

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.017

论著·基础

# SHP2 经 IL-6/STAT3-PI3K/AKT 通路抑制 M2 TAM 调控鼻咽癌侵袭转移的机制

林琳 钟烁 曹金玲 张秀芳 陈金楠



基金项目: 河北省医学科学研究计划项目(20240379)

作者单位: 063000 河北唐山, 开滦总医院耳鼻喉科

通信作者: 林琳 E-mail: linlin5552024@163.com

**【摘要】**目的 探讨含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶(SHP2)在肿瘤微环境中调控巨噬细胞 M2 极化的分子机制,及其对鼻咽癌细胞侵袭转移的抑制作用。方法 2024 年 6 月在开滦总医院医学研究中心实验室进行实验。构建 SHP2 过表达慢病毒载体并感染 THP-1 单核细胞,建立稳定过表达 SHP2 的巨噬细胞模型(SHP2-THP-1)。将细胞分为空白对照组、CNE-1-CM 组、SHP2 过表达组,分别与鼻咽癌细胞 CNE-1 条件培养基共培养,并采用 qRT-PCR 和 Western blot 检测 M2 型标志物(IL-10、Arg1、CD163、CD206)及 IL-6/STAT3、PI3K/AKT 通路关键蛋白表达。将细胞分为空白对照组、THP-1-CM 组、SHP2-THP-1-CM 组,通过细胞划痕实验和 Transwell 实验评估各组上清液对 CNE-1 细胞迁移和侵袭能力的影响。结果 与空白对照组比较,CNE-1-CM 组细胞中 M2 型标志物(IL-10、Arg1、CD163、CD206) mRNA 表达显著升高( $P < 0.05$ )。与 CNE-1-CM 组比较,SHP2 过表达组 IL-10、Arg1、CD163、CD206 表达显著降低( $P < 0.05$ )。Western blot 结果显示,与 CNE-1-CM 组比较,SHP2 过表达组(SHP2-THP-1)中 IL-6、p-STAT3、p-PI3K 和 p-AKT 的蛋白磷酸化水平均显著降低( $P < 0.05$ )。细胞划痕和 Transwell 实验结果显示,与空白对照组比较,THP-1-CM 组 CNE-1 细胞迁移和侵袭显著增加( $P < 0.01$ );与 THP-1-CM 组比较,SHP2-THP-1-CM 组 CNE-1 细胞的迁移和侵袭显著抑制( $P < 0.01$ )。结论 SHP2 通过抑制 IL-6/STAT3 和 PI3K/AKT 信号通路活性,阻断肿瘤微环境诱导的巨噬细胞 M2 极化,进而抑制鼻咽癌细胞的侵袭与转移。

**【关键词】** 鼻咽癌;侵袭转移;M2 型肿瘤相关巨噬细胞;含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶**【中图分类号】** R739.6 **【文献标识码】** A

## Mechanism of SHP2 inhibiting M2 TAM regulation of nasopharyngeal carcinoma invasion and metastasis through IL-6/STAT3 and PI3K/AKT pathways

Lin Lin, Zhong Shuo, Cao Jinling, Zhang Xiufang, Chen Jinnan. Department of Otolaryngology, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Funding program: Hebei Medical Science Research Program (20240379)

Corresponding author: Lin Lin, E-mail: linlin5552024@163.com

**【Abstract】 Objective** To elucidate the molecular mechanism by which tyrosine phosphatase SHP2 regulates macrophage M2 polarization in the tumor microenvironment and its inhibitory effect on the invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** The experiment was conducted in the laboratory of the Medical Research Center of Kailuan General Hospital in June 2024. A lentiviral vector overexpressing SHP2 was constructed and used to infect THP-1 monocytes to establish a stable macrophage model overexpressing SHP2 (SHP2-THP-1). Cells were divided into blank control group, THP-1 group, and SHP2-THP-1 group, and co-cultured with conditioned medium from NPC CNE-1 cells. Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) and Western blot were used to detect the expression of M2 polarization markers (IL-10, Arg1, CD163, CD206) and key proteins in the IL-6/STAT3 and PI3K/AKT signaling pathways. The effects of supernatants from each group on the migration and invasion abilities of CNE-1 cells were evaluated using wound healing and Transwell assays. **Results** Compared with the blank control group, the mRNA expression levels of M2 markers (IL-10, Arg1, CD163, CD206) in THP-1 cells treated with CNE-1 conditioned medium were significantly increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the THP-1 group, the SHP2 overexpression group (SHP2-THP-1) showed a significant decrease in the expression of these M2 markers ( $P < 0.05$ ). Western blot analysis revealed that overexpression of SHP2 significantly inhibited the protein expression of IL-6, p-STAT3 (Tyr705), p-PI3K, and p-AKT (Ser473) ( $P < 0.05$ ). Functional assays demonstrated that the migration rate and invasion number

