[文章编号] 1671-587X(2026)04-1170-09 DOI:10.13481/j.1671-587X.20260430

垂体腺瘤肿瘤微环境下免疫与抗血管生成治疗的研究进展

安平旭，黄 琪，洪新雨
（吉林大学第一医院神经肿瘤外科，吉林 长春 130021）

[摘 要] 垂体腺瘤（PA）是一种常见的原发性脑肿瘤，其肿瘤微环境（TME）在肿瘤的发生发展和治疗中起关键作用。TME由多种细胞成分组成，包括调节性T淋巴细胞（Tregs）、细胞毒性T淋巴细胞（CTLs）、B淋巴细胞、巨噬细胞和基质细胞等。Tregs通过分泌抑制性细胞因子促进免疫逃逸和肿瘤进展，CTLs表现出双重作用，既能杀伤肿瘤细胞，也可能在某些情况下促进肿瘤生长。在PA中，B淋巴细胞中浸润数量较少，但其浸润与肿瘤的进展和预后相关。巨噬细胞主要以M2表型为主，通过分泌抑制性细胞因子、促血管生成因子和基质金属蛋白酶（MMPs）等促进肿瘤的免疫逃逸及转移。基质细胞中的细胞外基质（ECM）和肿瘤相关成纤维细胞（CAFs）通过重塑TME，影响肿瘤的生长及侵袭。近年来，针对TME的免疫调节治疗和抗血管生成治疗取得一定进展。免疫检查点抑制剂在侵袭性垂体瘤中显示出一定疗效，而抗血管生成药物则通过抑制血管内皮生长因子（VEGF）来限制肿瘤生长。然而，现有治疗手段仍需进一步优化，以提高疗效和患者的生存质量。现综述PA中TME的细胞成分及其作用机制，总结现有免疫治疗和抗血管生成治疗进展，并探讨了未来的优化方向，旨在为PA的精准治疗提供参考。

[关键词] 垂体腺瘤；肿瘤微环境；免疫检查点抑制剂；抗血管生成治疗；调节性T淋巴细胞；巨噬细胞
[中图分类号] R739.4 [文献标志码] A

Research progress in immunotherapy and anti-angiogenic therapy under pituitary adenoma tumor microenvironment

AN Pingxu, HUANG Qi, HONG Xinyu
（Department of Neurosurgery, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China）

ABSTRACT Pituitary adenoma (PA) is a common primary brain tumor, and its tumor microenvironment (TME) plays a critical role in the occurence and development and treatment response of tumor. The TME consists of various cellular components, including regulatory T lymphocytes (Tregs), cytotoxic T lymphocytes (CTLs), B lymphocytes, macrophages, and stromal cells. Tregs promote immune escape and tumor progression by secreting inhibitory cytokines, while CTLs exhibit dual roles, either killing tumor cells or, under certain conditions, facilitating tumor growth. B lymphocytes show limited infiltration in PA, but their presence is associated with tumor progression and prognosis. The macrophages predominantly

[收稿日期] 2024-12-06 [录用日期] 2025-04-06
[基金项目] 吉林省科技厅自然科学基金会立项项目（20200201491JC）；吉林省财政厅医疗卫生人才专项（JLSWSRCZX2023-24）
[作者简介] 安平旭（1990—），男，吉林省松原市人，在读硕士研究生，主要从事神经肿瘤疾病基础和临床方面的研究。
[通信作者] 洪新雨，教授，主任医师，博士研究生导师（E-mail：hongxy@mails.jlu.edu..cn）

©《吉林大学学报（医学版）》编辑部，开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。
© Editorial Board of Journal of Jilin University（Medicine Edition）. Open access under CC BY-NC-ND license.

exhibit the M2 phenotype, promoting immune evasion and metastasis through the secretion of inhibitory cytokines, pro-angiogenic factors, and matrix metalloproteinase. Stromal components, including the extracellular matrix (ECM) and cancer-associated fibroblasts (CAFs), remodel the TME and influence tumor growth and invasion. In recent years, immunomodulatory therapies and anti-angiogenic therapies targeting the TME have achieved some progress. The immune checkpoint inhibitors have demonstrated certain efficacy in aggressive pituitary tumors, while anti-angiogenic drugs restrict tumor growth by inhibiting vascular endothelial growth factor (VEGF). However, current therapeutic strategies still require further optimization to improve efficacy and life quality of the patients. This review summarized the cellular components of TME in PA and their mechanisms, highlighted the advances in immunotherapy and anti-angiogenic therapy, and explored future optimization strategies, aiming to provide the insights for precision treatment of PA.

