

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.06.0521

论著

基于单细胞转录组数据的口腔鳞状细胞癌免疫微环境时空分析

苏怡文, 陈刚

(天津医科大学口腔医学院, 天津 300070)

摘要 目的: 基于单细胞转录组整合分析, 解析口腔鳞状细胞癌(OSCC)发生、发展过程中肿瘤免疫微环境(TIME)的细胞组成及变化。方法: 本研究纳入分析的单细胞转录组测序数据集来自 Gene Expression Omnibus (GEO) 公开数据库, 利用生物信息学手段, 整合 OSCC 患者正常癌旁组织、癌前病变组织、原发性肿瘤组织和继发性肿瘤转移组织的单细胞转录组测序数据, 并从中筛选出免疫细胞进行整合分析; 比较 4 种组织类型间的免疫微环境组成及其差异; 利用 Python 和 R 编程语言对整合数据进行分析。结果: 4 种组织类型间的免疫微环境组成存在差异, 其中 T 细胞的比例在原发性肿瘤组织和继发性肿瘤转移组织中升高, 基于 T 细胞差异基因的富集分析发现对病毒的防御反应($P < 0.000 1$)、T 细胞活化的正向调控($P < 0.000 1$)等生物学过程在原发性肿瘤组织中富集, T 细胞受体信号通路($P < 0.000 1$)、II 型干扰素介导的信号通路($P = 0.001 3$)等生物学通路则在继发性肿瘤转移组织中富集; 黏膜相关恒定 T 细胞(MAIT)在转移组织中相对特异且占比较高, 且转移组织中 MAIT 的免疫特性明显更强, NFKB1、IRF1 和 STAT3 可能是 MAIT 发挥作用的关键调控因子。结论: 研究基于包含 117 313 个细胞的单细胞转录组测序数据集, 发现 OSCC 发生、发展进程中的免疫微环境细胞组成和分子特征存在不同。

关键词 口腔鳞状细胞癌; 单细胞转录组测序; 肿瘤免疫微环境; MAIT; 生物信息学分析

中图分类号 R782

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2025)06-0521-06

Decoding the immune microenvironment of oral squamous cell carcinoma through the spatiotemporal analysis of single-cell transcriptome sequencing datasets

SU Yiwen, CHEN Gang

(School of Stomatology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To analyze the cellular composition and changes of the tumor immune microenvironment (TIME) during the occurrence and development of oral squamous cell carcinoma (OSCC) based on the integration of single-cell transcriptome analysis.

Methods: The single-cell transcriptome sequencing datasets included in this study were obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) public database. Bioinformatics methods were used to integrate the single-cell transcriptome sequencing data of normal adjacent tissues, precancerous lesion tissues, primary tumor tissues, and secondary tumor metastasis tissues of OSCC patients, and immune cells were selected for integrated analysis. The composition and differences of the immune microenvironment in the four tissues were compared. Python and R programming languages were used to analyze the integrated data. **Results:** The composition of the immune microenvironment in the four tissues was different. The proportion of T cells increased in primary tumor tissues and secondary tumor metastasis tissues. Enrichment analysis of differentially expressed genes in T cells revealed that biological processes such as defense response to virus ($P < 0.000 1$) and positive regulation of T cell activation ($P < 0.000 1$) were enriched in primary tumor tissues, while biological pathways such as T cell receptor signaling pathway ($P < 0.000 1$) and type II interferon-mediated signaling pathway ($P = 0.001 3$) were enriched in secondary tumor metastasis tissues. Mucosal-associated invariant T cells (MAIT) were relatively specific and had a relatively high proportion in metastatic tissues, and the immune characteristics of MAIT in metastatic tissues were significantly stronger. NFKB1, IRF1, and STAT3 may be the key regulatory factors for the function of MAIT. **Conclusion:** Based on the analysis of single-cell transcriptome sequencing dataset containing 117 313 cells, it is found that the cellular compositions and molecular characteristics of the immune microenvironment during the occurrence and development of OSCC are different.

