

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.05.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201020.1607.002.html\(2020-10-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201020.1607.002.html(2020-10-21))

# 肿瘤相关巨噬细胞在妇科恶性肿瘤中的研究进展\*

周皎月<sup>1</sup>综述,刘 洋<sup>2△</sup>,周红林<sup>1</sup>审校

(昆明医科大学第二附属医院:1. 妇产科;2. 生殖科 650101)

**[摘要]** 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是肿瘤微环境(TME)一种重要的炎性反应细胞,具有高度的可塑性,在肿瘤组织免疫功能的调节中发挥重要作用。TAMs 在肿瘤发展的不同阶段具有不同的表型。在女性的主要恶性肿瘤中,包括卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌(EC),TAMs 对癌细胞的进展和远处扩散起着重要作用,因此靶向 TAMs 可能成为治疗妇科常见癌症的重要策略。本文对 TAMs 在妇科恶性肿瘤中的相关研究进展进行综述。

**[关键词]** 肿瘤相关巨噬细胞;宫颈癌;卵巢癌;子宫内膜癌;肿瘤进展;治疗靶点

**[中图法分类号]** R711.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)05-0855-05

## Research progress of tumor-associated macrophages in gynecological malignant tumors\*

ZHOU Jiaoyue<sup>1</sup>, LIU Yang<sup>2△</sup>, ZHOU Honglin<sup>1</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Reproductive, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

**[Abstract]** Tumor-associated macrophages (TAMs) is a kind of important inflammatory cell in the tumor microenvironment (TME). They have a high degree of plasticity and play an important role in the regulation of tumor tissue immune function. TAMs have different phenotypes at different stages of tumor development. Among the main malignant tumors of women, such as ovarian cancer, cervical cancer, and endometrial carcinoma (EC), TAMs plays an important role in the progression and distant spread of cancer cells. Therefore, targeting TAMs may become an important treatment strategy of common cancers in gynecology. This article reviewed the research progress of TAMs in gynecological malignant tumors.

**[Key words]** tumor-associated macrophages; cervical cancer; ovarian cancer; endometrial cancer; tumor progression; therapeutic targets

### 1 巨噬细胞简介

巨噬细胞是人类免疫系统体液免疫固有的免疫细胞,在自身免疫、炎性反应和肿瘤免疫中发挥重要作用。巨噬细胞参与维持组织内稳态、细菌防御和控制免疫反应等生理过程<sup>[1]</sup>。巨噬细胞是一组非常多样的细胞,它们不断地改变功能状态,因此也显示出标记物的表达水平改变,在未来的研究中或许需要多个表达标记物来区分更多的巨噬细胞亚群,如 M2a、M2b、M2c 和 M2d 亚型。巨噬细胞具有高度的可塑性和异质性,大多数巨噬细胞可以根据其激活状态分为两种表型。经典激活的巨噬细胞(cisplatin-stimula-

ted classically activated macrophages, CAMs),即 M1 型表达一系列促炎和免疫刺激效应分子,例如白细胞介素-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),它们具有很强的抗肿瘤活性。这与替代活化的巨噬细胞(M2 型)相反,后者具有促进肿瘤表型发生的作用,并表达多种抗炎效应分子,例如白细胞介素 10 和 TNF- $\beta$ ,从而有助于形成更具免疫抑制作用的肿瘤微环境(the tumor microenvironment, TME)<sup>[2]</sup>。

浸润至 TME 的巨噬细胞被定义为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)。在大多数晚期实体瘤中, TAMs 是最大的浸润性白细胞

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860515);云南省科技厅联合专项[2018FE001(-055)];云南省卫计委人才培养项目(H-201629);云南省卫生科技计划项目(2016NS286;2016NS287;2017NS278;2017NS277)。 作者简介:周皎月(1994-),在读硕士研究生,主要从事妇科肿瘤与生殖内分泌研究。 △ 通信作者, E-mail: km20150515@163.com。

群<sup>[3]</sup>。广泛的 TAMs 浸润与各种癌症的不良预后相关<sup>[4]</sup>。TAMs 几乎影响肿瘤生物学的所有方面,它能促进血管生成、肿瘤进展、侵袭和转移,这种对不同阶段肿瘤发展的作用突出了它们的功能多样性。在肿瘤发展早期,巨噬细胞具有抗肿瘤 M1 表型,这是由于活化的白细胞产生粒-巨噬细胞集落刺激因子和  $\gamma$  干扰素<sup>[5]</sup>。随后的肿瘤生长导致单核细胞和巨噬细胞产生需要组织修复的信号,从而产生具有修复功能的 M2 型 TAMs。TAMs 也可能同时具有 M2 型和 M1 型特征,然而, TAMs 在 TME 中获得混合 M1/M2 表型的信号机制目前仍不清楚,并且 TAMs 不能总是被分为纯 M1 或纯 M2 型<sup>[6]</sup>。TAMs 参与肿瘤相关炎症反应,多种生物标记物可能成为潜在的癌症诊断和治疗靶标。

