



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.025

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.025>

· 继续教育园地 ·

## 单细胞转录组测序技术在亚实性结节型肺腺癌发生发展机制中的研究进展

王渊 邱志新

**[摘要]** 随着低剂量计算机断层扫描(LDCT)在肺癌筛查中的应用,越来越多表现为亚实性结节(SSN)的早期肺腺癌被检出。SSN型肺腺癌的总体预后较实性结节型(SN)肺腺癌好,但仍有部分SSN型肺腺癌会出现快速进展或远处转移,从而导致预后不佳。因此,深入探究SSN型肺腺癌的发生发展机制十分重要。近年来,单细胞转录组测序(scRNAseq)技术迅速发展并广泛应用于各研究领域,特别在肿瘤研究中,但在SSN型肺腺癌研究方面相对较少。本文针对scRNAseq技术在SSN型肺腺癌发生发展机制中的研究进行综述,以期对SSN型肺腺癌的早期诊断和治疗研究提供新的思路。

**[关键词]** 亚实性结节; 肺腺癌; 单细胞转录组测序; 机制

**[中图分类号]** R734.2;R563

**[文献标识码]** A

随着低剂量计算机断层扫描(LDCT)在肺癌筛查中的普及,越来越多无症状的CT表现为亚实性结节(SSN)的早期肺腺癌被检出<sup>[1]</sup>。SSN型肺腺癌主要发生在非吸烟的亚洲女性人群<sup>[2]</sup>,其中磨玻璃病变指高分辨薄层计算机断层扫描(HRCT)显示边界清楚或不清楚的肺内密度增高影,但其内的支气管及血管纹理仍可显示<sup>[3]</sup>。根据结节密度,可将其分为纯磨玻璃结节(PGGN)和部分实性结节(PSN)<sup>[3,4]</sup>。SSN型肺腺癌主要类型为腺癌,根据WHO最新的肺腺癌组织学分类,SSN型肺腺癌分为非典型腺瘤样增生(AAH)和原位腺癌(AIS)肺癌前驱病变、微浸润性肺腺癌(MIA)、浸润性肺腺癌(IAC)<sup>[5]</sup>。

SSN型肺腺癌可以从影像学 and 病理学两个维度发生进展。研究表明,随着时间的推移,PGGN先发展成PSN,然后发展为实性结节(SN)<sup>[6]</sup>,且结节密度与病理亚型、基因突变状态相关。另外,与SN型肺腺癌相比,虽然SSN型肺腺癌有与其相似的基因突变图谱,但SSN型肺腺癌总体呈惰性生长,预后较好,且遵循AAH→AIS→MIA→IAC的自然进展过程<sup>[7]</sup>。但仍有部分SSN型肺腺癌患者出现术后复发、淋巴结、胸膜、胸内转移等,或一出现即多发SSN型肺腺癌等情况。研究发现恶性SSN以IAC居多,AIS和MIA患者在完全切除后的5年无病生存率几乎可以达100%,而不同组织学亚型为主的IAC患者5年无病生存率则从33.3%到99.0%不等<sup>[8,9]</sup>。另外, Lee等<sup>[10]</sup>发现SSN型肺腺癌随着实性成分的增加,分化程度更低。以上表明SSN型肺腺癌一旦发展为浸润性,预后则较差。单细胞转录组

测序(scRNAseq)技术目前在肿瘤领域被广泛用于分析肿瘤异质性、探索肿瘤微环境(TME)、了解细胞间的相互作用<sup>[11]</sup>,但在SSN型肺腺癌方面研究少且不够深入。本文就scRNA-seq技术在SSN型肺腺癌发生发展中的机制研究进行综述,旨在对SSN型肺腺癌的早期诊断和治疗提供借鉴。

