doi:10.11659/jjssx.03E024005

·基础研究·

敲低线粒体转录因子A对胃肠道间质瘤细胞生长的影响及机制研究

周江浩,谢书海,陈 勇 (海南医科大学第一附属医院胃肠肿瘤外科,海南 海口 570102)

[**摘 要**] **目的** 探究敲低线粒体转录因子A(TFAM)对肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)极化介导的胃肠道间质瘤(GIST)细胞生长的影响及机制。**方法** 采用佛波酯和白细胞介素(IL)-4联合诱导人急性白血病单核巨噬细胞株THP-1建立体外TAMs,将慢病毒shRNA TFAM及阴性对照shRNA NC转染至TAMs,分别记为TAMs+sh-TFAM组、TAMs+sh-NC组,另取未经转染的细胞记为TAMs组。qRT-PCR检测TFAM、IL-10、精氨酸酶-1(Arg-1) mRNA表达;Western blot检测TFAM蛋白表达;流式细胞术检测CD206表达水平。将人GIST细胞株GIST-T1分为GIST-T1组、TAMs+GIST-T1组、TAMs+sh-NC+GIST-T1组、TAMs+sh-TFAM+GIST-T1组,使用含不同TAMs培养上清液的新鲜培养基处理。采用CCK-8、EdU染色以及Annexin V-FITC/PI双染法分别检测细胞增殖与凋亡水平。**结果** 与TAMs组和TAMs+sh-NC组比较,TAMs+sh-TFAM组THP-1细胞中TFAM mRNA和蛋白表达水平均显著下调($P<0.05$)。与对照组比较,TAMs组THP-1细胞中CD206表达及IL-10、Arg-1 mRNA表达水平显著升高($P<0.05$);与TAMs+sh-NC组比较,TAMs+sh-TFAM组THP-1细胞中CD206表达及IL-10、Arg-1 mRNA表达水平显著降低($P<0.05$)。与GIST-T1组比较,TAMs+GIST-T1组GIST-T1细胞增殖活性及EdU阳性细胞率均显著增加($P<0.05$),细胞凋亡率显著降低($P<0.05$);与TAMs+sh-NC+GIST-T1组比较,TAMs+sh-TFAM+GIST-T1组GIST-T1细胞增殖活性及EdU阳性细胞率显著降低($P<0.05$),细胞凋亡率显著升高($P<0.05$)。**结论** 敲低TFAM能够抑制TAMs向M2表型极化,从而抑制GIST细胞增殖,促进细胞凋亡,阻止GIST进展。

[**关键词**] 胃肠道间质瘤;线粒体转录因子A;肿瘤相关巨噬细胞;增殖;凋亡
[**中图分类号**] R735 [**文献标志码**] A [**收稿日期**] 2024-03-01

Effect and mechanism of knockdown of mitochondrial transcription factor A on the growth of gastrointestinal stromal tumor cells

ZHOU Jiang-hao, XIE Shu-hai, CHEN Yong (Department of Gastrointestinal Oncology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou Hainan 570102, China)

Abstract: Objective To explore the effect and mechanism of knockdown of mitochondrial transcription factor A (TFAM) on the growth of gastrointestinal stromal tumor (GIST) cells mediated by tumor-associated macrophages (TAMs) polarization. **Methods** Human acute leukemia mononuclear macrophage cell line THP-1 induced by phobate and interleukin (IL)-4 was used to establish TAMs, lentivirus shRNA TFAM and negative control shRNA NC were transfected into TAMs, which were recorded as TAMs+sh-TFAM group and TAMs+sh-NC group, respectively, the untransfected cells were recorded as the TAMs group. The mRNA expression of TFAM, IL-10 and arginase-1 (Arg-1) was detected by qRT-PCR. The TFAM protein expression was detected by Western blot. The expression level of CD206 was detected by flow cytometry. The human GIST cell line GIST-T1 were divided into GIST-T1 group, TAMs+GIST-T1 group, TAMs+sh-NC+GIST-T1 group, TAMs+sh-TFAM+GIST-T1 group, and treated with fresh medium containing different TAMs culture supernatants. The cell proliferation and apoptosis levels were detected by CCK-8, EdU staining and Annexin V-FITC/PI double staining respectively. **Results** Compared with TAMs group and TAMs+sh-NC group, the TFAM mRNA and protein expression levels of THP-1 cells in TAMs+sh-TFAM group were significantly down-regulated ($P<0.05$). Compared with control group, the expression levels of CD206 and IL-10 and Arg-1 mRNA of THP-1 cells in TAMs group were significantly increased ($P<0.05$). Compared with TAMs+sh-NC group, the expression levels of CD206 and IL-10 and Arg-1 mRNA of THP-1 cells in TAMs+sh-TFAM group were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with GIST-T1 group, the proliferative activity of GIST-T1 cells and EdU positive cells rate in TAMs+GIST-T1 group were significantly increased ($P<0.05$), while the apoptosis rate was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with TAMs+sh-NC+GIST-T1 group, the proliferative activity of GIST-T1 cells and EdU positive cells rate in TAMs+sh-TFAM+GIST-T1 group were significantly decreased ($P<0.05$), while the apoptosis rate was significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion** Knockdown of TFAM can inhibit the polarization of TAMs to M2 phenotype, thus inhibiting the proliferation of GIST cells, promoting cell apoptosis, and preventing the progression of GIST.

