

文章编号 1006-8147(2022)05-0466-06

论著

ARID1A 表达与肝内胆管癌免疫细胞浸润及预后的相互关系研究

张泽武, 张伟

(天津医科大学肿瘤医院肝胆肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治重点”实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要 目的:探讨 ARID1A 基因的表达与肝内胆管癌免疫细胞浸润的关系及预后分析。方法:纳入 2011 年 1 月—2017 年 12 月天津医科大学肿瘤医院接受手术治疗的 136 例肝内胆管癌患者,收集患者的临床资料和病理组织标本,构建组织微阵列芯片,采用免疫组织化学染色方法检测 ARID1A 表达和不同类型的免疫细胞浸润程度。分析 ARID1A 基因的预后价值、临床特征和免疫细胞浸润的关系。通过在线数据库评估 ARID1A 拷贝数与多种肿瘤免疫细胞浸润关系。结果:136 例肝内胆管癌患者中 ARID1A 在 108 例(79.4%)中表达,而在 28 例(20.6%)中表达缺失。与癌旁组织相比,CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞和 CD163⁺巨噬细胞在肿瘤组织中浸润明显减少($t=6.962, 7.364, 7.905$, 均 $P<0.0001$),而 CD66b⁺中性粒细胞在肿瘤组织浸润明显增加($t=4.093$, $P<0.0001$)。在 ARID1A 表达缺失组和 ARID1A 表达组中 CD163⁺巨噬细胞的浸润水平与生存呈负相关($\log\text{-rank}\chi^2=5.399, 6.376$, $P=0.02, 0.012$)。ARID1A 的表达与肝硬化呈正相关($\chi^2=7.126, P<0.01$)。与 ARID1A 表达组相比,CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞和 CD163⁺巨噬细胞在 ARID1A 表达缺失的肝内胆管癌中的浸润水平明显降低($t=2.174, 1.998, 2.162$, 均 $P<0.05$)。通过 TIMER 在线数据库分析发现在乳腺癌 basal-like 型和低级别胶质瘤中,ARID1A 拷贝数缺失与多数免疫细胞浸润水平降低相关($P<0.05$)。结论:在肝内胆管癌中,ARID1A 表达缺失与肿瘤微环境中 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞和 CD163⁺巨噬细胞浸润降低相关,而 CD163⁺巨噬细胞的浸润与生存预后呈负相关。

关键词 ARID1A;肝内胆管癌;免疫组化;免疫细胞

中图分类号 R735.8

文献标志码 A

Correlation of ARID1A expression with immune cell infiltration and prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma

ZHANG Ze-wu, ZHANG Wei

(Department of Hepatobiliary Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between the expression of ARID1A and the infiltration of immune cells of intrahepatic cholangiocarcinoma, and the prognostic value. **Methods:** A total of 136 consecutive patients with intrahepatic cholangiocarcinoma who received surgical treatment at Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital from January 2011 to December 2017 were enrolled, and their clinicopathological information and pathological tissue specimens were collected. Tissue microarrays were constructed. The immunohistochemical staining method was used to detect the expression of ARID1A and the infiltration degree of different types of immune cells. The relationship between the prognostic value of ARID1A gene, clinical features and immune cell infiltration were analyzed. The relationship between ARID1A copy number and infiltration of various tumor immune cells through online database were also evaluated. **Results:** Among 136 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma, the expression of ARID1A gene was present in 108 cases (79.4%), while absent in 28 cases (20.6%). Compared with adjacent normal tissue, the infiltration of CD4⁺, CD8⁺ T lymphocytes and CD163⁺ macrophages in tumor tissues were significantly reduced ($t=6.962, 7.364, 7.905$, all $P<0.0001$), while the infiltration of CD66b⁺ neutrophils in tumor tissues was significantly increased ($t=4.093$, $P<0.0001$). In ARID1A expression loss group and ARID1A expression group, the infiltration level of CD163⁺ macrophages was negatively correlated with survival ($\log\text{-rank}\chi^2=5.399, 6.376$, $P=0.02, 0.012$). The expression of ARID1A was positively correlated with liver cirrhosis ($\chi^2=7.126, P<0.01$). Compared with the ARID1A expression group, the infiltration level of CD4⁺ T lymphocytes, CD8⁺ T lymphocytes and CD163⁺ macrophages in the ARID1A expression loss group were significantly reduced ($t=2.174, 1.998, 2.162$, all $P<0.05$). Through the analysis of TIMER online database in breast cancer type basal-like and low-grade glioma, the loss of ARID1A copy number was related with the decrease of the infiltration most immune cell infiltration levels ($P<0.05$). **Conclusion:** In intrahepatic cholangiocarcinoma, the loss of ARID1A expression is inversely correlated with the infiltration of CD4⁺, CD8⁺