### 一、肿瘤细胞的起源和特征

1. 肿瘤细胞的起源:肿瘤干细胞是肿瘤起源发展的关键细胞,具有自我更新和分化能力<sup>[12]</sup>,其起源于正常组织中的干细胞,并依赖于正常干细胞途径的激活和抑制干细胞自我更新途径的失活<sup>[13]</sup>。肺腺癌干细胞可能起源于支气管肺泡干细胞、II型肺泡上皮(AT2)细胞、基底细胞和Club细胞<sup>[14-16]</sup>。Wang等<sup>[17]</sup>基于scRNA-seq发现了一群类似于肺腺癌干细胞的AT2样细胞,推断其是肺腺癌干细胞的起源,但Zhu等<sup>[18]</sup>同样使用scRNA-seq发现肺腺癌既可能起源于AT2细胞,也可能来自Club细胞的克隆突变。而在SSN型肺腺癌这一特殊影像学表现的肺腺癌起源细胞的研究方面,有研究者对比了肺癌细胞和正常肺上皮细胞的差异表达基因,并发现AT2细胞可能是SSN型肺腺癌的起源细胞,并且分泌泡囊和表面活性剂途径可能参与早期肺腺癌的发生<sup>[19]</sup>。

2. 肿瘤细胞的功能特征:肿瘤细胞群中与肿瘤增殖、血管生成、预后不佳相关的基因(如CCT2、UBE2C、HSF1等)明显上调,这些基因都在肺腺癌的发生发展中起着至关重要的作用<sup>[17-18,20]</sup>。同时磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、Janus激酶/信号转导及转录激活因子(JAK/STAT)、表皮生长因子受体(EGFR)和转化生长因子-β(TGF-β)等信号通路活性较高<sup>[21]</sup>。癌胚抗原相关细胞粘附分子6(CEACAM6)在正常肺组织中不会存在,但在SSN中的肺癌细胞中表现为强阳性,这表明CEACAM6可能参与了SSN型肺腺癌早期的发生<sup>[19]</sup>。同时有研究者通过

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82370100);癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究国家科技重大专项(2023ZD0506106)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院呼吸与危重症医学科 呼吸健康研究所 四川大学疾病分子网络前沿科学中心(王渊);呼吸和共病全国重点实验室 精准医学四川省重点实验室(邱志新)

通讯作者:邱志新, E-mail: qiuzeagull@foxmail.com

scRNA-seq 发现,与 PGGN 相比,PSN 中血管生成相关基因表达上调<sup>[22]</sup>。另外,基于 scRNA-seq 技术,研究 PSN 中的两种不同成分发现,与磨玻璃成分内的肿瘤细胞相比,血管生成、EMT、KRAS 信号、p53 信号和细胞周期途径在实性成分内的肿瘤细胞中明显上调<sup>[23]</sup>。从单细胞层面来分析肺腺癌中的肿瘤细胞的演进趋势,可以观察到其代谢相关基因和免疫相关标记的表达逐渐上调,而肺泡上皮标记基因(如 SFTPB 和 SFTPD 等)的表达显著下调,并表现出去分化特性及更加恶性的潜能<sup>[20,24]</sup>,SSN 型肺腺癌也呈现类似的变化<sup>[19]</sup>。

## 二、TME 的重塑

TME 是由多种细胞相互作用而构成的复杂生态系统,主要包括肿瘤细胞、免疫细胞和基质细胞等,且 TME 景观能直接影响肿瘤的进展。SSN 型肺腺癌的发生与 TME 的重塑密不可分,并涉及到诸多基因表达模式的改变。

1. 抑制的免疫微环境:免疫细胞主要包括淋巴细胞和髓系细胞。随着肺腺癌从正常肺组织到前驱病变再到浸润性肺腺癌的发展,以及影像学表现从正常肺组织到 SSN 再到 SN,TME 中免疫细胞的动态变化创造了一个促进肿瘤恶性演进和免疫抑制的微环境。

