

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.03.019

· 综述 ·

## 巨噬细胞在腹膜转移癌免疫微环境中作用的研究进展

### Research progress on the role of macrophages in the immune microenvironment of peritoneal carcinomatosis

陈铃 综述; 湛先保 审阅(海军军医大学 长海医院 肿瘤科, 上海 200433)

**[摘要]** 腹膜转移癌是临床常见难题,其局部微环境近年来已逐步被关注和研究。腹膜和腹水构成了腹膜转移性癌灶特殊的局部微环境,巨噬细胞是腹膜转移癌微环境中占比最多的免疫细胞群体,具有多种亚型,分泌多种细胞因子,参与多条信号通路,在癌细胞存活、血管生成、腹膜侵袭和腹膜转移形成的过程中发挥了重要作用。近年来,细胞免疫治疗取得突破性进展,其中靶向肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞的免疫治疗逐步开展,多项临床试验正在进行中。本文对巨噬细胞在癌症腹膜转移过程中发挥的作用,以及针对巨噬细胞可能的治疗靶点进行综述。

**[关键词]** 肿瘤;免疫微环境;腹膜转移癌;腹水;巨噬细胞

**[中图分类号]** R392.1;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)03-0333-05

肿瘤转移是导致肿瘤患者病死的最主要原因,多达90%的肿瘤患者病死是由转移性疾病引起的<sup>[1]</sup>。肿瘤转移常见的部位包括肺、骨、脑、肝以及腹膜。肿瘤转移到腹膜的患者预后极差,平均生存时间仅为数周到数月<sup>[2]</sup>。腹膜转移癌多见于种植转移,主要为起源于腹膜腔附近的肿瘤,如卵巢癌、胃癌、结直肠癌等,常经体腔播散,通过腹膜种植的方式发展为腹膜转移癌。另一方面,其他部位的肿瘤可经血液、淋巴管道转移到腹膜<sup>[3]</sup>。腹膜转移癌常伴有腹水的产生,癌性腹水中含有大量的免疫细胞、肿瘤细胞、间皮细胞、蛋白质、细胞因子,构成了一个极为复杂的腹膜转移癌微环境。其中含量较高的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)促使腹膜和肿瘤的新血管形成、提高血管通透性<sup>[4]</sup>;基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)破坏腹膜基质,增加血管的通透性,有助于肿瘤腹膜侵袭<sup>[4]</sup>;腹水的产生导致循环血容量减少,从而激活了肾素-血管紧张素-醛固酮系统,促进钠潴留,同时血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)有助于癌细胞在腹水中的存活<sup>[5]</sup>。免疫细胞和癌细胞浸泡在液体中,可随着腹水的流动直接接触,分泌的细胞因子和蛋白亦可通过液体微环境相互作用。巨噬细胞能分泌多种抑制性细胞因子,促进癌细胞在腹膜的存活和腹膜侵袭、促进肿瘤血管生成、抑制T细胞功能、诱导调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的分化,创造有利于肿瘤细胞生存的免疫微环境,与肿瘤的腹膜转移密切相关。本文就近年来腹膜转移癌的研究现状进行综述。

#### 1 腹膜的免疫微环境组成

1899年, PAGET<sup>[6]</sup>提出了“种子和土壤”假说,用

来解释肿瘤转移的发生不仅由肿瘤细胞(“种子”)决定,而且由继发转移部位的微环境(“土壤”)决定。腹膜主要由内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)组成<sup>[7]</sup>,广泛覆盖于腹腔脏器的表面,连接脾、胃、胰和结肠,其表面积可达1.8 m<sup>2</sup>。腹膜具有重要的生理功能,能包裹、局限腹腔炎症,有效促进手术切口愈合。网膜上分布的不透明斑点被称为乳斑,是免疫细胞聚集的场所<sup>[8]</sup>,平均而言巨噬细胞是其中占比最高的细胞群体,占45%~50%,T细胞约占45%、自然杀伤(natural killer, NK)细胞约占8%、树突状细胞(dendrite cell, DC)约占2%<sup>[9-10]</sup>。

