

• 综 述 •

外泌体介导巨噬细胞极化调控肝细胞癌肿瘤微环境的研究进展*

周虹江¹综述, 谢喜科¹, 贺娟¹, 叶宇璐¹, 杨宛林¹, 易廷庄^{2△} 审校

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000; 2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

[摘要] 巨噬细胞作为浸润免疫细胞之一, 与肿瘤微环境(TME)关系密切, 其拥有显著的可塑性, 在不同的刺激下可转化为作用相反的表型。外泌体作为承载生物学信息的载体具有丰富的活性, 能实现细胞之间相互交流。有研究表明, 癌细胞源性外泌体可携带来源细胞的生物信息调节巨噬细胞的功能, 通过介导巨噬细胞极化影响 TME, 进而影响肿瘤进展。肝细胞癌(HCC)相关巨噬细胞是存在于肿瘤免疫微环境中一群巨噬细胞, 影响着肝癌细胞的各种恶性行为和肿瘤内的免疫逃逸状态, 进而影响 HCC 的发展。该文就外泌体介导巨噬细胞极化在 HCC 的 TME 中的作用进行了综述, 旨在为 HCC 的治疗提供新的方向。

[关键词] 外泌体; 巨噬细胞; 肿瘤微环境; 肝细胞癌; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.16.030 中图法分类号:R735.7

文章编号:1009-5519(2024)16-2841-05 文献标识码:A

Progress of exosome-mediated macrophage polarisation in regulating the tumour microenvironment in hepatocellular carcinoma*ZHOU Hongjiang¹, XIE Xike¹, HE Juan¹, YE Yulu¹, YANG Wanlin¹, YI Tingzhuang^{2△}

(1. Graduate School, Youjiang Medical University For Nationalities, Baise, Guangxi

533000, China; 2. Affiliated Hospital of Youjiang Medical University

for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China)

[Abstract] Macrophages, as one of infiltrating immune cells, are closely related to the tumour microenvironment (TME), and they possess remarkable plasticity, transforming into phenotypes with opposite effects under different stimuli. Exosomes as carriers of biological information, are rich in activity and can fulfil the mutual communication between cells. Studies have shown that cancer cell-derived exosomes can carry biological information from source cells to regulate macrophage function and influence the TME by mediating macrophage polarisation, which in turn affects tumour progression. Hepatocellular carcinoma (HCC)-associated macrophages are a group of macrophages existing in the tumour immune microenvironment, influencing various malignant behaviours of hepatocellular carcinoma cells and the immune escape state within the tumour, which in turn affects the progression of hepatocellular carcinoma. In this paper, we reviewed the role of exosome-mediated macrophage polarisation in the TME of hepatocellular carcinoma to provide new directions for the treatment of hepatocellular carcinoma.

[Key words] Exosome; Macrophages; Tumor microenvironment; Hepatocellular carcinoma; Review

肝细胞癌(HCC)是癌症死亡的最常见原因之一, 随着医学不断地进步和发展, 我国近 20 年来基于肝癌危险因素的防控已有显著的进展, 但仍是世界上原发性肝癌发病病例和死亡人数最多的国家^[1]。因此, 揭示 HCC 肿瘤细胞的代谢重编程及肝癌细胞与肿瘤微环境(TME)的关系、制定更有效的肝癌治疗策略非常重要。HCC 的 TME 是一种由异常血管生成、慢性炎症和重塑的细胞外基质共同形成的免疫抑制环境, 可介导免疫逃避, 促进 HCC 增殖、侵袭和转移^[2]。这种 TME 的形成对 HCC 的发生、发展、治疗反应均具有关键作用。外泌体可通过与巨噬细胞相互作用诱导巨噬细胞极化改变, 使 HCC 的 TME 向促癌方向发展。现将外泌体诱导 M2 巨噬细胞极化在 HCC 的 TME 中的

