

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.014

· 综述 ·

肿瘤相关巨噬细胞在肺癌免疫治疗中的研究进展

Research progress of tumor-associated macrophages in lung cancer immunotherapy

安天棋 综述; 刘瑶, 田建辉 审阅(上海中医药大学附属市中医医院 肿瘤临床医学中心, 肿瘤研究所, 上海 200070)

[摘要] 肺癌是全球范围内发病率和病死率居于首位的恶性肿瘤。近年来, 尽管新兴免疫疗法在肺癌的治疗领域取得了突破性进展, 但耐药性问题仍然十分突出, 严重影响了治疗效果。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)作为肿瘤微环境中最为丰富的免疫细胞群体, 与肺癌的发生、发展及治疗预后密切相关, 靶向TAM的治疗策略在肺癌免疫治疗中展现出极为广阔的应用前景。目前, 针对TAM的药物研发、工程化巨噬细胞技术及中草药调控TAM改善免疫抑制微环境的应用已在肺癌治疗中逐步展开, 并且初步显示出显著提升治疗疗效的巨大潜力。本文综述了TAM在肺癌中的功能、作用机制以及临床应用现状, 为开发更精准、有效的肺癌免疫治疗策略提供了坚实的理论基础与参考依据。

[关键词] 肺癌; 肿瘤相关巨噬细胞; 肿瘤微环境; 免疫治疗

[中图分类号] R734.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 07-0771-06

肺癌是全球发病率和病死率居于首位的恶性肿瘤^[1-2]。在中国, 超过50%的肺癌患者发现时即处于疾病晚期, 生存预后极差^[3]。近年来, 免疫疗法以其能够激发免疫记忆、实现持久疗效的优势, 显著提升了肺癌患者的治疗效果^[4]。然而, 免疫治疗的疗效存在个体差异, 部分患者在初始应答后仍可能出现耐药, 这阻碍了其临床推广应用^[5]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)是浸润在肿瘤组织中的巨噬细胞, 也是肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中占比最高的免疫细胞亚群。研究^[6-7]表明, TAM能够表达程序性死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)和程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1), 促进免疫抑制和肿瘤逃逸, 靶向TAM在肺癌免疫治疗中极具潜力。本文主要综述了TAM在肺癌中的功能、作用机制以及免疫治疗应用现状, 以期深入理解TAM的生物学特性, 助力开发出更加精准、有效的肺癌免疫治疗策略。

1 TAM的分类、生物学特性与功能

TAM具有高度异质性和可塑性, 在肿瘤细胞分泌的细胞因子刺激下, 可被特异性极化为两种亚型:M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞^[8]。M1型巨噬细胞, 又称经典活化型巨噬细胞, 主要由IFN- γ 、脂多糖和免疫刺激细胞因子如白细胞介素12(interleukin 12, IL-12)等诱导, 具有促炎和抗肿瘤免疫活性。与之相对, M2型巨噬细胞由IL-4、IL-13和糖皮质激素等诱导, 分泌IL-10、IL-1、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等抑炎细胞因子, 促进2型辅助性T细胞分化, 参与免疫调节、修复功能、血管生成和肿瘤进展等过程^[9]。

TME是肿瘤细胞生存的复杂细胞环境, 与肿瘤的发生发展、侵袭、转移及治疗预后密切相关^[10-11]。TAM是TME的重要组成部分, 占TME中免疫细胞的50%以上^[12]。研究^[13]表明, TAM主要通过3种方式支持抑制性免疫微环境:(1)通过消耗代谢物, 如TAM可以通过高表达精氨酸酶-1促进T细胞活化所必需的L-精氨酸的代谢;(2)通过产生IL-10、TGF- β 和前列腺素E2等细胞因子和趋化因子, 抑制各种免疫细胞的活化和功能;(3)通过表达抑制性受体或免疫检查点配体, 如主要组织相容性复合物I分子、PD-L1、PD-L2、CD80和CD86等向免疫细胞传递抑制信号。因此, TAM在肿瘤免疫调节中的核心作用使其成为未来免疫治疗研究中极具潜力的靶点。

