·论 著·

胰腺肿瘤细胞中音猬因子调控诱导巨噬细胞极化的机制研究

黄友泽，陈以勒，姜跃炜，赵春

【摘要】目的 探讨胰腺肿瘤细胞中音猬因子（Shh）调控诱导巨噬细胞极化的作用机制。方法 收集胰腺肿瘤组织和癌旁组织，免疫组化检测 Shh 表达水平；分析 TCGA 数据库中 Shh 表达差异与胰腺肿瘤患者预后的关系；体外共培养胰腺肿瘤细胞与巨噬细胞（RAW 264.7），流式细胞术鉴定巨噬细胞极化，Western blot 实验检测 Shh 蛋白达水平，RT-qPCR 实验检测 Shh、一氧化氮合酶（iNOS）、精氨酸酶-1（Arg-1）mRNA 相对表达量；将共培养细胞分为空白对照组、阴性对照组、Shh 组和 Shh-RNAi 组，分别感染慢病毒载体调控 Shh 表达，检测上述相同项目，并采用 Western blot 和 RT-qPCR 实验分别检测干扰素调节因子（IRF）4、IRF5 表达水平。结果 免疫组化结果显示，胰腺癌组织 Shh 阳性细胞率显著高于癌旁组织（$P < 0.05$）；TCGA 数据分析结果显示，胰腺癌患者 Shh 表达显著高于正常对照（$P < 0.05$），Shh 低表达与患者远期生存率提高相关（$P < 0.05$）；与正常 RAW264.7 细胞比较，胰腺肿瘤共培养 RAW264.7 细胞 Shh 蛋白表达量、Shh、iNOS、Arg-1 mRNA 相对表达量及巨噬细胞 M2/M1 比例均升高（均 $P < 0.05$）；与空白对照组和阴性对照组比较，Shh 组 Shh、IRF4 蛋白、mRNA 相对表达量、Arg-1 mRNA 相对表达量上调，M2/M1 比率升高，IRF5 蛋白、mRNA 相对表达量、iNOS mRNA 相对表达量下调（均 $P < 0.05$）；与 Shh 组比较，Shh-RNAi 组 Shh、IRF4 蛋白、mRNA 相对表达量、Arg-1 mRNA 相对表达量下调，M2/M1 比率均降低（均 $P < 0.05$），IRF5 蛋白、mRNA 相对表达量、iNOS mRNA 相对表达量上调（均 $P < 0.05$）。结论 胰腺肿瘤细胞中 Shh 呈高表达，过表达 Shh 具有促进 M2 型巨噬细胞极化、抑制 M1 型巨噬细胞极化的作用，可能是通过调控 IRF4、IRF5 蛋白和基因表达实现。

【关键词】 胰腺肿瘤细胞；巨噬细胞；Shh；干扰素调节因子
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.004
【中图分类号】 R735.9 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)04-0433-05

Pancreatic tumor cell induction of macrophage polarization through sonic hedgehog regulation of interferon regulatory factors

HUANG Youze, CHEN Yile, JIANG Yuewei, ZHAO Chun (Wenzhou TCM Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China)

【Abstract】**Objective** To explore the specific role mechanism of sonic hedgehog (Shh) regulating macrophage polarization in pancreatic tumor cells. **Methods** Clinically isolated pancreatic tumor tissues and adjacent tissues were collected, and the expression level of Shh was detected by immunohistochemistry. The relationship between Shh expression difference in TCGA database and prognosis in patients with pancreatic cancer was analyzed. Pancreatic tumor cells and macrophages were co-cultured in vitro. The macrophage polarization was identified by flow cytometry and the level of Shh protein was detected by Western blot. RT-qPCR assay was used to detect the mRNA relative expression levels of Shh, nitric oxide synthase (iNOS) and arginase-1 (Arg-1). The co-cultured cells were divided into four groups, including control group, NC group, Shh group and Shh-RNAi group. The Shh expression was regulated by lentivirus vector, and the same items were detected. The expression levels of interferon regulatory factor (IRF) 4 and IRF5 were detected by Western blot and RT-qPCR respectively. **Results** Immunohistochemistry showed that the Shh positive cell rate in pancreatic cancer tissues was significantly higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). TCGA data analysis revealed that the expression of Shh in patients with pancreatic cancer was significantly higher

