

· 综 述 ·

# 肿瘤相关巨噬细胞在肺癌中的研究现状\*

刘小艳<sup>1</sup>综述,许新华<sup>2△</sup>审校

(1. 三峡大学第一临床医学院/湖北省宜昌市中心人民医院肿瘤科,湖北宜昌 443003;

2. 三峡大学肿瘤研究所,湖北宜昌 443003)

**关键词:**肺肿瘤;肿瘤相关巨噬细胞;微环境

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.16.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)16-2079-03

肺癌作为发病率高的恶性肿瘤之一,严重危害人类的身体健康。目前其治疗手段一直主要针对肿瘤细胞本身所展开。随着研究的深入,人们研究关注的视角也逐步由肿瘤细胞本身扩展到其所在的微环境,试图从肿瘤细胞所处的内环境,更进一步了解或明确肿瘤发生发展的可能机制,以探索出更有效的诊疗方式提高肺癌患者的治疗效果。本文现主要就近几年肿瘤微环境中的肿瘤相关巨噬细胞在肺癌中的研究现状作一简要综述。

## 1 肿瘤相关巨噬细胞与肿瘤微环境

肿瘤微环境是指由大量各种类型的细胞共同构成的一种肿瘤的局部病理环境。参与构成的细胞大体可分为恶性和非恶性细胞群。非恶性的细胞群主要包括内皮细胞、细胞外基质、成纤维细胞、免疫细胞和浸润的白细胞。其中巨噬细胞是构成白细胞群的主要成分,而这些浸润到肿瘤中的巨噬细胞即被称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)。TAMs的表型分为M1型和M2型两型<sup>[1]</sup>,M1型TAMs表达一系列促炎细胞因子、趋化因子和效应分子,如白细胞介素(IL)-12、IL-23、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、iNOS和组织相容性复合体(MHC) I/II;相比之下,M2型TAMs却表达各种各样的抗炎分子,如IL-10、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、精氨酸酶(arginase)。在大多数肿瘤,浸润的巨噬细胞以M2型为主,它为肿瘤生长提供了一个适宜的内环境(免疫抑制微环境)<sup>[2-3]</sup>。

TAMs与骨髓来源的其他细胞成员一样,其异质性受组织和(或)肿瘤的类型、肿瘤的分期等多种因素影响<sup>[4]</sup>。浸润到肿瘤组织中的部位不同,TAMs具有的功能和表型也可能不同<sup>[2]</sup>。TAMs的功能和表型与肿瘤微环境状态有关,并伴随肿瘤的发展改变而改变。有研究指出在非小细胞肺癌(NSCLC)局部微环境中,巨噬细胞发生了表型和功能的改变,介导了促肿瘤效应<sup>[1]</sup>。

## 2 肿瘤相关巨噬细胞与肺癌的关系

**2.1 TAMs与肺癌发生的关系** TAMs是众所周知的营养因子和激活因子的生产者,包括内皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、TGF- $\beta$ ,这些因子可直接促进肿瘤增殖、有利于肿瘤细胞和间质细胞存活,对肺癌的成瘤产生积极的促进作用<sup>[2,5-6]</sup>。巨噬细胞分泌的VEGF可在低氧的肿瘤微环境中促进肿瘤细胞的增殖和血管生成<sup>[6]</sup>,其中TEMs在肿瘤血管形成中发挥启动子的作用。TAMs为肺癌的发生发展提供一

个良好的微环境<sup>[2-5,7]</sup>。

**2.2 TAMs与肺癌细胞的免疫逃逸** 癌症之所以发生,很大程度上是因为肿瘤细胞成功地躲过了机体由T细胞介导的免疫调节作用,发生免疫逃逸。B7.1/2(CD80/86)家族成员B7-H3和B7-H4,对T细胞具有免疫共刺激和免疫调节作用,能抑制T细胞的增殖和效应T细胞的活化。在正常巨噬细胞表面不表达B7-H3,但TAMs的表面却能诱导B7-H3分子的表达。TAMs诱导肿瘤细胞间相互作用的膜结合分子B7-H3代表了一种新的免疫逃逸机制<sup>[8]</sup>;TAMs还诱导肺癌细胞表面表达大量的B7-H4分子,这也有利于肿瘤细胞发生免疫逃逸,从而促进肺癌发展<sup>[9]</sup>。肺癌分期越晚,末梢循环中检测到B7-H4巨噬细胞表达CD68<sup>+</sup>TAMs的比例越高<sup>[10]</sup>。

