

人参总皂苷通过调节巨噬细胞 M2 型极化对肝细胞癌进展的影响

杨 静¹, 付裕刚², 朱逸文¹, 刁海彦¹, 李 勇^{2*}

(1. 上海中医药大学附属第七人民医院外科, 上海 200137; 2. 上海中医药大学附属市中医医院脾胃病科, 上海 200071)

摘要: **目的** 探讨人参总皂苷对肝细胞癌相关巨噬细胞极化的影响。**方法** 采用 100 ng/mL 佛波酯及 IL-13、IL-4 (20 ng/mL) 将 THP-1 细胞诱导为 M2 型巨噬细胞, 并分为对照组及人参总皂苷低、中、高剂量组 (1、5、10 mg/L)。收集首次培养基用于细胞因子检测, 收集第二次培养基用于处理 HepG2 细胞。将 HepG2 细胞随机分为 M2 对照组、M2 人参总皂苷低、中、高剂量组。采用 Western blot 法和 RT-qPCR 检测 M2/M1 型巨噬细胞标志物的表达, ELISA 法检测其分泌物水平, CCK-8 法测定 HepG2 细胞增殖能力, 细胞划痕实验检测其迁移活性, Transwell 实验检测其侵袭活性, 流式细胞术检测其凋亡率。**结果** 人参总皂苷处理后, M2 型巨噬细胞表面标志物 (ARG1、CD163、CD206) 表达及分泌物 (IL-10、TGF- β) 水平降低 ($P<0.05$); M1 型巨噬细胞表面标志物 CD86 表达及分泌物 (IL-6、TNF- α) 水平升高 ($P<0.05$); HepG2 细胞增殖、迁移、侵袭活性降低 ($P<0.05$), 凋亡率增加 ($P<0.05$)。**结论** 人参总皂苷促进 M2 巨噬细胞向 M1 巨噬细胞极化后, 可抑制 HepG2 细胞增殖、侵袭和迁移, 促进 HepG2 凋亡。

关键词: 人参总皂苷; 巨噬细胞; M1/M2 型极化; 肝细胞癌; 侵袭; 凋亡

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)03-0920-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.03.034

肝细胞癌 (HCC) 是肝癌的主要组织学类型, 约占总病例数的 80%。研究表明, 炎症反应几乎是所有肝脏类疾病的标志, 与肝细胞癌不良预后存在强制性关联, 是导致其死亡率上升的重要原因^[1]。炎症微环境中的肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 与炎症反应密切相关, 而肝细胞癌相关巨噬细胞的极化通常与肝细胞癌血管生成、转移和预后不良有关^[2]。肝细胞癌相关巨噬细胞的可塑性使其响应于不同的微环境信号 (来自癌细胞或微环境细胞的分泌因子), 然后分别极化为抗肿瘤 M1 表型和促肿瘤 M2 表型, 其中炎症消退被认为是由 M1 极化巨噬细胞驱动的活跃过程^[3-4]。因此, 调节肝癌相关巨噬细胞 M1/M2 型极化是肝细胞癌的一种新疗法。

人参的有效成分为人参总皂苷提取物, 包括 200 多种人参皂苷单体, 其中具有抗炎和抗癌活性的包括人参皂苷 Rb1、Rg1、Rg3、Rh2、Ro 等^[5-7]。既往研究表明, 人参皂苷可将肿瘤相关巨噬细胞从 M2 表型转化为 M1 表型, 抑制肺癌细胞的迁移^[8]。目前, 人参皂苷对肝细胞癌相关巨噬细胞极化的影响尚未有过系统性报道, 因此, 本研究通过探究人参皂苷对肝细胞癌相关巨噬细胞极化的影响, 以期对肝细胞癌的治疗提供新思路。

