

肿瘤微环境在膀胱癌发生发展中的作用机制

卫阳兵¹, 闫鹏宇¹, 杨晓峰^{2*}

(¹山西医科大学第一临床医学院, 太原 030000; ²山西医科大学第一医院泌尿外科, 太原 030000)

摘要: 肿瘤微环境是由肿瘤细胞、与肿瘤相关的基质细胞、免疫细胞以及这些细胞分泌的细胞因子和趋化因子共同组成的各种细胞之间相互沟通的巨大网络。由于肿瘤微环境的作用, 膀胱癌表现出易复发、易进展、易转移的特征。近年来, 随着肿瘤大块组织测序以及单细胞转录组测序等技术的应用与发展, 肿瘤微环境的组成成分日益清晰, 细胞之间复杂的沟通网络被充分挖掘, 为膀胱癌的治疗提供了新的视野。本文现结合国内外最新研究进展, 从膀胱癌肿瘤微环境的细胞组分和细胞外基质组分两部分的研究热点对其进行综合分析和系统综述。

关键词: 膀胱癌; 肿瘤微环境; 肿瘤相关巨噬细胞; 肿瘤相关成纤维细胞; 淋巴细胞; 缺氧微环境; 外泌体

Mechanism and role of tumor microenvironment in the initiation and progression of bladder cancer

WEI Yangbing¹, YAN Pengyu¹, YANG Xiaofeng^{2*}

(¹The First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China;

²Department of Urology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

Abstract: Tumor microenvironment (TME) is a huge network, composed by tumor cells, tumor associated stromal cells, immune cells, cytokines and chemokines secreted by these cells, in which various cells communicate with each other. Bladder cancer is characterized of tendency of relapse, progression, metastasis because of the role of TME. With the application and development of new technologies recently, such as tumor bulk RNA-sequencing and single-cell transcriptome sequencing, the composition of TME for bladder cancer is increasingly clear and the complex cell-to-cell communication network is fully duged, which provides a new vision for the therapy of bladder cancer. This paper reviewed and further analysed the research hotspots of cellular components and extracellular matrix components of bladder cancer on the basis of the latest research progress.

Key Words: bladder cancer; tumor microenvironment; tumor-associated macrophage; tumor-associated fibroblast; lymphocyte; hypoxia microenvironment; exosome

膀胱癌(bladder cancer, BC)是常见的泌尿生殖系统恶性肿瘤之一。全球范围内每年约有43万

新诊断BC病例和超过16.5万人BC患者死亡。根据肿瘤浸润的深度, BC可分为非肌层浸润性(non-

收稿日期: 2022-07-07

基金项目: 山西省科技厅中央财政引导地方资金项目(YDZJSX2021C010)

第一作者: E-mail: wyb919568553@163.com

*通信作者: E-mail: yxfylq@163.com

muscle invasive bladder cancer, NMIBC)和肌层浸润性(muscle invasive bladder cancer, MIBC), 其中大约70%的新发膀胱肿瘤为NMIBC。NMIBC的标准治疗方案是经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of the bladder tumor, TURBT)辅以膀胱内灌注化疗药物。但即使是接受了标准治疗, TURBT术后仍有30%的患者复发进展为浸润性膀胱癌, 因此需要严格的随访^[1]。

近年来, 基因测序技术的进步为癌症研究提供了新的视野, 其中肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)被认为在BC的发生发展中发挥了重要作用。TME是由肿瘤细胞, 肿瘤内免疫和炎症细胞、肿瘤相关的成纤维细胞, 附近的间质组织、微血管, 以及各种细胞因子和趋化因子组成的复杂综合系统。TME的形成和进化与肿瘤的生物行为、疾病预后密切相关。本文将从细胞组分以及细胞外基质组分两方面的研究热点系统综述TME对BC的重要影响, 为该领域进一步的深入研究指明方向。

