

DOI: 10.13376/j.cbls/2023085

文章编号: 1004-0374(2023)06-0750-09

## 靶向肿瘤相关巨噬细胞免疫治疗的研究进展

罗新鹏, 李雅倩, 李宇轩, 赵同军\*

(河北工业大学理学院生物物理研究所, 天津 300401)

**摘要:** 肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 存在于肿瘤微环境中, 分为经典活化的 M1 型和交替活化的 M2 型。M1 型巨噬细胞通过释放促炎细胞因子来抑制肿瘤的生长, 而 M2 型巨噬细胞通过促进肿瘤的增殖、血管生成和转移来促进肿瘤的进展。由于巨噬细胞对肿瘤的影响具有双重性, TAMs 一直是肿瘤研究的热点。本文就 TAMs 的异质性和可塑性、TAMs 与其他免疫细胞之间的串扰和 TAMs 对肿瘤的作用等问题进行了综述, 并对 TAMs 的多种靶向治疗策略进行了总结和讨论。这些治疗策略包含抑制 TAMs 的招募、消耗 TAMs 以及调控 TAMs 的极化等方法 and 手段。这些研究有助于深入理解 TAMs 与肿瘤相互作用的机理, 并为肿瘤的联合治疗提供借鉴和参考。

**关键词:** 肿瘤相关巨噬细胞; 肿瘤微环境; 靶向治疗

中图分类号: R392; R73

文献标志码: A

## Research progress on immunotherapeutic strategies targeting tumor-associated macrophages

LUO Xin-Peng, LI Ya-Qian, LI Yu-Xuan, ZHAO Tong-Jun\*

(Institute of Biophysics, School of Science, Hebei University of Technology, Tianjin 300401, China)

**Abstract:** Tumor-associated macrophages (TAMs) are present in the tumor microenvironment and play pivotal roles in both anti-tumor and pro-tumor effects depending on their classically activated M1 or alternatively activated M2 subtype, respectively. M1 macrophages can inhibit tumor growth by releasing pro-inflammatory cytokines, but M2 macrophages principally contribute to tumor progression by promoting tumor proliferation, angiogenesis and metastasis. Significant attention has been drawn towards the development of TAMs in recent years. In this paper, we review the heterogeneity and plasticity of TAMs, the crosstalk between TAMs and other immune cells, and the effect of TAMs on tumors. We summarize a variety of targeted treatment strategies for TAMs in recent years. These therapeutic strategies mainly include inhibition of TAMs recruitment, depletion of TAMs and regulation of TAMs polarization. These studies may improve the understanding about the mechanism of TAMs-tumor interaction and provide inspiration for the combined treatment of tumors.

**Key words:** tumor-associated macrophages; tumor microenvironment; targeted therapy

虽然先天免疫系统和适应性免疫系统能够识别并清除肿瘤<sup>[1]</sup>, 但是肿瘤还是有可能逃脱免疫系统, 并通过调控免疫细胞的功能建立有利于肿瘤发展的免疫抑制性肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)<sup>[2]</sup>。巨噬细胞是先天免疫系统的重要组成部分, 具有高度的可塑性和异质性。巨噬细胞在不同的环境条件下极化为经典活化的 M1 型和交替活化的 M2 型<sup>[3]</sup>。M1 型巨噬细胞作为一种有效的抗肿瘤免

疫细胞, 能够高表达 MHCII 和诱导型一氧化氮合酶 2 (iNOS2), 分泌多种炎症细胞因子如白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6 和 IL-12, 发挥抗炎和抑制肿瘤的作用<sup>[4]</sup>。而 M2 型巨噬细胞被肿瘤细胞招募至

收稿日期: 2022-09-30; 修回日期: 2022-11-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(11735006)

\*通信作者: E-mail: zhaotj66@126.com

TME 中, 促进肿瘤的进展<sup>[5]</sup>。TME 中的巨噬细胞被称为肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs)。TAMs 通过产生细胞因子来促进血管生成并促进肿瘤细胞的生存和转移, 而且 TAMs 可以表达免疫抑制因子 (如 IL-10) 和转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), 能够有效抑制抗肿瘤免疫反应<sup>[6]</sup>。此外, 消耗 TAMs<sup>[7]</sup> 或者将巨噬细胞转化为抗肿瘤的 M1 型<sup>[8]</sup>, 会显著减少肿瘤细胞的生长。在 TME 中靶向 TAMs 已经发展成为一种有效的癌症免疫治疗策略。该策略将传统疗法或新兴的免疫疗法相结合发挥协同作用, 在癌症治疗中有重要的应用前景。

## 1 TAMs的异质性和可塑性

巨噬细胞来源于胚胎卵黄囊、胎儿肝脏以及骨髓, 分为骨髓源性巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophages, BMDMs) 和组织驻留型巨噬细胞 (tissue-resident macrophages, TRMs) 两种类型<sup>[9]</sup>。骨髓源性巨噬细胞来源于骨髓中的造血干细胞, 如肠巨噬细胞; 组织驻留型巨噬细胞是由卵黄囊和胎儿肝脏中的红髓系祖细胞产生, 如胰岛细胞<sup>[10]</sup>。同一组织中不同来源的巨噬细胞发挥不同的作用。例如在肺、脑和胰腺肿瘤中, 来自造血干细胞的 TAMs 更多表达与免疫抑制和抗原呈递相关的基因; 而胚胎来源的 TAMs 表达的基因与组织重塑和伤口愈合有关<sup>[11-12]</sup>。不同来源的巨噬细胞导致 TAMs 的异质性和可塑性是造成 TME 复杂性的重要原因。

