DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-05-001

·专家论坛·
·EXPERT FORUM·

circZFAND6 调控三阴型乳腺癌 TAMs 向 M2 型极化的机制

刘睿涵[1,2],叶熹罡[2],王守亮[1,2],张孟利[1,2],毛思怡[1,2],余建武[1,2],李舜[1,2],谭维格[1,2]
(1.广州医科大学附属第一医院乳腺外科,广州 510080; 2.广州医科大学,广州 510080)



专家简介 谭维格,医学博士/博士后,广州医科大学附属第一医院乳腺外科副主任医师、副教授、硕士生导师。从事乳腺疾病的基础和临床研究,研究方向为乳腺癌发病及耐药机制研究。现担任广东省医师协会乳腺专科医师分会青年学组委员、秘书,广东省基层医药学会乳腺微创重建专业委员会委员,广州市医师协会乳腺病分会委员,广州市抗癌协会巾英分会委员。获国家自然科学基金、广东省自然科学基金、广州市科技计划项目以及广州医科大学附属第一医院国家级培育项目等多项科研基金资助。以第一/通信作者在国际学术期刊发表 SCI 论文 10 余篇。

摘要 **目的** 探讨 circZFAND6 调控三阴型乳腺癌(TNBC)肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)向 M2 型极化的调控机制。**方法** 构建用 Luciferase 重组病毒感染和标记细胞系;用 CRISPR/Cas9 自带 EGFP 系统靶向敲低 circZFAND6 的表达;细胞生物学功能实验等检测 circZFAND6 对 TNBC 细胞增殖、克隆形成及侵袭能力的影响。qRT-PCR、免疫组化、Western blot 检测肿瘤组织或细胞中免疫相关基因和蛋白的表达情况。**结果** circZFAND6 在 TNBC 肿瘤组织中表达上调,可促进乳腺癌细胞增殖、侵袭等恶性转化。而 circZFAND6 高表达的肿瘤组织中 $CD3^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞浸润明显减少,而 CD163 标记的 M2 型 TAMs 明显增多。过表达 circZFAND6 可上调 c-MYC 和 CD47 蛋白水平,从而促进免疫 T 细胞的耗竭,并推动 TAMs 向 M2 型极化。**结论** 在 TNBC 中,过表达 circZFAND6 可促进肿瘤免疫微环境中 TAMs 向 M2 型极化以及 T 细胞的耗竭。

关键词: 三阴型乳腺癌;肿瘤相关巨噬细胞;circZFAND6;M2 型极化;肿瘤免疫微环境
中图分类号: R737.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1008-2409(2024)05-0001-07

基金项目: 国家自然科学基金委青年科学基金项目(81902948);广州市科技基础与应用基础研究项目(202201010029)。
第一作者: 刘睿涵,硕士研究生,研究方向为乳腺癌基础研究。
通信作者: 谭维格,betty-1008@163.com。

中国知网 https://www.cnki.net

Mechanism of circZFAND6 in regulating the polarization of TAMs to M2 type in triple negative breast cancer

LIU Ruihan[1,2], YE Xigang[2], WANG Shouliang[1,2], ZHANG Mengli[1,2], MAO Siyi[1,2], YU Jianwu[1,2], LI Shun[1,2], TAN Weige[1,2]

(1. Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510080, China; 2. Guangzhou Medical University, Guangzhou 510080, China)

