

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.24.021

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240909.1543.004\(2024-09-10\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240909.1543.004(2024-09-10))

巨噬细胞极化在癌症骨转移中的研究进展*

李 享,文振宇,黄启平,杨 溢,吴洪瀚,瓦庆德[△]
(遵义医科大学第二附属医院骨科,贵州遵义 563000)

[摘要] 骨转移是许多晚期癌症的常见并发症,尤其是前列腺癌(85%)、乳腺癌(70%)及肺癌(40%)等,严重影响患者生活质量并增加其死亡风险。巨噬细胞是人体内重要的免疫细胞,在肿瘤微环境(TME)中起着关键作用,其作用包括吞噬或清除细胞碎片,以及受损或凋亡的细胞。巨噬细胞的表型和功能转变是一个动态过程,在 TME 各种刺激条件下可以极化为 M1 型和 M2 型两种主要亚群。在 TME 中,M1 型巨噬细胞发挥抗肿瘤作用,有助于肿瘤免疫;而 M2 型巨噬细胞表现出强烈的免疫抑制表型,帮助肿瘤细胞增殖,进而促进骨转移发生。该文综述了巨噬细胞与 TME 间的相互作用,并探讨了巨噬细胞极化在前列腺癌、乳腺癌、肺癌等常见癌症骨转移中的作用,以及其对肿瘤发生和发展的影响。

[关键词] 骨转移;巨噬细胞极化;M1 巨噬细胞;M2 巨噬细胞;肿瘤微环境

[中图法分类号] R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)24-3793-07

Research progress on macrophage polarization in cancer bone metastasis*

LI Xiang, WEN Zhenyu, HUANG Qiping, YANG Yi, WU Honghan, WA Qingde[△]
(Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] Bone metastasis is a common complication of many advanced cancers, especially prostate cancer (85%), breast cancer (70%) and lung cancer (40%), which severely affects the quality of life of the patients and increases its death risk. Macrophages are the essential immune cells in the human body that play a crucial role in the tumor microenvironment (TME), including phagocytosis or removal of cell debris, damaged or apoptotic cells. The phenotypic and functional transition of macrophages is a dynamic process. Under various stimulation conditions in TME, they can be transformed into two major subpopulations: M1 and M2. In TME, M1 macrophages exert anti-tumor effects and contribute to tumor immunity. M2 macrophages display a robust immunosuppressive phenotype, aiding in tumor cell proliferation and thereby promoting the occurrence of bone metastasis. This article reviews the interaction between macrophages and TME, and explores the role of macrophage polarization in bone metastasis of common cancers such as prostate cancer, breast cancer and lung cancer, and the influence in the occurrence and development of tumors.

[Key words] bone metastasis; macrophage polarization; M1 macrophages; M2 macrophages; tumor microenvironment

全球有超过 150 万癌症患者发生骨转移^[1]。骨转移是许多癌症常见晚期并发症,尤其是乳腺癌、前列腺癌(prostate cancer, PCa)及肺癌等^[2]。骨转移常导致骨骼病变,例如病理性骨折、严重骨痛、高钙血症及脊髓压迫等,使患者生活质量严重下降,且大大增加患者的死亡风险^[3]。目前针对骨转移常用治疗方法包括骨靶向药物治疗、化疗、放疗、骨科手术和专科姑息治疗等,以尽量减少转移性骨病对身体功能的影

响^[2]。巨噬细胞是肿瘤内部和周围存在的最丰富的浸润性免疫相关基质细胞^[4]。巨噬细胞不仅通过吞噬作用,还通过产生各种细胞因子和趋化因子来调节肿瘤的发生、发展^[5]。巨噬细胞可通过对存在于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的巨噬细胞刺激信号的反应可以极化为 M1 型和 M2 型巨噬细胞^[6]。M1 型巨噬细胞具有强大的抗肿瘤活性,它们不仅能产生大量细胞因子,还能表达主要组织相容性

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82160577)。[△] 通信作者, E-mail: wqd887zsy@126.com。

