

RIPK3介导的巨噬细胞M2型极化在结直肠癌肝转移中的研究*

高 辉¹, 殷玉敬^{2△}, 孙志慧³

(包头市肿瘤医院 1. 肿瘤综合内科; 2. 病理科; 3. 泌尿外科, 内蒙古包头 014030)

摘要 目的:探究受体相互作用丝氨酸/苏氨酸激酶3(RIPK3)介导的巨噬细胞M2型极化在结直肠癌肝转移(CRLM)中的作用及其相关机制。**方法:**收集CRLM患者结肠肿瘤及其癌旁组织,对肿瘤组织进行病理分析。通过RT-qPCR法检测RIPK3、CD68、精氨酸酶-1(Arg-1)表达量。采集CRLM患者和结肠癌患者外周血,通过流式细胞术检测巨噬细胞分型,利用ELISA检测血清白介素(IL)-1 β 、IL-6、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、IL-4、转化生长因子- β (TGF- β)、IL-10含量。使用慢病毒将PLK-RIPK3和PLK-NC转染至THP-1细胞,采用PMA/IL4诱导为M2型巨噬细胞,通过RT-qPCR和Western blotting检测两组细胞极化程度。将两组细胞分别与人结肠癌细胞系WiDr共孵育,检测WiDr细胞迁移、侵袭变化和结肠癌相关转移1(MACC1)、原癌基因MYC(c-MYC)表达情况。**结果:**CRLM患者结肠肿瘤病理结构符合肠腺癌肝转移。与癌旁组织相比,RIPK3在CRLM肿瘤组织表达降低,CD68、Arg-1表达增加。与结肠癌患者相比,CRLM患者外周血中富集更多的M2型巨噬细胞,血清中IL-4、TGF- β 、IL-10含量增加,IL-1 β 、iNOS含量减少。与WiDr+PLK-NC-THP-1组相比,WiDr+PLK-RIPK3-THP-1组被诱导为M2型巨噬细胞的程度减少,对WiDr细胞的促迁移和侵袭能力降低,MACC1、c-MYC表达量减少。**结论:**RIPK3表达降低通过诱导巨噬细胞向M2型极化,促进结直肠癌细胞MACC1、c-MYC表达和肿瘤转移。

关键词 结直肠癌;肝转移;丝氨酸/苏氨酸激酶3;免疫抑制性细胞;巨噬细胞

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2023)01-0071-08

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.01.012

RIPK3-mediated M2-type polarization of macrophages in colorectal cancer liver metastasis

Gao Hui¹, Yin Yujing², Sun Zhihui³. (1. General Department of Oncology; 2. Pathology Department; 3. Department of Urology, Baotou Tumor Hospital, Baotou 014030, China)

Abstract Objective: To study the role of M2-type polarization in macrophages mediated by receptor interacting serine/threonine kinase 3 (RIPK3) in colorectal cancer liver metastasis (CRLM) and its related mechanisms.

Methods: Colon tumors and their paracancer tissues were collected from CRLM patients for pathological analysis. The expressions of RIPK3, CD68 and Arg-1 were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). The peripheral blood of CRLM and colon cancer patients was collected, and the macrophage typing was detected by flow cytometry. Serum levels of interleukin-1 β , IL-6, inducible nitric oxide synthase (iNOS), IL-4, transforming growth factor- β (TGF- β) and IL-10 were detected by ELISA. PLK-RIPK3 and PLK-NC were transfected into THP-1 cells by lentivirus, and M2-type macrophages were induced by PMA/IL4. The polarization degree of the two groups of cells was detected by RT-qPCR and western blotting. The two groups of cells were co-incubated with human colon cancer cell line WiDr, respectively; the migration, invasion changes and expression of metastasis associated in colon cancer 1 (MACC1) and MYC proto-oncogene (c-MYC) of WiDr cells were detected. **Results:** The pathological structure of colon tumors in CRLM patients was consistent with liver metastasis of intestinal adenocarcinoma. Compared with paracancer tissues, the expression of

RIPK3 in CRLM tumor tissues decreased while the expressions of CD68 and Arg-1 increased. Compared with colon cancer patients, the peripheral blood of

*基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金
(No.320.6710.2019-11-07)

△通信作者, E-mail:185030254@qq.com

收稿日期:2022-06-14

CRLM patients was more enriched with M2-type macrophages; the serum contents of IL-4, TGF- β and IL-10 increased while the contents of IL-1 β and iNOS decreased. Compared with the WiDr+PLK-NC-THP-1 group, the WiDr+PLK-RIPK3-THP-1 group was less induced into M2 macrophages; the ability to promote migration and invasion of WiDr cells and the expressions of MACC1 and c-MYC decreased. **Conclusion:** The expression of reduced RIPK3 promotes the expressions of MACC1 and c-MYC and tumor metastasis in colorectal cancer cells by inducing M2-type polarization of macrophages.