基金项目： 温州市科技计划项目（Y20190458）
作者单位： 325000 浙江省温州，浙江中医药大学附属温州市中医院
通信作者： 黄友泽，Email：13736322267@163.com

than that in normal controls ($P < 0.05$), and the low expression of Shh was correlated with the improvement of long-term survival rate ($P < 0.05$). Compared with normal RAW264.7 cells, the expression of Shh protein, mRNA relative expressions of Shh, iNOS and Arg-1 and M2/M1 ratio in co-cultured RAW264.7 cells in pancreatic tumors were increased (all $P < 0.05$). Compared with control group and negative control group, the protein and mRNA relative expression levels of Shh and IRF4 and mRNA relative expression level of Arg-1 in Shh group were up-regulated, the macrophage M2/M1 ratio was increased, and the protein and mRNA relative expression levels of IRF5 and mRNA relative expression level of iNOS were down-regulated (all $P < 0.05$). Compared with Shh group, the protein and mRNA relative expression levels of Shh and IRF4 and mRNA relative expression level of Arg-1 in Shh-RNAi group were down-regulated (all $P < 0.05$), the M2/M1 ratio was decreased ($P < 0.05$), and the relative expression levels of IRF5 protein and mRNA and relative expression level of iNOS mRNA were up-regulated (all $P < 0.05$). **Conclusions**　Shh is highly expressed in pancreatic tumor cells. Over-expression of Shh can promote the M2 macrophage polarization and inhibit the M1 macrophage polarization, which may be achieved by regulating the expressions of IRF4 and IRF5 proteins and genes.

【Key words】 Pancreatic tumor cells; Macrophages; Sonic hedgehog; Interferon regulatory factors

[Modern Practical Medicine,2024,36(4):433-437]

近年来，我国胰腺癌的发病率、死亡率呈总体上升趋势，且预后较差[1]。胰腺癌早期诊断困难，患者确诊时肿瘤往往已发展至中晚期，出现肿瘤转移。因此，探讨胰腺癌发生发展的具体作用机制已成为当前的研究热点之一。部分学者认为，M2 型巨噬细胞极化通过抑制免疫应答，促进胰腺癌细胞的增殖、侵袭和转移[2]。音猬因子（sonic hedgehog，Shh）是一种分泌性糖蛋白，在胃癌等多种肿瘤细胞中分泌，通过激活 hedgehog 信号通路，调控下游与细胞增殖相关基因表达，从而促进肿瘤细胞增殖[3-4]。本课题组前期研究发现，胰腺癌细胞中 Shh 呈高表达，且可能诱导巨噬细胞向 M2 型极化[5]，但其具体作用机制尚未明确。既往研究认为，干扰素调节因子（interferon regulatory factor，IRF）中的 IRF4 和 IRF5 参与调控巨噬细胞向 M2 和 M1 型极化[6]。基于此，本研究构建了胰腺肿瘤细胞与巨噬细胞共培养体系，探讨胰腺肿瘤细胞中 Shh 调控巨噬细胞向 M2 型极化的具体作用机制，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 2022 年 1—6 月于浙江中医药大学附属温州市中医院行胰腺癌根治术的患者 12 例，术中留取胰腺癌组织和癌旁组织，10%甲醛固定。排除标准：（1）合并其他免疫疾病或恶性肿瘤，（2）近 3 个月内有免疫制剂治疗史。本研究获得温州市中医院伦理委员会批准，豁免签署知情同意书。

1.2　试剂　人胰腺导管癌细胞系 CFPAC-1 和小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 购自武汉普诺赛生命科技有限公司，FITC-CD206、APC-CD86$^+$荧光抗体购自美国 BD 公司，BCA 蛋白定量试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司，兔抗 Shh、IRF4、IRF5 抗体、二抗购自美国 abcam 公司，RNA 提取试剂盒购自天根生化科技公司，反转录和 PCR 试剂盒购自 takara 公司，Shh 过表达和干扰慢病毒载体及阴性对照购自吉凯基因，Shh 引物由上海生工设计合成。

