

论著·基础研究

CD10⁺中性粒细胞通过 SELPLG-SELL 通路促进黏膜恶性黑色素瘤 CD8⁺T 细胞耗竭郝美灵¹, 马彦妮¹, 马旭辉^{1,2}, 张燕捷¹, 曾汉林^{1,3}, 陈善双¹

1.上海交通大学医学院附属第九人民医院上海精准医学研究院, 上海 200125; 2.上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面-头颈肿瘤科, 上海 200011; 3.上海交通大学医学院附属第九人民医院肿瘤科, 上海 200011

[摘要] **目的**·通过单细胞转录组分析系统解析黏膜恶性黑色素瘤 (mucosal malignant melanoma, MM) 与皮肤恶性黑色素瘤 (cutaneous malignant melanoma, CM) 微环境的免疫组分差异, 提示 MM 中 CD8⁺T 细胞耗竭的关键调控机制。**方法**·收集整合 3 例初治 MM 患者手术样本及 3 例 CM 单细胞转录组数据, 共纳入 36 531 个细胞进行分析。数据预处理包括批次校正、严格质控 (基于线粒体基因比例及基因数筛选)、无监督聚类及细胞类型注释 (依据经典标记基因)。进一步采用差异基因分析 (Wilcoxon 检验)、基因集富集分析 [基于基因本体 (Gene Ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 数据库]、细胞互作网络分析及癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 预后关联分析, 全面解析 MM 与 CM 肿瘤免疫微环境的异质性。**结果**·与 CM 相比, MM 中 CD8⁺T 细胞的细胞毒性相关基因 (*GZMB*、*IFNG* 等) 表达降低 ($P<0.001$), 而耗竭标志物 (*PDCD1*、*LAG3* 等) 则显著上调 ($P<0.001$), 同时耗竭性 CD8⁺T 细胞亚群的比例增加近 6 倍 [(CM: 3.38%) vs (MM: 19.26%), $P<0.001$], 且终末耗竭评分更高。此外, MM 微环境中的中性粒细胞浸润水平显著高于 CM [(CM: 1.6%) vs (MM: 34.1%), $P=0.009$]。单细胞分析进一步将其划分为 5 个亚群。其中, CD10⁺中性粒细胞亚群 (占 MM 中性粒细胞的 23.52%) 同时高表达促炎分子 (*S100A8/A9*) 和免疫抑制分子 (*MME/CD10*、*CD55*), 且该亚群的髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 特征评分显著高于其他亚群。TCGA 及 MM 队列分析进一步证实, 该亚群的高表达基因与患者不良预后独立相关 ($P=0.049$), 提示该亚群参与肿瘤免疫抑制作用。机制上, CD10⁺中性粒细胞通过 SELPLG-SELL 配体-受体对与耗竭性 CD8⁺T 细胞互作, 驱动 T 细胞功能失活。**结论**·对 MM 临床样本进行单细胞转录组测序, 并系统比较 MM 与 CM 的单细胞免疫图谱, 提示 MM 中 CD10⁺中性粒细胞通过 SELPLG-SELL 通路诱导 CD8⁺T 细胞终末耗竭, 解析了 MM 免疫治疗耐受的分子机制, 为靶向中性粒细胞-T 细胞互作提供新策略。

[关键词] 黏膜恶性黑色素瘤; 中性粒细胞; CD8⁺耗竭 T 细胞; 单细胞转录组**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2025.11.006 **[中图分类号]** R730.261 **[文献标志码]** ACD10⁺ neutrophils promote CD8⁺ T-cell depletion in mucosal malignant melanoma through the SELPG-SELL pathwayHAO Meiling¹, MA Yanni¹, MA Xuhui^{1,2}, ZHANG Yanjie¹, ZENG Hanlin^{1,3}, CHEN Shanshuang¹

1.Shanghai Institute of Precision Medicine, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200125, China; 2.Department of Oral & Maxillofacial-Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200011, China; 3.Department of Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

[Abstract] **Objective**·To compare the immune microenvironment of mucosal malignant melanoma (MM) and cutaneous malignant melanoma (CM) using single-cell transcriptome analysis system, and to elucidate the key regulatory mechanism of CD8⁺T cell depletion in MM. **Methods**·A total of 36 531 cells from three treatment-naïve MM surgical specimens and three CM samples were subjected to single-cell RNA sequencing. Data pre-processing included batch correction, strict quality control (based on mitochondrial gene ratio and gene number screening), unsupervised clustering, and cell-type annotation (using established marker genes). Differential gene analysis (Wilcoxon test), gene set enrichment analysis [based on Gene Ontology (GO) and Kyoto

[基金项目] 国家自然科学基金 (82204421, 82072638); 上海市中央引导地方科技发展基金 (YDZX20223100003007)。**[通信作者]** 陈善双, 研究员, 博士; 电子邮箱: chenlab@shsmu.edu.cn。**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (82204421, 82072638); Shanghai Central Government - Guided Local Science and Technology Development Fund (YDZX20223100003007)。**[Corresponding Author]** CHEN Shanshuang, E-mail: chenlab@shsmu.edu.cn.

Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) databases], cell-cell interaction network analysis, and prognostic association analysis using. The Cancer Genome Atlas (TCGA) were used to comprehensively analyse the heterogeneity of MM and CM tumour immune microenvironment. **Results** Compared with CM, the expression of cytotoxicity-related genes (*GZMB*, *IFNG*, etc.) in CD8⁺ T cells in MM was reduced ($P<0.001$), while the depletion markers (*PDCD1*, *LAG3*, etc.) were significantly up-regulated ($P<0.001$). The proportion of depleted CD8⁺ T cell subsets increased by nearly 6 times (CM: 3.38% vs MM: 19.26%, $P<0.010$), and the terminal depletion score was higher. In addition, the level of neutrophil infiltration in the MM microenvironment was significantly higher than that in CM (CM: 1.6% vs MM: 34.1%, $P=0.009$), and single-cell analysis further divided it into five subgroups. Among them, the CD10⁺ neutrophil subset (accounting for 23.52% of MM neutrophils) highly expressed pro-inflammatory molecules (*SI100A8/A9*) and immunosuppressive molecules (*MME/CD10*, *CD55*), and the characteristic scores of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in this subset were significantly higher than those of other subgroups. TCGA and MM cohort analyses further confirmed that the highly expressed genes of this subset were independently associated with poor prognosis ($P=0.049$), suggesting that this subset was involved in tumour immunosuppressive effects. Mechanistically, CD10⁺ neutrophils interacted with depleted CD8⁺ T cells through the SELPLG-SELL ligand-receptor pair, driving T-cell inactivation. **Conclusion** Single-cell transcriptome sequencing was performed on MM clinical samples, and the single-cell immunomes of MM and CM were systematically compared, suggesting that CD10⁺ neutrophils in MM induce CD8⁺ T-cell terminal depletion through the SELPLG-SELL pathway. The molecular mechanism of MM immunotherapy tolerance was elucidated, providing a new strategy for targeting neutrophil-T cell interaction.

[Key words] mucosal malignant melanoma; neutrophils; CD8⁺ depleted T cells; single-cell transcriptome

黏膜恶性黑色素瘤 (mucosal malignant melanoma, MM), 简称黏膜恶黑, 属于一种高度侵袭性的黑色素瘤亚型^[1], 晚期患者预后欠佳, 5年生存率仅为25%^[2]。该疾病好发于口腔、鼻腔、消化道以及泌尿生殖道等黏膜组织^[3], 其独特的解剖学分布与生物学特征, 致使其在诊断和治疗方面均面临巨大挑战^[4]。流行病学研究显示, MM在亚洲人群中的发病率显著高于白种人, 可占有黑色素瘤病例的22.6%^[5]。近年来, 免疫检查点抑制剂在黑色素瘤治疗领域取得了突破性进展。在皮肤恶性黑色素瘤 (cutaneous malignant melanoma, CM) 患者 (简称皮肤恶黑) 中, 采用程序性死亡受体1 (programmed death receptor 1, PD-1) 单抗单药治疗, 即可获得75%的客观缓解率 (objective response rate, ORR), 中位总生存期 (overall survival, OS) 超过30个月^[6], 展现出显著的生存获益。然而, 同样的免疫治疗方案应用于MM患者时, 疗效明显受限: ORR仅为20%~30%, 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 不足6个月^[7]。

抗PD-1/程序性死亡配体1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 治疗的核心作用机制, 是通过阻断T细胞耗竭这一肿瘤免疫逃逸的关键病理过程^[8]。该病理状态由持续性抗原刺激诱发, 其特征为T细胞功能进行性损伤, 以及多种免疫检查点分子 [如PD-1、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 和淋巴细胞激活基因3 (lymphocyte-activation gene 3, LAG-3) 等] 的协同上调表达^[9]。在黑色素瘤微环境中,

