

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.14.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220620.1637.004.html\(2022-06-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220620.1637.004.html(2022-06-21))

## 肿瘤相关巨噬细胞在头颈鳞状细胞癌中的作用及治疗策略研究进展\*

陈思霖,李 谦,包小敏,王刘倩,闫晶晶,李 迪 综述,邓安春<sup>△</sup>审校

(陆军军医大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科,重庆 400037)

**[摘要]** 肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是肿瘤微环境中最重要的免疫细胞之一。已有研究证实,TAM 具有高度可塑性,可随肿瘤微环境的变化而极化为免疫抑制的 M2 表型,在恶性肿瘤的发生、发展、侵袭和转移等阶段中发挥促进作用。大量文献表明 TAM 与头颈鳞状细胞癌(HNSCC)的不良预后相关,近年来关于靶向 TAM 治疗 HNSCC 的研究也逐渐深入,现就 TAM 在肿瘤发生、发展中的作用及靶向治疗策略做一综述。

**[关键词]** 肿瘤相关巨噬细胞;头颈鳞状细胞癌;靶向治疗;综述

**[中图分类号]** R762 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)14-2489-06

### Research progress on role of tumor-associated macrophages in head and neck squamous cell carcinoma and its treatment strategies\*

CHEN Silin, LI Qian, BAO Xiaomin, WANG Liuqian, YAN Jingjing, JI Di, DENG Anchun<sup>△</sup>

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Second Affiliated Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**[Abstract]** Tumor-associated macrophages (TAM) are one of the most important immune cells in tumor microenvironment. The studies have confirmed that TAM has high plasticity and can be polarized into immunosuppressive M2 phenotype with the change of tumor microenvironment, which plays the promoting role in the occurrence, development, invasion and metastasis of various malignant tumors. A large number of literatures show that TAM is correlated with poor prognosis of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). In recent years, the research on targeted TAM in the treatment of HNSCC has gradually deepened. This paper reviews the role of TAM in the occurrence and development of tumors and the targeted treatment strategies.

**[Key words]** tumor-associated macrophages; head and neck squamous cell carcinoma; targeted therapy; review

目前普遍认为,在恶性肿瘤的早期发生及其发展演化过程中,肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)通过释放多种细胞因子,对肿瘤血管及淋巴管形成、肿瘤细胞增殖、侵袭和转移等方面造成影响,且 TAM 的数量与肿瘤的恶性程度及不良预后间也存在密切联系<sup>[1]</sup>。近年来国内外研究者高度关注在肿瘤发生、发展过程中 TAM 的动态变化、表型、信号传导通路和功能状态,为探究头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)发病机制和寻求靶向 TAM 治疗方案提供了可行的启示和方法。

#### 1 TAM 的起源和类型

目前,有关巨噬细胞来源的普遍共识是:一方面

可能来源于人类早期胚胎前体祖细胞,在胚胎生长发育过程中,播种到周围组织而产生的独立种群;另一方面是从成人造血干细胞衍生的循环单核细胞<sup>[2]</sup>。近年来,FRANKLIN 等<sup>[3]</sup>又提出,TAM 在肿瘤组织中可分为组织驻留的 TAM 和肿瘤诱导的 TAM。肿瘤细胞产生的巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF),主要发挥募集巨噬细胞并将其诱导成 TAM 的作用,通过与其受体 M-CSFR 结合,将巨噬细胞募集到肿瘤间充质中并改变自身表型,以适应它们所处的微环境<sup>[4]</sup>。另外,细胞外基质所产生的透明质酸、凝血因子 X、内皮缺氧诱发因子 1 $\alpha$  等在许多实体恶性肿瘤中也起到募集 TAM 的作用。

\* 基金项目:陆军军医大学临床医学科研人才培养计划项目(2018XLC3036)。 作者简介:陈思霖(1994—),在读硕士,主要从事头颈肿瘤的  
临床与基础研究。<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 260019300@qq.com。

