

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.04.025

## 肿瘤相关巨噬细胞在肺癌中的作用及研究进展\*

方雨薇 综述,葛晓军<sup>△</sup>审校

遵义医科大学第二附属医院检验科,贵州遵义 563000

**摘要:**肺癌作为高发病率和高病死率的恶性肿瘤,其病情进展与肿瘤所处的微环境密不可分。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)作为实体瘤微环境中免疫细胞的主要组成部分,对肺癌发展具有重要调控作用。该文从 TAM 的定义出发,阐述了其起源、免疫功能分类及与肿瘤微环境之间的复杂相互作用,重点叙述了 TAM 在肺癌中抑制抗肿瘤免疫反应、促进肿瘤进展的作用,并对该免疫调节机制的研究进展进行了总结,揭示了其在免疫治疗和靶向治疗中的巨大应用前景。尽管 TAM 在肺癌发生、发展中的关键作用已被证实,但当前对极化调控机制的研究尚且不足,靶向治疗的策略仍然有限。因此,未来研究需聚焦于深化 TAM 极化调控的分子机制,开发针对 TAM 的高效靶向药物及免疫疗法,探索其与现有治疗手段的联合应用策略,以期为实现肺癌的个性化、精准化治疗开辟新路径。

**关键词:**肿瘤相关巨噬细胞; 肿瘤微环境; 免疫调节; 靶向治疗; 免疫检查点

**中图分类号:**R734.2;R447

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2025)04-0556-07

**The role and research progress of tumor-associated macrophages in lung cancer\***FANG Yuwei, GE Xiaojun<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou, Zunyi 563000, China

**Abstract:** Lung cancer, as a malignancy with high incidence and mortality rates, is closely related to the disease progression and microenvironment in which it exists. Tumor-associated macrophages (TAM), as the main component of immune cells in the solid tumor microenvironment, play a crucial regulatory role in the development of lung cancer. Starting from the definition of TAM, this article elaborates on their origin, classification of immune functions and complex interactions with the tumor microenvironment. It primarily discusses the role of TAM in suppressing anti-tumor immune responses and promoting tumor progression in lung cancer. The article also summarizes the research progress on these immunoregulatory mechanisms, revealing their great potential in immunotherapy and targeted therapy. Although the critical role of TAM in the initiation and progression of lung cancer has been confirmed, current research on the polarization regulation mechanisms remains insufficient, and targeted therapeutic strategies are still limited. Therefore, future studies should focus on deepening the molecular mechanisms of TAM polarization regulation, developing efficient TAM-targeted drugs and immunotherapies, and exploring combination strategies with existing treatments, in order to pave new paths for personalized and precise treatment of lung cancer.

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

肺癌是恶性程度较高的肿瘤之一,其高发病率与高病死率已获得了全球公认。在我国,肺癌的发病率与病死率显著高于其他恶性肿瘤,构成了公共卫生领域的一个重大难题,带来了严峻的健康挑战<sup>[1]</sup>。随着我国人口老龄化的不断加剧,肺癌的发病率呈现上升趋势,由于肺癌具有隐匿性且发展迅速,大多数患者被发现时已处于肿瘤晚期,预后极不乐观。因此,如何延缓肺癌进展以提高生存率仍然是全球亟待解决

的共同难题。近年来,越来越多的研究者把研究的关注点从肿瘤细胞本身转移到了肿瘤所处的微环境上,期望找到治疗的突破口。在肿瘤微环境中,肿瘤相关巨噬细胞(TAM)扮演着举足轻重的免疫调控角色,它们能抑制机体的抗肿瘤免疫反应,促进血管生成,从而影响肺癌的生长、侵袭及转移,对肿瘤发生、发展、转移及预后等过程产生了深远的影响<sup>[2]</sup>。因此,进一步深入分析肿瘤微环境中导致肺癌发生、发展的

\* 基金项目:教育部产学研合作协同育人项目(230907010154601)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: gxj\_199421@163.com。

机制对于确立肺癌免疫治疗新策略、改善预后至关重要。本文总结了 TAM 在肺癌中作用的相关研究进展。

## 1 TAM 与肿瘤微环境

### 1.1 肿瘤微环境

肿瘤微环境是肿瘤细胞所栖居的综合性生态系统,它囊括了肿瘤细胞所处的内外部环境,其核心构成为免疫细胞群,它们共同编织着复杂的免疫网络,广泛参与各种免疫反应与调节功能活动。这一环境中还广泛分布着丰富的血管网络、细胞外基质(ECM)、成纤维细胞、各类淋巴细胞、源自骨髓的炎症细胞以及错综复杂的信号分子,这些组成要素与肿瘤的来源、侵袭深度及迁移能力之间存在紧密的相互作用。