1 TME的细胞组成

1.1 肿瘤相关巨噬细胞

巨噬细胞是癌症中免疫浸润的主要组成部分, 可以影响肿瘤的行为。它由单核巨噬细胞谱系分化而来, 在肿瘤细胞释放的多种细胞因子、趋化因子以及细胞外基质的作用下募集到肿瘤区域。一般而言, 由于受到肿瘤微环境中的不同因素的影响, 巨噬细胞可以极化为两种表型^[2]。Liu等^[3]研究发现, 猪苓均质多糖能够调节TLR2/核转录因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)/NLRP3通路来促进肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)向M1极化, 并分泌促炎因子, 改善肿瘤微环境; 膀胱肿瘤细胞来源的外泌体能够通过下调PTEN和激活AKT/STAT3/6信号通路来诱导巨噬细胞M2极化^[4]。其中, M1型具有促炎症和抗肿瘤的作用, M2型具有促肿瘤和抑制免疫的作用。在膀胱癌肿瘤微环境中, TAMs受到肿瘤细胞以及其他基质细胞的影响, 大多数极化为M2样表型。多项研究表明, M2型TAMs在膀胱肿瘤中浸润增加, 患者的生存期缩短, 预后较差^[5-7]。TAMs在膀胱癌中通过多种机制促进肿瘤

的发生发展。

TAMs通过分泌细胞因子、激活信号通路维持肿瘤干细胞特性, 促进肿瘤生长。TAMs通过促进蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)的磷酸化, 激活AKT信号级联放大通路, 促使细胞周期转换, 从而促进BC细胞的增殖^[8]。同时, TAMs能够分泌I型胶原, 激活促生存整合素 $\alpha 2\beta 1$ /PI3K/AKT信号通路维持肿瘤干细胞特性, 促进肿瘤生长^[9]。此外, TAMs产生的趋化因子CXCL1能够帮助癌细胞与基质细胞间的黏附和相互作用, 能够增强癌细胞的侵袭能力, 进而推动BC的进展。Miyake等^[10]通过建立膀胱癌裸鼠模型将表达CXCL1的TAMs注射到裸鼠皮下, 发现与对照组相比, 皮下的肿瘤大小存在显著差异。

TAMs能够通过上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、细胞外基质重塑、血管以及淋巴管的形成等多种机制促进膀胱癌的侵袭和转移。Wu等^[11]研究发现, 随着TME中TAMs的浸润, CXCL8水平显著升高, 进而促进膀胱癌细胞分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 诱导肿瘤组织中血管的生成。此外, NF- κ B信号通路的异常激活促进了EMT、远处转移以及肿瘤干细胞的生成。Zhang等^[12]通过TAMs与BC细胞的共培养发现, 伴随EMT及转移相关标志物Snail、NF- κ B、波形蛋白和VEGF的表达增加, 肿瘤细胞表现出增强的迁移和侵袭能力。淋巴结转移是BC早期转移途径之一, 其转移与否决定了治疗方案以及患者的远期生存。肿瘤细胞中淋巴结转移相关转录本1能够使趋化因子CCL2的转录增强, 促进TAMs的浸润, 产生更高水平的VEGF-C, 从而促进淋巴管的生成以及肿瘤细胞的淋巴转移。Chen等^[13]在裸鼠淋巴结转移模型中对肿瘤组织CCL2的表达水平与淋巴结状态进行了相关性分析, 发现淋巴结转移阳性组CCL2表达水平高于阴性组, 间接证明了TAMs密度与淋巴结转移呈正相关。然而, 另一项研究发现, 膀胱癌中M2型巨噬细胞浸润较弱组的淋巴结转移率(58%)大于较强组(36%), 表现出巨噬细胞浸润与淋巴结转移负相关^[14]。可能的原因是两个实验中巨噬细胞与肿瘤细胞的比例不同, 因为当巨噬细胞的数量超过一定水平时其肿瘤抑制作用