1.3　方法

1.3.1　免疫组化检测 Shh 表达水平　制备肿瘤组织和癌旁组织的石蜡切片，用二甲苯和梯度酒精脱蜡至水，3%过氧化氢避光孵育 10 min，蒸馏水洗 5 min×2 次，修复抗原后用磷酸盐缓冲液（PBS）洗 5 min×2 次，血清 37℃封闭 15 min，滴加 Shh 一抗 37℃孵育 2 h，PBS 洗 5 min×2 次，滴加二抗 37℃孵育 1 h，PBS 洗 5 min×2 次，显色后用自来水冲洗终止显色反应，苏木素复染 30 s，自来水冲洗反蓝 15 min，梯度酒精脱水，二甲苯透明，封片后在显微镜下观察染色情况，细胞为棕黄色即为 Shh 表达阳性。

1.3.2　基于 TCGA 数据库分析 Shh 表达与胰腺肿瘤预后的关系　在癌症基因组图谱（The Cancer Genome Atlas，TCGA）数据库下载胰腺癌的数据矩阵和临床信息，分析正常组织与癌组织中 Shh 表达水平差异，以 Shh 表达水平的中位数为界，分为 Shh 高表达组和 Shh 低表达组，分析 Shh 表达水平与胰腺癌患者预后的关系。

1.3.3　细胞培养、分组和慢病毒感染　根据本课题

组前期研究方法[5]构建胰腺肿瘤细胞与巨噬细胞共培养体系。常规培养 CFPAC-1 细胞，制备 CFPAC-1 细胞上清液，与培养基按 1∶1 比例混合。RAW 264.7 细胞在含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基中培养，培养环境 37 ℃，5%CO_2，接种于 6 孔板中（1×10^5/孔）培养至细胞浓度为 60%～ 70%，细胞融合时换为 CFPAC-1 细胞上清液-培养基混合物继续培养 24 h，另设正常培养 RAW 264.7 细胞作为对照组。

用含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基培养 CFPAC-1 细胞，培养环境 37 ℃，5%CO_2，将细胞接种于 6 孔板中（1×10^5/孔），继续培养 24 h，加入滴度为 1×10^8 TU/ml 的慢病毒载体或阴性对照 100 μl 后继续培养 16 h，更换为常规含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基继续培养 72 h，荧光显微镜下观察荧光强度较强，表明感染成功。

CFPAC-1 细胞分为空白对照组、阴性对照组、Shh 组及 Shh-RNAi 组，空白对照组不予以处理，阴性对照组感染慢病毒阴性对照，Shh 组感染 Shh 过表达慢病毒载体，Shh-RNAi 组感染 Shh 干扰慢病毒载体，在确认感染成功后，收集细胞制备细胞上清液，与培养基 1∶1 混合后，分别用于培养 RAW 264.7 细胞 24 h。所有实验均设置 3 个复孔取平均值。

1.3.4 流式细胞术鉴定巨噬细胞极化 各组 RAW264.7 细胞用预冷 PBS 洗涤，1 000 r/min 离心 5 min，收集细胞，加入 200 μl 含有 10%胎牛血清的 PBS，Fc Block 封闭 10 min，加入 FITC-CD206、APC-$CD86^+$ 荧光抗体，孵育 30 min，用流式细胞仪进行检测，FlowJo 软件分析。

1.3.5 Western blot 检测 Shh、IRF4、IRF5 蛋白表达水平 将各组 RAW264.7 细胞裂解，离心中层蛋白溶液，水浴变性，BCA 法进行蛋白定量，制备 SDS-PAGE 凝胶，上样后电泳 2 h，转模，5%脱脂奶粉溶液封闭 1.5 h，加入一抗稀释液，稀释比例 1∶800，4 ℃震荡孵育过夜，洗膜 3 次，加入二抗稀释液，稀释比例 1∶2 000，孵育 1.5 h，洗膜 3 次后进行化学发光显色后，用 Image J 软件分析条带灰度值，以 GAPDH 为内参计算目的蛋白表达水平。

