 2 个亚型的预后差异。

1.5 筛选与 OC 进展相关的上皮细胞相关基因

进入 Sangerbox 云平台, 使用 “limma” 方法筛选 C1、C2 型之间的差异表达基因 (differentially expressed gene, DEG)。将 GSE140082 数据集中的样本进行分组, FIGO I~II 期患者为早期组, III~IV 期为晚期组, 再次使用 Sangerbox 云平台中的 “limma” 筛选早期组和晚期组之间的 DEG。交集 C1、C2 型及早、晚期之间的 DEG, 共得到 8 个与肿瘤进展相关上皮细胞基因。

为了验证与肿瘤进展相关上皮细胞基因在 OC 中的表达水平, 进入 GEPIA2 交互分析平台 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>), 依次分析 8 个基因在 OC 组织与正常卵巢组织中的表达差异。对其中差异显著的 3 个基因 (HAS1、DAPL1、ADH1B) 继续进

行免疫相关性分析。

1.6 不同亚型与3个关键基因的免疫特征及相关性分析

1.6.1 C1、C2型免疫特征分析

为探索OC中上皮细胞对免疫微环境的调控,使用R语言(<https://www.r-project.org/>)中的“estimate”包对GSE140082表达矩阵进行分析,得到每个样本的TME打分。使用“ggpubr”包对每个样本的TME打分文件及分型结果文件进行分析,得到C1型与C2型的免疫微环境差异。

使用R语言中的“CIBERSORT”功能对GSE140082表达矩阵进行免疫细胞浸润分析,获得每个样本中免疫细胞的浸润情况。使用“reshape2”、“ggplot2”、“ggpubr”包对C1、C2型进行免疫细胞浸润差异分析,并绘制差异表达的箱线图。

1.6.2 HAS1、DAPL1、ADH1B基因的免疫相关性分析

进入TIMER2.0数据库,使用“Immune Association”分析模块中的“Gene”,分析HAS1、DAPL1和ADH1B在OC中的表达水平与免疫细胞浸润程度的相关性。

1.7 人类蛋白质图谱(Human Protein Atlas, HPA)数据库中DAPL1蛋白表达验证

进入HPA数据库(<http://www.proteinatlas.org/>),

输入基因“DAPL1”搜索,在“Tissue”内选择“Ovary”获得正常卵巢组织内DAPL1的蛋白表达水平,在“Cancer”内选择“Ovarian cancer”获得OC组织中DAPL1的蛋白表达水平,本研究利用该数据库提供的免疫组织化学信息,在蛋白质水平比较DAPL1在OC组织及癌旁组织中的表达差异。

1.8 统计学处理

本研究中生物信息分析采用Cibersortx数据分析平台、Sangerbox云平台、微生信平台、TIMER2.0数据库(<https://timer.cistrome.org/>)、R语言等,并采用Wilcox检验比较不同亚组间的差异。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 与OC患者OS相关的细胞类型

基于课题组前期GSE118828数据集分析得到的8种细胞类型、基因表达矩阵,采用Cibersortx估计的每个样本中的细胞组成及SangerBox云平台“Kaplan-Meier”分析结果(图1)显示,在TCGA-OV样本中,B细胞、上皮细胞及内皮细胞占比与OC患者的OS呈正相关(均 $P < 0.05$),而软骨细胞占比与患者的OS呈负相关($P < 0.05$)。

