

胰腺癌微环境中巨噬细胞的作用机制及靶向治疗新进展

王舜禹¹, 蒋伟业¹, 王德强², 徐岷¹

(江苏大学附属医院 1. 消化科, 2. 肿瘤科, 江苏 镇江 212001)

[摘要] 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是全球恶性程度最高、侵袭性最强的恶性肿瘤之一,多数患者确诊时已处于晚期。对于晚期胰腺癌,化疗仍为标准治疗手段,但其疗效常因严重不良反应与高度耐药性而受限。尽管近十年来免疫疗法发展迅速,但 PDAC 对免疫治疗的应答效果仍不理想,主要归因于肿瘤高度异质性、固有耐药性及显著的免疫抑制性肿瘤微环境。胰腺癌的肿瘤微环境是由多种细胞类型与分子组成的复杂调控网络,其中肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞和血管内皮细胞存在密切交互作用。肿瘤细胞通过分泌细胞因子和生长因子,招募并调控巨噬细胞、T 细胞、B 细胞、树突状细胞等免疫细胞,以及成纤维细胞、星形胶质细胞等基质细胞。这些细胞间的相互作用不仅驱动肿瘤的生长、侵袭与转移,更介导免疫逃逸与治疗耐药。从免疫抑制性微环境视角出发,PDAC 不良预后与肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)大量浸润密切相关,此类 TAMs 在肿瘤发生、进展及化疗耐药中发挥关键调控作用。本文基于现有研究进展,系统阐述巨噬细胞在 PDAC 进展中的交互作用机制及其生物学影响。

[关键词] 胰腺癌;肿瘤相关巨噬细胞;巨噬细胞极化;非编码 RNA;外泌体;肿瘤内微生物

[中图分类号] R735.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-7783(2026)04-0299-06

DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y240201

[引用格式]王舜禹, 蒋伟业, 王德强, 等. 胰腺癌微环境中巨噬细胞的作用机制及靶向治疗新进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2026, 36(4): 299-304, 310.

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是人类预后最差的实体肿瘤之一,也是胰腺癌最常见的病理类型,占有胰腺肿瘤的约 90%^[1]。该病每年造成全球超 46 万人死亡,位列全球癌症死亡原因第六位^[2],患者 5 年生存率仅为 11%^[3]。由于缺乏高效的早期诊断标志物,PDAC 患者确诊时多已处于疾病晚期,此时肿瘤往往已出现明显的局部浸润、远处转移,且对放化疗均表现出高度耐药性^[4]。这种治疗耐药性的核心诱因,是 PDAC 肿瘤组织中占比高达 80% 的致密基质屏障^[5]。PDAC 的肿瘤基质由肿瘤相关性结缔组织增生重塑形成,可构建免疫抑制性肿瘤微环境,既庇护肿瘤细胞逃逸机体免疫清除,又会显著阻滞化疗药物的肿瘤内部渗透^[6]。该异常基质中的浸润免疫细胞以巨噬细胞、髓源性抑制细胞及调节性 T 细胞为主,而具备强效抗肿瘤活性的 CD8⁺ T 细胞则被大量阻隔于肿瘤实质外^[7-8]。在 PDAC 肿瘤微环境中,肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)不仅丧失正常抗肿瘤免疫功能,还可通过分泌 IL-10、TGF- β 等细胞因子抑制 T 细胞活化与增殖,介导肿瘤免疫逃逸^[9]。同时,巨噬细胞可通过与

树突状细胞相互作用,干扰肿瘤抗原呈递过程,加剧肿瘤免疫耐受状态^[10]。此外,巨噬细胞与 B 细胞的交互作用可通过调控抗体分泌、强化肿瘤微环境免疫抑制效应,助力肿瘤增殖进展。TAMs 在 PDAC 组织中的大量浸润,是介导肿瘤微环境免疫抑制、诱发治疗耐药、导致临床免疫治疗应答率低下的核心关键因素之一。胰腺癌与巨噬细胞的相互作用机制见图 1。

1 PDAC 中巨噬细胞发挥的作用

胰腺癌的显著特征之一为肿瘤微环境存在持续性低度炎症反应,其中 TAMs 是肿瘤浸润免疫细胞中数量最丰富的类群。肿瘤微环境中免疫细胞及其相互作用的失衡会造成免疫介质表达紊乱,进而促进肿瘤增殖与侵袭转移,且该异常状态与患者预后生存率密切相关^[11-12]。传统研究认为,TAMs 主要起源于骨髓源性循环单核细胞,这类单核细胞经血液循环被招募至肿瘤病灶后,进一步分化为巨噬细胞^[13]。巨噬细胞具备高度可塑性,可在微环境不同信号分子的调控下分化为不同功能表型,主要包括经典活化的 M1 型巨噬细胞与替代活化的 M2 型巨噬细胞^[14]。在胰腺癌患者体内,绝大多数浸润 TAMs 呈现出与 M2 型