20 世纪末以来, 人们逐渐认识到激活的巨噬细胞既可以杀死肿瘤细胞并诱导抗肿瘤活性, 也可以促进肿瘤的生长和转移<sup>[13]</sup>。进一步研究发现, 这种双重性是由于巨噬细胞的刺激因子和分泌产物的不同导致恶性肿瘤中巨噬细胞具有 M1 和 M2 两种表型<sup>[14]</sup>。在干扰素 (IFN)- $\gamma$ 、脂多糖 (LPS) 和肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  等促炎因子的刺激下, 巨噬细胞表现为 M1 型, 能够产生炎症反应, 发挥抗肿瘤作用, 并通过释放 IL-1 $\beta$ 、IL-12 和活性氧 / 氮中间体来促进抗肿瘤免疫反应<sup>[15]</sup>。而在 TME 中, 巨噬细胞被诱导也可以呈现出 M2 型特征。在 IL-4、IL-10、IL-13、糖皮质激素和免疫复合物等抗炎刺激的诱导下, 巨噬细胞会分泌高水平的 IL-10, 并且使甘露糖受体和半乳糖受体的表达增加<sup>[11]</sup>, 从而起到抗炎、促进伤口愈合和组织修复的作用, 促进肿瘤细胞的增殖、转移、血管生成和内渗。

M1 型和 M2 型巨噬细胞之间适当的平衡对维持组织稳态至关重要。然而, 大量证据表明广泛使

用的 M1/M2 巨噬细胞的比值并不能准确反映组织的炎症状态, 因为在组织微环境中存在多种促炎和抗炎因子的刺激。受到这些刺激的影响, 当巨噬细胞被招募到特定的组织时, 并不具有确定的极化方向, 而是表现出高度动态和异质性。因此, 综合各种刺激信号有可能更有利于全面深入地了解巨噬细胞的激活亚群。这些信号中比较重要的包括个体发生相关信号、组织特异性信号和其他外源性 / 内源性信号<sup>[16]</sup>。

## 2 TAMs与其他免疫细胞之间的串扰

TAMs 和其他免疫细胞之间的串扰是 TAMs 影响肿瘤免疫的重要方面。除巨噬细胞外, TMEs 还包含多个免疫细胞群如 T 细胞、B 细胞、自然杀伤 (NK) 细胞和中性粒细胞, 这些免疫细胞通过不同的信号通路相互作用<sup>[17]</sup>。巨噬细胞和 TME 内的其他免疫细胞在响应信号时可以表现出表型的可塑性, 从而产生动态的时空模式, 影响 TME 的免疫状态和肿瘤发展。对巨噬细胞和不同免疫细胞之间复杂串扰的深入研究使人们对巨噬细胞与肿瘤相互作用的认识不断深化。

在肿瘤的微环境中, I 型辅助 T (Th1) 细胞、NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs) 可以通过分泌 IFN- $\gamma$  来刺激巨噬细胞向 M1 型极化<sup>[18]</sup>。极化的 M1 型巨噬细胞可以释放多种促炎细胞因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12 和 IL-23) 和活性氧 / 氮中间体来实现其杀瘤活性。M1 型巨噬细胞可以产生趋化因子 (CXCL9 和 CXCL10) 来招募更多的 Th1 细胞, 从而形成正反馈, 并进一步放大 I 型免疫应答<sup>[19]</sup>。因此, M1 型巨噬细胞介导的免疫反应可以增强 TAMs 的抗原呈递能力, 有效提高其抗肿瘤作用。

M2 型巨噬细胞和其他免疫细胞 (Th2 细胞、嗜碱性粒细胞、调节性 T (Treg) 细胞) 之间的相互作用使得 II 型免疫反应增强, 并有助于肿瘤细胞向恶性肿瘤转化<sup>[20]</sup>。后者的免疫细胞群通过产生 IL-4、IL-13 或 IL-10 来诱导巨噬细胞向 M2 型极化, 从而使更多的 Th2 细胞可以被招募到 TME 中, 以响应从活化的 M2 型巨噬细胞中释放的趋化因子 (CCL17、CCL22 和 CCL24)<sup>[21]</sup>。另一方面, 已经证实 Treg 可以通过激活巨噬细胞的程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 来促进巨噬细胞的免疫抑制反应<sup>[22]</sup>。研究还表明, TME 中巨噬细胞的功能和多样性也受到肿瘤浸润的 B 细胞的影响。通过产生 IL-10 或免疫球蛋白,

B 细胞能够重塑巨噬细胞群使其向 M2 型转化<sup>[23]</sup>。然后, 肿瘤浸润的 M2 型巨噬细胞通过产生 IL-10 抑制树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 的抗原提呈能力, 并且阻碍 DC 细胞激活 CTLs, 从而引起肿瘤浸润的 DC 细胞功能障碍<sup>[24]</sup>。这导致免疫逃逸并且降低了 CD8<sup>+</sup>T 细胞对癌细胞的反应。虽然巨噬细胞和中性粒细胞之间的关联很少有报道, 但新的证据表明, TME 中巨噬细胞的消耗可以诱导产生高免疫抑制的中性粒细胞, 目前其信号机制尚不清楚<sup>[25]</sup>。总的来说, 巨噬细胞可以作为一个全局靶点来调节 TME 免疫系统中的先天免疫和适应性免疫。