Abstract **Objective** To explore the mechanism of circZFAND6 in regulating the polarization of tumor-associated macrophages (TAMs) to M2 type in triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods** Luciferase recombinant virus was used to infect and label cell lines. circZFAND6 expressed was knocked out using CRISPR/Cas9 self-contained EGFP system. The effects of circZFAND6 on the proliferation, clonogenesis and invasion of TNBC cells were determined by cell counting, clonogenesis and Transwell invasion assay. The expression of immune-related genes and proteins in tumor tissues or cells were detected by qRT-PCR, immunohistochemistry and Western blot. **Results** circZFAND6 is up-regulated in TNBC tumor tissues, which can promote malignant transformation such as proliferation and invasion of breast cancer cells. In addition, the expression of circZFAND6 increased in immunotherapy-resistant TNBC tumor tissues, while the infiltration of $CD3^+$ T cells and $CD8^+$ T cells in tumor tissues of patients with high expression of circZFAND6 decreased significantly, while the number of CD163-labeled M2 TAMs increased significantly. At the same time, overexpression of circZFAND6 may up-regulate c-MYC and CD47 protein levels in breast cancer cells, thus promoting the depletion of immune T cells and promoting the polarization of TAMs to M2 type. **Conclusion** In TNBC, circZFAND6 is closely related to the immunotherapy and immune microenvironment of TNBC. The high expression of circZFAND6 can promote the polarization of TAMs to M2 type and the depletion of T cells in the tumor immune microenvironment.

Keywords: triple-negative breast cancer; tumor-associated macrophages; circZFAND6; M2 polarization; tumor immune microenvironment.

三阴型乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)恶性程度高,预后差,且缺乏明确的治疗靶点,是乳腺癌治疗领域的难题。近年来,以程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)单抗为代表的免疫治疗进展迅速,给TNBC的治疗带来了新的方案。然而,在TNBC中,PD-1/PD-L1单抗治疗的有效率仅为20%~40%,限制了其临床应用。因此,如何提高TNBC免疫治疗的效果已成为临床工作者和研究者们广泛关注的热点问题。TNBC免疫治疗失败的主要原因在于肿瘤的免疫逃逸,而肿瘤免疫微环境中M2型肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是促进免疫逃逸的关键细胞。研究肿瘤微环境中TAMs向M2型极化的调控机制,发现并确定TAMs的特异性靶点,重塑免疫抑制微环境,有望提高TNBC的免疫治疗效果。

本研究以circZFAND6(环状RNA hsa_circRNA_0000643)作为切入点,探讨circZFAND6调控TNBC免疫微环境中TAMs向M2型极化的作用及可能的分子机制,为临床免疫治疗TNBC提供新思路和新靶点。

中国知网 https://www.cnki.net

1　材料和方法

1.1　材料与试剂

人乳腺癌细胞系 MD-MBA-231 和 MCF-7 细胞，人单核细胞白血病细胞系 THP-1 细胞(中国科学院上海生命科学院生化细胞所)。胎牛血清，细胞培养基 DMEM，RNA 提取试剂 TRIzol，转染试剂 Lipofectamine 3000，抗生素，circZFAND6 模拟物及对照物，引物、内参 U6 序列及其对照无关序列(Invitrogen，美国)；RNA 抽提试剂盒(Applied Biosystems，美国)；双荧光素酶活性检测试剂盒，qSYBR-Green-containing PCR 试剂盒，TaqMan 反转录试剂盒(Qiagen，美国)；Transwell 小室，基质胶和细胞计数板(25×16 格)(BD，美国)；紫外可见分光光度计(Thermo，Nanodrop 2000，美国)；奥林巴斯正置显微镜 OLYMPUS BX51(Olympus 公司，UIS2 光学成像系统，日本)。

1.2　细胞培养

人乳腺癌 MD-MBA-231 和 MCF-7 细胞培养于含 0.1 g/L 链霉素、10% FBS、100 U/mL 青霉素和 90% DMEM 培养基中，置于 5% CO_2、37 ℃的细胞培养箱中进行培养。

1.3　细胞转染和基因敲低

使用 0.25%胰蛋白酶消化对数生长期的乳腺癌细胞，制成单个细胞悬液，然后接种 6 孔板，每孔 2 mL细胞培养液(8×10^3个细胞)，然后置于细胞培养箱中。用 Luciferase 重组病毒感染已经建立的稳定细胞系，建立 Luciferase 标记的细胞系；采用 CRISPR/Cas9 自带 EGFP 系统靶向敲低 MD-MBA-231 和 MCF-7 细胞 circZFAND6；处理细胞 8 h 后，更换成常规使用的细胞培养基，48 h 后，收集这些细胞进行后续实验。