Keywords: gastrointestinal stromal tumor; mitochondrial transcription factor A; tumor-associated macrophages; proliferation; apoptosis

[**基金项目**] 海南省卫生健康行业科研项目(21A200052)
[**通信作者**] 陈 勇,E-mail:656512468@qq.com

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor,GIST)发生于胃(60%~70%)、小肠(20%~25%)、结直肠(5%)、食道(<5%)等消化道,是消化道最常见的间充质肿瘤,占胃肠道肿瘤的1%~3%[1-2]。c-Kit和PDGFRA基因突变是驱动GIST发生及转移的关键因素,目前分子靶向药物(如伊马替尼)治疗已成为GIST的一线疗法,尽管该治疗方案取得了显著效果,但耐药性会导致大量患者治疗后复发[3]。肿瘤微环境是指肿瘤细胞产生和生活的内环境,其中肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages,TAMs)是肿瘤微环境中含量最丰富的浸润性细胞,与各种肿瘤的发生发展密切相关[4]。巨噬细胞分为两种主要表型,即M1型和M2型,这两种表型巨噬细胞具有高度的可塑性,可以在肿瘤微环境变化或治疗干预时相互转化。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞分泌的细胞因子[白细胞介素(interleukin,IL)-2、IL-10、转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)]诱导TAMs向M2型极化,促进肿瘤细胞的发生和转移,抑制T细胞介导的抗肿瘤免疫反应,从而促进肿瘤进展[5]。目前研究表明,TAMs是影响GIST发生发展及患者预后的关键因素[6-7]。通过发掘调控TAMs极性转化的靶点来重塑其表型,能够为GIST的精准治疗提供参考。

线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A,TFAM)定位于线粒体中,是一种启动线粒体DNA复制与转录并维持其结构稳定的转录因子。研究发现TFAM异常表达与多种肿瘤密切相关,可作为预测肿瘤发生及预后的潜在标志物[8]。有研究表明,伊马替尼治疗能够通过降低GIST细胞中TFAM表达、促进肿瘤细胞凋亡来发挥抗肿瘤作用[9]。但目前关于TFAM参与包括GIST在内的肿瘤进展的具体机制仍不清楚。因此,本研究探究TFAM对TAMs向M2型极化及TAMs促进GIST细胞生长的影响,以期为GIST的靶向治疗提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

人急性白血病单核巨噬细胞株THP-1和人GIST细胞株GIST-T1购于广州锐奥博生物科技有限公司,佛波酯和Puromycin购于北京康瑞纳生物科技有限公司,IL-4购于美国Peprotech公司,胎牛血清购于浙江天杭生物科技股份有限公司,DMEM培养基和PVDF膜购于美国Corning公司,TRIzol试剂盒购于上海爱必信生物科技有限公司,HiScript Ⅱ One Step qRT-PCR SYBR Green试剂盒购于南京诺唯赞生物科技有限公司,RIPA蛋白裂解试剂盒、ECL超敏发光试剂液、DAPI染料及CCK-8试剂盒购于上海碧云天生物研究所,通用型EdU细胞增殖检测试剂盒购于江苏凯基生物技术股份有限公司,细胞凋亡Annexin V-FITC/PI双染法检测试剂盒购于武汉金开瑞生物工程有限公司,兔抗TFAM单克隆抗体与兔抗GAPDH多克隆抗体购于英国Abcam公司,CD206荧光素PE标记抗体购于上海博耀生物科技有限公司。慢病毒shRNA TFAM及阴性对照shRNA NC由汉恒生物有限公司设计构建。