1 材料

1.1 细胞 人源单核细胞 THP-1、人肝癌细胞 HepG2 购自武汉尚恩生物技术有限公司。

1.2 试剂 人参总皂苷 (货号 YDQ0173, 纯度>95%) 购自无锡云萃生物科技有限公司。佛波酯 (CAS 号 37558-16-0) 购自德国默克公司; 胎牛血清、DMEM 基础培养基购自生工生物工程 (上海) 股份有限公司; CCK-8 试剂购自上海碧云天生物技术有限公司; ARG1 抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司; CD163 抗体购自英国 Abcam 公司; CD206 抗体购自美国 BioWorld 公司; CD204 抗体购自美国 Santa Cruz 公司; GAPDH 抗体购自美国 Invitrogen 公司; Goat Anti-Rabbit IgG (H+L) HRP 购自杭州弗德生物科技有限公司; 细胞凋亡检测试剂购自星森林 (浙江) 生物医学技术有限公司; ELISA 试剂购自上海酶联生物科技有限公司; 结晶紫购自上海尚宝生物科技有限公司; 磷酸缓冲液购自上海拜奥迪思生物技术公司; 细胞蛋白裂解液购自武汉恒恒生物科技有限公司; 蛋白磷酸酶抑制剂购自武汉卡诺斯科技有限公司。

1.3 仪器 荧光显微镜 (德国徕卡公司); Tanon 5200 全自动化学发光图像分析系统 (北京原平皓生物技术有限公司); 低温高速离心机 (湖南凯达科学仪器有限公司); 电

收稿日期: 2024-04-01

基金项目: 上海市自然科学基金 (22ZR1459400); 上海中医药大学科技发展项目 (23KFL053); 上海中医药大学附属第七人民医院人才培养计划 (BDX2022-02)

作者简介: 杨 静 (1980—), 男, 主任医师, 从事肝癌进展的分子机制研究。Tel: 18918186323, E-mail: yainylj@163.com

* **通信作者:** 李 勇 (1968—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向为中西医结合治疗肝脏肿瘤。Tel: (021) 56639828, E-mail: liyong@shutcm.edu.cn

子天平（苏州赛恩斯仪器有限公司）；ABI 7500 实时 PCR 系统（美国赛默飞公司）；Milli-Q 纯水仪（上海恒奇仪器仪表有限公司）；细胞培养箱（深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司）；多功能酶标仪 [美谷分子仪器（上海）有限公司]。

2 方法

2.1 细胞培养与分组 采用含有 10% 胎牛血清和 100 U/mL青霉素/链霉素的 DMEM 培养基培养人肝癌 HepG2 细胞和人 THP-1 单核细胞，培养条件为 37 ℃、5% CO₂。

2.1.1 M2 型细胞极化 将 THP-1 细胞按 1.6×10⁶/孔密度接种于 6 孔板中，采用 100 ng/mL 佛波酯处理 24 h，得到 M0 型巨噬细胞，再加入 20 ng/mL IL-4 和 IL-13 诱导 24 h，得到 M2 型巨噬细胞^[9]，分为对照组及人参总皂苷低、中、高剂量组（1、5、10 mg/L），对照组加入等体积磷酸缓冲液，处理 24 h 后收集培养基用于细胞因子水平检测；再用磷酸缓冲液冲洗细胞，更换新鲜培养基，继续培养 24 h，收集各组培养基并加入胎牛血清调整至终体积分数为 5%，用以培养 HepG2 细胞。空白组仅用佛波酯处理得到 M0 巨噬细胞。

2.1.2 HepG2 细胞分组 将 HepG2 细胞随机分为 M2 对照组及 M2 人参总皂苷低、中、高剂量组，加入上述第 2 次收集到的 M2 巨噬细胞培养基，开展后续实验。

2.2 CCK-8 法检测 HepG2 细胞活力 HepG2 细胞以 3×10³/孔密度接种于 96 孔板中，加入 M2 巨噬细胞第 2 次收集到的培养液，分别于 24、48、72 h 按试剂盒说明书检测各组细胞的增殖活性。

2.3 细胞划痕实验检测 HepG2 细胞迁移能力 HepG2 细胞培养 24 h 后，通过移液器吸头（100 μL）垂直于细胞做一条直线划痕，模拟伤口，吸弃旧培养基，加入各组 M2 巨噬细胞第 2 次收集到的培养液。在细胞迁移闭合伤口期

间（24 h 后）于显微镜下拍照记录。

2.4 Transwell 实验检测 HepG2 细胞侵袭能力 将 HepG2 细胞接种在 Transwell 小室，小室中为不含胎牛血清的培养基。下层培养板加入各组 M2 巨噬细胞第 2 次收集到的培养液培养 24 h，每组 3 个复孔。磷酸缓冲液清洗 Transwell 小室 2 次后，用 4% 多聚甲醛在室温条件下固定细胞 25 min，0.4% 结晶紫染色 5 min，蒸馏水冲洗。于倒置显微镜下观察，每个样本随机选取 5 个视野计数，取平均数。

