

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.17.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240613.1406.002\(2024-06-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240613.1406.002(2024-06-13))

## 基于肿瘤相关巨噬细胞的膀胱癌治疗难点研究进展\*

钱俊安<sup>1</sup>, 罗丽雯<sup>2</sup>, 许齐明<sup>1</sup>, 邓 凯<sup>1</sup>, 王春晖<sup>1△</sup>

(1. 昆明医科大学附属延安医院泌尿外科, 昆明 650051; 2. 昆明医科大学  
附属红河医院创伤外科, 云南红河 661199)

**[摘要]** 膀胱癌在恶性肿瘤患者死亡统计谱中位列第 12 位, 其发病率高, 患者群有年轻化的趋势, 且易转移和复发。近年来, 临床在不能接受顺铂化疗或化疗耐药的中晚期膀胱癌患者中逐渐推行免疫治疗, 主要是以程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)的免疫检查点抑制剂(ICIs)为主导。虽然以 PD-1/PD-L1 为代表的 ICIs 在免疫治疗上取得了不错的疗效, 但由于免疫逃逸事件的增加, 仅有约 30% 的患者从免疫治疗中获益。因此, 迫切需要开发针对膀胱癌免疫逃逸患者的治疗方案。近来, 肿瘤微环境(TME)成为研究热点, 尤其是 TME 中具有免疫抑制作用的免疫抑制细胞倍受重视。TME 中拥有免疫抑制功能的细胞有 5 种, 分别是肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、调节性 T 细胞(Tregs)、骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)、肿瘤相关中心粒细胞(MDSCs)、肿瘤相关成纤维细胞(CAFs), 它们在肿瘤免疫逃逸中发挥着重要作用。该文详细阐述了 TME 中 TAMs 的组成及功能, 并对膀胱癌 TAMs 的促瘤机制和靶向膀胱癌 TAMs 治疗进行了展望。

**[关键词]** 膀胱癌; 肿瘤微环境; 肿瘤相关巨噬细胞; 嘌呤代谢; 治疗难点; 综述

**[中图分类号]** R737.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)17-2682-05

## Research progress on difficulties of bladder cancer treatment based on tumor-associated macrophages\*

QIAN Jun'an<sup>1</sup>, LUO Liwen<sup>2</sup>, XU Qiming<sup>1</sup>, DENG Kai<sup>1</sup>, WANG Chunhui<sup>1△</sup>

(1. Department of Urologic Surgery, Affiliated Yan'an Hospital, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650051, China; 2. Department of Trauma Surgery, Affiliated Honghe Hospital, Kunming Medical University, Honghe, Yunnan 661199, China)

**[Abstract]** Bladder cancer ranks 12th in the statistical spectrum of death from malignant tumor patients, its incidence rate is high, the patients population is showing a trend of youthfulness, moreover it is easy to develop metastasis and recurrence. In recent years, the immunotherapy has been gradually promoted in the patients with advanced bladder cancer who cannot receive the cisplatin chemotherapy or who are resistant to chemotherapy, in particular, the immune checkpoint inhibitors (ICIs) represented by programmed cell death-1 (PD-1)/programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) are dominant, although ICIs represented by PD-1/PD-L1 has achieved good efficacy in immunotherapy. However, due to the increase in immune escape events, only about 30% of patients benefit from immunotherapy. Therefore, there is an urgent need to develop the treatment regimen for the patients with bladder cancer immune escape. Recently, the tumor microenvironment (TME) has become a research hotspot, especially the immunosuppressive cells in TME. There are 5 types of cells with immunosuppressive function in TME: tumor-associated macrophages (TAMs), regulatory T cells (Tregs), bone marrow-derived suppressor cells (MDSCs), tumor-associated central granulocytes (MDSCs) and tumor-associated fibroblasts (CAFs), which play an important role in tumor immune escape. This paper elaborated the composition and function of TAMs in TME and prospects the tumor promoting mechanism of bladder cancer TAMs and targeted treatment of bladder cancer TAMs.

**[Key words]** bladder cancer; tumor microenvironment; tumor-associated macrophages; purine metabolism; treatment difficulties; review

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82260503); 2024 年度云南省教育厅科学研究基金(2024Y245)。△ 通信作者, E-mail: wangchunhui@kmmu.edu.cn.

