

肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤发展及治疗中的作用

孙 鹏, 王艳林

Tumor-associated Macrophages Development and Treatment of Tumor

SUN Peng, WANG Yanlin

Three Gorges University Medical College, Institute of Molecular Biology, Yichang China, 443002

Corresponding Author: WANG Yanlin, E-mail: fzswangyl@ctgu.edu.cn

Abstract: Macrophages affected by different simulating factors can be differentiated into M1-type macrophages with anti-tumor activity and M2-type macrophages with tumor-promoting activity. Main macrophages in tumor tissue are M2-type and they are involved in the process of tumor genesis, development, invasion and metastasis. Specific stimulation can re-differentiate M2-type macrophages into M1-type, thereby to inhibit tumor growth. This article briefly reviews the differentiation of tumor-associated macrophage and its close relationship with tumor.

Key words: Tumor-associated macrophages; Tumor; Differentiation; Therapeutic target

摘 要: 巨噬细胞在不同的刺激因子作用下能够分化为具有抗肿瘤活性的M1型巨噬细胞和具有促肿瘤活性的M2型巨噬细胞。肿瘤组织中的巨噬细胞主要为M2型, 它们参与肿瘤的发生、发展、侵袭和转移等过程。特定的刺激可将M2型巨噬细胞逆向分化为M1型巨噬细胞, 由此抑制肿瘤的生长。本文将对肿瘤相关巨噬细胞的分化及与肿瘤的密切关系作简要综述。

关键词: 肿瘤相关巨噬细胞; 肿瘤; 分化; 治疗靶点

中图分类号: R730.1; R730.3 **文献标识码:** A

0 引言

巨噬细胞广泛分布于机体内, 参与机体非特异性与特异性免疫应答, 在机体的免疫防御及自身的稳定中起重要作用。巨噬细胞源于单核细胞、早期T淋巴细胞和CD34造血干细胞等, 不同细胞因子的联合作用及局部刺激分子对巨噬细胞前体细胞的基因表达有选择性活化作用, 由此决定分化产生的巨噬细胞的表型及其它生物学特性。不同细胞来源与不同因素诱导分化的巨噬细胞在功能与生物学特性方面有很大差异, 存在于肿瘤微环境中的肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophage, TAM) 即是典型的例证。深入研究不同肿瘤相关巨噬细胞生物学功能的差异对肿瘤的防治具有重要意义。

1 肿瘤相关巨噬细胞的分化

巨噬细胞的极化分型在肿瘤、脂肪等多数组织

中广泛存在, 并对某些肿瘤的预后有指导意义^[1]。巨噬细胞按照其表型和分泌的细胞因子可以分为两种极化类型, 即经典活化 (classically activated) 的M1型和选择性活化 (alternatively activated) 的M2型巨噬细胞。以分泌促炎因子和免疫活化因子为主, 发挥促炎和抗肿瘤功能的巨噬细胞称为M1型巨噬细胞。细菌来源的脂多糖 (LPS) 或干扰素- γ (IFN- γ) 等细胞因子可诱导M1巨噬细胞的产生。M1细胞的特点是能大量产生和分泌一氧化氮 (NO)、活性氧、多种炎症因子和趋化因子等, 由此杀伤感染的病原体 and 肿瘤细胞。M1细胞还高表达IL-12、IL-23, 主要组织相容性复合体 (MHC) 和参与免疫共刺激的B7分子, 进而促进抗原呈递, 激活Th1型免疫应答, 由此对肿瘤细胞进行免疫杀伤。常见的M1型巨噬细胞的表面标志有HLA-DR和CD197。IL-4、IL-13、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 和某些寄生虫感染可诱导M2型巨噬细胞生成。与M1巨噬细胞相反, M2巨噬细胞能抑制炎症反应, 屏蔽肿瘤免疫监视, 并促进肿瘤的增殖与转移。研究发现, 在大多数肿瘤组织中的TAM为M2型, 它们不仅不是机体的防御效应细胞, 反而促进肿瘤的生长和转移^[2-4]。

2 肿瘤相关巨噬细胞与肿瘤免疫抑制

M2型TAM在肿瘤组织中的大量存在, 是免疫

收稿日期: 2013-08-01; 修回日期: 2014-01-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30973445)