1.4　RNA 提取及 qRT-PCR 实验

在 6 孔板的每个孔加入 100 μL TRIzol 裂解液，然后在室温静置 5 min。接着，加入 140 mL 氯仿并震荡 20 s 后，再在室温放置 8 min。4 ℃ 15 000 r/min 离心 20 min，然后将上层液体转移至另一个干净的 EP 管中。按照 1 体积的异丙醇和 2 体积的 TRIzol 的比例，加入上层液体中，混匀后在室温静置 18 min。随后，离心并移除上面液体。加入 500 μL 75%乙醇来冲洗离心管底部的沉淀物，然后，4 ℃ 12 000 r/min离心 15 min。接着，移除上面液体，并将底部沉淀物溶解于 30 μL 无酶水。最后，使用紫外可见分光光度计检测 A260/A280 比值。合格后，将样品保存在-80 ℃冰箱中备用。

qRT-PCR 实验，将提取的 RNA 进行反转录。circZFAND6 的引物序列为 F: 5′-ATGGCTTCAAGTAATCCAGGA-3′; R: 5′-GTGCAGGGTCCGAGGT-3′; 内参 U6 的引物序列为 F: 5′-CTCGCTTCGGCAGCA CA-3′; R: 5′-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3′。mRNA 的相对表达量采用公式 $2^{-\Delta\Delta}$CT 计算。

1.5　细胞增殖曲线分析细胞增殖能力

乳腺癌细胞经 0.25%胰酶消化后，细胞的浓度调至 5×10^3个/mL。然后将细胞接种到 24 孔板中，每个孔 500 μL。使用细胞计数板(25×16 格)计细胞数量，每 24 h 进行 1 次细胞计数，连续 4 d，然后绘制细胞增殖曲线图。

1.6　克隆形成实验

制备对数生长期乳腺癌单个细胞悬液，梯度倍数稀释，每组设置 3 个平行样。每组细胞以 100 个/孔接种于 6 孔板中，轻晃细胞使其分散均匀。置于 5% CO_2、37 ℃细胞培养箱中培养 7 d。结晶紫染色，显微镜下进行细胞克隆计数。

1.7　细胞侵袭实验

基质胶铺于 Transwell 小室内，静置 6 h 后待其成膜。往小室上腔层内接种制备好的细胞稀释液 150 μL，取完全培养基 350 μL 置于下腔层内，在培养箱内孵育 36 h 后，结晶紫染色。用棉签除去上室中内侧细胞，用 PBS 缓冲液进行 3 次清洗，倒置小室并晾干，然后，置显微镜下观察、计数。

1.8　组织 circZFAND6 及相关基因的表达检测

采集 28 对 TNBC 癌组织及其癌旁组织标本(来源于广州医科大学附属第一医院病理科)，采用 qRT-PCR 及免疫组化检测 TNBC 患者癌组织及其癌旁组织的 circZFAND6 及相关基因的表达。

1.9　统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件分析数据，计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