TAM 包括经典活化的 M1 型巨噬细胞和替代活化的 M2 型巨噬细胞。M1 型 TAM 的主要功能是破坏病原体并驱动 1 型 T 辅助细胞反应,对微生物和肿瘤细胞产生细胞毒作用。当巨噬细胞受到白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-10、IL-13、转化生长因子  $\beta 1$  (transforming growth factor  $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ ) 等刺激时<sup>[5]</sup>,会促使其向 M2 型 TAM 极化,进而分化为 M2a、M2b 和 M2c 三种亚型,发挥促进血管新生、分泌免疫抑制因子及促进肿瘤生长的作用。TAM 的两种极化状态在肿瘤的发生、发展中是可以相互转化的。在恶性肿瘤发生的早期,肿瘤微环境中浸润的 M1 型 TAM 能提高免疫效应,起到抗癌作用;而在恶性肿瘤进展的晚期,TAM 通常转变为 M2 表型,促进癌细胞的生长<sup>[6]</sup>。

## 2 TAM 在 HNSCC 中的作用

HNSCC 的高复发率和高转移率是其主要治疗难点。众所周知,机体的自身免疫系统虽然能够识别并清除肿瘤细胞,但由于肿瘤细胞自身的低免疫原性及分泌多种免疫抑制因子的特性,使其可以逃避免疫系统的识别。在利用免疫组化探索 TAM 与 HNSCC 的临床相关性研究中发现,M2 型 TAM 通常高表达 CD68 和 CD163 两种标记物<sup>[7]</sup>,且其数量与 HNSCC 患者的无进展生存期、无远处转移生存期和总生存期呈负相关。这意味着 TAM 可能在协助 HNSCC 逃避免疫监视、促进肿瘤血管及淋巴管生成、刺激肿瘤增殖、促进肿瘤侵袭和转移等方面发挥重要作用<sup>[8]</sup>。

### 2.1 TAM 的免疫抑制作用

巨噬细胞是肿瘤内的主要吞噬细胞群,也是专业的抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC),通过利用其吞噬功能可以在先天性免疫和获得性免疫防御间形成纽带,将处理后的抗原信息提呈给幼稚 T 细胞,促进 T 细胞活化<sup>[9]</sup>。而癌细胞通常广泛表达一些“不要吃我”的信号,包括程序性细胞死亡 1 配体(programmed cell death legend 1, PD-L1)、CD47、CD24、 $\beta 2$ -微球蛋白等多种配体,起到破坏巨噬细胞吞噬能力的作用。研究表明,在抗原提呈的同时,TAM 也像肿瘤细胞那样可以表达 PD-L1,并与 T 细胞上的 PD-1 结合,从而降低 T 细胞活化并诱导其凋亡<sup>[10]</sup>。此外,TAM 还能表达另外一些检查点配体,包括 PD-L2、共抑制分子 B7-H4 和 T 细胞活化 V 结构域 Ig 抑制剂(V-domain Ig suppressor of T-cell activation, VISTA),起到抑制 T 细胞增殖的作用<sup>[11]</sup>。同时,TAM 还能有效降低自然杀伤(natural killer, NK)细胞的抗肿瘤效应。NK 细胞作为固有免疫细胞成员之一,既能够直接杀伤肿瘤细胞,又能分泌干扰素- $\gamma$ (interferon, IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )等细胞因子来调节其他免疫细胞的功能,从而发挥间接抗肿瘤效应<sup>[12]</sup>。然而在肿瘤发展过程中,

由于肿瘤细胞本身可以逃逸 NK 细胞的识别,加之 TAM 分泌的多种细胞因子可以改变肿瘤微环境而干扰 NK 细胞活化甚至诱导其凋亡,使得 NK 细胞的抗肿瘤活性被抑制。如 TAM 表达的 PD-L1 便可诱导 NK 细胞凋亡<sup>[13]</sup>,降低对肿瘤细胞的直接杀伤作用。此外也有研究指出 TAM 可以通过抑制 NK 细胞中 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  的表达<sup>[14]</sup>,间接降低其抗肿瘤活性。

