

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.12.002

· 基础研究 ·

基于小鼠 ID8 细胞构建卵巢癌腹水瘤模型并评估其免疫状况

刘婷^{1,2,3,4,5}, 刘宇萌^{1,2,3,4,5}, 王琮^{1,2,3,4,5}, 孙倩^{1,2,3,4,5} (1. 天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060; 2. 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津 300060; 3. 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060; 4. 天津医科大学肿瘤医院生物技术研究室, 天津 300060; 5. 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060)

[摘要] **目的:**通过构建小鼠 ID8 细胞腹水移植瘤模型,评估不同肿瘤负荷下的免疫细胞组成及细胞因子网络特征,为卵巢癌免疫微环境研究提供实验依据。**方法:**选用 6~8 周龄雌性 C57BL/6 小鼠,分为未注射 ID8 细胞的对照组和 ID8 细胞组,根据注射细胞数量将 ID8 细胞组分为 1×10^6 组、 5×10^6 组、 1×10^7 组。用多细胞因子检测技术检测血清和腹水中 IFN- γ 、IL-2、IL-6、TNF- α 、CCL2、CXCL10、IL-17、IL-1 β 的浓度,流式细胞术检测腹水中 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD19⁺ B 细胞、F4/80⁺ CD11b⁺ 巨噬细胞、髓源性抑制细胞(MDSC)、调节性 T 细胞(Treg 细胞)和 NK 细胞的比例。**结果:**ID8 细胞腹腔移植后,ID8 细胞组小鼠体质量和腹围均明显增加(均 $P < 0.05$)。ID8 细胞组血清中 IL-6、IL-2、TNF- α 、IL-1 β 水平显著升高(均 $P < 0.05$),CCL2 水平显著降低($P < 0.05$),IFN- γ 、IL-17、CXCL10 无显著变化;与 ID8 细胞组血清比较,ID8 细胞组腹水中 IL-6、IL-2、TNF- α 、CCL2、CXCL10、IL-17 水平均显著升高(均 $P < 0.05$),IL-1 β 和 IFN- γ 含量均无显著变化。ID8 细胞组腹水中的免疫细胞比例分析结果显示,CD19⁺ B 细胞占比最高,其次为 F4/80⁺ CD11b⁺ 巨噬细胞、CD3⁺ T 细胞,NK 细胞比例最低。**结论:**ID8 细胞腹水移植瘤模型可有效模拟卵巢癌局部免疫激活与全身炎症反应的失衡状态,肿瘤负荷通过调控 T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞及血清-腹水差异化的细胞因子网络影响免疫景观,为卵巢癌免疫治疗提供了新靶点。

[关键词] 卵巢癌;ID8 细胞;腹水移植瘤模型;免疫微环境;细胞因子

[中图分类号] R737.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 12-1221-07

Establishment of an ID8 cell-derived ovarian cancer ascites tumor model in mice and evaluation of its immune status

LIU Ting^{1,2,3,4,5}, LIU Yumeng^{1,2,3,4,5}, WANG Cong^{1,2,3,4,5}, SUN Qian^{1,2,3,4,5} (1. Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 2. Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China; 3. Tianjin Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 4. Research Laboratory for Biotechnology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China; 5. Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy, Tianjin 300060, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a mice ascitic tumor model using ID8 cells and evaluate the immune cell composition and cytokine network features under different tumor burdens, providing experimental evidence for the study of the ovarian cancer immune microenvironment. **Methods:** Female C57BL/6 mice aged 6-8 weeks were selected and divided into two groups: a control group (without ID8 cell injection) and an ID8 cell group. The ID8 cell group was further subdivided into three subgroups based on the number of injected cells: 1×10^6 group, 5×10^6 group, and 1×10^7 group. Multiplex cytokine detection technology was used to measure the concentrations of IFN- γ , IL-2, IL-6, TNF- α , CCL2, CXCL10, IL-17, and IL-1 β in the serum and ascites. Flow cytometry was employed to determine the proportions of CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, CD19⁺ B cells, F4/80⁺ CD11b⁺ macrophages, myeloid-derived suppressor cells (MDSC), regulatory T cells (Treg cells), and natural killer (NK) cells in the ascites. **Results:** After intraperitoneal transplantation of ID8 cells, the body weight and abdominal circumference of mice in the ID8 cell group were significantly increased (all $P < 0.05$). In the ID8 cell group, the serum levels of IL-6, IL-2, TNF- α , and IL-1 β were significantly elevated (all $P < 0.05$), while the serum level of CCL2 was significantly decreased ($P < 0.05$); no significant changes were observed in the serum levels of IFN- γ , IL-17, and CXCL10. Compared with the serum cytokine levels in the ID8 cell group, the ascites levels of IL-6, IL-2, TNF- α , CCL2,

