

· 综述 ·

时空转录组解析乳腺癌淋巴结转移与免疫调控相关性的进展及展望

王晓雯^{1, 2}, 毕 钊¹, 凌远超¹, 郑鲁明³, 王永胜^{1, 2}, 邱鹏飞^{1, 2}

1. 山东第一医科大学附属肿瘤医院（山东省肿瘤防治研究院、山东省肿瘤医院）乳腺病中心，山东 济南 250117；
2. 山东第一医科大学（山东省医学科学院），山东 济南 250118；
3. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院，山东 济南 250031

[摘要] 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，其区域淋巴结转移（lymph node metastasis, LNM）状况是预后预测的重要指标。淋巴结作为免疫系统的重要组成部分，在肿瘤演进与免疫浸润的动态过程中扮演着复杂角色。近年来，单细胞测序、空间转录组和质谱流式细胞术等高通量技术的应用，揭示了乳腺癌肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）中免疫细胞的异质性及其在LNM中的关键作用。本文综述乳腺癌LNM过程中免疫细胞亚群的动态变化及其调控机制，具体阐述原发灶与转移淋巴结存在T细胞克隆共享而功能趋于耗竭，B细胞在三级淋巴结构（tertiary lymphoid structure, TLS）相关的抗肿瘤免疫与调节性B细胞（regulatory B cells, Breg）介导的促转移之间呈二元性；巨噬细胞向M2表型极化并伴随血管内皮生长因子C（vascular endothelial growth factor C, VEGF-C）/平足蛋白（podoplanin, PDPN）相关淋巴管生成与CD169⁺巨噬细胞递减；LAMP3⁺树突状细胞（dendritic cell, DC）通过CCL17/CCL22-CCR4轴招募调节性T细胞（regulatory T cell, Treg）巩固免疫抑制。这些进展共同揭示了淋巴结从发挥抗肿瘤免疫功能向形成促转移微环境转变的免疫学机制。通过整合多组学研究的最新发现，本文旨在揭示LNM的深层免疫调控网络，并探讨其对免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗等新兴免疫治疗策略的临床启示，为未来实现乳腺癌的精准诊断与个体化治疗提供理论依据和新的视角。

[关键词] 乳腺肿瘤；淋巴结转移；免疫图谱；转录组学；肿瘤异质性

中图分类号：R737.9 文献标志码：A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.12.006

基金项目：国家自然科学基金（82172873, W2421095）；山东省自然科学基金项目（ZR2024LMB011）；学科集群创新工程（GF003）。

利益冲突：作者均声明无利益冲突。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：王晓雯, 毕 钊, 凌远超, 等. 时空转录组解析乳腺癌淋巴结转移与免疫调控相关性的进展及展望 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(12): 1140-1147.

Funding: National Natural Science Foundation of China (82172873, W2421095); Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2024LMB011); Discipline Cluster Innovation Project (GF003).

Conflicts of interest: authors all declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: WANG X W, BI Z, LING Y C, et al. Advances in understanding the correlation between lymph node metastasis and immune regulation in breast cancer through spatiotemporal transcriptomic analysis [J]. Chin Oncol, 2025, 35(12): 1140-1147.

Advances in understanding the correlation between lymph node metastasis and immune regulation in breast cancer through spatiotemporal transcriptomic analysis WANG Xiaowen^{1, 2}, BI Zhao¹, LING Yuanchao¹, ZHENG Luming³, WANG Yongsheng^{1, 2}, QIU Pengfei^{1, 2} [1. Department of Breast Cancer Center, Shandong First Medical University Affiliated Tumor Hospital (Shandong Provincial Institute of Cancer Prevention and Treatment, Shandong Cancer Hospital), Jinan 250117, Shandong Province, China; 2. Shandong First Medical University (Shandong Provincial Academy of Medical Sciences), Jinan 250118, Shandong Province, China; 3. The 960th Hospital of PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China]

Correspondence to: QIU Pengfei E-mail: qiu.pf@outlook.com

[Abstract] Breast cancer is the most common malignancy in women, and regional lymph node metastasis (LNM) is a critical prognostic indicator. As a vital component of the immune system, lymph nodes play a complex role in the dynamic process of tumor

evolution and immune infiltration. In recent years, the application of high-throughput technologies such as single-cell sequencing, spatial transcriptomics, and mass cytometry has unveiled the heterogeneity of immune cells within the breast cancer tumor microenvironment (TME) and their pivotal role in LNM. This review summarized the dynamic changes and regulatory mechanisms of immune cell subsets during breast cancer LNM. Specifically, it detailed several key features: shared T-cell clonality between primary tumors and metastatic lymph nodes, which trends towards functional exhaustion; the duality of B cells, balancing between anti-tumor immunity associated with tertiary lymphoid structure (TLS) and pro-metastatic functions mediated by regulatory B cells (Bregs); the polarization of macrophages towards an M2 phenotype, accompanied by vascular endothelial growth factor C (VEGF-C)/podoplanin (PDPN)-related lymphangiogenesis and a decrease in CD169⁺ macrophages; and the reinforcement of immunosuppression by LAMP3⁺ dendritic cells (DCs) through the recruitment of regulatory T cells (Tregs) via the CCL17/CCL22-CCR4 axis. These advances collectively reveal the immunological mechanisms underlying the transformation of lymph nodes from a site of anti-tumor immunity to a pro-metastatic microenvironment. By integrating the latest findings from multi-omics studies, this article aimed to elucidate the deep immune regulatory network of LNM and to explore its clinical implications for emerging immunotherapeutic strategies, such as immune checkpoint inhibitors and tumor vaccines, providing a theoretical basis and new perspectives for the future realization of precise diagnosis and personalized treatment for breast cancer.

