

本文引用格式:曾雪珂,张洋,付博,等. 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤治疗中的进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2025, 38(1):92-102.

Citation format: ZENG Xueke, ZHANG Yang, FU Bo, et al. The progress of tumor-associated macrophages in tumor therapy [J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2025, 38(1):92-102.

文章编号 1672-6634(2025)01-0092-11

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2024080007

肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤治疗中的进展

曾雪珂¹, 张洋¹, 付博², 李辉³, 王佳佳

(1. 河南大学 抗体药物开发技术国家地方联合工程实验室, 河南 开封 475000; 2. 河南晋开化工投资控股集团
有限责任公司, 河南 开封 475000; 3. 山西兰花药业股份有限公司, 山西 晋城 048000)

摘要 M1 型和 M2 型巨噬细胞在肿瘤的发生和发展中发挥着重要的作用。其中 M1 型巨噬细胞一般被认为具有一定的抗肿瘤作用; 而作为肿瘤相关巨噬细胞的 M2 型巨噬细胞能够通过促进血管再生、淋巴管生成、免疫抑制、缺氧诱导、促进肿瘤细胞增殖和转移, 发挥促肿瘤形成的作用。由于肿瘤微环境能够影响巨噬细胞的招募和极化, 因此研究肿瘤微环境诱导的巨噬细胞极化对于进一步了解肿瘤相关巨噬细胞的功能以及提出新的治疗方法具有重要意义。本文主要对肿瘤微环境和巨噬细胞极化之间的相互关系, 以及目前针对肿瘤相关巨噬细胞的靶向治疗方案进行综述。

关键词 肿瘤相关巨噬细胞; 肿瘤微环境; 免疫调节; 巨噬细胞极化; 靶向治疗

中图分类号 R73-36

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



The Progress of Tumor-Associated Macrophages in Tumor Therapy

ZENG Xueke¹, ZHANG Yang¹, FU Bo², LI Hui³, WANG Jiajia¹

(1. Joint National Laboratory for Antibody Drug Engineering, Henan University, Henan Kaifeng 475000; 2. Henan Jinkai Chemical Investment Holding Group Co., Ltd. Henan Kaifeng 475000;
3. Shanxi Lanhua Pharmaceutical Co., Ltd., Shanxi Jincheng 048000)

Abstract M1 and M2 macrophages play pivotal roles in the occurrence and progression of tumors. Specifically, M1 macrophages are generally regarded to exert certain anti-tumor effects, while M2 macrophages, which are classified as tumor-associated macrophages (TAMs), promote tumorigenesis by facilitating angiogenesis, lymphangiogenesis, immunosuppression, hypoxia induction, and enhancing tumor cell proliferation and metastasis. Given that the tumor microenvironment can influence the recruitment and polarization of macrophages, investigation of the macrophage polarization induced by the tumor microenvironment is crucial for deeper understanding of the pro-tumorigenic functions of TAMs and developing novel therapeutic strategies. This review primarily summarize the interplay between the tumor microenvironment and macrophage polarization, as well as current targeted therapeutic approaches connected with tumor-associated macrophages.

收稿日期: 2024-08-08

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(21907022); 河南省卫健委重点项目(SBGJ202302091)资助

通信作者: 王佳佳, 男, 汉族, 博士, 副教授, 河南省青年骨干教师, 研究方向: 糖类调控的肿瘤靶向治疗, E-mail: jwang577@163.com。

Key Words tumor-associated macrophages; tumor microenvironment; immunomodulation; macrophage polarization; targeting therapy

0 引言

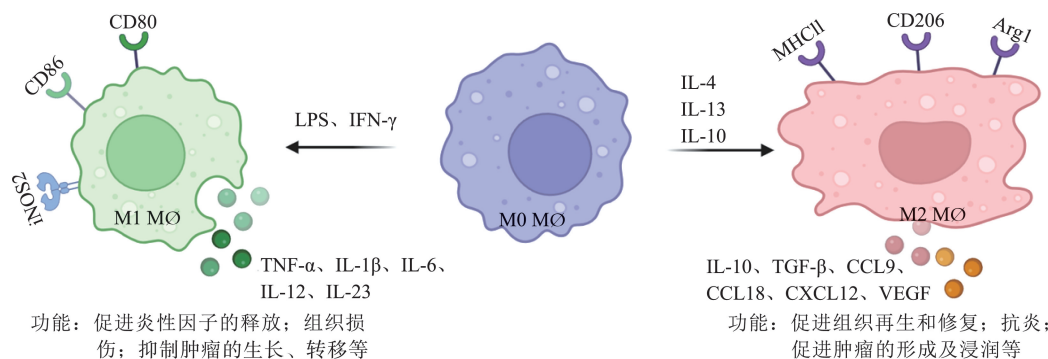
癌症作为全球发病率最高的疾病之一,基因突变的积累在其中扮演着重要作用^[1-3]。然而单纯的基因突变并不能导致癌症的进展,而是需要包含肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)在内多种因素的协同效应。其中涉及免疫细胞、癌相关成纤维细胞、瘤体基质成分和趋化因子等,在促进和抑制肿瘤发生发展中起到了关键作用^[4-6]。在癌症清除期, TME 中的炎症作用逐渐趋于平衡,存留的癌细胞和炎性细胞亚群发生共存,并在长期的慢性炎症中,通过改变自身表型、逃避免疫监测、诱导细胞凋亡等途径发生癌细胞的转移和逃逸^[7-10]。

巨噬细胞在不同的组织环境中会发生特异性分化,可分为两种不同的极化状态: M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞通常是受到 LPS 或 IFN- γ 刺激后分化而来,可以释放多种促炎细胞因子包括 iNOS、TNF- α 等, M1 型巨噬细胞还具有吞噬和杀死靶细胞的功能。M2 型巨噬细胞为抑炎型巨噬细胞,通常会表达如 IL-10、IL-1 β 等细胞因子。M2 型巨噬细胞具有促进血管生成、组织重建和损伤修复以及促进肿瘤发生的功能。TAMs 是处于 M1 型和 M2 型两种形式之间不断转换的状态,其中 M1 型和 M2 型的占比由肿瘤微环境中的细胞因子类型决定^[11]。在肿瘤浸润相关的细胞中,肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAMs)占比超过 50%,可大致分为 M1 型促炎巨噬细胞和 M2 型免疫抑制巨噬细胞^[12,13]。在免疫细胞检测到癌细胞的早期阶段,组织驻留巨噬细胞会促进炎症的发生,并诱导其表面主要组织相容性复合体 II 类分子的表达上调,通过吞噬抗原的呈递发挥抗肿瘤作用^[14,15]。

本篇综述将探讨 TAMs 在 TME 中扮演的双重角色,包括肿瘤抑制以及促进肿瘤的发展。通过了解 TME 以及 TAMs 之间的双向关系,对理解肿瘤的发生发展以及免疫治疗方案的提出均有重要的临床意义。