作者单位: 443000 湖北宜昌, 三峡大学分子生物研究所

三峡大学医学院

通信作者: 王艳林, E-mail: fzswangyl@ctgu.edu.cn

作者简介: 孙鹏 (1983-), 男, 硕士在读, 主要从事肿瘤相关靶向治疗的研究

抑制性肿瘤微环境形成的重要原因。越来越多的研究发现, TAM合成和分泌的一些细胞因子, 特别是TGF- β 和IL-10, 在形成肿瘤免疫抑制性微环境过程中发挥重要作用^[5-8]。

TGF- β 是一种具有免疫抑制作用的多功能细胞因子, 对NK细胞、巨噬细胞、DC细胞、CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞等免疫相关细胞的活性均具有重要影响, 逐渐积累的研究资料显示, 通过阻断肿瘤微环境中TGF- β 诱导的信号通路, 能增强机体免疫系统的抗肿瘤活性^[9]。

NKp30和NKG2D是存在于NK细胞膜表面、介导NK细胞毒性的促发受体 (triggering receptor)。有研究发现, TGF- β 能抑制上述两种受体的表达, 由此弱化NK细胞对肿瘤细胞的杀伤效应^[10]。一项对非小细胞性肺癌的研究发现, 肿瘤微环境中的液体可流向附近的淋巴结 (前哨淋巴结, 肿瘤引流淋巴结)。在来自于肿瘤的液体中, 含有包括TGF- β 在内的多种调节SLN免疫效应的细胞因子。在肺癌组织的SLN中, DC细胞凋亡率远高于正常的淋巴结, 同时SLN中TGF- β 含量大幅升高, 但SLN中TGF- β mRNA水平却并无改变, 由于在此实验中同时还发现肺癌肿瘤组织中的TGF- β mRNA比SLN中高出30多倍, 由此推测, SLN中的TGF- β 主要来自于肿瘤组织并诱导SLN中DC凋亡。体外实验也证实, 用TGF- β 处理DC细胞48小时能诱导DC细胞发生凋亡, 用TGF- β 抑制剂则能阻断这一过程。上述研究提示, TAM来源的TGF- β 可先于肿瘤细胞进入SLN, 在SLN中它通过诱导DC细胞凋亡而在肿瘤淋巴结中先行营造出免疫抑制性微环境, 由此为后续肿瘤的转移做好铺垫^[11]。此外还发现, TGF- β 一方面减少DC细胞对肿瘤组织的浸润, 另一方面抑制肿瘤组织中已有的DC细胞向瘤组织外淋巴结转移, 由此阻断DC细胞的抗原提呈功能, 抑制适应性免疫应答^[12]。

Th-1免疫效应是机体内肿瘤免疫杀伤的主要途径, Maeda等^[13]研究发现, TGF- β 可通过诱导肿瘤细胞和TAM过表达IL-10而活化Th-2并抑制Th-1免疫效应, 使Th-1/Th-2平衡向Th-2效应偏移, 由此弱化对肿瘤细胞的免疫杀伤。此外, TGF- β 还能通过对细胞毒性T淋巴细胞 (CTL) 功能的抑制协助肿瘤细胞免疫逃逸。Thomas等^[14]发现, TGF- β 作用于CTL后能特异性抑制5种与肿瘤细胞溶解相关因子的表达, 包括穿孔素 (perforin)、颗粒酶A、颗粒酶B、IFN- γ 、FAS配体等。用TGF- β 中和抗体能恢复上述溶细胞因子的表达以及

CTL对肿瘤细胞的杀伤活性^[14]。

IL-10是M2型TAM合成和分泌的一种重要的导致免疫抑制的细胞因子, 它能抑制单核细胞MHC-II依赖的抗原提呈、Th1免疫效应细胞因子的合成和T淋巴细胞的增殖。用重组IL-10处理黑素瘤细胞48小时能完全抑制CTL介导的HLA-A2.1限制性的肿瘤细胞溶解^[15]。粒细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 是一种能促进抗原提呈细胞成熟和激发机体抗肿瘤免疫效应的细胞因子。有报道指出, 用高表达并分泌GM-CSF的J558L骨髓瘤细胞作为疫苗免疫小鼠时, 并不能在小鼠体内激发针对肿瘤的免疫效应, 但如果用反义RNA同时抑制J558L细胞内IL-10的表达, 则可恢复上述疫苗的免疫激活活性^[16]。进一步研究发现, IL-10具有显著性降低抗原呈递细胞 (APCs) 呈递肿瘤相关抗原并诱导抗肿瘤免疫反应的能力。用IL-10预处理抗原提呈细胞可阻断GM-CSF诱导的抗原提呈作用, 但如果用GM-CSF先于IL-10处理抗原提呈细胞, IL-10则不再能抑制GM-CSF诱导的抗原提呈效应。提示, IL-10对抗原提呈发挥重要的负调节作用, 它能特异性阻断GM-CSF诱导的抗原提呈细胞成熟, 但对已经成熟的抗原提呈细胞无明显影响^[17]。