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82373283);河北省中医药管理局科研计划项目(No. T2025060);天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研课题(No. 2023204)

[作者简介] 刘婷(1989—),女,学士,初级技师,主要从事肿瘤免疫治疗的基础与临床研究

[通信作者] 孙倩(扫码获取作者通信方式)



CXCL10, and IL-17 were significantly higher (all $P < 0.05$), whereas the ascites levels of IL-1 β and IFN- γ showed no significant changes. Analysis of immune cell proportions in the ascites of the ID8 cell group revealed that CD19 $^{+}$ B cells accounted for the highest proportion, followed by F4/80 $^{+}$ CD11b $^{+}$ macrophages and CD3 $^{+}$ T cells, while NK cells accounted for the lowest proportion.

Conclusion: The ID8 cell ascitic tumor model can effectively simulate the imbalance between local immune activation and systemic inflammatory response in ovarian cancer. Tumor burden modulates immune landscape by regulating immune cells such as T cells and macrophages, as well as the differential cytokine networks between serum and ascites, providing new targets for ovarian cancer immunotherapy.

[Key words] ovarian cancer; ID8 cell; ascitic tumor model; immune microenvironment; cytokine

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(12): 1221-1227. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.12.002]

卵巢癌是女性生殖系统致死率较高的恶性肿瘤之一,晚期患者5年生存率不足30%^[1]。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的免疫细胞与细胞因子网络相互作用,在肿瘤免疫逃逸、化疗耐药及转移中起关键作用^[2]。小鼠卵巢癌ID8细胞作为同基因移植瘤模型,其免疫原性及腹水形成特征与人类高级别浆液性卵巢癌高度相似,成为研究卵巢癌免疫机制的重要工具^[3-5]。PISANO等^[6]通过优化的ID8细胞原位移植模型,首次系统解析了晚期卵巢癌的免疫细胞谱系,但对腹水微环境中细胞因子的空间分布特征尚未深入研究,且既往研究多采用皮下或原位移植模型,考虑到腹腔接种诱导的腹水瘤模型更贴近临床卵巢癌腹腔播散特征,但目前研究对其免疫景观的系统性评估仍不充分。本研究将采取肿瘤细胞腹腔注射的方式及进行血清和腹水相关细胞因子的检测。本研究选择T细胞(CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$)和NK细胞作为效应免疫细胞代表,因其是抗肿瘤免疫的核心执行者^[7-8];B细胞作为体液免疫细胞,可通过抗原提呈与抗体分泌参与免疫调节^[9];巨噬细胞可直接影响微环境炎症表型^[10];调节性T细胞(Treg细胞)和髓源性抑制细胞(MDSC)的动态变化可能参与肿瘤免疫逃逸^[11]。细胞因子检测覆盖Th1型(IFN- γ 、IL-2)、促炎型(IL-6、TNF- α 、IL-1 β)、趋化因子(CCL2、CXCL10)及Th17型(IL-17),因其分别参与T细胞激活、炎症信号转导、免疫细胞募集及中性粒细胞趋化等关键过程^[12-15]。本研究将结合血清-腹水差异化的细胞因子网络和腹水中不同免疫细胞比例的分析,全面解析肿瘤负荷对免疫景观的塑造作用,为卵巢癌免疫治疗提供新的靶点线索。

1 材料与方法

1.1 动物、细胞与主要试剂

SPF级C57BL/6小鼠购买自北京斯贝福生物科技有限公司[许可证号:SCXK(京)2019-0010],6~8周龄,饲养于天津医科大学肿瘤医院实验动物中心[许可证号:SYXK(津)2023-0001]。本实验已通过动物

福利伦理审查标准(伦理审批号:NSFC-AE-2023132),并遵循实验动物使用的3R原则进行人道化处理。

小鼠卵巢上皮细胞ID8由本实验室前期保存。DMEM培养液(C009)、胎牛血清(TX6293)、100 U/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素等细胞培养所需试剂及耗材均购自EallBio公司,流式抗体CD11b(APC),F4/80(PE/Cyanine7)、CD86(PE)、CD45(PerCP/Cyanine5.5)、CD3(APC)、CD8(PE/Cyanine7)、CD4(PerCP/Cyanine5.5)、CD19(PE/Dazzle™ 594)及细胞死活染料Zombie NIR(APC/Cyanine7)均购自Biolegend公司,红细胞裂解液(C3702)购自碧云天公司,多细胞因子检测委托Protein Simple公司进行。

