· 肿瘤专栏 ·

肺癌微环境中巨噬细胞的作用及免疫治疗机制

王嘉欣[1]，张俊萍[2]（综述），崔文芳[1]，李　丽[1]（审校）

（1.山西医科大学第三医院，山西白求恩医院，山西医学科学院，同济山西医院病理科，山西 太原 030032；
2.山西医科大学第三医院，山西白求恩医院，山西医学科学院，同济山西医院胸部肿瘤科，山西 太原 030032）

［摘要］ 肺癌是全球最致命的恶性肿瘤。肿瘤微环境是导致肺癌进展的关键因素。肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）作为肿瘤微环境中的核心调控者，在肺癌发生发展中具有重要作用。TAMs 分为经典激活 1 型（M1 型）和交替激活 2 型（M2 型）2 种。M1 型主要介导抗肿瘤免疫效应，M2 型促进肿瘤进展。其功能的不同主要受细胞因子、趋化因子和细胞间相互作用综合调控。以 TAMs 作为靶点的免疫治疗是近年来肺癌研究的热点，有望成为肺癌治疗的策略之一。本篇将对 TAMs 在肺癌发生发展中的作用机制、相关免疫治疗的方法进行综述。

［关键词］ 肺肿瘤；肿瘤微环境；肿瘤相关巨噬细胞；免疫治疗　　doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2024.03.010

［中图分类号］ R734.2　　**［文献标志码］** A　　**［文章编号］** 1007-3205（2024）03-0308-05

肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）是肺癌肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）中浸润最广泛的免疫细胞，与肺癌的不良预后密切相关。其生物学作用复杂多样，包括促进血管生成、促进肿瘤侵袭和转移、构建免疫抑制微环境等。鉴于 TAMs 在肺癌发展中的这些关键作用，基于 TAMs 作用机制的研究是近年来关注的热点。各种 TME 成分将 TAMs 招募到肺癌内，随后，这些环境因子把 TAMs 诱导为抗肿瘤状态（M1 型）或促肿瘤状态（M2 型）。另外，TAMs 的极化过程会随着肺癌进展逐渐朝向 M2 型极化，形成一个有利于肿瘤生长和转移的正反馈环。因此，深入研究影响 TAMs 极化的各种因素和机制，有助于研发一种可以与其他免疫治疗相结合的肺癌治疗策略。

1　TME 及 TAMs

TME 由免疫细胞、成纤维细胞及相关的细胞因子组成，为肿瘤的发生发展提供必要条件，免疫细胞包括 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞等。肿瘤细胞和免疫细胞相互作用，免疫细胞通过产生和分泌调节肿瘤的细胞因子，调控肿瘤细胞的生长和转移。在肿瘤侵袭前阶段，肿瘤细胞即可通过释放细胞因子和外泌体，将巨噬细胞和其他炎症细胞吸引到 TME 中，抑制免疫细胞活性，为肿瘤细胞免疫逃逸创造条件[1]，促进肿瘤生长、迁移和转移。

TME 中的巨噬细胞称为 TAMs。TAMs 构成了肺癌微环境主要的细胞成分，其不仅充当免疫抑制细胞，使癌细胞免疫逃逸，也可以直接促进癌细胞增殖、存活、侵袭和转移。TAMs 分为经典激活 1 型（M1 型）和交替激活 2 型（M2 型）2 种[2]。

M1 型 TAMs 介导抗肿瘤免疫效应，由多种细胞因子激活，包括：粒细胞－巨噬细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor α，TNF-α）、干扰素 γ（interferon γ，IFN-γ）、脂多糖等。活化后的 M1 型 TAMs 分泌高水平的炎症反应效应分子，如 TNF-α、白细胞介素（interleukin，IL）1α/β、6、12、23 等亚型，发挥对肿瘤细胞的杀伤作用，介导抗肿瘤免疫效应[3]。

