

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.04.002

❖ 基础医学研究 ❖

前列腺癌中 CECR2 表达与 M2 型巨噬细胞分布的相关性研究

吕宸¹, 彭丽娟², 何俊睿², 刘旭³, 龙琼先², 伍季¹

(川北医学院第二临床医学院·南充市中心医院, 1. 泌尿外科; 2. 病理科, 四川南充 637000)

【摘要】目的: 分析前列腺癌组织中 CECR2 的表达及 M2 型巨噬细胞的分布情况, 探讨前列腺癌进展中 CECR2 表达与 M2 型巨噬细胞分布的关系。**方法:** 收集接受前列腺癌手术的 98 例住院患者临床及组织标本数据。应用免疫组织化学染色检测前列腺癌组织中猫眼综合征染色体候选基因 2 (CECR2) 和 CD163 抗体的表达情况, 分析其表达与临床病理特征的关系。**结果:** CECR2 在良性前列腺组织中高表达, 阳性率为 87.76%; 在前列腺癌组织中低表达, 其阳性率为 28.57%。前列腺癌组织中 CECR2 的阳性率低于癌旁良性前列腺组织 ($P < 0.05$)。前列腺癌组织中 CECR2 低表达与有无神经侵犯、前列腺外扩散、导管内癌及肿瘤分级分组、T 分期密切相关 ($P < 0.05$)。在前列腺癌组织中, 每高倍视野下 CD163 + M2 型巨噬细胞的中位数为 21.03 个; 癌旁良性前列腺组织的中位数为 4.23 个。前列腺癌组织中的 CD163 阳性巨噬细胞浸润密度高于其周边的良性前列腺组织 ($P < 0.05$)。进一步分析前列腺癌组织中 CECR2 表达与 M2 型巨噬细胞分布的关系显示, CECR2 低表达的 70 例前列腺癌中有 47 例存在 M2 型巨噬细胞 (CD163 阳性) 高密度分布, CECR2 的低表达与 M2 型巨噬细胞高密度分布正相关 ($P < 0.05$)。**结论:** 前列腺癌组织中存在 CECR2 表达水平下调, 且其低表达与 M2 型巨噬细胞的浸润密度有关, CECR2 可能通过诱导 M2 巨噬细胞极化, 调控肿瘤免疫微环境, 进而促进前列腺癌的进展。

【关键词】 前列腺癌; 猫眼综合征染色体候选基因 2; 肿瘤微环境; 肿瘤相关巨噬细胞; CD163

【中图分类号】 R737.1 **【文献标志码】** A

Correlation of CECR2 expression in prostate cancer with the distribution of M2 macrophages

LV Chen¹, PENG Li-juan², HE Jun-ru², LIU Xu³, LONG Qiong-xian², WU Ji¹

(1. Department of Urology; 2. Department of Pathology, Nanchong Central Hospital, Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To analyze the expression of CECR2 and the distribution of M2 macrophages in prostate cancer tissues, and to explore the relationship between the expression of CECR2 and the distribution of M2 macrophages in the progression of prostate cancer. **Methods:** Clinical and tissue specimen data of 98 inpatients who underwent prostate cancer surgery were collected. The expressions of cat-eye syndrome chromosome region candidate gene 2 (CECR2) and CD163 antibody in prostate cancer tissues were detected by immunohistochemical staining, and the relationship between their expressions and clinicopathological features was analyzed. **Results:** CECR2 was highly expressed in benign prostate tissues, with a positive rate of 87.76%, while it was lowly expressed in prostate cancer tissues, with a positive rate of 28.57%. The positive rate of CECR2 in prostate cancer tissues was lower than that in adjacent benign prostate tissues ($P < 0.05$). The low expression of CECR2 in prostate cancer tissues was closely related to the presence of nerve invasion, extraprostatic spread, intraductal carcinoma, tumor grade and T stage ($P < 0.05$). The median number of CD163-positive macrophages (M2 macrophages) in prostate cancer tissues was 21.03 per high-power field, while that in adjacent benign prostate tissues was 4.23 per high-power field. The infiltration density of CD163-positive macrophages in cancer tissues was higher than that in adjacent benign prostate tissues. Further analysis of the relationship between the expression of CECR2 and the distribution of M2 macrophages showed that 47 of the 70 cases with low expression of CECR2 had high-density distribution of M2 macrophages (CD163 positive), and the low expression of CECR2 was positively correlated with high-density distribution of M2 macrophages. **Conclusion:** There is a significant downregulation of CECR2 expression in prostate cancer tissues, and its low expression is related to the infiltration density of M2 macrophages. CECR2 may induce M2 macrophage polarization, regulate the tumor immune microenvironment, and thereby promote the progression of prostate cancer.