1.2 细胞培养、腹水移植瘤模型构建、分组和观察

ID8细胞均在含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素的DMEM培养基中,于37℃、5%CO₂培养箱中培养。将对数生长期的ID8细胞进行消化离心后,用PBS重悬浮细胞使其密度为 5×10^7 个/mL。

将C57BL/6小鼠提前安置在SPF级动物房中适应实验环境1周。用随机数字表法将动物分为对照组($n = 4$)、ID8细胞组(1×10^6 个细胞/只, $n = 4$; 5×10^6 个细胞/只, $n = 4$; 1×10^7 个细胞/只, $n = 4$)。75%乙醇消毒注射部位:小鼠腹中线下腹部区旁侧0.5 cm,用1 mL无菌注射器将细胞注射至腹腔。初期每7 d测量并记录小鼠腹围及体质量,6~7周腹水初步形成后每天记录小鼠腹围及体质量,9周后,小鼠内眦静脉丛取血以制备血清,颈椎脱臼处死小鼠后抽取腹水,血清和腹水用于后续检测。

1.3 ELISA检测各组动物腹水和血清中细胞因子含量

将腹水与血清样本在4℃、600 $\times g$ 离心10 min,取上清液分装于200 μ L离心管中, -80℃冰箱暂存,随后由ProteinSimple公司采用Ella microfluidic ELISA方法进行检测。

1.4 流式细胞术检测腹水中免疫细胞亚群

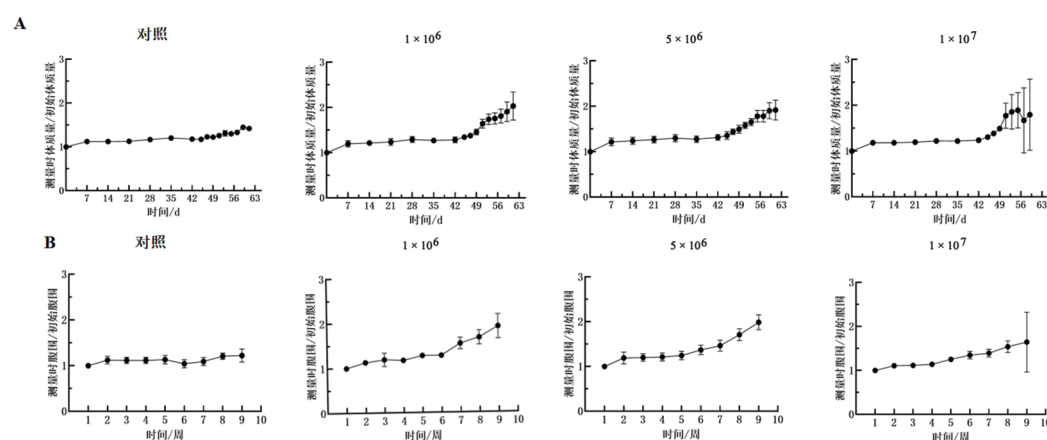
收集腹水,在4℃、300 $\times g$ 离心5 min,向细胞沉淀中加入5倍体积的红细胞裂解液10 min,随后加入等体积PBS终止,4℃、300 $\times g$ 离心5 min,PBS洗涤

2次后,用PBS将细胞密度调整为 1×10^6 个/管,按检测目的分别将抗体加入细胞悬液中, 4°C 避光处理30 min。然后在 4°C 、 $300 \times g$ 离心5 min,收集细胞,1 mL PBS洗涤1次,用300 μL PBS重悬,用流式细胞仪检测各群细胞的表达水平。

1.5 统计学处理

用GraphPad Prism10软件进行数据分析与作图。用Levene法检验方差齐性。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的资料以[中位数(第25百分位,第75百分位)](四分位数间距),即 $[M(P_{25}, P_{75})]$ (IQR)表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果



A: 对照组和ID8细胞组(1×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 组)小鼠体重测量结果; B: 对照组和ID8细胞组(1×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 组)小鼠腹围测量结果。