### 2.2 TAM 促进血管和淋巴管生成

TAM 可以促进肿瘤血管生成,一方面 TAM 通过分泌的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和组织蛋白酶可以降解基底膜,产生血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF);另一方面,通过激活血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)的表达,促使其与 VEGF 结合而促进血管生成,为维持肿瘤细胞的生长提供必要的血管网络<sup>[15]</sup>。同时,MMP 还可降解肿瘤细胞周围的组织基质,释放肝素结合生长因子,如 VEGF-A,诱导血管新生。TAM 通过旁分泌作用和细胞自治模式在肿瘤源性淋巴管的生成中起到至关重要的作用,前者与 TAM 在肿瘤血管生成中发挥的作用相似,表现为大量 VEGF、MMP 等血管生成因子的分泌,后者则通过将巨噬细胞源性淋巴管内皮细胞整合进入淋巴管,形成淋巴管内皮细胞(lymphatic endothelial cells, LEC)<sup>[16]</sup>。已有研究表明下调肿瘤组织中 MMP-2 的水平可以降低淋巴管生成和抑制 LEC 的侵袭能力<sup>[17]</sup>。此外,TAM 还可分泌多种纤溶蛋白酶原激活物,调节基质重塑和生长因子激活,从而促进肿瘤淋巴管的形成<sup>[18]</sup>。

### 2.3 TAM 促进肿瘤细胞增殖、侵袭与转移

TAM 的浸润与肿瘤细胞增殖关系密切。在恶性肿瘤细胞与巨噬细胞的体外共同培养实验中发现,巨噬细胞可分泌多种细胞因子来促进肿瘤细胞增殖;在去除巨噬细胞的体内实验中也证实,不同的肿瘤细胞生长都依赖于 TAM 的存在<sup>[19]</sup>。研究发现,TAM 表达的上皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、上皮生长因子受体(EGFR)家族、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、TGF- $\beta 1$  等多种细胞因子可以促进肿瘤细胞增殖、维持肿瘤细胞存活<sup>[20]</sup>。同时 TAM 分泌的这些细胞因子对细胞外基质有破坏作用,进而促进肿瘤侵袭和转移<sup>[21]</sup>。上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transitions, EMT)是肿瘤细胞获得侵袭和转移能力的重要步骤。TAM 既可以表达 TGF- $\beta$ 、IL-6 等多种因子来诱导 EMT,又能够分泌 EGF 样配体,激活肿瘤细胞中的 EGFR 通路来促进 EMT<sup>[22]</sup>。在 HNSCC 中,TAM 分泌的 EGF2 可以上调趋化因子 C-C 基序配体 2(C-C motif ligand 2, CCL2)的表达,从而招募更多炎性单核细胞,并将其诱导成 M2 型 TAM,形成正反馈旁分

泌环路,促进 EMT<sup>[23]</sup>。TAM 释放 CCL18 可以诱导内皮细胞转分化,引起肿瘤细胞间连接作用减弱甚至丧失,以增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力。另外,TAM 还可产生高水平的炎性因子,如巨噬细胞迁移抑制因子,可以通过调节肿瘤细胞生长、形态变化和运动性来增加其侵袭性<sup>[8]</sup>。

### 3 针对 TAM 的治疗策略

鉴于 TAM 在肿瘤微环境中的重要作用,国内外研究者正积极探索针对 TAM 的相关治疗策略,这些治疗策略大致可分为:清除 TAM,抑制 TAM 募集,激活 TAM 吞噬活性,TAM 的重编程及嵌合抗原受体巨噬细胞疗法。

#### 3.1 清除 TAM

清除 TAM 可以通过降低血液中单核细胞的数量及减少肿瘤组织中巨噬细胞的数量来实现。传统上用来防止骨转移或过度骨吸收的双膦酸盐,可以诱导巨噬细胞凋亡,但它对于髓系细胞也具有毒性反应<sup>[24]</sup>。因而在此基础上研制的第三代含氮双膦酸盐唑来膦酸(zoledronate,ZA),被证实对表达 MMP-9 的 TAM 具有选择性细胞毒作用,在多种临床前肿瘤模型中,均可抑制单核细胞向 TAM 的分化,降低 TAM 的浸润,进而减少肿瘤血管生成,抑制肿瘤进展<sup>[25]</sup>。近年来对于集落刺激因子-1(CSF-1)的研究发现,其表达可以控制循环单核细胞及组织巨噬细胞的生存、增殖、分化和趋化。利用单克隆抗体或小分子抑制剂可以阻断集落刺激因子-1 受体(CSF-1R)信号传导,MITCHEM 等<sup>[26]</sup>发现,抑制 CSF-1R 可以减少肿瘤起始细胞的数量,增强抗肿瘤免疫,提高化疗的疗效。Daiichi Sankyo 研发的小分子 CSF-1R 抑制剂,经美国食品和药物管理局(food and drug administration,FDA)批准用于化疗无效或复发的腱滑膜巨细胞肿瘤。但这些抗体和抑制剂都不能选择性作用于 M2 型 TAM。最近一项在小鼠模型中应用 M2 型 TAM CD163 抗体的研究发现,该抗体在特异性清除 M2 型 TAM 的同时,还可以促进 M1 型 TAM 和 T 细胞的抗肿瘤活性<sup>[27]</sup>,这可能为 M2 型 TAM 的靶向清除研究提供关键的思路。