巨噬细胞是肿瘤微环境中最突出的免疫细胞类型,它不仅参与介导肿瘤细胞的逃逸,使肿瘤细胞进入血液循环系统并播散到各处,还具备抑制机体抗肿瘤免疫反应的能力,是调节肿瘤微环境内动态平衡与肿瘤进程的关键因素<sup>[3]</sup>。其次是内皮细胞,它是组成肿瘤血管的重要物质。供给肿瘤的血管常由原有血管向外分支所形成,还有很大一部分来源于内皮祖细胞。因此,内皮细胞在肿瘤生长的进程中扮演了重要的角色,通过供给必要的营养支持,促进了肿瘤的演进与发展。最后一种是成纤维细胞,它在肿瘤生物学中发挥着桥梁作用,允许癌细胞从原发部位迁移至血液循环,进而实现全身性扩散。此外,成纤维细胞还构建了一个稳固的框架,为肿瘤内部血管内皮细胞的血管生成过程提供了必要的支撑与通道<sup>[4]</sup>。总体而言,肿瘤微环境是肿瘤细胞的营养与支撑体系,且其调节免疫应答、促进血管生成等途径影响肿瘤的生长和转移。近年来,肺癌治疗领域的研究趋势明显地向肿瘤微环境倾斜,旨在通过深入剖析肿瘤微环境在肺癌免疫启动、免疫稳态维持等免疫调节过程中的作用机制,为肺癌的精准诊断与治疗开辟新的途径,进而推动高效免疫治疗策略的构建与实施。

### 1.2 TAM 的起源及分类

TAM 作为深入浸润肿瘤组织内部的巨噬细胞群体,是构成肿瘤免疫微环境的核心组分,并在肿瘤进展中扮演着至关重要的驱动角色。它具有高度的形态与功能可塑性,能够分泌一系列多样化的生长因子,包括但不限于血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF),以及多种细胞因子,如转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、血小板衍生生长因子(PDGF)、白细胞介素(IL)-8 与 IL-10。此外,TAM 还释放趋化因子(如 CCL17、CCL18、CCL20、CCL22、CCL24)与炎症介质,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、活性氧(ROS),以及其他多种生物活性分子<sup>[5]</sup>。值得注意的是,包括 VEGF、PDGF 与 IL-10 在内的许多因子已被证实与肿瘤的增殖、不良预后及转移紧密相关<sup>[6]</sup>。

在过去认知中,巨噬细胞传统上被视为源自造血

干细胞(HSCs)分化而成的单核细胞,这些单核细胞随后释放至外周血循环,再被肿瘤细胞或基质细胞分泌的趋化因子及趋化因子受体募集到肿瘤组织中。近年的科学研究揭示了新的视角:与大多数源自 HSCs 的免疫细胞不同,某些组织中的巨噬细胞实则主要起源于胚胎祖细胞群体,特别是卵黄囊巨噬细胞与胎儿肝脏单核细胞,它们在不同的组织中的功能有所不同<sup>[7]</sup>。来自胎儿卵黄囊或胎儿肝脏祖细胞的巨噬细胞前体可播种到远处组织,并产生局部增殖、自我维持的组织驻留巨噬细胞,这些巨噬细胞可以持续到成年期<sup>[8]</sup>。在某些组织,如结肠,胚胎巨噬细胞在新生儿期会迅速被 HSCs 衍生的单核细胞所替代。而其他巨噬细胞亚群,如小胶质细胞,它是只来源于卵黄囊的组织驻留巨噬细胞,其自我更新的潜力确保了它在成年大脑实质中始终作为巨噬细胞的唯一稳定来源。

基于其活化后展现的功能特性,TAM 可细分为 2 个大亚群:经典活化型的 M1 型巨噬细胞、替代激活型的 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞的活化过程常受到病原体、脂多糖、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、辅助性 T 淋巴细胞 1 型(Th1)细胞因子以及干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )等多种因素的诱导与分化调控。它们的核心功能在于激活适应性免疫反应,通过招募细胞毒性 T 淋巴细胞并释放促炎性细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-12 等)、活性氮和氧中间体,积极参与 Th1 募集、病原体清除及肿瘤杀伤过程中,展现出了显著的促炎与抗肿瘤效应。相比之下,M2 型巨噬细胞常在寄生虫、真菌、免疫复合物、凋亡细胞、巨噬细胞集落刺激因子、IL-13、TGF- $\beta$  和辅助性 T 淋巴细胞 2 型(Th2)等多重因素的诱导下被活化,具有抗炎功能及促进血管新生的能力<sup>[9]</sup>。同时,这类巨噬细胞在维持组织内环境稳定及促进纤维蛋白积累方面发挥重要作用,它们通过分泌包括 CCL22、CCL24 在内的趋化因子来抑制 T 淋巴细胞活性,从而促进肿瘤细胞的生长,增强其侵袭性和转移能力,体现了其促肿瘤的特性<sup>[10]</sup>。M1 型与 M2 型巨噬细胞在各自表面表达不同的分子标志物。具体而言,M1 型巨噬细胞的标志之一是其表面高度表达的 CD86,而 M2 型巨噬细胞则表现出 CD163 与 CD206 等显著上调的特性。值得注意的是,肿瘤微环境中的大多数 TAM 与 M2 样表型密切相关。

