

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.015

· 综述 ·

肿瘤相关高内皮微静脉在肿瘤中的作用及其临床意义

The role and clinical significance of tumor-associated high endothelial venule in tumor

李云康 综述;赵立仙,潘云 审阅(大理大学第一附属医院 病理科,云南 大理 671000)

[摘要] 肿瘤相关高内皮微静脉(TA-HEV)是肿瘤组织中的一种特殊血管,作为连接血液系统与肿瘤微环境(TME)之间的通道之一,具有招募免疫细胞(如CD3⁺、CD8⁺ T细胞和CD20⁺ B细胞)浸润肿瘤的重要作用,参与杀伤肿瘤细胞的过程。TA-HEV不仅促进三级淋巴结构(TLS)的形成,而且是成熟TLS的组成部分,二者在多数情况下共定位,在抗肿瘤免疫反应中发挥协同作用。肿瘤内高密度成熟TA-HEV与多种肿瘤类型患者的良好预后相关,因此TA-HEV在评估肿瘤患者预后中具有潜在价值并可作为预后标志物。近年来,针对TA-HEV的靶向治疗研究取得了进展,包括MECA-79-紫杉醇-纳米颗粒靶向系统、TA-HEV诱导剂与免疫检查点抑制剂(ICI)和抗血管生成药物的联合使用,这些策略有望提高肿瘤治疗效果并改善患者的预后和生活质量。

[关键词] 肿瘤相关高内皮微静脉;肿瘤微环境;三级淋巴结构;预后;治疗策略

[中图分类号] R730.51;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 01-0107-08

肿瘤的发生发展是一个复杂的动态过程,不仅涉及肿瘤细胞自身的生物学特性,还受到肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的影响,其中的肿瘤血管系统是近些年的研究热点之一。尽管诸多研究认为肿瘤血管的生成促进了充足的肿瘤供血与播散转移,但仍有部分血管类型能够抑制肿瘤的生长,并且人们对这类血管的关注和认识不足。肿瘤相关高内皮微静脉(tumor-associated high endothelial venule, TA-HEV)作为肿瘤血管系统中的一员,由毛细血管后微静脉分化而来^[1],与非肿瘤组织的高内皮微静脉(HEV)相似,具备招募免疫细胞的功能,是三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure, TLS)形成的前提条件,也是成熟TLS必备的成分之一^[2]。TA-HEV的存在能够增强免疫治疗效果,改善肿瘤患者的预后。因此,本文就TA-HEV的结构与功能、在抗肿瘤中的作用、与TLS的相关性、对肿瘤患者预后价值,以及治疗策略的研究进展进行综述,旨在探讨TA-HEV作为独立的生物标志物预测患者预后和作为免疫治疗靶点的潜力。

1 TA-HEV的生物学特征

1.1 TA-HEV的结构

研究^[3]发现,与其他组织的HEV相似,TA-HEV由双层管腔结构围绕而成。管腔内层是特征性的高内皮细胞(high endothelial cell, HEC),细胞体积宽大,细胞质呈磨玻璃样,细胞核圆大居中,核仁明显,电镜下核糖体及粗面内质网丰富,局部HEC突向外侧,形成“口袋”样结构。管腔外层是成纤维网状细胞(fibroblastic reticular cell, FRC)构成的管鞘,其编

织的网状纤维镶嵌在血管周细胞和DC11c⁺树突状细胞(DC)^[4]上。管腔内层与外层之间形成血管周围通道(perivascular channel, PVC),当免疫细胞招募受阻时,PVC与“口袋”样结构暂时储存免疫细胞,促进抗原提呈细胞(APC)与免疫细胞充分接触,促使后者进一步成熟与分化,发挥免疫应答作用^[5]。

1.2 TA-HEV的分化与维持

TA-HEV的分化受TME的调控。当肿瘤细胞浸润正常组织时,TME开始发生一系列的变化。此时,淋巴组织诱导细胞(lymphoid-tissue inducer, LTi)分泌IL-17驱动淋巴组织形成细胞(lymphoid tissue organizer, LTO)分泌CCL19、CCL21、CXCL12、CXCL13等趋化因子,用于招募少许免疫细胞聚集^[6],例如CD3⁺与CD8⁺T细胞、CD20⁺B细胞、CD68⁺巨噬细胞、NK细胞,这些免疫细胞与毛细血管后微静脉上的肿瘤坏死因子受体(TNFR)结合,通过TNF- α /TNFR途径激活经典NF- κ B通路,促进血管内皮细胞向TA-HEC分化^[7-8]。此外,管腔外层的FRC、DC11c⁺DC、VTP/LIGHT因子通过L α 1 β 2/LT β R途径激活非经典NF- κ B通路,既能促进肿瘤血管正常化,诱导血管周细胞稳定收缩,重塑毛细血管后微静脉内皮细胞的屏障,间接为TA-HEV的分化提供前提条件,也能直接诱导TA-HEV的分化^[8-9]。

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82160044);云南省教育厅科学研究基金(No. 2024Y905);大理大学第一附属医院学科队伍建设项目(No. DFYGG2023026)