1.2 细胞诱导与转染

在THP-1细胞中加入100 ng/mL佛波酯培养48 h,诱导分化为贴壁的M0型巨噬细胞,再加入20 ng/mL IL-4培养48 h,刺激细胞极化为TAMs。将诱导后的细胞以1×10^{5}个/孔接种于6孔板上,置于细胞培养箱贴壁培养24 h后,使用慢病毒shRNA TFAM及阴性对照shRNA NC转染细胞。按照感染复数计算病毒用量,吸取病毒加入细胞培养基内进行感染,24 h后,更换为含5 μg/mL Puromycin的培养液,筛选出稳定细胞株,转染慢病毒shRNA TFAM与阴性对照shRNA NC的细胞分别记为TAMs+sh-TFAM组、TAMs+sh-NC组,另取未经转染的细胞记为TAMs组。

1.3 qRT-PCR检测TFAM、IL-10、精氨酸酶-1(arginase-1,Arg-1)mRNA表达水平

采用TRIzol试剂从TAMs、转染后的TAMs中分别提取总RNA,检测RNA完整性与浓度,将RNA反转录为cDNA。使用HiScript Ⅱ One Step qRT-PCR SYBR Green试剂盒进行qRT-PCR检测,在无酶离心管中配制混合液,设置反应条件:95 ℃ 30 s;95 ℃ 10 s,60 ℃ 30 s,循环40次。结束后确认扩增曲线和溶解曲线,以GAPDH作为内参,采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算各目的基因的相对表达量。TFAM、IL-10、Arg-1及GAPDH引物序列见表1。

表1 基因引物序列

基因	正向	反向
TFAM	5′-AGCTCAGAACCCAGATGCAA-3′	5′-CCGCCCTATAAGCATCTTGA-3′
IL-10	5′-GCTCTTACTGACTGGCATGAG-3′	5′-CGCAGCTCTAGGAGCATGTG-3′
Arg-1	5′-AACACTCCCCTGACAACCA-3′	5′-CATCACCTTGCCAATCCC-3′
GAPDH	5′-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3′	5′-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3′

1.4 Western blot检测TFAM蛋白表达水平

收集各组TAMs,使用RIPA蛋白提取试剂提取总蛋白,蛋白定量后,加热使其变性。每组取20 μg蛋白样品进行电泳分离,结束后转至PVDF膜,脱脂奶粉封闭2 h,加入兔抗TFAM单克隆抗体(1∶1 000),4 ℃孵育过夜,再加入对应二抗(1∶5 000),室温孵育2 h,ECL显色,凝胶成像仪拍照,使用ImageJ软件测定蛋白灰度,以GAPDH作为内参,用TFAM与GAPDH内参蛋白的灰度值之比作为TFAM蛋白相对表达量。

1.5 流式细胞术检测TAMs中CD206表达水平

取各组TAMs,PBS洗涤,以2 000 r/min离心5 min,弃上清液,加入PBS重悬沉淀,移至流式管中,加入PE标记的CD206抗体,4 ℃避光反应30 min,PBS洗涤细胞后再次重悬,通过流式细胞仪检测细胞表面CD206表达。以M0型巨噬细胞作为对照组。

1.6 细胞分组与处理

GIST-T1细胞加入含10%胎牛血清的DMEM培养基,置于37 ℃、5%CO_2培养箱培养至对数生长期,每隔1 d换液1次。将GIST-T1细胞按5×10³个/孔接种于96孔板中,收集细胞培养液,以4 000 r/min离心10 min,收集上清液。GIST-T1细胞在培养箱内过夜培养后,分为GIST-T1组、TAMs+GIST-T1组、TAMs+sh-NC+GIST-T1组、TAMs+sh-TFAM+GIST-T1组。GIST-T1组细胞用正常培养液培养;TAMs+GIST-T1组细胞用含TAMs培养上清液的培养基处理;TAMs+sh-NC+GIST-T1组细胞用含转染sh-NC慢病毒的TAMs培养上清液的培养基处理;TAMs+sh-TFAM+GIST-T1组细胞用含转染sh-TFAM慢病毒的TAMs培养上清液的培养基处理。培养24 h后,收集各组GIST-T1细胞,进行后续检测。