研究综述如下, 旨在为开发更有效的外泌体生物标志物的临床应用提供一些理论依据。

1 TME 简介

TME 是恶性细胞存活、生长、增殖、转移所需的细胞环境, 早在 1889 年就有学者提出了“种子和土壤”理论, 癌细胞(种子)只有在条件良好的土壤, 即 TME 中才能诱导肿瘤形成。近年来, TME 被认为在肿瘤生长或转移、肿瘤耐药性、癌症诊断、靶向治疗等多个阶段具有重要影响, 因此, 目前 TME 已成为肿瘤基础研究领域的热点^[3-5]。

TME 主要由肿瘤细胞、浸润免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、自然杀伤 T 淋巴细胞和淋巴细胞)、癌症相关基质细胞(如癌症相关成纤维

* 基金项目:广西壮族自治区自然科学基金项目(GXNSFAA297170)。

△ 通信作者, E-mail: ytz20070101@163.com。

细胞)、内皮细胞和脂质、细胞外成分(如细胞外基质、生长因子和炎性细胞因子)、多种信号分子等组成^[6-7]。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)占非肿瘤细胞的50%~80%,是TME的关键组成部分,是促进癌细胞从原发部位移动至远处转移性病变的不可或缺的因素^[8]。外泌体作为细胞间通信的重要工具拥有完整的细胞膜,能在体液中保持高度稳定性,能将肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞等多种细胞中的活性成分传递至受体细胞中,在调节受体细胞的生物学行为中扮演着重要角色^[9]。

2 外泌体简介

外泌体是一类直径为40~160 nm的脂质双层膜结构细胞外囊泡,内有母细胞来源的RNA[包括信使RNA(mRNA)、微小RNA(miRNA)、长非编码RNA(LncRNA)]、脂质、蛋白质、生长因子、细胞因子、DNA等成分^[10-11]。其广泛存在于血液、尿液、胸腔积液、唾液、母乳、羊水、腹腔积液、脑脊液、胆汁和鼻分泌液中^[12]。

外泌体由正常细胞及肿瘤细胞释放,可在细胞之间穿梭,充当传导信号的“信使”,从而调节细胞间的无线通信^[13]。已有研究表明,外泌体是巨噬细胞表型改变的关键介质^[14]。外泌体可通过促进肿瘤血管生成、介导细胞外基质重塑等途径导致局部肿瘤恶性增殖和远处转移、浸润^[15]。

3 巨噬细胞和 TME

作为TME中最突出的浸润免疫细胞之一的巨噬细胞具有显著的可塑性,其在不同的刺激下可呈现不同的表型,即巨噬细胞的极化,从而发挥不同的作用,包括经典激活的M1型和替代/选择性激活的M2型。有研究发现,M1/M2型巨噬细胞具有不同的趋化因子谱,M1型被认为是抑制性表型,由 γ 干扰素、肿瘤坏死因子 α 、脂多糖等诱导激活,参与辅助性T淋巴细胞1反应,分泌促炎因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-12等],介导细胞免疫和抗感染活性,破坏恶性细胞,加剧组织损伤,具有促炎反应和抗肿瘤功能;而M2型为修复性表型,参与辅助性T淋巴细胞2反应,分泌细胞因子——IL-4、IL-10、IL-13等,可促血管生成和促纤维化,促进局部组织损伤修复,抑制肿瘤杀伤细胞活性,发挥免疫抑制和促肿瘤功能^[8,16-17]。由此可见,巨噬细胞在癌症中是一把双刃剑,其M1/M2型极化的动态平衡影响着局部组织微环境重塑的命运。

肿瘤局部复发和远处转移并不仅由癌细胞的恶性行为决定,巨噬细胞也是这些过程中的重要驱动力。有研究表明,在TME中M1巨噬细胞募集与肿瘤侵袭性降低有关,而M2巨噬细胞募集与增强肿瘤进展和癌症不良预后有关,M1/2比值越高癌症患者生存期越长^[8]。一旦TAM在TME中被细胞因子极化后获得M2表型就会通过抑制免疫、组织重塑和血管生成促使肿瘤进展^[18]。