1 巨噬细胞的功能和极化特性

巨噬细胞在固有免疫和获得性免疫中具有重要的调控作用。在胚胎发育时期,胚胎造血干细胞可分化为库普弗细胞、肺泡巨噬细胞、破骨细胞等多种特定类型巨噬细胞。出生后,循环单核细胞在正常的生理状态下亦可分化为巨噬细胞^[16,17]。巨噬细胞功能广泛,包括吞噬、抗原递呈、抵御微生物的细胞毒性、分泌细胞因子和补体成分、参与组织和全身的炎症反应、免疫调节以及组织重建^[18,19]。值得注意的是,巨噬细胞的生物功能丰富多样,其功能表现可以是相互矛盾的,能够在促炎/抗炎,激发免疫反应和诱导免疫耐受之间切换。此外,在组织的破坏和再生过程中也发挥了重要作用^[20,21]。



注: LPS: Lipopolysaccharides, 脂多糖; IFN- γ : Interferon- γ , γ 干扰素; IL: Interleukin 白介素; MHC II: Major Histocompatibility Complex, 主要组织相容性复合体 II; Arg1: Arginase1, 精氨酸酶 1; iNOS2: Inducible nitric oxide synthase2, 诱导型一氧化氮合酶 2; TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α , 肿瘤坏死因子 α ; TGF- β : Transforming Growth Factor- β , 转化生长因子 β ; CCL: Chemoattractant Cytokine(C-C) Ligand, 趋化因子(C-C)配体; CXCL: Chemoattractant Cytokine(C-X-C) Ligand, 趋化因子(C-X-C)配体; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, 血管内皮生长因子。

图1 M0型巨噬细胞在不同因素刺激下分化为M1和M2型巨噬细胞

Fig. 1 M0 macrophages differentiate into M1 and M2 macrophages under the stimulation of different factors

根据体外细胞培养实验中巨噬细胞的特征,人们对巨噬细胞的众多表型进行了定义。巨噬细胞极化是指巨噬细胞在某一特定时间点的活化状态,根据其表面受体的表达情况、细胞因子的分泌类型和功能,主要分为经典的 M1 型和 M2 型极化^[22,23]。有研究表明在伤口愈合的过程中,巨噬细胞早期阶段表现出促炎的 M1 型极化特征,在后期愈合阶段过渡到抗炎的 M2 型极化特征^[24]。M1 型巨噬细胞具有显著的促炎倾向,通过高效地递呈抗原,驱动 IL-12 和 IL-23 的合成,激活 1 型辅助性 T 细胞^[25],释放 IFN- γ 、IL-1 β ,引发细胞因子风暴和组织损伤^[26,27]。相反,M2 型巨噬细胞具有典型的抗炎特征,抗原递呈能力较差,具有一定的免疫抑制功能^[28],辅助组织修复再生(图 1)^[29,30]。

考虑到巨噬细胞的可塑性,其极化状态并非静态不变。它们可以根据环境中其他细胞、组织和病原体的信号调整自身极化状态^[13,31,32]。例如 M2 型巨噬细胞可根据环境变化(如生长因子调节、炎症、感染、损伤、缺氧等)转换为 M1 表型,反之亦然^[13,31]。实际上,巨噬细胞的极化远比 M1 / M2 型的二元分类更为复杂。巨噬细胞的极化涉及多种亚型,其中许多亚型能够同时表达 M1 型和 M2 型细胞标志物,甚至 M1 型/M2 型巨噬细胞自身仍可表达对方的标志物,但表达水平相对较低^[33]。

2 TME 中的巨噬细胞

瘤体不仅仅是癌细胞的集合体,还包含各种常驻和浸润的宿主细胞。肿瘤细胞不断迫使瘤体组织发生广泛的分子、细胞等生物学变化,联合物理学的改变,维持其生长和发展。TME 是指肿瘤细胞存在的周围微环境,包括周围的血管、免疫细胞、成纤维细胞、骨髓源性炎性细胞、各种信号分子和细胞外基质^[34,35]。发育中的 TME 是一个复杂的动态实体,在不同的肿瘤类型以及进展阶段中,其组成也会有所改变。虽然各种促进/抑制肿瘤生长的适应性免疫细胞和先天性免疫细胞会浸润至肿瘤内部,但事实表明,TME 非但不是一位沉默的旁观者,反而会促进癌症的发展^[36]。伴随着肿瘤的生长,以及突变的不断积累,TME 表现出来的免疫表型逐渐从免疫原性转变为免疫耐受,使促炎型免疫细胞充当自身的“保护伞”,对部分治疗方案产生抗性,无法发挥预期功能^[37]。

TME 中的免疫成分包括先天性和适应性免疫中的促炎和抗炎细胞,其中巨噬细胞因能够同时影响先天性和适应性免疫功能发挥着举足轻重的作用^[38,39]。早期的研究认为,瘤体组织中的 TAMs 仅来源于骨髓衍生的单核细胞。但最新的证据表明瘤体中还存在组织驻留巨噬细胞,它们由胚胎祖细胞分化而来,无需骨髓来源的单核细胞协助也能长期存留^[40]。在肿瘤发生的早期阶段,只有胚胎来源的组织驻留巨噬细胞能够辅助肿瘤进展,并在这一过程中释放多种信号分子,随后血液来源的单核细胞会对其发生响应,浸润并进一步强化肿瘤的发展^[39]。在小鼠乳腺癌模型中,随着癌症的发展,组织驻留巨噬细胞的数量会逐渐减少,而骨髓来源的单核细胞会逐渐增加^[41]。然而,在胰腺导管腺癌等肿瘤中,两种类型的 TAMs 同时存在,组织驻留巨噬细胞能够分泌大量纤维蛋白,而浸润的巨噬细胞则主要作为抗原呈递者,共同促进肿瘤的发展^[40]。此外,有数据表明,卵巢癌中的组织驻留巨噬细胞能够诱导转移,并维持肿瘤干细胞群体^[42,43]。在脑相关肿瘤中,TAMs 是最为常见的巨噬细胞,它们在胶质瘤的形成和进展中起到了重要作用^[44,45]。

在 TME 中,整个 TAMs 群体大致可分为抗肿瘤的 M1 型和促肿瘤的 M2 型两种表型^[31,32]。虽然抗肿瘤的 M1 型巨噬细胞具有肿瘤抑制效应,但发挥免疫抑制功能的 M2 型巨噬细胞却是 TME 中最主要的免疫细胞群体^[15]。TAMs 的具体作用因肿瘤类型而异,一般而言,它们在原发和继发性肿瘤的血管和淋巴管生成、免疫抑制,缺氧诱导的肿瘤发生、转移和耐药性等所有阶段都具有重要意义,同时能够和肿瘤干细胞群体进行沟通^[46]。

