

综述

肿瘤相关巨噬细胞及其靶向治疗的研究进展

姜祺¹ 郑新^{1,2} 沈欢² 董程² 王红艳^{1,2*}¹国科大杭州高等研究院生命与健康科学学院, 杭州 310024;²中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 上海 200030)

摘要 肿瘤是一种与机体免疫系统功能密切相关的疾病,是人类迄今为止仅次于心血管疾病的主要死亡原因。肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)作为肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中主要的免疫细胞亚群发挥着重要的作用。M2样TAM的高浸润与实体肿瘤患者的低生存率密切相关。了解复杂的TME中TAM所经历的一系列代谢变化以及功能可塑性,有助于将TAM作为肿瘤免疫治疗的靶点,开发更有效的肿瘤治疗策略。该综述总结了TAM的来源、功能状态、代谢变化等最新研究,并着重讨论了TAM在实体肿瘤中的靶向治疗方法。

关键词 肿瘤相关巨噬细胞; 功能可塑性; 代谢; 肿瘤免疫治疗

Research Advances of Tumor-Associated Macrophage and It's Targeted Therapy

JIANG Qi¹, ZHENG Xin^{1,2}, SHEN Huan², DONG Cheng², WANG Hongyan^{1,2*}¹School of Life Science, Hangzhou Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310024, China; ²Center for Excellence in Molecular Cell Science, CAS, Shanghai 200030, China)

Abstract Tumor is closely related to the immune system, and this disease has high death rates next to cardiovascular diseases. TAM (tumor associated macrophage) plays an important role as the main immune cell subset in TME (tumor microenvironment). More infiltrating M2-TAM is related to the lower survival rate of solid tumor patients. Understanding of metabolic changes and functional plasticity of TAM in the TME can help to develop effective tumor immunotherapy. This review summarizes the latest researches about the origin, functional plasticity, metabolic changes of TAM. It also focuses on the targeted therapies of TAM in solid tumors, aiming to provide new ideas for tumor immunotherapy.

Keywords tumor associated macrophage; functional plasticity; metabolism; tumor immunotherapy

肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM)作为肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中分布最广泛的一类免疫细胞,已成为抗肿瘤免疫治疗的一个重要靶点^[1]。随着对TAM研究的不断深入,研究者发现大多数TAM为单核细胞

来源,还有一部分TAM具有胚胎源性。在复杂的肿瘤微环境中,TAM与微环境相互作用而发生代谢变化,并改变早期M1-TAM的抑癌表型^[2]。有报道指出,在肿瘤发生早期M1-TAM占主导,它可以分泌一些炎症因子来抑制肿瘤生长;而在肿瘤中晚期M2

收稿日期: 2022-03-20 接受日期: 2022-06-15

中国科学院战略性先导科技专项(批准号: XDB19030201)和中国科学院战略性先导科技专项(批准号: XDB19000000)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-54921089, E-mail: hongyanwang@sibcb.ac.cn

Received: March 20, 2022 Accepted: June 15, 2022

This work was supported by the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (Grant No.XDB19030201) and the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (Grant No.XDB19000000)

*Corresponding author. Tel: +86-21-54921089, E-mail: hongyanwang@sibcb.ac.cn

样TAM(M2-like tumor-associated macrophage, M2-TAM)开始占主导, 它可促进血管生成, 帮助肿瘤细胞扩散转移, 表现出促瘤效应^[3]。因此, 阻断单核细胞的招募, 直接清除肿瘤组织中的M2样TAM, 重塑M2样TAM的激活表型以及对其进行代谢重编程已成为靶向TAM治疗实体肿瘤的重要策略。本文主要从TAM的来源和功能可塑性出发, 简述TAM在肿瘤微环境的影响下所呈现的功能可塑性与代谢变化, 并总结现有的靶向治疗方法, 探讨靶向TAM在辅助肿瘤免疫治疗中的潜力。

1 TAM的起源

免疫细胞群是肿瘤间质的一个重要组成部分, 而肿瘤相关巨噬细胞在大多数实体肿瘤组织中占免疫细胞群的30%~50%, 因此TAM被认为是TME中最丰富的肿瘤浸润性免疫细胞群体。荧光标记的骨髓移植实验^[4]和示踪微球标记的单核细胞实验^[5]等提出, TAM完全由组织中浸润的单核细胞前体分化而来^[6], 但随着巨噬细胞的双重起源(单核细胞来源和胚胎来源)被越来越多的研究所证实^[7], 巨噬细胞在癌变过程中以及TME影响下的个体发生也被重新定义。

近几年研究表明, 在特定的肿瘤组织中, 胚胎来源的组织特异性驻留巨噬细胞也能够浸润到肿瘤微环境中, TAM可以由局部驻留的巨噬细胞直接分化而来, 但这种来源并不能维持肿瘤组织中TAM的数量, 其功能影响尚不明确^[8], 外周循环的骨髓单核细胞仍是TAM积累的最主要来源。疾病状态下, 组织驻留巨噬细胞和循环的炎症单核细胞在多种趋化因子(CCL2和CCL5)和细胞因子(CSF-1和VEGF家族成员)的招募下, 被募集到肿瘤周围, 发展成为M0-TAM(图1)。FRANKLIN等^[9]认为, 胚胎或者单核细胞来源的巨噬细胞在特定肿瘤组织的发生发展过程中主要有两种发展趋势: (1) 胚胎或单核细胞来源的组织驻留巨噬细胞, 在癌变过程中可能发生表型或活化状态的改变, 被称为组织驻留的肿瘤相关巨噬细胞(tissue-resident TAM, trTAM); (2) 正在进行分化的单核细胞被肿瘤生长过程中的微环境所影响, 从而形成肿瘤诱导性的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-induced TAM, tiTAM)。trTAM和tiTAM可以存在于同一个特定的肿瘤组织中, 肿瘤早期的TAM以trTAM为主, 而肿瘤晚期则以tiTAM为主。因此, TAM的起