of CNE-1 cells were significantly higher in the THP-1 supernatant group than in the blank control group ( $P < 0.05$ ), whereas these parameters were significantly lower in the SHP2-THP-1 supernatant group compared with the THP-1 supernatant group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** SHP2 inhibits tumor microenvironment-induced M2 polarization of macrophages by suppressing IL-6/STAT3 and PI3K/AKT signaling, thereby attenuating NPC cell invasion and metastasis. These findings highlight the therapeutic potential of targeting the SHP2-immunometabolic axis in NPC.

**【Key words】** Nasopharyngeal carcinoma; Invasion and metastasis; M2-polarized tumor-associated macrophages; Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)起源于鼻咽内膜,是一种罕见的癌症类型,占全球所有新发病例的0.7%和所有癌症相关死亡的0.8%<sup>[1]</sup>。由于其具有放射敏感和化学敏感特性以及根深蒂固的解剖位置,单独放疗和同步放化疗是鼻咽癌的主要治疗方法<sup>[2]</sup>,但是NPC患者预后极差,而且在所有头颈癌中,NPC具有较高的远处转移倾向。因此,探讨NPC侵袭和转移的分子机制对于开发新的治疗方法至关重要。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)作为一种在形态、功能和组织位置方面极其异质的细胞群,是肿瘤微环境的重要组成部分。TAM主要分为M1型和M2型2种类型,研究表明,M1 TAM诱导炎症反应并在抗肿瘤活性中起关键作用,而M2 TAM与肿瘤生长、血管生成和免疫抑制功能有关,对NPC的预后有着非常重要的影响<sup>[3-4]</sup>。含Src同源2(SH2)结构域蛋白酪氨酸磷酸酶(Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase, SHP2)由PTPN11基因编码,是一种非受体磷酸酪氨酸磷酸酶<sup>[5]</sup>。最近研究指出,SHP2在调节TAM极化及其功能中起着至关重要的作用,但其存在巨大的异质性,在不同肿瘤及不同的肿瘤微环境中功能不同<sup>[6-9]</sup>,尤其在NPC中的研究甚少。因此,本研究基于NPC肿瘤微环境调控TAM向M2极化的作用<sup>[10]</sup>,进一步探讨SHP2对该通路的影响及具体的分子机制,进而明确SHP2通过抑制巨噬细胞M2极化参与NPC侵袭与转移的分子机制,报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 材料与试剂 (1)材料:THP-1细胞(上海中科院细胞库,编号TCHu 57);鼻咽癌CNE-1细胞(上海中科院细胞库,编号SCSP-502)。(2)试剂:DMEM/F12培养基(Gibco,货号11330032);胎牛血清(Gibco,货号10099141);胰蛋白酶消化液(北京索莱宝,货号T1300);青霉素-链霉素溶液(HyClone,货号SV30010);RNA反转录试剂盒(Takara,货号RR047A);SYBR Green实时荧光定量PCR试剂盒(Takara,货号RR820A);IL-6抗体(Cell Signaling,货号12912);STAT3抗体(Cell Signaling,货号9139);

p-STAT3 (Tyr705) 抗体(Cell Signaling,货号9145); p-PI3K p85 抗体(Cell Signaling,货号17366); p-AKT (Ser473) 抗体(Cell Signaling,货号4060); GAPDH 抗体(Proteintech,货号60004-1-Ig)。

1.2 实验方法 2024年6月在开滦总医院医学研究中心实验室进行实验。

1.2.1 细胞培养与处理:THP-1和CNE-1细胞均采用含10%胎牛血清、100 U/ml青霉素和100 mg/L链霉素的DMEM/F12培养基,在37℃、5% CO<sub>2</sub>条件下培养。细胞传代至80%融合度时进行实验。为制备条件培养基,CNE-1细胞培养48 h后收集上清液,经离心(2 000 r/min,10 min)和0.22 μm滤膜过滤,获得CNE-1-CM。将THP-1和SHP2-THP-1细胞分别与CNE-1-CM共培养48 h,更换为完全培养基继续培养24 h,收集上清液,离心过滤后得THP-1-CM和SHP2-THP-1-CM,用于后续实验。