复合物(major histocompatibility complex, MHC),从而有效识别并杀死肿瘤细胞。相反, M2 型巨噬细胞则倾向于促进血管生成、组织重塑, 并支持肿瘤的生长和进展^[7]。本文对当前巨噬细胞极化、巨噬细胞极化与 TME 的相互作用的关系进行概述, 并讨论巨噬细胞极化与常见癌症骨转移间的关系。

1 巨噬细胞

1.1 概述

巨噬细胞是骨髓谱系中的先天免疫细胞, 通过多种机制在免疫功能中发挥重要作用, 包括吞噬和清除细胞碎片, 以及受损或凋亡细胞^[8]。巨噬细胞广泛分布于所有组织中, 其主要来源于骨髓中的单核细胞或卵黄囊祖细胞的组织驻留巨噬细胞^[9]。单核细胞分化为巨噬细胞取决于局部微环境中的分子, 包括特定的细胞因子和趋化因子, 这些分子已被证明可以诱导单核细胞分化。粒细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)对于启动单核细胞向巨噬细胞的分化非常重要。GM-CSF 和 M-CSF 刺激的单核细胞产生表型不同的巨噬细胞亚群。GM-CSF 可以刺激单核细胞分化为促炎巨噬细胞表型(M1 型), 而 M-CSF 则已被证明可以刺激单核细胞分化为抗炎、免疫抑制巨噬细胞表型(M2 型)。巨噬细胞根据其环境表现出不同的表型, 主要包括经典激活巨噬细胞极化促炎表型(M1 型)和替代激活巨噬细胞极化抗炎表型(M2 型)^[10]。干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等因子主要激活 M1 型巨噬细胞并释放大量促炎因子白细胞介素-6(interleukin, IL-6)、IL-12 和 IL-23 等, 进而促进炎症反应及清除非己成分, 具有预防肿瘤发生和杀伤细胞内病原体的作用^[11]。M2 型巨噬细胞可分为 4 个亚群: M2a、M2b、M2c 和 M2d。M2a 亚型由 IL-4、IL-13、Th2 辅助细胞和嗜碱性粒细胞诱导分化; M2b 亚型由免疫复合物和 Toll 样受体激动剂或 IL-1R 促进分化; IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和糖皮质激素诱导在免疫抑制和组织重塑中发挥重要作用的 M2c 亚型分化; M2d 亚型可以促进肿瘤生长和血管生成, 该亚型是 TME 中巨噬细胞的重要成分^[12]。M2 型巨噬细胞中的每一种亚型都会释放不同的趋化因子, 这些趋化因子会招募一组独特的免疫细胞, 从而促进不同的免疫反应。