2 TAM在肺癌中的功能和作用机制

TAM是TME中的关键免疫细胞, 通过调节癌细胞的增殖、转移、细胞外基质重塑和血管生成等关键过程, 对肿瘤的发展和治疗效果产生显著影响^[14]。在肺癌的不同阶段, TME中巨噬细胞的表型分布存在显著差异。早期肺癌中以M1型巨噬细胞为主, 而晚期肺癌中则以M2型巨噬细胞为主导, 这种转变与肿瘤侵袭性的增加和不良预后密切相关。与此同时, TAM在肺癌免疫逃逸中也扮演着关键角色, 通过表

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82174245); 上海市卫生健康领军人才计划(No. 2022LJ014); 上海市炎癌转化病证生物学前沿研究基地(No. 2021KJ03-12); 调神治癌方的新药开发与临床应用推广(No. SHDC2023CRD010)

[作者简介] 安天棋(1997—), 女, 博士, 住院医师, 主要从事中西医结合抗肿瘤免疫治疗研究

[通信作者] 田建辉(扫码获取作者联系方式)



达PD-1和PD-L1干扰TAM的抗肿瘤活性,进而影响患者的治疗效果^[15-16]。这些发现不仅强调了TAM在肺癌进展和预后中的重要作用,也为靶向TAM的免疫治疗提供了科学依据。

2.1 TAM促进肺癌细胞侵袭与转移

基础研究^[17]表明,TAM通过分泌细胞因子、生长因子、趋化因子以及其他炎性介质来促进肿瘤生长。其中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶、血小板衍生生长因子和IL-10等分子与肺癌的发生、发展以及侵袭转移密切相关。YANG等^[18]研究发现,TAM可通过IL-10激活和保护癌症干细胞,促进非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的进展。LAOUI等^[19]指出,肿瘤细胞的缺氧环境可诱导巨噬细胞高表达IL-10、缺氧诱导因子-1 α 和VEGF,进而促进肺癌细胞转移、血管生成和免疫逃逸。此外,巨噬细胞还可通过分泌尿激酶型纤溶酶原激活物和基质金属蛋白酶促进细胞外基质降解,进而诱导肺癌细胞的侵袭与转移^[20]。

2.2 TAM表达PD-1/PD-L1并促进肺癌免疫逃逸

PD-1及PD-L1在肿瘤免疫抑制环境的形成和肿瘤细胞逃避免疫监视中扮演着至关重要的角色。既往研究^[21]表明,TME中的TAM能够表达PD-1和PD-L1,而PD-1的表达可反向抑制TAM的吞噬功能和抗肿瘤活性。在NSCLC肿瘤间质中,TAM是表达PD-L1的主要细胞类型之一。研究^[22]发现,肿瘤组织中PD-L1⁺TAM密度较高的患者在接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗后,其生存率更高。LI等^[23]研究发现,NSCLC中的TAM可产生诱导促进免疫逃逸的骨桥蛋白,并可通过骨桥蛋白上调NSCLC细胞中的PD-L1表达;ZHANG等^[24]的研究进一步揭示TAM中PD-L1的表达水平与NSCLC患者的临床预后存在显著关联,PD-L1的高表达可能预示着患者较差的治疗效果和总生存期(overall survival, OS)。在SEPESI等^[25]的研究中,发现巨噬细胞中PD-L1表达<6.3%的患者($n=24$)的OS也明显优于巨噬细胞中PD-L1表达>6.3%的患者($n=89$)($P=0.005$),再次证实PD-L1在TAM中的高表达与NSCLC的OS率呈负相关。这些研究结果支持了TAM在NSCLC中作为表达PD-L1⁺细胞的丰富存在,并可能在肿瘤免疫逃逸中发挥重要的作用。

2.3 TAM极化表型与肺癌患者预后的临床关联

在临床研究领域,巨噬细胞与肺癌预后之间的关系也得以证实。研究^[26]表明,M2型TAM的浸润与肺腺癌的p-TNM分期及淋巴结转移显著相关,且高M2型极化TAM组的瘤周淋巴微血管密度显著高于

低M2型极化TAM组,肿瘤组织中高密度TAM的浸润与患者的不良预后密切相关。RYOTA等^[27]对160例NSCLC切除术后标本的分析发现,M2型TAM的间质密度与患者的肿瘤分化、病理分期、Ki-67增殖指数、浸润大小之间存在显著相关性($P<0.05$)。JURGITA等^[28]的研究也表明,肿瘤实质中M1型巨噬细胞高浸润患者的OS显著优于M1型巨噬细胞低浸润患者($P<0.05$)。以上研究均强调了巨噬细胞在肺癌进展和预后中的重要作用,也使得靶向巨噬细胞成为肺癌免疫治疗的研究重点。

