

单细胞与空间转录组学在胶质瘤代谢异质性研究中的进展

Advances in single-cell and spatial transcriptomics for studying metabolic heterogeneity in glioma

杨晨¹, 周程智², 何宗泽^{3△}

YANG Chen, ZHOU Cheng-zhi, HE Zong-ze

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 610075;

3. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) 神经外科, 四川 成都 610072

【摘要】 胶质瘤的治疗抵抗和预后不佳在很大程度上源于其高度代谢异质性。利用单细胞与空间转录组学技术进行融合分析, 可以实现单细胞水平揭示胶质瘤代谢异质性细胞的功能和空间结构特征。本综述通过阐述这些技术揭示 IDH 突变等驱动的代谢重编程机制, 在塑造细胞亚群、免疫微环境以及驱动治疗抵抗中代谢异质性的功能, 并分析当前挑战与未来策略, 为发展胶质瘤精准医疗奠定了理论基础, 凸显了单细胞与空间多组学技术的核心推动作用。

【关键词】 胶质瘤; 代谢异质性; 单细胞 RNA 测序; 空间转录组学; 肿瘤微环境

【中图分类号】 R739.41

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2026)04-0224-05

胶质瘤作为一种具有高度侵袭性且易对常规治疗产生抵抗的恶性肿瘤, 其异质性特征使得临床治疗面临严峻挑战^[1]。虽然联合应用手术干预、放疗和化疗可在一定程度上延长患者生存期, 但是实际预后情况远没有达到预期^[2]。胶质瘤中细胞构成、遗传背景、基因表达谱以及代谢状态的差异是异质性的典型特征, 成为制约其有效治疗的关键因素^[3]。肿瘤内不同细胞亚群间的异质性被传统的批量测序技术的均质化处理所掩盖。因此, 明确肿瘤内部这种复杂的代谢异质性是如何精确调控组织并驱动恶性进程成为需深入探索的关键科学问题。单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)技术的飞速发展, 使研究人员能够无偏倚地解析肿瘤微环境中全部细胞的转录组图谱。空间转录组学(transcriptomics, ST)则在保留组织原始空间结构的基础上获得基因表达数据, 从而将细胞类型与其所处的特定微环境区域(如肿瘤核心、侵袭前沿、血管周区域)的功能状态相关联^[4]。

肿瘤代谢重编程被认为是癌症进展的核心机制之一^[5]。胶质瘤细胞代谢途径具有显著倾向性, 其中包括有氧糖酵解增强、谷氨酰胺依赖性代谢以及脂质代谢重构等, 这也从一方面解释了胶质瘤细胞为何增殖和侵袭能力增强^[6]。就胶质瘤内不同细胞亚群而言, 它们的代谢需求和通路活性差异使得肿瘤代谢图谱更加复杂^[7]。胶质瘤干细胞(GSCs)通过不断地进行不对称分裂维持肿瘤异质性可能更倾向于氧化磷酸化供能, 而间充质亚型的

细胞代谢大多富集于糖酵解途径。这些代谢异质性一方面直接调控肿瘤细胞生物学行为, 另一方面通过分泌乳酸、酮体等代谢物重塑肿瘤免疫抑制微环境^[8]。

本文系统综述了 scRNA-seq 和 ST 技术在揭示胶质瘤代谢异质性的最新应用。文章将围绕以下方面展开: ①基于 scRNA-seq 与 ST 技术解析胶质瘤代谢异质性的细胞与空间特征; ②评估代谢异质性在疾病发生进展机制以及免疫微环境的多方面影响; ③在胶质瘤研究进展中分析以代谢异质性为导向的新型诊断方式和靶向代谢和免疫治疗; ④分析当前研究中存在的挑战与未来展望。