1.2 极化与 TME

巨噬细胞是人体内重要的免疫细胞, 在 TME 中起着关键作用。它们受到不同生长因子、细胞因子和

微生物产物的刺激, 分化成不同的表型并执行不同的功能, 这被称为巨噬细胞极化。巨噬细胞极化与肿瘤细胞的相互作用在多种癌症的发展中起着至关重要的作用。巨噬细胞具有杀死肿瘤细胞, 介导抗体依赖性细胞毒性和吞噬作用, 引起血管损伤和肿瘤坏死, 以及激活先天性或适应性淋巴细胞介导的肿瘤抵抗的潜力。相比之下, 在大多数已形成的肿瘤中, 巨噬细胞通过多种机制促进癌症进展和转移, 包括促进肿瘤细胞存活和增殖、血管生成及抑制先天性和适应性免疫反应^[13]。TME 是由血管、细胞外基质和许多不同类型的宿主细胞(包括成纤维细胞、B 细胞和 T 细胞)组成。巨噬细胞是 TME 的重要组成部分, 巨噬细胞极化过程直接由 TME 内的肿瘤细胞控制^[14], 并且表型比率随着癌症的进展而发生巨大变化。在肿瘤的早期, M1 型巨噬细胞数量远高于 M2 型巨噬细胞, 但随着肿瘤的发展, M2 型巨噬细胞群急剧增加。M1 型巨噬细胞是肿瘤抑制的关键角色, 它们通过多种机制抑制肿瘤细胞的生长, 从而对肿瘤的发展产生明显的抑制效果。M1 型巨噬细胞通过向 T 细胞呈递抗原及分泌肿瘤源性的 CXC 趋化因子配体 9(CXCL9)、CXCL10 和 CXCL11 来招募 CD8⁺ T 细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞至 TME, 并激活 NK 细胞, 进而增强对肿瘤细胞的杀伤作用, 抑制肿瘤的生长^[15]。同时, 有研究表明 M1 型巨噬细胞在 TME 中的比例与结直肠癌^[16]、卵巢癌^[17]、乳腺癌^[18]、小细胞肺癌^[19]、非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma, NSCLC)^[20]、口腔鳞状细胞癌^[21]等癌症患者的生存时间及转归呈正相关。M2 型巨噬细胞的特征是通过发挥免疫抑制作用主动抑制 T 细胞介导的抗肿瘤反应及 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用, 并通过各种抗炎机制协助肿瘤细胞增殖、转移和促进血管生成。另外, M2 型巨噬细胞在 TME 中分泌多种免疫抑制分子, 主要包括 IL-10、TGF- β 及人类白细胞抗原 G(human leucocyte antigen-G, HLA-G), 能够削弱 T 细胞的功能, 促进免疫抑制性的 TME 形成^[22], 骨髓中的骨髓细胞为肿瘤细胞提供了优沃的骨骼微环境, 为许多不同的癌症提供了理想的生长场所, 以刺激转移的建立^[23]。一些起源于其他部位的继发性肿瘤往往会扩散到骨骼中, 包括乳腺癌、PCa 及肺癌等。一旦肿瘤细胞定位于骨微环境中, 它们就进入富含骨髓细胞的环境, 从而促进转移性肿瘤的发生、发展^[24]。骨组织中肿瘤细胞的入侵, 会破坏骨骼内骨形成与骨吸收的平衡^[23, 25]。例如, 骨微环境中的生长因子刺激肿瘤细胞生长, 而肿瘤细胞又诱导骨吸收并向骨基质中释放更多的生长因子, 进而激活成骨细胞活性促进骨再生^[26]。研究表明, 巨噬细胞在骨形成和骨骼稳态

的调节中发挥着关键作用^[27]。在骨微环境中巨噬细胞介导的肿瘤细胞吞噬作用可以促进转移的肿瘤发生免疫抑制,同时凋亡的肿瘤细胞可以加剧巨噬细胞向 M2 型极化,进而加速肿瘤的炎症反应和免疫抑制状态的形成^[28-30]。

2 巨噬细胞极化与癌症骨转移

2.1 巨噬细胞极化和乳腺癌骨转移

乳腺癌是影响女性健康的主要恶性肿瘤之一^[31]。骨转移是乳腺癌最常见的远处转移。近年来,乳腺癌骨转移的患者数量不断增加,发病率呈现逐年上升的趋势。一旦发生骨转移,患者发生病理性骨折的风险明显增加,还可引发疼痛、出血、神经功能障碍等一系列并发症。骨转移瘤的生长及其对骨质的破坏引起的剧烈疼痛,明显降低了患者的生活质量,并缩短了他们的生存时间^[32-33]。原发性乳腺癌的治疗通常涉及手术治疗、放疗和全身治疗相结合,而转移性乳腺癌最常进行局部手术和放疗,以缓解患者症状,再通过靶向治疗改善患者预后^[34]。转移性骨 TME 由骨细胞、乳腺癌细胞、免疫细胞及其他基质细胞组成,其中就包括巨噬细胞。骨 TME 中的巨噬细胞具有高度可塑性,可以表现出类似 M1 型的促炎和抗肿瘤功能,或表现出类似 M2 型的抗炎和促肿瘤功能^[35]。例如,LIU 等^[36]研究表明,多西紫杉醇和唑来膦酸共载磷酸钙杂化胶束可通过诱导耐药的三阴性乳腺癌(Triple negative breast cancer, TNBC)细胞凋亡,重塑骨吸收,促进巨噬细胞向 M1 型极化,提高骨转移肿瘤组织中 M1 型巨噬细胞与 M2 型巨噬细胞的比例,从而改善免疫抑制微环境,抑制耐药的 TNBC 骨转移肿瘤细胞的生长。另外一项研究发现,在造血系或髓系细胞中程序性死亡配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 抗体或缺乏 PD-L1 会抑制破骨细胞分化,同时上调免疫刺激基因,导致巨噬细胞 M1 型极化增强, M2 型极化降低, IFN- γ 信号增强, T 细胞募集和激活增加,导致 TME 中抗肿瘤免疫的增强,从而抑制乳腺癌发生骨转移^[37]。尽管大部分人从促进巨噬细胞极化为 M1 型巨噬细胞从而抑制肿瘤的角度出发,但也有研究者发现诱导巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化也可对已发生乳腺癌骨转移起到一定的治疗作用。例如,GE 等^[38]在研究中发现,氧化石墨烯(GO)纳米颗粒、水合 CePO₄ 纳米棒和生物活性壳聚糖(CS)结合形成具有生物活性多功能的 Ce-PO₄/CS/GO 支架可以激活局部肿瘤细胞的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)裂解核小体间的 DNA 并诱导肿瘤细胞凋亡,释放 Ce³⁺ 离子促进巨噬细胞向 M2 型极化,分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和精氨酸酶-1(arginase-