M2 型 TAMs 促进肿瘤进展，由 4 种亚型（M2a、M2b、M2c、M2d）组成，M2a 由 IL-4 和 IL-13 诱导；M2b 由免疫复合物和 IL-1 受体激动剂诱导；M2c 由 IL-10、转化生长因子 β（transforming growth factorβ，TGF-β）和糖皮质激素诱导；M2d 由 IL-6、白血病抑制因子和腺苷诱导[4]。诱导活化后的 M2 型 TAMs 分泌多种细胞因子（TGF-β、IL-10 和精氨酸酶等），进一步促进 M2 型 TAMs 的极化，

［收稿日期］2023－02－13

［基金项目］山西省科学技术厅（201901D111421）

［作者简介］王嘉欣（1999－），女，山西大同人，山西医科大学第三医院医学硕士研究生，从事肿瘤病理研究。

＊通信作者。E-mail：limuzi73@163.com

并通过促进肿瘤血管生成、抑制免疫反应等机制促进肿瘤的生长、发展和转移[5]。

2　TAMs在肺癌发生发展中的作用机制

巨噬细胞参与肿瘤进展的所有阶段。在肺癌形成早期阶段，TAMs表达M1型标志物，而在肺癌进展过程中，TAMs的表型从M1型转变为M2型[6]。

TAMs在肺癌中的作用机制尚未完全阐明，目前研究认为巨噬细胞极化可能是肿瘤进展的关键环节。巨噬细胞极化是指巨噬细胞在一个特定时间点的激活状态。TME中细胞因子诱导巨噬细胞极化，使其激活并释放一些分子，例如基质金属蛋白酶、生长因子、细胞因子、趋化因子和其他炎症介质，以创造炎症环境并促进肿瘤生长。例如血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、血小板衍生生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）和IL-10与肺癌进展和转移有关。VEGF-C不仅影响肿瘤迁移和血管生成，还通过自分泌和/或旁分泌途径促进肺癌进展[7]。IL-10通过与调节性T淋巴细胞相互作用，为肺癌细胞提供免疫抑制环境，其过度表达与非小细胞肺癌晚期进展呈正相关。

由于巨噬细胞的可塑性，其极化状态并非固定不变，而是根据肿瘤微环境中的各种信号发生改变。近十年来，TAMs极化研究有了很大进展，其中涉及多种机制。不同的细胞因子微环境驱化巨噬细胞向不同方向极化。例如，1型T辅助性细胞因子（T helper cytokines 1，Th1）中的IFN-γ和TNF-α，驱动M1型TAMs，产生TNF-α、IL-6、IL-12、IL-1α和IL-1β等促炎细胞因子，去除感染过程中的病原体。Th2中的IL-4，通过激活IL-4受体α、募集信号转导和转录激活因子6（signal transcription activating factor 6，STAT6），驱动M2型TAMs，通过分泌基质金属蛋白酶、丝氨酸蛋白酶、组织蛋白酶，破坏内皮细胞的基质膜，分解各种胶原蛋白和细胞外基质的其他成分，从而帮助肿瘤细胞的迁移[5]。因此，细胞因子被认为是巨噬细胞极化的关键。导致极化的主要细胞因子和蛋白有：①IFN-γ；②IL-6；③髓系集落刺激因子；④Toll样受体（Toll-like receptors，TLRs）。分述如下。

2.1　IFN-γ诱导TAMs极化为M1型　IFN-γ是1型T辅助性细胞发挥细胞免疫作用的关键细胞因子，可有效清除细胞内的细菌。在肿瘤微环境中，IFN-γ上调细胞毒性相关标志物，是抑制肿瘤活性的有效分子[8]。种种研究表明，IFN-γ在宿主抗肿瘤免疫中起着重要作用。Kou等[9]研究揭示了IFN-γ的作用机制，IFN-γ通过其受体使信号转录激活蛋白1（signal transcription activation protein 1，STAT1）发生磷酸化，磷酸化的STAT1诱导IFN-γ相关基因的转录，使TAMs极化为M1型。活化的M1型TAMs分泌IL-12，促使NK细胞和1型辅助T细胞产生IFN-γ。此外，IL-12过表达还可以将M2型TAMs逆转为M1型，从而抑制肿瘤生长[10]（图1）。研究表明，高水平IFN-γ通过JAK1-STAT1-caspase通路，使TAMs极化为M1型，在肺癌发生发展中发挥抑制作用[11]。在进展期肺癌患者中，血浆IFN-γ水平大大降低。

