

基于单细胞转录组的肺腺癌免疫微环境中 T 细胞功能演化及其与巨噬细胞 互作机制研究

叶天¹, 孙婕¹, 晏菲², 印明柱^{1*}, 李鑫^{1*}

¹重庆大学附属三峡医院, 临床研究中心, 医学病理中心, 肿瘤早期诊治中心, 转化医学研究中心 重庆

²重庆大学附属三峡医院, 重庆市老年疾病临床医学研究中心 重庆

【摘要】目的 探讨肺腺癌免疫微环境中 T 细胞亚群的组成特征、功能状态变化及其与巨噬细胞的潜在互作机制。**方法** 基于肺腺癌单细胞转录组测序数据, 首先进行质量控制和细胞聚类分析, 并依据经典标记基因完成主要细胞类型注释; 在此基础上, 引入深度学习模型对细胞亚群注释结果进行辅助验证。进一步对 T 细胞与髓系细胞进行亚群分析, 并结合功能评分、轨迹推断及配体-受体分析, 系统解析 T 细胞功能演化过程, 探讨其与巨噬细胞之间的细胞互作关系。**结果** 肺腺癌样本中以 T/NK 细胞和髓系细胞为主要免疫组成。T 细胞可分为效应性、耗竭性等多个亚群, 其功能状态随疾病进展发生动态变化。轨迹分析显示, 效应性 CD8⁺ T 细胞逐渐向耗竭状态演化。进一步分析发现, SPPI⁺巨噬细胞可能通过特定配体-受体通路 with T 细胞发生互作。**结论** 肺腺癌免疫微环境中 T 细胞功能具有显著异质性, 其耗竭过程可能与特定巨噬细胞亚群的免疫调控作用相关。本研究为理解肺腺癌免疫调控机制提供了新的证据。

【关键词】 肺腺癌; 单细胞转录组; T 细胞; 免疫微环境

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目 (32570799); 重庆市科卫联合医学科研项目青年 (医师) 科学家项目 (2025QNKX004)

【收稿日期】 2026 年 5 月 6 日

【出刊日期】 2026 年 6 月 4 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20260278

Single-cell transcriptome-based analysis of t cell functional evolution and macrophage-T cell interactions in the immune microenvironment of lung adenocarcinoma

Tian Ye¹, Jie Sun¹, Fei Yan², Mingzhu Yin^{1*}, Xin Li^{1*}

¹Clinical Research Center, Medical Pathology Center, Cancer Early Detection and Treatment Center and Translational Medicine Research Center, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing

²Chongqing Municipality Clinical Research Center for Geriatric diseases, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing

【Abstract】Objective To investigate the composition of T cell subsets, their functional state dynamics, and potential interactions with macrophages in the immune microenvironment of lung adenocarcinoma. **Methods** Based on single-cell RNA sequencing data from lung adenocarcinoma, quality control and unsupervised clustering were first performed, followed by annotation of major cell types using canonical marker genes. Subsequently, a deep learning-based approach was introduced for supportive comparison of cell subset annotation results from an independent computational perspective. Further subcluster analyses were conducted for T cells and myeloid cells. Functional scoring, trajectory inference, and ligand-receptor interaction analyses were integrated to systematically characterize T cell functional evolution and to explore potential interactions between T cells and macrophages. **Results** T/NK cells and myeloid cells constituted the major immune cell populations in lung adenocarcinoma samples. T cells could be classified into multiple subsets, including

共同第一作者: 叶天, 女, 本科, 学生, 研究方向: 肿瘤微环境调控机制研究; 孙婕, 女, 研究生, 助理研究员, 研究方向: 肿瘤微环境调控机制研究; 晏菲: 男, 研究生, 副研究员, 研究方向: 生物力学与康复工程。

*通讯作者: 印明柱, 男, 研究生, 主任医师/研究员/教授, 研究方向: 肿瘤创新药物研发与临床转化; 李鑫, 女, 研究生, 副研究员, 研究方向: 复杂疾病微环境调控机制研究。

effector and exhausted phenotypes, with functional states dynamically changing during disease progression. Trajectory analysis revealed a gradual transition of effector CD8⁺ T cells toward an exhausted state. In addition, macrophages characterized by SPP1⁺ expression were found to potentially interact with T cells through specific ligand–receptor signaling pathways. **Conclusion** T cells in the immune microenvironment of lung adenocarcinoma exhibit pronounced functional heterogeneity, and their exhaustion may be associated with immunomodulatory effects mediated by specific macrophage subsets. This study provides additional insights into immune regulatory mechanisms in lung adenocarcinoma.

