

补体在喉鳞状细胞癌发生发展中作用机制的研究进展

胡祎¹, 孔旭辉²

1. 南通大学 医学院, 江苏 南通 226001

2. 南京医科大学附属泰州人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 泰州 225300

摘要:补体系统是免疫系统的重要组成部分,参与多种疾病,如自身免疫性疾病、感染性疾病、风湿性疾病、血液系统疾病和癌症的发生及发展。喉癌是常见的头颈部恶性肿瘤之一,研究补体影响喉鳞状细胞癌相关机制,并从中寻找有效的生物标志物,将有助于提高对喉鳞状细胞癌的诊断、治疗能力。本文简要综述补体系统的激活,并从肿瘤微环境、肿瘤细胞本身及其分泌物层面阐述了补体蛋白如何影响喉鳞状细胞癌发生发展及转移,为进一步研究喉鳞癌靶向治疗的临床应用提供参考。

关键词:补体系统;喉鳞状细胞癌;肿瘤微环境;上皮间质转化

中图分类号:R739.65

文献标志码:A

文章编号:1673-3770(2025)05-0148-08

引用格式:胡祎,孔旭辉. 补体在喉鳞状细胞癌发生发展中作用机制的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2025, 38(5): 148-155. HU Yi, KONG Xuhui. Research progress on the mechanism of complement in the development of laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(5):148-155.

Research progress on the mechanism of complement in the development of laryngeal squamous cell carcinoma

HU Yi¹, KONG Xuhui²

1. Department of Otolaryngology, Nantong University Medical School, Nantong 226001, Jiangsu, China

2. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Taizhou People's Hospital of Nanjing Medical University, Taizhou 225300, Jiangsu, China

Abstract: The complement system is an important part of the immune system and is involved in the occurrence and development of a variety of diseases such as autoimmune diseases, infectious diseases, rheumatic diseases, blood diseases, and cancer. Laryngeal cancer the common malignancy of the head and neck Studying the mechanism whereby complement affects laryngeal squamous cell carcinoma and identifying effective biomarkers will help improve the diagnosis and treatment of laryngeal squamous cell carcinoma. This article briefly reviews the activation of the complement system, and explains how complement proteins affect the development and metastasis of laryngeal squamous cell carcinoma from the levels of the tumor microenvironment and the tumor cells themselves and their secretions, to provide a reference for further research on the clinical application of targeted therapy for laryngeal squamous cell carcinoma.

Key words: Complement system; Laryngeal squamous cell carcinoma; Tumor microenvironment; Epithelial- mesenchymal transition

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一,其中 95% 以上为喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)。喉癌的发生与吸烟、饮酒、人类乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)、EB 病毒及环境污染物橙剂等因素相关,吸烟及饮酒综合作用会加倍增加喉癌的发生概率^[1]。在我国,喉癌发病率约为 1.84/100 000,死亡率为 1.00/100 000,且男性喉癌的发病率以及死亡率明显高于女性^[2]。随着医疗水平及居民健康意识的提高,LSCC 的标化发病率及标化死亡率呈下降趋势,但由于我国老

龄化的加重,总体死亡率略有上升^[3]。补体系统作为免疫系统的重要组成部分,参与多种炎症反应、自身免疫性疾病、神经退行性及年龄相关性疾病^[4],随着靶向治疗的兴起,补体与癌症关系的研究逐渐成为热点。近年来已有大量研究证实补体与肿瘤的发生发展相关,如补体蛋白 C3 在胃癌组织中表达增高且可以促进肿瘤进展^[5];补体 C5a/C5aR1 促进结直肠肿瘤的发生^[6];补体 C1q 在肺癌和特发性肺纤维化患者中水平增高且与其预后不良相关^[7]。但目前关于补体系统与 LSCC 之间关系的研究仍较

收稿日期:2023-08-30

基金课题:泰州市人民医院 2021 年度科研启动基金项目(QDJJ202105)

通信作者:孔旭辉。E-mail:1546732829@qq.com

少,本文旨在阐述补体系统影响 LSCC 进展的相关机制,有望对日后补体与 LSCC 研究提供方向及对靶向于补体的免疫治疗应用于临床提供一定参考。

1 补体系统

作为固有免疫及适应性免疫的一部分,补体系统与凝血蛋白同源的基因编码,通过丝氨酸蛋白酶级联发挥作用^[8]。补体系统由 30 多种可溶性蛋白和膜结合蛋白组成,其中包含固有成分(C1~9)、调节蛋白受体。大部分补体蛋白由肝细胞产生,少部分由免疫细胞及肿瘤细胞生成^[9]。补体系统的激活需要进行多种酶促及非酶促反应,共有 3 条途径:经典途径、凝集素途径和旁路途径。经典途径通过 C1 复合物对含有 IgG 或 IgM 的免疫复合物的识别启动补体激活;凝集素途径通过模式识别分子与目标表面结合激活 MASP-1 和 MASP-2,随之启动补体激活;旁路途径中少部分 C3 自发水解形成 C3b,新生的 C3b 大量附着在靶标上并在因子 D 和因子 B 作用下启动补体激活,但也有研究认为备解素可直接与旁路途径目标表面结合,将 C3b 和因子 B 的降解物 Bb 募集到该表面以启动补体激