反而会减弱。

TAMs能够通过抑制免疫细胞功能, 促进肿瘤的进展。Xu等^[15]发现, 信号调节蛋白 α +TAMs浸润能够诱导CD8⁺T细胞功能障碍以及免疫检查点的表达增强。M2 TAMs可以通过分泌转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)来增强膀胱癌细胞中STAT1、CACYPB和CALR等免疫相关基因的表达, 影响BC免疫微环境的形成, 从而促进BC的复发和进展^[16]。Xu等^[17]通过单细胞转录组测序技术发现, 白介素-10(interleukin-10, IL-10)+TAMs表现出免疫抑制的M2样表型, 并且TAMs与耗竭的CD8⁺T细胞存在密切联系。上述研究说明, M2型TAMs能够抑制CD8⁺T细胞的细胞杀伤功能, 从而形成免疫抑制的微环境, 但具体分子机制尚不明确, 还需要进一步实验探索。

综上, TAMs受TME的影响分化为两种亚型, 在肿瘤细胞的生长、侵袭、转移中起到抑制或促进的作用。因此, 诱导TAMs向抑癌方向分化或者抑制M2型巨噬细胞的促癌作用是研究膀胱癌治疗方法的切入点。

1.2 肿瘤相关成纤维细胞

肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)主要来源于正常成纤维细胞, 是肿瘤微环境的重要组成部分。CAFs与肿瘤细胞关系密切, 肿瘤细胞启动并维持CAFs的激活, CAFs则促进肿瘤细胞的增殖、转移^[18]。

CAFs通过分泌多种细胞因子以及增加能量供应促进BC细胞生长。细胞自噬是一种实现细胞本身代谢需要和细胞器更新的行为。Dong等^[19]使用雷帕霉素增强CAFs的自噬, 随后与膀胱癌细胞共培养后, 观察到CAFs中增强的自噬诱导癌细胞中基质金属蛋白-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达增加, 糖酵解等能量代谢途径相关蛋白酶MCT1、MCT4、HK2和SLC2A1的表达水平升高, 肿瘤微环境中乳酸水平升高。该研究表明, 癌细胞能够在邻近的成纤维细胞中诱导温伯格效应, 使有氧代谢受到影响, 这些成纤维细胞分泌的乳酸和丙酮酸被癌细胞吸收进行能量供应, 促进了肿瘤的生长。Chen等^[20]通过分析8例BC患者的单细胞转录组RNA测序数据, 发现炎性肿瘤相关成纤维细胞可以促进肿瘤细胞增殖。将其与膀胱癌细

胞共培养, 肿瘤细胞显示出了更高的增殖能力。他们还发现, 炎性肿瘤相关成纤维细胞产生VEGF, 包括VEGFA和VEGFB, 而肿瘤细胞本身也表达高水平的VEGFA, 它们与内皮细胞上的受体结合促进血管生成, 增加肿瘤区域的营养物质供应, 导致肿瘤细胞增殖和转移。

CAFs的高度浸润还与肿瘤进展和不良预后相关。CAFs相关的转录因子RUNX2在膀胱癌中过表达, 通过促进EMT以及诱导肿瘤细胞表达MMP, 破坏基底膜和IV型胶原蛋白, 重塑细胞外基质促进癌细胞的迁移、侵袭^[21]。此外, CAFs也能帮助调节肿瘤区域的免疫浸润。在单细胞转录组RNA测序研究中, Chen等^[20]通过细胞-细胞相互作用网络的构建, 发现炎性肿瘤相关成纤维细胞与其他细胞相互作用较多且表达较高水平的CXCL12, 其受体CXCR4和CXCR3广泛表达于免疫细胞, 说明其与BC的免疫浸润状态有关。

综上所述, CAFs可以通过多种途径推进膀胱癌的进展。相较于肿瘤微环境中其他类型的基质细胞, CAFs与肿瘤细胞表现出更加紧密且复杂的相互作用, 因此理清CAFs与癌细胞之间的相互作用网络对于探索新的治疗策略具有重要意义。

