



郝继辉, 教授、主任医师、博士生导师、国家杰出青年科学基金获得者、“长江学者”特聘教授、国家“万人计划”科技创新领军人才、百千万人才工程人选、人社部有突出贡献中青年专家、教育部新世纪人才、首届中国肿瘤青年科学家、天津市杰出人才、天津市杰出津门学者。现任天津医科大学肿瘤医院院长。研究方向主要包括: 以胰腺癌局部微环境及免疫调节机制为基础研究方向, 临床方面倡导以手术为基础, 转化医学及精准医学相结合的胰腺肿瘤个体化治疗。先后主持国家级及省部级以上课题10余项, 在 *Gut*、*Gastroenterology*、*Signal Transduction and Targeted Therapy*、*Nature Communications*、*Journal of Experimental Medicine*、*Advanced Functional Materials*、*Clinical Cancer Research*、*Cancer Research* 等知名肿瘤学期刊上发表论文50余篇, 申请国家专利4项, 相关成果获得“中国抗癌协会科技奖一等奖”、“天津市科技进步一等奖”等省部级奖励4项。

巨噬细胞在肿瘤发展及治疗中的研究进展

高松 徐培钧 郝继辉*

(天津医科大学肿瘤医院, 胰腺肿瘤科, 天津 300060)

摘要 巨噬细胞具有吞噬和消化外来物质的功能, 可以清除包括细胞碎片和肿瘤细胞在内的有害物质。基于内环境等条件, 循环单核细胞产生成熟的巨噬细胞, 在特定的条件下, 巨噬细胞会被募集到肿瘤微环境中并转化为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)。通常, 巨噬细胞极化为两个亚群, 即经典活化的巨噬细胞(M1)和交替活化的巨噬细胞(M2)。M2型和一小部分M1细胞, 也被称为TAMs, 这类TAMs不仅缺乏吞噬肿瘤细胞的功能, 还协助肿瘤细胞逃避杀伤, 帮助它们扩散到其他组织和器官。该综述梳理了巨噬细胞在肿瘤细胞免疫调节中发挥主要作用的主要机制, 并评述了各种基于巨噬细胞的肿瘤靶向治疗策略, 以期为进一步研究以巨噬细胞为中心的治疗策略及其在临床实践中的应用提供借鉴。

关键词 巨噬细胞; 肿瘤相关巨噬细胞; 免疫调节; 肿瘤微环境; 细胞因子

Advances in Research of Macrophages in Tumor Development and Therapy

GAO Song, XU Peijun, HAO Jihui*

(Pancreatic Cancer Department, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Tianjin 300060, China)

Abstract Macrophages which have the functions of engulfing and digesting foreign substances may remove harmful substances, including cell debris and tumor cells. Based on the conditions of internal environment, circulating monocytes generate mature macrophages, which can be recruited into tumor microenvironment and con-

收稿日期: 2022-02-14 接受日期: 2022-03-03

国家自然科学基金(批准号: 82072657)资助的课题

*通讯作者: Tel: 022-23340123, E-mail: haojihui@tjmuch.com

Received: February 14, 2022 Accepted: March 3, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82072657)

*Corresponding author. Tel: +86-22-23340123, E-mail: haojihui@tjmuch.com

verted into TAMs (tumor-associated macrophages) in suitable conditions. Generally, macrophages grow into two populations, known as classically activated macrophages (M1) and alternatively activated macrophages (M2). M2 and a small part of M1 cells, also known as TAMs, not only lack the ability to engulf tumor cells, but also facilitate tumor cells evade being killed and spread to other tissues and organs. This review summarized the main mechanisms of macrophages' role in immune regulation of tumor cells, and reviewed various target therapy strategies based on macrophages, in order to provide reference for further research on macrophage-based therapy strategies and its application in clinical practice.

Keywords macrophage; tumor-associated macrophage; immune regulation; tumor microenvironment; cytokines

巨噬细胞(macrophages)是单核吞噬细胞免疫系统的一种白细胞,通过吞噬和消化外来物质,在抗感染、维持组织内环境稳定和保护机体等方面发挥着极其重要的作用^[1-3]。巨噬细胞还负责清除体内包括细胞碎片和肿瘤细胞等在内的有害物质。巨噬细胞既能够介导非特异性防御(先天性免疫)也可以启动特异性防御机制(适应性免疫)。除了刺激免疫系统外,巨噬细胞还通过分泌各种细胞因子和激活补体系统发挥免疫调节作用导致机体发生炎症。

当肿瘤细胞、间质细胞和免疫细胞分泌趋化因子、细胞因子造成机体局部缺氧时,血液中的单核细胞被募集到肿瘤微环境中,成为肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)^[4-5]。肿瘤相关巨噬细胞可分为经典活化的巨噬细胞(M1)型和交替活化的巨噬细胞(M2)型两大类,它们在免疫防御和免疫监视中发挥着不同的作用,并可随着内环境的变化而相互转化。本文就巨噬细胞与肿瘤细胞相互作用并杀伤肿瘤细胞的几种机制进行综述,并将这些机制与TAMs在促进肿瘤细胞发展、免疫逃避和免疫抑制中发挥作用的机制进行比较,归纳一些靶向巨噬细胞的肿瘤治疗策略的研究进展。

1 巨噬细胞的生物学特性

巨噬细胞的起源尚无定论,目前的主流观点认为巨噬细胞主要来源于外周血液循环中的单核细胞^[6-7]。在胚胎发育的早期阶段,单核细胞从骨髓循环血液中募集,然后通过循环到达各种组织和器官,发育并分化为组织特异性巨噬细胞。但有一些组织内的巨噬细胞并非来源于血液单核细胞,如肺中的肺泡巨噬细胞、脑中的小胶质细胞和肝脏中的Kupffer细胞,其起源、自我更新、增殖和替代的机制也尚未被阐明。最近的研究证实了原位增殖的组织固有巨噬细

胞和来源于血液单核细胞的巨噬细胞在包括肺、脾脏和大脑等几种器官中是共存的,该研究也确认了这些组织固有巨噬细胞具有独特的表型和功能^[8]。

在巨噬细胞亚群中,M1型巨噬细胞通过产生促炎细胞因子对侵入机体的病原体具有强烈杀伤作用,在人体免疫功能中起着重要作用,并可能参与组织坏死等生理过程。INF- γ 、GM-CSF和细菌外膜脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的多种细胞因子可诱导M1型巨噬细胞的活化^[9-10]。M2型巨噬细胞则主要在抗寄生虫感染、组织重塑、过敏性疾病和血管生成等过程中发挥重要作用。有研究表明,CSF-1、IL-4、IL-13、IL-10等可导致巨噬细胞极化为M2型巨噬细胞^[11-12](图1)。需要说明的是,M1型和M2型描述的只是巨噬细胞极化的两种极端状态,这种分型并没有涵盖广泛的其他巨噬细胞亚群^[13]。目前已经在肿瘤组织中发现包括CD169⁺巨噬细胞和TCR⁺巨噬细胞在内的大量其他亚型的巨噬细胞^[14]。诸如脾脏、肝脏、骨髓、淋巴结中的一些巨噬细胞在细胞表面表达高水平的CD169抗原,有研究证实CD169⁺巨噬细胞在维持机体内环境稳定、免疫调节和免疫耐受中发挥一定作用^[15-16]。研究人员发现循环中5%~8%的中性粒细胞上存在TCR- $\alpha\beta$ 复合物^[17],该复合物是TCR⁺巨噬细胞表面的特异性抗原。KAMINSKI等^[18]发现,TCR β 基因重排发生在骨髓巨噬细胞分化的早期阶段。TCR⁺巨噬细胞表达趋化因子(C-C基序)配体2[(chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2)],具有很强的吞噬能力,这与传统巨噬细胞的功能不尽相同。