此外,TME 中巨噬细胞的大量增殖常伴随不太理想的预后。识别和对 TAMs 进行分类的依据主要和其功能有关,如血管生成、转移和对免疫系统的调节作用。CD68、HLA-DR 和 CD14 的表达可用于巨噬细胞和多种细胞的区分。例如,STAT-3、CD206、B7-H4、MMP2/9 和 CD163 已被用于 TAMs 的鉴别^[47]。TME 中的各类细胞因子对 TAMs 的极化有重要意义。其中,CCL2 和 M-CSF 是两种最被认可的巨噬细胞招募因子和 M2 型极化刺激因子^[48]。此外,血管内皮生长因子-A(Vascular endothelial growth factor, VEGF-A)除了具有促血管生成的作用外,还能在 IL-4 和 IL-10 的作用下引导 TAMs 的浸润和 M2 型极化,并促进

肿瘤向恶性发展。表皮生长因子受体的信号不仅有助于肿瘤细胞的扩张和侵袭,还能招募巨噬细胞并促进其 M2 型极化,对 TME 起到调节作用^[49]。目前,大量的文献表明,许多新的稳态相关因子都可以作为 TAMs 极化的诱导剂。例如,M-CSF 与前列腺素 E2 联合,能够促进 M2 型巨噬细胞极化;CCN3 可促使 M2 型巨噬细胞的侵袭,并对前列腺癌患者异种移植物的存活率造成影响。此外,CCL7、CCL8、CCL9、CCL18、CXCL12、IL-4、IL-6 和 IL-13 等相关细胞因子在肿瘤进展过程中同样发挥着重要作用,并与 TAMs 的招募和极化息息相关^[50]。

目前,鉴于 TAMs 和肿瘤不良预后之间的紧密联系,TAMs 已成为肿瘤诊断和评估的重要参考指标^[51]。因此,研究 TME 诱导的巨噬细胞极化和 TAMs 相关的促肿瘤作用至关重要。

3 巨噬细胞极化对肿瘤的影响

根据 TME 内信号类型和浓度的变化,TAMs 群体中 M1 型和 M2 型两种巨噬细胞极化状态之间不断转换并维持平衡,与肿瘤的发展息息相关。

3.1 M1 型巨噬细胞和肿瘤抑制

M1 型巨噬细胞在抗肿瘤进程中扮演着至关重要的角色。研究表明,M1 型巨噬细胞通过两种机制直接或间接地攻击肿瘤:一是通过释放 ROS 和 NO 等细胞毒性分子,对肿瘤细胞具有持续性的细胞毒性^[52,53]。二是通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用,这是一种更为直接的攻击方式,通常在数小时内发生,需要抗肿瘤抗体的参与^[54]。这两种机制共同构成了 M1 型巨噬细胞对抗肿瘤的防御屏障。

3.2 M2 型巨噬细胞促进肿瘤细胞的增殖和侵袭

TAMs 的浸润与肿瘤细胞的增殖密切相关。许多研究表明,TAMs 可表达多种刺激肿瘤细胞增殖和存留的细胞因子^[54,55]。其中,表皮生长因子受体家族成员可在细胞表面形成同源/异源二聚体,介导细胞增殖信号的传导,在肿瘤的发生(尤其是乳腺癌和肺癌)中发挥着至关重要的作用。同时,在肿瘤组织中,TAMs 是表皮生长因子分泌的重要细胞来源。

在胶质瘤细胞中,胞外腺苷脱氨酶蛋白猫眼综合征关键区域蛋白 1(CECR1)已被证明可调控巨噬细胞的成熟。在 M2 型 TAMs 分泌效应因子的诱导下,CECR1 能够激活 MAPK 信号通路,刺激胶质瘤细胞的增殖和迁移^[56]。另一项研究表明,趋化因子配体-5 和趋化因子配体-18 在 TAMs 与肌成纤维细胞之间能够形成了一个正反馈回路,推动叶状瘤的侵袭。趋化因子配体-5 与其对应的受体结合后,激活 AKT 信号通路,招募 TAMs 并使其重新极化。而 TAMs 能够释放趋化因子配体-18,通过将间充质成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,进一步诱导叶状瘤的恶性发展^[57]。

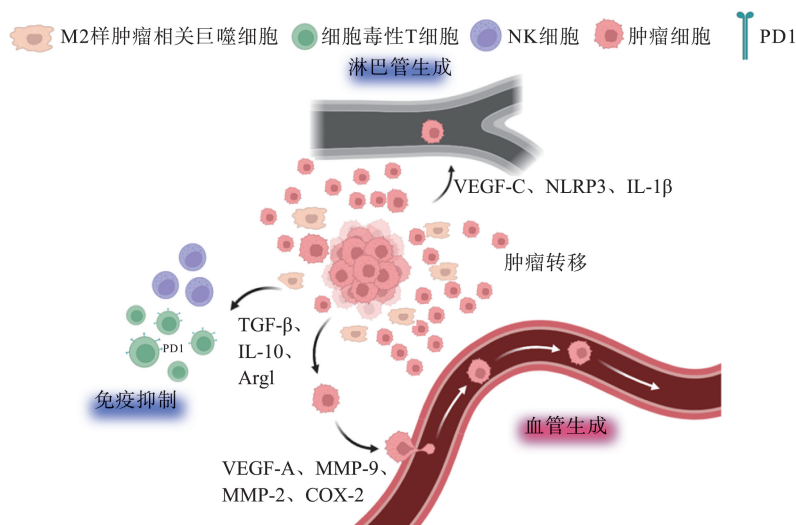
3.3 M2 型巨噬细胞促进血管生成

瘤体组织中,TAMs 大量存在于血供不足的缺氧区域。TAMs 的促血管生成作用涉及多种细胞因子的协同作用,包括肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMP)-9、MMP-2 等。这些分子在时间和空间上的有序表达有助于促进内皮细胞增殖、基质重塑和血管形成。当 TAMs 在低氧状态时,mTOR 负调节分子 REDD1 的表达明显升高,TAMs 中的糖酵解途径受阻,影响血管再生进程^[58]。因此,虽然巨噬细胞可释放血管生成相关分子,并表达一系列参与调节血管生成的酶类,但在整个再生过程中,涉及复杂的细胞间和细胞与细胞外基质的代谢关系,这一变化是否会影响血管再生的过程仍旧未知。