图1 ID8腹水移植瘤小鼠体重和腹围的测量结果

2.2 ID8细胞腹水移植瘤小鼠血清中IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2明显升高,CCL2明显降低

前期实验结果(图1)显示,在3种ID8细胞注射数量中, 5×10^6 ID8细胞接种组小鼠体重和腹围的均一性最优,故选取该剂量组作为ID8细胞组代表进行后续检测。血清细胞因子检测结果(图2)显示,ID8细胞组血清IL-6显著高于对照组($P < 0.001$);TNF- α 水平高于对照组($P < 0.05$);IL-1 β 水平显著高于对照组($P < 0.001$),提示肿瘤负荷诱导全身促炎表型。IFN- γ 水平与对照组无显著差异($P > 0.05$);ID8细胞组IL-2水平高于对照组($P < 0.01$),提示全身Th1型免疫激活有限。ID8组IL-17水平与对照组无显著差异($P > 0.05$);CCL2水平低于对照组($P < 0.05$);CXCL10水平与对照组无显著差异($P > 0.05$)。实验结果说明,ID8细胞腹水移植瘤组

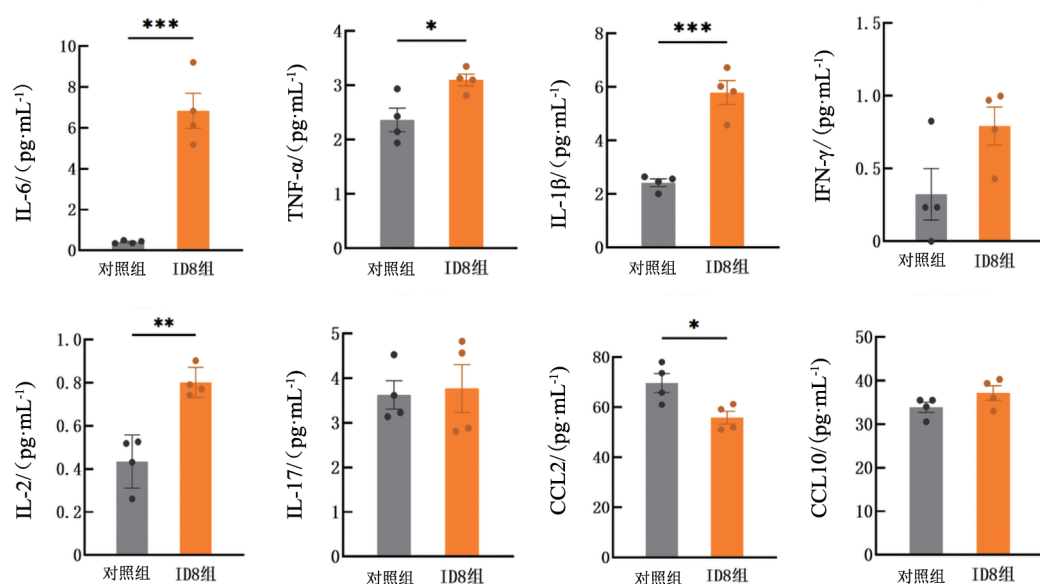
2.1 成功构建ID8细胞腹水移植瘤模型

ID8细胞腹腔接种后第45天, 1×10^7 组小鼠出现腹部膨隆;第60天各剂量组均形成明显腹水。体质量变化显示,对照组体质量为17.65(17.33, 17.80)g, ID8细胞接种组(1×10^6 组、 5×10^6 组、 1×10^7 组)体质量分别为23.55(22.60, 25.20)g、21.90(21.40, 22.50)g、23.15(22.53, 28.70)g,与对照组比较均有显著性差异(均 $P < 0.05$),但 5×10^6 组的均一性较其余组更好(图1A)。腹围测量表明,对照组腹围稳定在5.55(5.45, 5.90)cm, ID8细胞荷瘤小鼠(以 5×10^6 组为代表)腹围达10.3 cm(图1B),较对照组均值增加183.2%。实验结果表明,ID8细胞腹水移植瘤模型构建成功。