1.2.2 实验分组:(1)巨噬细胞M2极化及相关信号通路检测实验。设空白对照组:THP-1细胞常规培养(不添加CNE-1条件培养基);CNE-1-CM组:THP-1细胞与CNE-1条件培养基(CNE-1-CM)共培养;SHP2过表达组:SHP2-THP-1细胞(稳定过表达SHP2的THP-1细胞)与CNE-1-CM共培养。采用qRT-PCR检测M2标志物(IL-10、Arg1、CD163、CD206、iNOS),采用Western blot检测信号通路蛋白(IL-6/STAT3、PI3K/AKT)。(2)功能实验(细胞迁移和侵袭)。设空白对照组:CNE-1细胞常规培养(不添加巨噬细胞条件培养基);THP-1-CM组:CNE-1细胞与THP-1条件培养基(THP-1-CM)共培养;SHP2-THP-1-CM组:CNE-1细胞与SHP2-THP-1条件培养基(SHP2-THP-1-CM)共培养。用于细胞划痕实验和Transwell实验,评估CNE-1细胞的迁移和侵袭能力。

1.2.3 SHP2过表达慢病毒载体构建:根据NM\_001330437.2通过PCR扩增技术获得全长1 794 bp的目的片段,将PCR所得片段回收、酶切后交换入线性化载体pLVX-zsGreen-C1进行转化,送上海生工生物工程技术服务有限公司进行测序。然后进行慢病毒的

包装、纯化及滴度测定。

1.2.4 SHP2 过表达慢病毒感染 THP-1 细胞: 在 THP-1 细胞上应用制备完成的 pLVX-zsGreen-C1-SHP2 慢病毒液感染 48~96 h 后, 感染效率达到 80% 时提取细胞的 RNA, 将 RNA 反转录成 cDNA, 用 qRT-PCR 法对 SHP2 过表达慢病毒的感染效率进行检测。

1.2.5 细胞划痕实验: 制备细胞混悬液进行细胞计数, 将待测细胞调至合适浓度后, 将细胞接种于 6 孔板上。在 5% 二氧化碳培养箱中进行 37℃ 孵育 24 h。在细胞密度达到 70% 后, 使用 200 μl 无菌移液管进行愈合实验, 将划痕尖端尽可能垂直于细胞, 确保各组划痕宽度基本相同。用 PBS 洗涤细胞 2 次, 然后在 5% CO<sub>2</sub> 无血清培养基中孵育 24 h。分别在 0 h 和 48 h 拍照, 测量愈合距离。

1.2.6 Transwell 实验: 用无血清培养基以 1:8 的比例稀释基质胶, 包裹在转孔底部的膜上表面, 在 37℃ 的培养箱中孵育 4 h, 将基质胶聚合成凝胶待用。将细胞在无血清培养基中重悬。在 Transwell 的上室加入 100 μl 的细胞悬液, 下室加入 600 μl 的含血清的培养基 48 h。用棉签去除膜上表面未迁移的细胞, 将膜下表面的细胞用多聚甲醛固定。清洗后结晶紫染色, 在倒置显微镜下计数细胞。

1.2.7 RT-PCR 检测 mRNA 表达水平: 提取细胞后按照试剂说明书的步骤提取总 RNA, 引物序列见表 1, 按照 SuperScript™ IV First-Strand Synthesis System 试剂盒说明书步骤进行逆转录合成 cDNA, 置于 -80℃ 冰箱备用。以 GAPDH 为内参, qRT-PCR 条件: 95℃ 预变性 5 min, 95℃ 变性、55℃ 退火/延伸 30 min 重复 40 个循环, 仪器默认设置溶解曲线分析, 每组重复 3 次。以 GAPDH 为内参, 采用 2<sup>-ΔΔCT</sup> 方法计算每个基因的相对表达量。