Key words oral squamous cell carcinoma; single-cell transcriptome sequencing; tumor immune microenvironment; MAIT; bioinformatics analysis

口腔癌是十大恶性肿瘤之一, 每年可导致约 17.7 万人死亡。其中, 口腔鳞状细胞癌(OSCC)占所

有口腔恶性肿瘤的 90% 以上^[1-2]。随着研究的深入, 越来越多的证据表明, 肿瘤免疫微环境(TIME)在肿瘤

的发生、发展过程中起着关键作用,尤其是 TIME 中具有空间敏感性的免疫细胞亚群构成及其转录特征等,对患者的预后和治疗等具有重要的指导价值^[3]。然而,对于 OSCC 的 TIME 组成特征和动态变化规律及其在肿瘤发生、发展过程中的作用仍然未知。

近年来,单细胞转录组测序技术以其在解析细胞异质性、鉴定新细胞亚群等层面的独特优势,在生殖医学、肿瘤生物学、发育生物学等领域得到广泛应用^[4-5]。关于 OSCC 的单细胞维度研究也在解析疾病的发病机制、鉴定新型生物标志物、判断治疗相关影响因素等层面提供了新见解^[6-9]。但前期的研究多局限于特定发病阶段或者纳入研究的细胞数量较少,因此对 OSCC 整个发病进程中 TIME 组成的动态变化缺乏了解。

本研究基于公开发表的 OSCC 患者的正常癌旁组织、癌前病变组织、原发性肿瘤组织和继发性肿瘤转移组织单细胞转录组测序数据^[6-10],聚焦分析其中的免疫细胞群体,通过构建 OSCC 发生、发展不同阶段的 TIME 图谱,探讨 TIME 细胞组成及其分子差异等,以期为指导临床对 OSCC 患者开展针对性治疗和精准护理提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源及类型 本研究纳入分析的单细胞转录组测序数据集来自 Gene Expression Omnibus (GEO) 公开数据库(GSE181919, GSE164690, GSE172577, GSE139324, GSE234933)^[6-10],涉及的样本类型包括正常对照组织、癌前病变组织、原发性肿瘤组织和继发性肿瘤转移组织,重点分析免疫细胞群体,筛选出共计 117 313 个免疫细胞用于后续深入分析。

1.2 批次去除及数据整合分析 Python 包 Scanpy (v1.9.8)和 R 包 Seurat(v4)被用于后续数据的整合分析和对分析结果的可视化^[11-13]。基因表达矩阵使用 Scanpy 的 `pp.normalize_total` 函数进行标准化(其中, `total_sum` 参数设置为 10 000)。通过 Scanpy 的 `pp.highly_variable_genes` 函数来识别高度变化基因 (highly variable genes, HVGs), 并选取前 1 000 个 HVGs 进行主成分分析和后续的数据降维, 在使用 `pp.scale` 函数对整合数据集中的基因进行归一化(参数 `max_value` 设置为 10)后,基于 HVGs 计算前 50 个主成分(principal component, PCs),用于后续的数据降维、聚类、分群等,并使用 Scanpy 中的 `external.pp.harmony_integrate` 函数(使用默认参数)去除批次效应。聚类分群后,根据每个细胞亚群的特征性高表达基因对各个细胞亚群进行定义。

1.3 基因富集分析 基因富集分析利用 Metascape

(<https://metascape.org>)完成^[14],将计算得到的差异基因集作为输入数据,基于 KEGG、Reactome、Hallmark 和 GO 数据库,通过 ID 转换、基因注释、基因归类和富集等步骤,对基因的功能进行富集分析,并在去除功能冗余的富集通路后输出重要且具有统计学意义的功能通路,其中 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.4 调控因子预测分析 基于特异性高表达基因, TTRUST 数据库(<https://www.grnpedia.org/trrust/>)被用于预测其潜在调控因子^[15],将特异性高表达基因作为输入数据,并基于 TTRUST 数据库“Find key regulators for query genes”模块识别潜在调控因子,矫正后 $P < 0.05$ 的潜在调控因子被应用到该研究。

1.5 预后分析 在正常对照组织、癌前病变组织、原发性肿瘤组织和继发性肿瘤转移组织中逐渐高表达的基因作为预测 OSCC 患者预后的潜在生物标志物,并基于 UALCAN 数据库进行验证(<https://ualcan.path.uab.edu/index.html>),UALCAN 数据库包括 TC-GA、MET500、CPTAC 和 CBTC 等,且独立于本研究,可作为独立外部队列对本研究结果进行验证。