转移到腹膜的肿瘤能持续生长,提示此处的免疫微环境可能处于免疫抑制状态,不能发挥有效的抗肿瘤作用。据研究,癌性腹水中存在IL-6、IL-10、TGF-β、VEFR等多种促肿瘤生长、促血管生成的细胞因子;腹水中T细胞含量较少,但是PD-1、TIM-3等抑制性分子却表达增多;巨噬细胞表达M2型基因,分泌多种抑制性细胞因子,免疫细胞功能受到抑制。WNT<sup>[11]</sup>、Hedgehog<sup>[12]</sup>、STAT3<sup>[13]</sup>等多种促肿瘤通路也被激活。巨噬细胞作为癌性腹水中含量最为丰富的免疫细胞,分泌多种细胞因子,其作用也极为复杂,清除巨噬细胞可显著抑制肿瘤在腹膜中的定殖和生

**[基金项目]** 上海市科学技术委员会科研计划项目资助(No. 19411970700)。Project supported by the Scientific Research Program of the Shanghai Science and Technology Committee (No. 19411970700)

**[作者简介]** 陈铃(1995-),女,硕士生,主要从事癌性腹水免疫治疗研究, E-mail: chenling0076@163.com

**[通信作者]** 湛先保(ZHAN Xianbao, corresponding author), 博士,主任医师、教授,博士生导师,主要从事消化系统肿瘤综合诊疗与转化医学研究, E-mail: zhanxianbao@cscsco.org.cn

长。针对巨噬细胞的病理生理学特点进行靶向干预, 具有较好的研究前景。

## 2 腹腔巨噬细胞的组成

巨噬细胞是免疫系统的重要细胞成分, 最初为骨髓中的髓系祖细胞(common myeloid progenitor, CMP), 经历粒细胞-单核细胞前体细胞(granulocyte-monocyte progenitor, GMP)、单核-树突状细胞前体细胞(monocyte-dendritic cell progenitor, MDP)、单核细胞前体细胞(common monocyte progenitor, cMoP)、单核细胞等多个层级分化而来。巨噬细胞能吞噬细胞碎片和病原体, 激活淋巴细胞或其他免疫细胞, 在固有免疫和特异性免疫过程中均发挥重要作用。部分组织如大脑、表皮、肝和肺中的巨噬细胞由胚胎造血系统产生, 在胚胎发育过程中定植到组织中, 并且在组织中自我更新和维持稳定, 在局部发挥重要作用<sup>[14-17]</sup>。正常状态下大网膜中可见大量巨噬细胞。腹膜乳斑内有一个独特的巨噬细胞亚群, 在胚胎发育时就位于此处, 并且具有自我更新能力, GATA6是该亚群特异性表达的转录因子<sup>[18]</sup>。血液中的巨噬细胞也可通过高内皮细胞微静脉[又称高内皮微静脉或高内皮静脉(high endothelial venules, HEV)], 进入乳斑。向腹腔内注射无菌的脂多糖, 或者减毒化脓链球菌时, 巨噬细胞迅速向腹膜乳斑迁移, 这一过程称为巨噬细胞消失反应。此时乳斑处增加的不仅是腹腔中本就存在的巨噬细胞, 还有大量从外周血中募集来的巨噬细胞<sup>[18]</sup>。