【**Keywords**】 Lung adenocarcinoma; Single-cell transcriptome; T cell; Immune microenvironment

肺癌是全球发病率和死亡率均居前列的恶性肿瘤, 其中肺腺癌是非小细胞肺癌中最常见的组织学亚型^[1]。由于肺腺癌在分子特征、细胞组成及免疫微环境层面具有显著异质性, 不同患者在疾病进展速度、治疗反应及预后方面存在较大差异^[2]。近年来, 随着免疫治疗在肺腺癌中的广泛应用, 肿瘤免疫微环境在肿瘤发生发展及治疗应答中的作用逐渐受到关注, 其中免疫细胞的组成及功能状态被认为是影响抗肿瘤免疫反应的重要因素^[3-5]。

肿瘤免疫微环境由多种免疫细胞和基质细胞共同构成, 其中 T 细胞、自然杀伤细胞、髓系细胞以及肿瘤相关成纤维细胞等在调控肿瘤进展中发挥着关键作用^[6-8]。既往研究表明, 免疫细胞在肿瘤微环境中并非静态存在, 其组成比例和功能状态会随着肿瘤进展不断发生变化。尤其是 T 细胞, 在抗肿瘤免疫中处于核心地位, 其活化、耗竭及免疫抑制等不同功能状态与肿瘤进展和免疫治疗疗效密切相关^[9]。然而, 传统基于 bulk 转录组或免疫组化的方法难以在细胞分辨率层面解析免疫细胞的复杂异质性及其动态变化过程。

单细胞转录组测序 (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) 技术的发展, 为系统解析肿瘤免疫微环境提供了新的研究手段^[10]。该技术能够在单细胞水平刻画基因表达特征, 从而识别不同细胞类型及其亚群, 并揭示其功能状态差异^[11]。已有多项研究利用 scRNA-seq 技术对肺腺癌免疫微环境进行了刻画, 识别出多种免疫细胞亚群, 并提示免疫抑制相关细胞在肿瘤进展过程中逐渐富集^[12,13]。随着单细胞数据规模的不断扩大, 除传统基于聚类 and 标记基因的注释方法外, 部分研究也引入深度学习等计算方法从整体表达模式出发对细胞类型进行预测或分群, 提供不同计算视角的参考^[14]。目前关于肺腺癌免疫微环境的研究主要集中于免疫细胞类型和亚群的鉴定, 对免疫细胞功能状态及其动态变化的系统性整合分析仍相对不足。

基于上述背景, 本研究基于肺腺癌单细胞转录组测序数据, 系统刻画肿瘤免疫微环境中主要细胞类型

及其亚群特征, 在此基础上重点关注 T 细胞功能状态的变化。通过结合功能评分、轨迹推断方法, 解析 T 细胞在肺腺癌进展过程中的功能演化特征, 并进一步通过配体-受体分析探讨 T 细胞与巨噬细胞之间的潜在互作关系。本研究旨在从单细胞层面加深对肺腺癌免疫微环境动态变化及其潜在调控机制的理解, 为后续相关研究提供生物学依据。

1 材料和方法

1.1 数据来源与研究对象

本研究所用数据均为公开发表的肺腺癌 scRNA-seq 数据。通过检索公开数据库中已发表的肺腺癌单细胞研究, 筛选纳入原发肺腺癌组织样本进行分析。所有数据均来源于公开数据集, 仅用于二次数据分析, 不涉及新的样本采集或伦理审批。

1.2 单细胞转录组数据预处理

单细胞转录组数据的预处理在 R 语言环境中完成, 主要基于 Seurat 软件包进行分析。首先对原始表达矩阵进行质量控制, 去除检测到基因数少于 200 或超过 7500 的细胞, 同时剔除线粒体基因表达比例高于 5% 的细胞, 以减少低质量细胞及潜在技术噪声的影响。此外, 采用基于 Scrublet 算法的双细胞检测方法排除可能存在的双细胞或混合信号。经上述步骤, 共获得 152342 个高质量细胞用于后续分析 (表 1)。质量控制后的数据采用 Seurat 软件包进行了数据的标准化和特征基因筛选, 以减少技术噪声对结果的影响。

表 1 公共数据来源及样本与细胞数量分布

数据来源	检索编号	样本量	细胞量
GEO	GSE117570	3	1466
GEO	GSE123902	7	10130
GEO	GSE131907	12	26208
GEO	GSE149655	2	605
GEO	GSE150938	12	40308
GEO	GSE171145	9	1406
GEO	GSE189357	9	66001
Code Ocean	PMID: 34663877	10	6218

