

肿瘤相关巨噬细胞在非黑色素瘤皮肤癌中的研究进展^{*}

曹青 综述 岑瑛 陈俊杰 审校

(四川大学华西医院美容整形烧伤科, 四川 成都 610041)

【摘要】 肿瘤微环境为肿瘤发生发展的“土壤”, 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是肿瘤微环境免疫细胞中的重要组成部分, 是一种重要的炎症反应细胞, 高度异质性和高度可塑性是巨噬细胞的特征, 其可在不同的肿瘤微环境条件下极化为不同组织亚型, 大量研究表明 TAMs 在非黑色素瘤皮肤癌的发生、发展及免疫调节中发挥重要作用。尽管目前尚未完全了解非黑色素瘤皮肤癌(NMSC)的具体发病机制, 但 TAMs 对非黑色素瘤皮肤癌发生发展的作用逐渐得到公认。本文就 TAMs 在常见非黑色素瘤皮肤癌(皮肤鳞状细胞癌及皮肤基底细胞癌)中的发生发展机制及靶向治疗做一综述以供临床借鉴。

【关键词】 肿瘤相关巨噬细胞; 皮肤鳞状细胞癌; 皮肤基底细胞癌; 作用机制; 靶向治疗

【中图分类号】 R739.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 06. 029

Research progress of tumor-associated macrophages in non-melanoma skin cancer

CAO Qing reviewing, CEN Ying, CHEN Junjie checking

(Department of Aesthetic Plastic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 The tumor microenvironment is the “soil” for tumorigenesis and development. Tumor-associated macrophages are an important part of immune cells in the tumor microenvironment and are an important inflammatory response cell. Highly heterogeneous and highly plastic are macrophages. It can be polarized into different tissue subtypes under different tumor microenvironment conditions. A large number of studies have shown that TAMs play an important role in the occurrence, development and immune regulation of non-melanoma skin cancer. Although the specific pathogenesis of non-melanoma skin cancer is not yet fully understood, the role of TAMs on the occurrence and development of non-melanoma skin cancer is gradually recognized. This article reviews the occurrence and development mechanisms and targeted therapy of TAMs in common non-melanoma skin cancers (squamous cell carcinoma of the skin and basal cell carcinoma of the skin) for clinical reference.

【Key words】 Tumor-associated macrophages; Skin squamous cell carcinoma Basal; cell carcinoma of the skin; Mechanism of action; Targeted therapy

皮肤癌是白种人中最常见的癌症之一, 占有诊断癌症的 4%~5%, 并且有上升趋势^[1]。皮肤癌大致分为两类: 非黑色素瘤皮肤癌(Non melanoma skin Cancer, NMSC)和黑色素瘤。最常见的 NMSC 是基底细胞癌(Basal cell carcinoma, BCC)、鳞状细胞癌(Squamous cell carcinoma, SCC)和光化性角化病(Actinic Keratosis, AK)^[2], 其中 BCC 和 SCC 分别占 NMSC 的 70% 和 25%^[3], 在早期诊断并积极治疗情况下 NMSC 的预后良好, 通常来说 BCC 恶性程度较低, 局部侵袭、

组织破坏和复发的能力有限; CSCC 更容易发生转移, 转移率为 0.1%~9.9%, 占 NMSC 死亡人数的 75%^[4]。目前随着肿瘤微环境研究深入, “种子”与“土壤”学说为人们认识肿瘤发生发展提供新的视角, 因此研究肿瘤微环境中重要组成部分之肿瘤相关巨噬细胞以及巨噬细胞在肿瘤发展中的作用机制显得尤为重要。

1 巨噬细胞的起源、分化及招募

巨噬细胞(Macrophages)源于单核细胞, 是一种位于组织内的白血球^[5]。属于单核吞噬系统(Mononuclear Phagocytic system, MPS)的一部分, 是一组发挥作用的终末分化细胞, 巨噬细胞在维持组织稳态, 抵抗炎症和抗感染中起关键作用。在经典的巨噬细胞发育模型中, 骨髓内的造血干细胞产生髓系祖细胞, 通过循序渐进的分化最终成为循环的单核细胞。单核细胞有两种亚型, 炎症单核细胞介导血管外炎症反应, 巡逻单核

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目(2020YFS0267)