2.2　IL-6诱导TAMs极化为M2型　IL-6是2型T辅助性细胞发挥体液免疫的主要细胞因子，可介导机体免疫应答。一项研究表明，经由STAT6信号传导（图1），IL-6通过IL-4受体过表达将巨噬细胞极化为IL-4依赖性M2型TAMs，肺癌中的M2型TAMs可以分泌IL-6、IL-8、IL-10等，促进肿瘤的发生和转移[12]。在小鼠肺癌的研究中还显示，IL-6还可以通过激活STAT3促进肿瘤生长。使用IL-6受体的靶向药（司妥昔单抗和托珠单抗），通过信号通路IL-6R/STAT3，抑制STAT3磷酸化，会有效阻止巨噬细胞极化为M2型，来抑制肺癌进展[13]。在三阴性乳腺癌的研究[14]中显示，抗IL-6受体单克隆抗体可消除诱导巨噬细胞转变为M2型的能力，阻断IL-6不仅对肿瘤细胞具有直接抑制作用，而且可以改变M1型和M2型TAMs相对比例，将M2型TAMs重新编程为M1型，促进肺癌发生发展。

综上所述，IL-6通过激活STAT3使肺癌巨噬细胞极化为M2型，另一项研究表明，IL-6通过下调STAT1抑制小鼠肺癌巨噬细胞极化为M1型[15]。这些结果表明，在肺癌中，IL-6分别作用于STAT3及STAT1，达到上调M2型TAMs并下调M1型TAMs的效果，最终促进肺癌进展。

2.3　髓系集落刺激因子诱导TAMs双向分化　髓系集落刺激因子的主要功能是调节造血细胞的增殖和分化，增强成熟血细胞的吞噬作用和杀菌能力。髓系集落刺激因子包含多种亚型，其中已知的参与巨噬细胞极化调节的有2种：①粒细胞－巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte macrophage colony stimulating factor，GM-CSF），与M1型TAMs极化相关。在一项体外实验中，使用GM-CSF作为刺激因子，巨噬细胞明显向M1型方向极化[16]。②巨噬细胞集落刺激因子（macrophage colony

stimulating factor，M-CSF），与 M2 型 TAMs 极化相关[17]。有研究[6]显示，非小细胞肺癌患者中，血清中高水平 M-CSF 是预后不良的生物标志物。另一项研究[18]表明，TAMs 高表达 M-CSF 受体的肺癌患者有较高的病死率。

GM-CSF 和 M-CSF 均可成为肺癌的有效治疗靶点。重组 GM-CSF 疗法可增强 M1 型 TAMs 在肺癌患者中的抗肿瘤活性。M-CSF 受体抑制剂可能会消耗肺癌肿瘤微环境中的 M2 型 TAMs，从而上调 M1/M2 TAMs 比例。例如，伊马替尼通过靶向拮抗 M-CSF 受体，抑制 STAT6 磷酸化，可直接阻止肺癌中 TAMs 发生 M2 型极化[19]（图 1）。M-CSF 受体靶向剂与免疫治疗的结合已用于包括肺癌在内的多种癌症的临床试验中。

2.4 TLRs 调节 M1 型 TAMs 极化 TLRs 是一类模式识别受体，能特异性识别病原体相关分子模式，激发宿主抗病毒的固有和适应性免疫。TLRs 激活后，通过接头分子和下游介质传递信号，调节 M1 型相关基因表达，并诱导促炎反应。此外，巨噬细胞通过 TLR1/2/4 的信号转导，还可产生线粒体活性氧（mitochondrial reactive oxygen species，ROS），增强杀菌功能[20]。通过 TLRs 诱导代谢，可以影响巨噬细胞的活化、成熟和免疫原性。

TLRs 信号级联通过激活核因子 κB，调节促炎基因的表达。TLR4 受体参与调节 M1 型 TAMs 极化并促进炎症反应，核因子 κB 信号通路是参与炎症反应的重要通路，研究[21]表明，通过使用抑制剂，阻断 TLR4 核因子 κB 通路，可以抑制 M1 型 TAMs 极化。