中国知网　https://www.cnki.net

2　结果

2.1　circZFAND6 在 TNBC 癌组织中表达

circZFAND6 在 TNBC 癌组织中的表达高于癌旁组织，差异有统计学意义（$P < 0.05$），结果如图 1 所示。

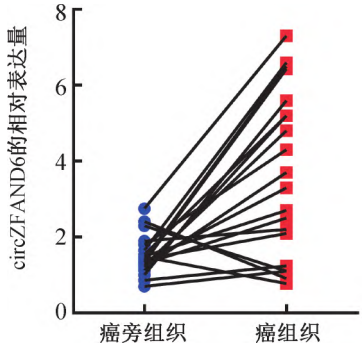
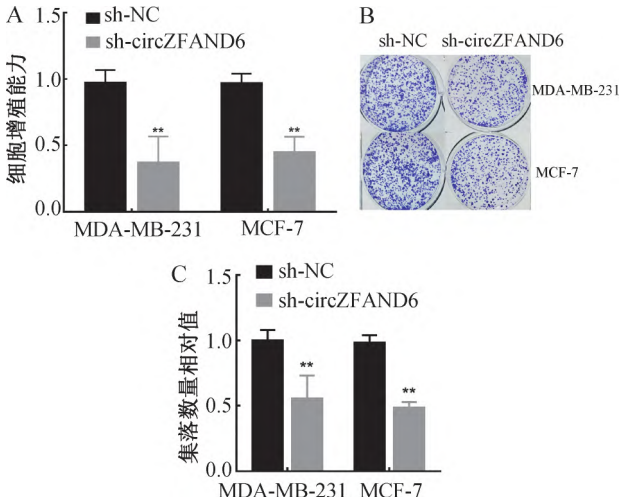


图 1　circZFAND6 在癌组织中的表达分析

2.2　circZFAND6 促进肿瘤细胞增殖

敲低 MD-MBA-231 和 MCF-7 细胞的 circZFAND6 表达能够抑制乳腺癌细胞增殖，差异有统计学意义（$P<0.01$），结果如图 2 所示。

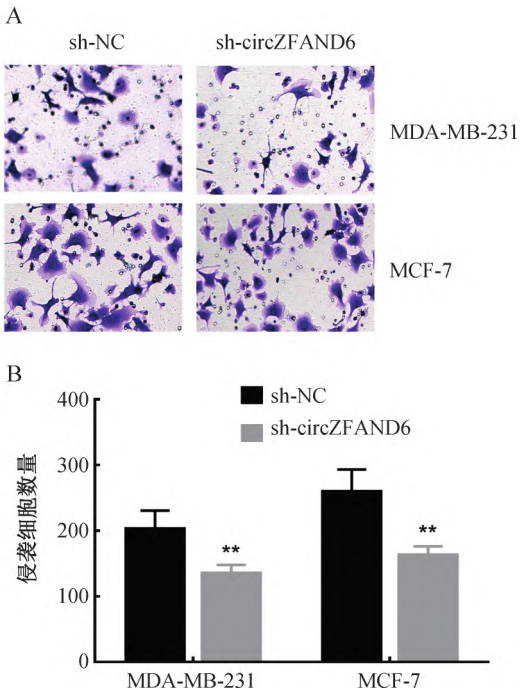


注：A.细胞增殖能力分析；B.细胞集落形成能力检测；C.细胞集落的相对数量分析。与 sh-NC 组比较，$^{**}P<0.01$。

图 2　敲低 circZFAND6 可抑制乳腺癌细胞增殖

2.3　circZFAND6 促进肿瘤细胞侵袭

敲低 MD-MBA-231 和 MCF-7 细胞 circZFAND6，乳腺癌细胞的侵袭能力降低，差异有统计学意义（$P<0.01$），结果如图 3 所示。



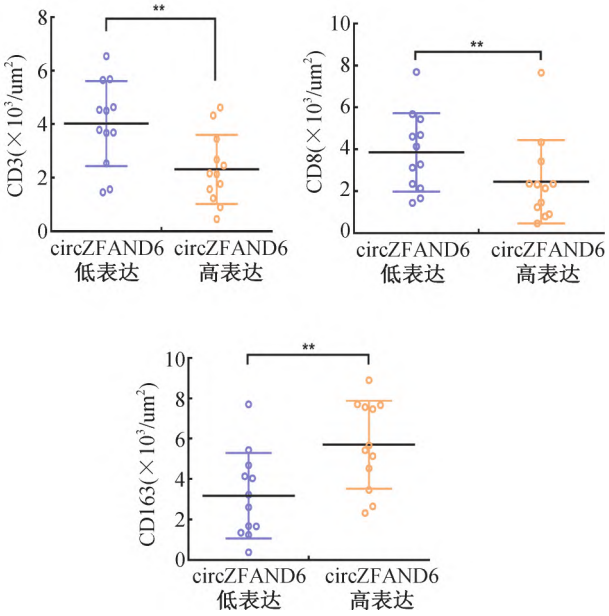
注：A. Transwell 试验评估细胞迁移能力；B. Image J 量化分析侵袭细胞数量。与 sh-NC 组比较，$^{**}P<0.01$。