**2.3 TAMs与肺癌的发生、发展(转移)的关系** 肿瘤间质存在致密的网状结构是肿瘤细胞浸润扩散过程中的一道天然屏障。TAMs能分泌基质金属蛋白水解酶(MMPs),降解细胞外基质以利于生长因子在肿瘤微环境中扩散<sup>[1]</sup>。巨噬细胞刺激蛋白(macrophage stimulating protein, MSP)是一种巨噬细胞活化剂,能调节包括细胞增殖、细胞能动性、侵袭性、肿瘤形成能力和抗凋亡能力等一系列效应。在体外研究中,MSP可刺激鼠巨噬细胞和内皮细胞转移,通过影响器官微环境促进小鼠肺转移<sup>[11]</sup>。Wang等<sup>[12]</sup>发现晚期肺癌中CD68<sup>+</sup>TAMs高表达IL-10,进一步研究指出IL-10高表达的CD68<sup>+</sup>TAMs可高表达MMP9和VEGF mRNA,这为NSCLC的侵袭和疾病进展提供了适宜的微环境。再者,M2型TAMs可促进淋巴管的生成,对肺癌的淋巴结转移产生积极作用<sup>[13]</sup>。因此,TAMs可被认为是肿瘤细胞发生侵袭和转移的重要促进成分之一。

**2.4 TAMs对肺癌预后的影响** TAM的M2型细胞密度是癌症预后不良的一种标记物,而M1型却是预后良好的象征,Zhang等<sup>[13]</sup>利用免疫荧光技术检测65例肺腺癌患者组织标本发现,TAM计数 $\leq 10^2$ 和 $> 10^2$ 的患者其中位生存时间分别为36个月和11个月,5年生存率分别为28.0%和7.5%;其中TAM呈M2型极化患者计数 $\leq 82$ 和 $> 82$ 的中位生存时间分别为52个月和12个月,5年生存率分别为37.5%和8.2%,高M2极化患者总体生存率较低M2极化患者显著降低( $P < 0.01$ )。因此,积极检测肺癌组织中TAM的M2型细胞密度、细胞亚型或极化状态,对判断癌症患者的预后积极作用。

## 3 TAMs为肺癌的潜在治疗靶点

Balli等<sup>[14]</sup>在肺癌的研究中发现,Foxm1转录因子对巨噬

\* 基金项目:湖北省卫生厅科研项目(JX4B52);2011年宜昌市科技研究与开发项目(A11301-04);2011年度湖北省自然科学基金项目(2011CDB330)。 作者简介:刘小艳(1987-),硕士,主要从事鼻咽癌的综合治疗。 △ 通讯作者,E-mail:xuxinhua@medmail.com.cn。

细胞游走是必需的,沉默 Foxm1 可抑制巨噬细胞在肺癌的募集过程。Baird 等<sup>[15]</sup>对 NSCLC 患者组织检测发现 IL-23A 表达明显增加,吉西他滨作为 NSCLC 一线化疗药物可诱导 IL-23A 的表达,重组 IL-23 可显著降低 NSCLC 细胞增殖。Mitsuhashi 等<sup>[16]</sup>转导表面活性蛋白 A (SP-A) 进入人体肺腺癌 A549 细胞系,使其产生表达 SP-A 的细胞,免疫组织化学分析发现肿瘤组织中 M1 型抗肿瘤 TAMs 数目增加,M2 型促肿瘤 TAMs 数量没有改变;SP-A 基因转导可抑制皮下移植瘤或肺转移小鼠模型的进展。另有研究<sup>[17]</sup>认为在肺癌起始肿瘤形成和炎性反应这一过程中,NOS2 和 KRAS 具有协同作用,缺失 NOS2 可减慢肺癌的生长和炎性反应。单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1, 又称 CCL2) 通过活化 CD8<sup>+</sup> T 细胞改变巨噬细胞的表型,即使巨噬细胞的表型极化倾向于抗肿瘤的 M1 型,亦可达到抑制肺癌肿瘤生长的作用效果<sup>[18]</sup>。因此,TAMs 被认为是肺癌抗肿瘤治疗的一潜在治疗靶点。