1, Arg-1), 促进血管生成;另外,释放的 Ce³⁺ 离子激活了骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)/Smad 信号通路,促进了骨组织再生。此外, M2 型巨噬细胞可以促进骨组织与支架材料间的快速融合,促进血管内皮生长因子的释放,从而促进血管的形成并促进成骨细胞矿化,从而有利于支架内骨组织的生长。因此,在乳腺癌发生骨转移之前可以通过增强 TME 中 M1 型巨噬细胞极化,提高 TME 中抗肿瘤免疫作用,以抑制乳腺癌发生骨转移。同时,也可诱导已发生骨转移的 TME 中巨噬细胞向 M2 型极化,从而使手术后支架及假体与骨组织快速融合,促进其血管生成及骨组织的修复。

2.2 巨噬细胞极化和 PCa 骨转移

PCa 是一种发病率和死亡率较高的恶性肿瘤,约占全球男性死亡的 1%~2%^[39]。发生远处骨转移是 PCa 患者生存时间短、治疗和预防困难的主要原因。目前转移性 PCa 的权威治疗方法是雄激素剥夺疗法(androgen deprivation therapy, ADT),但大多数患者在 2 年内病情进展为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC),且预后不良^[40]。WU 等^[41]在一项研究中发现,组织蛋白酶 K(cathepsin K, CTSK)可以被 IL-17A 诱导并表达,破坏 E-钙黏蛋白/ β -连环蛋白复合物,释放 β -连环蛋白,增强上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和肿瘤细胞侵袭,同时 CTSK 还可以通过促进巨噬细胞向 M2 型极化并分泌趋化因子,增强 PCa 细胞的转移和侵袭能力,进而加速 CRPC 的进展。巨噬细胞是 PCa 骨转移 TME 中最丰富的免疫细胞。巨噬细胞的 M2 型极化对于其在免疫耐受中的生物学作用至关重要,同时能够诱导肿瘤发生^[42]。据 ZHANG 等^[43]的一项研究表明, F-box 蛋白 22(F-box only protein22, FBXO22)通过泛素化降解 Krüppel 样因子 4(Krüppel-like factor 4, KLF4)进而激活神经生长因子/原肌球蛋白相关激酶 A 通路,导致巨噬细胞 M2 型极化增加,使 PCa 细胞活性升高,成骨细胞凋亡增加,从而加速 PCa 骨转移。众所周知, C-C 基序趋化因子配体 5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)是由巨噬细胞分泌的重要趋化因子之一,可以通过多种机制促进 PCa 细胞的生长和增强 PCa 细胞的耐药性,进而促进骨转移的发生^[44]。CHEN 等^[45]利用淫羊藿苷抑制巨噬细胞的 M2 型极化,并在转录水平上抑制转录因子 SPI1 的表达,减少其 CCL5 的表达和分泌,从而有效抑制 PCa 骨转移。IL-6 是 PCa 发病机制的关键介质,在 CRPC 中表达水平上调^[46],可促进与 PCa 转移相关的巨噬细胞向 M2 型极化^[47]。有研究人员发现,七氟烷可通过激活 IL-