### 1.3 TAM 与肿瘤的关系

在肿瘤萌芽的初始阶段,浸润的巨噬细胞倾向于以促进肿瘤细胞被破坏和抑制血管生成的 M1 样表型形式存在,同时激活炎症反应来试图抑制肿瘤进展。然而,由 M1 型巨噬细胞激活引起的慢性炎症反而加速了恶性肿瘤细胞的基因组不稳定性,并成为肿瘤演进的催化剂<sup>[11]</sup>。随着肿瘤的进展,组织内的缺氧状况逐渐加剧,这导致极化的 M1 型巨噬细胞减少促炎介质(如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和

CCL17等)的分泌,转而促进巨噬细胞向M2样表型的分化<sup>[12]</sup>。缺氧条件触发了M2型巨噬细胞亚群中的一系列促肿瘤基因表达谱的上调,包括生长因子、血管生成因子、血管生成调节剂(如环氧化酶-2和诱导型一氧化氮合酶)和基质金属蛋白酶(如基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-7和基质金属蛋白酶-9)的表达均升高。尽管TAM在M1和M2极化能力方面没有显著差异,但在缺氧的肿瘤微环境中,它们更倾向于发挥M2型巨噬细胞的肿瘤促进作用。故而一般情况下,肿瘤进展阶段的TAM以极化的M2型巨噬细胞为主,在抑制免疫应答、促进肿瘤细胞增殖、驱动血管新生、重塑肿瘤基质,以及提升肿瘤细胞的侵袭与迁移能力等方面发挥着关键性作用<sup>[13]</sup>。

除了前述的缺氧条件外,巨噬细胞向M2型极化的过程还受多种因素的影响:核因子(NF)- $\kappa$ B信号通路的激活、生长因子颗粒素蛋白前体(PGRN)与IL-6诱导的JAK/STAT3信号转导通路的活化,以及转录因子叉头框蛋白O1(FOXO1)通过FAK/PI3K/AKT途径对CCL20和集落刺激因子1(CSF-1)的转录调控,均能有效促进巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化,并促使它们浸润至肿瘤微环境中,进而增强肿瘤细胞侵袭和迁移至邻近的正常组织的能力<sup>[14]</sup>。此外,针对CD47/SIRP $\alpha$ 轴的研究已经在卵巢癌、乳腺癌和结肠癌等多种癌症的治疗方面取得了进展。据报道,抗CD47疗法在体内环境中能够调节M2型TAM向M1表型的转化<sup>[15]</sup>,这表明了这一途径与巨噬细胞极化之间存在联系。

总体而言,TAM在肿瘤微环境中居于重要的地位,其在实体瘤中发挥的功能、作用以及其对预后的预测价值已得到了相关研究的确切证实。具体来说,它已被证实与前列腺癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌等多种恶性肿瘤的不良临床结局有关<sup>[16-19]</sup>,这些研究一致揭示了TAM数量增加与不良预后之间呈正相关性。此外,有研究指出,肺癌中高密度的TAM不仅预示着较差的预后,还与患者总体生存率的降低具有关联<sup>[20]</sup>,然而其作用机制尚未完全明确,有待进一步探索。

## 2 TAM在肺癌中作用的研究

肺部肿瘤的生长、进展和转移与肿瘤相关的免疫细胞和基质细胞有密切联系,这些细胞通过释放特定的细胞因子来调控肺癌细胞的生长状态。在肺癌微环境中,存在着包括肺癌细胞、肿瘤相关成纤维细胞(CAF)、T淋巴细胞、B淋巴细胞和TAM等在内的多种细胞组分。这些细胞通过分泌CCL2、CCL5等趋化因子以及CSF-1、VEGF等细胞因子,将循环中的单核细胞募集到肿瘤周围组织,并浸润到肺癌微环境中,进而促使其转化为TAM<sup>[21]</sup>。肺癌微环境中的TAM展现出较高的适应性与可塑性,它们在肿瘤组织内部执行多样化的功能,影响了包括肿瘤增殖、血

管生成,以及转移扩散等在内的癌症进展的多个关键环节。

**2.1 TAM在肺癌中促进肿瘤细胞增殖作用** 现有研究已发现TAM可以通过分泌多种可溶性细胞因子和炎症介质,参与肺癌细胞浸润周围组织并调控其增殖<sup>[22]</sup>。在肿瘤细胞内,信号转导与转录激活蛋白3(STAT3)作为其中最为核心的信号分子,深刻影响着其发展进程。在多种恶性肿瘤中,TAM通过STAT3激活,介导了肿瘤的转移、侵袭和增殖。临床数据表明,在NSCLC中,22%~65%的病例中存在着持续的STAT3激活,且其激活与肿瘤的增殖、化疗的耐受性和不良的临床预后有关<sup>[23]</sup>。除此以外,有学者报道,他们观察到在每例小细胞肺癌(SCLC)病例中均有STAT3激活<sup>[24]</sup>,这提示STAT3的激活在SCLC进展中起着非常重要的作用。也有学者发现,当用巨噬细胞衍生的培养上清液刺激非小细胞肺癌(NSCLC)时,其能够显著促进信号转导与STAT3的激活,且M2型巨噬细胞中分泌的IL-6和CCL4/MIP-1 $\beta$ 也参与了这一激活过程<sup>[25]</sup>。这表明TAM可能通过STAT3激活参与肺癌的进展。