3 TAM在肺癌免疫治疗中的应用

3.1 TAM通路靶向药物在肺癌免疫治疗中的应用

在TME中,趋化因子配体2(C-C motif ligand 2, CCL2)与趋化因子受体2(chemokine receptor 2, CCR2)的相互作用对于单核细胞和TAM的趋化至关重要,阻断CCL2/CCR2轴可以减少TAM的募集,增强CD8⁺T细胞的抗肿瘤作用^[29]。GB1275作为一种新型CD11b小分子调节剂,可通过正向变构调节CD11b活性,降低循环中CCL2水平,增加M1/M2 TAM比例,并增强CD8⁺T细胞的浸润及适应性免疫反应,从而显著抑制肺癌的生长^[30]。CD47在多种癌症中高度表达,它通过与巨噬细胞和其他骨髓细胞上的信号调节蛋白 α (signal regulatory protein α , SIRP α)结合转导抑制信号。临床前模型研究^[31]表明,阻断CD47/SIRP α 轴可刺激体外癌细胞的吞噬作用和体内抗肿瘤免疫反应。ZHANG等^[32]的研究发现,在NSCLC的抗血管生成治疗中,靶向CD47能够激活巨噬细胞介导的癌细胞清除,产生协同抗肿瘤效应。RRx-001是CD47和SIRP α 的低毒性双检查点抑制剂,该药物可显著增强巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用,并与免疫疗法联合使用展现出增强的抗肿瘤功效^[33]。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是胚胎发育过程中促进各器官发育的一种必需的多功能细胞因子,通过作用于间质上皮转化因子(mesenchymal-epithelial transition factor, MET)在细胞增殖、抗凋亡、形态分化、迁移、侵袭和血管生成中扮演着重要角色。研究^[34]表明,阿帕替尼能够选择性抑制极化巨噬细胞中HGF的分泌,并在这些巨噬细胞刺激的肺癌细胞中下调HGF/MET信号通路的表达。此外,低剂量阿帕替尼已被证实能够减少肿瘤中TAM的募集,降低肿瘤及血清中TGF- β 的水平。进一步研究^[35]显示,低剂量阿帕替尼联合PD-L1单抗能够通过增加肿瘤浸润性CD8⁺T细胞的数量,减少肿瘤中的多形核髓源性抑制细胞、单核细胞来源的髓源性抑制细胞、TAM以及M2型巨噬细胞的浸润,

从而产生更有利的免疫支持环境。**c-Maf**是TAM极化的关键调节因子,**c-Maf**在Csf-1r基因的保守非编码区域具有直接的结合位点,能够促进M2型巨噬细胞介导的T细胞抑制作用和肿瘤进展。研究^[36]表明,天然化合物 β -葡聚糖能够下调巨噬细胞中**c-Maf**的表达水平,从而增强肺癌小鼠模型中的抗肿瘤免疫应答。这些发现不仅为开发新的免疫治疗方案提供了坚实的理论基础,还揭示了通过调控巨噬细胞相关靶点以增强抗肿瘤免疫应答的潜在途径。

3.2 工程化巨噬细胞在肺癌免疫治疗中的应用

过继细胞疗法是近年来治疗恶性肿瘤的新兴手段,在这一领域中,工程化巨噬细胞因其增强的吞噬能力和调节性功能而备受关注^[37]。在KLICHINSKY等^[38]的研究中,通过嵌合抗原受体-巨噬细胞(chimeric antigen receptor-macrophage, CAR-M)能够克服原代人巨噬细胞的固有抗性。CAR-M通过表达促炎细胞因子和趋化因子,将旁观者M2型巨噬细胞转化为具有持续促炎表型的M1型巨噬细胞。此外,CAR-M还能上调抗原提呈机制,抵抗免疫抑制细胞因子的作用。这一发现为巨噬细胞在肿瘤免疫治疗中的应用提供了新的视角。ALVEY等^[39]制备了一种具有SIRP α 抑制作用和预装有靶向肿瘤抗体的巨噬细胞,这种巨噬细胞能够有效区分正常细胞和肿瘤细胞,并特异性地积聚于肿瘤组织中。在小鼠肺癌模型中,两次注射改造后的巨噬细胞能够使实体瘤体积减小80%。未来,这种巨噬细胞有望与PD-1/PD-L1或CAR-T细胞疗法相结合,发挥更大的治疗作用。LU等^[40]开发了一种新型可吸入的生物正交基因可编辑微粒(spiky-pollen reprograms, SPR),利用葵花花粉外壁作为载体,表面负载钨纳米颗粒和CRISPR/Cas9系统。通过物理刺激、Toll样受体7激动剂生成和基因编辑3种途径来重新编程TAM,显著提高了巨噬细胞的吞噬和抗肿瘤能力。在小鼠肺癌模型中,吸入SPR微粒有效抑制肿瘤生长并防止了复发,展示了该策略在肺癌免疫治疗中的巨大潜力。FENG等^[41]开发了一种表达干扰素调节因子5(interferon regulatory factor 5, IRF5)的工程化M1巨噬细胞来源的外泌体,并证明了IRF5在肺癌中通过调节人白细胞抗原E显著抑制肺癌细胞增殖、迁移和侵袭,为未来的免疫治疗策略提供了新的理论基础。工程化巨噬细胞在肺癌免疫治疗中展现出巨大的潜力,通过不同的改造策略提高巨噬细胞的吞噬和抗肿瘤能力,为恶性肿瘤的治疗提供了新的治疗途径。

