

BDH2 抑制 MIF 影响鼻咽癌对巨噬细胞的招募

苏嘉鸣, 汤诗玥, 黄光武, 张哲

(广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科 广西医科大学区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室 广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室, 南宁 530021)



张哲, 二级教授、博士生导师, 广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科副主任(主持工作)。主要研究领域为鼻咽癌的发病机制和病因, 以及头颈恶性肿瘤的手术切除和修复重建。现担任中国 EBV 基础与临床研究会副会长、广西抗癌协会头颈肿瘤专业委员会副主任委员、中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会委员、中国临床肿瘤学会鼻咽癌专家委员会委员、广西医学会耳鼻咽喉头颈外科学会委员。先后主持国家自然科学基金区域联合重点项目在内的国家自然科学基金项目 5 项、国家科技部“973”前期研究专项 1 项及广西自然科学基金杰出青年科学基金项目 1 项, 并作为主要学术骨干参与国家“973 计划”项目 1 项、美国 NIH 项目 1 项及国家自然科学基金国际合作重点项目 1 项。在 *Nature communications*、*Ebiomedicine*、*BMC medicine* 等高质量学术期刊发表论文 50 余篇(单篇影响因子最高 17.6, 单篇最高引用 119 次)。主编出版英文专著 1 部, 参编英文专著 3 部。2009 年荣获“中国医师协会耳鼻咽喉—头颈外科分会优秀青年医师奖”, 2013 年入选国家教育部“新世纪优秀人才支持计划”, 2023 年荣获广西自然科学奖二等奖, 2024 年入选“八桂学者”。

摘要 **目的:** 研究 3-羟基丁酸脱氢酶 2 (BDH2) 和巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 在鼻咽癌 (NPC) 中的表达特征及其对肿瘤免疫微环境中巨噬细胞浸润的影响。**方法:** 使用 *BDH2* 过表达质粒转染 5-8F 细胞, 实时荧光定量聚合酶链式反应 (qPCR) 检测 *BDH2* 的转录水平。使用 GEO 数据库和蛋白免疫印迹法 (western blotting) 验证 *BDH2* 和 MIF 的表达差异。通过酶联免疫吸附法和比色法分别检测细胞内 MIF 和乙酰乙酸的表达。通过免疫组化分析 *BDH2* 和 MIF 在 NPC 和正常鼻咽上皮组织中的表达水平, 使用连续切片染色和相关性分析评估 MIF 表达与 M1、M2 型巨噬细胞浸润的关系。**结果:** 过表达 *BDH2* 显著增加了 5-8F 细胞内乙酰乙酸含量 ($P < 0.01$), 且 MIF 表达下调。GEO 数据库分析和免疫组化结果表明 NPC 中 *BDH2* 的表达显著下调 ($P < 0.0001$), MIF 的表达显著上调 ($P < 0.01$)。在连续切片分析中, 高表达 MIF 的 NPC 组织内 M1 巨噬细胞浸润减少 ($P < 0.0001$)。**结论:** NPC 中 *BDH2*-MIF 轴通过抑制 M1 巨噬细胞的浸润调控免疫微环境, 可能是 NPC 潜在的治疗靶点。

关键词 鼻咽癌; 3-羟基丁酸脱氢酶 2; 巨噬细胞迁移抑制因子; 肿瘤微环境

中图分类号: R739.63 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)09-1282-07

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.007

BDH2 inhibits MIF and affects the recruitment of macrophages by nasopharyngeal carcinoma

SU Jiaming, TANG Shiyue, HUANG Guangwu, ZHANG Zhe. (Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Key Laboratory of Early Prevention and Treatment of Regional High Incidence Tumor, Guangxi Medical University, Guangxi Regional Key Laboratory of Early Prevention and Treatment of High Incidence Tumors, Nanning 530021, China)

Abstract Objective: To investigate the expression characteristics of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase 2 (BDH2) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) and their impact on macrophage infiltration in the tumor immune microenvironment. **Methods:** 5-8F cells were transfected with *BDH2* overexpression plasmids, and the transcription level of *BDH2* was detected by quantitative real-time poly-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No.81960490)