2 肿瘤相关巨噬细胞的生物学特性

实体瘤一般由肿瘤细胞、成纤维细胞、上皮细胞和血源性细胞组成,其中血源性细胞包括粒细胞、巨噬细胞和肥大细胞等^[19]。巨噬细胞被微环境

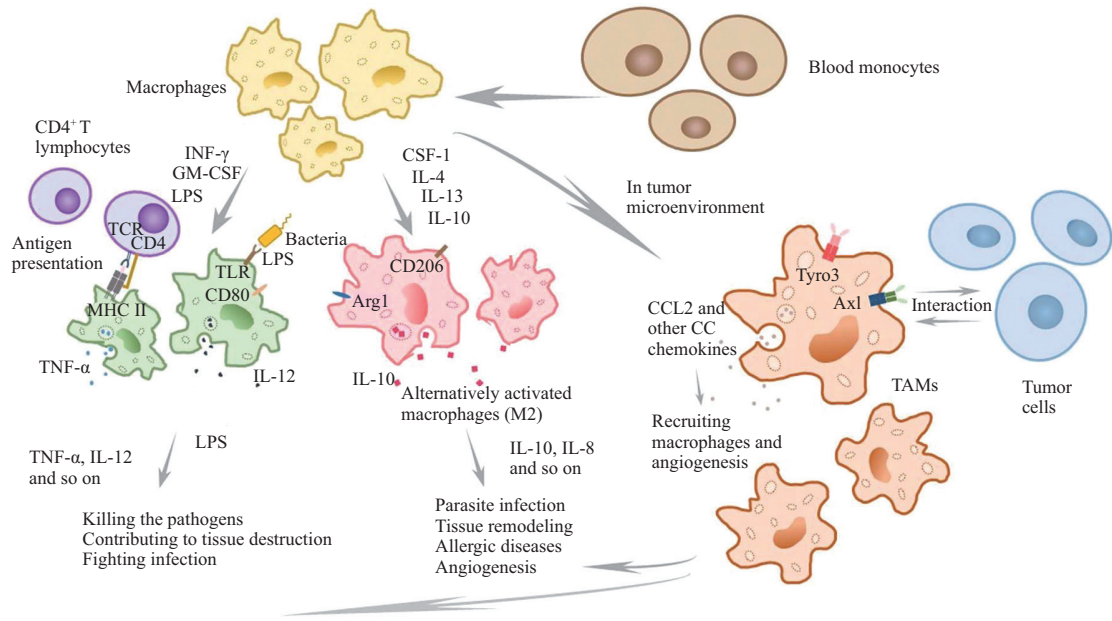


图1 巨噬细胞的两个极化亚型(根据参考文献[1]修改)

Fig.1 The two main subpopulations of macrophages (modified from reference [1])

募集到肿瘤周围,产生细胞因子。有学者提出,巨噬细胞的募集和分化进程与肿瘤局部缺氧、炎症和高乳酸水平有关。CC趋化因子,包括CCL2、CCL11、CCL16和CCL21,是巨噬细胞浸润和血管生成的主要因素,已被证明在乳腺癌、肺癌、食道癌、卵巢癌和宫颈癌恶性进展中发挥作用,并且CCL2是募集巨噬细胞的主要趋化因子^[20]。此外,TAMs也可以产生CCL2,这意味着TAM是可以反馈性招募巨噬细胞的。在某种程度上,TAMs甚至可以扩大巨噬细胞的募集^[21]。一些研究表明,CCL2的密度与TAMs的数量、肿瘤侵袭性和临床预后高度相关(图1)。

不同的微环境中赋予巨噬细胞不同的特异性表型^[8]。TAMs的表型受局部微环境的调节,具有多样性。TAMs已被证实大量存在于肿瘤组织中,并与肿瘤的发展进程显著相关。按照巨噬细胞类型的分类,TAMs并非是巨噬细胞的经典亚群,因为这些细胞并非稳定存在,其表型与炎症、肿瘤等特定的病理条件有关。TAM受体家族中有一些特殊的受体酪氨酸激酶,包括Tyro3、Ax1和Mertk等,这些受体不仅在与肿瘤细胞的相互作用中具有重要作用,而且在巨噬细胞极化、胞葬作用和自身免疫性疾病中发挥作用^[22]。激活的TAMs具有类似于M2的性质。所以有时M2型巨噬细胞被定义为狭义的TAMs^[14]。然而,一些研究表明,TAMs不仅具有M2的特征,还会兼具M1和M2的特征。因此,认为“TAMs等同于M2”

的观点是不准确的^[23]。TAMs在促肿瘤血管生成、肿瘤侵袭和免疫抑制方面具有深远的作用。因此,TAMs可作为肿瘤免疫治疗的特异性靶点^[24]。

3 基于TAMs抑制肿瘤进展的相关机制

3.1 巨噬细胞介导的程序性细胞清除

巨噬细胞介导的程序性细胞清除在肿瘤清除和监视中起着重要作用。巨噬细胞中TLR通路的激活诱导了Bruton酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)信号通路的激活,使内质网中的细胞表面钙网蛋白(calreticulin, CRT)发生磷酸化和解离。解离的CRT在巨噬细胞表面表达,然后形成CRT/CD91/C1q化合物,以靶向吞噬癌细胞^[25]。肿瘤细胞上的“eat me”信号对程序性细胞清除的诱导会被“do not eat me”信号所拮抗,后者结合巨噬细胞SIRP α 以抑制吞噬作用。阻断肿瘤细胞上的CD47将阻断“do not eat me”信号,恢复巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用。因此,目前临床前研究尝试通过激活巨噬细胞TLR信号通路协同阻断肿瘤细胞CD47的表达,以增强程序性细胞清除效应以杀伤肿瘤^[25]。

3.2 通过增强细胞毒性和分泌细胞因子抑制肿瘤细胞

激活的巨噬细胞可以通过诱导细胞毒性效应和分泌特异性细胞因子来抑制肿瘤进展。研究人员通过特异性刺激来增强巨噬细胞的细胞毒性效应,

如通过在体外培养巨噬细胞时加入M-CSF和胞壁酰二肽来增强巨噬细胞的细胞毒性; 或者通过使用过继转移治疗来达到抗肿瘤效果; 还有研究者通过使用负载免疫调节剂的静脉内脂质体来增强巨噬细胞的毒性。微生物制剂的分子病原体可以刺激巨噬细胞的抗肿瘤细胞毒性, 例如在膀胱癌的治疗中使用卡介苗, 会通过刺激巨噬细胞来增加其对某些膀胱癌细胞系的细胞毒性^[26]。此外, 有证据表明, 膀胱癌患者接受卡介苗治疗后, 其尿中IL-6、IL-12和TNF水平升高可能与巨噬细胞吞噬功能增强有关。