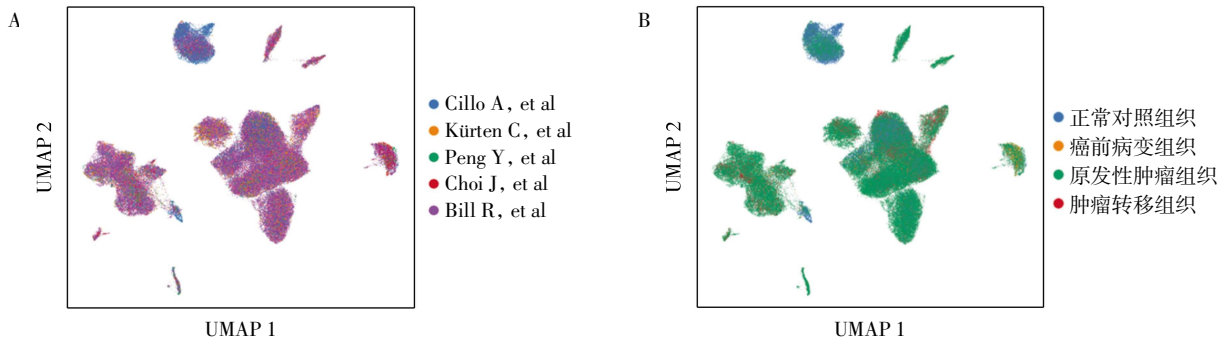
1.6 统计学处理 R 编程语言(<https://www.r-project.org>)以及 Python 编程语言(<https://www.python.org>)被用于整个研究的数据分析及结果可视化,统计学计算中 $P < 0.05$ 且 $FDR < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 OSCC 发生、发展过程中的 TIME 图谱 经过严格的质量控制,共有 117 313 个经典免疫细胞被纳入本研究。整合分析结果表明,去除批次后的 5 个数据集能够很好的融合(图 1A)。此外,来自 4 种组织类型的数据也都呈现较为均匀的分布(图 1B),为后续的分群、注释等奠定了基础。

经典免疫细胞经整合后被分为 4 大类,分别被定义为:B 细胞,特异性高表达 *CD19*;髓系细胞,特异性高表达 *LYZ*;自然杀伤(NK)细胞,特异性高表达 *KLRF1*;T 细胞,特异性高表达 *CD3D*(图 2A、2B)。其中,B 细胞群体在正常对照组织中比例较高,并随着疾病的进展而逐渐降低;髓系细胞在正常对照中占比较低,但在发病组织中比例升高,并随着疾病进展而保持相对稳定的占比;NK 细胞的比例则会随着疾病的进展而逐渐升高;T 细胞的比例在原发性肿瘤组织和继发性肿瘤转移组织出现了升高(图 2C)。

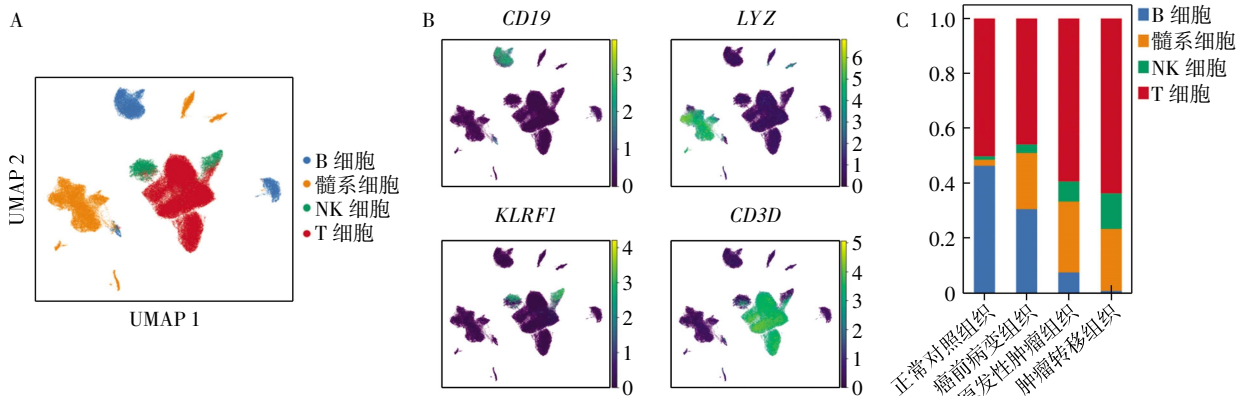
鉴于 T 细胞在肿瘤免疫应答中的关键作用,本研究重点探究 T 细胞及其细分亚群在 4 种不同组织类型间的特征差异。