除肺癌以外,TAMs 对其他多种实体肿瘤如乳腺癌<sup>[19]</sup>、前列腺癌<sup>[20]</sup>及结肠癌<sup>[21]</sup>等多项生物学行为也产生一定的影响,以 TAMs 为靶点的亦表现出较好的抗肿瘤效应。在小鼠乳腺癌肿瘤模型中,Lin 等<sup>[22]</sup>利用以多柔比星为基础的前体药物 (doxorubicin-based prodrug) 选择性消除 TAMs 后,肿瘤的生长和转移明显受到抑制。抑制 COX-2 造成 M2 型巨噬细胞的特征缺失 (降低 M2 巨噬细胞相关的基因表达如 YM1, TGF $\beta$ ), 有助于预防乳腺癌转移<sup>[23]</sup>。

最近,还有报道发现 TAMs 与癌症干细胞相互作用<sup>[24-25]</sup>, 这种相互作用导致肿瘤的发生、转移及耐药性的产生。Rao 等<sup>[26]</sup>发现 TAMs 分泌的骨桥蛋白 (OPN) 作用于 CD44<sup>+</sup> 结肠癌 CSCs 促进其致瘤和克隆形成。在鼠乳腺癌细胞,TAMs 通过上调 Sox-2 的表达可促进干性表型 (Sox-2, Oct-4, Nanog, AbcG2 和 Sca-1) 表达增加;利用 siRNA 下调肿瘤细胞内 Sox-2, 不仅可以阻滞其对干性表型的促进作用还可以在体内抑制瘤体生长<sup>[27]</sup>。

#### 4 结 语

从以上研究结果可以看出,TAMs 和肿瘤微环境对肺癌的成瘤、进展、转移等多项生物学行为都有密切的相关性,TAMs 可作为肺癌治疗的潜在靶点。以 TAMs 为靶点的肿瘤治疗策略可以从以下 4 个方面出发:(1)抑制巨噬细胞募集;(2)抑制巨噬细胞的活性;(3)增强 M1 型 TAMs 的抗肿瘤活性;(4)阻断或抑制 M2 型 TAMs 的促肿瘤活性。尽管以 TAMs 为肺癌治疗靶点在未来临床应用中的实际意义还有待进一步的验证,但至少为人们在肺癌靶向治疗的研究方面扩展了思路和审视视角。

#### 参考文献:

[1] Quatromoni JG, Eruslanov E. Tumor-associated macrophages: function, phenotype, and link to prognosis in human lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2012, 4(4): 376-389.

[2] Hao NB, Lu MH, Fan YH, et al. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012: 948098.

[3] Liu L, Ge D, Ma L, et al. Interleukin-17 and prostaglandin E2 are involved in formation of an M2 macrophage-dominant microenvironment in lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(7): 1091-1100.

[4] Schoupe E, De Baetselier P, Van Ginderachter JA, et al. Instruction of myeloid cells by the tumor microenvironment: Open questions on the dynamics and plasticity of different tumor-associated myeloid cell populations[J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(7): 1135-1145.

[5] Zaynagetdinov R, Sherrill TP, Polosukhin VV, et al. A critical role for macrophages in promotion of urethane-induced lung carcinogenesis[J]. *J Immunol*, 2011, 187(11): 5703-5711.

[6] Roda JM, Sumner LA, Evans R, et al. Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  regulates GM-CSF-derived soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 production from macrophages and inhibits tumor growth and angiogenesis[J]. *J Immunol*, 2011, 187(4): 1970-1976.