4 外泌体通过巨噬细胞极化调控 HCC 的 TME

4.1 巨噬细胞 M1 极化在 HCC 的 TME 的作用 据文献报道,在动物模型及临床试验中抑制 TAM 的产

生或将 TAM 诱导为 M1 型可扼制 HCC 的发展并改善预后^[19]。M1 巨噬细胞可在 TME 中发挥抗炎作用,通过增强巨噬细胞吞噬能力及细胞毒性 T 淋巴细胞能力发挥抗肿瘤免疫作用。核因子 κ B (NF- κ B) 是巨噬细胞 M1 极化的关键通路。已有实验证明,肝癌细胞烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性脱乙酰酶过表达可通过 NF- κ B 通路调节 M1 极化抑制 HCC 的转移、促进 HCC 的细胞凋亡^[20]。ZHOU 等^[21]发现,视黄酸诱导基因 I 过表达可通过激活 NF- κ B 通路促进巨噬细胞 M1 极化,并通过动物实验证实,由视黄酸诱导基因 I 诱导的 M1 巨噬细胞显著增加了 HCC 小鼠癌细胞的凋亡和死亡,抑制肿瘤生长。外泌体作为通讯细胞可通过所携带的特定货物影响巨噬细胞 M1 极化。ZHAO 等^[22]通过 RNA 测序和生物信息学分析发现,HCC 来源外泌体可通过旁分泌信号促进巨噬细胞 M1 极化发挥抗肿瘤免疫作用,其中高表达 HCC 来源外泌体 miR-144/miR-451a 可分别通过负反馈调节肝细胞生长因子和巨噬细胞迁移抑制因子促进巨噬细胞 M1 极化和抗肿瘤活性,并抑制可促进 M2 极化的相关细胞因子的表达。HU 等^[23]通过建立体外模型发现,miR-142-3p 在乙型肝炎病毒阳性 HCC 细胞和 M1 巨噬细胞中高表达,miR-142-3p 可通过靶向调节可诱导铁死亡的胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白系统 X 的功能亚基促进乙型肝炎病毒阳性 M1 巨噬细胞铁死亡,加速 HCC 进展。可诱导铁死亡的胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白系统 X 的功能亚基是诱导铁死亡的主要功能亚基。而敲低外泌体 miR-142-3p 可使 M1 巨噬细胞铁死亡逆转并抑制 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭。另外,有研究表明,M1 巨噬细胞与抗程序性细胞死亡受体-1 治疗呈正相关^[24]。HCC 中高水平的 DNA 损伤能激活 TME 中 M1 巨噬细胞中的环状 GMP-AMP 合酶干扰素基因刺激剂信号通路,被活化的 M1 巨噬细胞可在肿瘤中募集 T 淋巴细胞,使 HCC 对抗程序性细胞死亡受体-1 治疗反应更加敏感。多种证据表明,M1 巨噬细胞与 TME 中相关因子的相互作用参与了抗肿瘤作用。但由于巨噬细胞细胞来源不同、实验条件不同,以及巨噬细胞分化后的异质性,这种相互作用的机制仍存在争议。大多数学者认为,M1 巨噬细胞总是与抗肿瘤作用相关,但也有实验得出了相反的结论。SHAREN 等^[25]实验表明,M1 巨噬细胞可通过激活 NF- κ B 信号通路调节细胞周期相关蛋白的表达,促进肝癌细胞增殖,并降低肝癌患者术后经导管动脉化疗栓塞术的疗效。

4.2 巨噬细胞 M2 极化在 HCC 的 TME 的作用 HCC 的 TME 被外泌体介导巨噬细胞极化调控的主要机制是通过肿瘤来源外泌体向受体巨噬细胞递送生物货物(如 miRNA 和 lncRNA 等)修饰巨噬细胞极化为 M2 表型,促使肿瘤进展。miRNA 是外泌体的重要内容物之一,参与了许多病理生理过程,与巨噬细胞极化、吞噬活性、肿瘤增殖、炎症激活、代谢稳态等相关,在巨噬细胞生物学方面发挥着重要作用^[15]。有研究发现,HCC 来源性外泌体中富含 miR-146a-5p,通过