1.7 CCK-8法检测细胞增殖活性

取100 μL GIST-T1细胞以5×10³个/孔的密度接种于96孔板中,加入不同的TAMs培养上清液处理后,分别于0、24、48、72 h,每孔加入10 μL CCK-8溶液,混匀,置于培养箱中孵育1 h后,使用多功能酶标仪测量450 nm处的光密度(optical density,OD)值,绘制细胞生长曲线图。

1.8 EdU染色检测细胞增殖水平

收集各组GIST-T1细胞,按1×10⁵个/孔接种于96孔板,加入100 μL EdU工作液孵育2 h,PBS洗涤,4%多聚甲醛固定30 min,加入甘氨酸孵育5 min,再加入Apollo488避光染色30 min,PBS洗涤后,DAPI染核,封片,晾干,通过激光共聚焦显微镜观察并拍摄图像。红色荧光代表EdU阳性细胞,蓝色荧光代表细胞核,每张切片随机选择5个视野来计数EdU阳性细胞与总细胞,计算EdU阳性细胞率,EdU阳性细胞率=EdU阳性细胞数/总细胞数×100%。

1.9 Annexin V-FITC/PI双染法检测细胞凋亡

各组GIST-T1细胞用PBS洗涤后,加入Annexin结合液重悬细胞,调整密度为2×10⁵/mL,吸取100 μL置于流式管,接着加入Annexin V-FITC和PI各5 μL,涡旋混匀,室温避光孵育15 min,1 h内通过流式细胞仪检测细胞凋亡率。

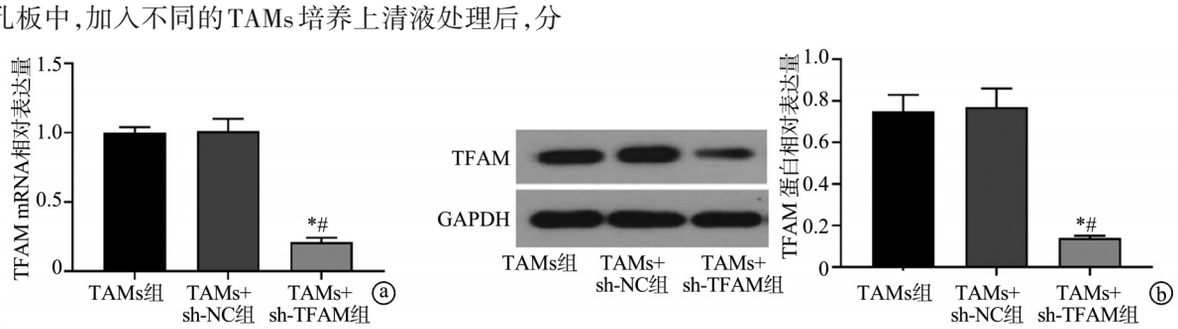
1.10 统计学分析

所有数据采用SPSS 23.0软件和Graphpadprism 8.0软件进行统计学分析与制图,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间比较采用单因素方差分析,进一步行*LSD-t*检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TAMs转染后TFAM表达变化

TAMs转染后检测结果显示,与TAMs组和TAMs+sh-NC组比较,TAMs+sh-TFAM组THP-1细胞中TFAM mRNA和蛋白表达水平均显著下调($P<0.05$),表明转染成功,见图1。

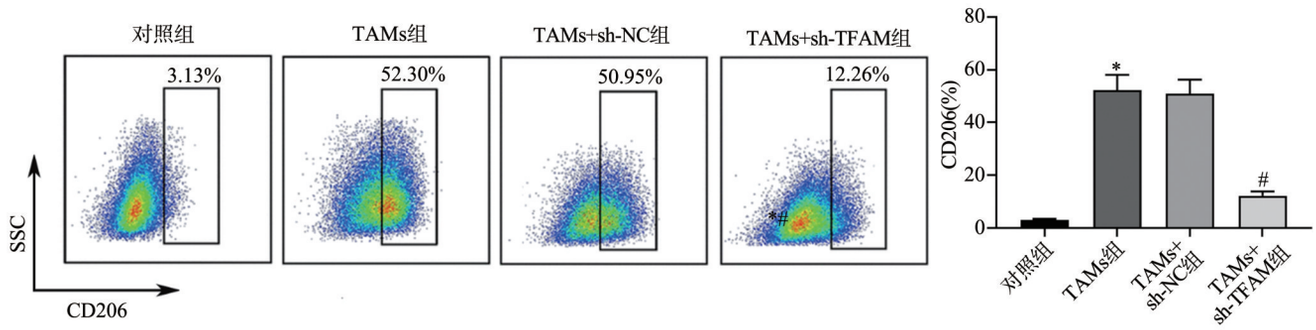


a:qRT-PCR检测TFAM mRNA表达;b:Western blot检测TFAM蛋白表达 *:与TAMs组比较,$P<0.05$;#:与TAMs+sh-NC组比较,$P<0.05$