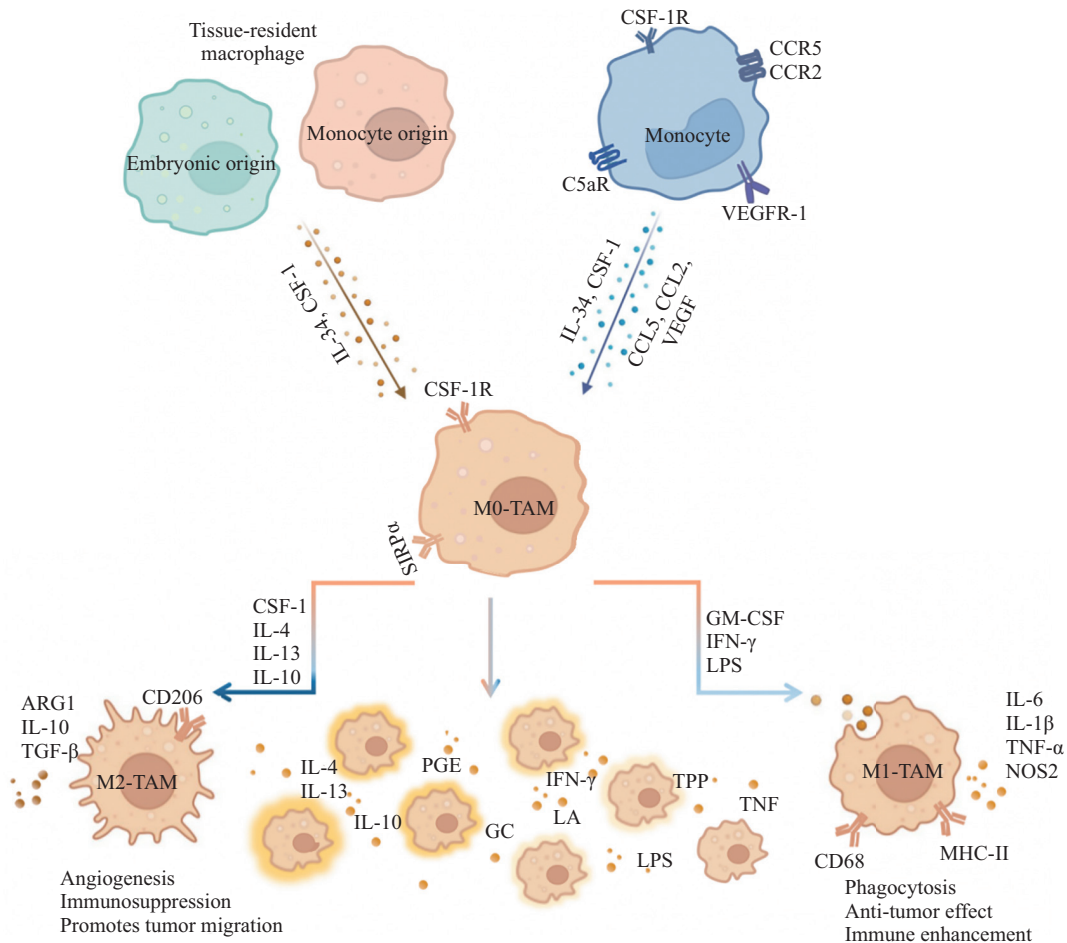
源或与肿瘤类型和分期有关, 但尚需进行进一步研究。

各种基因编辑小鼠肿瘤模型的构建^[10]和谱系示踪技术的发展, 进一步揭示了TAM的起源与发育, 以及组织分布的差异性。如: 非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma, NSCLC)的Lewis肺癌模型证实TAM既有胚胎源性又有单核细胞源性^[11]; 自发性乳腺癌小鼠的TME中主要存在两个亚群的巨噬细胞(CD11b^{high}F4/80^{low}MHC-II^{high}和CD11b^{low}F4/80^{high}MHC-II^{low}), 其中CD11b^{low}F4/80^{high}MHC-II^{low}可以进行原位增殖^[12], 而胚胎源性的组织驻留型巨噬细胞具备自我更新能力, 表明TAM在乳腺癌中的来源既有单核细胞浸润又有组织驻留型巨噬细胞原位增殖^[13]; 在神经胶质瘤小鼠模型中, BOWMAN团队^[14]通过谱系示踪技术证实TAM的单核细胞源性和小胶质细胞(胚胎)源性; 在p48-CRE⁺Lox-Stop-Lox(LSL)-Kras^{G12D}p-53^{fllox/+}胰腺恶性肿瘤模型的TME中同样存在胚胎起源和成体造血干细胞起源的两群TAM^[15]; 谱系示踪以及转录测序分析发现, 胚胎来源的TAM表现出了更强的增殖活性, 并通过重塑细胞外基质来促进胰腺恶性肿瘤的纤维化, 单核细胞来源的TAM则表现出更强的抗原递呈能力。MULLER团队^[16]在对人的神经胶质瘤样本进行单细胞测序后发现TME中的确存在两个亚群的TAM, 胚胎源性TAM是早期肿瘤的主要浸润亚群, 而单核细胞源性的TAM在晚期肿瘤中大量浸润, 产生更多免疫抑制性的因子, 这可能与疾病的预后相关。由此可见, TAM的起源具有组织特异性, 不同来源的TAM在特定的肿瘤组织中所发挥的作用仍需进一步的探索。

2 TAM的功能可塑性与代谢变化

2.1 TAM的功能可塑性

早期研究认为, TAM可划分为两种相反的极化状态: 经典激活的M1极化状态和选择性激活的M2极化状态。经典激活的M1样TAM通过释放促炎细胞因子、肿瘤坏死因子来抑制肿瘤生长; M2样TAM通过重塑基质、吞噬活性和释放血管生成因子来支持肿瘤的生长^[17]。随着单细胞技术的发展, 研究者发现在复杂的TME中仅用M1和M2极化来划分TAM的功能状态是非常极端的, 即真正极化成两种状态的TAM是罕见的, 在神经胶质瘤、乳腺癌和肺癌中发现有一群TAM可以同时表达M1和M2相关标志基



TAM可以由胚胎源性或单核细胞源性的组织特异性驻留巨噬细胞以及正在分化的单核细胞发展而来。随着TME中细胞因子的种类和浓度比例的改变, TAM的激活表型也随之发生动态变化并发挥不同的功能作用。

TAM can develop from embryonic-derived or monocyte-derived tissue-specific resident macrophages and monocytes undergoing differentiation. As the ratio of cytokine types and concentrations in TME changes, the activation phenotype of TAMs changes dynamically to play different functional roles.