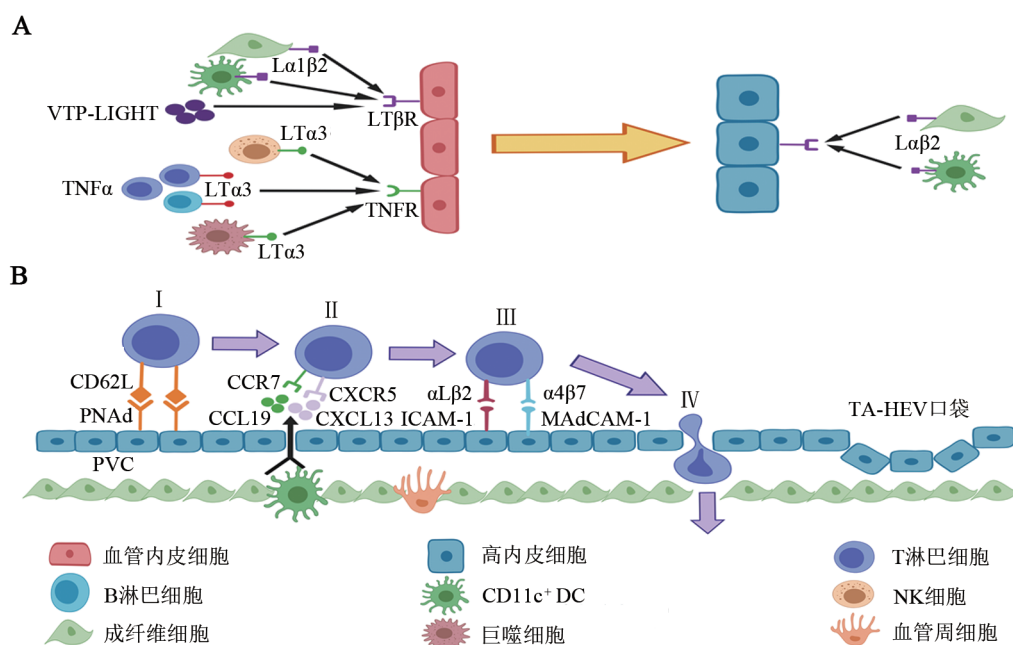
[作者简介] 李云康(1999—),男,硕士生,主要从事肿瘤病理及免疫治疗机制的研究。E-mail: liyunkang001@163.com

[通信作者] 潘云,E-mail: panyun09@163.com

TA-HEV 表达外周淋巴结血管地址素(peripheral node addressin, PNAd), 能够与免疫细胞表面的 L-选择素(L-selectin)/CD62L 结合, 诱导免疫细胞黏附与滚动^[10]。PNAd 由一组糖蛋白构成, 包括足糖萼蛋白、内黏蛋白、CD31、黏膜地址素细胞黏附分子-1(mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1) 等, 能够被 MECA-79、MECA-367、HECA-452 和 MHA-112 单克隆抗体识别^[10-11]。实体瘤中的 MECA-79⁺ TA-HEV 是招募免疫细胞的主要群体, 因此维持 HEC 表达 PNAd 至关重要。有研究^[12]表明, FRC、CD11c⁺ DC 通过 LT α 1 β 2/LT β R 途径刺激 HEC 维持分化状态, 使 PNAd 持续表达。TA-HEV 的分化与维持依赖于 TME, 因此, 将 TA-HEV 纳入 TME 的研究框架中进行全面探索至关重要。尽管如此, 目前对于 TA-HEV 许多机制细节仍需要进一步的阐明与验证。

1.3 TA-HEV 的功能

在肿瘤抗原的刺激下, TA-HEV 将血液中的免疫细胞招募至 TME 中, 此过程包括 4 个步骤(图 1): (1) 黏附与滚动: 免疫细胞表面的 L-selectin 与 PNAd 上的 6-磺基唾液酸 Lewis X 结合, 捕获并诱导免疫细胞缓慢滚动^[10]; (2) 激活: FRC、CD11c⁺ DC 释放趋化因子 CCL19、CCL21、CXCL12 和 CXCL13, 结合免疫细胞上的 CCR7、CXCR4 和 CXCR5 受体, 激活免疫细胞表达 α L β 2、 α 4 β 7 等整合素^[13-14]; (3) 停滞: HEC 表面的 ICAM-1、VCAM-1、MAdCAM-1 表达水平提高, 与免疫细胞的整合素牢固结合, 促使免疫细胞停滞^[15]; (4) 迁移: 免疫细胞通过穿细胞和细胞旁两种途径迁移出 TA-HEV 两层管壁, 进入 TME 中进一步成熟与增殖, 此步骤受 FRC、CD11c⁺ DC 分泌趋化因子 CCL19 和 CCL21 的调控^[5, 12]。



A: 在 TME 的调控下, 多种免疫细胞与相关因子通过 L α 1 β 2/LT β R 或 TNF- α /TNFR 两种途径驱动毛细血管后微静脉内皮细胞向 TA-HEC 分化, 并由 CD11c⁺ DC、FRC 维持分化状态; B: I ~IV 依次对应 TA-HEV 招募免疫细胞的 4 个步骤, 即黏附与滚动、激活、停滞和迁移。

图1 TA-HEV 的分化、维持及招募免疫细胞的功能

1.4 TA-HEV 的抗肿瘤作用

TA-HEV 的抗肿瘤作用多与 T 细胞对肿瘤组织的杀伤效应有关, 对于 B 细胞的协同作用则一直存有争议。相比于淋巴结高内皮微静脉(lymph node-high endothelial venule, LN-HEV), TA-HEV 除了招募幼稚、中央记忆 T 细胞外, 还能够招募效应/效应记忆 T 细胞, 能够更快地参与抗肿瘤免疫应答^[16]。研究^[3, 17]表明, TA-HEV 周围通常形成免疫聚集体, 为 CD8⁺ T

