

综述



孙敏轩, 研究员, 博士生导师, 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所课题组长、实验动物中心主任, *Science*合作杂志BMEF执行主编(Chief Managing Editor), 欧洲小鼠疾病模型委员会(European Mouse Disease Clinic Consortium, EUMODIC)委员, 中国生理学会基质生物学专业委员会委员、中国神经科学学会神经肿瘤分会委员等, 受中国科学院百人计划、江苏省双创团队等人才计划资助。课题组主要利用分子生物学、细胞生物学、转基因动物、新型治疗技术等手段结合临床需求从事脑胶质瘤、结直肠癌等肿瘤相关疾病方面的基础和转化研究。主要研究方向: 使用小鼠模型研究脑胶质瘤的发生和发展; 发现新的肿瘤标志物和靶点, 开发新型肿瘤诊断和治疗方法; 将新型光学及其他成像方法用于脑瘤及其他各种疾病研究; 研发新药物或者新型物理方法如电脉冲、等离子体等治疗各种肿瘤特别是脑胶质瘤。主要目的是解决肿瘤基础

研究和临床治疗方面的前言问题, 利用多学科技术手段解决以脑瘤为代表的预后比较差的肿瘤诊断和治疗方面的一些难题。同时与临床医生密切联系, 从临床需求出发, 逐步实现从基础研究到应用研究的有效结合。

巨噬细胞在肿瘤微环境中的作用及临床应用潜力

姚劲羽^{1,2}, 杨 姣³, 赵容川^{1,2}, 潘金琳^{1,2}, 撒小涵^{1,2}, 欧阳楠^{1,2}, 孙敏轩^{2*}

¹中国科学技术大学生物医学工程学院, 合肥 230026; ²中国科学院苏州生物医学工程技术研究所, 苏州 215163; ³南京大学医学院附属苏州医院临床医学研究所, 苏州 215153)

摘要: 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是由多种类型细胞及分泌因子共同组成的肿瘤生长环境。肿瘤相关巨噬细胞(tumor associate macrophage, TAM)是肿瘤组织中浸润的巨噬细胞, 约占肿瘤浸润细胞的50%, 是TME的重要组成部分。TAM具有支持肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移等功能, 其浸润程度和功能状态与患者对治疗的响应以及预后关系密切。因此, 研究TAM的功能和调控机制, 有助于肿瘤治疗新策略的开发。TAMs除了直接影响肿瘤细胞, 还可以通过与T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞等细胞的互作, 间接影响肿瘤的进展。本文综述了TAM与TME中其他类型细胞之间的相互作用机制及对肿瘤进展的影响, 探讨了TAM作为肿瘤治疗靶点的潜力。

关键词: 肿瘤相关巨噬细胞; 肿瘤微环境; 免疫细胞; 临床治疗

Differential role of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment and potential for clinical application

YAO Jinyu^{1,2}, YANG Jiao³, ZHAO Rongchuan^{1,2}, PAN Jinlin^{1,2}, SA Xiaohan^{1,2},
OUYANG Nan^{1,2}, SUN Minxuan^{2*}

¹Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China;

²Jiangsu Key Laboratory of Medical Optics, Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese

收稿日期: 2023-05-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(82273336); 江苏省重大科研设施预研筹建项目(BM2022010); 苏州市基础研究试点项目(SJC2022007)

第一作者: E-mail: yaojinyu@mail.ustc.edu.cn

*通信作者: E-mail: sunmx@sibet.ac.cn

Academy of Sciences, Suzhou 215163, China; ³Institute of Clinical Medicine Research, Suzhou Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Suzhou 215153, China)

Abstract: Tumor microenvironment (TME) is composed of multiple types of cells and factors. Tumor infiltrating macrophage is termed of tumor associate macrophage (TAM), accounting for about 50% of tumor infiltrating cells, and is an important component of the TME. TAM has been shown to promote the proliferation, invasion, and metastasis of tumor cells, and its infiltration and activation are closely related to the patient's response to treatment and prognosis. Therefore, studying the functions and regulatory mechanisms of TAM can help the development of new strategies for tumor therapy. It has been found that TAM can indirectly affect tumor progression through interactions with T lymphocytes, B lymphocytes, natural killer (NK) cells and other cells, in addition to directly affecting tumor cells. This paper reviews the mechanisms of interaction between TAM and other cell types in TME and their effects on tumor progression, and explores the potential of TAM as tumor therapeutic targets.

Key Words: tumor associate macrophages; tumor microenvironment; immune cell; clinical treatment

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是由多种类型细胞及分泌因子等组成的肿瘤生长环境。除了肿瘤细胞自身外, TME还包括肿瘤相关巨噬细胞(tumor associate macrophage, TAM)、T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞(natural killer cells, NK cells)、成纤维细胞等不同类型细胞^[1], 还包含由血液、胶原纤维以及糖蛋白构成的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)。越来越多的证据表明, TAM的亚群能影响肿瘤的进展, 并干扰几乎所有类型的肿瘤治疗^[2,3]。因此, 人们越来越关注TAM及其复杂的细胞调控网络在肿瘤进展中的作用。在肿瘤发生发展过程中, TME具有明显的异质性和动态性。TAM作为TME的重要组成部分, 其功能状态也展现出多样性和较强的可塑性。随着肿瘤的进展和TME的形成, TAM从初期的免疫激活向免疫抑制发生转变^[4]。

1 肿瘤相关巨噬细胞是肿瘤微环境的重要组成部分

1.1 巨噬细胞的来源和分类

巨噬细胞是具备多功能异质性的先天免疫细胞^[5], 其概念最早由免疫学家在观察到后生动物中具有吞噬能力的细胞个体后提出^[6]。巨噬细胞被发现广泛存在于各类组织, 被视为组织器官的重要组成部分。在胚胎发育早期, 巨噬细胞主要来自

胎儿的卵黄囊和肝脏^[7], 并最终迁移到其驻留的各个组织, 如大脑中的小胶质细胞、肝脏中的Kupffer细胞和肺部的肺泡巨噬细胞^[8-11]。成年个体新生的巨噬细胞主要由骨髓中造血干细胞/单核细胞分化而来, 当机体发生炎症感染时, 外周血单核细胞向炎症组织募集, 进而分化为巨噬细胞和树突状细胞^[12,13]。