通信作者: 岑瑛, E-mail: cenyinhx@163.com

引用本文: 曹青, 岑瑛, 陈俊杰. 肿瘤相关巨噬细胞在非黑色素瘤皮肤癌中的研究进展[J]. 西部医学, 2022, 34(6): 923-927. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 06. 029

细胞负责清除血管内受损细胞和碎片。单核细胞经内皮外渗入组织后,可分化为巨噬细胞^[6]。肿瘤相关巨噬细胞(Tumour-associated macrophages, TAMs)则是指在肿瘤微环境中,经由肿瘤细胞相关因子的刺激促使单核细胞形成与肿瘤发生发展有着密切联系的巨噬细胞,它在肿瘤微环境中具有相对较为复杂的功能,可以借助分泌相关因子抑制免疫应答;还能够依靠淋巴管和肿瘤血管生成方式的不同去影响肿瘤的侵袭、增殖、转移和转归等能力。正因如此,临床对其在肿瘤免疫中的作用得到临床越来越多的重视^[7-8]。经相关临床实验证实, TAMs 在肿瘤发生和发展中具有重要的作用,其促癌作用也逐渐成为临床研究的重点^[9]。巨噬细胞极易被肿瘤细胞招募至此种炎症系统中演变成 TAMs,并参与肿瘤发生和发展的整个过程,因此可将其视为肿瘤微环境的特殊组成部分,同时凭借其特定的调节方式参与细胞的侵袭、增殖和转移^[10-11]。TAMs 能在不同的肿瘤微环境条件下极化为两种功能不同的亚型^[12],例如在 IFN- γ 、微生物产物(如脂多糖)或 GM-CSF 激活条件下分化为 M1 巨噬细胞, M1 巨噬细胞能抑制肿瘤^[13],同时能分泌高水平的促炎细胞因子,如白细胞介素-12 (IL-12), IL-1, IL-23, 肿瘤坏死因子 α (TNF α) 和基质细胞来源因子 1 α (SDF1 α)^[14]。相反,在 IL-4、IL-13、IL-10 和 M-CSF/CSF-1 激活条件下分化为 M2 巨噬细胞, M2 巨噬细胞产生 IL-1 β , IL-10、基质金属蛋白酶(MMPs)、转化生长因子 β (TGF- β) 和血管内皮生长因子(VEGF)。在肿瘤微环境中, M2 型 TAM 具有促进肿瘤血管及周围淋巴管形成生成,促进机体组织重建和损伤修复,以及促进肿瘤发生发展等功能^[15]。因此 TAMs 倾向认为是 M2 样表型,相关研究表明, TAMs 是由多个具有重叠特征的不同极化状态巨噬细胞群体组成^[16-17],并且两者在不同的刺激条件下彼此的表型和功能又可以相互转化^[18]。因此,为了进一步区分巨噬细胞的不同极化状态,也有人将 M2 巨噬细胞分为 M2a(由 IL-4 或 IL-13 诱导)、M2b(由免疫复合物结合 IL-1b 或 LPS 诱导)、M2c(由 IL-10、TGF β 或糖皮质激素诱导)和 M2d(传统的 M2 巨噬细胞,发挥免疫抑制作用)^[19-20]。

2 巨噬细胞在肿瘤中的作用机制

2.1 M1 肿瘤相关巨噬细胞抑制肿瘤机制 一般认为, M1 型巨噬细胞具有促炎抗肿瘤作用, M1 型巨噬细胞能够识别肿瘤细胞并通过免疫机制杀死肿瘤细胞,研究发现 M1 型巨噬细胞是通过以下两种机制来杀伤肿瘤细胞: M1 型巨噬细胞直接介导细胞毒性杀死肿瘤细胞,相关研究表明,巨噬细胞释放活性氧(ROS)和 NO 等杀伤肿瘤分子,对肿瘤细胞具有细胞毒性作用^[21]。另一种机制是抗体依赖细胞介导的细胞毒性(ADCC)杀死肿瘤细胞^[22]。