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82072754)

[作者简介] 王舜禹(1999—),女,硕士研究生;徐岷(通信作者),主任医师,教授,博士生导师,E-mail: peterxu1974@163.com

巨噬细胞相似的表型及功能特征^[15]。但最新研究证实,PDAC 病灶内分离的 TAMs 为异质性细胞群体,同

时包含表达 TNF、IL-1 β 及 HLA-DR 的 M1 型表型巨噬细胞和表达 CD163、IL-1 的 M2 型表型巨噬细胞^[16]。

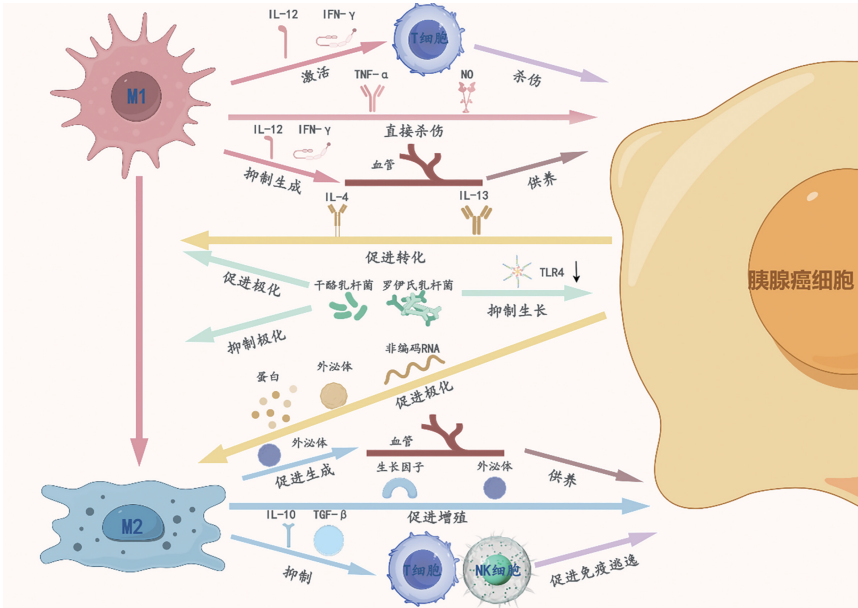


图 1 胰腺癌与巨噬细胞之间的串扰

1.1 M1 型巨噬细胞对 PDAC 的作用

M1 型巨噬细胞主要由干扰素- γ (IFN- γ)、脂多糖 (LPS) 等刺激因子诱导活化,活化后可高表达主要组织相容性复合物 II 类分子 (MHC II)、TNF- α 、IL-12 及 NO 等效应分子^[17]。M1 型巨噬细胞可通过释放上述效应分子,发挥高效的肿瘤细胞及病原体清除作用^[18]。在 PDAC 肿瘤微环境中,M1 型巨噬细胞能够分泌 TNF- α 、NO 等多种细胞毒性分子,直接介导肿瘤细胞凋亡与坏死,进而实现对 PDAC 细胞的杀伤效应^[19]。除此之外,M1 型巨噬细胞可通过调控 T 细胞活化过程、增强 T 细胞免疫功能,正向调控机体抗肿瘤免疫应答^[20],其分泌的 IL-12 与 IFN- γ 可有效促进 Th1 型免疫反应、激活抗肿瘤 T 细胞,重塑 PDAC 免疫微环境^[21]。同时,M1 型巨噬细胞分泌的 IL-12、IFN- γ 等细胞因子能够抑制 PDAC 肿瘤血管生成、阻断肿瘤血供,进而限制肿瘤增殖进展^[22]。综上,M1 型巨噬细胞在 PDAC 微环境中主要发挥杀伤肿瘤细胞、抑制肿瘤血管生成的抗肿瘤作用。

1.2 M2 型巨噬细胞对 PDAC 的作用

M2 型巨噬细胞主要由 Th2 型相关细胞因子 (如 IL-4、IL-13) 和巨噬细胞集落刺激因子等信号因子诱导分化,可稳定高表达 CD163、CD206、精氨酸酶等标志性分子,并持续分泌 IL-10、TGF- β 等多种抑制性细胞因子。上述分子可参与免疫应答抑制与肿瘤微环境组织重塑,在介导肿瘤血管新生、促进病灶纤维化进程中发挥关键调控作用^[20,23-24]。

