

肿瘤微环境中三级淋巴结构形成的新机制：线粒体炎症途径

何煜 丁灿灿 王佳 张心怡 曹静
西安培华学院 陕西西安 710125

摘要：三级淋巴样结构（Tertiary lymphoid structures, TLSs）是由免疫细胞聚集形成的组织结构，这类结构在出生后于非淋巴组织中形成。在正常生理状态下，人体内并不存在TLSs，但当发生慢性炎症（如自身免疫性疾病、慢性感染或肿瘤）时，其便会生成。肿瘤组织中TLSs的形成通常与肿瘤更佳的预后及免疫治疗效果密切相关。然而，尽管TLSs被认为具有重要临床价值，但其在肿瘤中的形成机制，目前仍不完全清楚。线粒体是细胞内固有免疫通路的枢纽，线粒体转录因子A（TFAM）下调介导的线粒体DNA（mtDNA）应激，可通过cGAS-STING通路激活I型干扰素反应。本综述创新性地提出并系统论证了一个连接细胞器应激与适应性免疫结构的全新假说：膀胱癌肿瘤细胞中TFAM的表达下调，可通过诱导线粒体DNA应激，激活cGAS-STING-I型干扰素信号轴，进而驱动瘤内TLS的形成。本文系统梳理了TLS的抗肿瘤功能、TFAM-mtDNA应激的免疫激活机制及I型干扰素在TLS形成中的核心作用，从而构建了“TFAM下调-mtDNA应激-cGAS-STING-I型干扰素-TLS形成”这一理论通路的逻辑框架。

关键词：线粒体转录因子A（TFAM）；线粒体DNA应激；三级淋巴结构（TLS）；cGAS-STING通路；肿瘤免疫微环境；膀胱癌

引言

免疫检查点抑制剂（ICIs）的应用引领了膀胱癌治疗的重大变革，然而，其总体响应率有限且应答人群差异显著，这凸显了深入解析肿瘤免疫微环境（TIME）异质性的迫切需求。“免疫活化”的TIME是有效抗肿瘤免疫的基础，而其中，三级淋巴结构（Tertiary Lymphoid Structures, TLS）作为在肿瘤组织内异位形成的、高度组织化的淋巴聚集体，近年来被视为评估TIME免疫状态

和预测治疗疗效的标志。

TLS包含B细胞区、T细胞区、滤泡树突状细胞等，能够在外周组织原位高效启动和扩增适应性免疫应答。在膀胱癌中，TLS的存在与密度已被多项研究确立为独立的积极预后因素，并与更高的免疫治疗响应率显著相关。尽管其临床重要性毋庸置疑，但驱动TLS在肿瘤局部特异性形成和维持的上游信号事件，尤其是肿瘤细胞本身所贡献的初始信号，尚不明确。

基金来源：2025年陕西省省级大学生创新训练项目：TFAM下调介导的线粒体DNA应激诱导膀胱癌瘤内三级淋巴结构形成的作用机制研究（项目编号：PHDC2025087）。

作者简介：

何煜（2005.02-），女，汉族，籍贯：陕西省榆林市，本科在读，单位：西安培华学院。

丁灿灿（2006.06-），女，汉族，籍贯：陕西省榆林市，本科在读，单位：西安培华学院。

王佳（2006.05-），女，汉族，籍贯：陕西省榆林市，本科在读，单位：西安培华学院。

张心怡（2006.11-），女，汉族，籍贯：陕西省西安市，本科在读，单位：西安培华学院。

曹静（2006.02-），女，汉族，籍贯：陕西省咸阳市，本科在读，单位：西安培华学院。

线粒体是细胞内的能量工厂此外其还在细胞内固有免疫调控方面发挥着重要的作用。当线粒体功能紊乱时，其自身环状DNA（mtDNA）会因线粒体功能异常而泄漏至胞质，触发被称为“mtDNA应激”的细胞状态。胞质mtDNA可被cGAS识别，进而启动STING-IRF3信号轴，导致I型干扰素（IFN-I）的大量产生，从而将细胞内的“危险信号”转化为激活全身性免疫的“警报”。值得注意的是，IFN-I不仅是强大的免疫调节因子，更被证实是直接诱导TLS形成的关键因素。

基于上述背景，一个连接细胞器应激与适应性免疫结构的创新性科学假说得以构建：在膀胱癌中，肿瘤细胞自身的TFAM表达下调，可能通过诱导线粒体DNA（mtDNA）应激，进而激活cGAS-STING-I型干扰素信号轴，最终驱动瘤内三级淋巴结构（TLS）的生成。