图1 TAM来源及激活的模式图

Fig.1 Pattern diagram of TAM sources and activation

因^[18], 因此不同类型TAM的相关标志基因还需要进一步的界定。

由于TAM并不是真正的巨噬细胞极化群体, 因此用“激活”替代“极化”进行表述更为准确。单细胞mRNA测序(single-cell mRNA sequencing, scRNA-seq)技术的发展让研究人员对TAM的激活类型有了更加精确的分类, 由当前的M1/M2极化模型延伸, 巨噬细胞激活的“光谱模型”可以扩展到至少9个类型^[19]。

TAM处于M1和M2两种类型之间的一种持续过渡状态, 每种细胞类型的比例取决于肿瘤环境中的信号类型和浓度。肿瘤微环境中的干扰素(interferon, IFN)与TAM表面的干扰素受体结合后, 活化细胞内的JAK-STAT信号通路, 诱导多种促炎性细胞

因子(IL-1β、IL-6和NOS2等)的表达, 促进M0-TAM向M1-TAM方向激活; 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等介质可以与TAM表面的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)识别, 通过髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MYD88)介导胞内激酶活化, 激活转录关键因子NF-κB来调控炎症基因的表达, 促进M1-TAM的激活。M1样TAM对由硫胺素焦磷酸(thiamine pyrophosphate, TPP)、细菌产物(lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)或IFN-γ传递的危险信号作出反应, 吸引并激活适应性免疫系统的细胞, 从而表达高水平的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase 2, NOS2)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和细胞因子IL-12等发挥吞噬和

杀伤肿瘤细胞的功能。硫辛酸(lipoic acid, LA)可以抑制LPS诱导的M1-TAM激活,从而使TAM的激活向M2过渡。当TME中存在较高浓度的IL-10、IL-4、IL-13、前列腺素(prostaglandin, PGE)和糖皮质激素(glucocorticoid, GC)时, M0-TAM的表面受体与这些因子结合后激活胞内的一系列生理生化变化,促使细胞向M2样TAM极化。致瘤性的M2样TAM表达高水平的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和IL-10,诱导血管生成,加速肿瘤细胞的免疫逃逸; M2样TAM还可以表达多种刺激肿瘤细胞增殖和存活的细胞因子,如: 上皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等发挥免疫抑制,促进肿瘤生长等功能。然而,随着肿瘤发展, TME中细胞因子的种类和浓度比例会发生改变, TAM的激活表型也会随之发生动态变化并发挥不同的功能作用。由于肿瘤具有不同的疾病谱, TAM所表达的表面标志物与肿瘤类型以及时空状态密切相关^[20]。因此, TAM激活的中间态类型以及具体的刺激因子仍无法确定(图1)。

2.2 TAM的代谢变化

M2-TAM在激活过程中分泌免疫抑制分子可以促进肿瘤细胞内代谢改变^[21],而新出现的证据表明TAM自身的代谢如: 葡萄糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢等^[22]也发生了变化,二者以相互影响的方式塑造新的功能表型。

在甲状腺癌细胞系和健康志愿者单核细胞的双孔共培养模型中,可获得单核细胞来源的TAM,进一步检测发现这些TAM的蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AKT1/mTOR)通路被激活并显示出明显的代谢转录组特征,即糖酵解增加^[2];对甲状腺癌组织样本进行免疫组化分析,发现M2-TAM中糖酵解相关酶和乳酸受体的表达也增加^[23]。除了葡萄糖代谢外, M2-TAM的脂质代谢也发生了变化,包括: 脂肪酸合成、摄取和存储等能力增强。其中, TME中的花生四烯酸代谢异常引起免疫功能障碍,即游离花生四烯酸被环氧合酶(cyclooxygenase, COX)和脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)代谢成为前列腺素2(prostaglandin E2, PGE2)和羟基二十烷四烯酸(hydroxyeicosatetraenoic acid, HETE)等,而PGE2会促进TAM的M2样激活。大量的临床和药理学研究表明,

COX2和PGE2在多种癌症类型如肺癌、结肠癌、膀胱癌和前列腺癌中的表达都有所升高,导致M2样的TAM激活并抑制了T、B淋巴细胞的增殖和降低了它们的杀伤能力,进而加快肿瘤发生发展^[24]。此外,氨基酸代谢也能影响TAM功能,比如多种小鼠肿瘤模型中M2-TAM的精氨酸酶1(arginase-1, ARG1)表达量升高,以及小鼠胶质母细胞瘤中的M1-TAM呈现出谷氨酸转运等代谢相关基因表达增加^[25],表明尿素循环可能对TAM的功能发挥有重要影响。然而,各代谢变化与TAM功能之间的关系以及作用机制还需要进一步探索。

3 TAM在不同类型肿瘤中的作用

研究转移瘤以及晚期癌症病人样本时发现高密度的M2-TAM与多种实体肿瘤包括甲状腺癌、肺癌、胃癌、乳腺癌、前列腺癌、子宫癌、脑癌和肝癌等^[26]患者的低生存率相关。TAM是一群异质性极高的细胞,被激活的M2-TAM可以在不同程度上发挥免疫抑制、促进血管/淋巴管生成、调节肿瘤细胞代谢和生长等功能以及产生耐药性等作用^[27]。

3.1 TAM在胃癌中的作用

胃癌(gastric carcinoma, GC)具有高发病率和高死亡率^[28],根据Lauren分型可将GC分为肠型、弥漫型和混合型三类^[29]。临床结果显示,弥漫型胃癌患者的肿瘤组织中TAM更倾向于M2样的功能表型,并伴随着更差的预后^[30]。胃癌患者的转移瘤组织中也存在大量的M2样TAM,表明M2样TAM可能促进胃癌的浸润和转移^[31]。虽然TANIYAMA等^[32]也发现恶性胃癌中M2样TAM聚集更多,但并非所有M2样的TAM都会导致胃癌的不良预后,明确不同类型的TAM在不同亚型的胃癌中发挥的作用也是今后的重要研究方向。

3.2 TAM在结直肠癌中的作用

尽管大多数的研究表明, M2-TAM具有促肿瘤功能并导致患者预后不良,但仍有一些研究表明, TAM在结直肠癌中具有抗肿瘤活性,并且能够提高无病生存率。SUGITA等^[33]指出肿瘤边缘的巨噬细胞通过与肿瘤细胞直接接触,以Fas配体依赖的方式诱导肿瘤细胞死亡,进而表现出抗肿瘤活性。使用定量的、多通路的免疫荧光法测量结直肠癌微环境中TAM的M1:M2极化谱,发现TAM的极化比例与结肠直肠癌的死亡率相关, M1:M2比例高与低死亡率

和良好的预后相关,反之与高死亡率和较差的预后相关^[34]。

3.3 TAM在神经胶质瘤中的作用

胶质瘤是最常见的脑恶性肿瘤,其特征是脑实质的弥漫性浸润、抵抗凋亡增强和基因组不稳定^[35]。卵黄囊来源的组织驻留型巨噬细胞(小胶质细胞)和外周浸润的骨髓来源巨噬细胞,是胶质瘤中最丰富的免疫细胞。胶质细胞/巨噬细胞被肿瘤细胞释放的可溶性因子招募到肿瘤附近,即成为胶质瘤相关巨噬细胞^[36]。此前的研究普遍认为,TAM是具有高周转率的短寿命细胞^[37],但谱系示踪实验证明M2-TAM可以在胶质瘤的TME中存活超过6周,并在肿瘤进展过程中保持持续的M2样功能状态;在含有M2-TAM的胶质瘤移植模型中,M2样TAM功能塑造出现更早,且肿瘤生长速度更快,这提示M2-TAM在病理背景下可发展成寿命长的细胞,并促进胶质瘤复发^[38]。