根据所处的微环境不同, 巨噬细胞可表现出不同的功能状态^[14]。当巨噬细胞接受Toll样受体的相关配体, 如细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factors, GM-CSF)等炎性细胞因子时发生M1(经典)活化, 上调主要组织相容性复合体Ⅱ类(major histocompatibility complex class II, MHC II)的表达, 加速适应性免疫反应的激活, 增强促炎细胞因子分泌能力, 促进炎症进程。当环境中白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-10等因子水平升高时, 巨噬细胞发生M2(替代性)激活, 参与病原体清除、抗炎反应、组织修复和免疫调节过程, 并在肿瘤发生发展中发挥重要作用^[15,16]。

1.2 肿瘤相关巨噬细胞的特征

TAM是TME中最丰富的免疫细胞群, 在多数肿瘤里可占肿瘤基质浸润细胞的50%^[17], 具有支持肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移等功能, 其浸润程

度和功能状态与患者对治疗的响应以及预后关系密切。从细胞来源上比较,胚胎时期产生的组织驻留TAM往往更多地在肿瘤进展期间在原位点进行增殖,单核细胞分化的TAM则主要参与肿瘤的转移进程,这在脑胶质瘤的TAM来源探究中得到了具体的论证^[18]。

在肿瘤初始阶段,未成熟的单核巨噬细胞受到血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等的作用从骨髓中释放,在CXCL1、CXCL6、CCL2等趋化因子作用下在肿瘤局部聚集,进一步分化为TAM^[19]。TAM通常被定义为M1与M2两类。M1型的TAM表现为抗原呈递细胞的相关特性,MHC II表达升高、吞噬和肿瘤杀伤活性显著增强等。此外,抗肿瘤TAM还会分泌出一系列促炎细胞因子,支持并激活适应性免疫细胞的相关作用^[20]。绝大多数TAM呈现出M2型,MHC II表达降低,程序性死亡受体配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)等抑制性分子的表达升高,抑制机体的抗肿瘤免疫反应^[21]。同时,M2型TAM也能通过产生趋化因子等手段进一步抑制CD4⁺和CD8⁺ T细胞的效应功能,并招募调节型T细胞(regulatory T cells, Tregs)达到调节肿瘤微环境的目的^[22]。近年来,单细胞转录组数据被用于TAM特征评估,肺癌和肾癌中均鉴定出了既非M1又非M2的TAM,而这些细胞亚群与患者的不良预后关系更为密切^[23,24]。

2 肿瘤相关巨噬细胞对肿瘤微环境的调控作用

2.1 TAM肿瘤细胞的直接作用

2.1.1 TAM促进肿瘤细胞的转移

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤细胞转移的关键过程。在EMT过程中,肿瘤细胞失去了细胞与细胞之间及细胞与基质之间的连接,获得了运动的间质细胞表型^[25]。最近的研究表明,TAM参与了EMT过程的调节^[26]。肿瘤样本的病理学染色结果显示,EMT活跃的部位,如肿瘤的边缘常伴有大量的TAM浸润^[27]。体外细胞模型结果提示,TAM共同培养可增加多种肿瘤细胞中间充质类型标志物N-cadherin和Snail的表达,下调E-cadherin的表达,如

肝癌、胃癌和胰腺导管腺癌。ECM是肿瘤细胞迁移的支架和屏障^[28],TAM能够分泌一些蛋白分解酶,如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs,如MMP7、MMP2和MMP9)和丝氨酸蛋白酶,介导ECM降解^[29]。此外,TAM合成的酸性富含半胱氨酸的分泌蛋白SPARC有利于纤连蛋白和维连蛋白通过整合素与肿瘤细胞相互作用,沿着ECM纤维产生牵引力^[30],促进肿瘤转移。

TAM表达的VEGF和MMPs还会与其他促血管生成因子如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、胎盘源性生长因子等共同作用,极大促进肿瘤血管生成^[31],从而促进肿瘤转移。以血管生成素受体(tyrosine-protein kinase receptor, Tie2)为标记物的TAM特殊亚群能与已知的所有血管生成素结合,促进肿瘤转移。因此通过靶向Tie2信号的药物阻断,可以减少肿瘤中该部分TAM的数量^[32],从而抑制肿瘤的生长。

2.1.2 TAM促进肿瘤细胞增殖生长

TAM可以表达多种刺激肿瘤细胞增殖和生存的细胞因子,包括EGF、血小板衍生生长因子、转化生长因子- β 1(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)、肝细胞生长因子以及上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的配体和碱性成纤维细胞生长因子。TAM是肿瘤组织中EGF分泌的一个重要细胞来源,EGFR家族的配体在肿瘤发生中起着重要作用,特别是乳腺癌和肺癌。这个家族的成员可以在细胞表面形成同源或异源二聚体,介导细胞增殖信号的转导^[20,33,34]。巨噬细胞中活跃的Wnt/ β -catenin信号可以促进肿瘤祖细胞的生长,这被证明是肥胖者肝细胞癌和胆管癌风险增加的原因^[35,36]。

TAM还可以分泌以CCL2、IL-6和IL-10为代表的多种趋化因子和白细胞介素,在肿瘤生长中发挥重要作用:CCL2激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,促进TME的内分泌负反馈形成,促进肿瘤增殖;IL-6介导的IL-6/STAT3途径影响肿瘤进展;IL-10则通过JAK1/STAT1/NF- κ B/Notch1途径促进了非小细胞肺癌的生长和进一步发展^[37-39]。除此之外,近M2型的TAM中鸟氨酸与多胺的新合成途径会替代巨噬细胞原通路中诱导性一氧化氮合酶与L-精氨酸(Arginine, Arg)的融合,从而避免产生一氧化氮

带来的细胞毒性, 促进肿瘤细胞的增殖^[40]。肿瘤干细胞的干性特征在TAM上调的S100钙结合蛋白作用下增强, 也将为肿瘤的发生发展发挥重要作用^[41]。

2.2 TAM与TME中其他细胞相互作用

近年来, 学者们逐渐认识到, TAM与微环境中基质细胞的相互作用是TME形成的重要原因。TAM除了可以和肿瘤细胞相互作用, 还可以同多种类型的其他细胞产生相互作用, 如T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞等^[5]。这些细胞间的相互作用不仅影响到肿瘤微环境中TAM的功能和表型, 也进一步影响肿瘤生长。