本综述旨在系统梳理TLS在抗肿瘤免疫中的核心作用、TFAM调控mtDNA应激并激活固有免疫的分子机制，以及I型干扰素在连接二者中的关键信使角色。通过整合这些前沿证据，我们将严密论证“TFAM下调—mtDNA应激—cGAS-STING—I型干扰素—TLS形成”这一理论通路的合理性与创新性，以期期为膀胱癌免疫治疗新策略的开发提供全新的理论基础与潜在靶点。

一、三级淋巴结构 (TLS)：抗肿瘤免疫的“前线堡垒”

三级淋巴结构 (Tertiary Lymphoid Structures, TLS) 是在慢性炎症或肿瘤等病理状态下，于非淋巴组织中异位形成的淋巴样聚集体。与胚胎期预定的次级淋巴器官不同，TLS是出生后因持续免疫刺激而“从头生成”的，其内部具备B细胞区、T细胞区、滤泡树突状细胞等结构，甚至可形成生发中心，从而在肿瘤局部原位启动和扩增适应性免疫应答。

在膀胱癌中，TLS的存在与良好预后密切相关。多项研究证实，肿瘤内B细胞和TLS水平更高的肌层浸润性膀胱癌患者，其生存期显著改善。空间转录组分析进一步显示，TLS是一个高度特化的免疫激活区域，内部富集了活化的B细胞、CD4⁺/CD8⁺T细胞、滤泡辅助性T细胞和浆细胞等，呈现出强烈的抗肿瘤免疫表型。

值得注意的是，一项针对膀胱癌患者的单细胞转录组研究发现，膀胱癌组织存在CD19⁺B细胞被CD3⁺T细胞围绕的典型TLS结构，并鉴定出此TLSC存在生发中心即：B细胞亚群 (B-c9-LMO2)。该亚群B细胞高表达生发中心特征基因LMO2、抗体类别转换关键基因AICDA和NEIL1。生存分析进一步表明，LMO2、AICDA及NEIL1的组合高表达与膀胱癌患者的良好预后显著相关。提示TLS内发生的生发中心反应是膀胱癌的保护性因素。TLS的形成依赖于特定的分子信号，其中趋化因子CXCL13被认为是驱动这一过程的核心因子。在膀胱癌中，CXCL13通过与其受体CXCR5相互作用，精密引导B细胞的归巢与聚集，启动TLS的组装。进一步研究表明，CXCL13的高表达与患者死亡风险的显著降低显著相关。

TLS在预测免疫治疗反应方面也展现出重要潜力。研究显示，接受免疫检查点抑制剂治疗的膀胱癌患者，治疗后肿瘤内TLS的密度与成熟度均显著提升。更重要的是，基线时拥有更高TLS特征评分的患者，对免疫治

疗的整体响应率更高，生存获益也更明显。这表明TLS不仅是免疫微环境活化的“标志”，更是支撑有效抗肿瘤免疫的关键功能单元。

二、粒体应激：能量危机所引发的免疫预警

线粒体不仅是细胞的能量工厂，更是细胞内固有免疫信号通路调控的枢纽。线粒体拥有独立于核基因组的环状DNA (mtDNA)，由于进化上源于古生菌，mtDNA在结构上保留了古生菌相关的模式分子。当mtDNA因各种应激而泄漏至细胞质时，可被胞质DNA感受器识别，从而激活固有免疫信号通路。

TFAM是细胞核编码的蛋白质，它是mtDNA含量最丰富的结合蛋白，其功能类似于细胞核内的组蛋白能够将mtDNA紧密地包裹起来，形成“类核”结构，这不仅对mtDNA的转录和复制至关重要，更是维护其结构稳定、防止其异常泄漏的物理屏障。当TFAM的表达下调或功能受损时，这种保护性结构被破坏，导致mtDNA的稳定性下降，拷贝数减少，并易于氧化损伤。这种由于mtDNA稳态失衡而触发的细胞应激反应，被称为“mtDNA应激”。

胞质mtDNA通常会被胞浆中的DNA感受器cGAS识别并激活cGAS，活化的cGAS能偶催化合成第二信使cGAMP。cGAMP随后结合并激活内质网上的STING蛋白，进而激活TBK1激酶和IRF3转录因子，最终驱动I型干扰素 (IFN- α/β) 和一系列干扰素刺激基因的大量表达。

大量研究发现肿瘤细胞中TFAM缺失能够触发的肿瘤细胞内的固有免疫通路。卢天琪等人在树突状细胞 (DCs) 中特异性敲除TFAM后发现TFAM的缺失可诱发粒体功能障碍和mtDNA由线粒体向胞质泄漏。胞浆中泄漏的mtDNA能够直接激活cGAS-STING通路，显著增强了DCs的抗原提呈能力，并最终在多种小鼠肿瘤模型中逆转了免疫抑制微环境，抑制了肿瘤的生长和转移。