3.4 TAMs 促进肿瘤的转移

肿瘤转移是导致其治疗效果不佳的重要因素,其根本原因在于血管内皮细胞的基底膜被破坏。已有研究显示,TAMs 激活后可分泌大量的可溶性因子,从而促进癌细胞的侵袭转移^[59]。其中 M2 型巨噬细胞可分泌 MMPs、丝氨酸蛋白酶、酪蛋白酶等,分解细胞外基质中的各种胶原组分,促进肿瘤细胞和肿瘤基质细胞的迁移^[60]。上皮间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)是上皮细胞抛弃粘着力换为间叶细胞,进而增加迁移、入侵、干细胞等能力。但在转换过程中也可能存在中间态的细胞,导致预后变差,肿瘤转移风险增加^[61](图 2)。这一过程使肿瘤细胞获得额外的迁移能力,并赋予其干细胞的特性^[62]。此外,肿

瘤细胞释放的细胞因子也会促进 TAMs 的分化过程,从而在 TAMs 和上皮间质转化之间形成正反馈回路。^[63]



注: VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, 血管内皮生长因子; TGF- β : Transforming Growth Factor- β , 转化生长因子 β ; Arg1: Arginase1, 精氨酸酶 1; NLRP3: Nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain-containing 3, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; MMP: Matrix Metalloproteinase, 基质金属蛋白酶; COX-2: cyclooxygenase-2, 环氧合酶 2。

图 2 M2 样肿瘤相关巨噬细胞促进血管生成、淋巴管生成、免疫抑制和肿瘤转移

Fig. 2 M2-like tumor-associated macrophages promote angiogenesis, lymphangiogenesis, immunosuppression, and tumor metastasis.

3.5 TAMs 的免疫调节作用

TAMs 能调节 T 细胞和自然杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。在纤维化的肝组织中, M1 型巨噬细胞能增加自然杀伤细胞的数量, 并促进其活化, 释放 TNF 相关的凋亡诱导配体, 诱导造血干细胞凋亡。肝细胞癌释放的外泌体能够诱导巨噬细胞上调 T 细胞中 IFN- γ 和 TNF- α 的表达, 同时下调抑制性受体程序性死亡受体 1 (Programmed cell death protein 1, PD-1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 的表达^[65]。在间皮细胞瘤中, 从胸腔积液中分离出的巨噬细胞呈现出显著的 M2 表型, 并在体内与 T 细胞的数量呈负相关关系, 提示使用巨噬细胞作为间皮细胞瘤的靶点具有潜在的临床价值^[66]。

除上述功能外, TAMs 还可通过精氨酸酶-1、诱导性一氧化氮合酶、氧自由基或氮化物进行 L-精氨酸的代谢, 直接抑制 CD8⁺ T 细胞的增殖^[67]。此外, TAMs 还能通过巨噬细胞源趋化因子招募调节性 T 细胞 (Regulatory cell, Treg), 进一步抑制 T 细胞的抗肿瘤免疫反应^[68]。研究发现, 条件性 TAMs 消融可阻止 Treg 的招募, 通过降低异种移植小鼠的趋化因子配体-20 水平抑制肿瘤生长^[69]。肿瘤部位的炎症反应会促进肿瘤的生长和恶化, 通常炎症和免疫逃避被认为是癌变的标志。TAMs 能通过产生炎性辅助性 T 细胞亚群 (如滤泡辅助性 T 细胞), 促进肿瘤相关的炎症以及肿瘤的发生^[70]。Toll 样受体-4 (TLR4) 诱导的单核细胞炎症对于滤泡辅助性 T 细胞的产生至关重要, 该细胞能够释放 IL-21, 并通过 IL-21-IFN γ 依赖的途径诱导浆细胞分化, 从而为 M2 型巨噬细胞的极化和肿瘤的进展创造理想条件, 表明通过调控炎症细胞功能对于后期抗肿瘤治疗具有一定的治疗价值。

4 TAMs 对肿瘤治疗的意义

随着人们对巨噬细胞功能认识的提升, 诸多新的治疗方法正逐步完善, 主要通过靶向受体和转录因子, 或参与代谢重编程、下游/上游信号通路的分泌蛋白来调节 TAMs 介导的免疫抑制解除、血管生成或炎症。

4.1 靶向 TAMs 介导的免疫抑制

TAMs 的主要功能之一是抑制免疫, 促进肿瘤的免疫逃避。具有这种功能的 TAMs 可归类为 Reg-TAMs, 抑制 Reg-TAMs 及其功能有助于适应性免疫系统的浸润并攻击肿瘤, 例如使用 Trem2 小分子抑制剂抑制 Trem2⁺ Reg-TAMs, 或对 Reg-TAMs 的免疫抑制酶酶吡啶胺 2,3-双加氧酶 1 进行抑制。该抑制剂在

临床前的研究中显示出强大的肿瘤杀伤效果,并已经进行了相关的临床试验。例如,在一项 I 期临床试验中,用纳沃西莫德靶向复发性实体瘤中的吡咯胺 2,3-双加氧酶 1,显示最终治疗效果较为稳定^[72]。鉴于 Reg-TAMs 的免疫抑制特性,目前有研究在几种实体瘤中使用 Reg-TAMs 靶向抑制剂联合免疫检查点阻断疗法进行治疗。数据表明,与单独使用吡咯胺 2,3-双加氧酶 1 酶抑制剂相比,联合免疫检查点阻断疗法治疗晚期实体瘤的效果更为显著,患者的客观有效率达到 55%^[73]。

伴随单细胞 RNA 测序的发展,研究发现 Trem2 是 Reg-TAMs 中的一个重要基因,有助于侵袭性正位卵巢和三阴性转基因 BCa 小鼠模型中的免疫抑制^[74,75]。事实上,通过减少肿瘤生长和提高 T 细胞的抗肿瘤活性,以 Trem2⁺ 巨噬细胞为靶点的特异性抑制剂(如 PY314)有望增强免疫检查点阻断疗法在原发性上皮性卵巢癌临床前模型中的有效性,同时该方案目前正在进行相关的临床试验^[74]。在结直肠癌的小鼠模型中,炎症性 COX-2/PGE2 通路常被认为能够通过招募和激活 Reg-TAMs 促进肿瘤免疫逃避,COX-2 衍生的 PGE2 促进了 TAMs 招募到肿瘤,以及 CD8⁺ T 细胞上 PD-1 的表达^[76]。在 COX-2/mPGES-1 转基因胃癌小鼠模型中,COX-2 的过表达导致了 TAMs 的募集以及组织的增生^[77]。总之,目前 Reg-TAMs 中的 COX-2/PGE2 通路已成为缓解免疫抑制的靶点,塞来昔布和阿司匹林等 COX-2 抑制剂在治疗结直肠癌的临床试验中均显示出良好的疗效^[78]。此外,在小鼠卵巢癌模型中,利用靶向 Reg-TAMs 中叶酸受体-β 的方法,同样证明了通过招募促炎性单核细胞和细胞毒性 CD8⁺ T 细胞抑制肿瘤的潜力^[79]。

