

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

M2型肿瘤相关巨噬细胞在肺癌中的研究进展

万小英, 周崧雯

引用本文:

万小英,周崧雯. M2型肿瘤相关巨噬细胞在肺癌中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(7): 733-737.

WAN Xiaoying,ZHOU Songwen. Research Progress of M2-type Tumor-associated Macrophages in Lung Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(7): 733-737.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1266>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肿瘤相关巨噬细胞在鼻咽癌中的研究进展

Research Advances of Tumor-associated Macrophages in Nasopharyngeal Carcinoma

肿瘤防治研究. 2021, 48(1): 71-74 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0456>

基于肿瘤相关巨噬细胞为靶点的纳米载药体系在癌症治疗中的研究进展

Research Progress of Nano-drug Delivery System Targeting Tumor-associated Macrophage in Cancer Treatment

肿瘤防治研究. 2021, 48(3): 307-313 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0724>

肿瘤相关巨噬细胞促进宫颈癌侵袭转移的机制研究

Tumor-associated Macrophages Promote Invasion and Metastasis of Cervical Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(03): 212-217 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0769>

不同乳腺组织中肿瘤相关巨噬细胞与CXCL12表达的相关性

Correlation Between Tumor Associated Macrophages and CXCL12 Expression in Different Breast Tissues

肿瘤防治研究. 2016, 43(8): 685-689 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2016.08.007>

肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤微环境中的作用新进展

New Progress on Tumor-associated Macrophages in Tumor Microenvironment

肿瘤防治研究. 2015, 42(11): 1165-1168 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2015.11.024>



杂志官网



微信公众号

M2型肿瘤相关巨噬细胞在肺癌中的研究进展

万小英^{1,2}, 周崧雯¹

Research Progress of M2-type Tumor-associated Macrophages in Lung Cancer

WAN Xiaoying^{1,2}, ZHOU Songwen¹

1. Department of Medical Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China; 2. Medical College of Tongji University, Shanghai 200433, China

Corresponding Author: ZHOU Songwen, E-mail: songwenzhou2017@vip.126.com

Abstract: Tumor-associated macrophages (TAMs) account for a large proportion in tumor stroma, and can be divided into M1 type (anti-tumoral) and M2 type (pro-tumoral). Recently, many experimental and clinical studies have shown that M2-type TAMs are significantly correlated with tumor stage, tumor cell differentiation, depth of invasion, angiogenesis, lymph node metastasis and therapeutic drug resistance, which eventually affects the prognosis of tumor patients. Targeted TAMs therapy is expected to benefit cancer patients. This paper reviews the recent research of M2-type TAMs in lung cancer.

Key words: Lung cancer; Tumor-associated macrophages; Tumor microenvironment

Funding: Sub-project of Key Project of Shanghai Zhangjiang High-tech Park (No. 2016-08)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 在肿瘤间质中占有很大的比例, 可分为M1型 (抗肿瘤型) 与 M2型 (促肿瘤型)。近来诸多实验和临床研究均表明M2型肿瘤相关巨噬细胞与肿瘤的分期、肿瘤细胞分化程度、浸润深度、新生血管的产生、淋巴结转移和治疗耐药具有显著相关性, 影响肿瘤患者的预后。靶向TAMs的治疗有望使肿瘤患者获益。因此, 本文就M2型TAMs在肺癌中相关研究进展进行综述。

关键词: 肺癌; 肿瘤相关巨噬细胞; 肿瘤微环境

中图分类号: R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因^[1], 其总体五年生存率仅21%^[2]。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占所有肺癌患者的85%, 肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 和肺鳞状细胞癌 (lung squamous cell carcinoma, LUSC) 是非小细胞肺癌最常见的亚型。浸润或聚集在实体瘤微环境中的巨噬细胞被定义为肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophages, TAMs)。TAMs是实体瘤微环境中免疫细胞的主要组成部分, 其分化成熟过程大致可分为经典激活途径和旁路激活途径两种不同的类型, 经典激活途径产生M1型肿瘤相关巨噬细胞, 旁路激活途径产生M2型肿瘤相关巨