1.3 细胞类型注释与分群分析

质量控制后的数据进行标准化和特征基因筛选, 并采用主成分分析 (principal component analysis, PCA) 进行线性降维。由于本研究包含多组样本, 在 PCA 降维后引入了 Harmony 算法对不同样本进行批次效应校正, 以确保多组数据之间的技术变异最小化。在此基础上, 利用统一流形近似与投影 (uniform manifold approximation and projection, UMAP) 方法进行非线性降维可视化, 并基于无监督聚类算法对细胞进行分群。

在细胞类型注释阶段, 结合经典标记基因对主要细胞类型进行人工注释, 包括 T 细胞 (CD3D、CD2)、NK 细胞 (GZMA、KLRD1)、髓系细胞 (LYZ、CD68)、B 细胞 (CD79A、MS4A1)、浆细胞 (JCHAIN)、肥大细胞 (CPA3、TPSB2、IL1RL1、TPSAB1)、上皮细胞 (KRT19、EPCAM)、内皮细胞 (PECAM1、VWF) 及成纤维细胞 (DCN、LUM、COL1A1)。同时, 引入基于单细胞组学基础模型 scGPT 的细胞类型预测结果作为参考^[14], 对基于经典标记基因的人工注释结果进行对照分析, 以从不同计算视角刻画肺腺癌免疫微环境中主要细胞类型的组成特征。

1.4 T/NK 细胞亚群聚类与注释

在完成整体细胞类型注释后, 进一步提取 T/NK 细胞群体进行二次聚类分析。采用与整体分析一致的标准化、降维和聚类流程, 对 T/NK 细胞进行精细分群。结合差异表达基因分析结果及既往研究报道的经典标记基因, 对 T/NK 细胞亚群进行注释, 识别效应性 CD8⁺ T 细胞、耗竭性 CD8⁺ T 细胞等。

1.5 T 细胞功能状态分析与轨迹推断

为评估不同 T 细胞亚群的功能状态差异, 基于文献报道的功能相关基因集, 对单个细胞进行功能评分分析。对于不同分组之间的比较, 采用 Wilcoxon 秩和检验评估统计学差异, p 值小于 0.05 视为具有统计学意义。进一步采用 Monocle2 工具包^[15]对 T 细胞进行轨迹推断, 以重建 T 细胞在肺腺癌进展过程中的潜在功能演化路径。考虑到数据规模较大, 在轨迹构建过程中从每种类型细胞中随机抽取 400 个细胞用于分析, 以在保持代表性的同时降低计算复杂度。

1.6 髓系细胞分群与细胞互作分析

在髓系细胞群体中进一步开展精细分群分析, 重点刻画单核细胞、巨噬细胞及树突状细胞 (dendritic cells, DC) 等髓系细胞类型的亚群组成及其转录特征差异, 以揭示肺腺癌免疫微环境中髓系细胞的异质性特征。

在此基础上, 采用 CellChat 工具包^[16]对细胞间潜在的配体-受体相互作用进行分析, 推断巨噬细胞与 T 细胞之间的细胞通讯关系。重点关注 SPP1 相关信号通路在不同巨噬细胞亚群与 T 细胞之间的互作模式, 以探讨其在肺腺癌免疫微环境调控中的潜在作用。

2 结果

2.1 肺腺癌单细胞免疫微环境的整体组成特征

对肺腺癌单细胞转录组数据进行严格质量控制后, 共获得 152342 个高质量细胞用于后续分析。基于无监督聚类结果并结合经典标记基因, 对细胞类型进行系统注释。结果显示, 肺腺癌组织中免疫细胞成分丰富, 主要包括 T/NK 细胞、髓系细胞, 同时还可识别出 B 细胞、上皮细胞、成纤维细胞及内皮细胞等多种细胞类型 (图 1A-B)。

从整体组成上看, T/NK 细胞和髓系细胞在所有样本中占据主要比例, 提示二者可能在肺腺癌免疫微环境中发挥核心调控作用。为从不同计算视角对细胞类型注释结果进行对照分析, 进一步引入基于单细胞组学基础模型 scGPT 的细胞类型预测结果作为参考 (图 1C)。比较结果显示, 两种注释方法在主要细胞类型的组成及整体分布趋势上具有较高一致性 (图 1D), 支持后续分析中所采用细胞类型注释结果的稳健性。

2.2 T 细胞功能状态变化及演化轨迹分析

鉴于 T/NK 细胞在整体免疫微环境中的高比例分布, 进一步提取该细胞群体进行二次聚类分析。通过精细分群及差异表达基因分析, 共识别出多个具有明确特征的 T/NK 细胞亚群, 主要包括 naïve T 细胞、调节性 T 细胞 (Treg)、效应性 CD8⁺ T 细胞、耗竭性 CD8⁺ T 细胞等, 并包含多种功能状态不同的 NK 细胞亚群 (图 2A)。