Keywords colorectal cancer; liver metastasis; receptor interacting serine/threonine kinase 3; immunosuppressive cells; macrophages

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的致死性恶性肿瘤,2018年全球癌症数据显示,CRC是全球癌症相关死亡的第三大原因,复发转移率高^[1]。其中发生肝转移的概率约为50%,结直肠癌肝转移(colorectal liver metastasis, CRLM)患者对治疗应答疗效差,5年生存率仅10%。CRC是典型的炎症相关性肿瘤,炎症性肠病被认为是CRC的癌前病变^[2]。CRLM中肿瘤免疫微环境中浸润的免疫细胞,包括M2型巨噬细胞及其分泌因子的存在,是导致肿瘤免疫耐受及治疗失败的最重要的原因^[3-4]。因此,通过探寻可能有效的免疫治疗靶点调控免疫抑制细胞的表型进而改变其功能,抑制免疫耐受将有助于CRC的临床研究治疗。

受体相互作用丝氨酸/苏氨酸激酶3(receptor interacting serine/threonine kinase 3, RIPK3)作为RIP家族的主要成员,参与细胞的程序死亡^[5]。近期研究表明缺乏RIPK3可通过调节包括M2型巨噬细胞在内的免疫抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC),从而加速CRC的发生和发展^[6],但并没有探讨对CRC转移的作用。CRLM患者疗效差,RIPK3是否可通过募集M2型巨噬细胞及相关细胞因子,从而预测CRLM患者治疗疗效的预后尚不清楚。因此,本课题拟通过检测CRLM患者血清炎症因子和循环系统中巨噬细胞分型,分析RIPK3与CRLM患者的相关性,为提高CRLM治疗疗效及改善预后寻找新的突破点。

1 对象与方法

1.1 研究对象和材料

1.1.1 样本来源 收集2018年3月至2021年3月,在本院行切除手术的结肠癌中患者的肿瘤及其癌旁组织(距肿瘤边缘 ≥ 3 mm)共60例。其中30例符

合CRLM标准。组织样品置于-80℃冰箱保存。入组患者抽取外周血标本,分离血清,-80℃冰箱保存。患者及家属均签署知情同意书。(1)CRLM纳入标准:病理诊断CRLM的患者;肝功能:Child-Pugh A或B ≤ 7 分,ECOG为0~1分。(2)排除标准:入组前接受过系统治疗(包括化疗、分子靶向、免疫治疗);1个月内接受过包括手术、放疗、TACE等任何形式抗肿瘤治疗;合并活动性消化道出血或临床严重感染;严重心、肺、肾等器官疾病;排除肝硬化凝血功能障碍、脾功能亢进所致外周血粒细胞降低和/或血小板降低患者。本研究已获本院伦理委员会批准。

1.1.2 主要材料 人单核细胞株THP-1和人结肠癌细胞株WiDr购自中科院上海细胞库;DMEM和RPMI1640培养基和牛血清蛋白(FBS)购自Gibco公司;白介素(IL)-1 β 、IL-6、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、IL-4、转化生长因子- β (TGF- β)、IL-10 ELISA试剂盒购自Abcam公司;PLK-NC、PLK-RIPK3慢病毒购自吉凯基因公司;SYBR Green试剂、TRIzol试剂、逆转录试剂盒和ECL显色液均购自Vazyme公司;PMA、Matrigel购自美国Sigma公司;Transwel购自康宁公司;CD86抗体、CD206抗体、CD68抗体均购自BD公司;RIPK3抗体、GAPDH抗体购自Proteintech公司;RIPK3、CD68、精氨酸酶-1(Arg-1)、结肠癌相关转移1(MACC1)、原癌基因MYC(c-MYC)、GAPDH引物由通用生物合成。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 使用含10%胎牛血清,且添加抗生素的RPMI 1640培养基培养WiDr细胞,使用含10%胎牛血清的DMEM培养基培养THP-1细胞。于37℃、5%CO₂细胞培养箱中培养,根据细胞生长状态及培养基颜色变化更换新鲜的培养基。

1.2.2 细胞转染 THP-1细胞以 3×10^5 个/孔接种于

6孔板中。分别设置为PLK-NC组与PLK-RIPK3组,加入PLK-NC、PLK-RIPK3慢病毒感染24 h。加入培养基培养24 h后,更换为含嘌呤霉素的培养基筛选48 h。

1.2.3 PMA/IL-4诱导THP-1细胞 取转染后的THP-1细胞,以 5×10^5 个/皿接种于60 mm细胞培养皿中。加入10 ng/mL的PMA刺激12 h后,更换含有45 ng/mL IL-4的培养基继续培养,48 h后,鉴定是否诱导成功并进行下一步实验。

1.2.4 THP-1细胞上清与WiDr细胞共孵育 将WiDr细胞以 3×10^5 个/孔接种于6孔板中,待细胞生长贴壁后,分别加入培养基(WiDr组)、转染PLK-RIPK3并诱导为M2型巨噬细胞的THP-1上清(WiDr+PLK-RIPK3-THP-1组)、转染PLK-NC并诱导为M2型巨噬细胞的THP-1上清(WiDr+PLK-NC-THP-1组),共孵育24 h后收集各组WiDr细胞进行后续实验。