#### 3.2 抑制 TAM 的募集

TAM 的募集高度依赖多种趋化因子信号<sup>[28]</sup>,因此,使用单克隆抗体或小分子抑制剂干扰趋化因子信号是抑制 TAM 在肿瘤微环境中聚集的有效途径,其中趋化因子 C-C 基序配体 2(CCL2)的研究受到了广泛的关注。CCL2 与其受体 CCR2 结合信号在 TAM 的募集及其浸润到肿瘤微环境中起着主要调节作用,在不同的动物实验模型中抑制 CCL2/CCR2 信号均显示出抗肿瘤效果,表现为肿瘤浸润的 T 细胞和 NK 细胞功能得到增强<sup>[29]</sup>,这表明抑制 CCL2/CCR2 信号可以产生良好的免疫效应,这可能成为一种有前景的

TAM 靶向治疗方法。但 Centocor Research & Development 公司的 CCL2 抗体未能抑制肿瘤生长,原因是治疗 1 周后,肿瘤细胞就代偿性增加了 CCL2 的表达<sup>[30]</sup>,这意味着抑制 CCL2/CCR2 信号的治疗方案仍需要新的探索。此外,基质细胞衍生因子-1 $\alpha$ (stromal cell derived factor-1 $\alpha$ ,sdf-1 $\alpha$ )上调也能促进 M2 型 TAM 的募集<sup>[31]</sup>,所以使用 sdf-1 $\alpha$  受体拮抗剂可以抑制 M2 型 TAM 的募集。同时,sdf-1 $\alpha$  受体拮抗剂与抗血管生成药物有很强的协同作用,可增强抑制血管生成的作用<sup>[32]</sup>,发挥良好的抗肿瘤效果。

#### 3.3 促进 TAM 吞噬活性

##### 3.3.1 信号调节蛋白

前文已经提到肿瘤细胞可过度表达一种 CD47 的“不要吃我”的信号分子,它与患者的不良预后相关。在髓系细胞上表达的信号调节蛋白  $\alpha$ (signal-regulatory protein  $\alpha$ ,Sirp $\alpha$ )<sup>[33]</sup>是一种抑制性受体,它可以识别并结合 CD47,有效下调巨噬细胞的吞噬活性。研究发现应用药物干扰 CD47 与 Sirp $\alpha$  的相互作用,可恢复巨噬细胞的吞噬活性<sup>[34]</sup>,并在与化疗药物协同作用时,这种吞噬活性可进一步增强。在临床研究中,阻断抗吞噬途径在总体上是耐受良好的,如抗 CD47 单抗与抗 CD20 单抗<sup>[35]</sup>联合应用在淋巴瘤患者中便取得了不错的结果。但值得注意的是,CD47 同时也在正常细胞中表达,这可能会隔离治疗性的抗 CD47 抗体从而降低治疗效应。

##### 3.3.2 Toll 样受体(Toll-like receptor,TLR)的激活

TLR 作为天然免疫模式识别受体,主要负责病原体相关分子的识别。位于细胞表面的 TLR 可识别多种细菌代谢产物,如脂多糖和鞭毛蛋白,而细胞内部的 TLR 通常接收致病核酸的刺激,激活的 TLR 将巨噬细胞极化为 M1 表型以发挥免疫效应<sup>[36]</sup>。因此,TLR 激动剂已被开发用于癌症治疗,并在临床前研究中观察到了对肿瘤进展的抑制作用<sup>[37]</sup>。目前咪喹莫特(imiquimod,一种 TLR7 激动剂)已被美国 FDA 批准用于鳞状细胞癌和基底细胞癌的局部治疗<sup>[38]</sup>。在 HNSCC 中,TLR9 激动剂和 PD-1 抗体的联合应用可参与抑制肿瘤生长<sup>[39]</sup>。但由于全身应用 TLR 激动剂存在一定化学毒性,以往的研究中多在可触及的皮损处局部或瘤内给药,以达到良好的疗效与毒性平衡。近年来的研究已经开始使用装载了 TLR 激动剂或肿瘤多肽的纳米颗粒来作为新的治疗方式,这不仅能够特异性识别 M2 型 TAM 的标志物配体实现药物靶向递送,还能增强肿瘤免疫效应<sup>[40]</sup>,因而开发这种纳米药物对肿瘤免疫治疗领域有望实现新的突破。

