

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.09.023

## 肿瘤相关巨噬细胞在肝细胞癌治疗中的研究进展\*

陈安琪, 杨朝凤 综述, 李 杨<sup>△</sup> 审校

川北医学院附属医院放射科, 四川南充 637000

**摘要:** 肝细胞癌(HCC)是全球范围内发病率与病死率均较高的一种的恶性肿瘤,其发生、发展与肿瘤微环境密切相关,其中肿瘤相关巨噬细胞(TAM)已成为 HCC 治疗研究的重要靶点。该文从 TAM 的起源、异质性及其在 HCC 进展中的多维度作用机制出发,重点梳理了当前靶向 TAM 的治疗策略,主要包括削减 TAM 数量、促进 M2 型向 M1 型表型转化及增强其吞噬功能等研究方向。该文总结了联合治疗策略在克服 TAM 介导的免疫抑制及治疗耐药方面的最新进展,揭示了靶向 TAM 在提高 HCC 免疫治疗效果和改善患者预后方面的潜力。尽管 TAM 靶向治疗展现出良好的应用前景,但目前仍面临诸多挑战,包括 TAM 的高度异质性、药物靶向递送效率低、耐药机制复杂以及潜在全身性毒性等问题。未来应进一步深化对 TAM 亚型精准分型与功能调控机制的理解,发展智能化递送系统以提高治疗的靶向性与安全性,积极探索基于代谢干预、工程化细胞疗法及微生物-免疫互作轴的新型治疗策略,并通过多组学技术与个体化生物标志物推动精准医疗在 HCC 治疗中的实践,最终实现 TAM 靶向治疗从基础研究向临床应用的有效转化。

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

**中图分类号:** R735.7; R446.1

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2026)09-1290-07

**Research progress of tumor-associated macrophages in the treatment of hepatocellular carcinoma\***

CHEN Anqi, YANG Chaofeng, LI Yang<sup>△</sup>

Department of Radiology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma (HCC), a malignant tumor with high global incidence and mortality, is closely associated with the tumor microenvironment, and tumor-associated macrophage (TAM) have emerged as a critical target in HCC treatment research. The article begins by examining the origin and heterogeneity of TAM, as well as their multifaceted mechanisms in HCC progression, with a particular focus on current TAM-targeted therapeutic strategies. These strategies primarily include reducing TAM populations, promoting the phenotypic transition from M2 to M1 macrophages, and enhancing their phagocytic function. The paper also summarizes recent advances in combination therapies aimed at overcoming TAM-mediated immunosuppression and treatment resistance, highlighting the potential of TAM-targeting approaches to improve the efficacy of immunotherapy and patients' outcomes in HCC. Despite the promising prospects of TAM-targeted therapies, several challenges remain, including the high heterogeneity of TAM, inefficient drug delivery, complex resistance mechanisms, and potential systemic toxicity. Looking ahead, future efforts should deepen the understanding of TAM subtype classification and functional regulation, develop intelligent delivery systems to enhance targeting and safety, and actively explore novel strategies such as metabolic interventions, engineered cell therapies and microbiome-immune interactions. Furthermore, the integration of multi-omics technologies and personalized biomarkers will advance the application of precision medicine in HCC treatment, ultimately facilitating the effective translation of TAM-targeted therapies from basic research to clinical practice.

**Key words:** hepatocellular carcinoma; tumor microenvironment; tumor-associated macrophage; targeted therapy; immunoregulation

2022 年,肝癌已成为仅次于肺癌和结直肠癌的第 2 大癌症死因,肝细胞癌(HCC)占原发性肝癌的 75%~85%<sup>[1]</sup>。HCC 的肿瘤微环境(TME)是一个高

度结构化的生态系统,TME 与肿瘤的来源、侵袭深度及迁移能力之间存在紧密的联系<sup>[2]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)广泛存在于肝癌的 TME 中,随着对

\* 基金项目:四川省南充市市校科技战略合作专项资金项目(22SXQT0294);川北医学院校级科研发展计划项目(CBY23-QNA51)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 552410618@qq.com。

引用格式:陈安琪,杨朝凤,李杨. 肿瘤相关巨噬细胞在肝细胞癌治疗中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(9): 1290-1296.

TAM 与 HCC 之间关系的深入探索, TAM 已成为具有发展潜力的治疗靶点<sup>[3]</sup>。基于此,本研究对 TAM 在 HCC 中作用的相关研究进行综述。

## 1 HCC TAM 的基本概述

HCC 的病因和进展受多种因素影响, 尽管手术切除、消融和肝移植是目前治疗早期 HCC 的有效方法, 但由于 HCC 确诊时大多数已处于中晚期及其耐药率和复发率高等因素, 大部分患者预后不佳<sup>[4]</sup>。

