

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.21.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220628.1110.005.html\(2022-06-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220628.1110.005.html(2022-06-29))

## 肿瘤相关巨噬细胞在食管癌中的研究进展\*

陈双双<sup>1</sup>, 杨莹<sup>2</sup>综述, 郑钊洋<sup>1</sup>, 刘红春<sup>2△</sup>审校

(1. 河南中医药大学第二临床医学院, 郑州 450002; 2. 郑州大学第一附属医院检验科 450052)

**[摘要]** 食管癌是常见的恶性肿瘤之一, 早期发现和治疗的患者能够得到完全根治, 但由于食管癌症状在发病早期较为隐匿, 大多数患者确诊时已处于晚期。晚期食管癌患者病情严峻、预后不良, 寻找新型有效的治疗靶标及策略显得尤为重要。越来越多的研究报道, 肿瘤的形成和发展不仅与细胞异常生长、增殖有关, 而且与肿瘤微环境(TME)密不可分。作为 TME 中的重要组分, 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)广泛参与调控肿瘤发展的各个阶段。经特异性物质刺激后, TAMs 可极化为经典活化的 M1 巨噬细胞和替代活化的 M2 巨噬细胞。前者通常发挥促炎、抑癌功能而后者发挥抗炎、促癌作用。狭义上, 恶性肿瘤组织内的 TAMs 表现为 M2 型, 其通过多种途径为肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭和迁移提供有利条件。本文就 TAMs 促进食管癌发生、发展机制及 TAMs 靶向治疗展开综述, 以为食管癌后续研究提供相关参考。

**[关键词]** 食管癌; 肿瘤相关巨噬细胞; 靶向治疗; 肿瘤微环境; 预后**[中图分类号]** R735.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)21-3750-05

## Research progress of tumor-associated macrophages in esophageal cancer\*

CHEN Shuangshuang<sup>1</sup>, YANG Ying<sup>2</sup>, ZHENG Zhaoyang<sup>1</sup>, LIU Hongchun<sup>2△</sup>

(1. The Second Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450002, China; 2. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

**[Abstract]** Esophageal cancer is one of the common malignant tumors, and the patients with early discovery and early treatment could obtain the complete cure. However, the symptoms of esophageal cancer are more hidden in the early stage of onset, most patients are in advanced stage when they were diagnosed. The patients at the advanced stage have severe condition with poor prognosis, so it is particularly important to find new and effective treatment targets and strategies. More and more studies have reported that the formation and development of tumor are not only related to abnormal cell growth and proliferation, but also are closely related to the tumor microenvironment (TME). As an important component of the TME, tumor-associated macrophages (TAMs) are extensively involved in the regulation of various stages of tumor development. TAMs can be polarized into classically activated M1 macrophages and alternatively activated M2 macrophages after stimulation with specific substances. The former usually exerts the pro-inflammatory and anti-tumor effects, while the latter plays the anti-inflammatory and pro-tumor roles. In the narrow sense, TAMs in malignant tumor tissues represent as M2 type, which provide favorable conditions for tumor cell growth, proliferation, migration and invasion through a variety of ways. This paper reviewed the mechanism of TAMs in promoting the occurrence and development of esophageal cancer as well as TAMs-targeting therapy to provide the relevant reference for the further study of esophageal cancer.

**[Key words]** esophageal carcinoma; tumor-associated macrophages; targeted therapy; tumor associated macrophages; prognosis

食管癌是目前全人类较为高发的一种消化系统恶性肿瘤, 发病率位居全球第 7 位, 病死率位列全球第 6 位<sup>[1]</sup>, 5 年生存率低至 19%<sup>[2]</sup>, 预后极差。中国

是食管癌高发大国, 且患者大多数表现为食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)这一病理学类型。肿瘤细胞转移既受到自身无限增殖

\* 基金项目: 河南省自然科学基金项目(202300410464); 河南省卫生和计划生育委员会省部共建重点项目(SBGJ202002079)。 作者简介:

陈双双(1998-), 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤分子诊断研究。 △ 通信作者, E-mail: xingyunerliu@163.com。

特性的影响,又与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)发挥的促进作用不可分割。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是 TME 中发挥关键作用且数量最为丰富的免疫细胞群,与临床多种癌症的不良预后息息相关<sup>[3]</sup>,但其在食管癌进展中发挥的作用机制还未被完全阐明。因此,本文就食管癌 TME 中 TAMs 的来源和表型、TAMs 促进食管癌侵袭和转移机制及针对 TAMs 进行的靶向治疗展开综述。