图1 TAMs转染后TFAM表达水平

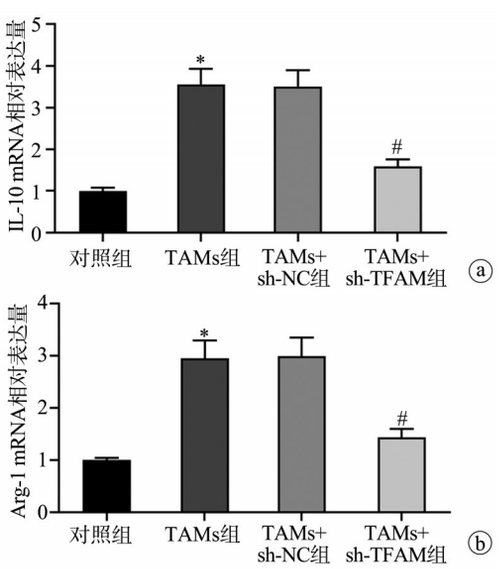
2.2 敲低TFAM对TAMs极化的影响

流式细胞术检测结果显示,与对照组比较,TAMs组THP-1细胞中CD206表达水平显著升高($P<0.05$);与TAMs+sh-NC组比较,TAMs+sh-TFAM组THP-1细胞中CD206表达水平显著降低($P<0.05$),见图2。



*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与TAMs+sh-NC组比较,$P<0.05$

图2 流式细胞术检测各组THP-1细胞中CD206表达



a:IL-10 mRNA表达;b:Arg-1 mRNA表达 *:与对照组比较,$P<0.05$;#:与TAMs+sh-NC组比较,$P<0.05$

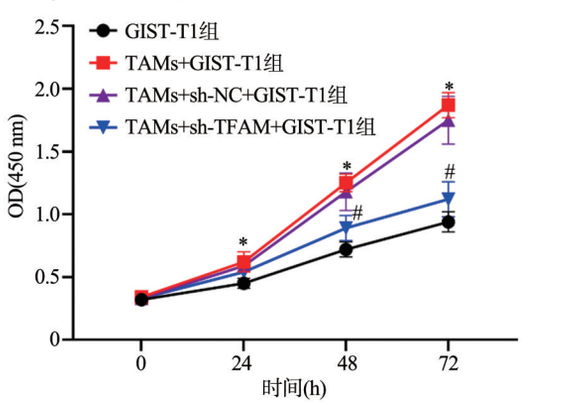
图3 qRT-PCR测定各组THP-1细胞中M2型TAMs特征基因表达

2.3 敲低TFAM对GIST细胞增殖的影响

CCK-8法检测结果显示,与GIST-T1组比较,TAMs+GIST-T1组GIST-T1细胞增殖活性显著升高($P<0.05$);与TAMs+sh-NC+GIST-T1组比较,TAMs+sh-TFAM+GIST-T1组GIST-T1细胞增殖活性显著降低($P<0.05$),见图4。

EdU染色结果显示,与GIST-T1组比较,TAMs+GIST-T1组GIST-T1细胞EdU阳性细胞率显著增加($P<0.05$);与TAMs+sh-NC+GIST-T1组比较,TAMs+sh-TFAM+GIST-T1组GIST-T1细胞EdU阳性细胞率显著降低($P<0.05$),见图5。

qRT-PCR测定结果显示,与对照组比较,TAMs组THP-1细胞中IL-10、Arg-1的mRNA表达水平显著上调($P<0.05$);与TAMs+sh-NC组比较,TAMs+sh-TFAM组THP-1细胞中IL-10、Arg-1的mRNA表达水平显著下调($P<0.05$),见图3。