在肿瘤微环境中, $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)作为一种常见的神经递质,展现出其独特的调控作用。具体而言,GABA通过靶向并激活JAK1/STAT6信号轴,有效促进巨噬细胞向M2表型的极化。同时,它通过抑制JAK2/STAT3信号通路,阻止了巨噬细胞向M1促炎表型的转化,进而抑制了针对肿瘤的免疫应答。在双重调控机制的协同作用下,GABA最终推动了肿瘤的生长与进展<sup>[26]</sup>。SLC3A2是SLC家族中的重要成员,它编码CD98hc蛋白,该蛋白是参与形成对氨基酸运输至关重要的异源二聚体复合物,SLC3A2在包括肺癌在内的多种恶性肿瘤中均呈高表达。研究表明,SLC3A2表达水平的下调,不仅能够有效抑制肺癌细胞的增殖活性与迁移潜能,还进一步触发了肿瘤微环境中的代谢重构,这一过程干扰了巨噬细胞内的M2型极化,从而对肿瘤发展构成阻碍<sup>[27]</sup>。M2型巨噬细胞的极化过程同样受到NOX4的调控,该酶在NSCLC组织内呈高表达。NOX4通过诱导ROS/PI3K信号通路的激活,进而促进相关细胞因子的释放,这一过程对M2型巨噬细胞的募集与极化起到了增强作用<sup>[27]</sup>。有小鼠实验发现,该机制促进了肺癌细胞在体外和异种移植的小鼠模型中的增殖活动<sup>[27]</sup>。通过降低NOX4的活性或清除ROS,能够有效减少M2型巨噬细胞的浸润,并进一步抑制肿瘤细胞的生长与增殖能力。另有相关研究表明,抑制肺癌细胞中单核细胞趋化蛋白-1和前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的释放可以抑制巨噬细胞向M2型TAM的分化,进一步抑制肺癌细胞增殖<sup>[28]</sup>。

**2.2 TAM在肺癌中促进肿瘤浸润与转移的作用** 上皮-间充质转化(EMT)是上皮细胞逐渐失去上皮分

化特征并获得间充质表型的过程,在肿瘤细胞的转移中起重要作用。TAM 与癌细胞之间的相互作用对 EMT 有显著影响。在肺癌细胞和人单核细胞白血病 (THP-1) 衍生巨噬细胞的共培养体系中,研究者发现巨噬细胞向 M2 表型极化,并伴有 IL-6 分泌的增加<sup>[29]</sup>。进一步的研究表明, M2 型巨噬细胞分泌的 IL-6 增强了肺癌细胞中环氧化酶 2 和 PGE<sub>2</sub> 的表达,而 PGE<sub>2</sub> 反过来促进  $\beta$ -连环蛋白的核易位,导致肺癌细胞中的 EMT<sup>[29]</sup>。此外, M2 型巨噬细胞还可以分泌 TGF- $\beta$ ,通过 c-Jun/Smad3 通路促进 SOX9 基因在肺癌细胞中的表达,从而诱导 EMT 并促进肺癌细胞的迁移。CRYAB 属于小热休克蛋白超家族,在许多恶性肿瘤中表达。一项研究表明,与肺癌细胞共培养的巨噬细胞可以上调 CRYAB 的表达,并激活与 EMT 相关的 ERK1/2/Fra-1/slug 通路,从而促进肺癌细胞的侵袭和迁移<sup>[30]</sup>。

除了可溶性细胞因子和炎症介质外,研究揭示了另一种影响肺癌的关键因素:由 TAM 释放的、富含微小 RNA(miR)的外泌体,它影响了肿瘤与 TAM 间的相互作用<sup>[31]</sup>。在 NSCLC 中,有研究发现 M2 型巨噬细胞分泌的外泌体中含有 miR-155 和 miR-196a-5p 等,这些 TAM 衍生的外泌体增强了 NSCLC 的细胞活力、迁移和侵袭能力<sup>[31]</sup>。同样, M2 型巨噬细胞还把外泌体作为载体,将 miR-942 递送至肺腺癌细胞,从而调节 FOXO1 在肺腺癌细胞中的表达并促进肿瘤转移<sup>[32]</sup>。八聚体结合转录因子(OCT4)在肺癌细胞中的表达与肿瘤干细胞样特性的维持有关,这是影响肺癌预后的另一不利因素。有研究指出,表达 OCT4 的肺癌细胞通过上调集落刺激因子水平来促进巨噬细胞的 M2 型极化,从而导致肿瘤生长、浸润和转移<sup>[33]</sup>。