表 1 各 mRNA 引物序列  
Tab.1 Primer sequences of mRNA

基因	上游引物	下游引物
GAPDH	5'-TGTGAACGGATTGG- CCGTA-3'	5'-GATGGGCTCCGGTT- GATGA-3'
SHP2	5'-CTTCCGTTAGAAGA- AATGG-3'	5'-ATGTAATACTGGACC- AACTC-3'
IL-10	5'-GACTTTAAGGGTTAC- CTGGTTG-3'	5'-TCACATGCCGCTTGA- TGTCTG-3'
Arg1	5'-CTCTACAAATCCCT- CTTGG-3'	5'-AGAGTCCCACTCTAT- GTATG-3'
CD163	5'-GCTGTGGTAACTTGC- ATCCTG-3'	5'-GCAGTAGTGTCCAC- CCATCA-3'
CD206	5'-CTGCAGATGGAACA- TCTAA-3'	5'-GATCCAGATAAACAC- ATGCT-3'
INOS	5'-CAAGACACACTTCAC- CATAA-3'	5'-ATTCGATAGCTTGAG- GTAGA-3'

1.2.8 Western blot 检测蛋白表达水平: 提取细胞, 使用细胞裂解液裂解后用 BCA 法检测细胞蛋白浓度, 进行蛋白定量后 -20℃ 条件下储存。配 SDS-PAGE 电泳胶, 随后进行电泳、转膜、封闭, 洗膜后分别加入 IL-6、STAT3、p-STAT3、p-PI3K、p-AKT 一抗, 4℃ 孵育过夜, 于次日回收一抗并洗膜后加入二抗, 室温孵育 2 h 后回收洗膜, ECL 超敏发光显影。选择 GAPDH 为内参基因, 采用 ImageJ 软件检测条带灰度值并进行比较。每组实验重复 3 次。

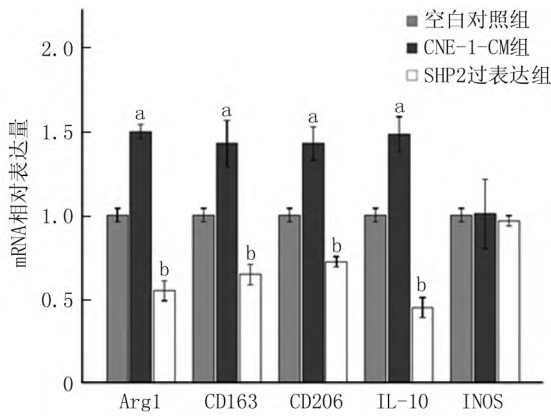
1.3 统计学方法 使用 Graphpad Prism 8.0 进行数据统计及数据图绘制。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示, 方差齐时多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 两两比较使用 LSD 法; 方差不齐时采用 Welch's ANOVA, 两两比较使用 Games-Howell 法; 非正态分布数据采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 SHP2 过表达慢病毒载体构建及稳定细胞系验证 测序比对结果显示, 插入片段与目的序列(NM\_001330437.2) 完全一致(Identities = 100%), 成功构建 pLVX-zsGreen-C1-SHP2 慢病毒表达载体。用该慢病毒感染 THP-1 细胞 72 h 后, 感染效率达 80% 以上。qRT-PCR 检测结果显示, 与空白对照组 SHP2 的 mRNA 表达水平(1.00±0.05) 比较, SHP2 过表达组(5.45±0.72) 表达水平显著升高(t = 10.679, P<0.01), 表明稳定过表达 SHP2 的巨噬细胞模型构建成功。

2.2 各组巨噬细胞 M2 型极化标志物比较 qRT-PCR 结果显示, 与空白对照组比较, CNE-1-CM 组 M2 型巨噬细胞标志物(IL-10、Arg1、CD163、CD206) 的 mRNA 表达水平均显著上调(P<0.05), 而 M1 型标志物 INOS 的表达无显著变化。与 CNE-1-CM 组相比, SHP2 过表达组的 M2 型标志物(IL-10、Arg1、CD163、CD206) mRNA 表达均显著下降(P<0.05), INOS 表达仍无显著差异, 表明 NPC 细胞 CNE-1 通过分泌某些因子, 能够诱导巨噬细胞向 M2 表型极化, SHP2 过表达能够有效逆转由 NPC 细胞诱导的巨噬细胞 M2 极化, 见图 1。