2.2.1 TAM与T细胞相互作用

T细胞是TME中最重要的抗肿瘤免疫效应细胞, 分为CD8⁺ T细胞和CD4⁺ T细胞。TME中的CD8⁺ T细胞常处于失能状态, 无法发挥其应有的抗肿瘤作用, 被称为T细胞耗竭。TAM与CD8⁺ T细胞在肿瘤边缘和中心位置的分布上存在相关性, 越靠近肿瘤中心区域, TAM表现出终末分化的表型, 抗原呈递功能越差, CD8⁺ T细胞功能越差。近期, Kersten等^[42]使用单细胞空间转录组学、流式细胞术分析了TME中TAM和T细胞耗竭之间的反馈回路。他们提出, TAM和耗竭的T细胞通过抗原特异性免疫突触直接相互作用, 介导T细胞受体信号持续处于低表达水平, 并启动T细胞衰竭的程序; 同时, 耗竭的T细胞产生趋化因子和生长因子, 招募更多的单核细胞进入肿瘤, 并诱导它们分化成促瘤的TAM^[43]。

作为CD4⁺ T细胞的重要亚群之一, Treg可以抑制CD8⁺ T细胞产生干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ), 使TAM向M2型转化^[44]。CD4⁺ T细胞亚群还包括辅助性T细胞1(T helper 1, Th1)、Th2、Th17等。在体外条件共培养后发现, Th1诱导M2型TAM复极化, 从而使其获得M1样表型和功能, 减少了肿瘤的侵袭^[45]。在MOPC315模型中, Th1细胞也通过产生IFN- γ 刺激巨噬细胞, 实现向M1表型转变^[46]。而Th2细胞产生的细胞因子更多促进TAM的M2型极化, 同时M2亚群也反向促进了Th2的激活, 促进肿瘤迁移^[47]。在肺癌患者中, TAM受TGF- β 影响产生CCL22, 促使Treg被招募到恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)中, 而

MPE中的Treg产生IL-8又可以促进TAM中TGF- β 的表达, 进而促进肿瘤的生长^[48]。

2.2.2 TAM与B细胞相互作用

B细胞是一种在适应性免疫反应中起关键作用的白细胞, 也是肿瘤浸润淋巴细胞的重要组成部分之一。在肿瘤发展中, B细胞可以通过分泌免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)、呈递抗原促进T细胞反应和直接杀死肿瘤细胞等抑制肿瘤发展^[49]。但调节性B细胞(regulatory B cells, Breg)也会分泌IL-10、TGF- β 等免疫抑制因子诱导肿瘤活性^[50]。B细胞通过不同途径, 与TME其他成分相互作用, 从而实现了肿瘤的不同影响。

B细胞会影响TAM的极化。有关报道表明, 神经递质GABA是由活化的B细胞和浆细胞合成和分泌的候选信号分子, 该分子通过促进单核细胞分化, 进而使TAM向具备分泌IL-10功能主导的近M2型极化^[51]。在鳞状癌和胰腺导管腺癌模型实验中也报道了Breg产生IL-10诱导了TAM向M2型极化, 并促进CTL抑制调节性T细胞。除此之外, 在小鼠直肠癌模型中也发现, B细胞分泌的抗肿瘤IgG抗体会与TAM上的Fc γ 受体结合, 引发TAM针对体内肿瘤细胞的吞噬行为^[52]。在细胞浸润方面, 研究表明, 化疗可以提升B细胞自身的浸润能力, 在结合巨噬细胞疗法后能有效抑制三阴性乳腺癌的肿瘤发展^[53]。放疗治疗对B细胞浸润效果的影响尚无定论, 但也可以借助记忆B细胞的放疗耐受性连同放疗本身提升TAM对肿瘤的浸润能力^[54]。B细胞在特定情况下甚至会转换获得巨噬细胞表型。一般情况下, B细胞在骨髓中完成初步成熟分化后进入外周循环, 但近期研究在外周循环下也观察到了B细胞前体细胞, 该部分细胞还在肿瘤作用下被诱导为类巨噬细胞(B-MF), 抑制T细胞增殖并促进Treg的分化, 进而增加肿瘤的恶性程度^[55]。

2.2.3 TAM与NK细胞相互作用

NK细胞是一种具有强大细胞毒性的淋巴细胞, 近年来也作为潜在肿瘤治疗靶点受到了人们的关注^[56]。而肿瘤中TAM引发的免疫抑制是影响NK细胞等治疗效果的主要原因, 因此整合TAM和NK细胞之间的相互作用是改善肿瘤患者预后的重要研究靶点。

在肿瘤进展中, 巨噬细胞作为一种抗原呈递

细胞,其表面多种多样的受体对以NK细胞为代表的下游免疫细胞发挥重要作用。巨噬细胞上的清道夫受体MACRO的靶向抑制可改变TAM的极化状态,并通过TNF相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)激活NK细胞,促进其对肿瘤细胞的杀伤作用,增加与PD1疗法的协同抗黑色素瘤作用^[57]。同时,TAM表面的活性蛋白受体也可以作为巨噬细胞极化重编程靶标,其表达上调促进TAM向抗肿瘤表型极化,并增强MHC I 依赖的NK细胞内穿孔素和TRAIL分泌,激活NK细胞对肿瘤细胞的毒性作用^[58]。

此外,TAM分泌的细胞因子同样对免疫细胞功能具有重大影响。IFN- γ 作为先天免疫反应早期诱导的有效免疫调节分子,作用于多种细胞类型以形成先天和适应性抗肿瘤免疫。通过抑制TAM小泛素化修饰被证明可激活IFN- γ 信号从而刺激适应性抗肿瘤免疫反应,增加NK细胞抗体依赖细胞毒性,抑制淋巴瘤进展^[59]。研究表明,收集自小鼠乳腺癌的M2型TAM以及从健康小鼠腹膜或骨髓中分化出的体外TAM都能通过TGF- β 依赖性机制有效抑制NK细胞的细胞毒性,从而获得CD27^{low}CD11^{high}表型的无毒性NK细胞^[60]。人胃癌中TAM分泌的TGF- β 1可损害NK细胞的效应功能,并抑制肿瘤中NK细胞的浸润。同时,TGF- β 抑制Nkp30和NKG2D的表达,这两种NK细胞受体对肿瘤细胞的识别和杀伤以及NK细胞和DC之间的功能相互作用至关重要^[61]。