## 1 TAMs 的招募、极化和功能

现有研究表明,TME 中的巨噬细胞主要来源于外周环境的单核细胞前体和组织特异性胚胎来源的驻留巨噬细胞<sup>[4]</sup>。CC 基序趋化因子配体 2(CC chemokine ligand 2, CCL2)是介导单核细胞和巨噬细胞招募至 TME 的关键趋化因子,CCL2 高表达与 TAMs 数量增多紧密关联<sup>[5]</sup>。经特异性物质刺激后,TAMs 可极化为经典活化的 M1 巨噬细胞和替代活化的 M2 巨噬细胞。前者通常发挥促炎、抑癌功能而后者发挥抗炎、促瘤作用。在 TME 中,只有少量 M1 型巨噬细胞,而 M2 型巨噬细胞占 70%,M2 型巨噬细胞高表达通常意味着肿瘤发展及预后不良<sup>[6]</sup>。就 2 种表型启动的差异机制而言,M1 型巨噬细胞行使抗肿瘤效应,通过分泌白细胞介素-12(interleukin, IL-12)、IL-23、一氧化氮和活性氧等具有杀伤活性的分子物质,以及 IL-6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎细胞因子介导对肿瘤细胞的直接杀伤作用或抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, AD-CC)将肿瘤细胞杀死;与之相反,M2 型巨噬细胞发挥促肿瘤作用,通过分泌 IL-10、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和转化生长因子  $\beta$ (transforming growing factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )等物质抑制肿瘤免疫反应,增强肿瘤侵袭和转移。

## 2 TAMs 促进食管癌侵袭、转移的机制

### 2.1 TAMs 向 M2 型巨噬细胞极化

TME 中的 TAMs 通常情况下默认为极化的 M2 型<sup>[7]</sup>。研究发现,肿瘤来源的转录因子叉头框蛋白 O1(forkhead box protein O1, FoxO1)通过对 CCL20 和集落刺激因子 1(colony stimulating factor 1, CSF-1)的转录调控进而促进巨噬细胞极化为 M2 型并浸润到 TME 中,促进肿瘤细胞侵袭和迁移到邻近正常组织或细胞<sup>[8]</sup>。免疫抑制因子纤维蛋白原样蛋白 2(fibrinogen-like protein 2, FGL2)同样为一种促癌效应物质,其在 TME 中高表达通常导致食管癌患者生存率降低;究其原因,一方面 M2 型巨噬细胞通过分泌 FGL2 在 TME 中介导免疫抑制作用,另一方面浸润的免疫细胞和肿瘤细胞也能释放 FGL2 并促进巨噬细胞向 M2 型极化,如此形成的致癌循环促进食管癌不断恶化<sup>[9]</sup>。此外,TME 中代谢产物的产生及积

累与 M2 型巨噬细胞生成的关系不容忽视。一般来说,随着肿瘤细胞持续生长代谢,TME 中乳酸含量愈发增多。乳酸可通过激活 ERK/信号传导和转录激活因子 3(STAT3)通路诱导 M2 型巨噬细胞产生,参与促肿瘤细胞生长、增殖和血管生成过程<sup>[10]</sup>。

### 2.2 TAMs 促进肿瘤细胞发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)

EMT 是一种可将上皮细胞转换为间充质细胞状态的可逆性细胞程序,这一步骤的发生导致上皮细胞相关标志物丢失,间皮细胞相关标志物增加,有利于肿瘤细胞脱离原发病灶并向远处侵袭转移<sup>[11]</sup>。越来越多的临床研究表明,TAMs 与 EMT 相互作用是促进肿瘤发展和不良预后的关键因素。TAMs 促进肿瘤细胞发生 EMT 的主要方式是通过分泌相关信号分子、生长因子和 MMP<sup>[12]</sup>。癌细胞分泌的细胞外囊泡(EV)中的微 RNA(microRNA, miRNA)与 EMT 及巨噬细胞极化密切相关。例如,EC109 或 EC9706 细胞分泌的 EVs-miR-21-5p 通过促进巨噬细胞向 M2 型极化提高 EMT 相关标志物表达和侵袭、迁移水平促进肿瘤进展,而 M2 型巨噬细胞来源的 EVs-miR-21-5p 又能通过 TGF- $\beta$ /Smad2 通路调节食管癌细胞中 EMT 相关基因的表达<sup>[13]</sup>。