2.2 M2 巨噬细胞促进血管生成 经研究发现^[23],血管的生成是实体瘤生长的基础,不仅存在于肿瘤生长的每个时期,还可以通过新生的血管达到远处转移的目的。血管生成是癌症和癌症间质细胞作为转移性疾病的先决条件^[24]。它需要基底膜的降解以及内皮细胞的增殖和迁移。TAMs 广泛参与血管生成过程的每个步骤:通过基质金属蛋白酶(MMPs)和组织蛋白酶的产生来降解基底膜^[25];促血管生成生长因子如 VEGF、

PDGF、碱性 FGF (bFGF) 和趋化因子 CCL2 和 CXCL8 的分泌,这些因子不仅提供维持癌细胞生长所需的血管网络,而且促进肿瘤的传播^[26]。此外,基质金属蛋白酶降解肿瘤细胞周围的组织基质,释放肝素结合生长因子,如 VEGF-A,以进一步支持血管生成。最后, VEGFA 和 CCL2 也作为单核细胞募集的强趋化因子,它们的表达与人浸润性导管乳腺癌中 TAMs 的增加和肿瘤血管化水平高呈正相关^[27]。因此, TAMs 是癌细胞扩增血管生成的一种间接机制,与肿瘤来源的血管生成因子共同促进肿瘤新生血管的形成。

2.3 TAMs 促进肿瘤转移 肿瘤的转移主要是指肿瘤细胞由原发部位逃逸后,经过淋巴管道、体腔或血液循环等方式在其他部位继续生长的过程,大致可分为三个步骤,由原发部位脱落—脉管内的入侵或外渗—转移区域的适应性生长^[28]。经研究证实^[29],在上述的每个阶段 TAMs 均参与其中。目前相关研究表明,肿瘤转移的最主要的原因是肿瘤组织内皮细胞基底膜的降解和损伤。临床上肿瘤转移也是肿瘤治疗预后不良的重要表现。有报道称活化的 TAMs 通过产生可溶性因子直接促进肿瘤转移^[30]。M2 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤微环境中能有效分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、组织蛋白酶、丝氨酸蛋白酶类因子,它们能破坏内皮细胞的基底膜并且分解细胞外基质中的各种胶原蛋白等成分,从而帮助肿瘤细胞和肿瘤间质细胞迁徙转移^[31-32]。上皮-间充质转化(EMT)也是肿瘤转移侵袭的基础^[33]。这一转化过程赋予了肿瘤细胞的干细胞特性,并使肿瘤获得了迁移侵袭的能力^[34]。此外,肿瘤细胞产生的细胞因子也能有效影响 TAMs 的分化状态,从而在 EMT 与 TAMs 之间形成正反馈回路^[35]。何楠等^[36]研究发现, TAMs 对胃癌患者肿瘤细胞的侵袭和转移,可直接通过激活 TGF- β /BMPs、TNF- α /Wnt、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)和 IL-6/STAT3/IRF4 等多条信号通路来完成。

2.4 M2 巨噬细胞促进肿瘤细胞的增殖和侵袭 肿瘤细胞增殖与 TAMs 浸润密切相关。肿瘤微环境中的蛋白酶主要来源于 TAMs 的产生,其破坏细胞外基质促进肿瘤侵袭。随着 TAMs 衍生表皮生长因子(EGF)的激活,乳腺癌中癌细胞侵袭形成和基质降解增加^[37]。研究表明, TAMs 可以表达多种刺激肿瘤细胞增殖和有利于肿瘤细胞存活的细胞因子,血小板源性生长因子(PDGF)、包括上皮生长因子(EGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、TGF- β 1 和因子受体家族上皮生长配体(EGFR)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)^[38]。总之, TAMs 是肿瘤组织中 EGF 分泌的重要细胞来源^[39]。研究还表明, TAMs 与肌成纤维细胞之间构成 CCL5 和 CCL18 的正反馈回路,驱动叶状肿瘤(PT)的恶性侵袭。CCL5 与 CCR5 结合,激活 AKT 信号来招募和重新极化 TAMs。TAMs 释放 CCL18,通过将间充质成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,进一步诱导恶性 PTs 侵袭,导致 PTs 恶性^[40]。

2.5 TAMs 的免疫调节 TAMs 可调节 T 细胞和 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。M1 巨噬细胞增加了纤维化肝中总 NK 细胞和活化 NK 细胞的数量,释放凋亡诱导配体(TRAIL),诱导 HSC 凋亡^[41]。此外 TAMs 还可以通过精氨