2.2.4 TAM与MDSC相互作用

骨髓来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)是在小鼠和人类肿瘤背景下由骨髓产生的未成熟且高度免疫抑制的单核细胞和粒细胞谱系细胞的混合群体,被认为在肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用。MDSC可分为多形核(PMN)-MDSC和单核细胞(M)-MDSC两个亚群^[62]。GM-CSF、G-CSF、CCL1和CXCL61等细胞因子和趋化因子可以诱导MDSC从骨髓进入外周淋巴器官和肿瘤微环境,通过抗原特异性和非特异性的直接或间接机制促进肿瘤的免疫逃逸^[63]。

TAM和MDSC都能对T细胞的功能产生明显抑制,特别是两者在TME下产生的Arg-1会减少T细胞受体的信号转导并下调细胞周期蛋白D3^[64]。

MDSC还会影响TAM的极化。一般情况下,M1促炎型巨噬细胞可被LPS和IFN- γ 激活,表现出高水平的IL-12和低水平的IL-10。然而,当LPS和IFN- γ 激活的促炎巨噬细胞与肿瘤诱导的MDSC共培养后,巨噬细胞的IL-12表达水平会下调80%以上,同时其他促炎因子的分泌也会受到抑制,从而促进肿瘤的发生发展,呈现出TAM的特性^[31]。此外,MDSC与巨噬细胞的相互作用还会影响巨噬细胞的MHC II 类分子表达水平,从而影响其抗原呈递功能,进一步影响下游T细胞的激活与功能变化。MDSC与巨噬细胞的相互作用是介导促炎巨噬细胞向TAM转变的关键。MDSC产生大量的IL-10,IL-10进一步抑制IL-12转录,使巨噬细胞的促炎以及抗原呈递功能被抑制,使其向近M2型TAM功能极化^[65]。

2.2.5 TAM与TAN相互作用

中性粒细胞是占比最大的循环髓系白细胞之一,其可以对侵袭性病原体做出快速反应,构成免疫防御的第一道防线^[66]。肿瘤相关中性粒细胞(tumor associate neutrophil, TAN)已被认为是肿瘤进展过程中恶性转化、抗肿瘤免疫和血管生成等行为的关键参与者,并主要通过分泌蛋白酶、产生ROS、改变血管生成和加速转移来影响肿瘤生长^[67]。类似于M1和M2的分类方法,中性粒细胞可以根据其不同的功能分为N1和N2亚群。在肿瘤快速进展的过程中,在TGF- β 的作用下,TANs通常表现为促肿瘤N2型;阻断TGF- β 的作用或增强IFN- β 的表达可以将TANs转化为抗肿瘤N1型^[68,69]。与TAM不同的是,TANs的极化激活过程是否可逆尚有待探究^[70]。

在肝细胞癌小鼠模型中,与单独注射肿瘤细胞的小鼠相比,共同注射TAN和肿瘤细胞的小鼠显示出肿瘤体积和肿瘤转移的显著增加。TAN可以分泌CCL2和CCL17募集TAM和Treg,以诱导肿瘤侵袭和血管生成,增加肿瘤微血管的密度,从而加速肿瘤生长。在体外实验中,TAN也以相同的方式募集巨噬细胞^[71]。

中性粒细胞来源的CSF1可促进巨噬细胞向M2型极化^[72]。除细胞因子外,TAN还可以通过分泌髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)来募集和激活TAM^[73]。此外,活化的中性粒细胞可以释放一

种特殊形式的网状超微结构, 其主要由DNA、瓜氨酸相关组蛋白和抗菌肽组成, 可以组装成中性粒细胞细胞外杀菌网络(neutrophil extracellular bactericidal networks, NETs)的特殊结构。这种特殊结构会在中性粒细胞坏死或凋亡后形成以对抗各种微生物。NETs通过在远处转移部位捕获循环肿瘤细胞而促进转移^[74,75], 同时NETs还可以通过提高局部生物活性蛋白浓度来促进原发部位的肿瘤进展^[75,76]。然而, M1型TAM可有效溶解NETs^[77]。

2.2.6 TAM与CAFs相互作用

成纤维细胞是结缔组织中最常见的细胞之一, 其特点是显示出围绕椭圆形细胞核的分支细胞质, 并且表达波形蛋白, 生产ECM的各种成分。在肿瘤微环境中特异性激活的成纤维细胞被定义为肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)^[78]。

成纤维细胞很可能在癌症发生的早期阶段被激活, 并由此产生CAF, 从而积极参与组织重塑。成纤维细胞的激活可以加快血管成熟, 甚至可以直接促进肿瘤转移。TAM也是富含CAF的肿瘤区域中浸润最多的先天免疫细胞类型, TAM产生的相关衍生因子可以促进常驻肝星状细胞活化成肌成纤维细胞, 导致胰腺导管腺癌肝转移的纤维化环境^[79]。最近, 学者在人类非小细胞肺癌TME中证明了一个新的以Smad3为中心关键的间皮-间充质转化(mesothelial-to-mesenchymal transition, MMT)调控机制的M2型TAM衍生巨噬细胞谱系CAF亚群, 并将MMT确定为TAM促进CAF形成的一种新的直接机制^[80]。因此可以看出, TAM对CAF的演化起源和细胞激活都起着非常关键的作用。

除此之外, TAM和CAF被认为可以通过共同作用直接刺激肿瘤细胞增殖, 也可以通过增强血管生成和免疫抑制参与肿瘤进展。活化的巨噬细胞会分泌大量影响肿瘤细胞和其他基质细胞的相关分子, 其中, 以CSF-1为代表的重要因子被认为与细胞间接触有重大关联^[81]。近M2型TAM被认为可以影响成纤维细胞的MMT, 从而增强CAF的反应性和侵袭能力, 导致神经母细胞瘤的增殖和侵袭能力增强^[78]。CAF也可以以分泌炎症因子的方式促进TAM向M2极化, 从而响应肿瘤细胞的刺激^[79]。