缺氧已被证明是癌症进展和肿瘤微环境重塑的重要驱动力。有学者发现,间歇性缺氧能触发 ERK 信号通路的激活,并通过诱导巨噬细胞向促进肿瘤生长的 M2 表型极化来促进 Lewis 肺癌的转移。另一项研究证实,在厌氧肿瘤环境中,高浓度的乳酸通过激活 mTORC1 抑制了 TFEB 介导的 ATP6V0d2 表达水平<sup>[34]</sup>。ATP6V0d2 是囊泡型 ATP 酶(V-ATPase)V0 部分的一个亚基,在巨噬细胞中特异性表达。该研究还发现在一组肺腺癌患者中,ATP6V0d2 表达水平与生存率呈正相关,相反,缺氧诱导因子-2 $\alpha$ (HIF-2 $\alpha$ )表达水平则与生存率呈负相关。而该研究的体内实验数据显示,阻断 HIF-2 $\alpha$  的转录活性可逆转 ATP6V0d2 小鼠对肿瘤发生的敏感性。以上研究表明,巨噬细胞的乳酸/ATP6V0d2/HIF-2 $\alpha$  轴在缺氧环境中影响了肿瘤的浸润、生长和转移。与此同时,癌细胞在肿瘤微环境中释放琥珀酸,并激活琥珀酸受体(SUCNR1)信号通路,进而诱导巨噬细胞向 TAM 的极化<sup>[35]</sup>。琥珀酸不仅能增强癌细胞的迁移和侵袭

能力,还能促进肿瘤的转移,这可能是通过 SUCNR1 触发 PI3K 的缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )轴来介导实现的。

**2.3 TAM 在肺癌中促进肿瘤血管生成作用** 肿瘤细胞的生长依赖于多种促血管生成因子的释放,这些因子促进新生血管网络的构建,维持其营养与氧气供应,肺癌同样遵循此生长机制。VEGF 具有广泛的生物学功能,包括刺激血管内皮细胞增殖、分化、迁移、存活和胚管形成,以及调节血管通透性和血管生成<sup>[36]</sup>。VEGF 具有多种同工型,可特异性结合 3 种 VEGF 受体中的一种或多种类型。激活后,VEGF 受体发生自磷酸化,随后激活细胞依赖性信号级联反应,包括磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)途径、磷酸肌醇磷脂酶 C、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)、一氧化氮合酶、STAT3 和 STAT5。不同的细胞内信号转导通路的激活会导致与血管通透性调节有相关的各种结果,VEGF-VEGF 受体相互作用还可以激活下游 MAPK1 信号级联反应,从而调节内皮细胞的增殖和迁移,促进肿瘤血管的生成和转移<sup>[36]</sup>。目前已知 VEGF 有几种剪接变体,每种基因都具有不同的生物学效应,且通过不同的机制促进新生血管的形成。因此,VEGF 可能通过增加血管通透性的直接作用和促进血管生成的间接作用 2 种方式来促进肺癌患者胸腔积液的发生和发展。

FGF 家族涵盖了 23 种信号转导多肽,其中 FGF2(也称为碱性 FGF)是研究最为深入的成员。现有研究表明,FGF2/成纤维细胞生长因子受体(FGFR)信号转导可参与胚胎发育、组织再生、伤口修复和正常造血等多种生物学过程<sup>[37]</sup>。FGF 和 FGFR 在正常细胞中的表达受到高度调控,而癌细胞中的 FGF2/FGFR 信号失调是许多类型癌症的发病机制之一。因此,FGF2 是肿瘤微环境中的关键促肿瘤血管生长因子,其受体表达水平的上调已成为肺癌及其他多种癌症患者预后不良的标志之一。当 FGF2 由肿瘤细胞或基质细胞释放或通过 ECM 动员时,它主要通过旁分泌的方式作用于内皮细胞,其自身又在内皮细胞中发挥自分泌效应,具有高效的促血管生成活性。内皮细胞主要表达 FGFR1,在一定程度上表达 FGFR2,而 FGF2 激活这些受体后会引引起内皮细胞的增殖、迁移,蛋白酶产生和血管生成。与此同时,FGF2 在内皮细胞中诱导完整的有丝分裂和趋化反应,这一过程需要 ERK1/2 及蛋白激酶 C 信号通路的激活。FGF2 还能上调内皮细胞中纤溶酶-纤溶酶原激活剂和基质金属蛋白酶的表达水平,最终导致 ECM 降解和血管生成。此外,内皮细胞对 FGF2 的反应可受整合素的调节。FGF2 在固定化状态下会与  $\alpha$ v $\beta$ 3 整合素相结合,导致内皮细胞黏附、迁移、增殖和形态改变。FGF 和 VEGF 信号之间还存在一定的交叉联系,当诱导 FGF 的信号越强烈,则 VEGF 受体信号会受到一定

的抑制,从而阻断 VEGF 发挥作用<sup>[38]</sup>。FGF2 在内皮细胞中的瞬时表达还控制着与细胞周期、分化、黏附和细胞存活有关基因的表达。综上所述,FGF2 在促进内皮细胞血管生成方面具有重要作用。

