

白细胞介素4诱导蛋白1在神经胶质瘤中的调节作用及研究进展

齐 新¹, 韩光魁^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院神经外科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年3月8日; 录用日期: 2025年3月31日; 发布日期: 2025年4月9日

摘 要

神经胶质瘤是一种常见、具有高度侵袭性的神经系统肿瘤, 因生长快速, 广泛浸润邻近脑组织, 假性坏死和诱导血管生成, 且无明显的作用靶点, 所以胶质瘤预后较差, 复发率高, 其发生和发展受到多种细胞因子的调节。其中白细胞介素4诱导蛋白1 (IL-4I1) 作为一种重要的神经系统细胞因子, 逐渐引起了研究者的关注。IL-4I1不仅参与肿瘤微环境的调节, 还可能影响肿瘤细胞的增殖、存活和迁移等过程, 在神经胶质瘤的发生与发展中发挥重要作用。目前的研究表明, IL-4I1通过多条信号通路影响神经胶质瘤的生物学特性, 但其具体机制还未有明确说明。因此, 通过影响IL-4I1的表达为神经胶质瘤的治疗提供了新的思路。本文旨在综述IL-4I1在神经胶质瘤中的作用机制、相关信号通路以及其在临床应用中的前景, 为研究人员提供关于IL-4I1在这一领域的最新进展和未来研究方向。

关键词

白细胞介素4诱导蛋白1, 神经胶质瘤, 细胞因子, 信号通路, 临床应用

Regulatory Role of Interleukin 4-Inducible Protein 1 in Glioma and Research Progress

Xin Qi¹, Guangkui Han^{2*}

¹Clinical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Mar. 8th, 2025; accepted: Mar. 31st, 2025; published: Apr. 9th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 齐新, 韩光魁. 白细胞介素4诱导蛋白1在神经胶质瘤中的调节作用及研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 808-814. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42246

Abstract

Glioma is a common and highly aggressive neurologic tumor with a poor prognosis and high recurrence rate due to its rapid growth, extensive invasion of adjacent brain tissues, pseudonecrosis and induction of angiogenesis, and no obvious target, and its occurrence and progression are regulated by a variety of cytokines. Among them, interleukin 4-inducible protein 1 (IL-4I1), as an important nervous system cytokine, has gradually attracted the attention of researchers. IL-4I1 is not only involved in the regulation of tumor microenvironment, but also may affect the proliferation, survival and migration of tumor cells, and plays an important role in the occurrence and development of glioma. Current studies have shown that IL-4I1 affects the biology of glioma through multiple signaling pathways, but the specific mechanism of IL-4I1 has not been clearly explained. Therefore, by affecting the expression of IL-4I1, it provides a new idea for the treatment of glioma. The purpose of this article is to review the mechanism of IL-4I1 in glioma, related signaling pathways, and its prospects for clinical application, and to provide researchers with the latest progress and future research directions of IL-4I1 in this field.

Keywords

IL-4I1, Glioma, Cytokines, Signaling Pathways, Clinical Applications

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

神经胶质瘤是一种起源于神经胶质细胞的肿瘤,因其高度的异质性和侵袭性而使得治疗变得复杂[1]。近年来,研究发现肿瘤微环境中的细胞因子在神经胶质瘤的发生和进展中扮演了重要角色[2]。其中,白细胞介素 4 诱导蛋白 1 (IL-4I1)作为由 IL-4 刺激产生的细胞因子,具有调节免疫反应和肿瘤微环境的潜力,成为研究的热点之一[3]。

人体内的 IL-4I1 主要由抗原提呈细胞产生[4],在 IL-4、IL-1 β 、 α 干扰素(interferon α , IFN- α)、IFN- β 、IFN- γ 等炎症因子的刺激下,通过核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)、信号转导子与转录激活子 1 (signal transducer and activator of transcription1, STAT1)、STAT6 等细胞内信号转导途径激活靶细胞诱导 IL-4I1 表达[5]。小鼠体内的 IL-4I1 主要在次级淋巴组织内由抗原提呈细胞产生,包括单核细胞、巨噬细胞等。IL-4I1 的作用机制主要是通过影响肿瘤微环境中的免疫代谢产物水平和某些细胞因子的表达来实现的[6]。在神经胶质瘤中,IL-4I1 的表达与肿瘤细胞的增殖、迁移及转移密切相关[7]。研究表明,IL-4I1 不仅能够促进肿瘤细胞的生长,还能通过抑制抗肿瘤免疫反应来帮助肿瘤逃逸宿主的免疫监视[8]。此外,IL-4I1 在调节肿瘤相关巨噬细胞的极化状态方面也起着关键作用,可能通过促进 M2 型巨噬细胞的形成来支持肿瘤的生长和转移[9]。