IL-12是参与抗炎和免疫活化的一个中心细胞因子, 在介导Th1免疫效应中发挥重要作用。但在小鼠以及人体来源的TAM中, 均有IL-12表达的缺失, 而这种缺失与TAM大量产生的IL-10密切相关。用IL-10中和抗体能恢复TAM产生IL-12的能力。提示在特定的肿瘤微环境中, TAM发生依赖于IL-10的分化, 导致IL-10⁺IL-12⁻的细胞表型。阻断IL-10和TGF- β 可望通过活化Th1抗免疫效应而成为抗肿瘤治疗的新策略^[18]。

但有研究者对IL-10在肿瘤免疫中的功能提出不同看法, 他们的研究资料显示, IL-10在一些肿瘤中发挥重要的免疫刺激作用^[19-21]。例如与II~IV期非小细胞肺癌相比, I期非小细胞肺癌组织中CD8⁺/IL-10⁺细胞浸润更多, 病人的总生存期也更长^[19]。

3 肿瘤相关巨噬细胞促进肿瘤血管的生成

伴随肿瘤的生长, 肿瘤组织中会出现大量新生的血管为快速生长的肿瘤细胞提供氧和营养物质, 当肿瘤直径超过2 mm时便开始有新血管生成。肿瘤血管生成过程包括细胞外基质降解, 内皮细胞迁移、增殖和管腔形成。这一过程涉及多种细胞因子的协同作用, 包括由TAM和肿瘤细胞合成与分泌的血管上皮生长因子 (VEGF)、胎

盘生长因子(PIGF)、成纤维细胞生长因子(FGF1、FGF2)、血小板源生长因子(PDGF)、肝细胞生长因子(HGF)、碱性成纤维生长因子(bFGF)、IL-1、IL-8、TNF- α 、MMP-9、MMP-2,等,其中以VEGF的作用最为重要^[22]。Zeisberger等^[23]用氯膦酸盐脂质体特异性清除肿瘤组织中的巨噬细胞,可明显抑制肿瘤生长和肿瘤血管生成。此外由TAM和肿瘤细胞分泌的血管生长素(angiotenin)也是一种强有力的促血管生成因子。Etoh等^[24]报道,在结直肠癌患者中,血管生长素高表达和低表达的肿瘤组织其血管密度有显著性差异。血管生成素主要在肿瘤细胞表达,TAM来源的IL-1B和TNF- α 可诱导结肠癌细胞血管生长素表达从而促进肿瘤血管生成。TAM可产生多种血管生成调节酶,其中蛋白水解酶降解细胞外基质从而释放大量促血管生成分子,这些分子通过与蛋白聚糖中的硫酸肝素、纤维蛋白和胶原的片段结合从而促进肿瘤血管生成^[25]。

对乳腺癌、肺癌、肾癌、基底细胞癌等的研究发现^[26-29],TAM浸润程度与肿瘤组织中血管生成呈正相关。低氧是血管再生和TAM活化的重要条件,在缺氧和肿瘤微环境信号刺激下巨噬细胞上调其VEGF、FGF、胸腺嘧啶磷酸化酶(TP)、尿激酶型纤溶酶原激活(uPA)、TNF- α 、环氧合酶-2(COX-2)等促血管生成因子的表达水平^[29-30]。

4 肿瘤相关巨噬细胞促进淋巴管的生成

肿瘤组织中新淋巴管生成是肿瘤发生淋巴道转移的前提。淋巴道转移是肿瘤发生全身转移的初始步骤,提示肿瘤预后不良。近年的研究表明,巨噬细胞参与了炎症条件下的淋巴管生成。Maruyama等^[31]发现,在小鼠角膜炎症模型中,来源于骨髓的CD11b⁺巨噬细胞聚集于角膜基质中,并能单独形成淋巴管样结构。该种巨噬细胞合成和分泌的VEGF-C在促进小鼠角膜淋巴管生成中起重要作用。Kerjaschki等^[32]认为,炎症环境中的巨噬细胞诱导淋巴管生成存在两条途径,一是巨噬细胞直接转分化成淋巴管内皮细胞;二是巨噬细胞刺激已经存在的淋巴管内皮细胞分裂增殖。由于肿瘤间质实质上也是炎症环境,因此推测TAM可能也参与了肿瘤淋巴管生成。这个观点近年来逐渐得到大多数学者认可。临床分析也证实,肿瘤转移区域淋巴结中的TAM数量与患者预后明显负相关^[33-34]。有研究者将巨噬细胞与肺癌细胞共培养后发现,共培养后的肿瘤细胞具有更强的侵袭能

