

C1q 阳性肿瘤相关巨噬细胞在免疫治疗抵抗中的研究进展

尹佳鑫, 宋羽霄, 唐家琢, 章必成

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要: 补体 C1q 与肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)对肿瘤的发生起重要作用。近年研究显示, C1q 表达阳性的 TAMs(C1q⁺TAMs)与多种恶性肿瘤进展和免疫治疗抵抗密切相关, 可作为新的预后、转移和复发的预测分子标志物, 并有望成为抗肿瘤治疗的新靶点。全文总结了 C1q、TAMs、C1q⁺TAMs 介导免疫治疗抵抗的可能机制, 并对三者间的相互关系进行了探讨。

关键词: 补体 C1q; 肿瘤相关巨噬细胞; 免疫疗法; 治疗抵抗

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)05-0362-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.05.B003

Advances on Relating C1q-Positive Tumor-Associated Macrophages to Immunotherapy Resistance

YIN Jia-xin, SONG Yu-xiao, TANG Jia-zhuo, ZHANG Bi-cheng

(Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Complement C1q and tumor-associated macrophages (TAMs) are involved in the tumorigenesis of malignant tumors. Recent studies have revealed that C1q-positive TAMs(C1q⁺TAMs) are closely related to the progression and immunotherapy resistance of various malignant tumors, indicating that C1q⁺TAMs might be used as new molecular markers for predicting prognosis, metastasis, and recurrence of malignant tumors, and potential treatment targets. This review summarizes the mechanisms of C1q, TAMs, and C1q⁺TAMs mediated resistance of tumor immunotherapy.

Subject words: complement C1q; tumor-associated macrophages; immunotherapy; resistance

近年来, 以细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)、PD-1/PD-L1 为代表的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的出现, 将肿瘤治疗由传统的以手术、放化疗为主的综合治疗带入免疫治疗时代。但是, ICIs 治疗抵抗问题也使许多患者无法取得预期疗效。研究表明, 补体 C1q 和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)、结直肠癌、胰腺癌等恶性肿瘤产生免疫治疗抵抗的关键驱动因素, C1q 表达阳性的 TAMs(C1q⁺TAMs) 有望成为

抗肿瘤治疗的新靶点。本文综述了 C1q、TAMs、C1q⁺TAMs 在免疫治疗抵抗中的作用及可能机制。

1 C1q 介导的免疫治疗抵抗

1.1 C1q 来源和促肿瘤作用

补体活化途径在免疫防御反应中发挥重要作用, 血浆中大多数补体来源于肝脏, 但 C1q 却主要由组织中的单核细胞系细胞 (如巨噬细胞、树突状细胞等) 分泌^[1]。研究证实巨噬细胞可能是局部 C1q 的主要来源^[2]。C1q 是由 6 个相同亚单位组成的六聚体, 每个亚单位包括 C1qA、C1qB 和 C1qC 三条多肽链, 每条多肽链均由一个短 N 末端区域、一个三螺旋胶原蛋白区域和一个 C 末端球状结构域构成^[3]。

基金项目: 国家自然科学基金(82272928); 希思科-BMS 肿瘤免疫治疗研究基金(Y-BMS2019-003); 武汉市科技局知识创新项目(2022020801010475)

通信作者: 章必成, E-mail: bichengzhang@hotmail.com

收稿日期: 2023-01-04; **修回日期:** 2023-02-06

C1q 属于经典途径中的识别单位,是激活补体经典途径的关键亚组分。当 C1q 与补体结合位点发生桥联时,后续 C1r、C1s、C4 等补体成分被依次激活,形成 C1 复合物,随后诱导形成 C3 和 C5 转化酶,引发补体级联反应,形成启动靶细胞溶解的膜攻击复合物^[4]。

补体系统是肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的主要非细胞调节剂。在 TME 中,C1q 参与组织重塑、血管生成、免疫调节和免疫耐受、形成免疫抑制性微环境、激活癌症相关信号通路等过程,甚至阻碍机体的抗肿瘤反应。近年来,研究发现 C1q 在肿瘤的发生及进展中主要起促进作用。C1q 在多种恶性肿瘤中高度表达,主要与上皮样组织类型肿瘤细胞的细胞膜相关^[5]。大多数研究认为 C1q 表达增高提示患者预后不良,C1q 在多种肿瘤类型中均发挥促瘤作用^[6]。在 TME 中,由血管内皮细胞、成纤维细胞和单核细胞所合成的 C1q 能在不涉及补体激活的情况下,通过促进肿瘤细胞黏附、迁移和增殖及血管生成来充当 NSCLC、恶性黑色素瘤、结肠癌等肿瘤促进因子^[7]。