活^[10-11]。上述途径激活后首先生成 C3 转化酶,C3 转化酶的激活促使细胞表面生成 C5 转化酶复合物,随后 C5 转化酶募集 C6、C7、C8、C9 连接形成攻膜复合物。足够数量的攻膜复合物沉积可以破坏细胞膜的磷脂分子双层结构,导致大量钙离子流入、线粒体的膜电位丧失和细胞裂解。为了保护机体正常组织免受补体损害,补体途径激活受到精细的调节。调节该系统激活的物质为一系列可溶性的膜结合蛋白,包括可溶性调节剂 C1 抑制剂、因子 I、C4 结合蛋白(C4b-binding protein, C4bp)、因子 H、备解素因子、补体受体 1(CD35、CR1)、膜辅因子蛋白(CD46、MCP)、衰变加速因子(CD55、DAF)及 CD59 等(图 1)。在补体激活过程中产生的 C3a、C5a 被称为过敏毒素,可诱导吞噬细胞的迁移,使肥大细胞和粒细胞脱颗粒并且使受损组织中的平滑肌细胞松弛^[12]。C5a 与受体 C5aR1(CD88)、C5aR2(C5L2)结合,C3a 与受体 C3aR 结合引起相应的免疫细胞激活并促进炎症反应^[13]。过敏毒素受体主要分布于免疫细胞中,而免疫细胞通过在肿瘤微环境(tumour microenvironment, TME)中产生一系列炎症反应对肿瘤的发生、发展、转移产生重要影响^[14]。

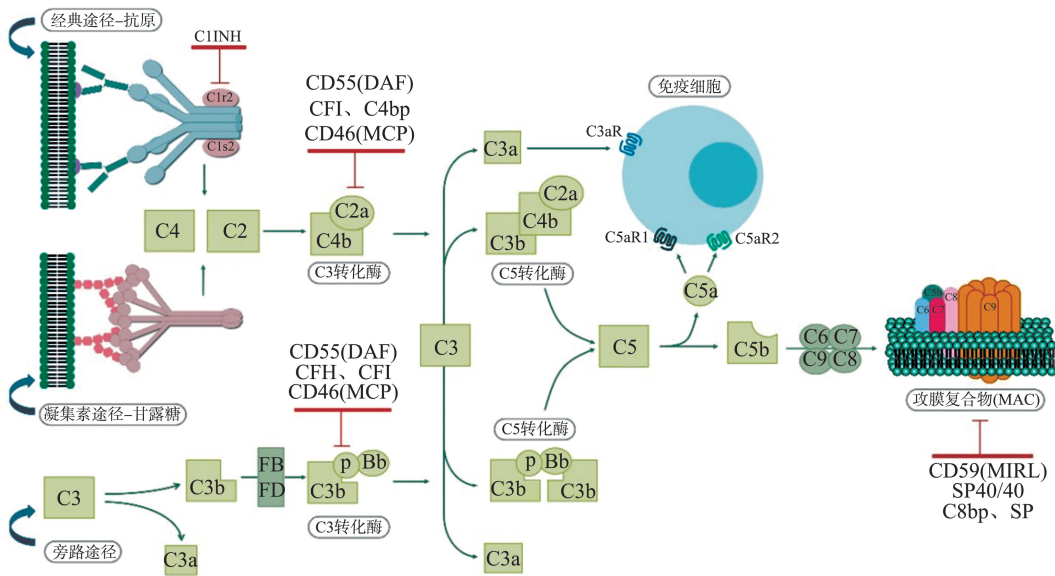


图 1 补体系统激活及相关蛋白调节补体激活途径示意图

Figure 1 Schematic diagram of complement system activation and related protein-regulated complement activation pathways

2 补体通过肿瘤微环境中的免疫细胞影响 LSCC 的发生发展

既往对癌症的研究主要集中在对肿瘤内部异质性的探索,忽视了肿瘤周围环境对于肿瘤的影响。有研究表明 TME 在促进或抑制肿瘤的进展中起着关键性作用^[15]。TME 并非一成不变的,而是复杂

且不断在演变的。除了基质细胞、成纤维细胞及内皮细胞外,LSCC 中的 TME 还包括了固有免疫细胞和适应性免疫细胞。其中 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、不同的树突状细胞群以及肿瘤相关巨噬细胞(associated macrophages, AMs)等构成了肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TLSs),也称三级淋巴结构^[16]。关于 TME 的研究表明,肿瘤