STN(Sialyl-TN)是一种由唾液酸转移酶ST6Gal-NAC1控制合成的聚糖, 在膀胱癌细胞中异常表达。研究人员在STN参与BCG治疗膀胱癌的研究过程中, 建立了过表达STN的膀胱癌细胞系^[27]。进一步的研究显示, BCG的分泌可以促进过表达STN的膀胱癌细胞系分泌IL-6和IL-8^[27]。这些细胞因子进一步刺激巨噬细胞产生大量的IL-1和TNF- α , 增强巨噬细胞对肿瘤细胞的杀伤作用^[27]。

3.3 防止癌症的扩散和转移

近年来, 研究人员发现了浆膜下淋巴窦巨噬细胞(SCS巨噬细胞)可以在淋巴结周围形成保护膜, 防止肿瘤的生长和转移^[28]。目前的研究发现了肿瘤细胞和免疫细胞之间可以发生信息传递的潜在方式。肿瘤来源的细胞外囊泡(tumor extracellular vesicles, TEVs), 尤其是高度集中在淋巴结附近的细胞外囊

泡, 可以离开肿瘤组织并迁移到全身^[29]。一些研究发现, SCS巨噬细胞会与TEVs发生相互作用, 前者在包围淋巴结的纤维囊中形成一层细胞, 限制TEVs的扩散, 阻止TEVs进入淋巴结, 从而抑制黑色素瘤的淋巴结转移^[30]。SCS巨噬细胞对肿瘤淋巴结和远处转移的抑制机制为新型临床治疗策略的开发提供了新的思路, 当然该策略还需要更多的临床试验来证实。

4 TAMs促进肿瘤进展及免疫逃逸的相关机制

在免疫细胞特异性识别和清除肿瘤细胞的过程中, 由于涉及到多种免疫系统成员, 其识别和清除肿瘤细胞的机制非常复杂, 而巨噬细胞是这些过程中最重要的成员之一。TAMs广泛浸润于多种肿瘤间质中并参与肿瘤的恶性进展和免疫逃逸。针对TAMs在肿瘤进展中与各种细胞的相互作用的研究, 为基于TAMs的肿瘤治疗新方法奠定了基础。虽然对于浸润于恶性肿瘤细胞周围的TAMs可促进肿瘤生长和转移已达成共识, 但事实上确实有少数几种巨噬细胞亚型是具有抗肿瘤活性的^[31](图2)。

4.1 细胞因子

多项研究支持TAMs可分泌促进肿瘤发展的趋化因子和细胞因子, 对IL-6、IL-8和IL-10的研究在TAMs促进肿瘤恶性进展方面取得了实质性进展。

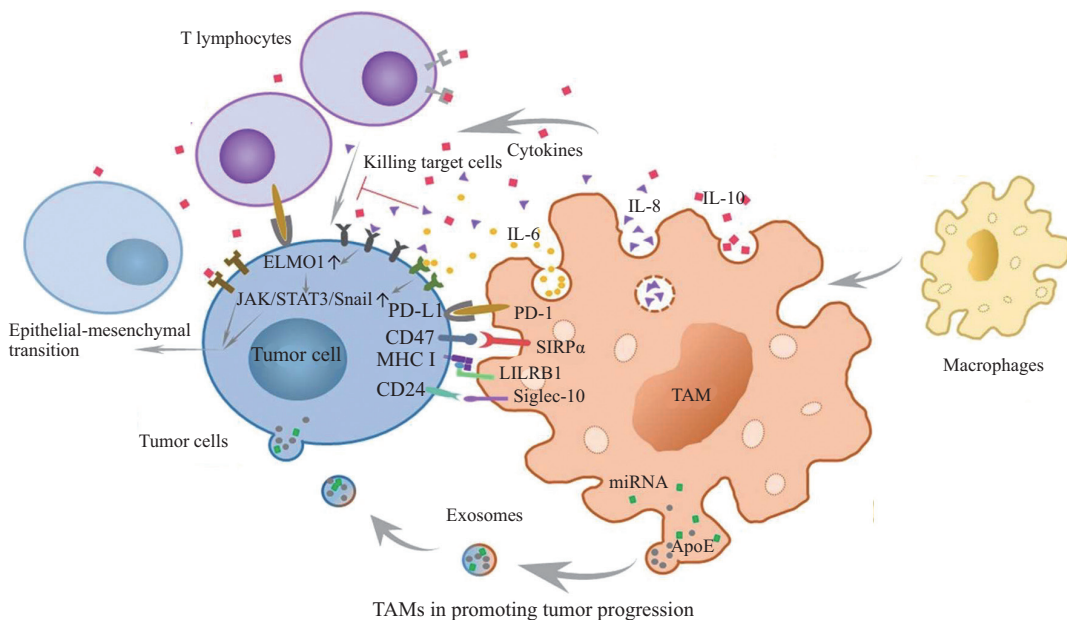


图2 TAMs通过多种细胞因子和信号通路影响肿瘤细胞的进展

Fig.2 Multiple cytokines and pathways are involved in tumor progression induced by TAMs

4.1.1 IL-6 由肿瘤相关内皮细胞和TAMs分泌的IL-6被认为通过调节细胞周期相关基因,促进肿瘤血管生成,加重局部炎症,协助干细胞自我更新,从而增加癌变的可能性和促进肿瘤的恶性进展。由于IL-6介导的主要信号通路受信号转导子和转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)磷酸化的调控^[32],同时上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)是肿瘤干细胞的主要特征,因此与两个因素密切相关的转录因子Snail被认为与IL-6的分泌密切相关^[33]。研究人员在与TAMs相互作用的肿瘤细胞和过表达Bcl-2的肿瘤相关内皮细胞中检测到了STAT3磷酸化和Snail的表达上调,以上可能促进了IL-6的分泌。同时,在高表达Bcl-2并含有更多IL-6的亚组中加入STAT3抑制因子,然后检测EMT的标志物。结果表明,IL-6能够反馈式促进STAT3磷酸化和Snail的表达。当STAT3的磷酸化被抑制时,Snail的表达水平同时也降低。实验结果表明,IL-6可能通过Janus激酶(JAK)/STAT3/Snail途径介导EMT^[34]。另一项研究也表明,IL-6与IL-6R结合可以激活STAT3磷酸化抵抗凋亡相关信号通路引起的肿瘤细胞凋亡^[35]。

4.1.2 IL-8 TAMs会大量分泌IL-8,通过检测患者血清IL-8水平可以预测免疫检查点抑制剂的治疗效果。研究表明,IL-8水平升高会促进肿瘤侵袭和血管生成,并造成明显的免疫抑制^[36]。吞噬和细胞运动性蛋白1(engulfment and cell motility 1, ELMO1)是一种在肿瘤细胞中保守表达的蛋白,主要介导细胞吞噬、迁移和形态改变。研究表明,IL-8可通过上调肿瘤细胞中ELMO1的表达易化肿瘤的转移^[37]。JAK2/STAT3/Snail通路的激活被认为是IL-8促进肿瘤恶性进展的另一种机制。随着外源性IL-8的增加,pJAK2、p-STAT3和Snail的表达水平显著增加。因此,有理由认为IL-8可以通过JAK2/STAT3/Snail途径促进EMT^[38]。在炎性乳腺癌(inflammatory breast cancer, IBC)中,IL-8和激活STAT3的生长相关致癌基因趋化因子强烈表达,伴有单核细胞募集和巨噬细胞极化因子的高水平表达,促进巨噬细胞募集并极化为M2型TAMs进一步浸润肿瘤。大量浸润的巨噬细胞也分泌高水平的IL-8和GRO趋化因子,形成趋化因子正反馈环,进一步驱动IBC发生EMT^[39]。