1.2 C1q 导致免疫治疗抵抗的发生机制

C1q 主要通过增强信号通路传导从而导致免疫治疗抵抗。在恶性胸膜间皮瘤组织标本中过表达的 C1q 能通过与透明质酸结合来增强 ERK1/2、SAPK/JNK 和 p38 的磷酸化诱导产生免疫抑制性 TME,导致免疫治疗抵抗^[8]。盘状结构域受体 1(discoidin domain receptor 1,DDR1)是一种新型的受体型酪氨酸激酶,C1q 可能是其配体,诱导 DDR1 酪氨酸磷酸化,增强 MAPKs、PI3K/AKT 信号通路传导,使肝癌细胞更具侵袭性^[9]。

C1q 具有免疫抑制特性,可使免疫细胞失去正常的免疫监视和杀伤功能,导致免疫系统无法及时遏制异常的细胞增殖。C1q 能抑制由巨噬细胞和树突状细胞诱导的 CD8⁺ T 细胞亚群的增殖与活化,导致免疫抵抗^[10]。C1q 可能参与 NSCLC 的发生及进展,表达 C1q 水平较高的 NSCLC 患者的生存率降低,对免疫治疗的应答也较差,预后不佳^[11]。胶质瘤中的 C1q 产生的趋化因子可使巨噬细胞从肿瘤抑制表型向肿瘤促进表型极化,促肿瘤型巨噬细胞还能在局部合成和分泌 C1q^[12]。此外,肾癌细胞能直接产生 C1r 和 C1s,与 C1q 组装形成功能性 C1 复合物引发补体级联,促进自身增殖^[13]。

2 TAMs 介导的免疫治疗抵抗

2.1 TAMs 的 M2 极化和促肿瘤作用

作为 TME 中最丰富的免疫细胞群体,TAMs 主要分为促炎型 M1 巨噬细胞(M1-TAMs)和抗炎型 M2 巨噬细胞(M2-TAMs)。其中,M2-TAMs 不能有效提呈抗原给免疫细胞,通常诱导免疫耐受,与免疫治疗抵抗相关。TAMs 主要通过释放抑制性细胞因子促进自身 M2 极化。比如,白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)可通过激活 JAK2/STAT2 磷酸化诱导胃癌 TAMs 分化成 M2-TAMs^[14],上调的巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor,M-CSF)诱导 NSCLC TAMs 发生 M2 极化^[15];在恶性黑色素瘤中,高 Bcl-2 表达能控制白细胞介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)驱动的巨噬细胞转移轴,使 TAMs 发生 M2 极化^[16]。当肿瘤进展到晚期阶段时,肿瘤内 TAMs 多极化为 M2-TAMs。

目前探索出 M2-TAMs 促进肿瘤进展的几种机制:①通过形成免疫抑制性 TME 促进肿瘤进展。在体外三维有机人体恶性黑色素瘤模型中发现,M2-TAMs 通过分泌白细胞介素-10(interleukin-10,IL-10)促进免疫抑制性 TME 的产生,导致恶性黑色素瘤生长加快^[17]。②通过分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)和胶原酶增加血管通透性,并诱导肿瘤微血管形成来促进肿瘤转移。在结直肠癌中,M2-TAMs 高表达 VEGF 受体,促进血管生成导致肿瘤转移^[18]。③通过分泌 IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)等负性调节因子参与肿瘤细胞的免疫逃逸。在 TME 中,TGF- β 可直接促进调节性 T 细胞(regulatory T cells,Tregs)聚集,抑制效应 T 细胞和抗原提呈树突状细胞发挥功能。④通过调控肿瘤细胞代谢以促进肿瘤生长。

2.2 M2-TAMs 导致免疫治疗抵抗的发生机制

免疫治疗主要是通过激活 TME 中浸润的效应 T 细胞、肿瘤浸润淋巴细胞等发挥抗肿瘤作用,而 M2-TAMs 可通过以下方式抑制免疫细胞活化与增殖,介导免疫治疗抵抗。①通过分泌精氨酸酶-1(arginase-1,Arg-1),消耗精氨酸的存储,影响 T 细胞增殖^[19]。②通过分泌趋化因子来招募 Tregs 抑制正常 T 细胞活化,Tregs 还能直接促进单核细胞分化为 M2-TAMs,两者形成的正反馈回路进一步导致免疫