*:与GIST-T1组比较,$P<0.05$;#:与TAMs+sh-NC+GIST-T1组比较,$P<0.05$

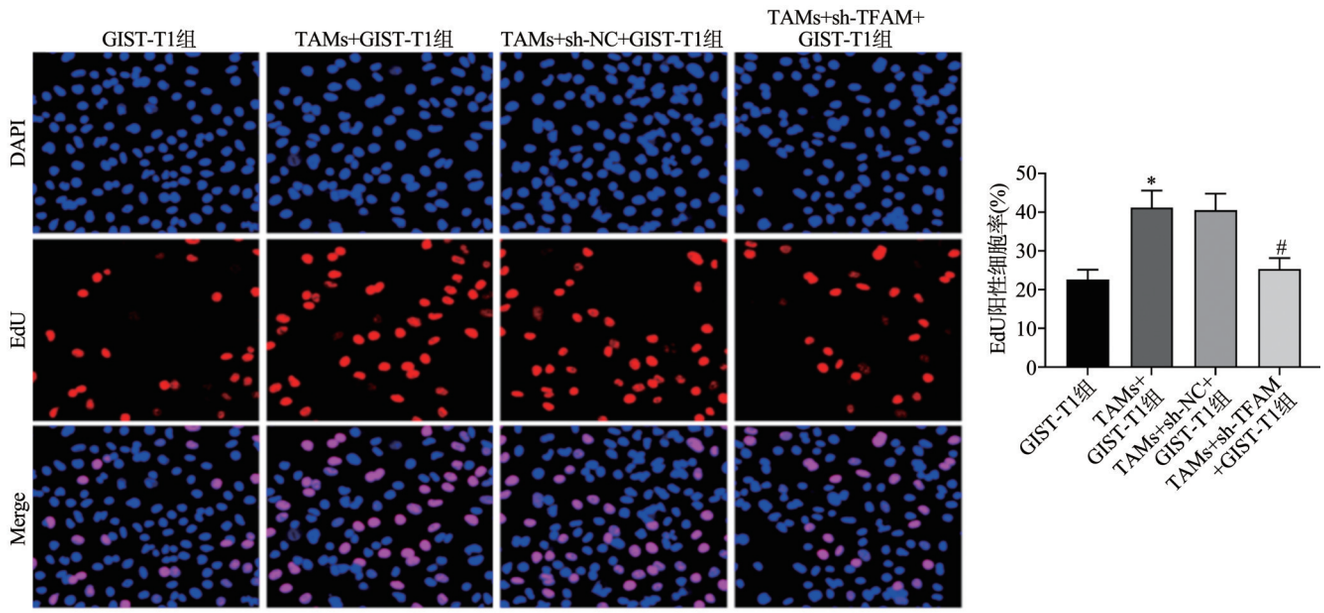
图4 CCK-8法检测各组GIST-T1细胞增殖活性

2.4 敲低TFAM对GIST细胞凋亡的影响

流式细胞术检测结果显示,与GIST-T1组比较,TAMs+GIST-T1组GIST-T1细胞凋亡率显著降低($P<0.05$);与TAMs+sh-NC+GIST-T1组比较,TAMs+sh-TFAM+GIST-T1组GIST-T1细胞凋亡率显著升高($P<0.05$),见图6。

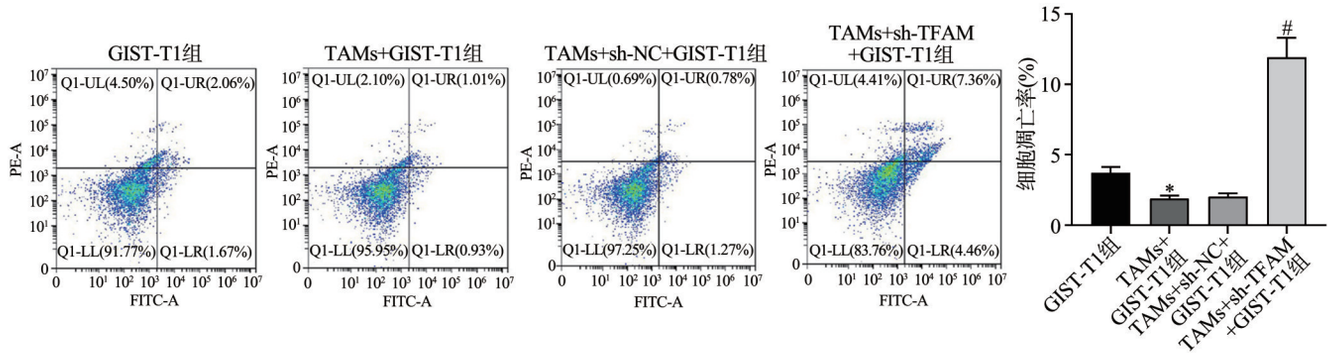
3 讨论

巨噬细胞能够对多种环境刺激做出反应,向特定表型极化并表现出对应的功能。经典激活的M1型巨噬细胞可在脂多糖、肿瘤坏死因子-α、干扰素-γ等诱导下形成,其表面标记物为CD86和CD80,可产生促炎细胞因子并表现出抗肿瘤特性。交替激活的M2型巨噬细胞主要受IL-4或IL-13刺激后激活,表面标记物为CD206和CD163,其合成并分泌IL-10、Arg-1等抑炎因子,发挥抗炎及促进肿瘤进展的作用[10]。大量研究表