### 2.3 TAMs 参与肿瘤新生血管和淋巴管形成

TME 中广泛浸润的 TAMs 因代谢需要可分泌大量血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和 TGF- $\beta$  等物质帮助构建新生血管。多种具有促血管生成效应的细胞因子相互作用可在时间和空间上增强血管内皮细胞增殖、基质重塑和血管化<sup>[4]</sup>,为食管癌血行转移提供前提条件。食管癌细胞中磷酸酶和张力素同源物(PTEN)的表达也能调节 TAMs 表型和肿瘤血管生成,当 PTEN 表达下调时瘤细胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)通路被激活,M1 型巨噬细胞极化为 M2 型;随之发生的是血管内皮细胞的增殖、迁移、侵袭和管道构建,微环境中 VEGF 表达水平增加,最终形成肿瘤血管<sup>[14]</sup>。另外,在恶性肿瘤转移扩散过程中,TAMs 既能分泌 MMP-9 参与肿瘤组织内新血管形成,又能以 VEGF-C/VEGFR-3 轴依赖性方式介导淋巴管生成,从而促进肿瘤细胞的淋巴转移和扩散,降低患者生存率<sup>[15]</sup>。

### 2.4 TAMs 促进免疫逃逸

在 TME 中,CD8<sup>+</sup> T 细胞发挥抗肿瘤免疫的主导作用,而 M2 型巨噬细胞、癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)和调节性 T 细胞可对 CD8<sup>+</sup> T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答形成免疫屏障,阻碍其杀伤肿瘤细胞<sup>[16]</sup>。研究发现,程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)对由 TAMs 调控的食管癌细胞免疫逃逸起着十分重要的作用,PD-1/

PD-L1 通路介导的抗肿瘤免疫也是当下人们研究和关注的重点。当微环境中浸润的 TAMs 极化为 M2 型后,便可经 PD-1/PD-L1 通路消耗发挥特异性抗肿瘤效应的 CD8<sup>+</sup> T 细胞使之数量减少,增加肿瘤细胞发生免疫逃逸的可能性<sup>[5]</sup>。另外,乳酸是糖酵解代谢过程的产物,越来越多的研究表明乳酸和肿瘤免疫逃逸的发生具有内在联系。用乳酸处理的 THP-1 细胞株与 T 细胞共培养发现缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的表达水平显著增加、巨噬细胞向 M2 型极化并上调 PD-L1 表达,进而介导 T 细胞凋亡和肿瘤免疫逃逸的发生<sup>[17]</sup>。

### 3 TAMs 作为抗肿瘤治疗的靶点

#### 3.1 促进 TAMs 耗竭

TAMs 作为直接影响肿瘤生物学行为的关键因子,其在 TME 中的存在和数量是免疫治疗的重中之重。用脂质体装载的双膦酸盐类药物是一种已知的较理想的抗肿瘤药物,不仅能直接作用于 TME 中的 TAMs 使其数量减少,还能抑制血管生成因子的分泌<sup>[18]</sup>。由于 CSF-1 在巨噬细胞的增殖、分化和活性维持方面具有重要作用,对 CSF1/CSF-1 受体(CSF1R)信号传导的抑制可导致很大一部分 TAMs 的凋亡<sup>[19]</sup>。研究发现,蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2 的变构抑制剂 RMC-4550 通过衰减 CSF1R 信号能直接或间接性地消耗 M2 型巨噬细胞数量,并通过一种独立于 CD8<sup>+</sup> T 细胞或干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )的机制增加 M1 型巨噬细胞,以此诱导抗肿瘤免疫<sup>[20]</sup>。利用 CSF1R 抑制剂 PLX5622(PLX)作用于小鼠肿瘤模型发现,TAMs 数量显著减少、CD8<sup>+</sup> T 细胞数量和活性增加,TME 得到明显改善并重新塑造为促炎微环境<sup>[21]</sup>,证明消耗 TAMs 对抑制肿瘤进展具有良好的应用潜力。然而,最近研究表明,通过阻断 CSF1R 的方式耗竭 TAMs 活性受肿瘤模型和治疗时间的制约而区别较大,虽然抗 CSF1R 治疗能使 TAMs 大量减少,但其对已建立肿瘤模型的小鼠发挥的抗肿瘤免疫效果差,若抗 CSF1R 能和肿瘤移植同步进行,抗肿瘤免疫效应将大大增强;另外,早期进行抗 CSF1R 治疗来耗竭 TAMs 相比于晚期治疗更能增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞抗肿瘤免疫的能力,肿瘤生长得到明显抑制<sup>[22]</sup>。