已有研究[22]表明，在 TLR 激动剂（如脂多糖）与 IFN-γ 的协同作用下，TAMs 极化为 M1 型的趋势较单独使用二者其一均更强。因此，抗肿瘤 M1 型 TAMs 的最佳激活需要两个信号，其中 IFN-γ 是常用的一种信号，TLR 激动剂可以作为第二个信号

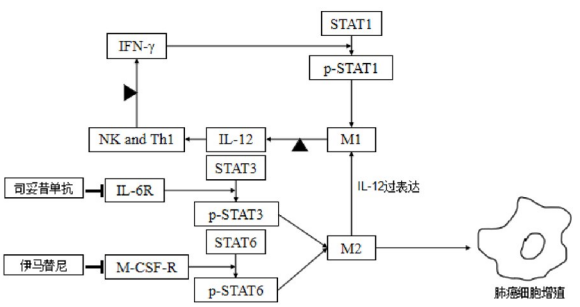


图 1 TAMs 极化调节机制

3 以巨噬细胞为靶点的免疫治疗机制

由于巨噬细胞在肿瘤生长、血管生成和转移中发挥的关键作用，以巨噬细胞为靶点的免疫治疗受到了极大的关注，具体机制有：①通过靶向药物拮抗肿瘤微环境中的 TAMs，减少血液循环中 TAMs 的祖细胞（单核细胞）的数量；②通过重编程降低 TAMs 活性；③以巨噬细胞作为抗癌药物载体。

3.1 通过靶向药物拮抗肿瘤微环境中的 TAMs 阻止循环单核细胞对 TAMs 的补充是减少其在肿瘤微环境中数量的一种有效方法。单核细胞主要依赖趋化因子 2-趋化因子受体 2（chemokine 2-chemokine receptor 2，CCL2-CCR2）信号从骨髓迁移并向炎症中心募集，因此，抑制 CCL2-CCR2 会将其限制在骨髓中，并减少原发和转移部位的 TAMs 的数量[23]。在小鼠癌症模型（如乳腺、胰腺）中，使用针对 CCL2 的特异性抗体阻断剂，并与化疗联合，显示出有效的治疗结果。此外，TAMs 与肺癌细胞之间通过 CCR2 串扰，可能在肺癌增殖和转移中起关键作用。研究[24-25]表明，使用 CCR2 拮抗剂治疗 Lewis 肺癌，可以抑制肿瘤微环境中 TAMs 的积累，使原发癌生长受到抑制，且转移灶体积减小。

集落刺激因子 1-集落刺激因子 1 受体（colony stimulating factor 1-colony stimulating factor 1 receptor，CSF1-CSF1R）轴是临床前模型中抑制 TAMs 募集到肿瘤微环境的另一个途径。该轴对于 TAMs 的分化、存活和募集均很重要。在许多肿瘤中，阻断 CSF1-CSF1R 信号会导致大部分 TAMs 的消除或去极化。在动物模型中，使用 CSF1R 阻断剂与放化疗联合，可改善 T 细胞反应，抑制肿瘤发生发展[26]。针对肿瘤微环境，CSF1 和/或 CSF1R 阻断剂与免疫检查点抑制剂（如 PD-L1 拮抗剂）、T 细胞治疗相结合，有很好的应用前景[27]。

另一个参与巨噬细胞募集的信号通路是趋化因子配体 12-趋化因子受体 4（chemokine ligand 12 chemokine receptor 4，CXCL12-CXCR4）。应用 CXCL12-CXCR4 抑制剂，结合放疗和免疫疗法已显示出很好的抗肿瘤功效，并且该信号通路已成为临床试验中干预免疫系统的靶点。一些制药公司开发了选择性 CXCR4 拮抗剂，可分为四大类：①小肽类 CXCR4 拮抗剂；②非肽类 CXCR4 拮抗剂；③针对 CXCR4 的抗体；④针对 CXCL12 的修饰激动剂和拮抗剂[28]。