### 3 TAMs对肿瘤的作用

在早期肿瘤中, M1 型巨噬细胞发挥抗肿瘤免疫作用, 与 T 细胞和干扰素一起抑制肿瘤的生长。然而, 随着肿瘤的发展, 巨噬细胞抑制肿瘤的功能逐渐丧失并表现出 M2 型促肿瘤特征<sup>[26]</sup>。TAMs 促进肿瘤发展的作用是多方面的。首先, TAMs 与免疫抑制性 TME 密切相关, 是导致多种人类癌症预后不良的重要原因<sup>[27]</sup>。TAMs 免疫抑制的主要表现是 TME 中比例更高的 M2 型 TAMs 会导致癌症的侵袭性增强并通过产生免疫抑制性 TME, 促进肿瘤内渗、侵袭和转移, 使肿瘤恶化<sup>[28]</sup>。其次, M2 型 TAMs 能够促进血管生成。M2 型 TAMs 是表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 的主要来源, 而 EGF 是肿瘤生长的直接促进因子。极化的 M2 型 TAMs 构成了一个复合细胞群, 包括促血管生成巨噬细胞、免疫抑制性巨噬细胞、血管周围巨噬细胞、转移相关巨噬细胞和侵袭性巨噬细胞<sup>[28]</sup>。TAMs 的促血管生成巨噬细胞通过分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)A、TGF- $\beta$  和血管生成趋化因子 (如 CXCL8 和 CXCL12), 促进 TME 中内皮细胞和成纤维细胞的激活和募集。因此, 促血管生成巨噬细胞有利于肿瘤的血管生成, 为肿瘤的快速生长提供足够的营养和氧气<sup>[29]</sup>。另外, 由 M2 型巨噬细胞产生的基质金属蛋白酶 (MMPs) 和组织蛋白酶能够降解周围的细胞外基质, 有利于癌细胞从原发肿瘤组织进行迁移。随着血管生成素 1 受体的表达, 血管周围的巨噬细胞可以帮助癌细胞进入血管中<sup>[30]</sup>。转移相关巨噬细胞 (MAMs) 能够产生 VEGF 受体 1 (VEGFR1)、趋化因子受体 CXCR3 和 CCR2, 为转移性癌细胞提供保护, 使其在循环系统中不被清除<sup>[31]</sup>。除此以外, 转移性癌细胞和转移瘤中的 MAMs 之间存在着强烈的串扰。MAMs

有助于癌细胞的存活, 这反过来又有利于 MAMs 在转移瘤中的保留。正是由于巨噬细胞在肿瘤的发生和发展中这些重要的作用使其成为抗肿瘤靶向治疗的重要靶点。

## 4 靶向TAMs的免疫治疗策略

巨噬细胞对癌细胞的影响具有双重性, 其作用有多方面, 可通过多种途径构建靶向 TAMs 的癌症治疗策略<sup>[9]</sup>。抑制 TAMs 的招募、消耗 TAMs 以及调控 TAMs 的极化都是癌症治疗的有效途径。靶向 TAMs 的免疫治疗策略如图 1 所示。

### 4.1 抑制TAMs的招募

研究表明, 外周血单核细胞被招募到 TME 中是通过肿瘤来源的多种趋化因子和细胞因子实现的。这些因子既包括 CCL2、CCL3、CCL4、CCL5 和 CXCL12, 也包括集落刺激因子 1 (CSF-1) 和 VEGF。CCL2 由 TME 中的单核细胞、肿瘤细胞和基质细胞释放, 其受体 CCR2 在招募骨髓源性单核细胞进入实体肿瘤并发展为 TAMs 的过程中发挥重要作用<sup>[32]</sup>。在乳腺癌中, 特异性单克隆抗体可以通过抑制 CCL2 来抑制 TAMs 的募集, 进而延缓肿瘤的进展和转移<sup>[32]</sup>。此外, 对小鼠卵巢癌模型的研究表明, 抗 CCL2 抗体治疗与化疗或免疫疗法的联合治疗可以提高其抗肿瘤作用<sup>[33]</sup>。总之, 在动物模型中, 阻断 CCL2/CCR2 轴是抑制巨噬细胞招募的有效方法。

CXCL12 作为一种趋化因子可诱导单核细胞转化为 M2 巨噬细胞, 因而降低了巨噬细胞对 T 淋巴细胞的激活作用, 提高了肿瘤中巨噬细胞的迁移、累积和生存的能力。研究发现, 来自肿瘤相关成纤维细胞的 CXCL12 能够招募 M2 型巨噬细胞, 并阻断 CXCL12 的受体 CXCR4, 显著降低了 M2 型巨噬细胞的趋化性<sup>[34]</sup>。因此, 破坏 CXCL12/CXCR4 轴也可能是抑制 TAMs 招募的一种策略。一项研究表明, 抑制 CXCL12/CXCR4 轴能够抑制小鼠 TAMs 的积累以及脓毒症引起的肿瘤进展<sup>[35]</sup>。然而, CXCL12/CXCR4 轴抑制剂在人类癌症的研究中尚未见报道。研究表明, CX3CL1/CX3CR1 轴通过增加对 M2 型巨噬细胞的募集促进皮肤癌的发生<sup>[36]</sup>; CX3CL1 在 TME 中能够促进肿瘤生长和转移<sup>[37]</sup>。因此, CX3CL1/CX3CR1 轴可能是抑制巨噬细胞募集的潜在靶点, 这为靶向 TAMs 的癌症免疫治疗提供了新的可能性。