力和降解细胞外基质的能力^[35]。因此可以推断,TAM通过其自分泌、旁分泌途径,从多方面直接或间接的参与了肿瘤的淋巴管生成。

5 M2型巨噬细胞逆转为具有抗肿瘤活性的M1型TAM是肿瘤治疗的新靶点

以往研究认为TAM是一种重要的抗肿瘤效应细胞。1992年,Mantovani等^[36]提出了著名的“巨噬细胞平衡假说”,认为TAM具有杀伤肿瘤和促进肿瘤生长的双重作用。目前,越来越多的研究证实,TAM参与了肿瘤发生、生长、侵袭和转移等过程,并能产生免疫抑制性肿瘤微环境,尤其与肿瘤血管生成和淋巴管生成密切相关,而且肿瘤组织中的TAM主要呈M2型活化,故TAM的上述促肿瘤生长的功能即是M2型巨噬细胞的作用。基于M2型巨噬细胞在肿瘤进展和转移过程中的重要作用,它已成为抗肿瘤治疗的新靶点^[37]。

靶向M2型TAM的主要抗肿瘤策略之一是将其逆转化为具有抗肿瘤活性的M1型TAM。通过消除诱导TAM发生M2型活化的因素或通过外源性因素逆转其活化表型,可望能恢复巨噬细胞的免疫活性和细胞毒作用,抑制血管生成和淋巴管生成,达到抑制肿瘤生长、侵袭和转移的目的。

有报道指出,肠腺癌组织构成性高表达COX-2,而肿瘤微环境中的M2型TAM是该酶的主要来源。用COX-2抑制剂塞来昔布(celecoxib)处理能诱导肿瘤组织中M2型TAM转化为M1型,并降低多发性腺癌病灶的大小和数量。用塞来昔布处理后大量淋巴细胞向瘤组织中浸润并分泌INF- γ 可能是M2型TAM再极化为M1的主要原因^[38]。联合使用CpG寡核苷酸(一种TLR-9的配体)和IL-10受体抗体也能实现肿瘤组织中M2型向M1型巨噬细胞的转变^[39]。

相思子凝集素(abrus agglutinin)是一种植物凝集素,用天然或热变性的相思子凝集素处理淋巴瘤荷瘤小鼠后,肿瘤组织中的TAM被活化为抗肿瘤性TAM,NO合成增加,对肿瘤的杀伤能力增强,但TNF- α 的表达无明显影响。耗竭荷瘤小鼠体内的TAM后,相思子凝集素不再能抑制肿瘤细胞的增殖^[40]。

IL-12是另一种能使TAM发生M1型极化的细胞因子。Watkins等^[41]用IL-2处理TAM后,细胞中与促肿瘤活性相关的因子,如IL-10、MCP-1、MIF、TGF- β 等,表达下调,而与抗炎、抗肿瘤和免疫活化相关的因子,如TNF- α 、IL-15和IL-18

等,表达水平增加。IL-12处理荷瘤动物后,来源于原发性肺癌组织、转移性肺癌组织、脾脏和腹腔的巨噬细胞也有类似的功能转化。

CD40是一种存在于抗原提呈细胞(包括巨噬细胞)中、并为这些细胞活化所必须的重要共刺激分子。Beatty等^[42]的研究发现,用激动性CD40抗体处理胰管腺癌后,活化的巨噬细胞迅速向肿瘤组织中渗透,并转化为肿瘤杀伤性的TAM,由此抑制肿瘤的生长。