1.2.1 M2 型巨噬细胞通过分泌生长因子促进 PDAC 的恶性行为 M2 型巨噬细胞可通过分泌多种生长因子 (如 VEGF、EGF 等) 和基质金属蛋白酶 (如 MMP-9),促进 PDAC 肿瘤细胞增殖和侵袭^[22,25]。这类活性分子不仅能为肿瘤病灶增殖提供充足的氧气与营养支撑,还可通过重塑胰腺肿瘤基质微环境,进一步提升 PDAC 细胞的侵袭迁移能力。同时,M2 型巨噬细胞能够激活骨骼肌 STAT3 信号通路,诱发肌肉萎缩,进而加重胰腺癌患者恶病质状态^[26]。此外,PDAC 患者经化疗干预后,肿瘤微环境中 TAMs 浸润水平显著升高,其中 M2 型巨噬细胞可通过酪氨酸蛋白激酶受体介导分泌 YWHAZ/14-3-3 蛋白,进一步诱导肿瘤细胞产生吉西他滨耐药,降低化疗疗效^[27]。

1.2.2 M2 型巨噬细胞衍生的外泌体促进 PDAC 的恶性行为 TAMs 衍生外泌体中存在大量高表达的 miR-501-3p。M2 型巨噬细胞来源的外泌体 miR-501-3p 可通过激活 TGF- β 信号通路,下调抑癌基因 *TGFBR3* 的表达,进而促进 PDAC 细胞的侵袭、迁移,并加速肿瘤发生与远处转移进程^[28]。M2 型巨噬细胞分泌的外泌体 miR-193b-3p 可显著促进 PDAC 细胞增殖、迁移、侵袭及谷氨酰胺摄取;机制研究证实,*TRIM62* 为 miR-193b-3p 的下游靶向基因,*TRIM62* 可通过介导 c-Myc 泛素化降解,反向抑制 PDAC 细胞的恶性增殖、迁移侵袭及谷氨酰胺代谢过程^[29]。临床研究表明,PDAC 患者的不良预后与肿瘤组织血管密度呈显著正相关。现有研究证

实^[30], TAMs 具有促血管生成作用, M2 型巨噬细胞浸润数量与 PDAC 组织微血管密度呈正相关。

1.2.3 M2 型巨噬细胞通过与其他免疫细胞互作促进 PDAC 的恶性行为 在 PDAC 肿瘤微环境中, M2 型巨噬细胞的浸润丰度与免疫抑制微环境的形成密切相关, 该微环境以癌症相关成纤维细胞异常活化、细胞毒性 T 细胞杀伤功能减弱, 以及调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞等免疫抑制细胞活性增强为主要特征^[31]。此外, M2 型巨噬细胞可通过分泌 IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子, 抑制效应 T 细胞与 NK 细胞的抗肿瘤活性, 介导 PDAC 肿瘤免疫逃逸^[9]。M2 型巨噬细胞分泌的 IL-10、TGF- β 可促进调节性 T 细胞的分化与功能活化^[32], 而活化的调节性 T 细胞可进一步拮抗效应 T 细胞的抗肿瘤作用, 由此形成级联式免疫抑制微环境, 为肿瘤增殖、侵袭及转移提供有利条件。除此之外, M2 型巨噬细胞还可通过分泌抗炎细胞因子、表达免疫检查点分子直接抑制 NK 细胞活性; 亦可通过分泌特异性趋化因子招募 NK 细胞浸润至肿瘤微环境, 依赖细胞间直接接触的作用机制阻滞 NK 细胞的肿瘤杀伤功能^[33]。

相关研究表明, M2 型巨噬细胞为 PDAC 肿瘤微环境中的优势浸润巨噬细胞亚群, 且其浸润数量与胰腺癌患者总生存期呈负相关, M2 型巨噬细胞浸润水平越高, 患者预后越差^[34]。

2 胰腺癌对 TAMs 极化的影响

巨噬细胞极化是一个受多维度因素精准调控的动态过程, 主要包括外源性刺激(如细胞因子、肿瘤分泌因子), 内源性蛋白表达异常, 非编码 RNA(如 miRNA、lncRNA) 及肿瘤外泌体等多重调控介质。巨噬细胞的极化模式具有肿瘤亚型特异性, 在胰腺癌不同分子亚型中可呈现差异化极化特征, 与肿瘤自身分子特性及微环境稳态密切相关。胰腺癌微环境内的巨噬细胞极化并非静态表型, M1 型向 M2 型的表型转化过程受多种信号通路及分子调控, 其中 TNF- α 信号通路在巨噬细胞极化重塑中发挥关键调控作用, 可显著下调 M2 型巨噬细胞特异性基因的表达, 抑制 M2 型表型极化^[35]。胰腺癌细胞与基质细胞可通过合成分泌多种活性因子, 协同驱动肿瘤微环境中 M2 型巨噬细胞的大量浸润与表型极化。例如, 病灶肿瘤细胞分泌的 IL-13、胰腺星状细胞及肿瘤细胞共同分泌的 IL-4, 均可有效诱导巨噬细胞由 M1 抗肿瘤表型向 M2 促肿瘤表型转化^[36-37]。此外, 研究证实 PDAC 肿瘤细胞代谢重编程产生的乳