小鼠血清中IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2明显升高,CCL2明显降低。

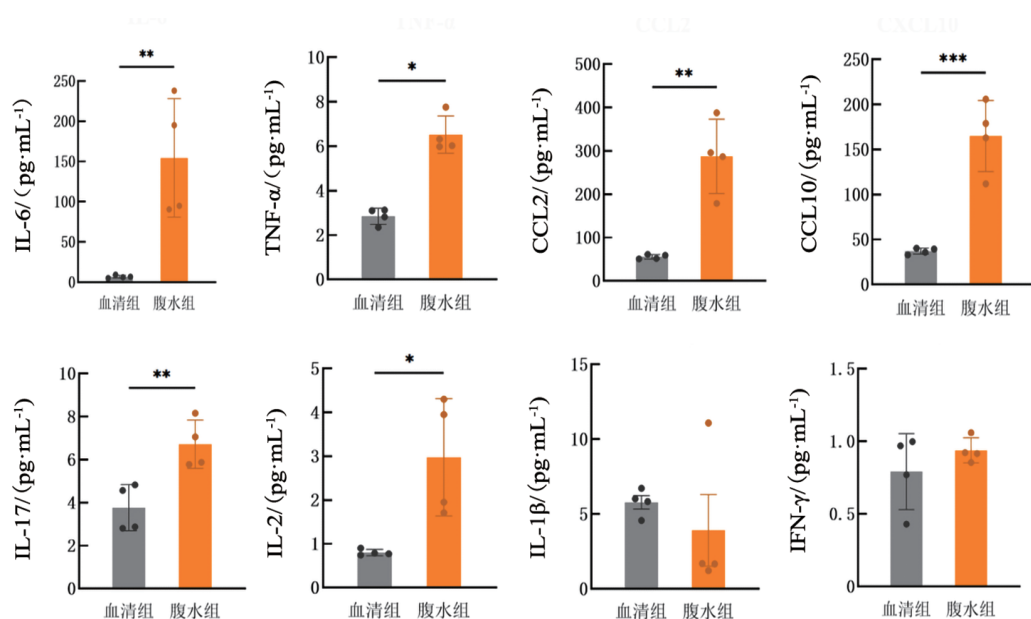
2.3 腹水与细胞因子水平比较

腹水细胞因子谱与血清细胞因子谱呈现显著差异(图3): ID8细胞组腹水IL-6、TNF- α 、CCL2、CXCL10水平均明显高于血清($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$),腹水IL-6、CCL2、CXCL10等促炎因子水平显著高于血清,这种局部富集可能与肿瘤细胞主动分泌及免疫细胞募集相关^[16-18];此外,腹水IL-17和IL-2也均显著高于血清($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),这说明,腹水移植瘤小鼠呈现明显局部炎症因子富集现象。IL-1 β 和IFN- γ 水平与血清中的均无显著差异,提示这两种因子的局部-全身分布可能受其他机制调控。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

图2 ID8细胞组(5×10^6)与对照组小鼠血清多细胞因子水平比较



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

图3 ID8细胞组腹水与血清细胞因子水平比较

2.4 腹水中免疫细胞亚群分布特征

流式细胞术分析圈门策略如图4A所示。免疫细胞亚群分析结果(图4B)显示,CD19⁺B细胞占比最高,提示其可能通过抗原递呈或抗体分泌参与腹水微环境调控^[19];F4/80⁺CD11b⁺巨噬细胞和CD3⁺T细胞比例两者比例接近;T细胞亚群中,CD8⁺T细胞比例略高于CD4⁺T细胞,两者比值约为1.05:1,提示局部以CD8⁺T细胞为主的细胞免疫应答可能启动;免疫抑制性细胞中,Treg细胞比例显著高于MDSC,Treg细胞高比例可能通过CTLA-4/PD-1通路抑制

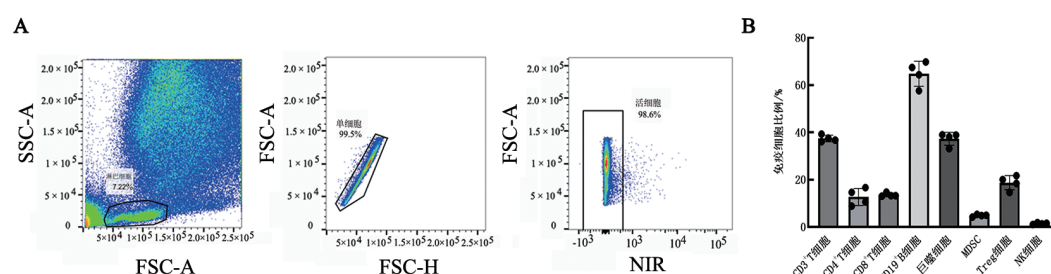
CD8⁺T细胞功能^[20],与腹水中IFN-γ无显著升高的结果一致;固有免疫细胞NK细胞比例最低。各细胞比例排序为:CD19⁺B细胞 > F4/80⁺CD11b⁺巨噬细胞 ≈ CD3⁺T细胞 > Treg细胞 > CD8⁺T细胞 > CD4⁺T细胞 > MDSC > NK细胞。