4 TAM的靶向免疫治疗

肿瘤现已成为危害人类生命安全最主要的原因之一,靶向肿瘤免疫在近几年的抗肿瘤治疗中极具潜力;除了靶向常见的T细胞和B细胞以外,TAM也逐渐成为肿瘤免疫治疗的热门靶点。随着对TAM、TME及肿瘤细胞之间相互作用的理解越来越深入,目前在靶向TAM方面开展了许多抗肿瘤治疗相关的探索,包括:抑制单核细胞被招募到肿瘤组织中,直接清除TAM中的M2,抑制M1样抗肿瘤的TAM转化为M2样促肿瘤的TAM,并促进M2样TAM向M1的TAM转化,以及对TAM进行代谢重编程等^[39-40]。

4.1 抑制TAM前体的招募

靶向TAM的策略之一为抑制TAM前体的招募,即阻止单核细胞被招募到肿瘤组织中,并防止其被激活为M2样TAM。

4.1.1 阻断CSF-1/CSF-1R信号通路 集落刺激因子1(colony stimulating factor-1, CSF-1)被认为是一种经典的肿瘤刺激因子,这是因为其可以招募单核细胞迁移到肿瘤部位,并促进M2-TAM的激活;集落刺激因子1受体(colony stimulating factor 1 receptor, CSF-1R)是一种表达于单核细胞上的酪氨酸激酶受体,在结合CSF-1或IL-34后,CSF-1R发生二聚化并传递信号,最终促进M2-TAM的增殖、迁移和存活^[41]。现已有多种靶向CSF-1、CSF-1R以及CSF-1R激酶活性的

抑制剂或抗体,其中包括PLX3397、JNJ-40346527、ARRY-382和BLZ945在内的CSF-1R抑制剂和包括RG7155、IMCCS4、FPA008在内的抗CSF-1R抗体,目前均已处于临床评估阶段^[42-43]。另外,CHAI等^[44]发现,miR-26a(一类小的非编码RNA)的表达可以抑制原发性肝癌中的CSF-1表达和M2-TAM激活。

在小鼠神经胶质瘤模型中,使用BLZ945(CSF-1R抑制剂)可以抑制小鼠肿瘤生长,并延长小鼠的生存时间^[45];另有研究表明,联合使用PLX3397(CSF-1R抑制剂)、溶瘤病毒和抗PD-1抗体,可以增强CD8⁺T细胞的抗肿瘤功能,延长结肠癌小鼠的生存时间^[46]。虽然CSF-1R抑制剂在靶向M2-TAM治疗中有着较好的效果,但临床结果显示其抗肿瘤作用还存在局限:肿瘤细胞产生的CSF-1可以下调肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)中HDAC2介导的单核细胞特异性趋化因子的表达,从而限制单核细胞的迁移;单独使用CSF-1R抑制剂则破坏了这种限制作用,导致TME中单核细胞招募的显著增加。因此,CSF-1R抑制剂可以与其他的治疗策略联合使用以此来弥补这个缺陷。

4.1.2 阻断CCL2/CCR2相互作用 肿瘤细胞通过释放CCL2等趋化因子招募表达其受体CCR2的单核细胞,并将其激活为M2样TAM,M2-TAM在促进肿瘤细胞侵袭和转移中发挥重要作用,因此靶向CCL2/CCR2是一种可行的抗肿瘤治疗策略。研究表明,阻断CCL2/CCR2相互作用,可以抑制M2-TAM的募集和激活,并显著降低肿瘤的发病率:卡鲁单抗(CNT088)阻断CCL2,可抑制前列腺癌细胞的生长^[47];PF-04136309(CCR2抑制剂)可以作用于CCR2⁺单核细胞,阻止M2-TAM的招募和迁移,以进一步增强抗肿瘤免疫^[48],PF-04136309在晚期胰腺癌的临床治疗中也表现出了良好的耐受性;将CCR2抑制剂联合抗PD-1药物,可以治疗皮肤T细胞淋巴瘤^[49]。然而,在转移性胰腺癌中,PF-04136309抑制剂与紫杉醇等其他的治疗药物联合使用时却出现了安全性问题。在TME这个复杂的环境中,其他趋化因子或者细胞因子等的加入极有可能通过代偿作用来回补CCL2/CCR2的缺失,因此CCL2/CCR2抑制剂与其他药物联合治疗的临床耐受性仍需进一步评估。

4.2 直接清除M2-TAM

M2-TAM的清除是免疫治疗过程中对抗其促瘤作用的最直接手段,放疗、化疗和靶向免疫药物

治疗相结合是临床治疗中有效清除M2-TAM的方法。氯膦酸脂质体(Clo-LipoDOTAP)在机体中能够被TAM吞噬,从而释放氯膦酸盐并被代谢为不可水解的ATP类似物,导致线粒体呼吸链阻断而对M2-TAM显示出细胞毒性。GOULIELMAKI等^[50]使用Clo-LipoDOTAP处理小鼠实体瘤,发现其可消除肿瘤组织中的M2-TAM并显著提高小鼠生存率;PIAGGIO等^[51]开发了新型的含氯膦酸盐脂质体可清除B16/F10皮下瘤中的M2-TAM,达到显著减缓原发肿瘤生长的效果。M2pep是一种独特的促凋亡肽,它在体内优先与小鼠M2-TAM结合并杀死M2-TAM,而对其他白细胞具有低亲和力。在没有使用抗癌药物的情况下,单独使用M2pep即可以选择性地减少M2样TAM群体,从而提高荷瘤小鼠存活率^[52]。小梁霉素(ET743, Yondelis)是一种源自加勒比被囊动物的天然生物碱,可诱导M2-TAM的DNA双链断裂,中断细胞周期,具有很强的抗癌特性,目前ET743已在I/II/III期临床试验中取得良好的疗效,并获得用于治疗卵巢癌和软组织肉瘤的上市批准^[53]。基于清除M2-TAM的一些靶向治疗策略还包括使用毒素偶联的单克隆抗体、通过形成细胞毒性T淋巴细胞以消耗M2-TAM等,这种靶向治疗的方式准确高效,但仍有毒副作用的问题需要克服。

