

PAICS 对 M2-TAM 在结直肠癌中迁移和侵袭能力的影响

程权, 毛勇, 傅华洲

【摘要】目的 探究磷酸核糖基氨基咪唑琥珀酰胺合成酶(PAICS)调控结直肠癌(CRC)中肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的极化和 CRC 迁移和侵袭的能力及机制。**方法** PMA 刺激 THP-1 细胞分化为 M0 巨噬细胞, 该细胞与 CRC 细胞 HCT116 或 DLD-1 细胞共培养, 48 h 可生成 TAM。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 TAM 的极化表型。分别在 IL-4/IL-13 或 LPS/IFN- γ 作用下将 M0 巨噬细胞诱导分化为 M2-TAM 和 M1-TAM, 并用 qRT-PCR 验证, 蛋白质免疫印迹(western blot)检测 PAICS 蛋白表达差异。分别用 PAICS 和 PDL2 特异性小干扰 RNA(si-RNA)转染 M2-TAM, 采用 CCK-8、transwell 试验检测 PAICS 在 M2-TAM 中对 CRC 增殖、迁移和侵袭的影响。**结果** 与 CRC 共培养的巨噬细胞主要产生 M2-TAM, 在 M2-TAM 中 PAICS 呈高表达, 在 M1-TAM 中 PAICS 呈低表达。对 M2-TAM 中 PAICS 和 PDL2 分别进行敲低后, 与 CRC 细胞共培养, 可检测到 PDL2 和 RGMb 表达下降, CRC 细胞迁移和侵袭能力下降, 联合敲低 PAICS 和 PDL2 后, RGMb 表达下降更显著, CRC 细胞迁移和侵袭能力下降更显著。**结论** PAICS 通过调节 PDL2 和 RGMb 表达调控 M2-TAM, 以此促进 CRC 细胞迁移和侵袭。

【关键词】 肿瘤微环境; 肿瘤相关巨噬细胞; 结直肠癌; 迁移; 侵袭

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.006

【中图分类号】 R735.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)08-1004-06

PAICS activates the PDL2/RGMb pathway to enhance the M2-TAM invasion in colorectal cancer

CHENG Quan, MAO Yong, FU Huazhou (Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective To investigate the regulation of PAICS on the polarization of tumor-associated macrophages (TAM) in colorectal cancer (CRC), and to analyse the migration, invasion of CRC and its mechanism. **Methods** THP-1 cells were stimulated by PMA to differentiate into M0 macrophages, then co-cultured with HCT116 or DLD-1 cells for 48h to generate TAM. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the polarization phenotype of TAM. IL-4/IL-13, LPS/IFN- γ were used to induce M0 Macrophage to differentiate into M2-TAM and M1-TAM. The difference of PAICS protein expression was detected by qRT-PCR and Western blot. M2-TAM was transfected with PAICS and PDL2 specific small interfering RNA (si-RNA), and the effects of PAICS on the proliferation, migration and invasion of CRC in M2-TAM were detected by CCK-8 and transwell tests, respectively. **Results** Macrophages co-cultured with CRC mainly produced M2-TAM, which showed high PAICS expression in M2-TAM and low PAICS expression in M1-TAM. While PAICS and PDL2 were knocked down respectively in M2-TAM and co-cultured with CRC cells, the expression of PDL2 and RGMb were decreased, and the migration, invasion ability of CRC cells were also decreased. After PAICS and PDL2 were knocked down jointly, the expression of RGMb was decreased more significantly, and the migration, invasion ability of CRC cells were decreased more significantly. **Conclusions** There are high expression of PAICS and M2-TAM in CRC. PAICS regulates the expression of PDL2 and RGMb to regulate the M2 phenotype of TAM, thereby promoting the migration and invasion of CRC cells.