噬细胞^[3]。研究发现, M2型TAMs与肿瘤的侵袭、转移及治疗耐药有关, 并显示出作为肿瘤免疫治疗新靶点的潜在可能性。因此, 本文就M2型TAMs在肺癌中的研究进展进行探讨。

1 TAMs的分类及其生物学功能

巨噬细胞是一种多功能的免疫细胞, 具有调节组织内环境平衡、抵抗病原体入侵和促进伤口愈合等广泛功能。大多数TAMs聚集在肿瘤的前缘和无血管区^[4]。传统观念认为巨噬细胞主要由外周血单核细胞迁徙分化而来。然而, 最新证据表明, 大多数常驻巨噬细胞来源于卵黄囊祖细胞, 卵黄囊祖细胞在原位增殖或分化, 能产生不同的子代巨噬细胞, 如肺泡巨噬细胞、脑巨噬细胞和库普弗细胞, 它们被肿瘤微环境 (TME) 中的各种信号招募和激活, 进而影响肿瘤的进展和转移^[5-7]。TAMs是肿瘤基质的重要组成部分, 与肿瘤发生、发展与转移等阶段密切相关。肿瘤微环境中各种刺激可促进巨噬细胞的激活。巨噬细胞的激活过程可塑性很强, 根据肿瘤微环境信号的不同, 巨噬细胞可极化为不同的功能表型^[8]。由Toll样受体 (TLR) 和干扰素- γ

收稿日期: 2021-11-04; 修回日期: 2022-03-12

基金项目: 上海市张江高科技园区重点项目子课题 (2016-08)

作者单位: 1. 200433 上海, 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科; 2. 200433 上海, 同济大学医学院

通信作者: 周崧雯 (1973-), 女, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事肺癌的靶向治疗、免疫治疗、肺癌的转移及耐药等研究, E-mail: songwenzhou2017@vip.126.com

作者简介: 万小英 (1993-), 女, 硕士在读, 主要从事肺癌的精准治疗及全程管理的研究

(IFN γ) 诱导的经典激活途径产生M1型巨噬细胞^[9], 在宿主抗感染、肿瘤抑制和免疫系统激活中具有重要作用^[10]。活化的M1型巨噬细胞可分泌干扰素和白细胞介素等促炎细胞因子, 继而通过免疫反应清除体内的病原体与肿瘤细胞; 此外, M1型TAMs还能对细菌产物等信号作出反应, 吸引和激活适应性免疫细胞; M1型TAMs还可表达一氧化氮合酶、活性氧(ROS)和IL-12等具有吞噬和杀死靶细胞功能的因子^[11]。由白介素-4或-13诱导的旁路激活途径产生M2型巨噬细胞, 参与免疫抑制微环境的形成、肿瘤血管形成、侵袭及远处转移等多个促肿瘤过程^[12]。M2型TAMs与体内IL-10、IL-1 β 、VEGF和基质金属蛋白(MMP)的高表达有关, 还可表达大量清道夫受体, 具有清除碎屑、促进血管生成、组织重建和损伤修复以及促进肿瘤发生和发展的功能^[11]。肿瘤组织中M2型TAMs浸润程度与预后相关, M2型TAMs浸润多的患者生存率低^[13], 且淋巴结转移率增加^[14]。一般来说, M1型和M2型TAMs都表现出很强的内在可塑性, 可交叉调节彼此的功能, 不代表固定的、冻结的表型^[15]; 早期阶段, 巨噬细胞能识别恶性细胞并将其呈递给淋巴细胞; 晚期阶段, TAMs通过促进肿瘤生长、血管生成、远处转移和免疫抑制微环境的形成, 在肿瘤进展中发挥作用^[16]。在同一肿瘤微环境中M1和M2型TAMs可同时存在; 因此, 控制极化平衡的分子靶点可能是肿瘤免疫治疗的重要途径。M1型巨噬细胞的极化生物标志物包括CD86和CD80, M2样巨噬细胞的极化生物标志物包括CD163、CD204、CD206、CD115和CD301^[17]。巨噬细胞可占实体瘤总体积的50%, 实体肿瘤组织中TAMs的丰度与乳腺癌、恶性黑色素瘤、胶质母细胞瘤、淋巴瘤等肿瘤较差的病理分期和较短的总生存期相关。报告显示M2型TAMs在促进肿瘤的发展和转移中发挥三种不同的作用: (1) M2型TAMs通过旁分泌信号环促进肿瘤细胞进入血管系统从而促进肿瘤扩散^[18]; (2) M2型TAMs可通过分泌包括TGF- β 、IL-10、精氨酸酶-1(Arg-1)和NO在内的免疫抑制物来促进肿瘤免疫微环境的形成, 从而促进肿瘤生长^[19]; (3) M2型TAMs可促进肿瘤血管生成, 从而促进肿瘤生长和抗肿瘤治疗后的修复^[20]。