为进一步刻画不同 T 细胞亚群的功能状态变化, 基于功能相关基因集对单个细胞进行功能评分分析。结果显示, 与早期样本相比, 晚期样本的效应性 MTIE⁺ CD8⁺ T 细胞耗竭评分显著升高 ($p=0.0003$) (图 2B)。在此基础上, 采用 Monocle2 对 T/NK 细胞进行轨迹推断分析, 以重建 T 细胞潜在的功能演化路径。轨迹结果显示, T 细胞沿着一条连续的演化路径由早期状态逐步向晚期状态转变 (图 2C)。具体而言, 具有明显效应特征的 CD8⁺ T 细胞位于轨迹起始阶段, 随后逐渐过渡至具有中间特征的状态, 最终演化为耗竭性 CD8⁺ T 细胞。

进一步分析关键基因在轨迹中的动态变化发现, 与 T 细胞迁移和活化相关的基因 (KLF2)^[17]在轨迹早期

阶段保持较高表达水平,而与免疫抑制和耗竭相关的基因在轨迹后期逐渐上调(RGS1、TIGIT,图2D) [18-20]。

上述结果从动态角度揭示了肺腺癌免疫微环境中 T 细胞由效应状态向功能耗竭状态转变的连续过程。

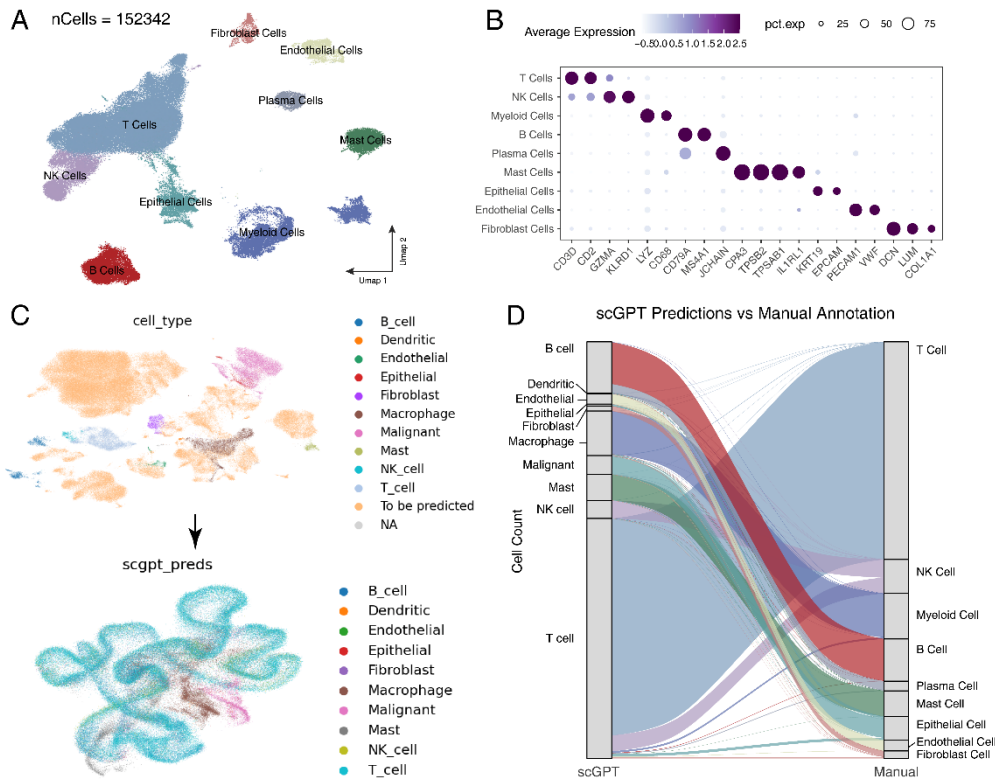


图1 肺腺癌单细胞免疫微环境的整体组成特征

(A) 肺腺癌单细胞数据的 UMAP 降维可视化,展示不同细胞类型的整体分布情况;(B) 主要细胞类型的经典标记基因表达特征;(C) 基于单细胞组学基础模型 scGPT 的细胞类型预测结果可视化;(D) 基于经典标记基因注释与 scGPT 预测结果的细胞数量对照桑基图,展示两种注释方法在主要细胞类型组成上的一致性。

