DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0074 **文章编号** 1671-8852(2025)09-1130-07

柠檬来源的胞外囊泡在卵巢癌细胞耐药治疗中的应用

王鑫宇 李 新
武汉大学人民医院妇科 湖北 武汉 430060

摘要 目的：探究柠檬来源的胞外囊泡（LDEVs）对卵巢癌顺铂耐药细胞株的作用机制，以及对巨噬细胞极化的影响，为卵巢癌的药物治疗提供思路。方法：提取并纯化LDEVs，使用透射电镜及纳米示踪技术对其进行表征；分别以不同浓度将其加入正常卵巢上皮细胞（IOSE-80）、卵巢癌细胞（A2780）和卵巢癌顺铂耐药细胞（A2780/DDP）中孵育不同时间段检测细胞活力；检测LDEVs在顺铂耐药株（A2780/DDP）中与不同浓度顺铂合用的效果；流式细胞术检测与顺铂合用后耐药株的凋亡水平；Western Blot检测对药物外排相关蛋白小窝蛋白-1（CAV-1）的影响；流式细胞术检测巨噬细胞极化水平。结果：提取的LDEVs呈典型的双层膜结构、粒径集中在100～200 nm；LDEVs对A2780、A2780/DDP、IOSE-80三种细胞的抑制效果均呈浓度及时间依赖性；LDEVs与顺铂合用能加强对耐药株的抑制效果及凋亡水平；LDEVs能下调CAV-1的表达；LDEVs能促进巨噬细胞的极化。结论：LDEVs通过下调CAV-1的表达，增强对耐药细胞株的抑制作用并提高细胞凋亡水平，同时促进巨噬细胞极化，从而在抗肿瘤免疫调控中发挥潜在协同作用。

关键词 卵巢癌；柠檬；胞外囊泡；耐药；巨噬细胞；小窝蛋白-1
中图分类号 R711
文献标识码 A **开放科学（资源服务）标识码（OSID）：**

Application of lemon-derived extracellular vesicles in overcoming chemoresistance in ovarian cancer cells

WANG Xinyu, LI Xin
Dept. of Gynecology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the mechanism of lemon-derived extracellular vesicles (LDEVs) in cisplatin(DDP)-resistant ovarian cancer cell lines and their impact on macrophage polarization, providing potential insights for drug therapy in ovarian cancer. **Methods:** LDEVs were extracted and purified, and characterized by transmission electron microscopy (TEM) and nanoparticle tracking analysis (NTA). LDEVs were incubated with normal ovarian epithelial cells(IOSE-80), ovarian cancer cells (A2780), and drug-resistant ovarian cancer cells(A2780/DDP) at various concentrations for different time points to assess cell viability. The effect of LDEVs in combination with different concentrations of DDP on the DDP-resistant cell lines was evaluated. Flow cytometry was used to determine apoptosis levels in drug-resistant cells after combination treatment with DDP. Western blot analysis was performed to assess the influence of LDEVs on drug efflux protein Caveolin-1(CAV-1). Flow cytometry was also used to analyze macrophage polarization. **Results:** The extracted LDEVs exhibited a typical

课题来源：国家自然科学基金资助项目（编号：62172302）
作者简介：王鑫宇，男，1998—，医学硕士生，主要从事妇科肿瘤的研究，E-mail: 2362654538@qq.com
通信作者：李新，女，1975—，副教授，主任医师，博士生导师，主要从事妇科疾病的诊治和妇科肿瘤的早期诊断及精准靶向、微创治疗研究，E-mail: xin.li@whu.edu.cn

bilayer membrane structure with particle sizes concentrated between 100 and 200 nm. LDEVs showed a concentration- and time-dependent inhibitory effect on A2780, A2780/DDP, and IOSE-80 cell lines. The combination of LDEVs and DDP enhanced the inhibitory effect and apoptosis levels in the drug-resistant cell lines. LDEVs downregulated CAV-1 expression. Additionally, LDEVs promoted macrophage polarization. **Conclusion:** LDEVs enhance the inhibition and apoptosis of drug-resistant cell lines by downregulating the expression of CAV-1, while also promoting macrophage polarization.