#### 3.2 抑制 TAMs 募集

TAMs 浸润时刻影响着肿瘤的进展和预后,由于单核/巨噬细胞募集到 TME 中需要特定的信号分子介导,靶向抑制介导单核/巨噬细胞募集到肿瘤部位的相关通路或物质是阻止 TAMs 浸润的有效方法。CCL2/CCR2 分子轴是介导单核/巨噬细胞系统形成 TAMs 的主要途径;破坏 CCL2/CCR2 通路能显著减少 TME 中 TAMs 的募集,从而抑制一些类型癌症的不良预后<sup>[3]</sup>。如下调 NT5DC2 可通过抑制 VEGF 表达进而降低 CCL2/CCR2 和 AKT/NF- $\kappa$ B 通路的激活,有效阻断 TAMs 募集浸润到 TME 中,使结直肠

癌增殖、侵袭、迁移和肿瘤血管生成明显减少<sup>[23]</sup>。此外,CAFs 衍生的 C-X-C 基序趋化因子配体 12 (CXCL12)可有效吸引单核细胞并促进其极化为 M2 型巨噬细胞,阻断 CXCL12 受体(CXCR4)后 M2 型巨噬细胞趋化性显著降低,此成为抑制 TAMs 募集的又一段<sup>[24]</sup>。国外一项研究发现,桑树根皮二氯甲烷提取物 MEMA 既能通过抑制 Src/FAK 通路激活来阻止巨噬细胞向 TME 迁移和募集,又可以防止肿瘤细胞分泌纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1),因此能够明显降低癌细胞诱导的巨噬细胞趋化性<sup>[25]</sup>。miR-148a 也被证明具有广泛抑制肿瘤细胞生物学行为的作用,不仅如此,miR148a 还能通过靶向巨噬细胞信号调节蛋白  $\alpha$ (SIRP $\alpha$ )减少 TAMs 募集,调节微环境发挥抗肿瘤作用<sup>[26]</sup>。

#### 3.3 阻止 M2 型巨噬细胞极化

由于 TME 中大量存在的 M2 型巨噬细胞严重影响肿瘤侵袭和转移,从源头上抑制 M2 型巨噬细胞形成或许能为抗癌治疗提供可靠保障。FBXW7 作为 E3 泛素连接酶,可通过癌细胞中的泛素-蛋白酶体系介导癌蛋白 c-Myc 降解来抑制巨噬细胞向 M2 型极化,从而阻碍肿瘤细胞生长和存活<sup>[27]</sup>。M2 型巨噬细胞在活性氧产生和代谢方面与 M1 型巨噬细胞相比存在显著差异,提示巨噬细胞的氧化还原状态可能会影响巨噬细胞的极化方向。GRIESS 等<sup>[28]</sup>在研究中使用的氧化还原活性药物 MnTE-2-PyP5<sup>+</sup>在一定程度上可通过降低 STAT3 的激活,选择性抑制 IL-4 刺激的 M2 型巨噬细胞极化及促肿瘤功能,从而验证了上述观点。STAT3 和 STAT6 是参与肿瘤生长和转移的重要转录因子,可通过不同方式诱导巨噬细胞向 M2 型极化;MEMA 也能降低 STAT3 和 STAT6 磷酸化并抑制巨噬细胞向 M2 型极化,减弱癌细胞迁移能力从而发挥抗癌作用<sup>[25]</sup>。目前很多研究相继表明 miRNA 对调节 TAMs 极化也发挥着重要作用,用 miR-148a 转染 M0 巨噬细胞并诱导其极化发现,M2 型相关标志物表达水平与 miR-148a 呈负相关,抑制 miR148a 则 M2 型巨噬细胞标志物 CD206 表达上调,表明 miR-148a 能有效抑制巨噬细胞极化为 M2 型<sup>[26]</sup>。