基金项目 天津医科大学肿瘤医院肿瘤外科精准治疗技术建设项目(ZLWKJZZL14)

作者简介 张泽武(1995-), 硕士在读, 研究方向:肿瘤学;通信作者:张伟, E-mail: zhangweitjch@163.com。

T lymphocytes and CD163+ macrophages in the tumor microenvironment, while the infiltration of CD163+ macrophages is negatively correlated with survival prognosis.

Key words ARID1A; intrahepatic cholangiocarcinoma; immunohistochemical staining; immune cells

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是第二常见的原发性肝癌,约占所有胃肠道肿瘤的3%^[1-2]。ICC是一种高度侵袭性恶性肿瘤,目前肝内胆管癌发病率仍呈上升趋势^[3],总体预后较差,根治性手术目前仍是主要的治疗手段,对于晚期或不可切除的患者,局部和全身化疗是主要的治疗选择。即使接受手术治疗,术后5年生存率仍低于20%^[4]。

近年来免疫治疗的快速发展,为ICC的治疗提供了新的选择^[5]。随着二代测序技术的应用,在ICC中发现了许多常见的基因突变,例如IDH1/2、KRAS、BAP1、ARID1A、PBRM1和FGFR2等^[6]。这些肿瘤驱动基因的突变是否直接影响肿瘤免疫表型,以及能否作为生物指标为临床治疗提供指导,仍需进一步研究。

AT富含结构域1A基因(AT-rich interaction domain 1A, ARID1A)是恶性肿瘤中最常见的突变基因之一,大多数ARID1A突变是失活突变,导致其表达缺失^[7]。在多种肿瘤中已发现其表达的降低与肿瘤进展相关^[8-9],且已有研究发现ARID1A表达缺失与肿瘤浸润淋巴细胞的改变以及免疫检查点阻断的治疗反应有关^[10-11]。最新的研究发现,在肝细胞肝癌中ARID1A可以通过增加CYP450介导的氧化应激促进启动,而肿瘤内ARID1A的缺失降低了染色质可及性,并降低了与迁移、侵袭和转移相关的基因的转录^[12]。ARID1A的表达可用于预测肝癌的预后,即ARID1A表达水平高的患者的预后较差,在体外实验发现降低ARID1A表达显著减慢细胞周期并抑制HCC细胞增殖、迁移和侵袭^[13]。本研究旨在进一步探讨在ICC中ARID1A表达与肿瘤免疫环境之间关系,分析预后价值以及临床病理特征。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究共纳入了2011年1月—2017年12月在天津医科大学肿瘤医院接受手术治疗的ICC患者136例,男性74例,女性62例,年龄28~77岁。纳入标准:(1)病理最终诊断为ICC的患者。(2)患者具有完整的临床病理资料。(3)有组织蜡块,确保肿瘤和癌旁的石蜡切片完整。排除标准:(1)由典型的肝细胞癌(HCC)和典型的ICC组成的混合HCC-ICC病例。(2)术前接受射频消融、辅助化疗或放疗等治疗的患者。根据2017年第8版AJCC分期系统对所有患者进行分期。研究实施前医院伦理通