酸, 可作为关键代谢信号促进 M2 型巨噬细胞活化与功能重塑^[38]。综上, 深入阐明胰腺癌微环境中巨噬细胞极化的核心调控因子与分子机制, 有望为 PDAC 个体化靶向治疗提供全新的作用靶点与研究方向。

2.1 PDAC 高表达的蛋白对 TAMs 极化的影响

PDAC 肿瘤组织中多种异常高表达的功能蛋白可精准调控 TAMs 极化表型, 进而影响肿瘤恶性进展进程, 其中胰岛素样生长因子结合蛋白 2(IGFBP2)、转化生长因子 β 诱导蛋白(TGFBI)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(RIP1) 等蛋白在 PDAC 病灶中呈现显著高表达特征。PDAC 组织中上调的 IGFBP2 可诱导 TAMs 向 M2 型促肿瘤表型极化, 进一步促进调节性 T 细胞浸润、抑制抗肿瘤 T 细胞的免疫应答, 最终加速 PDAC 的恶性增殖与进展^[39]。与之类似, TGFBI 在 PDAC 组织中表达显著上调, 且其表达水平与肿瘤微环境巨噬细胞浸润程度密切相关; 下调 TGFBI 表达可有效抑制巨噬细胞介导的肿瘤增殖, 重塑肿瘤免疫微环境、增强机体抗肿瘤免疫能力^[40]。相较于正常胰腺组织, RIP1 在 PDAC 组织中呈异常高表达, 巨噬细胞内的 RIP1 信号通路是介导 PDAC 肿瘤免疫耐受的核心调控通路, 同时与 PDAC 免疫治疗耐药性的产生密切相关^[41]。现有研究证实, PDAC 中巨噬细胞浸润相关的高表达功能蛋白, 大多具备促进 TAMs 向 M2 型表型极化、介导肿瘤免疫抑制的生物学功能。

2.2 PDAC 中的非编码 RNA 对 TAMs 极化的影响

非编码 RNA(miRNA、lncRNA 及 circRNA) 在 PDAC 微环境的 M2 型巨噬细胞极化调控网络中发挥核心调控作用。miR-548t-5p 可直接靶向抑制 PDAC 细胞的 IL-33 分泌, 减少巨噬细胞募集并阻滞其向 M2 型促肿瘤表型极化, 进而发挥抑癌效应^[42]。与之相对, miR-124 可直接靶向 Notch 配体 Jagged1, 调控 PDAC 细胞 Notch 信号通路, 激活下游 IL-8、CCL2、IL-1 α 、uPA 等效应分子, 通过肿瘤旁分泌信号招募巨噬细胞浸润, 并诱导其分化为促肿瘤 M2 型表型^[43]。lncRNA SNHG17 在 TAMs 中呈显著富集状态, 且其高表达与 PDAC 患者不良预后密切相关, 该分子可正向促进 M2 型巨噬细胞极化、增强细胞无氧糖酵解水平, 进而推动 PDAC 恶性进展^[44]。lncRNA KLHDC7B 转录本 KLHDC7B-DT 在 PDAC 组织中异常上调, 其表达量与患者生存率呈负相关; KLHDC7B-DT 可通过旁分泌途径激活巨噬细胞 STAT3 信号通路, 诱导巨噬细胞向 M2 型表型极化, 最终促进 PDAC 细胞增殖、迁移与侵袭^[45]。此外, 多种 circRNA 可通过调控 PDAC 微环境巨噬

细胞极化状态,参与肿瘤进展调控。相关研究表明^[46],敲低 *circ_0018909* 可靶向激活 *miR-545-3p* 并抑制 *FASN* 表达,有效阻滞 PDAC 恶性进展,而 *circ_0018909* 可特异性介导巨噬细胞由 M0 静息表型向 M2 型促肿瘤表型极化。