这些抑制性受体与其相应配体结合后, 可激活下游抑制性信号通路, 形成促进免疫逃逸的恶性循环^[10]。T细胞耗竭呈现出明显的阶段性特征, 不同耗竭阶段的T细胞对免疫治疗响应存在显著差异。在早期 (祖细胞样耗竭阶段), T细胞保留较强的增殖能力与部分效应功能^[11]; 进入中期后, 细胞毒性显著减弱, 同时免疫检查点表达上调; 至终末阶段, T细胞则完全丧失抗肿瘤功能并呈现凋亡抵抗^[12]。在黑色素瘤中, 具有终末耗竭特征的T细胞对抗PD-1治疗的响应更差^[13]。最新研究表明, 中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular trap, NET) 可通过重塑肿瘤微环境代谢特征, 诱导T细胞线粒体含量减少、葡萄糖代谢受限, 但脂肪酸摄取代偿性增加, 从而加速T细胞耗竭进程^[14]。

过去10年间, 肿瘤相关中性粒细胞 (tumour-associated neutrophil, TAN) 在肿瘤进展过程中的关键作用已成为肿瘤免疫学研究的焦点。在肿瘤微环境的动态调控下, TAN表现出显著的功能可塑性, 能够分化为具有抗肿瘤特性的N1表型以及促肿瘤作用的N2表型^[15]。临床证据表明, TAN的浸润与胰腺癌^[16]、肝细胞癌^[17]等多种实体恶性肿瘤的不良预后紧密相关。特别是在MM中, 中性粒细胞-淋巴细胞比值升高与患者预后不良显著相关^[18]。然而, 目前关于TAN在MM微环境中的具体促瘤机制仍不清楚。因此, 系统解析MM中TAN的分子特征及其在抗肿瘤免疫应答中的调控机制, 对于深入理解肿瘤免疫逃逸机制和开发新型免疫治疗策略具有重要的科学意义。

单细胞转录组测序为剖析肿瘤环境提供了前所未

有的契机。研究者借助该技术,成功鉴定出黑色素瘤患者体内与临床治疗响应密切相关的2种不同状态的CD8⁺ T细胞亚群^[19];研究发现在胰腺导管腺癌中存在一类由转录因子 *BHLHE40* 驱动的促肿瘤中性粒细胞亚群^[16]。然而,尽管单细胞RNA测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)已广泛应用于CM^[20]、肢端恶性黑色素瘤(acral malignant melanoma, AM)(肢端恶黑)^[21]以及其他实体瘤^[22]的研究,但针对MM的系统性单细胞解析尚未见报道。本研究首次运用单细胞转录组测序技术,系统比较了MM与CM的微环境异质性,重点解析中性粒细胞亚群的分子特征及其与临床预后的相关性。同时,我们通过构建细胞间相互作用网络,深入阐释了中性粒细胞与耗竭性T细胞间的调控关系,为理解免疫抑制微环境的形成机制以及免疫治疗原发耐药机制,提供了新的视角。本研究的发现有望为MM的精准免疫治疗策略提供创新性的理论依据与潜在治疗靶点。

1 对象与方法

1.1 人体样本采集与伦理审批

本研究所有临床样本均严格遵循伦理规范进行采集。样本来源于上海交通大学医学院附属第九人民医院接受手术切除的患者,所有患者在充分知情同意的前提下自愿捐赠肿瘤组织用于科学研究。

1.2 MM单细胞转录组测序

本研究采集了上海交通大学医学院附属第九人民医院收治的3例未经药物治疗的MM患者的新鲜肿瘤组织样本。运用Singleron Matrix[®]处理系统进行微孔芯片上样,严格按照GEXSCOPE[®]单细胞RNA文库试剂盒的操作规程构建测序文库,在Illumina novaseq 6000平台上完成测序。采用CeleScope v1.11.1软件处理原始测序数据,将测序读段与参考基因组进行比对,并基于独特的分子标识符(unique molecular identifiers, UMIs)进行基因表达定量分析。

1.3 单细胞转录组测序公共数据获取

本研究整合了源自基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)的公共单细胞转录组数据。其中,3例未经药物治疗的CM患者的数据来源于GSE215121数据集(测序平台:10×Genomics);

健康人群与炎症人群的单细胞转录组数据来源于GSE164241数据集(测序平台:10×Genomics)。

1.4 数据质量控制

采用Seurat标准流程进行数据质量控制。具体包括:① 计算每个细胞中检测到的基因数量(number of detected features, nFeature)和分子总数(number of detected counts, nCount)。② 使用Percentage FeatureSet函数计算线粒体基因百分比(mitochondrial gene ratio, MitoRatio)。质量控制参数设置为:CM样本的nFeature范围为200~4 000,MM样本的nFeature范围为200~5 000,所有样本的MitoRatio均低于20%。

1.5 数据整合、降维与聚类分析

使用Seurat(v5.2.1) R软件包对6个样本的数据进行整合分析,最终得到一个包含36 890个细胞的基因表达矩阵。数据处理流程包括:① 采用"LogNormalize"方法对原始计数进行归一化处理,即依据总表达量对每个细胞的基因表达进行标准化,乘以比例因子(10 000)后进行对数转换。② 通过FindVariableFeatures函数筛选出3 000个高变基因,并使用ScaleData函数将标准化数据转换为z-score。③ 基于高变基因,利用RunPCA函数进行主成分分析(principal component analysis, PCA),结合肘部法则,确定前20个主成分用于后续分析。④ 采用均匀流形近似与投影(uniform manifold approximation and projection, UMAP)算法进行降维可视化。⑤ 使用FindNeighbors函数构建细胞邻域图,并通过FindClusters函数进行细胞聚类分析。⑥ 利用FindAllMarkers函数识别各细胞群的标志基因,结合已知的经典标记基因对细胞类型进行注释。

1.6 批次效应校正

鉴于样本类型及来源的异质性,为消除潜在的批次效应并保留具有生物学意义的变异,本研究采用R包Harmony(v1.2.3)进行数据整合与校正。具体而言,使用RunHarmony函数对Seurat对象进行处理,设置plot_convergence=True参数以实时监控目标函数的收敛情况,确保迭代过程的有效性,最终获得基于Harmony校正后的低维嵌入坐标用于后续分析。Harmony算法的参数设置是基于RunHarmony函数的官方文档默认参数(theta=2, lambda=1, sigma=0.1)。

1.7 通路分析与功能注释

为深入解析差异表达基因的生物学功能,本研究运用clusterProfiler包(v4.14.4)进行系统的功能富集分析。通过整合基因本体(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路数据库,对差异表达基因集进行功能注释和通路富集分析。显著性阈值设定为 $P<0.05$,以确保结果的可靠性。

1.8 基因集评分分析

本研究构建了多个特征性基因集用于功能评分:
① 采用8个细胞毒性相关基因[穿孔素1(perforin 1, *PRF1*)、干扰素 γ (interferon- γ , *IFNG*)、颗粒溶素(granulysin, *GNLY*)、NK细胞颗粒蛋白7(natural killer cell granule protein 7, *NKG7*)、颗粒酶B(granzyme B, *GZMB*)、颗粒酶A(granzyme A, *GZMA*)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂F(cystatin F, *CST7*)和肿瘤坏死因子超家族成员10(tumor necrosis factor superfamily member 10, *TNFSF10*)]评估T细胞毒性。
② 选取5个耗竭标志物[细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, *CTLA-4*)、甲型肝炎病毒细胞受体2(hepatitis a virus cellular receptor 2, *HAVCR2/TIM-3*)、淋巴细胞活化基因3(lymphocyte-activation gene 3, *LAG-3*)、程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, *PD-1*)和T细胞免疫受体与Ig和ITIM结构域(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, *TIGIT*)]评估T细胞耗竭状态。
③ 定义祖细胞耗竭和终末耗竭特征基因集^[13]。
④ 建立MDSCs特征基因集^[23]。
⑤ 基于TAN2_CD10⁺中性粒细胞亚群的高表达基因,构建正常、炎症及MM患者中性粒细胞亚群的特征谱。所有评分均使用UCell包(v2.10.1)进行计算。

1.9 生存分析

为探讨中性粒细胞亚群在黑色素瘤中的预后价值,本研究以TAN2_CD10⁺亚群的高表达基因作为特征基因集,采用GSVA包(v2.0.5)对TCGA-SKCM数据集进行评分。根据评分中位数将样本分为高、低表达组,运用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并估计生存概率,通过Log-rank检验评估2组间的生存差异。

1.10 细胞间相互作用分析

为解析肿瘤微环境中细胞间的通信网络,本研究采用cellchat包(v2.1.2)进行系统分析。该方法整合单细胞基因表达数据与已知的配体-受体相互作用数据库,通过概率模型量化细胞间通信强度,从而构建细胞-细胞相互作用网络,提示潜在的细胞间信号传导机制。