[通信作者] 张哲, E-mail: zhangzhe1975@gmail.com

[收稿日期] 2024-08-24

merase chain reaction (qPCR). Western blotting was used to verify the expression differences of BDH2 and MIF. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and colorimetric method were performed to detect the expression levels of MIF and acetoacetate in cells. Immunohistochemistry (IHC) was used to analyze the expression levels of BDH2 and MIF in NPC and normal nasopharyngeal epithelium tissues. Serial section staining and correlation analysis were used to assess the relationship between MIF expression and M1 and M2 macrophage infiltration. **Results:** Overexpression of *BDH2* significantly increased the intracellular levels of acetoacetate in 5-8F cells ($P < 0.01$), and *MIF* expression was downregulated. GEO database and IHC results showed that *BDH2* expression was significantly downregulated in NPC tissues ($P < 0.0001$) and *MIF* expression was significantly upregulated ($P < 0.01$). Serial section analysis revealed that NPC tissues with high *MIF* expression had reduced M1 macrophage infiltration ($P < 0.0001$). **Conclusion:** The *BDH2*-*MIF* axis in NPC regulates the immune microenvironment by inhibiting M1 macrophage infiltration and may serve as a potential therapeutic target for NPC.

Keywords nasopharyngeal carcinoma; 3-hydroxybutyrate dehydrogenase 2; macrophage migration inhibitory factor; tumor microenvironment

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是起源于鼻咽黏膜的恶性肿瘤,与EB病毒感染、遗传易感性以及环境因素密切相关^[1]。目前,放疗和化疗仍然是NPC的主要治疗手段,尽管这些治疗方法在提高患者生存率方面取得了显著进展,但肿瘤复发及远处转移依然是一个主要挑战^[2]。因此,深入研究NPC的分子机制和寻找新的治疗靶点对于改善患者预后具有重要意义。酮体代谢包括 β -羟丁酸、乙酰乙酸(acetoacetate, AcAc)和丙酮。3-羟基丁酸脱氢酶2(3-hydroxybutyrate dehydrogenase 2, BDH2)是一种新型胞质型2-羟基丁酸脱氢酶,在胞质酮体的利用中起生理作用^[3]。本课题组前期研究中,生酮途径中的关键基因*BDH2*在NPC中表达下调,导致酮体中的AcAc生成减少,并促进了NPC细胞的增殖与转移^[4],提示AcAc代谢异常在NPC发病中可能扮演一定角色,但其具体机制尚未完全阐明。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在NPC的发生、发展和治疗反应中的作用逐渐受到关注。其中,巨噬细胞作为重要的免疫细胞类型,通过分泌多种细胞因子和趋化因子,显著影响肿瘤的免疫逃逸、炎症反应以及TME的重塑^[5]。有研究报道,甘油基转移酶家族中的成员*B3GALNT2*在肝癌中异常高表达,其可能通过抑制*BDH2*的表达减少肝癌细胞分泌AcAc^[6]。而肝癌细胞来源的AcAc可使巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migratory inhibitory factor, MIF)失活,从而减少对肿瘤相关巨噬细胞的招募能力^[6]。在NPC中,*BDH2*与AcAc、*MIF*的表达之间的关系尚不清楚。本研究旨在进一步探索*BDH2*是否通过影响*MIF*的表达进而调控巨噬细

胞的浸润,进一步阐明NPC的发病机制,并为NPC的治疗策略提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株和主要试剂 NPC细胞系5-8F和永生化正常鼻咽上皮细胞系NP69来自广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室。DMEM高糖培养基、Keratinocyte-SFM上皮细胞培养基、澳洲胎牛血清、青-链霉素溶液购自Gibco Life Technologies, X-tremeGENE™转染试剂购自Merck公司, BDH2质粒购自Origene公司,逆转录试剂盒购自北京全式金生物技术有限公司, SYBR Green Master Mix购自赛默飞生物有限公司, BDH2、MIF、GAPDH、CD16、CD163特异性抗体购自Cell Signaling Technology公司, HRP标记山羊抗兔抗体购自上海雅酶生物医药科技有限公司, Tris-EDTA抗原修复液购自武汉三鹰生物技术有限公司, PV-6000通用型试剂盒、4%多聚甲醛固定液、DAB染色试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司。乙酰乙酸比色测定试剂盒、MIF酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒购自Abcam公司。

1.1.2 组织标本 鼻咽部组织标本来源于广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科门诊就诊的患者,在手术或活检后经过病理科确诊为鼻咽部相关疾病。本研究共收集37例鼻咽部组织标本,包括21例确诊为未分化非角化型NPC的组织标本,以及16例确诊为慢性黏膜炎的鼻咽上皮组织(NNE)