1.2.5 细胞迁移和侵袭实验 细胞迁移:取各组WiDr细胞,以 1×10^5 个/孔接种于8 μ m Transwell小孔上室,每孔200 μ L,各组WiDr细胞继续与THP-1细胞上清共孵育。小室至于12孔板中,下室加入500 μ L含10%血清的RPMI 1640培养基,培养24 h。取出小室加入4%的多聚甲醛固定,随后加入结晶紫染色,20 min后使用PBS清洗2次。随机在显微镜下取10个视野拍照,并计数,每组重复3次进行统计分析。细胞侵袭:在小室内铺上一层50 μ L Matrigel,37 $^{\circ}$ C培养箱内放置1 h。后续操作同细胞迁移实验。

1.2.6 流式细胞术检测M1型和M2型巨噬细胞比例 收集患者外周血细胞,加入红细胞裂解液去除红细胞加入PBS洗涤2次。调整细胞为 1×10^6 个/mL,加入CD68、CD86和CD206抗体,4 $^{\circ}$ C避光孵育45 min,加入1 mL PBS洗涤2次。最终加入300 mL PBS重悬,通过流式细胞仪检测。M1型巨噬细胞特异性标志为CD68⁺、CD86⁺,M2型巨噬细胞特异性标志为CD68⁺、CD206⁺,以Flowjo分析输出结果。

1.2.7 苏木精-伊红(HE)染色评估肿瘤病理情况

肿瘤组织经4%多聚甲醛固定,梯度乙醇脱水,二甲苯透明。石蜡包埋并切片。石蜡切片常规二甲苯、乙醇脱蜡至水,苏木素染色10 min,盐酸乙醇分化后经流水洗涤,随后用伊红液浸染3 min。梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。切片于光学显微镜下观察分析。

1.2.8 ELISA检测血清细胞因子含量 采集各组外周血,通过ELISA试剂盒检测血清中IL-1 β 、IL-6、iNOS、IL-4、TGF- β 、IL-10含量,具体方法参考产品使用说明书。

1.2.9 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)法检测RIPK3、CD68、Arg-1、MACC1、c-MYC表达水平 使用TRIzol试剂分别提取组织和细胞中的总RNA,酶标仪检测RNA含量。按照RT-qPCR试剂盒操作说明,依次进行逆转录和RT-qPCR实验。以GAPDH为内参基因,扩增结果根据 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算mRNA的相对表达量。RIP- K3-F:5-ATGTCGTGCGTCAAGTTATGG-3, RIPK3-R:5-CGTAGCCCCACTTCCTATGTTG-3; CD68-F:5-GGAAATGCCACGGTTCATCCA-3, CD68-R:5-TGGGGTTCAGTACAGAGATGC-3; Arg-1-F:5-GTGGAAACTTGCATGGACAAC-3, Arg-1-R:5-AATCCTGGCACATCGGGAATC-3; MACC1-F:5-CATTTTCGGTCAGGAAGAATTGC-3, MACC1-R:5-TGGAAGCATTATTACCACGAAGG-3; c-MYC-F:5-GGCTCCTGGCAAAAGGTCA-3, c-MYC-R:5-CTGCGTAGTTGTGCTGATGT-3; GAPDH-F:5-AGTGTGACGTTGACATCCGT-3, GAPDH-R:5-GCAGCTCAGTAACAGTCCGC-3。

1.2.10 Western blotting法检测RIPK3、Arg-1的蛋白表达水平 使用RIPA裂解液冰上处理THP-1细胞30 min提取总蛋白,并采用BCA方法进行蛋白定量。加入蛋白上样缓冲液并沸水浴煮沸10 min,随后通过SDS-PAGE凝胶电泳分离蛋白并转至PVDF膜。于室温下5%脱脂牛奶封闭1 h, TBST洗膜3次。一抗孵育:加入RIPK3抗体(1:1 000)、Arg-1抗体(1:1 000)、GAPDH抗体(1:3 000),4 $^{\circ}$ C冰箱摇床孵育过夜。二抗孵育:加入HRP标记的二抗(1:5 000)室温孵育1 h, TBST洗膜3次,每次8 min。加入ECL显色液显影,利用Image J对蛋白条带的灰度值进行统计分析。

1.3 统计学方法

采用GraphPad Prism 8.0和SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用LSD-*t*检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRLM转移灶和癌旁组织RIPK3表达差异

HE染色分析结果显示,CRLM患者肿瘤普遍分化为Ⅱ~Ⅲ级腺癌。癌组织浸润肠壁全层,侵犯至浆膜下层(黑色箭头位置),病理结构符合肠腺癌肝转移,见图1。通过RT-qPCR检测肿瘤组织及其癌旁组织表达差异,结果显示与癌旁组织相比,肿瘤组织*TRIPK3*表达量降低,*CD68*和*Arg-1*表达量增加($P<0.05$),见图2。