4.2 靶向 TAMs 介导的血管生成

血管生成肿瘤相关巨噬细胞普遍存在于大多数实体瘤的缺氧区,能够通过 VEGF-A 和环氧酶-2 等因子的表达和分泌促进血管生成,目前也已成为理想的候选治疗靶点。迄今为止,针对 Ang-TAMs 的治疗主要集中在其招募上。纵观针对癌症血管生成的靶向治疗发展历史,可以发现其一直具有较强的挑战性。通过靶向 VEGF-A 抑制肿瘤血管的异常增殖会导致局部的缺氧环境,而缺氧环境通过血管生成素 2 又促进了 Ang-TAMs 的招募,促进血管生成并导致药物耐受^[80]。因此,想要改善 VEGF 抑制剂的治疗效果,就需将其和血管生成素 2 的抑制剂结合使用。有研究表明,在两种原位胶质母细胞瘤小鼠模型(G1261 和 U87)中,使用双特异性血管生成素 2 和 VEGF 抗体能够获得可预期的疗效。与单独使用每种抑制剂相比,联合应用方案能够显著提高生存率,延缓 G1261 肿瘤的生长,诱导 U87 肿瘤坏死,并促使血管形态恢复正常^[81]。因此,依据临床前的研究,进一步探索双特异性血管生成素 2 和 VEGF 抗体作为潜在治疗方案的可能性,对于改善癌症患者对单一抗体治疗的耐药性具有重要意义^[82]。

4.3 靶向 TAMs 介导的炎症反应

炎症肿瘤相关巨噬细胞能够诱导肿瘤的炎症途径,维持其免疫抑制和增殖特征。因此,启动这些致瘤过程的蛋白质成了新的预期治疗靶点。例如,TAMs 中巨噬细胞分泌的 IL-1β 在维持原发肿瘤的炎症功能方面发挥着重要作用。在前列腺癌、乳腺癌和肾癌的小鼠模型中,阻断 IL-1β 能显著抑制肿瘤的生长^[83,84]。在肾癌小鼠模型中,抑制 IL-1β 受体轴可显著减少原发肿瘤的 TAMs,减少肿瘤体积,同时与 T 细胞的抗肿瘤免疫无显著关系^[85]。一项针对卡纳单抗(IL-1β 阻断抗体)的 III 期大型试验显示,与安慰剂组患者相比,肺腺癌组患者的发病率和死亡率降低了 60% 以上,凸显了其作为一种癌症预防和治疗方案的潜在应用潜力^[86]。

Inf-TAMs 的其他靶点包括 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性小体和 TAMs 衍生的骨桥蛋白,两者对 Inf-TAMs 的功能都具有至关重要的作用。在原位 B16-F10 黑色素瘤小鼠模型中,用 Dapan-sutritile 抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性小体可显著减少 TAMs,并提高对肿瘤的免疫抑制效应^[87]。在 A375 原位黑色素瘤小鼠模型中,使用靶向骨桥蛋白介导通路的 BET 抑制剂能够显著减少肿瘤负荷^[88];在前列腺癌小鼠模型中,在肿瘤的起始阶段,使用特定的抑制剂阻断 Akt 和 JNK 激活下游的 CD44 骨桥蛋白通路,其巨噬细胞诱导的细胞增殖得以显著改善^[89]。因此,消除 Inf-TAMs 介导的肿瘤促进作用能够作为一种潜在的预防方法,并值得进一步研究。

5 靶向 TAMs 的肿瘤治疗临床进展

在过去的几年中,临床研究结果表明,TAMs 的破坏或再分化是癌症患者的一种可行的治疗策略^[90]。

TAMs 相关治疗策略大致可以分为三种方法:切断来源并消除 M2 型巨噬细胞的产生、将 M2 型巨噬细胞重塑为 M1 型巨噬细胞、阻断 M2 型巨噬细胞与癌细胞之间的通讯。

表 1 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤治疗中的意义
Tab. 1 Significance of tumor-associated macrophages in tumor therapy

靶向类型	TAMs 类型	靶点	针对肿瘤类型	药物类型
TAMs 介导的免疫抑制	Reg-TAMs	吡啶胺 2,3-双加氧酶 1	实体肿瘤(临床试验)	纳沃西莫德
		COX-2/PGE2 通路	结直肠癌(临床试验)	塞来昔布、阿司匹林
		叶酸受体-β	卵巢癌(小鼠模型)	CAR-T 疗法
		...	...	...
TAMs 介导的血管生成	Ang-TAMs	血管生成素 2 和 VEGF	原位胶质母细胞瘤(小鼠模型)	抗体药物
		...	...	...
TAMs 介导的炎症反应	Inf-TAMs	IL-1β		
		NOD 样受体热蛋白结构域	肺腺癌(临床试验)	卡纳单抗
		相关蛋白 3 炎性小体	原位 B16-F10 黑色素瘤(小鼠模型)	Dapansutrile
		骨桥蛋白介导通路	A375 原位黑色素瘤(小鼠模型)	BET 抑制剂
		Akt 和 JNK 激活下游的	前列腺癌(小鼠模型)	通路蛋白抑制剂
		CD44 骨桥蛋白通路	...	...
		...		

研究表明,M1 型/M2 型 TAMs 比率的增加与卵巢癌 5 年预后的改善有显著的相关性^[91]。也有大量的文献报道,在多种类型的癌症中,M1 型巨噬细胞的检出与较长的生存时间和较理想的临床结果呈正相关关系^[91-95]。然而,在肾细胞癌等一些癌症中,从患者体内分离出的 TAMs 中能够同时检出 M1 型和 M2 型巨噬细胞的标志物,提示巨噬细胞可能呈现混合表型^[96]。在皮肤相关肿瘤的早期阶段,黑色素瘤中的 M1 型 TAMs 会逐渐转为 M2 表型,但无论是哪一种极化类型,TAMs 的存在均与预后不良有明显相关性^[97]。一方面,TAMs 能够通过分泌多种细胞因子和趋化因子,参与癌细胞的潜伏、生长和转移^[41,42]。另一方面,恶性肿瘤细胞能够分泌类似 M2 型的细胞因子,如 IL-10、CCL2/3/4/5/7/8、CXCL12、VEGF 和血小板衍生生长因子等,招募更多的单核细胞和 M0 型巨噬细胞到肿瘤区域,并促使其向 M2 型分化。最终在 TME 中,M2 型巨噬细胞是 TAMs 最常见的表型,通过各种抗炎机制协助癌细胞转移、增殖,以及瘤内血管的生成,并与不良预后显著相关。

此外,临床实验显著推进了过继细胞疗法中的癌症治疗,例如 CAR-T 疗法。最近 CAR-M 疗法的临床实验为使用巨噬细胞治疗肿瘤开辟了新领域,通过基因工程技术修饰,巨噬细胞靶向特异性抗原识别肿瘤细胞。并且 CAR-M 细胞也可以吞噬肿瘤细胞,分泌促炎细胞因子改变肿瘤微环境^[98]。