标本。所有患者在取样前均签署了知情同意书。本研究已取得医院伦理委员会批准(No.2021-KY-国基-217)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 NPC细胞系5-8F培养在含有10%胎牛血清和1%青-链霉素溶液的完全DMEM培养基中,永生化正常鼻咽上皮细胞系NP69培养在含有生长因子的Keratinocyte-SFM上皮细胞培养基中,所有细胞置于37℃、5% CO₂的培养箱中培养。

1.2.2 质粒转染 使用X-tremeGENE转染试剂分别用pCMV6-Entry-BDH2质粒和空载体pCMV6-Entry转染NPC细胞系5-8F。

1.2.3 RNA提取、逆转录和实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR) 使用TRIzol法提取细胞总RNA,使用分光光度计测量RNA浓度,参照逆转录试剂盒说明书进行逆转录,得到cDNA。qPCR使用SYBR Green法,反应体系为20 μL:SYBR Green 10 μL,正向引物、反向引物、cDNA各1 μL,无菌去离子水7 μL。反应条件为:95℃(预变性)10 min;95℃ 10 s,60℃ 1 min,共40个循环,所得结果使用2^{-ΔΔCT}方法计算。本次实验所使用的BDH2上游引物序列:5'-GCTTCCAGCGTCAAAGGAGTT-3',下游引物序列:5'-CAGTTGCGAATCTTCCCGTC-3';MIF上游引物序列:5'-CTGCACAGCATCGGCAAGAT-3',下游引物序列:5'-AGTTGATGTAGACCCTGTC-CG-3';GAPDH上游引物序列:5'-GCTCAGACA-CCATGGGGAAG-3',下游引物序列:5'-TGTAG-TTGAGGTCAATGAAGGGG-3'。

1.2.4 蛋白质免疫印迹法(western blotting)实验

使用RIPA裂解液(含蛋白酶抑制剂)裂解、提取蛋白质后,用BCA法定量,每孔加载等量蛋白进行SDS-PAGE电泳分离,并转移到PVDF膜上。膜在5%脱脂奶粉中封闭1 h,随后在4℃下与目标蛋白的一抗孵育过夜。用TBST洗膜后,在室温下与HRP标记的二抗孵育1 h,再次洗膜后,使用ECL化学发光试剂检测蛋白信号,并通过凝胶成像系统记录条带。

1.2.5 AcAc和MIF的测定 分别使用乙酰乙酸比色测定试剂盒和MIF ELISA检测试剂盒测定细胞内AcAc和MIF含量,使用酶标仪记录吸光度值,根据标准曲线计算AcAc和MIF浓度。

1.2.6 生物信息学方法分析BDH2和MIF基因表达

从基因表达数据库GEO下载GSE150430数据集,该数据集包含15个原发性NPC和1个正常样本的7 581个恶性细胞和40 285个免疫细胞的单细胞转录组图谱。使用STATA13软件对恶性细胞和非恶性上皮细胞内BDH2和MIF的转录水平差异。

1.2.7 免疫组化(immunohistochemistry, IHC)

石蜡包埋的组织切片经60℃烤片1 h后,用二甲苯脱蜡,再用梯度乙醇脱水。切片经Tris-EDTA缓冲液(pH=9.0)高压处理10 min进行抗原修复,冷却至室温后,用3%过氧化氢孵育10 min以封闭内源性过氧化物酶活性。随后,切片用5%牛血清白蛋白(BSA)封闭1 h,然后加入特异性一抗,在4℃孵育过夜。次日,用PBS洗涤切片3次,每次5 min。接着,切片在室温下与HRP标记的二抗孵育30 min。再用PBS洗涤后,切片加入DAB显色剂显色,控制显色时间,直至显现出目标蛋白表达。最后,切片经苏木精轻度复染,脱水,透明,封片后,用显微镜观察并拍照记录。结果由两名病理学专家以盲法独立评估。IHC评分根据阳性细胞比例和染色强度进行评定。阳性细胞比例评分标准如下:<5%为0分,5%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。染色强度则根据以下标准评分:无染色为0分,浅黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。最终得分为阳性细胞比例分值与染色强度分值的乘积,评分范围为0~12分。