### 4.2 消耗TAMs

诱导 TAMs 的凋亡也会阻止肿瘤的进展。CSF-1

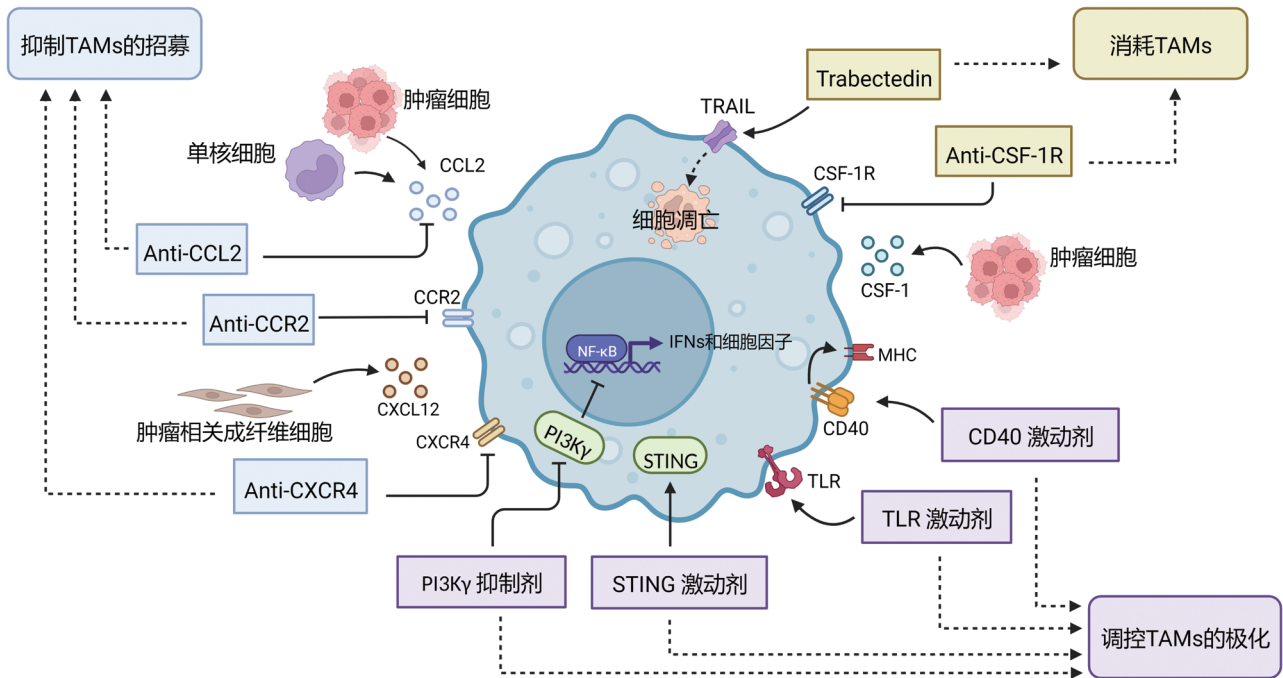


图1 靶向TAMs的免疫治疗策略示意图

是癌细胞释放的主要生长和分化因子, 与其同源受体 CSF-1R 相互作用, 该受体由巨噬细胞和单核细胞广泛表达<sup>[38]</sup>。阻断 CSF-1/CSF-1R 信号轴能够降低 TME 中巨噬细胞的丰度, 并增加 CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> T 细胞的丰度<sup>[11]</sup>。研究表明, CSF-1 或 CSF-1R 的高表达与一些恶性肿瘤的不良预后相关, 如霍奇金淋巴瘤和肝细胞癌<sup>[39-40]</sup>。阻断 CSF-1/CSF-1R 信号轴能够将 TAMs 从肿瘤促进表型转化为肿瘤杀伤表型<sup>[41]</sup>。因此, 阻断 CSF-1/CSF-1R 信号轴成为癌症免疫治疗的一种潜在策略。CSF-1R 是酪氨酸激酶受体家族的一员, 在与其配体 CSF-1 或 IL-34 结合时, 可以触发自身的同源二聚化, 并激活受体信号<sup>[41]</sup>。特别是 PLX3397 (pexidartinib), 作为一种口服的 CSF-1R 酪氨酸激酶抑制剂, 是临床研究中使用的最多的分子<sup>[42]</sup>。一项研究表明, 用 PLX3397 治疗乳腺肿瘤小鼠后, 小鼠巨噬细胞显著减少并且肿瘤生长延迟<sup>[43]</sup>。肌腱滑膜巨细胞瘤 (TGCT) 因具有高表达 CSF-1 和高浸润 CSF-1R 巨噬细胞的特征成为研究 CSF-1/CSF-1R 信号轴的热门模型。2019 年的一项 TGCT 的 3 期试验表明, 接受 PLX3397 治疗的患者症状和预后得到改善, PLX3397 是第一个在 TGCT 中显示出强大治疗效果的药物<sup>[44]</sup>。PLX3397 联合比尼米替尼 (binimetinib) 治疗晚期胃肠道间质瘤, 联合紫杉醇治疗晚期卵巢癌, 均表现

出良好的耐受性和临床治疗效果<sup>[45-46]</sup>。上述分析表明, 以 CSF-1/CSF-1R 信号轴为靶点是一种很有前途的癌症治疗策略, 而 CSF-1R 抑制剂在改善晚期癌症患者的预后方面具有巨大的潜力。

另外, 一些化合物如曲贝替丁 (trabectedin) 通过诱导巨噬细胞凋亡来有效地消耗巨噬细胞。Trabectedin 是一种二线抗肿瘤药物, 它通过与肿瘤细胞的 DNA 结合来触发肿瘤细胞的凋亡, 从而导致细胞周期的阻滞和双链 DNA 的断裂<sup>[47]</sup>。Germano 等<sup>[48]</sup>发现, trabectedin 可以通过 TNF 相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 的受体来诱导 TAMs 凋亡, 从而选择性消耗血液和肿瘤中的单核细胞或巨噬细胞。由于 TRAIL 受体的低表达水平, 单核细胞对 trabectedin 介导的细胞凋亡非常敏感。在临床前模型中, 有报道显示 trabectedin 在体外可以抑制皮肤黑色素瘤的生长和侵袭<sup>[49]</sup>。

尽管 TAMs 的消耗对抑制肿瘤进展有相当大的功效, 但精确控制 TAMs 的消耗水平和持续时间是非常重要的。不加选择地全身性消耗整个巨噬细胞群可能会促进肿瘤的进展<sup>[50]</sup>。巨噬细胞的过度消耗可能会破坏免疫稳态, 同时增加感染和自身免疫性疾病的风险。另外, 需要增加药物的剂量以实现 TAMs 的长期消耗, 这不可避免地会导致不良反应<sup>[51]</sup>。因此, 需要更多的临床实践来促进这种治疗策略的

成熟。

### 4.3 调控TAMs的极化

TAMs的一个重要特征是其具有可塑性,这已经得到充分的证实。调节巨噬细胞向M1型极化是一种肿瘤免疫治疗的替代策略<sup>[52]</sup>。目前正在研究的巨噬细胞极化调控策略主要集中在巨噬细胞靶向抗体、Toll样受体(TLRs)激动剂、磷酸肌醇3激酶- $\gamma$ (PI3K $\gamma$ )抑制剂、特异性纳米颗粒和干扰素基因刺激因子(STING)激动剂。