[**Key words**] Breast cancer; Lymph node metastasis; Immune profile; Transcriptomics; Tumor heterogeneity

目前，乳腺癌已经成为女性群体中发病率最高的恶性肿瘤^[1]，区域淋巴结转移（lymph node metastasis, LNM）状况是其预后预测的重要指标。肿瘤演进与免疫浸润是相互影响的动态过程，淋巴结作为免疫系统的一部分，具有活跃的抗肿瘤免疫功能^[2]。肿瘤细胞的侵袭和增殖使局部免疫反应失效，从而破坏正常淋巴结的免疫功能，使受侵袭的淋巴结成为进一步转移的起点^[3]。目前的研究未能对有关乳腺癌的LNM免疫微环境进行深入探索，尚缺乏为临床决策提供

预测信息的相关标准的临床标志物。

近年来，随着单细胞测序、空间转录组、质谱流式细胞术等先进技术的更迭，乳腺癌肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）中多种免疫细胞的单细胞谱揭示了可能成为潜在免疫治疗靶点的特定免疫细胞亚群^[4]。本文对生物信息技术革新下乳腺癌的LNM与免疫调控的相关性进行综述，以期优化乳腺癌区域淋巴结精准诊断与个体化处理提供理论依据（表1）。

表1 乳腺癌LNM相关的主要免疫学研究新进展

Tab. 1 Major immunological advances related to lymph node metastasis (LNM) in breast cancer

Immune subset/pathway	Key changes in MetLNs	Representative markers/axes	Functional impact	Clinical implication	Refs.
T cells (clonal dynamics)	Clonal sharing with primary tumor; exhaustion in MetLNs	PD-1, TIGIT, TIM-3; ↓ activation genes	Reduced cytotoxicity; immune escape	Combine ICIs with TIM-3/NKG2A blockade	[11, 12, 20]
TRM/TLS axis	Intratumor TRM expansion independent of SLN	CXCR6, ITGAE (CD103)	Tissue residency & local control	Engineer CXCR6 to enhance CAR-T trafficking	[20]
Bregs	Tumor-educated B cells promote nodal spread	HSPA4-IgG → Src/NF-κB → CXCR4/SDF-1α	Lymphotropism & metastasis	Target Breg circuits; block PD-L1 loop	[23-24, 31]
TLS-B cells	Mature TLS supports anti-tumor immunity	Tth-B interaction; plasma cell differentiation	Enhanced antigen presentation/antibody	Predict better ICI response; induce TLS	[21-22, 29]
Macrophages (TAMs)	M2 polarization; antigen-presentation defects	VEGF-C, PDPN; TIM-3 high macrophages	Lymphangiogenesis; T-cell dysfunction	Reprogram M2; TIM-3 combo strategies	[31, 37-39]
CD169 ⁺ macrophages	Progressive reduction with LN stage	CD169 (Siglec-1)	Early immune surveillance loss	Biomarker for early LN immune failure	[32]
Dendritic cells	LAMP3 ⁺ DCs recruit Tregs in MetLNs	CCL17/CCL22-CCR4	Immunosuppressive niche	CCR4 blockade; restore DC-T coordination	[9, 11]

1 T淋巴细胞群体

T淋巴细胞（简称T细胞）克隆扩增和类型转换是免疫应答和免疫激活的表现，在特定抗原的

刺激下，T细胞在淋巴结中活化并随后迁移至肿瘤部位发挥作用。T细胞受体（T-cell receptor, TCR）是存在于T细胞表面的蛋白质复合物，决

定了T细胞的抗原特异性。具有相同或相似序列TCR的T细胞群体发生增殖, 成为对肿瘤具有反应性的T细胞, 其对肿瘤细胞有直接的杀伤作用。

1.1 TCR克隆性与淋巴结免疫响应的动态演变

Mao等^[5]的研究通过单细胞T细胞受体 (single-cell T-cell receptor, scTCR) 测序追踪特定T细胞克隆在不同组织中的分布模式和活性状态, 发现转移淋巴结 (metastatic lymph node, MetLN) 中的CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞与肿瘤中的T细胞群体的TCR克隆高度一致。免疫系统通过识别肿瘤抗原并启动特异性免疫应答, 此过程动员了特定的T细胞克隆在原发灶和引流淋巴结之间共享。然而, 这种高度一致性并非预示着较强的抗肿瘤免疫反应, 而是标志着一场动态演变的开始, 其最终结局往往是免疫逃逸。这一现象表明, 被动员的T细胞具备识别肿瘤细胞表面抗原并与其相互作用的潜力。相比之下, 正常淋巴结中的T细胞亚群与原发肿瘤的相似性较低, 提示其在肿瘤特异性免疫应答中较差的免疫响应能力。因此, 基于TCR测序的检测通过对不同组织来源中共存的TCR克隆类型能够区分肿瘤特异性T细胞与旁观者T细胞, 可为适应不同转移状态下的T细胞受体嵌合T细胞免疫 (T-cell receptor chimeric antigen receptor T-cell, TCR-T) 治疗提供新思路。

1.2 “前转移微环境” (pre-metastatic niche, PMN) 的形成与免疫监视功能的“让渡”