1.3 淋巴细胞

T淋巴细胞是膀胱癌肿瘤微环境的重要组成部分, 存在多种亚型, 能促进或者抑制肿瘤的生长。其中, CD8⁺T细胞受自身MHC I类分子的限制, 活化后分化为细胞毒性T细胞, 在抗肿瘤免疫中起重要作用。它能够识别肿瘤相关抗原, 通过两种杀伤机制发挥细胞毒性作用: 通过分泌颗粒酶、穿孔素等细胞毒性分子, 直接靶向并杀死肿瘤细胞; 通过表达FasL或者分泌TNF- α , 分别与靶细胞表面的Fas或者TNF受体结合诱导靶细胞凋亡^[22]。CD4⁺T细胞根据功能特征分为辅助T细胞(helper T cell, Th)、细胞毒性T细胞和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)。未受抗原刺激的初始CD4⁺T细胞为Th0, 在肿瘤抗原的诱导下分化为Th1, 并分泌 γ 干扰素增强CD8⁺T细胞功能以及诱导巨噬细胞向M1型极化^[23]。CD8⁺T细胞与CD4⁺Th细胞协同发挥抗肿瘤作用。有研究表明, 肿瘤组织中CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞富集的患者预后较好^[24,25]。此外, 细胞毒性CD4⁺T细胞分泌具有杀伤

作用的细胞因子有效杀伤肿瘤细胞。Oh等^[26]对肌层浸润性膀胱癌进行单细胞转录组测序以及配对T细胞受体测序,发现与非恶性组织相比,细胞毒性CD4⁺ T细胞在膀胱癌中显著富集,CD8⁺ T细胞在恶性组织和非恶性组织之间却没有明显差异。这些细胞可以通过依赖MHC- II类的方式识别膀胱肿瘤抗原,表达细胞溶解蛋白裂解肿瘤细胞。

然而,上述抗肿瘤T细胞活性容易受到肿瘤微环境的抑制。肿瘤细胞能够表达程序性细胞死亡受体1配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1),与T细胞表面的PD-1结合,启动T细胞程序性死亡^[27]。在膀胱癌的免疫治疗中,抗PD-1/PD-L1抗体正是通过阻断了两者的结合,增强了膀胱癌患者的CD8⁺ T细胞的细胞毒活性^[28]。此外,Treg细胞也发挥着抑制抗肿瘤T细胞活性的作用。

由CD4⁺ T细胞分化产生的Tregs是目前膀胱癌领域中的一大研究热点。它又称为CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T细胞,主要通过两种方式负调控免疫应答。(1)直接接触抑制靶细胞活化;(2)分泌TGF- β 、IL-10等细胞因子抑制免疫应答。根据细胞来源,Tregs可分为自然调节性T细胞和诱导性调节性T细胞。其中,诱导调节性T细胞在肿瘤抗原和细胞因子(如TGF- β 或IL-10)的作用下扩增,是抑制肿瘤免疫反应和肿瘤逃逸的主要原因^[29]。Horn等^[30]研究发现,对于膀胱癌中较高密度的Tregs浸润的患者,其总生存时间较短,可能是由于Tregs对肿瘤免疫产生了负性调控。膀胱肿瘤内Tregs通过趋化因子受体CCR8上调转录因子FOXO1和C-MAF的表达来维持其稳定性,并增强其免疫抑制功能^[31]。

Tregs长期以来一直被认为能抑制肿瘤的免疫反应,然而,有研究表明,它可以抑制肿瘤炎症反应,对膀胱癌的预后起到积极的影响。Winerdal等^[32]的研究发现,Tregs通过干扰细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)和NF- κ B通路来下调M2巨噬细胞和侵袭性膀胱癌细胞系中的MMP2表达,抑制肿瘤炎症反应,从而降低肿瘤细胞的侵袭性。另外,在结肠癌和乳腺癌中,Tregs通过产生腺苷或前列腺素E2下调炎症反应来保护机体免受组织损伤和抑制肿瘤发展^[33]。

