

肿瘤相关巨噬细胞的作用综述

王一晨¹, 杨文山¹, 董宪喆², 胡 园¹

¹解放军总医院医疗保障中心 药剂科, 北京 100853; ²首都医科大学宣武医院 药学部, 北京 100053

摘要:巨噬细胞广泛参与固有免疫及适应性免疫, 其表型和功能具有很大可塑性。肿瘤微环境能够诱导巨噬细胞分化, 在不同微环境下巨噬细胞可分化为经典活化型 (M1 表型) 和替代活化型 (M2 表型), 而大量活化的巨噬细胞浸润肿瘤间质, 被称为肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM), 多具 M2 表型, 能通过分泌多种活性物质促进肿瘤生长、侵袭和转移。肿瘤组织中巨噬细胞的表型区分及其对肿瘤发生、发展过程中作用机制的阐明, 为围绕巨噬细胞展开的肿瘤靶向治疗奠定理论基础。

关键词: 癌症; 肿瘤; 肿瘤相关巨噬细胞; 肿瘤微环境; 细胞极化; 细胞免疫

中图分类号: R 730.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2021)12-1315-07 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2021.12.017

网络出版时间: 2021-11-20 10:45 **网络出版地址:** http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20211119.1109.002.html

引用本文: 王一晨, 杨文山, 董宪喆, 等. 肿瘤相关巨噬细胞的作用综述 [J]. 解放军医学院学报, 2021, 42 (12) : 1315-1321.

Research advances in role of tumor-associated macrophages

WANG Yichen¹, YANG Wenshan¹, DONG Xianzhe², HU Yuan¹

¹ Pharmaceutical Sciences Research Division, Medical Supplier Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;

² Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding authors: DONG Xianzhe. Email: dongxianzhe@163.com; HU Yuan. Email: huyuan1980619@126.com

Abstract: Macrophage is a diverse phenotype that has important functions in inherent and adaptive immunity. The macrophages can be induced into classical activation type (M1 phenotype) and alternative activation type (M2 phenotype) under different tumor microenvironment. This large number of activated macrophages infiltrate the tumor stroma and are referred to as tumor-associated macrophages. TAMs present M2 phenotype mostly and can secrete active substance to promote tumor growth, invasion and metastasis. The clarification of the role of macrophage phenotypes in tumor tissues and their developmental processes make it possible to target cancer treatment centered on macrophages.

Keywords: cancer; tumor; tumor-associated macrophage; tumor microenvironment; cell polarization; cell immunity

Cited as: Wang YCH, Yang WSH, Dong XZH, et al. Research advances in role of tumor-associated macrophages [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2021, 42 (12) : 1315-1321.

2018年, 全世界约有210万新增肺癌病例, 180万例死亡; 排在第2位的是乳腺癌, 每年同样有近210万新增确诊患者, 死亡率为6.6%; 后面依次为前列腺癌、结肠癌、非黑色素瘤、胃癌等^[1]。在发达国家, 肺癌、结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌的发生率最高, 而在发展中国家, 胃癌、肝

癌、食管癌和宫颈癌的发生率居于前列^[2]。由于人口增长及老龄化等原因, 癌症发生率将在全球范围内持续增长。探讨癌症的发生机制, 创新治疗策略以挽救患者, 成为当前医学界关注的焦点问题之一。癌症发生普遍被认为是一个多步骤、多因素驱动的进程性发展的过程, 涉及新的癌细胞集落的传播、侵袭、存活和生长的改变, 这些细胞集落由细胞内和细胞间信号转导级联的网络调节, 机制比较复杂^[3]。单核细胞被肿瘤细胞或间质细胞产生的化学因子、细胞因子、生长因子招募后进一步分化, 产生了肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM)^[4-5]。长期以来, TAM被归类为免疫细胞的一种, 具有抗肿瘤作用, 而随着研究越来越深入, 人们发现它在肿瘤进展中

收稿日期: 2021-01-04

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81773778); 中国博士后基金项目 (2020T130438; 2019M650775)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81773778); China Postdoctoral Foundation Project (2020T130438; 2019M650775)

作者简介: 王一晨, 男, 硕士。研究方向: 胃肿瘤与临床药理。Email: wangyichen0701@126.com

通信作者: 董宪喆, 女, 博士, 副主任药师。Email: dongxianzhe@163.com; 胡园, 女, 博士, 副研究员。Email: huyuan1980619@126.com