【Key words】 Tumor microenvironment; Tumor-associated macrophages; Colorectal cancer; Migration; Invasion

[Modern Practical Medicine, 2024, 36(8):1004-1009]

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2024KY1323)

作者单位: 310006 杭州, 杭州市第一人民医院

通信作者: 程权, Email: cq996372@163.com

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见恶性肿瘤,也是癌症死亡的第二大原因^[1]。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中各种细胞间的相互作用在肿瘤侵袭和转移中起着重要作用^[2-3]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)作为 TME 中含量最高的免疫细胞,可以分泌细胞因子或趋化因子等多种介质,抑制抗肿瘤免疫应答,刺激血管生成,最终增强癌细胞的增殖、侵袭、内渗、扩散及转移。研究表明 TAM 促进了 CRC 的生长和进展,大多数巨噬细胞在晚期肿瘤中倾向于极化成 M2 样状态;因此,推测 M2-TAM 可能是 CRC 肿瘤细胞与 TME 间相互作用的关键参与者,但 M2-TAM 极化的潜在机制仍需进一步探索。磷酸核糖基氨基咪唑琥珀酰胺合成酶(PAICS)是一种催化 DNA 从头合成的嘌呤生物合成酶,参与 CRC 细胞的增殖、迁移、生长和侵袭^[4]。目前关于 PAICS 对 TAM 极化的作用,以及对 CRC 侵袭能力调控的机制研究较少。本研究探究 PAICS 调控 CRC 侵袭中参与 TAM 极化的作用和潜在机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 细胞系 人CRC细胞系(HT-29、DLD-1、HCT116)、人单核细胞系 THP-1 购自上海中科院细胞库。细胞用含有 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养基进行培养,并在含有 5%CO₂的 37℃恒温孵育箱中孵育。

1.2 主要试剂和材料 佛波酯(PMA,货号:HY18739)、白介素 4(IL-4,货号:HYP70445)、IL-13(货号:HYP7033)、干扰素 γ (IFN- γ ,货号:HYP7025)、脂多糖(LPS,货号:HYD1056)均购自美国 MCE 生物科技有限公司;RPMI 1640 和胎牛血清均购自美国赛默飞生物科技有限公司;基质胶 Matrigel(货号:354224)、Transwell 细胞培养小室均购自美国康宁生物科技有限公司;Lipofectamine2000(货号:11668019)购自美国赛默飞生物科技有限公司;基质金属蛋白(MMP)2(货号:MMP200)和 MMP9(货号:DMP900)购自美国 R&D 生物科技有限公司;PDL2 ELISA 试剂盒(货号:ab231928)和人 RGMbELISA 试剂盒(货号:ab314379)均购自英国 Abcam 公司;逆转录试剂盒(PrimeScript™ RT reagent Kit,货号:RR037Q)、TB Green(货号:

CN830S)均购自日本 Takara 生物科技有限公司;PMSF(货号:ST505)、蛋白质裂解液 RIPA(货号:P0013B)和 BCA 蛋白浓度测定试剂盒(货号:P0009)均购自上海碧云天生物科技有限公司;抗 PAICS 抗体(货号:ab151472)、抗 PDL2 抗体(货号:ab256386)、抗 GAPDH 抗体(货号:ab9485)均购自英国 Abcam 生物科技有限公司。

1.3 巨噬细胞的生成和分化 先用 100 ng/ml PMA 处理 THP-1 细胞 24 h 以诱导产生 M0 巨噬细胞,然后分别用 IL-4 (50 ng/ml)/IL-13 (20 ng/ml) 或 LPS (100 ng/ml)/IFN- γ (20 ng/ml) 诱导 M0 巨噬细胞分化为 M2 或 M1 巨噬细胞。根据文献[5]描述建立 TAM 体外模型,将 M0 巨噬细胞与结直肠癌细胞(DLD-1 或 HCT116)在 6 孔 transwell 共培养系统中培养,48 h 后获得 TAM,分析其主要表型。

1.4 Transwell 迁移和侵袭试验 使用 24 孔 transwell 系统。对于迁移试验,将 5×10^4 个 HCT116 或 DLD-1 细胞重悬于 600 μ l 含 1%胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中接种于上腔室中,下腔室中加入 700 μ l 含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养基。孵育 48 h 后,用 4%多聚甲醛固定,再用 0.5%结晶紫进行染色,使用棉签擦去上腔室中残留的细胞,对细胞进行计数并用显微镜拍照。对于侵袭试验,先在上腔室中涂上 60 μ l Matrigel 和 RPMI 1640 (1:8)的混合物,并在 37℃下固化 2 h,其余步骤同迁移试验。