Key Words　Ovarian Cancer; Lemon; Extracellular Vesicles; Drug Resistance; Macrophages; Caveolin-1

卵巢癌被认为是妇科恶性肿瘤中死亡率最高的癌症。早期诊断的困难和缺乏特异性治疗药物是其高复发率和低五年生存率的重要原因[1]。尽管基于铂类的联合化疗是最常用的治疗方法[2]，但药物的毒副作用和化疗耐药性仍是治疗失败的主要原因[3]。此外，多药耐药性仍然是癌症化疗中的一大挑战。因此，亟需寻求补充和替代疗法，以改善治疗效果。

细胞释放到细胞外空间的胞外囊泡（extracellular vesicles，EVs）在多种生物过程中发挥着至关重要的作用，包括细胞间运输、免疫反应、抗原呈递、细胞迁移、分化、肿瘤侵袭和化疗耐药性[4]。它们通过传递生物活性物质并促进细胞间通信来实现这些功能[5]。在过去的十年中，EVs研究的一个重点是将其作为治疗分子的开发，特别是植物来源的外泌体，由于其广泛的可获得性、成本效益和便捷性，已在抗肿瘤研究中引起了关注[6]。

柠檬是一种广为人知的柑橘类水果，富含多种具有生物活性的化合物，能够带来显著的健康益处，特别是在免疫调节、消化健康和抗氧化防御方面[7]。其提取物具有抗肿瘤[8]和抗炎[9]生物活性，但至今尚未用于耐药性卵巢癌的治疗。本研究从柠檬中分离了胞外囊泡，即柠檬来源的胞外囊泡（lemon-derived extracellular vesicles，LDEVs），通过一系列实验验证并探讨了它们在卵巢癌耐药细胞的治疗与免疫中的作用及机制。

1　材料与方法

1.1　实验耗材与仪器　人卵巢癌细胞系及其耐药株（A2780、A2780/DDP）和永生化卵巢上皮细胞系（IOSE-80）来源于中国典型培养物保藏中心（China Center for Type Culture Collection，CCTCC）、RPMI-1640培养基（美国，Gibco），100 U•mL^{-1}青霉素和100 μg•mL^{-1}链霉素（Biosharp，中国上海）、胎牛血清（美国BIOEXPLORER公司，BS1615-110）、顺铂（cisplatin；Diamminedichloroplatinum，DDP，美仑生物）、PBS缓冲液（武汉塞维尔生物科技有限公司）、SDS-PAGE凝胶制备试剂盒（武汉塞维尔生物科技有限公司）、BCA蛋白质浓度测定试剂盒（碧云天，P0012）、CCK-8试剂（GlpBio，中国济南）、ECL化学发光检测试剂盒（武汉塞维尔生物科技有限公司）、GAPDH兔一抗（华安生物，ET1601-4）、小窝蛋白-1（Caveolin-1，CAV-1）兔一抗（华安生物，ET1603-1）、HRP标记的抗兔IgG二抗（华安生物，HA1001）、蛋白Marker（Thermo，26616）、0.45 μm PVDF膜（Millipore）、细胞凋亡检测试剂盒（联科，AP101）、佛波肉豆蔻醋酸（phorbol 12-myristate 13-acetate，PMA）（MCE，美国）、CD80人源流式检测抗体（联科，F1108001）、CD86人源流式检测抗体（联科，F1108602）、CD163人源流式检测抗体（联科，F1116303）、超速离心机（L-100XP，转子：SW32Ti，超速离心管：344058，贝克曼库尔特，美国）、酶标仪（PerkinElmer，美国）、透射电子显微镜（HT7700，日立，日本）、纳米颗粒跟踪分析仪（Zeta-View-PMX120-Z，Particle Metrix，德国）、流式细胞仪（贝克曼库尔特，美国）。