图 3　敲低 circZFAND6 可抑制乳腺癌细胞侵袭

2.4　circZFAND6 促进免疫 T 细胞耗竭，驱动 TAMs 向 M2 型极化

为了进一步验证 circZFAND6 与免疫抑制以及免疫治疗的相关性，根据 28 例患者 circZFAND6 表达量的中位数将患者分为 circZFAND6 高表达组（$n=14$）和低表达组（$n=14$）。通过免疫组化检测 28 例患者原发肿瘤组织石蜡切片中 CD3（$CD3^+$T 细胞标记物）、CD8（$CD8^+$T 细胞标记物）以及 CD163（M2 型 TAMs 标记物）的表达，结果发现，circZFAND6 高表达患者的 $CD3^+$T 细胞、$CD8^+$T 细胞浸润明显减少，而 M2 型 TAMs 增多，提示 circZFAND6 高表达促进了免疫 T 细胞的耗竭，并驱动 TAMs 向 M2 型极化，结果如图 4 所示。

中国知网　https://www.cnki.net



注: 高表达与低表达比较，$^{**}P<0.01$。

图 4　circZFAND6 表达与免疫 T 细胞的耗竭及 TAMs 向 M2 型极化分析

2.5　敲低 circZFAND6 的乳腺癌细胞 c-MYC 和 CD47 蛋白表达下调

敲低 MD-MBA-231 中 circZFAND6 的表达，乳腺癌细胞中 c-MYC 和 CD47 蛋白的表达水平降低，结果如图 5 所示。

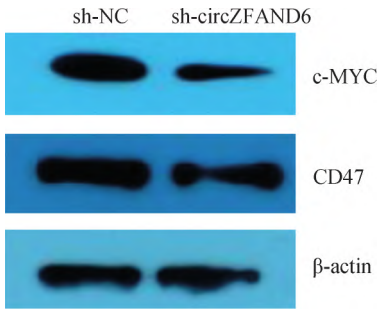


图 5　免疫印迹检测乳腺癌细胞中 c-MYC 和 CD47 蛋白表达

3　讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，随着发病率的不断上升，乳腺癌已成为我国女性最常见的肿瘤死亡原因之一[4]。其中，TNBC 是一种 ER、PR 和 HER-2 表达均呈阴性的乳腺癌，发病率占全部乳腺癌的 15%～20%，多见于年轻女性[5]。与其他亚型的乳腺癌相比，TNBC 恶性程度高，侵袭性强，易发生转移，预后较其他类型乳腺癌差。TNBC 对内分泌治疗和阻断 HER2 的靶向治疗效果均不佳，化疗为其主要治疗手段，然而 TNBC 化疗后极易耐药，严重影响患者预后。因此，TNBC 一直是乳腺癌领域的治疗难题[6]。

近年来，以 PD-1/PD-L1 单抗为代表的免疫检查点疗法为 TNBC 提供了新的治疗方案[7-8]。研究[9]显示，相较于传统的乳腺癌治疗方法，PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗能够有效提高 TNBC 患者的整体疗效及生存率。然而，PD-1/PD-L1 抑制剂单独用药治疗 TNBC 的有效率仅为 20%～40%，限制其临床应用[10]。因此，如何提高 TNBC 免疫治疗的效果已成为临床工作者和研究者广泛关注的问题。