## 3 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤免疫微环境中的作用

肿瘤细胞一旦进入腹腔内, 会漂浮在流动的腹水中, 最终黏附到腹膜表面形成实体转移灶<sup>[19]</sup>。乳斑是位于大网膜上未被间皮覆盖的淋巴组织, 被认为是种植转移早期阶段最早被侵袭的部位, 这可能与该处细胞外基质的暴露而易被肿瘤细胞黏附有关<sup>[20]</sup>。肿瘤细胞最快在 1 h 内即出现在乳斑处, 而巨噬细胞的聚集导致乳斑的大小和数量增加<sup>[21]</sup>。经过与肿瘤的相互作用, 巨噬细胞基因表达、表型逐渐发生改变。初始阶段, 巨噬细胞中的 M1 型基因(Ly6g/c、Ccr2、Ifnar、iNOS 等)表达上调, 分泌促炎性细胞因子、活性氮中间体和活性氧, 清除病原体, 还可参与抗原提呈和诱导 T 细胞应答, 引起 T 细胞对肿瘤的反应<sup>[22]</sup>; 此外, 它还可以使肿瘤细胞的有丝分裂停滞于 G1 期, 诱导细胞凋亡, 抑制肿瘤微血管的形成, 使癌细胞对化疗和放疗敏感, 导致肿瘤消退<sup>[23-24]</sup>。随着肿瘤进展, 肿瘤细胞分泌的细胞因子 IL-4、IL-10 和 TGF- $\beta$ 、M-CSF 和前列腺素 E2 则能够诱导巨噬细胞

活化形成 M2 型巨噬细胞, 此过程被称为巨噬细胞的替代激活途径, M2 型巨噬细胞中 Cd206、Cx3cr1、Arginase 1 和 Cd163 表达上调<sup>[25]</sup>, 常被称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM), 主要发挥免疫抑制功能<sup>[26-27]</sup>, 在肿瘤的生长、侵袭、转移和耐药中起重要的作用<sup>[25,28]</sup>。YIN 等<sup>[25]</sup>的研究表明, TAM 能促使腹水中的癌细胞包绕在其周围, 形成特殊的多细胞球体, TAM 位于球体中心, 通过分泌 EGF 促进肿瘤细胞增殖和侵袭腹膜。而在另一项研究<sup>[11]</sup>中, 肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)亦可围绕 TAM 形成多细胞球体, TAM 通过 IL-6 和 WNT 信号通路的激活维持 CSC 的干性, 促进肿瘤耐药和腹膜侵袭。TAM 可促进胃癌 MGC-803 细胞增殖、迁移和侵袭, 解除细胞 G1 期阻滞, 减少细胞凋亡, 其机制可能与上调胃癌细胞 MMP-9、MMP-2 表达有关<sup>[29]</sup>。除了作用于肿瘤细胞之外, TAM 还可以直接或间接与 T 细胞作用, 抑制 T 细胞的功能, 其机制十分复杂, 同时涉及多条信号通路。TAM 通过自分泌 TNF- $\alpha$  和 IL-10 促进自身 PD-L1 表达, 诱导 T 细胞功能障碍, 直接抑制其增殖和细胞毒性, 从而促进肿瘤增生, 与更差的预后有关<sup>[30]</sup>。白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)可抑制 TAM 表达趋化因子 9(CXCL9), 从而阻止 CD8<sup>+</sup> T 细胞向肿瘤微环境浸润<sup>[31]</sup>。M2 型 TAM 通过分泌一系列细胞因子、趋化因子和酶招募 Treg, 诱导 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Treg, 间接抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞功能<sup>[32]</sup>。

## 4 靶向肿瘤微环境中巨噬细胞的免疫治疗

免疫治疗近年来取得突破性进展, 部分研究者也在探索免疫疗法治疗腹膜转移癌的途径。由于巨噬细胞在肿瘤发生和转移过程中发挥了巨大作用, 通过激活巨噬细胞功能来控制肿瘤的研究也正在进行之中<sup>[33]</sup>。目前靶向巨噬细胞的主要免疫治疗方法包括改变巨噬细胞极化以及靶向“不要吃我(don't eat me)”信号。