KEYWORDS Pituitary adenoma; Tumor microenvironment; Immune checkpoint inhibitor; Anti-angiogenic therapy; Regulatory T lymphocyte; Macrophage

垂体腺瘤（pituitary adenoma，PA）是一种常见的脑肿瘤，起源于腺垂体，占所有脑肿瘤的10%～25%。多数PA患者可以通过手术和（或）药物进行治疗[1]。根据激素分泌情况，PA可分为功能性（如泌乳素瘤、生长激素瘤和促肾上腺皮质激素瘤等）和非功能性PA；按照肿瘤直径分为微腺瘤（直径＜10 mm）和大腺瘤（直径≥10 mm）；从侵袭性角度，又可分为侵袭性和非侵袭性PA。PA可导致内分泌相关症状（如闭经、泌乳和肢端肥大等）以及肿瘤占位症状（如视力下降和头痛等），严重影响患者的生活质量，部分侵袭性或功能性PA还可能危及生命[2]。

肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）在肿瘤发生发展过程中起重要作用。TME被认为是包括PA在内的各种肿瘤发生发展的关键因素[3]。TME由免疫细胞、细胞因子、基质细胞和细胞外基质（extracellular matrix，ECM）成分组成的复杂网络，上述成分与肿瘤细胞动态相互作用，影响其行为和治疗反应[3-4]。各成分之间复杂的相互作用不仅影响PA的生物学行为，还与临床疗效紧密相关。国内外已有一些关于PA TME的综述类报道。MARQUES等[3]系统总结了垂体神经内分泌肿瘤的TME特征，强调了免疫细胞和血管生成在肿瘤进展中的作用。ILIE等[5]探讨了TME在PA治疗中的潜在靶点，提出了免疫检查点抑制剂和抗血管生成治疗的临床应用前景。然而，上述综述多侧重于研究TME的某一特定作用（如免疫细胞或血管生成），缺乏对TME各成分之间相互作用的系统性分析。因此，本文分析PA TME的免疫抑制特点及其对治疗反应的影响，总结近年来免疫检查点抑制剂和抗血管生成药物在PA治疗中的应用进展，揭示其发病机制并提出未来研究方向，为开发PA个体化治疗策略提供新的思路。

1 PA TME中的细胞成分

PA TME是一个复杂的生态系统，包含多种细胞成分，每种成分在肿瘤进展和治疗反应中发挥不同作用[6]。肿瘤细胞与周围细胞环境（由免疫细胞、基质细胞和内皮细胞组成）之间的复杂相互作用。垂体神经内分泌肿瘤（pituitary neuroendocrine tumor，PitNET）TME的关键细胞成分之一是肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs），TAMs表现出显著的异质性，可以分为不同的亚型，每种亚型具有独特的功能特征[7-10]。此外，PitNET的TME中还存在不同类型的免疫细胞，包括T淋巴细胞。T淋巴细胞中的应激反应通路在PitNET环境中被激活，表明上述免疫细胞积极参与TME。T淋巴细胞与肿瘤细胞之间的相互作用至关重要，因为T淋巴细胞可以影响TAMs和其他免疫细胞的行为，从而塑造人体整体环境针对肿瘤的免疫反应[11]。内皮细胞在PitNET的TME中也发挥重要作用。肿瘤细胞可以选择内皮细胞典型的血管生成途径，如Angpt2/Tie2信号传导途径，以支持肿瘤细胞自身的生长和生存。这种自分泌和旁分泌信号不仅促进肿瘤细胞增殖，还增强TME中的血管生成，这与肿瘤侵袭性增加和患者预后不良相关，因为循环中的Angpt2水平升高与PitNET细胞的高增殖率相关[12]。此外，TME的细胞组成并非静态，而是表现出显著的异质性，能够响应各种刺激（包括治疗干预）

而发生变化[3]。

总之，PA TME的细胞成分包括多种免疫细胞［如调节性T淋巴细胞（regulatory T lymphocytes，Tregs）、细胞毒性T淋巴细胞（cytotoxic T lymphocytes，CTLs），B淋巴细胞和巨噬细胞］、基质细胞［如肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts，CAFs）］和内皮细胞。上述细胞通过复杂的相互作用影响肿瘤的生长、侵袭和治疗反应。深入了解上述相互作用对于开发靶向TME的治疗策略至关重要。未来的研究应继续探索这些细胞成分的具体功能，以及其作为PitNET治疗靶点的潜力。

1.1 免疫细胞

T淋巴细胞在肿瘤免疫中起关键作用，其在肿瘤中的浸润程度与肿瘤预后密切相关[11]。Tregs是T淋巴细胞的一个重要亚群，其特征是表达（FOXP3）和CD25，具有免疫抑制作用，并与不良预后相关[13]。Tregs通过分泌抑制性细胞因子［如白细胞介素10（interleukin-10，IL-10）、转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）］抑制效应T淋巴细胞（effector T lymphocytes，Teff）活性，从而促进肿瘤免疫逃逸。此外，$CD4^+$ T辅助2型细胞（Th2）产生免疫抑制细胞因子［如白细胞介素4（interleukin-4，IL-4）、白细胞介素5（interleukin-5，IL-5）和白细胞介素13（interleukin-13，IL-13）］，上述因子促进组织炎症和肿瘤生长。$CD4^+$ T辅助1型细胞（Th1）通过分泌Th1型细胞因子支持CTLs的活性，通常与良好预后相关[14]。$CD8^+$T淋巴细胞通常对宿主有益，因为其能够启动杀死肿瘤细胞的细胞毒性级联反应[5]。Tregs细胞、$CD4^+$ T淋巴细胞和$CD8^+$ T淋巴细胞亚群的平衡与肿瘤免疫监视和免疫逃逸密切相关，均在肿瘤免疫中发挥重要作用。