注:A:不同来源单细胞转录组数据集的降维聚类图;B:不同组织来源细胞在整合图谱中的分布

图 1 不同单细胞转录组数据集的整合

Fig.1 Integration of different single-cell transcriptome datasets



注:A:整合数据的降维聚类图;B:特征性基因在不同细胞亚群中的特异性高表达;C:各细胞亚群在 4 种组织类型中所占的比例;NK 细胞:自然杀伤细胞;TIME:肿瘤免疫微环境

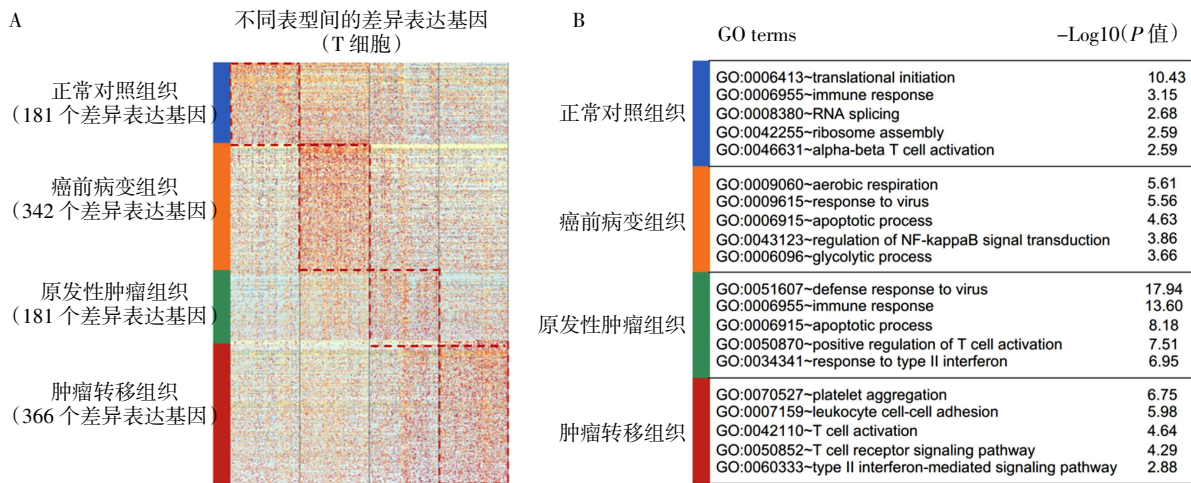
图 2 TIME 图谱的构建

Fig.2 Construction of TIME atlas

2.2 T 细胞在 4 种组织类型间的特征差异 相对于其他组织类型样本来源的 T 细胞, 正常癌旁组织、癌前病变组织、原发性肿瘤组织和继发性肿瘤转移组织中分别鉴定出显著性差异表达基因 181、342、181 和 366 个(图 3A)。

富集分析结果表明, 翻译起始、免疫反应、核糖

体装配、alpha-beta T 细胞的活化在正常癌旁组织中富集;对病毒的反应、NK-kB 信号转导的调控等在癌前病变组织中富集;而原发性肿瘤组织则富集了 T 细胞活化的正向调控、II 型干扰素的反应等;继发性肿瘤转移组织中富集了血小板聚集、白细胞的细胞间接触、T 细胞活化、T 细胞受体信号通路等(图 3B)。