4.1.3 IL-10 在肿瘤微环境中,TAMs分泌IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,

TGF- β)等细胞因子和前列腺素E2(prostaglandin, PGE2)、基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)等炎症介质,抑制正常的抗原呈递过程,使T细胞失去识别甚至杀伤肿瘤细胞的能力。IL-10家族细胞因子在感染和炎症期间通过上调先天免疫水平、限制过度炎症反应和促进组织修复机制,在维持组织内环境稳定方面发挥重要作用^[40]。在慢性炎症期间,Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)可刺激M2型TAMs分泌细胞因子IL-10^[41]。此外,脂多糖对TLR4信号的激活显著增加了胰腺癌细胞中的EMT,IL-10通过磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)信号通路增加了PP2A癌性抑制因子(cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A, CIP2A)的表达量,并促进了胰腺癌中的肿瘤侵袭性^[42]。此外,研究人员还发现血清中IL-10水平与肿瘤进展呈正相关,这表明IL-10对肿瘤的发展具有重要影响^[43]。

4.2 免疫抑制受体和配体

4.2.1 PD-1/PD-L1信号 程序性细胞死亡蛋白(programmed death 1, PD-1)是一种重要的免疫抑制分子,属于CD28超家族。将PD-1作为抗肿瘤、抗感染、自身免疫疾病和器官移植的免疫调节靶点具有重要意义。其配体程序性细胞死亡配体1(Programmed death-ligand 1, PD-L1)是40 kDa的跨膜蛋白。当机体处于健康状态时,PD-L1在抗原呈递细胞中表达,与T细胞携带的PD-1结合,与PD-1结合表明T细胞不会发动攻击^[44]。然而,肿瘤细胞似乎就像“截获”了发送给PD-1的密码一样,PD-L1有时可以通过特征不明显的致癌信号通路在肿瘤细胞表面表达。T效应细胞作出肿瘤细胞是“自我”的一部分的判断,导致它们无法杀死这些“精明”的入侵者。同时,PD-1也在TAMs上表达^[45]。PD-1/PD-L1信号通路可以通过抑制T细胞激活和增殖以及抑制TAMs的吞噬作用,增加肿瘤免疫逃逸的可能性^[46]。

4.2.2 CD47-SIRP α 信号通路 分化簇47(CD47)分子是一种膜蛋白,广泛分布于包括肿瘤细胞在内的多种细胞的膜表面。其相应的配体,信号调节蛋白 α (signal regulatory protein alpha, SIRP α)是一种主要在巨噬细胞和骨髓细胞上表达的膜蛋白,具有典型的免疫受体酪氨酸抑制基序(immune receptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)。这个ITIM基序的NH2末端结构域和CD47的单一结构域之间的相互

作用可以磷酸化ITIM基序, 募集胞质酪氨酸磷酸酶 SHP-1或SHP-2并将其激活。因此, 这种相互作用可以使多种底物去磷酸化并调节下游信号通路, 最终抑制巨噬细胞对正常细胞的吞噬作用。因此, CD47通常被称为“do not eat me”信号^[47]。这两种分子的结合可以产生多种生理功能并且两种分子之间存在动态的平衡。当CD47在细胞表面的表达水平升高时, 这种动态平衡就会被打破, CD47会发出“do not eat me”信号, 抑制肿瘤细胞的吞噬作用, 促进肿瘤的发生和发展。

4.2.3 MHC I类成分 β 2-微球蛋白/LILRb1信号 研究人员发现, 在抑制CD47分子的表达后, 仍有部分肿瘤细胞逃避巨噬细胞的吞噬。CHAO等^[48]发现, 肿瘤细胞和巨噬细胞之间存在另一种识别机制, 可以保护肿瘤细胞免受巨噬细胞的吞噬信号分子是肿瘤细胞表面的主要组织相容性复合体I(major histocompatibility complex I, MHC I)类成分 β 2-微球蛋白。当该分子被阻断或阴性表达时, 体内巨噬细胞可被唤醒, 其吞噬作用增强, 清除肿瘤细胞, 使荷瘤小鼠生存时间延长70%。此外, 当研究人员敲除巨噬细胞表面被MHC I类分子识别的受体白细胞免疫球蛋白样受体亚家族B成员1(leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B1, LILRB1)后, 巨噬细胞会从促进肿瘤生长转变为抑制肿瘤生长。目前的研究表明, 抑制LILRB1蛋白的同时给予抗CD47单克隆抗体, 可以显著增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬和杀伤能力, 并且抑制LILRB1不会损伤体内正常组织细胞。

4.2.4 CD24-Siglec-10信号转导 除了前文提及的“do not eat me”信号外, 在对单克隆抗体等药物的反应强度和持久性的研究中, 研究人员发现还有其他潜在的逃逸信号。在乳腺癌和卵巢癌中, BARKAL等^[49]发现CD24是一个显性先天免疫检查点, 并且是肿瘤免疫治疗的一个有希望的靶点。他们证明, 表达CD24的肿瘤可以通过与TAMs上表达的抑制性受体唾液酸结合Ig样凝集素10(Siglec-10)的相互作用促进免疫逃逸。进一步的研究表明, 除了乳腺癌和卵巢癌外, 其他肿瘤也可以过表达CD24, 而TAMs表达高水平的Siglec-10。用单克隆抗体阻断CD24与Siglec-10的相互作用, 或去除CD24或Siglec-10, 均可增强TAMs对表达CD24的人类肿瘤的吞噬功能。该研究的发现为肿瘤免疫治疗提供了新的思路。

4.3 TAMs的外泌体

外泌体的本质是一种囊泡, 它们源自携带遗传信息(蛋白质、核酸等)的细胞, 可以介导细胞间的信息传递和物质交换, 从而影响靶细胞的功能。在恶性肿瘤中, 外泌体作为肿瘤微环境中物质和信息交换的重要载体, 参与到癌细胞的生存、生长以及转移等不同阶段, 可作为肿瘤免疫治疗的潜在靶点^[50]。以往的研究主要集中在细胞因子、趋化因子等可溶性信号分子的分泌, 而外泌体的发现为肿瘤免疫的相关性研究提供了新思路^[51]。