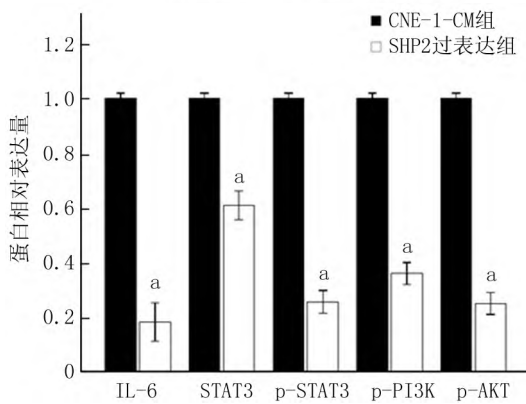
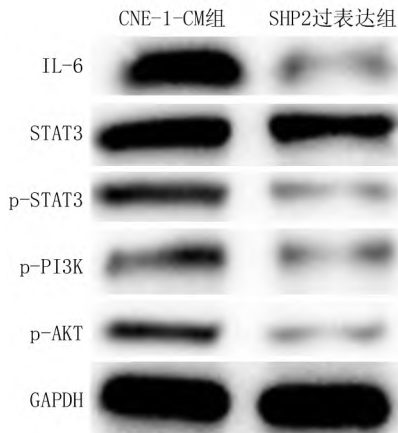
2.3 SHP2 通过抑制 IL-6/STAT3 和 PI3K/AKT 信号通路发挥作用 Western blot 检测结果表明, 与 CNE-1-CM 组比较, SHP2 过表达组中 IL-6、p-STAT3、p-PI3K 和 p-AKT 的蛋白磷酸化水平均显著降低(P<0.05)。表明 SHP2 抑制 M2 极化的分子机制与下调 IL-6/STAT3 和 PI3K/AKT 信号通路的活性密切相关, 见图 2。



注:与空白对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 CNE-1-CM 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

图 1 各组细胞 IL-10、Arg1、CD163、CD206 和 INOS mRNA 表达水平比较

Fig.1 Comparison of IL-10, Arg1, CD163, CD206 and INOS mRNA expression levels of cells in each group



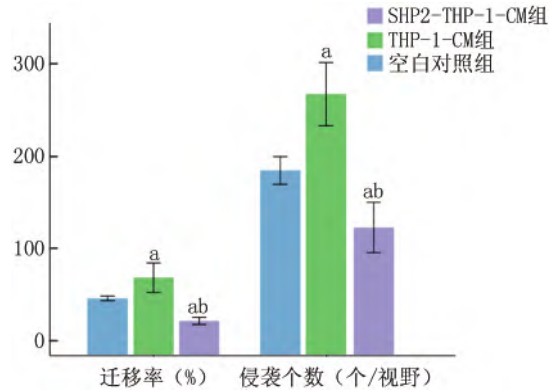
注:与 CNE-1-CM 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

图 2 各组细胞 IL-6/STAT3-PI3K/AKT 通路关键蛋白表达的比较

Fig.2 Comparison of key protein expression of IL-6/STAT3-PI3K/AKT pathway in cells of each group

2.4 SHP2 通过抑制 M2 极化削弱 NPC 细胞的侵袭和迁移能力 细胞划痕和 Transwell 实验结果显示,与空

白对照组比较,THP-1-CM 组 CNE-1 细胞迁移和侵袭显著增加 ( $P < 0.01$ );与 THP-1-CM 组比较,SH2-THP-1-CM 组 CNE-1 细胞的迁移和侵袭显著抑制 ( $P < 0.01$ )。表明 SHP2 通过阻断巨噬细胞的 M2 极化,间接抑制 NPC 细胞的侵袭转移能力,见图 3~5。



注:与空白对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与 THP-1-CM 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

图 3 不同巨噬细胞条件培养基对 CNE-1 细胞迁移和侵袭的影响

Fig.3 Effects of different macrophage conditioned media on migration and invasion of CNE-1 cells

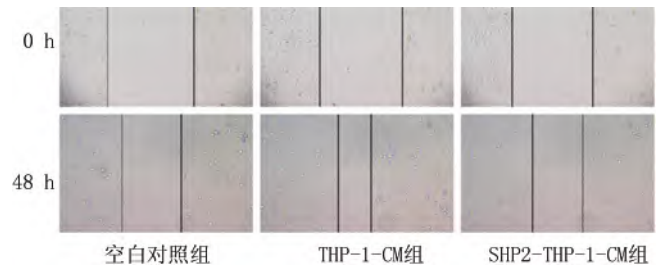


图 4 各组细胞划痕实验结果

Fig.4 Cell scratch test results of each group

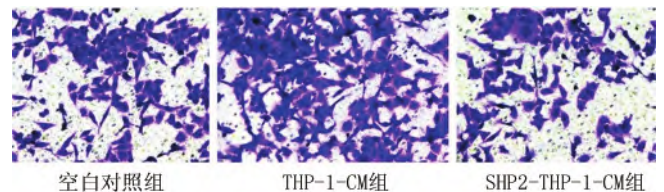


图 5 各组 Transwell 实验结果(结晶紫染色,  $\times 100$ )