2.2 CRLM与结肠癌患者外周血中巨噬细胞分型差异

流式细胞术结果显示,与结肠癌患者相比,CRLM患者外周血CD68⁺、CD86⁺细胞减少,CD68⁺、

CD206⁺细胞增加($P<0.05$),见图3。说明CRLM患者外周血中M1型巨噬细胞比例减少,M2型巨噬细胞比例增加。

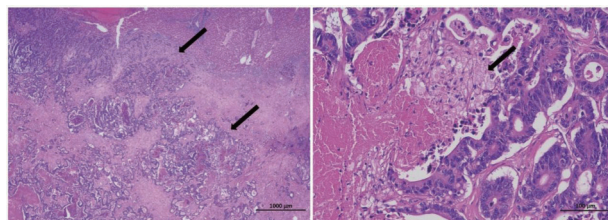
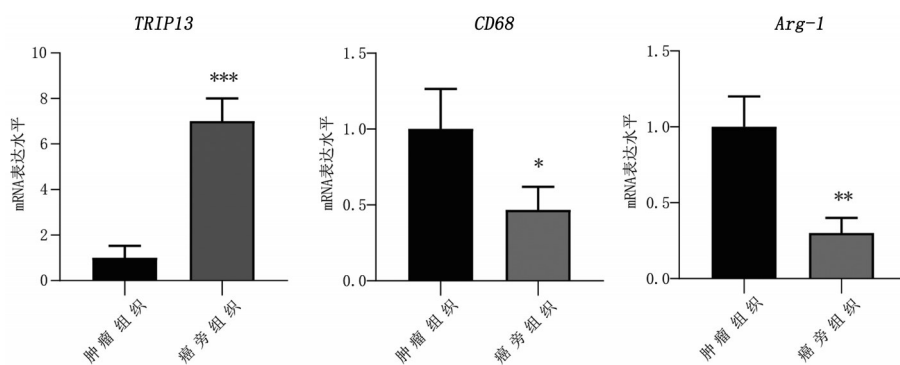
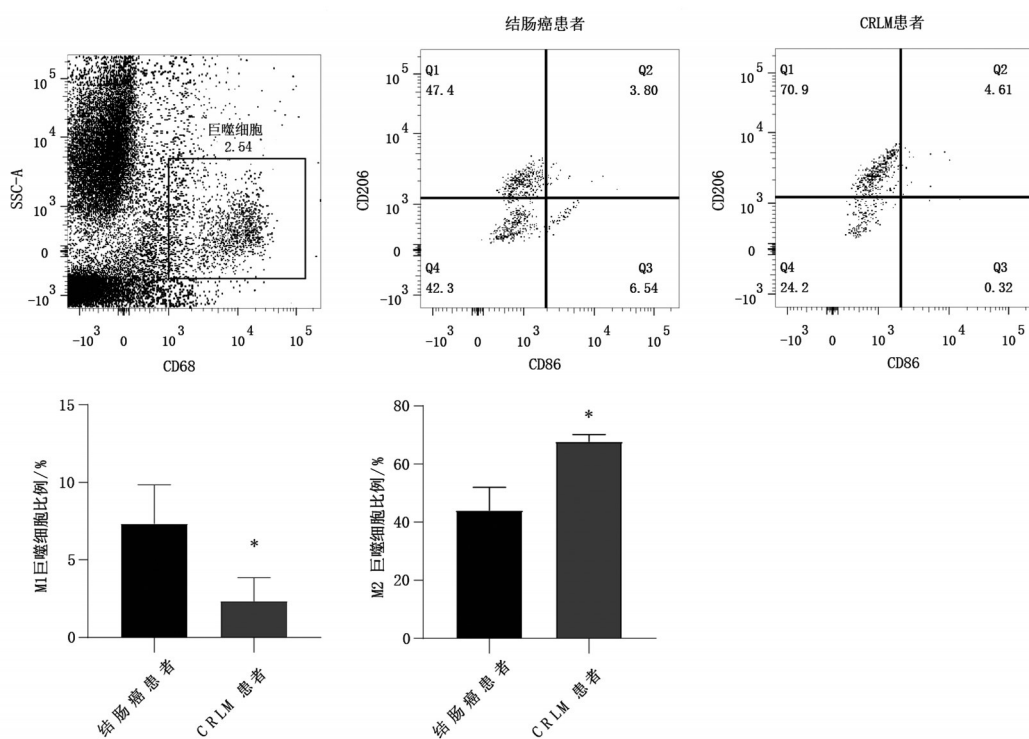