1.1.1 Tregs Tregs在PA中的作用较为复杂，涉及肿瘤的免疫逃逸、进展以及对治疗反应的调节等多个方面。Tregs是T淋巴细胞的一个亚群，其特征是转录因子FOXP3的表达，这对其发育和功能至关重要。发生PA时，Tregs有助于形成免疫抑制微环境，从而促进肿瘤生长[13]。

Tregs通过分泌免疫抑制细胞因子（如IL-10和TGF-β）和调节其他免疫细胞来发挥其免疫抑制作用。研究[15]表明：TME中Tregs的存在与垂体瘤中程序性死亡配体1（programmed death ligand 1，PD-L1）表达水平的增加相关，这与免疫逃避有关，表明Tregs可能通过抑制效应Teff的反应来促进有利于肿瘤存活的微环境。此外，Tregs向肿瘤部位的募集通常是由血管内皮生长因子A（vascular endothelial growth factor-A，VEGF-A）等因素介导，其能够增强吸引Treg的趋化因子的表达[5]。FOXP3/CD8比值可反映Tregs和CTLs间的平衡，该比值与PA中的TME免疫抑制特性相关。较高的FOXP3/CD8比值表明：Tregs占主导地位时，其可以抑制$CD8^+$ T淋巴细胞的活性，从而导致肿瘤细胞不受控制地增殖[5]。

PA微环境中的CAFs可进一步促进Tregs积累。CAFs与多种机制相关，能够增强肿瘤进展，包括分泌支持Tregs存活和功能的因子。CAFs通过分泌IL-10和TGF-β等细胞因子，直接影响Tregs生物学功能。这些因子不仅促进Tregs的增殖，还增强其免疫抑制能力，从而在TME中维持Tregs高水平[16]。此外，CAFs通过分泌细胞因子，改变TME中的免疫细胞组成，如CAFs可以通过促进Tregs的积累来抑制Teff的功能[17]。这种免疫抑制状态为肿瘤细胞的生长和转移提供了良好的条件。CAFs通过抑制其他免疫细胞（如Teff和自然杀伤细胞）的活性，间接促进了Tregs在TME中的积累[16-17]。CAFs与Tregs的相互作用促进了免疫逃逸机制，使肿瘤细胞能够在免疫系统的监视下继续生长和扩散。CAFs与Tregs之间的这种相互作用突出了TME的复杂性，其中多种细胞类型协同创造了有利于肿瘤生长的环境。

肿瘤代谢状态也会影响PA的TME。缺氧是实体瘤的常见特征。缺氧可以促进$FOXP3^+CD4^+$ T淋巴细胞频率的增加。FOXP3作为Tregs的特征性标志，其表达升高表明Tregs数量升高，表明在缺氧环境下，Tregs分化受到刺激，并且能够改变免疫相关基因的表达，从而增强Tregs活性[18-19]。相关机制可能通过以下途径发挥作用：首先，缺氧可以激活一系列转录因子和细胞因子，这些因子在Tregs的分化过程中起关键作用，如缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）在缺氧条件下被激活，可促进Tregs生成和功能表达[19-20]。其次，缺氧状态会导致氧化应激的增加，这也可能影响TME中的免疫细胞，包括Tregs的活性[20]。

总之，Tregs是PA TME中不可或缺的一部

分；其通过多种机制促进免疫逃避和肿瘤进展，这些机制包括免疫反应的调节、肿瘤衍生因子的募集、缺氧的影响以及与其他基质细胞的相互作用。研究[21]表明：一些针对缺氧的药物能够改善TME，增强免疫治疗的效果，表明调节Tregs的数量和功能可能为PA的治疗提供新策略。因此，了解其作用机制对于开发有效的抗肿瘤免疫力靶向疗法至关重要。

1.1.2 CTLs CTLs也被称为$CD8^+$ T淋巴细胞，是免疫系统的重要组成部分，负责识别和消灭被病毒感染或发生癌变的细胞。发生PA时，CTLs的作用尚未完全明确，尤其是在不同类型的PA中。一些侵袭性垂体腺瘤（aggressive pituitary tumors，APTs）中PD-L2、CD80和CD86等共刺激分子的表达比正常垂体组织高。这些分子在肿瘤免疫逃逸中起重要作用，可能通过抑制CTLs的活性来促进肿瘤的生长[22]。然而，针对侵袭性无功能垂体腺瘤（invasive non-functional pituitary adenomas，iNFPAs），CTLs的作用可能表现出不同反应。研究[23]发现：CTLs对APTs的细胞毒性作用可能与肿瘤的CD87表达相关。CD87通过多种代谢途径的调节和相互作用影响肿瘤细胞的生物学行为。此外，部分生长激素型PA微环境中$CD8^+$ T淋巴细胞的积累与侵袭行为和药物抗性呈负相关关系[23]，提示CTLs在免疫系统TME中可能起双重作用。