淋巴结在肿瘤免疫中的角色是动态变化的, 其功能可从抗肿瘤免疫中心转变为促转移的“避难所”, 这一转变并非在肿瘤细胞到达后才发生, 而是在一个被称为PMN的阶段就已启动。在肿瘤细胞浸润淋巴结前, 原发肿瘤便可通过分泌可溶性因子和释放细胞外囊泡等方式远程“改造”引流淋巴结。这一过程导致了免疫监视功能的“让渡”, 通过免疫集群和代谢环境的改变塑造PMN。乳腺癌、黑色素瘤和宫颈癌中, PMN中CD4⁺/CD8⁺T细胞比例的变化显著且通常伴随调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg) 比率的升高, 而在肿瘤细胞转移至淋巴结后这种改变更为明显^[6-8]。因此, 当具有高度克隆一致性的肿瘤特异性T细胞到达淋巴结时, 淋巴结此时已从一个免疫激活的指挥中心, 转变为一个促进肿瘤生存、生长乃至进一步播散的“庇护所”。

1.3 MetLN中T细胞亚群的重塑与功能耗竭

目前, 单细胞转录组测序 (single cell RNA

transcriptome, scRNA-seq) 已经能够全面表征肿瘤浸润免疫细胞的基本特性, 并且已经在TME中确定了广谱的T细胞亚群^[9-10]。然而, T细胞群体在MetLN中经历了深刻的构成重塑和功能失调, CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞在乳腺癌原发肿瘤中的克隆扩增明显多于MetLN^[11], 且MetLN中的T细胞在功能上受到抑制, 表现出免疫活化基因的下调。

单细胞质谱流式细胞术 (mass cytometry, MC) 能够精准捕捉不同表型免疫细胞亚群的变化和功能失调。有研究报道, 通过CyTOF分析来自不同样本的免疫细胞表面和功能性标志物^[12], 结果发现, MetLN中的CD8⁺T和Treg细胞比例显著增加, 而CD4⁺T细胞的比例减少。在肿瘤进展的晚期, CD4⁺T细胞的优势亚群从早期起抗肿瘤作用的Th1细胞, 转变为促进肿瘤的Treg和Th17细胞。T细胞免疫受体含免疫球蛋白和ITIM结构域 (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domain, TIGIT) 且程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 高表达, 这意味着长期的抗原刺激使T细胞逐渐失去对肿瘤细胞的有效杀伤功能, 而PD-1/PD-L1抑制剂的免疫疗法正是通过阻断这些抑制信号来恢复T细胞的功能, 促进它们重新发挥抗肿瘤作用。Li等^[13]从FVB/NJ小鼠和MMTV-PyMT小鼠的淋巴结中也观察到CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的比例减少, 而Treg细胞的比例显著增加。然而, 该研究发现记忆T细胞的比例显著减少, 可能与研究的样本来源差异有关。基因集合变异分析 (Gene Set Variation Analysis, GSEA) 进一步显示, CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的血管生成基因集显著上调, 表明其可能促进淋巴结中的血管生成, 或为肿瘤细胞的营养供给和转移提供支持。不同于CD8⁺T细胞的快速克隆扩增^[14], 研究发现MetLN中的CD4⁺T细胞的TCR更具多样性^[5], Treg和Th1/Th17的分化极具肿瘤特异性, 作为肿瘤免疫的研究热点, 二者的免疫平衡侧面揭示了淋巴结在恶性肿瘤发生、发展中承担的双重角色。然而, 转化生长因子β (transforming growth factor-β, TGF-β) 超家族在乳腺癌LNM中的浓度依赖性诱导作用尚无确切定论。

包括乳腺癌和卵巢癌在内的多种肿瘤出现Treg数量增加^[15-16], 作为Treg的关键转录因子标志, 嗜酸性粒细胞和叉头框蛋白P3 (forkhead box P3, FoxP3) 相关转录控制基因集在乳腺癌小鼠模型的淋巴结中显著上调, 而干扰素α反应、干

扰素 γ 反应、同种移植排斥反应和炎症反应等信号转导通路显著下调,显示出淋巴结中受抑制的抗肿瘤免疫反应^[13]。免疫无能是建立免疫耐受的关键机制,特指对抗原特异性识别功能降低的T细胞无应答状态。无能T细胞可以通过诱导Treg生成实现免疫抑制微环境的构建^[17],Treg则通过抑制效应T细胞的激活和扩增促进肿瘤进展和维持亲肿瘤环境。Treg在循环和组织驻留库中存在分子和功能异质性^[18],表达抑制性表型(HELIOS、CD25和CD39)的Treg随着淋巴结受到侵袭而显著扩增($P<0.05$)^[19],肿瘤细胞浸润主要诱导Th1样(表达CXCR3和T-bet)Treg,其扩增频率与效应Th1显著相关($P=0.008$),暗示二者相似的迁移和转录适应过程。研究最终通过生存分析评估出Treg中最具临床相关性的差异表达基因,Treg的CD80/FoxP3 mRNA比值与乳腺癌患者较差的无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)呈显著正相关($P=0.032$),其生存关联并未在动物模型中得到有效验证。