(1) 淋巴细胞:肿瘤组织中浸润的淋巴细胞在抗肿瘤免疫、促进肿瘤免疫逃避、免疫调节等方面发挥着重要作用。Wang 团队揭示了组织病理学上的演变过程,他们发现 CD8<sup>+</sup> T 和调节性 T(Treg)细胞在肿瘤中富集,但自然杀伤(NK)细胞在肿瘤发展过程中被耗尽<sup>[17]</sup>。同时,Zhu 等<sup>[18]</sup>分析了 AIS 到 IAC 过程中不同病理阶段的细胞表达变化,发现从 AIS 到 MIA,NK 细胞和黏膜相关淋巴组织 B 淋巴细胞增加;从 MIA 到 IAC,Treg 细胞和分泌性 B 细胞的丰度增加。细胞周期和细胞增殖相关的通路在 NK 和 Treg 细胞中显著激活上调。一项基于公共数据库分析<sup>[20]</sup>表明 CD8<sup>+</sup> 效应性 T 细胞、T 细胞和 NK 细胞在正常组织中富集,而幼稚性 T 细胞和 Treg 细胞主要表达于 MIA 和 IAC 的肿瘤组织,表明肿瘤对其微环境中的 T 细胞有抑制作用。在影像学层面,Liu 等<sup>[25]</sup>基于 scRNA-seq 技术发现从 PGGN 到 SN 的进展过程中,由 NK 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞介导的抗肿瘤免疫逐渐减弱,由浆细胞介导的体液免疫在 SN 中更为活跃。另一项研究显示,影像表现从正常肺组织到 SSN 和转移性肺腺癌的过程中,T 细胞、B 细胞和浆细胞相对丰度逐步增加,但耗竭性的 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞呈现出明显上升趋势,且 B 细胞在 SSN 中表现出炎症主导的基因表达模式<sup>[26]</sup>。综上,随着 SSN 型肺腺癌的进展,促炎相关的 CD8<sup>+</sup> T 细胞、NK 细胞、树突状细胞(DCs)、B 细胞呈现耗尽和失功的趋势,而抗炎相关的 Treg 细胞、分泌型 B 细胞、浆细胞和耗竭的 T 细胞逐渐富集和活化。耗竭诱导的加强导致杀癌效果受损,从而导致免疫逃逸,改善淋巴细胞的耗竭或有助于抑制 SSN 型肺腺癌的进展。

(2) 髓系细胞:巨噬细胞和 DCs 是免疫系统中的关键角色,它们在调节免疫反应、参与抗原呈递方面发挥重要作用。基于巨噬细胞在不同刺激下的促炎和抗炎功能,将其分为经典的 M1 和 M2 巨噬细胞<sup>[27]</sup>。矛盾的是,巨噬细胞一方面发挥抗肿瘤效应,另一方面帮助其侵袭和转移。与正常组织相比,早期

肺腺癌中抗原呈递的巨噬细胞和炎性 DCs 的耗竭,且特异性富集的一群抗原表达分数较低的 M2 样巨噬细胞<sup>[28]</sup>。有研究发现,IAC 和 MIA 中的巨噬细胞和 DCs 的比例高于 AIS,表明随着肺腺癌的演进,巨噬细胞可能起着促瘤的作用<sup>[20]</sup>。Lu 等<sup>[29]</sup>通过对比影像学表现为实性的肺腺癌,发现 SSN 肺腺癌的巨噬细胞倾向于 M1 型。有趣的是,对比 PSN 中实性和磨玻璃成分的不同免疫微环境构成,发现实性成分中的巨噬细胞往往比磨玻璃成分中的巨噬细胞有较少的 M1 主导基因特征表达<sup>[23]</sup>。从功能学上来看,磨玻璃成分中的巨噬细胞展现出更强的应对细胞突变能力<sup>[30]</sup>。总的来说,随着 SSN 型肺腺癌的进展,巨噬细胞呈现从促炎到抗炎表型的转化,进而帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸。DCs 随着肺腺癌的进展其数量和功能下降,从而降低了肿瘤相关免疫应答。