抵抗^[20]。③通过分泌免疫抑制性细胞因子(如 IL-10)和 TGF- β 直接抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞发挥功能^[21]。④通过抑制自然杀伤细胞在体内迁移,使其无法及时准确到达异常增殖部位发挥作用,从而介导免疫抵抗^[22]。⑤M2-TAMs 还能直接作为免疫抑制性介质抑制由 Th1 介导的抗肿瘤反应,并维持破坏性较小的 Th2 型免疫反应^[23]。

M2-TAMs 能在细胞膜表面高表达免疫检查点蛋白 PD-1、PD-L1 等破坏局部免疫监视功能。M2-TAMs 甚至可以捕获人工输注的 PD-1 单抗,使其无法发挥应有的功能,导致免疫治疗抵抗^[24]。体内成像显示,M2-TAMs 通过其细胞表面存在的 Fc γ 受体捕获 PD-1 单抗,阻止抗体与肿瘤中浸润的 CD8⁺ T 细胞结合^[25]。在接受免疫治疗后发生超进展的 NSCLC 患者的组织样本中均发现有 M2-TAMs 浸润,提示 M2-TAMs 不仅能导致免疫治疗抵抗,还可能引起超进展的发生^[26]。

3 C1q⁺TAMs 介导的免疫治疗抵抗

3.1 C1q⁺TAMs 来源和促肿瘤作用

在肿瘤组织中,C1q 主要来源于 TAMs。产生具有 C1q 功能的 TAMs,被定义为 C1q⁺TAMs^[27]。C1q⁺TAMs 和其他 TAMs 群体有一个共同的前体,即表达 CD14 的单核细胞,C1q 通过抑制 *NLRP3* 基因表达调节凋亡细胞摄取过程中的巨噬细胞极化,上调 IL-1 β 水平,形成 C1q⁺TAMs 亚群^[28]。

C1q⁺TAMs 是肿瘤进展的驱动因素,在健康组织中诱导免疫耐受,在无免疫治疗的情况下直接具有促肿瘤作用。其主要功能如下:①通过使肿瘤细胞膜上表达大量免疫检查点蛋白,与 T 细胞免疫检查点相互作用,逃避机体免疫监视。例如,在肾透明细胞癌、宫颈癌中发现 C1q⁺TAMs 使肿瘤细胞膜上表达 PD-1、PD-L1、CTLA-4 等免疫检查点分子^[13,29]。②通过形成抑制性 TME 导致肿瘤进展。C1q⁺TAMs 在胰腺原发肿瘤及肝转移瘤中过度表达,参与形成抑制性 TME,促进胰腺导管腺癌进展和侵袭^[30]。③通过促使肿瘤组织中 T 细胞耗竭和功能障碍导致肿瘤进展。Dong 等^[31]发现 C1q⁺TAMs 衍生的特异性转录物 *Ebi3* 基因能驱动 CD8⁺ T 细胞功能障碍。在结直肠癌中,C1q⁺TAMs 产生的 CXC 趋化因子配体 10

(CXC chemokine ligand-10, CXCL-10)与受体结合可以抑制 Th1 介导的抗肿瘤反应^[32]。在 NSCLC 中,C1q⁺TAMs 同样大量表达 CXCL-10^[33]。与正常样本相比,表达 C1q⁺TAMs 的肿瘤中含有更高比例的 Tregs^[34]。研究发现 C1q⁺TAMs 富含于对免疫治疗无反应的恶性黑色素瘤和基底细胞癌患者中^[35]。C1q⁺TAMs 是一类独特的免疫抑制群体,可以基于肿瘤细胞内不同含量的 C1q⁺TAMs 对结直肠癌进行分类和临床分层,C1q⁺TAMs 水平增高通常代表免疫治疗抵抗,对临床治疗表现不佳^[36]。所以,C1q⁺TAMs 可能是肿瘤进展的驱动因子,在肿瘤进展和免疫治疗抵抗中发挥重要作用。