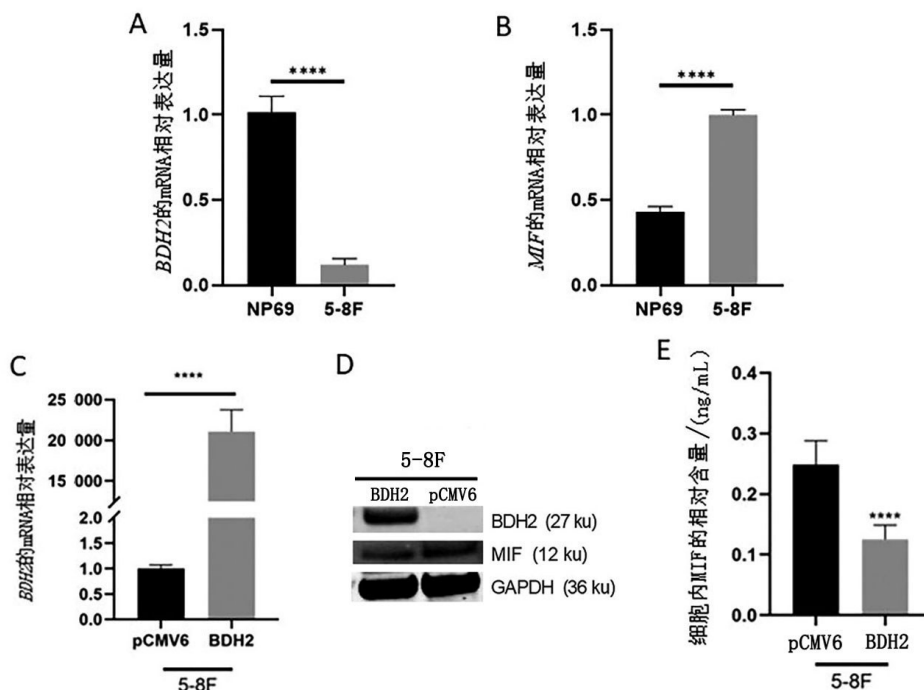
1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行数据分析,GraphPad 8.0.2作图,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用两独立样本t检验和两样本配对t检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BDH2抑制MIF的基因转录和蛋白表达

BDH2的转录水平在5-8F中显著低于NP69($P < 0.000 1$),而MIF的转录水平在5-8F中则显著升高($P < 0.000 1$),见图1A、图1B。构建过表达pCMV6-Entry-BDH2和pCMV6-Entry的NPC细胞系5-8F的细胞模型,过表达BDH2后5-8F的BDH2的mRNA水平和蛋白水平上调,见图1C、图1D。过表达BDH2的5-8F的MIF的mRNA、蛋白水平显著下调($P < 0.000 1$),见图1D、图1E。

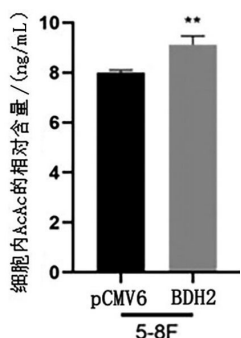


A:qPCR检测NP69和5-8F中BDH2的mRNA转录水平;B: qPCR检测NP69和5-8F中MIF的mRNA转录水平;C:过表达BDH2后使用qPCR检测5-8F中BDH2的mRNA转录水平;D:过表达BDH2后,通过western blotting法,使用BDH2、MIF和GAPDH的特异性抗体检测5-8F中BDH2、MIF的蛋白表达水平;E:过表达BDH2后使用ELISA法检测5-8F细胞内MIF表达水平;组间比较,**** $P < 0.0001$ 。

图1 BDH2抑制MIF的基因转录和蛋白表达

2.2 过表达BDH2增加NPC细胞内AcAc的表达

AcAc比色法测定结果显示,过表达BDH2后5-8F细胞内AcAc含量显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见图2。



与转染pCMV6-Entry相比, ** $P < 0.01$ 。

图2 比色法测定5-8F细胞内AcAc含量

2.3 在NPC中BDH2表达下调,MIF表达上调

生物信息分析结果显示,恶性细胞的BDH2转录水平显著低于非恶性上皮细胞($P < 0.0001$),而恶性细胞的MIF的转录显著高于非恶性上皮细胞($P < 0.0001$)(图3A、图3B)。IHC染色检测了21例