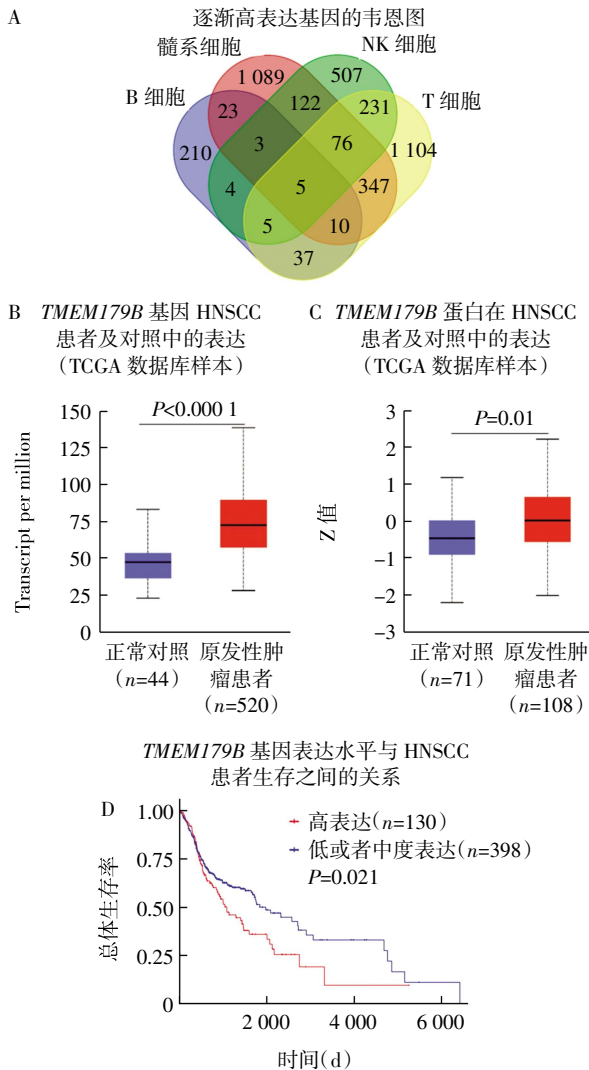


注:DEGs:差异表达基因;GO:基因本体;A:基于 4 种组织类型来源的 T 细胞计算得到的显著性差异表达基因;B:基于显著性差异表达基因的富集分析结果

图 3 T 细胞的差异分析

Fig.3 Differential analysis of T cells

2.3 *TMEM179B* 在患者中高表达并提示不良预后 经过筛选,*TMEM179B* 的表达在正常癌旁组织、癌前病变组织、原发性肿瘤组织和继发性肿瘤转移组织中逐渐上调(图 4A)。基于外部独立临床队列的数据发现,相比于正常组织,原发性肿瘤组织中 *TMEM179B* 在基因表达水平、蛋白质表达水平显著上调(图 4B、4C)。更加重要的是,高表达 *TMEM179B* 的患者预后更差(图 4D)。



注:TCGA:癌症基因组图谱;CPTAC:临床蛋白质组肿瘤分析协作组;HNSCC:头颈部鳞状细胞癌;NK 细胞:自然杀伤细胞;A:4 种细胞类型中随疾病进展逐渐高表达基因的韦恩图;B:原发性肿瘤组织中 *TMEM179B* 的基因表达水平显著高于正常对照组;C:原发性肿瘤组织中 *TMEM179B* 的蛋白质表达水平显著高于正常对照组;D:高表达 *TMEM179B* 的患者预后更差

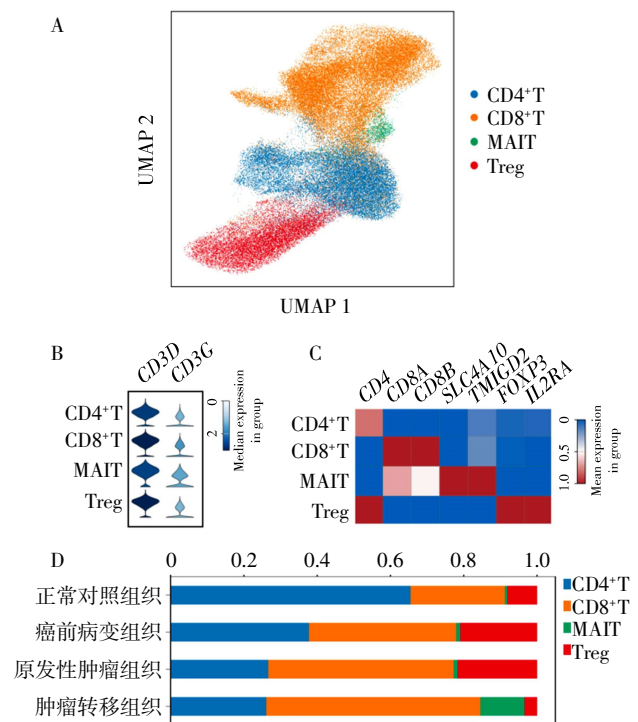
图 4 *TMEM179B* 在肿瘤患者中高表达并提示不良预后

Fig.4 *TMEM179B* was highly expressed in patients with tumor and indicated a poor prognosis

2.4 MAIT 细胞亚群在转移组织中明显升高 T 细胞亚群的精细化分析鉴定到 CD4⁺、CD8⁺、MAIT 和调节性 T 细胞(Treg) 4 个细胞亚群(图 5A),它们不仅表达代表 T 细胞的 *CD3D* 和 *CD3G*(图 5B),还分别