3 讨论

卵巢癌是女性生殖系统中致死率极高的恶性肿瘤,晚期患者5年生存率不足30%^[21],其临床诊疗面临肿瘤腹腔播散、免疫逃逸及化疗耐药等多重挑

战^[22-23]。TME中免疫细胞与细胞因子网络的动态失衡,是驱动卵巢癌进展的关键因素^[24]。本研究通过构建ID8细胞腹水移植瘤模型,发现肿瘤负荷可诱导血清与腹水细胞因子呈现显著的空间分布异质性,腹

水中各种免疫细胞的水平也有所不同。这些发现为解析卵巢癌免疫微环境的重塑机制、探索免疫治疗靶点提供了重要实验依据。



A:流式分析圈门策略;B:小鼠ID8细胞组腹水中不同免疫细胞所占比例。

图4 ID8细胞移植瘤小鼠腹水中不同免疫细胞比例

本研究发现,ID8细胞腹水移植瘤模型中存在显著的细胞因子空间分布差异。腹水中IL-6、TNF- α 等促炎因子的局部富集,可能源于肿瘤细胞与浸润巨噬细胞的局部分泌。有研究^[25]显示,IL-6通过JAK-STAT3通路促进肿瘤细胞增殖,同时诱导MDSC募集,形成免疫抑制微环境,而血清IL-6升高可能通过血液循环引发全身炎症反应,参与恶病质发生^[26]。腹水中IL-1 β 与IFN- γ 未呈现显著变化,可能与以下机制相关:(1)IL-1 β 作为早期促炎因子,其血清升高可能源于肿瘤启动阶段的急性炎症反应,而腹水IL-1 β 水平受局部巨噬细胞M1/M2极化平衡调控^[27];(2)IFN- γ 在腹水中无显著升高,可能与T细胞功能抑制有关,尽管CD8⁺ T细胞表达增加,但PD-1等抑制性受体表达可能削弱其IFN- γ 分泌能力^[28-29],需通过单细胞测序进一步解析T细胞功能亚群。趋化因子CCL2在腹水中的高表达与血清降低形成显著对比,这可能是由于CCL2通过趋化单核细胞向肿瘤部位迁移,导致血清中CCL2被消耗,而局部单核细胞分化为巨噬细胞后持续分泌CCL2^[30-31]。CXCL10在腹水中的高表达可能趋化CD8⁺ T细胞至肿瘤局部^[16],但IFN- γ 无显著变化,提示存在T细胞“功能抑制”现象,需进一步检测PD-1等免疫检查点分子。

本研究发现,腹水中CD3⁺ T细胞和巨噬细胞比例均较高,CD3⁺ T细胞中CD8⁺ T细胞与CD4⁺ T细胞的比例为1.05:1,提示Th1型免疫应答的启动。有研究^[32]表明,CD8⁺ T细胞浸润密度与卵巢癌患者生存期正相关,机体已启动抗肿瘤免疫监视;也有研究^[33]证实,巨噬细胞可通过极晚期抗原4(very late antigen-4, VLA4)/血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM1)通路介导的血管通透性来决定卵巢癌腹水的发展。然而,腹水中IFN- γ 水平与血清无显著差异,结合Treg细胞的高比例,提示

CD8⁺ T细胞可能处于功能抑制状态^[34]。NK细胞的占比最少,有相关研究^[35]表明,卵巢癌患者NK细胞杀伤活性下降60%,提示TME对固有免疫的系统性抑制。

ID8细胞同基因移植瘤模型为卵巢癌腹水免疫微环境研究提供了稳定表型(如腹水形成、体质量变化)和免疫细胞谱,但与人类疾病仍存在一些差异,制约模型转化的可能,例如,肿瘤异质性缺失,ID8细胞为同源肿瘤,未模拟人类高级别浆液性卵巢癌的高频突变(如TP53、BRCA1/2突变)及免疫编辑过程,导致模型中B细胞占比(65.95%)远高于临床样本(人类腹水中B细胞占比通常<20%)^[36]。未来进一步研究可以从以下几个方面进行深入:引入PDX模型(患者来源异种移植)或基因工程模型(如ID8细胞敲入TP53突变)增强肿瘤异质性;补充临床腹水样本的单细胞测序,对比模型与人类免疫细胞亚群、细胞因子网络的差异等。