抑制其表达可上调肿瘤坏死因子- α 水平并显著抑制甘露糖受体(CD206),调控磷酸化信号转导和转录激活因子-3 和转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白 β 通路,从而逆转巨噬细胞 M2 极化,证实 HCC 来源外泌体中 miR-146a-5p 介导了 M2 巨噬细胞极化;同时,其还发现,Sal 样蛋白-4 转录因子可与 miR-146a-5p 启动子结合调节其表达,参与巨噬细胞 M2 极化过程,改善 HCC 小鼠的预后^[26]。YU 等^[27]发现,miR-21-5p 在预后较差的肝癌细胞中高表达,证实过表达的 miR-21-5p 通过负调控靶向 Ras 基因同源物家族成员 B 基因调节巨噬细胞中的丝裂原活化蛋白激酶信号通路,而该通路参与了调节促肿瘤因子——IL-10 的产生,使巨噬细胞 M2 样极化。杨晔妮等^[28]发现,将缺氧肝癌细胞源性外泌体——miR-1260b 与巨噬细胞共培养, M0 巨噬细胞将外泌体吞噬后可显著提高 M2 巨噬细胞标志物——CD206 的表达,证实缺氧肝癌细胞源性外泌体——miR-1260b 可导致 M2 巨噬细胞极化,并且可能通过抑制 miR-1260b 的表达逆转巨噬细胞由 M2 型向 M1 型转化。另有研究表明,miR-149-5p 在参与 M2 巨噬细胞靶向基质金属蛋白酶 9 (MMP9)促使 HCC 细胞的侵袭和转移的过程中起到了负调控作用,miR-149-5p 可通过靶向 MMP9 mRNA 的 3'非翻译区逆转 M2 巨噬细胞对 HCC 的促进作用^[29]。HU 等^[30]发现,同样为 HCC 来源的外泌体——miR-452-5p 可正向调控 CD206、IL-10 和精氨酸酶-1,从而使巨噬细胞向 M2 型极化,刺激 HCC 进展。这些 miRNA 大多由生物信息学及富集分析筛选验证。此外 LncRNA 同样作为外泌体重要内容物之一,在调节细胞生长分化、肿瘤发生和转移中发挥重要作用。有研究发现,HCC 的 TAM 来源外泌体参与了 HCC 细胞的有氧代谢,其中 LncMMPA(一种髓系特异性 LncRNA)达到一定数量后发挥其生物学效应,通过介导醛脱氢酶 1 亚型成员 3 的稳定,增加 HCC 细胞中的有氧糖酵解并促进肿瘤细胞增殖^[31]。另一项研究表明,LncRNA 在 HCC 衍生外泌体中富集,LncRNA TUC339 作为新的信号介质通过负调控促炎因子及可结晶片段 γ 受体影响巨噬细胞的吞噬作用,增强趋化因子和 CD206 的表达,而 CD206 为 M2 巨噬细胞的特异性标记物;更有趣的是,通过调节 TUC339 浓度可使 M1 与 M2 相互转化,敲低 TUC339 可刺激 M2 向 M1 的转变,而过表达 TUC339 则刺激 M1 向 M2 转变^[32]。由此可见,使巨噬细胞向 M2 型极化的外泌体多数为 HCC 衍生外泌体,其富集 miRNA-21、miRNA-146、miRNA-149、和 LncRNA,作用于下游通路产生促炎因子及相关标志物,促使 M2 巨噬细胞极化,从而增强免疫逃逸,促 HCC 侵袭和迁移。有学者实验中还发现,miRNA 与 M2 巨噬细胞极化信号通路的激活存在剂量依赖关系,并靶向调控关键节点,不仅影响巨噬细胞的极化,还可降低自然杀伤细胞、T 淋巴细胞等浸润免疫细胞的功能,而外泌体作为其载体发挥着重要作用,说明肝癌细胞来源外泌体 miRNA 是 HCC 免疫治疗的有