浸润免疫细胞及其形成的炎症反应在肿瘤扩散、复发、转移和对免疫治疗的治疗中起着至关重要的作用^[17]。

2.1 补体通过 TME 中的巨噬细胞影响 LSCC 进展

TAMs 包括 M1 型和 M2 型巨噬细胞,前者起抗肿瘤作用,通过直接介导细胞毒性和抗体依赖性细胞介导细胞毒性杀死肿瘤细胞,后者则可促进肿瘤细胞的发生和转移,抑制 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤血管生成,导致肿瘤进展^[18]。有研究表明^[19]阻塞性睡眠呼吸暂停病程中的间歇性缺氧条件通过己糖激酶 1 促进 M1 型巨噬细胞转化为 M2 型巨噬细胞从而有助于喉鳞癌的进展。尿激酶纤溶酶原激活剂 (urokinase-type plasminogen activator, uPA) 是纤维蛋白溶解系统的关键激活剂,可调节组织重塑、癌症进展和炎症^[20]。有研究显示^[21] uPA 可以通过旁分泌信号传导从而促进巨噬细胞募集和激活为 M2 样表型,且在鳞状细胞癌中表达 uPA 的巨噬细胞可以增加 C5a 的生成^[22]。C5a/C5aR1 轴不但可以募集并激活髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 到 TME 中促进肿瘤进展,还可以介导形成中性粒细胞胞外杀菌网络 (neutrophil extracellular traps, NETs) 增强肿瘤细胞的侵袭潜力^[23]。有研究表明 LSCC 中的肿瘤细胞可以诱导巨噬细胞分化为 M2 型巨噬细胞,通过信号传导增加程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed death-1, PD-1) 的表达引起免疫抑制,此外 M2 型巨噬细胞可通过 IL-10 增加肿瘤细胞程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death-Ligand 1, PD-L1) 表达促进免疫抑制^[24],同时肿瘤细胞还可以通过促进 C5a 的生成,进一步促进肿瘤细胞的生长及转移。Nguyen 等^[25] 研究显示 CD46 可促进膀胱癌的迁移,且在 CD46 高表达的细胞中,转化生长因子 β 诱导基因 (transforming growth factor β induced gene, TGFBI) 也呈高表达状态。而周一静等^[26] 已证明, TGFBI 在喉鳞癌 TME 的 M2 型巨噬细胞中呈高表达,且与患者的预后不良相关。基于此,猜测 CD46 在 LSCC 中呈高表达状态,且可以通过 TGFBI 促进癌症的进展,未来还需要进一步验证。

2.2 补体通过 TME 中的 T 淋巴细胞影响 LSCC 进展

作为肿瘤浸润性 T 细胞标志物, LCK 高水平表达有利于 LSCC 患者的预后^[27]。有研究表明^[28] T 淋巴细胞与 LSCC 相关,大量 CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞浸润能提高 LSCC 患者的存活率,但对于免疫治疗不一定有反应。有研究显示^[29] 增

强 C3a/C3aR 和 C5a/C5aR 轴的信号转导抑制调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 的抑制能力,而阻断 Tregs 细胞上的 C3a/C3aR 和 C5a/C5aR 轴信号传导可增强免疫抑制能力。Gadwa 等^[30] 研究表明 LSCC 中抑制 C3aR 和 C5aR1 可以使 CD4⁺ T 细胞叉头框蛋白 P3 表达增强,诱导其转化为免疫抑制 Tregs,最终导致肿瘤加速生长,但当使用白喉毒素耗竭 Tregs 后,却可以逆转这一现象。LSCC 的癌细胞也可自身分泌可溶性细胞因子或趋化因子,将 Tregs 以及 MDSCs 等招募到 TME 中,以此来促进癌症本身的进展^[31]。此外,还有研究显示^[32] C5a/C5aR1 信号转导可使 MDSCs 进入炎症结肠,损伤 CD8⁺ T 细胞,激活相关炎症因子的产生,从而启动癌症的发生。

2.3 补体通过 TME 中的 B 淋巴细胞影响 LSCC 进展

B 细胞是主要的体液免疫细胞,可分泌大量的抗体。B 淋巴细胞可改善包括口腔鳞状细胞癌在内的多种癌症患者的存活率^[33]。研究表明^[27],以 CD20 为标志物的肿瘤浸润 B 淋巴细胞 (tumor-infiltrating B cells, TIL-B) 在 LSCC 中升高,而 TIL-B 对于 LSCC 的影响可能与以下因素相关。一方面, TLS 中的 B 细胞形成生发中心,分泌能够识别 LSCC 肿瘤细胞的抗原,并且产生同型抗体,识别肿瘤细胞表面的胞外区域,从而引起自然杀伤和髓系细胞对肿瘤细胞的细胞毒性^[34], B 细胞还可以直接向 T 细胞呈递 LSCC 相关抗原,或者增加向 T 细胞呈递抗原以及杀死肿瘤细胞的抗体来抑制癌症^[35]。Ruffin 等^[36] 研究显示 HPV+ LSCC 患者在 TME 中的 TIL-B 增多,且 HPV+ LSCC 患者相比 HPV- LSCC 患者有更好的预后。与此同时, HPV+ 的鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤患者补体 C3、C4 有着更高的表达水平,两者结合可以作为预测肿瘤发生的标志^[37]。另一方面, CD21 作为 B 细胞上的补体受体 2 (complement receptor 2, CR2), 与其配体 C3d 结合后可使 B 细胞活化^[38], 而 C3d 通过增加肿瘤浸润 CD8⁺ 淋巴细胞、消耗 Tregs 和抑制 T 细胞对 PD-1 的表达来增强抗肿瘤能力^[39]。当 B 细胞缺乏 CD21 时,会引起 T 依赖性抗原的体液免疫受损,从而影响其抗肿瘤效应^[40]。另有研究表明^[41], 在乳腺癌中通过 C3d/CR2 途径促进 B 细胞生成,可诱导 T 细胞共刺激配体 (inducible T-cell co-stimulator ligand, ICOSL), 提高 T 效应细胞与 Treg 细胞的比例,从而有助于清除肿瘤,而补体抑制蛋白 CD55 通过抑制补体激活和 ICOSL+ B 细胞生成导致肿瘤对