细胞的激活与转化提供了有效的生态位。聚集体内的 APC 及细胞因子刺激幼稚 T 细胞向干细胞样 CD8⁺ T 细胞转化, 后者既能自我更新并能向分化程度更高的细胞毒性 CD8⁺ T 细胞分化, 从而杀伤肿瘤细胞^[18-19]。此外, 部分幼稚 T 细胞转化为 TCF1⁺ T 细胞, 后者上调 PD-1⁺ TIM-3⁺ T 细胞的数量, 提高免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的疗效, 同时促进细胞毒性耗竭性 T 细胞的生成以杀伤肿

瘤细胞,加速Foxp3⁺ Treg细胞的耗竭,降低肿瘤免疫的抑制,稳定CD8⁺ T细胞的杀伤作用^[20-21]。TA-HEV亦能招募CD3⁺和CD4⁺ T细胞、CD20⁺ B细胞,这些细胞可能与ICI治疗有关,具体机制有待进一步探究^[22]。实际上,TA-HEV招募免疫细胞是一个正向反馈的过程,初始阶段TA-HEV招募少许幼稚淋巴细胞,在肿瘤抗原的激活下转化为效应淋巴细胞,继续诱导TA-HEV的形成,从而完成淋巴细胞的增殖与聚集,实现免疫放大效应,更有效地抑制肿瘤的发生与发展^[23]。

TA-HEV的抗肿瘤作用受成熟度影响。有研究^[24]将扁平血管内皮细胞、管壁较薄、管腔扩张、丧失PNAd表达的血管定义为未成熟TA-HEV;相对地,将具备立方形态的血管内皮细胞、管壁较厚且表达PNAd的血管定义为成熟TA-HEV。以成熟TA-HEV为主的肿瘤患者有更好的预后,而未成熟TA-HEV周围免疫细胞浸润减少,未能有效激发抗肿瘤效应,致使肿瘤继续进展^[3,24]。有研究^[25]推测,未成熟TA-HEV的作用可能类似于LN-HEV的去分化现象,但这一假设有待进一步验证。

2 TA-HEV与TLS的关系

2.1 TA-HEV驱动TLS的形成

TLS是免疫细胞在非淋巴器官内异位聚集形成的淋巴样结构,不具备纤维包膜,直接与肿瘤抗原接触,启动免疫应答,多有利于肿瘤患者的生存预后及治疗效果^[26]。TA-HEV作为血液与TLS连接的“桥梁”,在其中扮演了至关重要的角色。TA-HEV将幼稚淋巴细胞、中央/效应记忆淋巴细胞招募至TLS,在肿瘤相关APC、滤泡辅助T细胞(Tfh细胞)及滤泡状DC(FDC)等的激活下转化为成熟的T、B淋巴细胞^[27]。TA-HEV也能招募CD21⁺/CD23⁺ FDC、CD68⁺巨噬细胞、FRC等细胞,为TLS生发中心及网状纤维结构的形成提供基础,促进TLS的成熟^[28]。研究^[29]表明,当CD4⁺、PD-1⁺/CD8⁺ T细胞、CD20⁺ B细胞在TLS中的比例增加时,其抗肿瘤效应增强。此外,在显微镜下能观察到上述细胞围绕TA-HEV排列,推测TA-HEV参与这类细胞的激活^[30]。TLS的发生与发展是一个多因素综合作用的过程,尚未有研究能够进行系统性的阐述,众多研究锚定于TME调控对TLS的影响。例如IL-17、CCL19、CXCL13可促进TLS的形成^[28];肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)通过LTα1β2/LTβR途径诱导TLS的扩增^[31]。尽管尚有更多的因素有待挖掘与探究,TLS的形成是TA-HEV与其他多种因素共同调节的结果。

2.2 TA-HEV是TLS的构成成分

TLS分为T细胞和B细胞聚集区,其中T细胞聚集区及DC周围是TA-HEV主要的分布区域,部分存在于B细胞聚集区内,这一点与LN-HEV在淋巴结的分布类似^[32-33]。TA-HEV的存在状态对肿瘤内TLS的成熟度具有决定性影响,初级或次级TLS中存在TA-HEV,相反原始TLS仅是T、B细胞形成的聚集区,不存在TA-HEV。研究^[30,34]发现,TA-HEV与TLS在免疫组化和免疫荧光技术验证中处于共定位的状态,并且二者在多种类型实体瘤的预后和治疗效果中具有一致性。

3 TA-HEV在肿瘤患者预后评估中的价值

肿瘤患者的预后与生存质量息息相关,传统的预后指标(如各类TNM分期、肿瘤标志物等)更多地侧重于肿瘤本身的生物学特征,而忽略了TME对预后的影响。多数研究^[31,35]证实,当TLS发育成熟时才具备有效的抗肿瘤作用,其生发中心内活跃的B细胞及特异性浆细胞是杀伤肿瘤细胞的主力军。在实体瘤中,TA-HEV出现的时间早于成熟TLS,数目也多于成熟TLS,说明TA-HEV能够更早期、更充分地利用T细胞亚群抑制肿瘤的生长^[28]。此外,TLS在部分肝胆管癌的预后中呈负相关;相反地,TA-HEV能够正向预测这类患者的预后^[30,36],推测TLS在抗肿瘤细胞的选择上可能与TA-HEV有差异。因此,将TA-HEV作为独立的生物标志物,探究其对肿瘤患者预后的价值是有意义的。多数研究(表1)认为,TA-HEV的存在与多数肿瘤患者良好的预后呈正相关,能够弥补TLS在部分肿瘤评估中的缺陷,二者相辅相成,共同为肿瘤患者提供了更为完整的预后预测。