目前,有关Tregs抑制肿瘤炎症反应的机制研究较少。此外,在肿瘤发生发展的各个阶段,

Tregs如何影响肿瘤免疫和炎症反应,还需要进一步实验明确。我们可以通过构建Treg的细胞互作网络,了解微环境对Tregs功能的影响,探索其对膀胱肿瘤的作用。

2 TME的细胞外基质成分

2.1 缺氧微环境

缺氧是实体瘤的重要特征,它可以激活肿瘤细胞的相关基因从而适应微环境。细胞对缺氧微环境的反应主要通过缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)家族发生。目前发现的HIF家族有HIF1、HIF2、HIF3。其中,HIF-1 α / β 可促进代谢相关基因表达,HIF-2 α / β 能够影响EMT的发生和迁移侵袭相关基因的表达,同时也影响干细胞相关基因表达^[34]。Wang等^[35]发现,HIF-1 α 能够直接或通过Aly/REF输出因子间接增强丙酮酸激酶同工酶M2基因的转录和表达,从而促进膀胱癌细胞的糖酵解和增殖。Guan等^[36]通过将质粒转染过表达缺氧相关因子(hypoxia-associated factor, HAF)的BC细胞暴露于缺氧环境中,发现HAF通过激活NF- κ B通路驱动HIF-1 α 转向HIF-2 α ,并导致肿瘤细胞恶性能力增强以及干细胞标记物的维持。因此,抑制HIF的产生不仅可以阻断肿瘤细胞的能量供应,而且可以降低其增殖与侵袭能力。此外,在缺氧环境下膀胱癌细胞中长链非编码RNA尿路上皮癌相关1(urothelial carcinoma-associated 1, UCA1)表达上调,触发EMT导致肿瘤生长和进展^[37];同时,UCA1的过表达使PD-L1不受miRNA的抑制,有助于肿瘤细胞的免疫逃逸^[38]。

2.2 外泌体

外泌体是细胞外囊泡中的一种,富含由核酸、蛋白质和脂质等生物分子,参与细胞间通信,并在肿瘤发生中起到关键作用。在膀胱癌方面,外泌体在基质细胞、癌细胞、免疫细胞间的通讯中担任重要角色,能够发挥促癌和抑癌的作用。

2.2.1 促癌作用

LncRNA、miRNA作为膀胱癌外泌体的成分通过诱导EMT促进癌细胞的侵袭和转移。Huang等^[39]的研究发现,高级别膀胱癌细胞的外泌体衍生的lnc00960和lnc02470可通过上调 β -连环蛋白信

号通路、Notch信号通路和Smad2/3信号通路, 抑制E-钙黏蛋白的表达, 增强N-钙黏蛋白以及波形蛋白的表达, 从而促进EMT, 增强低级别膀胱癌细胞的迁移和侵袭能力。Yin等^[40]发现, 膀胱癌患者的循环外泌体miR663b水平显著升高, 通过靶向转录因子Ets2抑制因子促进细胞增殖和EMT。值得注意的是, 肿瘤细胞能够通过外泌体的方式分泌血管生成相关因子, 促进靶器官血管生成。Yoshida等^[41]的研究发现, 受体酪氨酸激酶与其关键调控因子CT10激酶调节子一起通过外泌体转移到靶器官的内皮细胞, 通过诱导FAK和PI3K/AKT信号激活, 促进血管增殖与渗漏, 为远处转移创造条件。