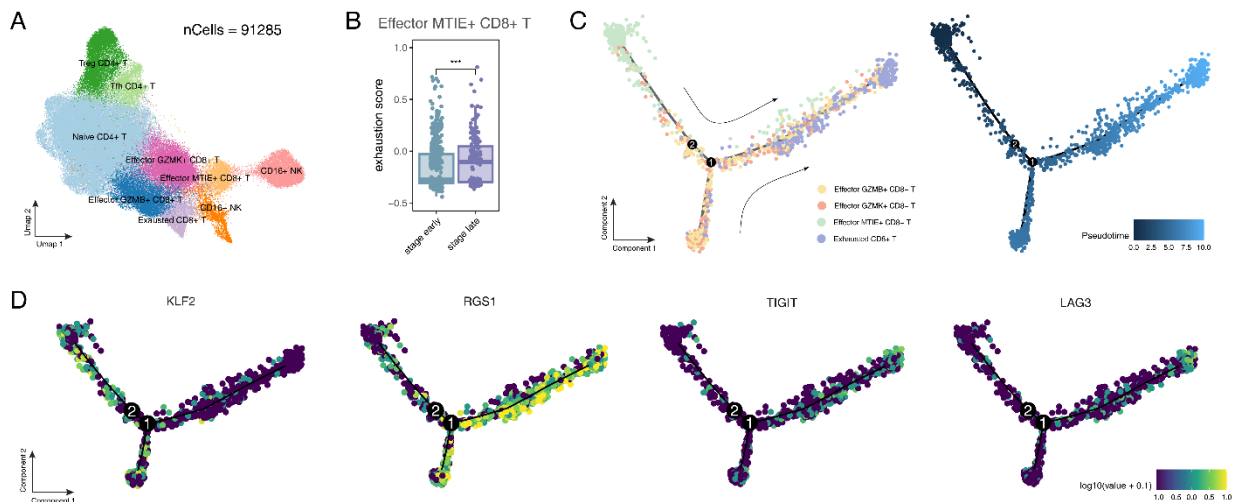


图2 T/NK 细胞亚群特征及 T 细胞功能演化分析

(A) T/NK 细胞二次聚类的 UMAP 降维可视化结果,展示不同 T/NK 细胞亚群在低维空间中的分布情况;(B) 不同疾病分期样本中效应性 MTIE+ CD8+ T 细胞耗竭评分的比较;(C) 基于 Monocle2 的 T/NK 细胞轨迹推断结果,展示 T 细胞潜在的功能演化路径;(D) 代表性基因在 T 细胞演化轨迹中的动态表达变化,包括与迁移和活化相关的基因以及与免疫抑制和耗竭相关的基因。

2.3 巨噬细胞亚群特征及其与 T 细胞的潜在互作关系

在髓系细胞群体中进一步开展精细分群分析, 识别出多个具有不同转录特征的巨噬细胞亚群。其中, 可观察到两类具有异质性特征的 SPP1 阳性巨噬细胞亚群在肺腺癌样本中存在 (图 3A)。

为探讨巨噬细胞与 T 细胞之间的潜在相互作用, 进一步开展配体-受体分析。结果显示, SPP1⁺巨噬细胞与多种 T 细胞亚群之间存在多条潜在通讯通路 (图

3B)。其中, SPP1-CD44 配体-受体配对在多种 T 细胞中均可检测到, 而 SPP1-(ITGA4+ITGB1) 配对则主要富集于特定效应性 CD8⁺ T 细胞亚群 (图 3C-D)。既往研究表明, SPP1 阳性肿瘤相关巨噬细胞可通过 SPP1-CD44 信号轴参与 T 细胞功能抑制和耗竭过程²¹。结合本研究中观察到的配体-受体互作特征, 上述结果提示, 肺腺癌免疫微环境中 SPP1 阳性巨噬细胞与 T 细胞之间的相互作用, 可能与 T 细胞功能状态调控相关。