也发挥至关重要的作用^[6]。

1 TAM 极化与分型

巨噬细胞源自髓细胞系、卵黄囊、胎儿肝祖细胞的胚胎前体或造血起源的单核细胞前体,具有良好的增殖能力^[7-8]。按照镜像命名法,巨噬细胞被分为两大类,功能状态谱的两个极端^[9]: 1) 在 IFN- γ (interferon- γ)、LPS (lipopolysaccharide)、TNF- α (tumor necrosis factor- α) 等刺激下可分化为经典活化巨噬细胞 (M1 表型)。M1 巨噬细胞产生炎症和免疫刺激细胞因子,触发适应性反应,分泌活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和氮中间体,参与宿主先天防御,并对转化细胞具有细胞毒性作用,主要参与 Th1 型免疫应答,抵御病原体入侵,监视肿瘤病变,因而被视为抗肿瘤或“良好”的巨噬细胞^[10-11]。2) 在辅助性 T 细胞 2 分泌的白细胞介素 (IL-4、IL-10 和 IL-13) 诱导下分化为替代活化型巨噬细胞 (M2 表型)。M2 表型对辅助性 T 细胞 2 所介导的涉及体液免疫、伤口愈合和组织重塑的免疫反应至关重要^[10]。另外, M2 型产生生长因子,使组织修复和血管生成激活,具有高清除活性,可抑制适应性免疫应答,因而被视为促肿瘤的“不良”巨噬细胞^[12]。M2 表型又可细分为 M2a、M2b 和 M2c 三个亚组, M2a 巨噬细胞由 IL-4 或 IL-13 引发, M2b 巨噬细胞被免疫复合物 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 和 IL-1Ra 极化, M2c 巨噬细胞受 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和糖皮质激素的刺激^[13]。基于广泛研究提出,肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中的 TAM 大多极化为抗炎巨噬细胞 (M2 表型),除了能促进肿瘤血管形成、生长、各种免疫抑制细胞因子的表达外,还具有提升 IL-10、TGF- β 和高精氨酸酶-1 的活性、激发细胞表面标志物表达的潜能^[14-15]。而这与 M1 型巨噬细胞分泌的包括 TNF- α 、IL-1b 和 IL-12 在内的多数促炎介质功能相反^[16]。

TAM 可由不同的亚群组成具有不同功能的肿瘤区域。在胃癌患者病理组织检测中发现 TAM 主要分布在: 1) 癌巢周围 (特别是黏膜内); 2) 癌组织坏死灶周围; 3) 癌组织小血管周围和纤维间质^[17]。TAM 通过调节趋化因子、生长因子和清道夫受体的表达参与肿瘤进展,肿瘤细胞通过释放各种细胞因子调节 TAM 极化。清道夫受体 CD163 和 CD206 作为细胞表面标志物在 M2 型 TAM 中高表达,被认为可用于区分 M2 表型与其他 M1 表型巨噬细胞^[18-19]。Notch 信号转导通路作为一种

高度保守的信号转导途径,涉及包括增殖、血管生成、缺氧、肿瘤干细胞活性和上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transformation, EMT) 等多个细胞生物学过程,也可参与诱导 TAM 极化^[20-22]。TLR 的配体 (如 LPS 或 IFN- γ) 可诱导巨噬细胞极化为 M1 表型,促进炎症反应,杀伤肿瘤细胞;辅助型 T 细胞 2 (T helper 2, Th2) 的细胞因子 (如 IL-4 或 IL-13) 可刺激巨噬细胞转化为 M2 表型,抑制炎症反应并促进肿瘤的进展^[23]。另外, Akt/mTOR 通路受到抑制后可诱导巨噬细胞向 M1 型极化;相反地,激活 Akt/mTOR 通路可导致 M2 型极化,从而抑制促炎因子的分泌^[24]。在肿瘤微环境中,各种转录因子如 IRF-4、Stat6、PPAR- γ 、内皮素-2、VEGF-A 和 EMAP II 都能对替代活化 M2 型巨噬细胞产生调控作用^[25]。TAM 在肿瘤进展期的表型是可调节的,在初期与 M1 型相似,进展到晚期则多转变为 M2 型^[26]。此外,因为不产生促进肿瘤细胞增殖的物质, TAM 主要通过促进肿瘤的侵袭来增加细胞外基质和基膜的降解,由此可见 TAM 的浸润程度与肿瘤进展密切相关^[27]。

2 TAM 和肿瘤微环境的关联

肿瘤微环境由多种细胞,各种化学因子、细胞因子,酶类以及胞外基质形成。TME 中细胞种类繁多,包括 TAM、癌症相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblasts, CAF)、组织特异性间叶细胞、内皮细胞、固有及特异性免疫细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、骨髓来源抑制细胞、细胞因子和细胞外基质^[3,28-29]。肿瘤与 TME 的关联始于其生长早期并存在于整个发展过程^[30-31]。TME 对肿瘤进展的贡献很大程度上依赖于定居在内的“居民”^[32-33]。TME 内异质细胞对肿瘤初始形成至关重要。CAF 代表 TME 内的大多数基质细胞,可分泌胶原蛋白和细胞因子等,有助于形成细胞外基质的结构框架^[34-35]。细胞外基质被证实为引发早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素^[36]。髓源性抑制细胞 (myeloid inhibitory cell, MDSC) 是一种多样的骨髓祖细胞,它可以产生精氨酸酶 1 (arginase 1, ARG1) 促进肿瘤细胞生长并抑制免疫细胞功能。活化 T 细胞和 Treg 细胞亚群可在细胞表面表达细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4, CD152), 这种蛋白能够作为免疫检查点分子,下调 T 细胞并抑制抗肿瘤反应^[37]。TAM 促进肿瘤发生可以通过以下几种途径: 1) 释放许多血管生成因子,包括刺激肿瘤内血管生成的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth

factor, VEGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和碱性成纤维细胞生长因子; 2) TAM分泌许多信号分子、生长因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),从而激活肿瘤细胞上皮-间质转化, 侵袭和转移^[38]; 3) TAM有助于TME中IL-10和TGF- β 高水平表达^[39], 同时还表达一些低水平的炎性细胞因子(如IL-1, IL-6, IL-12和TNF- α), 响应来自TME的刺激^[40], 通过各种细胞因子的作用促进肿瘤干细胞的形成和维持; 4) TAM负调节细胞毒性效应细胞^[7], 如CD8⁺、NK和NKT细胞, 并通过细胞因子、代谢酶与表面受体相互作用, 促进免疫抑制性Treg细胞和MDSC的扩增。