[7] Wang R, Zhang J, Chen S, et al. Tumor-associated macrophages provide a suitable microenvironment for non-small lung cancer invasion and progression[J]. *Lung Cancer*, 2011, 74(2): 188-196.

[8] Chen C, Shen Y, Qu QX, et al. Induced expression of B7-H3 on the lung cancer cells and macrophages suppresses T-cell mediated anti-tumor immune response [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(1): 96-102.

[9] Chen C, Qu QX, Shen Y, et al. Induced expression of B7-H4 on the surface of lung cancer cell by the tumor-associated macrophages: a potential mechanism of immune escape[J]. *Cancer Lett*, 2012, 317(1): 99-105.

[10] Chen C, Zhu YB, Shen Y, et al. Increase of circulating B7-H4-expressing CD68<sup>+</sup> macrophage correlated with clinical stage of lung carcinomas[J]. *J Immunother*, 2012, 35(4): 354-358.

[11] Sato S, Hanibuchi M, Kuramoto T, et al. Macrophage stimulating protein promotes liver metastases of small cell lung cancer cells by affecting the organ microenvironment[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2013, 30(3): 333-344.

[12] Wang R, Lu M, Zhang J, et al. Increased IL-10 mRNA expression in tumor-associated macrophage correlated with late stage of lung cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 62.

[13] Zhang B, Yao G, Zhang Y, et al. M2-polarized tumor-associated macrophages are associated with poor prognoses resulting from accelerated lymphangiogenesis in lung adenocarcinoma[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66(11): 1879-1886.

[14] Balli D, Ren X, Chou FS, et al. Foxm1 transcription factor is required for macrophage migration during lung inflammation and tumor formation[J]. *Oncogene*, 2012, 31(34): 3875-3888.

[15] Baird AM, Leonard J, Naicker KM, et al. IL-23 is proliferative, epigenetically regulated and modulated by chemotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(1): 83-90.

[16] Mitsuhashi A, Goto H, Kuramoto T, et al. Surfactant protein A suppresses lung cancer progression by regulating the polarization of tumor-associated macrophages[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(5): 1843-1853.

- [17] Okayama H, Saito M, Oue N, et al. NOS2 enhances KRAS-induced lung carcinogenesis, inflammation and microRNA-21 expression[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(1): 9-18.
- [18] Fridlender ZG, Kapoor V, Buchlis G, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 blockade inhibits lung cancer tumor growth by altering macrophage phenotype and activating CD8<sup>+</sup> cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(2): 230-237.
- [19] Obeid E, Nanda R, Fu YX, et al. The role of tumor-associated macrophages in breast cancer progression[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(1): 5-12.
- [20] Comito G, Giannoni E, Segura CP, et al. Cancer-associated fibroblasts and M2-polarized macrophages synergize during prostate carcinoma progression[J]. *Oncogene*, 2014, 33(19): 2422-2431.
- [21] Honda T, Yamamoto I, Inagawa H. Angiogenesis, metastasis and signaling pathway-related factor dynamics in human colon cancer cells following interaction with monocytes[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(7): 2895-2900.
- [22] Lin Y, Wei C, Liu Y, et al. Selective ablation of tumor-associated macrophages suppresses metastasis and angiogenesis[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(9): 1217-1225.
- [23] Na YR, Yoon YN, Son DI, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition blocks M2 macrophage differentiation and suppresses metastasis in murine breast cancer model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63451.
- [24] Jinushi M, Baghdadi M, Chiba S, et al. Regulation of cancer stem cell activities by tumor-associated macrophages[J]. *Am J Cancer Res*, 2012, 2(5): 529-539.
- [25] Ye XZ, Xu SL, Xin YH, et al. Tumor-associated microglia/macrophages enhance the invasion of glioma stem-like cells via TGF-beta1 signaling pathway[J]. *J Immunol*, 2012, 189(1): 444-453.
- [26] Rao G, Du L, Chen Q. Osteopontin, a possible modulator of cancer stem cells and their malignant niche[J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(5): e24169.
- [27] Yang J, Liao D, Chen C, et al. Tumor-associated macrophages regulate murine breast cancer stem cells through a novel paracrine EGFR/Stat3/Sox-2 signaling pathway[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(2): 248-258.