化疗药物产生耐药性。Lechner 等^[42]研究发现, LSCC 的 TME 中表达 CD21 的 B 细胞百分率明显高于正常组织, 这表明 C3d 参与了 LSCC 发生发展过程。

总之, TME 中的免疫细胞及相关补体及补体受体都能对 LSCC 产生一定的抑制或促进效应(图 2), 但目前对于 LSCC、免疫细胞、补体系统这三者

的关系研究仍较少。有研究显示^[43]原发性口咽鳞状细胞癌(Oropharyngeal squamous cell carcinoma, OPSCC)中可以检测到 C4d, 且 C4d 在 OPSCC 患者唾液中的显著增加。而 LSCC 与 OPSCC 同属于 HNSCC, 这对研究补体对于 LSCC 的影响也有一定的参考意义。

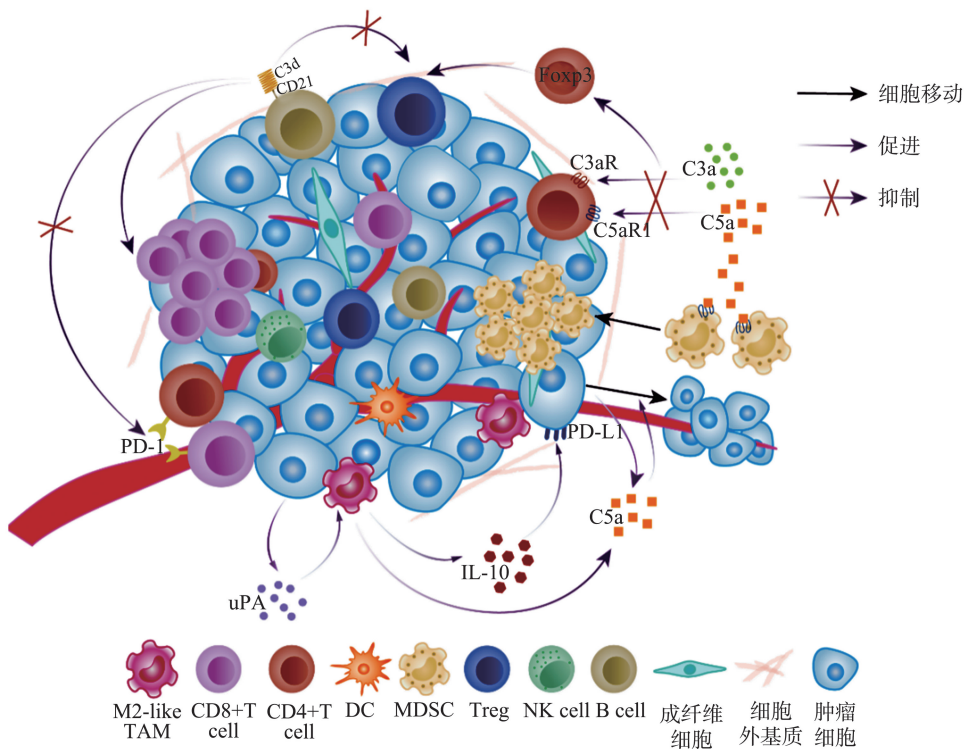


图 2 TME 中补体蛋白影响 LSCC 进展示意图

Figure 2 Complement proteins in the tumor microenvironment influence the intention of laryngeal squamous cell carcinoma development

3 补体通过促进 LSCC 中的上皮间质转换促进肿瘤进展

上皮细胞转分化为运动间充质细胞, 这一过程称为上皮-间充质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT), 是胚胎形成、发育、伤口愈合等过程不可或缺的一部分, 且在某些情况下有助于纤维化和癌症进展^[44]。EMT 程序的诱导可使癌细胞失去细胞间的连接, 这一诱导过程通过提高多种基质降解酶的表达来降解局部基底膜, 从而促进癌细胞的迁移和侵袭^[45]。LSCC 是起源于喉黏膜上皮组织的恶性肿瘤, 其进展过程可能涉及 EMT 程序。EMT 是一个多步骤过程, 涉及许多分子和细胞变化, 其中包括上皮蛋白 (如 E-钙粘蛋白、梭菌素和细胞角蛋白) 的下调以及间充质蛋白 (如 N-钙粘蛋白、纤粘蛋白和波形蛋白) 的上调^[46]。