膀胱癌在我国一直占据泌尿恶性肿瘤发病率的第一位<sup>[1]</sup>,患者群庞大,且有年轻化的趋势。目前临床治疗膀胱癌的标准方式是手术联合以铂类为基础的化疗,由于膀胱癌具有较高的复发性及转移性,其临床治愈率远不足 30%<sup>[2]</sup>。目前,以程序性死亡受体-1(programmed cell cleath-1,PD-1)/程序性死亡受体-配体 1(programmed cell cleath-ligand 1,PD-L1)为代表的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)登上了膀胱癌免疫治疗的舞台,但由于免疫不良反应及临床耐受,越来越多的标准免疫治疗达不到临床预期效果,这主要跟膀胱癌肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)有关<sup>[3]</sup>。膀胱癌 TME 由各种类型拥有免疫抑制功能的免疫细胞、趋化因子、炎性因子和细胞组成。本文详细探讨在膀胱癌 TME 中肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages,TAMs)存在的免疫治疗难点并展望基于 TAMs 的免疫治疗对策。

## 1 TAMs 的组成及功能

巨噬细胞是对致病细菌和病毒具有吞噬功能的一类细胞,早在 1882 年就被发现,在当时也被称为吞噬细胞。巨噬细胞由骨髓单核细胞转化而来,除了直接吞噬病原体外,它们还分泌各种免疫细胞因子以激活效应 T 细胞,并参与体液免疫。TAMs 是存在于 TME 中的巨噬细胞<sup>[4-5]</sup>,也是 TME 中最丰富的免疫细胞群,具有从抗肿瘤到促肿瘤的异质性和不同的可塑性。根据 TAMs 的异质性可将其分为经典活化 M1 型<sup>[6]</sup>(促炎,抗肿瘤)和选择性活化 M2 型<sup>[7]</sup>(抗炎,促肿瘤),M2 型 TAMs 功能跟刺激物相关,根据其不同的刺激物通常分为 4 种亚型:M2a[由白细胞介素(interleukin,IL)-4 和 IL-23 诱导]、M2b(由 IL-1 $\beta$  诱导)、M2c[由转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ ,TGF- $\beta$ )诱导]和 M2d(由 IL-6 诱导)<sup>[8]</sup>。M1 型 TAMs 保留了抗原提呈细胞的高表达组织相容性复合体 II(major histocompatibility complex,MHC II)的特性及具有吞噬和杀伤肿瘤的能力,且能够分泌激活适应性免疫细胞的促炎细胞因子<sup>[9]</sup>。M2 型 TAMs 的特点是 MHC II 的低表达,抑制性分子如 PD-1、PD-L1、T 细胞活化的 V 域免疫抑制因子(V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation,VISTA)、B7-H4 蛋白和 T 细胞免疫球蛋白及粘蛋白结构域分子 3(T cell immunoglobulin and mucin domain molecules 3,TIM3)的高表达,以促进肿瘤形成和发展<sup>[10]</sup>。最新关于 TAMs 的表型鉴定达到了前所未有的高度,特别是目前单细胞转录组测序的快速发展。最新 MA 等<sup>[11]</sup>发表一篇关于重新定义 TAMs 亚群的文章摒弃了传统的 M1/M2 型 TAMs 的概念,

基于单细胞测序的分析,鉴定出了 7 种 TAMs 亚群:(1)高表达干扰素(interferon,IFN)调节基因的 IFN-TAMs;(2)具有免疫抑制功能的 Reg-TAMs;(3)高表达炎性细胞因子的 Inflamm-TAMs;(4)高表达血管生成基因的 Angio-TAMs;(5)可能会抑制抗肿瘤免疫反应的 LA-TAMs;(6)驻留组织巨噬细胞(resident tissue macrophages,RTMs);(7)高表达细胞周期基因的 Prolif-TAMs。

## 2 TAMs 免疫治疗难点

TAMs 拥有多种免疫抑制机制,包括分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)等血管生成因子参与肿瘤微血管生成<sup>[12]</sup>;促进肿瘤细胞浸润和转移;介导肿瘤细胞免疫逃逸;调控嘌呤代谢促进肿瘤生长等<sup>[13]</sup>。