1.3.6 RT-qPCR 检测 Shh、IRF4、IRF5 mRNA 相对表达量 收集各组 RAW264.7 细胞，按试剂盒说明书要求提取总 RNA，紫外分光光度仪测定 RNA 纯度、浓度，按反转录试剂盒说明书要求配置反转录体系，反转录为 cDNA，按 PCR 试剂盒说明书要求配置 PCR 反应体系，在 PCR 仪上进行扩增，条件：预变性，93 ℃；93 ℃，7 min，56 ℃，1 min，72 ℃，1 min，循环 40 次；72 ℃，6 min。各组细胞目的基因 mRNA 相对表达量均以 GAPDH 为内参，计算 $2^{-\Delta\Delta Ct}$。引物序列：Shh，F，5’-TGTCTGCTGCTAGTCCTCGTCTC-3’；R，5’-GTGCCTCCTCTTCGAACCC-3’；一氧化氮合酶（iNOS），F，5’-GCTATGGCCGCTTTGATGTG-3’；R，5’-ACCTCCAGTAGCATGTTGGC-3’；精氨酸酶-1（Arg-1），F，5’-ACGGTCTGTGGGGAAAG-3’；R，5’-TCAGGGGAGTGTTGATGTC-3’；IRF4，F，5’-TCCCCATTGAGCCAAGCATA-3’；R，5’-TCCTCTGTCCATTGTCGTCC-3’；IRF5，F，5’-TGTCCCAGACCCAAATCTCC-3’；R，5’-TGTCCCAGACCCAAATCTCC-3’。

1.4 统计方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析，计数资料以均数±标准差表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD-t 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺肿瘤与癌旁组织 Shh 表达水平比较 免疫组化结果显示，癌旁组织 Shh 阳性细胞率为（0.02±0.02）%，肿瘤组织 Shh 阳性细胞率为（40.08±1.40）%，肿瘤组织 Shh 阳性细胞率高于癌旁组织（$P<0.05$），见图 1。

2.2 TCGA 分析 Shh 表达与胰腺肿瘤预后关系 TCGA 数据结果显示，胰腺癌患者 Shh 表达显著高于正常对照（$P<0.05$），Shh 低表达患者远期生存率高于 Shh 高表达患者（$P<0.05$），见图 2。

2.3 胰腺肿瘤细胞对巨噬细胞极化的影响 与 RAW264.7 细胞比较，胰腺肿瘤共培养 RAW264.7 细胞 Shh 蛋白表达量，Shh、iNOS、Arg-1 mRNA 相对表达量及 M2/M1 比率均升高（均 $P<0.05$），见表 1。

2.4 Shh 表达对巨噬细胞极化的影响 与空白对照组和阴性对照组比较，Shh 组 Shh、IRF4 蛋白和 mRNA 相对表达量，Arg-1 mRNA 相对表达量上调，M2/M1 比率升高，IRF5 蛋白和 mRNA 相对表达量、

iNOS mRNA 相对表达量下调(均$P<0.05$)；与 Shh 组比较，Shh-RNAi 组 Shh、IRF4 蛋白和 mRNA 相对表达量，Arg-1 mRNA 相对表达量下调，M2/M1 比率降低，IRF5 蛋白和 mRNA 相对表达量、iNOS mRNA 相对表达量上调(均$P<0.05$)，见表 2。