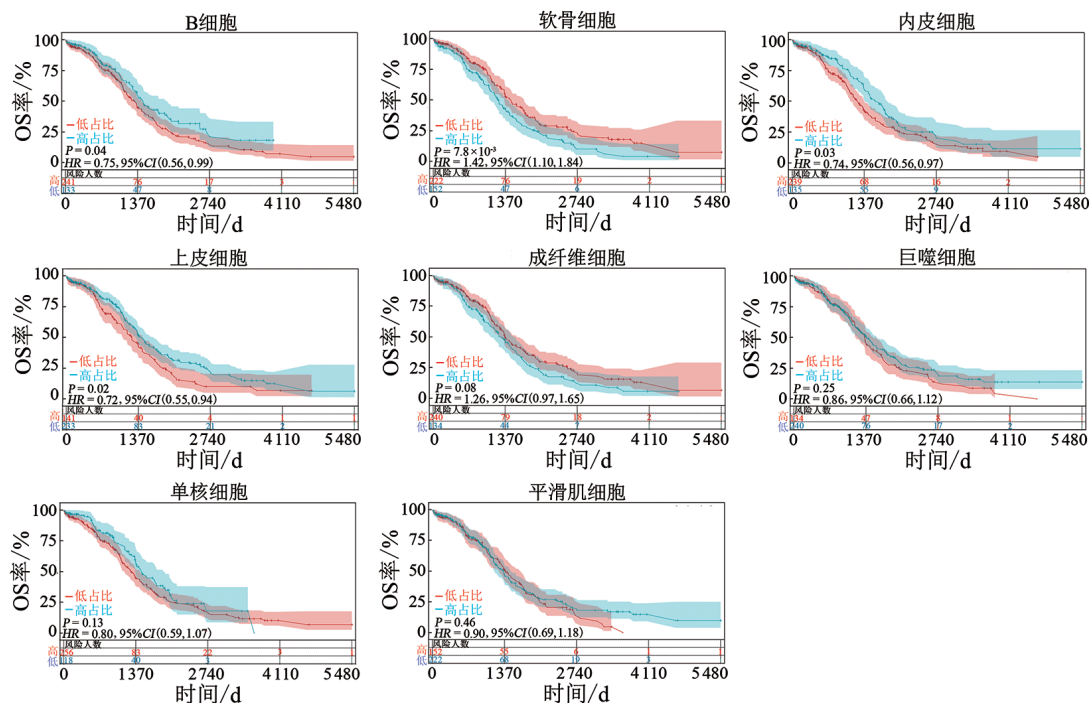
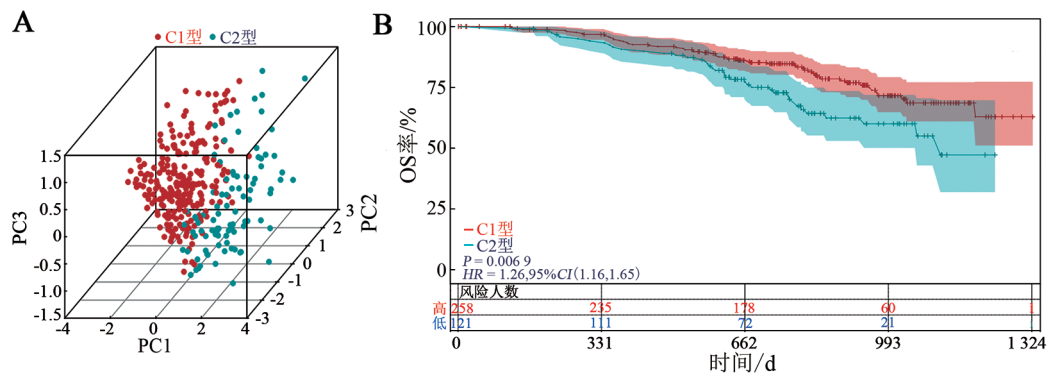


图1 不同细胞类型与OC患者OS的关系(TCGA-OV数据集)

2.2 OC中的高、低上皮细胞亚型分类

基于Cibersortx分析结果所得上皮细胞丰度,将GSE140082数据集中的OC样本分为C1型和C2型,C1型包含258个样本,C2型包含121个样本。微生

信平台“3D PCA”结果显示,两组的样本能够被稳定地区分开(图2A)。SangerBox云平台“Kaplan-Meier”分析结果显示,C1型OC患者的OS明显优于C2型患者($P < 0.05$,图2B)。