酸酶 1、iNOS、氧自由基或氮类代谢 L-精氨酸来直接抑制 CD8 + T 细胞增殖^[42-44]。此外, TAMs 通过 CCL22 招募 Treg, 进一步抑制 T 细胞的抗肿瘤免疫反应^[45]。条件性 TAMs 消融术通过降低异种移植小鼠的 CCL20 水平, 阻断 Treg 细胞募集并抑制肿瘤生长^[46]。肿瘤部位的炎症反应可以促进肿瘤的生长和进展, 炎症和免疫逃避被认为是癌症的特征。据报道, TAMs 还可促进癌症相关炎症, 通过炎症性 Th 亚群(如 TFH)的产生导致肿瘤发生^[47]。

3 巨噬细胞在皮肤鳞状细胞癌中的相关研究

在肿瘤发生发展中, TAMs 释放多种有利于癌变的因子, 如血管内皮生长因子(VEGF)-C、基质金属蛋白酶(MMPs), 特别是 MMP9、MMP10 和 MMP11。肿瘤炎症浸润中大量巨噬细胞促进促炎细胞的表达, 促炎细胞释放刺激肿瘤生长和血管生成的细胞因子^[48-49]。相关研究表明, M2 型 TAMs 密集浸润到淋巴结转移, 提示巨噬细胞可能通过吸引肿瘤细胞参与 SCC 转移^[50-51]。最近研究表明, TAMs 的炎症浸润可能与更晚期的头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)相关, 并且是淋巴结是否发生转移的一个有效判断因子^[52]。SCC 中一般都可以检测到 TAM 高表达的精氨酸酶 1, 在肿瘤微环境中, 精氨酸酶 1 可使 L-精氨酸分解为 L-鸟氨酸和尿素, 从而导致肿瘤微环境中的 L-精氨酸缺乏, 并且通过降低 T 细胞抗原受体介导的 CD3-z δ -链的表达, 从而抑制 T 细胞活性^[53-54]。在头颈鳞状细胞癌中, TAMs 衍生的 EGF 上调癌细胞 CCL2 的表达, 进而招募更多炎症单核细胞, 诱导它们成为 M2 样巨噬细胞, 从而在头颈鳞状细胞癌中形成正反馈旁分泌环^[55]。HNSCC 可通过 TGF- β 1/T β R2/Smad3 信号通路诱导 TAMs 产生 VEGF, 从而形成癌细胞与 TAMs 之间的正反馈循环^[56]。巨噬细胞的消融抑制了头颈部鳞状细胞癌肿瘤细胞的侵袭、血管生成和转移^[57-58]。口腔鳞状细胞癌(OSCC)与 TAMs 研究中, Hu 等人使用了 CD68(一种泛巨噬细胞标记物)和 CD163(一种 m2 型巨噬细胞标记物)标记物进行实验检测, 结果提示 TAMs 丰富的浸润与(OSCC)不良预后相关^[59]。在冯稳等^[60]的研究也发现, TAMs 在食管癌患者临床病理过程中, 其浸润数量与临床分期、浸润深度以及淋巴结转移之间有着密切的联系。夏易曼娜等^[61]研究发现, TAMs 与上皮性卵巢癌的发展、疗效以及预后情况之间有着密切的联系。吴奇勇等^[62]研究中, 采用免疫组化方法分析肺癌组织中巨噬细胞浸润情况, 分别采用 CCK-8 法和 Transwell 法检测单核巨噬细胞系 THP-1 对肺癌细胞系 A549 细胞影响时发现 TAMs 在肺癌组织中的浸润数多于癌旁组织, 可通过激活诱导的 TAMs 细胞促进 A549 细胞的增殖和侵袭, 故可用 TAMs 浸润深度预测患者的预后情况。

4 巨噬细胞在皮肤基底细胞癌中的相关研究

在动物模型中, Konig 等^[63]用 clodrolip(一种吞噬细胞抑制剂)治疗 BCC 小鼠, 并报道皮肤巨噬细胞和树突状细胞数量的减少促进肿瘤生长。成纤维细胞密度也较低, 这可以通过巨噬细胞数量减少来解释, 巨噬细胞在成纤维细胞增殖中起作用。Tjiu 等^[64]在 BCC 相关实验中报道了 TAMs 的数量与肿瘤厚度、血管生成和 COX-2 表达呈正相关, BCC 细胞与 M2 TAMs 共培养导致 BCC 细胞中 COX-2 表达增加, 导致肿瘤进