作为TME的一员, TAM的生物活性会受到TME中各种化学物质影响。LPS、IFN- γ 和GM-CSF通过转录因子Stat1、IRF1或IRF5起作用, 以诱导促炎因子、诱导型一氧化氮合酶、抗肿瘤细胞因子和趋化因子的产生, 刺激M1型TAM活化^[15]。肿瘤来源的IL-4、IL-13、IL-10、M-CSF和乳酸, 通过转录因子Stat3/6、Klf2/4和IRF3/5的作用激活精氨酸酶依赖性精氨酸代谢, 促进M2型TAM的活化^[41-43]。TME中非受体酪氨酸激酶FAK受到抑制会减少CAF的募集和迁移, 它是巨噬细胞迁移的关键调节因子^[44-45]。邹奇^[46]研究发现抑癌基因VPS33B的表达与巨噬细胞免疫浸润呈负相关, 它能降低ANXA2的表达来调控趋化因子通路, 从而调控TME中TAM的趋化水平, 影响患者预后。吴昊^[47]证实通过敲低LncRNA NR028的表达, 会使M2型巨噬细胞促胃癌细胞转移的功能减弱。另有研究发现, B、T淋巴细胞衰减因子(B-and T-lymphocyte attenuator, BTLA)与巨噬细胞的表达呈正相关。阻断BTLA可以显著阻断巨噬细胞对T细胞增殖的抑制^[48]。另外, 对PD-L1的阻断可以显著阻断单核-吞噬细胞对T细胞增殖的抑制^[49]。张艳青等^[50]发现TGF- β 1下调miR-155的表达, 巨噬细胞会趋向M2型活化, 另一方面miR-155的下调可使TGFBR II表达增加, 增强TGF- β 1对巨噬细胞的调节效应。相关报道称, 信号通路如Stat3、Wnt、NF- κ B也参与肿瘤微环境的调节, 影响肿瘤进展^[51-52], 具体机制尚待证实。

3 TAM促进肿瘤细胞侵袭性

肿瘤细胞的浸润转移包括三个阶段: 1) 肿瘤细胞之间的解黏附作用和肿瘤细胞与细胞外基质之间黏附作用; 2) 肿瘤细胞与宿主细胞分泌蛋白

水解酶, 使肿瘤细胞周围的基质发生降解; 3) 肿瘤细胞与原基质成分发生解黏附作用, 通过肿瘤细胞的侵袭性及移动性结合前方新的基质成分形成转移灶^[53]。上述过程涉及多种黏附因子、水解酶、金属蛋白酶的代谢以及细胞运动、淋巴生成转移等机制^[54]。TAM可分泌生长因子如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、VEGF^[55]、PDGF以及CXCL和CCL家族趋化因子、基质降解酶等成分^[51]。其中VEGF-C由M2型TAM表达, 可促进结节淋巴管的生成^[56]。在CCL家族的CCL2能将炎症单核细胞中的CCR2募集到肿瘤组织中^[57-58]。活性CCL5通过结合趋化因子受体CCR1、CCR3和CCR5介导TAM募集也能促进淋巴结转移^[59]。侵袭和转移的关键步骤是蛋白酶对基膜的破坏, TAM通过分泌基质蛋白、基质重塑酶、蛋白酶、组织蛋白酶及趋化因子这些活性物质对正常组织间质消化和重塑, 辅助肿瘤细胞的恶性行为^[7,11]。岳文莉等^[60]证实在晚期肿瘤微环境中巨噬细胞由M1型向M2型转化, 不仅失去了杀伤肿瘤细胞的作用, 而且帮助肿瘤细胞发生免疫逃逸及免疫抑制作用, 促进肿瘤的侵袭和转移。MMP属于广泛参与细胞外基质降解的重要蛋白酶, 能够降解基膜以及细胞外基质, 进而破坏细胞屏障。M2型TAM上调癌细胞中MMP-2、MMP-9的表达, 提高癌细胞增殖活性, 促进其侵袭与迁移^[61]。

4 TAM与肿瘤免疫

形成免疫抑制性微环境是免疫逃逸机制的一种。肿瘤免疫抑制性微环境主要由免疫抑制分子、基质成分、抑制性的免疫细胞以及相关免疫抑制性细胞因子构成。其中免疫抑制性细胞主要包括TAM、调节性T细胞、MDSC、癌症相关CAF等, 在肿瘤发生过程中发挥强大的作用。调节性T淋巴细胞(简称Tregs)可诱导效应细胞凋亡、细胞溶解以及局部免疫耐受, 在自身免疫、癌症和代谢性炎症中发挥作用^[62-64]。MDSC能够干扰机体先天免疫功能, 抑制免疫细胞应答^[65-66]。癌症相关CAF不仅刺激肿瘤细胞增殖, 还调节肿瘤中免疫细胞的功能介导炎症反应^[67]。TAM受TGF- β 诱导表达朝向M2型分化^[68], 同时抑制CD4⁺T细胞增殖, 阻止T细胞对肿瘤细胞攻击; 同时分泌生长因子滋养肿瘤细胞, 促进肿瘤组织血管生成^[65]。IL-10是与癌症相关的有效免疫抑制细胞因子, M2型TAM分泌TGF- α 和IL-10可诱导程序性死亡蛋白配体的表达, 以此来抑制T细