1.1.3 B淋巴细胞 在乳腺癌、黑色素瘤和肺癌多种实体瘤组织中已检测到了肿瘤浸润B细胞（tumor-infiltrating B cells，TIL-Bs）。此外，肿瘤的进展受到B细胞与辅助性T淋巴细胞（follicular helper T lymphocytes，Tfh）相互作用的影响，表明其可能在肿瘤的生物学行为中起重要作用[24-25]。在一项针对1 400例PA的回顾性研究[26]显示：淋巴细胞浸润的发生率仅为2.9%，而B淋巴细胞相对少见。研究[ ]显示：B淋巴细胞仅在1个PA样本中被检测到，说明了其在此类肿瘤中的罕见性；尽管在PA中观察到的B淋巴细胞数量极少，但研究[27-28]表明：TILs-Bs和血清垂体抗体（serum pituitary antibodies，Pit Abs）的存在可能与肿瘤的进展和预后相关。TIL-Bs能够产生特异性抗体，识别并结合肿瘤抗原，从而促进肿瘤细胞的清除，其通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）和吞噬作用杀死肿瘤细胞，还可以激活局部补体系统，从而增强免疫反应[29]。然而，在某些情况下，TIL-Bs也可能促进肿瘤发生发展这取决于微环境中其他细胞的类型和信号；如TIL-Bs可能通过分泌IL-10促进肿瘤细胞的存活和增殖[30]。TIL-Bs丰度与患者的生存期存在显著相关性，成为一种潜在的预后标志物，当肿瘤的侵袭边缘有TIL-Bs存在时，其在TME中的存在通常与肿瘤的良好预后相关[25]。针对TIL-Bs和Tfh的治疗策略正在开发中，如利用免疫检查点抑制剂来增强上述细胞的抗肿瘤反应[24-25]。

1.1.4 巨噬细胞 巨噬细胞通常是TME中数量最多的免疫细胞群体，其数量通常占肿瘤组织细胞的30%～50%[31]。巨噬细胞作为分布广泛的先天免疫细胞，对病原体的先天性和适应性免疫反应以及组织内稳态起重要作用[32-33]。巨噬细胞在正常垂体和PA中均有存在，但其类型和数量因腺瘤的亚型而异；特别是在生长激素腺瘤（somatotroph adenomas，SAs）和泌乳素腺瘤（prolactinomas，PRLs）中，巨噬细胞的浸润显著增加；这一现象表明巨噬细胞可能在这些特定类型的腺瘤中发挥重要作用[10]。

在TME中，浸润的巨噬细胞被称为TAMs。这些细胞在肿瘤的发生发展中起关键作用。研究[7-9]表明：TAMs的招募和极化能够影响肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移，并参与ECM的重塑。巨噬细胞亚群主要有2种，包括经典激活巨噬细胞M1型和选择性激活巨噬细胞M2型。M1巨噬细胞表达一系列促炎细胞因子、趋化因子和效应分子，如IL-12、IL-23、诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）和主要组织相容性复合体Ⅰ/Ⅱ（major histocompatibility complex，MHC Ⅰ/Ⅱ）。M2巨噬细胞表达多种抗炎分子，如IL-10、TGF-β和精氨酸酶1（Arginase 1，ARG1）[32-34]。在多数肿瘤组织中，浸润的巨噬细胞被认为具有M2表型，其为肿瘤生长提供了免疫抑制微环境[35]。

侵袭能力显著增强是难治性PA的一个重要特征，巨噬细胞可以通过多种方式影响PA的侵袭能力。TAMs通过以下几种机制促进肿瘤的发展。首先，M2型TAMs通过分泌抑制性细胞因子（如IL-10和TGF-β）来抑制T淋巴细胞的活性，减少机体对肿瘤细胞的免疫反应[35-36]；其次，TAMs能够分泌促进血管生成的因子，帮助肿瘤获得足够的营养和氧气，进一步促进肿瘤的生长[36]；最后，

TAMs在TME中通过分泌基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs），改变ECM的结构，促进肿瘤细胞转移[37-38]。尽管TAMs主要为肿瘤促进因子，但其也具有清除肿瘤细胞和细胞垃圾的能力。巨噬细胞通过吞噬作用清除死亡细胞和肿瘤细胞，这在维持组织稳态方面起重要作用[39]。由于TAMs在肿瘤进展中的重要性，其成为了肿瘤治疗的新靶点[40-41]。研究者[41]正在探索通过重新编程TAMs或抑制其功能来增强肿瘤免疫疗法的疗效。研究[42]发现：阻断CCL2/CCR2相互作用可以抑制M2型TAMs的招募和激活，从而显著降低肿瘤发生率。总之，通过重编程TAMs和抑制其功能，不仅可以提供新的治疗思路，也为未来的临床应用奠定了基础。随着技术的发展和对TME理解的深入，TAMs的靶向治疗有望在难治性PA治疗中发挥重要作用。

1.2 ECM和CAFs

在PA的研究中，基质细胞（如CAFs）是TME中的活细胞成分，而ECM是由胶原蛋白、弹性蛋白、糖胺聚糖和糖蛋白等非细胞成分组成的复杂网络，共同构成了细胞与细胞之间的环境，为细胞提供了必要的支持[43]。ECM不仅为细胞提供支撑和结构，还通过与细胞表面的整合素结合，传递信号，从而影响细胞的形态、增殖和生存。研究[6]表明：MMPs在ECM的重塑中起重要作用，这些酶能够降解ECM成分，改变TME，进而促进肿瘤的生长和转移。金属蛋白酶组织抑制剂（tissue inhibitor of metalloproteinase，TIMP）是MMPs的内源性抑制剂，参与ECM降解，也常在肿瘤部位表达，ECM重塑的核心机制之一在于MMPs对ECM成分的裂解作用。TIMP能够抑制MMPs活性，故而在ECM成分的维系过程中发挥关键作用。ECM的稳态由MMPs激活与TIMP抑制的协同作用所调控[44]。研究[45-46]表明：特定的TIMP（如TIMP-1和TIMP-2）与PA的侵袭性行为存在相关性，TIMP-2被认为是一个潜在的预后生物标志物，能够反映PRLs的侵袭性特征。