3 TAM在肿瘤治疗中的应用

3.1 靶向巨噬细胞的药物开发

结合上述内容, TAM在TME中的作用对于肿瘤发生过程产生了深远影响, 因此靶向TAM的肿瘤治疗研究具有极高的临床应用价值。目前靶向TAM的治疗策略主要包括调控相关细胞因子、改变TAM极化状态、清除TAM、抑制TAM在肿瘤局部的募集等^[82]。

大量双磷酸盐衍生物被广泛应用于抑制TAM和治疗肿瘤, 可以利用双磷酸盐促进M2巨噬细胞向M1亚型转化进而实现减少体内TAM浸润^[83]。基因工程巨噬细胞将巨噬细胞改造使其分泌IL-21等关键因子, 减少免疫抑制或激活免疫细胞。通过CRISPR技术敲除致使细胞毒性失调的关键基因如*PD-L1*、*IL-10*, 可以抑制巨噬细胞介导的免疫抑制^[84], 而靶向CSF-1及其受体的方式也可以改变TAM的M2极化, 进而阻断其在脑胶质瘤中的发展^[85]。CSF-1受体激酶抑制剂GW2580能抑制巨噬细胞的功能, 减少M2型TAM在晚期卵巢癌肿瘤位点中的浸润, 显著减轻腹水症状, CSF-1R抑制剂还能保护血管内皮细胞的通透性, 改善恶性腹水引发的腹膜血管功能障碍^[86]。也有研究表明, 银耳多糖促进巨噬细胞的M1型极化诱导了B16黑色素瘤的细胞凋亡, 为新的免疫调节剂的使用提供了参考^[87]。在肺癌模型中, 紧密连接蛋白-1(zonula occluden-1, ZO-1)和ZO-2两类蛋白的正常表达也会减少TAM的M2型分化, 同时两类蛋白质还能显著抑制TME中的EMT, 同样为肺癌的靶向治疗提供了新的观点^[88]。

除了上述方法, 通过抗体靶向TAM特异性表达的蛋白质, 进而破坏其正常功能也被作为一种重要诊疗手段得以运用。如针对弥漫性腱鞘巨细胞瘤, 使用Emactuzumab(一种重组人源化单克隆IgG1抗体)靶向CSF1R二聚化结构域, 阻断依赖受体二聚化的配体诱导受体激活, 其中超过半数患者的活检组织显示出CD68/CD163⁺巨噬细胞显著减少^[89]。此外, 另一项研究表明, 使用靶向 α CD206特异性抗体可以抑制TAM的功能, 从而抑制索拉菲尼耐药肿瘤细胞的生长^[90]。

CD47是一种整合素相关蛋白, 而SIRP α 是其

在巨噬细胞上的表面配体,该通路信号也在肿瘤细胞免疫抵抗和逃逸中起重要作用^[91]。由于肿瘤细胞可以利用CD47等信号来逃避先天免疫的吞噬作用,因此临床上使用抗CD47的单克隆抗体中和该部分信号,实现增强巨噬细胞介导的吞噬作用(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP),该方法在卵巢癌模型中已取得显著成效^[92]。同时由于ADCP的效果会随抗体耐药性上升逐步受到抑制,也有研究运用紫杉醇等化疗药物对这种耐药性进行及时修正,从而提高抗癌抗体的临床效益,为克服临床耐药性提供了潜在治疗策略^[93]。

3.2 CAR-M研究进展

在精准医疗背景下的今天,受嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)改造的巨噬细胞免疫疗法也取得了巨大进展。CAR作为一种工程技术,通常表现为将人工合成的细胞表面受体CAR元件与目标细胞表面抗原结合,再将具备细胞毒性的受体免疫细胞重定向到表达该抗原的靶细胞上^[94]。对比其他CAR疗法(CAR-T、CAR-NK)在实体瘤治疗中浸润困难、受免疫抑制性TME影响活性等局限性,CAR-M依托巨噬细胞在TME细胞群中的高占比(50%)以及能够分泌降解ECM的MMPs^[95],能在免疫抑制TME中实现更有效的迁移和浸润。TAM尤其是M2型在TME中的高活力比在该环境中时常衰竭的T细胞具备显著的优势。此外,TAM的浸润本身受到肿瘤位点的CCL2、CSF1、VEGF等细胞因子的作用影响,当被切实招募至TME时,环境中的缺氧条件会使上述因子的受体表达下调,实现该部分巨噬细胞在TME的有效驻留^[96]。

现有研究中,使用非整合性外显载体来诱导多功能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)克隆,再将含有CD86和FcR γ 胞内结构域的CAR转导到iPSC诱导的巨噬细胞中可以获得高效率的目的CAR-M。这些iPSC诱导产生的CAR-M(CAR-iMACs)表现出M2表型,但与肿瘤细胞接触后会对其进行吞噬,并向M1形态转移达成促炎效果,实现较完整的抗肿瘤过程^[97]。而针对CD147跨膜结构域设计的CAR-147-M能依托CD147表达MMPs实现对ECM的溶解重塑,虽然CD147将阻碍

该巨噬细胞自身的吞噬功能,但对其他巨噬细胞没有影响,总体上仍能显著降低肿瘤中的胶原蛋白含量,诱导CD3⁺ T细胞的浸润,抑制肿瘤的生长^[98]。使用靶向人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的CAR-M能对注射SCOV3后诱发肺转移癌症的NSGS小鼠实现有效的浸润肿瘤,诱发TME形成促炎环境^[99],延长实验小鼠的生存期。针对脂滴含量较高(lipid droplet high, LD^{hi})的免疫抑制细胞积累CCR7从而导致的抗癌免疫,也可设计用于靶向表达CCR7免疫抑制细胞的CAR-M,实现阻碍LD^{hi}CCR7^{hi}免疫抑制细胞从肿瘤组织向远端免疫器官的迁移,诱导全身性的抗肿瘤免疫^[100]。