TME 是肿瘤细胞所栖居的综合性生态系统, 其中 TAM 是 TME 的重要组成部分, 在肝脏肿瘤中, TAM 被认为主要来源于骨髓中造血干细胞前体生成的浸润性单核细胞, 脾内造血干细胞来源的单核细胞以及组织内驻留的巨噬细胞是 TAM 的次要来源<sup>[5]</sup>。进入肿瘤内部后, 巨噬细胞在肿瘤 TME 内其他细胞分泌的炎症信号的刺激下进行分化并发挥特定功能。根据活化状态和生物功能巨噬细胞被分为 2 大类: 经典活化 M1 型和替代活化 M2 型<sup>[6]</sup>。随着对 TAM 与 HCC 关系的深入探索, TAM 已成为 HCC 潜在的治疗靶点<sup>[7]</sup>。

## 2 HCC TME 中巨噬细胞的作用

**2.1 TAM 在 HCC 中促进肿瘤细胞增殖** 相关研究表明, TAM 具有促进血管生成、肿瘤增殖、侵袭和转移的作用, 其高表达的基质金属蛋白酶-9(MMP-9)能降解细胞外基质并释放血管内皮生长因子 A(VEGF-A), 激活 PI3K/MAPK 信号通路, 驱动肿瘤细胞增殖; 同时, MMP-9 与 VEGF-A 协同诱导血管新生, 通过 PD-L1/CTLA-4 等免疫检查点抑制树突状细胞功能, 并募集髓源性抑制细胞(MDSCs), 形成多层次的免疫抑制网络<sup>[8]</sup>。这种多维度相互作用机制揭示了 TAM 作为 TME 枢纽靶点的治疗潜力。

**2.2 M1 型巨噬细胞极化机制及功能** 巨噬细胞在脂多糖、Toll 样受体配体(TLR)和干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )等细胞因子的刺激下, 会发生变形转变, 成为 M1 型巨噬细胞, 而 M1 型巨噬细胞具有分泌促炎性细胞因子、产生活性氧、合成白细胞介素(IL)-12 以激活其他免疫细胞等多种功能, 这一系列活化过程共同作用, 增强了巨噬细胞的抗原呈递能力, 而活化后的细胞毒性 T 淋巴细胞可释放穿孔素和颗粒酶等物质, 对肿瘤细胞进行攻击, 最终有助于消除肿瘤细胞<sup>[9]</sup>。

M1 型巨噬细胞还可通过识别癌症特异性抗原, 将癌细胞与周围的健康细胞有效区分开, 并通过直接介导细胞毒性和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性来杀死肿瘤细胞<sup>[10]</sup>。

**2.3 M2 型巨噬细胞极化机制及功能** M2 型巨噬细胞主要由 IL-4、IL-10、IL-13 等细胞因子的刺激下产生, 其可根据诱导环境和功能的不同分为多种亚型, 具有免疫调节和促进组织重塑等功能<sup>[11]</sup>。单细胞转录组学、表观基因组学、代谢组学和空间多组学等技术揭示了 TAM 在 HCC TME 中的异质性<sup>[12]</sup>。M2 巨噬细胞包括 M2a、M2b、M2c 和 M2d 等亚型<sup>[13]</sup>。M2a 亚型由 IL-4 和 IL-13 诱导产生, 该亚型主要参与

免疫抑制、组织修复和血管生成等生理过程, 这些功能协同作用为肿瘤的生长营造了适宜的微环境<sup>[14]</sup>。M2b 亚型被免疫复合物和 TLR 激动剂激活, 分泌促炎和抗炎性细胞因子, 最终抑制 TME 的抗肿瘤功能<sup>[15]</sup>。M2c 亚型在 IL-10 和转化生长因子  $\beta$  的刺激下, 对免疫抑制和细胞外基质重塑起到促进作用<sup>[16]</sup>。同时, M2d 亚型主要由肿瘤源性因子, 如 IL-6 诱导产生, 表现出强大的促血管生成活性, 能够推动肿瘤血管化进程并促进肿瘤转移<sup>[17]</sup>。

## 3 HCC 中的代谢重编程

肿瘤细胞经历代谢重编程以满足快速增殖的需求, 涉及葡萄糖、脂质和氨基酸代谢等途径的实质性改变, 这些途径与 TME 错综复杂地联系在一起<sup>[18]</sup>。TAM 与肿瘤细胞之间的代谢相互依赖关系严重影响巨噬细胞的募集、分化、M2 型巨噬细胞极化以及上皮-间质转化(EMT)相关因子的分泌, 从而激活肿瘤内的 EMT 通路, 促进肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[19]</sup>。

**3.1 HCC 中的葡萄糖代谢** 葡萄糖是维持巨噬细胞稳态所需的主要能量来源<sup>[20]</sup>。TAM 中葡萄糖代谢的增强显著促进了肿瘤代谢物的积累。肿瘤细胞分泌的乳酸作为糖酵解的副产物, 可增加巨噬细胞中 VEGF 的表达, 从而增强糖酵解并驱动巨噬细胞向 M2 表型转化。在 HCC 中, 葡萄糖转运蛋白 1 的水平升高较为常见, 并与患者预后较差相关<sup>[21]</sup>。