过,所有患者或其法定监护人均签署书面知情同意。

1.2 标本制备与染色 收集来自天津医科大学肿瘤医院病理科136例手术标本,组织经福尔马林固定石蜡包埋,并进行苏木精-伊红染色。通过从每个病例中选择有代表性的肿瘤区域和典型的瘤周区域,构建由福尔马林固定、石蜡包埋肿瘤组织的2 mm核心组成的组织微阵列(tissue microarrays, TMAs),用于各种免疫组化染色。免疫组织化学染色:TMAs芯片在65℃干烤箱中过夜,第2天在二甲苯和梯度乙醇中逐步脱蜡。在抗原修复后,用3%过氧化氢处理10 min,抑制内源性过氧化物活性。然后在室温下使用抗体孵育样品30 min,在4℃下过夜。洗涤后,组织微阵列与二抗在室温下孵育1 h。用3,3'-二氨基联苯胺溶液(ZSGB-Bio)处理并用苏木精复染。使用的一抗如下:ARID1A(clone EPR13501-73;稀释倍数:1:500;Abcam),CD4(ab133616;稀释倍数:1:500;Abcam),CD8(ab17147;稀释倍数:1:50;Abcam),CD163(ab74604;稀释倍数:1:25;Abcam),CD66b(ab197678;稀释倍数:1:1 000;Abcam)。免疫组化检测结果判定:ARID1A表达只有核染色阳性被定义为表达,阳性肿瘤细胞比例采用半定量评分系统:<1%评分0(无表达);1%至90%评分1(局灶性或区域性阳性);91%至100%评分2(弥漫阳性),评分为0、1定义为ARID1A表达缺失(阴性),评分为2定义为ARID1A表达(阳性)。CD4+、CD8+T淋巴细胞、CD163+巨噬细胞和CD66b+中性粒细胞均计数4个20倍镜视野的阳性细胞数,取其平均值。然后以中位数为截断值,分为高浸润组和低浸润组。所有实验由专业的病理医师进行染色评分。

1.3 随访 随访开始于手术日,截止于2019年4月,通过电话随访以及定期复诊获取相应的数据,随访内容包括:生存状态、体力状态、肝功能、肿瘤标志物和强化CT或MRI。中位随访时间为22.68个月(2.87~100个月)。其中无病生存期(disease free survival, DFS)定义为从手术日期至肿瘤复发或者最后一次随访的间隔时间。总生存期(overall survival, OS)定义为从手术日期至患者因肿瘤死亡或者最后一次随访的间隔时间。

1.4 数据库分析 使用TIMER在线数据库(肿瘤免疫评估资源, <https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)来系统地分析ARID1A拷贝数改变的肿瘤组织中

6种常见免疫细胞(B细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞)浸润水平,从而进行泛癌种分析。肿瘤细胞 ARID1A 拷贝数水平由 GISTIC2.0 定义,包括深度缺失、臂水平缺失、二倍体/正常和臂水平增益。

1.5 统计学处理 采用了 SPSS 22.0 进行统计学分析。符合正态分布连续变量采用 t 检验,针对分类变量采用卡方检验或 Fisher's 精确检验等分析基本临床指标和 ARID1A 相关性。通过 Kaplan-Meier 法计算 DFS 和 OS。采用双边 Wilcoxon 秩和检验分析肿瘤组织中 ARID1A 基因拷贝数水平与肿瘤免疫浸润的关系。 $P<0.05$ 视为有统计学意义。

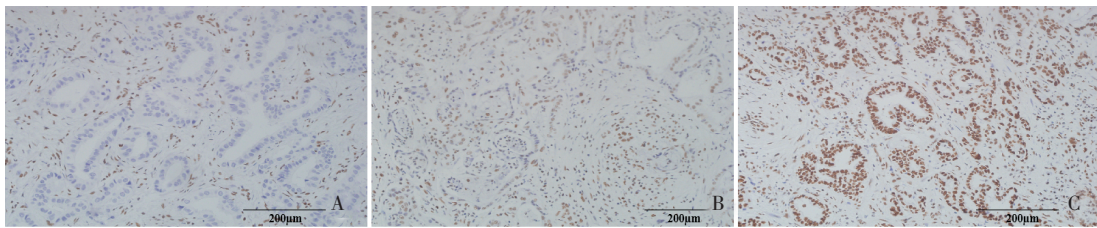
2 结果

2.1 ARID1A 的表达 136 例肝内胆管癌组织中

ARID1A 在 108 例(79.4%)中呈现弥漫性阳性,而在 24 例(17.6%)和 4 例(2.9%)中分别显示表达完全缺失和局灶性缺失。ARID1A 代表性免疫组织化学染色结果如图 1 所示。

2.2 免疫细胞在肿瘤和癌旁组织中表达以及浸润水平 在不同的 ICC 组织样本中,CD4+、CD8+的 T 淋巴细胞,CD163+巨噬细胞和 CD66b+中性粒细胞的数量差异显著,见图 2。与癌旁组织相比,CD4+、CD8+T 淋巴细胞,CD163+巨噬细胞在肿瘤组织中浸润明显减少($t=6.962, 7.364, 7.905$, 均 $P<0.0001$),而 CD66b+中性粒细胞在肿瘤组织浸润明显增加($t=4.093, P<0.0001$),见图 3。