最近, 研究人员发现以M2型TAMs可以通过外泌体促进胃癌细胞的转移^[52]。TAMs可将外泌体递送至肿瘤细胞, 这些外泌体富含miRNA、lncRNA和可促进肿瘤转移的特定蛋白。质谱分析显示, M2型TAM衍生的外泌体富含载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE), 可激活肿瘤细胞中的PI3K-Akt途径, 并诱导胃癌细胞的EMT和细胞骨架重排, 从而增强其转移潜能^[52]。无独有偶, 有研究发现胰腺癌中的TAMs可能通过外泌体诱导吉西他滨耐药: 研究者通过电子显微镜分析发现TAMs分泌的囊泡, 会被肿瘤细胞选择性摄取内化, 说明TAMs与肿瘤细胞之间存在信息交流^[53]。此外, 该研究还证明, PDAC细胞对吉西他滨的敏感性可被这些巨噬细胞来源的外泌体(macrophages derived exosomes, MDE)显著降低, 这是由MDE中的miR-365介导的^[53]。这些发现为研究巨噬细胞与肿瘤细胞之间的相互作用打开了一扇新的大门。进一步的研究将发现外泌体对其他肿瘤的影响及其促进肿瘤发展的机制, 这对临床治疗具有重要意义。

5 靶向巨噬细胞的抗肿瘤治疗

近年来, 肿瘤免疫治疗受到广泛关注并取得长足进展。免疫治疗通过调整机体的免疫防御功能, 改造免疫细胞或利用各种类型的免疫活性物质, 达到免疫系统与肿瘤之间的平衡。CAR-T和PD-1/PD-L1治疗均取得了显著的临床疗效。巨噬细胞作为肿瘤微环境的重要组成部分, 因其自身的特性成为肿瘤免疫治疗药物研发的潜在靶点。接下来, 我们将总结各种以巨噬细胞为靶点的肿瘤免疫治疗策略及其应用前景, 相关药物总结在表1中。

5.1 CCL2和CCL5

在促炎因子如IL-8和TNF- α 的刺激下, 活化的巨噬细胞、单核细胞和树突状细胞分泌大量的

CCL2(也称单核细胞趋化蛋白-1, MCP-1)。M2型 TAM可以通过CCL2协同其募集的巨噬细胞促进肿瘤进展。考虑到CCL2的促癌功能,它被认为是抑制肿瘤招募TAMs的潜在靶点^[54]。最近,研究人员发现唑来膦酸可以抑制CCL2的表达,减少巨噬细胞的募集数量并发挥抗肿瘤功能^[55]。在某些情况下,分泌增多的CCL5也可以通过与单核细胞表面CCR2连接而募集TAMs。

5.2 集落刺激因子-1(colony-stimulating factor-1, CSF-1)

肿瘤细胞分泌的CSF-1可以与巨噬细胞上的CSF1R结合并激活下游通路,募集并极化TAMs。因此目前靶向TAMs的治疗主要采取的策略是通过阻断CSF1/CSF1R途径抑制TAMs的极化、募集和细胞因子分泌。有研究表明,在BRAFV00E驱动的小鼠黑色素瘤模型中,酪氨酸激酶抑制剂PLX3397能够明显抑制CSF1R的表达。基于该药物对CSF1R的抑制,目前已将其用于临床上治疗患有胶质母细胞瘤和乳腺癌的患者。研究显示, M2型TAMs的比例随着TAMs的减少也明显降低^[56]。类似地,在MMTV-neu转基因小鼠中,通过GW2580(特异性CSF1抑

制剂)抑制CSF1/CSF1R途径也可以导致肿瘤组织中TAMs浸润显著减少^[57]。现在普遍认为,CSF1/CSF1R信号的缺失可以特异性地消耗M2型TAMs,但M1型TAMs却基本不受影响^[58]。

5.3 相关激酶信号转导阻断

前文提到的IL-10,会通过PI3K信号转导途径增加CIP2A表达水平来促进肿瘤的生长和转移。有研究表明, cAMP反应元件结合蛋白(cyclic AMP response element-binding protein, CREB)的磷酸化也可通过PI3K通路调节E6阳性肺癌细胞分泌IL-10,而IL-10-CIP2A-磷酸化CREB的反馈可能影响肿瘤的进展。靶向治疗可使用特异性抑制剂,如渥曼青霉素或LY294002(PI3K抑制剂),以阻断该信号转导途径。渥曼青霉素是一种常用的细胞生物学试剂,曾被用于抑制DNA损伤修复、受体介导的内吞作用和细胞增殖^[59]。渥曼青霉素已被证实可以通过抑制PI3K/Akt通路的激活来降低血清中部分细胞因子水平,从而抑制肿瘤的侵袭性。在最近的一项研究中,HALABY等^[59]已经发现丝氨酸-苏氨酸激酶可通过控制非去阻遏蛋白2转录因子CREB-2/激活转录因子4的翻译,影响巨噬细胞和髓源性抑制细胞的成

表1 靶向巨噬细胞的治疗

Table 1 Macrophages targeting therapies

| 类别 | 药物 | 靶点 | 作用机制 |
|--------------------------------|--|----------------|---|
| Category | Substance | Target site | Mechanisms of action |
| Inhibitor | Zoledronic acid | CCL2 | Suppress the expression of CCL2 |
| | Gefitinib | CCL5 | Decrease the secretion of CCL5 |
| | PLX3397 | CSF1R | Inhibit the expression of CSF1R |
| | GW2580 | CSF1 | Inhibit the expression of CSF1 |
| | Wortmannin | PI3K | Decrease serum cytokine levels by inhibiting PI3K |
| Monoclonal antibody or blocker | HAC | PD-L1 | Block human PD-L1 |
| | BMS-936558 | PD-1 | Block the interaction between PD-1 and PD-L1 |
| | Hu5F9-G4 | CD47 | Block CD47 that induces tumor-cell phagocytosis |
| | KWAR23 | SIRP α | Combine with tumor-opsonizing antibodies to augment neutrophils and TAMs antitumor activity |
| Biological response modifier | GHI/75 | LILRB1 | Block the MHC I/LILRB1 signaling way |
| | Trabectedin | Macrophages | Block the immunosuppressive effect |
| | Immunomodulator linmode | Macrophages | Block the activity of macrophages in tumor angiogenesis |
| | DNMTi AZA (5-Azacytidine) | Macrophages | Regulate of macrophages polarization |
| | DFMO (α -Difluoromethylornithine) | Macrophages | Regulate of macrophages polarization |
| | DNTs (dual-inhibitor-loaded nanoparticles) | M2 macrophages | Make M2 macrophages repolarize to active M1 macrophages and inhibit CSF1R and SHP-2 |

熟和极化。研究者通过使用小干扰RNA靶向敲除ATF4来阻断GCN2相关信号通路, 并发现这可以抑制肿瘤生长。这一发现表明, 阻断GCN2相关信号通路可以促进抗肿瘤免疫。

5.4 PD-1/PD-L1信号转导阻断

一项研究用PD-L1阻断剂(HAC, 一种可以阻断人PD-L1的小分子蛋白)或PD-1阻断剂(抗小鼠PD-1抗体)治疗免疫缺陷小鼠。结果显示, 小鼠和人类TAMs均表达高水平的PD-1, 并且随着肿瘤的发展, PD-1的水平逐渐升高。PD-1/PD-L1被抑制后, TAMs的吞噬功能增强, 会杀伤肿瘤细胞。此外, 在巨噬细胞介导的免疫疗法中, PD-1/PD-L1可能与CD47单抗相互作用, 联合疗法比单一疗法显示更高的生存率^[44]。PD-1单抗虽然仅对一小部分癌症患者有疗效, 但是由于在治疗某些特定晚期恶性肿瘤方面取得了显著的效果, 因此已被FDA批准用于临床。