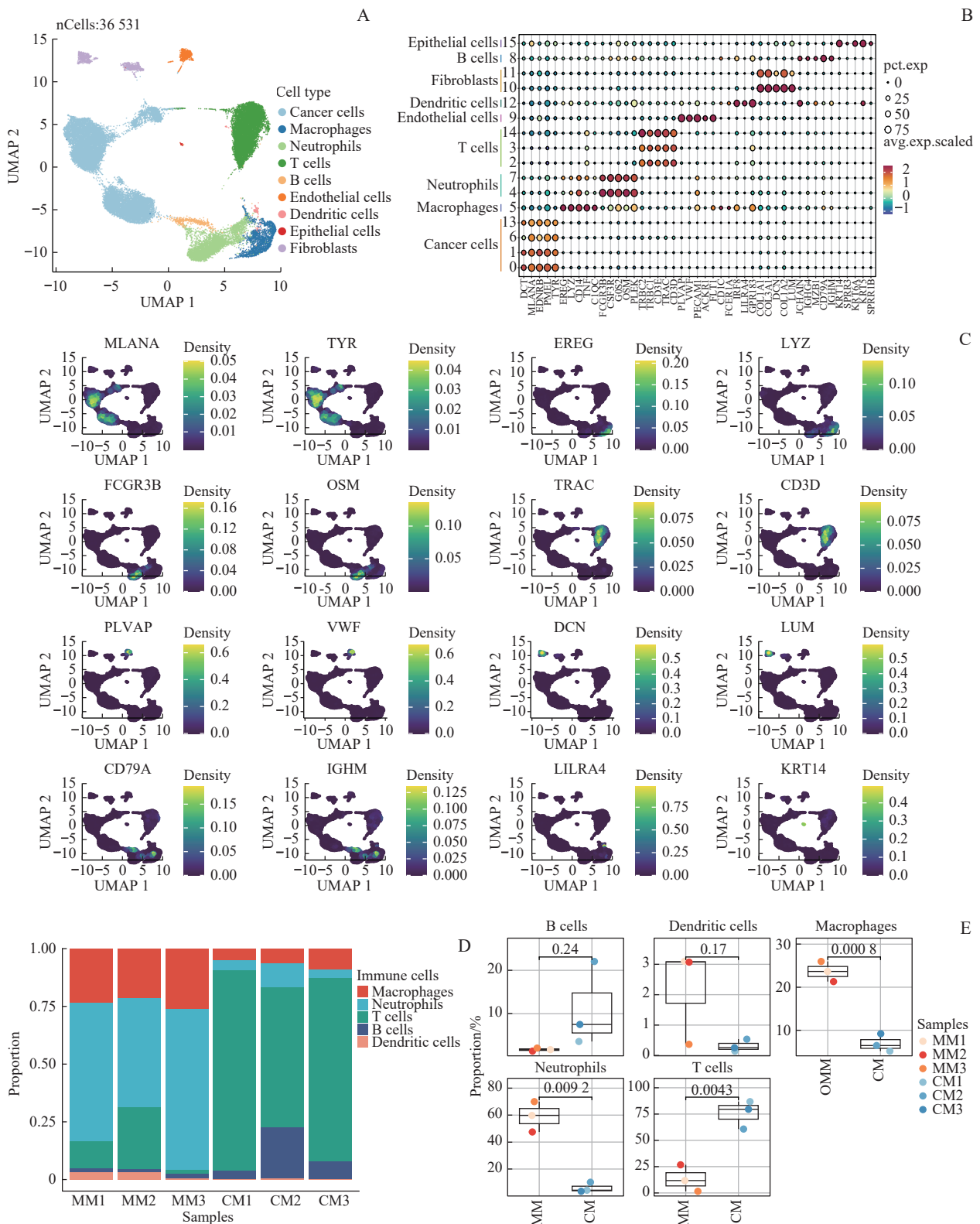
2 结果

2.1 MM与CM具有显著的免疫微环境异质性

基于单细胞转录组测序技术对3例本院初治MM患者和3例CM患者的样本进行整合分析。对原始测序数据经过严格的质控流程(reads质量评估、低质量细胞过滤等)后,获得了36 531个高质量单细胞数据。采用标准化预处理联合Harmony算法进行批次校正,通过PCA(前20个主成分)及UMAP算法实现降维可视化。基于图论的Leiden无监督聚类(分辨率参数=0.5)将细胞划分为16个转录异质性细胞簇,且2组样本细胞呈现交叉分布特征。通过层级注释策略建立细胞分型体系:首先基于PTPRC(*CD45*)表达将细胞分为免疫细胞($CD45^{+}$, $n=16\ 088$)与非免疫细胞($CD45^{-}$, $n=20\ 443$)二大谱系。非免疫细胞进一步通过经典标记基因鉴定为4类:上皮细胞(*KRT14*、*SPRR3*、*KRT6A*等)、成纤维细胞(*COL1A1*、*COL3A1*、*DCN*等)、内皮细胞(*PLVAP*、*VWF*、*PECAM1*等)及黑色素瘤细胞(*DCT*、*MLANA*、*EDNRB*等)。免疫细胞则细分为五大亚群:B细胞(*JCHAIN*、*IGHG4*、*MZB1*等)、巨噬细胞(*LYZ*、*CD14*、*CIQC*等)、中性粒细胞(*FCGR3B*、*CSF3R*、*G0S2*等)、T细胞(*CD3E*、*TRAC*、*TRBC2*等)及树突状细胞(*CD1C*、*FCERIA*、*IRF8*等)(图1C)。通过UMAP空间映射验证了细胞类型特异性标记的表达模式及分布特征(图1A/B)。细胞类型组成分析显示2种黑色素瘤亚型具有显著的微环境异质性,黏膜亚型表现出独特的免疫特征:T细胞浸润比例较皮肤亚型降低(32.3% vs 7.5%, FDR校正 $P=0.004$),而中性粒细胞比例显著升高(34.1% vs 1.6%, FDR校正 $P=0.009$)(图1D/E)。

2.2 MM中CD8⁺T细胞呈耗竭态且细胞毒性低

T细胞作为抗肿瘤免疫应答的核心效应细胞,其功能状态直接决定了免疫治疗的临床疗效^[24]。基于



Note: A. UMAP map of cell types of mucosal melanosis and cutaneous melanosis. B. Bubble heatmap of the expression of canonical marker genes corresponding to each cell type. C. UMAP map of the expression of the marker genes for the indicated cell subtypes. D/E. Distribution and comparative analysis of immune cells in mucosal melanosis and cutaneous melanosis (MM for mucosal melanosis, CM for cutaneous melanosis) in bar plot (D) and box plot (E).

图1 MM与CM单细胞图谱

Fig 1 Single-cell mapping of mucosal malignant melanoma and cutaneous malignant melanoma

此，我们深入解析了2种黑色素瘤亚型中T细胞亚群的异质性特征，以提示其微环境的免疫学差异。将T细胞系统性地划分为四大亚群：CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、增殖型T细胞和NKT细胞。其中，CD4⁺ T