胞对肿瘤的杀伤^[69]。另外，它们还抑制自然杀伤细胞的迁移，通过降低NK细胞的功能来抑制免疫反应^[70]。有研究发现血管活性肠肽上调激活的巨噬细胞的SIRP α 基因及蛋白表达水平，可竞争性抑制NF- κ B及PI3K-AKT信号的激活，负性调节巨噬细胞的免疫功能^[71]。PD-1作为免疫球蛋白超家族成员，是一种重要的免疫抑制分子。谢军^[72]收集的100例胃癌患者中，B7-H1阳性表达高达65%，作为配体与PD-1相互作用显著抑制效应T细胞的功能，参与免疫抑制进程。

5 TAM参与新生血管生成

肿瘤往往会建立完备的血液供应系统来满足其代谢的需要。血管为肿瘤生长提供营养和氧气支持，为脏器转移提供特殊通道，微血管密度越高则越利于癌细胞生长。在肿瘤微环境中，TAM以至少两种可能的方式支持血管生成：1) 转分化或直接掺入内皮层；2) 刺激预先存在的局部内皮细胞分化^[73-74]。TAM分泌的纤维细胞生长因子2是一种促血管生成的必需生长因子，可刺激内皮细胞生长、存活和迁移，也能促进肿瘤血管生成^[9]。在共培养系统中，检测到巨噬细胞中VEGF的表达显著增加，提示TAM是肿瘤微环境中VEGF的来源，它可上调胃癌细胞中VEGF的表达，促进肿瘤血管生成^[75]。郭嘉欣等^[76]研究验证了硫酸右旋糖苷对胃癌M2型巨噬细胞产生抑制作用，促使VEGF的表达下调，血管生成减少。另外，集落刺激因子1(colony stimulating factor 1, CSF-1)受到刺激后可以调节TAM的募集，借由TAM对VEGF的作用，促进肿瘤高密度血管网络形成^[77]。有关肠道肿瘤的研究发现再生的磷酸酶-3可通过激活TAM中的MAPK途径，刺激TAM分泌IL-6和IL-8，作用于结直肠肿瘤细胞，激活胞内NF- κ B途径，进一步促进血管生成^[78]。韩伟等^[79]通过Spearman等级相关分析发现TAM与微血管密度呈显著正相关，在与胃癌细胞相互作用后诱导癌细胞向血管迁移进而发生血管内渗，证明TAM能促进肿瘤血管生成。

6 TAM与癌症的预后及治疗

以往大量临床研究表明TAM会导致肿瘤患者预后不良。250例有完整临床资料的卵巢癌标本的病理切片显示，TAM特异性分子标志物CD68高表达组与低表达组在淋巴结转移与卵巢癌国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期上有显著差异^[80]。万挺等^[81]发现卵巢癌组织中TAM的浸润密度较良性

病变组织高，且5年生存率显著低于TAM低密度浸润癌患者。对局部晚期乳腺癌患者的研究发现，CD68高表达组对化疗更为敏感，近期疗效较好，但从远期看，预后结果并不理想^[82]。蒋南等^[83]研究也证实了TAM是乳腺癌预后不良的独立危险因素。研究发现，胃癌癌巢内TAM密度值高则5年生存率高，而癌间质TAM密度值高则5年生存率低^[84]。曾候霖和王心见^[85]研究表明TAM计数高者胃癌预后差。Ishigami等^[86]采取免疫组化方法，利用抗CD68抗体评估97例胃癌患者TAM的浸润情况，发现高TAM计数组的手术预后结果明显较低计数组差，TAM浸润可作为胃癌预后的标志物。

肿瘤的治疗策略主要为手术切除、化疗和免疫疗法。手术切除有严格的适应证限制，对于大多数晚期患者并不适用。当下，肿瘤免疫治疗的探索愈发深入，单克隆抗体、细胞因子、细胞毒性细胞、T细胞输注和基因转移疫苗已陆续得到实践应用。TAM与肿瘤微环境具有关联性，作为肿瘤进展的驱动因素，TAM是有潜力的治疗靶点。对巨噬细胞靶向治疗包括以下几个方向。1) 抑制单核-吞噬细胞的招募：巨噬细胞来源于单核细胞前体，抑制单核细胞募集进入肿瘤组织是靶向TAM的一种策略。肿瘤微环境中持续缺氧状态可引起神经纤毛蛋白(neurociliated protein 1, Nrp-1)高表达，进而促进循环中的巨噬细胞向肿瘤局部募集，诱导巨噬细胞极化。通过降低Nrp-1表达可有效减少M2型的TAM极化^[87]。三阴性乳腺癌中CSF1表达量增高，其相关的下游信号通路激活，刺激巨噬细胞骨架变形和迁移^[88]。针对性阻碍CSF1的表达能有效干扰单核-巨噬细胞募集至肿瘤的过程。2) 消耗巨噬细胞：如通过阻断酪氨酸激酶受体集落刺激因子1的受体来耗尽TAM；采用化学疗法或免疫检查点抑制剂阻断集落刺激因子1及其受体。3) 激活巨噬细胞的抗肿瘤功能：靶向阻断PD-L1/PD-1通路可增强T细胞活性，降低M2型巨噬细胞表达。如应用氯磷酸盐使程序性死亡蛋白配体1显著增加，对抗肿瘤有明显效果^[89]。聚甲基丙烯酸甲酯4刺激巨噬细胞产生高水平的TNF- α ，进一步与靶细胞膜上的肿瘤坏死因子受体结合，实现其细胞毒性、免疫调节等生物学功能^[90]。4) 其他方法：如抑制促血管生成能力，合成新的抗肿瘤化合物等。