1.2　LDEVs的提取　首先清洗柠檬并榨汁，得到柠檬汁后，进行差速离心处理（4 ℃下，1 000 *g* 离心10 min，2 000 *g* 离心20 min，5 000 *g* 离心30 min，10 000 *g* 离心1 h）。将上清液通过0.22 μm滤膜过滤，初步LDEVs通过超速离心收集，在4 ℃以100 000 *g* 离心2 h。为了进一步纯化外泌体，超速离心沉淀分别用50 nmol•L^{-1}盐酸缓冲液和PBS洗涤，分别通过超速离心在100 000 *g* 下离心1 h。最终的LDEVs沉淀溶解于含有蛋白酶及磷酸酶抑制剂的PBS中。通过BCA法测定蛋白浓度，样品保存于−80 ℃。提取后的LDEVs分别进行下列实验观察

其对肿瘤细胞的影响,相关实验技术路线见图1。

1.3 LDEVs的表征 新鲜样品用于透射电子显微镜(transmission electron microscope,TEM)和纳米颗粒跟踪分析(nanoparticle tracking analysis,NTA)。取20 μL新鲜制备的LDEVs悬液,滴加至支持膜上,自然吸附5~10 min。用滤纸去除多余的液滴,稍微风干样品。再滴加20 μL 2%的磷钨酸溶液至支持膜上,静置3~5 min。用滤纸去除多余液体,风干后,在透射电子显微镜下观察并拍摄样品图像。将分离出的LDEVs适当稀释至1×PBS缓冲液中,并使用纳米颗粒跟踪分析仪进行定量和粒径分析。仪器设置为室温工作,每个样品录制三段视频,结果通过ZetaView NTA软件(版本8.05.14 SP7)进行分析。

1.4 细胞活力检测 将处于生长对数期的细胞接种于96孔板,培养24 h,检测LDEVs单用对三种细胞的影响时,使用不同浓度LDEVs及顺铂作为实验组,设置对照组。检测LDEVs与DDP合用对A2780/DDP影响时,分别用不同浓度的DDP、60 μg•mL^{-1}的LDEVs与不同浓度DDP合用处理,培养48 h。培养后,去除上清液,加入110 μL的CCK-8工作液(将不完全培养基与CCK-8试剂按10∶1的比例混合)。将96孔板置于37 ℃孵育1~2 h,使用酶标仪在450 nm波长下测定吸光度值并计算细胞活力。

1.5 细胞凋亡测定 将处于对数生长期的细胞接种于6孔板中,每孔2×10^{5}个细胞,实验组分别用60 μg•mL^{-1} LDEVs(LDEVs组)、10 μg•mL^{-1}顺铂(DDP组)及60 μg•mL^{-1} LDEVs+10 μg•mL^{-1}顺铂(DDP+LDEVs组)处理48 h。使用预冷的PBS进行离心洗涤,收集(1~10)×10^{5}个细胞(包括培养上清中的细胞)。将细胞重悬于500 μL的1×结合缓冲液中。每管加入5 μL Annexin Ⅴ和10 μL PI染料,轻轻涡旋混匀后,避光在室温下孵育5 min。通过空白管调节流式细胞仪的前向散射(FSC)、侧向散射(SSC)和荧光通道的电压,并用单染管在该电压下进行荧光通道补偿校准。通过FITC检测通道(Ex=488 nm;Em=530 nm)检测Annexin Ⅴ,通过PE检测通道(Ex=535 nm;Em=615 nm)检测PI。

1.6 Western Blot检测CAV-1的表达 与1.5使用相同干预方案,去掉上清,预冷PBS洗涤3遍,加入RIPA蛋白裂解液冰上裂解3 min,使用细胞刮子刮取细胞,低温离心机13 000 r•min^{-1}离心5 min,收集上清,即为总蛋白溶液,BCA法检测蛋白浓度。在浓缩胶上使用80 V、在分离胶上使用150 V进行恒压电泳至溴酚蓝染料到达胶板下缘。接着以200 mA的恒流条件进行转膜,转膜时间根据目标蛋白的分子量调整。转膜完成后,将膜放入快速封闭液中,在室温下封闭15 min。移除封闭液后,加入已稀释的一抗,4 ℃孵育过夜。用TBST缓冲液洗涤膜3次,每次5 min。加入稀释后的二抗,在室温下孵育1 h,使用TBST在室温下摇床上洗涤膜3次,每次5 min。根据光强调整曝光条件,进行显影和定影,最后使用Image J软件(1.50i版本)分析目标条带的灰度值。