基金项目: 四川省南充市科技局项目 (KY-22JCYJPT0033)

作者简介: 吕宸 (1997-), 男, 硕士研究生, 住院医师。E-mail: 876674865@qq.com

通讯作者: 伍季。E-mail: wuji2168@sina.com

【Key words】 Prostate cancer; Cat eye syndrome chromosome region candidate 2 (CECR2); Tumor microenvironment; Tumor-associated macrophages; CD163

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是男性泌尿生殖系统中最常见的恶性肿瘤,其发病率在男性所有恶性肿瘤中居第二位,仅次于肺癌^[1]。近年来,越来越多的生物标记物被发现与前列腺癌发生发展密切相关,有助于指导前列腺癌的靶向治疗^[2-3]。尽管在前列腺癌的检测和治疗方面取得了显著进展,但患者治疗后的复发风险及治疗抵抗仍是医学界面临的重要挑战。猫眼综合征染色体候选基因 2 (cat eye syndrome chromosome region candidate 2, CECR2) 是一种含有溴结构域的表现遗传调控因子,具备识别乙酰化赖氨酸残基的独特功能,在 DNA 损伤反应、染色质重塑、神经纤维生成以及精子发生等多个生物学过程中扮演着至关重要的角色^[4-8]。研究^[9]发现,靶向 CECR2 溴结构域在抗炎和抗肿瘤方面发挥着重要作用,但其在前列腺癌进展中的作用及潜在的分子机制尚无报道。本研究着重分析 CECR2 在前列腺癌组织中的表达情况以及其表达与肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞分布的相关性,探讨 CECR2 在前列腺进展中的作用。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 1 月至 2023 年 12 月南充市中心医院收治的 98 例前列腺癌根治性切除手术的患者临床资料及组织标本。所有收集到的组织标本均经过标准化的处理流程,包括前列腺癌及良性前列腺组织。前列腺癌的分级分组根据国际公认的 Gleason 评分标准和世界卫生组织/国际泌尿病理协会分级标准 (WHO/ISUP) 分为 1~5 组。同时收集纳入患者的多项临床病理资料,包括年龄、吸烟史、总 PSA 水平、神经侵犯、精囊腺侵犯、前列腺外扩散、导管内癌、脉管内癌栓、病理分组、T 分期等。本研究遵循了严格的伦理准则和程序,所有操作均获得本院医学伦理委员会的正式批准,并获得了患者的知情同意。

1.2 主要试剂

本研究中所用的一抗有 CECR2 (SANTA CRUZ; SC-514878; 小鼠)、CD163 (福州迈新; MX081; 小鼠)、阻断剂为 EnV Perox (Dako Omnis; DM841)、二抗为 EnV HRP (Dako Omnis; DM842)。

1.3 实验方法

采用 EnVision 二步法:将石蜡切片常规脱蜡至水后 PBS 缓冲液冲洗,使用 pH 9.0 EDTA 抗原修复液在加热条件下高压修复 3 min,加入阻断剂室温下

孵育 10 min, PBS 缓冲液冲洗 3 次;分别加入一抗 CECR2 (1:100, SANTA CRUZ; SC-514878; 小鼠) 于 37 °C 恒温水浴箱内孵育 50 min、CD163 (即用型,福州迈新, MX081, 小鼠) 37 °C 恒温水浴箱内孵育 1 h, 再次使用 PBS 缓冲液冲洗 3 次;加入二抗 EnV HRP (Dako Omnis; DM842), 37 °C 恒温水浴箱内孵育 30 min, PBS 缓冲液冲洗 3 次; DAB 染色 3 min, PBS 缓冲液冲洗 3 次, 苏木素复染 1 min, 脱水透明后封片。

1.4 判定标准

CECR2 判定标准:阳性细胞为光镜下 CECR2 细胞核和细胞质内呈现淡黄、棕黄或者棕褐色颗粒。(1)阳性细胞着色强弱程度,无着色:0 分;淡黄色:1 分;棕黄色:2 分;棕褐色:3 分。(2)阳性细胞所占百分比,≤25%:1 分;25%~50%:2 分;50%~75%:3 分;>75%:4 分。二者乘积为最终得分,≤4 分为低表达组;>4 分为高表达组。结果由两位高年资病理医师判读确定。