2 M2型TAMs对肺癌细胞生长与转移的影响

肿瘤局部侵袭性生长和远处转移不仅取决于癌细胞本身的生物学特性, 新的研究表明, 肿瘤基质细胞, 特别是TAMs, 在这些阶段中起着重要的驱动作用。TAMs分泌的多种细胞因子, 包括IL-1 β 、

IL-8、EGF、TNF- α 和TGF- β , 已被证实可促进上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)过程。TAMs可分泌多种蛋白水解酶, 包括MMP、组织蛋白酶和丝氨酸蛋白酶, 以降细胞外基质(ECM)^[21]。Giurisato等证明, 细胞外调节蛋白激酶5(ERK5)介导的巨噬细胞增殖可支持体内黑色素瘤的侵袭和转移, 表明TAMs是肿瘤转移的一个关键条件^[22]。TAMs也被证明是促进癌细胞内渗和外渗所必需的。TAMs对循环中癌细胞的存活至关重要, 通过基因方法去除TAMs可以显著抑制肺毛细血管中的癌细胞存活以及随后的肺转移^[23]。TAMs可保护血液循环中的肿瘤细胞免于被NK或细胞毒性T细胞攻击^[17]。TAMs是建立转移前微环境(PMN)的关键因素之一, 循环或原位的TAMs可释放趋化因子, 引导癌细胞定位到转移前微环境中, 并增加MMP、纤维连接蛋白、S100A8和S100A9的表达水平^[24]。由TAMs分泌的CXCL1在招募乳腺癌细胞进入转移前微环境中具有重要作用^[25]。Zhang等证明了肿瘤细胞产生的NOX4通过ROS/PI3K/Akt信号通路招募巨噬细胞并诱导其向M2型TAMs极化, 进而刺激M2型巨噬细胞中的JNK和HB-EGF的释放促进NSCLC细胞生长^[26]。Guo等研究表明, M2型TAMs可通过促进上皮-间质转化和CRYAB表达的上调促进癌细胞侵袭, 进而诱导肺癌转移。此外, 他们对肺癌样本进一步分析表明CRYAB与淋巴结转移和TNM分期有关, 提示CRYAB可能成为肺癌治疗的新靶点^[27]。Lu等发现肺癌细胞表达的Oct4通过上调M-CSF促进巨噬细胞向M2型TAMs方向极化, 从而导致肿瘤生长和转移, 提示Oct4/M-CSF轴可能是肺癌的潜在治疗靶点^[28]。Li等发现GNAS-AS1/miR-4319/NECAB3轴可通过改变巨噬细胞的极化状态促进NSCLC进展^[29]。Zhang等研究证实SR-A1缺失通过MAPK/I κ B/NF κ B信号通路上调TAMs中的血清淀粉样蛋白A1(SAA1)的表达, 而SAA1可促进肿瘤细胞侵袭和巨噬细胞迁移^[30]。Li等发现TAMs中Mincle高表达可抑制M1型巨噬细胞分化, 促进M2型TAMs致瘤性, 且Mincle/Syk/NF- κ B通路可维持其致瘤活性, 靶向Mincle及其信号通路可能成为一种新的肿瘤免疫治疗策略^[31]。