1.7 巨噬细胞极化检测 通过用100 ng•mL^{-1}的PMA处理人单核细胞THP-1,诱导其分化为M0型巨噬细胞,处理时间为48 h。实验组(LDEVs组)加入60 μg•mL^{-1} LDEVs孵育48 h。将每组的细胞悬液与相关抗体孵育30 min。通过流式细胞仪分析结果。

1.8 统计学分析 使用GraphPad 8.0软件进行数据分析和柱状图绘制。计量数据以均值±标准差表示,多组样本间的均值比较采用单因素方差分析

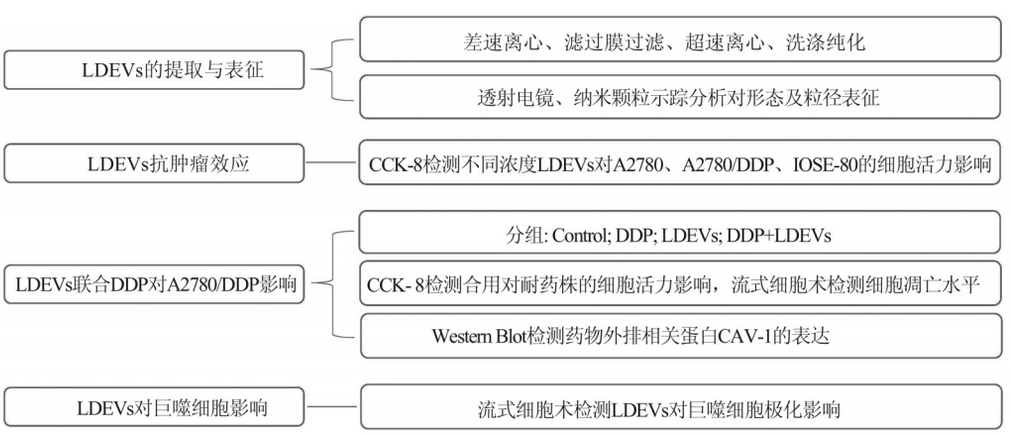


图1 技术路线图

（One-way ANOVA），两组间的比较使用LSD-t检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　LDEVs的提取与表征　超速离心常用于大量提取外泌体[10]。本研究通过差速离心、超速离心和过滤的组合方法有效地提取和纯化了LDEVs。为了表征分离的LDEVs，对新鲜分离的LDEVs进行了分析。图2A的TEM结果显示，LDEVs呈现典型的双层膜结构，图2B的NTA显示LDEVs的粒径范围在100～200 nm之间。