Fig.5 Transwell experiment results of each group

### 3 讨论

本研究揭示了酪氨酸磷酸酶 SHP2 通过靶向 IL-6/STAT3 和 PI3K/AKT 信号通路调控 TAMs M2 极化,进而调控 NPC 侵袭转移的分子机制。这一发现不仅

拓展了 SHP2 在肿瘤免疫微环境中的非经典功能,更为靶向 SHP2-免疫代谢轴的精准治疗提供了理论依据。然而,SH2 在肿瘤微环境中的调控网络具有高度的复杂性,其功能可能因细胞类型、信号通路的时空激活状态及肿瘤异质性而呈现显著差异。

近年研究发现,M2 巨噬细胞的极化与糖酵解和脂肪酸氧化(FAO)的代谢重编程密切相关。本实验中,SH2 过表达导致 M2 标志物 IL-10 和 Arg1 的显著下调,提示 SH2 可能通过抑制 STAT3/AKT 依赖的代谢酶(如 HK2、ACLY)表达,阻断 M2 极化的能量供给。这一假设与姚小暄等<sup>[10]</sup>关于 SH2 调控巨噬细胞线粒体呼吸链功能的研究相呼应。进一步研究可通过代谢组学分析 SH2 对巨噬细胞代谢产物(如乳酸、ATP)的影响,并利用 2-DG(糖酵解抑制剂)或 Etomoxir(FAO 抑制剂)验证代谢通路的关键性<sup>[11]</sup>。本研究发现,SH2 过表达显著抑制 IL-6/STAT3 和 PI3K/AKT 通路的磷酸化水平,提示 SH2 可能通过去磷酸化作用直接靶向 STAT3(Tyr705)和 AKT(Ser473)的关键激活位点。这与既往研究报道的 SH2 在肿瘤细胞中通过 RAS-MAPK 通路发挥促癌作用形成鲜明对比<sup>[12-13]</sup>。值得注意的是,SH2 对 STAT3 的调控可能具有双重性:一方面,SH2 通过去磷酸化 STAT3 的 Tyr705 位点抑制其核转位与转录活性;另一方面,SH2 可能通过增强 PTEN 的稳定性间接抑制 PI3K/AKT 通路<sup>[14-15]</sup>。然而,本研究尚未通过 Co-IP 或磷酸酶活性缺失突变体(如 SH2-C459S)明确 SH2 与 STAT3/AKT 的直接相互关系。未来需结合结构生物学手段(如冷冻电镜)解析 SH2-STAT3/AKT 复合物的结合界面,以揭示其精确的分子调控机制。

IL-6/STAT3 与 PI3K/AKT 通路并非独立运作,而是通过多重交叉调控形成正反馈环路。例如,STAT3 可直接转录激活 PI3K 催化亚基 p110 $\delta$  的表达,而 AKT 又可磷酸化 STAT3 的 Ser727 位点增强其转录活性<sup>[16-17]</sup>。本研究发现,SH2 对两条通路的同步抑制可能打破这一协同性,但其具体机制仍待阐明。一种可能的解释是,SH2 通过去磷酸化 STAT3 的 Tyr705 位点,阻断其与 PI3K 调控亚基 p85 的相互作用,从而抑制 PI3K/AKT 的活化。此外,SH2 可能通过调控 SOCS3(STAT3 的负反馈调节因子)的表达间接影响通路活性<sup>[17-18]</sup>。未来可借助双荧光报告系统(如 STAT3-luc/PI3K-luc)实时监测通路活性的时空变化。本研究表明,SH2 缺失的 M2-TAM 通过分泌 CCL18 激活鼻咽癌细胞的 EMT 进程。然而,TAM 衍生的其他因子(如 TGF- $\beta$ 、VEGF)是否参与这一过程仍需探讨。值