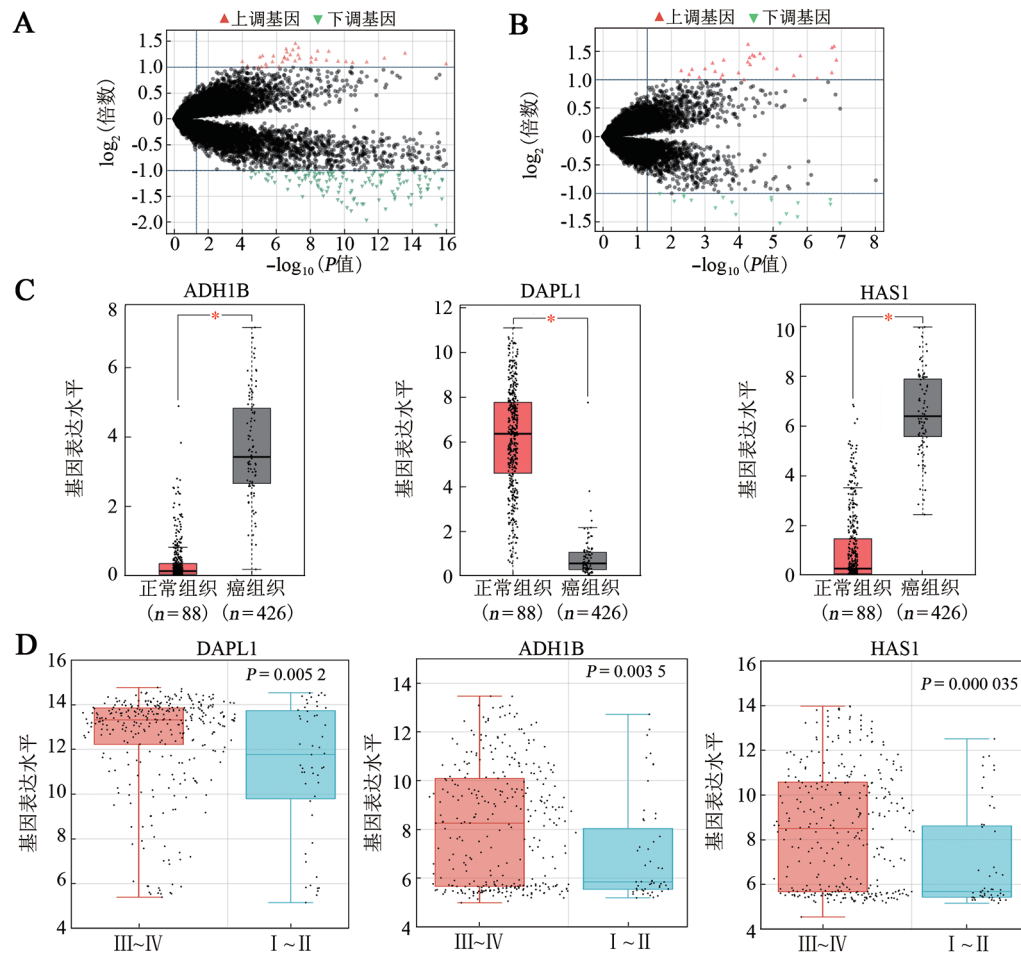
A: C1、C2型的3D PCA图; B: C1、C2型间Kaplan-Meier生存曲线。

图2 OC患者上皮细胞亚型的PCA及生存分析

2.3 获得8个与OC进展相关的上皮细胞相关基因

SangerBox云平台“limma快速差异分析”结果显示, OC中C1、C2型间共有218个DEG ($|\log_2FC| \geq 1, P < 0.05$; 图3A)。早、晚期OC样本之间共有46个DEG ($|\log_2FC| \geq 1, P < 0.05$; 图3B)。交集C1、C2型及早、晚期之间的DEG, 共得到8个与OC进展相关的上皮细胞相关基因, 分别为ADH1B、DPT、

BBOX1、HAS1、FAP、DAPL1、FAM181A、CLIC5。其中, 与正常卵巢组织相比, ADH1B、HAS1基因在OC患者中表达增高, 而DAPL1基因表达降低(均 $P < 0.05$, 图3C)。同时, HAS1、DAPL1、ADH1B基因在晚期OC患者中表达均显著高于早期OC患者(图3D, 均 $P < 0.05$)。