### 4.1 靶向巨噬细胞极化

在巨噬细胞从 M1 表型向 M2 表型转化的过程中, 有多种因素起作用。如粒细胞-巨噬细胞刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)促进 M1 型分化, 而巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)促进 M2 型分化<sup>[16]</sup>。ZHOU 等<sup>[34]</sup>研究表明, 敲除巨噬细胞中 Yes 相关蛋白, 可以通过抑制 M1 巨噬细胞中 IL-6 的产生, 促使巨噬细胞向 M2 型转化, 能有效缓解炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)。有研究者<sup>[35]</sup>提出, 如果通过一定的药物作用将 M2 型的

TAM 转换成 M1 型, 有可能逆转其对肿瘤的促进作用, 改善患者的预后。

LIF 和 IL-6 通过提高巨噬细胞摄取微环境中的 M-CSF, 促进巨噬细胞分化为 TAM。完全去除腹水中的 IL-6、LIF 和 M-CSF, 几乎完全逆转了 TAM 的 M2 的表型, 使之重新恢复了 CD86 和 IL-12 的表达<sup>[35]</sup>。激活素 A (activin A) 是 TGF- $\beta$  家族的一种分泌蛋白, 调控多种细胞的增殖与分化。M1 型巨噬细胞分泌的激活素 A 参与 GM-CSF 介导的 M1 型分化。在阻断激活素 A 后, M1 型巨噬细胞的特异性标志物 CCL17、ECSCR 和 CCR2 表达显著降低, 而 TAM 的特异性标志物 MAFB、ETS2、FOLR2、IL-10、IGF1、SERPINB2 的表达显著升高<sup>[36]</sup>。GUIDUCCI 等<sup>[37]</sup>报道, CpG-DNA 结合抗 IL-10R Ab 后, 迅速将 TAM 从 M2 表型转变为 M1 表型, 并引发一系列的免疫反应, 使肿瘤体积缩小。

#### 4.2 靶向“不要吃我”信号

肿瘤细胞能够通过一种被称为“不要吃我”的信号来逃避巨噬细胞的清除。目前的研究发现, 有 CD47-信号调节蛋白  $\alpha$  (signal regulatory protein- $\alpha$ , SIRP $\alpha$ )、MHC I-LILRB1 和 CD24-唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 10 (sialic-acid-binding Ig-like lectin 10, Siglec-10) 等 3 种“不要吃我”信号。

4.2.1 CD47-SIRP $\alpha$  信号 实体瘤和血液系统肿瘤细胞表面几乎都表达高水平的 CD47 分子, CD47 通过与巨噬细胞表面的 SIRP $\alpha$  相结合, 抑制吞噬肿瘤细胞的能力<sup>[38]</sup>。Hu5F9-G4 阻断 CD47, 或者条件敲除 CD47, 能有效抑制小鼠非小细胞肺癌移植瘤的生长<sup>[39]</sup>。Hu5F9-G4 阻断 CD47, 结合利妥昔单抗能有效抑制非霍奇金淋巴瘤, 在 I 期临床试验 (NCT02953509) 中未出现安全事故<sup>[40]</sup>。

4.2.2 MHC I-LILRB1 信号 肿瘤细胞中广泛存在的 MHC I 复合物的  $\beta$ 2-微球蛋白 ( $\beta$ 2-microglobulin,  $\beta$ 2M) 可以与巨噬细胞表面上抑制性受体 LILRB1 结合, 从而抑制其吞噬功能。在体外或体内抑制 MHC I 或者 LILRB1, 或抑制两者的结合, 都能显著增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用, 减缓小鼠体内移植瘤的生长<sup>[41]</sup>。

4.2.3 CD24-Siglec-10 信号 肿瘤表达的 CD24 通过与 TAM 表达的抑制性受体 Siglec-10 的相互作用促进免疫逃逸。基因敲除 CD24 或 Siglec-10, 或单克隆抗体阻断 CD24-Siglec-10 的相互作用, 有效增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用; 在小鼠移植瘤模型中阻断 CD24 可以恢复巨噬细胞的吞噬功能, 进而消除肿瘤<sup>[42]</sup>。