## 2 卵巢癌与 TAMs

在欧洲,卵巢癌的病死率在被诊断为癌症的所有妇女中排名第五。由于卵巢癌早期缺乏预警症状,大多数患者确诊时为晚期即国际妇产科联盟(FIGO) III 期(51%)或 IV 期(29%)<sup>[7]</sup>。目前卵巢癌一线治疗主要包括初级减瘤手术和铂类化疗。然而,不符合初级减瘤手术条件的患者可以改为接受新辅助化疗,然后进行间隔去瘤手术<sup>[8]</sup>。但这延长了一线治疗时间,大多数患者仍然会复发。总之,处于卵巢癌晚期的患者的 5 年生存率很低,只有 25%。因此找到针对卵巢癌高效的治疗手段迫在眉睫。

### 2.1 TAMs 促进卵巢癌的转移

卵巢癌的转移可以通过几个不同的途径进行,包括种植途径、血源途径和淋巴途径。然而,与其他文献记载的主要通过血源途径传播的癌症不同,种植转移是卵巢癌最主要的转移途径<sup>[9]</sup>。TAMs 被认为是卵巢癌患者组织和腹水中最丰富的侵入性免疫细胞,与卵巢癌转移密切相关。肿瘤细胞随 TAMs 以更直接的方式及更快的速度迁移,这一过程是通过增强的旁分泌生长因子实现的,包括癌细胞产生的集落刺激因子 1(colony stimulating factor 1, CSF-1),内皮细胞释放的肝细胞生长因子和 TAMs 产生的表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)<sup>[10]</sup>。TAMs 支持癌细胞扩散的另一种方式是通过促进球体的形成。TAMs 位于卵巢癌球体中心,通过分泌 EGF 上调肿瘤细胞上的细胞间细胞黏附分子-1 和 TAMs 上的  $\alpha$ M $\beta$ 2 整联蛋白,从而促进肿瘤细胞与 TAMs 之间的结合,最终导致形成的球体出现在卵巢癌种植转移的早期阶段。在 FOGG 等<sup>[11]</sup>的研究中, TAMs 分泌的外泌体通过激活 JAK2/STAT3 信号途径促进基质金属蛋白酶-9(MMP-9)介导的球体扩散。在 M2 型巨噬细胞共培养体系中,随着 EGF 水平的增加,卵巢癌

细胞具有更强的迁移能力,但通过 EGF 抑制剂和促进抑制转移的长链非编码 RNA 过度表达可以逆转这些效应<sup>[12]</sup>。在卵巢癌转移过程中, P-选择素在间皮细胞表面过度表达,使得癌细胞在腹水流动下滚动增加,癌细胞与间皮细胞间黏附增加。P-选择素的过度表达是由 TAMs 通过 CCR5/PI3K 信号途径分泌的巨噬细胞炎症蛋白-1 $\beta$  介导的<sup>[13]</sup>。