1.4 新兴免疫靶点的临床意义与展望

值得注意的是,Jiao等^[20]在乳腺癌的原发肿瘤中发现约有10.9%的扩增T细胞克隆并未在淋巴结中出现,其高表达的CXC族趋化因子受体6(CXC chemokine receptor 6, CXCR6)和整合蛋白 α E亚基(integrin subunit alpha E, ITGAE)介导T细胞组织驻留,提示这部分T细胞可以独立于前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)而受到肿瘤内部的三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure, TLS)特异性诱导,这些发现为理解T细胞行为和开发新疗法提供了重要线索。其中,CXCR6作为组织驻留记忆T细胞(tissue-resident memory T cell, TRM)的核心标志物,其高表达通常与乳腺癌等多种癌症的更有利预后及更好的免疫治疗响应相关,有望成为预测免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)疗效的生物标志物。因此,增强CXCR6-CXCL16轴的功能,例如通过基因工程手段使CAR-T细胞表达CXCR6,可显著增强其在肿瘤内的积聚,为提高细胞免疫疗法的效果提供了新方向。此外,另一关键分子——自然杀伤细胞组2(natural killer group 2, NKG2A)与CD39一样是表达在活化T细胞上的抑制性受体,其编码基因的高水平共表达提示肿瘤内部特异性扩展的T细胞更具功能障碍。NKG2A作为一种新兴的关键共抑制性免疫检查点,其在TME中的表达升高与细胞功能耗竭

及患者不良预后密切相关。因此,阻断NKG2A-HLA-E信号转导通路具有巨大的治疗潜力。靶向NKG2A的单克隆抗体(如monalizumab)能够有效地解除对NK细胞和CD8⁺T细胞的双重抑制,其单用或与PD-1/PD-L1抑制剂联合使用的策略,有望为对免疫治疗耐药的患者提供新的选择。

2 B细胞群体

B细胞是免疫系统的核心组成部分,其在肿瘤免疫中的作用极为复杂且具有双重性,既可抑制肿瘤生长,也可促进其进展。其最终效应高度依赖于B细胞的亚群表型、分化状态、空间定位以及与TME中其他细胞的相互作用^[21-22]。

2.1 TLS中的免疫中枢

在TME中,B细胞最主要的抗肿瘤功能体现在其作为TLS的关键组织者和参与者。发挥抗肿瘤作用的B细胞主要包括初始B细胞、记忆B细胞和浆细胞,它们聚集在TLS的B细胞滤泡中,与滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh)紧密互作,形成生发中心样结构。在TLS内部,B细胞通过多种机制发挥抗肿瘤作用。首先,作为高效的抗原呈递细胞,B细胞能够呈递肿瘤相关抗原,激活T细胞。其次,在Tfh细胞的辅助下,B细胞分化为能够分泌高亲和力抗肿瘤抗体的浆细胞,通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用等机制清除肿瘤细胞。此外,B细胞还能分泌促炎细胞因子和趋化因子,放大抗肿瘤免疫的效果。TLS的存在与成熟度是乳腺癌等多种实体瘤患者良好预后及对ICI响应更佳的标志。肿瘤内高密度的B细胞浸润预示着患者对ICI治疗有更高的响应率。未来的治疗策略可以致力于在肿瘤内诱导TLS的形成,以“点燃”免疫“冷”肿瘤。

2.2 B细胞的促肿瘤机制:调节性B细胞(regulatory B cell, Breg)介导的免疫抑制

B细胞的特定亚群,尤其是Breg,在肿瘤进展中扮演了“帮凶”的角色。一类被称为“肿瘤驯化的B细胞”在乳腺癌小鼠淋巴结中高度积累,表现出显著的促转移特性。Breg主要通过分泌IL-10、IL-35和TGF- β 等抑制性细胞因子来发挥功能,这些细胞因子可以直接抑制细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和NK细胞的功能,或通过诱导Treg的扩增来建立免疫抑制微环境。Liu等^[23]发现肿瘤驯化的B细胞在乳腺癌小鼠淋巴结中高度积累,这些B细胞通过产生靶向热激蛋白A家族成员4(heat shock protein family A member 4, HSPA4)的IgG抗体

触发肿瘤细胞中的Src/NF- κ B信号转导通路, 其下游的CXCR4/SDF1 α 轴能够显著增强肿瘤细胞向淋巴结的迁移和侵袭, 这与Ganti等^[24]在B16-F10黑色素瘤模型中的发现一致, T2-MZP型(B220⁺、IgM高、CD21高、CD23⁺) Breg在淋巴结中优先积累且促进肿瘤生长。

肿瘤浸润B细胞(tumor infiltrating B cell, TIB)的组成和其在TME中的异质性功能已得到充分阐述^[24-26], TIB在免疫应答中的功能包括但不限于细胞因子产生、抗原呈递与共刺激以及在淋巴组织发育过程中的贡献。在TME中, B细胞与Tfh细胞形成TLS, 提示乳腺癌的良好预后, 其存在与化疗及免疫检查点治疗的效果有关^[24]。多项研究证实了肿瘤浸润Breg产生的IL-10、IL-35和TGF- β 等通过诱导Treg积累或抑制CTL的功能协助塑造免疫抑制微环境^[26-28]。在另一项研究中, Liu等^[13]在乳腺癌的小鼠模型中观察到淋巴结边缘区B细胞的减少, 这与之前的研究结论相悖^[23]。在此项研究中, 与B细胞相关的血管生成信号转导通路显著上调, 干扰素- γ 、PI3K-AKT-mTOR、糖酵解及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)信号转导通路通过NF- κ B信号显著下调, 说明这部分B细胞在淋巴结经历重编程后, 同样表现出向抑制性免疫表型的转变以及增殖能力的减弱。肌细胞增强因子2(myocyte enhancer factor 2CC, Mef2c)能够在应激条件下调节B细胞的产生, 而编码布鲁顿酪氨酸激酶抑制因子的SH3结构域结合蛋白5(domain binding protein 5, SH3BP5)可能抑制B细胞的发育或成熟, 二者均表现出显著的差异表达。