TWIST1 和 TWIST2 是基本的螺旋-环-螺旋转

录因子^[47], 两者在胚胎的形态发生、伤口的愈合和组织的纤维化过程中具有重要的生理作用^[48]。TWIST 增高与肿瘤的侵袭相关。研究表明^[49], TWIST 可促进下咽癌的转移; LSCC 细胞中 TWIST 的高表达导致 E-钙粘蛋白水平降低、N-钙粘蛋白水平升高, 而 N-钙粘蛋白的高表达与 LSCC 的高侵袭模式和低分化癌细胞等恶性行为相关^[50]。TWIST1 对 E-钙粘蛋白的调节部分是由补体 C3 介导的, C3 过表达可降低 E-钙粘蛋白, 促进肿瘤的侵袭^[51], LSCC 细胞中表达的 C3 可能通过调节 TWIST 导致 EMT, 从而促进 LSCC 细胞的转移。在 TME 中, 转化生长因子- β 在诱导 EMT 过程中可增加肿瘤细胞表面 CD59 的表达, 赋予肿瘤细胞免疫逃避机制, 促进肿瘤进展^[52]。有研究发现^[53] LSCC 细胞 CD59 表达水平明显升高, 这表明在 LSCC 肿瘤细胞转移中, EMT 可能起一定作用。除了 LSCC 以外, 在其他肿瘤中还发现肿瘤发展与补体、EMT 之间具有相

关性,下调 C3aR 和 C5aR 可抑制肝细胞癌细胞中的 EMT,最终抑制癌细胞的增殖^[54]。补体如何影响 EMT 过程尚需更深入地研究,有望为 LSCC 的靶向治疗提供新的方向。

4 circRNA 通过补体影响 LSCC 进展

由基因不稳定引起的能量代谢重新编码是导致肿瘤的原因之一^[55]。非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 已被证实可以通过代谢相关信号通路或调节代谢酶活性参与癌症的代谢调节^[56]。circRNA 作为 ncRNA 的一种,其独特的环状结构不仅没有 5' 至 3' 的极性方向,也缺少聚腺苷酸化尾巴。这种结构赋予它比线性 RNA 更高的稳定性,使其更难被 RNA 外切酶或 RNase R 酶所降解^[57]。数百种 circRNA 已被证明在基底细胞癌、膀胱癌、乳腺癌、结直肠癌、皮肤鳞状细胞癌、食管鳞状细胞癌、口腔鳞状细胞癌、胶质瘤、肝细胞癌以及血液系统肿瘤等癌症中失调^[58]。而作为头颈部常见的肿瘤之一的 LSCC,也有许多与 circRNA 的研究。Wang 等^[59]发现微管交联因子 1 circRNA 通过泛素-蛋白酶体途径抑制补体 C1q 结合蛋白 (complement component 1q subcomponent binding protein, C1QBP) 降解来提高其表达,阻止致癌蛋白 β -连环蛋白被磷酸化,促进了细胞质和细胞核中 β -连环蛋白的积累,最终促进 LSCC 中肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移。C1QBP 与 RNA 的相互作用在多种肿瘤中表达失调,调节细胞的生长、增殖及迁移。此研究揭示了 LSCC 中 circRNA 与补体的联系,并说明了两者是如何影响肿瘤发生发展的。在 LSCC 患者临床治疗方面,若从补体角度出发,研究 ncRNA 影响 LSCC 进展的机制或许可以给 LSCC 患者的治疗提供新的思路,并提高相关患者的预后。

5 LSCC 细胞分泌的外泌体通过补体促进 LSCC 的转移

外泌体是一类直径范围 30~150 nm 的细胞外囊泡,可由所有的真核细胞分泌^[60]。肿瘤细胞可分泌大量的外泌体。肿瘤源性外泌体 (tumor-derived exosome, TEX) 中的含量部分与亲本肿瘤细胞含量类似,在一定程度上可看作亲代肿瘤细胞的替代物^[61]。TEX 可通过旁分泌到达局部和远处微环境从而促进肿瘤进展、血管生成及免疫逃逸^[62]。在 LSCC 中,巨噬细胞、单核细胞和 T 淋巴细胞等免疫细胞分泌的外泌体可以通过发挥免疫抑制的作用来调节 T 细胞功能和抗原呈递,从而引起有效的免疫

抑制^[63]。LSCC 患者中的外泌体可测出 PD-L1,其可以抑制活化的 T 细胞的功能,且抑制效果与 PD-L1 的水平相关,低水平 PD-L1 的外泌体无抑制活化 T 细胞的功能^[64]。还有研究表明^[65],血清来源的外泌体中的 miRNA-21 与晚期 LSCC 的转移相关。此外,LSCC 细胞系中补体因子 H (complement factor H, CFH) 表达增高^[66],而 CFH 可保护 TEX 免受补体介导的裂解和吞噬作用^[67]。基于此,猜测 LSCC 可以分泌携带 CFH 的外泌体,当此外泌体向远处移动时,可以促进 TEX 中肿瘤细胞相关物质在远处的定植与生长,从而促进 LSCC 的转移。

6 靶向 EGFR 抑制剂依赖补体提高疗效

除了传统的手术治疗、放疗以及化疗之外,靶向治疗也越来越多地应用到了 LSCC 的治疗之中。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是一种酪氨酸激酶的受体,对于维持上皮组织及生长起重要作用^[68]。朱晓城等^[69]研究表明 EGFR 在 LSCC 中呈高表达,且 EGFR 的表达强度与 LSCC 患者的 T 分期及临床分期相关。EGFR 可以调节原代角质形成细胞中的补体表达,而且有研究显示^[66]在 LSCC 中延长 EGFR 抑制剂的治疗会增加补体活化,这种补体活化是 C1q 依赖性的,并且能促进 ERK 磷酸化增加、减少补体裂解,对于抵抗癌细胞是有益的。