#### 3.4 TAM 的重编程

巨噬细胞具有高度可塑性,通过对 M2 型巨噬细胞表面特异受体进行重编程,可促使 TAM 向 M1 型极化<sup>[41]</sup>。前文已经提到,巨噬细胞表面的天然免疫模

式识别受体 TLR 激活可以使巨噬细胞极化为 M1 表型,且已有多种 TLR 激动剂被开发用于癌症治疗,如抗癌药物紫杉醇便可以通过 TLR4 依赖的方式将 TAM 重新极化为 M1 型<sup>[42]</sup>。此外,激活的肿瘤坏死因子家族成员 CD40 也可以将巨噬细胞极化为促炎表型<sup>[43]</sup>。目前联合 CD40 抗体 R07009879 和免疫疗法治疗转移性实体肿瘤的临床研究正在进行中<sup>[34]</sup>。同时,主要在髓系细胞中表达的磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase,PI3-K)和信号传递与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,STAT)蛋白家族可通过信号级联反应抑制肿瘤免疫。在小鼠肿瘤模型中发现,抑制 PI3-K 和 STAT3 的表达可以促进 TAM 中促炎基因的表达并抑制肿瘤的进展<sup>[44]</sup>。

肿瘤组织代谢的改变对巨噬细胞极化也有重要作用。例如,低氧条件下的肿瘤细胞和脂肪酸氧化分泌的产物乳酸可促进巨噬细胞 M2 型极化而对肿瘤细胞产生支持作用<sup>[45]</sup>。腺苷、谷氨酰胺和乳酸等肿瘤衍生代谢物的靶向性已经在临床前模型中被研究,如阻断小鼠乳腺癌模型中谷氨酰胺的代谢或应用谷氨酰胺合成酶抑制剂,可以促进 TAM 重编程为 M1 型,从而达到抑制肿瘤发展及转移的作用<sup>[46]</sup>。总体而言,这些发现表明 TAM 的重编程可能对增强机体肿瘤免疫有积极影响。

### 3.5 嵌合抗原受体巨噬细胞(chimeric antigen receptor macrophages,CAR-M)

嵌合抗原受体是将肿瘤相关抗原的胞外结合区与胞内免疫受体酪氨酸活化基序,通过胞外铰链区和跨膜区连接嵌合形成的,它可以发挥对靶抗原的定向作用,是多种肿瘤靶向治疗的技术基础。以往的临床治疗中,嵌合抗原受体 T 细胞疗法(CAR-T)在血液系统肿瘤治疗方面呈现出良好的效果<sup>[47]</sup>,但在实体肿瘤治疗中仍存在极大限制,主要是由于实体肿瘤微环境中多种免疫抑制因子可以阻止免疫细胞向病灶运输并降低 T 细胞对肿瘤的浸润<sup>[48]</sup>。KLICHINSKY 等<sup>[49]</sup>在对小鼠模型中的巨噬细胞进行基因改造后表达的 CAR-M 可以杀死肿瘤细胞,这有望成为治疗实体肿瘤的有效细胞疗法,从而弥补 CAR-T 疗法的局限性。CAR-M 既可以靶向吞噬肿瘤细胞,又能改变肿瘤微环境而转变 TAM 的极化方向,同时还能够将肿瘤抗原呈递给 T 细胞,激活 T 细胞的免疫效应。CAR-M 疗法的深入研究可能为包括 HNSCC 在内的实体肿瘤提供更为有效的靶向治疗方案。