5.5 单克隆抗体和抑制剂

免疫逃逸是肿瘤形成和转移的重要机制之一。目前, 单克隆抗体是免疫治疗应用最广泛的药物。使用单克隆抗体可以阻断多条参与TAMs和肿瘤识别的通路, 从而破坏肿瘤逃逸途径。在发现肿瘤细胞和巨噬细胞的CD47-SIRP α 识别机制后, 研究人员利用一种抗CD47的单克隆抗体对荷瘤小鼠进行体内实验, 发现该抗体可以阻断CD47-SIRP α 通路, 从而抑制抗吞噬信号。该抗体显示出对肿瘤细胞的强烈的靶向性, 并可以增加巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬^[60]。但是CD47分子也表达于正常细胞表面, 因此抗CD47单克隆抗体可能引发强烈的副反应^[61]。近来的研究发现了更特异性的抗肿瘤CD47单克隆抗体Hu5F9-G4, 该单抗可以选择性地消除表达CD47的恶性细胞而对正常细胞基本没有影响^[62]。另一项研究提示, 谷氨酰胺肽环化转移酶样蛋白(glutaminyl peptidocyclotransferase like protei, QPCTL)是干扰CD47通路的新靶标, 该蛋白的单抗还具有促进抗体治疗的功效^[63]。最近, ALVEY等^[64]改用了抗SIRP α 单克隆抗体, 该单抗可以有效增强巨噬细胞的肿瘤吞噬作用。另一个研究团队发现, 当抗人SIRP α 抗体KWAR23与利妥昔单抗联合使用时, 可显著促进中性粒细胞和TAMs的抗肿瘤活性^[65]。

抗CD47抗体的作用机制尚无定论, 其潜在的途径有: 阻止肿瘤细胞上的CD47与巨噬细胞上的SIRP α 结合激活巨噬细胞的吞噬作用; 促进以抗体

Fc段为基础的抗体依赖和补体依赖的细胞毒作用; 直接诱导肿瘤细胞凋亡; 或刺激树突状细胞吞噬肿瘤细胞。当然, 也有可能是上述几种机制共同作用的结果。总之, 这些潜在途径的发现为提高靶向CD47-SIRP α 的抗肿瘤治疗效率, 提供了合理的理论基础。类似地, 另一种药物LILRB1/MHC I类单抗, 如LILRB1单克隆抗体GHI/75也正在处于临床试验阶段, 且暂时未发现对人体有明显副作用。这些单克隆抗体作用靶点明确, 副反应少, 临床应用具有良好的前景。此外, 在一些研究中, 巨噬细胞介导的抗体依赖性细胞吞噬作用已被阐明, 需要更多的实验来研究其机制以推动其临床使用^[66]。

5.6 巨噬细胞极化调节

近年来, 随着肝癌分子生物学研究的深入, 分子靶向药物治疗肝癌取得了新的突破。肝癌微环境中巨噬细胞的治疗策略包括诱导M2巨噬细胞向M1巨噬细胞转化和阻断免疫抑制。Trabectedin是一种针对巨噬细胞的靶向药物, 用于治疗软组织肉瘤。这种药物是一种海洋生物活性提取物, 对巨噬细胞有特异性细胞毒性。其他潜在的药物, 如免疫调节剂LineMode, 可以阻断巨噬细胞在肿瘤血管生成中的活性; CCL2抗体可以减少巨噬细胞的聚集, 也可以作为一种潜在的治疗手段; C-FMS则是一种调节巨噬细胞功能的CSF受体。临床研究中, 联合使用TAM极化调节的药物可能会影响C-FMS与其他免疫细胞的相互作用, 改变巨噬细胞的表型并改变维持M2型TAMs的微环境^[67]。

联合药物治疗抑制TAMs的极化具有很好的临床前景。Travers最近的一项研究发现, DNMT1 5-氮杂胞苷(AZA)和 α -二氟甲基鸟氨酸(DFMO)联合应用可显著提高卵巢癌荷瘤小鼠的生存率, 降低肿瘤负荷。在免疫功能正常的卵巢癌小鼠模型中联合药物治疗, 可明显延长荷瘤小鼠的存活率。在联合治疗组中, M2型TAMs显著减少, 而M1型TAMs的数量明显增加, 该结果表明: 联合治疗可以改变肿瘤微环境中的巨噬细胞极化, 募集M1巨噬细胞并延长荷瘤个体的生存期^[68]。

此外, RAMESH等^[69]的一项新研究报道, 自组装的双抑制剂负载纳米颗粒(dual inhibitor loaded nanoparticles, DNTs)靶向M2型TAMs, 可以使M2型TAMs转变为活跃的M1型TAMs。同时, 该药物还可以同时抑制CSF1R和SHP-2信号通路。这项研究为

靶向巨噬细胞的抗肿瘤治疗提供了一种思路, DNTs 对于个体药物治疗具有良好的临床转化潜力。

5.7 工程化巨噬细胞

5.7.1 巨噬细胞基因修饰 研究发现, TAMs可以通过MHC II类成分中的LILRB1蛋白识别肿瘤细胞。进而研究人员通过基因修饰技术, 敲除了TAMs中的编码LILRB1蛋白的基因, 下调了该蛋白在TAMs细胞膜上的表达后, 发现TAMs从促进肿瘤细胞生长的状态转变为清除肿瘤细胞状态。如果同时应用抗CD47单克隆抗体, 此类巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬和杀伤能力还会进一步增加。

最近的研究中发现肿瘤细胞内表达的CD24是一种显性的先天免疫检查点, 并能与TAMs上的Siglec-10相互作用, 促进肿瘤的逃逸^[49]。去除CD24或Siglec-10基因已被证明是增强TAMs吞噬功能的有效方法。

目前, 综合考虑临床应用的可行性和成本问题, 对巨噬细胞进行基因修饰的技术尚未在临床广泛使用。然而随着技术的发展, 尤其是基因工程的进步, 该技术独有的稳定性和持久性特点, 会为巨噬细胞基因修饰用于抗肿瘤治疗带来更好的应用前景。

5.7.2 智能蛋白质分子 研究人员设计了一种名为整合传感和激活蛋白(integrated sensing and activating proteins, ISNAPS)的智能蛋白, 该蛋白可以重新编程白细胞, 重编程后的白细胞会无视肿瘤细胞的自我防御信号途径直接杀伤肿瘤细胞。这种蛋白质的出现为免疫细胞重编程提供新的方法和思路。研究报道, 将ISNAPS蛋白插入到TAMs后, 该蛋白会重新编辑TAMs, 新型TAMs会将肿瘤细胞释放的逃逸信号重新编程为吞噬信号, 杀伤肿瘤细胞。该重编程过程迅速, 可显著增强巨噬细胞的分裂、吞噬能力, 快速杀伤肿瘤细胞^[70]。当然这种智能蛋白质分子的设计原理也可以用来重新设计治疗癌症的其他免疫细胞。目前该技术正在小鼠模型中被测试和验证。该蛋白不仅可能影响肿瘤治疗, 还可能影响其他疾病和机体自我调节, 具有很好的研究价值。