展和侵袭。然而, Kaiser 等^[65]的研究表明, TAMs 的数量及其特异性亚型与 BCC 的浸润行为无关。Padoveze 等^[66]分析了术后复发性基底细胞癌和非复发性基底细胞癌的 TAMs 值是否存在差异, 结果显示无相关性。

5 肿瘤相关巨噬细胞靶向治疗

5.1 抑制 TAMs 向肿瘤组织的招募 TAM 可以产生趋化因子, 将免疫抑制细胞直接募集到肿瘤微环境中。其中, CC 趋化因子 2(CCL2)是一种促进单核细胞募集到肿瘤组织中的细胞因子。它存在于 CCL2 阳性黑色素瘤中, 分子抑制剂 Bindarit 可以显著抑制巨噬细胞募集和肿瘤生长^[67]。Young 等^[68]报道 TAM 分泌的 IL-1 β 刺激成纤维细胞产生 CXCL 趋化因子受体(CXCR2)配体, 该配体将骨髓来源的抑制细胞募集到肿瘤部位并起关键作用。

5.2 阻断 M2 型 TAMs 极化及 M2 型向 M1 型 TAMs 再极化

研究表明, 体内外的许多因素能有效诱导或者抑制巨噬细胞向 M1 型或 M2 型方向极化。通过利用相关的条件定向地诱导巨噬细胞的极化, 可以为肿瘤等疾病的治疗和预防提供新的思路。在一定浓度的 IL-23 处理后, 模型的各种指标均显示 M2 型巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞极化, 此干预措施能有效抑制肿瘤细胞的浸润和转移^[69]。猪苓多糖属于多糖类物质, 能够使 M2 型巨噬细胞逆转为 M1 型巨噬细胞, 提高巨噬细胞的肿瘤免疫功能, 主要是因为猪苓多糖能够提高 CD206、CD16/32 的阳性表达率和相关炎症分子的表达^[70]。

6 小结与展望

本文主要对 TAMs 在皮肤鳞状细胞癌及基底细胞癌中的作用机制以及靶向治疗进行相关综述。以更好认识巨噬细胞在皮肤鳞状细胞癌及基底细胞癌中的发生发展规律, 为临床治疗提供更多理论依据。然而目前对肿瘤相关巨噬细胞研究不够深入, 相关促进血管形成及肿瘤转移机制不完全明确, 相信随着研究的深入, 人们能够更深刻认识皮肤鳞状细胞癌和基底细胞癌与巨噬细胞之间的关系, 从而更好指导临床治疗。

【参考文献】

- [1] FUJIMURA T, KAKIZAKI A, FURUDATE S, *et al.* Tumor-associated macrophages in skin: How to treat their heterogeneity and plasticity[J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 83(3):167-173.
- [2] ZINK A. Trends in the treatment and prevention of keratinocytocarcinoma (non-melanoma skin cancer)[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 46(3):19-23.
- [3] SURDU S. occupational risk from UVlight and arsenic exposure [J]. *Rev Environ Health*, 2014, 29(3):255-264.
- [4] DIDONA D, PAOLINO G, BOTTONI U, *et al.* Non melanoma skin cancer pathogenesis overview[J]. *Biomedicines*, 2018, 6(1):22-56.
- [5] 易红梅, 李英, 肖英, 等. 黄芪多糖联合布洛芬对创伤感染患者巨噬细胞分泌功能、T 淋巴细胞亚群水平的影响及其影响因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(2):369-373.
- [6] GINHOUX F, JUNG S. developmental pathways and tissue homeostasis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 25(6):392-404.
- [7] 代艳, 包梦颖, 曾燕玉, 等. 利用单细胞技术探究肿瘤相关巨噬细