在肿瘤微环境中,IL-4I1 的表达受到多种因素的调控,包括肿瘤细胞的特征、微环境中的其他细胞因子以及免疫细胞的状态等[10]。因此,深入研究 IL-4I1 在神经胶质瘤中的调节作用,不仅有助于我们了解神经胶质瘤的生物学特性,还可能为开发新的治疗策略提供理论基础。通过对 IL-4I1 的研究,我们可以探索如何通过靶向调节肿瘤微环境来改善神经胶质瘤患者的预后。

2. 主体

2.1. IL-4I1 的生物学特性

2.1.1. IL-4I1 的结构与功能

白细胞介素 4 诱导蛋白 1 (IL-4I1) 是一种在多种细胞类型中表达的酶, 主要由巨噬细胞和树突状细胞产生[11], 其结构特点是包含一个典型的酰胺酶结构域, 这使得 IL-4I1 能够水解多种底物, 包括氨基酸和小肽。IL-4I1 在免疫反应中发挥关键作用, 尤其是在调节 Th2 细胞反应和抑制炎症方面[12][13]。研究表明, IL-4I1 可以通过促进 M2 型巨噬细胞的极化来抑制炎症反应, 这与其在多种疾病中的保护作用密切相关, 如过敏反应和自身免疫疾病。此外, IL-4I1 还参与调节细胞凋亡和增殖, 通过影响细胞周期蛋白的表达, 进一步影响肿瘤细胞的生长和存活[8]。另外, IL-4I1 是一种代谢免疫检查点, 其激活色氨酸(TRP) 分解代谢物激活芳基羟受体 (AHR) 激活增强肿瘤恶性肿瘤并抑制抗肿瘤免疫[6]。因此在神经胶质瘤中, IL-4I1 的表达可能影响肿瘤微环境, 促进肿瘤细胞的生长和转移。

2.1.2. IL-4I1 的产生与调控机制

IL-4I1 是一种 L 型氨基酸氧化酶, 因其可以在细胞因子白细胞介素 4 (interleukin 4, IL-4) 诱导下表达而命名。研究发现, 转录因子 GATA3 在 IL-4I1 的调控中起着重要作用, GATA3 能够直接结合 IL-4I1 基因的启动子区域, 增强其转录活性[9]。在肿瘤微环境中, IL-4I1 的表达可能受到肿瘤相关巨噬细胞(TAMs) 和肿瘤细胞相互作用的影响, 肿瘤细胞可通过分泌 IL-4 和其他促炎因子来刺激 IL-4I1 的产生, 从而促进肿瘤的生长和转移[14]。此外, IL-4I1 的表达也可能受到氧化应激和炎症状态的影响, 这些因素在神经胶质瘤的发生和发展中起着重要作用[6]。

2.2. IL-4I1 在神经胶质瘤中的表达与功能

2.2.1. 神经胶质瘤细胞中 IL-4I1 的表达水平

白细胞介素 4 诱导蛋白 1 (IL-4I1) 在神经胶质瘤中的表达水平显著升高, 尤其是在肿瘤微环境中, IL-4I1 的表达与肿瘤的侵袭性和患者的预后密切相关。研究表明, IL-4I1 的表达水平在多种肿瘤类型中均表现出上调, 特别是在胶质瘤细胞中, 其转录和蛋白水平显著增加[4]。通过 TCGA 和 GTEx 数据库的分析, 发现 IL-4I1 的表达与肿瘤分级呈正相关, 即 IL-4I1 的 DNA 启动子甲基化水平越低, 胶质瘤级别越高, 提示 IL-4I1 可能在胶质瘤的发生和发展中发挥重要作用[4]。此外, 单细胞分析显示, IL-4I1 主要在肿瘤相关巨噬细胞(TAMs) 中高表达, 这进一步支持了 IL-4I1 在胶质瘤微环境中的重要性[4]。