以上研究表明, 肿瘤生长转移的每一个步骤均有M2型TAMs的参与, 包括EMT、侵袭、血管形成、肿瘤细胞逸出血管、转移前微环境的形成以及保护循环肿瘤细胞的存活, 因此, 靶向M2型TAMs及其作用的分子或信号通路对于抑制肿瘤的生长与转移具有现实意义。

3 M2型TAMs促进肺癌组织血管生成

TAMs在肿瘤血管生成中具有重要作用,它们使肿瘤血管的密度显著增加,这是肿瘤局部侵袭所必需的。缺氧是肿瘤血管生成的关键驱动因素,研究发现,在肿瘤的缺氧区域,尤其是坏死区,可发现大量积聚的巨噬细胞^[32]。TAMs表达的HIF-1 α 调节许多基因的转录,如与肿瘤缺氧部位血管生成相关的VEGF。基因分析显示TAMs还可分泌多种参与血管生成的细胞因子,如VEGF、TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 (CXCL8)、血小板源生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、胸腺嘧啶核苷磷酸化酶、MMP等,表明TAMs与肿瘤内血管的生成密切相关^[33]。此外,TAMs可通过促血管生成素受体TIE2的表达而促进肿瘤的血管生成^[7]。Li等研究发现,人参皂苷-Rh2 (ginsenoside-Rh2, G-Rh2)可以通过调节肺癌TAMs的表型来调节肺癌组织血管生成,G-Rh2可显著诱导M2巨噬细胞分化为M1表型,从而防止肺癌细胞迁移和减少血管生成因子^[34]。M2型TAMs可促进NSCLC细胞中VEGF-A和VEGF-C的表达,从而促进肿瘤部位的血管生成和淋巴管生成,肿瘤基质中CD68和CD163的表达与NSCLC患者组织中VEGF-A和VEGF-C的表达呈正相关,且肿瘤中高M2型TAMs (CD163+/CD68+)是预测NSCLC患者恶性临床结局的潜在标志物^[35]。

综上,M2型TAMs多方位参与肿瘤的血管生成,靶向促血管生成通路的关键因子有望抑制肿瘤的血管生成从而抑制肿瘤的进展。当前临床上晚期肺癌患者使用贝伐单抗等抗血管生成药物具有一定疗效,但高血压、蛋白尿、咯血、动静脉血栓等严重并发症仍不能避免,而靶向肿瘤相关巨噬细胞将能精准抑制肿瘤的血管生成,减少全身不良反应,因此,M2型TAMs在肺癌组织血管生成中的作用机制值得进一步探讨。

4 M2型TAMs介导肺癌患者机体免疫抑制

TAMs不仅通过诱导新生血管支持肿瘤的生长,而且在免疫抑制微环境的产生中也具有重要作用。M2型TAMs是TME中主要的免疫细胞,在逃避机体免疫监视方面起着重要作用,它们的聚集通常与实体瘤的不良预后有关。TAMs可释放多种细胞因子、酶和趋化因子,通过TME中的调节性T细胞的募集或L-精氨酸耗竭抑制T细胞活性。TAMs表达的PD-L1、PD-L2、CD86和CD80等在与免疫检查点受体(如PD-1或CTLA-4)结合时可诱