7 总结与展望

本研究综述 LSCC 在 TME、肿瘤细胞本身及其分泌物与补体之间的关系。首先,补体可通过补体蛋白本身引起局部的慢性炎症或通过诱导 TME 中免疫细胞转化使其维持在免疫抑制状态促进肿瘤进展。其次,补体可通过外泌体的远处转移以及促进上皮间质转化从而促进肿瘤的生长和转移。尽管在动物模型实验中已经提供了许多关于各种类型癌症与补体的信息,但目前对于补体与 LSCC 相互作用的关系仍知之甚少。未来需要进一步了解补体与 LSCC 中的细胞及非细胞成分之间的相互作用,以期更好改善并提高 LSCC 患者对放疗、化疗和免疫治疗的反应。

参考文献:

- [1] Liberale C, Soloperto D, Marchioni A, et al. Updates on larynx cancer: risk factors and oncogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(16): 12913. doi:10.3390/ijms241612913
- [2] He YT, Liang D, Li DJ, et al. Incidence and mortality of

- laryngeal cancer in China, 2015[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(1): 10-17. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.01.02
- [3] 黄海涛, 耿旭, 尚艳秋, 等. 2005—2016 年中国喉癌发病及死亡趋势分析[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(5): 608-614. doi:10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.047
HUANG Haitao, GENG Xu, SHANG Yanqiu, et al. Trends of laryngeal cancer incidence and mortality in China, 2005—2016[J]. *Chinese General Practice*, 2022, 25(5): 608-614. doi:10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.047
- [4] Romano R, Giardino G, Cirillo E, et al. Complement system network in cell physiology and in human diseases [J]. *Int Rev Immunol*, 2021, 40(3): 159-170. doi:10.1080/08830185.2020.1833877
- [5] Yuan KT, Ye JN, Liu ZG, et al. Complement C3 overexpression activates JAK2/STAT3 pathway and correlates with gastric cancer progression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 9. doi:10.1186/s13046-019-1514-3
- [6] Ding PP, Xu YQ, Li LY, et al. Intracellular complement C5a/C5aR1 stabilizes β -catenin to promote colorectal tumorigenesis[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(9): 110851. doi:10.1016/j.celrep.2022.110851
- [7] Kou WX, 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. doi:10.1186/s12885-021-08912-3
- [8] Krem MM, Di Cera E. Evolution of enzyme cascades from embryonic development to blood coagulation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2002, 27(2): 67-74. doi:10.1016/s0968-0004(01)02007-2
- [9] Revel M, Daugan MV, Sautés-Fridman C, et al. Complement system: promoter or suppressor of cancer progression? [J]. *Antibodies (Basel)*, 2020, 9(4): E57. doi:10.3390/antib9040057
- [10] Ferreira VP, Cortes C, Pangburn MK. Native polymeric forms of properdin selectively bind to targets and promote activation of the alternative pathway of complement [J]. *Immunobiology*, 2010, 215(11): 932-940. doi:10.1016/j.imbio.2010.02.002
- [11] Pangburn MK. Initiation of the alternative pathway of complement and the history of “tickover” [J]. *Immunol Rev*, 2023, 313(1): 64-70. doi:10.1111/imr.13130
- [12] Medler TR, Murugan D, Horton W, et al. Complement C5a fosters squamous carcinogenesis and limits T cell response to chemotherapy [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(4): 561-578.e6. doi:10.1016/j.ccell.2018.09.003
- [13] Ricklin D, Reis ES, Mastellos DC, et al. Complement component C3-The “Swiss Army Knife” of innate immunity and host defense [J]. *Immunol Rev*, 2016, 274(1): 33-58. doi:10.1111/imr.12500
- [14] Gonda TA, Tu SP, Wang TC. Chronic inflammation, the tumor microenvironment and carcinogenesis[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(13): 2005-2013. doi:10.4161/cc.8.13.8985
- [15] Maman S, Witz IP. A history of exploring cancer in context[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(6): 359-376. doi:10.1038/s41568-018-0006-7
- [16] Schumacher TN, Thommen DS. Tertiary lymphoid structures in cancer [J]. *Science*, 2022, 375(6576): eabf9419. doi:10.1126/science.abf9419
- [17] Greten FR, Grivnenkov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences[J]. *Immunity*, 2019, 51(1): 27-41. doi:10.1016/j.immuni.2019.06.025
- [18] Pan YY, Yu YD, Wang XJ, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084. doi:10.3389/fimmu.2020.583084
- [19] Yang ML, Cai WS, Lin ZH, et al. Intermittent hypoxia promotes TAM-induced glycolysis in laryngeal cancer cells via regulation of HK1 expression through activation of ZBTB10[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14808. doi:10.3390/ijms241914808
- [20] Jao TM, Wu CZ, Cheng CW, et al. Urokinase plasminogen activator deficiency aggravates cationic bovine serum albumin-induced membranous nephropathy through T helper cell type 2-prone immune response in mice [J]. *Lab Invest*, 2023, 103(7): 100146. doi:10.1016/j.labinv.2023.100146
- [21] Geng YW, Fan J, Chen LY, et al. A notch-dependent inflammatory feedback circuit between macrophages and cancer cells regulates pancreatic cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(1): 64-76. doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-0256
- [22] Mastellos DC, Reis ES, Lambris JD. Complement C5a-mediated TAM-ing of antitumor immunity drives squamous carcinogenesis [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(4): 531-533. doi:10.1016/j.ccell.2018.09.005
- [23] Senent Y, Tavira B, Pio R, et al. The complement system as a regulator of tumor-promoting activities mediated by myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Lett*, 2022, 549: 215900. doi:10.1016/j.canlet.2022.215900
- [24] Zhang P, Zhang YF, Wang L, et al. Tumor-regulated macrophage type 2 differentiation promotes immunosuppression in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Life Sci*, 2021, 267: 118798. doi:10.1016/j.lfs.2020.118798
- [25] Nguyen TT, Thanh HD, Do MH, et al. Complement regulatory protein CD46 manifests a unique role in promoting the migration of bladder cancer cells [J]. *Chonnam Med J*, 2023, 59(3): 160-166. doi:10.4068/cmj.2023.59.3.160