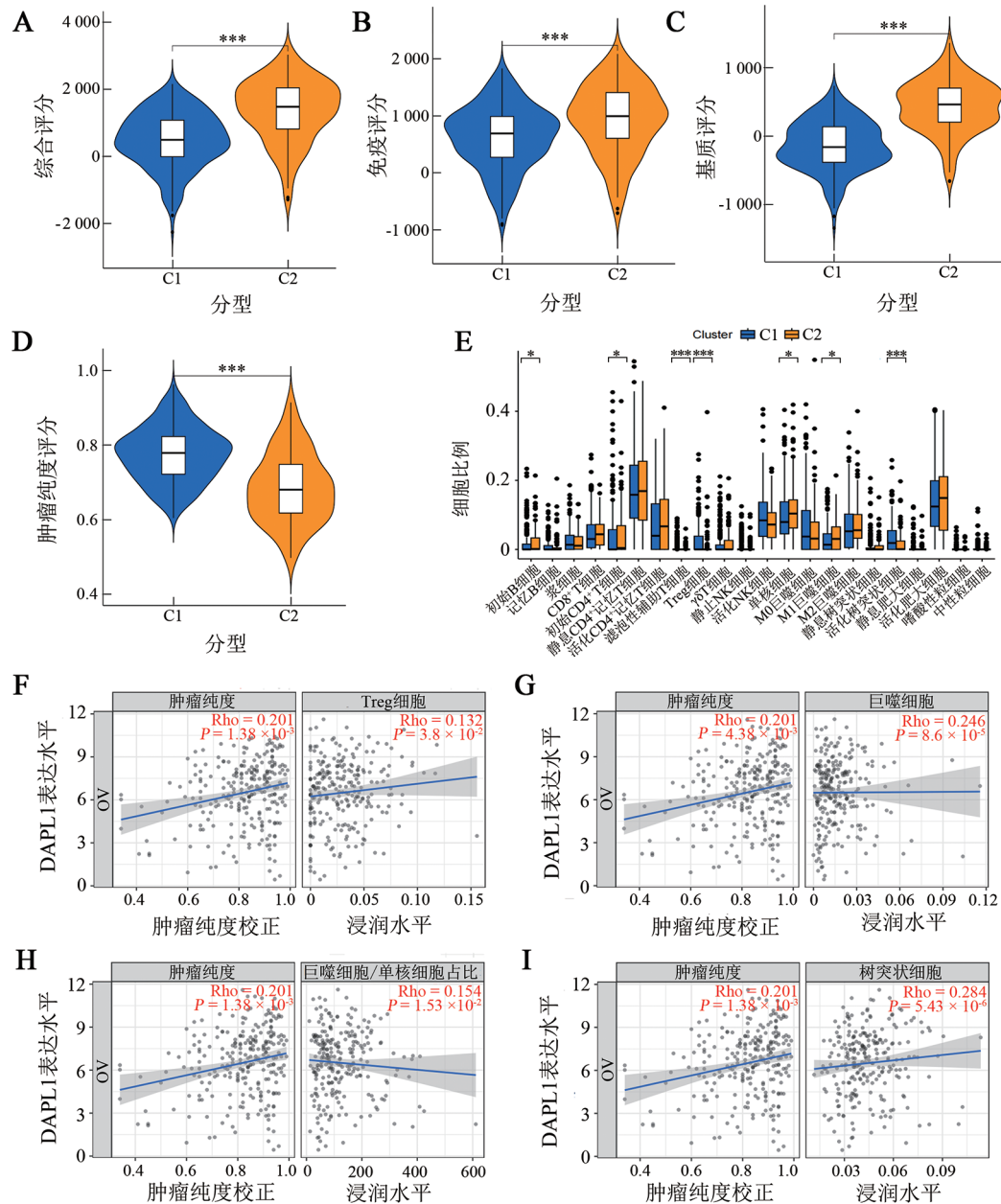
A: C1、C2亚型差异分析火山图; B: 早、晚期间差异分析火山图; C: ADH1B、DAPL1、HAS1基因在OC与正常卵巢组织中表达差异箱线图; D: ADH1B、DAPL1、HAS1基因在早、晚期OC中的表达差异箱线图。* $P < 0.05$ 。