CD40是在巨噬细胞表面表达的TNF受体超家族的一员。CD40和CD40L之间的相互作用可以启动巨噬细胞产生促炎细胞因子和过表达MHC分子。因此,用激动性的抗CD40抗体可以激活TAMs的杀瘤功能,并恢复其对肿瘤的免疫监视<sup>[53]</sup>。最近一项研究发现,抗CD40抗体与抗IL-6抗体联合使用治疗胶质母细胞瘤,可以逆转TAMs为杀瘤表型<sup>[54]</sup>,更有效地抑制肿瘤进展。具有胶原结构的巨噬细胞受体(MARCO)是一种在M2型TAMs表面上过表达的清道夫受体,可作为癌症治疗靶点<sup>[55]</sup>。抗MARCO抗体可以阻断抑制性Fc受体,并将TAMs重编程为M1型,从而抑制肿瘤的进展和转移。

巨噬细胞作为先天免疫系统的主要组成部分,可以被模式识别受体激活,并向M1表型极化。因此,TLRs激动剂可以诱导M1表型的巨噬细胞产生,具有潜在的抗肿瘤作用。在黑色素瘤肿瘤模型中,TLR2激动剂能够特异性地刺激巨噬细胞向M1型极化<sup>[56]</sup>。瑞喹莫德(R848)作为TLR7和TLR8的双激动剂,也能够诱导巨噬细胞向M1表型极化。Weissleder和同事进行大规模筛选试验,设计出R848结合环糊精纳米颗粒(CDNPs)<sup>[57]</sup>。由于环糊精的独特优势,CDNPs具有较高的TAMs亲和力和药物结合亲和力,CDNPs的单药治疗可以通过调节TAMs的表型有效地缩小肿瘤的体积,并显著提高小鼠的存活率。2021年,Figueiredo等<sup>[58]</sup>发现,利用木质素纳米颗粒(LNPs)结合R848可以使M2型巨噬细胞重编程为M1型,用于增强化疗。另外,聚肌苷酸-聚胞苷酸(poly(I:C))是一种TLR3激动剂,由于其激活免疫系统的潜力,也被广泛用于癌症治疗<sup>[59]</sup>。2020年,Dacoba等<sup>[60]</sup>研究了透明质酸修饰的poly(I:C)纳米复合物,结果表明,该纳米复合物能有效地使巨噬细胞极化为M1型,并且具有良好的稳定性。

一些与代谢相关的信号通路对巨噬细胞表型的改变有重要影响。PI3K $\gamma$ 控制精氨酸酶1(Arg1)的

表达,并在调节免疫抑制TAMs的精氨酸代谢中起核心作用。同时,巨噬细胞中受核因子kappa-B(NF- $\kappa$ B)激活调控的促炎信号通路也被PI3K $\gamma$ 通路抑制<sup>[61]</sup>。因此,在炎症和癌症期间,PI3K $\gamma$ 控制着巨噬细胞在免疫激活和免疫抑制之间的转换。IPI-549是一种特异性的PI3K $\gamma$ 抑制剂,可以下调Arg1的表达,刺激NF- $\kappa$ B的激活,最终使巨噬细胞向M1型极化。一种含有聚合物纳米颗粒的IPI-549(IPI-549NP)增加了IPI-549在肿瘤部位的积累,增强了抗肿瘤免疫反应<sup>[62]</sup>。在小鼠胰腺癌和黑色素瘤模型中,IPI-549NP促进了免疫刺激的转录程序,能够激活CD8<sup>+</sup>T细胞发挥其细胞毒性功能,并通过延长宿主生存来阻止肿瘤进展。此外,检查点抑制剂治疗也受益于对PI3K $\gamma$ 的抑制,结果表现为在携带肿瘤的小鼠中,肿瘤明显消退并且小鼠存活率提升<sup>[63]</sup>。因此,通过抑制PI3K $\gamma$ 使巨噬细胞向M1型极化来激活抗肿瘤免疫反应,将是一种很有前途的治疗方法。

一些纳米材料通过与巨噬细胞相互作用对免疫调节具有直接影响<sup>[64]</sup>。阿霉素是一种由磁性氧化铁纳米颗粒(IONPs)组成的抗肿瘤药物,可以重编程TAMs,使巨噬细胞发挥抗肿瘤作用,这可能对增强巨噬细胞所调节的癌症免疫治疗大有帮助<sup>[65]</sup>。一项研究发现铁螯合的黑色素样纳米颗粒可以使促进肿瘤的M2型巨噬细胞重新极化为M1型,可将其开发成专门性的抗原提呈细胞(APCs),来呈递光热治疗诱导的肿瘤相关抗原<sup>[66]</sup>。因此,铁螯合的黑色素样纳米颗粒可以激活适应性免疫反应,并抑制肿瘤的进展。最新一项研究设计出的甘露糖螯合氧化铁纳米颗粒(man-IONPs)可以将TAMs重编程为M1型巨噬细胞,对肝癌进展有巨大抑制作用<sup>[67]</sup>。此外,Chen等<sup>[68]</sup>开发了一种免疫治疗凝胶,该凝胶由抗CD47抗体偶联碳酸钙纳米颗粒组成。该纳米颗粒诱导TAMs极化为M1型,从而促进巨噬细胞的抗原呈递作用,来启动T细胞介导的适应性免疫反应。同时,释放的抗CD47抗体促进了巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用。

STING是一种胞质DNA传感器,存在于多种免疫细胞中,可控制宿主防御相关基因的转录。当被激动剂激活时,STING刺激信号通路使免疫细胞产生多种促炎细胞因子和趋化因子,特别是产生的I型IFNs可以促进Th1介导的免疫反应<sup>[69]</sup>,因此STING能够使TAMs极化为M1型。然而,由于STING激动剂对酶降解敏感,其给药途径仅限于病