NPC组织和16例NNE组织中BDH2和MIF的表达水平。在癌组织中,BDH2蛋白主要分布于肿瘤细胞质内,在正常组织中,BDH2蛋白主要分布于黏膜下腺体上皮细胞的细质内,MIF蛋白阳性表达定位于细胞质和细胞核(图3C、图3D)。IHC评分结果显示,BDH2蛋白在NPC组织中的表达显著低于NNE组织($P < 0.0001$)(图3E),而MIF蛋白在NPC组织中的表达显著高于NNE组织($P < 0.01$)(图3F)。

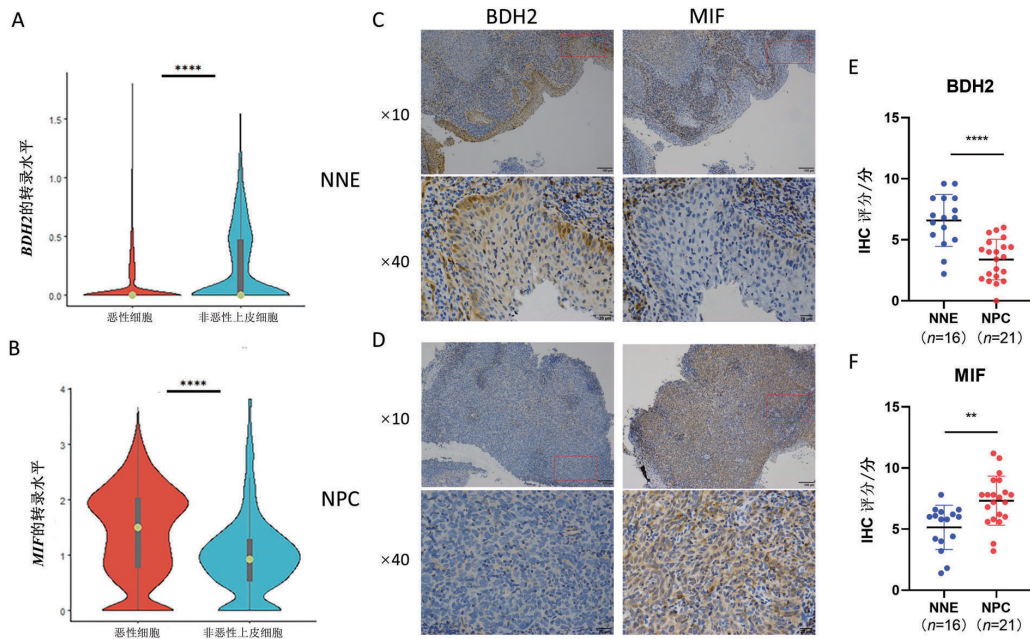
2.4 NPC组织中浸润的巨噬细胞以M2型为主

对16例NNE组织和21例NPC组织进行CD16(M1型巨噬细胞标志物)和CD163(M2型巨噬细胞标志物)的IHC染色。CD16着色于巨噬细胞的细胞质,呈棕黄色,连续或灶性颗粒状分布,CD163表达于巨噬细胞的细胞膜和细胞质内(图4A、图4B)。IHC评分结果显示,NPC中CD16($P < 0.05$)和CD163($P < 0.0001$)的表达均显著高于NNE,在NNE中CD16和CD163表达无显著差异($P > 0.05$)(图4C),而在NPC中CD163的表达显著高于CD16($P < 0.0001$)(图4C)。