1.5 实时荧光定量PCR(qRT-PCR) 用于检测 M1-TAM 相关标志物 HLA-DR、IL-12 和 M2-TAM 相关标志物 CD163、CD206、IL-10、TGF- β 、CCL17、CCL22 的水平。使用 Trizol 试剂提取细胞总 RNA,用逆转录试剂盒将 1 μ g RNA 逆转录成 cDNA 后,再用 TB Green 进行 qRT-PCR,引物序列见表 1。

1.6 酶联免疫吸附试验(ELISA) 根据 ELISA 试剂盒的说明,对细胞中 MMP2、MMP9、PDL2 和 RGMb 蛋白含量进行检测。

1.7 小干扰 RNA (si-RNA) 转染 PAICS 和 PDL2 特异性 si-RNA 及阴性对照 si-NC 购自上海生工生物有限公司。首先根据实验需求将 HT-29、HCT116、DLD-1、M2-TAM 细胞单独或共同均匀地铺入 24 孔板,按照说明书的要求使用 Lipofectamine 2000 将 si-RNA 转染进细胞,培养 24 h 后收集细胞进行后续试

验。细胞分为 HT-29+si-NC、HT-29+si-PAICS、M2-TAM+HT-29+si-NC、M2-TAM+HT-29+si-PAICS、M2-TAM+HT-29+si-PDL2-1、M2-TAM+HT-29+si-PDL2-2、HCT116+si-NC、HCT116+si-PDL2-1、HCT116+si-PDL2-2、DLD-1+si-NC、DLD-1+si-PDL2-1、DLD-1+si-PDL2-2。PAICS 的 siRNA 核苷酸序列为 5'-GCTGCTCAGATATTTGGGTTA-3'，si-PDL2-1 的核苷酸序列为 5'-ACCCGACAGTACGATTAAGCC-3'，si-PDL2-2 的核苷酸序列为 5'-GCATCTAGCC-ATGGCAATTCG-3'，si-NC 的核苷酸序列为 5'-GGTACATCTGGCCAATTGCCAT-3'。

1.8 蛋白质免疫印迹(western blot) 用含蛋白酶抑制剂 PMSF 的 RIPA 裂解试剂提取总细胞蛋白。用 BCA 蛋白检测试剂盒测定蛋白浓度，与 4×SDS 上样缓冲液混合，在 100 ℃沸水浴中变性 8 min，然后用 10% SDS-page 凝胶分离蛋白，转移到 PVDF 膜上。PVDF 膜用 5%脱脂牛奶封闭 90 min，清洗 3 次，用一抗 4 ℃孵育过夜。随后，PVDF 膜清洗 3 次，洗涤 30 min，与酶标二抗室温孵育 90 min 后，再洗膜 3 次，使用 ECL 显影剂进行蛋白质显影。

1.9 细胞增殖检测 使用 CCK-8 试剂盒评估细胞增殖能力。将 5 000 个 CRC 细胞均匀铺板于 96 孔板中，按照指定时间加入 CCK-8 试剂，然后使用酶

标仪在 450 nm 处对每孔进行吸光度检测。

1.10 统计方法 采用 graphpad prism 10.0 统计软件进行分析。计量资料用均数±标准差表示，采用单因素方差分析或 *t* 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRC 中 TAM 标志物表达情况 共培养后收集的 TAM 表现出较高水平的 M2 型标志物 CD163、CD206、IL-10、TGF-β、CCL17、CCL22 和较低水平的 M1 型标志物 HLA-DR、IL-12，见图 1。

2.2 PAICS 在巨噬细胞中的表达情况 与 M0 巨噬细胞相比，M2-TAM 表达较高水平 CD163、CD206、IL-10、TGF-β、CCL17、CCL22 和较低水平 HLA-DR、IL-12；M1-TAM 表达较高水平 HLA-DR、IL-12 和较低水平 CD163、CD206、IL-10、TGF-β、CCL17、CCL22，提示建模成功，见图 2A。PAICS 在 M0 和 M1-TAM 中低表达，在 TAM_{HCT116}、TAM_{DLD-1} 和 M2-TAM 中高表达，见图 2B。

2.3 PAICS 通过 M2-TAM 对肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响 在 HT-29 细胞中敲低 PAICS 后，与对照组(si-NC)相比，CRC 肿瘤细胞的增殖并没有显著改变；CCK-8 试验结果显示，经 si-PAICS 处理的 M2-TAM 细胞明显抑制 CRC 肿瘤细胞 HT-29 的增殖能力，迁移试验和侵袭试验结果也表明敲低 PAICS 与 HT-29 共培养能抑制 HT-29 的迁移和侵袭，见图 3。