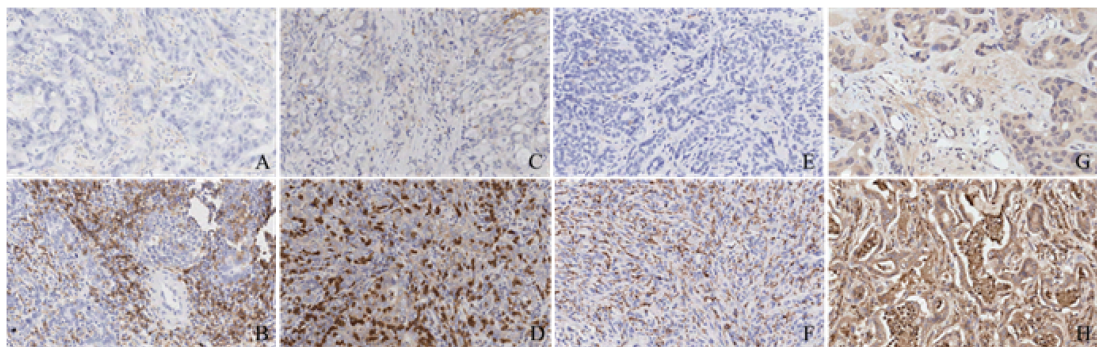
2.3 ARID1A 和免疫细胞的表达与预后的相关性 136 例患者成功随访 120 例,失访 15 例,1 例



注:A:ARID1A 表达阴性,0 分;B:ARID1A 表达局灶性或区域性阳性,1 分;C:ARID1A 弥漫阳性,2 分;ARID1A:AT 富含结构域 1A 基因

图 1 免疫组化法检测 ARID1A 蛋白表达(200×)

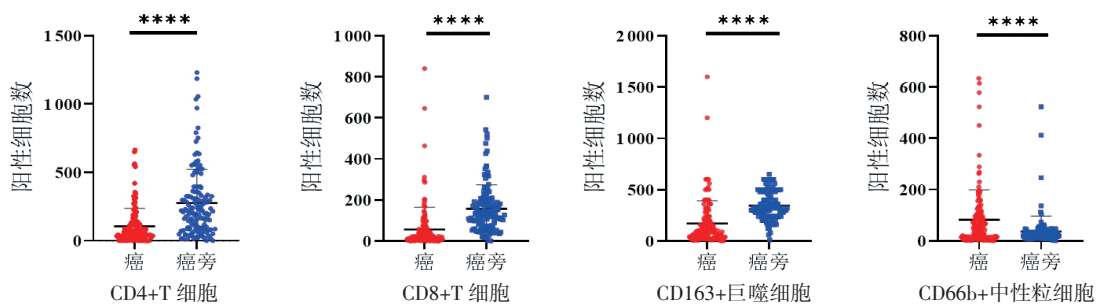
Fig 1 The expression of ARID1A protein detected by immunohistochemical method (200×)



注:A、B 为癌和癌旁 CD4+T 细胞染色;C、D 为癌和癌旁 CD8+T 细胞染色;E、F 为癌和癌旁 CD163+巨噬细胞染色;G、H 为癌和癌旁 CD66b+中性粒细胞染色

图 2 不同指标免疫组化染色结果(200×)

Fig 2 Immunohistochemical staining results of different indexes (200×)