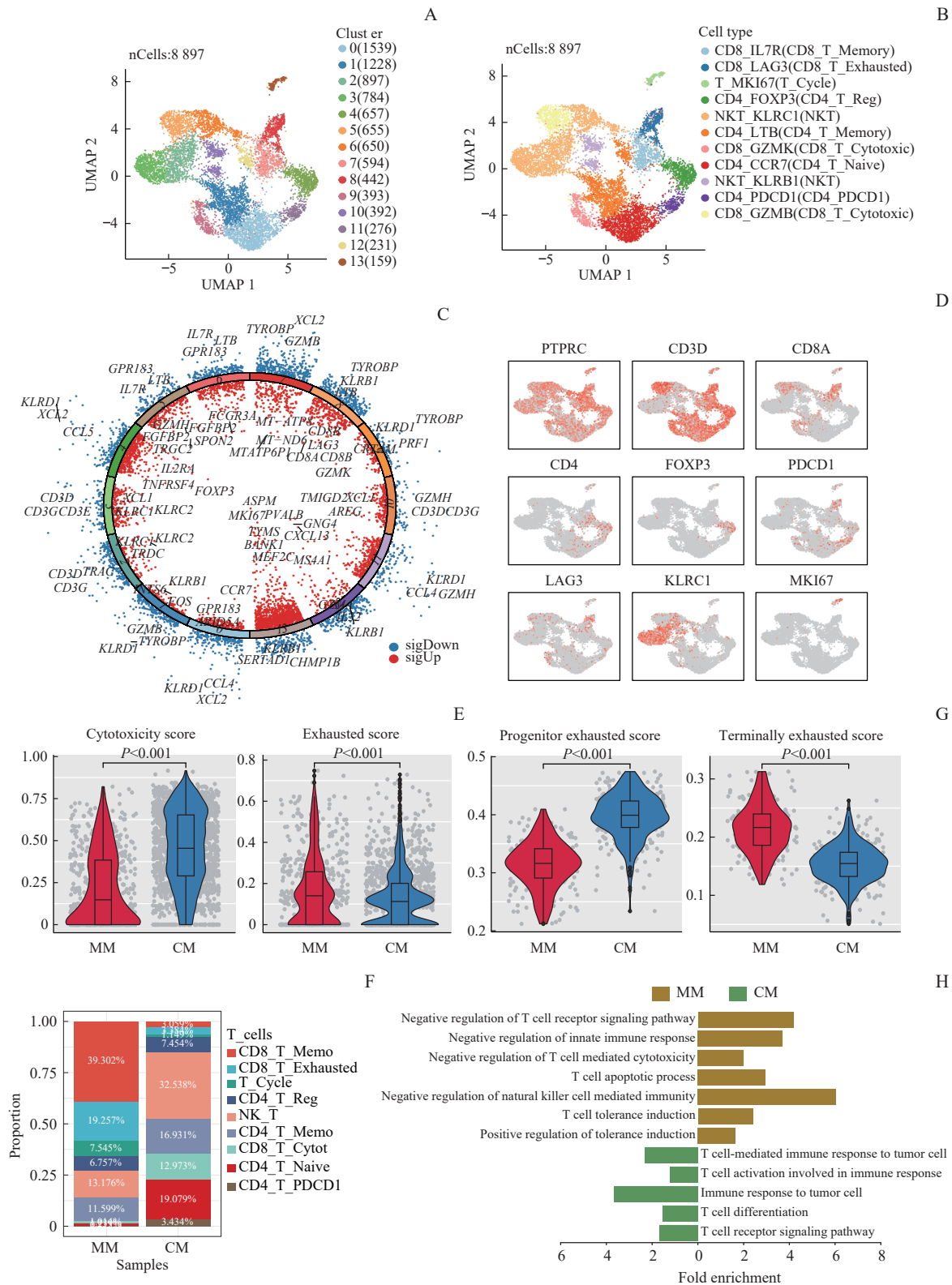
细胞可进一步细分为4个功能亚群：① CD4-CCR7亚群（初始T细胞，CD4_T_Naive），其特征性表达 *CCR7* 和 *LEF1* 等标志基因。② CD4-FOXP3亚群（调节性T细胞，CD4_T_Reg），高表达 *FOXP3* 和 *IL2RA*。③ CD4-LTB亚群（记忆性T细胞，CD4_T_Memory），特异性表达 *IL7R* 和 *LTB*。④ CD4-PDCD1亚群。CD8⁺T细胞则包含3个功能亚型：CD8_GZMB/GZMK亚群（细胞毒性T细胞，CD8_T_Cytotoxic）、CD8_IL7R亚群（记忆T细胞，CD8_T_Memory）和 CD8_LAG3亚群（耗竭性T细胞，CD8_T_Exhausted）。增殖型T细胞（T_Cycling，显著高表达 *MKI67* 和 *TOP2A*）。NKT细胞高表达 *KLRC1*。UMAP降维可视化分析显示，各T细胞亚群在二维空间中呈现明显的空间分离特征（图2A/B），差异表达分析结果进一步验证了各亚群独特的分子特征谱（图2C/D）。值得注意的是，与CM相比，CD8⁺T细胞在MM表现出更高水平的耗竭特征，具体表现为：① CD8⁺T细胞的耗竭特征评分显著升高（ $P<0.001$ ），同时伴随细胞毒性特征评分下降（图2E）。② CD8_T_Cytotoxic和NKT细胞的浸润水平显著降低（图2F）。③ CD8_T_Exhausted细胞比例明显富集，增加近6倍〔（CM：3.38%）vs（MM：19.26%）， $P<0.001$ 〕。深入分析发现，MM中的CD8_T_Exhausted细胞表现出更显著的终末耗竭特征，其祖细胞耗竭评分显著低于CM（ $P<0.001$ ）（图2G）。功能富集分析揭示了2种亚型CD8_T_Exhausted细胞的分子特征差异：CM中的CD8_T_Exhausted仍保留T细胞活化和抗肿瘤免疫相关功能，而MM中的CD8_T_Exhausted则显著富集于细胞凋亡通路和免疫耐受相关通路（图2H）。这些发现提示，MM肿瘤微环境可能通过诱导CD8_T_Exhausted进入终末耗竭状态，导致T细胞再生能力受损，从而形成免疫抑制性微环境。这一机制可能是MM患者对免疫检查点阻断疗法反应率低下的关键原因。

2.3 MM微环境中存在促炎免疫调节特征的TAN2_CD10⁺亚群

MM作为一种非T细胞富集的肿瘤类型，对免疫治疗策略的响应率普遍较低，这种治疗抵抗性机制可能与肿瘤微环境中免疫抑制性细胞的浸润密切相关^[25]。研究表明，TAN在肿瘤进展过程中发挥着多重生物学功能，包括促进肿瘤细胞增殖^[26]、介导免

疫抑制微环境形成^[27]以及加速肿瘤转移进程等^[28]。临床病理学观察进一步证实，在多数实体瘤中，TANs的浸润程度与患者不良预后呈显著正相关^[29]，这提示中性粒细胞可能通过特定机制参与肿瘤免疫逃逸过程。为深入解析MM微环境中中性粒细胞的异质性特征及其功能多样性，本研究通过对单细胞转录组数据的系统分析，成功鉴定并注释了4 161个中性粒细胞。基于无监督聚类算法，这些细胞被划分为5个亚群（TAN0~4）（图3）。值得注意的是，不同黑色素瘤亚型间表现出显著的中性粒细胞亚群分布差异。进一步的差异表达分析和功能注释揭示：TAN0_CXCR2⁺亚群特异性高表达 *CXCR2*、*VNN*等跨内皮迁移相关基因，功能富集分析显示该亚群主要参与中性粒细胞趋化性和迁移调控通路，提示其在介导中性粒细胞向肿瘤微环境募集过程中的关键作用；TAN1_NOP53⁺亚群则显著富集核糖体生物发生相关通路，表现出活跃的蛋白质合成特征；TAN3_HLA-DR⁺亚群呈现出独特的抗原呈递细胞特征，其高表达 *HLA-DR* 家族基因和 *CD74* 分子的特征与WU^[30]报道的抗肿瘤抗原呈递中性粒细胞亚群高度一致；相比之下，TAN4亚群缺乏显著的特异性标志，其功能涉及广泛的代谢调控和疾病相关通路。这些发现为理解中性粒细胞在MM免疫微环境中的复杂作用提供了新的分子视角。