3.3 中草药调控TAM增强肺癌免疫治疗疗效

与肿瘤传统治疗药物相比,天然产物具有多靶点、低毒性的特点,在TME复杂系统的调控中发挥着

关键作用。越来越多的证据表明,传统中药及其有效成分可以调节免疫相关信号通路和靶点,逆转巨噬细胞的抑制性表型,增强机体的免疫反应,进而发挥抗肿瘤作用。这种消除肿瘤的机制与中医的“扶正祛邪”原则相吻合。黄连是一味常用的清热燥湿泻火解毒中药。现代药理研究发现,黄连具有广泛的作用,特别是在调节免疫功能和抗肿瘤方面。YAN等^[42]的研究发现,黄连可抑制TAM的募集和免疫抑制功能,从而使肺癌对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗增敏。丹参酮是丹参根的主要生物活性成分,LEE等^[43]的研究表明,丹参酮I在体外可显著抑制巨噬细胞条件下培养基刺激的高侵袭性人肺腺癌CL1-5细胞的迁移、侵袭和明胶酶活性,并减少免疫缺陷小鼠的肿瘤发生和转移。WU等^[44]的研究进一步揭示了丹参酮I的作用机制,发现其能够通过抑制CC12/STAT3信号轴来阻断肺癌细胞招募巨噬细胞,从而减少巨噬细胞的数量和趋化因子CC12的分泌,改善TME中的免疫抑制状态。人参提取液中的多糖成分和皂苷成分可抑制肺癌细胞的增殖迁移,并且调节TAM的免疫活性^[45]。灵芝提取物中的蘑菇多糖能够调节Lewis肺癌小鼠肿瘤组织中的巨噬细胞比例,提高肿瘤组织中IL-12和IFN- γ 的mRNA水平,降低IL-10和TGF- β 的mRNA水平,从而改善TME的免疫抑制状态^[46]。以上研究表明,传统中药及其有效成分在肿瘤免疫治疗中具有巨大的潜力和价值。

3.4 TAM在肺癌免疫治疗预后评估中的潜在价值

近年来,随着对免疫和基质介质在肿瘤生物学中作用的深入理解,肿瘤患者预后评估的焦点已经从单一的肿瘤细胞特征转向了TME的复杂组成。越来越多的证据表明,TAM在肺癌免疫治疗预后评估中扮演着关键角色。COTTRELL等^[47]的研究开创性地提出了基于TAM的免疫相关病理反应标准(immune-related pathologic response criteria, irPRC)评分系统,这一系统为评估免疫治疗的效果提供了标准化的检测方法。LI等^[48]利用10种机器学习算法开发了肺腺癌的巨噬细胞相关指数(macrophage-related index, MRI),MRI能有效预测肺腺癌患者的预后和对免疫治疗的反应。研究结果表明,MRI评分较低的患者更可能从免疫治疗中获益。SONG等^[49]通过对肺腺癌单细胞RNA测序数据的分析,验证了巨噬细胞标记基因特征在评估肺腺癌免疫治疗疗效中的价值。ZHANG等^[50]的研究发现,在NSCLC患者中,高浸润的TREM2⁺TAM与不良预后相关,这些TAM富含抗炎细胞因子,表现出M2型免疫抑制表型,通过加剧T细胞功能障碍来促进NSCLC的免