价值的分子靶点^[26]。信号传导子与转录激活子 3 (STAT3)是一种致癌转录因子,被发现在多种肿瘤类型中促进肿瘤免疫抑制。STAT3 的激活可驱动,如 IL-6、IL-10、血管内皮生长因子等细胞因子的产生,不仅可诱导 M2 巨噬细胞极化,还是 TME 中 STAT3 的反馈激活因子,进一步增强免疫抑制作用^[33]。有研究表明,内质网应激的肝癌细胞外泌体通过 STAT3 信号通路影响巨噬细胞分泌的细胞因子表达谱,使巨噬细胞显著分泌 IL-6、IL-10 和单核细胞趋化蛋白-1,导致巨噬细胞免疫抑制,从而增强肿瘤细胞增殖及侵袭、抑制抗肿瘤免疫和促进肿瘤进展^[34]。SUN 等^[35]在同种移植小鼠模型中证明,miR-146a 在体内抗肿瘤免疫反应的负调控作用通过 STAT3 诱导,在阻断 STAT3 通路后 miR-146a 表达下调,细胞因子——转化生长因子 β 、IL-6 和 IL-18 减少, γ 干扰素增加,使小鼠免疫系统得到改善;而当 miR-146 表达增加,可正向调控炎症因子——IL-6 和 IL-8,以及免疫抑制因子——转化生长因子 β 的表达,从而激活 STAT3,创建促 HCC 进展的 TME。随着肿瘤的进展,TAM 在促进肿瘤细胞的增殖、转移和抑制抗肿瘤免疫反应中扮演着重要角色。肝癌细胞来源外泌体通过递送生物货物(miRNA 和 lncRNA)使巨噬细胞向修复性表型(M2)转化,释放细胞因子、转化生长因子和血管内皮生长因子抑制浸润免疫细胞的活性和重塑组织环境。由此可见,肝癌外泌体通过作用于 STAT3 逆转 M2 巨噬细胞极化从而抑制肿瘤进展成为具有潜力的前景。而且 STAT3 不仅可通过调控 miRNA 的表达影响巨噬细胞的极化影响肿瘤进展,还可直接影响 TME 的炎症状态和免疫功能。

5 小 结

免疫系统在 TME 形成和抗肿瘤过程中发挥着重要作用,巨噬细胞是免疫系统的重要组成部分,具有清除病原体及凋亡细胞、呈递组织相容性复合体相关抗原、产生细胞因子等多种功能。但 M1、2 型巨噬细胞在 TME 中的作用却不同,取决于其各自表达的 miRNA 及作用的生物靶点不同。肿瘤中的 TAM 常呈现 M2 表型,促进癌细胞免疫抑制及肿瘤进展^[36]。有学者提出,将 M2 重塑为 M1 可能是肝癌的可行治疗策略,但 M1 与 M2 并不总是相互矛盾的,在少数时候 M1 巨噬细胞也体现出与肝癌细胞发展、转移的正相关性^[37]。

外泌体作为细胞之间的“信使”是巨噬细胞表型改变的关键介质。临床治疗 HCC 的难点在于其可迅速发生转移和耐药,进展为致死性疾病,并且缺乏有效的治疗措施。因此,亟需进一步了解肝癌细胞的生物学特点及肿瘤异质性。由于外泌体介导的 TME 免疫调节在 HCC 的发生、发展中起着重要作用,因此,肝癌细胞来源外泌体与巨噬细胞之间相互作用的机制成为值得探讨的问题。上述研究证实了在 HCC 中外泌体通过调控细胞因子影响巨噬细胞的极化,进而影响肿瘤的发展。然而这些研究大多数局限于动物模型,小鼠与人类在发病机制及对药物的反应存在很