2.2.2. IL-4I1 对胶质瘤细胞增殖和迁移的影响

IL-4I1 不仅在胶质瘤细胞中高表达, 还对胶质瘤细胞的增殖和迁移具有显著影响。研究表明, IL-4I1 通过促进肿瘤相关巨噬细胞的极化, 增强了胶质瘤细胞的侵袭性和迁移能力。在共培养模型中, IL-4I1 的表达显著促进了胶质瘤细胞的增殖和迁移, 这一过程与 M2 型巨噬细胞的极化密切相关[4]。此外, IL-4I1 还通过调节细胞因子和免疫反应, 影响胶质瘤的生物学特性, 进而促进肿瘤的进展[4]。因此, IL-4I1 可能成为胶质瘤治疗的新靶点, 通过降低 IL-4I1 的水平或切断其下游信号通路, 来改善胶质瘤患者的预后。综合来看, IL-4I1 在胶质瘤中的作用是多方面的, 其调节机制值得进一步深入研究, 为胶质瘤的治疗提供新的思路 and 策略[4]。

2.3. IL-4I1 调节肿瘤微环境

2.3.1. IL-4I1 对免疫细胞的影响

IL-4 诱导蛋白 1 (IL-4I1) 在神经胶质瘤的肿瘤微环境中发挥着重要的调节作用, 尤其是在免疫细胞的

功能和行为方面[15]。研究表明, 巨噬细胞可分为经典活化的巨噬细胞(M1 型)和替代性活化的巨噬细胞(M2 型)。其中经典激活的 M1 型巨噬细胞具有抗肿瘤的潜能并引导肿瘤组织瓦解[16], 而 M2 型巨噬细胞却发挥免疫抑制效应, 促进肿瘤发展[17]-[19]。IL-4I1 通过调节肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的极化, 促进了肿瘤的侵袭和迁移。具体而言, IL-4I1 的表达在 M2 型巨噬细胞中显著增加, 这些细胞通常与肿瘤的微环境相关联。IL-4I1 通过诱导 M2 型巨噬细胞的极化, 抑制了 T 细胞的增殖和 B 细胞的活化, 进而削弱了抗肿瘤免疫反应[4]。此外, IL-4I1 还通过促进促炎细胞因子的释放, 如 IL-6 和 TNF- α , 进一步增强了肿瘤微环境中的免疫抑制状态[20]。这种免疫细胞的重塑不仅影响了肿瘤的生长和转移, 还可能为肿瘤的治疗提供新的靶点。

2.3.2. IL-4I1 与肿瘤相关成纤维细胞的相互作用

IL-4I1 在神经胶质瘤微环境中不仅影响免疫细胞, 还与肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)之间存在复杂的相互作用[21]。CAF 在肿瘤微环境中起着支持肿瘤生长和转移的作用, IL-4I1 通过调节 CAFs 的功能, 进一步影响肿瘤的进展。研究显示, IL-4I1 能够促进 CAFs 的活化, 并诱导其分泌多种促肿瘤因子, 如血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶(MMPs), 这些因子有助于肿瘤细胞的增殖和迁移[22]。此外, IL-4I1 还可能通过影响 CAFs 与肿瘤细胞之间的相互作用, 改变肿瘤微环境的结构和功能, 从而促进肿瘤的进展。因此, IL-4I1 不仅是免疫细胞的调节因子, 也是肿瘤微环境中 CAFs 的重要调控因子, 揭示了其作为潜在治疗靶点的可能性[23]。

2.4. IL-4I1 相关信号通路

2.4.1. JAK/STAT 信号通路在 IL-4I1 中的作用

IL-4 诱导蛋白 1 (IL-4I1)在神经胶质瘤的发生和发展中发挥着重要作用, 其主要通过 JAK/STAT 信号通路进行调节。IL-4I1 的表达可以被 IL-4 和 IL-13 等细胞因子诱导, 通过结合其受体激活 JAK/STAT 信号通路, 进而影响细胞的增殖、分化及免疫反应[6]。在神经胶质瘤微环境中, IL-4I1 的上调与肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的极化密切相关, 尤其是 M2 型巨噬细胞的积聚, 这些细胞通过分泌多种细胞因子促进肿瘤的生长和转移[23]。研究表明, IL-4I1 不仅在 JAK/STAT 信号通路中发挥作用, 还可能通过调节激活 Toll 样受体/NF- κ B 信号通路促进胶质瘤的侵袭和免疫逃逸, 进一步促进神经胶质瘤的进展[24]。因此, 针对 IL-4I1 及其相关信号通路的研究为神经胶质瘤的治疗提供了新的思路和靶点。