2.5 流式细胞术检测 HepG2 细胞凋亡率 将 HepG2 细胞以 4×10⁴/孔密度接种于 6 孔板，加入各组 M2 巨噬细胞第 2 次收集到的培养液处理 HepG2 细胞 24 h，再加入不含 EDTA 的胰蛋白酶消化并收集细胞，磷酸缓冲液洗涤，在 500 μL 缓冲液中重悬。加入 5 μL Annexin V-FITC 和 10 μL PI 处理 HepG2 细胞，避光孵育 15 min，流式细胞仪上机检测 HepG2 细胞凋亡率。

2.6 Western blot 法检测 M2/M1 型巨噬细胞标志物蛋白表达 采用 RIPA 裂解缓冲液提取 M2 型巨噬细胞总蛋白，100 ℃加热 3~5 min 使蛋白变性，BCA 法测定蛋白浓度。每孔上样约 30 μg，SDS-PAGE 电泳分离蛋白，转移到 PVDF 膜上，3% 脱脂牛奶封闭 1 h，洗膜后加入一抗（1：1 000），4 ℃孵育过夜，洗膜后加入辣根过氧化物酶耦联的二抗（1：1 000），37 ℃孵育 1 h。采用 ECL 显色试剂盒显色，全自动化学发光图像分析系统进行可视化分析。

2.7 RT-qPCR 检测 M2/M1 型巨噬细胞标志物的 mRNA 表达 采用 RNeasy Micro 试剂盒分离 M2 型巨噬细胞的总 RNA，高通量 cDNA 逆转录试剂盒逆转录得到第一链 cDNA，按照 SYBR Premix Ex Taq GC 试剂盒说明书进行 RT-qPCR。以 GAPDH 为内参基因，并使用 2^{-ΔΔCT} 方法计算 mRNA 相对表达，引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	正向引物 (5'→3')	反向引物 (5'→3')
ARG1	TGAGCGCCAAGTCCAGAAC	TCTCAAGCAGACCAGCCT
CD163	ACCTGGCTTTTATCACAAGA	GCTGTCTTCTGCATATCACA
CD206	CAGGGAAGCGAGATCCTTA	GCATTACCGATTAGCAAAGA
CD86	ATCTTCAGCCCAATGATGC	CGTTGCGTTAAGGGTTACTGCT
GAPDH	CAAGGTCATCCATGACAACCTTG	GTCCACCACCCTGTTGCTGTAG

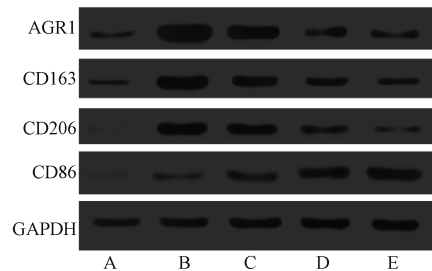
2.8 ELISA 法检测 M2/M1 型巨噬细胞分泌物水平 收集人参皂苷 M2 巨噬细胞第 1 次培养基，根据 ELISA 试剂盒说明书检测 M2 型巨噬细胞分泌物（IL-10、TGF-β）与 M1 型巨噬细胞分泌物（IL-6、TNF-α）水平。

2.9 统计学分析 通过 SPSS 20.0 软件和 GraphPad Prism 8.0 软件进行处理，数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用 Student's *t* 检验，多组间比较采用单因素方差分析。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 人参总皂苷对巨噬细胞表面标志物的影响 与空白组比较，对照组 M2 型巨噬细胞表面标志物（ARG1、CD163、CD206）表达升高（*P* < 0.05）；与对照组比较，人参总皂苷

各剂量组 M2 型巨噬细胞表面标志物（ARG1、CD163、CD206）表达降低（*P* < 0.05），M1 型巨噬细胞表面标志物 CD86 表达升高（*P* < 0.05），见图 1、表 2~3。