疫逃逸。与 TREM2⁺ TAM 高表达的患者相比,低表达的患者对 PD-1 单抗治疗的反应更佳,强调了 TREM2⁺ TAM 在 NSCLC 免疫抑制中的作用,揭示了其作为 NSCLC 患者接受 ICI 治疗的预测和预后标志物的潜力。

4 结 语

TAM 在肺癌 TME 中发挥着极为关键的作用。围绕 TAM 在肺癌免疫治疗的相关研究虽有进展但仍面临诸多挑战:首先, TAM 具有高度异质性和可塑性,仅依靠表面标志物难以精准区分 TAM 与其他免疫细胞,这可能导致靶向治疗的脱靶效应和非预期的免疫治疗相关并发症;其次, TAM 与其他免疫细胞之间的复杂信号网络,使其能够通过多种机制逃避靶向治疗,长期使用可能会对治疗产生耐药;此外,基于消除和改造 TAM 的靶向策略可能会增加感染风险;最后,目前 TAM 靶向治疗大多仍处于临床前研究阶段,最佳剂量和给药频率尚未确定,安全性和有效性仍需通过大规模临床试验进一步验证。

鉴于此,未来研究策略应重点聚焦以下几个方面:一是细化 TAM 亚群特征和功能差异,开发特异性标志物,减少对正常免疫细胞干扰;二是深入研究 TAM 在 TME 中的免疫调控网络,充分考虑治疗抵抗,通过联合用药或使用多靶点药物,增强靶向疗效;三是临床试验中精准评估 TAM 靶向药物的剂量和周期,确保临床应用的可行性和可靠性。总之,靶向 TAM 在肺癌免疫治疗中极具应用潜力,但基础研究与临床应用之间仍存在较大差距,未来需要深入探究 TAM 的生物学特性及作用机制,以期开发出更精准、有效的肺癌免疫治疗策略。

[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. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] XIA C F, DONG X S, LI H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590. DOI:10.1097/CM9.0000000000002108.
- [3] LAHIRI A, MAJI A, POTDAR P D, *et al.* Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 40[2025-01-08]. DOI:10.1186/s12943-023-01740-y.
- [4] BRAHMER J R, LEE J S, CIULEANU T E, *et al.* Five-year survival outcomes with nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small-cell lung cancer in CheckMate 227[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6): 1200-1212. DOI: 10.1200/JCO.22.01503.
- [5] LEFLER D S, MANOBIANCO S A, BASHIR B. Immunotherapy resistance in solid tumors: mechanisms and potential solutions[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2315655[2025-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38389121/>. DOI:10.1080/15384047.2024.2315655.
- [6] SUN N Y, CHEN Y L, WU W Y, *et al.* Blockade of PD-L1 enhances cancer immunotherapy by regulating dendritic cell maturation and macrophage polarization[J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(9): 1400[2025-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31546897/>. DOI:10.3390/cancers11091400.
- [7] 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 USA*, 2018, 115(17): E4041-E4050. DOI:10.1073/pnas.1720948115.
- [8] ZHANG Q D, SIOUD M. Tumor-associated macrophage subsets: shaping polarization and targeting[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7493[2025-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37108657/>. DOI: 10.3390/ijms24087493.
- [9] ZHU S Y, LUO Z Y, LI X X, *et al.* Tumor-associated macrophages: role in tumorigenesis and immunotherapy implications[J]. *J Cancer*, 2021, 12(1): 54-64. DOI:10.7150/jca.49692.
- [10] 乔蓉, 秦鸿雁, 陈衍. 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. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.08.10.
- [11] 李心航, 陈丽华, 唐康. 巨噬细胞相关的实体瘤治疗新策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(7): 628-633. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.012.
- [12] 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. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.217.
- [13] LI X L, LIU R, SU X, *et al.* Harnessing tumor-associated macrophages as aids for cancer immunotherapy[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 177[2025-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31805946/>. DOI:10.1186/s12943-019-1102-3.
- [14] BASAK U, SARKAR T, MUKHERJEE S, *et al.* Tumor-associated macrophages: an effective player of the tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1295257. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1295257.
- [15] MA H Y, ZHANG Z W, HU Q, *et al.* Shedding light on macrophage immunotherapy in lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(10): 8143-8152. DOI:10.1007/s00432-023-04740-z.
- [16] ZHANG H, LIU L, LIU J, *et al.* Roles of tumor-associated macrophages in anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for solid cancers [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 58. DOI: 10.1186/s12943-023-01725-x.
- [17] HU J M, LIU K, LIU J H, *et al.* The increased number of tumor-associated macrophage is associated with overexpression of VEGF-C, plays an important role in Kazakh ESCC invasion and metastasis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(1): 15-21. DOI:10.1016/j.yexmp.2016.12.001.
- [18] YANG L, DONG Y, LI Y J, *et al.* IL-10 derived from M2 macrophage promotes cancer stemness via JAK1/STAT1/NF-κB/Notch1 pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(4): 1099-1110. DOI:10.1002/ijc.32151.
- [19] LAOUI D, VAN OVERMEIRE E, DI CONZA G, *et al.* Tumor hypoxia does not drive differentiation of tumor-associated macrophages but rather fine-tunes the M2-like macrophage population[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(1): 24-30. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-13-1196.