1 胶质瘤代谢异质性的研究进展

1.1 代谢异质性的分子基础 胶质瘤的代谢异质性具有复杂的分子基础。IDH1/2 突变状态是胶质瘤最重要的分子分型依据, 其致病核心在于突变型 IDH 蛋白获得新功能, 催化产生致癌代谢物 D-2-羟基戊二酸(D-2HG)。后者通过竞争性抑制一系列 α -酮戊二酸依赖的双加氧酶, 引起广泛的组蛋白和 DNA 高甲基化, 进而全局性重编程细胞的表观遗传和代谢状态^[9], 为后续复杂的代谢异质性奠定了基础。单细胞与空间转录组学技术为在细胞和空间层面解析这种异质性提供了强大工具。scRNA-seq 研究揭示, 即使 IDH 状态一致的肿瘤内部, 也可依据谷氨酰胺分解、糖酵解、磷酸戊糖途径和脂肪酸氧化相关基因的表达水平, 将肿瘤细胞划分为不同的代谢亚群^[10]。其中, 谷氨酰胺分解途径富集的亚型预后相对较好, 其机制可能与谷氨酰胺分解更依赖于高效的线粒体氧化代谢, 产生的活性氧(ROS)水平相对可控, 且能支持谷胱甘肽等抗氧化物质的

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号: 2023YFS0107), 四川省卫健委重点项目(编号: 23LCYJ035)

△通讯作者

合成,有利于维持细胞在应激条件下的存活优势。而糖酵解、磷酸戊糖途径和脂肪酸氧化活跃的亚型通常预后较差,这提示其细胞增殖需求旺盛、抗氧化压力大以及具备更强的膜合成和能量储存能力,共同构成了更具侵袭性的表型^[10]。ST 技术进一步揭示了代谢活动的空间组织规律^[11]。在缺氧的坏死组织周围更多地分布的是依赖糖酵解的肿瘤细胞^[6]。而聚集在侵袭前沿的主要是具有干细胞特征的 GSCs,其为了适应局部微环境变化高表达脂肪酸氧化(CPT1A)和氧化磷酸化(COX5B)基因^[7]。这种空间分布规律进一步说明,包括氧分压、营养可用性在内的微环境因素与细胞内在特性共同塑造了代谢异质性。此外,肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)等免疫细胞自身也存在代谢异质性^[12]。例如,促炎的 M1 型 TAMs 表现出较高的糖酵解水平,而免疫抑制的 M2 型 TAMs 则更依赖氧化磷酸化和脂肪酸氧化。

1.2 细胞亚群的代谢偏好 scRNA-seq 已成功应用于鉴定胶质母细胞瘤(GBM)中多种细胞亚群,包括神经前体细胞样、少突胶质前体细胞样、星形细胞样和间充质样细胞等^[13]。这些亚群不仅表现出不同的增殖、干性和侵袭能力,也展现出独特的代谢偏好,这构成了胶质瘤功能异质性的基础。例如,间充质样细胞高表达糖酵解相关基因(如 HK2、LDHA、PKM2)^[14, 15],这与其高增殖和侵袭需求匹配;而前神经亚型的细胞则氧化磷酸化相关的基因表达更高^[16],其代谢模式更接近于分化细胞,能量产生效率更高但增殖较慢。对患者来源的 GSCs 进行 scRNA-seq 分析,能够识别出与干细胞特性和侵袭性相关的特定代谢基因,例如 CYB5R2、TP-PP3^[17],这些基因为靶向 GSCs 提供了潜在的代谢干预靶点。除识别细胞亚群外,scRNA-seq 还适用于系统揭示肿瘤细胞与 TAMs 这些非肿瘤细胞之间复杂的代谢相互作用。通过分析配体-受体对,可发现肿瘤细胞通过释放乳酸等特定代谢物或信号分子,促使 TAMs 发生代谢重编程,极化为免疫抑制的 M2 型;TAMs 也能通过提供营养因子或生长信号支持肿瘤细胞的增殖^[18]。类似这种细胞间的代谢互动在维持 TME 稳态和促进肿瘤进展中具有重要作用,而 scRNA-seq 已成为解析该复杂调控网络的关键工具。

1.3 代谢异质性的空间分布 ST 技术核心优势在于能够在保留组织原始空间构象的前提下获取转录组信息,从而将分子表达特征与细胞在微环境中的具体位置相关联。针对高级别胶质瘤(HGGs)样本的 ST 分析可生成高分辨率代谢图谱,清晰展示肿瘤在