*:与GIST-T1组比较,$P<0.05$;#:与TAMs+sh-NC+GIST-T1组比较,$P<0.05$

图5 EdU染色观察各组GIST-T1细胞增殖(×100)



*:与GIST-T1组比较,$P<0.05$;#:与TAMs+sh-NC+GIST-T1组比较,$P<0.05$

图6 流式细胞术检测各组GIST-T1细胞凋亡

明,位于肿瘤微环境中的TAMs通常具有M2型巨噬细胞表型,能够促进肿瘤生长、转移、血管生成以及化疗耐药性[11-13],具体机制如下:①TAMs通过产生生长因子、细胞因子和趋化因子,加速细胞分裂,促进肿瘤细胞增殖;②TAMs可通过分泌细胞因子促进肿瘤血管生成;③TAMs能够产生多种降解细胞外基质的酶,从而参与肿瘤的侵袭和转移;④TAMs介导免疫抑制,重塑肿瘤免疫微环境,参与肿瘤免疫逃逸[14]。本研究结果显示,人急性白血病单核巨噬细胞株THP-1经过佛波酯和IL-4联合诱导后,其CD206表达水平升高,M2型巨噬细胞特征基因IL-10、Arg-1的mRNA表达水平上调,说明在体外成功诱导出M2型TAMs。经过TAMs条件培养基处理后,GIST-T1细胞增殖活性升高,EdU阳性细胞数增加,细胞凋亡率降低,进一步说明TAMs能够促进GIST-T1细胞生长,发挥促肿瘤作用。

以TAMs为靶点的治疗策略已成为当下肿瘤治疗研究中的一大热点。基于TAMs的高度可塑性,通过抑制TAMs向M2型极化可有效抑制肿瘤发展。例如,利用M1型巨噬细胞衍生的外泌体递送靶向IL-4受体至肿瘤组织后,能将M2型TAMs重编程为M1型,增加抗肿瘤免疫,从而抑制肿瘤生长[15];使用小干扰RNA或泛素特异性蛋白酶7(ubiquitin-specific protease 7,USP7)抑制剂特异性沉默USP7能够抑制TAMs向M2型极化,抑制M2型巨噬细胞功能,增加肿瘤组织中$CD8^+$ T细胞的浸润,从而减缓Lewis肺癌小鼠的肿瘤生长[16];Wnt5a能够通过诱导M2型TAMs促进结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭,敲低TAMs中Wnt5a的表达则可抑制其向M2型转化,并减弱TAMs的促肿瘤功能[17]。本研究结果显示,使用慢病毒shRNA TFAM转染TAMs后,细胞中TFAM表达下调,说明获得了敲低TFAM的TAMs,并检测到CD206表达水平降低,M2型

巨噬细胞特征基因IL-10、Arg-1的表达水平下调。由此表明,敲低TFAM能够重塑TAMs表型,抑制其向M2型极化。另外,利用敲低TFAM的TAMs条件培养基处理GIST-T1细胞后,GIST-T1细胞增殖活性降低,EdU阳性细胞数减少,且细胞凋亡率增加,表明敲低TFAM能够减少TAMs向M2型极化,从而抑制TAMs促GIST-T1细胞生长的作用。有研究显示,TFAM在炎症性肠病中表达下调,且与疾病活动度呈负相关,而在结肠炎演变的结直肠癌中表达上调,并促进结直肠癌肿瘤生长,揭示了TFAM在胃肠肿瘤中作为肿瘤治疗潜在靶点的作用[18];胃癌组织中TFAM的表达明显高于正常胃组织,且TFAM表达与胃癌的病理分级、临床分期、肌层浸润、淋巴结转移有关[19]。以上研究结果说明,TFAM可能在胃肠肿瘤的发生和发展中扮演着重要角色。本研究进一步明确了TFAM参与GIST的具体机制,为肿瘤的分子靶向治疗提供了新途径。

综上所述,TFAM影响TAMs的极化,敲低TFAM能够降低TAMs中CD206表达以及M2型巨噬细胞特征基因IL-10、Arg-1的表达,减少向M2型转化,从而抑制GIST-T1细胞增殖,促进GIST-T1细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用。本研究为GIST-T1的治疗提供了新思路,也为以TAMs为靶点的肿瘤免疫治疗提供了新靶点。

[参考文献]

[1] Qian XH, Yan YC, Gao BQ, et al. Prevalence, diagnosis, and treatment of primary hepatic gastrointestinal stromal tumors [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(40): 6195-6206. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6195.