2.4 敲低 PDL2 对 CRC 细胞增殖的影响 western blot 结果显示 PDL2 在 TAM_{HCT116}、TAM_{DLD-1} 和 M2-TAM 中高表达，在 M0 和 M1-TAM 中低表达；CCK-8 结果显示，敲低 PDL2 抑制 HCT116 和 DLD1 细胞增殖；ELISA 结果显示敲低 PDL2 后 MMP2 和 MMP9 的表达在 HCT116 和 DLD-1 细胞中显著降低，见图 4。

2.5 PAICS 对 CRC 侵袭能力的影响 ELISA 结果显示，M2-TAM 能显著增强 HT-29 中 PDL2 和 RGMb 蛋白表达，单独敲低 PDL2 或 PAICS 能显著降低 M2-TAM 诱导的 HT-29 细胞中 PDL2 和 RGMb 蛋白，双重敲低 PDL2 和 PAICS 对 PDL2 和 RGMb 表达的抑制作用更明显，见图 5A ~ B。Transwell 迁移和侵袭试验结果显示，M2-TAM 能显著增强 HT-29 的

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	引物序列(5'→3')
HLA-DR	F:TCTGGCGGCTTGAAGAATTTG R:GGTGATCGGAGTATAGTTGGAGC
IL-12	F:ACCTGACCCACCCAAGAACT R:GGACCTGAACGCAGAATGTC
CD163	F:TTGTCAACTTGAGTCCCTTCAC R:TCCCCTACTACTTGTTTCAC
CD206	F:GGGTTGCTATCACTCTCTATGC R:TTTCTTGCTGTTGCCGTAGTT
IL-10	F:GCCAAGCCTTGCTGAGATGATCC R:TTCACATGCGCCTTGATGTCTGG
TGF-β	F:AAGGACCTCGGCTGGAAGTGC R:CCGGGTTATGCTGGTTGTA
CCL17	F:CTTCAAGGGAGCCATTCCCC R:CTCTTGTTGTTGGGTCCGA
CCL22	F:CCGCTCTGCAGGGTATTTGA R:GCCCCACAGCAAGCCTATAA
PAICS	F:TTGCAGAAGAATAGCAACTGGTT R:CACTGTGGGTCATTATTGGCAT
GAPDH	F:GCACCACCAACTGCTTAGCA R:GTCTTCTGGGTGGCAGTGATG

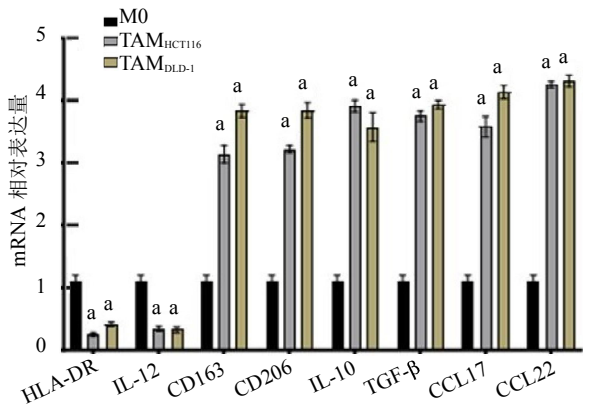
迁移和侵袭能力, 敲低 PAICS 或 PDL2 后, M2-TAM 对 HT-29 的促迁移和侵袭的能力显著降低, 双重敲低 PAICS 和 PDL2 后, 这种抑制效果更显著, 见图 5C~D。

3 讨论

CRC 作为一种快速进展的进行性癌症, 其发病机制涉及多种复杂原因, 近年来越来越多的证据表明 TME 在肿瘤的发生发展和转移侵袭中起着与癌细胞遗传和表观遗传变化同样重要的作用。TME 的组成部分为肿瘤细胞以外的肿瘤内非恶性基质细胞, 包括纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞和血小板等^[3,6-7]。有理论认为肿瘤微环境与肿瘤细胞相互作用, 可以使肿瘤细胞获得特定的生物表型^[8]。因此, TME 作为促进肿瘤进展的独特环境, 针对 TME 组成细胞的新治疗策略可以使 CRC 治疗获取有益进展。