大不同,因此,需更强有力的数据促进基础研究转化为临床实践。

参考文献

- [1] CAO G, LIU J, LIU M. Global, regional, and National trends in incidence and mortality of primary liver cancer and its underlying etiologies from 1990 to 2019: results from the global burden of disease study 2019[J]. *J Epidemiol Glob Health*, 2023, 13(2): 344-360.
- [2] CHEN C, WANG Z H, DING Y, et al. Tumor microenvironment-mediated immune evasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1133308.
- [3] HU H, CHEN Y, TAN S, et al. The research progress of antiangiogenic therapy, immune therapy and tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 802846.
- [4] SHI X, YANG J, DENG S, et al. TGF-beta signaling in the tumor metabolic microenvironment and targeted therapies[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 135.
- [5] XIAO Y, YU D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753.
- [6] MAO X, XU J, WANG W, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 131-135.
- [7] NALLASAMY P, NIMMAKAYALA R K, PARTHE S, et al. Tumor microenvironment enriches the stemness features; the architectural event of therapy resistance and metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 225.
- [8] KERNEUR C, CANO C E, OLIVE D. Major pathways involved in macrophage polarization in cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1026954.
- [9] 黎楠. RM-1 细胞源性外泌体通过 CXCL12/CXCR4 信号轴促进骨髓源性抑制细胞迁移至肿瘤微环境的机制[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [10] RAJPUT A, VARSHNEY A, BAJAJ R, et al. Exosomes as new generation vehicles for drug delivery: biomedical applications and future perspectives[J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7289.
- [11] KANG Y B, WANG S F, CHEN T J, et al. Research progress of exosomes and their forensic significance[J]. *Fa Yi Xue Za Zhi*, 2022, 38(6): 754-762.
- [12] REZAI E, FEGHHI M, ETEMADI T. A review on exosomes application in clinical trials: perspective, questions, and challenges[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 145.
- [13] BAIG M S, ROY A, RAJPOOT S, et al. Tumor-derived exosomes in the regulation of macrophage polarization[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(5): 435-451.
- [14] LI M, XU H, QI Y, et al. Tumor-derived exosomes deliver the tumor suppressor miR-3591-3p to induce M2 macrophage polarization and promote glioma progression [J]. *Oncogene*, 2022, 41(41): 4618-4632.
- [15] JIN Y, XING J, XU K, et al. Exosomes in the tumor microenvironment: promoting cancer progression [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1025218.
- [16] CHEN D, ZHANG X, LI Z, et al. Metabolic regulatory crosstalk between tumor microenvironment and tumor-associated macrophages [J]. *Theranostics*, 2021, 11(3): 1016-1030.
- [17] 周琦, 孙慧娟, 于栋华, 等. 巨噬细胞 M1/M2 型极化在不同疾病中的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(11): 1502-1506.
- [18] LOCATI M, CURTALE G, MANTOVANI A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 123-147.
- [19] LI Z, WU T, ZHENG B, et al. Individualized precision treatment: Targeting TAM in HCC [J]. *Cancer Lett*, 2019, 458: 86-91.
- [20] ZHOU B, YANG Y, LI C. SIRT1 inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by promoting M1 macrophage polarization via NF- κ B pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 2519-2529.
- [21] ZHOU B, LI C, YANG Y, et al. RIG-I promotes cell death in hepatocellular carcinoma by inducing M1 polarization of peritoneal macrophages through the RIG-I/MAVS/NF- κ B pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 8783-8794.
- [22] ZHAO J, LI H, ZHAO S, et al. Epigenetic silencing of miR-144/451a cluster contributes to HCC progression via paracrine HGF/MIF-mediated TAM remodeling[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 46-49.
- [23] HU Z, YIN Y, JIANG J, et al. Exosomal miR-142-3p secreted by hepatitis B virus (HBV)-hepatocellular carcinoma (HCC) cells promotes ferroptosis of M1-type macrophages through SLC3A2 and the mechanism of HCC progression[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(2): 754-767.
- [24] MA H, KANG Z, FOO T K, et al. Disrupted BRCA1-PALB2 interaction induces tumor immunosuppression and T-lymphocyte infiltration in HCC through cGAS-STING pathway