2.3 B细胞在MetLN中的状态与临床转化

B细胞在MetLN的分群聚类变化不及T细胞显著。Xu等^[29]将原发肿瘤和MetLN的B细胞聚类为初始B细胞和记忆B细胞, 不同于活跃的增殖的幼稚B细胞群体, 细胞代谢标志物MKI-67在记忆B细胞中的低表达表明其处于较低的细胞分裂和增殖状态, 与其长期存活并在二次免疫反应中迅速产生抗体的功能特性相符。免疫球蛋白编码基因IGHA和IGHG, 致癌转录因子基因KLF-6和螯合磷脂酰肌醇4,5-二磷酸的蛋白质的编码基因MARCKS, 同时在幼稚和记忆B细胞中高度表达, 表明MetLN中免疫细胞增殖活跃且运动性增加。

有研究^[6]通过识别Ig相关编码基因表达, 将4例乳腺癌患者的原发肿瘤、邻近正常组织和

腋窝淋巴结中观测到的B细胞进行聚类, 这些B细胞亚群更多表现为“耗竭状态”, 且没有表现出细胞亚群占比与预后的显著相关, 但通过Ig相关编码基因表达可以预测患者的生存, 这可能暗示B细胞对抗肿瘤免疫集群的贡献^[30]并不取决于细胞丰度, 而是与其特异性抗原的表达水平有关。此外, Huang等^[31]首次揭示了一簇共表达CD24和CD27的Breg(CD24hiCD27⁺ Breg)在MetLN中的关键作用, CD24hiCD27⁺ Breg通过分泌白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和TNF- α 等, 促进乳腺癌肿瘤细胞的多药耐药性和干细胞样特性, 乳腺癌肿瘤细胞又通过CD40L和PD-L1信号转导通路反向激活CD24hiCD27⁺ Breg, 当这种正反馈环路被PD-L1阻断时, 小鼠荷瘤模型中MetLN的病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)率显著提高, 为乳腺癌患者的免疫联合治疗策略提供了重要依据。

3 巨噬细胞群体

有研究^[32]报道, LNM的肿瘤细胞可以清除特异性表达CD169的巨噬细胞, 这种细胞缺失的出现可能先于CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞的减少或C反应蛋白系统性炎症的变化等其他免疫失调表现, 且随着乳腺癌进展而进一步加剧。来自58例患者的474份切片的组织学分析显示, CD169⁺巨噬细胞的逐渐减少与淋巴结的病理学分期相关($P=0.022$), 与肿瘤大小及转移肿瘤的体积无关, 这提示靶向CD169⁺巨噬细胞及相关信号转导通路, 维持其在淋巴结中的分布密度及功能活性或有助于增强抗肿瘤免疫治疗的效果, 但目前的研究未能对CD169⁺巨噬细胞减少的潜在机制及其与其他细胞群体的相互作用进行深入探讨。

造血功能失调可显著增加肿瘤患者外周单核细胞数量, 随后这些髓源单核细胞在TME中募集, 受到肿瘤和TME来源的信号的作用发生极化并进行功能重编程, 促进肿瘤细胞的增殖和转移^[33-34]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)是TME免疫浸润的主要组成部分, 常见的分类是根据生物标志物将其分为促炎的M1型和抗炎的M2型, 前者具有较强的抗原呈递功能, 能够激活Th1型免疫反应, 发挥促炎和抗肿瘤作用; 后者则表现出免疫抑制特性, 倾向于支持肿瘤进展。M2型巨噬细胞数量的增加与LNM、肿瘤体积增大、肿瘤细胞分化差以及乳腺癌复发风险升高有显著相关性^[35]。在健康组织中, 巨噬细胞能够有效地处理和呈递抗原, 激活T细胞反应, 来自同一乳腺癌患者

的匹配样本（肿瘤组织、MetLN、正常淋巴结）的比较显示，TAM同样在抗原处理与呈递的信号转导通路中显著富集（ $P < 0.001$ ），相关的抗原呈递基因（*HLA-A/B/C/E*）在TAM中高表达^[36]。对比乳腺癌的原发肿瘤与MetLN，TAM分布并无明显比例差异，但位于原发肿瘤的巨噬细胞表现出更高的活化标志[干扰素诱导蛋白44样（interferon-induced protein 44-like, IFI44L）和IFI27]，提示原发肿瘤存在更加明显的免疫激活^[11]。MetLN中以CD14、CD68、CD16a表达为特征的巨噬细胞能显著上调免疫功能障碍生物标志物[T细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域蛋白3（T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM-3）]的表达^[29]，其诱导的T细胞耗竭和免疫耐受将进一步促使肿瘤实现免疫逃逸，PD-1/PD-L1抑制剂联合靶向TIM-3的单克隆抗体可能逆转T细胞耗竭，提升免疫治疗的效果。