TNBC 免疫治疗失败的主要原因是肿瘤免疫逃逸。研究[11]显示，TAMs 介导了肿瘤免疫逃逸，但具体作用机制有待进一步探索。肿瘤微环境(tumor microenvironment，TME) 中的免疫细胞与肿瘤免疫治疗的效果密切相关，而其中最主要的免疫细胞 TAMs 对调节肿瘤免疫和炎症反应有重要作用[12]。研究[13-14]证实，TAMs 具有高度可塑性，可在不同的微环境中表现出明显功能差异的两种极化状态，分别是促炎抑生长的 M1 表型和抗炎促修复的 M2 表型。M1 型 TAMs 为经典活化的巨噬细胞，抗原递呈功能强，促进抗肿瘤免疫反应，抑制肿瘤的发生发展; M2 型 TAMs 为替代性活化的巨噬细胞，抗原递呈能力低，抑制 $CD8^+$ T 细胞激活，促进调节性 T 细胞(Tregs) 的募集和肿瘤的免疫逃逸，从而促进肿瘤生长。M2 型 TAMs 不仅缺乏吞噬肿瘤细胞的功能，而且还在肿瘤的免疫逃避过程中起重要作用，它是 TME 免疫抑制的核心，也是预后不良的标志物[15]。研究[16-17]表明，M2 型 TAMs 对免疫治疗有抵抗作用。在免疫检查点抑制剂疗法中，如 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗，M2 型 TAMs 可以通过上调免疫检查点分子 PD-1/PD-L1 和免疫抑制细胞因子，直接抑制 T 细胞并通过与 Tregs 的串扰形成正反馈循环来增强 TAMs 的免疫抑制特性和捕获抗 PD-1 抗体来间接抑制 T 细胞[18]，从而促进肿瘤细胞的免疫逃逸。因此，研究肿瘤免疫微环境中 TAMs 向 M2 型极化的调

中国知网　https://www.cnki.net

节机制，发现更多的肿瘤免疫逃逸信号并确定 TAMs 的特异性靶点，重塑免疫抑制微环境，是提高当前免疫治疗效果的重要策略。在 TME 中，circRNAs 在调节肿瘤进展和免疫逃逸中起着重要作用[19-20]。下调或沉默 circDENND4C 可通过增加 mir-200b/c 的表达抑制乳腺癌细胞的糖酵解、迁移和侵袭[21]。circRNAs 在 PD-1/PD-L1 信号通路上发挥着重要的调控作用，在肿瘤免疫微环境以及免疫治疗中有不可替代的作用。然而，目前，circRNAs 参与 PD-1/PD-L1 通路以及肿瘤免疫微环境调控的分子机制在多种类型的肿瘤中尚未完全阐明。

为了进一步探讨 circZFAND6 与免疫抑制以及免疫治疗的相关性，本研究通过免疫组化检测患者原发肿瘤组织石蜡切片中 CD3（$CD3^+$ T 细胞标记物）、CD8（$CD8^+$ T 细胞标记物）以及 CD163（M2 型 TAMs 标记物）的表达。本研究发现，circZFAND6 高表达的患者肿瘤组织中 $CD3^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞浸润明显减少，而 CD163 标记的 M2 型 TAMs 明显增多，提示 circZFAND6 高表达可能促进肿瘤免疫微环境中免疫 T 细胞的耗竭，并驱动 TAMs 向 M2 型极化，是肿瘤免疫逃逸的参与者之一。circZFAND6 的敲低能下调乳腺癌细胞中 c-MYC 和 CD47 蛋白的表达水平。原癌基因 c-MYC 属 MYC 酪氨酸激酶家族（c-MYC family kinases，SFKs），是被鉴别出来的第一个可诱导细胞转化的基因[22-23]。c-MYC 路径被活化，可促进多种肿瘤细胞的增殖与侵袭，c-MYC 蛋白激酶水平以及活性的变化与肿瘤的恶性程度以及预后相关联，且 c-MYC 的激活可促进 CD47 表达上调，从而促进肿瘤转移进展[24-25]。CD47 位于细胞表面，是一种跨膜糖蛋白分子，可与多种蛋白质结合，包括整合素、血小板反应蛋白-1 和信号调节蛋白 α[26]。过表达 circZFAND6 能够上调乳腺癌细胞中 CD47 蛋白水平。肿瘤细胞表面高表达的 CD47 结合巨噬细胞表面的调节蛋白 α 后，释放“别吃我”信号，导致巨噬细胞介导的吞噬作用被抑制，从而阻止肿瘤细胞被巨噬细胞吞噬，造成免疫耐受[2-3]。circZFAND6 参与肿瘤免疫逃逸的机制如图 6 所示。