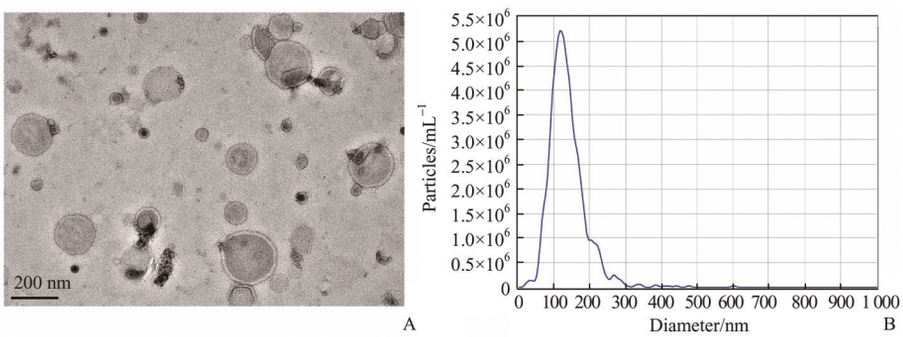


图2　LDEVs的表征

A. 透射电镜，比例尺200 nm；B. 纳米颗粒示踪粒径分布范围

2.2　LDEVs抗增殖效应　如图3显示，LDEVs在三种细胞株中的抗增殖效果均与时间及剂量相关，抗增殖效应在48 h和72 h更为明显。在相同剂量和孵育时间下，LDEVs对IOSE-80毒性最小。

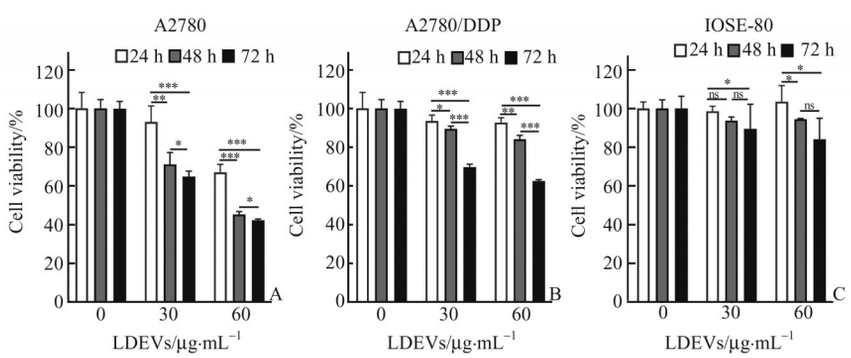


图3　LDEVs抗增殖效应

A～C分别为不同浓度的LDEVs处理A2780、A2780/DDP、IOSE-80细胞24 h、48 h和72 h后的细胞活力；$^{***}P<0.001$，$^{**}P<0.01$，$^{*}P<0.05$，ns：无统计学意义

2.3　LDEVs与顺铂合用发挥协同效应　CCK-8检测结果（图4A）显示，低浓度的顺铂促进了耐药株的增殖，但加入LDEVs后，该效应被抑制。此外，LDEVs有效加强了顺铂对耐药株的抗增殖效果。流式细胞术（图4B、4C）分析进一步确认，LDEVs与顺铂的联合比单用LDEVs或单用顺铂显著提高A2780/DDP的凋亡率。

2.4　LDEVs降低CAV-1蛋白的表达　图5结果表明，LDEVs与顺铂联合治疗能够下调CAV-1的表达。LDEVs可通过抑制细胞膜上的转运蛋白，从而减少顺铂的外排，降低A2780/DDP细胞对顺铂的耐药性。

2.5　LDEVs促进巨噬细胞极化　考虑到LDEVs的植物来源及其复杂的组成成分，本研究深入探讨了它们可能引发的免疫反应。巨噬细胞是非特异性免疫和肿瘤免疫微环境中的关键细胞，因此成为本研究的重点[11]。本研究使用PMA以100 ng·mL^{-1}的浓度诱导人单核细胞THP-1转化为M0型巨噬细胞，培养48 h。随后，将60 μg·mL^{-1}的LDEVs添加到M0型巨噬细胞中，PBS作为对照组。经过再次48 h的孵育后，使用流式细胞术评估M1型巨噬细胞标志物CD80、CD86和CD163的表达。图6A、6B结果表明，LDEVs成功地诱导M0型巨噬细胞转化为M1型巨噬细胞。LDEVs能够促进M1型巨噬细胞的极化，并有效提高M1/M2的比例（图6C）。