基于上述疗法和腹膜微环境中巨噬细胞的特

点, 可能产生靶向腹膜转移癌的治疗手段。靶向 TAM 给药也是目前研究中的一个重点, 实现这一目标的主要障碍是如何区分 TAM 和正常器官中的巨噬细胞。KIM 等<sup>[43]</sup>筛选出一种序列为 CRVLRSGSC 的九肽 (简称 CRV), 研究发现 CRV 能与 TAM 表面特异性表达的视黄醇类 X 受体 (retinoid X receptor beta, RXRB) 相结合。将纳米药物载体与 CRV 相结合, 能够实现靶向 TAM 给药<sup>[44]</sup>。ZHANG 等<sup>[45]</sup>构建了一种靶向纳米载体, 在体外将编码干扰素调节因子 5 的 mRNA 注入纳米粒子, 再转染 TAM, 使其转变为促炎性的 M1 型, 诱导 T 细胞与肿瘤细胞相互作用, 增强 T 细胞抗肿瘤免疫。巨噬细胞作为抗原呈递细胞, 能促进 T 细胞对于肿瘤抗原的识别, 传统的肿瘤疫苗会被迅速清除, 在体内存留时间较短、疗效较差; 但是与纳米材料相结合的新抗原疫苗能延长疫苗在淋巴结内的暴露时间, 提高巨噬细胞对肿瘤抗原的吞噬效率, 从而提高肿瘤疫苗的疗效<sup>[46]</sup>。西达本胺通过抑制 TAM 中组蛋白去乙酰化酶的活性和调控细胞因子表达, 增强了其对结肠癌 CT26 细胞的抑制作用<sup>[47]</sup>。此外, 对 miRNA 干预、诱导干细胞技术和免疫刺激性抗体的使用<sup>[48-49]</sup>都可以调控巨噬细胞的功能, 并且已经取得了一定的成果。

## 5 结 语

腹膜转移癌局部微环境已被众多学者关注和研究。现有的研究表明, 肿瘤腹膜转移是一个复杂的病理生理过程, 腹膜局部免疫微环境在此过程中发挥了重要作用。巨噬细胞是癌性腹水中含量最为丰富的免疫细胞, 在腹腔中对肿瘤存活、血管生成、腹膜侵袭等均有重要作用。在部分临床前研究中, 针对性地消灭 TAM、逆转 TAM 表型、阻断 TAM 分泌的细胞因子, 在动物模型中取得了良好的疗效, 多项阻断“不要吃我”信号的临床试验正在进行中。随着研究不断深入和技术手段不断完善, 研究者能更加深入地阐明巨噬细胞在肿瘤发生、转移过程中发挥的作用和具体机制, 从而制定出更加有效的治疗措施。

## [参 考 文 献]

- [1] MIKULA-PIETRASIK J, URUSKI P, TYKARSKI A, et al. The peritoneal “soil” for a cancerous “seed”: a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases[J/OL]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(3): 509-525[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765197/>. DOI:10.1007/s00018-017-2663-1.
- [2] BONNOT P E, PIESSEN G, KEPENEKIAN V, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study):