#### 3.4 促进 TAMs 复极化

M2 型巨噬细胞在肿瘤进展中发挥的强大促进作用已在动物模型上得到验证,鉴于 TAMs 具有较强的可塑性,逆转 TAMs 表型使其向抗肿瘤免疫的 M1 型巨噬细胞转化是当前值得投入的治疗方案。一种利用超声技术制备的纳米复合物靶向 M2 型巨噬细胞可将其逆转为 M1 巨噬细胞,进而分泌炎症细胞因子并逐渐抑制肿瘤血管生成;转化后的 M1 型巨噬细胞继续向 T 细胞递呈抗原,活化 T 细胞分泌细胞因子引起自然杀伤(NK)细胞浸润,发挥直接杀伤肿瘤细胞作用<sup>[29]</sup>。另外,泛素特异性蛋白酶 7(ubiquitin-

specific protease 7, USP7) 是一种在 M2 型巨噬细胞中高表达而在 M1 型巨噬细胞中低表达的酶, 使用 USP7 抑制剂特异性抑制 USP7 后可导致 M2 型巨噬细胞表型和功能改变, 促进 M1 型巨噬细胞和 IFN- $\gamma^+$  CD8 $^+$  T 细胞的浸润; USP7 抑制剂还可增加肿瘤中 PD-L $_1$  的表达, 与抗 PD-1 联合使用发挥有效的相同抑癌作用<sup>[30]</sup>。另有研究发现运用单克隆抗体靶向肿瘤巨噬细胞上的清道夫识别受体 MARCO, 可使免疫抑制型 TAMs 转变为促炎型 TAMs, 并招募和增加 TNF 相关的凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 途径诱导的 NK 细胞杀伤肿瘤<sup>[31]</sup>。最近, 一种主要用来治疗糖尿病的老药二甲双胍 (Met) 被发现能有效重塑 TAMs, 甘露糖修饰的巨噬细胞衍生微粒 (Man-MPs) 加载二甲双胍 (Met@Man-MP) 靶向 M2 型巨噬细胞后使其复极化为 M1 型巨噬细胞, 极大程度上抑制了肿瘤生长并明显改善肿瘤免疫抑制性微环境<sup>[32]</sup>。

#### 4 总 结

综上所述, 本文就 TAMs 在食管癌发生、发展、侵袭及转移方面所发挥的作用做了简要概述。TAMs 调控食管癌的分子机制渐渐为人们所了解, 但其与肿瘤细胞及其他免疫细胞之间的相互串扰仍有待探索。当下对 TAMs 调控食管癌的机制研究主要停留在 M2 型巨噬细胞发挥的促瘤作用, 有些报道指出 M1 型巨噬细胞也具有支持肿瘤发生和不良进展的功能, 这同样值得进一步讨论和研究。目前, 靶向 TAMs 展开治疗日益成为具有独特潜能的新方案, 为抗癌领域的免疫疗法提供了更多思考和可能性。然而, 由于 TME 是个功能极其复杂的综合网络, 作为 TME 众多组成部分的其中之一, TAMs 单独靶向治疗产生的效果可能只是短暂的; 随着 TME 的动态演变, 想要达到根治肿瘤的目的, 不得不考虑 TME 中的其他因素。总之, 伴随肿瘤学科建设的蓬勃发展, 围绕 TME 的研究或能够为肿瘤治疗开启一扇新大门。

#### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1):7-34.
- [3] CHENG N, BAI X, SHU Y, et al. Targeting tumor-associated macrophages as an antitumor strategy[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 183:114354.
- [4] PAN Y, YU Y, WANG X, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity[J]. Front Immunol, 2020, 11:583084.
- [5] YANG H, ZHANG Q, XU M, et al. CCL2-CCR2 axis recruits tumor associated macrophages to induce immune evasion through PD-1 signaling in esophageal carcinogenesis[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):41.
- [6] 林花, 李雨涵, 王云娜, 等. 肿瘤相关巨噬细胞促进肿瘤侵袭转移机制的研究进展[J]. 老年医学研究, 2021, 2(4):53-56.
- [7] RHEE I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment[J]. Arch Pharm Res, 2016, 39(11):1588-1596.
- [8] WANG Y, LYU Z, QIN Y, et al. FOXO1 promotes tumor progression by increased M2 macrophage infiltration in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Theranostics, 2020, 10(25):11535-11548.
- [9] YUAN X, LI Y, ZHANG A Z, et al. Tumor-associated macrophage polarization promotes the progression of esophageal carcinoma[J]. Aging (Albany NY), 2020, 13(2):2049-2072.
- [10] MU X, SHI W, XU Y, et al. Tumor-derived lactate induces M2 macrophage polarization via the activation of the ERK/STAT3 signaling pathway in breast cancer[J]. Cell Cycle, 2018, 17(4):428-438.
- [11] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(2):69-84.
- [12] SUSEN R M, BAUER R, OLESCH C, et al. Macrophage HIF-2 $\alpha$  regulates tumor-suppressive Spint1 in the tumor microenvironment [J]. Mol Carcinog, 2019, 58(11):2127-2138.
- [13] SONG J, YANG P, LI X, et al. Esophageal cancer-derived extracellular vesicle miR-21-5p contributes to EMT of ESCC cells by disorganizing macrophage polarization[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(16):4122.
- [14] YANG C, CHEN C, XIAO Q, et al. Relationship between PTEN and angiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma and the underlying mechanism [J]. Front Oncol, 2021, 11:739297.
- [15] LIN Y, XU J, LAN H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications[J]. J He-