图3 差异分析及基因表达分析

2.4 上皮细胞及其相关基因与OC的TME的关系

R语言对C1、C2型免疫特征分析结果显示,C1型的免疫评分(immune score)、基质评分(stromal score)和综合评分(estimate score)均显著低于C2型,而肿瘤纯度(tumor purity)显著高于C2型(均 $P < 0.001$;图4A~D)。同时,在C1型中辅助性T(Th)细胞、调节性T(Treg)细胞、M1型巨噬细胞和激活的树突状细

胞(DC)浸润程度高于C2型,而幼稚B细胞、幼稚CD4⁺T细胞以及单核细胞浸润程度低于C2型($P < 0.05$,图4E)。此外,DAPL1基因在OC中的表达水平与Treg细胞、单核细胞、巨噬细胞、DC的浸润程度呈正相关(均 $P < 0.05$)。HAS1、ADH1B基因的表达与上述免疫细胞的浸润程度无明显相关性($P > 0.05$,图4F~I)。



A:C1、C2亚型基质评分小提琴图;B:C1、C2亚型免疫评分;C:C1、C2亚型综合评分;D:C1、C2亚型肿瘤纯度;E:C1、C2亚型免疫细胞浸润箱线图;F:DAPL1基因与Treg细胞相关性;G:DAPL1基因与巨噬细胞相关性;H:DAPL1基因与单核细胞相关性;I:DAPL1基因与DC相关性。* $P < 0.05$,** $P < 0.001$ 。

图4 OC上皮细胞亚型TME分析及DAPL1基因免疫相关性分析

2.5 DAPL1蛋白在OC组织中呈高表达

通过HPA数据库分析DAPL1蛋白表达水平变化,

结果(图5)显示,在正常卵巢组织中DAPL1蛋白几乎不表达,而在OC组织中DAPL1蛋白表达水平显著增加。

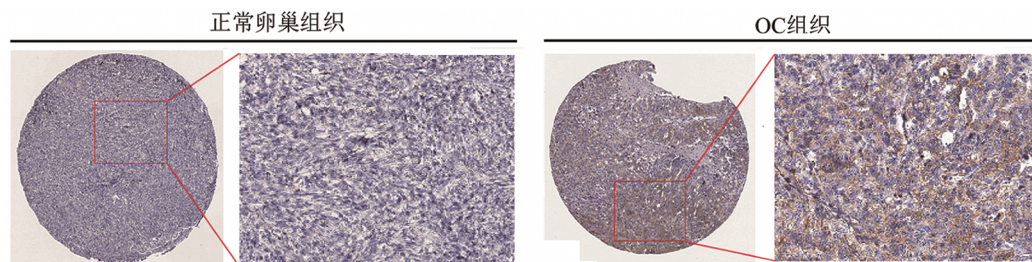


图5 HPA数据库证实OC组织中DAPL1蛋白表达增加

3 讨论

EOC是女性生殖系统中死亡率最高的恶性肿瘤,其病死率高达64.4%^[12]。尽管目前聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂已广泛用于OC的维持治疗并改善患者生存期,但药物外排泵上调、BRCA1和BRCA2基因功能的恢复等多种机制导致患者产生PARP耐药^[13]。研究^[14]发现,卵巢高级别浆液性癌、BRCA1/BRCA2突变OC均来源于输卵管上皮细胞组织,EOC的发生发展与上皮组织密切相关。因此,探索上皮细胞在OC中的异质性及其对TME的影响,对实现OC的精准化治疗具有重要意义。

本研究根据在线数据库数据中上皮细胞丰度构建了OC上皮细胞相关亚型,生存分析验证了上皮细胞含量高的OC患者OS明显优于上皮细胞含量低的患者;同时,2个亚型在TME的渗透特性上存在明显区别,表明OC上皮细胞分型具有一定临床价值。此外,上皮细胞含量高的样本中Th细胞、M1型巨噬细胞和激活的DC具有较高的浸润程度。既往研究^[15]表明,Th细胞可以通过分泌介质吸引单核细胞并诱导其破坏肿瘤细胞;同时,Th细胞和单核细胞的相互作用可以促进炎症介质的释放,驱动肿瘤细胞死亡。M1型巨噬细胞可以通过分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、生长抑制剂和抗血管生成因子等发挥抗肿瘤作用^[16]。DC则有助于诱导T细胞对肿瘤的抗原抗体反应,通过免疫系统发挥抗肿瘤作用^[17]。因此,上皮细胞含量高的患者可能由于Th细胞、M1型巨噬细胞和DC的高度浸润发挥抗肿瘤作用,使患者具有更好的预后。