### 2.2 TAMs 在卵巢癌治疗上的应用

TAMs 参与卵巢癌治疗的各个方面,例如放射疗法、化学疗法和免疫疗法。具有可识别标记的巨噬细胞亚群可能成为卵巢癌免疫疗法的治疗靶标。在卵巢癌中,针对 TAMs 的治疗方法主要包括 TAMs 耗竭和对 TAMs 进行重编程。靶向 CSF1-CSF1R 轴可能是一种有效的 TAMs 耗竭方法<sup>[14]</sup>。将 M2 型 TAMs 复极化为 M1 型作为卵巢癌治疗策略的研究已成为时下热点。例如,腹腔注射紫杉醇联合微 RNA-125b(microRNA-125b)可以通过阻止腹水形成和降低血管内皮生长因子水平来巩固紫杉醇的抗卵巢癌作用,并且可以使巨噬细胞重新极化为 M1 型巨噬细胞<sup>[15]</sup>。在低分化浆液性卵巢癌中, 莲子胚生物碱通过损伤阻断哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/核糖体蛋白 S6 激酶(mTOR/p70S6K)信号通路途径抑制 M2 型巨噬细胞极化,导致抗血管生成作用<sup>[16]</sup>。植物源性产物,如 9-羟基斑蝥素-6-酮和脱氧血吸虫素,被发现能抑制卵巢癌中 M2 型巨噬细胞的极化<sup>[17]</sup>。此外,通过阻断巨噬细胞介导的上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)对于抑制卵巢癌的扩散至关重要。在肝细胞癌、卵巢癌和口腔鳞状细胞癌中, M1 型 TAMs 促进癌细胞迁移,但同时也能抑制肝癌细胞迁移,这种促迁移和抗迁移作用可能受到肿瘤微环境因子相互作用的影响<sup>[18]</sup>。LIU 等<sup>[18]</sup>证明顺铂刺激的 TAMs 通过增加趋化因子配体 20(CCL20)的产生来促进卵巢癌细胞的迁移,并激活卵巢癌细胞上的受体趋化因子受体 6(CCR6),触发 EMT,通过药理阻断 CCL20 和诱导 CCR6 失活能有效地消除 CAMs 诱导的卵巢癌细胞迁移,提示 CCL20-CCR6 轴可能是减少晚期卵巢癌化疗引起转移的潜在治疗靶标。

## 3 宫颈癌与 TAMs

宫颈癌仍然是最常见的妇科恶性肿瘤之一,全球每年宫颈癌新增病例超过 50 万例,死亡病例超过 30 万例<sup>[19]</sup>。鳞状细胞癌是宫颈癌的主要组织学类型,占宫颈癌病例的 80%~90%<sup>[20]</sup>。95% 的宫颈癌是由人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续感染引起的。虽然在过去的几十年里,宫颈癌的诊断和治疗都有所改善,但仍有相当数量的患者在晚期被诊断,不能获得满意的临床结果。因此,进一步探索更

有效的宫颈癌诊断生物标志物和治疗靶点具有重要意义。

### 3.1 宫颈癌发展过程中 TAMs 的变化

TAMs 与宫颈癌发生发展密切相关。从慢性宫颈炎发展至侵袭性宫颈癌, TME 中巨噬细胞和新生血管的表达同步增加。在肿瘤细胞的发展过程中, TAMs 与肿瘤血管生成密切相关。M1 型巨噬细胞存在于宫颈癌肿瘤基质中, 在肿瘤细胞的影响下, M1 型标记物如 IL-6、TNF- $\alpha$  和 iNOS 的表达下降, 有向 M2 型转化的趋势<sup>[21]</sup>。M2 型 TAMs 最常见的标记物是 CD163<sup>+</sup>, CD206<sup>+</sup> 和 IL-10。在宫颈癌中, TAMs 的表型由宫颈癌细胞分泌的乳酸调节<sup>[22]</sup>。TAMs 向 M2 型的极化与放化疗不良反应相关, 其可降低晚期宫颈癌患者的存活率。M2 型 TAMs D163 和 IL-10 的表达增加。CD163 作为理想的 TAMs 标记物, 在预测宫颈癌的恶性转化和转移潜力方面优于 CD68<sup>[23]</sup>。IL-10 是与宫颈癌的发生发展密切相关的免疫抑制因子, 以多种方式抑制免疫系统对肿瘤的杀伤作用, 促进肿瘤的发生发展和转移<sup>[24]</sup>。TAMs 在宫颈癌 TME 中的转化属于免疫类型的转化, 这在宫颈癌的预后中起着关键作用。