2.3 PDAC 来源的外泌体对 TAMs 极化的影响

PDAC 细胞分泌的外泌体是介导肿瘤细胞与 TAMs 间交叉信号传导的关键载体,在调控巨噬细胞表型重塑与肿瘤恶性进展中发挥不可或缺的作用^[47]。PDAC 外泌体携带的 *lncRNA FGD5-AS1* 可通过激活 *STAT3/NF- κ B* 信号通路,有效诱导 TAMs 向 M2 型促肿瘤表型极化,进而加速胰腺癌细胞的增殖、侵袭等恶性生物学行为^[47]。此外,PDAC 外泌体可通过包裹多种非编码 RNA,介导远距离细胞间信号交流,参与调控 TAMs 极化进程。例如,含 *lncRNA LINC0046* 的 PDAC 外泌体可通过 *miR-503-5p/ANLN* 信号轴促进 TAMs 的 M2 型极化,最终助力胰腺癌细胞增殖与远处转移^[48]。缺氧环境下的胰腺癌细胞可分泌富含 *miR-301a-3p* 的外泌体,该分子能够以 *HIF1 α /HIF2 α* 依赖方式诱导巨噬细胞发生 M2 型表型转化,进而促进胰腺癌细胞迁移、侵袭及上皮-间充质转化进程^[24]。除此之外,PDAC 干细胞来源外泌体中的 *miR-210* 可靶向抑制 *FGFR1* 基因表达,诱导巨噬细胞 M2 型极化,并进一步激活 *p-PI3K/p-AKT/p-mTOR* 信号通路,最终显著提升 PDAC 细胞对吉西他滨的化疗耐药性^[49]。

2.4 PDAC 的内源性微生物对 TAMs 极化的影响

PDAC 肿瘤内源性微生物群可介导肿瘤微环境免疫抑制重塑,与微环境免疫原性重编程及肿瘤进展密切相关。PDAC 微生物组可通过选择性激活单核细胞表面特定 Toll 样受体,诱导单核细胞形成免疫耐受表型。研究证实,清除 PDAC 瘤内菌群可有效减少髓源性抑制细胞浸润,促进巨噬细胞向 M1 型抗肿瘤表型分化,同时诱导 *CD4⁺* T 细胞向 Th1 型免疫表型转化、激活 *CD8⁺* 细胞毒性 T 细胞,最终显著增强机体抗肿瘤免疫应答^[50]。由此可见,瘤内微生物群是调控 PDAC 恶性进展的潜在治疗靶点。PDAC 介导的菌群失调可同时诱导先天性免疫与适应性免疫抑制,而耗竭瘤内异常微生物群可重塑 TAMs 表型,促使其向抑癌的 M1 型表型重编程^[50]。肠道菌群同样参与调控 PDAC 巨噬细胞极化进程,其中干酪乳杆菌、罗伊氏乳杆菌可通过下调 *TLR4* 信号表达,不仅直接抑制胰腺癌细胞增殖、迁移与侵袭,还可有效阻滞巨噬细胞向 M2 型促肿瘤表型极

化;同时,两类益生菌可正向驱动 M1 型巨噬细胞极化,激活抗肿瘤免疫,进而抑制 PDAC 肿瘤生长^[51]。

3 针对 PDAC 中 TAMs 极化的治疗方法

相关研究表明,Zileuton 是经 FDA 批准的花生四烯酸 5-脂氧合酶(*ALOX5*)特异性抑制剂,可有效拮抗 *ALOX5* 介导的 PDAC 细胞侵袭与转移进程;而 *ALOX5* 是调控 TAMs 向 M2 型促肿瘤表型极化的关键功能分子^[52]。此外,脾酪氨酸激酶(*Syk*)被证实可正向调控 PDAC 的增殖与远处转移过程,发挥促肿瘤作用^[53]。特异性 *Syk* 抑制剂 R788 可有效减少肿瘤微环境中 M2 型巨噬细胞浸润数量,重塑肿瘤免疫微环境,进而发挥显著的抗肿瘤疗效^[54]。

现阶段,以 TAMs 极化为靶点的 PDAC 靶向治疗策略已展现出良好的研发与临床应用潜力,核心干预方式包括通过靶向药物调控肿瘤基质内 TAMs 极化表型、抑制 TAMs 的促肿瘤恶性作用、重塑巨噬细胞吞噬功能以及对 TAMs 进行表型重编程等。药物靶向干预与免疫治疗是 TAMs 相关治疗的两大核心策略,虽在基础研究与理论层面为突破 PDAC 治疗瓶颈提供了全新方向,但临床转化与实际应用中仍存在诸多难题。未来研究需聚焦于优化治疗方案、提升靶向疗效、降低治疗毒副作用、完善免疫逃逸阻断机制等核心方向,以期为 PDAC 患者研发更高效、安全的个体化治疗策略。