- [J]. *Hepatology*, 2023, 77(1): 33-47.
- [25] SHAREN G, CHENG H, HU X, et al. M1-like tumor-associated macrophages enhance proliferation and anti-apoptotic ability of liver cancer cells via activating the NF- κ B signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(5): 331-334.
- [26] YIN C, HAN Q, XU D, et al. SALL4-mediated upregulation of exosomal miR-146a-5p drives T-cell exhaustion by M2 tumor-associated macrophages in HCC[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(7): 1601479.
- [27] YU H, PAN J, ZHENG S, et al. Hepatocellular carcinoma Cell-Derived exosomal miR-21-5p induces macrophage M2 polarization by targeting RhoB[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4593.
- [28] 杨晔妮, 赵梓吟, 王有鹏, 等. 缺氧肝癌源性外泌体 miR-1260b 对肿瘤相关巨噬细胞 M2 亚型的影响及其机制[J]. *精准医学杂志*, 2023, 38(2): 105-110.
- [29] LIU G, YIN L, OUYANG X, et al. M2 macrophages promote HCC cells invasion and migration via miR-149-5p/MMP9 signaling [J]. *J Cancer*, 2020, 11(5): 1277-1287.
- [30] HU Z Q, CHEN J P, ZHAO Y P, et al. Exosomal miR-452-5p induce M2 macrophage polarization to accelerate hepatocellular carcinoma progression by targeting TIMP3[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 1032106.
- [31] XU M, ZHOU C, WENG J, et al. Tumor associated macrophages-derived exosomes facilitate hepatocellular carcinoma malignance by transferring lncMMPA to tumor cells and activating glycolysis pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 253-257.
- [32] LI X, LEI Y, WU M, et al. Regulation of macrophage activation and polarization by HCC-Derived exosomal lncRNA TUC339[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2958-2962.
- [33] YU H, PARDOLL D, JOVE R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT 3[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(11): 798-809.
- [34] HE C, HUA W, LIU J, et al. Exosomes derived from endoplasmic reticulum-stressed liver cancer cells enhance the expression of cytokines in macrophages via the STAT3 signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(1): 589-600.
- [35] SUN X, ZHANG J, HOU Z, et al. miR-146a is directly regulated by STAT3 in human hepatocellular carcinoma cells and involved in anti-tumor immune suppression [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(2): 243-252.
- [36] 刘洪锋, 陈中建, 王晨曦, 等. Linc00514 通过调控 miR-378a 对肝癌巨噬细胞 M2 型极化的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(3): 478-482.
- [37] CHENG K, CAI N, ZHU J, et al. Tumor-associated macrophages in liver cancer: from mechanisms to therapy[J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(11): 1112-1140.

(收稿日期: 2023-10-09 修回日期: 2024-02-11)

(上接第 2840 页)

- [27] 蒋明珠, 张小晔, 朱超云, 等. 品管圈对缩短脑卒中患者急诊滞留时间的应用效果[J]. *当代护士: 中旬刊*, 2020, 27(11): 179-181.
- [28] 王慧艳, 牛静, 杨琼. 品管圈活动对 ICU 重症脑卒中患者误吸的影响研究[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(15): 2211-2213.
- [29] 王娟. 品管圈对脑卒中吞咽障碍患者误吸发生率的影响[J]. *中国卫生标准管理*, 2021, 12(16): 148-150.
- [30] 方金菊, 汪莉, 黄婷, 等. QCC 用于脑卒中康复护理健康宣教效果的系统评价[J]. *解放军预防医学杂志*, 2020, 38(5): 83-86.
- [31] CHEN J, XIANG L. The impact of standardized health education in patients with ischemic stroke on patient management satisfaction and quality of clinical management services [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 5698400.
- [32] 徐敬岩. 品管圈在脑卒中康复护理健康教育中的作用研究[J]. *中国医药指南*, 2021, 19(25): 184-185.
- [33] 杨孟丽. 品管圈在提高脑卒中患者及家属早期症状识别能力中的应用[J]. *医药论坛杂志*, 2021, 42(16): 96-98.
- [34] 蔡玉屏. 品管圈在提高脑卒中吞咽障碍患者安全进食知识知晓率的护理应用[J/CD]. *实用临床护理学电子杂志*, 2020, 5(9): 133-137.
- [35] 李晓华. 品管圈活动对脑卒中康复护理健康教育的应用价值分析[J]. *黑龙江医学*, 2019, 43(11): 1417-1418.
- [36] 梁咏娴, 黄小琼, 谌晓莉, 等. 品管圈活动对缺血性脑卒中偏瘫患者康复锻炼自主参与率的影响[J]. *护理实践与研究*, 2020, 17(8): 76-78.
- [37] LI M, XIE H, LUO Q, et al. A qualitative study on the humanistic care needs of patients with stroke and their families [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2023, 16: 717-730.
- [38] 邱玉霞, 陈美珍, 何丽怡, 等. 品管圈活动在脑卒中吞咽障碍患者中的应用效果[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(22): 226-228.

(收稿日期: 2023-11-24 修回日期: 2024-06-17)