3　讨论

Shh 是一种分泌性糖蛋白，是 hedgehog 信号通路的重要组成部分，胰腺肿瘤细胞分泌释放 Shh，活化后与细胞膜受体 patched 1 结合，进而抑制 smoothened 蛋白，来调控下游基因表达，参与细胞增殖等生物功能[7]。蒋洁等[8]采用苦参碱抑制胰腺癌细胞中的 Shh 高表达，发现细胞增殖和侵袭能力显著减弱，提示抑制胰腺癌分泌 Shh 可能具有成为未来胰腺癌靶向治疗目标的潜在价值。本研究结果显示，胰腺癌组织 Shh 阳性细胞率显著高于癌旁组织，分析 TCGA 数据发现胰腺癌患者 Shh 表达显著高于正常对照，其低表达与患者生存率提高相关，提示胰腺癌组织 Shh 呈高表达，不利于患者预后。

本研究构建了胰腺肿瘤细胞与巨噬细胞共培养体系，发现与胰腺肿瘤上清液共培养后，巨噬细胞的 M2/M1 比率显著升高，Shh 蛋白和基因表达水平及

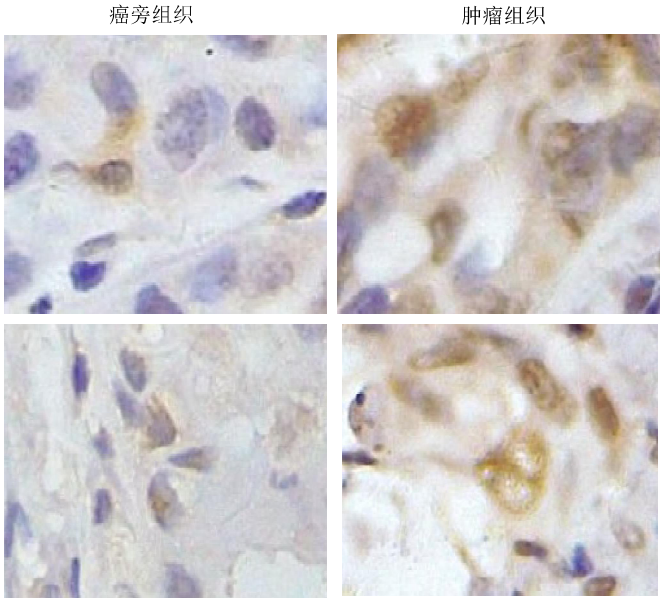
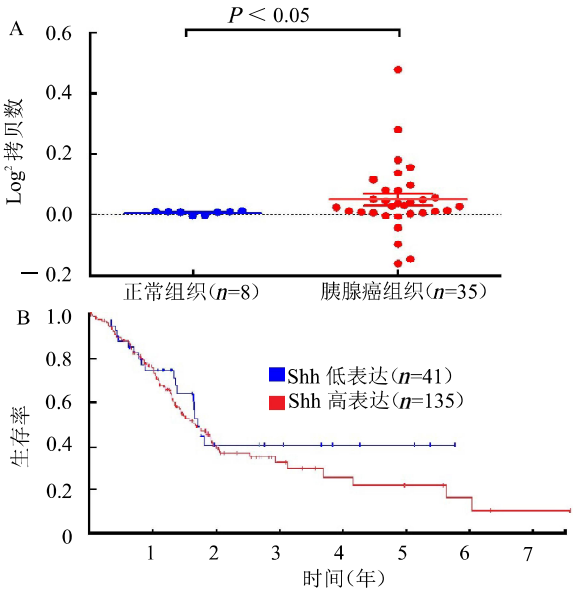


图 1　胰腺肿瘤与癌旁组织音猬因子表达(免疫组化 DAB 染色，×400)



注：A 为胰腺癌组织与正常组织的 Shh 表达水平比较，B 为不同 Shh 表达水平胰腺癌患者生存曲线。Shh：音猬因子

图 2　TCGA 数据库分析胰腺癌 Shh 表达水平差异及与预后关系

表 1　两组细胞 Shh 蛋白、Shh、iNOS、Arg-1mRNA 相对表达量及巨噬细胞极化情况比较

组别	Shh 蛋白表达量	Shh mRNA 相对表达量	iNOS mRNA 相对表达量	Arg-1 mRNA 相对表达量	M2/M1
RAW264.7 细胞	0.47±0.08	1.00±0.02	1.00±0.02	0.99±0.02	0.78±0.04
共培养 RAW264.7 细胞	0.75±0.13	1.92±0.12	4.80±0.22	7.91±0.40	1.70±0.16
t 值	3.18	13.10	29.79	29.93	9.66
P 值	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05