不同区域的细胞组成与代谢特征差异。例如,一项联合 ST 和多重免疫荧光的研究发现,尽管不同患者样本间小胶质细胞、巨噬细胞这些免疫细胞的分布存在差异,但这些免疫细胞始终与特定类型的肿瘤细胞在空间上呈现共定位趋势^[19];表达少突胶质细胞前体标志物(如 PDGFRA)的肿瘤细胞区域通常与小胶质细胞相邻;而间充质特征的肿瘤细胞区域则更多地与单核细胞来源的巨噬细胞聚集。这种特定的空间共生关系在一定程度上反映了细胞类型间存在功能性的相互作用。通过计算反卷积分算法将 ST 与 scRNA-seq 的整合分析可进一步提高对每个空间位点内细胞类型及其基因表达模式的解析准确度。研究证实,肿瘤相关巨噬细胞等免疫细胞亚群常在血管周围和坏死区域聚集,并与邻近的肿瘤细胞形成具有代谢特异性的局部微环境。这些空间限制的代谢生态位被认为是驱动肿瘤进展并影响治疗反应的关键因素,其相关基因特征也被证实与低级别胶质瘤患者的不良预后显著相关^[20]。

2 代谢异质性与临床关联

2.1 流行病学与预后关联 胶质瘤的发病率存在种族、地域和性别差异^[21]。例如,欧美人群的胶质母细胞瘤(GBM)发病率高于东亚人群,而男性发病率普遍高于女性,其分子亚型(如 IDH 突变、1p/19q 共缺失)的分布也与年龄、肿瘤级别密切相关。胶质瘤的临床病理特征与代谢异质性紧密相关。回顾性研究表明,某些代谢相关基因的多态性(如叶酸代谢途径中的 MTHFR、MTRR 基因)可能与胶质瘤易感性相关^[22]。对大量临床样本的代谢组学分析发现,不同 WHO 分级和分子亚型的胶质瘤具有独特的代谢物谱^[23],例如 IDH 突变型肿瘤中 2-羟基戊二酸(2-HG)的显著积累,而 GBM 则表现出乳酸、胆碱化合物水平的普遍升高,以及不同亚型间特定的磷脂、氨基酸谱差异。这些代谢特征不仅有助于诊断和分型,也与预后相关。例如,基于代谢基因表达谱的模型能够有效预测低级别胶质瘤(LGG)和高级别胶质瘤(HGG)患者的生存期。临床数据还提示,常用的降糖药二甲双胍可能对 IDH 突变型高级别胶质瘤患者有生存益处,一项对 1093 名 HGG 患者的回顾性分析发现,二甲双胍仅与 IDH 突变型 WHO 3 级胶质瘤患者的生存改善显著相关(HR = 0.30),而在 IDH 野生型 GBM 中无此效应^[24],这间接反映了不同代谢背景的肿瘤对代谢干预的反应可能存在差异,可能与 IDH 突变型肿瘤独特的代谢脆弱性有关。

2.2 驱动基因与代谢通路 胶质瘤代谢异质性的病理机制涉及多个方面。基因变异对代谢有重要

影响,如 IDH1/2 突变在胶质瘤中是关键的致癌驱动因素,如上文所述,其产物 D-2-HG 通过抑制表观遗传修饰酶(如 TET 家族 DNA 去甲基化酶),导致基因组范围的超甲基化^[9]。这种表观遗传景观的重塑,进而直接下调了许多与线粒体电子传递链和氧化代谢相关基因的表达,同时间接促进了糖酵解相关通路的活动,最终表现为线粒体功能抑制和有氧糖酵解增强的代谢表型。其他如 EGFR 突变通过持续激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,强力驱动葡萄糖摄取和糖酵解相关基因的表达;PTEN 缺失会解除对 AKT 的抑制,产生类似效应;而 TP53 突变则削弱了细胞在应激条件下抑制糖酵解的能力^[25]。在肿瘤细胞自身的转录调控层面上,关键转录因子(如 HIF-1 α 、c-MYC)在缺氧或营养应激下被激活,上调糖酵解等相关基因的表达。scRNA-seq 研究显示,这些调控网络在不同细胞亚群中存在异质性激活,例如,在 GBM 的间充质样细胞亚群中,HIF-1 α 和 NF- κ B 信号通路协同作用,共同上调糖酵解和促炎因子表达^[26]。肿瘤微环境中的细胞相互作用也影响代谢异质性。例如,TAMs 可通过分泌转化生长因子- β (TGF- β)等因子诱导肿瘤细胞发生上皮-间质转化,此过程常伴随从相对高效的氧化磷酸化向糖酵解的代谢转换,以满足细胞迁移的能量和生物合成需求。反之,肿瘤细胞糖酵解产生的大量乳酸可通过单羧酸转运蛋白(MCT4)排出,并被表达 MCT1 的 TAMs 摄取,直接稳定 HIF-1 α ,诱导巨噬细胞表达 VEGF、精氨酸酶-1 等分子,促进其极化为免疫抑制性的 M2 表型,形成促瘤的正反馈循环^[27]。