导CD8+T细胞功能障碍^[36]。TAMs分泌的TGF- β 和PGE2可影响树突状细胞的成熟过程,从而破坏先天免疫和适应性免疫之间的平衡^[37]。TAMs可表达精氨酸酶、IL-6、IL-10和PDGF-BB等因子,此类因素可诱导机体产生免疫抑制^[38]。Tøndell等发现在肺癌的肿瘤微环境中M2型TAMs和T细胞之间存在高度激活的CD200R1/CD200信号转导,M2型TAMs上LILRBs表达上调,这两条信号通路是免疫治疗的潜在靶点,值得进一步研究^[39]。研究显示,肿瘤相关巨噬细胞中PI3K γ 在免疫刺激和免疫抑制之间的转换起关键作用,PI3K γ 通过AKT和mTor的信号转导通路抑制NF κ B的活化并刺激C/EBP β 活化,从而启动转录程序抑制免疫反应。相反,TAMs中PI3K γ 的选择性失活刺激NF κ B的活化并抑制C/EBP β 活化,从而促进免疫刺激转录程序,恢复CD8+T细胞活化和细胞毒性^[40]。La Fleur等通过抗体或CRISPR敲除肺癌细胞系中的IL37靶向MARCO或IL37受体(IL37R),使TAM复极,从而恢复NK细胞和T细胞的细胞溶解活性和抗肿瘤能力,并下调Treg细胞活性,证明了一种新的免疫治疗方法,靶向人类TAMs免疫抑制NK细胞和T细胞抗肿瘤活性,将肿瘤相关巨噬细胞清道夫受体MARCO定义为肺癌患者重建免疫抑制微环境的潜在治疗靶点^[41]。Chen等发现ILT4是通过激活NSCLC细胞中的EGFR-AKT和ERK1/2信号而诱导产生的。过表达的ILT4通过招募M2型TAMs和损害T细胞反应抑制肿瘤免疫,而抑制ILT4可阻止免疫抑制和肿瘤进展。此外,抑制ILT4可增强PD-L1抑制剂在EGFR野生型非小细胞肺癌治疗中的疗效,但在EGFR突变的患者中并没有观察到这一特点。由此发现了EGFR介导的肿瘤免疫逃逸的新机制,并为EGFR激活的NSCLC患者提供了有希望的免疫治疗策略^[42]。

当前,临床工作中巨噬细胞免疫疗法可分为:(1)通过靶向TAMs的募集或存活从而减少肿瘤微环境中TAMs数量;(2)减少作为TAMs祖细胞的循环单核细胞;(3)重新编程TAMs活性;(4)使用巨噬细胞作为抗癌药物载体。新的治疗方法以TAMs在癌症进展中的募集、极化、存活和其他特性为目标。目前临床前和临床研究正在评估这些策略,以期提高标准放疗或化疗期间的抗肿瘤免疫力,或与当前临床中广泛应用的T细胞介导的免疫治疗相结合。

5 M2型TAMs对肺癌耐药性的影响

M2型TAMs在多种肿瘤的获得性耐药中发挥

重要作用。M2型TAMs可通过分泌细胞因子和激活抗凋亡程序来介导产生化疗和放疗抵抗^[43]，研究发现，除了传统化疗、放疗外，靶向治疗、免疫治疗的疗效也会受影响。M2型TAMs可通过直接或间接与肿瘤相互作用促进肿瘤耐药。Huang等研究发现顺铂耐药的肺癌细胞系表现出增强的干细胞特性和调节肿瘤微环境的能力，特别是在M2型TAMs的生成中。这些促肿瘤特性的增加与Src/CD155/MIF表达和干细胞标志物（如Notch1和 β -catenin）的显著增加有关，抑制Src信号可导致CD155、MIF、Notch1和 β -catenin的表达减弱，达沙替尼治疗可显著逆转这些现象，激酶抑制剂如达沙替尼可能具有通过靶向肿瘤和肿瘤微环境治疗顺铂耐药肺癌的潜力。因此，Src抑制剂与现有化疗药物联合治疗既往治疗失败的NSCLC患者可能值得研究^[44]。抗PD-1免疫检查点阻断等癌症免疫治疗已广泛应用于非小细胞肺癌患者，然而，许多患者对这种治疗有抵抗力；而抗PD-1联合c-Maf小分子抑制剂可显著降低肿瘤进展^[45]。由于c-Maf是许多免疫细胞亚群的关键转录因子，因此探索能够特异性靶向TAMs中c-Maf的免疫调节剂具有现实意义，靶向TAMs进行抗癌治疗具有明确的理论基础，需要更加全面地研究TAMs，深入理解TAMs在介导化疗和放疗抵抗以及抑制免疫监视方面的作用。许多针对TAMs的策略正在研究中，这些策略或是直接针对TAMs，或是通过将TAMs极化到杀肿瘤表型来作为抗癌治疗。