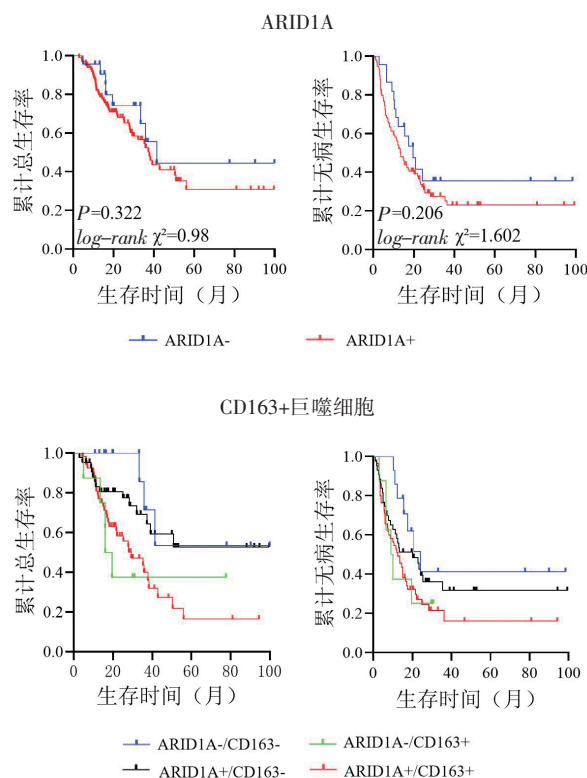


注:**** $P<0.0001$

图 3 癌和癌旁组织中免疫细胞中浸润比较

Fig 3 Comparison of immune cell infiltration in tumor and para-tumor

死于与肿瘤无关的原因。中位随访时间 22.68 个月。120 例中复发 82 例,死亡 54 例。ARID1A 缺失组预后较好,但不具有统计学意义($P>0.05$)。根据免疫细胞浸润水平的高低,在 ARID1A 表达组和缺失组中进行生存分析,发现在 ARID1A 表达缺失组和 ARID1A 表达组中 CD163+巨噬细胞的浸润水平与生存呈负相关($\log\text{-rank } \chi^2=5.399, 6.376, P=0.02, 0.012$)。而 ARID1A 表达与 CD4、CD8 和 CD66b 的浸润水平、生存预后之间均无统计学意义(均 $P>0.05$),见图 4。



注:ARID1A-/ + 分别代表表达/缺失;免疫细胞-/ + 分别代表低/高浸润水平;ARID1A: AT 富含结构域 1A 基因

图 4 ARID1A 和免疫细胞的表达与预后的关系

Fig 4 The relationship between the expression of ARID1A and multiple immune cells and prognosis

2.4 ARID1A 与临床病理特征的相关性 ARID1A

的表达与肝硬化呈正相关($\chi^2=7.126, P<0.01$),而性别、年龄、肝功能分级等与 ARID1A 的表达不具有统计学意义($P>0.05$),见表 1。

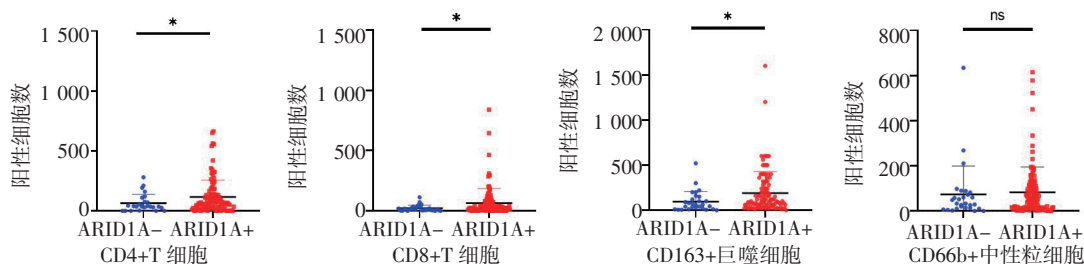
表 1 ARID1A 的表达与各病理参数之间的相关性[n(%)]

Tab 1 Correlation between the expression of ARID1A and pathological parameters[n(%)]

临床特征		ARID1A		χ^2	P
		表达缺失 (n=28)	表达 (n=108)		
性别	男	12(42.9)	62(57.4)	1.898	0.168
	女	16(57.1)	46(42.6)		
年龄(岁)	≤ 60	13(46.4)	63(58.3)	1.278	0.258
	>60	15(53.6)	45(41.7)		
乙肝病毒感染	否	9(32.1)	34(31.5)	0.004	0.947
	是	19(67.9)	74(68.5)		
Child-Pugh 分级	A 级	28(100)	100(92.6)	2.204	0.138
	B 级	0(0)	8(7.4)		
术前 CEA($\mu\text{g/L}$)	≤ 5	22(78.6)	83(76.9)	0.037	0.847
	>5	6(21.4)	25(23.1)		
术前 CA19-9(U/mL)	≤ 39	16(57.1)	51(47.2)	0.876	0.349
	>39	12(42.9)	57(52.8)		
TNM 分期	I ~ II 期	23(82.1)	77(71.3)	1.344	0.246
	III ~ IV 期	5(17.9)	31(28.7)		
肝硬化	否	25(89.3)	68(63.0)	7.126	0.008
	是	3(10.7)	40(37.0)		