- 胞的特征[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(3): 281-285.
- [8] 郑乃盛, 汪婷婷, 袁向亮, 等. 肿瘤相关巨噬细胞来源外泌体激活 IFN 通路促进胃癌细胞免疫逃逸[J]. 现代免疫学, 2021, 41(1): 24-31.
- [9] 武世伦, 孔健, 董姝英, 等. 肿瘤相关巨噬细胞极化在肝癌射频消融后残留癌转移中的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(10): 1793-1796.
- [10] 魏自太, 包素珍, 李恒楠, 等. 肺癌微环境脾虚证肿瘤组织相关巨噬细胞 microRNA 的表达及加味黄芪建中汤干预机制研究[J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(2): 11-17.
- [11] 蔡曼波, 邵建永, 曾益新, 等. 肿瘤微环境中不同部位 CD68+ 巨噬细胞对鼻咽癌进展和预后的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2016, 44(3): 258-262.
- [12] 王晓龙, 陈新涛, 曲戈, 等. M1 型、M2 型巨噬细胞及肿瘤相关巨噬细胞中 miR-146a 表达的差异[J]. 郑州大学学报(医学版), 2015(2): 225-228.
- [13] 苏小微, 吴波, 孙海梅, 等. 胶原蛋白具有促进肿瘤相关巨噬细胞向 M1 型极化的作用[J]. 解剖学报, 2019, 50(4): 445-450.
- [14] GOSWAMI K K, GHOSH T, GHOSH S, *et al.* Tumor promoting role of anti-tumor macrophages in tumor microenvironment[J]. *Cell Immunol*, 2017, 3(16): 1-10.
- [15] NGAMBENJAWONG C, GUSTAFSON H H, PUN S H, *et al.* Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 1(14): 206-21.
- [16] MOSSER D M, EDWARDS J P. Exploring the full spectrum of macrophage activation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 8(16): 958-69.
- [17] FRANKLIN R A, LIAO W, SARKAR A, *et al.* The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages[J]. *Science*, 2014, 3(44): 921-925.
- [18] 苏小微, 吴波, 孙海梅, 等. 胶原蛋白具有促进肿瘤相关巨噬细胞向 M1 型极化的作用[J]. 解剖学报, 2019, 50(4): 445-450.
- [19] CHANMEE T, ONTONG P, KONNO K, *et al.* Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment[J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(3): 1670-1690.
- [20] LAVIN Y, MORTHA A, RAHMAN A, *et al.* Regulation of macrophage development and function in peripheral tissues[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(12): 731-744.
- [21] BERNSMIEIER C, VAN DER MERWE S, PEÉRIANIN A, *et al.* The innate immune cells in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 186-201.
- [22] BRUNS H, BÜTTNER M, FABRI M, *et al.* Vitamin D-dependent induction of cathelicidin in human macrophages results in cytotoxicity against high-grade B cell lymphoma [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(282): 282-287.
- [23] 霍雨佳, 许文英, 王逸豪, 等. 肿瘤相关巨噬细胞与非小细胞肺癌预后关联的 Meta 分析[J]. 医学综述, 2018, 24(24): 4964-4969.
- [24] ZHANG X L, ZHAO Y, ZHU X D, *et al.* Active vitamin D regulates macrophage M1 /M2 phenotypes via the STAT-1-TREM-1 pathway in diabetic nephropathy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6917-6926.
- [25] HOU F, MEI J T, HAN X G, *et al.* Kinsenoside attenuates osteoarthritis by repolarizing macrophages through inactivating NF- κ B/ MAPK signaling and protecting chondrocytes[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(5): 973-985.