图1 CRLM结肠肿瘤病理学表现



与肿瘤组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$ 。

图2 CRLM肿瘤及癌旁组织中*TRIP13*、*CD68*、*Arg-1*表达水平



与结肠癌患者比较,* $P<0.05$ 。

图3 CRLM与结肠癌患者外周血巨噬细胞分型比较

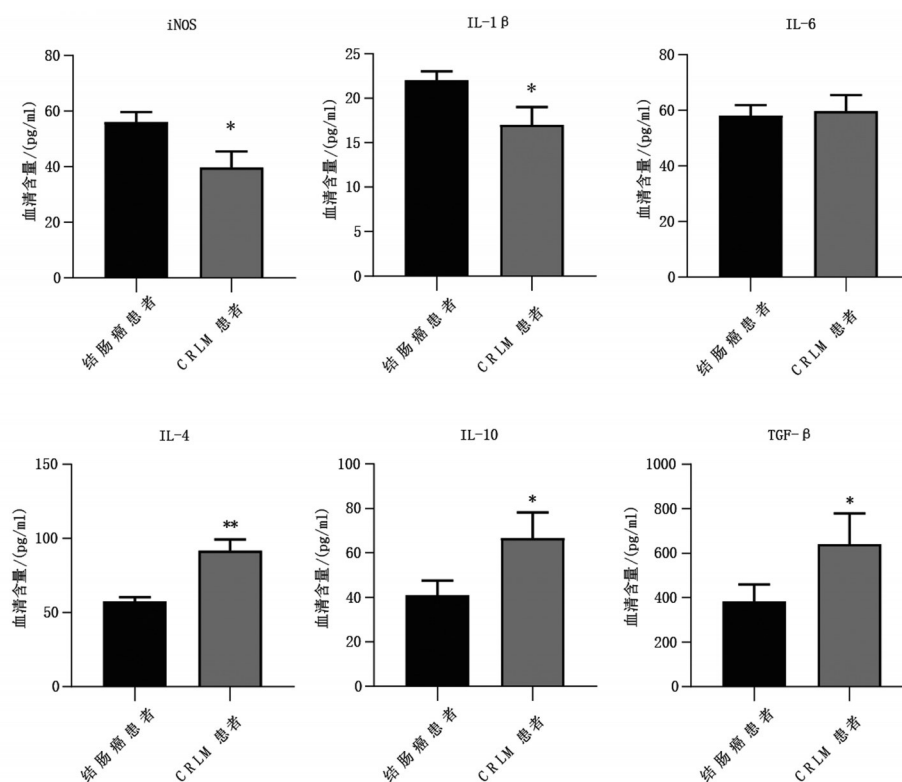
2.3 CRLM 与结肠癌患者外周血中细胞因子含量差异

ELISA 结果显示,与结肠癌患者相比,CRLM 患者血清中 IL-1 β 、iNOS 含量降低,IL-4、TGF- β 、IL-10 含量增加($P<0.05$),见图 4。说明 CRLM 患者外周血中炎症因子含量减少,抑炎因子含量增加。

2.4 RIPK3 抑制巨噬细胞向 M2 型极化

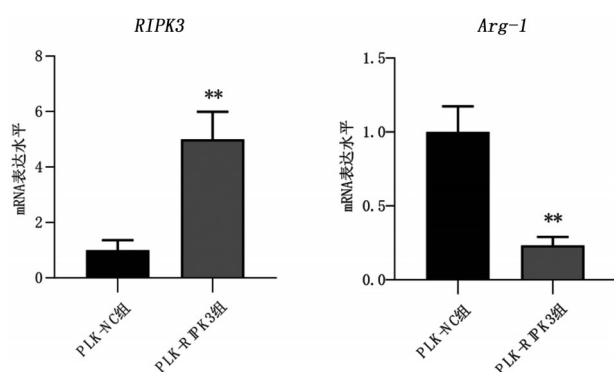
体外将 PLK-RIPK3 和 PLK-NC 分别转染至 THP-1 细胞系,通过 PMA/IL4 将其诱导为 M2 型巨

噬细胞。通过 RT-qPCR 和 Western blotting 检测 RIPK3 对巨噬细胞向 M2 型极化影响。结果显示,与 PLK-NC 组相比,PLK-RIPK3 组 RIPK3 mRNA 和蛋白水平均提高($P<0.05$),见图 5 和图 6。说明 PLK-RIPK3 转染 THP-1 细胞成功。此外,与 PLK-NC 组相比,PLK-RIPK3 组 Arg-1 mRNA 和蛋白水平降低($P<0.05$)。说明 PLK-RIPK3 组细胞向 M2 型极化程度降低,RIPK3 高表达抑制巨噬细胞向 M2 型极化。