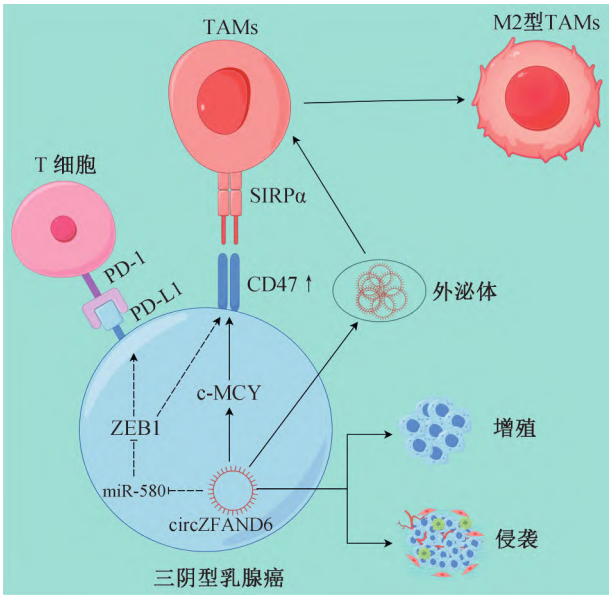


图 6　circZFAND6 调控三阴型乳腺癌 TAMs 向 M2 型极化的机制

4　结论

基于以上的研究结果，在 TNBC 中，促癌基因 circZFAND6 与 TNBC 免疫治疗以及免疫微环境密切相关，可上调 CD47 的表达，circZFAND6 高表达可促进肿瘤免疫微环境中 TAMs 向 M2 型极化以及 T 细胞的耗竭，是肿瘤免疫逃逸的参与者之一。

参考文献

[1] HU L Y，ZHUANG W T，CHEN M J，et al. EGFR oncogenic mutations in NSCLC impair macrophage phagocytosis and mediate innate immune evasion through up-regulation of CD47 [J]. J Thorac Oncol，2024，19（8）：1186-1200.

[2] ZHANG A L，REN Z H，TSENG K F，et al. Dual targeting of CTLA-4 and CD47 on T_{reg} cells promotes immunity against solid tumors [J]. Sci Transl Med，2021，13（605）：eabg8693.

[3] TIAN L，XU B，TENGK Y，et al. Targeting fc receptor-mediated effects and the “don’t eat me” signal with an oncolytic virus expressing an anti-CD47 antibody to treat metastatic ovarian cancer [J]. Clin Cancer Res，2022，28（1）：201-214.

[4] SIEGEL R L，MILLER K D，FUCHS H E，et al. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin，2022，72（1）：7-33.

[5] CAREYL A. Finding the positive in triple-negative breast cancer [J]. Nat Cancer，2021，2（5）：476-478.

中国知网　https://www.cnki.net

[6] LEHMANNB D, COLAPRICO A, SILVA T C, et al. Multi-omics analysis identifies therapeutic vulnerabilities in triple-negative breast cancer subtypes [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6276.

[7] KOH S B, ELLISEN L W. Immune activation and evolution through chemotherapy plus checkpoint blockade in triple-negative breast cancer [J]. Cancer Cell, 2021, 39(12): 1562-1564.