TA-HEV密度与肿瘤患者的预后密切相关。在皮肤黑色素瘤中,TA-HEV密度与CD3⁺、CD8⁺ T细胞和CD20⁺ B细胞的浸润呈正相关,并且高TA-HEV密度患者的肿瘤消退明显,溃疡形成减少,肿瘤厚度(Breslow厚度)减小^[33,37]。在乳腺癌患者的研究中,同样证明了高TA-HEV密度周围存在CD3⁺和CD4⁺ T细胞、CD20⁺ B细胞,并且与患者较长的无病生存期(DFS)、无转移生存期(DMFS)和总生存期(OS)显著相关^[32]。在另一项研究^[38]中,对乳腺癌组织标本进行转录组测序的结果筛选出MEOX2、TSPAN7、POSTN等76个乳腺癌TA-HEV特征基因,这些基因多数参与PNAd的表达,调节免疫细胞的浸润。在三阴性乳腺癌的研究^[39]中,TA-HEV密度与TLS的存在呈正相关,二者对患者预后具有预测价值。在胃癌的研究^[40]中,除了证实高密度TA-HEV与患者长DFS和OS有关外,还在高密度TA-HEV组中发现了PD-1、TIM-3、

TIGIT、OX40L等免疫相关基因的表达升高,CCL19、CCL21、CXCL13等趋化因子分泌,以及IL-7、IL-23A等增加,表明高密度TA-HEV存在于免疫活跃的TME中。淋巴细胞浸润肿瘤内部是诊断精原细胞瘤的病理学特征之一,当淋巴细胞浸润过少时,该肿瘤患者复发的风险增加。研究^[41-42]证实,TA-HEV是肿瘤淋巴细胞浸润的主要途径,且与肿瘤体积的减小有关;在非小细胞肺癌中,TA-HEV与CD8⁺T细胞联用可提高ICI的疗效,且与患者良好的预后有关^[43]。在弥漫硬化型甲状腺乳头状癌(简称甲乳癌)的研究^[44]中证实,TA-HEV上的ICAM-1参与免疫细胞的黏附与滚动,促进肿瘤周围淋巴细胞的浸润。相反,高密度TA-HEV与高级别子宫内膜癌呈正相关,并且在脑部乳腺癌转移灶中未观察到TA-HEV的存在,推测TA-HEV对差异化肿瘤及转移灶的抗肿瘤作用不及高分化、早期进展的肿瘤,具体机制仍需要进一步探究^[45-46]。

TA-HEV成熟度及空间分布亦能影响肿瘤患者的预后。在口腔鳞状细胞癌的研究^[24,47]中,成熟TA-HEV组中CD3⁺T细胞、CD20⁺B细胞浸润水平更高,

并且与低TNM分期和长OS相关。有别于其他肿瘤,结直肠癌的预后受TA-HEV空间分布的影响,TA-HEV几乎不存在于肿瘤内部,而是分布于肿瘤边缘,伴随Lynch综合征的微卫星不稳定患者表达出更高水平的TA-HEV,且与预后不良相关^[48]。但也有研究^[49]将HEV/TLS比例作为独立的预后指标,发现其与结直肠癌患者较低的TNM分期、较长的OS及DFS有关。

随着生物信息学的发展,利用公共数据库探究TA-HEV特征成为一种有效的方法。在肝内胆管癌的研究^[30]中,共挖掘出42个稳定的TA-HEV特征基因,发现TA-HEV与T细胞激活、淋巴细胞黏附等信号通路相关,推测TA-HEV伴随着患者良好的OS,并进行免疫组化验证。此外,该研究还利用空间转录组技术、免疫荧光技术验证了TA-HEV与TLS的共定位情况,分析出TA-HEV与TLS密度呈正相关。在另一项膀胱癌的研究^[50]中,利用转录组、空间转录组技术和小鼠实验验证了TA-HEV特征基因的空间分布,并建立了TA-HEV风险预测模型,从多角度揭示了TA-HEV与膀胱癌患者的良好预后相关。

表1 TA-HEV与实体肿瘤患者预后的相关性研究

肿瘤类型	样本数/N	检测方法	检测标志物	相关性	参考文献
黑色素瘤	225	IHC,IF	MECA79,HECA452	正相关	[33]
	78	IHC	MECA79		[37]
	85	IHC	MECA79		[51]
乳腺癌	146	IHC,IF	MECA79	正相关	[32]
	108	IHC	MECA79		[39]
胃癌	460	IHC	MECA79	正相关	[40]
	157	IHC	MECA79		[52]
肝内胆管癌	95	IHC,mIF	MECA79	正相关	[30]
结直肠癌	62	IHC	MECA79	瘤内未知,瘤旁负相关	[53]
非小细胞肺癌	42	mIF	MECA79	正相关	[43]
	190	mIF	MECA79		[54]
口腔鳞状细胞癌	75	IHC	MECA79	正相关	[47]
咽喉鳞状细胞癌	135	IHC	MECA79	正相关	[55]
食管鳞状细胞癌	52	IHC,mIF	MECA79	正相关	[56]
睾丸精原细胞瘤	26	IHC,mIF	MECA79,HECA452	正相关	[41]
颅内精原细胞瘤	42	IHC,mIF	MECA79	正相关	[42]
弥漫硬化型甲乳癌	17	IHC,mIF	MECA79,HECA452	未知	[44]
子宫内膜癌	70	IHC	MECA79	未知	[45]