在临床试验中,近期FDA也已经指定以HER2靶向CAR-M尝试用于治疗实体瘤患者,该技术如果成功,将为TME影响药物疗效的肿瘤治疗提供重要参考价值^[101]。

4 总结与展望

TAM作为肿瘤中的关键组成部分,在肿瘤生长中有鲜明的异质性,目前已受到科学界的广泛认可。其中,抗肿瘤M1型TAM可以吞噬杀伤肿瘤细胞,也可以作为肿瘤抗原递呈细胞,诱导适应性抗肿瘤免疫应答。但在TME中更多数量的M2型TAM将诱导肿瘤细胞免疫逃逸、促进血管生成以及肿瘤的生长和转移。但事实上,在普通巨噬细胞层面的“M1-M2”称呼方式仅是基于Th1/Th2二分法的简单延伸,很难对现今TAM在实际肿瘤发展中的丰富作用进行适当的总结。相比之下,巨噬细胞获得的表型更多受到所处环境分化信号的实际塑造,因此通过实际细胞来源及作用因子等方面协同考量,或许能实现对目标细胞群体更精准更客观的考量。由此,我们讨论了以TAM与T细胞、B细胞及NK细胞等为代表的其他免疫细胞在TME中发生的紧密互作,肯定了TAM在TME中的丰富表现。在巨噬细胞主导的肿瘤治疗探索中,促使TAM目的性极化,实现TAM清除等策略仍被作为临床治疗的积极手段。而前沿的CAR-M技术以其较其他CAR的高浸润等优势,展现出强大的治疗效果和发展前景。伴随着研究的深入,TAM相关作用方式在TME中更加深入的调节机制将会

得到进一步阐明, 两者之间的影响也会得到更加全面的阐释, 从而为从巨噬细胞出发的肿瘤诊断和治疗提供新模式、新策略, 也将为整体癌症领域的探索提供新参考、新思路。

参考文献

- [1] Novikova MV, Khromova NV, Kopnin PB. Components of the hepatocellular carcinoma microenvironment and their role in tumor progression. *Biochem Moscow*, 2017, 82(8): 861-873
- [2] Bejarano L, Jordo MJC, Joyce JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment. *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 933-959
- [3] Pittet MJ, Michielin O, Migliorini D. Clinical relevance of tumor-associated macrophages. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(6): 402-421
- [4] Salmon H, Remark R, Gnjatich S, et al. Host tissue determinants of tumour immunity. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(4): 215-227
- [5] Kloosterman DJ, Akkari L. Macrophages at the interface of the co-evolving cancer ecosystem. *Cell*, 2023, 186(8): 1627-1651
- [6] Braga TT, Agudelo JSH, Camara NOS. Macrophages during the fibrotic process: M2 as friend and foe. *Front Immunol*, 2015, 6: 602
- [7] Schulz C, Perdiguero EG, Chorro L, et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science*, 2012, 336(6077): 86-90
- [8] Kono Y, Colley T, To M, et al. Cigarette smoke-induced impairment of autophagy in macrophages increases galectin-8 and inflammation. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 335
- [9] Carestia A, Kim SJ, Horling F, et al. Modulation of the liver immune microenvironment by the adeno associated virus serotype 8 gene therapy vector. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, 20: 95-108
- [10] Zheng X, Gan H, Li L, et al. Astragaloside inhibits inflammation after cerebral ischemia in rats through promoting microglia/macrophage M2 polarization. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2020, 49(6): 679-686
- [11] Kuil LE, Oosterhof N, Ferrero G, et al. Zebrafish macrophage developmental arrest underlies depletion of microglia and reveals Csf1r-independent metaphocytes. *Elife*, 2020, 9: e53403
- [12] Gordon S. The macrophage: past, present and future. *Eur J Immunol*, 2007, 37 Suppl 1: S9-17
- [13] Cheong C, Matos I, Choi JH, et al. Microbial stimulation fully differentiates monocytes to DC-SIGN/CD209+ dendritic cells for immune T cell areas. *Cell*, 2010, 143(3): 416-429
- [14] Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2020, 15(1): 123-147
- [15] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440
- [16] Yang D, Yang L, Cai J, et al. A sweet spot for macrophages: focusing on polarization. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105576
- [17] Farhood B, Najafi M, Salehi E, et al. Disruption of the redox balance with either oxidative or anti-oxidative overloading as a promising target for cancer therapy. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1): 71-76
- [18] Laviron M, Boissonnas A. Ontogeny of tumor-associated macrophages. *Front Immunol*, 2019, 10: 1799
- [19] Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell*, 2006, 124(2): 263-266
- [20] Mantovani A, Marchesi F, Jaillon S, et al. Tumor-associated myeloid cells: diversity and therapeutic targeting. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3): 566-578
- [21] Strauss L, Mahmoud MAA, Weaver JD, et al. Targeted deletion of PD-1 in myeloid cells induces antitumor immunity. *Sci Immunol*, 2020, 5(43): eaay1863
- [22] Franklin RA, Liao W, Sarkar A, et al. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages. *Science*, 2014, 344(6186): 921-925
- [23] Zilionis R, Engblom C, Pfirschke C, et al. Single-cell transcriptomics of human and mouse lung cancers reveals conserved myeloid populations across individuals and species. *Immunity*, 2019, 50(5): 1317-1334
- [24] Braun DA, Street K, Burke KP, et al. Progressive immune dysfunction with advancing disease stage in renal cell carcinoma. *Cancer Cell*, 2021, 39(5): 632-648
- [25] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178-196
- [26] Ravi J, Elbaz M, Wani NA, et al. Cannabinoid receptor-2 agonist inhibits macrophage induced EMT in non-small cell lung cancer by downregulation of EGFR pathway. *Mol Carcinog*, 2016, 55(12): 2063-2076
- [27] Fu XT, Dai Z, Song K, et al. Macrophage-secreted IL-8 induces epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells by activating the JAK2/STAT3/Snail pathway. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 587-596
- [28] Barkan D, Green JE, Chambers AF. Extracellular matrix: a gatekeeper in the transition from dormancy to metastatic growth. *Eur J Cancer*, 2010, 46(7): 1181-