本研究中腹水T细胞浸润增加但全身炎症因子升高的特征,提示卵巢癌可能存在“局部免疫激活-全身免疫抑制”的双重状态,为靶向IL-6(调控全身炎症)等治疗提供了依据。同时,血清CCL2降低或可作为腹水瘤模型的潜在诊断标志物。未来研究可通过单细胞测序解析腹水微环境中免疫细胞亚群的异质性,结合空间转录组技术定位关键细胞因子的作用位点,为开发免疫-代谢双通路抑制剂提供实验基础。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, *et al.* Cancer statistics, 2023[J]. CA A Cancer J Clinicians, 2023, 73(1): 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- [2] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment

- innately modulates cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557-4566. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
- [3] WALTON J, BLAGIH J, ENNIS D, *et al.* CRISPR/Cas9-mediated Trp53 and Brca2 knockout to generate improved murine models of ovarian high-grade serous carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(20): 6118-6129. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1272.
- [4] RANO DRE, SHARMA P, SCHANE CP, *et al.* Single CAR-T cell treatment controls disseminated ovarian cancer in a syngeneic mouse model[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(5): e006509. DOI: 10.1136/jitc-2022-006509.
- [5] SHAKFA N, LI D, CONSEIL G, *et al.* Cancer cell genotype associated tumor immune microenvironment exhibits differential response to therapeutic STING pathway activation in high-grade serous ovarian cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(4): e006170[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37015760/>. DOI: 10.1136/jitc-2022-006170.
- [6] PISANO S, LENNA S, HEALEY G D, *et al.* Assessment of the immune landscapes of advanced ovarian cancer in an optimized *in vivo* model[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(10): e551[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34709744/>. DOI: 10.1002/ctm2.551.
- [7] KISHTON R J, SUKUMAR M, RESTIFO N P. Metabolic regulation of T cell longevity and function in tumor immunotherapy[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 94-109. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.06.016.
- [8] SHIMASAKI N, JAIN A, CAMPANA D. NK cells for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 200-218. DOI: 10.1038/s41573-019-0052-1.
- [9] SHARONOV G V, SEREBROVSKAYA E O, YUZHAKOVA D V, *et al.* B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(5): 294-307. DOI: 10.1038/s41577-019-0257-x.
- [10] MANTOVANI A, ALLAVENA P, MARCHESI F, *et al.* Macrophages as tools and targets in cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(11): 799-820. DOI: 10.1038/s41573-022-00520-5.
- [11] GUJAR S, DIELSCHNEIDER R, CLEMENTS D, *et al.* Multifaceted therapeutic targeting of ovarian peritoneal carcinomatosis through virus-induced immunomodulation[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(2): 338-347. DOI: 10.1038/mt.2012.228.
- [12] DE MARTINO M, RATHMELL J C, GALLUZZI L, *et al.* Cancer cell metabolism and antitumour immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(9): 654-669. DOI: 10.1038/s41577-024-01026-4.
- [13] ZHU J F, YAMANE H, PAUL W E. Differentiation of effector CD4 T cell populations[J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 445-489. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101212.
- [14] YU R R, ZHU B, CHEN D G. Type I interferon-mediated tumor immunity and its role in immunotherapy[J/OL]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(3): 191[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292881/>. DOI: 10.1007/s00018-022-04219-z.
- [15] SUKOCHEVA O A, NEGANOVA M E, ALEKSANDROVA Y, *et al.* Signaling controversy and future therapeutical perspectives of targeting sphingolipid network in cancer immune editing and resistance to tumor necrosis factor- α immunotherapy[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 251[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38698424/>. DOI: 10.1186/s12964-024-01626-6.
- [16] LIMAGNE E, NUTTIN L, THIBAUDIN M, *et al.* MEK inhibition overcomes chemoimmunotherapy resistance by inducing CXCL10 in cancer cells[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(2): 136-152. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.12.009.
- [17] GRITSINA G, XIAO F, O' BRIEN S W, *et al.* Targeted blockade of JAK/STAT3 signaling inhibits ovarian carcinoma growth[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(4): 1035-1047. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0800.
- [18] ZHENG X C, WANG X J, CHENG X, *et al.* Single-cell analyses implicate ascites in remodeling the ecosystems of primary and metastatic tumors in ovarian cancer[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(8): 1138-1156. DOI: 10.1038/s43018-023-00599-8.
- [19] MAZOR R D, NATHAN N, GILBOA A, *et al.* Tumor-reactive antibodies evolve from non-binding and autoreactive precursors[J]. *Cell*, 2022, 185(7): 1208-1222. DOI: 10.1016/j.cell.2022.02.012.
- [20] WATANABE T, ISHINO T, UEDA Y, *et al.* Activated CTLA-4-independent immunosuppression of Treg cells disturbs CTLA-4 blockade-mediated antitumor immunity[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(5): 1859-1870. DOI: 10.1111/cas.15756.
- [21] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [22] BLANC-DURAND F, XIAN L C W, TAN D S P. Targeting the immune microenvironment for ovarian cancer therapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1328651[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38164130/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1328651.
- [23] LIN Y, ZHOU X T, NI Y H, *et al.* Metabolic reprogramming of the tumor immune microenvironment in ovarian cancer: a novel orientation for immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1030831[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36311734/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1030831.
- [24] LUO Y K, XIA Y, LIU D, *et al.* Neoadjuvant PARPi or chemotherapy in ovarian cancer informs targeting effector Treg cells for homologous-recombination-deficient tumors[J]. *Cell*, 2024, 187(18): 4905-4925. DOI: 10.1016/j.cell.2024.06.013.
- [25] JOHNSON D E, O' KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234-248. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.8.
- [26] SHIVNANI P, SHEKHAWAT S, PRAJAPATI A. Cancer Cachexia and breast cancer stem cell signalling – A crosstalk of signalling molecules[J/OL]. *Cell Signal*, 2023, 110: 110847[2025-09-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2023.110847>. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110847.
- [27] CARONNI N, LA TERZA F, VITTORIA F M, *et al.* IL-1 β ⁺ macrophages fuel pathogenic inflammation in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2023, 623(7986): 415-422. DOI: 10.1038/s41586-023-06685-2.
- [28] CHOW A, PERICA K, KLEBANOFF C A, *et al.* Clinical implications of T cell exhaustion for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(12): 775-790. DOI: 10.1038/s41571-022-00689-z.
- [29] BAESSLER A, VIGNALI D A A. T cell exhaustion[J]. *Annu Rev Immunol*, 2024, 42: 179-206. DOI: 10.1146/annurev-immunol-090222-110914.
- [30] MIYAMOTO T, MURAKAMI R, HAMANISHI J, *et al.* B7-H3