- a propensity score analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(23): 2028-2040. DOI:10.1200/JCO.18.01688.
- [3] COCCOLINI F. Peritoneal carcinomatosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(41): 6979. DOI:10.3748/wjg.v19.i41.6979.
- [4] YOKOI A, YOSHIOKA Y, YAMAMOTO Y, et al. Malignant extracellular vesicles carrying MMP1 mRNA facilitate peritoneal dissemination in ovarian cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14470 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5343481/>. DOI:10.1038/ncomms14470.
- [5] ZHANG Q Y, YU S, LAM M M T, et al. Angiotensin II promotes ovarian cancer spheroid formation and metastasis by upregulation of lipid desaturation and suppression of endoplasmic Reticulum stress[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 116[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6407256/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1127-x.
- [6] PAGET S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast.1889[J]. *Cancer Metast Rev*, 1989, 8(2): 98-101.
- [7] BRÖKER K, FIGGE J, MAGNUSEN A F, et al. A novel role for C5a in B-1 cell homeostasis[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 258[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5827565/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00258.
- [8] MEZA-PEREZ S, RANDALL T D. Immunological functions of the omentum[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(7): 526-536. DOI:10.1016/j.it.2017.03.002.
- [9] KUBICKA U, OLSZEWSKI W L, TARNOWSKI W, et al. Normal human immune peritoneal cells: subpopulations and functional characteristics[J]. *Scand J Immunol*, 1996, 44(2): 157-163. DOI:10.1046/j.1365-3083.1996.d01-297.x.
- [10] DAVIES L C, RICE C M, PALMIERI E M, et al. Peritoneal tissue-resident macrophages are metabolically poised to engage microbes using tissue-niche fuels[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2074[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5727035/>. DOI:10.1038/s41467-017-02092-0.
- [11] RAGHAVAN S, MEHTA P, XIE Y Y, et al. Ovarian cancer stem cells and macrophages reciprocally interact through the WNT pathway to promote pro-tumoral and malignant phenotypes in 3D engineered microenvironments[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 190[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6642605/>. DOI:10.1186/s40425-019-0666-1.
- [12] PETTY A J, LI A, WANG X Y, et al. Hedgehog signaling promotes tumor-associated macrophage polarization to suppress intratumoral CD8<sup>+</sup> T cell recruitment[J/OL]. *J Clin Invest*, 2019, 129(12): 5151-5162[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6877305/>. DOI:10.1172/JCI128644.
- [13] TAKAISHI K, KOMOHARA Y, TASHIRO H, et al. Involvement of M2-polarized macrophages in the ascites from advanced epithelial ovarian carcinoma in tumor progression via Stat3 activation[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(10): 2128-2136. DOI:10.1111/j.1349-7006.2010.01652.x.
- [14] VAN HOVE H, MARTENS L, SCHEYL TJENS I, et al. A single-cell atlas of mouse brain macrophages reveals unique transcriptional identities shaped by ontogeny and tissue environment[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(6): 1021-1035. DOI:10.1038/s41593-019-0393-4.