**3.2 HCC 中的脂质代谢** 脂质在细胞膜的构建、信号转导和细胞能量补给中起关键作用。在 HCC 患者中, 肝脏脂质代谢失调与肿瘤的发生发展有关。脂质合成激活可触发炎症、氧化应激和脂毒性, 促进 HCC 的发生<sup>[22]</sup>。MURAI 等<sup>[23]</sup>对 113 例非病毒性 HCC 患者肿瘤组织的多组学分析结果显示, 代谢功能障碍相关脂肪性肝病环境下出现的 HCC 占非病毒性 HCC 病例的 23%, 其特征是免疫细胞富集、耗尽的 TME 以及 M2 巨噬细胞浸润。

**3.3 HCC 中的氨基酸代谢** 相关研究表明, 与非肿瘤组织相比, 肝脏肿瘤组织中的氨基酸代谢增强<sup>[24]</sup>。在 HCC 模型中, 肿瘤组织表现出谷氨酸-脯氨酸生物合成通量增加, 这中通量的增加有助于 HCC 细胞生长和肿瘤扩张, 同时叶酸介导的一碳代谢也在肿瘤细胞增殖中起着关键作用<sup>[25]</sup>。

## 4 HCC 中针对 TAM 靶向治疗的研究

**4.1 针对 TAM 的靶向治疗机制** TAM 在调控血管生成、重塑细胞外基质、癌细胞的增殖与转移、免疫抑制以及抵抗化疗药物和免疫检查点抑制剂等过程中发挥关键作用。适当激活 TAM 能够有效介导肿瘤细胞的吞噬和细胞毒性杀伤作用, 并与先天性及适应性免疫系统进行双向互动。目前靶向巨噬细胞针对 HCC 的治疗策略主要包括: (1) 削减 TAM 或切断 TAM 的来源; (2) 改变 TAM 极化状态; (3) 增强 TAM 介导的吞噬作用<sup>[26]</sup>。目前 HCC 中针对 TAM 的疗法在临床应用中展现出显著生存效益和突破性治疗潜力。见表 1。

表 1 TAM 靶向药物的临床试验和临床前研究

| TAM 靶点         | TAM 靶向药物                     | 联合疗法     | 肝癌类型 | 参考          |
|----------------|------------------------------|----------|------|-------------|
| CCL2/CCR5      | 塞尼克里维克 exoASO-STAT6(CDK-004) | N/A      | HCC  | [27]        |
| STAT6          | CAR-M, TG100-115             | N/A      | HCC  | NCT05375604 |
| HER2           | PLX3397                      | N/A      | HCC  | NCT04660929 |
| PI3K $\gamma$  | MTL-CEBPA                    | 索拉菲尼     | HCC  | [28]        |
| VCSF-1R        | GSK872                       | 阻断 PD-L1 | HCC  | [29]        |
| C/EBP $\alpha$ | —                            | 索拉菲尼     | HCC  | [30]        |
| RIPK3          | —                            | N/A      | HCC  | [31]        |

注:数据来源于 <https://classic.clinicaltrials.gov>; CCL2 为 C-C 基序趋化因子配体 2; CCR5 为基序趋化因子受体 5; CSF-1R 为集落刺激因子 1 受体; C/EBP $\alpha$  为 CCAAT/增强子结合蛋白  $\alpha$ ; PI3K $\gamma$  为磷酸肌苷 3-激酶  $\gamma$ ; CAR-M 为嵌合抗原受体巨噬细胞; PD-L1 为程序性细胞死亡蛋白-1; STAT-6 为信号转导与转录激活因子 6; HER2 为人表皮生长因子受体 2; RIPK3 为受体相互作用蛋白激酶 3; N/A 表示不适用; — 表示无数据。

**4.1.1 削减 TAM 或切断 TAM 的来源** 特异性的肿瘤前组织驻留巨噬细胞在肿瘤形成早期聚集在肿瘤细胞附近,提供致瘤前生态位并诱导一种有效的调节性 T 细胞反应,保护肿瘤细胞免受适应性免疫的影响,在致癌因素持续作用下,这些细胞会逐渐转化为 TAM,从而推动癌症的进展<sup>[26]</sup>。

趋化因子 CCL2/CCR2 信号通路是招募单核细胞来源 TAM 的关键<sup>[32]</sup>。ZHOU 等<sup>[33]</sup>通过敲低巨噬细胞上的施拉芬 11(SLFN11)来上调 CCL2 的基因表达和蛋白分泌水平,从而观察 CCL2 抗体和 CCR2 拮抗剂对 TME 中巨噬细胞迁移情况的影响,结果显示,与 SLFN11 正常表达的巨噬细胞相比,低表达 SLFN11 的巨噬细胞迁移数达到了对照组的 4 倍,而在阻断 CCL2/CCR2 信号通路后,低表达 SLFN11 的巨噬细胞迁移数降低至对照组的 1.3 倍,与实验组相比减少了约 67.5%。这一结果表明阻断 CCL2/CCR2 信号通路能够有效抑制单核细胞来源的 TAM 迁移。