CD163 判定标准:光镜下巨噬细胞以着色为棕黄或棕褐色为阳性细胞。分别在肿瘤组织及癌旁组织的热点区内随机选取 5 个高倍镜视野 (×400) 阳性细胞计数,取平均数为 CD163 的浸润密度。同时以中位数为截断值,≥截断值为高密度组,<截断值为低密度组。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较用独立样本 χ^2 检验;等级资料采用非参数检验;相关性采用 Spearman 等级相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CECR2 在前列腺癌及良性前列腺组织中的表达

98 例前列腺癌组织样本中,CECR2 蛋白低表达 70 例,低表达率为 71.43%;癌旁良性前列腺组织中,CECR2 高表达例数 86 例,低表达例数 12 例,低表达率为 12.24%。见图 1。分析显示,前列腺癌组织中 CECR2 的低表达率高于其癌旁良性前列腺组织 ($P < 0.001$)。见表 1。

2.2 前列腺癌中 CECR2 表达与临床病理特征的关系

将前列腺癌中 CECR2 蛋白呈低表达病例按照评分标准^[10]分为:1 分、2 分、3 分、4 分四个组。进一步分析显示,前列腺癌中 CECR2 低表达与有无神经侵犯、前列腺外扩散、导管内癌及肿瘤分级分组、T 分期密切相关 ($P < 0.05$)。CECR2 低表达与患者的年龄、吸烟习惯、总 PSA 水平、精囊腺是否侵犯、有无脉管

内癌栓等因素均无关系 ($P > 0.05$)。见表 2。

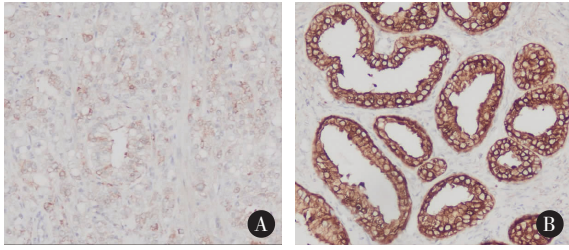


图 1 CECR2 的表达情况 (EnVision 法×200)

A. 前列腺癌组织中低表达; B. 癌旁正常组织中高表达。

表 1 CECR2 在前列腺癌及癌旁组织中表达情况比较 [n(%)]

组别	CECR2 的表达		χ^2 值	P 值
	低表达	高表达		
前列腺癌组织 (n=98)	70(71.43)	28(28.57)	0.533	<0.001
癌旁组织 (n=98)	12(12.24)	86(87.76)		

表 2 前列腺癌中 CECR2 低表达与临床病理特征关系 (例)

其他临床特征	n	CECR2 在前列腺癌组织中的表达				Z 值	P 值
		1 分	2 分	3 分	4 分		
总例数	70	25	16	12	17		
年龄(岁)						0.076	0.939
≤60	6	2	1	2	1		
>60	64	23	15	10	16		
吸烟史						0.434	0.665
无	52	19	9	11	13		
有	18	6	7	1	4		
总 PSA(μg/L)						0.552	0.873
≤10	20	7	4	3	6		
10~20	21	8	6	3	4		
≥20	29	10	6	6	7		
神经侵犯						2.061	0.039
无	35	10	7	7	11		
有	35	15	9	5	6		
精囊腺侵犯						1.502	0.133
无	48	15	12	7	14		
有	22	10	4	5	3		
前列腺外扩散						3.054	0.002
无	46	22	12	5	7		
有	24	3	4	7	10		
导管内癌						2.037	0.049
无	67	22	16	12	17		
有	3	3	0	0	0		
脉管内癌栓						0.063	0.950
无	52	19	12	9	12		
有	18	6	4	3	5		
病理学分组						2.039	0.041
1~3 组	36	11	9	7	9		
4~5 组	34	14	7	5	8		
T 分期						2.308	0.021
T ₁ ~T ₂ 期	38	10	9	7	12		
T ₃ ~T ₄ 期	32	15	7	5	5		

2.3 前列腺癌中 M2 型巨噬细胞分布及其与临床病理特征的关系

前列腺癌组织中 CD163 阳性巨噬细胞 (M2 巨噬细胞) 中位数为 21.03 个/高倍视野, 癌旁良性前列腺组织为 4.23 个/高倍视野, 前列腺癌组织中