灶内注射,这仍然是阻碍其临床转化成功的障碍<sup>[70]</sup>。由纳米材料开发出来的药物传递系统能克服这个障碍。Shac 等<sup>[71]</sup>合成了用于保护 cGAMP 传递的 STING 活性聚合纳米颗粒,可以使肿瘤免疫微环境从免疫抑制性转化为免疫原性和肿瘤杀伤活性。在用 STING 活性纳米颗粒处理的肿瘤中,巨噬细胞极化为 M2 型的比例明显降低。另外,基于锰离子 ( $Mn^{2+}$ ) 的纳米组合物被证明是一种 STING 激动剂,通过启动免疫系统来促进抗肿瘤治疗<sup>[72]</sup>。在不同的肿瘤模型中,使用很小剂量的 STING 激动剂就表现出了显著的治疗效果,并且 TAMs 群体显示出 M1/M2 比例增加,表明 TAMs 向 M1 型转化。

## 5 总结与展望

近年来,巨噬细胞相关疾病尤其是癌症的诊断与治疗的研究取得了引人注目的进展<sup>[73]</sup>。在肿瘤微环境中,TAMs 主要表现出来的是 M2 型促肿瘤特征,TAMs 的大量存在与肿瘤的复发转移密切相关<sup>[74]</sup>。通过抑制 TAMs 的招募、消耗 TAMs 以及调控 TAMs 的极化,靶向 TAMs 治疗取得了长足进展。然而,仍然有许多问题需要进一步研究和探讨。

第一,巨噬细胞在不同组织中分化和多样性的机制仍然是一个尚待解决的重要的问题。TME 中巨噬细胞的各种功能特征与巨噬细胞的分化和多样性密切相关。目前,对异质性巨噬细胞的评估通常限于巨噬细胞群体中,从单细胞水平上阐明巨噬细胞的异质性仍面临巨大挑战。对巨噬细胞的表型和功能进行更基础的研究,进而阐明巨噬细胞对肿瘤的双重影响,可以为更具体的靶向 TAMs 治疗策略提供借鉴与参考<sup>[75]</sup>。

第二,尽管 TAMs 靶向策略在抗肿瘤方面取得巨大成效,但由于巨噬细胞对肿瘤影响的复杂性,TAMs 依然会导致各种癌症的化疗耐药性。其中重要的机制包括 M2 型巨噬细胞诱导的上皮-间充质转化、M2 型巨噬细胞产生代谢物和 M2 型巨噬细胞诱导产生抗凋亡信号<sup>[74, 76-77]</sup>。M2 型巨噬细胞产生的刺激作用会严重影响临床放疗的效果。因此,将 TAMs 靶向疗法作为一种补充的治疗方法,与放疗、化疗或免疫疗法协同作用能一定程度上抵抗癌症治疗的耐药性。

第三,由非特异性巨噬细胞相互作用引起的高脱靶效应是 TAMs 靶向治疗的一个主要困难。尽管纳米技术在医学上得到了较为广泛深入的应用,但要达到预期的靶向精确度仍然是一个艰巨的挑战。

由于体内环境是高度复杂和动态的,设计一个简单而有效并且具有高特异性和亲和力的巨噬细胞靶向给药系统至关重要。生理学、生物物理学和生物化学领域的进展和发现有可能为构建所需的给药输送系统铺平道路。根据目前的研究进展,在以下诸领域值得预期:生理学上,纳米粒的粒径、表面电荷和形状质地能影响巨噬细胞的摄取,带正电的纳米粒比中性或表面负电纳米粒内化效率更高,硬质球形纳米粒比软质圆柱形纳米粒更易吞噬;运用生物物理学知识构建理论模型,可以从理论层面了解 TME 中 TAMs 与肿瘤免疫相互作用的机制,并根据模拟结果找到适宜的靶向治疗方案;在生物化学领域,构建脂质纳米粒的 M1 型巨噬细胞递送体系,利用巨噬细胞靶向 TME 后可持续释放化疗药物及治疗性细胞因子,显著提高肿瘤组织中 M1 型巨噬细胞和  $CD8^+$  T 细胞比例,实现化学-细胞联合治疗。

## [参 考 文 献]

- [1] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 2010, 140: 883-99
- [2] Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*, 2008, 27: 5904-12
- [3] Di Martile M, Farini V, Consonni FM, et al. Melanoma-specific bcl-2 promotes a protumoral M2-like phenotype by tumor-associated macrophages. *J Immunother Cancer*, 2020, 8: e000489
- [4] Wang J, Mi S, Ding M, et al. Metabolism and polarization regulation of macrophages in the tumor microenvironment. *Cancer Lett*, 2022, 543: 215766
- [5] Tajaldini M, Saeedi M, Amirani T, et al. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) and tumor-associated macrophages (TAMs); where do they stand in tumorigenesis and how they can change the face of cancer therapy? *Eur J Pharmacol*, 2022, 928: 175087
- [6] Jayasingam SD, Citartan M, Thang TH, et al. Evaluating the polarization of tumor-associated macrophages into M1 and M2 phenotypes in human cancer tissue: technicalities and challenges in routine clinical practice. *Front Oncol*, 2020, 1: 1512
- [7] de Groot AE, Myers KV, Krueger TEG, et al. Targeting interleukin 4 receptor  $\alpha$  on tumor-associated macrophages reduces the pro-tumor macrophage phenotype. *Neoplasia*, 2022, 32: 100830
- [8] Gunassekaran GR, Poongkavithai Vadevoo SM, Baek MC, et al. M1 macrophage exosomes engineered to foster M1 polarization and target the IL-4 receptor inhibit tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages into M1-like macrophages. *Biomaterials*, 2021, 278: 121137
- [9] Mantovani A, Allavena P, Marchesi F, et al. Macrophages as tools and targets in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 799-820