得注意的是,SH2 可能通过调控巨噬细胞的分泌体(Secretome)组成影响肿瘤-基质互作,SH2 缺陷的巨噬细胞可能高表达 PD-L1,从而增强免疫抑制微环境<sup>[19-24]</sup>。结合单细胞测序技术解析 SH2 调控的分泌因子网络,将有助于全面理解其免疫代谢调控功能。近年来,SH2 抑制剂(如 RMC-4630、TNO155)在实体瘤临床试验中展现出显著疗效,但其作用机制多局限于阻断肿瘤细胞自主性信号(如 RAS-MAPK)。本研究首次提出 SH2 抑制剂可能通过重塑免疫微环境发挥抗肿瘤作用,这为联合免疫检查点抑制剂(如抗 PD-1)提供了理论依据。例如,SH2 抑制可能通过减少 M2-TAM 浸润和增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞毒性,实现“去抑制-再激活”的双重效应<sup>[25-27]</sup>。然而,SH2 在 T 细胞功能调控中的作用尚存争议,SH2 缺陷可能抑制 T 细胞受体信号传导,提示需谨慎评估其免疫毒性<sup>[28-30]</sup>。

尽管本研究在体外模型中系统验证了 SH2-M2 极化轴的调控机制,但仍存在以下不足:首先,THP-1 细胞系在分化过程中可能无法完全模拟体内巨噬细胞的异质性,原代巨噬细胞或患者源性类器官模型将提高结论的可靠性。其次,缺乏转基因小鼠或人源化小鼠模型验证 SH2 对肺转移的抑制作用,无法明确其在复杂微环境中的整体效应。

综上所述,本研究系统阐明了 SH2 通过 IL-6/STAT3-PI3K/AKT 通路抑制巨噬细胞 M2 极化,进而抑制 NPC 侵袭转移的分子机制。这一发现不仅拓展了 SH2 的生物学功能认知,更为 NPC 的免疫代谢治疗提供了新靶点。未来研究需聚焦于通过多学科交叉与技术创新,靶向 SH2-免疫代谢轴有望成为突破 NPC 治疗瓶颈的关键策略。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

林琳、钟烁:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;曹金玲、张秀芳:资料搜集整理,分析实验数据;陈金楠:提出研究思路,进行统计学分析,论文审核

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. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Sun XS, Li XY, Chen QY, et al. Future of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. The British Journal of Radiology, 2019, 92(1102): 20190209. DOI: 10.1259/bjr.20190209.
- [3] Krishnan V, Schaar B, Tallapragada S, et al. Tumor associated macrophages in gynecologic cancers [J]. Gynecologic Oncology, 2018, 149(1): 205-213. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.01.014.
- [4] 邹弯弯. CD163 肿瘤相关巨噬细胞在局部晚期鼻咽癌中的远期