注：A 为空白组，B 为对照组，C~E 为人参总皂苷低、中、高剂量组。

图 1 各组巨噬细胞表面标志物蛋白条带

表 2 人参总皂苷对巨噬细胞表面标志物蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	ARG1	CD163	CD206	CD86
空白组	0.11±0.05	0.16±0.03	0.12±0.03	0.09±0.02
对照组	1.35±0.03 [*]	1.21±0.07 [*]	1.19±0.02 [*]	0.25±0.07 [*]
人参总皂苷低剂量组	1.11±0.08 [#]	0.72±0.11 [#]	0.89±0.03 [#]	0.56±0.03 [#]
人参总皂苷中剂量组	0.59±0.02 [#]	0.55±0.08 [#]	0.52±0.09 [#]	0.71±0.08 [#]
人参总皂苷高剂量组	0.49±0.03 [#]	0.46±0.02 [#]	0.39±0.05 [#]	0.82±0.06 [#]

注：与空白组比较, ^{*} $P<0.05$ ；与对照组比较, [#] $P<0.05$ 。

表 3 人参总皂苷对巨噬细胞表面标志物 mRNA 表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	ARG1	CD163	CD206	CD86
空白组	0.09±0.01	0.11±0.03	0.12±0.07	0.11±0.02
对照组	0.91±0.12 [*]	0.89±0.02 [*]	0.93±0.05 [*]	0.31±0.05 [*]
人参总皂苷低剂量组	0.79±0.08 [#]	0.72±0.07 [#]	0.85±0.12 [#]	0.58±0.06 [#]
人参总皂苷中剂量组	0.63±0.03 [#]	0.65±0.09 [#]	0.71±0.07 [#]	0.69±0.02 [#]
人参总皂苷高剂量组	0.52±0.06 [#]	0.53±0.06 [#]	0.56±0.08 [#]	0.88±0.09 [#]

注：与空白组比较, ^{*} $P<0.05$ ；与对照组比较, [#] $P<0.05$ 。

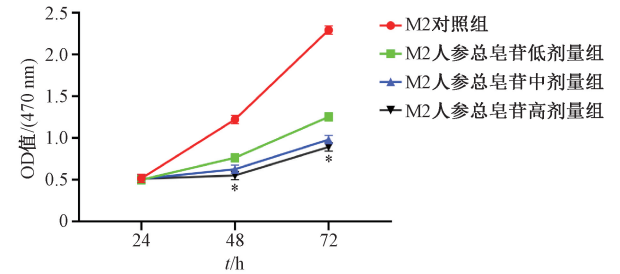
3.2 人参总皂苷对 M1/M2 巨噬细胞因子分泌的影响 与空白组比较, 对照组培养液中 M2 型巨噬细胞分泌物 IL-10、TGF- β 水平升高 ($P<0.05$)；与对照组比较, 人参总皂苷各剂量组培养液中 M2 型巨噬细胞分泌物 IL-10、TGF- β 水平降低 ($P<0.05$)，M1 型巨噬细胞分泌物 IL-6、TNF- α 水平升高 ($P<0.05$)，见表 4。

表 4 人参总皂苷对 M1/M2 巨噬细胞因子分泌的影响 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	IL-10	TGF- β	IL-6	TNF- α
空白组	0.08±0.01	0.09±0.03	0.11±0.02	0.09±0.05
对照组	5.89±0.18 [*]	9.23±0.32 [*]	3.23±0.15 [*]	2.31±0.09 [*]
人参总皂苷低剂量组	4.19±0.07 [#]	7.22±0.16 [#]	8.83±0.23 [#]	5.53±0.13 [#]
人参总皂苷中剂量组	3.03±0.08 [#]	6.05±0.08 [*]	10.81±0.05 [#]	7.19±0.22 [#]
人参总皂苷高剂量组	2.02±0.16 [#]	3.13±0.09 [#]	12.36±0.12 [#]	10.58±0.11 [#]

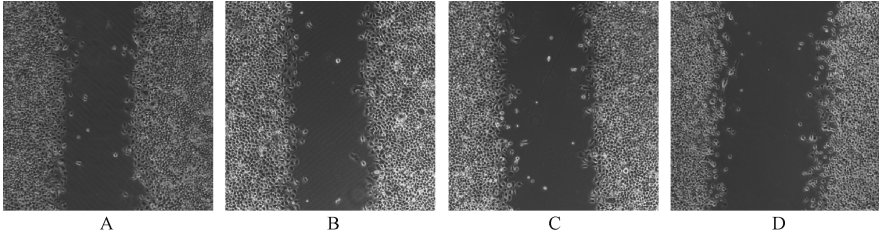
注：与空白组比较, ^{*} $P<0.05$ ；与对照组比较, [#] $P<0.05$ 。