- [26] 周一静, 邹建银, 易红良, 等. TGFBI 在头颈部鳞状细胞癌中的表达及其临床意义[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023, 37(5): 85-95. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.459
- ZHOU Yijing, ZOU Jianyin, YI Hongliang, et al. Expression of TGFBI in head and neck squamous cell carcinoma and its clinical significance[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(5): 85-95. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.459
- [27] Zheng M, Li YM, Liu ZY, et al. Prognostic landscape of tumor-infiltrating T and B cells in human cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 731329. doi:10.3389/fimmu.2021.731329
- [28] Zhang XH, Shi MQ, Chen TL, et al. Characterization of the immune cell infiltration landscape in head and neck squamous cell carcinoma to aid immunotherapy[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 298-309. doi:10.1016/j.omtn.2020.08.030
- [29] Kwan WH, van der Touw W, Paz-Artal E, et al. Signaling through C5a receptor and C3a receptor diminishes function of murine natural regulatory T cells[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(2): 257-268. doi:10.1084/jem.20121525
- [30] Gadwa J, Bickett TE, Darragh LB, et al. Complement C3a and C5a receptor blockade modulates regulatory T cell conversion in head and neck cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e002585. doi:10.1136/jitc-2021-002585
- [31] Cao BR, Wang QF, Zhang H, et al. Two immune-enhanced molecular subtypes differ in inflammation, checkpoint signaling and outcome of advanced head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 7(2): e1392427. doi:10.1080/2162402X.2017.1392427
- [32] Ding PP, Li L, Li LY, et al. C5aR1 is a master regulator in Colorectal Tumorigenesis via Immune modulation[J]. *Theranostics*, 2020, 10(19): 8619-8632. doi:10.7150/thno.45058
- [33] Wirsing AM, Rikardsen OG, Steigen SE, et al. Characterisation and prognostic value of tertiary lymphoid structures in oral squamous cell carcinoma[J]. *BMC Clin Pathol*, 2014, 14: 38. doi:10.1186/1472-6890-14-38
- [34] Engelhard V, Conejo-Garcia JR, Ahmed R, et al. B cells and cancer[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(10): 1293-1296. doi:10.1016/j.ccell.2021.09.007
- [35] Fridman WH, Petitprez F, Meylan M, et al. B cells and cancer: to B or not to B? [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(1): e20200851. doi:10.1084/jem.20200851
- [36] Ruffin AT, Cillo AR, Tabib T, et al. B cell signatures and tertiary lymphoid structures contribute to outcome in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3349. doi:10.1038/s41467-021-23355-x
- [37] 马汝显, 周玲. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤组织中 HPV/补体 C3C4 表达及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(11): 1834-1837. doi:10.19930/j.cnki.jmdt.2021.11.025
- MA Ruxian, ZHOU Ling. Expression and significance of HPV/complement C3, C4 in inverted papilloma of nasal cavity and paranasal sinuses[J]. *Journal of Molecular Diagnostics and Therapy*, 2021, 13(11): 1834-1837. doi:10.19930/j.cnki.jmdt.2021.11.025
- [38] Rickert RC. Regulation of B lymphocyte activation by complement C3 and the B cell coreceptor complex[J]. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17(3): 237-243. doi:10.1016/j.coi.2005.03.001
- [39] Platt JL, Silva I, Balin SJ, et al. C3d regulates immune checkpoint blockade and enhances antitumor immunity[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(9): e90201. doi:10.1172/jci.insight.90201
- [40] Carroll MC. CD21/CD35 in B cell activation[J]. *Semin Immunol*, 1998, 10(4): 279-286. doi:10.1006/smim.1998.0120
- [41] Lu YW, Zhao QY, Liao JY, et al. Complement signals determine opposite effects of B cells in chemotherapy-induced immunity[J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1081-1097. e24. doi:10.1016/j.cell.2020.02.015
- [42] Lechner A, Schlerer HA, Thelen M, et al. Tumor-associated B cells and humoral immune response in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(3): 1535293. doi:10.1080/2162402X.2018.1535293
- [43] Ajona D, Pajares MJ, Chiara MD, et al. Complement activation product C4d in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Oral Dis*, 2015, 21(7): 899-904. doi:10.1111/odi.12363
- [44] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 178-196. doi:10.1038/nrm3758
- [45] Zhang Y, Weinberg RA. Epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: complexity and opportunities[J]. *Front Med*, 2018, 12(4): 361-373. doi:10.1007/s11684-018-0656-6
- [46] Jie XX, Zhang XY, Xu CJ. Epithelial-to-mesenchymal transition, circulating tumor cells and cancer metastasis: mechanisms and clinical applications[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 81558-81571. doi:10.18632/oncotarget.18277
- [47] Nuti SV, Mor G, Li PY, et al. TWIST and ovarian