- [15] MURRAY P J, WYNN T A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 723-737. DOI:10.1038/nri3073.
- [16] GORDON S, TAYLOR P R. Monocyte and macrophage heterogeneity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(12): 953-964. DOI: 10.1038/nri1733.
- [17] LIU Z Y, GU Y Q, CHAKAROV S, et al. Fate mapping via Ms4a3-expression history traces monocyte-derived cells[J/OL]. *Cell*, 2019, 178(6): 1509-1525[2019-12-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491389>. DOI:10.1016/j.cell.2019.08.009.
- [18] OKABE Y, MEDZHITOV R. Tissue-specific signals control reversible program of localization and functional polarization of macrophages[J/OL]. *Cell*, 2014, 157(4): 832-844[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4137874/>. DOI:10.1016/j.cell.2014.04.016.
- [19] LOW R N. MR imaging of the peritoneal spread of malignancy[J]. *Abdom Imaging*, 2007, 32(3): 267-283. DOI:10.1007/s00261-007-9210-8.
- [20] SODEK K L, MURPHY K J, BROWN T J, et al. Cell-cell and cell-matrix dynamics in intraperitoneal cancer metastasis[J/OL]. *Cancer Metastasis Rev*, 2012, 31(1/2): 397-414[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3350631/>. DOI:10.1007/s10555-012-9351-2.
- [21] GERBER S A, RYBALKO V Y, BIGELOW C E, et al. Preferential attachment of peritoneal tumor metastases to omental immune aggregates and possible role of a unique vascular microenvironment in metastatic survival and growth[J/OL]. *Am J Pathol*, 2006, 169(5): 1739-1752[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1780209/>. DOI:10.2353/ajpath.2006.051222.
- [22] ZHANG Y, CHOKSI S, CHEN K, et al. ROS play a critical role in the differentiation of alternatively activated macrophages and the occurrence of tumor-associated macrophages[J/OL]. *Cell Res*, 2013, 23(7): 898-914[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3698641/>. DOI:10.1038/cr.2013.75.
- [23] JAROSZ-BIEJ M, KAMIŃSKA N, MATUSZCZAK S, et al. M1-like macrophages change tumor blood vessels and microenvironment in murine melanoma[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191012[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5761928/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0191012.
- [24] YUAN A, HSIAO Y J, CHEN H Y, et al. Opposite effects of M1 and M2 macrophage subtypes on lung cancer progression[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14273[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4585843/>. DOI:10.1038/srep14273.
- [25] YIN M Z, LI X, TAN S, et al. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer[J/OL]. *J Clin Invest*, 2016, 126(11): 4157-4173[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5096908/>. DOI:10.1172/JCI87252.
- [26] NOVAK M L, KOH T J. Phenotypic transitions of macrophages orchestrate tissue repair[J/OL]. *Am J Pathol*, 2013, 183(5): 1352-1363 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3969506/>. DOI:10.1016/j.ajpath.2013.06.034.
- [27] SCHREIBER T, EHLERS S, HEITMANN L, et al. Autocrine IL-10 induces hallmarks of alternative activation in macrophages and suppresses antituberculosis effector mechanisms without compromising T cell immunity[J/OL]. *J Immunol*, 2009, 183(2): 1301-1312 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735238/>. DOI:10.4049/jimmunol.0803567.
- [28] CORTÉS M, SANCHEZ-MORAL L, DE BARRIOS O, et al. Tu-