与结肠癌患者比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

图4 CRLM与结肠癌患者外周血细胞因子含量比较

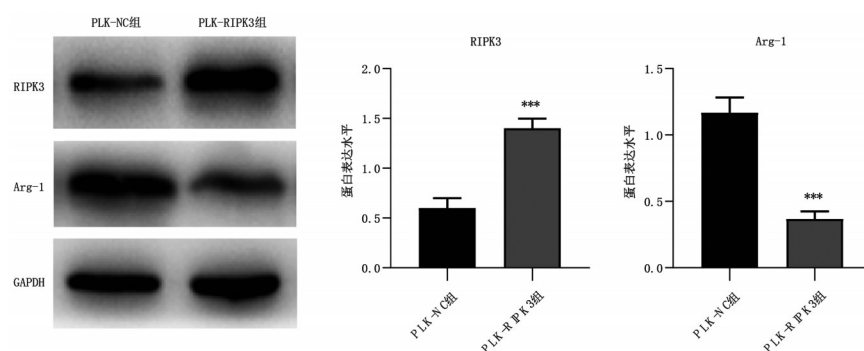


与 PLK-NC 组比较,** $P<0.01$ 。

图5 RT-qPCR 检测 THP-1 转染细胞系 RIPK3、Arg-1 mRNA 表达水平

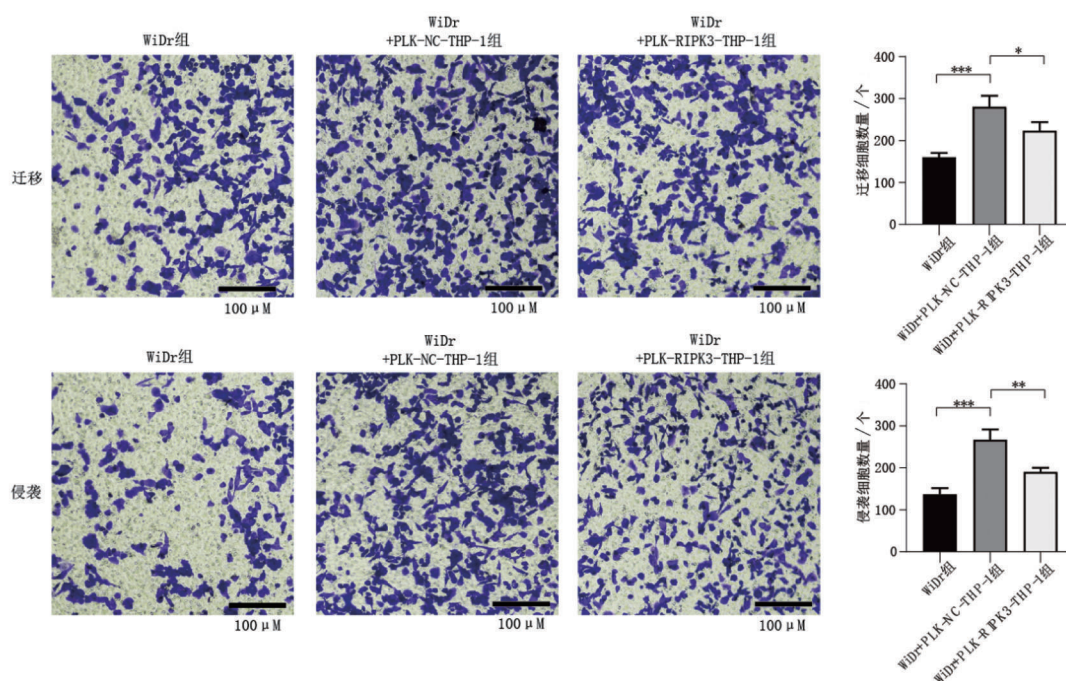
2.5 RIPK3 拮抗 M2 巨噬细胞促肿瘤转移功能

将转染后巨噬细胞系与结肠癌细胞系 WiDr 共孵育,通过 Transwell 实验检测对 WiDr 细胞迁移和侵袭的影响。结果显示,与 WiDr 组相比,WiDr+PLK-NC-THP-1 组细胞迁移和侵袭能力显著增强($P<0.05$),见图 7。说明 PMA/IL4 诱导的 M2 型巨噬细胞能够促进结肠癌细胞转移。与 WiDr+PLK-NC-THP-1 组相比,WiDr+PLK-RIPK3-THP-1 组细胞迁移和侵袭能力降低($P<0.05$),见图 7。说明过表达 RIPK3 能够拮抗 M2 型巨噬细胞对结肠癌细胞转移的促进作用。



与PLK-NC组比较,*** $P<0.001$ 。

图6 Western blotting检测THP-1转染细胞RIPK3、Arg-1蛋白表达水平

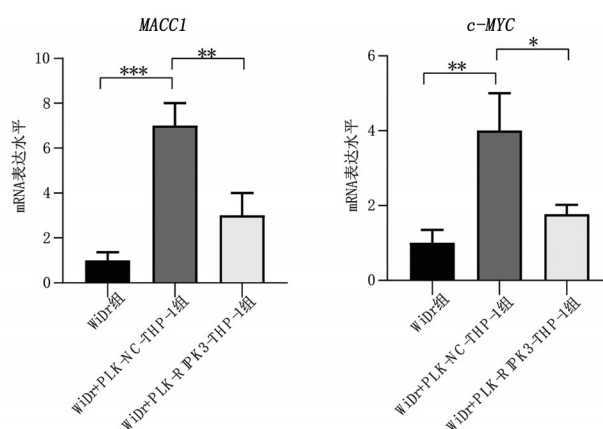


组间比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$ 。

图7 Transwell实验检测WiDr细胞迁移和侵袭能力

2.6 RIPK3拮抗M2巨噬细胞促肿瘤转移基因表达

通过RT-qPCR检测各组WiDr细胞*MACC1*和*c-MYC*表达情况。结果显示,与WiDr组相比,WiDr+PLK-NC-THP-1组细胞*MACC1*、*c-MYC*表达增强($P<0.05$)。与WiDr+PLK-NC-THP-1组相比,WiDr+PLK-RIPK3-THP-1组细胞*MACC1*、*c-MYC*表达降低($P<0.05$),见图8。说明M2型巨噬细胞能够促进结肠癌细胞转移相关基因表达,而过表达RIPK3能够拮抗M2型巨噬细胞对结肠癌细胞转移相关基因的促进作用。