CD163 阳性巨噬细胞浸润密度高于癌旁良性前列腺组织 ($P < 0.001$)。见图 2。进一步分析前列腺癌组织中 M2 型巨噬细胞分布与临床病理特征之间的关系显示, M2 型巨噬细胞的高密度与有无神经侵犯、肿瘤分级分组及 T 分期相关 ($P < 0.05$); 而与患者年龄、吸烟史、总 PSA 水平、有无精囊腺侵犯、前列腺外扩散、导管内癌及脉管内癌栓之间均无相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

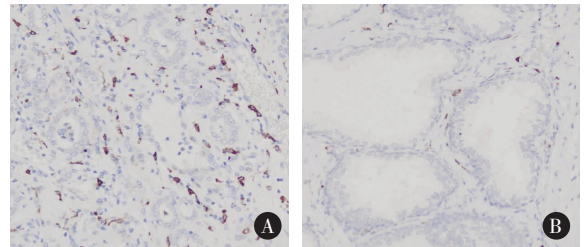


图 2 CD163 表达情况 (EnVision 法×200)

A. 前列腺癌; B. 癌旁组织。

表 3 前列腺癌中 M2 型巨噬细胞分布及其与临床病理特征的关系 (例)

临床特征	n	CD163 在前列腺癌组织中的分布		χ^2/Z 值	P 值
		低密度	高密度		
总例数	98	47	51		
年龄(岁)				0.240	0.624
≤60	8	5	3		
>60	90	42	48		
吸烟史				0.226	0.634
无	71	33	38		
有	27	14	13		
总 PSA(分)				0.091	0.921
≤10	24	8	16		
10~20	38	25	13		
≥20	36	14	22		
神经侵犯				4.251	0.039
无	53	31	22		
有	45	16	29		
精囊腺侵犯				2.209	0.137
无	68	36	32		
有	30	11	19		
前列腺外扩散				0.110	0.740
无	63	31	31		
有	35	16	19		
导管内癌				0.009	0.925
无	93	44	49		
有	5	3	2		
脉管内癌栓				0.852	0.356
无	73	37	36		
有	35	10	15		
病理学分组				4.088	0.043
1~3 组	49	29	20		
4~5 组	49	18	31		
T 分期				4.416	0.036
T ₁ ~T ₂ 期	56	32	24		
T ₃ ~T ₄ 期	52	15	27		

2.4 前列腺癌组织中 CECR2 表达与 M2 型巨噬细胞分布的相关性

CECR2 低表达前列腺癌中有 47 例存在 M2 型巨噬细胞(CD163 阳性)高密度分布,经 Spearman 相关性分析,前列腺癌组织中 CECR2 的低表达与 M2 型巨噬细胞高密度分布正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 前列腺癌及癌旁组织中 CECR2 与 CD163 表达情况相关性分析(n)

特征	CECR2 在前列腺癌组织中的表达		r_s 值	P 值
	低表达	高表达		
CD163			-0.207	0.041
低密度($n = 47$)	23	24		
高密度($n = 51$)	47	4		

3 讨论

CECR2 (cat eye syndrome chromosome region candidate 2) 在人猫眼综合征患者的 22 号染色体上 CECR2 为多拷贝,故 CECR2 被称为猫眼综合征的候选基因 CECR2 与 SNF2L/SNF2H 相互作用,参与染色质重塑过程,影响神经管的发育、精子的发生等生命活动。近年发现 CECR2 在肿瘤的发生发展过程中同样具有重要的作用。在乳腺癌的研究^[11-12]中,发现 CECR2 在乳腺癌组织中过度表达,且远处转移病灶中 CECR2 的 mRNA 及蛋白水平均高于原发肿瘤,认为 CECR2 是乳腺癌转移过程中重要的表观遗传调控因子。另外一项喉鳞状细胞癌的研究^[13]显示,CECR2 蛋白在癌中的表达水平低于邻近正常组织,认为 CECR2 的抑制可促进癌细胞的增殖和侵袭。Park 等^[14]选择结肠癌、肺癌、尿路上皮癌、宫颈癌和骨肿瘤的细胞系,研究 CECR2 抑制剂对不同癌细胞的抑制作用,发现不同肿瘤细胞株中 CECR2 的表达水平不一致,甚至同一肿瘤中的不同细胞株之间的表达水平也有差异,且抑制剂的作用不完全依赖于 CECR2 的表达水平。上述研究表明,CECR2 在不同类型的肿瘤中的表达水平具有差异,CECR2 在不同肿瘤类型中可发挥促癌或抑癌作用。本研究应用免疫组化检测前列腺癌组织中 CECR2 的蛋白表达水平,发现其在癌组织中的表达水平低于癌旁良性前列腺组织,且其低表达与神经是否侵犯、有无前列腺外扩散、有无导管内癌、前列腺癌的病理分组、肿瘤 Ta 分期等预后因素密切相关。提示 CECR2 作为一种表观遗传因子在前列腺癌进展中发挥着抑癌作用。