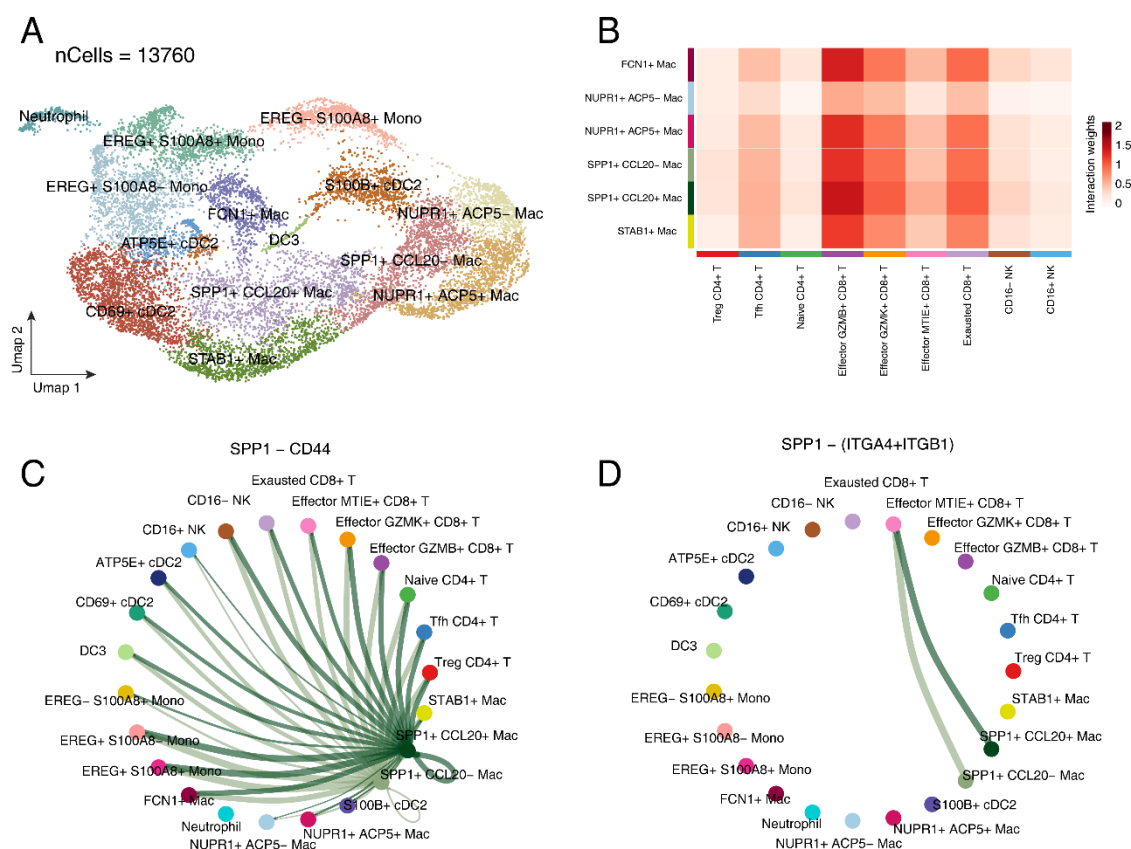


图 3 髓系细胞异质性及其与 T 细胞的潜在互作分析

(A) 髓系细胞群体的 UMAP 降维可视化结果; (B) 基于配体-受体分析的 T/NK 细胞与巨噬细胞之间总体信号通路互作强度示意; (C) T/NK 细胞与巨噬细胞之间 SPP1-CD44 信号通路的互作关系; (D) T/NK 细胞与巨噬细胞之间 SPP1-(ITGA4+ITGB1) 信号通路的潜在互作关系。

3 讨论

肺腺癌免疫微环境的复杂性和异质性是影响肿瘤进展及治疗反应的重要因素。随着单细胞转录组测序技术的发展, 研究者得以在单细胞分辨率层面系统刻画肿瘤组织中的免疫细胞组成及其功能状态。本研究基于公开的肺腺癌单细胞转录组数据, 对免疫微环境

中的主要细胞类型及其亚群进行了系统分析, 并重点关注 T 细胞功能演化特征及其与巨噬细胞之间的潜在互作关系。

本研究结果显示, T/NK 细胞和髓系细胞是肺腺癌免疫微环境中的主要免疫细胞成分, 这一发现与既往关于肺腺癌免疫微环境的研究结果基本一致。在 T/NK

细胞的精细分群分析中, 本研究识别出效应性 CD8⁺ T 细胞、耗竭性 CD8⁺ T 细胞以及多种 NK 细胞亚群。不同 T 细胞亚群在转录表达谱及功能相关基因表达上呈现出明显差异, 反映出肺腺癌免疫微环境中 T 细胞功能状态的高度异质性。尤其是耗竭性 CD8⁺ T 细胞的存在, 提示持续抗原刺激和免疫抑制信号可能在肿瘤进展过程中对 T 细胞功能产生重要影响。

进一步的功能评分和轨迹推断分析从动态角度揭示了 T 细胞功能状态的演化过程。轨迹分析结果显示, 效应性 CD8⁺ T 细胞并非处于孤立状态, 而是沿着连续的演化路径逐步向耗竭状态转变。这一结果与既往关于肿瘤微环境中 T 细胞功能耗竭的研究结论相一致, 也支持了 T 细胞功能状态在肿瘤进展过程中呈现连续变化而非离散转变的观点。相关基因在轨迹中的动态表达变化, 进一步反映了 T 细胞由活跃免疫应答逐渐转入功能受限状态的过程。