2. 促瘤的基质景观:TME 中基质细胞主要包括成纤维细胞和内皮细胞(ECs)等。这些基质细胞通过分泌基质成分、细胞因子以及活化相关信号通路等,维持和改变 TME 的结构和功能。

(1) 成纤维细胞:Kim 等<sup>[19]</sup>发现在 SSN 型早期肺腺癌中,成纤维细胞是肿瘤组织和正常肺组织差异富集的第二大细胞类型,这表明其可能参与 SSN 型早期肺腺癌的发生。另外,与 AIS 和 MIA 相比,IAC 的肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)显著减少,同时氧化代谢、TGF- $\beta$  和上皮间质转化(EMT)等信号在 CAFs 中高表达<sup>[18]</sup>。TGF- $\beta$  能够参与诱导 EMT 的发生,并在促进细胞外基质重塑的过程中发挥着重要作用<sup>[31]</sup>。此外,成纤维细胞中的 TGF- $\beta$  促进了邻近上皮细胞的致癌潜力<sup>[32]</sup>。

(2) 其他基质细胞:ECs 在促进肿瘤进展方面发挥着重要作用。肿瘤 ECs 在 PSN 中比在正常组织中更丰富<sup>[23]</sup>。SSN 型肺腺癌组织中不成熟的 ECs 群体增多,这一变化促进了具有免疫规避特性的 TME 形成<sup>[19]</sup>。另外,淋巴 ECs 的比例从 AIS 到 IAC 的演进过程持续下降,其功能上高表达 Notch 信号、TGF- $\beta$  信号、氧化磷酸化途径等相关表面标记,其持续减少可能与 SSN 型肺腺癌整个侵袭过程有关<sup>[18]</sup>。且有趣的是,除了与肿瘤发展直接相关外,ECs 同时是 CAFs 的主要来源之一<sup>[33]</sup>。肥大细胞的持续减少与 SSN 型肺腺癌的组织学进展过程紧密相关<sup>[18]</sup>。PSN 中磨玻璃成分中的周细胞比实性成分中的表现出更强的免疫反应功能<sup>[23]</sup>。

## 三、细胞间交流改变

1. 细胞间配体-受体表达变化: CXCL13-CXCR5 轴招募大多数 B 细胞和浆细胞进入 TME<sup>[34]</sup>。肿瘤组织中的 CXCL13 表达高于正常肺组织。且从 AAH 到 IAC 的演变过程中,TME 中 CXCL13 的表达逐渐增加<sup>[34]</sup>。与正常肺组织相比,大部分过度表达 CXCL13 的细胞群位于 SSN 型肺腺癌肿瘤组织内的 Treg 细胞、滤泡辅助性 CD4<sup>+</sup> T 细胞、记忆性 CD4<sup>+</sup> T 细胞中<sup>[19,23]</sup>。此外,由 NK 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞介导的抗肿瘤免疫随着 SSN 型肺腺癌的进展而逐渐减弱,而浆细胞介导的体液免疫逐渐活跃<sup>[25]</sup>。这些研究可能揭示了 B 细胞随着 SSN 型肺腺癌发生而逐渐高表达的原因,即随着 T 细胞的耗竭和 Treg 细胞的作用,高表达 B 细胞招募相关配体,B 细胞和浆细胞逐渐在 TME 浸润。另外,与转移性肺腺癌相比,早期的 SSN 中与淋巴细胞招募和归

巢有关的相互作用表达更为丰富<sup>[26]</sup>。进一步研究发现 NK 细胞通过高表达 *CXCR4* 和 *CX3CR1*, 并与 SSN 中的 ECs 表达的 *CXCL12* 和 *CX3CL1* 互相作用而被招募。

2. 分子及信号转导途径改变: 血管生成信号有关的相互作用在 SSN 和转移的肺腺癌中与正常肺组织相比更为丰富<sup>[26]</sup>。血管生成相关的 VEGF 信号通路, 在 ECs 和成纤维细胞之间表达非常强<sup>[11,25]</sup>。此外, PSN 与 PGGN 比较, 肿瘤细胞、ECs 和成纤维细胞交流检测到更强的 Notch 信号相关通路的表达<sup>[25]</sup>。该信号能促进非小细胞肺癌肿瘤细胞的增殖或抑制其凋亡<sup>[35]</sup>。