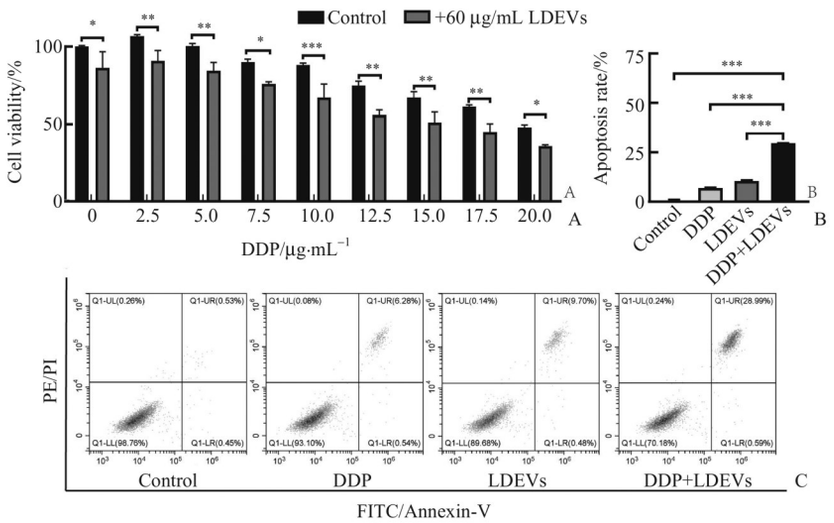


图4 LDEVs与DDP合用发挥协同效应

A. CCK-8检测用于评估A2780/DDP细胞在不同浓度顺铂处理下,以及LDEVs(60 μg•mL^{-1})与DDP联合处理48 h后的细胞活力,$^{***}P<0.001$,$^{**}P<0.01$,$^{*}P<0.05$;B. 细胞凋亡的定量分析,$^{***}P<0.001$;C. 流式细胞术显示A2780/DDP细胞分别使用DDP、LDEVs和DDP+LDEVs联合处理48 h后的结果

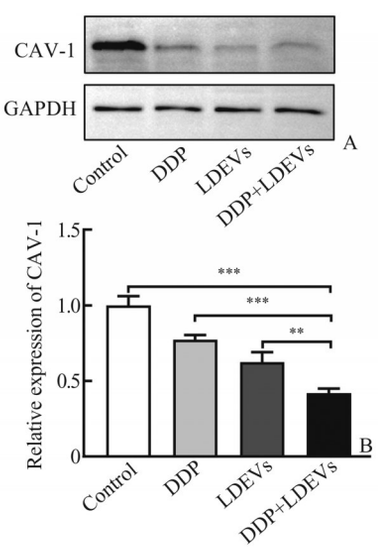


图5 LDEVs降低CAV-1蛋白的表达

A. Western Blot分析CAV-1蛋白的表达;B. CAV-1蛋白相对表达量,$^{***}P<0.001$,$^{**}P<0.01$

3 讨论

近年来,植物来源的胞外囊泡已经成为炎症、愈合和癌症治疗中的一种有前景的策略[12]。柠檬这一常见的柑橘植物,含有柠檬烯木酚类化合物,这些成分通过IL-6/STAT3/FOXO3a介导的自噬作用缓解脂多糖引起的炎症[13]并通过STAT3/c-myc信号通路抑制人类骨肉瘤细胞的增殖[8]。此外,已有研究[14]报告指出,LDEVs通过影响细胞周期并诱导活性氧(ROS)产生,抑制胃癌细胞的增殖。然而,LDEVs对卵巢癌中顺铂耐药性的影响尚未被报道。

本研究通过差速离心、超速离心、结合过滤膜过滤与多种缓冲液洗涤,大量提取出表征稳定且纯度较高的LDEVs。并且首次将柠檬来源胞外囊泡用于卵巢癌顺铂耐药细胞株的治疗中。顺铂是一种常用临床化疗药物,而顺铂耐药性是导致化疗效果不佳的重要原因之一[15]。在本研究中,单用LDEVs对卵巢癌敏感株的抑制效果优越,对卵巢癌顺铂耐药株也有较强抑制作用,而对正常卵巢上皮细胞几乎无抑制作用,表现出良好的生物安全性。CAV-1是哺乳动物细胞表面一个关键的细胞微环境结构蛋白,在由蛋白质介导的内吞作用中发挥重要作用(细胞信号传导[16]、脂质调控[17],泡泡运输[18])。通过LDEVs载阿霉素(doxorubicin,DOX)能够下调CAV-1的表达,并通过内吞诱发的能量消耗和ATP产量减少,抑制药物的外排、提高DOX的胞内浓度,从而最终增强治疗效果[19]。无论是单独使用LDEVs,还是与顺铂联合使用,均显著下调了CAV-1的表达,从而减少了A2780/DDP细胞中的顺铂外排,增加了细胞内顺铂浓度,并降低了耐药性。

巨噬细胞在适应性和先天免疫系统中发挥着关键作用[20]。肿瘤相关巨噬细胞广泛分为两种类型:促炎性M1型巨噬细胞,具有抗癌作用,并产生如IL-1[21]和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)[22]等细胞因子;抗炎性M2型巨噬细胞,支持癌症生长并产生如IL-10[23]等免疫抑制性细胞因子。M1型巨噬细胞在