[2] Mathias-Machado MC, de Jesus VHF, de Carvalho Oliveira LJ, et al. Current molecular profile of gastrointestinal stromal tumors and systemic therapeutic implications[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(21): 5330. doi:10.3390/cancers14215330.

[3] Di Vito A, Ravegnini G, Gorini F, et al. The multifaceted landscape behind imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a lesson from ripretinib[J]. Pharmacol Ther, 2023, 248: 108475. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108475.

[4] Song J, Xiao T, Li M, et al. Tumor-associated macrophages: potential therapeutic targets and diagnostic markers in cancer[J]. Pathol Res Pract, 2023, 249: 154739. doi:10.1016/j.prp.2023.154739.

[5] 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. doi:10.7150/thno.51777.

[6] Cai H, Chen Y, Chen X, et al. Tumor-associated macrophages mediate gastrointestinal stromal tumor cell metastasis through CXCL2/CXCR2 [J]. Cell Immunol, 2023, 384: 104642. doi: 10.1016/j.cellimm.2022.104642.

[7] Dimino A, Brando C, Algeri L, et al. Exploring the dynamic crosstalk between the immune system and genetics in gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancers (Basel), 2022, 15(1): 216. doi: 10.3390/cancers15010216.

[8] 于 洋,郭文文. 线粒体转录因子A在肿瘤细胞中的作用[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1): 58-62. doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A011.

[9] Huang WK, Gao J, Chen Z, et al. Heterogeneity of metabolic vulnerability in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor [J]. Cells, 2020, 9(6): 1333. doi: 10.3390/cells9061333.

[10] Boutilier AJ, Elsawa SF. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6995. doi: 10.3390/ijms22136995.

[11] Dallavalasa S, Beeraka NM, Basavaraju CG, et al. The role of tumor associated macrophages (TAMs) in cancer progression, chemoresistance, angiogenesis and metastasis-current status[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(39): 8203-8236. doi: 10.2174/0929867328666210720143721.

[12] Zhang J, Gao J, Cui J, et al. Tumor-associated macrophages in tumor progression and the role of traditional Chinese medicine in regulating TAMs to enhance antitumor effects [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1026898. doi:10.3389/fimmu.2022.1026898.

[13] 乔 蓉,秦鸿雁,陈 衍. 肿瘤相关巨噬细胞在肝细胞癌免疫治疗耐药中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(8): 715-719. doi:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.08.010.

[14] Li C, Xu X, Wei S, et al. Tumor-associated macrophages: potential therapeutic strategies and future prospects in cancer[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(1): e001341. doi:10.1136/jitc-2020-001341.

[15] Gunassekaran GR, Poongkavithai Vadevoo SM, Baek MC, et al. M1 macrophage exosomes engineered to foster M1 polarization and target the IL-4 receptor inhibit tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages into M1-like macrophages[J]. Biomaterials, 2021, 278: 121137. doi:10.1016/j.biomaterials.2021.121137.

[16] Dai X, Lu L, Deng S, et al. USP7 targeting modulates anti-tumor immune response by reprogramming tumor-associated macrophages in lung cancer [J]. Theranostics, 2020, 10(20): 9332-9347. doi: 10.7150/thno.47137.

[17] Liu Q, Yang C, Wang S, et al. Wnt5a-induced M2 polarization of tumor-associated macrophages via IL-10 promotes colorectal cancer progression[J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 51. doi:10.1186/s12964-020-00557-2.

[18] Yang S, He X, Zhao J, et al. Mitochondrial transcription factor A plays opposite roles in the initiation and progression of colitis-associated cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(8): 695-714. doi: 10.1002/cac2.12184.

[19] 邵 华,李 岩,孙 威,等. 线粒体转录因子A在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(4): 816-818. doi: 10.3969/j.issn.1672-4992.2013.04.47.

(编辑:贺绍梅)