总之, SSN 型肺腺癌可能起源于 AT2 细胞, 随着肿瘤的发生发展, 去上皮表征和干性增强。肿瘤细胞高表达增殖、侵袭相关标记, 可能是其早期发生的关键靶点。免疫细胞的耗竭和失功与 SSN 型肺腺癌的发生进展相关, 基质细胞帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸。值得一提的是, Treg 细胞从始至终参与其中, 而 T 细胞的耗竭可能驱动 B 细胞的介导的体液免疫的活化。同时, 巨噬细胞向 M2 型极化也驱动了这一侵袭性过程。CXCL13-CXCR5 轴在 SSN 型肺腺癌中的表达倾向于恶性特征。此外, TGF- $\beta$ 、EMT、Notch 和血管生成等信号不同程度地参与了 SSN 型肺腺癌的发生与侵袭。

#### 四、总结与展望

综上所述, SSN 型肺腺癌的发生发展机制是多因素复杂的, 涉及到肿瘤细胞分化、演进、免疫微环境和细胞间交流等多个方面。而随着 scRNA-seq 技术的发展, 并从多组学角度来确定肿瘤的异质性和分子特征, 融合人工智能、液体活检和影像组学等无创研究, 人们势必会更加早期、立体、精确地观察 SSN 型肺腺癌演进的生物学过程, 从而实现早期诊断、无创预测组织学类型及进展, 进一步确定合适的干预节点和制定早期的干预措施从而提高患者的生存质量。