### 2.1 TAMs 分泌血管生成因子参与肿瘤微血管生成

膀胱癌肿瘤组织内部具有纵横交错的血管网络,拥有充足的血液供应。膀胱癌肿瘤血管生成具有癌症特异性,并受其肿瘤分级和分期、TME 内的细胞复合物(尤其是免疫部分)及促血管生成因子与抗血管生成因子平衡的影响<sup>[14]</sup>。在早期膀胱癌向中晚期膀胱癌的发展过程中,肿瘤由静态肿瘤发展为进展期肿瘤,首先肿瘤内的血管生成开关被打开,而机体为制衡肿瘤的快速生长,通过让肿瘤组织断氧而使细胞凋亡。但是,组织缺氧<sup>[15]</sup>却又是肿瘤组织血管生成的催化剂,两者相互制衡。作为膀胱癌 TME 中丰度最大的一类免疫抑制细胞,TAMs 的存在为血管生成提供了重要的条件。通常来讲,血管生成包括基膜降解、内皮细胞活化及转移增殖、血管形成等步骤<sup>[16]</sup>。其中 TAMs 参与膀胱癌肿瘤血管生成中的最重要一步,即分泌 VEGF、基质金属蛋白酶<sup>[17]</sup>(matrix metalloproteinases,MMPs)降解基底膜。除此之外,TAMs 还可分泌血管生成调节因子,包括轴突导向因子和钙结合蛋白 S100A 家族成员、几丁质酶样蛋白 3、骨桥蛋白等,通过直接作用于膀胱癌肿瘤细胞或者间接作用于其他免疫细胞而影响膀胱癌肿瘤血管生成<sup>[18]</sup>,例如 TAMs 分泌 VEGF 的同时,通过 VEGF 的负反馈调控膀胱癌 TME 中的 N2 型肿瘤相关中性粒细胞 VEGF 的分泌。因此,机体促血管生成因子和抗血管生成因子通常是一个稳态,当膀胱癌肿瘤细胞浸润时,促血管生成因子增加。所以当下关于血管生成的靶向治疗就是用抗血管生成因子抑制 VEGF 生长,以抵抗膀胱癌肿瘤血管生成。

### 2.2 TAMs 参与膀胱癌肿瘤细胞浸润和转移

存在于 TME 中的巨噬细胞大多以 M2 型存在,M2 型 TAMs 的浸润与膀胱癌肿瘤细胞增殖密切相关。根据 TCGA 数据库相关生物信息学分析,M2 型

TAMs 的特异性蛋白靶标 CD206 在膀胱癌组织中大量表达,并且高表达 CD206 TAMs 的患者比低表达 CD206 TAMs 的患者生存预后更差<sup>[19]</sup>。上皮细胞因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族及其配体在膀胱癌肿瘤细胞的增殖上起关键性作用,EGFR 家族成员可以在肿瘤细胞表面形成同源二聚体或异源二聚体,介导细胞增殖信号的转导<sup>[20]</sup>。而 EGFR 家族最重要的一个来源途径就是 TAMs。在侵袭上,膀胱癌肿瘤细胞和巨噬细胞共培养模型中 M2 型 TAMs 的产生加速,培养 M2 型 TAMs 的上清液刺激膀胱癌肿瘤细胞的 Transwell 实验也表明,培养 M2 型 TAMs 的上清液能够增强膀胱癌肿瘤细胞的侵袭能力,这是肿瘤免疫界公认的观点。至于深层次的分子侵袭机制,有研究指出,具有黏附和转移功能的 paxillin 桩蛋白可以通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)通路介导 M2 型 TAMs 的极化来促进膀胱癌肿瘤细胞的增殖和侵袭,从而加速肿瘤进展<sup>[21]</sup>。TAMs 也可通过表达血管内皮细胞生长因子受体 3(vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR3)抑制 CD8 介导的抗肿瘤免疫,并通过 VEGF-C/VEGFR3 通路<sup>[22]</sup>促进膀胱癌的生长。在泛癌中,目前已经揭示了多种信号通路及机制造成肿瘤细胞的侵袭,相信靶向信号通路在未来会取得不错的成绩。因此,更广泛地寻找膀胱癌侵袭和转移及膀胱癌抵抗 CD8 介导的免疫应答的分子机制,或许能找到新的治疗靶点,推动膀胱癌免疫治疗进程。