6 总结与展望

肿瘤微环境中大量存在的TAM在肿瘤的发生、生长、侵袭和转移过程中扮演着十分重要的角色。肿瘤特定的微环境迫使进入肿瘤的巨噬细胞的表型向着有利于肿瘤发展的方向演变,即M2型TAM的生成。M2型TAM已经不是机体防御的效应细胞,它们通过表达免疫抑制因子、趋化因子、促血管生长因子和促淋巴管生长因子等,反而促进肿瘤的生长和转移。通过将M2型TAM再极化为抗肿瘤的M1型TAM,可达到抑制肿瘤生长和转移的目标。但TAM定向极化的分子机制和调控机制尚未完全阐明,TAM与肿瘤之间生物学行为的关系也有待进一步探索。相信随着研究的逐步深入,人们能研发出通过控制TAM的定向极化而对肿瘤进行有效干预的新措施。

参考文献:

- [1] Zaki MA, Wada N, Ikeda J, *et al.* Prognostic implication of types of tumor-associated macrophages in Hodgkin lymphoma[J]. *Virchows Arch*, 2011, 459(4): 361-6.
- [2] Mueller CK, Schultze-Mosgau S. Histomorphometric analysis of the phenotypical differentiation of recruited macrophages following subcutaneous implantation of an allogeneous acellular dermal matrix[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 40(4): 401-7.
- [3] Noel W, Raes G, Hassanzadeh Ghassabeh G, *et al.* Alternatively activated macrophages during parasite infections[J]. *Trends Parasitol*, 2004, 20(3): 126-33.
- [4] Martinez FO, Sica A, Mantovani A, *et al.* Macrophage activation and polarization [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 453-61.
- [5] Hao NB, Ku MH, Fan YH, *et al.* Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 948098.
- [6] Yue ZQ, Liu YP, Ruan JS, *et al.* Tumor-associated macrophages: a novel potential target for cancer treatment[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(18): 3305-11.
- [7] Ben-Baruch A. Inflammation-associated immune suppression in cancer: the roles played by cytokines, chemokines and additional mediators[J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16(1): 38-52.
- [8] Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 231-7.
- [9] Flavell RA, Sanjabi S, Wrzesinski SH, *et al.* The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFbeta[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(8): 554-67.
- [10] Castriconi R, Cantoni C, Della Chiesa M, *et al.* Transforming growth factor beta 1 inhibits expression of Nkp30 and NKG2D receptors: consequences for the NK-mediated killing of dendritic cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7): 4120-5.
- [11] Ito M, Minamiya Y, Kawai H, *et al.* Tumor-derived TGFbeta-1 induces dendritic cell apoptosis in the sentinel lymph node[J]. *J Immunol*, 2006, 176(9): 5637-43.
- [12] Weber F, Byrne SN, Le S, *et al.* Transforming growth factor-beta1 immobilises dendritic cells within skin tumours and facilitates tumour escape from the immune system[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(9): 898-906.
- [13] Maeda H, Shiraishi A. TGF-beta contributes to the shift toward Th2-type responses through direct and IL-10-mediated pathways in tumor-bearing mice[J]. *J Immunol*, 1996, 156(1): 73-8.
- [14] Thomas DA, Massagué J. TGF-beta directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance[J]. *Cancer Cell*, 2005, 8(5): 369-80.
- [15] Matsuda M, Salazar F, Petersson M, *et al.* Interleukin 10 pretreatment protects target cells from tumor- and allo-specific cytotoxic T cells and downregulates HLA class I expression[J]. *J Exp Med*, 1994, 180(6): 2371-6.
- [16] Qin Z, Noffz G, Mohaupt M, *et al.* Interleukin-10 prevents dendritic cell accumulation and vaccination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-modified tumor cells[J]. *J Immunol*, 1997, 159(2): 770-6.
- [17] Beissert S, Hosoi J, Grabbe S, *et al.* IL-10 inhibits tumor antigen presentation by epidermal antigen-presenting cells[J]. *J Immunol*, 1995, 154(3): 1280-6.
- [18] Sica A, Saccani A, Bottazzi B, *et al.* Autocrine production of IL-10 mediates defective IL-12 production and NF-kappaB activation in tumor-associated macrophages[J]. *J Immunol*, 2000, 164(2): 762-7.
- [19] Miotto D, Lo Cascio N, Stendardo M, *et al.* CD8⁺ T cells expressing IL-10 are associated with a favourable prognosis in lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(3): 355-60.
- [20] Lopez MV, Adris SK, Bravo AI, *et al.* IL-12 and IL-10 expression synergize to induce the immune-mediated eradication of established colon and mammary tumors and lung metastasis[J]. *J Immunol*, 2005, 175(9): 5885-94.
- [21] Mocellin S, Marincola FM, Young HA. Interleukin-10 and the immune response against cancer: a counterpoint[J]. *J Leukocyte Biol*, 2005, 78(5): 1043-51.
- [22] Zhang W, Wang L, Zhou D, *et al.* Expression of tumor-associated macrophages and vascular endothelial growth factor correlates with poor prognosis of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified[J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(1): 46-52.