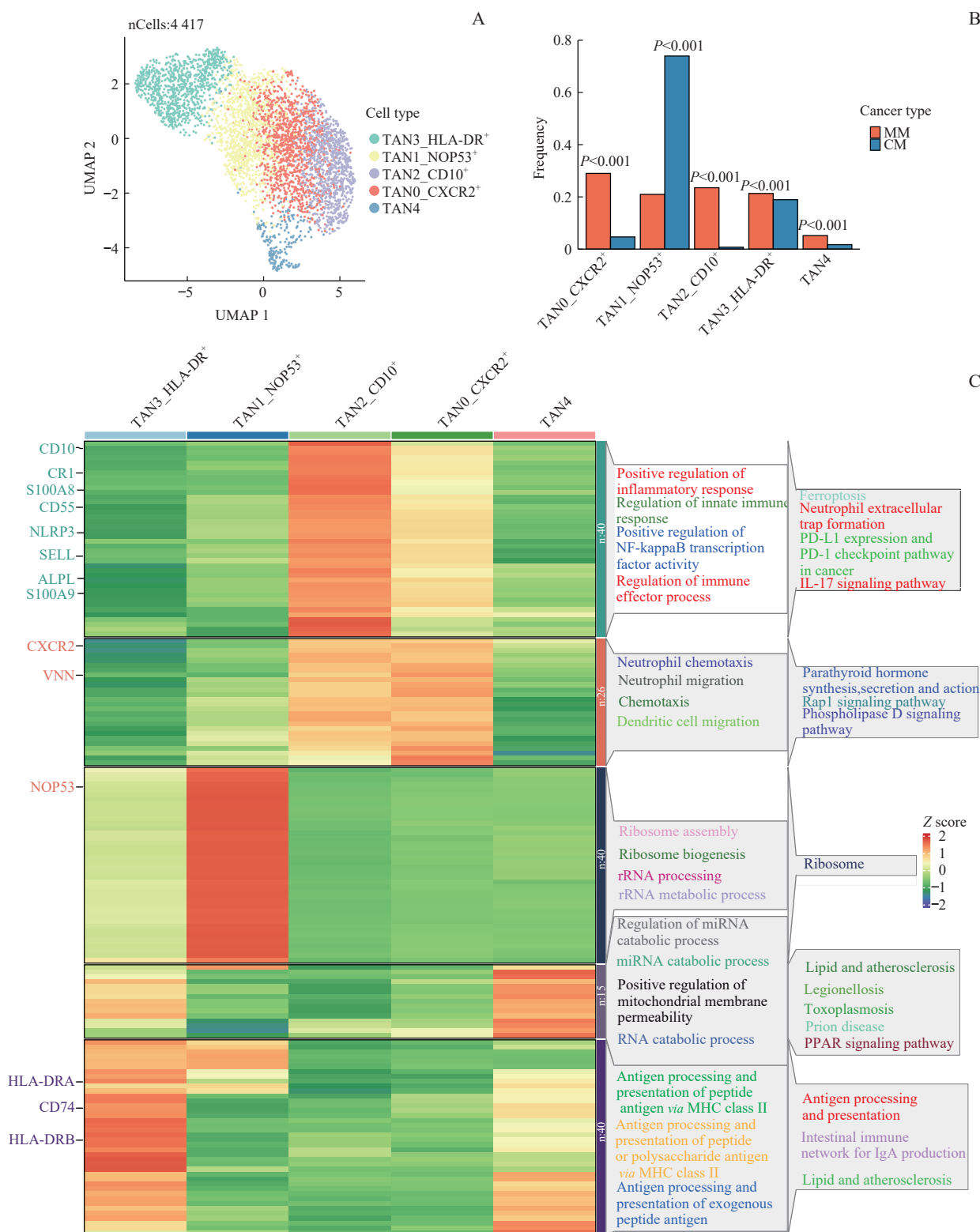
值得注意的是，从分子特征来看，TAN2_CD10⁺亚群表现出独特的双重特性：一方面呈现促炎相关基因（包括 *SI00A8*、*SI00A9* 和 *NLRP3*）的高表达，另一方面又特异性表达免疫调节相关分子（如 *MME/CD10*、*CR1* 和 *CD55*）。这些基因的表达特征与免疫抑制功能密切相关，可通过增强恶性细胞增殖和干性^[31]、抑制免疫监视^[32]等机制导致耐药性产生。功能富集分析进一步揭示，TAN2_CD10⁺亚群显著富集于炎症反应和免疫调节相关通路。同时KEGG通路分析显示该亚群同时激活了多个关键的免疫抑制通路：包括PD-L1/PD-1检查点信号通路的异常上调^[33]、IL-17信号通路的持续活化^[34]以及NETs形成通路^[35]的显著增强。已有研究证实，这些通路在塑造肿瘤免疫抑制微环境中发挥关键作用，特别是NETs的形成不仅可直接促进肿瘤转移^[36]，还能诱导T细胞终末耗竭^[14]，从而系统性地削弱机体的抗肿瘤免疫应答能力。因此，TAN2_CD10⁺亚群可能作为肿瘤免疫微环境中的关键免疫抑制性中性粒细胞亚群，通过多机制协同促进肿瘤免疫逃逸及治疗抵抗，



Note: A. UMAP map of T cell clustering in mucosal malignant melanoma and cutaneous malignant melanoma. B. UMAP map of T cell types in mucosal malignant melanoma and cutaneous malignant melanoma. C/D. volcano plot of the highly expressed genes of each T cell population (C) and marker expression maps of T cell types (D) in mucosal malignant melanoma and cutaneous malignant melanoma. E. Cytotoxicity and exhaustion gene set scores of CD8⁺ T cells in mucosal malignant melanoma and cutaneous malignant melanoma. F. Proportional distribution of different types of T cells. G. Progenitor exhaustion and terminal exhaustion gene set scores of exhausted T cells in mucosal malignant melanoma and cutaneous malignant melanoma. H. Differential gene enrichment analysis of exhausted T cells in mucosal malignant melanoma and cutaneous malignant melanoma.

图2 MM与CM免疫微环境中T细胞特征比较

Fig 2 Comparison of T cell characteristics in the immune microenvironment of mucosal malignant melanoma and cutaneous malignant melanoma



Note: A. UMAP of neutrophil clustering between mucosal and skin melanism. B. Proportion distribution of neutrophil types. C. Analysis of the enrichment of GO and KEGG genes in different subpopulations of neutrophils.

图3 黏膜与皮肤恶性黑色素瘤微环境中中性粒细胞亚群的特征差异

Fig 3 Differences in the characteristics of neutrophil subpopulations in the microenvironment of mucosal and cutaneous malignant melanoma

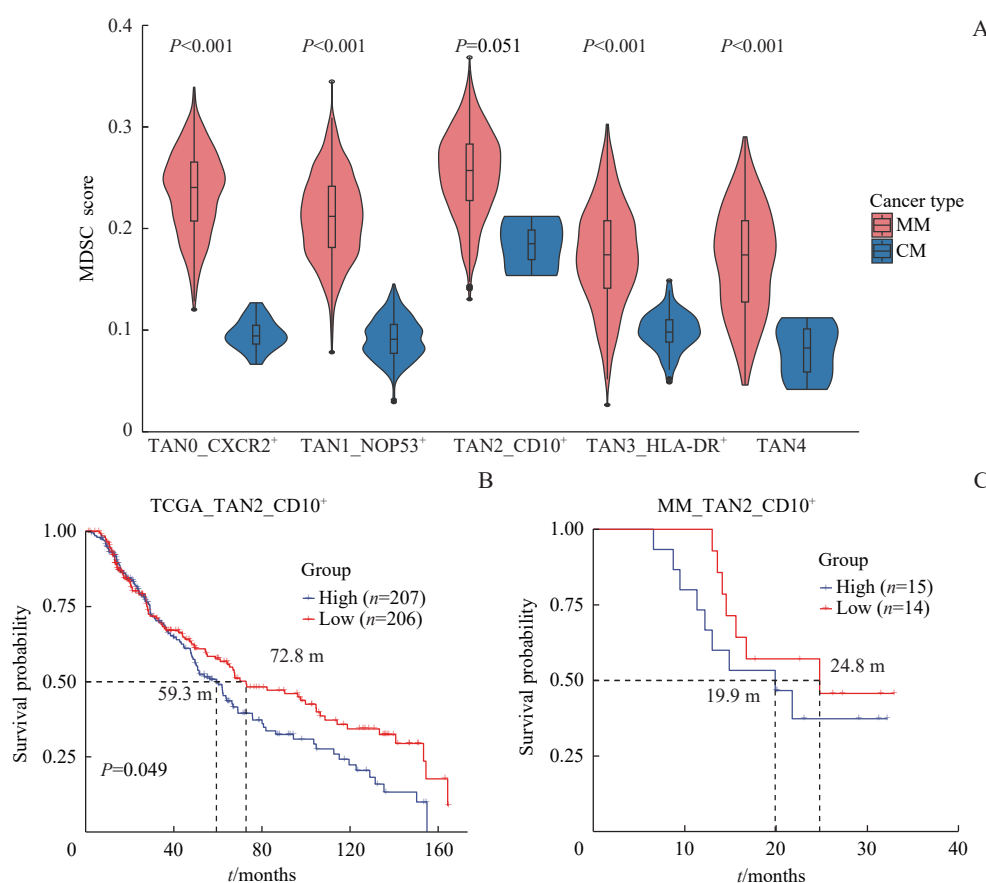
提示其可能成为潜在的免疫治疗靶点。

髓系来源抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 作为一类具有显著免疫抑制功能的异

质性髓系细胞群体, 在肿瘤免疫逃逸过程中发挥着关键作用^[23]。对2种黑色素瘤中性粒细胞亚群的MDSC相关基因集表达谱分析发现, 相较于CM,

MM的所有中性粒细胞亚群均表现出MDSC相关基因的显著高表达模式,其中TAN2_CD10⁺亚群的MDSC相关基因表达水平评分最高(图4A)。该基因集包含多个关键的免疫抑制调控因子,包括精氨酸酶2(arginase 2, *ARG2*)、细胞因子信号转导抑制因子3(suppressor of cytokine signaling 3, *SOCS3*)以及白介素-1 β (interleukin-1 β , *IL-1 β*)等。基于TCGA-SKCM队列的转录组RNA-seq数据和临床预后信息,通过基因集变异分析(gene set variation analysis, GSVA)对患者样本进行TAN2_CD10⁺亚群特征评分,并结合Kaplan-Meier生存分析发现

(图4B),TAN2_CD10⁺亚群特征评分较高的患者预后显著较差($P<0.001$),其中位生存期较评分低组患者缩短约13.3个月(59.3个月 vs 72.6个月)。为进一步验证这一发现,通过对29例MM患者进行预后数据分析和bulk RNA测序,构建了独立的内部验证队列。分析结果显示,TAN2_CD10⁺亚群的肿瘤浸润程度与患者的不良预后呈现显著正相关(图4C)。这一发现与TCGA-SKCM队列的分析结果相互印证,共同提示TAN2_CD10⁺亚群在黑色素瘤进展中的重要作用。



Note: A. MDSC gene set score of neutrophils in mucosal and cutaneous melanosis. B. Prognostic analysis of TAN_CD10⁺ neutrophil subpopulation infiltration in TCGA-SKCM. C. Prognostic analysis of TAN_CD10⁺ neutrophil subset infiltration in MM validation set.