4 小结与展望

PDAC 是全球恶性程度最高、预后最差的实体肿瘤之一,其临床预后极差的核心原因在于早期诊断难度大、肿瘤固有多重耐药特性及高度免疫抑制的肿瘤微环境。TAMs 作为 PDAC 肿瘤微环境中浸润丰度最高的免疫细胞,全程参与肿瘤恶性增殖、侵袭转移及免疫逃逸等关键病理进程。巨噬细胞的生物学功能完全依赖其极化表型:M1 型巨噬细胞主要发挥抗肿瘤免疫作用,而 M2 型巨噬细胞是介导微环境免疫抑制、促进肿瘤血管新生、驱动 PDAC 增殖与侵袭转移的核心细胞亚群。M2 型巨噬细胞可通过分泌促肿瘤生长因子、抗炎抑制性细胞因子及携带功能性分子的外泌体,多维度放大 PDAC 的恶性生物学表型。与此同时,胰腺肿瘤细胞、基质细胞及乳酸等异常代谢产物可协同调控 TAMs 极化,持续诱导巨噬细胞向 M2 型促瘤表型重塑,进一步加剧肿瘤免疫逃逸与放化疗耐药,形成恶性循环。靶向调控 TAMs 极化表型、阻断 M2 型巨噬细胞的促

瘤活性,是突破 PDAC 临床治疗瓶颈、改善患者预后的极具潜力的新型治疗策略。目前,多种小分子药物及免疫干预手段均可有效调控 TAMs 极化状态、削弱其促肿瘤作用,具备重要的基础研究价值与临床转化前景。未来深入解析 PDAC 中 TAMs 的动态功能特征、关键调控信号通路及肿瘤微环境的交互分子机制,能够为胰腺癌精准靶向治疗与个体化免疫医疗提供全新的研究方向与治疗靶点。

[参考文献]

- [1] Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(11): 987–1002.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7–33.
- [4] Storz P, Crawford HC. Carcinogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8): 2072–2081.
- [5] Iovanna JL, Closa D. Factors released by the tumor far microenvironment are decisive for pancreatic adenocarcinoma development and progression [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(11): e1358840.
- [6] Pandey V, Storz P. Targeting the tumor microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(6): 473–482.
- [7] Muller M, Haghnejad V, Schaefer M, et al. The immune landscape of human pancreatic ductal carcinoma: key players, clinical implications, and challenges [J]. *Cancers*, 2022, 14(4): 995.
- [8] Clark CE, Beatty GL, Vonderheide RH. Immunosurveillance of pancreatic adenocarcinoma: insights from genetically engineered mouse models of cancer [J]. *Cancer Lett*, 2009, 279(1): 1–7.
- [9] DeNardo DG, Ruffell B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6): 369–382.
- [10] 杨春青, 王琴琴, 辛青, 等. 脾脏巨噬细胞与树突状细胞相互作用机制的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(8): 762–766.
- [11] 彭美玉, 郭振涛. 免疫细胞在胰腺癌发生发展中的作用[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(4): 294–298.
- [12] Xiong C, Zhu Y, Xue M, et al. Tumor-associated macrophages promote pancreatic ductal adenocarcinoma progression by inducing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Aging*, 2021, 13(3): 3386–3404.
- [13] Wu T, Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response[J]. *Cancer Lett*, 2017, 387: 61–68.
- [14] Zhou K, Cheng T, Zhan J, et al. Targeting tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(5): 234.
- [15] Wang HW, Joyce JA. Alternative activation of tumor-associated macrophages by IL-4: priming for protumoral functions[J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(24): 4824–4835.
- [16] Helm O, Held-Feindt J, Grage-Griebenow E, et al. Tumor-associated macrophages exhibit pro- and anti-inflammatory properties by which they impact on pancreatic tumorigenesis [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(4): 843–861.
- [17] Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment [J]. *F1000Prime Rep*, 2014, 6: 13.
- [18] Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions[J]. *Immunity*, 2010, 32(5): 593–604.
- [19] Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 231–237.
- [20] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 723–737.
- [21] Shen M, Du Y, Ye Y. Tumor-associated macrophages, dendritic cells, and neutrophils: biological roles, crosstalk, and therapeutic relevance[J]. *Med Rev (2021)*, 2021, 1(2): 222–243.
- [22] Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 605–612.
- [23] Cheng Y, Song S, Wu P, et al. Tumor associated macrophages and TAMs-based anti-tumor nanomedicines[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(18): e2100590.
- [24] Wang X, Luo G, Zhang K, et al. Hypoxic tumor-derived exosomal miR-301a mediates M2 macrophage polarization *via* PTEN/PI3K γ to promote pancreatic cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(16): 4586–4598.
- [25] Tekin C, Aberson HL, Waasdorp C, et al. Macrophage-secreted MMP9 induces mesenchymal transition in pancreatic cancer cells *via* PAR1 activation [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(6): 1161–1174.