6/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)通路,上调 IL-6 表达水平进而促进 HO-1 表达,增强巨噬细胞向 M2 型极化,从而促进 PCa 细胞的恶性行为和肺转移^[48]。PCa 晚期并发症中最常见的是骨转移,在此研究中,在七氟烷作用下增强 M2 型巨噬细胞极化,促进 PCa 细胞发生肺转移的同时是否也发生骨转移,还待进一步研究。另外,晚期 PCa 是否是通过调节 TME 中巨噬细胞向 M2 型极化促进 PCa 进展为 CRPC 从而发生远处骨转移,还需要更多的研究证明。

2.3 巨噬细胞极化和肺癌骨转移

近年来,肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因。2020 年,全球约有 180 万人死于肺癌(占所有癌症相关死亡人数的 18%),其中 NSCLC 占所有肺癌的 80%以上^[49]。骨骼是肺癌最常见的转移部位之一,30%~40%的晚期 NSCLC 患者会发生骨转移。M1 型巨噬细胞主要参与肿瘤细胞的抗原提呈和吞噬清除。而 M2 型巨噬细胞表现出强烈的免疫抑制表型,促进肿瘤细胞增殖^[50]。WANG 等^[51]通过建立小鼠 Lewis 肺癌(Lewis lung carcinoma, LLC)同种异体移植模型实验证实辣木叶多糖通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)促进 M2 型巨噬细胞极化为 M1 型巨噬细胞表型,改变 TME,从而抑制肿瘤血管生成,减少肿瘤所需营养和氧气的供应,恢复 T 细胞浸润进入肿瘤组织并增强其细胞毒性作用,进一步通过免疫调节达到抗肿瘤的作用。另有研究同样在 LLC 同种异体移植模型中发现,肿瘤坏死因子超家族 15(tumor necrosis factor superfamily 15, TNFSF15)通过 3 种方式作用于巨噬细胞:首先,它通过转录激活蛋白 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)和 STAT3 激活介导促进骨髓细胞分化为 M1 型巨噬细胞;其次,它通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、丝氨酸/苏氨酸激酶和 STAT1/3 通路,促进初始(M0)巨噬细胞分化并极化为 M1 型巨噬细胞;最后,它能够通过 STAT1/3 通路的激活和 STAT6 信号的失活介导 M2 型巨噬细胞极化为 M1 型巨噬细胞,导致肿瘤中 M1 型巨噬细胞富集,促进 M1 型巨噬细胞浸润到肿瘤中,重建肿瘤免疫微环境,阻断巨噬细胞的促肿瘤功能,并增强其杀伤肿瘤细胞的特性^[52]。尽管巨噬细胞在晚期肺癌患者发生骨转移的过程和已发生骨转移的 TME 中发挥着重要作用,但目前针对巨噬细胞极化对肺癌发生骨转移的研究仍较少,具体机制仍有待进一步研究。

2.4 巨噬细胞极化和其他癌症骨转移

肺癌、乳腺癌、PCa 是发生骨转移最常见肿瘤,但

仍有其他肿瘤发生骨转移,包括结直肠癌、甲状腺癌、妇科肿瘤和黑色素瘤^[53]。黑色素瘤是一种经常影响骨骼的侵袭性癌症,其发生骨转移需要肿瘤细胞与 TME 中相关细胞(包括免疫细胞)间的相互作用^[53]。参与黑色素瘤的免疫细胞包括 NK 细胞^[54]和辅助 T1(helper T1, Th1)细胞^[55]。NK 细胞在黑色素瘤和其他癌症的免疫反应中发挥着关键作用^[54]。除了直接的抗癌活性外, NK 细胞还通过多种机制促进 Th1 细胞极化^[56],其中包括 INF- γ 的产生^[57]。INF- γ 可以诱导 M1 型巨噬细胞极化,从而产生高水平的促炎细胞因子,发挥抗肿瘤作用^[58]。PAL 等^[59]研究发现,肠道微生物群通过促进 NK 细胞和 Th1 细胞归巢到骨骼进而抑制黑色素瘤发生骨转移及骨骼中肿瘤的生长。此外,另一项研究发现在敲除 PD-L1 相关基因的髓系细胞中不仅增强了巨噬细胞向 M1 型极化和 INF- γ 信号通路的活性,还增加了 T 细胞免疫反应,共同创造了一个不利于黑色素瘤细胞生长和转移的微环境进而抑制了黑色素瘤细胞的骨转移^[37]。