图4 黏膜与皮肤恶性黑色素瘤微环境中TAN2_CD10⁺中性粒细胞亚群预后分析

Fig 4 Prognostic analysis of TAN2_CD10⁺ neutrophil subsets in the microenvironment of mucosal and cutaneous malignant melanoma

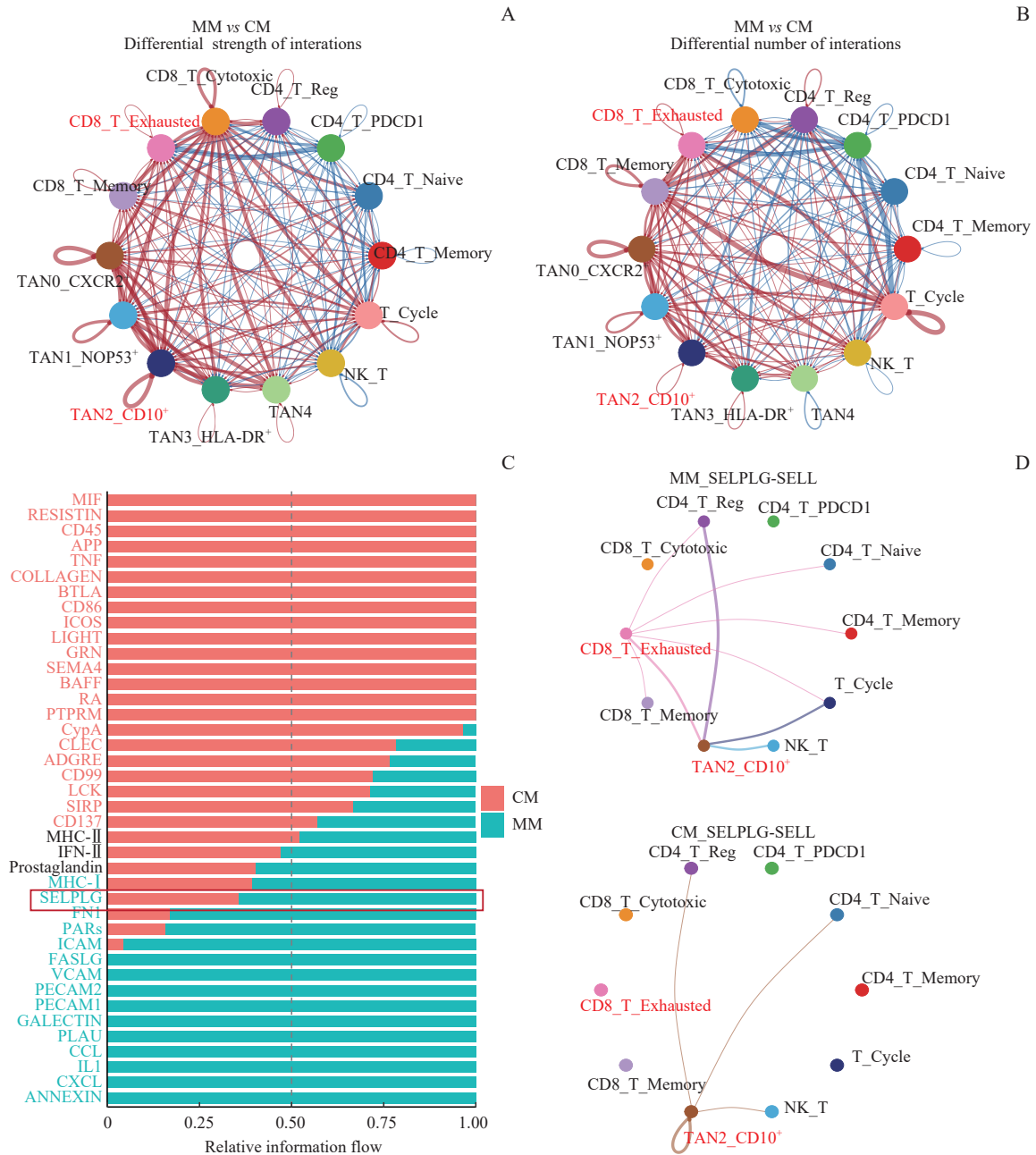
2.4 MM中TAN2_CD10⁺亚群促进T细胞终末耗竭

为深入解析TAN2_CD10⁺亚群与CD8_T_Exhausted之间的免疫调控网络,我们运用Cellchat软件包进行了系统的细胞通信分析。研究结果显示,在MM微环境中,TAN2_CD10⁺亚群与CD8_T_Exhausted的相互作用呈现出显著增强的特征,其交互数量和信号强度均明显高于CM(图5A/B)。差异

信息流网络分析进一步揭示,选择素配体糖蛋白1(selectin ligand glycoprotein 1, SELPLG)信号通路在MM微环境中特异性激活(图5C)。已有研究表明SELPLG-SELL[选择素L(selectin L, SELL)]分子互作能够诱导T细胞耗竭相关的信号转导级联反应,最终导致T细胞功能衰竭^[17]。同时,临床前实验证实,靶向阻断SELPLG信号通路可协同增强PD-

1/CTLA-4 [细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)] 抑制剂的治疗效果^[37],有效逆转T细胞耗竭状态。通过对比分析不同组织来源的样本,我们发现MM中TAN2_CD10⁺亚群通过SELPLG-SELL轴与CD8_T_

Exhausted建立的相互作用网络显著强于皮肤组织(图5D)。这些数据表明TAN2_CD10⁺亚群可能通过SELPLG信号通路抑制T细胞的抗肿瘤功能,提示靶向干预SELPLG信号通路可能成为增强黑色素瘤免疫治疗效果的新策略。



Note: A/B. The differences in the intensity of cellular interactions (A) and the number of interactions (B) in mucosal and skin melanoma are shown in red for upregulation and in blue for downregulation. C. Percentage stacked histogram of the overall information flow of each signaling pathway in mucosal and skin dark. D. SELPLG-SELL-mediated cellular interaction network in mucosal and cutaneous malignant melanoma.