6 问题与展望

在 TME 的作用下,TAMs 的表型逐渐从促炎、抑制肿瘤生长的 M1 型转变为抑炎、促进肿瘤生长的 M2 型。因此,如何抑制 TAMs 的促瘤作用将为未来肿瘤的治疗提供新的线索。在过去的几年里,提出了一系列治疗肿瘤的新策略,包括多种药物联合治疗、直接靶向 TAMs 使 M2 型复极化为 M1 型发挥抑制肿瘤的作用、抑制 TAMs 极化相关酶等。本课题组前期筛选出了一种新型萘酰亚胺-铂类抗肿瘤药物,通过靶向巨噬细胞溶酶体代谢,诱导 TAMs 向 M1 型转化同时促进骨髓来源巨噬细胞向 M1 型极化^[99];此外本课题组基于糖代谢标记对肿瘤细胞和 M1 型巨噬细胞分别标记不同的探针,提高 M1 型巨噬细胞靶向肿瘤组织、杀伤肿瘤细胞的能力。基于糖代谢标记和点击化学将促炎物质如 LPS 直接连接在巨噬细胞表面维持其 M1 表型^[100-102],该策略为肿瘤免疫靶向治疗提供了新的研究思路。

尽管已经提出了相当多的肿瘤治疗新策略,但在靶向 TAMs 治疗肿瘤过程中依旧有诸多需要解决的问题,包括 TAMs 的发展机制、驱动 TME 中 TAMs 表型变化的关键因素、TAMs 的作用等。复杂的肿瘤微环境导致新型药物无法发挥理想作用也是一个急需解决的问题。近几年旨在靶向 TAMs 治疗癌症的研究已经取得了令人鼓舞的成果,但一部分成果尚未进行临床的验证,其有效性和安全性依旧需要长期的检验。

参 考 文 献

- [1] YANG Y, CHEN J, PENG H, et al. Mutational profile evaluates metastatic capacity of Chinese colorectal cancer patients, revealed by whole-exome sequencing[J]. *Genomics*, 2024; 110809-110815.
- [2] STOLTZE U K, FOSS-SKIFTESVIK J, HANSEN T V O, et al. The evolutionary impact of childhood cancer on the human gene pool [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1881-1895.
- [3] DISILVESTRO J B, HADDAD J, ROBISON K, et al. Ovarian cancer risk-reduction and screening in BRCA1/2 mutation carriers[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2024(5):33-40.
- [4] QI F, BAO Q, HU P, et al. Mild magnetic hyperthermia-activated immuno-responses for primary bladder cancer therapy[J]. *Biomaterials*, 2024, 307: 122514.
- [5] LIU Y, OKESOLA B O, OSUNA DE LA PENA D, et al. A self-assembled 3D model demonstrates how stiffness educates tumor cell phenotypes and therapy resistance in pancreatic cancer[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024; e2301941.
- [6] BONNET V, MAIKRANZ E, MADEC M, et al. Cancer-on-a-chip model shows that the adenomatous polyposis coli mutation impairs T cell engagement and killing of cancer spheroids[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(11): e2316500121.
- [7] GENARD G, LUCAS S, MICHIELS C. Reprogramming of tumor-associated macrophages with anticancer therapies: radiotherapy versus chemo-and immunotherapies[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 828-834.
- [8] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [9] BEATTY G L, GLADNEY W L. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(4): 687-692.
- [10] ANDERSON N R, MINUTOLO N G, GILL S, et al. Macrophage-based approaches for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(5): 1201-1208.
- [11] PAN Y, YU Y, WANG X, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084.
- [12] HUSSAIN Z, BERTRAN T, FINETTI P, et al. Macrophages reprogramming driven by cancer-associated fibroblasts under FOLFIRINOX treatment correlates with shorter survival in pancreatic cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 1-8.
- [13] CHEN Z, YANG S, ZHAO Z, et al. Smart tumor cell-derived DNA nano-tree assembly for on-demand macrophages reprogramming[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(10): e2307188.
- [14] COTECHINI T, ATALLAH A, GROSSMAN A. Tissue-resident and recruited macrophages in primary tumor and metastatic microenvironments: potential targets in cancer therapy[J]. *Cells*, 2021, 10(4):256-263.
- [15] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):1-14.
- [16] GOH I, BOTTING R A, ROSE A, et al. Yolk sac cell atlas reveals multiorgan functions during human early development[J]. *Science*, 2023, 381(6659): eadd7564.
- [17] WATTRUS S J, SMITH M L, RODRIGUES C P, et al. Quality assurance of hematopoietic stem cells by macrophages determines stem cell clonality[J]. *Science*, 2022, 377(6613): 1413-1419.
- [18] GOUBET A G, PITTET M J. Unveiling the antitumor function of ID3 in liver macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(3): 394-395.
- [19] DAWSON A, ZAROU M M, PRASAD B, et al. Leukaemia exposure alters the transcriptional profile and function of BCR::ABL1 negative macrophages in the bone marrow niche[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1090-1098.
- [20] TANG M, CHEN B, XIA H, et al. pH-gated nanoparticles selectively regulate lysosomal function of tumour-associated macrophages for cancer immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5888-5893.
- [21] IRIE T, MATSUDA T, HAYASHI Y, et al. Direct neuronal conversion of microglia/macrophages reinstates neurological function after stroke[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(42): e2307972120.
- [22] WYNN T A, CHAWLA A, POLLARD J W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 445-455.
- [23] YEUNG O W, LO C M, LING C C, et al. Alternatively activated (M2) macrophages promote tumour growth and invasiveness in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(3): 607-616.
- [24] SINDRILARU A, PETERS T, WIESCHALKA S, et al. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(3): 985-997.
- [25] GHASEMI A, MARTINEZ-USATORRE A, LI L, et al. Cytokine-armed dendritic cell progenitors for antigen-agnostic cancer immunotherapy[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(2): 240-261.
- [26] MARTIN-FERNANDEZ B, RUBIO-NAVARRO A, CORTEGANO I, et al. Aldosterone induces renal fibrosis and inflammatory M1-macrophage subtype via mineralocorticoid receptor in rats[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0145946.