- [26] Shukla SK, Markov SD, Attri KS, et al. Macrophages potentiate STAT3 signaling in skeletal muscles and regulate pancreatic cancer cachexia[J]. *Cancer Lett*, 2020, 484: 29–39.
- [27] D'Errico G, Alonso-Nocelo M, Vallespinos M, et al. Tumor-associated macrophage-secreted 14-3-3 ζ signals *via* AXL to promote pancreatic cancer chemoresistance[J]. *Oncogene*, 2019, 38(27): 5469–5485.
- [28] Yin Z, Ma T, Huang B, et al. Macrophage-derived exosomal microRNA-501-3p promotes progression of pancreatic ductal adenocarcinoma through the TGFBR3-mediated TGF- β signaling pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 310.
- [29] Zhang K, Li YJ, Peng LJ, et al. M2 macrophage-derived exosomal miR-193b-3p promotes progression and glutamine uptake of pancreatic cancer by targeting TRIM62[J]. *Biol Direct*, 2023, 18(1): 1.
- [30] Yang Y, Guo Z, Chen W, et al. M2 macrophage-derived exosomes promote angiogenesis and growth of pancreatic ductal adenocarcinoma by targeting E2F2[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(3): 1226–1238.
- [31] Storz P. Roles of differently polarized macrophages in the initiation and progression of pancreatic cancer[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1237711.
- [32] 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): 5728–5739.
- [33] Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes[J]. *Trends Immunol*, 2002, 23(11): 549–555.
- [34] Hu H, Hang JJ, Han T, et al. The M2 phenotype of tumor-associated macrophages in the stroma confers a poor prognosis in pancreatic cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 8657–8664.
- [35] Kratochvill F, Neale G, Haverkamp JM, et al. TNF counterbalances the emergence of M2 tumor macrophages[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(11): 1902–1914.
- [36] Liou GY, Bastea L, Fleming A, et al. The presence of interleukin-13 at pancreatic ADM/PanIN lesions alters macrophage populations and mediates pancreatic tumorigenesis[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(7): 1322–1333.
- [37] Xue J, Sharma V, Hsieh MH, et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7158.
- [38] Kesh K, Garrido VT, Dosch A, et al. Stroma secreted IL6 selects for “stem-like” population and alters pancreatic tumor microenvironment by reprogramming metabolic pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 967.
- [39] Sun L, Zhang X, Song Q, et al. IGFBP2 promotes tumor progression by inducing alternative polarization of macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma through the STAT3 pathway[J]. *Cancer Lett*, 2021, 500: 132–146.
- [40] Zhou J, Lyu N, Wang Q, et al. A novel role of TGFBI in macrophage polarization and macrophage-induced pancreatic cancer growth and therapeutic resistance[J]. *Cancer Lett*, 2023, 578: 216457.
- [41] Wang W, Marinis JM, Beal AM, et al. RIP1 kinase drives macrophage-mediated adaptive immune tolerance in pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(5): 757–774. e7.
- [42] Wang Y, Ge WL, Wang SJ, et al. miR-548t-5p regulates pancreatic ductal adenocarcinoma metastasis through an IL-33-dependent crosstalk between cancer cells and M2 macrophages[J]. *Cell Cycle*, 2024, 23(2): 169–187.
- [43] Geng Y, Fan J, Chen L, et al. A Notch-dependent inflammatory feedback circuit between macrophages and cancer cells regulates pancreatic cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(1): 64–76.
- [44] Lin J, Liu Y, Liu P, et al. SNHG17 alters anaerobic glycolysis by resetting phosphorylation modification of PGK1 to foster pro-tumor macrophage formation in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 339.
- [45] Li MX, Wang HY, Yuan CH, et al. KLHDC7B-DT aggravates pancreatic ductal adenocarcinoma development *via* inducing cross-talk between cancer cells and macrophages[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(4): 629–649.
- [46] Song Y, Wang J, Xu J, et al. Circ_0018909 knockdown inhibits the development of pancreatic cancer *via* the miR-545-3p/FASN axis and reduces macrophage polarization to M2[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(4): e23293.
- [47] He Z, Wang J, Zhu C, et al. Exosome-derived FGD5-AS1 promotes tumor-associated macrophage M2 polarization-mediated pancreatic cancer cell proliferation and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2022, 548: 215751.
- [48] Yao J, Gao R, Luo M, et al. Exosomal LINC00460/miR-503-5p/ANLN positive feedback loop aggravates pancreatic cancer progression through regulating T cell-mediated cytotoxicity and PD-1 checkpoint[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 390.

integrity of the blood-testis barrier (BTB): an *in vivo* assay[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1748: 245–252.