在髓系细胞分析中, 本研究观察到 SPP1⁺巨噬细胞亚群在肺腺癌免疫微环境中的显著存在。既往研究表明, SPP1⁺巨噬细胞常与肿瘤相关免疫抑制、组织重塑及肿瘤进展密切相关。本研究的配体-受体分析结果提示, SPP1⁺巨噬细胞可能通过多种信号通路与 T 细胞发生互作, 其中部分通路在不同 T 细胞亚群中具有差异性分布。这一发现为理解巨噬细胞参与 T 细胞功能调控提供了新的线索, 也提示巨噬细胞-T 细胞互作可能在肺腺癌免疫微环境中发挥重要作用。

需要指出的是, 本研究仍存在一定局限性。首先, 本研究基于公开的单细胞转录组数据进行二次分析, 样本来源和测序平台存在差异, 尽管在分析过程中进行了质量控制和数据整合, 但仍可能存在一定的批次效应。其次, 细胞互作分析主要基于转录水平的配体-受体推断, 其结果反映的是潜在的相互作用关系, 尚需进一步通过功能实验加以验证。此外, 本研究主要关注免疫细胞层面的变化, 尚未结合肿瘤细胞的分子特征进行更深入的联合分析。

综上所述, 本研究从单细胞层面系统刻画了肺腺癌免疫微环境中 T 细胞的功能异质性及其演化特征, 并揭示了特定巨噬细胞亚群可能参与 T 细胞功能调控的潜在机制。这些结果有助于加深对肺腺癌免疫微环境动态变化的认识, 也为后续相关研究提供了可供参考的生物学依据。

4 总结与展望

本研究基于公开的肺腺癌单细胞转录组测序数据, 对肿瘤免疫微环境中主要免疫细胞类型及其亚群特征

进行了系统分析, 重点刻画了 T 细胞功能状态的异质性及其演化过程, 并从细胞通讯角度探讨了巨噬细胞与 T 细胞之间的潜在互作关系。研究结果显示, 肺腺癌免疫微环境中 T 细胞功能状态具有明显动态变化特征, 效应性 CD8⁺ T 细胞可沿连续轨迹逐步向耗竭状态转变; 同时, 特定 SPP1 阳性巨噬细胞亚群可能通过多种配体-受体信号通路参与 T 细胞功能调控。上述发现从单细胞分辨率层面加深了对肺腺癌免疫微环境复杂性的认识。未来研究可在此基础上, 结合更大规模的单细胞数据、空间转录组学及功能实验验证, 进一步解析免疫细胞互作的时空特征及其与免疫治疗反应的关系, 为肺腺癌免疫调控机制研究和潜在治疗策略探索提供更为系统的依据。

参考文献

- [1] Seguin, L., Durandy, M., and Feral, C.C. (2022). Lung Adenocarcinoma Tumor Origin: A Guide for Personalized Medicine. *Cancers (Basel)* 14. 10.3390/cancers14071759.
- [2] 王佳庆, 宁霄, 余克富, 汪祺, and 史卫忠 (2024). 基于生物信息学的 CD39 对肺腺癌免疫微环境及其免疫治疗的影响分析. *药物评价研究* 47, 490-495.
- [3] Lim, J.U., Lee, E., Lee, S.Y., Cho, H.J., Ahn, D.H., Hwang, Y., Choi, J.Y., Yeo, C.D., Park, C.K., and Kim, S.J. (2023). Current literature review on the tumor immune micro-environment, its heterogeneity and future perspectives in treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 12, 857-876. 10.21037/tlcr-22-633.
- [4] Seo, J.S., Kim, A., Shin, J.Y., and Kim, Y.T. (2018). Comprehensive analysis of the tumor immune micro-environment in non-small cell lung cancer for efficacy of checkpoint inhibitor. *Sci Rep* 8, 14576. 10.1038/s41598-018-32855-8.
- [5] Bejarano, L., Jordao, M.J.C., and Joyce, J.A. (2021). Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment. *Cancer Discov* 11, 933-959. 10.1158/2159-8290.CD-20-1808.
- [6] de Visser, K.E., and Joyce, J.A. (2023). The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell* 41, 374-403. 10.1016/j.ccell.2023.02.016.
- [7] Mun, J.Y., Leem, S.H., Lee, J.H., and Kim, H.S. (2022). Dual Relationship Between Stromal Cells and Immune