组间比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$ 。

图8 RT-qPCR检测WiDr细胞*MACC1*、*c-MYC*表达水平

3 讨 论

2015年我国癌症调查显示,我国每年CRC发病患者达38.8万,每年死于CRC的患者达18.8万,是中国男性和女性常见致死原因的第5位^[7]。CRLM发生概率较高,严重威胁患者的健康,给患者、家庭以及整个社会带来沉重的负担^[8]。因此,CRLM已成为一个不容忽视的公共健康问题。

MDSC是在肿瘤微环境中增加的异质性骨髓祖细胞群,具有显著抑制T细胞反应的能力,是导致肿瘤免疫治疗失败和肿瘤复发的主要原因之一^[9]。据报道,MDSC可通过分化为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM),促进调节性T细胞(Tregs)的免疫抑制功能^[10],发挥免疫耐受的作用。TAMs是微环境中的重要免疫细胞之一,研究表明其与胃癌、膀胱癌、结肠癌、乳腺癌等多种肿瘤的发生发展和不良预后相关^[11],其中,M2型TAMs被认为有促进肿瘤侵袭转移的作用^[12]。单个核细胞从血液进入肿瘤组织,受不同微环境的刺激,可分化为极性不同的TAMs。可在IFN- γ 和LPS作用下分化为M1型TAMs,以及在IL-4作用下分化为M2型TAMs^[13]。M1型TAMs主要分泌TNF α 、IL-1 β 、IL-6、iNOS以及趋化因子CCL2等,以CD68⁺、CD86⁺为分子表型,通过促进机体炎症反应等来发挥抗肿瘤免疫作用;M2型TAMs主要分泌TGF- β 、IL-10,以CD68⁺、CD206⁺为分子表型,抑制机体抗肿瘤的免疫反应,从而导致肿瘤生长。研究表明,CD68⁺TAMs浸润增多可导致患者总生存期显著缩短,提示TAMs是肿瘤炎症微环境中影响肿瘤恶性程度的关键免疫细胞之一^[14]。此外,Arg-1也是巨噬细胞向M2型极化后的关键生物标志物,其表达水平可代表M2型巨噬细胞的极化程度^[14]。据报道,TAMs通过分泌TGF- β 作用于肿瘤细胞,进而使肿瘤的侵袭性增强^[15]。本研究发现CRLM患者肿瘤组织存在M2型巨噬细胞浸润,外周血中炎症因子IL-1 β 、iNOS含量减少,而抑炎因子TGF- β 、IL-4、IL-10含量显著升高。此外,血液中M2型巨噬细胞比例增加。这些结果暗示CRLM患者处于相对肿瘤免疫抑制状态,这是导致肿瘤转移的因素之一。*MACC1*和*c-MYC*是常见的肿瘤相关基因,参与肿瘤细胞的体内转移^[16-17]。本研究发现M2型巨噬细胞能够上调结肠癌细胞肿瘤转移相关基因*MACC1*、*c-MYC*,并促进肿瘤的侵袭和迁移。说明CRLM患者肿瘤组

织中富集的M2型巨噬细胞是促进其肿瘤转移的主要原因之一。

RIPK3是程序性死亡的信号分子,其N末端包含有活跃的激酶结构域和RHIM,两者通过相互作用,导致RIPK3磷酸化,并活化下游的MLKL,诱导细胞发生程序性坏死^[18]。研究表明,M1型巨噬细胞中RIPK3表达上调,且细胞程序性坏死水平增加。RIPK3可以介导巨噬细胞向M1极化,而M1型巨噬细胞更容易发生程序性坏死从而进一步加剧炎症反应,参与体内免疫调节功能^[19]。Coornaert等^[20]发现,RIPK3缺乏可增强巨噬细胞脂自噬并减轻巨噬细胞泡沫化形成,抑制动脉粥样硬化的发生。近期研究报道,在肝细胞癌(HCC)患者中观察到RIPK3表达下降与肝癌组织中MDSC的增加有关,从而促进免疫逃逸和肿瘤的生长,并与肝癌患者的预后不良相关^[21]。另一项研究表明,RIPK3可通过RIPK3-PGE2环路在CRC免疫微环境中对MDSC的调控机制,抑制巨噬细胞炎症因子,抑制CRC的发生和发展^[6]。这些结果提示RIPK3参与巨噬细胞功能的调控,为靶向免疫治疗肿瘤提供了新的突破点。本研究发现CRLM患者肿瘤组织RIPK3表达量降低。在THP-1细胞中过表达RIPK3,可以显著抑制其向M2型巨噬细胞的极化。此外,过表达RIPK3的巨噬细胞对结肠癌细胞的促转移功能被显著抑制。说明RIPK3能够参与巨噬细胞的免疫调节功能从而影响肿瘤的恶化和转移。综上所述,本文以CRLM患者为研究切入点,探究RIPK3对巨噬细胞分型以及肿瘤转移的影响。结果提示RIPK3的表达降低有利于M2型巨噬细胞的极化,导致肿瘤微环境处于免疫抑制状态,促进肿瘤细胞的迁移和侵袭,最终导致肿瘤转移。该结果凸显了针对RIPK3分子进行肿瘤靶点治疗的可行性和重要性,为后续研究提供了重要的理论及实验依据,也为肿瘤免疫治疗提供了新的思路。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, et al. Inflammation and cancer[J]. Annals of African medicine, 2019, 18(3):