**2.4 TAM 在肺癌中促进肿瘤免疫逃逸作用** 肿瘤细胞在人体内展现出了高度的策略性,它能规避宿主免疫系统的识别和攻击,从而在体内隐匿性生存并不断增殖。这些策略包括但不限于改变细胞表面抗原的表达,降低其被免疫细胞识别的风险;或者释放特定的化学物质来干扰免疫细胞的正常功能。在此过程中,TAM 在肿瘤免疫逃逸过程中发挥着不可或缺的作用。它们能够与多种免疫细胞建立复杂的相互作用网络,并通过释放特定的细胞因子来影响免疫细胞的活性,进而助力其逃脱免疫系统的监视。目前已有研究发现,肿瘤小鼠中的 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞与 TAM 的持续相互作用会导致侵入肿瘤部位的 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量减少<sup>[39]</sup>,这表明 TAM 可以通过与 T 淋巴细胞相互作用或诱导肿瘤细胞表达各种免疫调节因子,从而为肿瘤免疫逃逸创造有利条件。这些关键的免疫调节因子,包括 B7 超家族的成员 B7-H3、B7-H4、IL-17A、IL-17F、具有胶原结构的巨噬细胞受体 (MARCO)、分泌型磷蛋白 1 (SPP1)、C1q 等,均在肺癌 TAM 介导的免疫抑制中发挥了重要作用<sup>[39-42]</sup>。

有研究者发现,在肺癌细胞或 TAM 与 T 淋巴细胞共培养的模式中,当 B7-H3 高表达时,引入 B7-H3 单克隆抗体可阻断该信号,进而促进 T 淋巴细胞生成 IFN- $\gamma$  的能力,最终改善肿瘤免疫逃逸的现象<sup>[43]</sup>。B7-H4 作为 B7 超家族的另一个成员,也参与了 TAM 介导的免疫抑制中。TAM 分泌的 IL-10、TNF- $\alpha$  及 IFN- $\gamma$  等能够诱导肺癌细胞中 B7-H4 的表达,这种表达量的上调显著影响了 T 淋巴细胞的功能,并促进了肿瘤的进展。MARCO 在肺癌的免疫抑制性巨噬细胞中表达,而表达 MARCO 的 TAM 可以阻断细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤 (NK) 细胞的活化,并抑制其增殖,同时阻碍细胞因子的产生和降低肿瘤杀伤能力。既往研究表明,MARCO 促进调节性 T 淋巴细胞增殖和 IL-10 的产生,同时降低 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的活性<sup>[40]</sup>。同样,G 蛋白偶联胆汁酸受体 Gpbar1 (TGR5) 在 TAM 上表达,目前已发现在 NSCLC 患者的肿瘤组织中,其可通过参与 TAM 介导的 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞抑制反应来阻碍 NSCLC 中的抗肿瘤免疫作用,并影响患者的预后和总生存期<sup>[41]</sup>。此外,肺癌细胞 A549 的上清液可通过 SPP1 通路诱导巨噬细胞的 M2 型极化,并显著上调巨噬细胞中程序性细胞死亡蛋白 1 配体 1 (PD-L1) 的表达。还有学者发现,在恶性胸腔积液中,表达 C1q 的 TAM 通过抑制 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的抗肿瘤作用来达到免疫抑制的目的。靶向肿瘤微环境中的 C1q 可以有效减少免疫抑制,并提高免疫检查点阻断疗法的疗效<sup>[42]</sup>。

### 3 总结与展望

TAM 作为核心免疫调节细胞,是当前肺癌治疗领域的研究重心。它可促进肿瘤细胞增殖、血管新生以及远处转移,从而加剧疾病的恶性进程,发挥负性免疫调节作用。就目前而言,该领域仍面临着困难和挑战:(1) TAM 的极化状态受到多种微环境因素的调控,这种可塑性使得针对 TAM 的治疗策略需要具备高度的灵活性和适应性。如何深入研究 TAM 的极化调控机制,设计一种能够持续监测和干预 TAM 极化状态的治疗方案是当前面临的一大难题。(2) 由于 TAM 在肺癌微环境中表现出高度的异质性,如何特异性地靶向 M2 型 TAM 而不影响正常免疫功能成为当前治疗策略面临的重大挑战。针对此类问题,做出如下展望,以期通过不断的探索与发现,为肺癌治疗提供新的策略与方向。

**3.1 深化 TAM 极化机制的研究** TAM 作为肿瘤微环境中的核心免疫调节细胞,可极化为 M1 与 M2 型 2 种不同亚型,其中 M1 型巨噬细胞主要在早期发挥抗肿瘤的作用,但随着慢性炎症状态的加剧及缺氧环境的持续存在,M2 型逐渐占据优势,它可以发挥促进肿瘤细胞增殖、血管新生以及远处转移的作用,从而加剧了疾病的恶性进程。建议未来可通过单细胞转录组测序、高通量测序或生物信息学分析等方法,深入探究免疫细胞亚群的异质性,构建 TAM 极化过程中的基因表达调控网络,制订能够介入 TAM 极化状态的治疗方案。

**3.2 开发新型靶向药物** 目前包括免疫检查点分子抑制剂在内的免疫治疗已成为实体瘤治疗的重要组成部分。M2 型巨噬细胞可以通过上调 T 淋巴细胞免疫检查点受体 (如 PD-L1) 的表达来释放包含 IL-10 及 TGF- $\beta$  等在内的一系列抑制性细胞因子,削弱了 T 淋巴细胞的功能。虽然 PD-1/PD-L1 阻断剂可以促进巨噬细胞向 M1 表型极化,增强其促炎功能及效应 T 淋巴细胞的活性,并与其他免疫检查点抑制剂合作限制肿瘤扩散,但是目前尚缺乏可以更加精准靶向 TAM 的治疗药物或治疗方法。随着对 TAM 机制的深入研究,希望未来能研制出更多针对 TAM 的新型免疫治疗药物,通过减少 TAM 的数量或将其从促进肿瘤生长的功能状态重新编程为具有抗肿瘤活性的状态来达到抗肿瘤的目的。

### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SYLVESTRE M, CRANE C A, PUN S H. Progress on modulating tumor-associated macrophages with biomaterials[J]. Adv Mater, 2020, 32(13): e1902007.