- [27] GAO T, LIU T, KO C J, et al. Myeloid cell TBK1 restricts inflammatory responses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(4):145-163.
- [28] GUO J, TANG X, DENG P, et al. Interleukin-4 from curcumin-activated OECs emerges as a central modulator for increasing M2 polarization of microglia/macrophage in OEC anti-inflammatory activity for functional repair of spinal cord injury[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 162-175.
- [29] JAFARZADEH A, GURJAR D, BODHALE N, et al. Aberrant expression of SOCS impairs the anti-leishmanial immune response[J]. *Cytokine*, 2024, 174: 156461.
- [30] VARGHESE G R, PATRA D, JAIKUMAR V S, et al. betahCG mediates immune suppression through upregulation of CD11b(+) Gr1(+) myeloid derived suppressor cells, CD206(+) M2 macrophages, and CD4(+) FOXP3(+) regulatory T-cells in BRCA1 deficient breast cancers[J]. *Immunology*, 2023, 170(2): 270-285.
- [31] ZHOU X, MA E, ZHANG Y, et al. NIR-actuated targeted janus nanomotors remodel immunosuppressive tumor microenvironment for augmented cancer immunotherapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(2): e2302272.
- [32] ZHANG X, WEI Z, YONG T, et al. Cell microparticles loaded with tumor antigen and resiquimod reprogram tumor-associated macrophages and promote stem-like CD8(+) T cells to boost anti-PD-1 therapy[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5653-5662.
- [33] ORECCHIONI M, GHOSHEH Y, PRAMOD A B, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1(LPS+) vs. classically and M2(LPS-) vs. alternatively activated macrophages[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1084-1095.
- [34] HUNT E G, HURST K E, RIESENBERG B P, et al. Acetyl-CoA carboxylase obstructs CD8(+) T cell lipid utilization in the tumor microenvironment[J]. *Cell Metab*, 2024(5):36-42.
- [35] GENG B, HU J, HE X, et al. Single Atom Catalysts Remodel tumor microenvironment for augmented sonodynamic immunotherapy[J]. *Adv Mater*, 2024: e2313670.
- [36] TRUFFI M, SORRENTINO L, CORSI F. Fibroblasts in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1234: 15-29.
- [37] BOZYK A, WOJAS-KRAWCZYK K, KRAWCZYK P, et al. Tumor microenvironment-a short review of cellular and interaction diversity[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(6):1-9.
- [38] MANOHARAN T J M, RAVI K, SURESH A P, et al. Engineered tumor-immune microenvironment on a chip to study T cell-macrophage interaction in breast cancer progression[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024: e2303658.
- [39] MANTOVANI A, ALLAVENA P, MARCHESI F, et al. Macrophages as tools and targets in cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(11): 799-820.
- [40] ZHU Y, HERNDON J M, SOJKA D K, et al. Tissue-resident macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma originate from embryonic hematopoiesis and promote tumor progression[J]. *Immunity*, 2017, 47(2): 323-338.
- [41] CHRISTOFIDES A, STRAUSS L, YEO A, et al. The complex role of tumor-infiltrating macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(8): 1148-1156.
- [42] PUTTOCK E H, TYLER E J, MANNI M, et al. Extracellular matrix educates an immunoregulatory tumor macrophage phenotype found in ovarian cancer metastasis[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2514-2524.
- [43] TO S K Y, TANG M K S, TONG Y, et al. A selective beta-catenin-metadherin/CEACAM1-CCL3 axis mediates metastatic heterogeneity upon tumor-macrophage interaction[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(16): e2103230.
- [44] WU M, SHI Y, LIU Y, et al. Exosome-transmitted podoplanin promotes tumor-associated macrophage-mediated immune tolerance in glioblastoma[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14643.
- [45] SATTIRAJU A, KANG S, GIOTTI B, et al. Hypoxic niches attract and sequester tumor-associated macrophages and cytotoxic T cells and reprogram them for immunosuppression[J]. *Immunity*, 2023, 56(8): 1825-1843.
- [46] BRYAN A, PINGALI P, JOSLYN M, et al. High-dose acetaminophen with N-acetylcysteine rescue inhibits M2 polarization of tumor-associated macrophages[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(19):1-12.
- [47] SAWA-WEJKSZA K, KANDEFER-SZERSZEN M. Tumor-associated macrophages as target for antitumor therapy[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2018, 66(2): 97-111.
- [48] TONG N, HE Z, MA Y, et al. Tumor associated macrophages, as the dominant immune cells, are an indispensable target for immunologically cold tumor-glioma therapy? [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 706286.
- [49] LIN Y, XU J, LAN H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 76-82.
- [50] DIGIACOMO G, ZICHE M, DELLO SBARBA P, et al. Prostaglandin E2 transactivates the colony-stimulating factor-1 receptor and synergizes with colony-stimulating factor-1 in the induction of macrophage migration via the mitogen-activated protein kinase ERK1/2[J]. *FASEB J*, 2015, 29(6): 2545-2554.
- [51] ZHOU D, LI Y. Gut microbiota and tumor-associated macrophages: potential in tumor diagnosis and treatment[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2276314.