ECM中的CAFs以多种物理和化学途径参与调控细胞功能，其通过抑制细胞凋亡，并促进癌细胞的增殖和迁移，从而发挥关键作用。CAFs被认为是TME的“信号中心”和“重塑机器”，通过分泌生长因子和趋化因子来改变ECM，并影响肿瘤细胞的生长和迁移能力。CAFs能够改变ECM的成分和结构，从而促进肿瘤的增殖和侵袭[47]。CAFs通过分泌趋化因子IL-4和CXC趋化因子配体12（CXC chemokine ligand 12，CXCL12）等吸引单核细胞和其他免疫抑制细胞进入TME。同时，CAFs可通过分泌特定的细胞因子（如IL-10和TGF-β）促进巨噬细胞的极化，诱导其转变为程序性细胞死亡蛋白1（programmed cell death protein 1，PD-1）阳性TAMs（PD-1^{+}TAMs），上述免疫抑制细胞在肿瘤发展过程中起关键作用[48]。CAFs在化疗反应中起重要作用，部分原因是其可能导致肿瘤细胞对化疗药物的耐药性。CAFs通过分泌各种生长因子和细胞因子，可能促进肿瘤细胞的存活，从而影响化疗的有效性。这种耐药性使得PA的治疗变得更加复杂[49]。目前一些小分子药物已被开发，能够靶向CAFs的特定信号通路，从而抑制其活性。研究[50]发现某些酪氨酸激酶抑制剂可以有效抑制CAFs活化。CAFs在TME中的重要性使其成为肿瘤治疗研究的热点。

3 靶向TEM的治疗策略

TME是一个复杂的生态系统，包括肿瘤细胞、免疫细胞、血管和ECM等成分。在PA中，这些成分的相互作用会影响肿瘤的生长和转移。研究[10, 51]表明：炎症细胞、血管生成和免疫细胞的浸润在PA的发生发展中起重要作用。近年来，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）在多种肿瘤类型中显示了良好的效果。对于APTs，研究[49, 52-53]发现ICIs（如PD-1/PD-L1抑制剂）、mTOR通路抑制剂（如依维莫司）和VEGF单克隆抗体（如贝伐珠单抗）已被用于调节PA的生长。这些药物通过调控免疫系统、调节生长通路及抑制肿瘤血管生成等方法，从而帮助限制或清除肿瘤细胞。

3.1 免疫调节治疗

近年来，ICIs在治疗PA，特别是侵袭性PA和垂体癌（pituitary carcinoma，PC）中的应用引起越来越多关注。传统疗法失败后可用的治疗选择有限，如替莫唑胺通常是PA的一线治疗方法。替莫唑胺治疗失败后，侵袭性PA患者的预后普遍较差，促使人们探索新的治疗策略，包括免疫疗法。ICIs以PD-1、PD-L1和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4，CTLA-4）等免疫检查点通路为目标，通过增强免疫系统识别和攻击癌细胞的能力，在各种恶性肿瘤

的治疗中显示出应用前景。PA可以促进肾上腺皮质激素肿瘤对ICIs产生反应，上述肿瘤会分泌促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH），并可能导致库欣病等疾病。研究[54-55]表明：采用ICSs治疗的促肾上腺皮质激素肿瘤在约57%的患者中表现出放射学反应，在上述患者中观察到83%的生化反应。PRLSC对ICIs的反应率较低，只有半数患者表现出放射学反应[54]。ICIs在PA中的疗效受到多种因素的影响，包括肿瘤类型、组织学特征和特定生物标志物。高肿瘤突变负荷（high tumor mutation burden，TMB）已被确定为对ICIs反应有希望的预测标志物，表明具有更多突变的肿瘤可能对免疫治疗做出反应[54-55]。具有错配修复（mismatch repair，MMR）缺陷的肿瘤并不能保证缓解，表明其他因素可能在决定治疗结果方面发挥作用[55]。此外，PA的免疫微环境也是一个重要的考虑因素。APTs表现出免疫检查点分子表达增加[22]。在这些肿瘤中还观察到了免疫细胞（如$CD8^+$ T淋巴细胞和巨噬细胞）的浸润，表明免疫环境也可能会影响ICIs的有效性[56]。肿瘤浸润淋巴细胞的存在和PD-L1的表达可能可以作为预测ICIs反应的潜在生物标志物，但这些因素与疗效之间的关系需要进一步研究[57]。ICIs治疗PA的临床经验强调了与这种治疗方法相关的潜在益处和挑战。虽然部分患者出现了明显临床缓解，但其他患者应用了ICIs治疗后仍出现疾病进展。在接受PD-1抑制剂pembrolizumab治疗的患者中，50%促肾上腺皮质激素垂体癌患者表现出部分缓解，而其他患者则无良好缓解[57]。总之，ICIs在PA中的应用代表了一个有前途的研究领域。