KATO 等<sup>[34]</sup>的一项研究提出了一种针对削减 HCC TME 中的 TAM 数量的有效多靶点抑制策略,该策略的核心在于乐伐替尼能够同时阻断驱动 TAM 来源与存活的 2 条关键通路:首先,通过强力抑制 VEGFR,乐伐替尼切断了 TAM 的主要外部来源,VEGF 不仅是关键的血管生成因子,也是一个强大的单核细胞趋化因子,抑制 VEGFR 信号能有效阻断外周单核细胞被招募至肿瘤内部,从而从源头上减少了可分化为 TAM 的前体细胞;其次,通过抑制成纤维细胞生长因子受体(FGFR)信号,乐伐替尼直接削弱了 TAM 在肿瘤组织内的定植与存活能力。相关研究证实,FGFR 信号是维持 TAM 生存与功能的重要支撑,通过这种抑制招募与抑制存活的双重机制,乐伐替尼在 HCC 模型中显著降低了 TAM 的数量,其比例较对照组下降了约 60%<sup>[35]</sup>。这一研究结果为通过靶向 TME 关键组分来治疗 HCC 提供了明确的药理学依据。

**4.1.2 促进 M2 型 TAM 向 M1 型 TAM 转换** TAM 的不同表现类型影响 HCC 的病程及转归,提高 M1 型 TAM 的比例是大多数研究者干预 TAM 来影响 HCC 治疗最常用的策略<sup>[36]</sup>。

目前,利用多种策略用于促进 TAM 的 M2 表型

向 M1 表型转换,并且部分策略已显示出了显著的临床疗效和较低的毒性。ZHUANG 等<sup>[37]</sup>在巨噬细胞培养液中加入了 CCR5 拮抗剂马拉维若(MVC),通过蛋白质印迹法和酶联免疫吸附试验,证实了 MVC 可在蛋白质水平上使巨噬细胞转向 M1 表型,表现为 IL-1 $\beta$  和 IL-12 上调以及 IL-10 和精氨酸酶 1 的下调。OU 等<sup>[38]</sup>在以免疫健全的小鼠构建的多种肝癌模型中给予较低剂量的瑞戈非尼,通过多重免疫荧光和流式细胞术检测发现:瑞戈非尼处理后肿瘤中巨噬细胞的 M1/M2 比值升高,同时肿瘤浸润的 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞增多,IFN- $\gamma$  等免疫应答基因表达提高,这说明此时 TME 更倾向于抗肿瘤免疫状态。此外,ANFRAY 等<sup>[39]</sup>的研究表明, poly(I : C)、咪喹莫特或瑞昔莫德等 TLR 激动剂能够在体内外将巨噬细胞极化为 M1 表型。BOLLI 等<sup>[40]</sup>研究发现静脉注射咪唑啉可与 TAM 上靶向巨噬细胞甘露糖受体的纳米抗体定点定量偶联,使 TAM 重极化为 M1 表型,并增强抗肿瘤 T 淋巴细胞反应。 TSAI 等<sup>[41]</sup>使用拮抗性抗 CD33 单克隆抗体 10C8 处理慢性乙型肝炎患者的髓系细胞,通过流式细胞术和酶联免疫吸附试验,证实了 10C8 可在蛋白质水平上使巨噬细胞/单核细胞向免疫激活表型重极化,这一现象表现为抗原呈递与共刺激分子的上调,其中 CD86 的表达比例从 57.5% 提升至 75.9%, MHC-II 的表达比例从 67.7% 提升至 82.1%。因此,重新编程肿瘤支持 M2 型巨噬细胞成为抗肿瘤 M1 型巨噬细胞为靶向治疗 HCC 提供了一个重要方法。

BAO 等<sup>[42]</sup>的研究进一步揭示了干预肿瘤细胞信号可有效逆转 TAM 的 M2 极化状态。该研究发现,由 Drp1 过表达所诱发的线粒体 DNA 应激,能驱使 HCC 细胞分泌 CCL2,进而诱导巨噬细胞向 M2 表型重极化,具体表现为,用 Drp1 过表达 HCC 细胞的培养基处理巨噬细胞后,其 M2 标志物 CD163 的 mRNA 和蛋白表达水平均显著上调,然而,当使用 TLR9 拮抗剂阻断下游信号后, Drp1 过表达所诱导的 M2 极化效应被显著逆转: CD163 的表达水平及 IL-10、CCL17 和 CCL22 的分泌量均降至接近基础水平。这表明,靶向“线粒体裂变-线粒体 DNA 应激-TLR9”这一肿瘤细胞内信号通路,能够有效阻断对巨噬细胞的 M2 极化指令,为通过重极化 TAM 来改善肿瘤免