2.3 免疫微环境的塑造 胶质瘤,特别是 GBM,是典型的“冷肿瘤”,其 TME 以免疫抑制为特征。代谢异质性是塑造这种免疫抑制微环境的核心机制^[28]。首先表现为剧烈的营养竞争:快速增殖的肿瘤细胞通过高表达葡萄糖转运体,大量消耗微环境中的葡萄糖、谷氨酰胺等营养,导致 T 细胞等免疫效应细胞处于营养匮乏状态,功能受损。其次,免疫抑制性代谢物的累积是另一关键因素:肿瘤代谢产生的乳酸能降低胞外 pH,直接抑制 T 细胞和 NK 细胞的细胞毒作用和增殖;色氨酸代谢通路关键酶 IDO1 在胶质瘤细胞和髓系细胞中活化,大量消耗色氨酸并产生犬尿氨酸,后者不仅抑制 T 细胞功能,还可促进 Treg 分化;ATP 在 TME 中迅速被外核苷酸酶(如 CD73)降解为腺苷,通过作用于 T 细胞上的 A2A 受体,强烈抑制其活化。第三,代谢状态可直接影响免疫检查点分子的表达。scRNA-seq 和 ST 分析已揭示,在糖酵解活跃的肿瘤细胞区域周围,TAMs 和 T 细胞上 VISTA、TIM-3 等免疫检查点的表

达水平更高,提示代谢环境参与了免疫抑制状态的构建。因此,理解代谢异质性的空间布局对于设计有效的免疫联合疗法至关重要,例如,在富含乳酸的区域联合使用 MCT4 抑制剂与抗 PD-1 抗体,可能更有效地逆转局部免疫抑制。

3 靶向代谢异质性的新策略

3.1 精准诊断方法 scRNA-seq 和 ST 技术正推动胶质瘤诊断向更高精度的维度发展。在发现新型生物标志物方面,通过对胶质瘤细胞进行 scRNA-seq,可以鉴定出在特定恶性亚群中高表达的基因,例如,研究团队通过分析数千个胶质瘤细胞的单细胞数据,发现基因 CYB5R2 和 TPP3 在具有高细胞周期活性和侵袭潜力的 GSCs 亚群中特异性富集,其高表达与患者较差的总生存期和无病生存期显著相关,这些基因有望成为新的预后标志物^[17]。在液体活检应用方面^[29],ST 技术帮助确定了某些蛋白在特定肿瘤区域高表达,例如,研究通过 ST 分析发现 Tenascin-C(TNC)在 GBM 的间充质样肿瘤细胞区域,尤其是那些携带染色体畸变的细胞中过表达;后续临床验证表明,循环中 TNC 阳性的细胞外囊泡(EVs)在新诊断和复发的 GBM 患者血浆中显著升高,其水平可能作为疾病负荷的动态监测指标。在临床指导决策方面,ST 能够提供超越传统组织病理学的空间信息。例如,通过分析肿瘤内不同区域的代谢和免疫基因表达特征进行空间分型,识别出更具侵袭性或治疗抵抗性的区域,为手术切除范围和放疗靶区规划提供参考。