### 2.3 TAMs 参与膀胱癌肿瘤细胞免疫逃逸

癌症免疫疗法已成为膀胱癌治疗的突破性方法,可通过激活免疫系统的固有能力和消除微小残留的膀胱肿瘤。但是随着免疫治疗药物的大量上市,膀胱癌易发生免疫逃逸。最新研究发现,膀胱癌中过表达的颗粒蛋白前体(progranulin, PGRN)通过调控 TAMs 表达 PD-L1 而促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞的免疫排斥<sup>[23]</sup>。不仅如此,目前还发现了免疫球蛋白样转录本 4 (immunoglobulin-like transcript 4, ILT4) 介导 TAMs 和功能失调 T 细胞的免疫抑制,拥有 EGFR 活性的膀胱癌肿瘤细胞中过表达的 ILT4 能够募集 TAMs 并促使其 M2 表型化,损伤 T 细胞功能。ILT4 还可直接抑制 T 细胞的增殖和 T 细胞的细胞毒性能力及 IFN- $\gamma$  的表达和分泌<sup>[24]</sup>。膀胱癌 TME 中的 TAMs 还可分泌 IL-10、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、TGF- $\beta$  参与肿瘤免疫逃逸。研究人员还发现了分泌型磷蛋白 1 (secretory phosphoprotein 1, SPP1)<sup>[25]</sup> 在膀胱癌 TME 中 TAMs 的极化方向上起重要作用,SPP1 通过塑造 M2 型 TAMs 抑制

T 细胞功能,创造免疫逃逸条件。多种 TAMs 参与膀胱癌免疫逃逸,还需要更多研究去发现,从而可以更精准靶向膀胱癌 TAMs 的治疗。

### 2.4 TAMs 调控嘌呤代谢促进膀胱癌进展

TAMs 在膀胱癌 TME 中因 TME 变化,或受到 IL-4、IFN- $\gamma$ 、脂多糖等因子的刺激,表型不断转化,由未极化的 M0 状态,极化成抗肿瘤 M1 和促肿瘤 M2 状态,但绝大多数以 M2 状态存在,所以 TAMs 在膀胱癌 TME 中总体是一种促进肿瘤发生、发展的免疫抑制细胞。并且,膀胱癌 TME 中的 TAMs 可以通过调控其本身细胞的嘌呤代谢而促进膀胱癌发展。嘌呤代谢一般指的是核苷酸内腺嘌呤、鸟嘌呤<sup>[26]</sup>的合成和分解。三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotina-mide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)是细胞内丰富的嘌呤,其已被证实不仅在细胞内发生作用,还可通过细胞外作用,作为响应细胞裂解、细胞凋亡、细胞脱颗粒或膜孔形成的危险信号<sup>[27]</sup>。一项关于肿瘤组织与正常组织的巨噬细胞代谢研究指出,在正常组织中部分具有脂质代谢的 TAMs 为终末期群体,而在肿瘤中具有嘌呤代谢的 TAMs 为终末期群体,研究还发现具有嘌呤代谢的 TAMs 表现出 M2 表型,并与 ICI 的治疗效果差相关<sup>[28]</sup>。有最新关于膀胱癌 TAMs 嘌呤代谢的研究指出,拥有嘌呤代谢的 TAMs 的抗原提呈能力降低,继而影响 CD8<sup>+</sup> T 细胞的浸润和杀伤肿瘤细胞的能力,表现出促瘤样改变<sup>[29]</sup>。并且具有嘌呤代谢的 TAMs<sup>[30]</sup>可能在膀胱癌 TME 中是最终分化的表型,其能介导免疫抑制,具有血管生成潜力。因此,靶向具有嘌呤代谢的 TAMs 可能是膀胱癌免疫治疗的一种潜在方法。