综上所述，TFAM通过维护mtDNA稳态，间接扮演了细胞内免疫反应的“刹车”角色。当其功能下调时，会解除对mtDNA的束缚，通过cGAS-STING通路拉响免疫警报，线粒体功能异常影响肿瘤免疫提供了重要线索。

三、I型干扰素：连接固有免疫与适应性免疫的“信使”

I型干扰素 (IFN-I) 不仅是细胞内重要的抗病毒细胞因子，更是固有免疫启动适应性免疫的重要因素。研究显示IFN-I在重塑造瘤免疫微环境中发挥着重要作用。IFN-I能够建立并维持一个支持抗肿瘤免疫的微环境。它

通过直接作用于树突状细胞，促进其成熟与抗原呈递能力，从而更有效地激活初始T细胞。同时，IFN-I也是驱动T细胞向肿瘤部位募集和浸润的关键信号，能诱导产生一系列趋化因子，精确引导淋巴细胞向肿瘤核心区域归巢。

近年来研究显示肿瘤微环境中IFN-I的生成与TLS形成密切相关。例如：在黑色素瘤模型中，通过施用STING激动剂人为激活cGAS-STING通路（从而提升IFN-I水平），能够显著促进肿瘤微环境中TLS形成，且由STING激动剂诱导的TLS具有功能性，与增强的T细胞浸润和更好的抗肿瘤效果相关。同样，在免疫抑制性极强的神经胶质瘤模型中，利用外泌体促进肿瘤微环境中I型干扰素释放，也观察到了TLS的形成并协同增强了抗肿瘤免疫疗效。此外，研究发现在侵袭性更强的肌层浸润性膀胱癌（MIBC）微环境中，干扰素信号通路被显著激活，并鉴定出一类独特的“干扰素激活型B细胞（B-c4-IFI44L）”。这类细胞高表达干扰素通路下游基因（如IFI44L、ISG15、MX1），且在MIBC中显著富集。且表达生发中心特征的B细胞亚群（B-c9-LMO2）与干扰素激活状态共存于同一肿瘤微环境中。提示在人体膀胱癌中，强烈的I型干扰素信号与TLS的形成和功能维持存在显著相关性。

基于以上分析可以推测肿瘤细胞TFAM表达下调会诱导线粒体DNA应激，导致mtDNA泄漏至胞质激活cGAS-STING信号通路，驱动I型干扰素产生；此I型干扰素信号很可能募集并组织淋巴细胞，促成瘤内三级淋巴结构的生成。尽管该通路目前仍主要是一个基于前沿文献推导的理论模型，但其逻辑链条清晰，且具备坚实的前期研究基础，预示着较高的科学探索价值与潜在的转化前景。展望未来，对该假说的验证不仅具有重要的理论意义，更蕴含着广阔临床转化潜力。一旦该机制被证实，调控TFAM表达或功能、干预mtDNA应激，便可能成为塑造抗肿瘤免疫微环境的新策略。例如，开发小分子药物特异性扰动肿瘤细胞的线粒体功能，或与现

有免疫检查点抑制剂联用，有望在“免疫冷”肿瘤中人工诱导出TLS，从而将免疫抑制性微环境转化为免疫支持性，最终提高膀胱癌免疫治疗的疗效并扩大其响应人群。

参考文献

- [1]Zhang L, Zhang R, Jin D, et al. Synergistic induction of tertiary lymphoid structures by chemoimmunotherapy in bladder cancer [J]. *Br J Cancer*, 2024, 130: 1221-1231.
- [2]Lin J, Jiang S, Chen B, et al. Tertiary Lymphoid Structures are Linked to Enhanced Antitumor Immunity and Better Prognosis in Muscle-Invasive Bladder Cancer [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024: e2410998.
- [3]Lu T, Zhang Z, Bi Z, et al. TFAM deficiency in dendritic cells leads to mitochondrial dysfunction and enhanced antitumor immunity through cGAS-STING pathway [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(2): e005430.
- [4]Chelvanambi M, Fecek R J, Taylor J L, et al. STING agonist-based treatment promotes vascular normalization and tertiary lymphoid structure formation in the therapeutic melanoma microenvironment [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e001906.
- [5]Wang Q, Yu Y, Zhuang J, et al. Demystifying the cGAS-STING pathway: precision regulation in the tumor immune microenvironment [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 178.
- [6]Li M, Lu L, Bao Q, et al. Radiotherapy-derived engineered stem cell exosomes improve anti-glioma immunotherapy by promoting the formation of tertiary lymphoid structure and improve the release of type I interferon [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 239.
- [7]王伟.TFAM调控mtDNA激活cGAS-STING途径在胶质瘤中的作用及机制研究[D].苏州：苏州大学，2024.
- [8]黄荣.膀胱癌B细胞的单细胞景观及三级淋巴结构的初探[D].南宁：广西医科大学，2021.