- 预后价值[D].南昌:南昌大学,2024.
- [5] 郝礼森,苗笑佳,宋洁,等.SHP-2 过表达抑制人肝星状细胞 LX-2 凋亡[J].中国现代医学杂志,2024,34(5):32-36.DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2024.05.005.
- [6] 武雪亮,樊建春,郭飞,等.SHP-2 在肿瘤相关巨噬细胞中的研究进展[J].中国比较医学杂志,2024,34(1):171-176.DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2024.01.023.
- [7] Christofides A,Katopodi XL,Cao C,et al.SHP-2 and PD-1-SHP-2 signaling regulate myeloid cell differentiation and antitumor responses[J].Nature Immunology,2023,24(1):55-68.DOI:10.1038/s41590-022-01385-x.
- [8] 龙阳华,王珍真.SHP2 调控巨噬细胞表型对系统性硬皮病纤维化病变的影响[J].中国临床药理学杂志,2024,40(2):244-248.DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.02.019.
- [9] Wang Y,Mohseni M,Grauel A,et al.SHP2 blockade enhances anti-tumor immunity via tumor cell intrinsic and extrinsic mechanisms[J].Scientific Reports,2021,11(1):1399.DOI:10.1038/s41598-021-80999-x.
- [10] 姚小暄,杨雨嘉,霍慧敏,等.鼻咽癌细胞条件培养基诱导 THP-1 源巨噬细胞向 M2 型极化[J].广西医科大学学报,2022,39(5):699-704.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.05.003.
- [11] Hume DA,Irvine KM,Pridans C.The Mononuclear phagocyte system: The relationship between monocytes and macrophages[J].Trends in Immunology,2018,40(2):98-112.DOI:10.1016/j.it.2018.11.007.
- [12] Zhang H,Gao Z,Meng C,et al.Inhibitor binding sites in the protein tyrosine phosphatase SHP-2[J].Mini Reviews in Medicinal Chemistry,2020,20(11):1017-1030.DOI:10.2174/1389557520666200303130833.
- [13] Charlene N,Birchmeier W,Guarda G.SHP-2 in lymphocytes' cytokine and inhibitory receptor signaling[J].Frontiers in Immunology,2019,10:2468.DOI:10.3389/fimmu.2019.02468.
- [14] 杨毅,张洁,王智勇,等.SHP2 介导 IL-6 促进乳腺癌细胞侵袭作用机制的研究[J].中国肿瘤临床,2016,43(18):792-796.DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.18.744.
- [15] 张玥,汪越,魏禹焘,等.抑制 SHP2 和 FGFR2 调控 RAS/ERK 及 PI3K/AKT 通路治疗 FGFR2 融合胃癌[J].中国肿瘤临床,2024,51(14):703-709.DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240715.
- [16] 陈玉文,李诗琪,黄小鹏,等.基于 IL-6/STAT3,PI3K/Akt 通路探讨汉黄芩素对 LPS 诱导的 THP1 巨噬细胞炎症模型的影响[J].中药材,2022,45(7):1721-1725.DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2022.07.035.
- [17] 林琳,钟烁.SHP-2 调控 STAT3-PI3K-AKT 信号通路对 CNE-1 细胞生物学行为的影响及其相关机制[J].川北医学院学报,2024,39(6):721-725,736.DOI:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.06.001.
- [18] Li H,Lan T,Liu H,et al.IL-6 induced cGGBP2 encodes a novel protein to promote cell growth and metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma[J].Hepatology,2021,75(6):1402-1419.DOI:10.1002/hep.32232.
- [19] Li X,Wang Z,Jiao C,et al.Hepatocyte SGK1 activated by hepatic ischemia-reperfusion promotes the recurrence of liver metastasis via IL-6/STAT3[J].Journal of Translational Medicine,2023,21(1):121.DOI:10.1186/s12967-023-03977-z.
- [20] He Y,Sun MM,Zhang GG,et al.Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy[J].Signal Transduction and Targeted Therapy,2021,6(1):425.DOI:10.1038/s41392-021-00828-5.
- [21] Hong C,Schubert M,Tijhuis AE,et al.cGAS-STING drives the IL-6-dependent survival of chromosomally unstable cancers[J].Nature,2022,607(7918):366-373.DOI:10.1038/s41586-022-04847-2.
- [22] Xu J,Lin H,Wu G,et al.IL-6/STAT3 is a promising therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J].Frontiers in Oncology,2021,11:760971.DOI:10.3389/fonc.2021.760971.
- [23] Liu R,Chen Y,Liu G,et al.PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers[J].Cell Death & Disease,2020,11(9):797.DOI:10.1038/s41419-020-02998-6.
- [24] Fattahi S,Amjadi-Moheb F,Tabaripour R,et al.PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: Epigenetics and beyond[J].Life Sciences,2020,262:118513.DOI:10.1016/j.lfs.2020.118513.
- [25] 林冰,周平,刘沙,等.吉西他滨联合顺铂联合程序性细胞死亡受体 1 抗体免疫治疗转移性鼻咽癌有效性及安全性分析[J].临床军医杂志,2022,50(6):642-644,648.DOI:10.16680/j.1671-3826.2022.06.27.
- [26] 张玉杰,李佳慧,司宇光,杨梅素调节 JAK-STAT-IRF1 信号通路对鼻咽癌细胞免疫逃逸的影响[J].河北医药,2023,45(24):3717-3721.DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2023.24.007.
- [27] 王虹园,王继国,任庆,西瑞香素通过介导巨噬细胞向 M2 极化对鼻咽癌大鼠线粒体通路的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(20):5013-5018.DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2023.20.044.
- [28] 张时全,陆颖,杨慧.鼻咽癌化疗耐药分子机制的研究进展[J].中国当代医药,2024,31(20):190-193,198.DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2024.20.045.
- [29] 陈强,何兰,王贤文.中药诱导鼻咽癌细胞凋亡机制的研究进展[J].疑难病杂志,2024,23(7):883-887.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.024.
- [30] 采丽,吴萍,唐海旭,等.巨噬细胞来源 SHP2 通过 PI3K/PEN 通路促进氧化应激和血管生成对子宫内膜异位症凋亡表型的影响[J].临床误诊误治,2024,37(16):80-87.DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2024.16.015.

(收稿日期:2025-06-07)