- [3] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454 (7203): 436-444.
- [4] KORNEEV K V, ATRETKHANY K S N, DRUTSKAYA M S, et al. TLR-signaling and proinflammatory cytokines as drivers of tumorigenesis[J]. *Cytokine*, 2017, (89): 127-135.
- [5] GAO S S, ZHOU J, LIU N, et al. Curcumin induces M2 macrophage polarization by secretion IL-4 and/or IL-13 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 85: 131-139.
- [6] PANCHABHAI S, KELEMEN K, AHMANN G, et al. Tumor-associated macrophages and extracellular matrix metalloproteinase inducer in prognosis of multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2016, 30(4): 951-954.
- [7] GOMEZ PERDIGUERO E, KLAPPROTH K, SCHULZ C, et al. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors [J]. *Nature*, 2015, 518 (7540): 547-551.
- [8] GINHOUX F, GUILLIAMS M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis [J]. *Immunity*, 2016, 44 (3): 439-449.
- [9] HUANG X, LI Y, FU M G, et al. Polarizing macrophages in vitro[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1784: 119-126.
- [10] CHU Y B, LI J, JIA P D, et al. Irf1- and Egr1-activated transcription plays a key role in macrophage polarization: a multiomics sequencing study with partial validation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 108072.
- [11] CANLI Ö, NICOLAS A M, GUPTA J, et al. Myeloid cell-derived reactive oxygen species induce epithelial mutagenesis[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(6): 869-883.
- [12] KE X A, CHEN C, SONG Y X, et al. Hypoxia modifies the polarization of macrophages and their inflammatory microenvironment, and inhibits malignant behavior in cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6): 5871-5878.
- [13] HE Z C, ZHANG S X. Tumor-associated macrophages and their functional transformation in the hypoxic tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 741305.
- [14] WANG Y, LYU Z, QIN Y R, et al. FOXO1 promotes tumor progression by increased M2 macrophage infiltration in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Theranostics*, 2020, 10(25): 11535-11548.
- [15] ZHANG M, HUTTER G, KAHN S A, et al. Anti-CD47 treatment stimulates phagocytosis of glioblastoma by M1 and M2 polarized macrophages and promotes M1 polarized macrophages in vivo [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e0153550.
- [16] WANG X, YUWEN T, ZHONG Y, et al. A new method for predicting the prognosis of colorectal cancer patients through a combination of multiple tumor-associated macrophage markers at the invasive front[J]. *Heliyon*, 2023, 9(2): e13211.
- [17] LEBLOND M M, ZDIMEROVA H, DESPONDS E, et al. Tumor-associated macrophages in bladder cancer: biological role, impact on therapeutic response and perspectives for immunotherapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (18): 4712.
- [18] QIN Q, JI H F, LI D B, et al. Tumor-associated macrophages increase COX-2 expression promoting endocrine resistance in breast cancer via the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Neoplasma*, 2021, 68(5): 938-946.
- [19] YANG Y, YANG Y, CHEN M L, et al. Injectable shear-thinning polylysine hydrogels for localized immunotherapy of gastric cancer through repolarization of tumor-associated macrophages [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(19): 6597-6608.
- [20] RAKAEE M, BUSUND L T R, JAMALY S, et al. Prognostic value of macrophage phenotypes in resectable Non-Small cell lung cancer assessed by multiplex immunohistochemistry [J]. *Neoplasia*, 2019, 21(3): 282-293.
- [21] PAN Y Y, YU Y D, WANG X J, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084.
- [22] CHEN Y X, TAN W, WANG C J. Tumor-associated macrophage-derived cytokines enhance cancer stem-like characteristics through epithelial-mesenchymal transition [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3817-3826.
- [23] BAI B, HORLAD H, SAITO Y, et al. Role of Stat3 activation in cell-cell interaction between B-cell lymphoma and macrophages: the in vitro study [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2013, 53(2): 127-133.
- [24] PFEIFFER M, HARTMANN T N, LEICK M, et al. Alternative implication of CXCR4 in JAK2/STAT3 activation in small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100 (12): 1949-1956.
- [25] IRIKI T, OHNISHI K, FUJIWARA Y, et al. The cell-cell interaction between tumor-associated macrophages and small cell lung cancer cells is involved in tumor progression via STAT3 activation [J]. *Lung Cancer*, 2017, 106: 22-32.
- [26] DONG Y J, WANG G S, NIE D K, et al. Tumor-derived GABA promotes lung cancer progression by influencing TAMs polarization and neovascularization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 126: 111217.
- [27] LI Z, CHEN S M, HE X, et al. SLC3A2 promotes tumor-associated macrophage polarization through metabolic reprogramming in lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114 (6): 2306-2317.
- [28] ZHANG J H, LI H C, WU Q P, 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.
- [29] KAWAGUCHI Y, OHSHIO Y, WATANABE A, et al. Depletion of tumor-associated macrophages inhibits lung cancer growth and enhances the antitumor effect of cisplatin [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(3): 750-763.