尽管这些研究具有一定的益处，但肿瘤微环境可能会导致对靶向通路的耐药性。研究[29]显示，在

多形性胶质母细胞瘤动物模型中长期服用 CSF-1R 抑制剂 BLZ945，通过增强磷酸肌醇 3-激酶信号，会产生 CSF-1R 抑制剂的获得性抗性，导致疾病复发。对维持体内平衡至关重要的补偿性耐药途径，和组织中巨噬细胞群的丧失，限制了这些方法在临床试验中的应用。

3.2　通过拮抗剂降低 TAMs 活性　巨噬细胞免疫治疗的另一种策略是灭活肿瘤微环境中巨噬细胞的活性，即作为吞噬细胞和抗原提呈细胞的活性。针对抗肿瘤表型的重编程或巨噬细胞去极化，可能是提高免疫疗法疗效的有效方法。相关蛋白拮抗剂及阻断剂的应用主要有以下几类：

TAMs 受体（Tyro3、Axl 及 MerTK）是受体酪氨酸激酶的一个亚家族。它们刺激巨噬细胞极化为 M2 型，促进肿瘤生长。已有研究[30]报道了受体 Axl 在多种癌症中的过表达，包括 NSCLC，且应用受体 MerTK 抑制剂、PD1 抑制剂联合放疗的三联疗法，抑制了小鼠肺腺癌的生长，提高了生存率。表明 TAMs 受体拮抗剂的使用，可以作为针对巨噬细胞免疫治疗的一种策略。

TAMs 表达一种膜糖蛋白，称为信号调节蛋白 α（signal regulatory proteins-α，SIRP-α）。SIRP-α 与癌细胞上的 CD47 相互作用可抑制 TAMs 对癌细胞的吞噬作用。研究[31]表明，使用 SIRP-α 的抗体，可增加 TAMs 的吞噬功能和对癌细胞的细胞毒性，且可以防止小鼠 NSCLC 对抗血管生成治疗产生耐药性。

CD40 与单核细胞成熟、分化为 M1 型 TAMs 和树突细胞有关。CD40 激动剂的应用，可使巨噬细胞极化为 M1 型，甚至使 M2 型 TAMs 转化为 M1 型，从而抑制肿瘤发生发展，是癌症免疫治疗中的常用方法，此法与化疗或免疫检查点抑制剂联合，进行临床试验，已在多种实体瘤中显示出一定的疗效，包括 NSCLC。

免疫球蛋白样转录子（immunoglobulin like transcripts，ILT）4 是最初在骨髓细胞中显示的关键免疫抑制分子，在 NSCLC 中，ILT4 诱导 TAMs 募集和 M2 型极化，损害 T 细胞功能，进而抑制肿瘤免疫[32]。促进非小细胞肺癌的发生发展。因此，针对 ILT4 的靶向治疗或许可以有效阻止 NSCLC 患者的免疫抑制和肿瘤进展。

此外，在对黑色素瘤、肺癌和胰腺癌的研究[33]显示，激活 PI3Kγ 信号会导致免疫抑制 TAMs 活性，即 PI3Kγ 阻断剂会诱导巨噬细胞重编程和 T 细胞反应增强，可作为抗肿瘤的单一药剂，或与 T 细胞检查点抑制剂联合使用。

总之，针对 TAMs 的活性的阻断剂和拮抗剂的使用，可与其他治疗方法联合（例如检查点抑制剂疗法），提高肿瘤的疗效。

3.3　利用巨噬细胞作为抗癌药物递送的载体　TAMs 可用作抗癌药物递送的载体，利用巨噬细胞的吞噬特性，可将药物装载其中。M1 型 TAMs 通常被认为是纳米颗粒的递送载体。与其他类型的巨噬细胞相比，M1 TAMs 在负载抗癌药物纳米颗粒方面具有更强的吞噬能力，并且可以自然地进入肿瘤组织，且不受肿瘤微环境的影响。在原位肺癌模型中，巨噬细胞上的 LPS 介导 A549 细胞微管网络的产生，并通过细胞间微管将阿霉素选择性递送至癌细胞，对癌细胞进行精准杀伤作用。但此法还存在一定的局限性，包括载体的低负荷能力、相对较低的药物释放、药物的细胞毒性以及药物对巨噬细胞内溶酶体降解的可能性等，限制了巨噬细胞的适用性。需要进一步的研究改进这种方法并克服其缺陷。