3.3 巨噬细胞极化对 HepG2 细胞增殖活性的影响 由图 2 可知, 与 M2 对照组比较, M2 人参总皂苷高剂量组 M2 型巨噬细胞减少 ($P<0.05$)，HepG2 细胞增殖活性降低。



注：与 M2 对照组比较, ^{*} $P<0.05$ 。

图 2 巨噬细胞极化对 HepG2 细胞增殖活性的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)



注：A 为 M2 对照组, B~D 为 M2 人参总皂苷低、中、高剂量组。

图 3 各组 HepG2 细胞迁移情况 ($\times 200$)

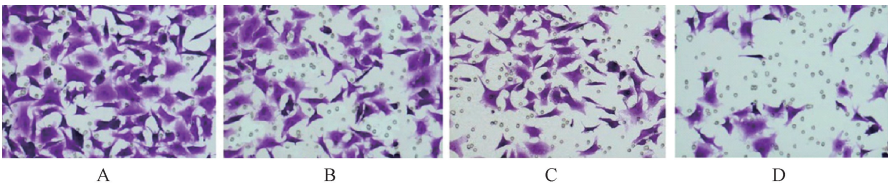
3.4 巨噬细胞极化对 HepG2 细胞迁移能力的影响 与 M2 对照组比较, M2 人参总皂苷各剂量组 M2 型巨噬细胞减少, HepG2 细胞迁移率降低 ($P<0.05$)，见图 3、表 5。

表 5 巨噬细胞极化对 HepG2 细胞迁移能力的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	细胞迁移率%
M2 对照组	88.79±12.18
M2 人参总皂苷低剂量组	66.19±9.07 [*]
M2 人参总皂苷中剂量组	49.13±9.28 [*]
M2 人参总皂苷高剂量组	31.22±8.16 [*]

注：与 M2 对照组比较, ^{*} $P<0.05$ 。

3.5 巨噬细胞极化对 HepG2 细胞侵袭能力的影响 由图 4 可知, 与 M2 对照组比较, M2 人参总皂苷各剂量组 M2 型巨噬细胞减少, HepG2 细胞侵袭数降低 ($P<0.05$)。



注：A 为 M2 对照组，B~D 为 M2 人参总皂苷低、中、高剂量组。

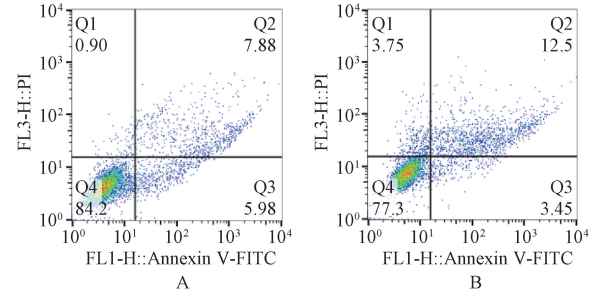
图 4 各组 HepG2 细胞侵袭情况 (×400)

表 6 巨噬细胞极化对 HepG2 细胞侵袭活性的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	侵袭细胞数量/个
M2 对照组	103.29±16.88
M2 人参总皂苷低剂量组	79.19±7.37 *
M2 人参总皂苷中剂量组	55.38±9.16 *
M2 人参总皂苷高剂量组	32.82±9.36 *

注：与 M2 对照组比较, * $P<0.05$ 。

3.6 巨噬细胞极化对 HepG2 细胞凋亡率的影响 由表 7、图 5 可知，与 M2 对照组比较，M2 人参总皂苷各剂量组 M2



注：A 为 M2 对照组，B~D 为 M2 人参总皂苷低、中、高剂量组。

图 5 各组 HepG2 细胞凋亡情况

4 讨论

早期肝细胞癌主要依靠手术切除或局部区域治疗（冷冻疗法、射频或微波消融等）^[3]，约 10%~20% 患者会出现复发和转移^[3]。近年来，癌症免疫疗法兴起，其通过唤醒免疫系统对肿瘤产生反应而赋予预后益处，并在转移肝细胞癌中取得了阶段性的成功^[5-6]。但目前肝癌免疫疗法尚处于起步阶段，开发针对肝癌免疫环境的新疗法以及突破肝癌治疗瓶颈乃是当务之急。炎症微环境中的肝细胞癌相关巨噬细胞影响着肝细胞癌进展，其在炎症反应中扮演重要角色，是肿瘤微环境和肿瘤之间的桥梁^[10]。因此，阐明肝细胞癌的癌细胞与巨噬细胞相互作用的分子机制可能为肝细胞癌的治疗提供新策略。