4.3 靶向M2-TAM重编程

TAM具有高度的可塑性,其在肿瘤早期呈现M1样表型,但在肿瘤中晚期逐渐向M2样表型转换,而TME中的M1样TAM可以识别肿瘤细胞并启动免疫反应,M2样TAM则促进肿瘤生长和增殖。因此,将促肿瘤的M2样TAM重编程为抗肿瘤的M1样TAM亦是一种潜在的肿瘤治疗策略^[54]。

4.3.1 恢复TAM的吞噬能力 在稳态环境中,正常细胞可以通过表达抗吞噬分子来避免吞噬细胞(如巨噬细胞)的吞噬与清除,即“吞噬作用检查点”。许多研究表明,肿瘤细胞也会利用“吞噬检查点”来逃避免疫监视^[55]。因此,对吞噬检查点进行识别和干预,可为靶向M2-TAM以杀伤肿瘤细胞提供一种新的治疗途径。信号调节蛋白 α (signal-regulatory protein- α , SIRP α)可以识别CD47,释放一种“不要吃我”的信号,SIRP α 高表达于髓系细胞中,并与患者的低生存率相关。用CD47抗体干扰CD47-SIRP α 相互作用,能够恢复TAM对肿瘤细胞的吞噬作用,从而抑制肿瘤生长^[56]。例如,在胶质母细胞瘤中,抑制CD47

能够使TAM由促肿瘤表型转变为抗肿瘤表型^[57];在非小细胞肺癌模型中,抗CD47抗体可以促进M1样TAM在肿瘤组织中聚集,抑制肿瘤生长^[58];在人类淋巴瘤、膀胱癌和乳腺癌临床前模型中,抗CD47抗体治疗可激活适应性免疫反应,并通过CD8⁺T细胞和树突状细胞发挥抗肿瘤作用^[59]。CHEN等^[60]将预先载有抗CD47抗体的碳酸钙纳米颗粒包裹在纤维蛋白凝胶中,可使这种特异性抗体高效并完整地作用于TAM,使TAM倾向于向M1样表型转化^[60]。目前,有两种抗CD47单抗(Hu5F9-G4和CC-90002)和一种可阻断CD47-SIRP α 相互作用的人重组蛋白(TTI-621)正在进行I期临床检测^[61]。虽然阻断CD47-SIRP α 是一种极具潜力的治疗策略,关于该靶点的单抗、双抗以及融合蛋白已被广泛研究,但脱靶毒性仍然是该策略的局限性。

4.3.2 激活Toll样受体 Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)是一种先天免疫模式识别受体,可被细菌颗粒脂多糖和病毒核酸激活;在TME中,激活的TLR可以有效地将TAM向M1样表型转换^[62]。使用TLRs激动剂,如TLR3、TLR4、TLR7/8和TLR9的激动剂可促进先天免疫和适应性免疫快速激活^[63]。最常用的是激活TLR9的硫代磷酸胞嘧啶鸟嘌呤核苷酸、TLR7的咪喹莫特和TLR3的poly(I:C)^[64]。在小鼠乳腺肿瘤模型中,通过TLR7和TLR9激动剂的瘤内给药可增加肿瘤中单核细胞浸润和TAM的表型重塑^[65];TLR7和TLR8激动剂(3M-052)也可诱导M2样TAM重塑为M1样TAM,提高黑色素瘤患者TAM的抗肿瘤活性^[66]。临床应用,TLR7配体咪喹莫特是唯一被批准用于临床的TLR激动剂,并在基底细胞癌、黑色素瘤和乳腺癌皮肤转移中显示出抗肿瘤活性^[67];TLR7配体(咪喹莫特和852A)和TLR9配体(IMO-2055)也被证实具有抗肿瘤特性^[68]。使用载有TLR激动剂的纳米颗粒,可以更好地促进TAM的重编程,例如:负载R848(TLR7/TLR8激动剂)的纳米颗粒更易于在TAM中积累,并促进M2样TAM重塑为M1样TAM^[69];另一项基于肿瘤免疫治疗耐药性的研究表明,诱导TAM抗原呈递活性的长肽抗原和包裹TLR激动剂的纳米凝胶可作用于TAM,将免疫抑制的M2-TAM转化为免疫易感的M1-TAM^[70]。这种纳米技术提高了靶向药物目标传递的准确性和对TAM的长期再塑造,降低了药物对其他健康组织的毒副作用。

4.3.3 抑制磷脂酰肌醇3-激酶 γ 表达 磷脂酰肌醇3-激酶 γ (phosphatidylinositol-3-kinase γ , PI3K γ)作为一个分子开关,在关闭“免疫抑制程序”的同时,也可关闭“免疫刺激程序”^[71]。KANEDA等^[72]的研究表明,TAM中PI3K γ 活性的缺失能够诱导MHC-II和促炎细胞因子的表达,同时减少IL-10和精氨酸酶等免疫抑制分子的表达;DE HENAU等^[73]的研究也显示,PI3K γ 抑制剂(NVP-BEZ235)与免疫检查点抑制剂联合使用时,表现出协同抑制肿瘤生长效果;在乳腺癌和胰腺导管腺癌小鼠模型中,抑制PI3K γ 能够通过重编程巨噬细胞,从而解除免疫抑制状态,进而抑制肿瘤细胞侵袭和转移^[74-75]。因此,PI3K γ 抑制可以控制M2-TAM从免疫抑制到免疫激活的转换,与其他免疫检查点抑制剂联合治疗可能成为一个更有效的治疗方式。

4.3.4 其他靶向TAM重塑的方法 基于siRNA的抗癌药物已经进入临床试验,其中一些siRNA被用来重新编程TAM并将其转化为M1样TAM^[76]。甘露糖基化的siRNA-纳米颗粒可以靶向TAM调控NF- κ B通路,进而诱导免疫激活^[77];将siRNA-肽纳米颗粒靶向传递到TAM可显著减少肿瘤组织中的M2-TAM,并提高动物的存活率^[78]。另外,一些lncRNAs(long ncRNAs)、circRNAs(circular RNAs)、miRNAs(microRNAs),如:miR-155、miR-23b-3p、lncRNA-00243等^[79]也被证实可以将抗炎、促瘤的M2样TAM重新编程,使其向促炎、抗瘤的M1样TAM发展。