OC靶向治疗的开发一直充满挑战。尽管已经有很多生物标志物(如CA125、HE4、p53等)已经被用于筛查和监测OC,但这些标志物也存在许多局限性,如敏感性和特异性不够高等^[18-20]。因此,迫切需要研发针对OC患者的有效的生物标志物。本研究筛选出8个与OC进展相关的上皮细胞相关基因,其中,ADH1B、DAPL1、HAS1基因在晚期OC中上调,可能与OC的进展相关。与正常卵巢组织相比,

DAPL1基因在肿瘤组织表达增高;与早期OC患者相比,DAPL1基因在晚期患者中表达增高,其表达上调可能通过某些途径促进OC的进展。研究^[21]表明,DAPL1的表达缺乏促进CD8⁺T细胞的扩增并防止其功能衰竭,从而使免疫系统发挥抗肿瘤作用。此外,本研究还发现DAPL1基因在OC中的表达程度与Treg细胞、巨噬细胞等免疫细胞的浸润程度呈正相关。巨噬细胞在TME中主要表现为M2型,该型巨噬细胞具有促进肿瘤侵袭和转移的作用^[22-24]。Treg细胞在肿瘤的发生机制中具有免疫抑制作用,可以分泌TGF- β 等抑制性细胞因子阻碍肿瘤内的免疫反应,使其在肿瘤中起到促进肿瘤进展的作用^[25-26]。因此,DAPL1基因在OC中上调可能通过激活Treg细胞、M2型巨噬细胞,从而促进肿瘤进展。最后,通过HPA数据库数据进一步证实,DAPL1蛋白在正常卵巢组织和OC组织中的蛋白表达水平存在显著差异。总之,DAPL1基因可能作为OC的生物标志物为OC的免疫治疗提供新的思路。

总而言之,本研究发现高上皮细胞OC患者OS优于低上皮细胞卵巢癌患者,基于上皮细胞占比构建的OC亚型之间免疫微环境存在明显差异。较多的上皮细胞可能会诱导OC中Treg细胞、DC及M1型巨噬细胞的高度浸润,促使它们发挥抗肿瘤作用,从而降低患者的预后风险。此外,DAPL1基因在晚期OC中表达增高,其高表达可能会诱导巨噬细胞、Treg细胞的浸润程度从而促进OC的进展,该基因高表达可增加患者的预后风险,有望成为OC免疫治疗的新靶点,值得进一步深入研究。但本研究具有一定的局限性,本研究结果主要基于生物信息学对公共数据库分析,缺乏深入的实验和临床验证,在未来将进一步探索和验证OC高低上皮细胞亚型的特征及其相关基因的具体作用机制,为OC患者的免疫靶向治疗和临床决策提供依据。

[参考文献]

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics, 2012[J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.