肿瘤相关巨噬细胞作为肿瘤微环境中主要的免

疫微环境成分,促进了肿瘤细胞的免疫逃逸,营造了免疫抑制的肿瘤微环境^[15]。巨噬细胞在体内可以向两种方向极化:一种是经典途径活化的 M1 型,可分泌 IL-12、iNOS 和 TNF α 等炎症因子,并发挥抗肿瘤细胞的作用;此外替代途径活化的 M2 型,可分泌 IL-10、TGF- β 等免疫抑制因子,影响 T 细胞发挥抗肿瘤作用,有助于肿瘤细胞的免疫逃逸。同时,还可分泌 VEGF 等促进肿瘤新生血管生成,促进肿瘤的生长及转移。研究^[16-17]显示,M1 型巨噬细胞高水平表达 CD86 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α),而 M2 型巨噬细胞则高表达 CD206、CD163 和 IL-10。本研究中,通过免疫组化染色观察前列腺癌及其癌旁组织中 CD163 的表达情况,发现前列腺癌组织中 CD163 阳性巨噬细胞浸润密度高于癌旁正常组织,且与神经侵犯、病理分组、T 分期等预后因素密切相关,提示 M2 型巨噬细胞在前列腺癌的进展中发挥着重要的作用。

已有研究^[18-19]表明,表观遗传异常通过激活促转移基因和创造免疫抑制微环境来促进肿瘤的发生和转移,了解表观遗传机制对于开发针对肿瘤细胞及其免疫微环境的表观遗传药物至关重要。Zhang 等^[12]发现乳腺癌组织中 M2 型巨噬细胞的丰度与表观遗传因子 CECR2 蛋白的表达水平密切相关,认为 CECR2 通过诱导 M2 型巨噬细胞极化调控免疫微环境,进而促进乳腺癌的转移。本研究中,进一步分析 CECR2 低表达前列腺癌病例中 CD163 阳性细胞的分布,发现 CECR2 的低表达与 M2 型巨噬细胞高浸润密度负相关,进一步提示前列腺癌中 CECR2 的表达可能通过调节肿瘤免疫微环境,进而促进肿瘤的进展。有研究^[11]发现,CECR2 的溴结构域可识别 RelA 的赖氨酸乙酰化,进而调节 NF- κ B 通路,影响 CSF-1 的分泌,分泌的 CSF-1 可促使 M0 巨噬细胞极化为 M2 型巨噬细胞,而抑制 CECR2 可减少 CSF-1 分泌,从而降低 M2 型巨噬细胞的极化。另有研究^[13]发现,CECR2 是谷氨酰胺和 α -酮戊二酸的下游靶基因,作为一种抑癌因子通过谷氨酰胺代谢途径参与喉鳞状细胞癌的进展。由此可见,肿瘤的发生是一个多基因、多阶段、多步骤的复杂过程,涉及到不同基因、不同通路之间的交互作用,CECR2 可通过多种途径在肿瘤进展中发挥不同的作用。

本研究发现,CECR2 低表达与 M2 型巨噬细胞高浸润密度负相关。这种相关性并不一定代表因果关系,仍需进一步机制研究予以验证。CECR2 低表达可能并非导致 M2 型巨噬细胞浸润增加的原因,而是肿瘤进展过程中某种复杂生物学变化的结果。此外,肿瘤微环境中的其他因素(如炎症因子、免疫