- [20] WANG R, ZHANG J, CHEN S F, *et al.* Tumor-associated macrophages provide a suitable microenvironment for non-small lung cancer invasion and progression[J]. *Lung Cancer*, 2011, 74(2): 188-196. DOI:10.1016/j.lungcan.2011.04.009.
- [21] CASSETTA L, KITAMURA T. Targeting tumor-associated macrophages as a potential strategy to enhance the response to immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 38[2025-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29670880/>. DOI: 10.3389/fcell.2018.00038.
- [22] LIU Y T, ZUGAZAGOITIA J, AHMED F S, *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. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-1040.
- [23] LI Y, LIU H L, ZHAO Y J, *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]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(20): 2698-2709. DOI: 10.1111/1759-7714.14108.
- [24] ZHANG Y, DU W W, CHEN Z L, *et al.* Upregulation of PD-L1 by SPPI mediates macrophage polarization and facilitates immune escape in lung adenocarcinoma[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 359(2): 449-457. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.08.028.
- [25] SEPESI B, CUENTAS E P, CANALES J R, *et al.* Programmed death cell ligand 1 (PD-L1) is associated with survival in stage I non-small cell lung cancer[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 29(3): 408-415. DOI:10.1053/j.semctvs.2017.05.008.
- [26] ZHANG B C, YAO G Q, ZHANG Y F, *et al.* M2-polarized tumor-associated macrophages are associated with poor prognoses resulting from accelerated lymphangiogenesis in lung adenocarcinoma[J]. *Clinics*, 2011, 66(11): 1879-1886. DOI: 10.1590/s1807-59322011001100006.
- [27] SUMITOMO R, HIRAI T, FUJITA M, *et al.* M2 tumor-associated macrophages promote tumor progression in non-small-cell lung cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(6): 4490-4498. DOI: 10.3892/etm.2019.8068.
- [28] 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/OL]. *BMC Immunol*, 2018, 19(1): 3[2025-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29361917/>. DOI:10.1186/s12865-018-0241-4.
- [29] YANG H, ZHANG Q N, XU M, *et al.* CCL2-CCR2 axis recruits tumor associated macrophages to induce immune evasion through PD-1 signaling in esophageal carcinogenesis[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 41[2025-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32103760/>. DOI:10.1186/s12943-020-01165-x.
- [30] GERAGHTY T, RAJAGOPALAN A, ASLAM R, *et al.* Positive allosteric modulation of CD11b as a novel therapeutic strategy against lung cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 748[2025-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32528880/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.00748.
- [31] WEISKOPF K. Cancer immunotherapy targeting the CD47/SIRPα axis[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 76: 100-109. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.013.
- [32] ZHANG X Y, WANG Y C, FAN J J, *et al.* Blocking CD47 efficiently potentiated therapeutic effects of anti-angiogenic therapy in non-small cell lung cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 346[2025-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829270/>. DOI:10.1186/s40425-019-0812-9.
- [33] CABRALES P. RRx-001 acts as a dual small molecule checkpoint inhibitor by downregulating CD47 on cancer cells and SIRP-α on monocytes/macrophages[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(4): 626-632. DOI:10.1016/j.tranon.2018.12.001.
- [34] LIU S L, SU L F, MU X R, *et al.* Apatinib inhibits macrophage-mediated epithelial-mesenchymal transition in lung cancer[J]. *RSC Adv*, 2018, 8(38): 21451-21459. DOI:10.1039/C8RA01231H.
- [35] ZHAO S, REN S X, JIANG T, *et al.* Low-dose apatinib optimizes tumor microenvironment and potentiates antitumor effect of PD-1/PD-L1 blockade in lung cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(4): 630-643. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-17-0640.
- [36] LIU M, TONG Z, DING C L, *et al.* Transcription factor c-Maf is a checkpoint that programs macrophages in lung cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 2081-2096. DOI:10.1172/JCI131335.
- [37] YANG S X, WANG Y H, JIA J C, *et al.* Advances in engineered macrophages: a new frontier in cancer immunotherapy[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(4): 238. DOI:10.1038/s41419-024-06616-7.
- [38] KLICHINSKY M, RUELLA M, SHESTOVA O, *et al.* Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(8): 947-953. DOI: 10.1038/s41587-020-0462-y.
- [39] ALVEY C M, SPINLER K R, IRIANTO J, *et al.* SIRPA-inhibited, marrow-derived macrophages engorge, accumulate, and differentiate in antibody-targeted regression of solid tumors[J]. *Curr Biol*, 2017, 27(14): 2065-2077.e6. DOI:10.1016/j.cub.2017.06.005.
- [40] LU Q L, CHEN R Y, ZENG F, *et al.* Inhalation of bioorthogonal gene-editable spiky-pollen reprograms tumor-associated macrophages for lung cancer immunotherapy[J/OL]. *Adv Funct Materials*, 2024, 34(48): 2408767[2025-01-08]. <https://doi.org/10.1002/adfm.202408767>. DOI: 10.1002/adfm.202408767.
- [41] FENG X Q, LAI X Y, ZHOU M M, *et al.* Targeting HLA-E in lung cancer: the therapeutic potential of IRF5-engineered M1-macrophage-derived exosomes[J/OL]. *Clin Respir J*, 2024, 18(12): e70035[2025-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39623605/>. DOI:10.1111/crj.70035.
- [42] YAN J N, ZHU J L, LI X L, *et al.* Blocking LTB4 signaling-mediated TAMs recruitment by Rhizoma Coptidis sensitizes lung cancer to immunotherapy[J/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 154968[2025-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37531900/>. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154968.
- [43] LEE C Y, SHER H F, CHEN H W, *et al.* Anticancer effects of tanshinone I in human non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(11): 3527-3538. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-07-2288.
- [44] WU C Y, CHERNG J Y, YANG Y H, *et al.* Danshen improves survival of patients with advanced lung cancer and targeting the relationship between macrophages and lung cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53): 90925-90947. DOI:10.18632/oncotarget.18767.
- [45] ZHANG D D, WANG Z Y, LI J, *et al.* Exploring the possible molecular targeting mechanism of *Saussurea involucrata* in the treatment of COVID-19 based on bioinformatics and network pharmacology[J/OL]. *Comput Biol Med*, 2022, 146: 105549[2025-