- 1188
- [29] Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*, 2010, 141(1): 52-67
- [30] Barker TH, Baneyx G, Cardó-Vila M, et al. SPARC regulates extracellular matrix organization through Its modulation of integrin-linked kinase activity. *J Biol Chem*, 2005, 280(43): 36483-36493
- [31] Fu LQ, Du WL, Cai MH, et al. The roles of tumor-associated macrophages in tumor angiogenesis and metastasis. *Cell Immunol*, 2020, 353: 104119
- [32] Harney AS, Karagiannis GS, Pignatelli J, et al. The selective Tie2 inhibitor rebastinib blocks recruitment and function of Tie2Hi macrophages in breast cancer and pancreatic neuroendocrine tumors. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11): 2486-2501
- [33] Pan Y, Yu Y, Wang X, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084
- [34] Yin M, Li X, Tan S, et al. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *J Clin Invest*, 2016, 126(11): 4157-4173
- [35] Debebe A, Medina V, Chen CY, et al. Wnt/ β -catenin activation and macrophage induction during liver cancer development following steatosis. *Oncogene*, 2017, 36(43): 6020-6029
- [36] Boulter L, Guest RV, Kendall TJ, et al. WNT signaling drives cholangiocarcinoma growth and can be pharmacologically inhibited. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 1269-1285
- [37] Li D, Ji H, Niu X, et al. Tumor-associated macrophages secrete CC-chemokine ligand 2 and induce tamoxifen resistance by activating PI3K/Akt/mTOR in breast cancer. *Cancer Sci*, 2020, 111(1): 47-58
- [38] Radharani NNV, Yadav AS, Nimma R, et al. Tumor-associated macrophage derived IL-6 enriches cancer stem cell population and promotes breast tumor progression via Stat-3 pathway. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 122
- [39] Yang L, Dong Y, Li Y, et al. IL-10 derived from M2 macrophage promotes cancer stemness via JAK1/STAT1/NF- κ B/Notch1 pathway in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*, 2019, 145(4): 1099-1110
- [40] Lee MS, Dennis C, Naqvi I, et al. Ornithine aminotransferase supports polyamine synthesis in pancreatic cancer. *Nature*, 2023, 616(7956): 339-347
- [41] Wei R, Zhu W, Yu G, et al. S100 calcium-binding protein A9 from tumor-associated macrophage enhances cancer stem cell-like properties of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 2021, 148(5): 1233-1244
- [42] Kersten K, Hu KH, Combes AJ, et al. Spatiotemporal co-dependency between macrophages and exhausted CD8⁺ T cells in cancer. *Cancer Cell*, 2022, 40(6): 624-638
- [43] Lubitz GS, Brody JD. Not just neighbours: positive feedback between tumour-associated macrophages and exhausted T cells. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(1): 3
- [44] Liu C, Chikina M, Deshpande R, et al. Treg cells promote the SREBP1-dependent metabolic fitness of tumor-promoting macrophages via repression of CD8⁺ T Cell-derived interferon- γ . *Immunity*, 2019, 51(2): 381-397
- [45] Eisel D, Das K, Dickes E, et al. Cognate interaction with CD4⁺ T cells instructs tumor-associated macrophages to acquire M1-like phenotype. *Front Immunol*, 2019, 10: 219
- [46] Bogen B, Fauskanger M, Haabeth OA, et al. CD4⁺ T cells indirectly kill tumor cells via induction of cytotoxic macrophages in mouse models. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(11): 1865-1873
- [47] Shirabe K, Mano Y, Muto J, et al. Role of tumor-associated macrophages in the progression of hepatocellular carcinoma. *Surg Today*, 2012, 42(1): 1-7
- [48] Wang D, Yang L, Yue D, et al. Macrophage-derived CCL22 promotes an immunosuppressive tumor microenvironment via IL-8 in malignant pleural effusion. *Cancer Lett*, 2019, 452: 244-253
- [49] Garaud S, Buisseret L, Solinas C, et al. Tumor-infiltrating B cells signal functional humoral immune responses in breast cancer. *JCI Insight*, 2019, 4(18): e129641
- [50] Horikawa M, Minard-Colin V, Matsushita T, et al. Regulatory B cell production of IL-10 inhibits lymphoma depletion during CD20 immunotherapy in mice. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4268-4280
- [51] Zhang B, Vogelzang A, Miyajima M, et al. B cell-derived GABA elicits IL-10⁺ macrophages to limit anti-tumour immunity. *Nature*, 2021, 599(7885): 471-476
- [52] Yang B, Zhang Z, Chen X, et al. An Asia-specific variant of human IgG1 represses colorectal tumorigenesis by shaping the tumor microenvironment. *J Clin Invest*, 2022, 132(6): e153454
- [53] Singh S, Lee N, Pedroza DA, et al. Chemotherapy coupled to macrophage inhibition induces T-cell and B-cell infiltration and durable regression in triple-negative breast cancer. *Cancer Res*, 2022, 82(12): 2281-2297
- [54] Franiak-Pietryga I, Miyauchi S, Kim SS, et al. Activated B cells and plasma cells are resistant to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(2): 514-528
- [55] Chen C, Park B, Ragonnaud E, et al. Cancer co-opts