2.5 在NPC中MIF的表达与M1型巨噬细胞浸润呈负相关

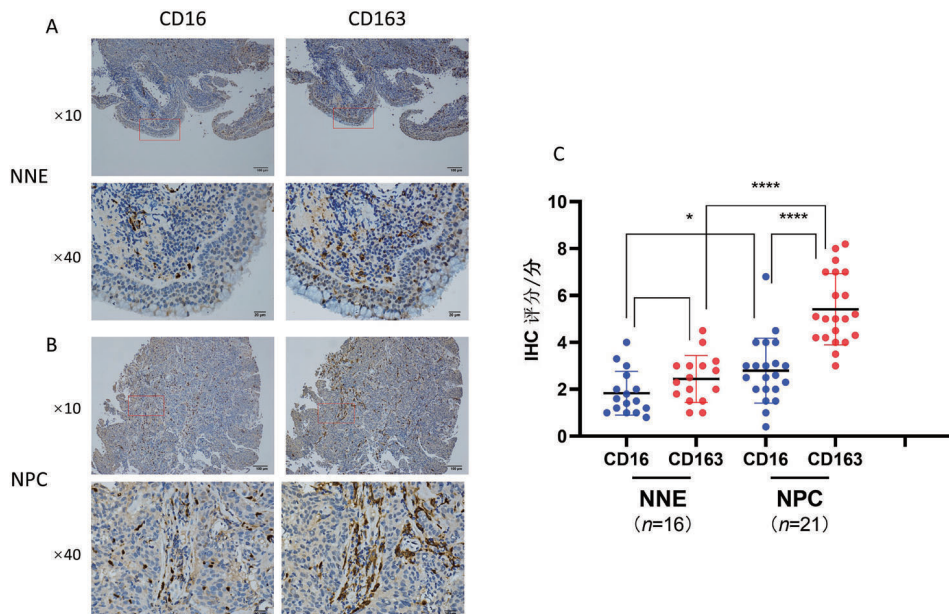
对 16 例 NNE 组织和 21 例 NPC 组织进行连续切片,进行 BDH2、MIF、CD16、CD163 蛋白的 IHC 染色,见图 5A、图 5B。对相同的观察区域进行 IHC 评分,结果如图 5C~图 5F 所示,在 MIF 表达高的 NPC

组织中 M1 型巨噬细胞浸润程度显著下调,差异具有统计学意义($P < 0.0001$),与 M2 型巨噬细胞浸润无显著关联($P > 0.05$)。



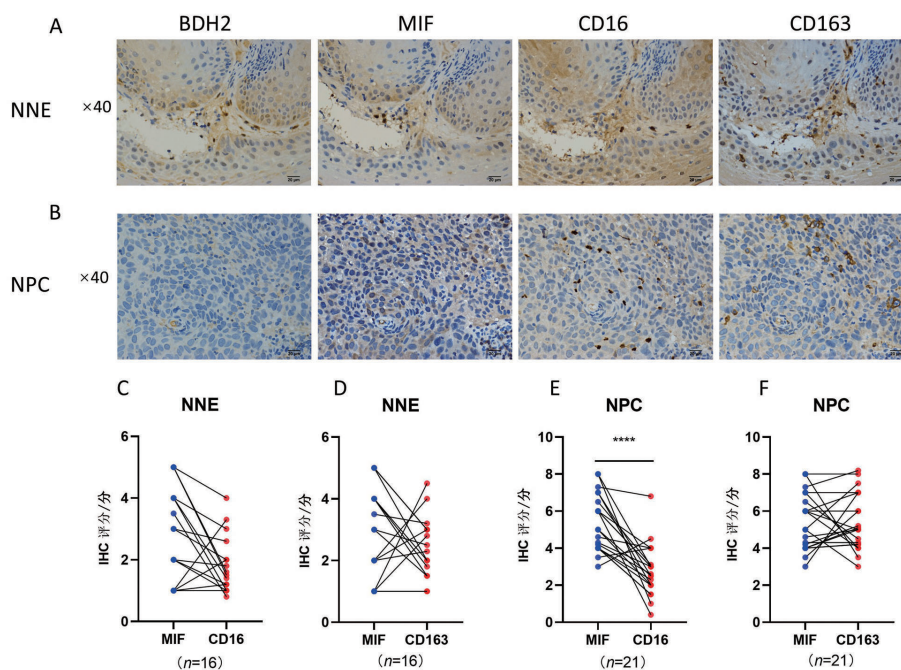
A:单细胞转录组学分析 *BDH2* 转录水平在鼻咽恶性细胞和非恶性上皮细胞之间的差异;B:单细胞转录组学分析 *MIF* 转录水平在鼻咽恶性细胞和非恶性上皮细胞之间的差异;C:NNE 组织中 *BDH2* 蛋白的 IHC 染色结果(物镜倍数×10和×40);D: NPC 组织中 *BDH2* 蛋白的 IHC 染色结果(物镜倍数×10和×40);E:NNE 和 NPC 组织中 *BDH2* 的 IHC 评分;F:NNE 和 NPC 组织中 *MIF* 的 IHC 评分;组间比较, ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$ 。

图3 NPC和NNE组织中BDH2、MIF的表达



A:NNE 组织中 CD16 和 CD163 的 IHC 染色结果(物镜倍数×10和×40);B: NPC 组织中 CD16 和 CD163 的 IHC 染色结果(物镜倍数×10和×40);C:NNE、NPC 组织中 CD16 和 CD163 的 IHC 评分;组间比较, * $P < 0.05$, **** $P < 0.0001$ 。