7 结语

肿瘤相关巨噬细胞由单核细胞分化而来，在

肿瘤微环境中极化为不同亚型,发挥促肿瘤生长或免疫抑制等功能。巨噬细胞本身具有异质性和可塑性,利用其可塑性来解释 TAM 促癌和抑癌的作用;针对其异质性,在临床治疗时参考监测评价指标可评估肿瘤的预后和疗效。特定类型的 TAM 在肿瘤的生长、侵袭和转移中扮演着至关重要的角色,其浸润程度与患者预后密切相关^[68,91-92]。揭示决定 TAM 表型和功能的细胞分子机制是对其认识的进一步深入,是阐明 TAM 与肿瘤微环境关联的有力突破口,也是深入研究癌症治疗策略的重要切入点。

参考文献

- 1 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): 394-424.
- 2 Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25 (1): 16-27.
- 3 Geng B, Zhang C, Wang C, et al. IκB-kinase-ε in the tumor microenvironment is essential for the progression of gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (43): 75298-75307.
- 4 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.
- 5 Hao JQ, Yan F, Zhang YW, et al. Expression of adipocyte/macrophage fatty acid-binding protein in tumor-associated macrophages promotes breast cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2018, 78 (9): 2343-2355.
- 6 Levano KS, Jung EH, Kenny PA. Breast cancer subtypes express distinct receptor repertoires for tumor-associated macrophage derived cytokines [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411 (1): 107-110.
- 7 Laviron M, Boissonnas A. Ontogeny of tumor-associated macrophages [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1799.
- 8 Isidro RA, Appleyard CB. Colonic macrophage polarization in homeostasis, inflammation, and cancer [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311 (1): G59-G73.
- 9 Wang P, Xu LJ, Qin JJ, et al. MicroRNA-155 inversely correlates with esophageal cancer progression through regulating tumor-associated macrophage FGF2 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503 (2): 452-458.
- 10 谢珂珂, 段昕所. 肿瘤微环境下巨噬细胞的极化和靶向治疗意义 [J]. *华西医学*, 2021, 36 (5): 679-685.
- 11 Singh S, Mehta N, Jiang LL, et al. Initiative action of tumor-associated macrophage during tumor metastasis [J]. *Biochim Open*, 2017, 4: 8-18.
- 12 Tariq M, Zhang JQ, Liang GK, et al. Macrophage polarization: anti-cancer strategies to target tumor-associated macrophage in breast cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118 (9): 2484-2501.
- 13 Zhao P, Gao DQ, Wang QJ, et al. Response gene to complement 32 (RGC-32) expression on M2-polarized and tumor-associated macrophages is M-CSF-dependent and enhanced by tumor-derived IL-4 [J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12 (6): 692-699.
- 14 Zhang F, Wang HS, Wang XF, et al. TGF-β induces M2-like macrophage polarization via SNAIL-mediated suppression of a pro-inflammatory phenotype [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (32): 52294-52306.
- 15 Martinez FO, Sica A, Mantovani A, et al. Macrophage activation and polarization [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 453-461.
- 16 Choi Y, Kim JW, Nam KH, et al. Systemic inflammation is associated with the density of immune cells in the tumor microenvironment of gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20 (4): 602-611.
- 17 何玉, 蒋鸥. 肿瘤相关巨噬细胞在胃癌中的研究进展 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2014, 28 (3): 272-275.
- 18 Kurahara H, Shinchi H, Mataka Y, et al. Significance of M2-polarized tumor-associated macrophage in pancreatic cancer [J]. *J Surg Res*, 2011, 167 (2): e211-e219.
- 19 Liu H, Wang JX, Zhang MH, et al. Jagged1 promotes aromatase inhibitor resistance by modulating tumor-associated macrophage differentiation in breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 166 (1): 95-107.
- 20 Palaga T, Wongchana W, Kueanjinda P. Notch signaling in macrophages in the context of cancer immunity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 652.
- 21 Gifford GB, Demitrack ES, Keeley TM, et al. Notch1 and Notch2 receptors regulate mouse and human gastric antral epithelial cell homeostasis [J]. *Gut*, 2017, 66 (6): 1001-1011.
- 22 Wang YC, He F, Feng F, et al. Notch signaling determines the M1 versus M2 polarization of macrophages in antitumor immune responses [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (12): 4840-4849.
- 23 周华, 王园园, 林子晶, 等. miR-382-5p通过Akt/mTOR信号通路影响乳腺癌肿瘤相关巨噬细胞极化 [J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43 (14): 1358-1365.
- 24 Vergadi E, Ieronymaki E, Lyroni K, et al. Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization [J]. *J Immunol*, 2017, 198 (3): 1006-1014.
- 25 田凯旋, 刘伟, 吴荣德. 肿瘤相关巨噬细胞作为抗肿瘤靶点的研究进展 [J/OL]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.R.20210622.1656.056.html>.
- 26 Netea-Maier RT, Smit JWA, Netea MG. Metabolic changes in tumor cells and tumor-associated macrophages: a mutual relationship [J]. *Cancer Lett*, 2018, 413: 102-109.
- 27 Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (2): 605-612.
- 28 樊嘉, 邱双健. 肿瘤微环境的研究动态与展望 [J]. *中华医学杂志*, 2008 (8): 505-507.
- 29 Barriga V, Kuol N, Nurgali K, et al. The complex interaction between the tumor micro-environment and immune checkpoints in breast cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (8): E1205.
- 30 Lan QS, Lai W, Zeng YJ, et al. CCL26 participates in the PRL-3-induced promotion of colorectal cancer invasion by stimulating tumor-associated macrophage infiltration [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17 (1): 276-289.
- 31 Zeng DQ, Li MY, Zhou R, et al. Tumor microenvironment characterization in gastric cancer identifies prognostic and immunotherapeutically relevant gene signatures [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7 (5): 737-750.
- 32 Miller S, Senior PV, Prakash M, et al. Leukocyte populations and IL-6 in the tumor microenvironment of an orthotopic colorectal cancer model [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016, 48 (4): 334-341.
- 33 Soliman H, Rawal B, Fulp J, et al. Analysis of indoleamine 2-3 dioxygenase (IDO1) expression in breast cancer tissue by immunohistochemistry [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62 (5): 829-837.
- 34 Osipov A, Saung MT, Zheng L, et al. Small molecule immunomodulation: the tumor microenvironment and overcoming immune escape [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7 (1): 224.
- 35 Devereaux J, Nurgali K, Kiatos D, et al. Effects of platelet-rich plasma and platelet-poor plasma on human dermal fibroblasts [J]. *Maturitas*, 2018, 117: 34-44.