## 4 小结与展望

TAM 在肿瘤免疫治疗中起着复杂的调节作用。相关的临床前研究和初步临床研究表明,多种针对 TAM 的治疗方法正在揭示包括 HNSCC 在内的恶性肿瘤的机制及免疫治疗途径,但实现 TAM 靶向治疗

的研究仍存在不小的挑战,比如:如何改进肿瘤微环境中 TAM 的药物传递,如何在安全条件下实现 TAM 最佳和最持久的重编程,如何识别更具特异性的靶向 TAM 受体,这些现实的问题仍需要深入的基础研究。

## 参考文献

- [1] GUO Q, JIN Z, YUAN Y, et al. New mechanisms of tumor-associated macrophages on promoting tumor progression: recent research advances and potential targets for tumor immunotherapy [J]. J Immunol Res, 2016, 2016: 9720912.
- [2] 丁洪基,李龙龙,张迪,等. 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤进展中的作用及治疗策略研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(7): 812-815.
- [3] FRANKLIN R A, LI M O. Ontogeny of tumor-associated macrophages and its implication in cancer regulation [J]. Trends Cancer, 2016, 2(1): 20-34.
- [4] 李颜君,杨黎,王丽萍,等. 巨噬细胞集落刺激因子极化巨噬细胞及促进非小细胞肺癌的侵袭和转移[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(6): 412-418.
- [5] VAN DALEN F J, VAN STEVENDAAL M H M E, FENNEMANN F L, et al. Molecular repolarisation of tumour-associated macrophages [J]. Molecules, 2018, 24(1): 9.
- [6] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas [J]. J Clin Invest, 2012, 122(3): 787-795.
- [7] GABRILOVICH D I, OSTRAND-ROSENBERG S, BRONTE V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours [J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(4): 253-268.
- [8] CHEN S M Y, KRINSKY A L, WOOLAVER R A, et al. Tumor immune microenvironment in head and neck cancers [J]. Mol Carcinog, 2020, 59(7): 766-774.
- [9] TSENG D, VOLKMER J P, WILLINGHAM S B, et al. Anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis of cancer by macrophages primes an effective antitumor T-cell response [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(27): 11103-11108.
- [10] JIANG C, YUAN F, WANG J, et al. Oral squamous cell carcinoma suppressed antitumor immunity through induction of PD-L1 expression on tumor-associated macrophages [J]. Immuno-

- biology, 2017, 222(4):651-657.
- [11] WANG L, RUBINSTEIN R, LINES J L, et al. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3):577-592.
- [12] BIRON C A, NGUYEN K B, PIEN G C, et al. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines[J]. *Annu Rev Immunol*, 1999, 17:189-220.
- [13] HSU J, HODGINS J J, MARATHE M, et al. Contribution of NK cells to immunotherapy mediated by PD-1/PD-L1 blockade[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(10):4654-4668.
- [14] PENG L S, ZHANG J Y, TENG Y S, et al. Tumor-associated monocytes/macrophages impair NK-Cell function via TGF- $\beta$ 1 in human gastric cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(3):248-256.
- [15] CORLISS B A, AZIMI M S, MUNSON J M, et al. Macrophages: an inflammatory link between angiogenesis and lymphangiogenesis[J]. *Microcirculation*, 2016, 23(2):95-121.
- [16] RAN S, MONTGOMERY K E. Macrophage-mediated lymphangiogenesis: the emerging role of macrophages as lymphatic endothelial progenitors[J]. *Cancers (Basel)*, 2012, 4(3):618-657.
- [17] HU J M, LIU K, LIU J H, et al. The increased number of tumor-associated macrophage is associated with overexpression of VEGF-C, plays an important role in Kazakh ESCC invasion and metastasis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(1):15-21.
- [18] PETROVA T V, KOH G Y. Organ-specific lymphatic vasculature: from development to pathophysiology[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(1):35-49.
- [19] SZEBENI G J, VIZLER C, KITAJKA K, et al. Inflammation and cancer: extra- and intracellular determinants of tumor-associated macrophages as tumor promoters [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017:9294018.
- [20] WANG J, LI D, CANG H, 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.
- [21] YAGNIK G, RUTOWSKI M J, SHAH S S, et al. Stratifying nonfunctional pituitary adenomas into two groups distinguished by macrophage subtypes[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(22):2212-2223.
- [22] 齐蕾, 许欣, 巩翠珂, 等. 肿瘤相关巨噬细胞促进胃癌上皮-间质转化的机制[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(4):379-383.
- [23] GAO L, WANG F Q, LI H M, et al. CCL2/EGF positive feedback loop between cancer cells and macrophages promotes cell migration and invasion in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52):87037-87051.
- [24] RUSSELL R G. Bisphosphonates: the first 40 years[J]. *Bone*, 2011, 49(1):2-19.
- [25] LV J, CHEN F K, LIU C, et al. Zoledronic acid inhibits thyroid cancer stemness and metastasis by repressing M2-like tumor-associated macrophages induced Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Life Sci*, 2020, 256:117925.
- [26] MITCHEM J B, BRENNAN D J, KNOLHOFF B L, et al. Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression, and improves chemotherapeutic responses[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3):1128-1141.
- [27] ETZERODT A, TSALKITZI K, MANIECKI M, et al. Specific targeting of CD163(+) TAMs mobilizes inflammatory monocytes and promotes T cell-mediated tumor regression[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(10):2394-2411.
- [28] TACKE F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(6):1300-1312.
- [29] NAGARSHETH N, WICHA M S, ZOU W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9):559-572.
- [30] 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):760-768.
- [31] CHEN Y, HUANG Y, REIBERGER T, et al. Differential effects of sorafenib on liver versus tumor fibrosis mediated by stromal-derived factor 1 alpha/C-X-C receptor type 4 axis and myeloid differentiation antigen-positive myeloid cell infiltration in mice [J]. *Hepatology*, 2014, 59(4):1435-1447.