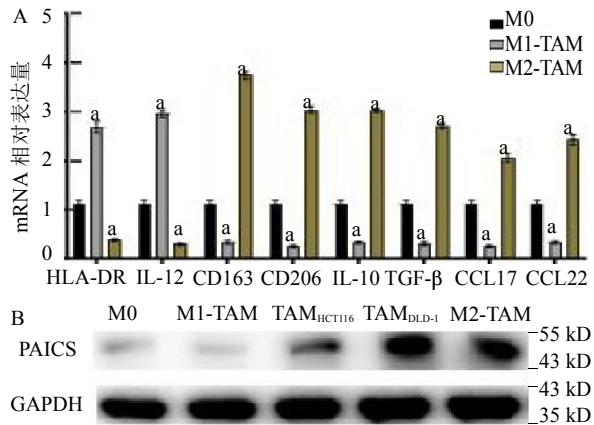
TAM 是 TME 免疫细胞的主要组成部分, 主要通过分泌细胞因子和趋化因子, 并与炎症机制协调在促

进肿瘤发展、侵袭、转移等方面发挥重要作用^[9-11]。巨噬细胞可以特异性分化成为两种不同的极化状态: 经典激活的 M1 (促炎) 和激活的 M2 巨噬细胞 (抗炎)^[12-13]。M1 巨噬细胞具有促进 Th1 反应并吞噬和杀死靶肿瘤细胞的能力^[14]。研究表明, M1 巨噬细胞是由 IFN- γ 、LPS 或肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等细胞因子诱导^[15]。在 TME 中, M1-TAM 分泌 IL-6、IL-23、活性氧 (ROS) 和其他参与炎症反应并发挥抗肿瘤免疫力的炎症介质。相反, 在 IL-4、IL-10、IL-13 或糖皮质激素诱导的分化下, M2 巨噬细胞分泌 IL-10 和 IL-1 β 等抗炎细胞因子, 促进血管生成、组织重塑、损伤修复, 以及肿瘤的发生和发展。为了探究 CRC 的 TME 中主要 TAM 表型, 本研究将 CRC 细胞与 THP-1 细胞共培养获得了巨噬细胞体外 TAM 模型, 表明 CRC 的 TME 中以 M2-TAM 为主。



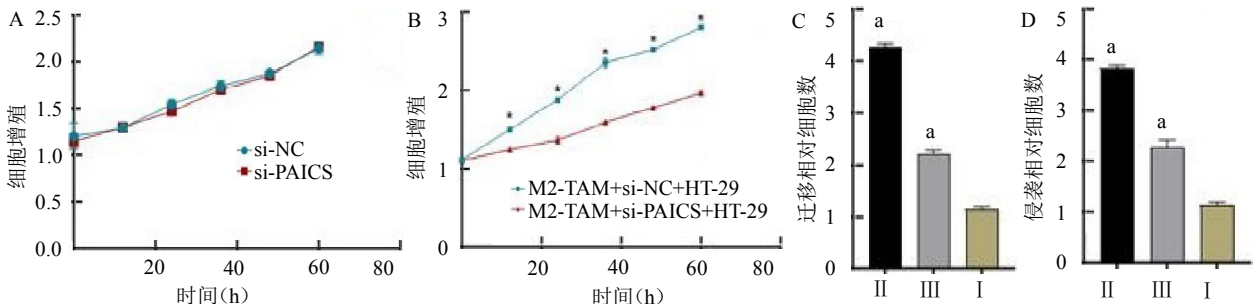
注: TAM_{HCT116} 为 M0 巨噬细胞与 HCT116 共培养获得的 TAM, TAM_{DLD-1} 为 M0 巨噬细胞与 DLD-1 共培养获得的 TAM。CRC 为结直肠癌, TAM 为肿瘤相关巨噬细胞与 M0 相比, $aP < 0.05$

图 1 CRC 中 TAM 标志物表达情况



注: A 为实时荧光定量 PCR 验证体外诱导 M1-TAM 和 M2-TAM 成功, B 为检测 PAICS 在 M2-TAM 中的表达。M0 为 PMA 刺激 THP-1 细胞产生, M1-TAM 为 LPS/IFN- γ 刺激 M0 产生, M2-TAM 为 IL-4/IL-13 刺激 M0 产生。TAM 为肿瘤相关巨噬细胞, PAICS 为磷酸核糖基氨基咪唑琥珀酰胺合成酶, LPS 为脂多糖, IL 为白介素 4, IFN 为干扰素。与 M0 相比, $aP < 0.05$