疫抑制微环境提供了新的策略和靶点。

**4.1.3 增强 TAM 介导的吞噬作用** 多项研究表明,肿瘤细胞高度依赖抗吞噬分子逃避免疫监视。因此,识别和干预吞噬检查点可能是恢复 HCC 中 TAM 吞噬能力、消灭肿瘤细胞的新途径。如 CD47 在各种免疫反应中发挥着不可或缺的作用,它发出“别吃我”的强烈信号,它通过与吞噬细胞上的信号调节蛋白  $\alpha$  相互作用,有助于肿瘤细胞逃避巨噬细胞的吞噬和清除<sup>[43]</sup>。在 HCC 发展过程中产生的炎症介质可通过各种途径使 CD47 激活,从而促进 HCC 的发展<sup>[44]</sup>。CHEN 等<sup>[45]</sup>分别用羧基二乙酸荧光素琥珀酰亚胺酯标记高表达 CD47 的肝癌细胞系 (PLC) 和 IgG,并与来自人类外周血的巨噬细胞共培养,结果显示,与对照组相比,使用 CD47 中和抗体培养的巨噬细胞,其吞噬肿瘤细胞的吞噬率从 7.5% 上升至 15.0%,且 CD47 的表达水平与 PLC 细胞的吞噬指数呈负相关。以上结果表明,肝癌细胞上表达的 CD47 可能会通过抵抗 HCC 中的吞噬作用从而促进肿瘤进展。CHEN 等<sup>[45]</sup>选取了 390 例在中山大学肿瘤防治中心接受根治性切除的 HCC 患者的肝癌组织标本,并基于 CD47 的高、低表达进行分组,绘制了 Kaplan-Meier 生存曲线,结果显示,CD47 高表达组患者的总生存期与无复发生存期均显著低于 CD47 低表达组。以上结果说明通过阻断 CD47/SIRP $\alpha$  信号通路的干预方法在抗肿瘤治疗中显示了巨大的潜力。

DU 等<sup>[44]</sup>采用的 GPC3/CD47 双特异性抗体为治疗 HCC 提供了一种可同时靶向肿瘤特异性抗原与先天免疫检查点的协同抑制方法,该方法的核心在于该双抗能够通过双重机制协同增强先天免疫应答:首先,通过其 GPC3 端实现对肝癌细胞的特异性锚定,确保抗体精准富集于肿瘤部位;其次,通过其 CD47 端有效阻断 CD47-SIRP $\alpha$  免疫检查点信号,解除肿瘤细胞对巨噬细胞吞噬作用的抑制。这种“精准锚定”与“解除屏蔽”的双重机制,使 GPC3/CD47 双抗在体外实验中诱导了显著的抗体依赖性细胞吞噬作用和抗体依赖性细胞毒性,且对双抗原表达的 HCC 细胞展现出选择性杀伤优势。在荷瘤小鼠模型中,GPC3/CD47 双抗的治疗效果显著优于单药治疗及 2 个单抗联合疗法,成功使部分小鼠肿瘤完全消除。该研究为通过双特异性抗体协同调控 TME、增强先天免疫应答的 HCC 治疗策略提供了新的思路与实验依据。

**4.2 联合治疗** 联合治疗通过将 TAM 靶向治疗与其他免疫疗法、放疗和化疗等结合,可以实现多靶点、多机制的协同作用,克服单一治疗的局限性。

TAN 等<sup>[46]</sup>对接受经动脉化疗栓塞 (TACE) 治疗的肝癌患者的肿瘤组织标本进行测序并进行体外共培养实验,结果显示 TACE 后的微环境中 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量减少,TAM 数量增加,而 TAM 上髓样细胞触发受体 2 的缺乏会增加 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞浸润,从而抑制体外 HCC 模型中的肿瘤生长。TREM2 可以成为接受 TACE 治疗的 HCC 患者的新型治疗靶

点,这为提升原本有限的治疗效果提供了机会。WANG 等<sup>[47]</sup>使用编码了双特异性抗体 BisCCL2/5i 的 mRNA 载体递送系统,靶向阻断 CCL2 和 CCL5,同时联合 PD-L1 抑制剂,结果显示,联合治疗可提高靶向治疗效果。热消融是国际公认的早期 HCC 的一线治疗方法。微波消融术 (MWA) 是一种常用的热消融技术,在过去的 20 年里被用于治疗 HCC,然而,不完全 MWA 后残留的 HCC 细胞糖酵解活性增强,导致肿瘤内乳酸积累增加,促使 TAM 极化为 M2 表型,从而加剧 TME 免疫抑制状态,使得 HCC 患者预后不良<sup>[48]</sup>。相关研究表明,联合应用 MWA 与靶向药物,有助于改善肝癌预后<sup>[49]</sup>。CUI 等<sup>[50]</sup>设计了一种可靶向 M2 型巨噬细胞的 D-甘露糖螯合氧化铁纳米颗粒 (man-IONPs),并将其应用于 MWA 之后的肝癌小鼠模型中,结果显示,仅进行 MWA 的肿瘤大小保持不变,消融区周围可见高信号结节,然而,加入了 man-IONPs 组的肿瘤变小甚至消失。提示 man-IONPs 与 MWA 联合可能成为一种治疗肝癌的新策略。