- 01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35751193/>. DOI:10.1016/j.combiomed.2022.105549.
- [46] WANG W J, WU Y S, CHEN S, *et al.* Mushroom β -glucan may immunomodulate the tumor-associated macrophages in the lewis lung carcinoma[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 604385[2025-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26167490/>. DOI:10.1155/2015/604385.
- [47] COTTRELL T R, THOMPSON E D, FORDE P M, *et al.* Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1853-1860. DOI:10.1093/annonc/mdy218.
- [48] LI Z W, GUO M Z, LIN W L, *et al.* Machine learning-based integration develops a macrophage-related index for predicting prognosis and immunotherapy response in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Arch Med Res*, 2023, 54(7): 102897[2025-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37865004/>. DOI:10.1016/j.arcmed.2023.102897.
- [49] SONG P, WUSIMAN D, LI W B, *et al.* Validating a macrophage marker gene signature (MMGS) in lung adenocarcinoma prognosis and response to immunotherapy[J]. *J Immunother*, 2023, 46(6): 205-215. DOI:10.1097/CJI.0000000000000477.
- [50] ZHANG H Y, LIU Z L, WEN H Y, *et al.* Immunosuppressive TREM2(+) macrophages are associated with undesirable prognosis and responses to anti-PD-1 immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(10): 2511-2522. DOI:10.1007/s00262-022-03173-w.
- [收稿日期] 2025-01-06 [修回日期] 2025-05-14
[本文编辑] 党瑞山