2.4.2. IL-4I1 与其他信号通路的交互作用

IL-4I1 在神经胶质瘤中不仅通过 JAK/STAT 信号通路发挥作用, 还与多种其他信号通路存在交互作用。例如, IL-4I1 的表达与 TANK 结合激酶 1 (TBK1)信号通路的活化相关, TBK1 在巨噬细胞极化和炎症反应中起着关键作用。研究显示, TBK1 的高表达与 M-CSF 刺激下的巨噬细胞极化密切相关, 这种极化倾向于 M2 型, 从而促进肿瘤的免疫抑制环境[23]。此外, IL-4I1 还可能通过调节 NF- κ B 信号通路影响炎症因子的表达, 这对于肿瘤的生长和转移具有重要影响[22]。因此, IL-4I1 在神经胶质瘤的信号传导网络中扮演着多重角色, 其与其他信号通路的交互作用为理解肿瘤微环境中的免疫调节提供了新的视角和研究方向。

2.5. IL-4I1 的临床应用前景

2.5.1. IL-4I1 作为潜在生物标志物的研究

IL-4 诱导蛋白 1 (IL-4I1)在多种肿瘤类型中表现出显著的表达上调, 尤其是在神经胶质瘤中, 其水平与患者的预后密切相关。研究表明, IL-4I1 的表达与肿瘤的侵袭性和患者的生存率呈负相关, 提示 IL-4I1

可能作为一种新的生物标志物评估神经胶质瘤患者的预后[6]。通过对 TCGA 和 GTEx 数据库的分析, 发现 IL-4I1 的表达在高等级胶质瘤中显著增加, 同时与 DNA 甲基化状态呈负相关, 这进一步支持了 IL-4I1 作为生物标志物的潜力[6]。此外, IL-4I1 通过抑制 T 细胞功能、促进 Treg 细胞分化、调节巨噬细胞极化等方式, 参与肿瘤免疫逃逸和炎症反应的调控, 提示其在肿瘤微环境中的免疫调节作用[25]。单细胞分析显示, IL-4I1 主要在肿瘤相关巨噬细胞中表达, 这些细胞在肿瘤的进展中发挥了重要作用。因此, IL-4I1 不仅可以作为生物标志物用于预后评估, 还可能在未来的个体化治疗中作为靶点进行干预。

2.5.2. IL-4I1 靶向治疗的可能性

针对 IL-4I1 的靶向治疗在神经胶质瘤的治疗中显示出良好的前景。IL-4I1 作为一种 L-苯丙氨酸氧化酶, 能够调节免疫反应并促进肿瘤细胞的生长和转移。研究发现, IL-4I1 的表达与肿瘤相关巨噬细胞的极化密切相关, 而 M2 型巨噬细胞却发挥免疫抑制效应, 促进肿瘤发展[26]。研究表明胶质瘤相关巨噬细胞主要是 M2 型巨噬细胞, 胶质瘤相关巨噬细胞的浸润被普遍认为与差的预后表现相关[4] [27], 这些细胞在肿瘤微环境中通常表现为 M2 型, 促进肿瘤的免疫逃逸和进展[6]。通过靶向 IL-4I1, 可以有效抑制 M2 型巨噬细胞的极化, 从而增强抗肿瘤免疫反应。此外, IL-4I1 的抑制可能导致肿瘤细胞的增殖和迁移能力下降, 进一步抑制肿瘤的生长[14]。目前, 针对 IL-4I1 的特异性抑制剂正在开发中, 这为神经胶质瘤的治疗提供了新的思路。总之, IL-4I1 不仅是一个重要的生物标志物, 也可能成为未来神经胶质瘤靶向治疗的关键靶点, 值得进一步研究和临床应用。

3. 结论

IL-4I1 在神经胶质瘤的发生和发展中发挥了重要作用, 其研究不仅深化了我们对该疾病生物学特性的理解, 也为未来的治疗提供了新的思路 and 方向。通过对 IL-4I1 的调节机制和信号通路的探索, 研究者们逐渐揭示出其在胶质瘤微环境中的功能, 尤其是在免疫调节和细胞通讯中的重要性。这些发现为我们提供了一个全新的视角, 从而推动了对胶质瘤病理机制的深入研究。