图 2 TAM 的诱导生成和 PAICS 的表达情况



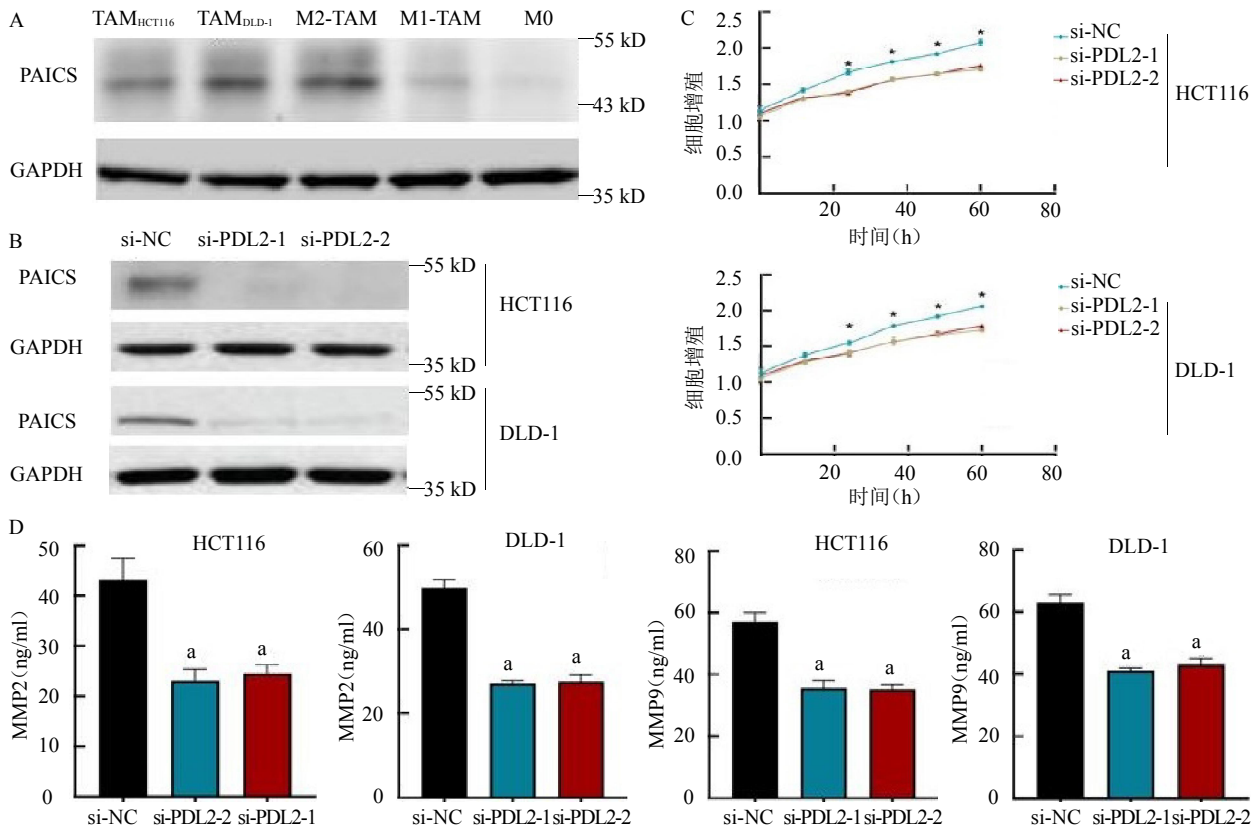
注: A 为 CCK-8 检测 HT-29 分别转染 si-NC 和 si-PAICS 后的细胞增殖情况; B 为 CCK-8 检测分别将 si-NC 和 si-PAICS 转染进 M2-TAM 24 h 后, 再与 HT-29 共培养 36 h 两组细胞的增殖情况; C、D 为 transwell 迁移和侵袭试验检测细胞迁移和侵袭情况。I 为 PBS+HT-29, II 为 M2-TAM+siNC+HT-29, III 为 M2-TAM+si-PAICS+HT-29, TAM 为肿瘤相关巨噬细胞, PAICS 为磷酸核糖基氨基咪唑琥珀酰胺合成酶。与 PBS+HT-29 组相比, $aP < 0.05$