6 M2型TAMs对肺癌预后的影响

通过免疫组织化学技术和基因表达谱分析，M2型TAMs的异质性也显示了在人类肿瘤中不同的预后意义。Li等分析509例非小细胞肺癌患者组织标本发现，肿瘤组织中TAMs来源的骨桥蛋白（TAMs derived osteopontin, TOPN）和PD-L1表达量之间存在正相关性，并且TOPN和PD-L1是非小细胞肺癌患者总生存期（OS）和无病生存期（DFS）的独立预后因素。TOPN通过NF- κ B途径上调NSCLC细胞中PD-L1的表达，还可通过诱导PD-L1的表达促进荷瘤小鼠的肿瘤生长^[46]。Liu等分析约500例非小细胞肺癌患者，发现TAMs是主要表达PD-L1的肿瘤浸润免疫细胞；TAMs中PD-L1表达量与肿瘤细胞中PD-L1水平和CD8⁺T细胞浸润显著相关。在抗PD-1治疗的患者中，TAMs中PD-L1高表达与更长的总生存期相关^[47]。Gross等发现TAMs或肿瘤细胞上PD-L1表达与辅助化疗提高生

存率相关^[48]。这为肺癌患者的前瞻性研究和开发化学免疫治疗策略提供了理论基础。

肿瘤微环境增加了TAMs极化的复杂性，普遍认为TME中M2型TAMs丰度增加超过80%表明患者的预后不良，并且临床工作中可通过评估巨噬细胞中PD-L1水平预测抗PD-1阻断疗法的治疗效果。

7 小结

综上所述，肿瘤相关巨噬细胞是肿瘤微环境的重要组成部分，在肺癌的发展过程中起着重要作用，在肿瘤微环境中其极化状态、浸润程度与患者预后具有显著相关性。由于巨噬细胞的高浸润导致大多数癌症患者的生存率较低，这些细胞已成为抗癌治疗的有希望的目标。此外，靶向TAMs可以协同改善患者对化疗、放疗及分子靶向治疗等其他抗肿瘤治疗的反应。因此，进一步阐明TAMs在肺癌发生发展中的作用具有重要意义，可为肺癌的免疫治疗提供新思路，为肿瘤新药研发提供重要的理论依据，但了解TAMs在肺癌进展中的作用和机制与使用基于TAMs的免疫疗法之间还有很长的路要走。