- matol Oncol, 2019, 12(1): 76.
- [16] FARHOOD B, NAJAFI M, MORTEZAEE K. CD8(+) cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: a review [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 8509-8521.
- [17] SHAN T, CHEN S, CHEN X, et al. M2TAM subsets altered by lactic acid promote T cell apoptosis through the PDL1/PD1 pathway [J]. Oncol Rep, 2020, 44(5): 1885-1894.
- [18] SHU Y, CHENG P. Targeting tumor-associated macrophages for cancer immunotherapy [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1874(2): 188434.
- [19] DENARDO D G, RUFFELL B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy [J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(6): 369-382.
- [20] QUINTANA E, SCHULZE C J, MYERS D R, et al. Allosteric inhibition of SHP2 stimulates antitumor immunity by transforming the immunosuppressive environment [J]. Cancer Res, 2020, 80(13): 2889-2902.
- [21] TAN I L, ARIFA R D N, RALLAPALLI H, et al. CSF1R inhibition depletes tumor-associated macrophages and attenuates tumor progression in a mouse sonic hedgehog-medulloblastoma model [J]. Oncogene, 2021, 40(2): 396-407.
- [22] O'BRIEN S A, ORF J, SKRZYPCZYNSKA K M, et al. Activity of tumor-associated macrophage depletion by CSF1R blockade is highly dependent on the tumor model and timing of treatment [J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(8): 2401-2410.
- [23] ZHU Z, HOU Q, GUO H. NT5DC2 knockdown inhibits colorectal carcinoma progression by repressing metastasis, angiogenesis and tumor-associated macrophage recruitment: a mechanism involving VEGF signaling [J]. Exp Cell Res, 2020, 397(1): 112311.
- [24] LI X, BU W, MENG L, et al. CXCL12/CXCR4 pathway orchestrates CSC-like properties by CAF recruited tumor associated macrophage in OSCC [J]. Exp Cell Res, 2019, 378(2): 131-138.
- [25] PARK H J, CHI G Y, CHOI Y H, et al. The root bark of Morus alba L. regulates tumor-associated macrophages by blocking recruitment and M2 polarization of macrophages [J]. Phytother Res, 2020, 34(12): 3333-3344.
- [26] MA D, ZHANG Y, CHEN G, et al. miR-148a Affects polarization of THP-1-derived macrophages and reduces recruitment of tumor-associated macrophages via targeting SIRPalpha [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 8067-8077.
- [27] ZHONG L, ZHANG Y, LI M, et al. E3 ligase FBXW7 restricts M2-like tumor-associated macrophage polarization by targeting c-Myc [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(23): 24394-24423.
- [28] GRIESS B, MIR S, DATTA K, et al. Scavenging reactive oxygen species selectively inhibits M2 macrophage polarization and their pro-tumorigenic function in part, via Stat3 suppression [J]. Free Radic Biol Med, 2020, 147: 48-60.
- [29] HAN S, WANG W, WANG S, et al. Tumor microenvironment remodeling and tumor therapy based on M2-like tumor associated macrophage-targeting nano-complexes [J]. Theranostics, 2021, 11(6): 2892-2916.
- [30] DAI X, LU L, DENG S, et al. USP7 targeting modulates anti-tumor immune response by reprogramming tumor-associated macrophages in lung cancer [J]. Theranostics, 2020, 10(20): 9332-9347.
- [31] EISINGER S, SARHAN D, BOURA V F, et al. Targeting a scavenger receptor on tumor-associated macrophages activates tumor cell killing by natural killer cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(50): 32005-32016.
- [32] WEI Z, ZHANG X, YONG T, et al. Boosting anti-PD-1 therapy with metformin-loaded macrophage-derived microparticles [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 440.