- differentiation of B-cell precursors into macrophage-like cells. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5376
- [56] Tong L, Jiménez-Cortegana C, Tay AHM, et al. NK cells and solid tumors: therapeutic potential and persisting obstacles. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 206
- [57] Eisinger S, Sarhan D, Boura VF, et al. Targeting a scavenger receptor on tumor-associated macrophages activates tumor cell killing by natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(50): 32005-32016
- [58] Jang JH, Janker F, De Meester I, et al. The CD26/DPP4-inhibitor vildagliptin suppresses lung cancer growth via macrophage-mediated NK cell activity. *Carcinogenesis*, 2019, 40(2): 324-334
- [59] Nakamura A, Grossman S, Song K, et al. The SUMOylation inhibitor subsumstat potentiates rituximab activity by IFN1-dependent macrophage and NK cell stimulation. *Blood*, 2022, 139(18): 2770-2781
- [60] Krneta T, Gillgrass A, Poznanski S, et al. M2-polarized and tumor-associated macrophages alter NK cell phenotype and function in a contact-dependent manner. *J Leukocyte Biol*, 2017, 101(1): 285-295
- [61] Castriconi R, Cantoni C, Della Chiesa M, et al. Transforming growth factor β 1 inhibits expression of NKP30 and NKG2D receptors: consequences for the NK-mediated killing of dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(7): 4120-4125
- [62] Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(1): 3-8
- [63] Safarzadeh E, Orangi M, Mohammadi H, et al. Myeloid-derived suppressor cells: important contributors to tumor progression and metastasis. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 3024-3036
- [64] Rodriguez PC, Hernandez CP, Morrow K, et al. L -arginine deprivation regulates cyclin D3 mRNA stability in human T cells by controlling HuR expression. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5198-5204
- [65] Giese MA, Hind LE, Huttenlocher A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment. *Blood*, 2019, 133(20): 2159-2167
- [66] Kim J, Bae JS. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6058147
- [67] Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(8): 519-531
- [68] Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-Associated neutrophil phenotype by TGF- β : “N1” versus “N2” TAN. *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 183-194
- [69] Andzinski L, Kasnitz N, Stahnke S, et al. Type IFNs induce anti-tumor polarization of tumor associated neutrophils in mice and human. *Int J Cancer*, 2016, 138(8): 1982-1993
- [70] Piccard H, Muschel RJ, Opdenakker G. On the dual roles and polarized phenotypes of neutrophils in tumor development and progression. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 82(3): 296-309
- [71] Zhou SL, Zhou ZJ, Hu ZQ, et al. Tumor-associated neutrophils recruit macrophages and T-regulatory cells to promote progression of hepatocellular carcinoma and resistance to sorafenib. *Gastroenterology*, 2016, 150(7): 1646-1658
- [72] Braza MS, Conde P, Garcia M, et al. Neutrophil derived CSF1 induces macrophage polarization and promotes transplantation tolerance. *Am J Transplant*, 2018, 18(5): 1247-1255
- [73] Kolarova H, Klinke A, Kremserova S, et al. Myeloperoxidase induces the priming of platelets. *Free Radical Biol Med*, 2013, 61: 357-369
- [74] Cools-Lartigue J, Spicer J, McDonald B, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3446-3458
- [75] Cools-Lartigue J, Spicer J, Najmeh S, et al. Neutrophil extracellular traps in cancer progression. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(21): 4179-4194
- [76] Sangaletti S, Tripodo C, Vitali C, et al. Defective stromal remodeling and neutrophil extracellular traps in lymphoid tissues favor the transition from autoimmunity to lymphoma. *Cancer Discov*, 2014, 4(1): 110-129
- [77] Haider P, Kral-Pointner JB, Mayer J, et al. Neutrophil extracellular trap degradation by differently polarized macrophage subsets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(9): 2265-2278
- [78] Gunaydin G. CAFs interacting with TAMs in tumor microenvironment to enhance tumorigenesis and immune evasion. *Front Oncol*, 2021, 11: 668349
- [79] Cho H, Seo Y, Loke KM, et al. Cancer-stimulated CAFs enhance monocyte differentiation and protumoral TAM activation via IL6 and GM-CSF secretion. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(21): 5407-5421
- [80] Tang PC, Chung JY, Xue VW, et al. Smad3 promotes cancer-associated fibroblasts generation via macrophage-myofibroblast transition. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(1): e2101235
- [81] Komohara Y, Takeya M. CAFs and TAMs: maestros of the tumour microenvironment. *J Pathol*, 2017, 241(3): 313-315
- [82] Anfray , Ummano , Andón , et al. Current strategies to target tumor-associated-macrophages to improve anti-

- tumor immune responses. *Cells*, 2019, 9(1): 46
- [83] Van Acker HH, Anguille S, Willemen Y, et al. Bisphosphonates for cancer treatment: mechanisms of action and lessons from clinical trials. *Pharmacol Ther*, 2016, 158: 24-40
- [84] Moyes KW, Lieberman NAP, Kreuser SA, et al. Genetically engineered macrophages: a potential platform for cancer immunotherapy. *Hum Gene Ther*, 2017, 28(2): 200-215
- [85] Pyonteck SM, Akkari L, Schuhmacher AJ, et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1264-1272
- [86] Moughon DL, He H, Schokrpur S, et al. Macrophage blockade using CSF1R inhibitors reverses the vascular leakage underlying malignant ascites in late-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer Res*, 2015, 75(22): 4742-4752
- [87] Xie L, Liu G, Huang Z, et al. Tremella fuciformis polysaccharide induces apoptosis of B16 melanoma cells via promoting the M1 polarization of macrophages. *Molecules*, 2023, 28(10): 4018
- [88] Kim HS, Lee SI, Choi YR, et al. GNAQ-regulated ZO-1 and ZO-2 act as tumor suppressors by modulating EMT potential and tumor-repressive microenvironment in lung cancer. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8801
- [89] Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca C, et al. Long-term clinical activity, safety and patient-reported quality of life for emactuzumab-treated patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumour. *Eur J Cancer*, 2020, 141: 162-170
- [90] Zhang C, Gao L, Cai Y, et al. Inhibition of tumor growth and metastasis by photoimmunotherapy targeting tumor-associated macrophage in a sorafenib-resistant tumor model. *Biomaterials*, 2016, 84: 1-12
- [91] Ma L, Zhu M, Gai J, et al. Preclinical development of a novel CD47 nanobody with less toxicity and enhanced anti-cancer therapeutic potential. *J Nanobiotechnol*, 2020, 18(1): 12
- [92] Osborn G, Stavra C, Adams R, et al. Macrophages in ovarian cancer and their interactions with monoclonal antibody therapies. *Clin Exp Immunol*, 2022, 209(1): 4-21
- [93] Cao X, Chen J, Li B, et al. Promoting antibody-dependent cellular phagocytosis for effective macrophage-based cancer immunotherapy. *Sci Adv*, 2022, 8(11): eabl9171
- [94] Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(3): 147-167
- [95] Cassetta L, Kitamura T. Macrophage targeting: opening new possibilities for cancer immunotherapy. *Immunology*, 2018, 155(3): 285-293
- [96] Henze AT, Mazzone M. The impact of hypoxia on tumor-associated macrophages. *J Clin Invest*, 2016, 126(10): 3672-3679
- [97] Zhang L, Tian L, Dai X, et al. Pluripotent stem cell-derived CAR-macrophage cells with antigen-dependent anti-cancer cell functions. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 153
- [98] Zhang W, Liu L, Su HF, et al. Chimeric antigen receptor macrophage therapy for breast tumours mediated by targeting the tumour extracellular matrix. *Br J Cancer*, 2019, 121(10): 837-845
- [99] Klichinsky M, Ruella M, Shestova O, et al. Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(8): 947-953
- [100] Niu Z, Chen G, Chang W, et al. Chimeric antigen receptor-modified macrophages trigger systemic anti-tumour immunity. *J Pathol*, 2021, 253(3): 247-257
- [101] Vivekanandhan S, Bahr D, Kothari A, et al. Immunotherapies in rare cancers. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 23