表达各自的标志性基因。例如,*FOXP3* 和 *IL2RA* 在 Treg 亚群中高表达;*SLC4A10* 和 *TMIGD2* 在 MAIT 亚群中高表达等(图 5C)。

CD4⁺ T 细胞在健康对照中占比较高,而在癌前病变和肿瘤组织中则出现了下降;CD8⁺ T 细胞的比例在发病组织中出现升高,并随着疾病的进展而逐渐增加;相对于正常对照组织,Treg 亚群在癌前病变和原发性肿瘤组织中升高,但在转移组织中又低于正常对照组织;而 MAIT 亚群在转移组织中的占比明显增加(图 5D)。



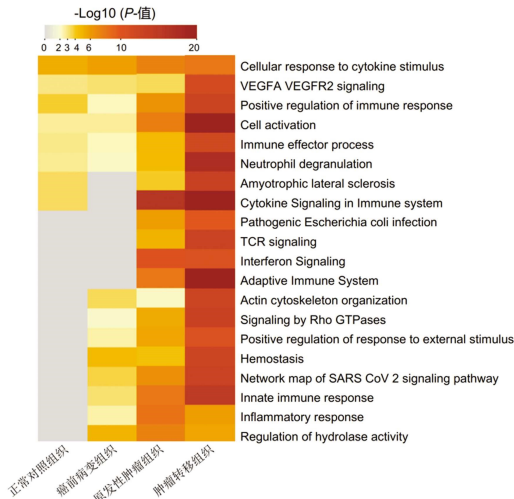
注:MAIT:黏膜相关恒定 T 细胞;Treg:调节性 T 细胞;A:T 细胞精细分群的降维聚类图;B:CD3D 和 CD3G 在 T 细胞亚群中的表达;C:T 细胞亚群标志性基因表达的热图;D:T 细胞亚群在 4 种组织类型中所占的比例

图 5 T 细胞亚群的组成

Fig.5 The cell subpopulations of T cell subset

2.5 MAIT 细胞亚群特性分析及潜在调控因子的鉴定 MAIT 细胞的深入分析共鉴定出 551 个差异表达基因,相对于其他组织,正常对照组织、癌前病变组织、原发性肿瘤组织、继发性肿瘤转移组织中显著高表达的基因数量分别为 53、73、120 和 305。富集分析结果显示,细胞活化、细胞因子应答、免疫调控、适应性免疫系统等在转移组织中显著富集并呈现上调趋势(图 6)。

在对调控 MAIT 细胞亚群的潜在转录因子进行预测后发现,IRF1 和 STAT3 在转移组织中特异性富集,TP53 和 NFkB1 也在转移组织中显著上调(图 7)。



注: VEGFA: 血管内皮生长因子 A; VEGFR2: 血管内皮细胞生长因子受体 2; TCR: T 细胞受体; SARS CoV2: 严重呼吸综合征冠状病毒-2

图 6 MAIT 细胞的差异性分析
Fig.6 Differential analysis of MAIT cells

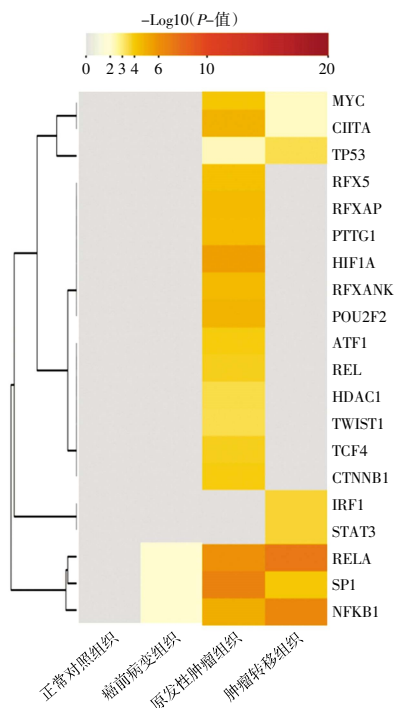


图 7 MAIT 细胞亚群潜在转录因子的鉴定

Fig.7 Identification of potential transcriptional factors of MAIT cell subsets

3 讨论

本研究基于生物信息学分析,整合了来自不同研究团队的数据集,在单细胞水平上对 OSCC 进程中的 TIME 进行了解析,构建了 OSCC 发生、发展过程中的 TIME 图谱,并深入探讨了其在正常对照组、癌前病变组织、原发性肿瘤组织和继发性肿瘤转移组织中的动态变化。本研究纳入的单细胞转录组测序数据量巨大,涵盖不同临床分期阶段,因此