3.2 靶向治疗策略 基于 scRNA-seq 和 ST 揭示的代谢异质性,针对特定细胞亚群或空间生态位的治疗策略正在探索中。对于糖酵解高度依赖的亚群,可使用二甲双胍或丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)抑制剂如二氯乙酸(DCA)迫使细胞转向氧化磷酸化。临床前研究显示,DCA 处理可增强 GBM 细胞系对放射线的敏感性,并在原位荷瘤小鼠模型中与放疗联合显著延长生存期^[30]。鉴于代谢的可塑性,单一代谢靶向药物易引发耐药。联合应用不同机制的代谢抑制剂是更有前景的策略,例如,体外和体内实验均证实,DCA 与二甲双胍联用对 GBM 细胞系生长产生协同抑制作用^[31],其机制可能是双重打击糖酵解和氧化磷酸化,导致肿瘤细胞能量崩溃。针对 GSCs 特有的代谢依赖性(如氧化磷酸化、脂肪酸氧化)进行治疗,有望从根源上抑制肿瘤复发。

3.3 联合免疫治疗 将代谢调节与免疫治疗相结合是当前的研究热点。策略之一是使用小分子代谢药物重塑 TME。使用 IDO1 抑制剂靶向色氨酸代谢^[32]、CD73/A2AR 通路抑制剂靶向腺苷通路^[33],

改善 TME 的免疫抑制状态,可使“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”,从而提高免疫检查点抑制剂的疗效。目前多项评估 IDO1 抑制剂与抗 PD-1 抗体联用治疗实体瘤(包括 GBM)的临床试验正在进行中。策略之二是直接重编程免疫细胞的代谢。例如,通过使用 CSF-1R 抑制剂阻断 M-CSF 信号,可抑制 TAMs 的存活,并可能促使其向抗肿瘤的 M1 表型复极;而通过在体外使用 IL-21 等细胞因子培养 T 细胞,可使其在植入体内前即拥有更强的代谢适应性,从而在葡萄糖匮乏的 TME 中保持功能。策略之三涉及先进的细胞疗法。工程化的 CAR-T 细胞可通过导入代谢调节基因来增强其持久性。例如,使 CAR-T 细胞过表达磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PCK1),可增强其回补反应,使其在低糖环境下更能维持功能^[34];或通过敲除乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)等基因,改变其脂代谢状态,以抵抗 TME 中脂质诱导的耗竭。

4 展望

4.1 当前面临的瓶颈 在技术层面,单细胞 RNA 测序存在技术噪声,对低丰度转录本检测灵敏度有限,可能遗漏关键的低表达代谢调控因子;当前 ST 技术的空间分辨率尚不足以精确到单细胞水平,对于分析细胞体积较大的神经元或胶质瘤细胞间的微小生态位,以及精确区分紧密相邻的肿瘤细胞和免疫细胞,仍存在巨大挑战^[35]。在数据分析层面,多组学数据的整合异常复杂,例如,将 scRNA-seq 数据与 ST 数据进行细胞类型反卷积时,需要先进的算法来推断每个捕获点内的细胞组成,此过程的准确性高度依赖于参考数据库的质量;对海量数据的解读和细胞间相互作用的推断,对生物信息学工具和计算资源提出极高要求。在临床转化方面,新鲜肿瘤组织的获取、快速处理和单细胞、空间测序的高昂成本是现实障碍;此外,缺乏标准化的实验流程和分析流程,使得不同研究机构的结果难以直接比较和整合。更重要的是生物学复杂性:代谢异质性是动态变化的,治疗压力会筛选出具有新的代谢适应性的克隆^[36],这意味着基于治疗前活检样本绘制的代谢图谱可能无法完全代表复发肿瘤的状态,这对靶向治疗的持久有效性构成根本性挑战。

4.2 未来发展方向 单细胞与空间转录组学技术未来发展前景广阔。技术创新是核心驱动力;更高通量、能够同时检测基因表达和细胞表面蛋白的技术,以及将分辨率提升至真正单细胞乃至亚细胞水平的 ST 技术正在快速发展^[37]。整合多组学空间分析是必然趋势^[38],未来研究将不再局限于转录组,而是会常规整合空间蛋白质组学、空间代谢组学等