纳米颗粒的摄取可以促进肿瘤内巨噬细胞激活,比如氧化铁纳米颗粒(Ferumoxytol)通过诱导肿瘤组织中M1样TAM相关的mRNA转录进而激活M1-TAM的促炎反应,最终抑制肿瘤生长;研究表明,静脉注射氧化铁纳米颗粒可以有效阻止肿瘤发展,目前该方法已被批准用于临床治疗早期乳腺癌^[40]。此外,纳米颗粒聚合物N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰也可以用于逆转M2样TAM^[80]。虽然以上两种基于siRNA以及纳米颗粒靶向TAM重塑的治疗方式已显示出巨大的临床潜力,但在复杂的肿瘤微环境中,二者的有效性、安全性以及人体耐受性仍需进一步探究。

4.4 TAM的代谢重编程

TAM的招募、迁移以及功能发挥均需要消耗能量,靶向TAM代谢过程可为免疫治疗开辟新的途径。雷帕霉素(Rapamycin)是mTOR的一种典型抑制剂,可

以通过抑制线粒体ROS和NLRP3炎症小体的产生,使M2样TAM转变为M1样TAM,这表明靶向葡萄糖代谢上游分子将有利于TAM发挥抗肿瘤作用^[81]。有研究发现,降糖药物二甲双胍可降低小鼠胰腺瘤和骨肉瘤模型中TAM的M2样极化^[82];己糖激酶2(hexokinase, HK2)的竞争性抑制剂2-脱氧葡萄糖可特异性抑制TME中M2-TAM的糖酵解,破坏M2-TAM的促肿瘤表型,但其中的分子机制仍有待研究^[83]。活化的Caspase-1可导致TAM的脂质积累并使其向促肿瘤表型分化,因此Caspase-1抑制剂,包括NCX-4016、YVAD和VAD,可使TAM重新编程为抗肿瘤表型,并在体内抑制肿瘤生长^[84]。肿瘤细胞促进M2-TAM膜胆固醇外排,此过程受到ATP结合转运体(ABC转运体)的调节。ABC转运体促进M2-TAM产生抑制IFN- γ (可诱导M1-TAM激活)的基因,因此,在小鼠膀胱癌和黑色素瘤以及卵巢癌模型中,ABC转运体的基因缺失或者靶向ABC转运体,可以阻止M2-TAM膜胆固醇外排,而使M2-TAM的促肿瘤表型转变为抗肿瘤表型^[85]。ARG1作为表征M2样TAM激活的标志性分子之一,在M2-TAM中特异性靶向ARG1可能显示出重要的治疗意义。其中L-去甲缬氨酸(ARG1的抑制剂)可抑制体外过表达ARG1后M2样TAM的增殖能力^[86]。虽然已有大量证据表明,在小鼠肿瘤模型中靶向TAM的代谢过程能够有效地抑制肿瘤生长,但仍需要更多的临床前研究来确定重编程TAM的表观遗传和代谢网络是否可以作为一种促进免疫治疗的手段。

5 小结与展望

众多研究已表明,TAM可起源于不同细胞,而TME中存在大量处于不同激活状态的TAM;此外,肿瘤复杂的微环境也会导致TAM本身的代谢变化以及功能改变。高水平的M2样TAM能够促进肿瘤的发生及转移,进而导致肿瘤患者预后更差,因此TAM成为癌症免疫治疗的一个十分有潜力的靶点。临床前和临床研究结果表明,抑制M2样TAM的募集,或者促进这类细胞的清除和重编程,能有效抑制肿瘤进展,改善肿瘤患者的预后。鉴于TAM免疫治疗可能存在耐药性,以及TAM显著减少或过度的表型逆转可能导致的潜在细胞毒副作用,现已开发出TAM靶向治疗与其他肿瘤治疗方法相结合的新型治疗方法,以发挥更有效的抗肿瘤作用。

然而, 现在仍有许多TAM的靶点未被发现, 或者有些靶点仍未开发出合适的靶向药物, 以及多种药物在靶向TAM的治疗中发挥关键作用的机制仍不清楚。利用多项实验技术, 如体内示踪技术和单细胞技术, 在空间和时间的维度研究TAM的代谢特征, 结合高分辨率质谱进行准确的代谢物鉴定, 可为靶向TAM代谢调控提供更精确的指导。在临床试验中, 继续评估哪些患者群体适合TAM靶向免疫治疗或者哪些患者适合进行靶向TAM和靶向其他免疫细胞联合治疗对疾病的指示、诊断、治疗和预后具有重要意义。

参考文献 (References)

- [1] DE PALMA M, LEWIS C E. Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(3): 277-6.
- [2] NETEA-MAIER R T, SMIT J W A, NETEA M G. Metabolic changes in tumor cells and tumor-associated macrophages: a mutual relationship [J]. *Cancer Lett*, 2018, 413: 102-9.
- [3] MURRAY P J, ALLEN J E, BISWAS S K, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14-0.
- [4] 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): 5728-9.
- [5] GOMEZ PERDIGUERO E, GEISSMANN F. Myb-independent macrophages: a family of cells that develops with their tissue of residence and is involved in its homeostasis [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2013, 78: 91-0.
- [6] DE PALMA M, VENERI M A, GALLI R, et al. Tie2 identifies a hematopoietic lineage of proangiogenic monocytes required for tumor vessel formation and a mesenchymal population of pericyte progenitors [J]. *Cancer Cell*, 2005, 8(3): 211-6.
- [7] LOYHER P L, HAMON P, LAVIRON M, et al. Macrophages of distinct origins contribute to tumor development in the lung [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(10): 2536-3.
- [8] MANTOVANI A, MARCHESI F, MALESCI A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 399-6.
- [9] FRANKLIN R A, LI M O. Ontogeny of tumor-associated macrophages and its implication in cancer regulation [J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(1): 20-4.
- [10] SIEWEKE M H, ALLEN J E. Beyond stem cells: self-renewal of differentiated macrophages [J]. *Science*, 2013, 342(6161): 1242974.
- [11] MANTOVANI A, MARCHESI F, JAILLON S, et al. Tumor-associated myeloid cells: diversity and therapeutic targeting [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3): 566-8.
- [12] WANG N, WANG S, WANG X, et al. Research trends in pharmacological modulation of tumor-associated macrophages [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(1): e288.
- [13] ZHOU J, TANG Z, GAO S, et al. Tumor-associated macrophages: recent insights and therapies [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 188.
- [14] BOWMAN R L, KLEMM F, AKKARI L, et al. Macrophage ontogeny underlies differences in tumor-specific education in brain malignancies [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(9): 2445-9.
- [15] YANG S, LIU Q, LIAO Q. Tumor-associated macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma: origin, polarization, function, and reprogramming [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 607209.
- [16] MULLER S, KOHANBASH G, LIU S J, et al. Single-cell profiling of human gliomas reveals macrophage ontogeny as a basis for regional differences in macrophage activation in the tumor microenvironment [J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1): 234.
- [17] SHARIFI L, NOWROOZI M R, AMINI E, et al. A review on the role of M2 macrophages in bladder cancer; pathophysiology and targeting [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105880.
- [18] 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): 1293-6.
- [19] XUE J, SCHMIDT S V, SANDER J, et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation [J]. *Immunity*, 2014, 40(2): 274-8.
- [20] SCHOUPPE E, DE BAETSELIER P, VAN GINDERACHTER J A, et al. Instruction of myeloid cells by the tumor microenvironment: open questions on the dynamics and plasticity of different tumor-associated myeloid cell populations [J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(7): 1135-5.
- [21] GABRILOVICH D I, NAGARAJ S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(3): 162-4.
- [22] VAN DYKEN S J, LOCKSLEY R M. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 317-3.
- [23] POCZOBUTT J M, DE S, YADAV V K, et al. Expression profiling of macrophages reveals multiple populations with distinct biological roles in an immunocompetent orthotopic model of lung cancer [J]. *J Immunol*, 2016, 196(6): 2847-9.
- [24] DAURKIN I, ERUSLANOV E, STOFFS T, et al. Tumor-associated macrophages mediate immunosuppression in the renal cancer microenvironment by activating the 15-lipoxygenase-2 pathway [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(20): 6400-9.
- [25] BISWAS S K, GANGI L, PAUL S, et al. A distinct and unique transcriptional program expressed by tumor-associated macrophages (defective NF-kappaB and enhanced IRF-3/STAT1 activation) [J]. *Blood*, 2006, 107(5): 2112-2.
- [26] GUEN N, CRESPO I, BRON S, et al. Angiogenic activity of breast cancer patients' monocytes reverted by combined use of systems modeling and experimental approaches [J]. *PLoS Comput Biol*, 2015, 11(3): e1004050.
- [27] 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): 3347-0.
- [28] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-4.