MTL-CEBPA 小激活 RNA 药物 (MTL-CEBPA) 作为一种靶向髓系免疫抑制细胞的新型治疗策略,通过上调转录因子 C/EBP $\alpha$  的表达,可有效逆转 MD-SCs 和 M2 型 TAM 的免疫抑制功能。然而,单药治疗在部分肿瘤模型中效果有限。相关研究表明,联合应用 MTL-CEBPA 与现有标准疗法或免疫检查点抑制剂可显著提升治疗效果<sup>[30]</sup>。在一项针对晚期 HCC 患者的 Ib 期临床试验中,MTL-CEBPA 与索拉非尼联合治疗在未经 TKI 治疗且具有病毒病因的亚组中取得了 26.7% 的客观缓解率,其中包括 3 例完全缓解<sup>[51]</sup>。进一步的机制研究显示,当 MTL-CEBPA 与 PD-1 抑制剂或其他靶向药物联用时,在临床前模型中观察到显著的协同抗肿瘤效应,有效克服了单药治疗的局限性<sup>[52]</sup>。因此,MTL-CEBPA 联合治疗方案可能成为通过调控肿瘤免疫微环境改善肝癌患者预后的新策略。

## 5 总结与展望

本文以 TAM 为对象,介绍了其多样的亚型和复杂的功能,阐述了其促进 HCC 生长的机制,并详细描述了针对 HCC 的靶向治疗机制。

**5.1 目前面临的挑战** (1) TAM 存在高度异质性,不同亚型肿瘤在不同阶段和区域中功能迥异,巨噬细胞的多样性和可塑性使得针对巨噬细胞极化的治疗方法的开发和应用面临挑战<sup>[53]</sup>。(2) HCC 可能对 TAM 靶向治疗产生耐药性,包括通过上调替代免疫抑制途径或募集其他可支持肿瘤生长的免疫细胞类型的代偿途径,它们可以促进免疫逃避,创造促肿瘤环境,并干扰药物疗效<sup>[54]</sup>。(3) 现有药物难以高效、特异性地富集于肿瘤局部,由于常驻巨噬细胞在调节体内平衡中的作用,以及巨噬细胞在炎症中的免疫调节作用,不加选择的消耗可能会导致全身性问题,易导致全身性不良反应和治疗效果受限<sup>[55]</sup>。

## 5.2 未来发展趋势展望

**5.2.1 精准靶向与细胞工程推动治疗策略革新** 未来研究将聚焦于巨噬细胞表型的精准调控,特别是在 TME 中实现其从促瘤表型向抑瘤表型的转化。通过开发针对特定信号通路的小分子抑制剂或激动剂,结合工程化改造策略,可有效增强巨噬细胞的抗肿瘤功能。同时,利用巨噬细胞作为“特洛伊木马”载体,可实现药物在病灶部位的特异性富集,显著提高治疗效率并降低系统毒性,为肿瘤及慢性炎症性疾病提供新的治疗思路。

**5.2.2 代谢调控与微生物互作拓展治疗新维度** 巨噬细胞的代谢重编程与其功能极化密切相关,针对葡萄糖、脂质及氨基酸代谢关键节点的干预将成为调控其活性的新方向。此外,肠道微生物群通过代谢产物与免疫信号通路影响巨噬细胞极化的机制日益明确,为通过调控菌群-巨噬细胞轴治疗代谢性疾病与肠道炎症提供了可能。这一维度的研究将推动跨系统、多靶点的联合治疗策略发展。

**5.2.3 个体化治疗与联合策略提升临床转化价值** 基于单细胞技术与空间多组学数据,构建巨噬细胞亚型精准分型系统与生物标志物预测模型,是实现个体化治疗的关键。未来需重点探索巨噬细胞靶向治疗与免疫检查点抑制剂、放疗等的协同机制,系统研究耐药途径并开发逆转策略。通过多机制协同与精准患者分层,有望突破现有治疗瓶颈,显著提升 HCC 等疾病的临床疗效。

**5.2.4 安全评估与长效监控保障治疗可控性** 随着巨噬细胞靶向治疗的快速发展,其长期安全性、细胞存活率与功能持续性成为临床转化的核心考量。需建立完善的毒性评估体系,优化药物递送系统以降低脱靶风险,并开发实时监测手段确保治疗可控性。只有在有效平衡疗效与安全的基础上,巨噬细胞靶向疗法才能真正成为临床实践中的可靠选择。

综上所述,靶向 TAM 的肿瘤免疫疗法虽然展现了巨大的潜力,但仍面临诸多挑战。未来的研究需要进一步探索 TAM 的异质性、耐药性以及安全性等问题,以推动该领域的发展。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 陈安琪:文献检索、初稿撰写;杨朝凤:初稿撰写、修改稿件;李杨:科学问题提出、文章审阅、质量把控。

## 参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.

[2] AMER H T, STEIN U, EL TAYEBI H M. The monocyte, a maestro in the tumor microenvironment (tme) of breast cancer[J]. *Cancers*

(Basel), 2022, 14(21): 5460.