尽管现有研究为 IL-4I1 的作用提供了初步证据, 但在不同实验条件下, 研究结果的异质性仍然存在。这就要求我们在未来的研究中, 平衡不同观点和发现。比如, IL-4I1 的表达与肿瘤进展的相关性在不同类型的神经胶质瘤中可能表现出不同的特征, 需要通过大规模的临床试验和多中心研究来验证其普适性和特异性。此外, IL-4I1 在胶质瘤微环境中的作用机制仍需进一步探讨, 以明确其潜在的靶点 and 应用策略。

因此, 未来的研究应聚焦于 IL-4I1 的临床应用潜力, 以开发新的治疗方法和靶向药物。结合基础研究与临床试验, 将有助于更好地理解 IL-4I1 在神经胶质瘤中的多维角色, 并为个体化治疗提供新的可能。总体而言, IL-4I1 的研究不仅为神经胶质瘤的治疗提供了新的突破口, 也为我们在肿瘤生物学领域的整体认识带来了重要的启示。

参考文献

- [1] Wu, D. and Wang, C. (2020) MiR-155 Regulates the Proliferation of Glioma Cells through PI3K/AKT Signaling. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 297. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00297>
- [2] Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D.J., Cree, I.A., Figarella-Branger, D., *et al.* (2021) The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro-Oncology*, **23**, 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- [3] Liu, H., Tang, R. and Qi, R. (2019) Interleukin-4 Affects Microglial Autophagic Flux. *Neural Regeneration Research*, **14**, 1594-1602. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.255975>
- [4] Ye, F., Wang, L., Li, Y., Dong, C., Zhou, L. and Xu, J. (2024) IL4I1 in M2-Like Macrophage Promotes Glioma Progression and Is a Promising Target for Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1338244.