- [23] Zeisberger SM,Odermatt B, Marty C,*et al.* Clodronate-liposome-mediated depletion of tumour-associated macrophages: a new and highly effective antiangiogenic therapy approach[J]. Br J Cancer,2006, 95(3):272-81.
- [24] Etoh T,Shibuta K,Barnard GF,*et al.* Angiogenin expression in human colorectal cancer: the role of focal macrophage infiltration[J].Clin Cancer Res, 2000, 6(9):3545-51.
- [25] Leek RD,Lewis CE,Whitehouse R,*et al.* Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma[J].Cancer Res,1996, 56(20) : 4625-9.
- [26] Sica A,Saccani A,Mantovani A,*et al.* Tumor-associated macrophages: a molecular perspective[J].Int Immunopharmacol, 2002, 2(8):1045-54.
- [27] Chen JJ,Yao PL,Yuan A,*et al.* Up-regulation of tumor interleukin-8 expression by infiltrating macrophages: its correlation with tumor angiogenesis and patient survival in non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res,2003,9(2): 729-37.
- [28] Toge H,Inagaki T,Kojimoto Y,*et al.* Angiogenesis in renal cell carcinoma: the role of tumor-associated macrophages[J] Int J Urol,2009,16(10):801-7.
- [29] Klimp AH,Hollema H,Kempinga C,*et al.* Expression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in human ovarian tumors and tumor-associated macrophages[J].Cancer Res,2001,61(19):7305-9.
- [30] Harmey JH, Dimitriadis E,Kay E,*et al.* Regulation of macrophage production of vascular endothelial growth factor (VEGF) by hypoxia and transforming growth factor beta-1[J].Ann Surg Oncol,1998,5(3):271-8.
- [31] Maruyama K, Li M, Cursiefen C, *et al.* Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from CD11b-positive macrophages[J].J Clin Invest,2005,115(9):2363-72.
- [32] Kerjaschki D.The crucial role of macrophages in lymphangiogenesis [J].J Clin Invest,2005, 115(9);2316-9.
- [33] Schoppmann SF, Birner P, Stöckl J, *et al.* Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and file related to peritumoral lymphangiogenesis[J].Am J Pathol,2002,161(3):947-56.
- [34] Oosterling SJ, van der Bij GJ, Meijer GA, *et al.* Macrophages direct tumour histology and clinical outcome in a colon cancer model[J].J Pathol,2005,207(2):147-55.
- [35] Chen JJ, Lin YC, Yao PL, *et al.* Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression[J].J Clin Oncol,2005,23(5):953-64.
- [36] Mantovani A, Bottazzi B, Colotta F,*et al.* The origin and function of tumor-associated macrophages[J].Immunol Today,1992,13(7):265-70.
- [37] Heusinkveld M,van der Burg SH. Identification and manipulation of tumor associated macrophages in human cancers[J].J Transl Med,2011,9: 216.
- [38] Nakanishi Y,Nakatsuji M,Seno H,*et al.* COX-2 inhibition alters the phenotype of tumor-associated macrophages from M2 to M1 in ApcMin/+ mouse polyps[J].Carcinogenesis,2011,32(9):1333-9.
- [39] Guiducci C,Vicari AP,Sangaletti S,*et al.* Redirecting in vivo elicited tumor infiltrating macrophages and dendritic cells towards tumor rejection[J].Cancer Res,2005,65(8):3437-46.
- [40] Ghosh D,Maiti TK. Effects of native and heat-denatured Abrus agglutinin on tumor-associated macrophages in Dalton's lymphoma mice[J].Immunobiology,2007,212(8):667-73.
- [41] Watkins SK,Egilmez NK,Suttles J,*et al.* IL-12 rapidly alters the functional profile of tumor-associated and tumor-infiltrating macrophages *in vitro* and *in vivo*[J].J Immunol,2007,178(3): 1357-62.
- [42] Beatty GL,Chiorean EG,Fishman MP,*et al.* CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans[J].Science,2011,331(6024) :1612-6.

[编辑：周永红；校对：刘红武]