IHC: 免疫组织化学法 (immunohistochemistry); IF: 免疫荧光法 (immunofluorescence); mIF: 多重免疫荧光法 (multiplex immunofluorescence)。

4 TA-HEV 在肿瘤免疫治疗中的基础研究

4.1 人工诱导 TA-HEV 的形成

TNF- α /TNFR 途径与 $\text{L}\alpha 1\beta 2/\text{LT}\beta\text{R}$ 途径均参与了 TA-HEV 的形成。在肺癌、纤维肉瘤小鼠模型中证实,效应淋巴细胞可以分泌 TNF- α 驱动 HEC 表达 PNAd,为 TNF- α 激动剂的使用提供了依据^[7,57]。在胰腺神经内分泌肿瘤中,使用 $\text{LT}\beta\text{R}$ 激动剂能够显著增加 TA-HEV 的密度^[58]。有研究^[59]使用生物组织工程方法成功培养出了 TA-HEV,此实验将人诱导多能干细胞置于多西环素的环境中,利用 FRC 诱导人诱导多能干细胞向 PNAd⁺ HEC 分化,最终组装形成 TA-HEV 的三维器官结构。

4.2 TA-HEV 相关的靶向治疗

常规化疗药物进入血液后通过全身循环到达肿瘤区域,此过程中部分药物分散至其他部位,潜在的药物毒性将会损伤正常器官与组织。TA-HEV 作为 TME 中负责运输的脉管系统,除运输免疫细胞外,也参与其他物质的运输。在人类胰腺导管癌的小鼠模型研究^[60]中,利用携带紫杉醇药物的纳米颗粒材料,以 MECA-79 作为特异靶点构成 MECA-79-紫杉醇-纳米颗粒靶向系统,将化疗药物定向输送至肿瘤组织中,显著减小了肿瘤的体积。此外,在小鼠乳腺癌模型^[61]中,一种新型的单克隆抗体 MHA-112 能够特异性结合 MECA-79,其能够将携带的紫杉醇精准递送到肿瘤原发部位、前哨淋巴结及远处转移灶。这种靶向递送机制不仅提高了药物的疗效,还可减少了药物对正常组织的损害,为肿瘤的治疗提供了一种新的策略。

4.3 TA-HEV 在 ICI 和抗血管生成治疗中的作用

ICI 治疗可以抑制 Treg 细胞的激活,同时减少肿瘤细胞的免疫逃逸^[62]。在黑色素瘤患者中,使用 $\text{LT}\beta\text{R}$ 激动剂联合 PD-1 抑制剂治疗后获得了更好的治疗效果和 OS^[37]。在非小细胞肺癌的研究^[43]进一步揭示了 HEC 表面存在 TIM-3、LAG-3 和 PD-1 配体,当三者呈现高表达水平时,TA-HEV 招募 $\text{CD}8^+$ T 细胞的数目减少,影响 TLS 的抗肿瘤效应。抗血管生成治疗增加血管内皮细胞相互的黏附性,促使其规则排列,使肿瘤血管渗漏减少,同时血管周细胞变为静息、收缩和成熟的状态,促进肿瘤血管正常化^[9,63]。在另一项非小细胞肺癌的研究^[54]中,对比了抗血管生成与 ICI 联合治疗前后患者的 TA-HEV 密度、疗效等情况,发现高 TA-HEV 密度患者与更好的联合治疗效果相关。同样地,在小鼠胶质母细胞瘤模型中联合使用 $\text{LT}\beta\text{R}$ 激动剂、抗血管生成药及 ICI,显著延长了小鼠的 OS^[9]。此外,对胰腺神经内分泌肿瘤小鼠模型联

合使用 LIGHT-VTP 抗体与 ICI,有效增加了 TA-HEV 的密度^[64]。

5 结 语

TA-HEV 是肿瘤组织内的一种特殊血管,其招募的免疫细胞能够杀伤肿瘤细胞,提高肿瘤患者的治疗效果,改善患者的预后。目前,仅个别肿瘤的研究探讨了 TA-HEV 特异性基因及 TME 的调控机制,对 TA-HEV 的演变过程、特殊靶点尚不完全清楚。虽然 TA-HEV 的抗肿瘤作用前景可观,但在肿瘤组织中总体数量稀少,如何扭转异常分化的肿瘤血管,进而增加 TA-HEV 的数量仍有待解决。目前,人们对 TA-HEV 相关免疫治疗的认识主要来自动物实验,但推广到人体仍然存在特异性差、抑制效力有限及多种诸多不良反应等问题。因此,须进一步运用免疫组化、细胞培养及基因检测技术挖掘不同类型肿瘤中 TA-HEV 的具体分子机制,利用抗血管生成药物增加肿瘤患者的 TA-HEV 数量,并研发不良反应低且效力稳定的靶向治疗药物,从而充分发挥 TA-HEV 在肿瘤预后和免疫治疗中的作用。