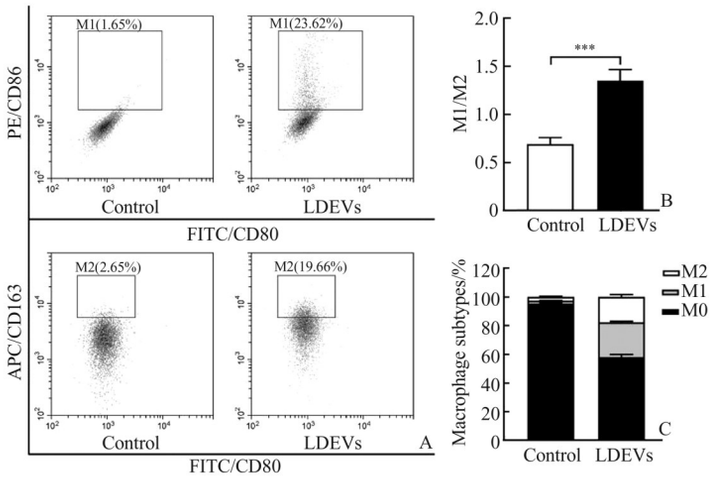


图 6　LDEVs促进巨噬细胞极化

A. 流式细胞术检测 M1、M2 型巨噬细胞；B. M1/M2 比例，$^{***}P<0.001$；C. 巨噬细胞亚型的比例

肿瘤发生的早期阶段可以靶向并吞噬肿瘤细胞，并通过 TNF-α、IL-12、IFN-γ 激活细胞毒性 T 细胞（$CD8^+$ T 细胞）促进肿瘤细胞凋亡，提高抗肿瘤免疫反应[24]。M1/M2 巨噬细胞的比例的变化在肿瘤抑制或促进中起着至关重要的作用，该比例的升高通常与肿瘤免疫治疗（如 PD-1/PD-L1 抗体）敏感性提高相关[25]。较高的 M1/M2 比例，尤其是 M1 型巨噬细胞的占主导地位，有助于抑制肿瘤生长[26]。本研究发现 LDEVs 可以促进 M0 型巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞转化，从而对肿瘤抑制发挥积极作用。

综上所述，LDEVs 能够有效抑制卵巢癌细胞系 A2780 和 A2780/DDP。这一抑制作用通过促进细胞凋亡实现。此外，当 LDEVs 与顺铂联合使用时，能够通过减少顺铂外排进一步增强治疗效果。这一效果是通过下调 CAV-1 实现的。进一步的研究表明，LDEVs 能够诱导巨噬细胞转化为 M1 型巨噬细胞，而 M1 型巨噬细胞具有抗肿瘤作用。因此，LDEVs 是具有内在生物活性的潜力药物，可作为辅助药物或载体成为卵巢癌治疗的新前景和选择。

参考文献

[1] KUROKI L, GUNTUPALLI S R. Treatment of epithelial ovarian cancer[J]. BMJ, 2020, 371: m3773.

[2] DEMPKE W C M, ZIELINSKI R, WINKLER C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Are we about to clear this hurdle? [J]. Eur J Cancer, 2023, 185: 94-104.

[3] FAN J Y, TO K K W, CHEN Z S, et al. ABC transporters affects tumor immune microenvironment to regulate cancer immunotherapy and multidrug resistance[J]. Drug Resist Updat, 2023, 66: 100905.

[4] CHENG L, HILL A F. Therapeutically harnessing extracellular vesicles[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(5): 379-399.

[5] LIAN M Q, CHNG W H, LIANG J, et al. Plant-derived extracellular vesicles: Recent advancements and current challenges on their use for biomedical applications[J]. J Extracell Vesicles, 2022, 11(12): e12283.

[6] XU Z J, XU Y Z, ZHANG K, et al. Plant-derived extracellular vesicles (PDEVs) in nanomedicine for human disease and therapeutic modalities[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 114.

[7] HSU C L, PEI W, CHEN T C, et al. Optimized sugar-free citrus lemon juice fermentation efficiency and the lipid-lowering effects of the fermented juice[J]. Nutrients, 2023, 15(24): 5089.