有研究^[37]报道，在浸润性乳腺癌中，TAM亚群在LNM中发挥关键作用，血管内皮生长因子C（vascular endothelial growth factor C, VEGF-C）表达的TAM促进乳腺癌淋巴管生成和淋巴血管侵袭，I型跨膜糖蛋白平足蛋白（podoplanin, PDPN）参与TAM亚群及淋巴内皮细胞的附着，与乳腺癌患者的淋巴结及远端器官转移的发生率高度相关^[38]。TME促使TAM极化为M2型，使其失去有效的抗原呈递能力，甚至可能促进T细胞的耗竭和功能障碍。Shen等^[39]对GEO数据库中1例luminal B型乳腺癌患者的单细胞数据进行分析，证实MetLN中显著富集M2型巨噬细胞，其在免疫激活和细胞迁移中的相关基因（*TREM2*、*MMP-14*、*C5AR1*）的表达水平上调，且显著高于正常淋巴结中的巨噬细胞。未来研究可尝试在动物模型中通过去除或重编程M2巨噬细胞提升抗肿瘤免疫效能，为改善乳腺癌患者的预后提供线索。

4 树突状细胞（dendritic cell, DC）群体

DC是先天免疫细胞中的主要抗原呈递细胞，在细胞免疫的启动中起着关键作用。在肿瘤免疫中，DC负责将肿瘤抗原携带到淋巴结，从而启动肿瘤特异性免疫反应，并通过重新激活肿瘤部位的T细胞来维持抗肿瘤作用^[40]，当TME缺乏DC浸润时，T细胞的抗肿瘤活性显著减弱^[41]。围绕乳腺癌免疫微环境的研究更多来自免疫组织化学检测提供的证据。已有研究^[8]证明，DC可能参与乳腺癌的LNM过程，

与正常淋巴结相比，转移的SLN中细胞因子的产生减少，DC则以IL-8、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和IL-10水平降低为主。浆细胞样树突状细胞（plasmacytoid dendritic cell, pDC）的高浸润可能通过TNF- α 介导的NF- κ B激活促进乳腺癌组织中CXCR4的表达上调，从而通过CXCR4/SDF-1生物学轴促使肿瘤细胞向淋巴结迁移^[42]。Szpor等^[43]通过对浸润性乳腺癌患者的原发肿瘤和SLN中的DC标志物进行检测以区分不同的DC群体，DC-LAMP⁺DC主要分布在肿瘤边缘区域，DC-SIGN⁺DC和CD1c⁺DC则更多地分布在宏转移SLN之中，而微转移或无转移的SLN中的数量相对更少，以上3类DC的分布密度与转移负荷较大的SLN呈正相关。相反，可能起到保护作用的CD1a⁺DC在无转移的SLN中数量更多，且随着转移负荷增加分布减少。

有研究^[11]将视角转向高通量测序，MetLN中的LAMP-3⁺DC细胞群体通讯模式的异质性得到阐释：分布在原发肿瘤的LAMP-3⁺DC中具有活跃的T细胞启动和活化能力，可通过CXCL9/CXCR3、CCL19/CXCR3及CCL19/CCR7生物学轴增强与其他免疫细胞的相互作用。而在MetLN中，LAMP-3⁺DC则通过CCL17/CCR4和CCL22/CCR4生物学轴与Treg实现强互扰，使其在MetLN中募集和激活Treg以增强免疫抑制。

5 总结与展望

综上所述，淋巴结作为重要的次级免疫器官，在乳腺癌的发生、发展尤其是在LNM进程中扮演重要的角色：在免疫激活阶段，淋巴结尚未遭受侵袭时，DC在肿瘤部位摄取抗原后迁移到淋巴结，通过主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）分子实现抗原递呈，初始T细胞和B细胞发生活化并募集，进化为具有肿瘤杀伤作用的效应性表型，此时的淋巴结作为抗肿瘤的“指挥中心”指导全身的免疫反应和治疗反应。随着肿瘤进展，转移起始阶段的淋巴结抗肿瘤免疫响应出现“失能”，TAM的极化伴随着抗原呈递过程的破坏，T细胞和B细胞呈现出克隆多样性和耗竭表型偏向，DC通过招募更多的Treg进一步介导免疫逃逸，与Breg亚群共同参与抑制性免疫微环境的塑造。尽管如此，多阶段LNM过程相关的免疫下调潜在机制仍需深入探究，基于各种高通量测序技术的整合研究将为解析免疫微环境中的复杂相互作用机制提供新的视角；挖掘乳腺癌的淋巴结免疫细胞亚群在各类免疫疗法中的潜力，将为患者提供优效的

治疗选择。

第一作者:

王晓雯 (ORCID: 0009-0001-1666-1087), 山东第一医科大学硕士研究生。

通信作者:

邱鹏飞 (ORCID: 0000-0001-6784-410X), 博士, 主任医师, 山东省肿瘤医院乳腺外科主任; E-mail: qiu.pf@outlook.com。

作者贡献声明:

王晓雯: 文献检索与文章撰写; 毕钊、凌远超: 对文章的知识性内容作批评性审阅; 郑鲁明、王永胜、邱鹏飞: 论文选题指导。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] WIJESINGHE S K M, RAUSCH L, GABRIEL S S, et al. Lymph-node-derived stem-like but not tumor-tissue-resident CD8⁺ T cells fuel anticancer immunity [J] . *Nat Immunol*, 2025, 26(8): 1367–1383.
- [3] RAHIM M K, OKHOLM T L H, JONES K B, et al. Dynamic CD8⁺ T cell responses to cancer immunotherapy in human regional lymph nodes are disrupted in metastatic lymph nodes [J] . *Cell*, 2023, 186(6): 1127–1143.e18.
- [4] ZHANG Y Y, CHEN H Y, MO H N, et al. Distinct cellular mechanisms underlie chemotherapies and PD–L1 blockade combinations in triple-negative breast cancer [J] . *Cancer Cell*, 2025, 43(3): 446–463.e7.
- [5] MAO X F, ZHOU D, LIN K R, et al. Single-cell and spatial transcriptome analyses revealed cell heterogeneity and immune environment alternations in metastatic axillary lymph nodes in breast cancer [J] . *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(3): 679–695.
- [6] HEEREN A M, ROTMAN J, STAM A G M, et al. Efficacy of PD–1 blockade in cervical cancer is related to a CD8⁺FoxP3(+) CD25⁺ T-cell subset with operational effector functions despite high immune checkpoint levels [J] . *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 43.
- [7] VAN DEN HOUT M F C M, KOSTER B D, SLUIJTER B J R, et al. Melanoma sequentially suppresses different DC subsets in the sentinel lymph node, affecting disease spread and recurrence [J] . *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(11): 969–977.
- [8] VAN PUL K M, VUYLSTEKE R J C L M, VAN DE VEN R, et al. Selectively hampered activation of lymph node-resident dendritic cells precedes profound T cell suppression and metastatic spread in the breast cancer sentinel lymph node [J] . *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 133.
- [9] XUE R, CHENG J, ZHANG N. Advances in single-cell analysis, spatial profiling, and gene editing in cancer immunogenomics [J] . *Holist Integ Oncol*, 2025, 4: 10.
- [10] CHU X J, LI X J, ZHANG Y, et al. Integrative single-cell analysis of human colorectal cancer reveals patient stratification with distinct immune evasion mechanisms [J] . *Nat Cancer*, 2024, 5(9): 1409–1426.
- [11] LIU T, LIU C, YAN M S, et al. Single cell profiling of primary and paired metastatic lymph node tumors in breast cancer patients [J] . *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6823.
- [12] RYE I H, HUSE K, JOSEFSSON S E, et al. Breast cancer metastasis: immune profiling of lymph nodes reveals exhaustion of effector T cells and immunosuppression [J] . *Mol Oncol*, 2022, 16(1): 88–103.
- [13] LI Y L, CHEN C H, CHEN J Y, et al. Single-cell analysis reveals immune modulation and metabolic switch in tumor-draining lymph nodes [J] . *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1830513.
- [14] ZHANG L, YU X, ZHENG L T, et al. Lineage tracking reveals dynamic relationships of T cells in colorectal cancer [J] . *Nature*, 2018, 564(7735): 268–272.
- [15] PANKOWSKA K A, BĘDKOWSKA G E, CHOCIEJ-STYPUŁKOWSKA J, et al. Crosstalk of immune cells and platelets in an ovarian cancer microenvironment and their prognostic significance [J] . *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9279.
- [16] MORENO AYALA M A, CAMPBELL T F, ZHANG C Y, et al. CXCR3 expression in regulatory T cells drives interactions with type I dendritic cells in tumors to restrict CD8⁺ T cell antitumor immunity [J] . *Immunity*, 2023, 56(7): 1613–1630.e5.
- [17] KUCZMA M P, SZUREK E A, CEBULA A, et al. Self and microbiota-derived epitopes induce CD4⁺ T cell anergy and conversion into CD4⁺Foxp3(+) regulatory cells [J] . *Mucosal Immunol*, 2021, 14(2): 443–454.
- [18] LUCCA L E, DOMINGUEZ-VILLAR M. Modulation of regulatory T cell function and stability by co-inhibitory receptors [J] . *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(11): 680–693.
- [19] NÚÑEZ N G, TOSELLO BOARI J, RAMOS R N, et al. Tumor invasion in draining lymph nodes is associated with Treg accumulation in breast cancer patients [J] . *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3272.
- [20] JIAO S P, XIONG Q, YAN M S, et al. Intratumor expanded T cell clones can be non-sentinel lymph node derived in breast cancer revealed by single-cell immune profiling [J] . *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003325.
- [21] MA J Q, WU Y C, MA L F, et al. A blueprint for tumor-infiltrating B cells across human cancers [J] . *Science*, 2024, 384(6695): eadj4857.
- [22] YANG Y, CHEN X Y, PAN J Y, et al. Pan-cancer single-cell dissection reveals phenotypically distinct B cell subtypes [J] . *Cell*, 2024, 187(17): 4790–4811.e22.
- [23] GU Y, LIU Y F, FU L, et al. Tumor-educated B cells selectively promote breast cancer lymph node metastasis by HSPA4-targeting IgG [J] . *Nat Med*, 2019, 25(2): 312–322.
- [24] GANTI S N, ALBERSHARDT T C, IRITANI B M, et al. Regulatory B cells preferentially accumulate in tumor-draining lymph nodes and promote tumor growth [J] . *Sci Rep*, 2015, 5: 12255.
- [25] FRIDMAN W H, MEYLAN M, PETITPREZ F, et al. B cells and tertiary lymphoid structures as determinants of tumour immune contexture and clinical outcome [J] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(7): 441–457.
- [26] ZHANG B H, VOGELZANG A, MIYAJIMA M, et al. B cell-derived GABA elicits IL–10(+) macrophages to limit anti-tumour immunity [J] . *Nature*, 2021, 599(7885): 471–476.
- [27] LI S R, MIRLEKAR B, JOHNSON B M, et al. STING-induced regulatory B cells compromise NK function in cancer immunity [J] . *Nature*, 2022, 610(7931): 373–380.
- [28] KESSEL A, HAJ T, PERI R, et al. Human CD19⁺CD25(high)