3.2 C1q⁺TAMs 是肿瘤进展的伴生物还是驱动者?

C1q⁺TAMs 与肿瘤进展之间有明确相关性,但 C1q 仅仅是 TAMs 的“标志物”还是在促肿瘤效应中发挥直接作用? C1q 可能是 TAMs 亚群的生物标志物,C1q 通过与表面受体相互作用直接控制巨噬细胞表型。体内巨噬细胞极化受 C1q 诱导,极化产生的 C1q⁺TAMs 可促进凋亡细胞清除,并增加抗炎细胞因子的产生。C1q⁺TAMs 群体的特征是 *C1qA*、*C1qB*、*C1qC*、*HLA-DR*、*SEPP1* 和 *MRC1*(编码 CD206 分子的基因)的表达,在某些肿瘤中也会表达与免疫抑制相关的 *TREM2*^[27]。在胰腺导管腺癌荷瘤小鼠模型中发现高表达 *C1qA*、*C1qB* 和 *TREM2* 基因的特征性 C1q⁺TAMs 亚群^[37]。C1q⁺TAMs 也可能在肿瘤进展中直接发挥“马达”样作用。单细胞 RNA 测序揭示 C1q⁺TAMs 可能通过与其他免疫细胞相互作用直接导致免疫治疗抵抗的发生^[27]。在多种类型肿瘤中的 C1q⁺TAMs 通过与载脂蛋白 E 结合形成 C1q-ApoE 复合物触发补体级联诱导肿瘤进展^[38]。在肾透明细胞癌中,C1q⁺TAMs 上过表达的 C1q 在瘤体内激活补体经典途径,促进慢性炎症与 T 细胞耗竭^[34]。C1q⁺TAMs 分泌的 C1q 可以通过调节线粒体代谢直接控制 T 细胞表型、诱导 T 细胞耗竭、影响 TAMs 代谢以及产生免疫抑制表型发挥促肿瘤作用。

3.3 C1q、TAMs、C1q⁺TAMs 三者间的相互关系

研究表明 C1q 水平与 TME 中 M2-TAMs 的水平相关。M2-TAMs 可以产生 C1q,C1q 通过补体激活途径调节巨噬细胞发生 M2 极化,产生免疫抵抗表型^[39]。肺腺癌细胞通过抑制 JAK2/STAT5 通路磷酸化诱导 TAMs 发生 M2 极化,随后 M2-TAMs 过表达

C1q, 并以 C1q 依赖的方式加强自身 M2 极化^[40]。C1q 能通过增加抗炎细胞因子 IL-10 水平促进 TAMs 发生 M2 极化^[41]。因此,C1q 能促使 TAMs 极化为 M2-TAMs,M2-TAMs 过表达 C1q 进而形成 C1q⁺TAMs 亚群,即 C1q⁺TAMs 可能隶属于M2-TAMs,属于 M2-TAMs 亚群的分支。当 C1q 控制 TAMs 极化为 C1q⁺TAMs 亚群后,三者在国内共同驱动肿瘤进展,并介导免疫治疗抵抗的发生(Figure 1)。