- mor-associated macrophages (TAMs) depend on ZEB1 for their cancer-promoting roles[J/OL]. *EMBO J*, 2017, 36(22): 3336-3355 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686549/>. DOI:10.15252/emboj.201797345.
- [29] 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. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.007.
- [30] KUANG D M, ZHAO Q Y, PENG C, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1[J/OL]. *J Exp Med*, 2009, 206(6): 1327-1337[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2715058/>. DOI:10.1084/jem.20082173.
- [31] PASCUAL-GARCÍA M, BONFILL-TEIXIDOR E, PLANAS-RIGOL E, et al. LIF regulates CXCL9 in tumor-associated macrophages and prevents CD8<sup>+</sup> T cell tumor-infiltration impairing anti-PD1 therapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2416[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6559950/>. DOI: 10.1038/s41467-019-10369-9.
- [32] NOY R, POLLARD J W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy[J/OL]. *Immunity*, 2014, 41(1): 49-61[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4137410/>. DOI:10.1016/j.immuni.2014.06.010.
- [33] SYLVESTRE M, CRANE C A, PUN S H. Progress on modulating tumor-associated macrophages with biomaterials[J/OL]. *Adv Mater*, 2019: e1902007[2019-12-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31559665/>. DOI:10.1002/adma.201902007.
- [34] ZHOU X, LI W Y, WANG S, et al. YAP aggravates inflammatory bowel disease by regulating M1/M2 macrophage polarization and gut microbial homeostasis[J/OL]. *Cell Rep*, 2019, 27(4): 1176-1189. e5[2019-12-30]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.028>. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.03.028.
- [35] DULUC D, DELNESTE Y, TAN F, et al. Tumor-associated leukemia inhibitory factor and IL-6 skew monocyte differentiation into tumor-associated macrophage-like cells[J]. *Blood*, 2007, 110(13): 4319-4330. DOI:10.1182/blood-2007-02-072587.
- [36] SIERRA-FILARDI E, PUIG-KRÖGER A, BLANCO F J, et al. Activin A skews macrophage polarization by promoting a proinflammatory phenotype and inhibiting the acquisition of anti-inflammatory macrophage markers[J]. *Blood*, 2011, 117(19): 5092-5101. DOI: 10.1182/blood-2010-09-306993.
- [37] GUIDUCCI C, VICARI A P, COLOMBO M P. Redirecting in vivo elicited tumor infiltrating macrophages and dendritic cells towards tumor rejection[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3734-3746. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4262.
- [38] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1807315.
- [39] WEISKOPF K, JAHCHAN N S, SCHNORR P J, et al. CD47-blocking immunotherapies stimulate macrophage-mediated destruction of small-cell lung cancer[J/OL]. *J Clin Invest*, 2016, 126(7): 2610-2620[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4922696/>. DOI:10.1172/JCI181603.
- [40] GHOLAMIN S, MITRA S S, FEROZE A H, et al. Disrupting the CD47-SIRP $\alpha$  anti-phagocytic Axis by a humanized anti-CD47 antibody is an efficacious treatment for malignant pediatric brain tumors[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(381): eaaf2968. DOI:10.1126/scitranslmed.aaf2968.
- [41] BARKAL A A, WEISKOPF K, KAO K S, et al. Engagement of MHC class I by the inhibitory receptor LILRB1 suppresses macrophages and is a target of cancer immunotherapy[J/OL]. *Nat Immunol*, 2018, 19(1): 76-84[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5832354/>. DOI:10.1038/s41590-017-0004-z.
- [42] BARKAL A A, BREWER R E, MARKOVIC M, et al. CD24 signaling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy[J/OL]. *Nature*, 2019, 572(7769): 392-396[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6697206/>. DOI: 10.1038/s41586-019-1456-0.
- [43] KIM B, PANG H B, KANG J, et al. Immunogene therapy with fusogenic nanoparticles modulates macrophage response to *Staphylococcus aureus*[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1969[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958120/>. DOI: 10.1038/s41467-018-04390-7.
- [44] TANG T, WEI Y S, KANG J, et al. Tumor-specific macrophage targeting through recognition of retinoid X receptor beta[J/OL]. *J Control Release*, 2019, 301: 42-53[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6500479/>. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.03.009.
- [45] ZHANG F, PARAYATH N N, ENE C I, et al. Genetic programming of macrophages to perform anti-tumor functions using targeted mRNA nanocarriers[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3974[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722139/>. DOI:10.1038/s41467-019-11911-5.
- [46] ZHANG P C, ZHAI Y H, CAI Y, et al. Nanomedicine-based immunotherapy for the treatment of cancer metastasis[J/OL]. *Adv Mater Weinheim*, 2019, 31(49): e1904156[2019-12-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566275/>. DOI:10.1002/adma.201904156.
- [47] 高阳, 霍苗苗, 刘梅, 等. 西达本胺通过调控肿瘤相关巨噬细胞功能增强对结肠癌细胞的抑制作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(4): 381-388. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.04.003.
- [48] SAHRAEI M, CHAUBE B, LIU Y T, et al. Suppressing miR-21 activity in tumor-associated macrophages promotes an antitumor immune response[J/OL]. *J Clin Invest*, 2019, 129(12): 5518-5536[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6877327/>. DOI: 10.1172/JCI127125.
- [49] IMAMURA Y, TASHIRO H, TSEND-AYUSH G, et al. Novel therapeutic strategies for advanced ovarian cancer by using induced pluripotent stem cell-derived myelomonocytic cells producing interferon beta[J/OL]. *Cancer Sci*, 2018, 109(11): 3403-3410[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6215869/>. DOI:10.1111/cas.13775.

[收稿日期] 2019-11-30

[修回日期] 2020-02-20

[本文编辑] 党瑞山