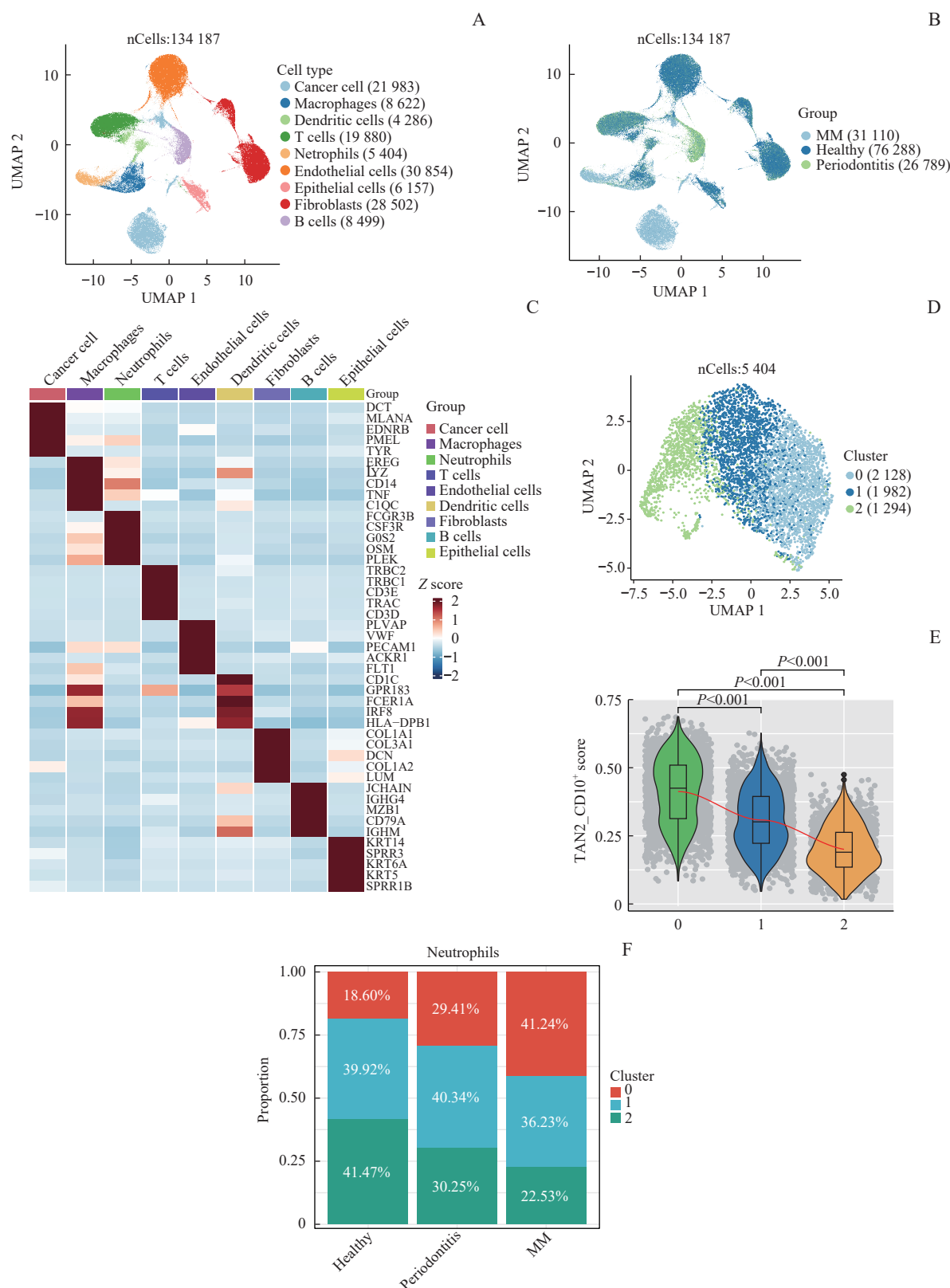
图5 黏膜与皮肤恶性黑色素瘤微环境中T细胞-中性粒细胞互作网络特征

Fig 5 Characterization of T cell-neutrophil interaction networks in the microenvironment of mucosal and cutaneous malignant melanoma

2.5 炎症可能是促使TAN2_CD10⁺亚群在MM富集的关键驱动因素

为阐明TAN2_CD10⁺亚群在MM中的来源,我们

整合分析了健康人群、炎症患者和MM患者的单细胞转录组数据。通过对134 187个细胞的系统聚类(图6A/B),首先基于PTPRC表达谱将细胞分为免疫



Note: A. UMAP map of cell types in mucosal health, mucosal inflammation, and mucosal melanoma. B. UMAP map of sample distribution in mucosal health, mucosal inflammation, and mucosal melanoma. C. Gene expression spectrum of cell types in mucosal health, mucosal inflammation, and mucosal melanoma. D. UMAP map of neutrophil distribution groups in mucosal health, mucosal inflammation, and mucosal melanoma. E. MDSC gene set score of neutrophil subgroups in mucosal health and mucosal inflammation. F. Cell proportion of neutrophil subgroups in mucosal health and mucosal inflammation.

图 6 黏膜与皮肤恶性黑色素瘤微环境中 TAN2_CD10⁺中性粒细胞亚群由炎症富集

Fig 6 TAN2_CD10⁺ neutrophil subpopulation is enriched by inflammation in the microenvironment of mucosal and cutaneous malignant melanoma

与非免疫二大群体,随后利用经典标志物进一步鉴定了9种主要细胞类型,包括上皮细胞、间质细胞和各类免疫细胞(图6C)。从中性粒细胞亚群的重聚类分析中(图6D),我们鉴定出3个特征性亚群。通过建立 TAN2_CD10⁺亚群特征基因评分,发现0群中性粒细胞与 TAN2_CD10⁺亚群具有高度相似的分子特征(图6E)。值得注意的是,该亚群在健康组织、炎症病灶和MM肿瘤中的比例呈现显著的梯度上升趋势(图6F),这种动态变化模式强烈提示慢性炎症微环境可能是驱动 TAN2_CD10⁺亚群样中性粒细胞募集的关键诱因。这些发现为理解 TANs 的起源提供了新的视角,提示了炎症对中性粒细胞募集过程中免疫微环境重塑的核心调控作用。

3 讨论

MM在亚洲人群中具有独特的流行病学特征,且该亚型患者临床预后普遍较差,现有数据显示其5年生存率仅为25%^[38]。尽管靶向治疗和免疫治疗的临床应用显著改善了皮肤黑色素瘤患者的生存结局,但这些治疗策略对MM患者的临床获益却十分有限。这种显著的治疗差异凸显了深入解析其肿瘤微环境特征、探索免疫逃逸机制的重要科学价值和临床意义。目前,黑色素瘤研究领域主要集中于皮肤和肢端亚型^[39],针对MM的研究相对匮乏,且现有研究多基于西方人群数据。基于此,本研究首次采用中国MM患者样本,运用单细胞转录组测序技术系统解析了该亚型的分子特征,为深入理解亚洲人群MM的生物学特性提供了重要数据。

MM与CM在免疫微环境上存在显著差异,其特征之一是T细胞浸润水平明显降低。这种免疫抑制性微环境需要通过激活先天免疫系统来启动效应T细胞招募信号,从而协调有效的适应性免疫应答。作为先天免疫系统的重要组成成分,中性粒细胞在肿瘤微环境中发挥着多重调控作用^[40]。临床观察发现,TANs的异常积聚与MM患者的不良预后密切相关,然而目前对这类细胞在该肿瘤中的具体特征仍缺乏系统研究。

在本研究中,我们在MM微环境中鉴定出5个具有独特特征的中性粒细胞亚群,这些亚群具有不同的基因标志物及功能表型。其中,TAN2_CD10⁺亚群在MM中的占比显著高于CM,具有促炎和免疫调节相关通路的特征,且表现出显著的MDSC特征。基于

TCGA数据库及内部验证数据集的分析进一步证实,TAN2_CD10⁺亚群特征基因高表达组患者的中位总生存期(OS)显著缩短($P=0.049$),提示该亚群可作为黑色素瘤预后的潜在生物标志物。值得注意的是,虽然TCGA-SKCM队列分析揭示了TAN2_CD10⁺特征评分与黑色素瘤预后的显著关联,但需要指出的是,该队列主要由皮肤型黑色素瘤组成,而本研究所建立的独立MM验证队列样本量相对有限($n=29$)。因此,未来需要通过扩大罕见亚型样本量并结合单细胞测序或空间转录组等前沿技术,进一步阐明TAN2_CD10⁺亚群在不同黑色素瘤亚型中的特异性作用机制。配体-受体互作网络分析提示,TAN2_CD10⁺亚群通过SELPLG-SELL配体-受体轴与CD8⁺T-Exhausted形成稳定相互作用,可能通过该通路诱导T细胞的终末耗竭,从而影响免疫监视的唤醒,导致对免疫治疗的耐药性。此外,炎症可能是促使TAN2_CD10⁺亚群在MM中富集的关键因素。

综上所述,本研究首次从单细胞转录组层面系统解析了MM微环境中中性粒细胞的异质性特征,提示了中性粒细胞与T细胞间的免疫调控网络。然而,进一步开展湿实验验证面临多重挑战:在样本获取方面,MM发病率低导致临床样本稀缺,且中性粒细胞体外存活时间短,需建立快速分选和冻存流程;同时中性粒细胞自发凋亡快、难以转染等特性导致体外实验稳定性差,其体外功能研究面临较大挑战。本研究的结果尚需进一步的功能实验验证。但我们的研究发现与既往文献^[41]报道的减少TANs的浸润可增强免疫治疗响应的结论相辅,进一步证实了中性粒细胞在肿瘤免疫调控中的关键作用。这些重要发现不仅为深入理解MM免疫逃逸的分子机制提供了新的理论视角,更重要的是为开发针对这一难治性黑色素瘤亚型的精准免疫治疗策略提供了有力的潜在干预靶点。

利益冲突声明/Conflict of Interests

本研究不存在利益冲突。

There is no conflict of interest in this study.

伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究方案已通过上海交通大学医学院附属第九人民医院医学伦理委员会的审查与批准(编号SH9H-2019-T279-3)。

This research protocol has been reviewed and approved by the Ethics Committee of Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (No. SH9H-2019-T279-3).

作者贡献/Authors' Contributions

郝美灵参与完成了数据分析及论文撰写; 马彦妮, 曾汉林负责实验方案指导和实验结果分析指导; 马旭辉, 张燕捷参与完成了患者样本及临床信息的收集; 曾汉林和陈善双负责论文审阅。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

HAO Meiling was involved in the data analysis and paper writing. MA Yanni and ZENG Hanlin were responsible for the guidance of the experimental protocol and the analysis of the experimental results. MA

Xuhui and ZHANG Yanjie were involved in the collection of the patient samples and clinical information; ZENG Hanlin and CHEN Shanshuang were responsible for the review of the paper. All authors read and agreed to submit the final manuscript.