2.5 ARID1A 与免疫细胞浸润之间的关系 与表达 ARID1A 相比,CD4+T 淋巴细胞、CD8+T 淋巴细胞和 CD163+巨噬细胞在 ARID1A 表达缺失的 ICC 中的浸润明显降低($t=2.174, 1.998, 2.162$, 均 $P<0.05$), CD66b+中性粒细胞免疫浸润水平与 ARID1A 的表达无统计学意义(图 5)。

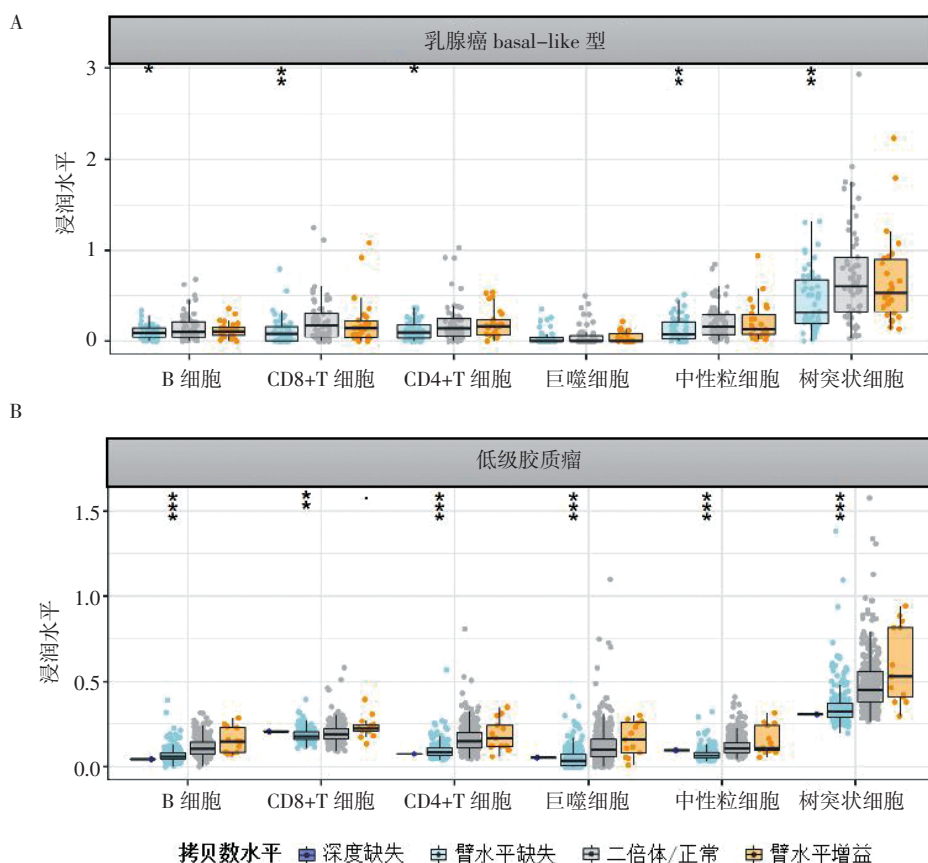
2.6 数据库分析 ARID1A 拷贝数水平与免疫细胞浸润的关系 通过 TIMER 在线数据库分析不同癌种中 ARID1A 基因拷贝数水平的改变与 6 种常见免疫细胞(B 细胞、CD4+T 细胞、CD8+T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞)之间关系。发现相比于二倍体/正常状态,在乳腺癌 basal-like 型和低级别胶质瘤中,ARID1A 臂水平缺失状态与多数免疫细胞浸润降低相关($P<0.05$),见图 6。



注:ARID1A-为缺失组;ARID1A+为表达组;* $P<0.05$;ns 代表差异无统计学意义;ARID1A: AT 富含结构域 1A 基因;ICC: 肝内胆管癌

图 5 ICC 中 ARID1A 的表达与免疫细胞浸润之间的关系

Fig 5 Relationship between expression of ARID1A and immune cell infiltration in ICC



注: * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$

图 6 TIMER 数据库分析 ARID1A 基因拷贝数水平与肿瘤免疫浸润的关系

Fig 6 Relationship between the change of ARID1A gene copy number level and tumor immune invasion analyzed by TIMER database