3 结 论

骨转移对于癌症患者来说是一种常见且致命的并发症,其增加了肿瘤进一步扩散和耐药性疾病进展的风险。目前的治疗方式很难根除已形成的骨转移瘤,这是由于肿瘤细胞与骨微环境间存在复杂的相互作用。目前已有大量研究表明在发生骨转移的 TME 中存在着大量的巨噬细胞。巨噬细胞是一个动态变化的细胞,大部分情况下是促肿瘤的 M2 型极化状态,抗肿瘤的 M1 型极化状态占比非常少。因此,调节 TME 中的细胞因子谱可能是靶向调节巨噬细胞 M1/M2 比例进而抑制肿瘤发生骨转移的有效途径,同时对于已发生骨转移的早期患者可通过手术摘除骨转移瘤,使用具有调节巨噬细胞 M1/M2 比例的多功能生物活性支架,促进骨骼细胞的再生与生物支架的融合,达到更加稳定的状态。乳腺癌、PCa、肺癌等常发生晚期骨转移的机制有所不同,且各自的 TME 存在差异,与巨噬细胞极化又存在怎样的联系仍需要更加深入探索。目前对骨转移 TME 中巨噬细胞的研究仍相对较少,巨噬细胞与常见发生骨转移肿瘤之间的基因及相关信号通路仍不明确,需要进一步研究巨噬细胞极化与骨转移的具体机制,为以后研究出靶向药物调节巨噬细胞极化治疗癌症骨转移提供可靠依据。

参考文献

- [1] CLÉZARDIN P, COLEMAN R, PUPPO M, et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and

- biomarkers[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 797-855.
- [2] COLEMAN R E, CROUCHER P I, PADHANI A R, et al. Bone metastases[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 83.
- [3] YANG H, YU Z, JI S, et al. Targeting bone microenvironments for treatment and early detection of cancer bone metastatic niches[J]. *J Control Release*, 2022, 341: 443-456.
- [4] CHENG H, WANG Z, FU L, et al. Macrophage polarization in the development and progression of ovarian cancers: an overview[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 421.
- [5] GUERRIERO J L. Macrophages: the road less traveled, changing anticancer therapy [J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(5): 472-489.
- [6] AZIZI E, CARR A J, PLITAS G, et al. Single-cell map of diverse immune phenotypes in the breast tumor microenvironment[J]. *Cell*, 2018, 174(5): 1293-1308.
- [7] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-795.
- [8] DENARDO D G, RUFFELL B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6): 369-382.
- [9] GOMEZ PERDIGUERO E, KLAPPROTH K, SCHULZ C, et al. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors[J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 547-551.
- [10] YAO Y, XU X H, JIN L. Macrophage polarization in physiological and pathological pregnancy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 792.
- [11] WANG S, LIU G, LI Y, et al. Metabolic reprogramming induces macrophage polarization in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 840029.
- [12] MOHAPATRA S, PIOPPINI C, OZPOLAT B, et al. Non-coding RNAs regulation of macrophage polarization in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 24.
- [13] MANTOVANI A, ALLAVENA P, MARCHESI F, et al. Macrophages as tools and targets in cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(11): 799-820.
- [14] MOSSER D M, EDWARDS J P. Exploring the full spectrum of macrophage activation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(12): 958-969.
- [15] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6995.
- [16] EDIN S, WIKBERG M L, OLDENBORG P A, et al. Macrophages: good guys in colorectal cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(2): e23038.
- [17] ZHANG M, HE Y, SUN X, et al. A high M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages is associated with extended survival in ovarian cancer patients[J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7: 19.
- [18] GUO L, CHENG X, CHEN H, et al. Induction of breast cancer stem cells by M1 macrophages through Lin-28B-let-7-HMGA2 axis[J]. *Cancer Lett*, 2019, 452: 213-225.
- [19] MA J, LIU L, CHE G, et al. The M1 form of tumor-associated macrophages in non-small cell lung cancer is positively associated with survival time[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 112.
- [20] JACKUTE J, ZEMAITIS M, PRANYS D, et al. Distribution of M1 and M2 macrophages in tumor islets and stroma in relation to prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *BMC Immunol*, 2018, 19(1): 3.
- [21] BISHESHAR S K, VAN DER KAMP M F, DE RUITER E J, et al. The prognostic role of tumor associated macrophages in squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oral Oncol*, 2022, 135: 106227.
- [22] KOMOHARA Y, FUJIWARA Y, OHNISHI K, et al. Tumor-associated macrophages: potential therapeutic targets for anti-cancer therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 99(Pt B): 180-185.
- [23] BUENROSTRO D, MULCRONE P L, OWENS P, et al. The bone microenvironment: a fertile soil for tumor growth[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2016, 14(4): 151-158.
- [24] CERSOSIMO F, LONARDI S, BERNARDINI G, et al. Tumor-associated macrophages in osteosarcoma: from mechanisms to therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5207.