注：Shh 为音猬因子，iNOS 为一氧化氮合酶，Arg-1 为精氨酸酶-1

表 2　4 组细胞 Shh、IRF4、IRF5 蛋白及 mRNA 相对表达量比较

组别	蛋白表达量			mRNA 相对表达量			iNOS mRNA	Arg-1 mRNA	M2/M1
	Shh	IRF4	IRF5	Shh	IRF4	IRF5			
空白对照组	0.76±0.12	0.62±0.08	0.55±0.09	1.01±0.02	0.99±0.01	0.98±0.02	1.00±0.03	1.00±0.01	1.77±0.22
阴性对照组	0.73±0.14	0.61±0.10	0.47±0.10	1.00±0.02	1.01±0.03	1.00±0.02	0.99±0.04	1.02±0.01	1.67±0.23
Shh 组	0.98±0.09^{ab}	0.84±0.11^{ab}	0.30±0.05^{ab}	6.25±0.26^{ab}	4.51±0.33^{ab}	0.72±0.03^{ab}	0.63±0.10^{ab}	3.40±0.29^{ab}	2.34±0.24^{ab}
Shh-RNAi 组	0.44±0.07^{abc}	0.36±0.06^{abc}	0.80±0.13^{abc}	0.65±0.06^{abc}	0.64±0.04^{abc}	2.63±0.18^{abc}	3.17±0.27^{abc}	0.60±0.08^{abc}	0.41±0.06^{abc}
F 值	12.55	14.39	13.85	1 203.23	359.25	269.03	189.46	216.11	48.90
P 值	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05

注：Shh 为音猬因子，IRF 为干扰素调节因子，iNOS 为一氧化氮合酶，Arg-1 为精氨酸酶-1。与对照组比较，a$P<0.05$；与阴性对照组比较，b$P<0.05$；与 Shh 组比较，c$P<0.05$

巨噬细胞极化标志物 iNOS、Arg-1 基因表达水平均上调。Wu 等[9]报道，构建巨噬细胞与胰腺癌细胞共培养体系可促进巨噬细胞 M2 极化，促进了肿瘤细胞的迁移，本研究结果与之相似。这表明胰腺肿瘤细胞分泌 Shh 可能诱导巨噬细胞极化。巨噬细胞可根据肿瘤微环境极化为不同表型，各自拥有不同的生物功能，M1 型能够释放肿瘤坏死因子α、白介素 1β等炎症因子发挥免疫调节以及抗肿瘤作用；M2 型则能释放转化生长因子β等介质，促进血管生成，发挥促肿瘤作用，亦能够分解细胞外基质多种胶原蛋白等组分，从而促进肿瘤细胞迁移。iNOS、Arg-1 分别为 M1、M2 型巨噬细胞标志物[10-11]。郄吟吟等[12]认为巨噬细胞 M2 型的外泌体能够介导上皮间质转化来增强胰腺癌细胞的增殖和转移。既往报道称，Shh 型髓母细胞瘤患者 M2 型巨噬细胞多于其他分型患者，且在体内实验中使用 smoothened 蛋白抑制剂能使小鼠肿瘤缩小，提示 Shh 可能具有促进巨噬细胞向 M2 型极化的作用[13]。结合本研究结果，笔者认为胰腺肿瘤细胞可能是通过分泌 Shh 来实现调控巨噬细胞向 M2 型极化。

IRF4、IRF5 分别介导巨噬细胞的 M2、M1 型极化。据报道，IRF4 通过上调黑色素瘤细胞中的程序性细胞死亡 1 来促进 M2 型巨噬细胞极化；IRF5 能够促进 M1 型巨噬细胞释放炎性因子，介导炎症反应[14-15]。本研究中，Shh 组细胞 IRF4 蛋白和基因表达上调，IRF5 蛋白和基因表达下调，Shh-RNAi 组则呈相反趋势。这表明 Shh 可能是通过上调 IRF4 并下调 IRF5 蛋白和基因表达来诱导巨噬细胞向 M2 型极化，且抑制 M1 型巨噬细胞极化。