具有广泛的代表性。

在 OSCC 发生、发展过程中,T 细胞和 NK 细胞的相对比例均在原发性肿瘤组织和继发性转移组织中升高。此外,髓系细胞的比例在癌前病变组织中升高,提示髓系细胞是比较敏感的细胞亚群,监测髓系细胞群体对于早发现、早治疗可能具有重要价值。不过,本研究纳入分析均为经典免疫细胞,而最近的研究发现成纤维细胞、巨噬细胞、有核红细胞等也兼具免疫特性^[16-17],这些非经典免疫细胞群体在 OSCC 发病过程中是否发挥作用仍需进一步的研究。此外,随着空间转录组学技术的发展,已有研究在空间水平上确定了与包括患者生存在内的不同临床结果相关的特征^[18]。因此,对于 OSCC 的空间转录组学研究在未来同样很有必要。

T 细胞在人体免疫系统中扮演着重要角色,也是抗肿瘤免疫的重要群体,对 T 细胞进行的精细化分析发现,随着疾病的进展,CD4⁺ T 细胞比例相对减少,而 CD8⁺ T 细胞比例则相对增加,凸显了 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤作用,这也与前期的研究一致^[17]。此外,本研究还发现 Treg 细胞在癌前病变组织和原发性肿瘤组织中占比较高,而在转移组织中却下降,提示 Treg 细胞在促进肿瘤发生、发展中发挥了重要作用。

本研究还发现 MAIT 细胞亚群在继发性转移组织中特异性升高,这一结果在以往同类研究中鲜见报道。MAIT 细胞是一组在进化上保守的 T 细胞亚群,相较于传统的 T 细胞群体,MAIT 细胞可通过 TCR 受体识别 MHC I 类相关蛋白 1(MR1),迅速产生早期适应性免疫反应,并分泌干扰素、颗粒酶素 B、穿孔素等发挥抗感染、抗肿瘤效应^[19]。前期的研究多聚焦在 MAIT 在抵御病原体感染和自身免疫性疾病发生、发展中的作用。例如,有研究发现外周循环 MAIT 细胞在炎症性肠病患者中以及病毒感染患者体内数量显著降低,甚至出现耗竭^[20]。不过,MAIT 细胞与口腔疾病的研究尚处于起步阶段,现有的研究发现 MAIT 细胞参与多种口腔疾病的进程,如牙周炎、口腔扁平苔藓、原发性舍格伦综合征等,并发挥相应的免疫调控作用^[21]。此外,虽然 MAIT 细胞在肿瘤中的作用仍有争议,但近年来的相关研究也在逐渐揭示其在肿瘤学中的作用。例如,有研究通过小鼠模型发现,MAIT 细胞通过 MR1 促进肿瘤的发生、生长和转移^[19],这与本研究的发现一致,MAIT 细胞亚群在转移组织中的相对特异并且其比例明显升高。尽管前期也有研究报道 MAIT 细胞在口腔疾病中的作用,但这些研究大多聚焦于 MAIT 细胞在

促进疾病进程和影响治疗效果层面,对于其在口腔肿瘤中的作用鲜有报道。根据最新检索结果,本研究首次揭示了 MAIT 细胞在 OSCC 转移组织中的高表达,且在转移组织中具有更活跃的免疫特性,这也提示 MAIT 细胞可作为转移组织的标志性亚群,但其在转移组织中的具体作用和内在分子机制等仍有待进一步的研究。

通过对 MAIT 细胞进行差异分析,发现其在转移组织中的免疫活性明显更强,而转录因子预测分析更是鉴定出 NFKB1、IRF1、信号转导与转录激活因子(STAT)3 等为 MAIT 细胞的潜在调控因子。有研究发现 NFKB1 可与 Blimp-1 相互作用,进而促进 T 细胞衰竭,基于 TCGA 数据的分析也显示 NFKB1 高表达与肝癌患者 T 细胞耗竭呈正相关^[22]。此外,还有研究发现,IRF1 可与 NFKB1、STAT3 等形成复合体,协同激活 IFN、PD-L1 等基因的启动子,进而发挥免疫调控功能^[23]。STAT3 则可通过白细胞介素(IL)-6/Janus 激酶(JAK)/STAT3 轴进行激活,并在肿瘤中驱动癌细胞增殖、转移、免疫逃逸及耐药等^[24]。因此,这一发现对于深入理解 OSCC 的发病机制、疾病进展及预后转归提供了重要参考。