(收稿日期: 2013-11-08 修回日期: 2014-01-15)

· 综 述 ·

## 血管周上皮样细胞肿瘤的临床病理研究进展

张 彩<sup>1</sup>, 潘飞豹<sup>2</sup>综述, 赵纯全<sup>3△</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院海扶医院/重庆市子宫良性疾病微创无创治疗研究中心, 重庆 401120; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016; 3. 重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016)

**关键词:** 血管周上皮样细胞肿瘤; 血管周上皮样细胞; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.16.043

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2014)16-2081-03

血管周上皮样细胞肿瘤(perivascular epithelioid cell tumor, PEComa)是一组罕见的间叶源性肿瘤,在组织学和免疫组织化学上有独特的表现<sup>[1]</sup>。其家族成员包括:血管平滑肌脂瘤(angiomylipoma, AML)、肺及肺外组织的透明细胞“糖”瘤(clear cell “sugar” tumor, CCST)、淋巴管平滑肌瘤病(lymphangiomyomatosis, LAM)、镰状韧带的透明细胞肌黑色素细胞肿瘤(clear cell myomelanocytic tumors, CCMMT)及其他部位罕见的透明细胞瘤<sup>[2-6]</sup>。1996年, Zamboni等<sup>[7]</sup>通过报道1例CCST首次提出PEComa的概念。2002年,世界卫生组织(WHO)定义PEComa为“由组织学和免疫表型上具有独特特征的血管周上皮样细胞组成的间叶源性肿瘤”<sup>[8]</sup>。本文对PEComa的细胞组织来源、临床病理特点和最新研究进展进行综述,并对国内中文报道的病例数进行统计分析。

### 1 PEComa的组织来源:血管周上皮样细胞

PEComa的主要组成细胞是血管周上皮样细胞(perivascular epithelioid cells, PEC)。PEC最早在1943年Aritz等报道的肾脏AML中,被描述为“异常的成肌细胞”<sup>[9]</sup>。这一类细胞在形态学、免疫组化、超微结构和遗传学上都具有独特的特征。形态学上,PEC呈类上皮细胞外观,胞质透明或含有微小颗粒,细胞核呈圆形或卵圆形,位于胞体正中,核仁不明显。

PEC表达肌细胞源性和黑色素细胞源性的相关标记物,如:HMB45、HMSA-1、Melan A/Mart1、Mitf、肌动蛋白(actin)和肌间线蛋白(desmin)<sup>[10]</sup>。但PEC对波形蛋白(vimentin)的免疫反应性很微弱。电镜下观察,PEC的胞质内富含糖原颗粒,有电子致密物聚集的微丝束,大量线粒体和膜包被致密颗粒。

目前认为PEC能调节自身的形态和免疫表型<sup>[11]</sup>。在上述的所有特征中,PEC可以像肌细胞一样,呈梭形,actin强阳性,而HMB45弱阳性;或具有上皮细胞样外形,HMB45强阳性,而actin弱阳性或阴性。PEC也可以空泡化而具备脂肪细胞的特征。在部分梭形细胞中,研究发现孕激素受体阳性,这提示孕激素可能在PEC的形态发育中起一定作用。近来还发现PEC较常发生染色体的变异<sup>[12]</sup>。

### 2 PEComa的临床病理特点

**2.1 组织形态学** PEComa的肿块通常境界较清,无包膜,切面呈灰白色或灰红色,质中或质韧。镜下观察,肿瘤细胞呈血管周放射状排列,主要由上皮样细胞和类平滑肌细胞的梭形细胞组成。上皮样细胞呈圆形或多边形,胞质透明或粉染,胞核圆形或卵圆形,核仁可见,染色质稀疏。梭形细胞的胞体及胞核均呈梭形,胞质丰富透亮、弱嗜酸性。肿瘤间质内有丰富的血管,血管多为薄壁,偶见厚壁血管。血管壁或肿瘤间质可发