[8] NING R D, CHEN G, FANG R, et al. Diosmetin inhibits cell proliferation and promotes apoptosis through STAT3/c-Myc signaling pathway in human osteosarcoma cells[J]. Biol Res, 2021, 54(1): 40.

[9] RI M H, LI M Y, XING Y, et al. Narirutin exerts anti-inflammatory activity by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in macrophages[J]. Phytother Res, 2023, 37(4): 1293-1308.

[10] HUANG Y F, WANG S M, CAI Q, et al. Effective methods for isolation and purification of extracellular vesicles from plants[J]. J Integr Plant Biol, 2021, 63(12): 2020-2030.

[11] MA S B, SUN B F, DUAN S Q, et al. YTHDF2 orchestrates tumor-associated macrophage reprogramming and controls antitumor immunity through $CD8^+$ T cells[J]. Nat Immunol, 2023, 24(2): 255-266.

[12] KIM J, LI S Y, ZHANG S Y, et al. Plant-derived exosome-like nanoparticles and their therapeutic activities[J]. Asian J Pharm Sci, 2022, 17(1): 53-69.

[13] RONG X, XU J, JIANG Y, et al. *Citrus* peel flavonoid nobiletin alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation by activating IL-6/STAT3/FOXO3a-mediated autophagy[J]. Food Funct, 2021, 12(3): 1305-1317.

[14] YANG M, LIU X Y, LUO Q Q, et al. An efficient method to isolate lemon derived extracellular vesicles for gastric cancer therapy[J]. J Nanobiotechnology, 2020, 18(1): 100.

[15] LIN F K, LI X D, WANG X J, et al. Stanniocalcin 1 promotes metastasis, lipid metabolism and cisplatin chemoresistance *via* the FOXC2/ITGB6 signaling axis in ovarian cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 129.

[16] DUDĂU M, CODRICI E, TANASE C, et al. Caveolae as potential hijackable gates in cell communication [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 581732.

[17] PARTON R G, SIMONS K. The multiple faces of caveolae[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(3): 185-194.

[18] YANG C Y, HE B, DAI W B, et al. The role of caveolin-1 in the biofate and efficacy of anti-tumor drugs and their nano-drug delivery systems[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(4): 961-977.

[19] XIAO Q, ZHAO W, WU C T, et al. Lemon-derived extracellular vesicles nanodrugs enable to efficiently overcome cancer multidrug resistance by endocytosis-triggered energy dissipation and energy production reduction[J]. Adv Sci, 2022, 9(20): e2105274.

[20] LI M Y, YANG Y H, XIONG L T, et al. Metabolism, metabolites, and macrophages in cancer[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 80.

[21] GOPINATH V K, MOHAMMAD M G, SHEELA S. Immunomodulatory effect of IL-1RA in LPS-activated macrophage/dental pulp stem cells co-culture[J]. Int Endod J, 2023, 56(1): 27-38.

[22] LAZAR M, SANDULESCU M, BARBU E C, et al. The role of cytokines and molecular pathways in lung fibrosis following SARS-CoV-2 infection: A physiopathologic (Re)view[J]. Biomedicines, 2024, 12(3): 639.

[23] SUPURAMANIAN S S, DSA S, HARIHAR S. Molecular interaction of metastasis suppressor genes and tumor microenvironment in breast cancer[J]. Explor Target Antitumor Ther, 2023, 4(5): 912-932.

[24] XIA Y Q, RAO L, YAO H M, et al. Engineering macrophages for cancer immunotherapy and drug delivery[J]. Adv Mater, 2020, 32(40): e2002054.

[25] CHEN S Z, SAEED A F U H, LIU Q, et al. Macrophages in immunoregulation and therapeutics[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 207.

[26] LIU X M, WANG M K, JIANG Y C, et al. Magnetic resonance imaging nanoprobe quantifies nitric oxide for evaluating M1/M2 macrophage polarization and prognosis of cancer treatments[J]. ACS Nano, 2023, 17(24): 24854-24866.

(2025-01-23收稿)
编辑 张 峻