- <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1338244>
- [5] Qian, M., Wang, S., Guo, X., Wang, J., Zhang, Z., Qiu, W., *et al.* (2020) Hypoxic Glioma-Derived Exosomes Deliver MicroRNA-1246 to Induce M2 Macrophage Polarization by Targeting TERF2IP via the STAT3 and NF- κ B Pathways. *Oncogene*, **39**, 428-442. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0996-y>
 - [6] Sadik, A., Somarribas Patterson, L.F., Öztürk, S., Mohapatra, S.R., Panitz, V., Secker, P.F., *et al.* (2020) IL4I1 Is a Metabolic Immune Checkpoint That Activates the AHR and Promotes Tumor Progression. *Cell*, **182**, 1252-1270.e34. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.038>
 - [7] Zemba, M., Ionescu, M.A., Pîrvulescu, R.A., *et al.* (2023) Biomarkers of Ocular Allergy and Dry Eye Disease. *Romanian Journal of Ophthalmology*, **67**, 250-259. <https://doi.org/10.22336/rjo.2023.42>
 - [8] Hofer, L.S., Mariotto, S., Wurth, S., Ferrari, S., Mancinelli, C.R., Delogu, R., *et al.* (2019) Distinct Serum and Cerebrospinal Fluid Cytokine and Chemokine Profiles in Autoantibody-Associated Demyelinating Diseases. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*, **5**. <https://doi.org/10.1177/2055217319848463>
 - [9] Jing, T., Liao, J., Shen, K., Chen, X., Xu, Z., Tian, W., *et al.* (2019) Protective Effect of Urolithin A on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Mice via Modulation of Inflammation and Oxidative Stress. *Food and Chemical Toxicology*, **129**, 108-114. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.04.031>
 - [10] Chai, N., Stachon, T., Berger, T., Li, Z., Amini, M., Suiwal, S., *et al.* (2024) Rose Bengal Photodynamic Therapy (RB-PDT) Modulates the Inflammatory Response in LPS-Stimulated Human Corneal Fibroblasts by Influencing NF- κ B and P38 MAPK Signaling Pathways. *Current Eye Research*, **49**, 803-814. <https://doi.org/10.1080/02713683.2024.2342600>
 - [11] Zeitler, L. and Murray, P.J. (2023) IL4I1 and IDO1: Oxidases That Control a Tryptophan Metabolic Nexus in Cancer. *Journal of Biological Chemistry*, **299**, Article 104827. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.104827>
 - [12] Cousin, C., Aubatin, A., Le Gouvello, S., Apetoh, L., Castellano, F. and Molinier-Frenkel, V. (2015) The Immunosuppressive Enzyme IL4I1 Promotes FoxP3⁺ Regulatory T Lymphocyte Differentiation. *European Journal of Immunology*, **45**, 1772-1782. <https://doi.org/10.1002/eji.201445000>
 - [13] Run, L., Tian, Z., Xu, L., Du, J., Li, N., Wang, Q., *et al.* (2023) Knockdown of IL4I1 Improved High Glucose-Evoked Insulin Resistance in HepG2 Cells by Alleviating Inflammation and Lipotoxicity through AHR Activation. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **195**, 6694-6707. <https://doi.org/10.1007/s12010-023-04399-9>
 - [14] Yu, J., Long, B., Li, Z., Tian, X., Li, D., Long, J., *et al.* (2024) Central Memory CD4⁺ T Cells Play a Protective Role against Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Cardiovascular Research*, **120**, 1442-1455. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae133>
 - [15] Ramspott, J.P., Bekkat, F., Bod, L., Favier, M., Terris, B., Salomon, A., *et al.* (2018) Emerging Role of IL-4-Induced Gene 1 as a Prognostic Biomarker Affecting the Local T-Cell Response in Human Cutaneous Melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*, **138**, 2625-2634. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.06.178>
 - [16] Yan, P., Wang, J., Liu, H., Liu, X., Fu, R. and Feng, J. (2023) M1 Macrophage-Derived Exosomes Containing MiR-150 Inhibit Glioma Progression by Targeting MMP16. *Cellular Signalling*, **108**, Article 110731. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2023.110731>
 - [17] Zhou, W., Ke, S.Q., Huang, Z., Flavahan, W., Fang, X., Paul, J., *et al.* (2015) Periostin Secreted by Glioblastoma Stem Cells Recruits M2 Tumour-Associated Macrophages and Promotes Malignant Growth. *Nature Cell Biology*, **17**, 170-182. <https://doi.org/10.1038/ncb3090>
 - [18] Liu, L., Cheng, M., Zhang, T., Chen, Y., Wu, Y. and Wang, Q. (2022) Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Prevent Glioma by Blocking M2 Polarization of Macrophages through a miR-744-5p/TGFB1-Dependent Mechanism. *Cell Biology and Toxicology*, **38**, 649-665. <https://doi.org/10.1007/s10565-021-09652-7>
 - [19] Wu, J., Yang, H., Cheng, J., Zhang, L., Ke, Y., Zhu, Y., *et al.* (2020) Knockdown of Milk-Fat Globule EGF Factor-8 Suppresses Glioma Progression in GL261 Glioma Cells by Repressing Microglial M2 Polarization. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 8679-8690. <https://doi.org/10.1002/jcp.29712>
 - [20] Hlaka, L., Ozturk, M., Chia, J.E., Jones, S., Pillay, S., Poswayo, S.K.L., *et al.* (2021) IL-4I1 Regulation of Immune Protection during *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, **224**, 2170-2180. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab558>
 - [21] Ermakov, M.S., Nushtaeva, A.A., Richter, V.A. and Koval, O.A. (2022) Cancer-Associated Fibroblasts and Their Role in Tumor Progression. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, **26**, 14-21. <https://doi.org/10.18699/vjgb-22-03>
 - [22] Huo, H., Yang, S., Wu, H., Sun, Y., Zhao, R., Ye, R., *et al.* (2021) Brain Endothelial Cells-Derived Extracellular Vesicles Overexpressing ECRG4 Inhibit Glioma Proliferation through Suppressing Inflammation and Angiogenesis. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **15**, 1162-1171. <https://doi.org/10.1002/term.3244>
 - [23] Pandey, G. (2020) Tumor-Associated Macrophages in Solid Tumor: Friend or Foe. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 1027-1027. <https://doi.org/10.21037/atm-2020-tam-05>
 - [24] 胡婉明. 胶质瘤分子数据库的建立及免疫相关分子 IL4I1 与 LGALS3 对胶质瘤发生发展的作用与机制研究[D].

- [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [25] Castellano, F., Prevost-Blondel, A., Cohen, J.L. and Molinier-Frenkel, V. (2021) What Role for AHR Activation in IL4i1-Mediated Immunosuppression? *OncoImmunology*, **10**, e1924500. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2021.1924500>
- [26] Noy, R. and Pollard, J.W. (2014) Tumor-Associated Macrophages: From Mechanisms to Therapy. *Immunity*, **41**, 49-61. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.010>
- [27] Grégoire, H., Roncali, L., Rousseau, A., Chérel, M., Delneste, Y., Jeannin, P., *et al.* (2020) Targeting Tumor Associated Macrophages to Overcome Conventional Treatment Resistance in Glioblastoma. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 368. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00368>