- [10] Guerriero JL. Macrophages: the road less traveled, changing anticancer therapy. *Trend Mol Med*, 2018, 24: 472-89
- [11] DeNardo DG, Ruffell B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 369-82
- [12] Duan Z, Luo Y. Targeting macrophages in cancer immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 127
- [13] Mantovani A, Bottazzi B, Colotta F, et al. The origin and function of tumor-associated macrophages. *Immunol Today*, 1992, 13: 265-70
- [14] Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*, 2014, 41: 14-20
- [15] Arora S, Dev K, Agarwal B, et al. Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary diseases. *Immunobiology*, 2018, 223: 383-96
- [16] Florent G, Schultze JL, Murray P J, et al. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nat Immunol*, 2016, 17: 34-40
- [17] Garner H, de Visser KE. Immune crosstalk in cancer progression and metastatic spread: a complex conversation. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20: 483-97
- [18] Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol*, 2010, 11: 889-96
- [19] Zhao X, Di Q, Liu H, et al. MEF2C promotes M1 macrophage polarization and Th1 responses. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19: 540-53
- [20] DeNardo DG, Barreto JB, Andreu P, et al. CD4<sup>+</sup> T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. *Cancer Cell*, 2009, 16: 91-102
- [21] Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 958-69
- [22] Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*, 2015, 27: 462-72
- [23] Wong SC, Pauax AL, Chittechath M, et al. Macrophage polarization to a unique phenotype driven by B cells. *Eur J Immunol*, 2010, 40: 2296-307
- [24] Ruffell B, Chang-Strachan D, Chan V, et al. Macrophage IL-10 blocks CD8<sup>+</sup> T cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells. *Cancer Cell*, 2014, 26: 623-37
- [25] Kumar V, Donthireddy L, Marvel D, et al. Cancer-associated fibroblasts neutralize the anti-tumor effect of CSF1 receptor blockade by inducing PMN-MDSC infiltration of tumors. *Cancer Cell*, 2017, 32: 654-68
- [26] Powers AA, Eisenberg SH, Jones KE, et al. 6.27 - Cellular indoctrination: how the tumor microenvironment reeducates macrophages towards nefarious ends[M]//Kenakin T. *Comprehensive Pharmacology*. Oxford: Elsevier, 2022: 552-79
- [27] Pittet MJ, Michielin O, Migliorini D. Clinical relevance of tumour-associated macrophages. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19: 402-21
- [28] Christofides A, Strauss L, Yeo A, et al. The complex role of tumor-infiltrating macrophages. *Nat Immunol*, 2022, 23: 1148-56
- [29] Lin EY, Pollard JW. Tumor-associated macrophages press the angiogenic switch in breast cancer. *Cancer Res*, 2007, 67: 5064-6
- [30] Lapenna A, De Palma M, Lewis CE. Perivascular macrophages in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 689-702
- [31] Kitamura T, Qian BZ, Soong D, et al. CCL2-induced chemokine cascade promotes breast cancer metastasis by enhancing retention of metastasis-associated macrophages. *J Exp Med*, 2015, 212: 1043-59
- [32] Wang YF, Yu L, Hu ZL, et al. Regulation of CCL2 by EZH2 affects tumor-associated macrophages polarization and infiltration in breast cancer. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 748
- [33] Moisan F, Francisco EB, Brozovic A, et al. Enhancement of paclitaxel and carboplatin therapies by CCL2 blockade in ovarian cancers. *Mol Oncol*, 2014, 8: 1231-9
- [34] Li X, Bu W, Meng L, et al. CXCL12/CXCR4 pathway orchestrates CSC-like properties by CAF recruited tumor associated macrophage in OSCC. *Exp Cell Res*, 2019, 378: 131-8
- [35] Mota JM, Leite CA, Souza LE, et al. Post-sepsis state induces tumor-associated macrophage accumulation through CXCR4/CXCL12 and favors tumor progression in mice. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4: 312-22
- [36] Ishida Y, Kuninaka Y, Yamamoto Y, et al. Pivotal involvement of the CX3CL1-CX3CR1 axis for the recruitment of M2 tumor-associated macrophages in skin carcinogenesis. *J Invest Dermatol*, 2020, 140: 1951-61
- [37] Conroy MJ, Lysaght J. CX3CL1 signaling in the tumor microenvironment[M]//Birbrair A. *Tumor microenvironment: the role of chemokines - Part A*. Cham: Springer International Publishing, 2020: 1-12
- [38] Kubli SP, Berger T, Araujo DV, et al. Beyond immune checkpoint blockade: emerging immunological strategies. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 899-919
- [39] Koh YW, Park C, Yoon DH, et al. CSF-1R expression in tumor-associated macrophages is associated with worse prognosis in classical hodgkin lymphoma. *Am J Clinl Pathol*, 2014, 141: 573-83
- [40] Jia JB, Wang WQ, Sun HC, et al. High expression of macrophage colony-stimulating factor-1 receptor in peritumoral liver tissue is associated with poor outcome in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Oncologist*, 2010, 15: 732-43
- [41] Cannarile MA, Weisser M, Jacob W, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. *J Immunother Cancer*, 2017, 5: 53
- [42] Butowski N, Colman H, De Groot JF, et al. Orally administered colony stimulating factor 1 receptor inhibitor PLX3397 in recurrent glioblastoma: an Ivy Foundation Early Phase Clinical Trials Consortium phase II study. *Neuro Oncol*, 2016, 18: 557-64
- [43] Shiao SL, Ruffell B, DeNardo DG, et al. TH2-polarized