图 3 PAICS 通过 M2-TAM 间接促进肿瘤增殖、迁移和侵袭

有研究发现, PAICS 在 CRC 中高表达, 并参与 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭, 启动 CRC 上皮间质转化^[4]。本研究结果显示, PAICS 主要在 M2-TAM 中高表达, 而 CRC 的 TME 中以 M2-TAM 为主, 因此 PAICS 与 TME 生成、CRC 病程发展存在相关性。但本研究结果显示, 在 CRC 中敲低 PAICS 并不能显著改变 CRC 细胞增殖, 这可能与体外实验的细胞生存环境改变相关。本研究结果显示, 在 M2-TAM 中敲低 PAICS 后能显著抑制 CRC 细胞增殖、迁移和侵

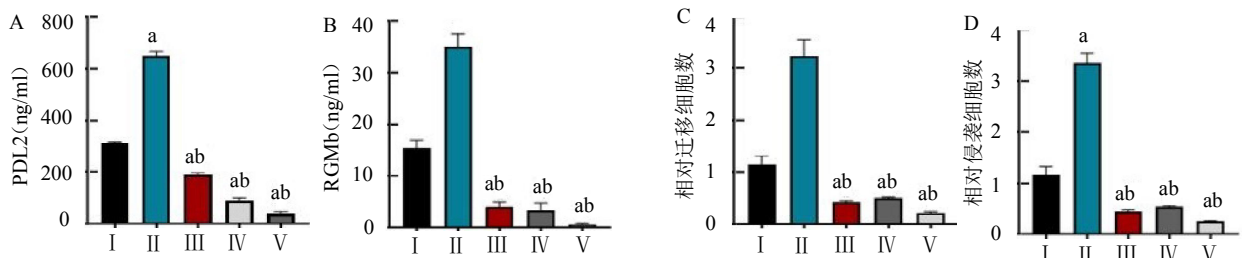
袭, 这表明 PAICS 对 CRC 进展主要通过 TME 相互作用实现。

免疫治疗已逐步成为抗肿瘤治疗的有效方法, CRC 的免疫治疗主要包括免疫检查点抑制、T 细胞疗法和自体肿瘤疫苗^[16-17]。PDL2 作为免疫治疗靶点, 被证明在 CRC 中高表达, 与患者总生存期较差独立相关^[18]。但是关于 PDL2 在 TME 调控与 CRC 侵袭之间的调控机制报道较少。本研究结果显示, 在 M2-TAM 中敲低 PDL2 能显著抑制 CRC 细胞增



注: A 为 PDL2 在不同表型 TAM 中的表达情况, B 为在 HCT116 和 DLD-1 细胞中敲低 PDL2 的效率验证, C 为在 HCT116、DLD-1 细胞中敲低 PDL2 后细胞增殖情况, D 为在 HCT116、DLD-1 细胞中敲低 PDL2 后 MMP2 和 MMP9 蛋白表达情况。CRC 为结直肠癌, TAM 为肿瘤相关巨噬细胞, MMP 为基质金属蛋白。与 si-NC 组相比, $aP < 0.05$

图 4 敲低 PDL2 抑制 CRC 细胞增殖



注: A、B 为 ELISA 检测 PDL2、RGMb 表达水平; C、D 为 Transwell 检测细胞迁移和侵袭情况。I 为 HT-29; II 为 M2-TAM+si-NC+HT-29; III 为 M2-TAM+si-PAICS+HT-29; IV 为 M2-TAM+si-PDL2+HT-29; V 为 M2-TAM+si-PDL2+si-PAICS+HT-29, PAICS 为磷酸核糖基氨基咪唑琥珀酰胺合成酶, CRC 为结直肠癌, TAM 为肿瘤相关巨噬细胞。与 HT-29 组相比, $aP < 0.05$; 与 M2-TAM+si-NC+HT-29 组相比, $bP < 0.05$