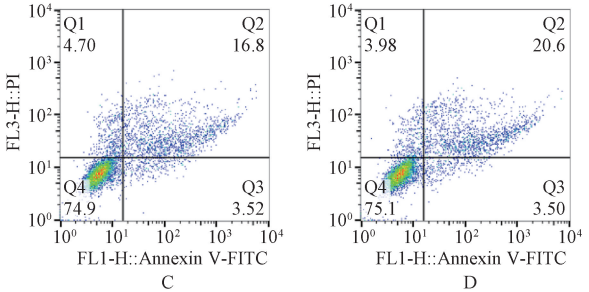
肿瘤相关巨噬细胞的可塑性使其响应于不同的微环境信号（来自癌细胞或微环境细胞的分泌因子），然后分别极化为抗肿瘤 M1 表型和促肿瘤 M2 表型巨噬细胞^[5]。与肿瘤相关巨噬细胞密度相比，肿瘤相关巨噬细胞功能表型的极化与肿瘤分期的关系更加密切和准确，其中涉及到癌症早期阶段的 M1 表型到晚期阶段的 M2 表型的动态转化^[11-12]。因此，分析巨噬细胞活化状态，阐明肿瘤部位巨噬细胞极化类型（M1/M2），有助于癌症患者的生存预测。有关结肠癌、肺癌和肝细胞癌的研究也早已证实 M1/M2 巨噬细胞

型巨噬细胞减少，HepG2 细胞凋亡率升高 ($P<0.05$)。

表 7 巨噬细胞极化对 HepG2 细胞凋亡率的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	细胞凋亡率/%
M2 对照组	7.29±0.18
M2 人参总皂苷低剂量组	12.12±0.11 *
M2 人参总皂苷中剂量组	16.38±0.18 *
M2 人参总皂苷高剂量组	20.82±0.15 *

注：与 M2 对照组比较, * $P<0.05$ 。



极化与患者不良预后之间的关联，M1/M2 标志物（CD86、CD206、CD163 等）也成为癌症预后的关键检测因子^[13-15]。例如，在乳腺癌中，M1 型巨噬细胞在肿瘤抑制基因 *DRD2* 与乳腺癌细胞串扰过程中产生，并进一步激活介导细胞凋亡的信号通路，抑制肿瘤进展^[16]。在肺癌中，抑制肺癌细胞内 USP7 表达可激活 p38 MAPK 通路将 TAMs 重编程为 M1 表型，逆转存在于肿瘤微环境中的免疫抑制作用，提高肺癌免疫治疗效率^[17-18]。在口腔鳞状细胞癌中，M1/M2 极化比率和抗肿瘤免疫能力的下调可能与 RACK1/NF- κ B 通路的激活有关^[19-20]。基于目前对 M1 表型抑制肿瘤发展的作用分析，利用细胞内部因素或外部干预的手段调控肿瘤相关巨噬细胞极化为 M1 巨噬细胞，逆转肿瘤微环境中的免疫抑制状态提高抗肿瘤活性，已经成为一种有吸引力的抑制肿瘤进展的治疗策略。

在本研究中，通过在培养基中加入佛波酯将 THP-1 细胞诱导为 M0 巨噬细胞，然后继续加入 IL-4 和 IL-13 将 M0 巨噬细胞诱导为 M2 巨噬细胞。RT-qPCR 和 Western blot 实验发现，空白组细胞中 ARG1、CD163、CD206 和 CD204 表达增加，并且培养基中 IL-10、IL-13、TGF- β 分泌水平增加，表明 M2 巨噬细胞诱导成功。加入人参总皂苷后，M2 巨噬细胞标志物表达降低，IL-10、TGF- β 分泌水平降低；