- suppresses antitumor immunity *via* the CCL2-CCR2-M2 macrophage axis and contributes to ovarian cancer progression[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(1): 56-69. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-21-0407.
- [31] WAGNER P L, KNOTTS C M, DONNEBERG V S, *et al.* Characterizing the immune environment in peritoneal carcinomatosis: insights for novel immunotherapy strategies[J]. *Ann Surg Oncol*, 2024, 31(3): 2069-2077. DOI: 10.1245/s10434-023-14553-6.
- [32] COLEMAN S, CLAYTON A, MASON M D, *et al.* Recovery of CD8⁺ T-cell function during systemic chemotherapy in advanced ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(15): 7000-7006. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3792.
- [33] ZHANG S B, XIE B F, WANG L J, *et al.* Macrophage-mediated vascular permeability *via* VLA4/VCAM1 pathway dictates ascites development in ovarian cancer[J/OL]. *J Clin Invest*, 2021, 131(3): e140315[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33295887/>. DOI: 10.1172/JCI140315.
- [34] DRERUP J M, DENG Y L, PANDESWARA S L, *et al.* CD122-selective IL2 complexes reduce immunosuppression, promote Treg fragility, and sensitize tumor response to PD-L1 blockade[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(22): 5063-5075. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0002.
- [35] MAAS R J A, HOOGSTAD-VAN EVERT J S, HAGEMANS I M, *et al.* Increased peritoneal TGF- β 1 is associated with ascites-induced NK-cell dysfunction and reduced survival in high-grade epithelial ovarian cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1448041[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39376560/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1448041.
- [36] CHEN W Y, LIU H Y, HUANG X Y, *et al.* A single-cell landscape of pre-and post-menopausal high-grade serous ovarian cancer ascites [J/OL]. *iScience*, 2023, 26(10): 107712[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37701567/>. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107712.

[收稿日期] 2025-09-10

[修回日期] 2025-11-11

[本文编辑] 向正华