- [52] WANG Z, WANG M, LIN M, et al. The immunomodulatory effects of metformin in LPS-induced macrophages; an in vitro study[J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(2): 175-181.
- [53] AGARWAL S, CHAUHAN A, SINGH K, et al. Immunomodulatory effects of beta-defensin 2 on macrophages induced immuno-upregulation and their antitumor function in breast cancer[J]. *BMC Immunol*, 2022, 23(1): 53-63.
- [54] BRUNS H, BUTTNER M, FABRI M, et al. Vitamin D-dependent induction of cathelicidin in human macrophages results in cytotoxicity against high-grade B cell lymphoma[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(282): 47-53.
- [55] YIN M, LI X, TAN S, et al. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(11): 4157-4173.
- [56] ZHU C, MUSTAFA D, ZHENG P P, et al. Activation of CECR1 in M2-like TAMs promotes paracrine stimulation-mediated glial tumor progression[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(5): 648-659.
- [57] NIE Y, HUANG H, GUO M, et al. Breast Phyllodes tumors recruit and repolarize tumor-associated macrophages via secreting CCL5 to promote malignant progression, which can be inhibited by CCR5 inhibition therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13): 3873-3886.
- [58] WENES M, SHANG M, DI MATTEO M, et al. Macrophage metabolism controls tumor blood vessel morphogenesis and metastasis[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 701-715.
- [59] WEI Y, ZHAO Q, GAO Z, et al. The local immune landscape determines tumor PD-L1 heterogeneity and sensitivity to therapy[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(8): 3347-3360.
- [60] ANNAMALAI R T, TURNER P A, CARSON W F T, et al. Harnessing macrophage-mediated degradation of gelatin microspheres for spatiotemporal control of BMP2 release[J]. *Biomaterials*, 2018, 161: 216-227.
- [61] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84.
- [62] SONG W, MAZZIERI R, YANG T, et al. Translational significance for tumor metastasis of tumor-associated macrophages and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1106-1112.
- [63] CHAFFER C L, SAN JUAN B P, LIM E, et al. EMT, cell plasticity and metastasis[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35(4): 645-654.
- [64] MA P F, GAO C C, YI J, et al. Cytotherapy with M1-polarized macrophages ameliorates liver fibrosis by modulating immune microenvironment in mice[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 770-779.
- [65] YIN C, HAN Q, XU D, et al. SALL4-mediated upregulation of exosomal miR-146a-5p drives T-cell exhaustion by M2 tumor-associated macrophages in HCC[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(7): 1601479.
- [66] LIEVENSE L A, CORNELISSEN R, BEZEMER K, et al. Pleural effusion of patients with malignant mesothelioma induces macrophage-mediated T cell suppression[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): 1755-1764.
- [67] MOVAHEDI K, LAOUI D, GYSEMANS C, et al. Different tumor microenvironments contain functionally distinct subsets of macrophages derived from Ly6C(high) monocytes[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(14): 5728-5739.
- [68] CURIEL T J, COUKOS G, ZOU L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942-949.
- [69] LIU J, ZHANG N, LI Q, et al. Tumor-associated macrophages recruit CCR6+ regulatory T cells and promote the development of colorectal cancer via enhancing CCL20 production in mice[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19495.
- [70] CHEN M M, XIAO X, LAO X M, et al. Polarization of tissue-resident TFH-like cells in human hepatoma bridges innate monocyte inflammation and M2b macrophage polarization[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(10): 1182-1195.
- [71] LADOMERSKY E, ZHAI L, LENZEN A, et al. IDO1 inhibition synergizes with radiation and PD-1 blockade to durably increase survival against advanced glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(11): 2559-2573.
- [72] NAYAK-KAPOOR A, HAO Z, SADEK R, et al. Phase Ia study of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor navoximod (GDC-0919) in patients with recurrent advanced solid tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 61-69.
- [73] WANG S, YANG Y, MA P, et al. Landscape and perspectives of macrophage-targeted cancer therapy in clinical trials[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24: 799-813.
- [74] BINNEWIES M, POLLACK J L, RUDOLPH J, et al. Targeting TREM2 on tumor-associated macrophages enhances immunotherapy[J]. *Cell Rep*, 2021, 37(3): 109844.
- [75] TIMPERI E, GUEGUEN P, MOLGORA M, et al. Lipid-associated macrophages are induced by cancer-associated fibroblasts and mediate immune suppression in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(18): 3291-3306.
- [76] WEI J, ZHANG J, WANG D, et al. The COX-2-PGE2 pathway promotes tumor evasion in colorectal adenomas[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2022, 15(5): 285-296.
- [77] OSHIMA H, OSHIMA M, INABA K, et al. Hyperplastic gastric tumors induced by activated macrophages in COX-2/mPGES-1 transgenic mice[J]. *EMBO J*, 2004, 23(7): 1669-1678.
- [78] HU H, KANG L, ZHANG J, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-defi-

- cient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1): 38-48.
- [79] RODRIGUEZ-GARCIA A, LYNN R C, POUSSIN M, et al. CAR-T cell-mediated depletion of immunosuppressive tumor-associated macrophages promotes endogenous antitumor immunity and augments adoptive immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 877-882.
- [80] ITATANI Y, KAWADA K, YAMAMOTO T, et al. Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer-alterations to anti-VEGF pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 25-32.
- [81] FLORANCE I, RAMASUBBU S. Current understanding on the role of lipids in macrophages and associated diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 1-11.
- [82] PETERSON T E, KIRKPATRICK N D, HUANG Y, et al. Dual inhibition of Ang-2 and VEGF receptors normalizes tumor vasculature and prolongs survival in glioblastoma by altering macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(16): 4470-4475.
- [83] KAPLANOV I, CARMY Y, KORNETSKY R, et al. Blocking IL-1 β reverses the immunosuppression in mouse breast cancer and synergizes with anti-PD-1 for tumor abrogation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(4): 1361-1369.
- [84] CHITTEZHATH M, DHILLON M K, LIM J Y, et al. Molecular profiling reveals a tumor-promoting phenotype of monocytes and macrophages in human cancer progression[J]. *Immunity*, 2014, 41(5): 815-829.
- [85] AGGEN D H, AGER C R, OBRADOVIC A Z, et al. Blocking IL1 β promotes tumor regression and remodeling of the myeloid compartment in a renal cell carcinoma model: multidimensional analyses[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(2): 608-621.
- [86] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [87] TENGESDAL I W, MENON D R, OSBORNE D G, et al. Targeting tumor-derived NLRP3 reduces melanoma progression by limiting MDSCs expansion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(10): 456-462.
- [88] ZENG F, LI Y, MENG Y, et al. BET inhibitors synergize with sunitinib in melanoma through GDF15 suppression[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(2): 364-376.
- [89] MESSEX J K, BYRD C J, THOMAS M U, et al. Macrophages cytokine Spp1 increases growth of prostate intraepithelial neoplasia to promote prostate tumor progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 1-9.
- [90] MANTOVANI A, MARCHESI F, MALESCI A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 399-416.
- [91] ZHANG M, HE Y, SUN X, et al. A high M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages is associated with extended survival in ovarian cancer patients[J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7: 19-26.
- [92] MA J, LIU L, CHE G, et al. The M1 form of tumor-associated macrophages in non-small cell lung cancer is positively associated with survival time[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 112-120.
- [93] JACKUTE J, ZEMAITIS M, PRANYS D, et al. Distribution of M1 and M2 macrophages in tumor islets and stroma in relation to prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *BMC Immunol*, 2018, 19(1): 3-9.
- [94] GUO L, CHENG X, CHEN H, et al. Induction of breast cancer stem cells by M1 macrophages through Lin-28B-let-7-HMGA2 axis[J]. *Cancer Lett*, 2019, 452: 213-225.
- [95] ALVES A M, DIEL L F, LAMERS M L. Macrophages and prognosis of oral squamous cell carcinoma: A systematic review[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(5): 460-467.
- [96] KOVALEVA O V, SAMOILOVA D V, SHITOVA M S, et al. Tumor associated macrophages in kidney cancer[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2016, 2016: 9307549.
- [97] FALLEN M, SAVI F, TOSI D, et al. M1 and M2 macrophages' clinicopathological significance in cutaneous melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2017, 27(3): 200-210.
- [98] CHENG K, CAI N, ZHU J, et al. Tumor-associated macrophages in liver cancer: From mechanisms to therapy[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(11): 1112-1140.
- [99] MA J, MA R, ZENG X, et al. Lysosome blockade induces divergent metabolic programs in macrophages and tumours for cancer immunotherapy[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2023, 42(1): 1-8.
- [100] KIM E H, LEE J, KWAK G, et al. PDL1-binding peptide/anti-miRNA21 conjugate as a therapeutic modality for PD-L1(high) tumors and TAMs[J]. *J Control Release*, 2022, 345: 62-74.
- [101] 王梦荷, 郑路, 孟领航, 等. O-GlcNAc糖基化修饰的研究进展[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2024, 37(1): 92-101.
- [102] 王佳佳, 李霞. 糖代谢标记在肿瘤靶向治疗中的应用策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(4): 276-283.

(责任编辑:刘庆松)