2.2.2 抑癌作用

在膀胱癌患者中也存在一些lncRNA、miRNA的下调表达, 且上调这些基因可抑制癌细胞增殖、侵袭、迁移。Zheng等^[42]发现, 将正常细胞分泌的含有lncRNA PTENP1的外泌体转移至膀胱癌细胞, 可以增加肿瘤细胞凋亡、降低细胞侵袭和迁移能力。Li等^[43]发现, 肿瘤细胞下调的miRNA-375-3p能够通过抑制Frizzled-8基因的表达, 阻断Wnt/ β -连环蛋白通路, 下调下游分子细胞周期蛋白D1和C-MYC, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 增加凋亡蛋白的表达。

外泌体作为肿瘤微环境中各类细胞之间的通讯工具, 其内容物决定了外泌体的功能。我们可以利用该特性, 通过识别肿瘤细胞来源的外泌体进行膀胱癌的诊断, 将相关分子载入外泌体进行膀胱癌的治疗。

3 总结与展望

肿瘤微环境对膀胱肿瘤的发生发展有着极大的影响。不同患者间肿瘤微环境存在异质性, 这使膀胱癌的治疗更为复杂。近年来, 随着单细胞测序技术在肿瘤领域的应用, 肿瘤微环境的组成成分愈渐清晰, 但是目前该技术在膀胱癌中的研究仍然较少。因此, 我们希望通过更加精确的技术探索膀胱癌的肿瘤微环境组成, 更好地指导膀胱癌的治疗。

参考文献

- [1] Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol*, 2017, 24(10): 730-734
- [2] Rubio C, Munera-Maravilla E, Lodewijk I, et al. Macrophage polarization as a novel weapon in conditioning tumor microenvironment for bladder cancer: can we turn demons into gods? *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(4): 391-403
- [3] Liu C, He D, Zhang S, et al. Homogeneous polyporus polysaccharide inhibit bladder cancer by resetting tumor-associated macrophages toward M1 through NF- κ B/NLRP3 signaling. *Front Immunol*, 2022, 13: 839460
- [4] Jiang Z, Zhang Y, Zhang Y, et al. Cancer derived exosomes induce macrophages immunosuppressive polarization to promote bladder cancer progression. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 93
- [5] Qu GY, Liu Z, Yang G, et al. Development of a prognostic index and screening of prognosis related genes based on an immunogenomic landscape analysis of bladder cancer. *Aging*, 2021, 13(8): 12099-12112
- [6] Lyu X, Wang P, Qiao Q, et al. Genomic stratification based on microenvironment immune types and PD-L1 for tailoring therapeutic strategies in bladder cancer. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 646
- [7] Yan Y, Huang Z, Cai J, et al. Identification of a novel immune microenvironment signature predicting survival and therapeutic options for bladder cancer. *Aging*, 2021, 13(2): 2780-2802
- [8] 张新明, 郭德迎, 何海填, 等. 肿瘤相关巨噬细胞对膀胱癌细胞增殖和血管生成的影响. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(24): 3908-3911
- [9] Qiu S, Deng L, Liao X, et al. Tumor-associated macrophages promote bladder tumor growth through PI3K/AKT signal induced by collagen. *Cancer Sci*, 2019, 110(7): 2110-2118
- [10] Miyake M, Hori S, Morizawa Y, et al. CXCL1-mediated interaction of cancer cells with tumor-associated macrophages and cancer-associated fibroblasts promotes tumor progression in human bladder cancer. *Neoplasia*, 2016, 18(10): 636-646
- [11] Wu H, Zhang X, Han D, et al. Tumour-associated macrophages mediate the invasion and metastasis of bladder cancer cells through CXCL8. *Peer J*, 2020, 8: e8721
- [12] Zhang Q, Mao Z, Sun J. NF- κ B inhibitor, BAY11-7082, suppresses M2 tumor-associated macrophage induced EMT potential via miR-30a/NF- κ B/Snail signaling in bladder cancer cells. *Gene*, 2019, 710: 91-97
- [13] Chen C, He W, Huang J, et al. LNMAT1 promotes lymphatic metastasis of bladder cancer via CCL2