4　小结与展望

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一，越来越多的证据表明，TAMs 是免疫抑制肿瘤微环境的主要成分之一。由于高巨噬细胞浸润导致大多数癌症存活率低，这些细胞已成为抗癌治疗的目标。以 TAMs 为靶点的抑制剂，在抑制原发性肿瘤生长或预防肺癌转移方面均显示出较好的疗效，联合应用可以显著提高常规疗法和免疫疗法的疗效。但 TAMs 在肺癌进展中的作用和机制有待进一步阐明，使用基于 TAMs 的免疫疗法，还有很长的路要走。

[参考文献]

[1] Derson NM，Simon MC. The tumor microenvironment[J]. Curr Biol，2020，30(16)：R921－R925.

[2] Chen D，Zhang X，Li Z，et al. Metabolic regulatory crosstalk between tumor microenvironment and tumor-associated macrophages[J]. Theranostics，2021，11(3)：1016－1030.

[3] Cassetta L，Pollard JW. Tumor-associated macrophages[J]. Curr Biol，2020，30(6)：R246－R248.

[4] Pan Y，Yu Y，Wang X，et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity[J]. Front Immunol，2020，11：583084.

[5] Munir MT，Kay MK，Kang MH，et al. Tumor-associated macrophages as multifaceted regulators of breast tumor growth[J]. Int J Mol Sci，2021，22(12)：6526.

[6] Lu CS，Shiau AL，Su BH，et al. Oct4 promotes M2 macrophage polarization through upregulation of macrophage

colony-stimulating factor in lung cancer[J]. J Hematol Oncol,2020,13(1):62.

[7] Hwang I, Kim JW, Ylaya K, et al. Tumor-associated macrophage, angiogenesis and lymphangiogenesis markers predict prognosis of non-small cell lung cancer patients[J]. J Transl Med,2020,18(1):443.

[8] Zhang M,Huang L,Ding G,et al. Interferon gamma inhibits CXCL8-CXCR2 axis mediated tumor-associated macrophages tumor trafficking and enhances anti-PD1 efficacy in pancreatic cancer[J]. J Immunother Cancer,2020,8(1):e000308.

[9] Kou Y,Sun Q,Zhu R,et al. Dioscin induces M1 macrophage polarization through Connexin-43 Channels in Tumor-associated-macrophages-mediated melanoma metastasis[J]. Phytomedicine,2023,109:154559.

[10] Yu XL, Wu BT, Ma TT, et al. Overexpression of IL-12 reverses the phenotype and function of M2 macrophages to M1 macrophages[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2016, 9(9): 8963－8972.

[11] Song M, Ping Y, Zhang K, et al. Low-dose IFNγ induces tumor cell stemness in tumor microenvironment of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Res,2019,79(14):3737－3748.

[12] Im JH,Yeo IJ,Park PH,et al. Deletion of Chitinase-3-like 1 accelerates stroke development through enhancement of Neuroinflammation by STAT6-dependent M2 microglial inactivation in Chitinase-3-like 1 knockout mice[J]. Exp Neurol,2020,323:113082.

[13] Caetano MS, Zhang H, Cumpian AM, et al. IL6 blockade reprograms the lung tumor microenvironment to limit the development and progression of K-ras-mutant lung cancer[J]. Cancer Res,2016,76(11):3189－3199.

[14] Weng YS,Tseng HY,Chen YA,et al. MCT-1/miR-34a/IL-6/IL-6R signaling axis promotes EMT progression, cancer stemness and M2 macrophage polarization in triple-negative breast cancer[J]. Mol Cancer,2019,18(1):42.

[15] Ge Z,Wu S,Qi Z,et al. Exercise modulates polarization of TAMs and expression of related immune checkpoints in mice with lung cancer[J]. J Cancer,2022,13(12):3297－3307.