- [30] GUO Z, SONG J, HAO J X, et al. M2 macrophages promote NSCLC metastasis by upregulating CRYAB[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6):377.
- [31] LI X, CHEN Z P, NI Y J, et al. Tumor-associated macrophages secrete exosomal miR-155 and miR-196a-5p to promote metastasis of non-small-cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(3):1338-1354.
- [32] WEI K, MA Z J, YANG F M, et al. M2 macrophage-derived exosomes promote lung adenocarcinoma progression by delivering miR-942[J]. *Cancer Lett*, 2022, 526: 205-216.
- [33] LU C S, SHIAU A L, SU B H, 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.
- [34] LIU N, LUO J, KUANG D, et al. Lactate inhibits ATP6V0d2 expression in tumor-associated macrophages to promote HIF-2 $\alpha$ -mediated tumor progression[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2):631-646.
- [35] WU J Y, HUANG T W, HSIEH Y T, et al. Cancer-derived succinate promotes macrophage polarization and cancer metastasis via succinate receptor[J]. *Mol Cell*, 2020, 77(2):213-227. e5.
- [36] FERRARA N, GERBER H P, LECOATER J. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nat Med*, 2003, 9(6):669-676.
- [37] KORC M, FRIESEL R E. The role of fibroblast growth factors in tumor growth[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9(5):639-651.
- [38] CASANOVAS O, HICKLIN D J, BERGERS G, et al. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors[J]. *Cancer Cell*, 2005, 8(4):299-309.
- [39] PERANZONI E, LEMOINE J, VIMEUX L, et al. Macrophages impede CD8 T cells from reaching tumor cells and limit the efficacy of anti-PD-1 treatment[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(17):E4041-E4050.
- [40] 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.
- [41] ZHAO L F, ZHANG H Y, LIU X Q et al. TGR5 deficiency activates antitumor immunity in non-small cell lung cancer via restraining M2 macrophage polarization[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2):787-800.
- [42] ZHANG S Y, PENG W B, WANG H L, et al. C1q<sup>+</sup> tumor-associated macrophages contribute to immunosuppression through fatty acid metabolic reprogramming in malignant pleural effusion[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(8):e007441.
- [43] CHEN C, SHEN Y, QU Q X, et al. Induced expression of B7-H3 on the lung cancer cells and macrophages suppresses T-cell mediating anti-tumor immune response[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(1):96-102.

(收稿日期:2024-07-30 修回日期:2024-10-28)

(上接第 555 页)

- [30] 卢健聪, 邱惠中, 陈丽丽. 经鼻高流量氧疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者治疗失败的危险因素分析[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(11):1582-1586.
- [31] SAAD M, ALBI-FELDZER A, TAOUACHI R, et al. High-flow nasal oxygen for suspension laryngoscopy: a multicenter open-label study[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(12):3000605221140685.
- [32] DE JONG A, BIGNON A, STEPHAN F, et al. Effect of non-invasive ventilation after extubation in critically ill patients with obesity in France: a multicentre, unblinded, pragmatic randomised clinical trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(6):530-539.
- [33] JABER S, DE JONG A, SCHAEFER M S, et al. Preoxygenation with standard facemask combining apnoeic oxygenation using high flow nasal cannula versus standard facemask alone in patients with and without obesity: the OPTIMASK international study[J]. *Ann Intensive Care*, 2023, 13(1):26.
- [34] GIRAULT C, BOYER D, JOLLY G, et al. Operating principles, physiological effects and practical issues of high-flow nasal oxygen therapy[J]. *Rev Mal Respir*, 2022, 39(5):455-468.
- [35] PACHISIA AV, GOVIL D. High flow, high hope: HFNO in acute hypoxemic respiratory Failure[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2024, 28(8):726-728.
- [36] 雷达, 杨蕊, 王钢, 等. 湿化高流量鼻导管通气在 $\geq 80$ 岁老年 ERCP 术患者中的价值[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(14):2070-2074.
- [37] 汪婉玲, 王晓亮. 经鼻高流量氧疗临床麻醉应用的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(21):4321-4326.
- [38] LANGER C, WITTEKINDT C, ARENS C, et al. Apnoeic oxygenation with high flow nasal oxygen for interventional surgery of the larynx and pharynx[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2024, 281(9):4889-4895.
- [39] YIN X, XU W, ZHANG J L, et al. High-flow nasal oxygen versus conventional nasal cannula in preventing hypoxemia in elderly patients undergoing gastroscopy with sedation: a randomized controlled trial[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(5):914-920.

(收稿日期:2024-07-12 修回日期:2024-10-18)