#### 参 考 文 献

- [1] Zhang Y, Jheon S, Li H, et al. Results of low-dose computed tomography as a regular health examination among Chinese hospital employees[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 160(3): 824-831. e4.
- [2] Kim YW, Kwon BS, Lim SY, et al. Lung cancer probability and clinical outcomes of baseline and new subsolid nodules detected on low-dose CT screening[J]. Thorax, 2021, 76(10): 980-988.
- [3] MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017[J]. Radiology, 2017, 284(1): 228-243.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10): 763-771.
- [5] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(1): 39-51.
- [6] Cho J, Kim ES, Kim SJ, et al. Long-Term Follow-up of Small Pulmonary Ground-Glass Nodules Stable for 3 Years: Implications of the Proper Follow-up Period and Risk Factors for Subsequent Growth[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(9): 1453-1459.
- [7] Song YS, Park CM, Park SJ, et al. Volume and Mass Doubling Times of Persistent Pulmonary Subsolid Nodules Detected in Patients without Known Malignancy[J]. Radiology, 2014, 273(1): 276-284.
- [8] Murakami S, Ito H, Tsubokawa N, et al. Prognostic value of the new IASLC/ATS/ERS classification of clinical stage IA lung adenocarcinoma[J]. Lung Cancer, 2015, 90(2): 199-204.
- [9] Qin Y, Xu Y, Ma D, et al. Clinical characteristics of resected solitary ground-glass opacities: Comparison between benign and malignant nodules[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(10): 2767-2774.
- [10] Lee KH, Goo JM, Park SJ, et al. Correlation between the size of the solid component on thin-section CT and the invasive component on pathology in small lung adenocarcinomas manifesting as ground-glass nodules[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(1): 74-82.
- [11] Li Y, Hu X, Lin R, et al. Single-cell landscape reveals active cell subtypes and their interaction in the tumor microenvironment of gastric cancer[J]. Theranostics, 2022, 12(8): 3818-3833.
- [12] Koren E, Fuchs Y. The bad seed: Cancer stem cells in tumor development and resistance[J]. Drug Resist Updat, 2016, 28: 1-12.
- [13] Henkin RI. Clinical and Therapeutic Implications of Cancer Stem Cells[J]. N Engl J Med, 2019, 381(10): e19.
- [14] Chen F, Liu J, Flight RM, et al. Cellular Origins of EGFR-Driven Lung Cancer Cells Determine Sensitivity to Therapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(22): e2101999.
- [15] Sasai K, Takao-Rikitsu E, Sukezane T, et al. Engineering cancer stem-like cells from normal human lung epithelial cells[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175147.
- [16] Chen Y, Toth R, Chocarro S, et al. Club cells employ regeneration mechanisms during lung tumorigenesis[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 4557.
- [17] Wang Z, Li Z, Zhou K, et al. Deciphering cell lineage specification of human lung adenocarcinoma with single-cell RNA sequencing[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6500.
- [18] Zhu J, Fan Y, Xiong Y, et al. Delineating the dynamic evolution from preneoplasia to invasive lung adenocarcinoma by integrating single-cell RNA sequencing and spatial transcriptomics[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(11): 2060-2076.
- [19] Kim EY, Cha YJ, Lee SH, et al. Early lung carcinogenesis and tumor microenvironment observed by single-cell transcriptome analysis[J]. Transl Oncol, 2022, 15(1): 101277.
- [20] He Y, Liu X, Wang H, et al. Mechanisms of Progression and Heterogeneity in Multiple Nodules of Lung Adenocarcinoma[J]. Small methods, 2021, 5(6): e2100082.
- [21] 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.
- [22] Lee H, Joung JG, Shin HT, et al. Genomic alterations of ground-glass nodular lung adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7691.
- [23] Li Y, Li X, Chen H, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the multicellular ecosystem in different radiological components of pulmonary part-solid nodules[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(2): e723.
- [24] Chen Z, Zhao M, Li M, et al. Identification of differentially expressed genes in lung adenocarcinoma cells using single-cell RNA sequencing not detected using traditional RNA sequencing and microarray[J]. Lab Invest, 2020, 100(10): 1318-1329.
- [25] Liu B, Wang C, Fang Z, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the cellular and molecular changes that contribute to the progression of lung adenocarcinoma[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 927300.
- [26] Xing X, Yang F, Huang Q, et al. Decoding the multicellular ecosystem of lung adenocarcinoma manifested as pulmonary subsolid nodules by single-cell RNA sequencing[J]. Sci Adv, 2021, 7(5): eabd9738.
- [27] Abe C, Bhaswant M, Miyazawa T, et al. The Potential Use of Exosomes in Anti-Cancer Effect Induced by Polarized Macrophages[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(3): 1024.
- [28] Sinjab A, Han G, Treekitkarmongkol W, et al. Resolving the Spatial and Cellular Architecture of Lung Adenocarcinoma by Multiregion Single-Cell Sequencing[J]. Cancer Discov, 2021, 11(10): 2506-2523.
- [29] Lu T, Yang X, Shi Y, et al. Single-cell transcriptome atlas of lung adenocarcinoma featured with ground glass nodules[J]. Cell Discov, 2020, 6(1): 69.
- [30] He Y, Yu F, Tian Y, et al. Single-Cell RNA Sequencing Unravels Distinct Tumor Microenvironment of Different Components of Lung Adenocarcinoma Featured as Mixed Ground-Glass Opacity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 903513.
- [31] Peng D, Fu M, Wang M, et al. Targeting TGF- $\beta$  signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 104.
- [32] Bhowmick NA, Chytil A, Plieth D, et al. TGF- $\beta$  signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia[J]. Science, 2004, 303(5659): 848-851.
- [33] Sobierajska K, Ciszewski WM, Sacewicz-Hofman I, et al. Endothelial Cells in the Tumor Microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1234: 71-86.
- [34] 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.
- [35] Sharif A, Shaji A, Chammaa M, et al. Notch Transduction in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5691.

(收稿日期: 2023-05-15)

(本文编辑: 李丹青)