[10] 刘奕, 柳毅, 陈雅文, 等. 血-睾屏障损伤的影响因素及其相关机制[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(10): 937–942.

[11] Li MW, Mruk DD, Lee WM, et al. Disruption of the blood-testis barrier integrity by bisphenol A *in vitro*: is this a suitable model for studying blood-testis barrier dynamics? [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(11): 2302–2314.

[12] Lu Y, Luo B, Li J, et al. Perfluorooctanoic acid disrupts the blood-testis barrier and activates the TNF α /p38 MAPK signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(4): 971–983.

[13] Xiong J, Wang H, Guo G, et al. Male germ cell apoptosis and epigenetic histone modification induced by *Tripterygium wilfordii* Hook F [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20751.

[14] 王昊, 陈亮, 叶小云. 雷公藤甲素对 TM4 细胞氧化应激及 PI3K/AKT 通路的影响[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2018, 50(4): 607–612.

[15] Wang Y, Guo SH, Shang XJ, et al. Triptolide induces Sertoli cell apoptosis in mice *via* ROS/JNK-dependent activation of the mitochondrial pathway and inhibition of Nrf2-mediated antioxidant response[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(2): 311–327.

[16] 罗立, 卢树宏, 张嘉慧, 等. 雷公藤甲素对小鼠睾丸支持细胞人白细胞分化抗原 36 蛋白表达及脂质代谢水平的影响[J]. *药物评价研究*, 2022, 45(7): 1266–1273.

[17] 黄郑隽, 阙慧卿, 彭华毅, 等. 雷公藤内酯醇对雄性大鼠的生殖毒性及其机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(23): 4655–4659.

[18] Singla N, Challana S. Reproductive toxicity of triptolide in male house rat, *Rattus rattus* [J]. *Sci World J*, 2014, 2014: 879405.

[19] Hu J, Yu Q, Zhao F, et al. Protection of Quercetin against Triptolide-induced apoptosis by suppressing oxidative stress in rat Leydig cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 240: 38–46.

[20] 修晓宇, 刘永珍, 陆磊磊, 等. 雷公藤甲素致小鼠睾丸精母细胞损伤的敏感靶细胞群研究[J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(12): 990–995.

[21] 任朝兴, 朱志铭, 顾春阳, 等. 雷公藤甲素抑制 PGC-1 α 诱导的小鼠睾丸和附睾损伤及其分子作用机制[J]. *生物加工过程*, 2021, 19(6): 649–656.

[22] Pan Z, Gao Y, Liu S, et al. Wu-Zi-Yan-Zong-Wan protects mouse blood-testis barrier from *Tripterygium wilfordii* Hook. f. multiglycoside-induced disruption by regulating proinflammatory cytokines[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280: 114440.

[23] Zhang J, Bao X, Zhang M, et al. MitoQ ameliorates testis injury from oxidative attack by repairing mitochondria and promoting the Keap1-Nrf2 pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 370: 78–92.

[24] 张亚敏, 林文津, 徐小妹, 等. 不同浓度雷公藤甲素肝损伤大鼠模型初步研究[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(19): 7–9.

[收稿日期] 2025–03–21 [编辑] 郭欣

(上接第 304 页)

[49] Guo Y, Cui J, Liang X, et al. Pancreatic cancer stem cell-derived exosomal miR-210 mediates macrophage M2 polarization and promotes gemcitabine resistance by targeting FGFRL1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127: 111407.

[50] Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4): 403–416.

[51] Zhu Z, Yi B, Tang Z, et al. *Lactobacillus casei* combined with *Lactobacillus reuteri* alleviate pancreatic cancer by inhibiting TLR4 to promote macrophage M1 polarization and regulate gut microbial homeostasis[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1044.

[52] Hu WM, Liu SQ, Zhu KF, et al. The ALOX5 inhibitor Zileuton regulates tumor-associated macrophage M2 polarization by JAK/STAT and inhibits pancreatic cancer invasion and metastasis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110505.

[53] Layton T, Stalens C, Gunderson F, et al. Syk tyrosine kinase acts as a pancreatic adenocarcinoma tumor suppressor by regulating cellular growth and invasion[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(6): 2625–2636.

[54] Rohila D, Park IH, Pham TV, et al. Syk inhibition reprograms tumor-associated macrophages and overcomes gemcitabine-induced immunosuppression in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(16): 2675–2689.

[收稿日期] 2024–12–15 [编辑] 郭欣