### 3 基于 TAMs 的免疫治疗对策展望

大量的 TAMs 浸润与肿瘤的转移和复发呈正相关,但目前针对 TAMs 的靶向治疗方法仍极度缺乏。目前关于膀胱癌靶向 TAMs 治疗有以下主流观点:(1)减少 TAMs 在膀胱癌 TME 中的浸润数目;(2)促进膀胱癌 TME 中 TAMs 表型转化,由 M2 促肿瘤表型转化为 M1 抗肿瘤表型;(3)应用巨噬细胞-肿瘤细胞间的 CD47-信号调节蛋白  $\alpha$  (single regulatory protein  $\alpha$ , SIRP $\alpha$ ) ICI。目前,基础研究中通常使用氯磷酸盐药物减少 TAMs 的数目。最新关于表型转化的研究有:(1)唑来膦酸<sup>[31]</sup>通过减少 IL-10、VEGF 的产生,将 M2 型 TAMs 转变为 M1 型 TAMs;(2)绿原酸激活信号传导转录激活因子(signal transduction transcriptional activator, STAT)1 抑制 STAT6,促进表型转化<sup>[32]</sup>。肿瘤细胞-巨噬细胞间的 CD47-SIRP $\alpha$  ICI 的免疫逃逸原理是肿瘤细胞“Do not eat”信号,

肿瘤细胞上表达的 CD47 分子与巨噬细胞表达的 SIRP $\alpha$ <sup>[33]</sup> 分子结合,抑制巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬功能。而 CD47-SIRP $\alpha$  的 ICIs 可以阻断 CD47 分子与 SIRP $\alpha$  分子的结合,恢复巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬功能,并且 CD47 抗体还可诱导肿瘤细胞的非依赖性细胞凋亡<sup>[34]</sup>。

综上所述,膀胱癌 TAMs 促进肿瘤发生、发展的机制包括 TAMs 分泌血管生成因子参与肿瘤微血管生成、TAMs 参与膀胱癌肿瘤细胞免疫逃逸、TAMs 调控嘌呤代谢促进膀胱癌进展等诸多环节,更深层次剖析 TAMs 参与免疫抑制的分子机制及基于分子机制的靶向药物的研发极为重要<sup>[35]</sup>,特别是基于 CD47-SIRP $\alpha$  免疫检查点的 ICIs,但目前 CD47-SIRP $\alpha$  ICIs 的疗效极其有限,且不良反应较多,因此,针对 CD47-SIRP $\alpha$  免疫检查点的进一步研究将为膀胱癌 TAMs 靶向治疗带来希望。

## 参考文献

- [1] MARTINEZ RODRIGUEZ R H, BUISANRUEDA O, IBARZ L. Bladder cancer: present and future[J]. *Med Clin (Barc)*, 2017, 149(10): 449-455.
- [2] LENIS A T, LEC P M, CHAMIE K, et al. Bladder cancer: a review[J]. *JAMA*, 2020, 324(19): 1980-1991.
- [3] CAO R, YUAN L, MA B, et al. Tumour microenvironment (TME) characterization identified prognosis and immunotherapy response in muscle-invasive bladder cancer (MIBC)[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(1): 1-18.
- [4] SVEDBOM A, BORGSTÖM F, HERNLUND E, et al. An experience and preference-based EQ-5D-3L value set derived using 18 months of longitudinal data in patients who sustained a fracture: results from the ICUROS[J]. *Qual Life Res*, 2023, 32(4): 1199-1208.
- [5] CORTÉS M, SANCHEZ-MORAL L, DE BARRIOS O, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs) depend on ZEB1 for their cancer-promoting roles[J]. *EMBO J*, 2017, 36(22): 3336-3355.
- [6] AHIRWAR D K, CHARAN M, MISHRA S, et al. Slit2 inhibits breast cancer metastasis by activating M1-like phagocytic and antifibrotic macrophages[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(20): 5255-5267.
- [7] BAO X, SHI R, ZHAO T, et al. Integrated analysis of single-cell RNA-seq and bulk RNA-seq unravels tumour heterogeneity plus M2-like tumour-associated macrophage infiltration and aggressiveness in TNBC[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(1): 189-202.
- [8] NAKAI K. Multiple roles of macrophage in skin[J]. *J Dermatol Sci*, 2021, 104(1): 2-10.
- [9] ROCHE P A, FURUTA K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(4): 203-216.
- [10] KANDEL S, ADHIKARY P, LI G, et al. The TIM3/Gal9 signaling pathway: an emerging target for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2021, 510: 67-78.
- [11] MA R Y, BLACK A, QIAN B Z. Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(7): 546-563.
- [12] PORTA M, STRIGLIA E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk[J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(2): 199-210.
- [13] LINDEN J, KOCH-NOLTE F, DAHL G. Purine release, metabolism, and signaling in the inflammatory response[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 325-347.
- [14] LI T, KANG G, WANG T, et al. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 687-702.
- [15] BHANDARI V, HOEY C, LIU L Y, et al. Molecular landmarks of tumor hypoxia across cancer types[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2): 308-318.
- [16] XU L, NIRWANE A, YAO Y. Basement membrane and blood-brain barrier[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(2): 78-82.
- [17] 潘成云, 刘萍, 王季石. 基质金属蛋白酶 14 在肿瘤中的研究进展[J]. *重庆医学*, 2023, 52(15): 2357-2361.
- [18] HERNANDEZ-FLEMING M, ROHRBACH E W, BASHAW G J. Sema-1 $\alpha$  reverse signaling promotes midline crossing in response to secreted semaphorins[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(1): 174-184.