综上所述，胰腺肿瘤细胞中 Shh 呈高表达，过表达 Shh 能促进 M2 型巨噬细胞极化，抑制 M1 型巨噬细胞极化的作用，这可能是通过调控 IRF4、IRF5 蛋白和基因表达实现的。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 黄友泽：实验操作、论文撰写；陈以勒：数据整理、统计学分析；姜跃炜、赵春：研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] 马翼飞,贺海蓉,晏天傲,等.1990—2019 年中国、日本、韩国胰腺癌流行病学趋势及主要风险归因分析 [J]. 中华消化外科杂志,2022,21(4):507-519.

[2] 陈浩东,王文榜,杨琳,等.重组人过氧化物还原酶-5 通过诱导巨噬细胞极化提高抗肿瘤免疫[J].中国生物化学与分子生物学报,2023,39(6):880-888.

[3] WANG Y, ALI M, ZHANG Q, et al. ATF4 transcriptionally activates SHH to promote proliferation, invasion, and migration of gastric ancer cells[J]. Cancers (Basel),2023,15(5):1429.

[4] 曾莉莉,董洪亮,陈微微,等.Sonic hedgehog 信号通路中 Gli 蛋白活化和肿瘤相关性的研究进展 [J]. 华中科技大学学报 (医学版),2022,51(5):712-717.

[5] 黄友泽,蔡文品,陈以勒.胰腺癌细胞 Sonic Hedgehog 的分泌及对巨噬细胞极化的影响[J].浙江实用医学,2021,26(5):369-373.

[6] 沈鑫,刘洋,陈泓宇,等.高糖通过 miR-125b 对小鼠 RAW264.7 巨噬细胞极化的调控作用 [J]. 吉林大学学报 (医学版),2022,48(4):847-857.

[7] CHEN S, WANG B, FU X, et al. ALKAL1 gene silencing prevents colorectal cancer progression via suppressing Sonic Hedgehog (SHH) signaling pathway[J]. J Cancer,2021,12(1):150-162.

[8] 蒋洁,任加强,王铮,等.苦参素通过 sHH 信号通路抑制胰腺癌细胞增殖和侵袭能力研究[J]. 陕西中医,2021,42(11):1499-1503.

[9] WU J, WANG Y, YANG Y, et al. TNFSF9 promotes metastasis of pancreatic cancer through Wnt/Snail signaling and M2 polarization of macrophages[J]. Aging (Albany NY),2021,13(17):21571-21586.

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

[11] 陈凯,廖芮,杨洪吉,等.M2 型肿瘤相关巨噬细胞在胰腺癌组织中的表达及其与预后的关系 [J]. 肿瘤预防与治疗,2021,34(11):1035-1041.

[12] 郄吟吟,党胜春,林海敏,等.肿瘤相关巨噬细胞及其衍生的外泌体对胰腺癌 AsPC-1 细胞迁移及侵袭的影响 [J]. 热带医学杂志,2022, 22(5):622-624,638.

[13] ZHU L, YANG Y, LI H, et al. Exosomal microRNAs induce tumor-associated macrophages via PPARγ during tumor progression in SHH medulloblastoma[J].Cancer Lett, 2022,535:215630.

[14] GAO J, AO Y Q, ZHANG L X, et al. Exosomal circZNF451 restrains anti-PD1 treatment in lung adenocarcinoma via polarizing macrophages by complexing with TRIM56 and FXR1[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022,41(1):295.

[15] 纳仁高娃,米焱,吕丽.IRF5 通过 MyD88/TGF-β1/Smads 信号通路介导 Ang Ⅱ 诱导巨噬细胞的极化和炎症反应 [J]. 免疫学杂志,2022,38(10):846-853,861.

收稿日期：2024-01-04

（本文编辑：吴迪汉）