3 讨论

ARID1A(BAF250A)是染色体重构复合物 SWI/SNF 的一个亚基,有助于蛋白质与 DNA 的相互作用^[14]。ARID1A 也是癌症中最常见的突变基因之一,大多数 ARID1A 突变是失活突变并导致 ARID1A 表达缺失^[7]。

ARID1A 在乳腺癌^[15]、肝细胞癌^[16]和胃癌^[9]中通常被认为是一种抑癌基因,已有相关报道发现在 ICC 中较低的 ARID1A 表达与较低的生存率和无病生存率相关^[8]。但也有研究发现 ARID1A 高表达与肝内胆管癌的低生存率和高复发率相关,这种差异可能与 ARID1A 在肝脏肿瘤抑制和致癌性中的双重作用相关^[17]。本研究同样发现,ARID1A 表达缺失组有较好的生存和预后倾向,但是并不具有统计学意义,这可能与 ARID1A 表达缺失的患者数过少有关。

最新的研究发现,ARID1A 突变导致干扰素(IFN)基因表达受损,肿瘤浸润 T 细胞匮乏,肿瘤免疫力低下,宿主存活时间缩短。而 IFN 信号受损与免疫治疗反应差有关^[10]。ARID1A 缺乏导致肿瘤 Th1 型趋化因子表达和 T 细胞肿瘤浸润不良,并阻碍体内自发的肿瘤免疫^[10]。通过 TIMER 在线数据库分

析,在部分癌中例如乳腺癌 basal-like 型和低级胶质瘤,其 ARID1A 拷贝数的缺失与多数免疫细胞浸润降低相关。在本研究中也发现,ARID1A 表达缺失与 CD4+、CD8+T 细胞和 CD163+巨噬细胞浸润减少有关。

本研究还发现,不管在 ARID1A 表达缺失组和 ARID1A 表达保留组中 CD163+巨噬细胞的浸润水平与生存呈负相关($P<0.05$)。肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAMs)可分为两种表型 M1 和 M2 亚型^[18],M1 型 TAMs(经典活化的巨噬细胞)表现为促炎和抗肿瘤特性,而 M2 型 TAMs(选择活化的巨噬细胞)是促进肿瘤生长、血管生成和抑制适应性免疫^[19]。CD68、CD163 是常用于检测肿瘤标本 TAMs 的生物标志物,CD68 可以识别整个 TAMs 群体,而 CD163 在 M2 型 TAMs 表达^[20]。多项研究也发现,M2 型 TAMs 浸润水平与胃癌^[21]、淋巴瘤^[22]、肾细胞癌^[23]和肝内胆管癌^[24]患者的不良预后相关。

临床上 ARID1A 的突变往往伴随着较高的肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB),多数研究发现 ARID1A 缺陷损害错配修复(mismatch re-

pair,MMR),并与微卫星高度不稳定性(microsatellite instability-high,MSI-H)、高 TMB、程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1,PD-1)表达升高相关^[11],而这些都是免疫治疗有效的标志物^[25]。

总之,本研究发现在胆管癌以及其他多个肿瘤中,ARID1A 的表达缺失会抑制包括 CD4+T 细胞、CD8+T 细胞、CD163+巨噬细胞等多种免疫细胞的浸润。而在本研究中 CD163+巨噬细胞的浸润与生存呈负相关,推测 ARID1A 的表达缺失可能通过抑制 CD163+巨噬细胞的浸润,从而使该组患者有着较好生存和预后的倾向。要想进一步阐明 ARID1A 的表达与 ICC 患者生存预后的关系以及 ARID1A 的缺失是否可以作为胆管癌免疫治疗的潜在标志物,仍需进一步扩大样本量研究。

参考文献:

- [1] HAUSE R J,PRITCHARD C C,SHENDURE J,et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types [J]. *Nat med*,2016,22(11): 1342–1350.
- [2] RAZUMILAVA N,GORES G J. Cholangiocarcinoma[J]. *Lancet*,2014,383(9935): 2168–2179.
- [3] BRIGGS C D,NEAL C P,MANN C D,et al. Prognostic molecular markers in cholangiocarcinoma: a systematic review[J]. *Eur J Cancer*,2009,45(1):33–47.
- [4] ZHANG H,YANG T,WU M,et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management [J]. *Cancer Lett*,2016,379(2): 198–205.
- [5] RIZVI S,KHAN S A,HALLEMEIER C L,et al. Cholangiocarcinoma—evolving concepts and therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*,2018,15(2): 95–111.
- [6] JIAO Y,PAWLIK T M,ANDERS R A,et al. Exome sequencing identifies frequent inactivating mutations in BAP1,ARID1A and PBRM1 in intrahepatic cholangiocarcinomas[J]. *Nat Genet*,2013,45(12): 1470–1473.
- [7] WU R C,WANG T L,SHIH IE M. The emerging roles of ARID1A in tumor suppression [J]. *Cancer Biol Ther*,2014,15(6): 655–664.
- [8] YANG S Z,WANG A Q,DU J,et al. Low expression of ARID1A correlates with poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*,2016,22(25): 5814–5821.
- [9] KIM Y B,HAM I H,HUR H,et al. Various ARID1A expression patterns and their clinical significance in gastric cancers[J]. *Hum Pathol*,2016,49:61–70.
- [10] LI J,WANG W C,ZHANG Y J,et al. Epigenetic driver mutations in ARID1A shape cancer immune phenotype and immunotherapy[J]. *J Clin Invest*,2020,130(5):2712–2726.
- [11] SHEN J,JU Z,ZHAO W,et al. ARID1A deficiency promotes mutability and potentiates therapeutic antitumor immunity unleashed by immune checkpoint blockade[J]. *Nat Med*,2018,24(5):556–562.
- [12] SUN X,WANG S C,WEI Y,et al. Arid1a has context-dependent oncogenic and tumor suppressor functions in liver cancer[J]. *Cancer cell*,2017,32(5):574–589.
- [13] FENG Y,TANG X,LI C,et al. ARID1A is a prognostic biomarker and associated with Immune Infiltrates in hepatocellular carcinoma[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*,2022,2022:3163955.
- [14] WANG X,NAGL N G,JR FLOWERS S,et al. Expression of p270 (ARID1A),a component of human SWI/SNF complexes,in human tumors[J]. *Int J Cancer*,2004,112(4): 636–642.
- [15] MAMO A,CAVALLONE L,TUZMEN S,et al. An integrated genomic approach identifies ARID1A as a candidate tumor-suppressor gene in breast cancer[J]. *Oncogene*,2012,31(16):2090–2100.
- [16] HE F,LI J,XU J,et al. Decreased expression of ARID1A associates with poor prognosis and promotes metastases of hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2015,34(1):47.
- [17] BI C,LIU M,RONG W,et al. High Beclin-1 and ARID1A expression correlates with poor survival and high recurrence in intrahepatic cholangiocarcinoma: a histopathological retrospective study[J]. *BMC cancer*,2019,19(1): 213.
- [18] NAJAFI M,GORADEL N H,FARHOOD B,et al. Macrophage polarity in cancer:a review[J]. *J Cell Biochem*,2019,120(3):2756–2765.
- [19] EVRRARD D,SZTURZ P,TIJERAS-RABALLAND A,et al. Macrophages in the microenvironment of head and neck cancer: potential targets for cancer therapy [J]. *Oral Oncol*,2019,88:29–38.
- [20] ALMATROODI S A,MCDONALD C F,DARBY I A,et al. Characterization of M1/M2 tumour-associated macrophages (TAMs) and Th1/Th2 cytokine profiles in patients with NSCLC[J]. *Cancer Microenviron*,2016,9(1):1–11.
- [21] YAMAGUCHI T,FUSHIDA S,YAMAMOTO Y,et al. Tumor-associated macrophages of the M2 phenotype contribute to progression in gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. *Gastric Cancer*,2016,19(4):1052–1065.
- [22] NIINO D,KOMOHARA Y,MURAYAMA T,et al. Ratio of M2 macrophage expression is closely associated with poor prognosis for angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)[J]. *Pathol Int*,2010,60:278–283.
- [23] KOMOHARA Y,HASITA H,OHNISHI K,et al. Macrophage infiltration and its prognostic relevance in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*,2011,102:1424–1431.
- [24] HASITA H,KOMOHARA Y,OKABE H,et al. Significance of alternatively activated macrophages in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Sci*,2010,101:1913–1919.
- [25] HU G,TU W,YANG L,et al. ARID1A deficiency and immune checkpoint blockade therapy:from mechanisms to clinical application[J]. *Cancer Lett*,2020,473:148–155.

(2022-01-06 收稿)