- [26] LIU L, ZHANG Y Y, ZHENG X, *et al.* Eosinophils attenuate arthritis by inducing M2 macrophage polarization via inhibiting the I κ B/P38 MAPK signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(3): 894-901.
- [27] YIN Z, MA T T, LIN Y, *et al.* IL-6 /STAT3 pathway intermediates M1/M2 macrophage polarization during the development of hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 9419-9432.
- [28] 关靖, 王皓, 周俊, 等. 肿瘤相关成纤维细胞外泌体调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路影响肺癌细胞的生长和转移[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(5): 756-761.
- [29] 兰达治, 张磊, 韦尚谋, 等. M2 型肿瘤相关巨噬细胞对肝癌细胞侵袭转移和上皮间质转化的影响[J]. 医学检验与临床, 2020, 31(7): 1-6.
- [30] WEI Y, ZHAO Q, GAO Z, *et al.* The local immune landscape determines tumor PD-L1 heterogeneity and sensitivity to therapy[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(8): 3347-3360.
- [31] ANNAMALAI R T, TURNER P A, CARSON W F, *et al.* Harnessing macrophage-mediated degradation of gelatin microspheres for spatiotemporal control of BMP2 release[J]. *Biomaterials*, 2018, 1(61): 216-227.
- [32] HAO S, MENG J, ZHANG Y, *et al.* Macrophage phenotypic mechanomodulation of enhancing bone regeneration by superparamagnetic scaffold upon magnetization [J]. *Biomaterials*, 2017, 1(40): 16-25.
- [33] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into the mechanisms of epithelialmesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84.
- [34] SONG W, MAZZIERI R, YANG T, *et al.* Translational Significance for Tumor Metastasis of Tumor-Associated Macrophages and Epithelial-Mesenchymal Transition[J]. *Front Immunol*, 2017, 8(26): 110-116.
- [35] CHAFFER C L, SAN JUAN B P, LIM E, *et al.* EMT, cell plasticity and metastasis[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35(4): 645-654.
- [36] 何楠, 金倩娜, 王笛, 等. 肿瘤相关巨噬细胞对胃癌细胞侵袭转移的影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(7): 793-797.
- [37] ZHOU Z N, SHARMA V P, BEATY B T, *et al.* Autocrine hbe β g expression promotes breast cancer intravasation, metastasis and macrophage-independent invasion in vivo[J]. *Oncogene*, 2014, 33(26): 3784-3793.
- [38] ZHU C, MUSTAFA D, ZHENG P P, *et al.* Activation of CECR1 in M2-like TAMs promotes paracrine stimulation-mediated glial tumor progression[J]. *Neuro-oncology*, 2017, 19(5): 648-659.
- [39] YIN M, LI X, TAN S, *et al.* Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer [J]. *clin Invest*, 2016, 126(11): 4157-4173.
- [40] NIE Y, HUANG H, GUO M, *et al.* Breast Phyllodes Tumors Recruit and Repolarize Tumor-Associated Macrophages via Secreting CCL5 to Promote Malignant Progression, Which Can Be Inhibited by CCR5 Inhibition Therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13): 3873-3886.
- [41] MA P F, GAO C C, YI J, *et al.* Cytotherapy with M1 polarized