- [32] MENG Y M, LIANG J, WU C, et al. Monocytes/Macrophages promote vascular CXCR4 expression via the ERK pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7 (3):e1408745.
- [33] FENG M, JIANG W, KIM B Y S, et al. Phagocytosis checkpoints as new targets for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19 (10):568-586.
- [34] DJUREINOVIC D, WANG M, KLUGER H M. Agonistic CD40 antibodies in cancer treatment[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6):1302.
- [35] ADVANI R, FLINN I, POPPLEWELL L, et al. CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(18):1711-1721.
- [36] KAWAI T, AKIRA S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5):373-384.
- [37] MULLER E, CHRISTOPOULOS P F, HALDER S, et al. Toll-like receptor ligands and interferon-gamma synergize for induction of antitumor M1 macrophages[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1383.
- [38] FREGA G, WU Q, LE NAOUR J, et al. Trial watch: experimental TLR7/TLR8 agonists for oncological indications[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):1796002.
- [39] SATO-KANEKO F, YAO S, AHMADI A, et al. Combination immunotherapy with TLR agonists and checkpoint inhibitors suppresses head and neck cancer[J]. *JCI Insight*, 2017, 2 (18):e93397.
- [40] 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): 1278-1294.
- [41] LOCATI M, CURTALE G, MANTOVANI A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15:123-147.
- [42] WANDERLEY C W, COLON D F, LUIZ J P M, et al. Paclitaxel reduces tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages to an M1 profile in a TLR4-dependent manner[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(20):5891-5900.
- [43] PERRY C J, MUNOZ-ROJAS A R, MEETH K M, et al. Myeloid-targeted immunotherapies act in synergy to induce inflammation and antitumor immunity[J]. *J Exp Med*, 2018, 215 (3): 877-893.
- [44] KANEDA M M, MESSER K S, RALAINIRI-NA N, et al. PI3Kgamma is a molecular switch that controls immune suppression[J]. *Nature*, 2016, 539(7629):437-442.
- [45] OH M H, SUN I H, ZHAO L, et al. Targeting glutamine metabolism enhances tumor-specific immunity by modulating suppressive myeloid cells[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (7): 3865-3884.
- [46] MENGA A, SERRA M, TODISCO S, et al. Glufosinate constrains synchronous and metachronous metastasis by promoting anti-tumor macrophages[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(10):e11210.
- [47] MAUDE S L, LAETSCH T W, BUECHNER J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5):439-448.
- [48] KINGWELL K. CAR T therapies drive into new terrain[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16 (5):301-304.
- [49] KLICHINSKY M, RUELLA M, SHESTOVA O, et al. Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(8):947-953.

(收稿日期:2021-12-11 修回日期:2022-03-08)