6 结语和展望

本文介绍了巨噬细胞的起源、分类和免疫功能, 并进一步探讨了巨噬细胞参与肿瘤微环境的机制。在现有研究的基础上, 我们还总结了TAMs通过分泌体促进肿瘤发展的新途径。该途径已被发现可能

存在于某些特定种类的肿瘤中, 这为肿瘤免疫研究提供了新的思路。此外, 抑制M2型巨噬细胞促进肿瘤细胞生长、促进M2型巨噬细胞向M1型巨噬细胞转化、增强巨噬细胞对肿瘤的吞噬作用以及增强巨噬细胞在预防肿瘤生长和转移中的作用等表明, 巨噬细胞可通过多种分子机制参与肿瘤细胞的免疫调节, 应引起重视。

目前, 随着精准医学的发展, 肿瘤的治疗方向逐渐转向精准化的靶向治疗。随着肿瘤免疫成为一个热门的研究方向, 越来越多的研究被用于克服传统肿瘤治疗中的瓶颈问题, 但近年来这一领域的研究在适应性免疫方面一直进展有限。已有研究表明, 巨噬细胞通过各种机制影响肿瘤细胞, 已成为免疫和靶向治疗研究的新热点。研究人员发现某些细胞因子由巨噬细胞分泌或修饰的巨噬细胞可用于杀伤肿瘤细胞。近年来, 多种TAMs识别机制被发现, 相关的靶向治疗, 如单克隆抗体或抑制剂的应用、基因修饰、过继转移免疫细胞等正在深入研究中。总之, 巨噬细胞在肿瘤靶向治疗方面很有前景, 目前已有多种治疗方法, 但技术尚不成熟, 临床研究也很有限。因此, 许多未知的分子机制可能在调节肿瘤的生长和发展中起着至关重要的作用, 一些潜在的靶点需要更多的研究和关注。因此, 有必要对巨噬细胞与肿瘤细胞之间的通讯进行更深入的研究。

参考文献 (References)

- [1] ZHOU J, TANG Z, GAO S, et al. Tumor-associated macrophages: recent insights and therapies [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 188.
- [2] CENDROWICZ E, SAS Z, BREMER E, et al. The role of macrophages in cancer development and therapy [J]. *Cancers*, 2021, 13(8): 1946.
- [3] DENARDO D G, RUFFELL B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6): 369-82.
- [4] ZHANG J, PAN S, JIAN C, et al. Immunostimulatory properties of chemotherapy in breast cancer: from immunogenic modulation mechanisms to clinical practice [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 819405.
- [5] ZHU S, YI M, WU Y, et al. Roles of tumor-associated macrophages in tumor progression: implications on therapeutic strategies [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2021, 10(1): 60.
- [6] GINHOUX F, JUNG S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(6): 392-404.
- [7] OLINGY C E, DINH H Q, HEDRICK C C. Monocyte hetero-

- geneity and functions in cancer [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(2): 309-22.
- [8] CONTE E. Targeting monocytes/macrophages in fibrosis and cancer diseases: therapeutic approaches [J]. *Pharmacol Ther*, 2021: 108031.
- [9] GUNAYDIN G. CAFs interacting with TAMs in tumor micro-environment to enhance tumorigenesis and immune evasion [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 668349.
- [10] SHI L, GU H. Emerging nanoparticle strategies for modulating tumor-associated macrophage polarization [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1912.
- [11] CANNARILE M A, WEISSER M, JACOB W, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 53.
- [12] JEONG H, KIM S, HONG B J, et al. Tumor-associated macrophages enhance tumor hypoxia and aerobic glycolysis [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(4): 795-806.
- [13] MURRAY P J. Macrophage polarization [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 541-66.
- [14] CHAVEZ-GALAN L, OLLEROS M L, VESIN D, et al. Much more than M1 and M2 macrophages, there are also CD169⁺ and TCR⁺ macrophages [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 263.
- [15] HOU X, CHEN G, ZHAO Y. Research progress on CD169-positive macrophages in tumors [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 8589-97.
- [16] LIU Y, XIA Y, QIU C H. Functions of CD169 positive macrophages in human diseases [J]. *Biomed Rep*, 2021, 14(2): 26.
- [17] NGOENKAM J, SCHAMEL W W, PONGCHAROEN S. Selected signalling proteins recruited to the T-cell receptor-CD3 complex [J]. *Immunology*, 2018, 153(1): 42-50.
- [18] KAMINSKI W E, BEHAM A W, KZHYSKOWSKA J, et al. On the horizon: flexible immune recognition outside lymphocytes [J]. *Immunobiology*, 2013, 218(3): 418-26.
- [19] AZIZI E, CARR A J, PLITAS G, et al. Single-cell map of diverse immune phenotypes in the breast tumor microenvironment [J]. *Cell*, 2018, 174(5): 1293-308, e36.
- [20] GALIPEAU J. Macrophages at the nexus of mesenchymal stromal cell potency: the emerging role of chemokine cooperativity [J]. *Stem Cells*, 2021, 39(9): 1145-54.
- [21] PETTY A J, OWEN D H, YANG Y, et al. Targeting tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy [J]. *Cancers*, 2021, 13(21): 5318.
- [22] MYERS K V, AMEND S R, PIENTA K J. Targeting Tyro3, Axl and MerTK (TAM receptors): implications for macrophages in the tumor microenvironment [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 94.
- [23] GIRARD-GUYONVARCH C, HAREL M, GABAY C. The role of interleukin 18/interleukin 18-binding protein in adult-onset still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(2): 430.
- [24] DICARO G, CORTESE N, CASTINO G F, et al. Dual prognostic significance of tumour-associated macrophages in human pancreatic adenocarcinoma treated or untreated with chemotherapy [J]. *Gut*, 2016, 65(10): 1710-20.
- [25] CHEN S, LAI SWT, BROWN C E, et al. Harnessing and enhancing macrophage phagocytosis for cancer therapy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 635173.
- [26] HOLLA S, GHORPADE D S, SINGH V, et al. Mycobacterium bovis BCG promotes tumor cell survival from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 210.
- [27] SEVERINO P F, SILVA M, CARRASCAL M, et al. Expression of sialyl-Tn sugar antigen in bladder cancer cells affects response to Bacillus Calmette Guerin (BCG) and to oxidative damage [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 54506-17.
- [28] MORAN I, GROOTVELD A K, NGUYEN A, et al. Subcapsular sinus macrophages: the seat of innate and adaptive memory in murine lymph nodes [J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(1): 35-48.
- [29] ARKHYPPOV I, LASSER S, PETROVA V, et al. Myeloid cell modulation by tumor-derived extracellular vesicles [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6319.
- [30] CANTRELL M S, WALL J D, PU X, et al. Expression and purification of a cleavable recombinant fortilin from *Escherichia coli* for structure activity studies [J]. *Protein Expr Purif*, 2022, 189: 105989.
- [31] CHEN Q, LI Y, GAO W, et al. Exosome-mediated crosstalk between tumor and tumor-associated macrophages [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 764222.
- [32] XU J, LIN H, WU G, et al. IL-6/STAT3 is a promising therapeutic target for hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 760971.
- [33] MONTERO P, MILARA J, ROGER I, et al. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases; molecular and cellular mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6211.
- [34] ZHONG B, CHENG B, HUANG X, et al. Colorectal cancer-associated fibroblasts promote metastasis by up-regulating LRG1 through stromal IL-6/STAT3 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 13(1): 16.
- [35] CHEN W, ZHENG H, ZHANG X, et al. Columbinetin alleviates lipopolysaccharides (LPS)-induced inflammation and apoptosis in chondrocyte through activation of autophagy by inhibiting serum and glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1) expression [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 4051-62.
- [36] AHMED S, MOHAMED H T, EL-HUSSEINY N, et al. IL-8 secreted by tumor associated macrophages contribute to lapatinib resistance in HER2-positive locally advanced breast cancer via activation of Src/STAT3/ERK1/2-mediated EGFR signaling [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(6): 118995.
- [37] YAHYA M J, ISMAIL P B, NORDIN N B, et al. Association of CCL2, CCR5, ELMO1, and IL8 polymorphism with diabetic nephropathy in malaysian type 2 diabetic patients [J]. *Int J Chronic Dis*, 2019, 2019: 2053015.
- [38] LIUKKONEN M P K, PATERNO J J, KIVINEN N, et al. Epithelial-mesenchymal transition-related serum markers ET-1, IL-8 and TGF-beta2 are elevated in a Finnish wet age-related macular degeneration cohort [J]. *Acta Ophthalmol*, 2021, doi: 10.1111/aos.15051.
- [39] VALETA-MAGARA A, GADI A, VOLTA V, et al. Inflammatory breast cancer promotes development of M2 tumor-associated macrophages and cancer mesenchymal cells through a complex chemokine network [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13): 3360-71.
- [40] OUYANG W, O'GARRA A. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 871-91.
- [41] BANERJEE S, HALDER K, BOSE A, et al. TLR signaling-mediated differential histone modification at IL-10 and IL-12 pro-