参考文献：

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, *et al.* Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] Wan X, Xie B, Sun H, *et al.* Exosomes derived from M2 type tumor-associated macrophage promote osimertinib resistance in non-small cell lung cancer through MSTRG.292666.16-miR-6836-5p-MAPK8IP3 axis[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 83.
- [3] Ostuni R, Kratochvill F, Murray PJ, *et al.* Macrophages and cancer: from mechanisms to therapeutic implications[J]. Trends Immunol, 2015, 36(4): 229-239.
- [4] Lin Y, Xu J, Lan H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 76.
- [5] Güç E, Pollard JW. Redefining macrophage and neutrophil biology in the metastatic cascade[J]. Immunity, 2021, 54(5): 885-902.
- [6] Cox N, Pokrovskii M, Vicario R, *et al.* Origins, Biology, and Diseases of Tissue Macrophages[J]. Ann Rev Immunol, 2021, 39: 313-344.
- [7] Moenini P, Niedzwiedzka-Rystwej P. Tumor-Associated Macrophages: Combination of Therapies, the Approach to Improve Cancer Treatment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 7239.
- [8] Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity[J]. Ann Rev Pathol, 2020, 15: 123-147.
- [9] Raggi F, Pelassa S, Pierobon D, *et al.* Regulation of Human Macrophage M1-M2 Polarization Balance by Hypoxia and the Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1097.
- [10] Galván-Peña S, O'Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophage polarization[J]. Front Immunol, 2014, 5: 420.
- [11] Pan Y, Yu Y, Wang X, *et al.* Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity[J]. Front Immunol, 2020, 11: 583084.
- [12] Van Dyken SJ, Locksley RM. Interleukin-4- and interleukin-