- [25] HUI L, CHEN Y. Tumor microenvironment: sanctuary of the devil[J]. *Cancer Lett*, 2015, 368(1):7-13.
- [26] KOLB A D, BUSSARD K M. The bone extracellular matrix as an ideal milieu for cancer cell metastases[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7):1020.
- [27] WEIVODA M M, BRADLEY E W. Macrophages and bone remodeling [J]. *J Bone Miner Res*, 2023, 38(3):359-369.
- [28] CHITTEZHATH M, DHILLON M K, LIM J Y, et al. Molecular profiling reveals a tumor-promoting phenotype of monocytes and macrophages in human cancer progression[J]. *Immunity*, 2014, 41(5):815-829.
- [29] POON I K H, LUCAS C D, ROSSI A G, et al. Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3):166-180.
- [30] MENDOZA-REINOSO V, BAEK D Y, KURUTZ A, et al. Unique pro-inflammatory response of macrophages during apoptotic cancer cell clearance [J]. *Cells*, 2020, 9(2):429.
- [31] LIANG Y, ZHANG H, SONG X, et al. Metastatic heterogeneity of breast cancer: molecular mechanism and potential therapeutic targets [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60:14-27.
- [32] QIANG H, LEI Y, SHEN Y, et al. Pembrolizumab monotherapy or combination therapy for bone metastases in advanced non-small cell lung cancer: a real-world retrospective study [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(1):87-99.
- [33] WANG B, BAI J, TIAN B, et al. Genetically engineered hematopoietic stem cells deliver TGF- β inhibitor to enhance bone metastases immunotherapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(28):e2201451.
- [34] BAILLEUX C, EBERST L, BACHELOT T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(1):142-155.
- [35] LIU J, GENG X, HOU J, et al. New insights into M1/M2 macrophages: key modulators in cancer progression[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):389.
- [36] LIU B, YANG Q, CHENG Y, et al. Calcium phosphate hybrid micelles inhibit orthotopic bone metastasis from triple negative breast cancer by simultaneously killing cancer cells and reprogramming the microenvironment of bone resorption and immunosuppression [J]. *Acta Biomater*, 2023, 166:640-654.
- [37] ZUO H, WAN Y. Inhibition of myeloid PD-L1 suppresses osteoclastogenesis and cancer bone metastasis [J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(10):1342-1354.
- [38] GE Y W, LIU X L, YU D G, et al. Correction to: graphene-modified CePO₄ nanorods effectively treat breast cancer-induced bone metastases and regulate macrophage polarization to improve osteo-inductive ability[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):91.
- [39] KOUNATIDOU E, NAKJANG S, MCCracken S R C, et al. A novel CRISPR-engineered prostate cancer cell line defines the AR-V transcriptome and identifies PARP inhibitor sensitivities[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(11):5634-5647.
- [40] HARRIS A E, METZLER V M, LOTHION-ROY J, et al. Exploring anti-androgen therapies in hormone dependent prostate cancer and new therapeutic routes for castration resistant prostate cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1006101.
- [41] WU N, WANG Y, WANG K, et al. Cathepsin K regulates the tumor growth and metastasis by IL-17/CTSK/EMT axis and mediates M2 macrophage polarization in castration-resistant prostate cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9):813.
- [42] TU J, WU F, CHEN L, et al. Long non-coding RNA PCAT6 induces M2 polarization of macrophages in cholangiocarcinoma via modulating mir-326 and RhoA-ROCK signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 10:605877.
- [43] ZHANG Y, LI W, GUO S, et al. FBXO22 Mediates the NGF/TRKA signaling pathway in bone metastases in prostate cancer [J]. *Am J Pathol*, 2023, 193(9):1248-1266.
- [44] HUANG R, WANG S, WANG N, et al. CCL5 derived from tumor-associated macrophages promotes prostate cancer stem cells and metas-