【参 考 文 献】

- [1] GALLIMORE A. Tumor-associated high endothelial venules: inroads enabling immune control of cancer progression[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(4): 371[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35362048/>. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0112.
- [2] RUDDLE N H. Regulation, maintenance, and remodeling of high endothelial venules in homeostasis, inflammation, and cancer[J/OL]. *Curr Opin Physiol*, 2023, 36: 100705[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38523879/>. DOI: 10.1016/j.cophys.2023.100705.
- [3] VELLA G, HUA Y C, BERGERS G. High endothelial venules in cancer: regulation, function, and therapeutic implication[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 527-545. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.02.002.
- [4] KASPRZAK A, SURDACKA A, TOMCZAK M, *et al.* Role of high endothelial postcapillary venules and selected adhesion molecules in periodontal diseases: a review[J]. *J Periodontal Res*, 2013, 48(1): 1-21. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2012.01492.x.
- [5] CHOE K, MOON J, LEE S Y, *et al.* Stepwise transmigration of T- and B cells through a perivascular channel in high endothelial venules[J/OL]. *Life Sci Alliance*, 2021, 4(8): e202101086[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34187874/>. DOI: 10.26508/lsa.202101086.
- [6] PEI G C, YAO Y, YANG Q, *et al.* Lymphangiogenesis in kidney and lymph node mediates renal inflammation and fibrosis[J/OL]. *Sci Adv*, 2019, 5(6): eaaw5075[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37287625/>. DOI: 10.1126/sciadv.aaw5075.
- [7] MILUTINOVIC S, GALLIMORE A. The link between T cell activation and development of functionally useful tumour-associated high endothelial venules[J/OL]. *Discov Immunol*, 2023, 2(1): kyad006[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

- 37287625/. DOI: 10.1093/discim/kyad006.
- [8] HUSSAIN B, KASINATH V, ASHTON-RICKARDT G P, *et al.* High endothelial venules as potential gateways for therapeutics[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(9): 728-740. DOI: 10.1016/j.it.2022.07.002.
 - [9] HE B, JABOUILLE A, STERI V, *et al.* Vascular targeting of LIGHT normalizes blood vessels in primary brain cancer and induces intratumoural high endothelial venules[J]. *J Pathol*, 2018, 245(2): 209-221. DOI: 10.1002/path.5080.
 - [10] TIAN W H, WEI W Z, QIN G F, *et al.* Lymphocyte homing and recirculation with tumor tertiary lymphoid structure formation: predictions for successful cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1403578[2024-07-11]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11284035/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1403578.
 - [11] TSUTSUMIUCHI M, HOSHINO H, KOGAMI A, *et al.* Preferential expression of sialyl 6'-sulfo N-acetylglucosamine-capped O-glycans on high endothelial venules in human peripheral lymph nodes[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(10): 1428-1441. DOI: 10.1038/s41374-019-0267-0.
 - [12] MENZEL L, ZSCHUMMEL M, CROWLEY T, *et al.* Lymphocyte access to lymphoma is impaired by high endothelial venule regression[J/OL]. *Cell Rep*, 2021, 37(4): 109878[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34706240/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109878.
 - [13] SU Y M, LUO Z Q, SUN D S, *et al.* The force-dependent mechanism of an integrin $\alpha 4 \beta 7$ -MAdCAM-1 interaction[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16062[2024-07-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10670920/>. DOI: 10.3390/ijms242216062.
 - [14] SAKAI Y, KOBAYASHI M. Lymphocyte 'homing' and chronic inflammation[J]. *Pathol Int*, 2015, 65(7): 344-354. DOI: 10.1111/pin.12294.
 - [15] GUO J, XU Z Y, GUNDERSON R C, *et al.* LFA-1/ICAM-1 adhesion pathway mediates the homeostatic migration of lymphocytes from peripheral tissues into lymph nodes through lymphatic vessels[J/OL]. *Biomolecules*, 2023, 13(8): 1194[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37627259/>. DOI: 10.3390/biom13081194.
 - [16] GIRARD J P, MOUSSION C, FÖRSTER R. HEVs, lymphatics and homeostatic immune cell trafficking in lymph nodes[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 762-773. DOI: 10.1038/nri3298.
 - [17] ASRIR A, TARDIVEAU C, COUDERT J, *et al.* Tumor-associated high endothelial venules mediate lymphocyte entry into tumors and predict response to PD-1 plus CTLA-4 combination immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(3): 318-334.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.01.002.
 - [18] BLANCHARD L, GIRARD J P. High endothelial venules (HEVs) in immunity, inflammation and cancer[J]. *Angiogenesis*, 2021, 24(4): 719-753. DOI: 10.1007/s10456-021-09792-8.
 - [19] SIDDIQUI I, SCHAEUBLE K, CHENNUPATI V, *et al.* Intratumoral Tcf1⁺PD-1⁺CD8⁺ T cells with stem-like properties promote tumor control in response to vaccination and checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Immunity*, 2019, 50(1): 195-211.e10. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.021.
 - [20] 徐姝婷, 杨超, 邓刘福. 干细胞样 CD8⁺ T 细胞: 肿瘤免疫疗法的新生力量[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(10): 855-861. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.001.
 - [21] HUA Y C, VELLA G, RAMBOW F, *et al.* Cancer immunotherapies transition endothelial cells into HEVs that generate TCF1⁺ T lymphocyte niches through a feed-forward loop[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(12): 1600-1618.e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.11.002.
 - [22] HELMINK B A, REDDY S M, GAO J J, *et al.* B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response[J/OL]. *Nature*, 2020, 577(7791): 549-555[2024-07-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8762581/>. DOI: 10.1038/s41586-019-1922-8.
 - [23] SAWADA J, PERROT C Y, CHEN L Y, *et al.* High endothelial venules accelerate naive T cell recruitment by tumor necrosis factor-mediated R-ras upregulation[J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(2): 396-414. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.10.009.
 - [24] WIRSING A M, RIKARSEN O G, STEIGEN S E, *et al.* Presence of tumour high-endothelial venules is an independent positive prognostic factor and stratifies patients with advanced-stage oral squamous cell carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 2449-2459. DOI: 10.1007/s13277-015-4036-4.
 - [25] LEE S Y, QIAN C N, SENG O A, *et al.* Changes in specialized blood vessels in lymph nodes and their role in cancer metastasis [J/OL]. *J Transl Med*, 2012, 10: 206[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23035663/>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23035663/>. DOI: 10.1186/1479-5876-10-206.
 - [26] ZHANG X, YAO J, XIE M, *et al.* Tertiary lymphoid structures as potential biomarkers for cancer prediction and prognosis[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112790[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39088920/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112790.
 - [27] BAO X Y, LIN X W, XIE M, *et al.* Mature tertiary lymphoid structures: important contributors to anti-tumor immune efficacy [J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1413067[2024-07-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11254644/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1413067.
 - [28] VELLA G, GUELF I S, BERGERS G. High endothelial venules: a vascular perspective on tertiary lymphoid structures in cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 736670[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34484246/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.736670.
 - [29] WANG S Y, WANG H, LI C B, *et al.* Tertiary lymphoid structures in cancer: immune mechanisms and clinical implications[J/OL]. *MedComm*, 2024, 5(3): e489[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38469550/>. DOI: 10.1002/mco2.489.
 - [30] ZHOU Y, GU Q, ZHU L X, *et al.* High endothelial venule is a prognostic immune-related biomarker in patients with resected intrahepatic cholangiocarcinoma[J/OL]. *Cell Prolif*, 2023, 56(12): e13513[2024-07-11]. <https://dx.doi.org/10.1111/cpr.13513>. DOI: 10.1111/cpr.13513.
 - [31] RODRIGUEZ A B, PESKE J D, WOODS A N, *et al.* Immune mechanisms orchestrate tertiary lymphoid structures in tumors via cancer-associated fibroblasts[J/OL]. *Cell Rep*, 2021, 36(3): 109422[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34289373/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109422.
 - [32] MARTINET L, GARRIDO I, FILLERON T, *et al.* Human solid tumors contain high endothelial venules: association with T- and B-lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(17): 5678-5687. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0431.
 - [33] MARTINET L, LE GUELLEC S, FILLERON T, *et al.* High endothelial venules (HEVs) in human melanoma lesions: major