- 13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 317-343.
- [13] 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.
- [14] Chen C, He W, Huang J, *et al.* LNMAT1 promotes lymphatic metastasis of bladder cancer via CCL2 dependent macrophage recruitment[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3826.
- [15] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-795.
- [16] Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, *et al.* New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27: 16-25.
- [17] Wang N, Wang S, Wang X, *et al.* Research trends in pharmacological modulation of tumor-associated macrophages[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(1): e288.
- [18] Harney AS, Arwert EN, Entenberg D, *et al.* Real-Time Imaging Reveals Local, Transient Vascular Permeability, and Tumor Cell Intravasation Stimulated by TIE2hi Macrophage-Derived VEGFA[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(9): 932-943.
- [19] Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1155-1166.
- [20] Chen L, Li J, Wang F, *et al.* Tie2 Expression on Macrophages Is Required for Blood Vessel Reconstruction and Tumor Relapse after Chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(23): 6828-6838.
- [21] Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Werb, Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment[J]. *Cell*, 2010, 141(1): 52-67.
- [22] Giurisato E, Lonardi S, Telfer B, *et al.* Extracellular-Regulated Protein Kinase 5-Mediated Control of p21 Expression Promotes Macrophage Proliferation Associated with Tumor Growth and Metastasis[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(16): 3319-3330.
- [23] Gil-Bernabé AM, Ferjancic S, Tlalka M, *et al.* Recruitment of monocytes/macrophages by tissue factor-mediated coagulation is essential for metastatic cell survival and premetastatic niche establishment in mice[J]. *Blood*, 2012, 119(13): 3164-3175.
- [24] Eisenblaetter M, Flores-Borja F, Lee JJ, *et al.* Visualization of Tumor-Immune Interaction-Target-Specific Imaging of S100A8/A9 Reveals Pre-Metastatic Niche Establishment[J]. *Theranostics*, 2017, 7(9): 2392-2401.
- [25] Zheng Y, Wang N, Wang S, *et al.* XIAOPI formula inhibits the pre-metastatic niche formation in breast cancer via suppressing TAMs/CXCL1 signaling[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 48.
- [26] Zhang J, Li H, Wu Q, *et al.* Tumoral NOX4 recruits M2 tumor-associated macrophages via ROS/PI3K signaling-dependent various cytokine production to promote NSCLC growth[J]. *Redox Biol*, 2019, 22: 101116.
- [27] Guo Z, Song J, Hao J, *et al.* M2 macrophages promote NSCLC metastasis by upregulating CRYAB[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 377.
- [28] Lu CS, Shiau AL, Su BH, *et al.* Oct4 promotes M2 macrophage polarization through upregulation of macrophage colony-stimulating factor in lung cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 62.
- [29] Li Z, Feng C, Guo J, *et al.* GNAS-AS1/miR-4319/NECAB3 axis promotes migration and invasion of non-small cell lung cancer cells by altering macrophage polarization[J]. *Funct Integr Genomics*, 2020, 20(1): 17-28.
- [30] Zhang Y, Wei Y, Jiang B, *et al.* Scavenger Receptor A1 Prevents Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer via Suppression of Macrophage Serum Amyloid A1[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(7): 1586-1598.
- [31] Li C, Xue VW, Wang QM, *et al.* The Mincle/Syk/NF- κ B Signaling Circuit Is Essential for Maintaining the Protumoral Activities of Tumor-Associated Macrophages[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(8): 1004-1017.
- [32] Chen XJ, Wu S, Yan RM, *et al.* The role of the hypoxia-Nrp-1 axis in the activation of M2-like tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment of cervical cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(3): 388-397.
- [33] Yang L, Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 58.
- [34] Li H, Huang N, Zhu W, *et al.* Modulation the crosstalk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh2[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 579.
- [35] Hwang I, Kim JW, Ylaya K, *et al.* Tumor-associated macrophage, angiogenesis and lymphangiogenesis markers predict prognosis of non-small cell lung cancer patients[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 443.
- [36] Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, *et al.* Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 399-416.
- [37] Obermajer N, Muthuswamy R, Lesnock J, *et al.* Positive feedback between PGE2 and COX2 redirects the differentiation of human dendritic cells toward stable myeloid-derived suppressor cells[J]. *Blood*, 2011, 118(20): 5498-5505.
- [38] Schmid MC, Khan SQ, Kaneda MM, *et al.* Integrin CD11b activation drives anti-tumor innate immunity[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5379.
- [39] Tøndell A, Subbannayya Y, Wahl SGF, *et al.* Analysis of Intra-Tumoral Macrophages and T Cells in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Indicates a Role for Immune Checkpoint and CD200-CD200R Interactions[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(8): 1788.
- [40] Kaneda MM, Messer KS, Ralainirina N, *et al.* PI3K γ is a molecular switch that controls immune suppression[J]. *Nature*, 2016, 539(7629): 437-442.
- [41] La Fleur L, Botling J, He F, *et al.* Targeting MARCO and IL37R on Immunosuppressive Macrophages in Lung Cancer Blocks Regulatory T Cells and Supports Cytotoxic Lymphocyte Function[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(4): 956-967.
- [42] Chen X, Gao A, Zhang F, *et al.* ILT4 inhibition prevents TAM- and dysfunctional T cell-mediated immunosuppression and enhances the efficacy of anti-PD-L1 therapy in NSCLC with EGFR activation[J]. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3392-3416.
- [43] Prenen H, Mazzone M. Tumor-associated macrophages: a short compendium[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(8): 1447-1458.
- [44] Huang WC, Kuo KT, Wang CH, *et al.* Cisplatin resistant lung cancer cells promoted M2 polarization of tumor-associated macrophages via the Src/CD155/MIF functional pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 180.
- [45] Liu M, Tong Z, Ding C, *et al.* Transcription factor c-Maf is a checkpoint that programs macrophages in lung cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 2081-2096.
- [46] Li Y, Liu H, Zhao Y, *et al.* Tumor-associated macrophages (TAMs)-derived osteopontin (OPN) upregulates PD-L1 expression and predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Thoracic Cancer*, 2021, 12(20): 2698-2709.
- [47] Liu Y, Zugazagoitia J, Ahmed FS, *et al.* Immune Cell PD-L1 Colocalizes with Macrophages and Is Associated with Outcome in PD-1 Pathway Blockade Therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(4): 970-977.
- [48] Gross DJ, Chintala NK, Vaghjiani RG, *et al.* Tumor and Tumor-Associated Macrophage Programmed Death-Ligand 1 Expression Is Associated With Adjuvant Chemotherapy Benefit in Lung Adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(1): 89-102.

[编辑：尤婷婷；校对：安凤]

作者贡献：

万小英：论文撰写、文献收集和分析

周崧雯：基金项目支持、指导论文写作