- [19] KONG X, ZHU M, WANG Z, et al. Characteristics and clinical significance of CD163<sup>+</sup>/CD206<sup>+</sup> M2 mono-macrophage in the bladder cancer microenvironment [J]. *Turk J Biol*, 2021, 45(5):624-632.
- [20] SABBAH D A, HAJJO R, SWEIDAN K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(10):815-834.
- [21] ZHANG L L, ZHANG L F, SHI Y B. Down-regulated paxillin suppresses cell proliferation and invasion by inhibiting M2 macrophage polarization in colon cancer[J]. *Biol Chem*, 2018, 399(11):1285-1295.
- [22] ZHAO L, ZHU Z, YAO C, et al. VEGFC/VEGFR3 signaling regulates mouse spermatogonial cell proliferation via the activation of Akt/MAPK and cyclin D1 pathway and mediates the apoptosis by affecting caspase 3/9 and Bcl-2 [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(2):225-239.
- [23] PURRAHMAN D, SHOJAEIAN A, PONIA-TOWSKI Ł A, et al. The role of progranulin (PGRN) in the pathogenesis of ischemic stroke[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(7):3435-3447.
- [24] 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.
- [25] HAN H, GE X, KOMAKULA S S B, et al. Macrophage-derived osteopontin (SPP1) protects from nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(1):201-217.
- [26] QI P, YI M, SONG A, et al. Guanine analogue-based assemblies: construction and luminescence functions [J]. *Langmuir*, 2022, 38(23):7099-7106.
- [27] MURATA K. Polyphosphate-dependent nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) kinase: a novel missing link in human mitochondria[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2021, 97(8):479-498.
- [28] CADER M Z, DE ALMEIDA RODRIGUES R P, WEST J A, et al. FAMIN is a multifunctional purine enzyme enabling the purine nucleotide cycle[J]. *Cell*, 2020, 180(2):278-295.
- [29] SAVELJEVA S, SEWELL G W, RAMSHORN K, et al. A purine metabolic checkpoint that prevents autoimmunity and autoinflammation [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(1):106-124.
- [30] DONG L, CHEN C, ZHANG Y, et al. The loss of RNA N(6)-adenosine methyltransferase Mettl14 in tumor-associated macrophages promotes CD8<sup>+</sup> T cell dysfunction and tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(7):945-957.
- [31] ISHIKAWA T. Differences between zoledronic acid and denosumab for breast cancer treatment [J]. *J Bone Miner Metab*, 2023, 41(3):301-316.
- [32] ZHAO Y, WANG C, YANG T, et al. Chlorogenic acid alleviates chronic stress-induced duodenal ferroptosis via the inhibition of the IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in rats[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(14):4353-4361.
- [33] HU Q, LYON C J, FLETCHER J K, et al. Extracellular vesicle activities regulating macrophage- and tissue-mediated injury and repair responses[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(6):1493-1512.
- [34] LOGTENBERG M E W, SCHEEREN F A, SCHUMACHER T N. The CD47-SIRP $\alpha$  immune checkpoint [J]. *Immunity*, 2020, 52(5):742-752.
- [35] MCCOUBREY L E, FAVARON A, AWAD A, et al. Colonic drug delivery: formulating the next generation of colon-targeted therapeutics [J]. *J Control Release*, 2023, 353:1107-1126.

(收稿日期:2024-03-02 修回日期:2024-06-18)

(编辑:姚雪)