- dependent macrophage recruitment. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3826
- [14] Aljabery F, Olsson H, Gimm O, et al. M2-macrophage infiltration and macrophage traits of tumor cells in urinary bladder cancer. *Urologic Oncol*, 2018, 36(4): 159.e19-159.e26
- [15] Xu Z, Zeng H, Liu Z, et al. Poor clinical outcomes and immunoevasive contexture in SIRP α^+ tumor-associated macrophages enriched muscle-invasive bladder cancer patients. *Urologic Oncol*, 2022, 40(3): 109.e11-109.e20
- [16] Shen C, Wang L, Yang XC, et al. Construction of a immune-associated genes based prognostic signature in bladder cancer. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2021, 49(1): 108-119
- [17] Xu Y, Zeng H, Jin K, et al. Immunosuppressive tumor-associated macrophages expressing interleukin-10 conferred poor prognosis and therapeutic vulnerability in patients with muscle-invasive bladder cancer. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e003416
- [18] Kuzet SE, Gaggioli C. Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3): 607-619
- [19] Dong D, Yao Y, Song J, et al. Cancer-associated fibroblasts regulate bladder cancer invasion and metabolic phenotypes through autophagy. *Dis Markers*, 2021, 2021: 6645220
- [20] Chen Z, Zhou L, Liu L, et al. Single-cell RNA sequencing highlights the role of inflammatory cancer-associated fibroblasts in bladder urothelial carcinoma. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5077
- [21] Liu B, Pan S, Liu J, et al. Cancer-associated fibroblasts and the related Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) promote bladder cancer progression. *Gene*, 2021, 775: 145451
- [22] Xia W, Zhang S, Duan H, et al. The combination therapy of Everolimus and anti-PD-1 improves the antitumor effect by regulating CD8 $^+$ T cells in bladder cancer. *Med Oncol*, 2022, 39(3): 37
- [23] Wu J, Abraham SN. The roles of T cells in bladder pathologies. *Trends Immunol*, 2021, 42(3): 248-260
- [24] Bohner P, Chevalier MF, Cesson V, et al. Double positive CD4 $^+$ CD8 $^+$ T cells are enriched in urological cancers and favor T helper-2 polarization. *Front Immunol*, 2019, 10: 622
- [25] Jin K, Yu Y, Zeng H, et al. CD103 $^+$ CD8 $^+$ tissue-resident memory T cell infiltration predicts clinical outcome and adjuvant therapeutic benefit in muscle-invasive bladder cancer. *Br J Cancer*, 2022, 126(11): 1581-1588
- [26] Oh DY, Kwek SS, Raju SS, et al. Intratumoral CD4 $^+$ T cells mediate anti-tumor cytotoxicity in human bladder cancer. *Cell*, 2020, 181(7): 1612-1625
- [27] Boegemann M, Aydin AM, Bagrodia A, et al. Prospects and progress of immunotherapy for bladder cancer. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(11): 1417-1431
- [28] Mathew Thomas V, Tripathi N, Agarwal N, et al. Current and emerging role of sacituzumab govitecan in the management of urothelial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(4): 335-341
- [29] Whiteside TL. Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression? *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(1): 67-72
- [30] Horn T, Laus J, Seitz AK, et al. The prognostic effect of tumour-infiltrating lymphocytic subpopulations in bladder cancer. *World J Urol*, 2016, 34(2): 181-187
- [31] Wang T, Zhou Q, Zeng H, et al. CCR8 blockade primes anti-tumor immunity through intratumoral regulatory T cells destabilization in muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(9): 1855-1867
- [32] Winerdal ME, Krantz D, Hartana CA, et al. Urinary bladder cancer Tregs suppress MMP2 and potentially regulate invasiveness. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(5): 528-538
- [33] Mandapathil M, Szczepanski MJ, Szajnik M, et al. Adenosine and prostaglandin E2 cooperate in the suppression of immune responses mediated by adaptive regulatory T cells. *J Biol Chem*, 2010, 285(36): 27571-27580
- [34] Jiang H, Zhu Y, Xu H, et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1 α ; via nuclear factor-kappa B in rats with chronic obstructive pulmonary disease. *ABBS*, 2010, 42(7): 483-488
- [35] Wang JZ, Zhu W, Han J, et al. The role of the HIF-1 α /ALYREF/PKM2 axis in glycolysis and tumorigenesis of bladder cancer. *Cancer Commun*, 2021, 41(7): 560-575
- [36] Guan Z, Ding C, Du Y, et al. HIF drives the switch of HIF-1 α to HIF-2 α by activating the NF- κ B pathway, leading to malignant behavior of T24 bladder cancer cells. *Int J Oncol*, 2014, 44(2): 393-402
- [37] Xue M, Chen W, Xiang A, et al. Hypoxic exosomes facilitate bladder tumor growth and development through transferring long non-coding RNA-UCA1. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 143
- [38] Wang CJ, Zhu CC, Xu J, et al. The lncRNA UCA1 promotes proliferation, migration, immune escape and inhibits apoptosis in gastric cancer by sponging anti-tumor miRNAs. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 115
- [39] Huang CS, Ho JY, Chiang JH, et al. Exosome-derived LINC00960 and LINC02470 promote the epithelial-mesenchymal transition and aggressiveness of bladder cancer cells. *Cells*, 2020, 9(6): 1419
- [40] Yin X, Zheng X, Liu M, et al. Exosomal miR-663b targets