M1 巨噬细胞标志物表达增加, IL-6、TNF- α 分泌水平增加, 表明人参总皂苷能够促进 M2 巨噬细胞向 M1 巨噬细胞极化。此外, 用不同剂量人参总皂苷处理后的 M2 巨噬细胞培养基处理 HepG2 细胞后发现, 随着 M2 巨噬细胞比例降低, 肝癌细胞 HepG2 细胞的增殖、侵袭和迁移能力降低, 凋亡率增加。以上结果提示, 人参皂苷促进 M2 巨噬细胞向 M1 巨噬细胞极化后, 能够抑制 HepG2 细胞的增殖、侵袭和迁移能力, 并提高 HepG2 凋亡率。

综上所述, 人参总皂苷可能通过调节巨噬细胞 M2 型极化, 进而抑制肝细胞癌的进展。

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] McGlynn K A, Petrick J L, El-Serag H B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2021, 73(Suppl 1): 4-13.

[3] Llovet J M, Castet F, Heikenwalder M, *et al.* Immunotherapies for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3): 151-172.

[4] Liu Y P, Zheng C C, Huang Y N, *et al.* Molecular mechanisms of chemo- and radiotherapy resistance and the potential implications for cancer treatment[J]. *Med Comm*, 2021, 2(3): 315-340.

[5] Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, *et al.* Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(8): 525-543.

[6] 赵娅菽, 邓丽聪, 曹 玥, 等. 人参皂苷 Rg3 与 5-氟尿嘧啶联用对结肠癌小鼠肿瘤的血管生成与肿瘤生长抑制效果的实验研究[J]. *四川大学学报 (医学版)*, 2024, 55(1): 111-117.

[7] 黄雨杭, 陈靖峰, 唐 乾, 等. 基于人参皂苷 Rh2 反向筛选抗非小细胞肺癌靶点[J]. *分子科学学报*, 2023, 39(6): 512-520.

[8] Michels N, van Aart C, Morisse J, *et al.* Chronic inflammation towards cancer incidence; A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 157: 103177.

[9] 任 爱, 沈丹阳, 王源宁, 等. 蜜环菌 β -1, 6-葡聚糖通过调节人源巨噬细胞极化发挥抑制结肠癌作用[J]. *吉林大学学报 (理学版)*, 2023, 61(1): 172-178.

[10] Wen Y, Lambrecht J, Ju C, *et al.* Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1): 45-56.

[11] 吴婧婧, 黄 琦, 彭 瑶, 等. SPP1、PD-L1 的表达与 M2 巨噬细胞在肝细胞癌中的关系及对预后的影响研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(6): 970-975.

[12] 肖 锋, 肖静文, 张海燕, 等. 肝细胞癌组织中 M2 型肿瘤相关巨噬细胞浸润的临床意义[J]. *中华消化杂志*, 2023, 43(5): 327-332.

[13] Xu Y, Wang X, Liu L, *et al.* Role of macrophages in tumor progression and therapy (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2022, 60(5): 57.

[14] 饶紫琦, 刘 菁, 陈炳林, 等. 热疗对巨噬细胞 M2 极化作用及其对肺癌细胞侵袭、迁移影响的体外实验研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(17): 2207-2213.

[15] 牛媛媛, 汪龙德, 胥文娟, 等. 巨噬细胞 M1/M2 型极化在不同肝病中的作用研究进展[J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2024, 44(4): 509-517.

[16] Meng Q, Duan X Y, Yang Q C, *et al.* SLAMF6/Ly108 promotes the development of hepatocellular carcinoma via facilitating macrophage M2 polarization[J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(3): 83.

[17] Wu M F, Lin C A, Yuan T H, *et al.* The M1/M2 spectrum and plasticity of malignant pleural effusion-macrophage in advanced lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(5): 1435-1450.

[18] Dai X M, Lu L S, Deng S K, *et al.* USP7 targeting modulates anti-tumor immune response by reprogramming tumor-associated macrophages in lung cancer[J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 9332-9347.

[19] Andreuzzi E, Fejza A, Polano M, *et al.* Colorectal cancer development is affected by the ECM molecule EMILIN-2 hinging on macrophage polarization via the TLR-4/MyD88 pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 60.

[20] Dan H X, Liu S, Liu J J, *et al.* RACK1 promotes cancer progression by increasing the M2/M1 macrophage ratio via the NF- κ B pathway in oral squamous cell carcinoma[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(4): 795-807.