- [3] CHEN S, SAEED A F, LIU Q, et al. Macrophages in immunoregulation and therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 207.
- [4] XIA H, HUANG Z, WANG Z, et al. Glucome-tabolic reprogramming: from trigger to therapeutic target in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 953668.
- [5] SHARMA A, SEOW J W, DUTERTRE C A, et al. Onco-fetal reprogramming of endothelial cells drives immunosuppressive macrophages in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell*, 2020, 183(2): 377-394.
- [6] GEIB C, SALAS E, GUEVARA-COTO J, et al. Multistability in macrophage activation pathways and metabolic implications [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 404.
- [7] SHEU K M, HOFFMANN A. Functional hallmarks of healthy macrophage responses: their regulatory basis and disease relevance[J]. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 295-321.
- [8] WU Q, ZHOU W, YIN S, et al. Blocking triggering receptor expressed on myeloid cells-1-positive tumor-associated macrophages induced by hypoxia reverses immunosuppression and anti-programmed cell death ligand 1 resistance in liver cancer[J]. *Hepatology*, 2019, 70(1): 198-214.
- [9] YU Z, LI Y Y, LI Y, et al. Bufalin stimulates antitumor immune response by driving tumor-infiltrating macrophage toward M1 phenotype in hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e004297.
- [10] PAN Y Y, YU Y D, WANG X J, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084.
- [11] ABE C, BHASWANT M, MIYAZAWA T, et al. The potential use of exosomes in anti-cancer effect induced by polarized macrophages[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3): 1024.
- [12] CHU X, TIAN Y, LV C. Decoding the spatio-temporal heterogeneity of tumor-associated macrophages[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 150.
- [13] WANG S, WANG J, CHEN Z, et al. Targeting M2-like tumor-associated macrophages is a potential therapeutic approach to overcome anti-tumor drug resistance[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8(1): 31.
- [14] TOLEDO B, ZHU CHEN L, PANIAGUA-SANCHO M, et al. Deciphering the performance

- of macrophages in tumour microenvironment; a call for precision immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1):44.
- [15] XUE J D, GAO J, TANG A F, et al. Shaping the immune landscape: multidimensional environmental stimuli refine macrophage polarization and foster revolutionary approaches in tissue regeneration[J]. *Heliyon*, 2024, 10(17): e37192.
- [16] HUANG R, KANG T, CHEN S. The role of tumor-associated macrophages in tumor immune evasion[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(5):238.
- [17] GUAN F, WANG R, YI Z, et al. Tissue macrophages: origin, heterogeneity, biological functions, diseases and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1):93.
- [18] LU M, WU Y, XIA M, et al. The role of metabolic reprogramming in liver cancer and its clinical perspectives[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1454161.
- [19] ZHAO X, REN T, LI S, et al. A new perspective on the therapeutic potential of tumor metastasis: targeting the metabolic interactions between TAMs and tumor cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(13):5109-5126.
- [20] ZHANG Q, WANG J, YADAV D K, et al. Glucose metabolism: the metabolic signature of tumor associated macrophage[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:702580.
- [21] JI S Y, FENG L, FU Z L, et al. Pharmacoproteomic characterization of liver cancer organoids for precision oncology[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(706): eadg3358.
- [22] LI H Y, CHEN Z W, ZHANG Y N, et al. MiR-4310 regulates hepatocellular carcinoma growth and metastasis through lipid synthesis [J]. *Cancer Lett*, 2021, 519:161-171.
- [23] MURAI H, KODAMA T, MAESAKA K, et al. Multiomics identifies the link between intratumor steatosis and the exhausted tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2023, 77(1):77-91.
- [24] SATRIANO L, LEWINSKA M, RODRIGUES P M, et al. Metabolic rearrangements in primary liver cancers: cause and consequences [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(12): 748-766.
- [25] LI J T, YANG H, LEI M Z, et al. Dietary folate drives methionine metabolism to promote cancer development by stabilizing MAT II A[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):192.
- [26] CHENG K, CAI N, ZHU J, et al. Tumor-associated macrophages in liver cancer: from mechanisms to therapy[J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(11):1112-1140.
- [27] AMBADE A, LOWE P, KODYS K, et al. Pharmacological inhibition of CCR2/5 signaling prevents and reverses alcohol-induced liver damage, steatosis, and inflammation in mice [J]. *Hepatology*, 2019, 69(3):1105-1121.
- [28] LI G F, ZHAO L M. Sorafenib-loaded hydroxyethyl starch-TG100-115 micelles for the treatment of liver cancer based on synergistic treatment[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1):756-764.
- [29] ZHU Y, YANG J, XU D, et al. Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colony-stimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PD-L1 blockade[J]. *Gut*, 2019, 68(9):1653-1666.
- [30] HASHIMOTO A, SARKER D, REEBYE V, et al. Upregulation of C/EBP $\alpha$  inhibits suppressive activity of myeloid cells and potentiates antitumor response in mice and patients with cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(21):5961-5978.
- [31] WU L, ZHANG X, ZHENG L, et al. RIPK3 orchestrates fatty acid metabolism in tumor-associated macrophages and hepatocarcinogenesis [J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(5):710-721.
- [32] 乔蓉. 肿瘤相关巨噬细胞在肝细胞癌免疫治疗耐药中的作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(8):715-719.
- [33] ZHOU C, WENG J, LIU C, et al. Disruption of SLFN11 deficiency-induced CCL2 signaling and macrophage M2 polarization potentiates anti-PD-1 therapy efficacy in hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(7): 1261-1278.
- [34] KATO Y, TABATA K, KIMURA T, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8<sup>+</sup> T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0212513.
- [35] CHU X Y, TIAN Y, LV C. Decoding the spatiotemporal heterogeneity of tumor-associated macrophages[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1):150.
- [36] JIANG Y, HAN Q J, ZHAO H J, et al. Promotion of epithelial-mesenchymal transformation by hepatocellular carcinoma-educated macro-