图4 NPC和NNE组织中CD16、CD163的表达



A: NNE组织连续切片下同一观察区域BDH2、MIF、CD16和CD163的IHC染色结果(物镜倍×40); B: NPC组织连续切片下同一观察区域BDH2、MIF、CD16和CD163的IHC染色结果(物镜倍数×40); C~D: NNE组织连续切片下MIF和CD16、CD163的IHC评分之间的关联; E~F: NPC组织连续切片下MIF分别与CD16、CD163的IHC评分之间的关联; 组间比较, **** $P < 0.0001$ 。

图5 NPC和NNE组织中MIF的表达与CD16、CD163的表达之间的关联

3 讨论

研究发现, *BDH2*在肝细胞癌、食管癌、胰腺癌等多种实体肿瘤中异常表达^[7-9], 这与本组前期对NPC的研究结果一致^[4]。本研究进一步揭示了*BDH2*和*MIF*在NPC中的表达变化及其对TME中巨噬细胞浸润的影响, 深入探讨了*BDH2*在NPC发生、发展中的潜在调控作用。本研究发现, *BDH2*在NPC中的表达受到抑制, 而*MIF*的表达显著上调, 并且*MIF*的高表达与M1型巨噬细胞浸润减少高度相关。

此外, *BDH2*表达上调显著增加了NPC细胞内AcAc的含量。AcAc作为酮体代谢的重要产物, 参与细胞能量代谢过程。有研究报道由于肿瘤细胞线粒体的缺陷在利用酮体供能方面存在障碍, 外源性补充AcAc可以抑制结肠癌和乳腺癌糖酵解过程中ATP的产生并发挥肿瘤抑制作用^[10]。另外, AcAc改善了甲状腺癌细胞对碘的摄取, 对甲状腺癌有抗肿瘤作用^[11]。AcAc还在肿瘤代谢和免疫微环境调控中发挥着关键作用。CD8⁺T细胞在体外和体内优先使用酮体而不是葡萄糖来促进三羧酸循环, 酮体直接增强了呼吸能力和三羧酸循环周期依赖性

代谢途径, 从而增强了CD8⁺T细胞的功能^[12]。*MIF*在包括NPC在内的多种肿瘤中异常高表达, 并调控细胞的恶性转化^[13], 与TAM从M1向M2型极化有重要关系^[14], 之前报道在肝癌中AcAc调控*MIF*从而进一步影响肿瘤相关巨噬细胞的招募^[6], 这与本研究结果一致。

TME中的巨噬细胞能够通过极化为不同的表型(如M1型和M2型巨噬细胞)来影响肿瘤的进展^[15-16]。M1型巨噬细胞通常具有抗肿瘤作用, 通过分泌IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α 等促炎性细胞因子直接或间接发挥抗肿瘤作用^[17-18]。而M2型巨噬细胞主要产生转化生长因子 β 和IL-10等免疫抑制因子以支持其它髓源性抑制细胞和调节性T细胞等免疫抑制细胞促使肿瘤实现免疫逃逸^[19]。本研究发现, NPC有明显的巨噬细胞浸润的特征, NPC中浸润的巨噬细胞以M2型为主, *MIF*表达高的NPC伴随M1型巨噬细胞浸润的显著减少, 提示*MIF*可能通过抑制M1型巨噬细胞的招募或活化, 促使肿瘤免疫逃逸, 并进一步支持了*MIF*在肿瘤免疫抑制中发挥关键作用的观点。

本研究的不足之处在于未能进一步验证*BDH2*-*MIF*轴在NPC的TME中对巨噬细胞浸润的具体调控机制, 需在今后的研究中加以阐明。

结合以上发现,我们推测 *BDH2* 的表达下调通过减少 AcAc 的生成,可能间接导致 *MIF* 的表达上调,而 *MIF* 的表达上调又抑制了 NPC 中 M1 型巨噬细胞的浸润。这为理解 *BDH2*-*MIF* 轴在调节 NPC 免疫微环境的作用机制提供了新的视角,并为 NPC 的分子机制的理解和开发新的治疗策略提供了重要的理论依据。

参考文献:

- [1] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] JUAREZ-VIGNON WHALEY J J, AFKHAMI M, ONY-SHCENKO M, et al. Recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma treatment from present to future: where are we and where are we heading?[J]. Current treatment options in oncology, 2023, 24(9): 1138-1166.
- [3] GUO K D, LUKACIK P, PAPA GRIGORIOU E, et al. Characterization of human DHRS6, an orphan short chain dehydrogenase/reductase enzyme: a novel, cytosolic type 2 R-beta-hydroxybutyrate dehydrogenase[J]. The journal of biological chemistry, 2006, 281(15): 10291-10297.
- [4] LI B, LIAO Z P, MO Y X, et al. Inactivation of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase type 2 promotes proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma by iron retention[J]. British journal of cancer, 2020, 122(1): 102-110.
- [5] CHEN Y P, YIN J H, LI W F, et al. Single-cell transcriptomics reveals regulators underlying immune cell diversity and immune subtypes associated with prognosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cell research, 2020, 30(11): 1024-1042.
- [6] YANG T X, WANG Y L, DAI W J, et al. Increased B3GALNT2 in hepatocellular carcinoma promotes macrophage recruitment via reducing acetoacetate secretion and elevating MIF activity[J]. Journal of hematology & oncology, 2018, 11(1): 50.
- [7] LIANG H, XIONG Z Y, LI R X, et al. *BDH2* is downregulated in hepatocellular carcinoma and acts as a tumor suppressor regulating cell apoptosis and autophagy[J]. Journal of cancer, 2019, 10(16): 3735-3745.
- [8] ZANG W Q, WANG T, WANG Y Y, et al. Knockdown of long non-coding RNA TP73-AS1 inhibits cell proliferation and induces apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 19960-19974.
- [9] CUI X P, WANG C X, WANG Z Y, et al. LncRNA TP73-AS1 sponges miR-141-3p to promote the migration and invasion of pancreatic cancer cells through the up-regulation of *BDH2*[J]. Bioscience reports, 2019, 39(3): BSR20181937.
- [10] FINE E J, MILLER A, QUADROS E V, et al. Acetoacetate reduces growth and ATP concentration in cancer cell lines which over-express uncoupling protein 2[J]. Cancer cell international, 2009, 9: 14.
- [11] WANG J Q, XU Q Q, XUAN Z Y, et al. Metabolomics reveals the implication of acetoacetate and ketogenic diet therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma[J]. The oncologist, 2024, 29(9): e1120-e1131.
- [12] LUDA K M, LONGO J, KITCHEN-GOOSSEN S M, et al. Ketolysis drives CD8⁺ T cell effector function through effects on histone acetylation[J]. Immunity, 2023, 56(9): 2021-2035.e8.
- [13] PEI X J, WU T T, LI B, et al. Increased expression of macrophage migration inhibitory factor and DJ-1 contribute to cell invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma[J]. International journal of medical sciences, 2014, 11(1): 106-115.
- [14] BARBOSA DE SOUZA RIZZO M, BRASILINO DE CARVALHO M, KIM E J, et al. Oral squamous carcinoma cells promote macrophage polarization in an MIF-dependent manner[J]. QJM: monthly journal of the association of physicians, 2018, 111(11): 769-778.
- [15] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. International journal of molecular sciences, 2021, 22(13): 6995.
- [16] CASSETTA L, POLLARD J W. Tumor-associated macrophages[J]. Current biology, 2020, 30(6): R246-R248.
- [17] SHAREN G W, CHENG H D, HU X H, et al. M1-like tumor-associated macrophages enhance proliferation and anti-apoptotic ability of liver cancer cells via activating the NF- κ B signaling pathway[J]. Molecular medicine reports, 2022, 26(5): 331.
- [18] XIA Y Q, RAO L, YAO H M, et al. Engineering macrophages for cancer immunotherapy and drug delivery[J]. Advanced materials, 2020, 32(40): e2002054.
- [19] NGAMBENJAWONG C, GUSTAFSON H H, PUN S H. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics[J]. Advanced drug delivery reviews, 2017, 114: 206-221.

本文引用格式:

苏嘉鸣, 汤诗玥, 黄光武, 等. *BDH2* 抑制 *MIF* 影响鼻咽癌对巨噬细胞的招募[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(9): 1282-1288. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.007

SU J M, TANG S Y, HUANG G W, et al. *BDH2* inhibits *MIF* and affects the recruitment of macrophages by nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(9): 1282-1288. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.007