[16] 杨颖,李勤,郭忠慧,等.M-CSF、GM-CSF 诱导人源外周血单个核细胞来源巨噬细胞的不同极化和吞噬[J].中国输血杂志,2020,33(9):859－864.

[17] He Q, Liu M, Huang W, et al. IL-1β-induced elevation of solute carrier family 7 member 11 promotes hepatocellular carcinoma metastasis through up-regulating programmed death ligand 1 and colony-stimulating factor 1[J]. Hepatology,2021,74(6):3174－3193.

[18] Inamura K, Shigematsu Y, Ninomiya H, et al. CSF1R-expressing tumor-associated macrophages, smoking and survival in lung adenocarcinoma: analyses using quantitative phosphor-integrated dot staining[J]. Cancers (Basel),2018, 10(8):252.

[19] Yao Z,Zhang J,Zhang B,et al.Imatinib prevents lung cancer metastasis by inhibiting M2-like polarization of macrophages[J]. Pharmacol Res,2018,133:121－131.

[20] 汤祥瑞,张勇,祝领,等.晚期糖基化产物通过 RAGE/TLR4/STAT1 信号通路诱导巨噬细胞 M1 型极化[J].安徽医科大学学报,2021,56(5):751－756.

[21] Khatua S, Chandra S, Acharya K. Hot alkali-extracted antioxidative crude polysaccharide from a novel mushroom enhances immune response via TLR-mediated NF-κB activation: A strategy for full utilization of a neglected tribal food[J]. J Food Biochem,2021,45(1):e13594.

[22] Mller E,Christopoulos PF,Halder S,et al. Toll-like receptor ligands and interferon-γ synergize for induction of antitumor M1 macrophages[J]. Front Immunol,2017,8:1383.

[23] Lim SY,Yuzhalin AE,Gordon-weeks AN,et al.Targeting the CCL2-CCR2 signaling axis in cancer metastasis[J]. Oncotarget,2016,7(19):28697－28710.

[24] Ye YC,Zhao J L,Lu YT,et al.NOTCH signaling via WNT regulates the proliferation of alternative, CCR2-independent tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res,2019,79(16):4160－4172.

[25] 顾国民,布力布·吉力斯汉,卢素琼,等.肿瘤微环境中 Lewis 肺腺癌细胞调控巨噬细胞表型转换[J]. 基础医学与临床,2019,39(9):1252－1258.

[26] Wang Q, Lu Y, Li R, et al. Therapeutic effects of CSF1R-blocking antibodies in multiple myeloma[J]. Leukemia,2018, 32(1):176－183.

[27] Zhu Y, Yang J, Xu D, et al. Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colony-stimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PD-L1 blockade[J]. Gut, 2019, 68(9): 1653－1666.

[28] Grande F, Giancotti G, Ioele G, et al. An update on small molecules targeting CXCR4 as starting points for the development of anti-cancer therapeutics[J]. Eur J Med Chem,2017,139:519－530.

[29] Quail DF, Bowman RL, Akkari L, et al. The tumor microenvironment underlies acquired resistance to CSF-1R inhibition in gliomas[J]. Science,2016,352(6288):aad3018.

[30] Caetano MS, Younes AI, Barsoumian HB, et al. Triple therapy with MerTK and PD1 inhibition plus radiotherapy promotes abscopal antitumor immune responses[J]. Clin Cancer Res,2019,25(24):7576－7584.

[31] Zhang X, Wang Y, Fan J, et al. Blocking CD47 efficiently potentiated therapeutic effects of anti-angiogenic therapy in non-small cell lung cancer[J]. J Immunother Cancer,2019,7(1):346.

[32] Chen X, Gao A, Zhang F, et al. ILT4 inhibition prevents TAM- and dysfunctional T cell-mediated immunosuppression and enhances the efficacy of anti-PD-L1 therapy in NSCLC with EGFR activation[J]. Theranostics,2021,11(7):3392－3416.

[33] He S, Wang S, Liu S, et al. Baicalein potentiated M1 macrophage polarization in cancer through targeting PI3Kγ/NF-κB signaling[J]. Front Pharmacol,2021,12:743837.

（本文编辑：何祯）