3.2 抗血管生成治疗

VEGF是一类分泌性糖蛋白，在血管生成的调节中发挥重要作用。研究[58]显示：VEGF水平升高与肿瘤的恶性程度和患者的预后密切相关。VEGF 1989年首次从牛垂体中分离出来，作为一种血管通透性因子，标志着人们开始认识到VEGF在肿瘤血管生成（包括PA）中发挥的重要作用[59]。同时，血管生成和肿瘤侵袭性之间的关系也是研究的关键领域。与非侵入性对应物比较，侵入性PitNET可能表现出不同的血管生成特征，较高水平的血管生成因子与肿瘤侵入性增加相关[60]。除了促进肿瘤生长外，新血管形成还与PA的治疗耐药性有关。血液供应可以提供支持肿瘤细胞存活和增殖的保护环境，从而使肿瘤能够逃避化疗及放疗等治疗的影响[61]。

新生血管生成在PA发生和进展中的作用尚有争议。因为PA可能比正常垂体组织的血管化程度低，这引发了关于驱动其生长的机制及血管生成在这种情况下作用的讨论[62]。一项分析219例人类PA的研究[63]发现：与正常垂体组织比较，PA组织中表达血管生成生长因子（如VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C和PGF）表达水平升高。VEGF-C被发现与内皮标志物的表达高度相关，表明其在促进这些肿瘤内的血管生成中发挥关键作用。同时，PA TME的特点是存在各种免疫细胞和信号通路，可以进一步增强新血管形成，如TAMs和其他免疫细胞可以分泌促进血管形成的促血管生成因子，从而支持肿瘤生长并可能导致更具侵袭性的肿瘤表型[5, 61]。此外，成纤维细胞生长因子2（fibroblast growth factor 2，FGF2）等血管生成因子的表达已被证明与非功能性PitNET中的血管形成呈正相关关系，表明虽然肿瘤可能表现出整体血管化减少，但特定的血管生成信号仍然可以促进局部血管形成[62]。这表明PA内的免疫环境可能会显著影响其血管生成潜力和整体行为。

虽然血管生成可能不是所有PA生长的主要驱动力，但其可能在更具侵袭性的形式的进展中发挥重要作用[64]。与良性垂体瘤比较，PA中*VEGF* mRNA扩增和免疫染色增多，表明血管生成相关途径可能在垂体瘤的转移进展中发挥潜在作用。到目前为止，用于治疗APTs和PC的抗血管生成药物包括抗VEGF-A单克隆抗体贝伐珠单抗（bevacizumab，BVZ）和2种酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）[5]。已有研究[49]报道了30例采用BVZ治疗患者的疗效，在BVZ单药治疗时，多数患者（57%）表现为疾病稳定，而36%的患者肿瘤进展，仅有1例患者部分缓解。3例接受舒尼替尼单药治疗的患者均为病情进展[49]。

总之，新生血管生成对PA发生和进展的影响是多方面的，并且仍然是一个活跃的研究领域。虽然与正常组织比较，PA的血管形成减少，但其他研究强调了特定血管生成因子在促进肿瘤生长和侵袭方面的重要性。TME、免疫细胞和血管生成信号通路间的相互作用增加了该问题的复杂性。

4 结论与展望

PA TME是一个复杂而动态的系统，其中的

细胞成分和分子机制相互作用对PA的发生发展、治疗反应及预后产生重要影响。深入理解TME在PA中的作用机制，有助于开发更有效的靶向治疗策略。APTs和PC患者接受替莫唑胺治疗失败后，VEGF-A单克隆抗体和ICIs可能是合理二线治疗方案的选择。未来的研究需要进一步阐明TME各因素之间的精细调控网络，寻找更具特异性和有效性的治疗靶点。同时，应加强基础研究和临床应用的转化，开展多中心、大样本的临床试验，评估靶向TME治疗策略在PA患者中的长期疗效及安全性，为PA患者提供更精准、个性化的治疗方案，改善患者的预后和生活质量。

利益冲突声明：

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：

安平旭参与论文撰写，黄琪参与文献收集和整理，洪新雨参与选题设计和论文审阅。

[参考文献]

[1] MOLITCH M E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review[J]. JAMA, 2017, 317(5): 516-524.

[2] TRITOS N A, MILLER K K. Diagnosis and management of pituitary adenomas: a review[J]. JAMA, 2023, 329(16): 1386-1398.

[3] MARQUES P, GROSSMAN A B, KORBONITS M. The tumour microenvironment of pituitary neuroendocrine tumours[J]. Front Neuroendocrinol, 2020, 58: 100852.

[4] BELLI C, TRAPANI D, VIALE G, et al. Targeting the microenvironment in solid tumors[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 65: 22-32.

[5] ILIE M D, VASILJEVIC A, BERTOLINO P, et al. Biological and therapeutic implications of the tumor microenvironment in pituitary adenomas[J]. Endocr Rev, 2023, 44(2): 297-311.