- gateways for tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(6): 829-839. DOI: 10.4161/onci.20492.
- [34] WANG B, HAN Y, LIU J, *et al.* Intratumoral high endothelial venules in solid tumors: a pooled study[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1401118[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39040120/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1401118.
- [35] AN Y, SUN J X, XU M Y, *et al.* Tertiary lymphoid structure patterns aid in identification of tumor microenvironment infiltration and selection of therapeutic agents in bladder cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1049884[2024-07-11]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1049884>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1049884.
- [36] DING G Y, MA J Q, YUN J P, *et al.* Distribution and density of tertiary lymphoid structures predict clinical outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 608-618. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.10.030.
- [37] STOLFO J B, MOTTA A C D. Density of high endothelial venules and PDL-1 expression: relationship with tumor-infiltrating lymphocytes in primary cutaneous melanomas[J/OL]. *An Acad Bras Cienc*, 2024, 96(1): e20230441[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38511744/>. DOI: 10.1590/0001-376520240230441.
- [38] SAWADA J, HIRAOKA N, QI R S, *et al.* Molecular signature of tumor-associated high endothelial venules that can predict breast cancer survival[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(4): 468-481. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-21-0369.
- [39] SONG I H, HEO S H, BANG W S, *et al.* Predictive value of tertiary lymphoid structures assessed by high endothelial venule counts in the neoadjuvant setting of triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(2): 399-407. DOI: 10.4143/crt.2016.215.
- [40] PARK H S, KIM Y M, KIM S, *et al.* High endothelial venule is a surrogate biomarker for T-cell inflamed tumor microenvironment and prognosis in gastric cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10): e003353[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34670828/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003353.
- [41] SAKAI Y, HOSHINO H, KITAZAWA R, *et al.* High endothelial venule-like vessels and lymphocyte recruitment in testicular seminoma[J]. *Andrology*, 2014, 2(2): 282-289. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00192.x.
- [42] CHEN H Y, LI G L, CUI Y, *et al.* High endothelial venules in intracranial germinomas: implications for lymphocytes infiltration [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(5): 5450-5460. DOI: 10.1002/cam4.5367.
- [43] LUO J, SHI X H, LIU Y M, *et al.* Immune checkpoint ligands expressed on mature high endothelial venules predict poor prognosis of NSCLC: have a relationship with CD8⁺ T lymphocytes infiltration[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1302761[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38390332/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1302761.
- [44] LOW S, SAKAI Y, HOSHINO H, *et al.* High endothelial venule-like vessels and lymphocyte recruitment in diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma[J]. *Pathology*, 2016, 48(7): 666-674. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.08.002.
- [45] KARPATHIU G, SRAMEK V, DAGHER S, *et al.* Peripheral node addressin, a ligand for L-selectin is found in tumor cells and in high endothelial venules in endometrial cancer[J/OL]. *Pathol Res Pract*, 2022, 233: 153888[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35417805/>. DOI: 10.1016/j.prp.2022.153888.
- [46] KARPATHIU G, CAMY F, DUMOLLARD J M, *et al.* Immunohistochemical analysis of L1 cell adhesion molecule and high endothelial venules in breast cancer brain metastasis[J/OL]. *Pathol Res Pract*, 2021, 223: 153484[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34022682/>. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153484.
- [47] WIRSING A M, ERVIK I K, SEPPOLA M, *et al.* Presence of high-endothelial venules correlates with a favorable immune microenvironment in oral squamous cell carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(6): 910-922. DOI: 10.1038/s41379-018-0019-5.
- [48] PFUDERER P L, BALLHAUSEN A, SEIDLER F, *et al.* High endothelial venules are associated with microsatellite instability, hereditary background and immune evasion in colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(5): 395-404. DOI: 10.1038/s41416-019-0514-6.
- [49] ZHAO Z, LIU S J, ZHANG Y R, *et al.* High endothelial venules proportion in tertiary lymphoid structure is a prognostic marker and correlated with anti-tumor immune microenvironment in colorectal cancer[J]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 114-126. DOI: 10.1080/07853890.2022.2153911.
- [50] ZHANG J G, HUANG Y, TAN X, *et al.* Integrated analysis of multiple transcriptomic approaches and machine learning integration algorithms reveals high endothelial venules as a prognostic immune-related biomarker in bladder cancer[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 136: 112184[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38824904/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112184.
- [51] AVRAM G, SÁNCHEZ-SENDRA B, MARTÍN J M, *et al.* The density and type of MECA-79-positive high endothelial venules correlate with lymphocytic infiltration and tumour regression in primary cutaneous melanoma[J]. *Histopathology*, 2013, 63(6): 852-861. DOI: 10.1111/his.12235.
- [52] HONG S A, HWANG H W, KIM M K, *et al.* High endothelial venule with concomitant high CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes is associated with a favorable prognosis in resected gastric cancer [J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2628[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32823631/>. DOI: 10.3390/jcm9082628.
- [53] BENTO D C, JONES E, JUNAID S, *et al.* High endothelial venules are rare in colorectal cancers but accumulate in extra-tumoral areas with disease progression[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(3): e974374[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25949892/>. DOI: 10.4161/2162402X.2014.974374.
- [54] YE D F, JIN Y, WENG Y M, *et al.* High endothelial venules predict response to PD-1 inhibitors combined with anti-angiogenesis therapy in NSCLC[J/OL]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 16468[2024-07-11]. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-43122-w>. DOI: 10.1038/s41598-023-43122-w.
- [55] KARPATHIU G, DUMOLLARD J M, GAVID M, *et al.* High endothelial venules are present in pharyngeal and laryngeal carcinomas and they are associated with better prognosis[J/OL]. *Pathol Res Pract*, 2021, 220: 153392[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33647862/>. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153392.
- [56] LI H M, TANG L, HAN X, *et al.* High endothelial venules associated with better prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *Ann Diagn Pathol*, 2022, 61: 152051[2024-07-11]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1092913422001538?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2022.152051.