技术,直接原位验证代谢通路的实际活性,从而将代谢潜能的转录组预测与代谢现状的代谢组测量相结合,构建更完整的肿瘤代谢图景。在机制研究上,需要利用 CRISPR 筛选、类器官培养等功能性实验,在体内外验证由 scRNA-seq/ST 发现的代谢依赖性,明确其在肿瘤进展中的因果作用。临床转化路径将更趋精准:开发基于关键代谢特征(如血浆中特定代谢物或 EVs 标志物)的无创诊断方法将减少对侵入性活检的依赖;设计基于患者特异性代谢异质性图谱的临床试验,是实现真正个体化治疗的关键。最后,跨学科合作的深化至关重要^[39]。神经外科、肿瘤科、病理科、影像科医生与分子生物学家、化学家、计算生物学家和生物工程师的紧密协作,将从样本获取、技术开发、数据解读到临床验证的全链条上,加速将这些前沿发现转化为患者的实际获益。

综上,单细胞与空间转录组学技术的迅速发展为理解胶质瘤代谢异质性开辟了新维度。它们一方面不仅能系统识别肿瘤内部具有不同代谢特征的细胞亚群,另一方面还能清晰揭示这些亚群在空间结构中的分布规律与相互作用模式。从代谢视角深入探索胶质瘤的发生发展、免疫逃逸机制及治疗抵抗成因已成为当前研究的重要方向,相关发现也为建立基于代谢异质性的精准分型与靶向治疗策略提供了理论依据。虽然目前在技术转化层面仍存在一定挑战,但通过不断推进技术的发展进步和跨学科合作,期待未来能利用这些技术将胶质瘤代谢特质的个性化治疗落于实处,使患者获得更好的临床预后。

【参考文献】

- [1] Nicholson JG, Fine HA. Diffuse glioma heterogeneity and its therapeutic implications[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(3): 575-590.
- [2] Rodríguez-Camacho A, Flores-Vázquez JG, Moscardini-Martelli J, et al. Glioblastoma Treatment: State-of-the-Art and Future Perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7207.
- [3] Yabo YA, Niclou SP, Golebiewska A. Cancer cell heterogeneity and plasticity: a paradigm shift in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(5): 669-682.
- [4] Sudhakar M, Vignesh H, Natarajan KN. Crosstalk between tumor and microenvironment: Insights from spatial transcriptomics[J]. *Adv Cancer Res*, 2024, 163: 187-222.
- [5] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression[J]. *Science*, 2020, 368(6487): 5473.
- [6] Wang N, Yuan Y, Hu T, et al. Metabolism: an important player in glioma survival and development[J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 577.
- [7] Fu Y, Yi Y, Shao Y, et al. Single-cell and spatial transcriptomic insights into glioma cellular heterogeneity and metabolic adaptations