- CD4<sup>+</sup> T cells and macrophages limit efficacy of radiotherapy. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3: 518-25
- [44] Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2019, 394: 478-87
- [45] Rosenbaum E, Kelly C, D'Angelo SP, et al. A phase I study of Binimetinib (MEK162) combined with Pexidartinib (PLX3397) in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor. *Oncologist*, 2019, 24: 1309-e983
- [46] Wesolowski R, Sharma N, Reebel L, et al. Phase Ib study of the combination of pexidartinib (PLX3397), a CSF-1R inhibitor, and paclitaxel in patients with advanced solid tumors. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919854238
- [47] D'Incalci M, Badri N, Galmarini CM, et al. Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. *Br J Cancer*, 2014, 111: 646-50
- [48] Germano G, Frapolli R, Belgiovine C, et al. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. *Cancer Cell*, 2013, 23: 249-62
- [49] Carminati L, Pinessi D, Borsotti P, et al. Antimetastatic and antiangiogenic activity of trabectedin in cutaneous melanoma. *Carcinogenesis*, 2019, 40: 303-12
- [50] Beffinger M, de Lara PT, Tugues S, et al. CSF1R-dependent myeloid cells are required for NK-mediated control of metastasis. *JCI Insight*, 2018, 3: e97792
- [51] Cassetta L, Pollard JW. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17: 887-904
- [52] Molgora M, Colonna M. Turning enemies into allies-reprogramming tumor-associated macrophages for cancer therapy. *Med*, 2021, 2: 666-81
- [53] Tang T, Cheng X, Truong B, et al. Molecular basis and therapeutic implications of CD40/CD40L immune checkpoint. *Pharmacol Ther*, 2021, 219: 107709
- [54] Yang F, He Z, Duan H, et al. Synergistic immunotherapy of glioblastoma by dual targeting of IL-6 and CD40. *Nat Commun*, 2021, 12: 3424
- [55] Xing Q, Feng Y, Sun H, et al. Scavenger receptor MARCO contributes to macrophage phagocytosis and clearance of tumor cells. *Exp Cell Res*, 2021, 408: 112862
- [56] Feng Y, Mu R, Wang Z, et al. A toll-like receptor agonist mimicking microbial signal to generate tumor-suppressive macrophages. *Nat Commun*, 2019, 10: 2272
- [57] Rodell CB, Arlauckas SP, Cuccarese MF, et al. TL-R7/8-agonist-loaded nanoparticles promote the polarization of tumour-associated macrophages to enhance cancer immunotherapy. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2: 578-88
- [58] Figueiredo P, Lepland A, Scodeller P, et al. Peptide-guided resiquimod-loaded lignin nanoparticles convert tumor-associated macrophages from M2 to M1 phenotype for enhanced chemotherapy. *Acta Biomater*, 2021, 133: 231-43
- [59] Kyi C, Roudko V, Sabado R, et al. Therapeutic immune modulation against solid cancers with intratumoral Poly-ICLC: a pilot trial. *Clin Cancer Res*, 2018, 24: 4937-48
- [60] Dacoba TG, Anfray C, Mainini F, et al. Arginine-based poly(I:C)-loaded nanocomplexes for the polarization of macrophages toward M1-antitumoral effectors. *Front Immunol*, 2020, 11: 1412
- [61] Sun P, Meng LH. Emerging roles of class I PI3K inhibitors in modulating tumor microenvironment and immunity. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41: 1395-402
- [62] Zhang X, Shen L, Liu Q, et al. Inhibiting PI3 kinase- $\gamma$  in both myeloid and plasma cells remodels the suppressive tumor microenvironment in desmoplastic tumors. *J Control Release*, 2019, 309: 173-80
- [63] De Henau O, Rausch M, Winkler D, et al. Overcoming resistance to checkpoint blockade therapy by targeting PI3K $\gamma$  in myeloid cells. *Nature*, 2016, 539: 443-47
- [64] Moradinasab S, Pourbagheri-Sigaroodi A, Ghaffari SH, et al. Targeting macrophage-mediated tumor cell phagocytosis: an overview of phagocytosis checkpoints blockade, nanomedicine intervention, and engineered CAR-macrophage therapy. *Int Immunopharmacol*, 2022, 103: 108499
- [65] Mulens-Arias V, Rojas JM, Barber DF. The use of iron oxide nanoparticles to reprogram macrophage responses and the immunological tumor microenvironment. *Front Immunol*, 2021, 12: 693709
- [66] Rong L, Zhang Y, Li WS, et al. Iron chelated melanin-like nanoparticles for tumor-associated macrophage repolarization and cancer therapy. *Biomaterials*, 2019, 225: 119515
- [67] Cui R, Wang L, Zhang D, et al. Combination therapy using microwave ablation and d-mannose-chelated iron oxide nanoparticles inhibits hepatocellular carcinoma progression. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 3475-85
- [68] Chen Q, Wang C, Zhang X, et al. *In situ* sprayed bioreponsive immunotherapeutic gel for post-surgical cancer treatment. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14: 89-97
- [69] Wang Q, Bergholz JS, Ding L, et al. STING agonism reprograms tumor-associated macrophages and overcomes resistance to PARP inhibition in BRCA1-deficient models of breast cancer. *Nat Commun*, 2022, 13: 3022
- [70] Shakfa N, Li D, Nersesian S, et al. The STING pathway: therapeutic vulnerabilities in ovarian cancer. *Br J Cancer*, 2022, 127: 603-11
- [71] Shae D, Becker KW, Christov P, et al. Endosomolytic polymersomes increase the activity of cyclic dinucleotide STING agonists to enhance cancer immunotherapy. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14: 269-78
- [72] Sun X, Zhang Y, Li J, et al. Amplifying STING activation by cyclic dinucleotide-manganese particles for local and systemic cancer metalloimmunotherapy. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16: 1260-70
- [73] van der Meel R, Sulheim E, Shi Y, et al. Smart cancer nanomedicine. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14: 1007-17
- [74] Sun D, Luo T, Dong P, et al. M2-polarized tumor-associated macrophages promote epithelial-mesenchymal transition via activation of the AKT3/PRAS40 signaling pathway in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Cell Biochem*, 2020, 121: 2828-38
- [75] Weissleder R, Pittet MJ. The expanding landscape of



- inflammatory cells affecting cancer therapy. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4: 489-98
- [76] Halbrook C J, Pontious C, Kovalenko I, et al. Macrophage-released pyrimidines inhibit gemcitabine therapy in pancreatic cancer. *Cell Metab*, 2019, 29: 1390-9
- [77] Fu E, Liu T, Yu S, et al. M2 macrophages reduce the radiosensitivity of head and neck cancer by releasing HB-EGF. *Oncol Rep*, 2020, 44: 698-710