• Received: 2025-04-08

• Accepted: 2025-08-12

• Published online: 2025-11-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] ZHOU L, CUI C L, LIAN B, et al. Postoperative radiotherapy in resected sinonasal mucosal melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): e21059.
- [2] SALEH M, JAVADI S, ELSHERIF S, et al. Multimodality imaging and genetics of primary mucosal melanomas and response to treatment[J]. *Radiographics*, 2021, 41(7): 1954-1972.
- [3] OTTAVIANO M, GIUNTA E F, MARANDINO L, et al. Anorectal and genital mucosal melanoma: diagnostic challenges, current knowledge and therapeutic opportunities of rare melanomas[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(1): 150.
- [4] KOTTSCHADE L A, POND G R, OLSZANSKI A J, et al. SALVO: single-arm trial of ipilimumab and nivolumab as adjuvant therapy for resected mucosal melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(12): 2220-2225.
- [5] SI L, FANG M Y, CHEN Y, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with unresectable locally advanced or metastatic mucosal melanoma: interim analysis of an open-label phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 9511.
- [6] JOHNSON D B, SWETTER S M, SALAMA A K S, et al. Cutaneous melanoma: management of melanoma brain metastases and molecular testing[J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 19(5.5): 644-647.
- [7] LI S M, WU X W, YAN X Q, et al. Toripalimab plus axitinib in patients with metastatic mucosal melanoma: 3-year survival update and biomarker analysis[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e004036.
- [8] BLACKBURN S D, SHIN H, FREEMAN G J, et al. Selective expansion of a subset of exhausted CD8 T cells by alphaPD-L1 blockade[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(39): 15016-15021.
- [9] ZENG S S, HU H L, LI Z Y, et al. Local TSH/TSHR signaling promotes CD8⁺ T cell exhaustion and immune evasion in colorectal carcinoma[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(11): 1287-1310.
- [10] GAO Y, OUYANG Z J, YANG C, et al. Overcoming T cell exhaustion via immune checkpoint modulation with a dendrimer-based hybrid nano complex[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(19): e2100833.
- [11] BELK J A, DANIEL B, SATPATHY A T. Epigenetic regulation of T cell exhaustion[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(6): 848-860.
- [12] KANG K, LIN X, CHEN P, et al. T cell exhaustion in human cancers[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(5): 189162.
- [13] MILLER B C, SEN D R, AL ABOSY R, et al. Subsets of exhausted CD8⁺ T cells differentially mediate tumor control and respond to checkpoint blockade[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(3): 326-336.
- [14] KALTENMEIER C, YAZDANI H O, MORDER K, et al. Neutrophil extracellular traps promote T cell exhaustion in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 785222.
- [15] GIESE M A, HIND L E, HUTTENLOCHER A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment[J]. *Blood*, 2019, 133(20): 2159-2167.
- [16] WANG L W, LIU Y H, DAI Y T, et al. Single-cell RNA-seq analysis reveals BHLHE40-driven pro-tumour neutrophils with hyperactivated glycolysis in pancreatic tumour microenvironment[J]. *Gut*, 2023, 72(5): 958-971.
- [17] MENG Y, YE F, NIE P P, et al. Immunosuppressive CD10⁺ALPL⁺ neutrophils promote resistance to anti-PD-1 therapy in HCC by mediating irreversible exhaustion of T cells[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6): 1435-1449.
- [18] HUANG C T, LIAO Y H, LIAU J Y, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in primary mucosal melanoma[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2025, 92(2): 340-343.
- [19] SADE-FELDMAN M, YIZHAK K, BJORGAARD S L, et al. Defining T cell states associated with response to checkpoint immunotherapy in melanoma[J]. *Cell*, 2018, 175(4): 998-1013.e20.
- [20] TIROSH I, IZAR B, PRAKADAN S M, et al. Dissecting the multicellular ecosystem of metastatic melanoma by single-cell RNA-seq[J]. *Science*, 2016, 352(6282): 189-196.
- [21] ZHANG C, SHEN H R, YANG T L, et al. A single-cell analysis reveals tumor heterogeneity and immune environment of acral melanoma[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7250.
- [22] ZHOU Z Y, ZHOU X X, JIANG X, et al. Single-cell profiling identifies IL1B^{hi} macrophages associated with inflammation in PD-1 inhibitor-induced inflammatory arthritis[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2107.
- [23] ALSHETAIWI H, PERVOLARAKIS N, MCINTYRE L L, et al. Defining the emergence of myeloid-derived suppressor cells in breast cancer using single-cell transcriptomics[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(44): eaay6017.
- [24] KELLIHER M A, RODERICK J E. NOTCH signaling in T-cell-mediated anti-tumor immunity and T-cell-based immunotherapies[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1718.
- [25] LIU W, STACHURA P, XU H C, et al. BAFF attenuates immunosuppressive monocytes in the melanoma tumor microenvironment[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(2): 264-277.
- [26] LIU X B, WANG Y Y, BAUER A T, et al. Neutrophils activated by membrane attack complexes increase the permeability of melanoma blood vessels[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(33): e2122716119.
- [27] BARON M, IDEKER T. Abstract 178: desmosome mutations in melanoma promote cellular proliferation and disease progression[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13_Supplement): 178.
- [28] IRIONDO O, YU M. Unexpected friendship: neutrophils help tumor cells en route to metastasis[J]. *Dev Cell*, 2019, 49(3): 308-310.
- [29] GUNGABEESON J, GORT-FREITAS N A, KISS M, et al. A neutrophil response linked to tumor control in immunotherapy[J]. *Cell*, 2023, 186(7): 1448-1464.e20.
- [30] WU Y C, MA J Q, YANG X P, et al. Neutrophil profiling illuminates anti-tumor antigen-presenting potency[J]. *Cell*, 2024, 187(6): 1422-1439.e24.
- [31] LIU S J, YUAN S J, LIU M C, et al. *In situ* tumor cell engineering reverses immune escape to enhance immunotherapy effect[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(1): 627-641.
- [32] BRANDAU S, HARTL D. Lost in neutrophil heterogeneity? CD101[J]. *Blood*, 2017, 129(10): 1240-1241.
- [33] SÁNCHEZ-MAGRANER L, MILES J, BAKER C L, et al. High PD-

- 1/PD-L1 checkpoint interaction infers tumor selection and therapeutic sensitivity to anti-PD-1/PD-L1 treatment[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(19): 4244-4257.
- [34] MA H Y, YAMAMOTO G, XU J, et al. IL-17 signaling in steatotic hepatocytes and macrophages promotes hepatocellular carcinoma in alcohol-related liver disease[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(5): 946-959.
- [35] HAO Y W, LIU D L, WANG K Y, et al. Imaging and therapy of tumors based on neutrophil extracellular traps[J]. *Small Sci*, 2024, 4(10): 2400212.
- [36] YANG L Y, LUO Q, LU L, et al. Increased neutrophil extracellular traps promote metastasis potential of hepatocellular carcinoma via provoking tumorous inflammatory response[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 3.
- [37] VIRAMONTES K M, NEUBERT E N, DEROGATIS J M, et al. PD-1 immune checkpoint blockade and PSGL-1 inhibition synergize to reinvigorate exhausted T cells[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 869768.
- [38] van NOT O J, van DEN EERTWEGH A J M, JALVING H, et al. Long-term survival in patients with advanced melanoma[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(8): e2426641.
- [39] de MEZA M M, van NOT O J, BLOKX W, et al. Efficacy of checkpoint inhibition in advanced acral melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): e21527.
- [40] ZENG W Y, WANG Y, ZHANG Q, et al. Neutrophil nanodecoys inhibit tumor metastasis by blocking the interaction between tumor cells and neutrophils[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(10): 7363-7378.
- [41] QUE H Y, FU Q M, LAN T X, et al. Tumor-associated neutrophils and neutrophil-targeted cancer therapies[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(5): 188762.

[本文编辑] 徐 敏

学术快讯

上海交通大学公共卫生学院刘宁宁、王慧等揭示结直肠癌演进过程中组织驻留微生物组-宿主蛋白互作网络及机制

2025年11月4日,上海交通大学公共卫生学院刘宁宁、王慧联合中国科学院计算技术研究所赵屹、同济大学附属东方医院吴文娟、上海交通大学医学院附属仁济医院丁慧、南京医科大学附属无锡人民医院毛文君等团队,在国际知名期刊*iMeta*在线发表题为“*The interplay between tissue-resident microbiome and host proteins by integrated multi-omics during progression of colorectal adenoma to carcinoma*”的研究论文。该研究整合了深度宏基因组与蛋白质组学数据,系统分析了结直肠腺瘤-癌演进过程中组织驻留多界微生物组与宿主蛋白质组的动态互作网络,揭示了肿瘤微生态对癌变驱动的复杂调控机制,并基于此构建了高精度诊断模型,为结直肠癌的早期筛查和靶向干预提供了新靶点和新策略。该研究提出的多界微生物组-宿主互作模型,有望成为癌症多组学分析与干预研究的新范式,为推动微生物-宿主互作的精准医学应用提供技术路径。