- 36 Chen DX, Chen G, Jiang W, et al. Association of the collagen signature in the tumor microenvironment with lymph node metastasis in early gastric cancer [J]. *JAMA Surg*, 2019, 154 (3): e185249.
- 37 Walker LS, Sansom DM. Confusing signals: recent progress in CTLA-4 biology [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36 (2): 63-70.
- 38 Susen RM, Bauer R, Olesch C, et al. Macrophage HIF-2 α regulates tumor-suppressive Spint1 in the tumor microenvironment [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58 (11): 2127-2138.
- 39 Sica A, Larghi P, Mancino A, et al. Macrophage polarization in tumour progression [J]. *Semin Cancer Biol*, 2008, 18 (5): 349-355.
- 40 Kim J, Bae JS. Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2016/6058147>.
- 41 Li R, Serrano JC, Xing H, et al. Interstitial flow promotes macrophage polarization toward an M2 phenotype [J]. *Mol Biol Cell*, 2018, 29 (16): 1927-1940.
- 42 He S, Wu C, Xiao J, et al. Endothelial extracellular vesicles modulate the macrophage phenotype: Potential implications in atherosclerosis [J]. *Scand J Immunol*, 2018, 87 (4): e12648.
- 43 Liu B, Wang X, Chen TZ, et al. Polarization of M1 tumor associated macrophage promoted by the activation of TLR3 signal pathway [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9 (5): 484-488.
- 44 Dai XM, Ryan GR, Hapel AJ, et al. Targeted disruption of the mouse colony-stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis, mononuclear phagocyte deficiency, increased primitive progenitor cell frequencies, and reproductive defects [J]. *Blood*, 2002, 99 (1): 111-120.
- 45 Stokes JB, Adair SJ, Slack-Davis JK, et al. Inhibition of focal adhesion kinase by PF-562, 271 inhibits the growth and metastasis of pancreatic cancer concomitant with altering the tumor microenvironment [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10 (11): 2135-2145.
- 46 邹奇. 抑癌基因 Vps33b 通过调控 ANXA2 表达作用于 CXCL12/CXCR4 通路抑制胃癌肿瘤微环境中巨噬细胞趋化作用研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- 47 吴昊. LncRNA NR028 在胃癌免疫微环境相关巨噬细胞极化中的作用及机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- 48 滕永生, 吕一品, 毛方圆, 等. 胃癌微环境中 BTLA⁺ 单核巨噬细胞的功能研究 [C] // 中国免疫学会. 第十二届全国免疫学学术大会摘要汇编. 北京: 中国免疫学会, 2017.
- 49 滕永生. 胃癌微环境中 PD-L1⁺ 单核巨噬细胞的功能研究 [C] // 中国免疫学会. 第十一届全国免疫学学术大会摘要汇编. 北京: 中国免疫学会, 2016.
- 50 张艳青, 马礼丹, 孙芮, 等. TGF- β 1 通过调节 miR-155 表达影响胃癌相关巨噬细胞表型的研究 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2016, 25 (11): 1217-1220.
- 51 Sawa-Wejksza K, Dudek A, Lemieszek M, et al. Colon cancer-derived conditioned medium induces differentiation of THP-1 monocytes into a mixed population of M1/M2 cells [J]. *Tumour Biol*, 2018, 40 (9): 1010428318797880.
- 52 Wang J, Li DY, Cang HX, et al. Crosstalk between cancer and immune cells: Role of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Med*, 2019, 8 (10): 4709-4721.
- 53 Woodhouse EC, Chuaqui RF, Liotta LA. General mechanisms of metastasis [J]. *Cancer*, 1997, 80 (8 suppl): 1529-1537.
- 54 李炜伟, 唐岱, 王振冉. 胃癌侵袭转移机制的研究现状及进展 [J]. *当代医学*, 2018, 24 (36): 190-193.
- 55 孙涛. 通过 IFN- γ 抑制胆囊癌血管生成机制的实验研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2013.
- 56 Kurahara H, Takao S, Maemura K, et al. M2-polarized tumor-associated macrophage infiltration of regional lymph nodes is associated with nodal lymphangiogenesis and occult nodal involvement in pN0 pancreatic cancer [J]. *Pancreas*, 2013, 42 (1): 155-159.
- 57 赵俊杰, 秦净, 束平. 肿瘤相关巨噬细胞是胃癌重要的促进因素 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2013, 20 (11): 1315-1319.
- 58 Yamashina T, Baghdadi M, Yoneda A, et al. Cancer stem-like cells derived from chemoresistant tumors have a unique capacity to prime tumorigenic myeloid cells [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (10): 2698-2709.
- 59 Lan Q, Lai W, Zeng Y, et al. CCL26 participates in the PRL-3-induced promotion of colorectal cancer invasion by stimulating tumor-associated macrophage infiltration [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17 (1): 276-289.
- 60 岳文莉, 田同德, 田同良, 等. 肿瘤相关巨噬细胞不同表型对胃癌 MGC-803 细胞侵袭与迁移的影响 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2019, 28 (1): 52-56.
- 61 张升瑞, 曾宪东, 隋春阳, 等. 肿瘤相关巨噬细胞对胃癌 MGC-803 细胞恶性生物学行为的影响 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26 (1): 36-41.
- 62 Adeegbe DO, Nishikawa H. Natural and induced T regulatory cells in cancer [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 190.
- 63 Nedoszytko B, Lange M, Sokołowska-Wojdyło M, et al. The role of regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and neoplastic skin diseases. Part II: The Treg role in skin diseases pathogenesis [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2017, 34 (5): 405-417.
- 64 韩丽芳, 赵昌林. 肝癌微环境中 FOXP3⁺ 调节性 T 细胞对肿瘤免疫抑制作用的研究 [J]. *中国现代医药杂志*, 2019, 21 (2): 9-12.
- 65 何亚运, 罗泊涛, 陆元志. 肿瘤微环境中免疫抑制性细胞和细胞因子在抗肿瘤免疫反应中的作用研究进展 [J]. *山东医药*, 2019, 59 (6): 88-92.
- 66 Sinha P, Clements VK, Bunt SK, et al. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response [J]. *J Immunol*, 2007, 179 (2): 977-983.
- 67 Cohen N, Shani O, Raz Y, et al. Fibroblasts drive an immunosuppressive and growth-promoting microenvironment in breast cancer via secretion of Chitinase 3-like 1 [J]. *Oncogene*, 2017, 36 (31): 4457-4468.
- 68 Fu XL, Duan W, Su CY, et al. Interleukin 6 induces M2 macrophage differentiation by STAT3 activation that correlates with gastric cancer progression [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66 (12): 1597-1608.
- 69 Tao J, Ji F, Wang F, et al. Neuroprotective effects of progranulin in ischemic mice [J]. *Brain Res*, 2012, 1436: 130-136.
- 70 郭秋均, 李杰. 肿瘤相关巨噬细胞在重塑肿瘤免疫微环境中的作用 [J]. *肿瘤*, 2013, 33 (10): 922-927.
- 71 周锡进. VIP 对巨噬细胞 SIRP α 的影响及其在胃癌免疫逃逸中的作用 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- 72 谢军. B7-H1、Ki67 及肿瘤相关巨噬细胞在胃腺癌组织中的表达及其临床意义 [D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- 73 Skobe M, Hamberg LM, Hawighorst T, et al. Concurrent induction of lymphangiogenesis, angiogenesis, and macrophage recruitment by vascular endothelial growth factor-C in melanoma [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159 (3): 893-903.
- 74 Hagemann T, Biswas SK, Lawrence T, et al. Regulation of macrophage function in tumors: the multifaceted role of NF- κ B [J]. *Blood*, 2009, 113 (14): 3139-3146.
- 75 Wu H, Xu JB, He YL, et al. Tumor-associated macrophages promote angiogenesis and lymphangiogenesis of gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106 (4): 462-468.
- 76 郭嘉欣, 李梦琪, 尚静, 等. 硫酸右旋糖苷通过下调血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体 2 表达和 M2 型巨噬细胞浸润抑制胃癌血管生成的研究 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36 (17): 2365-2370.
- 77 Park JE, Dutta B, Tse SW, et al. Hypoxia-induced tumor exosomes promote M2-like macrophage polarization of infiltrating