### 3.2 TAMs 在宫颈癌治疗上的应用

近年通过抑制 TAMs 向 M2 型极化及提高巨噬细胞的抗肿瘤能力已成为治疗多种肿瘤的一种潜在免疫治疗策略, 包括宫颈癌。(1) 针对 TAMs 分化的疗法: 研究发现从宫颈癌患者中获得的腹膜巨噬细胞在接受 sizofiran 和 IFN- $\gamma$  的治疗后显示出强大的肿瘤杀伤能力, 并抑制了前列腺素 2 的分泌<sup>[25]</sup>。人工合成长肽可诱导 T 细胞产生细胞因子促使巨噬细胞极化为 M1 型巨噬细胞, 从而有助于宫颈癌组织收缩<sup>[26]</sup>。CHEN 等<sup>[27]</sup> 发现低氧条件下子宫颈 TME 促使募集的巨噬细胞转化为 M2 型, 缺氧显著增加了神经纤毛蛋白(neuropilin-1, Nrp-1) 的表达及体内巨噬细胞的浸润, Nrp-1 在低氧 TME 中诱导 TAMs 极化为促肿瘤表型, 进而促进宫颈癌发展。阻断 Nrp-1 表达可阻碍巨噬细胞募集并向 M2 型极化, 通过干扰 Nrp-1 的表达可能成为宫颈癌的潜在治疗策略。(2) 提高巨噬细胞抗肿瘤活性的方法: 单核细胞趋化蛋白-3(monocytic chemotactic protein-3, MCP-3) 是一种从骨肉瘤细胞中纯化的宫颈癌趋化因子, 在缺乏活化 T 细胞的情况下, hH1/MCP-3 感染的 HeLa 细胞与活化的巨噬细胞大量浸润, 导致受体小鼠肿瘤生长明显减慢, 表明 MCP-3 可能激活巨噬细胞的吞噬功能<sup>[25]</sup>。新合成的氟喹诺酮衍生物 6-氟-8-硝基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐能诱导原代 264.7 巨噬细胞释放具有抗癌和/或抗感染活性的促炎和抗炎

Th1、Th2 和 Th17 细胞因子, 这种衍生物显著抑制了 HeLa 细胞生长<sup>[28]</sup>。LIN 等<sup>[29]</sup> 发现聚核糖肌苷酸[polyriboinosinic-polyribocytidylic acid, poly(I:C)] 通过激活核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) 途径促进宫颈癌细胞分泌 IL-6, 宫颈癌细胞上清液中 IL-6 水平的升高调节了 THP-1 衍生的巨噬细胞的分泌, 并促进了巨噬细胞的募集, 表明 poly(I:C) 作为佐剂可以增强宫颈癌的局部炎性反应, 提示 poly(I:C) 可能调节宫颈癌细胞对 TAMs 的作用, 进而增强宫颈癌抗肿瘤免疫能力。

## 4 子宫内膜癌(EC)与 TAMs

2019 年在美国 EC 成为女性重要的发病和死亡原因, 估计新增病例 61 880 例, 死亡 12 160 例。EC 是妇科第四常见的癌症, 终生发病率为 2.7%。慢性炎症参与 TME 的组织重塑, 从而促进 EC 的生长、侵袭和血管生成, 子宫内膜的周期性损伤和修复过程被认为是慢性炎症反应, 因此, 子宫内膜持续的炎症微环境对 EC 的发展起着决定性的作用<sup>[30]</sup>。TAMs 的浸润与 EC 的进展和不良预后有关, 只有更好地了解 TAMs 在 EC 中潜在的病理生理机制, 才能寻找新的、更具体的生物标志物来指导 EC 的治疗。

### 4.1 TAMs 在 EC 中的表达及治疗靶点

关于 EC, TAMs 被发现与一些不利的组织学和临床特征相关。与良性组织比较, EC 显示出更高的 CD68<sup>+</sup> 和 CD163<sup>+</sup> 巨噬细胞密度<sup>[31]</sup>。具体来说, CD163<sup>+</sup> M2 型巨噬细胞与微血管密度、血管生成、淋巴血管间隙侵犯、淋巴结转移有关, 与恶性程度、组织学分级高、Ki-67 和 p53 表达增加呈正相关。在子宫内膜腺癌中, TAMs 与孕酮受体的表达呈负相关, 并与子宫内膜腺癌细胞对雌二醇的敏感性和成癌性呈负相关<sup>[32]</sup>。

TAMs 作为 EC 的治疗靶点的研究正在迅速兴起。LI 等<sup>[33]</sup> 发现在 EC 的 TME 中, 含胶原蛋白的三螺旋重复序列 1(collagen triple helix repeat containing, CTHRC1) 整合素  $\beta$ 3-Akt 信号通路不仅促进肿瘤的肌层浸润, 而且通过上调巨噬细胞中的 Fractalkine 趋化因子受体的表达促进 M2 型巨噬细胞的募集, 更深入了解 CTHRC1 促进 M2 型巨噬细胞募集并激活子宫内膜细胞癌变的分子机制将为 EC 的治疗方法提供新的策略。JING 等<sup>[34]</sup> 发现巨噬细胞中的雌激素受体参与产生大量 CCL18, CCL18 的表达通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 途径促进 EC 细胞的侵袭, 而抑制 CCL18 则减弱了这些作用。此外, TAMs 来源的 CCL18 通过激活 EC 的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路上调运动蛋白超家族 5B 的表达以促进 EMT, 雌激素受体阳性的 TAMs 可能成为 EC 的潜在治疗靶点。肿瘤细胞表达 CD47, 它可以与巨噬细胞