图 5 PAICS 通过 PDL2/RGMb 增强 M2-TAM 促 CRC 侵袭能力

殖、迁移和侵袭,这表明 PDL2 有增强 CRC 肿瘤活性的潜力。敲低 PAICS 能检测到 PDL2 表达下调,PDL2 或许作为 PAICS 的下游在 M2-TAM 中调控 CRC 细胞侵袭能力。PDL2 与 RGMb 的相互作用已被证明参与肿瘤免疫治疗,靶向 PDL2/RGMb 通路能显著抑制肿瘤生长^[19]。本研究结果也显示,分别单独敲低 PAICS 和 PDL2 均能抑制 RGMb 表达,同时抑制 M2-TAM 对 CRC 的促侵袭能力,联合敲低 PAICS 和 PDL2 则对 M2-TAM 促 CRC 侵袭能力抑制更明显。

综上所述,在 CRC 的 TME 中高表达 M2-TAM, PAICS 通过 M2-TAM 调节 CRC 的增殖、迁移和侵袭,敲低 PAICS 能抑制 PDL2/RGMb 通路。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 程权:实验操作、论文撰写;毛勇:数据整理、统计学分析;傅华洲:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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] ZHUYAN J N, CHEN M Y, ZHU T H, et al. Critical steps to tumor metastasis: Alterations of tumor microenvironment and extracellular matrix in the formation of pre-metastatic and metastatic niche[J]. Cell Biosci, 2020, 10: 89.
- [3] KIM J, BAE J S. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 6058147.
- [4] AGARWAL S, CHAKRAVARTHI B V S K, BEHRING M, et al. PAICS, a purine nucleotide metabolic enzyme, is involved in tumor growth and the metastasis of colorectal cancer[J]. Cancers, 2020, 12(4): 772.
- [5] HUANG Y J, YANG C K, WEI P L, et al. Ovatodiolide suppresses colon tumorigenesis and prevents polarization of M2 tumor-associated macrophages through YAP oncogenic pathways[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 60.
- [6] PÉREZ-CRUZ M, ILIOPOULOU B P, HSU K, et al. Immunoregulatory effects of RGMb in gut inflammation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 960329.
- [7] HUANG H W, CHANG C C, WANG C S, et al. Association between inflammation and function of cell adhesion molecules influence on gastrointestinal cancer development[J]. Cells, 2021, 10(1): 67.
- [8] MIKUŁA-PIETRASIŁ J, URUSKI P, TYKARSKI A, et al. The peritoneal “soil” for a cancerous “seed”: A comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(3): 509-525.
- [9] GE Z, DING S Z. The crosstalk between tumor-associated macrophages (TAMs) and tumor cells and the corresponding targeted therapy[J]. Front Oncol, 2020, 10: 590941.
- [10] YANG Q Y, GUO N N, ZHOU Y, et al. The role of tumor-associated macrophages (TAMs) in tumor progression and relevant advance in targeted therapy[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(11): 2156-2170.
- [11] DENARDO D G, RUFFELL B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(6): 369-382.
- [12] CHANMEE T, ONTONG P, KONNO K, et al. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment[J]. Cancers, 2014, 6(3): 1670-1690.
- [13] ITALIANI P, BORASCHI D. From monocytes to M1/M2 macrophages: Phenotypical vs. functional differentiation[J]. Front Immunol, 2014, 5: 514.
- [14] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas[J]. J Clin Invest, 2012, 122(3): 787-795.
- [15] MANTOVANI A, MARCHESI F, MALESCI A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(7): 399-416.
- [16] MATOS A I, CARREIRA B, PERES C, et al. Nanotechnology is an important strategy for combinational innovative chemo-immunotherapies against colorectal cancer[J]. J Control Release, 2019, 307: 108-138.
- [17] FENG M, ZHAO Z W, YANG M X, et al. T-cell-based immunotherapy in colorectal cancer[J]. Cancer Lett, 2021, 498: 201-209.
- [18] WANG H B, YAO H, LI C S, et al. PD-L2 expression in colorectal cancer: Independent prognostic effect and targetability by deglycosylation[J]. Oncoimmunology, 2017, 6(7): e1327494.
- [19] PARK J S, GAZZANIGA F S, WU M, et al. Targeting PD-L2-RGMb overcomes microbiome-related immunotherapy resistance[J]. Nature, 2023, 617(7960): 377-385.

收稿日期:2024-04-07

(本文编辑:孙海儿)