- tasis via activating β -catenin/STAT3 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4):234.
- [45] CHEN C, WANG S, WANG N, et al. Icariin inhibits prostate cancer bone metastasis and destruction via suppressing TAM/CCL5-mediated osteoclastogenesis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120:155076.
- [46] KUTIKOV A, MAKHOV P, GOLOVINE K, et al. Interleukin-6: a potential biomarker of resistance to multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitors in castration-resistant prostate cancer[J]. *Urology*, 2011, 78(4):968.
- [47] WANG Z, XU L, HU Y, et al. miRNA let-7b modulates macrophage polarization and enhances tumor-associated macrophages to promote angiogenesis and mobility in prostate cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:25602.
- [48] YU F, BAI T. Sevoflurane activates the IL-6/HO-1 pathway to promote macrophage M2 polarization and prostate cancer lung metastasis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A):109380.
- [49] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [50] WEDEKIND H, WALZ K, BUCHBENDER M, et al. Head and neck tumor cells treated with hypofractionated irradiation die via apoptosis and are better taken up by M1-like macrophages [J]. *Strahlenther Onkol*, 2022, 198(2):171-182.
- [51] WANG S, HU Q, CHANG Z, et al. Moringa oleifera leaf polysaccharides exert anti-lung cancer effects upon targeting TLR4 to reverse the tumor-associated macrophage phenotype and promote T-cell infiltration [J]. *Food Funct*, 2023, 14(10):4607-4620.
- [52] ZHAO C C, HAN Q J, YING H Y, et al. TNF- α facilitates differentiation and polarization of macrophages toward M1 phenotype to inhibit tumor growth[J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1):2032918.
- [53] FORNETTI J, WELM A L, STEWART S A. Understanding the bone in cancer metastasis [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(12):2099-2113.
- [54] SMYTH M J, HAYAKAWA Y, TAKEDA K, et al. New aspects of natural-killer-cell surveillance and therapy of cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(11):850-861.
- [55] FALLARINO F, GROHMANN U, BIANCHI R, et al. Th1 and Th2 cell clones to a poorly immunogenic tumor antigen initiate CD8⁺ T cell-dependent tumor eradication in vivo[J]. *J Immunol*, 2000, 165(10):5495-5501.
- [56] PAUL S, KULKARNI N, SHILPI, et al. Intratumoral natural killer cells show reduced effector and cytolytic properties and control the differentiation of effector Th1 cells[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(12):e1235106.
- [57] MORANDI B, BOUGRAS G, MULLER W A, et al. NK cells of human secondary lymphoid tissues enhance T cell polarization via IFN-gamma secretion[J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(9):2394-2400.
- [58] ORECCHIONI M, GHOSHEH Y, PRAMOD A B, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS⁺) vs. Classically and M2 (LPS⁻) vs. alternatively activated macrophages[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1084.
- [59] PAL S, PERRIEN D S, YUMOTO T, et al. The microbiome restrains melanoma bone growth by promoting intestinal NK and Th1 cell homing to bone[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(12):2032918.

(收稿日期:2024-03-03 修回日期:2024-09-25)

(编辑:姚雪)