上表达的信号调节蛋白  $\alpha$  (signal regulatory protein alpha, SIRP $\alpha$ ) 相互作用, 向巨噬细胞传递“别吃我”的信号。CD47 在各种肿瘤中的表达增加以逃避免疫攻击, 在共培养实验中, 抗 CD47 阻断抗体能促进巨噬细胞对 EC 细胞的吞噬作用, 阻断 CD47 可抑制体内 EC 肿瘤的生长, 增加具有抗肿瘤能力的巨噬细胞在 TME 中的浸润, 阻止 CD47-SIRP $\alpha$  相互作用可能有助于开发新的 EC 治疗方法<sup>[35]</sup>。

## 5 小 结

本文对 TAMs 的功能和特性进行了简要介绍, TAMs 在多种肿瘤的发展、转移和侵袭中发挥了重要作用。笔者主要针对它在妇科常见 3 种恶性肿瘤中的相关研究进行概括, TAMs 在卵巢癌的转移扩散上发挥重要作用, 在卵巢癌靶向治疗方面意义重大; TAMs 在开发预测宫颈癌进展及预后的生物标记物和新的免疫治疗策略上前景巨大; TAMs 目前作为 EC 进展的生物标志物方面研究较少, 仍有较大的研究空间, 但 TAMs 为 EC 的靶向疗法提供了新的研究思路。近期将 TAMs 用于妇科恶性肿瘤的一系列实验动物研究和队列临床试验已取得初步成果, TAMs 运用于临床妇科癌症的靶向治疗在未来或将实现。

## 参 考 文 献

- [1] 王琳, 徐萍, 王静. 靶向巨噬细胞极化调控在炎症性疾病及肿瘤治疗中的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(23): 4668-4673.
- [2] VANKERCKHOVEN A, WOUTERS R, MAT HIVET T, et al. Opposite macrophage polarization in different subsets of ovarian cancer: observation from a Pilot Study[J]. Cells, 2020, 9(2): 305.
- [3] 杨黎, 张毅. 肿瘤相关巨噬细胞研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(2): 129-135.
- [4] MANTOVANI A, MARCHESI F, MALESCI A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(7): 399-416.
- [5] JEANNIN P, PAOLINI L, ADAM C, et al. The roles of CSFs on the functional polarization of tumor-associated macrophages [J]. FEBS J, 2018, 285(4): 680-699.
- [6] YIN M, SHEN J, YU S, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs): a critical activator in ovarian cancer metastasis[J]. Onco Targets Ther, 2019, 21(12): 8687-8699.
- [7] 李霞, 王建东, 王金花, 等. 卵巢癌肿瘤微环境研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(24): 2893-2895.
- [8] DU BOIS A, BAERT T, VERGOTE I. Role of neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(27): 2398-2405.
- [9] BARBOLINA M V. Molecular mechanisms regulating organ-specific metastases in epithelial ovarian carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(11): 444.
- [10] YIN M, LI X, TAN S, et al. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer[J]. J Clin Invest, 2016, 126(11): 4157-4173.
- [11] FOGG K C, OLSON W R, MILLER J N, et al. Alternatively activated macrophage-derived secretome stimulates ovarian cancer spheroid spreading through a JAK2/STAT3 pathway [J]. Cancer Lett, 2019, 458: 92-101.
- [12] ZENG X Y, XIE H, YUAN J, et al. M2-like tumor-associated macrophages-secreted EGF promotes epithelial ovarian cancer metastasis via activating EGFR-ERK signaling and suppressing lncRNA LIMT expression[J]. Cancer Biol Ther, 2019, 20(7): 956-966.
- [13] CARROLL M J, FOGG K C, PATEL H A, et al. Alternatively activated macrophages upregulate mesothelial expression of P-selectin to enhance adhesion of ovarian cancer cells [J]. Cancer Res, 2018, 78(13): 3560-3573.
- [14] CASSETTA L, POLLARD J W. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer [J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(12): 887-904.
- [15] PARAYATH N N, GANDHAM S K, LESLIE F, et al. Improved anti-tumor efficacy of paclitaxel in combination with MicroRNA-125b-based tumor-associated macrophage repolarization in epithelial ovarian cancer [J]. Cancer Lett, 2019, 461: 1-9.
- [16] ZHANG Q, LI Y, MIAO C, et al. Anti-angiogenesis effect of neferine via regulating autophagy and polarization of tumor-associated macrophages in high-grade serous ovarian carcinoma[J]. Cancer Lett, 2018, 432: 144-155.
- [17] LEE K, AHN J H, LEE K T, et al. Deoxyschizandrin, isolated from schisandra berries, induces cell cycle arrest in ovarian cancer cells