- [57] COLBECK E J, JONES E, HINDLEY J P, *et al.* Treg depletion licenses T cell-driven HEV *Neogenesis* and promotes tumor destruction[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(11): 1005-1015. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0131.
- [58] ALLEN E, JABOUILLE A, RIVERA L B, *et al.* Combined antiangiogenic and anti-PD-L1 therapy stimulates tumor immunity through HEV formation[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(385): eaak9679. DOI: 10.1126/scitranslmed.aak9679.
- [59] WANG X C, LI X F, ZHAO J, *et al.* Rapid generation of hPSC-derived high endothelial venule organoids with *in vivo* ectopic lymphoid tissue capabilities[J/OL]. *Adv Mater*, 2024, 36(15): e2308760[2024-07-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11009051/>. DOI: 10.1002/adma.202308760.
- [60] BAHMANI B, UEHARA M, ORDIKHANI F, *et al.* Ectopic high endothelial venules in pancreatic ductal adenocarcinoma: a unique site for targeted delivery[J]. *EBioMedicine*, 2018, 38: 79-88. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.11.030.
- [61] JIANG L W, JUNG S, ZHAO J, *et al.* Simultaneous targeting of primary tumor, draining lymph node, and distant metastases through high endothelial venule-targeted delivery[J/OL]. *Nano Today*, 2021, 36: 101045[2024-07-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7774643/>. DOI: 10.1016/j.nantod.2020.101045.
- [62] SUN Q, HONG Z Y, ZHANG C, *et al.* Immune checkpoint therapy for solid tumours: clinical dilemmas and future trends[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 320[2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37635168/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01522-4.
- [63] SUN Z H, ZHOU Y, LI L, *et al.* Inhibiting redox-mediated endothelial migration by gadofullerenes for inducing tumor vascular normalization and improving chemotherapy[J]. *Sci Bull*, 2023, 68(15): 1651-1661. DOI: 10.1016/j.scib.2023.06.031.
- [64] JOHANSSON-PERCIVAL A, HE B, LI Z J, *et al.* De novo induction of intratumoral lymphoid structures and vessel normalization enhances immunotherapy in resistant tumors[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(11): 1207-1217. DOI: 10.1038/ni.3836.

[收稿日期] 2024-07-12

[修回日期] 2024-12-10

[本文编辑] 党瑞山