- [29] LAUREN P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification [J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965, 64: 31-9.
- [30] HARADA K, DONG X, ESTRELLA J S, et al. Tumor-associated macrophage infiltration is highly associated with PD-L1 expression in gastric adenocarcinoma [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(1): 31-40.
- [31] KIM T S, DA SILVA E, COIT D G, et al. Intratumoral immune response to gastric cancer varies by molecular and histologic subtype [J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(6): 851-60.
- [32] TANIYAMA D, TANIYAMA K, KURAOKA K, et al. Long-term follow-up study of gastric adenoma; tumor-associated macrophages are associated to carcinoma development in gastric adenoma [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(6): 929-9.
- [33] SUGITA J, OHTANI H, MIZOI T, et al. Close association between Fas ligand (FasL; CD95L)-positive tumor-associated macrophages and apoptotic cancer cells along invasive margin of colorectal carcinoma: a proposal on tumor-host interactions [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2002, 93(3): 320-8.
- [34] VAYRYNEN J P, HARUKI K, LAU M C, et al. The prognostic role of macrophage polarization in the colorectal cancer microenvironment [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(1): 8-9.
- [35] FURNARI F B, FENTON T, BACHOO R M, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment [J]. *Genes Dev*, 2007, 21(21): 2683-0.
- [36] MATHIVET T, BOULETI C, VAN WOENSEL M, et al. Dynamic stroma reorganization drives blood vessel dysmorphia during glioma growth [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(12): 1629-5.
- [37] YONA S, KIM K W, WOLF Y, et al. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis [J]. *Immunity*, 2013, 38(1): 79-1.
- [38] GEORGIEVA P B, MATHIVET T, ALT S, et al. Long-lived tumor-associated macrophages in glioma [J]. *Neurooncol Adv*, 2020, 2(1): vdaa127.
- [39] KLUG F, PRAKASH H, HUBER P E, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS⁺/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(5): 589-2.
- [40] ZANGANEH S, HUTTER G, SPITLER R, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues [J]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(11): 986-4.
- [41] OTERO K, TURNBULL I R, POLIANI P L, et al. Macrophage colony-stimulating factor induces the proliferation and survival of macrophages via a pathway involving DAP12 and beta-catenin [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(7): 734-3.
- [42] EDWARDS V D, SWEENEY D T, HO H, et al. Targeting of colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) in the CLL microenvironment yields antineoplastic activity in primary patient samples [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(37): 24576-9.
- [43] QUAIL D F, BOWMAN R L, AKKARI L, et al. The tumor microenvironment underlies acquired resistance to CSF-1R inhibition in gliomas [J]. *Science*, 2016, 352(6288): aad3018.
- [44] CHAI Z T, ZHU X D, AO J Y, et al. microRNA-26a suppresses recruitment of macrophages by down-regulating macrophage colony-stimulating factor expression through the PI3K/Akt pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 56.
- [45] PYONTECK S M, AKKARI L, SCHUHMACHER A J, et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression [J]. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1264-72.
- [46] SHI G, YANG Q, ZHANG Y, et al. Modulating the tumor microenvironment via oncolytic viruses and CSF-1R inhibition synergistically enhances anti-PD-1 immunotherapy [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(1): 244-60.
- [47] PIENTA K J, MACHIELS J P, SCHRIJVERS D, et al. Phase 2 study of carlumab (CNTO 888), a human monoclonal antibody against CC-chemokine ligand 2 (CCL2), in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(3): 760-8.
- [48] YANG H, ZHANG Q, XU M, et al. CCL2-CCR2 axis recruits tumor associated macrophages to induce immune evasion through PD-1 signaling in esophageal carcinogenesis [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 41.
- [49] WU X, SINGH R, HSU D K, et al. A small molecule CCR2 antagonist depletes tumor macrophages and synergizes with anti-PD-1 in a murine model of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(7): 1390-4.
- [50] GOULIELMAKI E, BERMUDEZ-BRITO M, ANDREOU M, et al. Pharmacological inactivation of the PI3K p110delta prevents breast tumour progression by targeting cancer cells and macrophages [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 678.
- [51] PIAGGIO F, KONDYLLIS V, PASTORINO F, et al. A novel liposomal clodronate depletes tumor-associated macrophages in primary and metastatic melanoma: anti-angiogenic and anti-tumor effects [J]. *J Control Release*, 2016, 223: 165-7.
- [52] CIESLEWICZ M, TANG J, YU J L, et al. Targeted delivery of proapoptotic peptides to tumor-associated macrophages improves survival [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(40): 15919-4.
- [53] GORDON E M, SANKHALA K K, CHAWLA N, et al. Trabectedin for soft tissue sarcoma: current status and future perspectives [J]. *Adv Ther*, 2016, 33(7): 1055-1.
- [54] SAWA-WEJKSZA K, KANDEFER-SZERSZEN M. Tumor-associated macrophages as target for antitumor therapy [J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2018, 66(2): 97-1.
- [55] 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): 225-2.
- [56] VAETEEWOOTTACHARN K, KARIYA R, POTHIPAN P, et al. Attenuation of CD47-SIRPalpha signal in cholangiocarcinoma potentiates tumor-associated macrophage-mediated phagocytosis and suppresses intrahepatic metastasis [J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(2): 217-5.
- [57] ZHANG M, HUTTER G, KAHN S A, et al. Anti-CD47 treatment stimulates phagocytosis of glioblastoma by M1 and M2 polarized macrophages and promotes M1 polarized macrophages *in Vivo* [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153550.
- [58] WEISKOPF K, JAHCHAN N S, SCHNORR P J, et al. CD47-blocking immunotherapies stimulate macrophage-mediated destruction of small-cell lung cancer [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(7): 2610-20.
- [59] LIU X, PU Y, CRON K, et al. CD47 blockade triggers T cell-mediated destruction of immunogenic tumors [J]. *Nat Med*, 2015, 21(10): 1209-5.