[6] BAGHBAN R, ROSHANGAR L, JAHANBAN-ESFAHLAN R, et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance[J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 59.

[7] WANG H B, WANG X Y, ZHANG X, et al. The promising role of tumor-associated macrophages in the treatment of cancer[J]. Drug Resist Updat, 2024, 73: 101041.

[8] ZAJĄC A E, CZARNECKA A M, RUTKOWSKI P. The role of macrophages in sarcoma tumor microenvironment and treatment[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(21): 5294.

[9] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6995.

[10] LI Y H, REN X F, GAO W, et al. The biological behavior and clinical outcome of pituitary adenoma are affected by the microenvironment[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(5): e14729.

[11] HAN S, ZHANG C, LI Q, et al. Tumour-infiltrating $CD4^+$ and $CD8^+$ lymphocytes as predictors of clinical outcome in glioma[J]. Br J Cancer, 2014, 110(10): 2560-2568.

[12] KARABID N M, WIEDEMANN T, GULDE S, et al. Angpt2/Tie2 autostimulatory loop controls tumorigenesis[J]. EMBO Mol Med, 2022, 14(5): e14364.

[13] GROVER P, GOEL P N, GREENE M I. Regulatory T cells: regulation of identity and function[J]. Front Immunol, 2021, 12: 750542.

[14] MONTAUTI E, OH D Y, FONG L. $CD4^+$ T cells in antitumor immunity[J]. Trends Cancer, 2024, 10(10): 969-985.

[15] MEI Y, BI W L, GREENWALD N F, et al. Increased expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in human pituitary tumors[J]. Oncotarget, 2016, 7(47): 76565-76576.

[16] MARQUES P, BARRY S, CARLSEN E, et al. The role of the tumour microenvironment in the angiogenesis of pituitary tumours[J]. Endocrine, 2020, 70(3): 593-606.

[17] LYU L, JIANG Y, MA W C, et al. Single-cell sequencing of PIT1-positive pituitary adenoma highlights the pro-tumour microenvironment mediated by IFN-γ-induced tumour-associated fibroblasts remodelling[J]. Br J Cancer, 2023, 128(6): 1117-1133.

[18] ILIE M D, VASILJEVIC A, RAVEROT G, et al. The microenvironment of pituitary tumors-biological and therapeutic implications[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(10): 1605.

[19] CLAMBEY E T, MCNAMEE E N, WESTRICH J A, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha-dependent induction of FoxP3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(41): E2784-E2793.

[20] ZHOU Y H, ZHANG A K, FANG C Y, et al. Oxidative stress in pituitary neuroendocrine tumors:

Affecting the tumor microenvironment and becoming a new target for pituitary neuroendocrine tumor therapy[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(10): 2744-2759.

[21] ZHENG Z Z, BIAN C B, WANG H H, et al. Prediction of immunotherapy efficacy and immunomodulatory role of hypoxia in colorectal cancer [J]. Ther Adv Med Oncol, 2022, 14: 17588359221138383.

[22] XI Z Y, JONES P S, MIKAMOTO M, et al. The upregulation of molecules related to tumor immune escape in human pituitary adenomas [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 726448.

[23] REN Y, BAO X J, FENG M, et al. CD87-targeted BiTE and CAR-T cells potently inhibit invasive nonfunctional pituitary adenomas[J]. Sci China Life Sci, 2024, 67(10): 2169-2185.

[24] ZHANG E K, DING C S, LI S C, et al. Roles and mechanisms of tumour-infiltrating B cells in human cancer: a new force in immunotherapy [J]. Biomark Res, 2023, 11(1): 28.

[25] LAUMONT C M, BANVILLE A C, GILARDI M, et al. Tumour-infiltrating B cells: immunological mechanisms, clinical impact and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(7): 414-430.

[26] HESHMATI H M, KUJAS M, CASANOVA S, et al. Prevalence of lymphocytic infiltrate in 1400 pituitary adenomas[J]. Endocr J, 1998, 45(3): 357-361.

[27] ROSSI M L, JONES N R, ESIRI M M, et al. Mononuclear cell infiltrate and HLA-Dr expression in 28 pituitary adenomas[J]. Tumori, 1990, 76(6): 543-547.

[28] LUPI I, MANETTI L, CATUREGLI P, et al. Tumor infiltrating lymphocytes but not serum pituitary antibodies are associated with poor clinical outcome after surgery in patients with pituitary adenoma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1): 289-296.

[29] BAO J T, BETZLER A C, HESS J, et al. Exploring the dual role of B cells in solid tumors: implications for head and neck squamous cell carcinoma [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1233085.

[30] GUO F F, CUI J W. The role of tumor-infiltrating B cells in tumor immunity [J]. J Oncol, 2019, 2019: 2592419.

[31] LI M J, HE L Y, ZHU J, et al. Targeting tumor-associated macrophages for cancer treatment [J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 85.

[32] MOSSER D M, EDWARDS J P. Exploring the full spectrum of macrophage activation [J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(12): 958-969.

[33] QUAIL D F, JOYCE J A. The microenvironmental landscape of brain tumors[J]. Cancer Cell, 2017, 31(3): 326-341.