- [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1561388.
- [8] Qiu R, Zhong Y, Li Q, et al. Metabolic remodeling in glioma immune microenvironment; intercellular interactions distinct from peripheral tumors[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 693215.
- [9] Choate KA, Pratt EPS, Jennings MJ, et al. IDH mutations in glioma: molecular, cellular, diagnostic, and clinical implications[J]. *Biology (Basel)*, 2024, 13(11):885.
- [10] Xiao Y, Zhao M, Wang R, et al. Bulk and single-cell transcriptome revealed the metabolic heterogeneity in human glioma[J]. *Heliyon*, 2025, 11(1): e41241.
- [11] Zhou L, Liu J, Yao P, et al. Spatial transcriptomics reveals unique metabolic profile and key oncogenic regulators of cervical squamous cell carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 1163.
- [12] Yang S, Wang M, Hua Y, et al. Advanced insights on tumor-associated macrophages revealed by single-cell RNA sequencing: The intratumor heterogeneity, functional phenotypes, and cellular interactions[J]. *Cancer Lett*, 2024, 584: 216610.
- [13] Neftel C, Laffy J, Filbin MG, et al. An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma[J]. *Cell*, 2019, 178(4): 835-849.
- [14] Yu W, Gui S, Peng L, et al. STAT3-controlled CHI3L1/SPP1 positive feedback loop demonstrates the spatial heterogeneity and immune characteristics of glioblastoma[J]. *Dev Cell*, 2025, 60(12): 1751-1767.
- [15] Yang L, Li S, Yu L, et al. Targeting glycolysis: exploring a new frontier in glioblastoma therapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1522392.
- [16] Seliger C, Meyer AL, Leidgens V, et al. Metabolic heterogeneity of brain tumor cells of proneural and mesenchymal origin[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11629.
- [17] Pang L, Hu J, Li F, et al. Discovering rare genes contributing to cancer stemness and invasive potential by gbm single-cell transcriptional analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12):2025.
- [18] Yuan D, Tao Y, Chen G, et al. Systematic expression analysis of ligand-receptor pairs reveals important cell-to-cell interactions inside glioma[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 48.
- [19] Jackson C, Cherry C, Bom S, et al. Distinct myeloid-derived suppressor cell populations in human glioblastoma[J]. *Science*, 2025, 387(6731): eabm5214.
- [20] Müller S, Kohanbash G, Liu SJ, et al. Single-cell profiling of human gliomas reveals macrophage ontogeny as a basis for regional differences in macrophage activation in the tumor microenvironment[J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1): 234.
- [21] Ostrom QT, Cote DJ, Ascha M, et al. Adult glioma incidence and survival by race or ethnicity in the united states from 2000 to 2014[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(9): 1254-1262.
- [22] Reznik E, Miller ML, Senbabaoglu Y, et al. Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers[J]. *Elife*, 2016, 5:e10769.
- [23] Wang P, Wang J, Fang Z, et al. Novel metabolic subtypes in IDH-mutant gliomas: implications for prognosis and therapy[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 815.
- [24] Seliger C, Luber C, Gerken M, et al. Use of metformin and survival of patients with high-grade glioma[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(2): 273-280.
- [25] Duchatel RJ, Jackson ER, Alvaro F, et al. Signal transduction in diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Proteomics*, 2019, 19(21-22): e1800479.
- [26] Li M, Yang Y, Xiong L, et al. Metabolism, metabolites, and macrophages in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 80.
- [27] Zhang Y, Zhang X, Meng Y, et al. The role of glycolysis and lactate in the induction of tumor-associated macrophages immunosuppressive phenotype[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110:108994.
- [28] Read RD, Tapp ZM, Rajappa P, et al. Glioblastoma microenvironment-from biology to therapy[J]. *Genes Dev*, 2024, 38(9-10): 360-379.
- [29] Gatto L, Franceschi E, Di Nunno V, et al. Liquid biopsy in glioblastoma management: from current research to future perspectives[J]. *Oncologist*, 2021, 26(10): 865-878.
- [30] Cook KM, Shen H, McKelvey KJ, et al. Targeting glucose metabolism of cancer cells with dichloroacetate to radiosensitize high-grade gliomas[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7265.
- [31] Ward NP, Poff AM, Koutnik AP, et al. Complex I inhibition augments dichloroacetate cytotoxicity through enhancing oxidative stress in VM-M3 glioblastoma cells[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0180061.
- [32] Fujiwara Y, Kato S, Nesline MK, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitors and cancer immunotherapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 110: 102461.
- [33] Xia C, Yin S, To KKW, et al. CD39/CD73/A2AR pathway and cancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 44.
- [34] Wyatt MM, Huff LW, Nelson MH, et al. Augmenting TCR signal strength and ICOS costimulation results in metabolically fit and therapeutically potent human CAR Th17 cells[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(7): 2120-2131.
- [35] Gulati GS, D'Silva JP, Liu Y, et al. Profiling cell identity and tissue architecture with single-cell and spatial transcriptomics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26(1): 11-31.
- [36] Demicco M, Liu XZ, Leithner K, et al. Metabolic heterogeneity in cancer[J]. *Nat Metab*, 2024, 6(1): 18-38.
- [37] Ren P, Zhang R, Wang Y, et al. Systematic benchmarking of high-throughput subcellular spatial transcriptomics platforms across human tumors[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 9232.
- [38] Singh P, Dhir YW, Gupta S, et al. Relevance of proteomics and metabolomics approaches to overview the tumorigenesis and better management of cancer[J]. *Biotech*, 2025, 15(3): 58.
- [39] Hardigan AA, Jackson JD, Patel AP. Surgical management and advances in the treatment of glioma[J]. *Semin Neurol*, 2023, 43(6): 810-824.

(收稿日期:2025-12-10;修回日期:2026-01-06)

(本文编辑:彭 羽)