- cancer stem cells: implications for chemoresistance and metastasis[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(17): 7260-7271. doi:10.18632/oncotarget.2428
- [48] Georgakopoulos-Soares I, Chartoumpakis DV, Kyriazopoulou V, et al. EMT factors and metabolic pathways in cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 499. doi:10.3389/fonc.2020.00499
- [49] Yu L, Lu SM, Tian JJ, et al. TWIST expression in hypopharyngeal cancer and the mechanism of TWIST-induced promotion of metastasis[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(2): 416-422. doi:10.3892/or.2011.1481
- [50] Scanlon CS, Van Tubergen EA, Inglehart RC, et al. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma[J]. *J Dent Res*, 2013, 92(2): 114-121. doi:10.1177/0022034512467352
- [51] Cho MS, Rupaimoole R, Choi HJ, et al. Complement component 3 is regulated by TWIST1 and mediates epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Immunol*, 2016, 196(3): 1412-1418. doi:10.4049/jimmunol.1501886
- [52] Goswami MT, Reka AK, Kurapati H, et al. Regulation of complement-dependent cytotoxicity by TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncogene*, 2016, 35(15): 1888-1898. doi:10.1038/onc.2015.258
- [53] Kesselring R, Thiel A, Pries R, et al. The complement receptors CD46, CD55 and CD59 are regulated by the tumour microenvironment of head and neck cancer to facilitate escape of complement attack [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(12): 2152-2161. doi:10.1016/j.ejca.2014.05.005
- [54] Chen BD, Zhou WY, Tang CF, et al. Down-regulation of C3aR/C5aR inhibits cell proliferation and EMT in hepatocellular carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820970668. doi:10.1177/1533033820970668
- [55] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
- [56] Lin XR, Wu ZY, Hu H, et al. Non-coding RNAs rewire cancer metabolism networks [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 75: 116-126. doi:10.1016/j.semcancer.2020.12.019
- [57] Suzuki H, Tsukahara T. A view of pre-mRNA splicing from RNase R resistant RNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(6): 9331-9342. doi:10.3390/ijms15069331
- [58] Kristensen LS, Hansen TB, Ven? MT, et al. Circular RNAs in cancer: opportunities and challenges in the field [J]. *Oncogene*, 2018, 37(5): 555-565. doi:10.1038/onc.2017.361
- [59] Wang Z, Sun AQ, Yan AH, et al. Circular RNA MTCL1 promotes advanced laryngeal squamous cell carcinoma progression by inhibiting C1QB ubiquitin degradation and mediating beta-catenin activation [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 92. doi:10.1186/s12943-022-01570-4
- [60] Dai XF, Ye YJ, He FL. Emerging innovations on exosome-based onco-therapeutics [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 865245. doi:10.3389/fimmu.2022.865245
- [61] Whiteside TL. Tumor-derived exosomes and their role in tumor-induced immune suppression [J]. *Vaccines*, 2016, 4(4): 35. doi:10.3390/vaccines4040035
- [62] Zhang HR, Lu J, Liu J, et al. Advances in the discovery of exosome inhibitors in cancer[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2020, 35(1): 1322-1330. doi:10.1080/14756366.2020.1754814
- [63] Li T, Li J, Wang HT, et al. Exosomes: potential biomarkers and functions in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 881794. doi:10.3389/fmolb.2022.881794
- [64] Theodoraki MN, Yerneni SS, Hoffmann TK, et al. Clinical significance of PD-L1+ exosomes in plasma of head and neck cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(4): 896-905. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2664
- [65] Wang JT, Zhou YD, Lu JG, et al. Combined detection of serum exosomal miR-21 and HOTAIR as diagnostic and prognostic biomarkers for laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(9): 148. doi:10.1007/s12032-014-0148-8
- [66] Abu-Humaidan AHA, Ekblad L, Wennerberg J, et al. EGFR modulates complement activation in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 121. doi:10.1186/s12885-020-6615-z
- [67] Bushey RT, Gottlin EB, Campa MJ, et al. Complement factor H protects tumor cell-derived exosomes from complement-dependent lysis and phagocytosis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0252577. doi:10.1371/journal.pone.0252577
- [68] Liu XM, Wang P, Zhang CY, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR): a rising star in the era of precision medicine of lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 50209-50220. doi:10.18632/oncotarget.16854
- [69] 朱晓城, 钱晓云, 顾亚军, 等. MGMT 和 EGFR 蛋白在喉鳞状细胞癌中的表达及临床意义 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2017, 31(4): 68-72. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2017.116
- ZHU Xiaocheng, QIAN Xiaoyun, GU Yajun, et al. Expression and clinical value of MGMT and EGFR in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2017, 31(4): 68-72. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2017.116