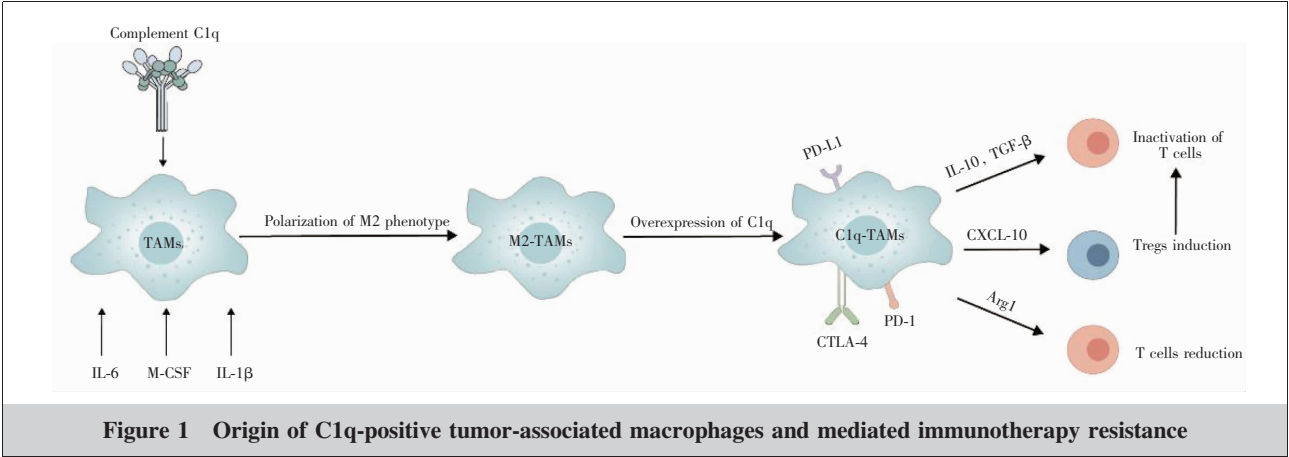
4 小 结

不同类型肿瘤接受免疫治疗时产生的抵抗机制各不相同。导致免疫治疗抵抗的原因有很多,C1q⁺TAMs 或是其中的重要因素,但其导致肿瘤进展的具体分子机制仍需进一步探索。由于 C1q⁺TAMs 能导致抑制性 TME、使肿瘤细胞膜上表达大量免疫检查点蛋白、直接抑制免疫细胞等作用,可能是潜在的诊断、预后生物标志物和治疗靶点。随着越来越多研究关注 C1q⁺TAMs,相信在不远的将来靶向 C1q⁺TAMs 药物或将问世,并有望改写临床实践。

参考文献:

[1] Roumenina LT,Daugan MV,Petitprez F,et al. Context-dependent roles of complement in cancer[J]. Nat Rev Cancer,2019,19(12):698–715.
 [2] Daugan MV,Revel M,Lacroix L,et al. Complement detection in human tumors by immunohistochemistry and immunofluorescence[J]. Methods Mol Biol,2021,2227:191–203.
 [3] Son M. Understanding the contextual functions of C1q and LAIR-1 and their applications [J]. Exp Mol Med,2022,54(5):567–572.
 [4] Radanova M,Vasilev V,Mihaylova G,et al. Autoantibodies against complement classical pathway components C1q,

C1r,C1s and C1-Inh in patients with lupus nephritis[J]. Int J Mol Sci,2022,23(16):9281.
 [5] Vidergar R,Baldui A,Zacchi P,et al. C1q-HA matrix regulates the local synthesis of hyaluronan in malignant pleural mesothelioma by modulating HAS3 expression[J]. Cancers (Basel),2021,13(3):416.
 [6] Mangogna A,Agostinis C,Bonazza D,et al. Is the complement protein C1q a pro-or anti-tumorigenic factor? Bioinformatics analysis involving human carcinomas[J]. Front Immunol,2019,10:865.
 [7] Bulla R,Tripodo C,Rami D,et al. C1q acts in the tumour microenvironment as a cancer-promoting factor independently of complement activation[J]. Nat Commun,2016,7:10346.
 [8] Agostinis C,Vidergar R,Belmonte B,et al. Complement protein C1q binds to hyaluronic acid in the malignant pleural mesothelioma microenvironment and promotes tumor growth[J]. Front Immunol,2017,8:1559.
 [9] Lee JH,Poudel B,Ki HH,et al. Complement C1q stimulates the progression of hepatocellular tumor through the activation of discoidin domain receptor 1[J]. Sci Rep,2018,8(1):4908.
 [10] Ling GS,Crawford G,Buang N,et al. C1q restrains autoimmunity and viral infection by regulating CD8(+) T cell metabolism[J]. Science,2018,360(6388):558–563.
 [11] Kou W,Li B,Shi Y,et al. High complement protein C1q levels in pulmonary fibrosis and non-small cell lung cancer associated with poor prognosis[J]. BMC Cancer,2022,22(1):110.
 [12] Mangogna A,Belmonte B,Agostinis C,et al. Prognostic implications of the complement protein C1q in gliomas[J]. Front Immunol,2019,10:2366.
 [13] Roumenina LT,Daugan MV,Noé R,et al. Tumor cells hijack macrophage-produced complement C1q to promote tumor growth[J]. Cancer Immunol Res,2019,7(7):1091–1105.
 [14] Li W,Zhang X,Wu F,et al. Gastric cancer-derived mesenchymal stromal cells trigger M2 macrophage polarization that promotes metastasis and EMT in gastric cancer[J]. Cell Death Dis,2019,10(12):918.
 [15] Lu CS,Shiau AL,Su BH,et al. Oct4 promotes M2 macrophage