[8] SPRINGL M, NAKAJIMA E, HUTCHINSON J, et al. Sacituzumab govitecan for metastatic triple-negative breast cancer: clinical overview and management of potential toxicities [J]. Oncologist, 2021, 26(10): 827-834.

[9] LEHMANN B D, ABRAMSON V G, DEES E C, et al. Atezolizumab incombination with carboplatin and survival outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: the TBCRC 043 phase 2 randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2024, 10(2): 193-201.

[10] MITTENDORFE A, ZHANG H, BARRIOS C H, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet, 2020, 396(10257): 1090-1100.

[11] ZENG W T, LI F, JIN S K, et al. Functional polarization of tumor-associated macrophages dictated by metabolic reprogramming [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 245.

[12] 牛振宇,田晶.靶向调节肿瘤微环境治疗乳腺癌的研究进展 [J].华夏医学,2022,35(3):123-129.

[13] MCCORD R, BOLENC R, KOEPPEN H, et al. PD-L1 and tumor-associated macrophages in *de novo* DLBCL [J]. Blood Adv, 2019, 3(4): 531-540.

[14] WEI Z H, ZHANG X Q, YONG T Y, et al. Boosting anti-PD-1 therapy with metformin-loaded macrophage-derived microparticles [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 440.

[15] KLEMM F, MÖCKL A, SALAMERO-BOIX A, et al. Compensatory CSF_2-driven macrophage activation promotes adaptive resistance to CSF1R inhibition in breast-to-brain metastasis [J]. Nat Cancer, 2021, 2(10): 1086-1101.

[16] TANG Y X, TANG Z J, LI P R, et al. Precise delivery of nanomedicines to M2 macrophages by combining "eat me/don't eat me" signals and its anticancer application [J]. ACS Nano, 2021, 15(11): 18100-18112.

[17] DEVALARAJA S, TOT K J, FOLKERT I W, et al. Tumor-derived retinoic acid regulates intratumoral monocyte differentiation to promote immune suppression [J]. Cell, 2020, 180(6): 1098-1114.

[18] YUE Y L, LI F F, LI Y, et al. Biomimetic nanoparticles carrying a repolarization agent of tumor-associated macrophages for remodeling of the inflammatory microenvironment following photothermal therapy [J]. ACS Nano, 2021, 15(9): 15166-15179.

[19] DI AGOSTINO S, VAHABI M, TURCO C, et al. Secreted non-coding RNAs: functional impact on the tumor microenvironment and clinical relevance in triple-negative breast cancer [J]. Noncoding RNA, 2022, 8(1): 5.

[20] 李丽仙,何永鹏,陈霞,等.环状 RNAs 在乳腺癌中的研究进展 [J].中华乳腺病杂志(电子版),2020,14(3):173-179.

[21] ZHANG Z J, ZHANG Y H, QIN X J, et al. Circular RNA circDENND4C facilitates proliferation, migration and glycolysis of colorectal cancer cells through miR-760/GLUT1 axis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(5): 2387-2400.

[22] DENG Z, RICHARDSON D R. Themyc family and the metastasis suppressor NDRG1: targeting key molecular interactions with innovative therapeutics [J]. Pharmacol Rev, 2023, 75(5): 1007-1035.

[23] CASEYS C, TONG L, LI Y L, et al. MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1 [J]. Science, 2016, 352(6282): 227-231.

[24] LI W P, GUPTA S K, HAN W G, et al. Targeting MYC activity in double-hit lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with epigenetic bromodomain inhibitors [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 73.

[25] PAI S, BAMODUO A, LIN Y K, et al. CD47-SIRPα signaling induces epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness and links to a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma [J]. Cells, 2019, 8(12): 1658.

[26] JARRK U, NAKAMOTO R, DOAN B H, et al. Effect of CD47 blockade on vascular inflammation [J]. N Engl J Med, 2021, 384(4): 382-383.

[收稿日期: 2024-05-06]

[责任编辑: 涂剑,向秋　英文编辑: 李佳睿]

中国知网 https://www.cnki.net