- B regulatory cells suppress proliferation of CD4⁺ T cells and enhance Foxp3 and CTLA-4 expression in T-regulatory cells [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(9): 670-677.
- [29] XU K, WANG R T, CHEN Q, et al. Microenvironment components and spatially resolved single-cell transcriptome atlas of breast cancer metastatic axillary lymph nodes [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(9): 1336-1348.
- [30] GARAUD S, BUISSERET L, SOLINAS C, et al. Tumor infiltrating B-cells signal functional humoral immune responses in breast cancer [J]. *JCI Insight*, 2019, 5(18): e129641.
- [31] HUANG H H, YAO Y, SHEN L S, et al. CD24hiCD27⁺ bregs within metastatic lymph nodes promote multidrug resistance in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(24): 5227-5243.
- [32] MAESHIMA Y, KATAOKA T R, VANDENBON A, et al. Intra-patient spatial comparison of non-metastatic and metastatic lymph nodes reveals the reduction of CD169⁺ macrophages by metastatic breast cancers [J]. *EBioMedicine*, 2024, 107: 105271.
- [33] VAN VLERKEN-YSLA L, TYURINA Y Y, KAGAN V E, et al. Functional states of myeloid cells in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 490-504.
- [34] WU Y Z, YI M, NIU M K, et al. Myeloid-derived suppressor cells: an emerging target for anticancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 184.
- [35] RHEE I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(11): 1588-1596.
- [36] LIAO N, LI C, CAO L, et al. Single-cell profile of tumor and immune cells in primary breast cancer, sentinel lymph node, and metastatic lymph node [J]. *Breast Cancer*, 2023, 30(1): 77-87.
- [37] SCHOPPMANN S F, FENZL A, NAGY K, et al. VEGF-C expressing tumor-associated macrophages in lymph node positive breast cancer: impact on lymphangiogenesis and survival [J]. *Surgery*, 2006, 139(6): 839-846.
- [38] BIENIASZ-KRZYWIEC P, MARTÍN-PÉREZ R, EHLING M, et al. Podoplanin-expressing macrophages promote lymphangiogenesis and lymphoinvasion in breast cancer [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 917-936.e10.
- [39] SHEN J, MA H F, CHEN Y X, et al. ScRNA-seq reveals the correlation between M2 phenotype of tumor-associated macrophages and lymph node metastasis of breast cancer [J]. *Oncol Res*, 2023, 31(6): 955-966.
- [40] HERAS-MURILLO I, ADÁN-BARRIENTOS I, GALÁN M, et al. Dendritic cells as orchestrators of anticancer immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(4): 257-277.
- [41] GIBERT-RAMOS A, LÓPEZ C, BOSCH R, et al. Immune response profile of primary tumour, sentinel and non-sentinel axillary lymph nodes related to metastasis in breast cancer: an immunohistochemical point of view [J]. *Histochem Cell Biol*, 2019, 152(3): 177-193.
- [42] GADALLA R, HASSAN H, IBRAHIM S A, et al. Tumor microenvironmental plasmacytoid dendritic cells contribute to breast cancer lymph node metastasis via CXCR4/SDF-1 axis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(3): 679-691.
- [43] SZPOR J, STREB J, GLAJCAR A, et al. Presence of dendritic cell subsets in sentinel nodes of breast cancer patients is related to nodal burden [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8461.

(收稿日期: 2025-03-03 修回日期: 2025-08-22)

(责任编辑: 王琳辉)

编者·作者·读者

更新公告: 《中国癌症杂志》XML一体化数字出版平台全新改版上线

尊敬的各位审稿专家、作者、读者:

为适应数字化出版发展趋势,提高《中国癌症杂志》学术服务质量与工作效率,提升使用体验,《中国癌症杂志》对现有的投审稿系统、官方网站及XML数据出版服务进行全面升级,正式推出《中国癌症杂志》XML一体化数字出版平台。该平台将于2026年1月1日全新上线,围绕网站、投审稿、排版、出版等多个环节进行了系统性优化与创新,深度融合大数据、云计算及人工智能等技术,致力于为作者投稿、专家审稿、编辑办公提供更智能、高效、便捷的服务体验。

①新系统访问:从2026年1月1日起,所有作者投稿请通过新系统注册并上传稿件,原投稿系统将不再受理新投稿。官网地址不变: www.china-oncology.com。

②旧系统的稿件:新旧系统迁移期间,所有前期已受理且仍在流程中的稿件,请作者与专家继续使用原系统登录并处理相关事宜(官网右上角设有入口链接可返回旧版系统)。编辑部将通过邮件与您保持联系,请密切关注E-mail通知。

如在系统登录和使用的过程中有任何疑问,请通过电话(021-64188274)或邮箱(E-mail: zgazzz@china-oncology.com)与我们联系。迁移期间给您带来不便,敬请谅解!

欢迎广大审稿专家、作者、读者访问《中国癌症杂志》全新的数字出版平台,体验更流畅的投审稿流程与内容服务,也竭诚欢迎国内外专家、学者不吝赐稿!

《中国癌症杂志》编辑部