- [60] CHEN Q, WANG C, ZHANG X, et al. *In situ* sprayed bioresponsive immunotherapeutic gel for post-surgical cancer treatment [J]. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14(1): 89-7.
- [61] National library of medicine resources for patients [J]. *Nursing*, 2018, 48(6): 70.
- [62] CASSETTA L, POLLARD J W. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12): 887-4.
- [63] LI C, XU X, WEI S, et al. Tumor-associated macrophages: potential therapeutic strategies and future prospects in cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001341.
- [64] ZENG Q, JEWELL C M. Directing toll-like receptor signaling in macrophages to enhance tumor immunotherapy [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2019, 60: 138-5.
- [65] LE MERCIER I, POUJOL D, SANLAVILLE A, et al. Tumor promotion by intratumoral plasmacytoid dendritic cells is reversed by TLR7 ligand treatment [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(15): 4629-40.
- [66] SINGH M, KHONG H, DAI Z, et al. Effective innate and adaptive antimelanoma immunity through localized TLR7/8 activation [J]. *J Immunol*, 2014, 193(9): 4722-1.
- [67] MENZIES S, MC MENAMIN M, BARRY R. Lentigo maligna successfully treated with combination therapy of topical tazarotene and imiquimod [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2017, 42(4): 468-70.
- [68] ADAMS S, KOZHAYA L, MARTINIUK F, et al. Topical TLR7 agonist imiquimod can induce immune-mediated rejection of skin metastases in patients with breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24): 6748-7.
- [69] RODELL C B, ARLAUCKAS S P, CUCCARESE M F, et al. TLR7/8-agonist-loaded nanoparticles promote the polarization of tumour-associated macrophages to enhance cancer immunotherapy [J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(8): 578-8.
- [70] MURAOKA D, SEO N, HAYASHI T, et al. Antigen delivery targeted to tumor-associated macrophages overcomes tumor immune resistance [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1278-4.
- [71] ZHENG W, POLLARD J W. Inhibiting macrophage PI3Kgamma to enhance immunotherapy [J]. *Cell Res*, 2016, 26(12): 1267-8.
- [72] KANEDA M M, MESSER K S, RALAINIRINA N, et al. Corrigendum: PI3Kgamma is a molecular switch that controls immune suppression [J]. *Nature*, 2017, 542(7639): 124.
- [73] DE HENAU O, RAUSCH M, WINKLER D, et al. Overcoming resistance to checkpoint blockade therapy by targeting PI3K-gamma in myeloid cells [J]. *Nature*, 2016, 539(7629): 443-7.
- [74] TAKEDA A J, MAHER T J, ZHANG Y, et al. Human PI3K-gamma deficiency and its microbiota-dependent mouse model reveal immunodeficiency and tissue immunopathology [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4364.
- [75] QIN H, YU H, SHENG J, et al. PI3Kgamma inhibitor attenuates immunosuppressive effect of poly(l-glutamic acid)-combretastatin A4 conjugate in metastatic breast cancer [J]. *Adv Sci*, 2019, 6(12): 1900327.
- [76] LEE S J, KIM M J, KWON I C, et al. Delivery strategies and potential targets for siRNA in major cancer types [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 104: 2-5.
- [77] ORTEGA R A, BARHAM W, SHARMAN K, et al. Manipulating the NF-kappaB pathway in macrophages using mannosylated, siRNA-delivering nanoparticles can induce immunostimulatory and tumor cytotoxic functions [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 2163-7.
- [78] CONDE J, BAO C, TAN Y, et al. Dual targeted immunotherapy via in vivo delivery of biohybrid RNAi-peptide nanoparticles to tumour-associated macrophages and cancer cells [J]. *Adv Funct Mater*, 2015, 25(27): 4183-4.
- [79] FENG X, YANG S. Long non-coding RNA LINC00243 promotes proliferation and glycolysis in non-small cell lung cancer cells by positively regulating PDK4 through sponging miR-507 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 463(1/2): 127-6.
- [80] ZIMEL M N, HOROWITZ C B, RAJASEKHAR V K, et al. HPMA-copolymer nanocarrier targets tumor-associated macrophages in primary and metastatic breast cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(12): 2701-10.
- [81] KO J H, YOON S O, LEE H J, et al. Rapamycin regulates macrophage activation by inhibiting NLRP3 inflammasome-p38 MAPK-NFkappaB pathways in autophagy- and p62-dependent manners [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 40817-1.
- [82] UEHARA T, EIKAWA S, NISHIDA M, et al. Metformin induces CD11b⁺-cell-mediated growth inhibition of an osteosarcoma: implications for metabolic reprogramming of myeloid cells and anti-tumor effects [J]. *Int Immunol*, 2019, 31(4): 187-8.
- [83] PENNY H L, SIEOW J L, ADRIANI G, et al. Warburg metabolism in tumor-conditioned macrophages promotes metastasis in human pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(8): e1191731.
- [84] NIU Z, SHI Q, ZHANG W, et al. Caspase-1 cleaves PPARgamma for potentiating the pro-tumor action of TAMs [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 766.
- [85] GOOSSENS P, RODRIGUEZ-VITA J, ETZERODT A, et al. Membrane cholesterol efflux drives tumor-associated macrophage reprogramming and tumor progression [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(6): 1376-4.
- [86] SZLOSAREK P W, LUONG P, PHILLIPS M M, et al. Metabolic response to pegylated arginine deiminase in mesothelioma with promoter methylation of argininosuccinate synthetase [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): e111-3.