- myeloid cells and microRNA-mediated metabolic shift [J]. *Oncogene*, 2019, 38 (26): 5158-5173.
- 78 Zhang T, Liu L, Lai W, et al. Interaction with tumor-associated macrophages promotes PRL-3-induced invasion of colorectal cancer cells via MAPK pathway-induced EMT and NF- κ B signaling-induced angiogenesis [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41 (5): 2790-2802.
- 79 韩伟, 王正彩, 周敏, 等. 胃癌中TAMs与血管生成及转移相关性的分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13 (30): 5881-5884.
- 80 汪洪, 邓凯贤, 郑玉华, 等. 卵巢癌组织与肿瘤相关巨噬细胞之间的关系及预后的影响 [J]. *中国医药科学*, 2016, 6 (23): 220-222.
- 81 万挺, 刘继红, 郑利民, 等. 肿瘤相关巨噬细胞在晚期上皮性卵巢癌组织中的浸润及其与预后的关系 [J]. *癌症*, 2009, 28 (3): 323-327.
- 82 陈馨, 张薇, 张伟杰, 等. 肿瘤相关巨噬细胞CD68蛋白与乳腺癌临床病理特征对新辅助化疗疗效和预后的影响 [J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39 (3): 535-542.
- 83 蒋南, 董禹洋, 满莉. GrB+淋巴细胞、T-bet+淋巴细胞和CD68+巨噬细胞的表达与乳腺癌侵袭能力和预后的关系 [J]. *癌症进展*, 2018, 16 (1): 66-69.
- 84 杨志勇. 胃癌中肿瘤相关巨噬细胞的分布及其与患者预后的关系 [J]. *新乡医学院学报*, 2012, 29 (1): 52-54.
- 85 曾候霖, 王心见. 胃癌组织TAM、MC和LV计数及其临床病理意义 [J]. *医学临床研究*, 2007 (11): 1916-1918.
- 86 Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, et al. Tumor-associated macrophage (TAM) infiltration in gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2003, 23 (5A): 4079-4083.
- 87 Ye D, Ma SH, Xiong Y, et al. R-2-hydroxyglutarate as the key effector of IDH mutations promoting oncogenesis [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23 (3): 274-276.
- 88 杨芮. 三阴性乳腺癌中M-CSF招募巨噬细胞的机制研究以及筛选影响三阴性乳腺癌预后的基因 [D]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- 89 Jeong H, Kim S, Hong BJ, et al. Tumor-associated macrophages enhance tumor hypoxia and aerobic glycolysis [J]. *Cancer Res*, 2019, 79 (4): 795-806.
- 90 陆杭铖, 魏炜炜, 陈继明, 等. 肿瘤相关巨噬细胞靶向治疗宫颈癌研究进展 [J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25 (7): 123-127.
- 91 Crumley AB, Going JJ, Hilmy M, et al. Interrelationships between tumor proliferative activity, leucocyte and macrophage infiltration, systemic inflammatory response, and survival in patients selected for potentially curative resection for gastroesophageal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18 (9): 2604-2612.
- 92 Cavnar MJ, Turcotte S, Katz SC, et al. Tumor-associated macrophage infiltration in colorectal cancer liver metastases is associated with better outcome [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24 (7): 1835-1842.