- motor region leads to functional impairments in tumor-associated macrophages [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(12): 1789-97.
- [42] SUNG W W, WANG Y C, LIN P L, et al. IL-10 promotes tumor aggressiveness via upregulation of CIP2A transcription in lung adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(15): 4092-103.
- [43] SANTOS J G, MIGUEIS D P, AMARAL J B, et al. Impact of SARS-CoV-2 on saliva: TNF- α , IL-6, IL-10, lactoferrin, lysozyme, IgG, IgA, and IgM [J]. *J Oral Biosci*, 2022, doi: 10.1016/j.job.2022.01.007.
- [44] SUGIURA D, OKAZAKI I M, MAEDA T K, et al. PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(3): 399-410.
- [45] ZHA H, JIANG Y, WANG X, et al. Non-canonical PD-1 signaling in cancer and its potential implications in clinic [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e001230.
- [46] ANTONANGELI F, NATALINI A, GARASSINO M C, et al. Regulation of PD-L1 expression by NF-kappaB in cancer [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 584626.
- [47] FUJIWARA T, HEALEY J, OGURA K, et al. Role of tumor-associated macrophages in sarcomas [J]. *Cancers*, 2021, 13(5): 1086.
- [48] CHAO M P, WEISSMAN I L, MAJETI R. The CD47-SIRPalpha pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications [J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(2): 225-32.
- [49] BARKAL A A, BREWER R E, MARKOVIC M, et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 392-6.
- [50] HAN L, WANG S, WEI C, et al. Tumour microenvironment: a non-negligible driver for epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2021, 23: e16.
- [51] KHALAF K, HANA D, CHOU J T, et al. Aspects of the tumor microenvironment involved in immune resistance and drug resistance [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 656364.
- [52] ZHENG P, LUO Q, WANG W, et al. Tumor-associated macrophages-derived exosomes promote the migration of gastric cancer cells by transfer of functional apolipoprotein E [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(4): 434.
- [53] BINENBAUM Y, FRIDMAN E, YAARI Z, et al. Transfer of miRNA in macrophage-derived exosomes induces drug resistance in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(18): 5287-99.
- [54] TU M, KLEIN L, ESPINET E, et al. TNF-alpha-producing macrophages determine subtype identity and prognosis via API enhancer reprogramming in pancreatic cancer [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(11): 1185-203.
- [55] CHENG J, YANG Z, GE X Y, et al. Autonomous sensing of the insulin peptide by an olfactory G protein-coupled receptor modulates glucose metabolism [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(2): 240-55 e10.
- [56] MOK S, KOYA R C, TSUI C, et al. Inhibition of CSF-1 receptor improves the antitumor efficacy of adoptive cell transfer immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(1): 153-61.
- [57] TYMOSZUK P, EVENS H, MARZOLA V, et al. *In situ* proliferation contributes to accumulation of tumor-associated macrophages in spontaneous mammary tumors [J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(8): 2247-62.
- [58] CASSETTA L, POLLARD J W. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12): 887-904.
- [59] HALABY M J, HEZAVEH K, LAMORTE S, et al. GCN2 drives macrophage and MDSC function and immunosuppression in the tumor microenvironment [J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(42): eaax8189.
- [60] CHAO M P, MAJETI R, WEISSMAN I L. Programmed cell removal: a new obstacle in the road to developing cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 12(1): 58-67.
- [61] SI Y, ZHANG Y, GUAN J S, et al. Anti-CD47 monoclonal antibody-drug conjugate: a targeted therapy to treat triple-negative breast cancers [J]. *Vaccines*, 2021, 9(8): 882.
- [62] BENARD B A, LEAK L B, AZIZI A, et al. Clonal architecture predicts clinical outcomes and drug sensitivity in acute myeloid leukemia [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7244.
- [63] TZATZARAKIS E, HISSA B, REISSFELDER C, et al. The overall potential of CD47 in cancer immunotherapy: with a focus on gastrointestinal tumors [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(11): 993-9.
- [64] ALVEY C M, SPINLER K R, IRIANTO J, et al. SIRPA-inhibited, marrow-derived macrophages engorge, accumulate, and differentiate in antibody-targeted regression of solid tumors [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(14): 2065-77.e6.
- [65] RING N G, HERNDLER-BRANDSTETTER D, WEISKOPF K, et al. Anti-SIRPalpha antibody immunotherapy enhances neutrophil and macrophage antitumor activity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(49): E10578-E85.
- [66] OVERDIJK M B, VERPLOEGEN S, BOGELS M, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma [J]. *MAbs*, 2015, 7(2): 311-21.
- [67] BANERJEE S, HALDER K, GHOSH S, et al. The combination of a novel immunomodulator with a regulatory T cell suppressing antibody (DTA-1) regress advanced stage B16F10 solid tumor by repolarizing tumor associated macrophages *in situ* [J]. *Oncimmunology*, 2015, 4(3): e995559.
- [68] TRAVERS M, BROWN S M, DUNWORTH M, et al. DFMO and 5-azacytidine increase M1 macrophages in the tumor microenvironment of murine ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13): 3445-54.
- [69] RAMESH A, KUMAR S, NANDI D, et al. CSF1R- and SHP2-inhibitor-loaded nanoparticles enhance cytotoxic activity and phagocytosis in tumor-associated macrophages [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(51): e1904364.
- [70] SUN J, LEI L, TSAI C M, et al. Engineered proteins with sensing and activating modules for automated reprogramming of cellular functions [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 477.