- 121-126.
- [3] TAURIELLO F, BATLLE E. Targeting the microenvironment in advanced colorectal cancer[J]. *Trends in Cancer*, 2016, 2(9): 495-504.
- [4] MEDINA E J, ARANDA F, BERRAONDO P. Myeloid-derived cells are key targets of tumor immunotherapy[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(4): e28398.
- [5] YING L, BENJANUWATTRA J, CHATTIPAKORN S C, et al. The role of RIPK3-regulated cell death pathways and necroptosis in the pathogenesis of cardiac ischaemia-reperfusion injury[J]. *Acta Physiologica*, 2021, 231(2): e13541.
- [6] YAN G, ZHAO H, ZHANG Q, et al. A RIPK3-PGE circuit mediates myeloid-derived suppressor cell-potentiated colorectal carcinogenesis[J]. *Advances in Cancer Research*, 2018, 78(19): 5586-5599.
- [7] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2): 115-132.
- [8] NAGTEGAAL I D, KNIJN N, HUGEN N, et al. Tumor deposits in colorectal cancer: improving the value of modern staging- a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(10): 1119-1127.
- [9] VEGLIA F, PEREGO M, GABRILOVICH D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age[J]. *Nature Immunology*, 2018, 19(2): 108-119.
- [10] JACHETTI E, CANCELILA V, RIGONI A, et al. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and mast cells mediates tumor-specific immunosuppression in prostate cancer[J]. *Cancer Immunology Research*, 2018, 6(5): 552-565.
- [11] YAN Y, ZHANG J, LI J H, et al. High tumor-associated macrophages infiltration is associated with poor prognosis and may contribute to the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2016, 9: 3975-3983.
- [12] RHEE I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment[J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2016, 39(11): 1588-1596.
- [13] MURRAY P J, ALLEN J E, BISWAS S K, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines[J]. *Immunity*, 2014, 41: 14-20.
- [14] MA W, AO S, ZHOU J, et al. Methylsulfonylmethane protects against lethal dose MRSA-induced sepsis through promoting M2 macrophage polarization[J]. *Molecular Immunology*, 2022, 146(1): 69-77.
- [15] YE Z, XU S, XIN Y, et al. Tumor-associated microglia/macrophages enhance the invasion of glioma stem-like cells via TGF- β 1 signaling pathway[J]. *Journal of Immunology*, 2012, 189(1): 444-453.
- [16] KOBELT D, ZHANG C, CLAYTON I A, et al. Pro-inflammatory TNF- α and IFN- γ promote tumor growth and metastasis via induction of MACC1[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 980.
- [17] FENG J, MA J, LIU S, et al. A noncoding RNA LINC00504 interacts with c-Myc to regulate tumor metabolism in colon cancer[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, 120(9): 14725-14734.
- [18] DANIELS B P, SNYDER A G, OLSEN T M, et al. RIPK3 restricts viral pathogenesis via cell death-independent neuroinflammation[J]. *Cell*, 2017, 169(2): 301-313.
- [19] HAO Q, KUNDU S, KLEAM J, et al. Enhanced RIPK3 kinase activity-dependent lytic cell death in M1 but not M2 macrophages[J]. *Molecular Immunology*, 2021, 129: 86-93.
- [20] COORNAERT I, HOFMANS S, DEVISSCHER L, et al. Novel drug discovery strategies for atherosclerosis that target necrosis and necroptosis[J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2018, 13(6): 477-488.
- [21] LI Y M, LIU Z Y, WANG J C, et al. Receptor-interacting protein kinase 3 deficiency recruits myeloid-derived suppressor cells to hepatocellular carcinoma through the chemokine (C-X-C Motif) ligand 1-chemokine (C-X-C Motif) receptor 2 axis[J]. *Hepatology*, 2019, 70(5): 1564-1581.

本文引用格式:

高 辉, 殷玉敬, 孙志慧. RIPK3 介导的巨噬细胞 M2 型极化在结直肠癌肝转移中的研究[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(1): 71-78. DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.01.012

GAO H, YIN Y J, SUN Z H. RIPK3-mediated M2-type polarization of macrophages in colorectal cancer liver metastasis[J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2023, 40(1): 71-78. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.01.012