(上接 1314 页)

- 3 Tadisina KK, Mlynek KS, Hwang LK, et al. Syndromic lipomatosis of the head and neck: a review of the literature [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2015, 39 (3): 440-448.
- 4 Borriello M, Lucidi A, Carbone A, et al. Malignant transformation of Madelung's disease in a patient with a coincidental diagnosis of breast cancer: a case report [J]. *Diagn Pathol*, 2012, 7: 116.
- 5 González-García R, Rodríguez-Campo FJ, Sastre-Pérez J, et al. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease): case reports and current management [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2004, 28 (2): 108-112; discussion113.
- 6 Plummer C, Spring PJ, Marotta R, et al. Multiple Symmetrical Lipomatosis: a mitochondrial disorder of brown fat [J]. *Mitochondrion*, 2013, 13 (4): 269-276.
- 7 Suresh Chandran CJ, Godge YR, Oak PJ, et al. Madelung's disease with myopathy [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2009, 12 (2): 131-132.
- 8 Enzi G. Multiple symmetric lipomatosis: an updated clinical report [J]. *Medicine*, 1984, 63 (1): 56-64.
- 9 Donhauser G, Vieluf D, Ruzicka T, et al. Benign symmetric Launois-Bensaude type III lipomatosis and Bureau-Barrière syndrome [J]. *Hautarzt*, 1991, 42 (5): 311-314.
- 10 Laure B, Sury F, Tayeb T, et al. Launois-Bensaude syndrome involving the orbits [J]. *J Cranio Maxillofac Surg*, 2011, 39 (1): 21-23.
- 11 Subash M, Aziz A, O'Doherty M, et al. Lipomatosis of the orbits: possibly a form of Madelung's disease [J]. *Eye*, 2012, 26 (6): 894-895.
- 12 Cook TM, Woodall N, Frerk C, et al. Major complications of airway management in the uk: results of the fourth national audit project of the royal college of anaesthetists and the difficult airway society. part 1: anaesthesia [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106 (5): 617-631.
- 13 Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115 (6): 827-848.
- 14 Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, et al. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway [J]. *Anesthesiology*, 2013, 118 (2): 251-270.
- 15 Stosić Divjak S, Pendjer I, Pavlović D, et al. Respiratory insufficiency and lipomatosis of the neck (Madelung's neck) [J]. *Acta Chir Jugosl*, 1999, 46 (1/2): 67-69.
- 16 Ahmad I, El-Boghdady K, Bhagrath R, et al. Difficult Airway Society guidelines for awake tracheal intubation (ATI) in adults [J]. *Anaesthesia*, 2020, 75 (4): 509-528.
- 17 El-Boghdady K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives [J]. *Local Reg Anesth*, 2018, 11: 35-44.
- 18 Becerra-Bolaños Á, Valencia L, Cabrera-Ramírez L, et al. Madelung's disease and airway management [J]. *Anesthesiology*, 2019, 130 (2): 313.
- 19 Starczewska MH, Mon W, Shirley P. Anaesthesia in patients with liver disease [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30 (3): 392-398.