[34] MURRAY P J, WYNN T A. Obstacles and opportunities for understanding macrophage polarization[J]. J Leukoc Biol, 2011, 89(4): 557-563.

[35] HAO N B, LÜ M H, FAN Y H, et al. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors[J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012: 948098.

[36] MANTOVANI A, ALLAVENA P, MARCHESI F, et al. Macrophages as tools and targets in cancer therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(11): 799-820.

[37] LLOYD R V, SCHEITHAUER B W, KUROKI T, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human pituitary adenomas and carcinomas[J]. Endocr Pathol, 1999, 10(3): 229-235.

[38] ZHANG W R, WANG M M, JI C H, et al. Macrophage polarization in the tumor microenvironment: emerging roles and therapeutic potentials [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 116930.

[39] ZHANG X M, CHEN D G, LI S C, et al. Embryonic origin and subclonal evolution of tumor-associated macrophages imply preventive care for cancer[J]. Cells, 2021, 10(4): 903.

[40] WANG S H, YANG Y Q, MA P W, et al. Landscape and perspectives of macrophage-targeted cancer therapy in clinical trials [J]. Mol Ther Oncolytics, 2022, 24: 799-813.

[41] XIANG X N, WANG J G, LU D, et al. Targeting tumor-associated macrophages to synergize tumor immunotherapy [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 75.

[42] KHAN S U, KHAN M U, AZHAR UD DIN M, et al. Reprogramming tumor-associated macrophages as a unique approach to target tumor immunotherapy [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1166487.

[43] THEOCHARIS A D, SKANDALIS S S, GIALELI C, et al. Extracellular matrix structure[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2016, 97: 4-27.

[44] KESSENBROCK K, PLAKS V, WERB Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment[J]. Cell, 2010, 141(1): 52-67.

[45] CABRAL-PACHECO G A, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE LA ROSA C, et al. The roles of

matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9739.
[46] GÜLTEKIN G D, ÇABUK B, VURAL Ç, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2: Prognostic biological markers in invasive prolactinomas[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(8): 1282-1287.
[47] LIU T Y, ZHOU L L, LI D N, et al. Cancer-associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment[J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 60.
[48] LIU T Y, HAN C C, WANG S W, et al. Cancer-associated fibroblasts: an emerging target of anti-cancer immunotherapy[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 86.
[49] ILIE M D, DE ALCUBIERRE D, CARRETTI A L, et al. Therapeutic targeting of the pituitary tumor microenvironment [J]. Pharmacol Ther, 2023, 250: 108506.
[50] ZHANG Q, WANG Y, LIU F S. Cancer-associated fibroblasts: Versatile mediators in remodeling the tumor microenvironment[J]. Cell Signal, 2023, 103: 110567.
[51] TAPOI D A, POPA M L, TANASE C, et al. Role of tumor microenvironment in pituitary neuroendocrine tumors: new approaches in classification, diagnosis and therapy[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(21): 5301.
[52] CHILOIRO S, DE MARINIS L. The immune microenviroment in somatotropinomas: from biology to personalized and target therapy[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2023, 24(2): 283-295.
[53] ORTIZ L D, SYRO L V, SCHEITHAUER B W, et al. Anti-VEGF therapy in pituitary carcinoma [J]. Pituitary, 2012, 15(3): 445-449.
[54] ILIE M D, VASILJEVIC A, JOUANNEAU E, et al. Immunotherapy in aggressive pituitary tumors and carcinomas: a systematic review [J]. Endocr Relat Cancer, 2022, 29(7): 415-426.
[55] RAVEROT G, ILIE M D. Immunotherapy in pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumors [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2022, 36(6): 101712.
[56] VELA-PATIÑO S, SALAZAR M I, TANIGUCHI-PONCIANO K, et al. The immune microenvironment landscape of pituitary NeuroEndocrine tumors, a transcriptomic approach[J]. Genes (Basel), 2024, 15(5): 531.
[57] MAJD N, WAGUESPACK S G, JANKU F, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with pituitary carcinoma: report of four cases from a phase Ⅱ study[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001532.
[58] PATEL S A, NILSSON M B, LE X N, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(1): 30-39.
[59] TAKANO S, AKUTSU H, HARA T, et al. Correlations of vascular architecture and angiogenesis with pituitary adenoma histotype[J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 989574.
[60] JOTANOVIC J, TEBANI A, HEKMATI N, et al. Transcriptome analysis reveals distinct patterns between the invasive and noninvasive pituitary neuroendocrine tumors[J]. J Endocr Soc, 2024, 8(5): bvae040.
[61] BEN-SHLOMO A. Exploring the role of the tumor microenvironment in refractory pituitary tumor pathogenesis[J]. Pituitary, 2023, 26(3): 263-265.
[62] FUJIWARA R, TEN H, CHEN H, et al. Cathepsin D inhibits angiogenesis in pituitary neuroendocrine tumors[J]. Acta Histochem Cytochem, 2022, 55(6): 203-211.
[63] ZHOU J, HU Y M, ZHU W D, et al. Sprouting angiogenesis in human pituitary adenomas [J]. Front Oncol, 2022, 12: 875219.
[64] 晏鑫雨，万东君. 垂体腺苷酸环化酶激活肽38与偏头痛的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志，2025，42(12)：1150-1152.