- phages through Wnt2b/ $\beta$ -catenin/c-Myc signaling and reprogramming glycolysis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):13.
- [37] ZHUANG Y, ZHAO X M, YUAN B Y, et al. Blocking the CCL5-CCR5 axis using maraviroc promotes M1 polarization of macrophages cocultured with irradiated hepatoma cells[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8:599-611.
- [38] OU D L, CHEN C W, HSU C L, et al. Regorafenib enhances antitumor immunity via inhibition of p38 kinase/Creb1/Klf4 axis in tumor-associated macrophages [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3):e001657.
- [39] ANFRAY C, MAININI F, DIGIFICO E, et al. Intratumoral combination therapy with poly (I : C) and resiquimod synergistically triggers tumor-associated macrophages for effective systemic antitumoral immunity [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9):e002408.
- [40] BOLLI E, SCHERGER M, ARNOUK S M, et al. Targeted repolarization of tumor-associated macrophages via imidazoquinoline-linked nanobodies[J]. *Adv Sci*, 2021, 8(10):2004574.
- [41] TSAI T Y, HUANG M T, SUNG P S, et al. SILEC-3 (CD33) serves as an immune checkpoint receptor for HBV infection[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(11):e141965.
- [42] BAO D, ZHAO J, ZHOU X, et al. Mitochondrial fission-induced mtDNA stress promotes tumor-associated macrophage infiltration and HCC progression[J]. *Oncogene*, 2019, 38(25):5007-5020.
- [43] YANG H, XUN Y, YOU H. The landscape overview of CD47-based immunotherapy for hematological malignancies [J]. *Biomark Res*, 2023, 11(1):15.
- [44] DU K, LI Y, LIU J, et al. A bispecific antibody targeting GPC3 and CD47 induced enhanced antitumor efficacy against dual antigen-expressing HCC[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(4):1572-1584.
- [45] CHEN J, ZHENG D X, YU X J, et al. Macrophages induce CD47 upregulation via IL-6 and correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(11):e1652540.
- [46] TAN J, FAN W, LIU T, et al. TREM2(+) macrophages suppress CD8<sup>+</sup> T-cell infiltration after transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(1):126-140.
- [47] WANG Y, TIRUTHANI K, LI S, et al. mRNA delivery of a bispecific single-domain antibody to polarize tumor-associated macrophages and synergize immunotherapy against liver malignancies[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(23):e2007603.
- [48] CHEN Y, BEI J, CHEN M, et al. Intratumoral lactate depletion based on injectable nanoparticles-hydrogel composite system synergizes with immunotherapy against postablative hepatocellular carcinoma recurrence [J]. *Adv Health Mater*, 2024, 13(6):e2303031.
- [49] GUPTA P, MARALAKUNTE M, KUMAR-M P, et al. Overall survival and local recurrence following RFA, MWA, and cryoablation of very early and early HCC: a systematic review and Bayesian network Meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(7):5400-5408.
- [50] CUI R, WANG L, ZHANG D, et al. Combination therapy using microwave ablation and d-mannose-chelated iron oxide nanoparticles inhibits hepatocellular carcinoma progression[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(9):3475-3485.
- [51] TAN C P, SINIGAGLIA L, GOMEZ V, et al. RNA activation: a novel approach to therapeutically upregulate gene transcription[J]. *Molecules*, 2021, 26(21):6530.
- [52] PLUMMER R, SODERGREN M H, HODGSON R, et al. TIMEPOINT, a phase 1 study combining MTL-CEBPA with pembrolizumab, supports the immunomodulatory effect of MTL-CEBPA in solid tumors [J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(4):102041.
- [53] QIAN Y, YIN Y, ZHENG X, et al. Metabolic regulation of tumor-associated macrophage heterogeneity: insights into the tumor microenvironment and immunotherapeutic opportunities[J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1):1.
- [54] ZHENG H, PENG X, YANG S, et al. Targeting tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma: biology, strategy, and immunotherapy[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1):65.
- [55] RASMUSSEN R K, ETZERODT A. Therapeutic targeting of tumor-associated macrophages [M]. *Adv Pharmacol*, 2021, 91:185-211.

(收稿日期:2025-05-26

修回日期:2025-11-10)

(编辑:熊欣然 陈晶)