- [2] 徐杰茹, 陈磊, 张敏, 等. 1990—2019年中国卵巢癌发病与死亡趋势及其年龄-时期-队列模型分析[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(4): 276-283. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.04.A005
- [3] XU J F, FANG Y F, CHEN K L, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals the tissue architecture in human high-grade serous ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(16): 3590-3602. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0296.
- [4] YANG Z C, ZI Q, XU K, *et al.* Development of a macrophages-related 4-gene signature and nomogram for the overall survival prediction of hepatocellular carcinoma based on WGCNA and LASSO algorithm[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107238 [2024-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33316739/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107238.
- [5] CHEN D S, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321-330. DOI: 10.1038/nature21349.
- [6] XU J S, LIAO K L, YANG X, *et al.* Using single-cell sequencing technology to detect circulating tumor cells in solid tumors[J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 104 [2024-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34412644/>. DOI: 10.1186/s12943-021-01392-w.
- [7] KARANTZA V. Keratins in health and cancer: more than mere epithelial cell markers[J]. *Oncogene*, 2011, 30(2): 127-138. DOI: 10.1038/onc.2010.456.
- [8] TANIMURA N, FUJITA Y. Epithelial defense against cancer (EDAC)[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 63: 44-48. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.05.011.
- [9] RNBURG M, DESBOIS M, LU S, *et al.* Single-cell dissection of cellular components and interactions shaping the tumor immune phenotypes in ovarian cancer[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(7): 928-944. e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.04.004.
- [10] GAO Y, SHI H, ZHAO H Y, *et al.* Single-cell transcriptomics identify TNFRSF1B as a novel T-cell exhaustion marker for ovarian cancer [J/OL]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(9): e1416 [2024-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37712139/>. DOI: 10.1002/ctm2.1416.
- [11] 赵丽珠, 董莹, 邓玥, 等. 基于单细胞测序技术分析上皮细胞相关基因与卵巢癌患者预后的关系[J]. 昆明医科大学学报, 2024, 45(4): 9-16. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20240402.
- [12] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2022[J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [13] 周璐, 崔恒, 朱秀红. PARP抑制剂在卵巢癌治疗中的耐药机制和抗耐药研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(4): 410-415. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.014.
- [14] COUCH F J, NATHANSON K L, OFFIT K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention[J]. *Science*, 2014, 343(6178): 1466-1470. DOI: 10.1126/science.1251827.
- [15] KRUSE B, BUZZAI A C, SHRIDHAR N, *et al.* CD4⁺ T cell-induced inflammatory cell death controls immune-evasive tumours [J]. *Nature*, 2023, 618(7967): 1033-1040. DOI: 10.1038/s41586-023-06199-x.
- [16] ZHANG X, JI L L, LI M O. Control of tumor-associated macrophage responses by nutrient acquisition and metabolism[J]. *Immunity*, 2023, 56(1): 14-31. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.12.003.
- [17] HE M Y, ROUSSAK K, MA F Y, *et al.* CD5 expression by dendritic cells directs T cell immunity and sustains immunotherapy responses [J/OL]. *Science*, 2023, 379(6633): eabg2752 [2024-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795805/>. DOI: 10.1126/science.abg2752.
- [18] DOCHEZ V, CAILLON H, VAUCEL E, *et al.* Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review[J/OL]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 28 [2024-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917847/>. DOI: 10.1186/s13048-019-0503-7.
- [19] HELLSTRÖM I, RAYCRAFT J, HAYDEN-LEDBETTER M, *et al.* The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(13): 3695-3700.
- [20] BRACHOVA P, MUETING S R, CARLSON M J, *et al.* TP53 oncomorphic mutations predict resistance to platinum-and taxane-based standard chemotherapy in patients diagnosed with advanced serous ovarian carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 607-618. DOI: 10.3892/ijo.2014.2747.
- [21] ZHU L L, ZHOU X F, GU M D, *et al.* Dapl1 controls NFATc2 activation to regulate CD8⁺ T cell exhaustion and responses in chronic infection and cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(7): 1165-1176. DOI: 10.1038/s41556-022-00942-8.
- [22] SUTTERWALA F S, NOEL G J, CLYNES R, *et al.* Selective suppression of interleukin-12 induction after macrophage receptor ligation[J]. *J Exp Med*, 1997, 185(11): 1977-1985. DOI: 10.1084/jem.185.11.1977.
- [23] SUTTERWALA F S, NOEL G J, SALGAME P, *et al.* Reversal of proinflammatory responses by ligating the macrophage Fcγ receptor type 1 [J]. *J Exp Med*, 1998, 188(1): 217-222. DOI: 10.1084/jem.188.1.217.
- [24] MARTINEZ F O, SICA A, MANTOVANI A, *et al.* Macrophage activation and polarization[J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 453-461. DOI: 10.2741/2692.
- [25] NISHIKAWA H, KOYAMA S. Mechanisms of regulatory T cell infiltration in tumors: implications for innovative immune precision therapies[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002591 [2024-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34330764/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002591.
- [26] LI C X, JIANG P, WEI S H, *et al.* Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 116 [2024-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32680511/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01234-1.

[收稿日期] 2024-10-08

[修回日期] 2025-06-05

[本文编辑] 党瑞山