- Ets2-repressor factor to promote proliferation and the epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer cells. *Cell Biol Int*, 2020, 44(4): 958-965
- [41] Yoshida K, Tsuda M, Matsumoto R, et al. Exosomes containing ErbB2/CRK induce vascular growth in pre-metastatic niches and promote metastasis of bladder cancer. *Cancer Sci*, 2019, 110(7): 2119-2132
- [42] Zheng R, Du M, Wang X, et al. Exosome-transmitted long non-coding RNA PTENP1 suppresses bladder cancer progression. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 143
- [43] Li Q, Huan T, Cai S, et al. The role of exosomal miR-375-3p: A potential suppressor in bladder cancer via the Wnt/ β -catenin pathway. *FASEB J*, 2020, 34(9): 12177-12196

《生命的化学》2020年高被引论文

在广大的作者、读者和专家的大力支持和帮助下,《生命的化学》有了长足的进步与发展。本刊根据中国知网数据评选出9篇2020年度高被引论文(教学论文除外)。在此,对各位获奖者表示衷心的祝贺,并感谢各位作者为提升本刊影响力做出的重要贡献。

序号	标题	作者	发表时间
1	重楼的化学成分及其抗肿瘤机制	孟巍, 杜娟, 陈涛	第1期
2	还原型谷胱甘肽生理功能及其临床应用	张艺, 叶升	第12期
3	中药天南星的化学成分及其药理作用	胡浩, 戴佳锟, 王璐, 李勃, 孙超	第12期
4	细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡异同与交互	汪蒙蒙, 韩岚, 刘竹青, 彭代银	第11期
5	基质金属蛋白酶与类风湿性关节炎	方欢英, 杨术生	第2期
6	CRISPR/Cas系统的研究进展及前沿应用	李佰伦, 黄书琴, 王奕众	第1期
7	单细胞转录组测序技术及其应用	李贱成, 徐克前	第8期
8	肠道菌群与冠心病发病相关机制及治疗	张金晶, 黄迪, 孙培媛, 周敬群, 吕建峰	第11期
9	类风湿关节炎破骨细胞的活化机制及其预测指标	吴玉寒, 潘迎紫, 褚赞波, 邹荣鑫, 李晓可, 陈勇	第3期

《生命的化学》编辑部

2022年9月30日