- and inhibits the protumoural activation of tumour-associated macrophages[J]. *Nutrients*, 2018,10(1):91.
- [18] LIU W, WANG W J, WANG X R, et al. Cisplatin-stimulated macrophages promote ovarian cancer migration via the CCL20-CCR6 axis[J]. *Cancer Lett*, 2020,472(472):59-69.
- [19] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018,68(6):394-424.
- [20] 赵秀真. 肿瘤相关巨噬细胞与 hr-HPV 相关宫颈癌的发生发展的相关性研究[J]. *中国医学工程*, 2019,27(5):28-32.
- [21] LI L, YU S, ZANG C. Low necroptosis process predicts poor treatment outcome of human papillomavirus positive cervical cancers by decreasing tumor-associated macrophages M1 polarization[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2018,83(3):259-267.
- [22] STONE S C, ROSSETTI R A M, ALVAREZ K L F, et al. Lactate secreted by cervical cancer cells modulates macrophage phenotype[J]. *J Leukoc Biol*, 2019,105(5):1041-1054.
- [23] CHEN X J, HAN L F, WU X G, et al. Clinical significance of CD163<sup>+</sup> and CD68<sup>+</sup> tumor-associated macrophages in high-risk HPV-related cervical cancer[J]. *J Cancer*, 2017,8(18):3868-3875.
- [24] BERTI F C B, PEREIRA A P L, CEBINELLI G C M, et al. The role of interleukin 10 in human papilloma virus infection and progression to cervical carcinoma[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017,34(34):1-13.
- [25] WANG Q, STEGER A, MAHNER S, et al. The formation and therapeutic update of tumor-associated macrophages in cervical Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(13):3310.
- [26] VAN DER SLUIS T C, SLUIJTER M, VAN DUIKEREN S, et al. Therapeutic peptide vaccine-induced CD8 T cells strongly modulate intratumoral macrophages required for tumor regression[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015,3(9):1042-1051.
- [27] CHEN X J, WU S, YAN R M, et al. The role of the hypoxia-Nrp-1 axis in the activation of M2-like tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment of cervical cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2019,58(3):388-397.
- [28] JANTOVÁ S, PAULOVIČOVÁ E, PAULOVIČOVÁ L, et al. Immunobiological efficacy and immunotoxicity of novel synthetically prepared fluoroquinolone ethyl 6-fluoro-8-nitro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate[J]. *Immunobiology*, 2018,223(1):81-93.
- [29] LIN X, MENG L H, CHEN L, et al. IL-6 expression promoted by Poly(I:C) in cervical cancer cells regulates cytokine expression and recruitment of macrophages[J]. *J Cell Mol Med*, 2020,24(3):2284-2293.
- [30] 景璇璇. 雌激素受体  $\alpha$  阳性巨噬细胞对子宫内膜癌细胞侵袭迁移的影响及机制研究[D]. 济南:山东大学, 2019.
- [31] GUPTA V, YULL F, KHABELE D. Bipolar tumor-associated macrophages in ovarian cancer as targets for therapy[J]. *Cancers*, 2018,10(10):366.
- [32] NING C, XIE B, ZHANG L, et al. Infiltrating macrophages induce  $\text{er}\alpha$  expression through an *il17a*-mediated epigenetic mechanism to sensitize endometrial cancer cells to estrogen[J]. *Cancer Res*, 2016,76(6):1354-1366.
- [33] LI L Y, YIN K M, BAI Y H, et al. CTHRC1 promotes M2-like macrophage recruitment and myometrial invasion in endometrial carcinoma by integrin-Akt signaling pathway[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2019,36(4):351-363.
- [34] JING X X, PENG J, DOU Y, et al. Macrophage  $\text{ER}\alpha$  promoted invasion of endometrial cancer cell by mTOR/KIF5B-mediated epithelial to mesenchymal transition[J]. *Immunol Cell Biol*, 2019,97(6):563-576.
- [35] GU S, NI T, WANG J, et al. CD47 blockade inhibits tumor progression through promoting phagocytosis of tumor cells by M2 polarized macrophages in endometrial cancer[J]. *J Immunol Res*, 2018,2018(7):30525058.