细胞相互作用)也可能在这一现象中发挥重要作用,需要进一步探究。本研究未能详细追踪所选患者的其他临床特征,如饮食习惯、生活方式、有无其他相关疾病等,这些因素可能对 CECR2 表达和 M2 型巨噬细胞分布产生一定影响。故后续研究中,本课题组将详细探讨前列腺癌与 CECR2 表达的因果关系,随访病人的饮食习惯及生活方式等临床相关因素,控制潜在混杂因素对实验结果的影响,将继续在其他层面进一步探讨 CECR2 与前列腺癌肿瘤免疫微环境其他因素之间的关系,探究 CECR2 下调促进前列腺癌进展的具体分子机制,期望为临床干预前列腺癌进展提供新的治疗靶点和临床研究思路。

综上,CECR2 在前列腺癌组织中的表达水平显著下调,且其低表达与神经侵犯、精囊腺侵犯、前列腺外扩散及肿瘤 Ta 分期等预后因素密切相关,并与 M2 型巨噬细胞的浸润密度有关,CECR2 可能通过诱导 M2 巨噬细胞极化,调控肿瘤免疫微环境,进而促进前列腺癌的进展。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Lin X, Qu L, Chen Z, *et al.* A novel germline mutation in HOXB13 is associated with prostate cancer risk in Chinese men[J]. The Prostate, 2013, 73(2): 169-175.

[3] Eeles R, Goh C, Castro E, *et al.* The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications[J]. Nature Reviews Urology, 2014, 11(1): 18-31.

[4] Zeng L, Zhou MM. Bromodomain: an acetyl-lysine binding domain[J]. FEBS Letters, 2002, 513(1): 124-128.

[5] Lee SK, Park EJ, Lee HS, *et al.* Genome-wide screen of human bromodomain-containing proteins identifies Cecr2 as a novel DNA damage response protein[J]. Molecules and Cells, 2012, 34(1): 85-92.

[6] Lusser A, Kadonaga JT. Chromatin remodeling by ATP-dependent molecular machines[J]. BioEssays, 2003, 25(12): 1192-1200.

[7] Banting GS, Barak O, Ames TM, *et al.* CECR2, a protein involved

in neurulation, forms a novel chromatin remodeling complex with SNF2L[J]. Human Molecular Genetics, 2005, 14(4): 513-524.

[8] Thompson PJ, Norton KA, Niri FH, *et al.* CECR2 is involved in spermatogenesis and forms a complex with SNF2H in the testis[J]. Journal of Molecular Biology, 2012, 415(5): 793-806.

[9] Cochran AG, Conery AR, Sims RJ 3rd. Bromodomains: a new target class for drug development[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2019, 18(8): 609-628.

[10] 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准[J]. 中国癌症杂志, 1996, 6(4): 229-231.

[11] Cen Y, Chen Y, Li X, *et al.* Optical controlled and nuclear targeted CECR2 competitor to downregulate CSF-1 for metastatic breast cancer immunotherapy[J]. Biomaterials, 2024, 308: 122568.

[12] Zhang M, Liu ZZ, Aoshima K, *et al.* CECR2 drives breast cancer metastasis by promoting NF- κ B signaling and macrophage-mediated immune suppression[J]. Science Translational Medicine, 2022, 14(630): eabf5473.

[13] Wang X, Xu C, Wang S, *et al.* A novel tumor suppressor CECR2 down regulation links glutamine metabolism contributes tumor growth in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Clinical & Translational Oncology, 2021, 23(9): 1942-1954.

[14] Park SG, Lee D, Seo HR, *et al.* Cytotoxic activity of bromodomain inhibitor NVS-CECR2-1 on human cancer cells[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 16330.

[15] De Vlaeminck Y, González-Rascón A, Goyvaerts C, *et al.* Cancer-associated myeloid regulatory cells[J]. Frontiers in Immunology, 2016, 7: 113.

[16] Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm[J]. Nature Immunology, 2010, 11(10): 889-896.

[17] Olsson A, Nakhle J, Sundstedt A, *et al.* Tasquinimod triggers an early change in the polarization of tumor associated macrophages in the tumor microenvironment[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2015, 3: 53.

[18] Chen JF, Yan Q. The roles of epigenetics in cancer progression and metastasis[J]. Biochemical Journal, 2021, 478(17): 3373-3393.

[19] Sylvestre M, Tarte K, Roulois D. Epigenetic mechanisms driving tumor supportive microenvironment differentiation and function: a role in cancer therapy? [J]. Epigenomics, 2020, 12(2): 157-169.

(收稿日期: 2024-11-07

修回日期: 2024-12-26)