综上所述,本研究通过收集 OSCC 不同发病阶段的单细胞转录组数据,并从中筛选免疫细胞进行整合分析,构建了包含十余万免疫细胞的 OSCC 动态 TIME 图谱,并对不同疾病状态下的细胞群体组成进行了描述。这一动态 TIME 图谱为领域内的相关研究提供了重要的参考。此外,MAIT 细胞作为转移组织中的高表达群体,其在转移组织中的作用机制可作为 OSCC 未来研究的重点之一,并对开发靶向转移性 OSCC 患者的新型疗法具有启示作用。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] JOHNSON D, BURTNESS B, LEEMANS C, et al. Head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 1-22.
- [3] BINNEWIES M, ROBERTS E, KERSTEN K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 541-550.
- [4] TIROSH I, SUVA M. Cancer cell states: lessons from ten years of single-cell RNA-sequencing of human tumors[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(9): 1497-1506.
- [5] GILBERT L. Mapping cancer genetics at single-cell resolution[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(1): 1-3.
- [6] CHOI J, LEE B, JANG J, et al. Single-cell transcriptome profiling of the stepwise progression of head and neck cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1-13.
- [7] KÜRTEEN C, KULKARNI A, CILLO A, et al. Investigating immune and non-immune cell interactions in head and neck tumors by single-cell RNA sequencing[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1-16.
- [8] PENG Y, XIAO L, RONG H, et al. Single-cell profiling of tumor-infiltrating TCF1/TCF7[J]. *Oral Oncol*, 2021, 119(1): 1-10.
- [9] CILLO A, KÜRTEEN C, TABIB T, et al. Immune landscape of viral- and carcinogen-driven head and neck cancer[J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 183-199.
- [10] BILL R, WIRAPATI P, MESSEMAKER M, et al. CXCL9:SPP1: macrophage polarity identifies a network of cellular programs that control human cancers[J]. *Science*, 2023, 381(6657): 515-524.
- [11] KORSUNSKY I, MILLARD N, FAN J, et al. Fast, sensitive and accurate integration of single-cell data with Harmony[J]. *Nat Methods*, 2019, 16(12): 1289-1296.
- [12] WOLF F, ANGERER P, THEIS F. Scanpy: large-scale single-cell gene expression data analysis[J]. *Genome Biol*, 2018, 19(1): 1-5.
- [13] BUTLER A, HOFFMAN P, SMIBERT P, et al. Integrating single-cell transcriptomic data across different conditions, technologies, and species[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(5): 411-420.
- [14] ZHOU Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1-10.
- [15] HAN H, CHO J, LEE S, et al. Truist v2: an expanded reference database of human and mouse transcriptional regulatory interactions [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(1): 380-386.
- [16] XIE X, LIU M, ZHANG Y, et al. Single-cell transcriptomic landscape of human blood cells[J]. *Nat Sci Rev*, 2021, 8(3): 1-11.
- [17] HIAM-GALVEZ K, ALLEN B, SPITZER M. Systemic immunity in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 345-359.
- [18] ELHANANI O, BEN-URI R, KEREN L. Spatial profiling technologies illuminate the tumor microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 404-420.
- [19] GODFREY D, KOAY H, MCCLUSKEY J, et al. The biology and functional importance of MAIT cells[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(9): 1110-1128.
- [20] SANDBERG J, LEEANSYAH E, ELLER M, et al. The emerging role of MAIT cell responses in viral infections[J]. *J Immunol*, 2023, 211(4): 511-517.
- [21] JIANG Q, WANG F, YANG J, et al. MAIT cells and their implication in human oral diseases[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(9): 1041-1054.
- [22] TOPP B, CHANNAVAZZALA M, MAYAWALA K, et al. Tumor dynamics in patients with solid tumors treated with pembrolizumab beyond disease progression [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(9): 1680-1688.
- [23] FENG H, ZHANG Y, GUI J, et al. Interferon regulatory factor 1 (IRF1) and anti-pathogen innate immune responses[J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(1): 1-22.
- [24] SAMAD M, AHMAD I, HASAN A, et al. STAT3 signaling pathway in health and disease[J]. *MedComm*, 2025, 6(4): 1-29.