- polarization through upregulation of macrophage colony-stimulating factor in lung cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):62.
- [16] Di Martile M, Farini V, Consonni F M, et al. Melanoma-specific bcl-2 promotes a protumoral M2-like phenotype by tumor-associated macrophages [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1):eDDD489.
- [17] Michielon E, López González M, Burm JLA, et al. Micro-environmental cross-talk in an organotypic human melanoma-in-skin model directs M2-like monocyte differentiation via IL-10 [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(11):2319–2331.
- [18] Min AKT, Mimura K, Nakajima S, et al. Therapeutic potential of anti-VEGF receptor 2 therapy targeting for M2-tumor-associated macrophages in colorectal cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(2):289–298.
- [19] Grzywa TM, Sosnowska A, Matryba P, et al. Myeloid cell-derived arginase in cancer immune response[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:938.
- [20] Sun W, Wei FQ, Li WJ, et al. A positive-feedback loop between tumour infiltrating activated Treg cells and type 2-skewed macrophages is essential for progression of laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(11):1631–1643.
- [21] Ouyang W, O'garra A. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation[J]. *Immunity*, 2019, 50(4):871–891.
- [22] Vari F, Arpon D, Keane C, et al. Immune evasion via PD-1/PD-L1 on NK cells and monocyte/macrophages is more prominent in Hodgkin lymphoma than DLBCL[J]. *Blood*, 2018, 131(16):1809–1819.
- [23] Ceci C, Atzori MG, Laca PM, et al. Targeting tumor-associated macrophages to increase the efficacy of immune checkpoint inhibitors: a glimpse into novel therapeutic approaches for metastatic melanoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11):3401.
- [24] Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity[J]. *Nature*, 2017, 545(7655):495–499.
- [25] Arlauckas SP, Garris CS, Kohler RH, et al. In vivo imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(389):eaal3604.
- [26] Lo Russo G, Moro M, Sommariva M, et al. Antibody-Fc/FcR interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3):989–999.
- [27] Revel M, Sautès-Fridman C, Fridman WH, et al. C1q + macrophages: passengers or drivers of cancer progression [J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(7):517–526.
- [28] Wu XY, Li KT, Yang HX, et al. Complement C1q synergizes with PTX3 in promoting NLRP3 inflammasome over-activation and pyroptosis in rheumatoid arthritis[J]. *J Autoimmun*, 2020, 106:102336.
- [29] Li X, Zhang Q, Chen G, et al. Multi-Omics analysis showed the clinical value of gene signatures of C1QC⁺ and SPP1⁺ TAMs in cervical cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:694801.
- [30] Yang J, Lin P, Yang M, et al. Integrated genomic and transcriptomic analysis reveals unique characteristics of hepatic metastases and pro-metastatic role of complement C1q in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Genome Biol*, 2021, 22(1):4.
- [31] Dong L, Chen C, Zhang Y, et al. The loss of RNA N(6)-adenosine methyltransferase Mettl14 in tumor-associated macrophages promotes CD8⁺ T cell dysfunction and tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(7):945–957.e10.
- [32] Zhang L, Li Z, Skrzypczynska KM, et al. Single-cell analyses inform mechanisms of myeloid-targeted therapies in colon cancer[J]. *Cell*, 2020, 181(2):442–459.e29.
- [33] Yang Q, Zhang H, Wei T, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the heterogeneity of tumor-associated macrophage in non-small cell lung cancer and differences between sexes [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:756722.
- [34] Obradovic A, Chowdhury N, Haake SM, et al. Single-cell protein activity analysis identifies recurrence-associated renal tumor macrophages [J]. *Cell*, 2021, 184(11):2988–3005.e16.
- [35] Xiong D, Wang Y, You M. A gene expression signature of TREM2^{hi} macrophages and $\gamma\delta$ T cells predicts immunotherapy response[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):5084.
- [36] Khaliq AM, Erdogan C, Kurt Z, et al. Refining colorectal cancer classification and clinical stratification through a single-cell atlas[J]. *Genome Biol*, 2022, 23(1):113.
- [37] Kemp SB, Steele NG, Carpenter ES, et al. Pancreatic cancer is marked by complement-high blood monocytes and tumor-associated macrophages[J]. *Life Sci Alliance*, 2021, 4(6):e202000935.
- [38] Habenicht LKL, Wang Z, Zhang X, et al. The C1q-ApoE complex: a new hallmark pathology of viral hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:970938.
- [39] Huang H, Tan M, Zheng L, et al. Prognostic implications of the complement protein C1q and its correlation with immune infiltrates in osteosarcoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14:1737–1751.
- [40] 宋云霄, 唐家琢, 张志敏, 等. 肺腺癌细胞对 RAW264.7 巨噬细胞分化的影响[J]. *肿瘤学杂志*, 2022, 28(6):452–458.
Song YX, Tang JZ, Zhang ZM, et al. Effect of lung adenocarcinoma cells on the polarization of mouse macrophage RAW264.7 cells[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2022, 28(6):452–458.
- [41] Espericueta V, Manughian-Peter AO, Bally I, et al. Recombinant C1q variants modulate macrophage responses but do not activate the classical complement pathway[J]. *Mol Immunol*, 2020, 117:65–72.