- macrophages ameliorates liver fibrosis by modulating immune microenvironment in mice[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4):770-779.
- [42] MOVAHEDI K, LAOUI D, GYSEMANS C, *et al*. Different tumor microenvironments contain functionally distinct subsets of macrophages derived from Ly6C(high) monocytes[J]. *Cancer Res*, 2019, 70(14):5728-5739.
- [43] MOLON B, UGEL S, DEL POZZO F, *et al*. Chemokine nitration prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells[J]. *J Exp Med*, 2019, 208(10):1949-1962.
- [44] LU T, RAMAKRISHNAN R, ALTIOK S, *et al*. Tumor-infiltrating myeloid cells induce tumor cell resistance to cytotoxic T cells in mice[J]. *J Clin Invest*, 2021, 121(10):4015-4029.
- [45] CURIEL T J, COUKOS G, ZOU L, *et al*. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[J]. *Nat Med*, 2018, 10(9):942-949.
- [46] LIU J, ZHANG N, LI Q, *et al*. Tumor-associated macrophages recruit CCR7+ regulatory T cells and promote the development of colorectal cancer via enhancing CCL20 production in mice[J]. *PLoS One*, 2021, 6(4):949-955.
- [47] CHEN M M, XIAO X, LAO X M, *et al*. Polarization of Tissue-Resident TFH-Like Cells in Human Hepatoma Bridges Innate Monocyte Inflammation and M2b Macrophage Polarization[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(10):1182-1195.
- [48] PETTERSEN J S, FUENTES-DUCULAN J, SUÁREZ-FARIÑAS M, *et al*. Tumor-associated macrophages in the cutaneous SCC microenvironment are heterogeneously activated[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 131(6):1322-1330.
- [49] TAMPA M, MITRAN M I, MITRAN C I, *et al*. Mediators of inflammation—a potential source of biomarkers in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Immunol Res*, 2018, 112(10):617-680.
- [50] ALVES A M, DIEHL F, LAMERS M L. Macrophages and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a systematic review[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(5):460-467.
- [51] WEHRHAN F, BUTTNER-HEROLD M, HYCKEL P, *et al*. Increased malignancy of oral squamous cell carcinomas (OSCC) is associated with macrophage polarization in regional lymph nodes—an immunohistochemical study[J]. *BMC Cancer*, 2018, 86(14):5-22.
- [52] KOONTONGKAEW S. The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas[J]. *J Cancer*, 2018, 4(1):66-83.
- [53] VERGADI E, IERONYMAKI E, LYRONI K, *et al*. Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization[J]. *J Immunol*, 2017, 198(3):1006-1014.
- [54] CYRUS N, MAI-ANH BUI C, YAO X, *et al*. Density and polarization states of tumor-associated macrophages in human cutaneous squamous cell carcinomas arising in solid organ transplant recipients[J]. *Dermatol Surg*, 2016, 42(1):18-23.
- [55] GAO L, WANG F Q, LI H M, *et al*. Ccl2/egf positive feedback loop between cancer cells and macrophages promotes cell migration and invasion in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 47(5):462-493.
- [56] SUN H, MIAO C, LIU W, *et al*. Tgf-beta1/tbetarii/smard3 signaling pathway promotes vegf expression in oral squamous cell carcinoma tumor-associated macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 4(97):583-590.
- [57] LIN E Y, LI J F, GNATOVSKIY L, *et al*. Macrophages regulate the angiogenic switch in a mouse model of breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 25(9):38-109.
- [58] GUTSCHALK C M, HEROLD-MENDE C C, FUSENIG N E, *et al*. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promote malignant growth of cells from head and neck squamous cell carcinomas in vivo[J]. *Cancer Res*, 2016, 8(66):8026-8036.
- [59] HU Y, HE M Y, ZHU L F, *et al*. Tumor-associated macrophages correlate with the clinicopathological features and poor outcomes via inducing epithelial to mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1):12-24.
- [60] 冯稳, 于庆凯, 陈奎生, 等. 肿瘤相关巨噬细胞在食管鳞癌中的临床病理特征分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(36):5078-5080.
- [61] 夏易曼娜, 吴献青, 范洁琳, 等. 肿瘤相关巨噬细胞亚型在上皮性卵巢癌中的表达及意义[J]. *肿瘤药学*, 2020, 10(4):490-496.
- [62] 吴奇勇, 戚春建, 陈晨, 等. 肿瘤相关巨噬细胞促进非小细胞肺癌细胞增殖和侵袭的研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(9):101-104.
- [63] KÖNIG S, NITZKI F, UHMANN A, *et al*. Depletion of cutaneous macrophages and dendritic cells promotes growth of basal cell carcinoma in mice[J]. *PLoS One*, 2018, 9(4):93-555.
- [64] TJIU J W, CHEN J S, SHUN C T, *et al*. Tumor-associated macrophage-induced invasion and angiogenesis of human basal cell carcinoma cells by cyclooxygenase-2 induction[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 129(4):1016-1025.
- [65] KAISER U, LOEFFLER K U, NADAL J, *et al*. Polarization and distribution of tumor-associated macrophages and COX-2 expression in basal cell carcinoma of the ocular Adnexae[J]. *Curr Eye Res*, 2018, 43(9):1126-1135.
- [66] PADOVEZE E H, CHIACCHIO N D, OCAMPO-GARZA J, *et al*. Macrophage subtypes in recurrent nodular basal cell carcinoma after Mohs micrographic surgery[J]. *Int J Dermatol*, 2017, 56(12):1366-1372.
- [67] GAZZANIGA S, BRAVO A I, GUGLIEMOTTI A, *et al*. Tumor-associated macrophages and inhibition of MCP-1 reduce angiogenesis and tumor growth in a human melanoma xenograft[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 127(8):2031-2041.
- [68] YOUNG H L, ROWLING E J, BUGATTI M, *et al*. An adaptive signaling network in melanoma inflammatory niches confers tolerance to MAPK signaling inhibition[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(6):1691-1710.
- [69] 田原. 炎症因子 IL-23 对小鼠骨髓来源巨噬细胞极化作用影响的实验研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2014, 45(36):5078-5080.
- [70] 江泽波, 赵晋, 李思明, 等. 猪苓多糖诱导 M2 亚型巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞转化[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(8):1049-1052.