- Cells in the Tumor Microenvironment. *Front Immunol* 13, 864739. 10.3389/fimmu.2022.864739.
- [8] Seager, R.J., Hajal, C., Spill, F., Kamm, R.D., and Zaman, M.H. (2017). Dynamic interplay between tumour, stroma and immune system can drive or prevent tumour progression. *Converg Sci Phys Oncol* 3. 10.1088/2057-1739/aa7e86.
- [9] Hanahan, D., Michielin, O., and Pittet, M.J. (2025). Convergent inducers and effectors of T cell paralysis in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* 25, 41-58. 10.1038/s41568-024-00761-z.
- [10] 林贯川, and 潘星华 (2025). 单细胞与空间组学的技术前沿、计算范式及新兴挑战. *中国生物化学与分子生物学报* 41, 1559-1565. 10.13865/j.cnki.cjbmb.2025.10.0001.
- [11] Puram, S.V., Tirosh, I., Parikh, A.S., Patel, A.P., Yizhak, K., Gillespie, S., Rodman, C., Luo, C.L., Mroz, E.A., Emerick, K.S., et al. (2017). Single-Cell Transcriptomic Analysis of Primary and Metastatic Tumor Ecosystems in Head and Neck Cancer. *Cell* 171, 1611-1624 e1624. 10.1016/j.cell.2017.10.044.
- [12] Lavin, Y., Kobayashi, S., Leader, A., Amir, E.D., Elefant, N., Bigenwald, C., Remark, R., Sweeney, R., Becker, C.D., Levine, J.H., et al. (2017). Innate Immune Landscape in Early Lung Adenocarcinoma by Paired Single-Cell Analyses. *Cell* 169, 750-765 e717. 10.1016/j.cell.2017.04.014.
- [13] Kim, N., Kim, H.K., Lee, K., Hong, Y., Cho, J.H., Choi, J.W., Lee, J.I., Suh, Y.L., Ku, B.M., Eum, H.H., et al. (2020). Single-cell RNA sequencing demonstrates the molecular and cellular reprogramming of metastatic lung adenocarcinoma. *Nat Commun* 11, 2285. 10.1038/s41467-020-16164-1.
- [14] Cui, H., Wang, C., Maan, H., Pang, K., Luo, F., Duan, N., and Wang, B. (2024). scGPT: toward building a foundation model for single-cell multi-omics using generative AI. *Nat Methods* 21, 1470-1480. 10.1038/s41592-024-02201-0.
- [15] Qiu, X., Mao, Q., Tang, Y., Wang, L., Chawla, R., Pliner, H.A., and Trapnell, C. (2017). Reversed graph embedding resolves complex single-cell trajectories. *Nat Methods* 14, 979-982. 10.1038/nmeth.4402.
- [16] Jin, S., Guerrero-Juarez, C.F., Zhang, L., Chang, I., Ramos, R., Kuan, C.H., Myung, P., Plikus, M.V., and Nie, Q. (2021). Inference and analysis of cell-cell communication using CellChat. *Nat Commun* 12, 1088. 10.1038/s41467-021-21246-9.
- [17] Fagerberg, E., Attanasio, J., Dien, C., Singh, J., Kessler, E.A., Abdullah, L., Shen, J., Hunt, B.G., Connolly, K.A., De Brouwer, E., et al. (2025). KLF2 maintains lineage fidelity and suppresses CD8 T cell exhaustion during acute LCMV infection. *Science* 387, eadn2337. 10.1126/science.adn2337.
- [18] Bai, Y., Hu, M., Chen, Z., Wei, J., and Du, H. (2021). Single-Cell Transcriptome Analysis Reveals RGS1 as a New Marker and Promoting Factor for T-Cell Exhaustion in Multiple Cancers. *Front Immunol* 12, 767070. 10.3389/fimmu.2021.767070.
- [19] Worboys, J.D., Vowell, K.N., Hare, R.K., Ambrose, A.R., Bertuzzi, M., Conner, M.A., Patel, F.P., Zammit, W.H., Gali-Moya, J., Hazime, K.S., et al. (2023). TIGIT can inhibit T cell activation via ligation-induced nanoclusters, independent of CD226 co-stimulation. *Nat Commun* 14, 5016. 10.1038/s41467-023-40755-3.
- [20] Jo, Y., Jin, H.S., and Park, Y. (2024). No more LAGging behind PD-1: uncovering the unique role of LAG-3 in T-cell exhaustion. *Cell Mol Immunol* 21, 1351-1353. 10.1038/s41423-024-01227-w.
- [21] Hou, L., Jiang, M., Li, Y., Cheng, J., Liu, F., Han, X., Guo, J., Feng, L., Li, Z., Yi, J., et al. (2025). Targeting SPP1(+) macrophages via the SPP1-CD44 axis reveals a key mechanism of immune suppression and tumor progression in ovarian cancer. *Int Immunopharmacol* 160, 114906. 10.1016/j.intimp.2025.114906.

版权声明: ©2026 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS