

蔡秋玲, 杨靖, 沈慧玲, 等. TAM 在胃癌发生发展及耐药中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(5): 164–176.
Cai QL, Yang J, Shen HL, et al. Research progress on roles of tumor-associated macrophages in tumorigenesis, development, and drug resistance in gastric carcinoma [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(5): 164–176.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.05.016

TAM 在胃癌发生发展及耐药中的研究进展

蔡秋玲^{1,2}, 杨靖^{1,2}, 沈慧玲^{1,2}, 许文林^{1,2*}

(1. 江苏大学附属第四人民医院 中心实验室, 江苏 镇江 212000; 2. 江苏大学医学院, 江苏 镇江 212000)

【摘要】 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)作为近几年肿瘤微环境研究中的热点之一,为实现其功能上的不同作用,巨噬细胞经历了一系列表型的极化,通常存在两个不同的亚群,M1型巨噬细胞具有促炎和杀肿瘤作用,而M2型巨噬细胞具有抗炎和促肿瘤作用。其中,TAM主要表现出的M2极化已被发现与多种癌症的不良预后相关,并表现出对多种恶性肿瘤的支持特性。胃癌患者早诊率低,疾病分期晚,预后也较差,具有易于复发转移的生物学行为特点。目前药物的耐药性和毒副作用极大限制了胃癌治疗的应用和疗效,因而寻找新的治疗靶点或药物至关重要。本文总结了TAM在胃癌发生、发展及耐药过程中所取得的研究进展,为胃癌患者的临床治疗和预后分析提供新的见解。

【关键词】 肿瘤相关巨噬细胞; M2型巨噬细胞; 胃癌; 预后; 耐药

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 05-0164-13

Research progress on roles of tumor-associated macrophages in tumorigenesis, development, and drug resistance in gastric carcinoma

CAI Qiuling^{1,2}, YANG Jing^{1,2}, SHEN Huiling^{1,2}, XU Wenlin^{1,2*}

(1. Central Laboratory, Fourth Affiliated Hospital of Jiansu University, Zhenjiang 212000, China.

2. School of Medicine Jiangsu University, Zhenjiang 212000)

【Abstract】 Tumor-associated macrophages (TAM) are a current focus in the study of the tumor microenvironment. To achieve their functionally distinct roles, macrophages undergo phenotypic polarization resulting in two major subgroups: M1 macrophages with pro-inflammatory and anti-tumor effects, and M2 macrophages with anti-inflammatory and pro-tumor effects. Of these, M2 polarization, as the main manifestation of TAMs, has been associated with a poor prognosis in various cancers and has been shown to support malignancies. Gastric carcinoma has a low early-diagnosis rate, late disease stage, and poor prognosis, with biological behavioral characteristics of easy recurrence and metastasis. Drug resistance and toxic side effects currently limit the application and effectiveness of treatments, and there is thus an urgent need to explore new therapeutic drugs and targets. This review summarizes recent progress in studies of TAM in relation to the occurrence, development, and drug resistance of gastric carcinoma, providing new ideas for clinical treatment and prognosis prediction in patients with gastric carcinoma.

[作者简介] 蔡秋玲(1997—),女,在读硕士研究生,研究方向:胃癌的临床和预后研究。E-mail:1946083943@qq.com

[通信作者] 许文林(1963—),男,教授,博士生导师,研究方向:肿瘤的临床治疗和临床转化研究。E-mail:xuwenlin0806@163.com

【Keywords】 tumor-associated macrophage; M2 type macrophage; gastric carcinoma; prognosis; drug resistance

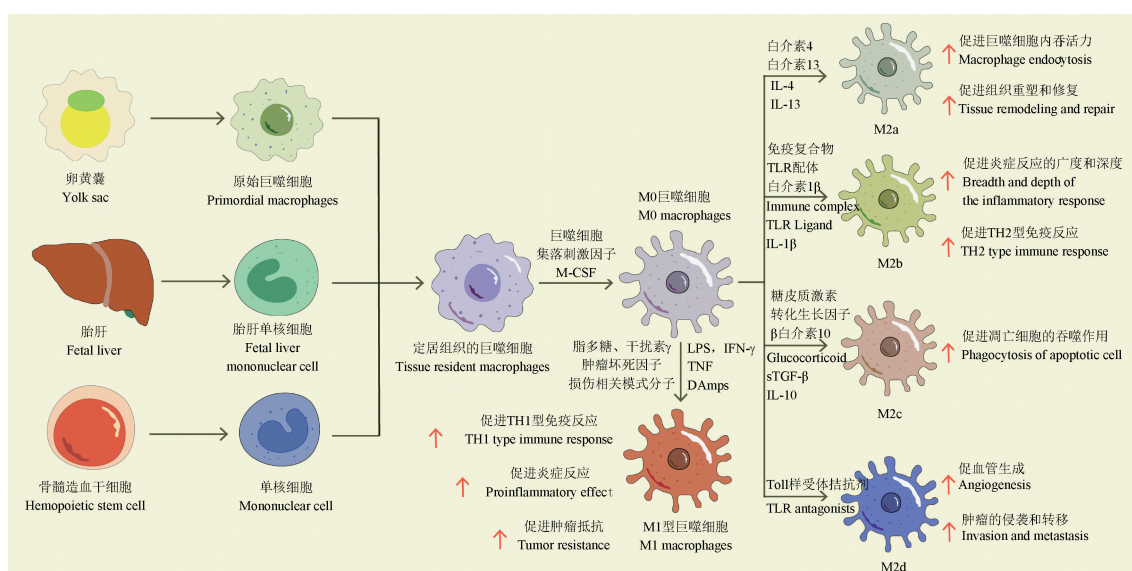
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

胃癌(gastric carcinoma, GC)是全球最常见的消化道恶性肿瘤之一,其中我国 GC 在各种癌症中的发病率及死亡率分别居第 2 位和第 3 位^[1]。由于早期 GC 患者通常无明显症状,所以大多数发现时已是进展期,且晚期 GC 患者的 5 年生存率仅为 5%^[2]。GC 的总体治疗策略是以手术切除为主,但对于半数符合手术条件的患者,术后进行辅助化疗、放疗、靶向治疗以及免疫治疗是标准治疗方法^[3]。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在各种恶性肿瘤的增殖、转移、侵袭、血管生成、免疫逃逸和耐药性中发挥着重要作用^[4]。TME 的成分包括肿瘤细胞周围的所有非恶性基质细胞,如成纤维细胞、脂肪细胞、平滑肌细胞、内皮细胞和免疫细胞^[5]。作为一个动态的瘤周环境, TME 的生物表型和组成结构会随着肿瘤的进展而不断变化,显著影响着肿瘤的治疗和预后^[6]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)作为 TME 中最丰富的固有免疫细胞种群,约占肿瘤质量的 50%^[7]。巨噬细胞具有可塑性,在不同的环境刺激下可以

极化成不同的表型,它们在细胞表面分子的表达、细胞因子及趋化因子的分泌等方面产生差异,进而发挥其不同的功能^[8]。然而,GC 细胞和巨噬细胞之间的相互作用在很大程度上是未知的。本文总结了 TAM 的起源和表型极化、TAM 在胃癌发生、发展和耐药过程中的作用和机制,并且讨论如何利用这些作用机制为 GC 患者提供潜在的治疗目标和靶点。

1 TAM 的起源和极化状态

1882 年,巨噬细胞首次被发现,随后被证明可以启动和塑造适应性免疫系统,在免疫防御、炎症反应、组织修复和器官发育等多个方面发挥着不可或缺的作用^[9]。巨噬细胞有 3 种不同的来源途径,包括胚胎、成人造血干细胞或骨髓来源的祖细胞以及单核细胞。在稳态条件下,组织中的巨噬细胞来源于胚胎前体细胞和成人造血干细胞或骨髓来源的祖细胞;但在病理性炎症相关反应中,巨噬细胞群由组织浸润的单核细胞发育而来^[10]。见图 1。



注: ↑:促进。

图 1 巨噬细胞的起源和极化状态

Note. ↑, Promote.

Figure 1 Origin and polarization of macrophages

巨噬细胞不是具有明确表型和生物活性的单一细胞群,而是在各种环境因素的刺激下向着不同的表型分化并发挥不同的功能,从而在机体的生理以及病理活动中表现出特定的调节作用,这种动态现象被称为巨噬细胞极化^[11]。在复杂的瘤周环境中,巨噬细胞通过与 TME 的相互作用而被驱动成为免疫抑制性 TAM, TAM 在肿瘤侵袭和转移的不同阶段发挥主导作用,通过动态调节 M1 和 M2 型巨噬细胞的占比来影响肿瘤患者的疗效和预后^[12]。目前, M1 和 M2 型巨噬细胞是根据特定标志物的表达来划分的, M1 型巨噬细胞表达较高丰度的 CD68、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素 12 (interleukin-12, IL-12) 等细胞因子,具有促炎和杀伤肿瘤作用^[13];而 M2 型巨噬细胞表达较高丰度

的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、CD163、CD206、白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 和血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等细胞因子,具有抗炎和促肿瘤作用^[14]。M1 和 M2 型巨噬细胞是一种平衡状态,细胞生态位的变化会诱导细胞朝着某一亚型倾斜,其中 TAM 就被认为更接近于 M2 极化的巨噬细胞^[15]。与此同时,由于 M2 型巨噬细胞产生复杂的细胞因子并具有多种功能,还可以进一步分为 M2a、M2b、M2c 和 M2d 亚型。M2a 亚型具有抗炎、伤口愈合、免疫反应和组织纤维化作用; M2b 亚型介导免疫调节,促进感染和肿瘤进展; M2c 亚型具有免疫抑制和组织重塑作用^[16]; M2d 亚型通过介导血管生成促进肿瘤侵袭^[17]。M1 和 M2 型巨噬细胞的表达差异和功能比较见表 1。值得关注的是,不同亚

表 1 M1 和 M2 型巨噬细胞的表达差异和功能比较
Table 1 Comparison of expression and function of M1 and M2 macrophages

	M1 型巨噬细胞 M1 macrophages	M2 型巨噬细胞 M2 macrophages
表面受体 Surface receptor	Toll 样受体 2、Toll 样受体 4、分化簇 80、分化簇 86、诱导型一氧化氮合酶和主要组织相容性复合体 II TLR-2, TLR-4, CD80, CD86, iNOS and MHC- II	分化簇 206、分化簇 163、分化簇 209、炎症区域分子-1 和 Ym1/2 CD206, CD163, CD209, FIZZ1 and Ym1/2
核内转录因子 Intranuclear transcription factor	核因子 κ B、信号传导转录激活因子 1、信号传导转录激活因子 5 和干扰素调节因子 3 NF- κ B, STAT1, STAT5 and IRF3	信号传导转录激活因子 6、干扰素调节因子 4、组蛋白去甲基化酶 3、过氧化物酶体增殖物激活受体 δ 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ STAT6, IRF4, JMJD3, PPAR δ and PPAR γ
细胞分泌因子 Cell secretory factor	肿瘤坏死因子- α 、白介素 1 α 、白介素 1 β 、白介素 6、白介素 12、趋化因子 C-X-C 基元配体 9 和趋化因子 C-X-C 基元配体 10 TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, CXCL9 and CXCL10	白介素 10、转化生长因子- β 、血管内皮细胞生长因子、趋化因子配体 1、趋化因子配体 17、趋化因子配体 18 和趋化因子配体 22 IL-10, TGF- β , VEGF, CCL1, CCL17, CCL18 and CCL22
作用 Function	↑ 促炎作用; ↑ TH1 型免疫反应; ↑ 肿瘤抵抗 ↑ Proinflammatory effect; ↑ TH1 type immune response; ↑ Tumor resistance	↑ 抗炎作用; ↑ 组织重塑与修复; ↑ 促血管生成; ↑ 肿瘤侵袭与转移; ↑ 免疫抑制; ↑ 上皮-间充质转化; ↑ 药物抗性 ↑ Anti-inflammatory effect; ↑ Tissue remodeling and repair; ↑ Angiogenesis; ↑ Tumor invasion and metastasis; ↑ Immunosuppression; ↑ EMT; ↑ Drug resistance

注: ↑: 促进。
Note. ↑, Promote.

型巨噬细胞间的极化状态是可以相互转换的,因此调节 TAM 的极化状态被认为是一种潜在的治疗肿瘤策略。

2 TAM 与胃癌的发生、发展

2.1 TAM 对免疫抑制的作用

对 22 种免疫细胞进行浸润性分析,证实了巨噬细胞极化是 GC 中主要的免疫浸润模式,其有助于建立一个促进肿瘤免疫逃避的微环境^[18]。对巨噬细胞本身而言,细胞毒性和促炎信号传导的丧失代表其丧失了杀伤肿瘤和免疫清除的功能^[19]。TAM 下调核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、信号传导转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT-1) 和干扰素调节因子 5 (interferon regulatory factor 5, IRF-5) 等促炎细胞因子的表达,同时上调干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4, IRF-4)、信号传导转录激活因子 6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT-6)、MYC 等细胞因子的表达,进而破坏有效的先天免疫和适应性免疫的诱导,使机体对肿瘤细胞处于免疫监控、应答抑制的状态^[20]。除了影响自身外,相关研究发现 TAM 通过分泌 TGF- β 、IL-10 和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等相关抗炎细胞因子,进而抑制 NK 细胞和效应 T 细胞的细胞毒性,有助于肿瘤细胞的免疫逃逸^[21]。此外, TAM 在缺氧条件下会激活缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α), HIF-1 α 与缺氧反应原件 (hypoxia-responsive element, HRE) 直接结合选择性上调 PD-L1 的表达,从而介导细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4) 的表达,导致 T 细胞凋亡和功能衰竭^[22]。同时, FOX 等^[23] 研究发现, TAM 分泌的 CD80 和 CD86 与 T 细胞表面的 CTLA-4 相互作用,从而降低细胞毒性和抑制 T 细胞的杀伤效能。

另外值得关注的是,在 TAM 介导的免疫抑制相关代谢过程中, TAM 还会产生一种调节 L-精氨酸代谢的水解酶——重组人精氨酸酶 1 (arginase-1, ARG1), 该水解酶通过将 L-精氨酸转化为 L-鸟氨酸和尿素,直接抑制 T 细胞对肿瘤细胞的抗原呈递和杀伤功能^[24]。随着肿瘤的进

展,相关研究还发现 TAM 可以通过趋化因子配体 2 (chemokine ligand 2, CCL2)/趋化因子受体 2 (chemokine receptor 2, CCR2) 和集落刺激因子-1 (colony stimulating factor 1, CSF-1)/CSF1R 信号通路招募免疫抑制性白细胞到肿瘤中,进一步激活免疫抑制效应^[25]。

因此,将 TAM 重编程为抗肿瘤表型能有效地提高机体对肿瘤细胞的免疫应答和杀伤效能。同时,针对 TAM 的免疫治疗可以协同增强免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 的疗效,从而增强患者对免疫治疗的敏感性。

2.2 TAM 对血管生成的作用

实体肿瘤的增殖、转移和侵袭过程中,脉管系统发挥着关键作用,新生的血管不仅为肿瘤细胞源源不断地输送着各种所需的营养物质和细胞因子,而且能启动细胞外基质的降解使得肿瘤细胞进一步向外迁移和转移^[26]。对 M2 型巨噬细胞高度浸润的组织进行免疫组织化学染色可以观察到高密度的微血管,因此 TAM 也被称为“血管生成开关”^[27]。同时,肝转移是影响患者预后的主要原因之一,研究发现巨噬细胞的 M2 极化通过促进肝内转移前微环境的形成和转移后血管生成的来加速这一进程^[28]。

由于快速分裂的肿瘤细胞代谢活动增加和缺乏发育的血管系统所产生的氧气供应,缺氧成为肿瘤微环境的特征之一^[29]。有实质性证据表明,各种恶性肿瘤的缺氧区通过释放各种信号因子,如 VEGF、内皮素和趋化因子 C-X-C 基元配体 12 (C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12) 等,依赖 CXCL12/趋化因子 C-X-C 基元受体 4 (C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4) 信号轴使得巨噬细胞向这些缺氧区域趋化富集^[30]。这些巨噬细胞一旦进入缺氧的 TME 会发生表型改变,这个过程被称为 M2 极化。M2 型巨噬细胞分泌出 VEGF、成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2)、CXCL8、环氧化物酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和基质金属蛋白酶 12 (matrix metalloproteinase-12, MMP-12) 等血管相关细胞分子,促进新生血管的生成^[31]。另外 TAM 激活了 Wnt 家族成员 7B (Wnt family member 7B, WNT7B)、平足蛋白 (recombinant podoplanin, PDPN)、HIF-1 α 、CCL8 和内皮细胞 TEK 酪氨酸激

酶(recombinant TEK tyrosine kinase, TIE2)的表达也可介导肿瘤新生血管生成^[32]。一旦血管生成开始,肿瘤和 TAM 能够共同启动细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解,促进癌细胞的迁移和转移^[33]。

因此, TAM 在肿瘤血管生成中的作用毋庸置疑,通过抑制巨噬细胞的 M2 极化,进而减少血管相关细胞因子的分泌和新生血管的生成,将有利于临床治疗的疗效和预后。

2.3 TAM 对上皮-间充质转化的作用

肿瘤可塑性的标志之一是上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),肿瘤细胞从上皮状态转分化为间质转态,获得侵袭和转移能力,在肿瘤进展中发挥重要作用^[34]。与 EMT 含量较低的肿瘤样本相比,高含量样本组中的巨噬细胞显著富集,巨噬细胞的富集与各种癌症类型的 EMT 评分呈正相关^[35]。

针对影响 EMT 的相关趋化因子, CHEN 等^[36]发现 M2 型巨噬细胞表达高水平的 CCL2 通过 CCL2/PI3K/AKT 信号轴增强 β -catenin 信号转导,进而诱导 EMT。另外, TAM 释放的 CCL5 可以通过 β -catenin/STAT3 信号轴诱导前列腺癌细胞中 EMT 和干细胞表型^[37]。此外,最近一项研究还发现人单核细胞系来源的巨噬细胞与肿瘤细胞共培养后,趋化因子受体对 CCL20-CCR6 激活 AKT 磷酸化,可以增加 EMT 和肿瘤细胞的迁移^[38]。除趋化因子以外, TGF- β 作为一种已知的 EMT 诱导剂,有研究表明其可能主要来源于 M2 型巨噬细胞, TGF- β 驱动肿瘤细胞中锌指 E 盒结合同源盒 1(zinc finger E-box-binding homeobox 1, Zeb1)的核转位,从而启动 EMT^[39]。另外, TAM 还可以通过释放 IL-6 诱导 COX-2/PGE2 和 STAT3/ERK 信号通路,从而激活 β -catenin 和随后的 EMT^[40-41]。

部分 GC 的发生与 EB 病毒相关, SONG 等^[42]研究发现, EB 病毒编码的 miR-BART11 上调可通过靶向 GC 中的叉头盒蛋白 P1(forkhead box P1, FOX P1),影响 E-钙黏蛋白(E-cadherin)和 Snail 蛋白的表达,进而促进 TAM 诱导的 EMT。另外, TAM 还可以通过调节 JAK2/STAT3/miR-506-3p/叉头盒蛋白 Q1(forkhead box Q1, FOXQ1)信号轴诱导 EMT 程序来增强肿瘤的迁移、侵袭和转

移^[43]。CAO 等^[44]研究发现, M2 型巨噬细胞衍生的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)还可以将 miR-15b-5p 转移到肿瘤细胞中,并通过靶向乳腺癌转移抑制因子 1(breast cancer metastasis suppressor 1, BRSM1)使细胞外基质粘附能力呈下降趋势, E-cadherin 的表达下调, N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达上调,进而诱导肿瘤细胞的 EMT^[44]。

因此,巨噬细胞-EMT 串扰的多种机制有望作为 GC 治疗靶点的新突破口,但仍需要大量的研究去发现这其中涉及的基因和蛋白质。值得关注的是,当前针对相关通路的抗体和抑制剂在不断地研发过程中,部分研究成果正处于临床试验阶段。例如, TGF- β 受体抑制剂 galunisertib 和 PI3K/mTOR 双抑制剂 BEZ235 的癌症治疗已进入 II 期阶段^[45-46]。

2.4 TAM 对自噬的作用

自噬通过一种高度保守的机制将细胞质货物递送至溶酶体进行降解,自噬相关基因(autophagy-related genes, ATGs)在 GC 的肿瘤发生、进展和治疗耐药性中发挥着关键的作用^[47]。巨噬细胞的吞噬和自噬作用过程中共享着许多基因,其中影响 GC 发病率和不良预后的 ATGs,例如 CXCR4、DLC1 和 MAP1LC3C 通过巨噬细胞与肿瘤免疫评估密切相关^[48]。越来越多的证据表明巨噬细胞是连接自噬和免疫的桥梁之一。一方面,巨噬细胞自噬通过抑制 M1 极化来减轻慢性炎症和器官纤维化的进展^[49]。另一方面,通过泛素特异性蛋白酶 19(ubiquitin-specific peptidase 19, USP19)增加巨噬细胞自噬通量可以促进 M2 型巨噬细胞极化^[50]。XU 等^[51]研究发现,肿瘤细胞分泌的 IL-6 和 miR-155-3p 通过 IL-6-pSTAT3-miR-155-3p-自噬-pSTAT3 正反馈环诱导 M2 样巨噬细胞极化,促进肿瘤的进展。此外, M2 型巨噬细胞通过激活 AMPK/mTOR 信号通路,增加精氨酸和脯氨酸代谢来增强细胞中的自噬信号传导,从而抵抗缺氧/血清剥夺诱导的细胞凋亡^[52]。最近一项研究发现, TAM 分泌的胶质细胞系衍生的神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF)通过 GDNF 家族受体 α 1(GDNF family receptor alpha 1, GFRA1)调节溶酶体功能和自噬通量,进而减少肿瘤细胞凋亡和

促进 GC 肝转移^[53]。

早期临床试验已证明自噬是一种有效的癌症逃逸机制,自噬抑制可能是一种癌症治疗方法的新思路,并且与多种癌症耐药性的发展有关,包括胃癌^[54]、胰腺癌^[55]和多发性骨髓瘤^[56]等。然而有趣的是,一些研究者们对自噬抑制持着完全相反的观点,他们认为自噬抑制不仅会降低抗肿瘤 T 细胞的杀伤能力,而且会降低肿瘤抗原呈递效能,通过这两个机制干扰强大的抗肿瘤免疫

反应^[57]。

当前已鉴定的免疫相关预后 ATGs 可能有助于研发新型抑制剂联合免疫治疗并预测 GC 患者对免疫治疗的反应率。同时深入研究自噬作用于巨噬细胞极化、慢性炎症和器官纤维化等的具体机制,将有利于开发 GC 新疗法以提高机体对肿瘤细胞的免疫反应和肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性。目前,肿瘤相关巨噬细胞在胃癌中的治疗策略见表 2。

表 2 肿瘤相关巨噬细胞在胃癌中的治疗策略

Table 2 Therapeutic strategies of tumor-associated macrophages in gastric carcinoma

策略 Strategy	体外/体内模型 <i>In vitro/in vivo</i> model	作用机制和结果 Mechanism of action and results	参考文献 References
	体外 BMDMs 细胞系和体内 MFC 细胞系 BMDMs cell line <i>in vitro</i> and MFC cell line <i>in vivo</i>	PI3K- γ inhibitor (IPI-549) 抑制 M2 的极化,提高抗肿瘤活性 PI3K- γ inhibitor (IPI-549) inhibites M2 polarization and increases anti-tumor activity	[58]
	体内 MFC 细胞系 MFC cell line <i>in vivo</i>	USP14 抑制剂 (IU1) 阻断 SIRT1/PGC1-A 信号轴,增强抗肿瘤活性 USP14 inhibitor (IU1) blockes SIRT1/PGC1-A signal axis and enhances anti-tumor activity	[59]
	体内 BGC-823 细胞系 BGC-823 cell line <i>in vivo</i>	硫酸葡聚糖钠阻断 IL-6/STAT3 信号轴,降低 M2 TAM 的瘤周浸润 Dextran sulfate blockes IL-6/STAT3 signaling axis and decreases peritumor infiltration of M2 TAM	[27]
TAM 重极化 (从 M2 到 M1) TAM reprogramming (From M2 to M1)	体外 RAW 264.6 和 THP-1 细胞系及小鼠 CD8 ⁺ T 细胞 RAW 264.6 and THP-1 cell lines <i>in vitro</i> and mouse CD8 ⁺ T cells	槐定碱激活 TLR4/IRF3 信号轴,重新编码 TAM 并增强 CD8 ⁺ T 细胞的增殖和细胞毒性 Sophoridine activates the TLR4/IRF3 signaling axis, reprograms TAM and enhances proliferation and cytotoxicity of CD8 ⁺ T cells	[60]
	体外 CD8 ⁺ T 细胞和体内外 MFC 细胞系 CD8 ⁺ T cells <i>in vitro</i> and MFC cell lines <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i>	DKK1 抗体阻断 PI3K-AKT 信号轴,提高 CD8 ⁺ T 细胞的肿瘤杀伤力及 PD-1 抑制剂的疗效 Anti-DKK1 blocks the PI3K-AKT signaling axis, and improves the tumor destruction of CD8 ⁺ T cells and the efficacy of PD-1 inhibitors	[61]
	体外 U87 和 GI261 细胞系和体内 GI261 细胞系 U87 and GI261 cell lines <i>in vitro</i> and GI261 cell line <i>in vivo</i>	VEGFRs 和 Ang-2 双抗的联合使用,将 TAM 重塑为 M1 表型并修剪未成熟的肿瘤血管,抑制肿瘤的进展 Combination of anti-VEGFRs and anti-Ang-2 reprograms TAM to M1 phenotype and prune immature tumor blood vessels, inhibiting tumor progression	[62]
靶向 M1 TAM Targeting M1 TAM	体外 CD8 ⁺ T 细胞和体内外 MFC 细胞系 CD8 ⁺ T cells <i>in vitro</i> and MFC cell lines <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i>	DKK1 抗体阻断 PI3K-AKT 信号轴,增强 M1 TAM 对 AGS 细胞的细胞毒性作用 Anti-DKK1 blocks the PI3K-AKT signaling axis and enhances the cytotoxic effect of M1 TAM on AGS cells	[63]
靶向 M2 TAM Targeting M2 TAM	体外 THP-1 细胞系 THP-1 cell line <i>in vitro</i>	氯霉素光动力疗法有效诱导 M2 TAM 的死亡 Chloramphenicol photodynamic therapy effectively induces the death of M2 TAM	[64]

续表2

策略 Strategy	体外/体内模型 <i>In vitro/in vivo</i> model	作用机制和结果 Mechanism of action and results	参考文献 References
靶向 CD40 Targeting CD40	体外 RAW 264.6 和 THP-1 细胞系和体内 NCI-N87 细胞系 RAW 264.6 and THP-1 cell lines <i>in vitro</i> and NCI-N87 cell line <i>in vivo</i>	在 HER2 阳性 GC 中,CD40 和 HER2 双抗的联合使用增加了 M1 TAM 的数量,增强抗肿瘤活性和对曲妥珠单抗的敏感性 In HER2-positive GC, the combination of anti-CD40 and anti-HER2 increases the number of M1 TAM and enhances anti-tumor activity and sensitivity to trastuzumab	[65]
靶向 CD47 Targeting CD47	体外 THP-1 细胞系和体内 MFC 细胞系 THP-1 cell line <i>in vitro</i> and MFC cell line <i>in vivo</i>	CD47 抗体增强 EB 病毒相关 GC 中 TAM 的吞噬作用和 IFN- β 分泌 Anti-CD47 enhances TAM phagocytosis and IFN- β secretion in EBV-associated GC	[66]
靶向 C5aR1 Targeting C5aR1	体外肿瘤单细胞悬浮液 Tumor single cell suspension <i>in vitro</i>	C5aR1 抗体可促进 Dectin-1 ⁺ TAM 分泌促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β ,增强 CD8 ⁺ T 细胞的肿瘤杀伤力和 PD-1 抑制剂的疗效 Anti-C5aR1 promotes the secretion of TNF- α and IL-1 β by Dectin-1 ⁺ TAM, and enhances the tumor destruction of CD8 ⁺ T cells and the efficacy of PD-1 inhibitors	[67]
靶向 SIGLEC10 Targeting SIGLEC10	体外肿瘤单细胞悬浮液 Tumor single cell suspension <i>in vitro</i>	SIGLEC10 抗体增强 CD8 ⁺ T 细胞的增殖和杀伤作用 Anti-SIGLEC10 enhances the proliferation and killing of CD8 ⁺ T cells	[68]

3 TAM 与胃癌耐药

3.1 化疗

由于 GC 的早诊率低,常常临床发现时已经是晚期,一般会辅以化疗,但大多数患者最终会产生化疗耐药并复发^[69]。因此,揭示 GC 的相关化疗耐药机制,增强化疗药物的敏感性,对提高患者的总生存期将大有裨益。

TAM 产生的 IL-6 或其他衍生因子,如乳脂球表皮生长因子Ⅷ,依赖于 STAT3 的激活并促进肿瘤细胞对卡铂的耐药性^[70]。另外,NGABIRE 等^[71]研究发现,TAM 通过上调整合素 β 3(integrin beta 3, ITG β 3)、黏着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)和丝切蛋白的表达丰度介导胃腺癌细胞对 5-氟脲嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)的抗性。此外,TAM 可以通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来上调 GC 细胞中 CXCL5 的表达水平,从而降低肿瘤细胞对 5-FU 的敏感性^[72]。最近,HE 等^[73]发现 M2 极化的巨噬细胞还可以通过分泌 CCL8 并激活 JAK1/STAT3 信号通路的磷酸化来增强 GC 细胞对 5-FU 的耐药性。

研究证实,除了 TAM 分泌的细胞因子和趋化因子激活相应的分子通路外,还可以通过释放包含微小 RNA (microRNA, miRNA)、环状 RNA (circular RNA, circRNA) 和长非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 的 EVs 来影响 GC 细胞对化疗药物的耐药性,最终导致患者的生存期差异。例如来源于 TAM 的 miR-588 通过 EVs 转移至 GC 细胞并靶向圆柱瘤蛋白(cylindromatosis, CYLD)赋予肿瘤细胞对顺铂的耐药性^[74]。同样, TAM 衍生的 EVs 通过转运 miR-365 以促进肿瘤细胞对吉西他滨的耐药^[75]。GAO 等^[76]研究发现,TAM 通过产生含有 miR-223 的 EVs 来降低肿瘤细胞对奥沙利铂和多柔比星的敏感性。最近相关研究证实,TAM 还可以通过分泌 miR-21 来下调磷酸酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)的表达水平和激活 PI3K/AKT 信号通路,进而抑制 GC 细胞凋亡并赋予其顺铂耐药性^[77]。

除了 miRNA 之外,TAM 来源的 circ 0008253 通过转运到肿瘤细胞中增强 GC 对奥沙利铂的耐药^[78]。进一步研究发现衍生于 TAM 的 circTEX2

通过 miR-145/ ABCC1 信号轴来增强 GC 的顺铂耐药性^[79]。另外, TAM 衍生的 EVs 富集 LncRNA CRNDE 并转移至细胞, 促进神经前体细胞表达的发育下调蛋白 4-1 (neural precursor cell expressed developmentally downregulated protein 4-1, NEDD4-1) 介导的 PTEN 泛素化, 进而降低肿瘤细胞对顺铂的敏感性^[80]。

因此, 靶向瘤周 TAM 的极化方向, 减少 M2 型巨噬细胞的浸润及其相关分泌物的产生, 可缓解肿瘤的免疫抑制和化疗耐药。例如 CircSOD2 通过靶向 miR-1296/STAT1 信号轴, 使巨噬细胞向 M1 极化, 进而减轻肿瘤细胞对顺铂的耐药^[81]。另外, 靶向外泌体通讯也可能是突破药物耐药性的一个有前景的治疗新策略。

3.2 免疫治疗

免疫疗法是当前 GC 患者综合治疗的首选方案之一, 极大地提高了晚期 GC 抗肿瘤治疗的疗效。在许多实体肿瘤中, 释放 T 细胞介导的 1 型免疫反应是免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 疗法的基石, 但 TAM 却是 T 细胞免疫检查点封锁的主要驱动因素, 通过表达多种免疫抑制分子, 包括检查点配体 (如 PDL1、PDL2、CD80 和 CD86 等), 进而介导对免疫治疗的耐药性。例如, TAM 产生的 IL-10 和 TNF- α 通过诱导 PD-L1 的表达, 这与其对肿瘤细胞的吞噬功能和抗肿瘤 T 细胞的免疫功能呈负相关^[82]。GC 肝转移中的肝 CD11b⁺ F4/80⁺ 巨噬细胞通过 Fas-FasL 途径诱导抗原特异性 CD8⁺ T 细胞凋亡来负向调节免疫治疗^[83]。另外, 胸/腹膜腔内的巨噬细胞高表达的 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 4 (T cell immunoglobulin and mucin-containing protein-4, TIM-4) 损害 CD8⁺ T 细胞活性和抗原呈递功能, 所以用抗体阻断 TIM-4 能够增强 ICB 在这些免疫检查位点上的效能^[84]。

众所周知, CD47 是巨噬细胞的主要免疫检查点之一, 通过与巨噬细胞上的配体信号调节蛋白 α (signal regulatory proteins α , SIRP- α) 相互作用, 提供“别吃我”的抗吞噬信号, 从而防止肿瘤细胞被吞噬^[85]。抗 CD47 抗体已被证明能够诱导巨噬细胞表型从 M2 表型转换为 M1 表型, 进一步重启抗肿瘤作用并降低免疫治疗的耐药性。越来越多的研究表明, 对免疫治疗的反应还可以

通过抗 CTLA-4 和抗 PD-1 来调节肠道微生物组的成分来实现, 其中肠道细菌的丰度和多样性可以塑造肿瘤免疫浸润微环境^[86]。

在免疫治疗中, M2 型巨噬细胞的富集与 ICB 的耐药性呈正相关, 因而重新编程 TAM, 可以提高免疫治疗的有效性^[87]。多项以 TAM 为中心的结合检查点抑制剂的治疗策略的临床试验正在进行中^[88]。其中, 靶向 Dickkopf-1 (DKK1) 或使用胃泌素疫苗能有效地将 TAM 从 M2 表型还原为 M1 表型, 增强 CD8⁺ T 细胞的肿瘤杀伤能力以及 PD-1 抑制剂的疗效^[61]。

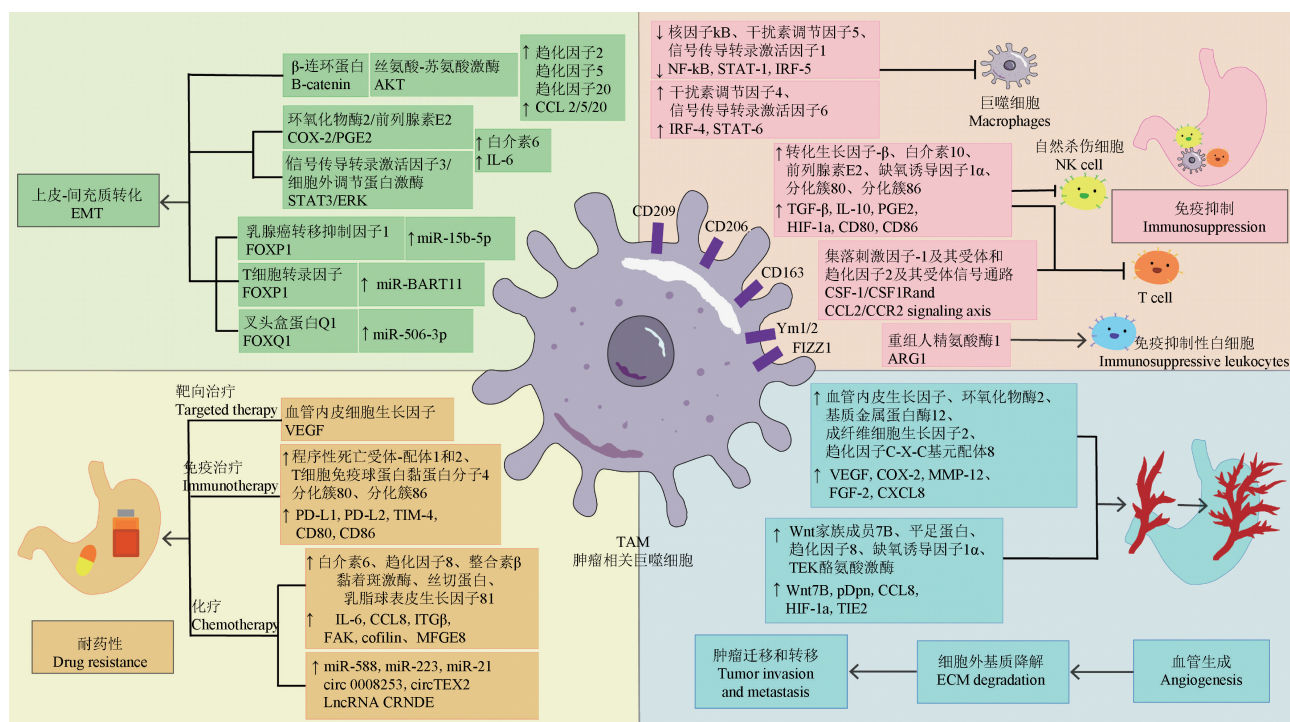
3.3 靶向治疗

靶向治疗通常是 GC 手术患者的辅助治疗方法, 副作用相对较小。其中, 曲妥珠单抗和阿帕替尼两种抗血管生成药物在临床上运用较为广泛^[89]。相关研究发现, 在 HER2 阳性患者中, 通过介导 CCL2-ZC3H12A-肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6/3 (TNF receptor associated factor 6/3, TRAF6/3) 信号通路降低了 TAM 中 M1 表型, 从而诱导曲妥珠单抗耐药。使用 CD40 $\times$ HER2 双特异性抗体可以促进 CD40 在巨噬细胞中的降解, 进而激活了 NF- κ B 信号通路, 以增加 M1 型巨噬细胞的转化并提高肿瘤细胞对曲妥珠单抗的敏感性^[65]。

肿瘤组织中的血管密度与 TAM 的丰度常常呈正相关, 因为 TAM 既分泌血管内皮生长因子, 又对血管内皮生长因子做出积极反应^[90]。因此, 贝伐珠单抗等抗血管生成药物的活性受到 TAM 的调节。由于 VEGF 拮抗剂诱导血管正常化并同时重编程 TAM 的极化, 骨髓细胞会通过组织蛋白酶 B 和促血管生成素-2 (angiopoietin-2, ANG-2) 等补偿途径介导抗血管生成药物的耐药性^[91]。有研究表明 ANG-2 和 VEGF 的双重阻断可通过将 TAM 重塑为 M1 表型以及修剪未成熟的肿瘤血管来抑制肿瘤生长并提高生存期^[62]。内容详见图 2。

4 小结与展望

药物耐药性和实体肿瘤微环境极大影响了胃癌临床治疗的应用和疗效。TAM 作为肿瘤微环境中最丰富的固有免疫细胞种群, 具有异质性和可塑性, 越来越多的研究证实巨噬细胞的 M2



注: ↑, 促进。

图2 TAM对GC生物学行为的影响

Note. ↑, Promote.

Figure 2 Influence of TAM on the biological behavior of GC

极化介导肿瘤增殖、转移、侵袭及免疫抑制等生物学行为导致不良预后和疗效。有必要研究它们的作用以及开发特定的抑制剂来发挥抗肿瘤协同作用。在多学科综合治疗模式的指导下,根据指南采取手术、化疗、分子靶向治疗等多种抗肿瘤手段结合的同时,靶向TAM的精准化治疗可以通过限制TAM的募集和浸润、重新编程TAM亚型的极化和功能、靶向TAM的外泌体通讯、自噬抑制和作为免疫治疗的直接靶点等来实现。此外,针对瘤周免疫抑制性F4/80⁺巨噬细胞募集所产生的放射治疗抵抗,使用CSF-1的单克隆抗体(mAb)或CSF-1受体激酶小分子抑制剂能够产生有效地巨噬细胞耗竭,进而显著延长放疗后肿瘤的无复发生存期。

鉴于细胞代谢网络的复杂性、细胞间代谢通讯的多样性以及TME的异质性,将来需要进一步的研究来整合代谢组学和转录组学,以更好地对TAM的亚型进行分析及其在胃癌中的相应机制进行分类。与此同时,未来仍需要更多的前瞻性研究来评估其在化疗耐药和免疫抑制表型发展中的作用。尽管目前针对TAM的临床试验还

处于早期阶段,但TAM在肿瘤微环境中强大的作用表明其作为有效靶点的巨大潜力,正不断地推动着新抗癌治疗的发展。

参考文献:

- [1] QIU H, CAO S, XU R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020 [J]. Cancer Commun, 2021, 41(10): 1037-1048.
- [2] VERMA R, SHARMA P C. Next generation sequencing-based emerging trends in molecular biology of gastric cancer [J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(2): 207-225.
- [3] LI G Z, DOHERTY G M, WANG J. Surgical management of gastric cancer: a review [J]. JAMA Surg, 2022, 157(5): 446-454.
- [4] ESSA N, O'CONNELL F, PRINA-MELLO A, et al. Gold nanoparticles and obese adipose tissue microenvironment in cancer treatment [J]. Cancer Lett, 2022, 525: 1-8.
- [5] HUANG H W, CHANG C C, WANG C S, et al. Association between inflammation and function of cell adhesion molecules influence on gastrointestinal cancer development [J]. Cells, 2021, 10(1): 67.
- [6] ZHUYAN J, CHEN M, ZHU T, et al. Critical steps to

- tumor metastasis; alterations of tumor microenvironment and extracellular matrix in the formation of pre-metastatic and metastatic niche [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10: 89.
- [7] KIM J, BAE J S. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6058147.
- [8] WYNN T A, VANNELLA K M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis [J]. *Immunity*, 2016, 44 (3): 450–462.
- [9] GUILLIAMS M, SCOTT C L. Liver macrophages in health and disease [J]. *Immunity*, 2022, 55(9): 1515–1529.
- [10] DEY A, ALLEN J, HANKEY-GIBLIN P A. Ontogeny and polarization of macrophages in inflammation: blood monocytes versus tissue macrophages [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 683.
- [11] XIANG C, FAN C, LU Q, et al. Interfering with alternatively activated macrophages by CSF-1R inhibition exerts therapeutic capacity on allergic airway inflammation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 198: 114952.
- [12] CASSETTA L, POLLARD J W. A timeline of tumour-associated macrophage biology [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23: 238–257.
- [13] PARK J V, CHANDRA R, CAI L, et al. Tumor cells modulate macrophage phenotype in a novel in vitro co-culture model of the NSCLC tumor microenvironment [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(10): 1178–1191.
- [14] UMMARINO A, ANFRAY C, MAEDA A, et al. In vitro methods to evaluate macrophage polarization and function in cancer [J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2614: 81–91.
- [15] KERNEUR C, CANO C E, OLIVE D. Major pathways involved in macrophage polarization in cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1026954.
- [16] SICA A, ERRENI M, ALLAVENA P, et al. Macrophage polarization in pathology [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72 (21): 4111–4126.
- [17] MURRAY P J, ALLEN J E, BISWAS S K, et al. Macrophage activation and polarization; nomenclature and experimental guidelines [J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14–20.
- [18] MA M, SUN J, LIU Z, et al. The immune microenvironment in gastric cancer: prognostic prediction [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 836389.
- [19] KANG B, CAMPS J, FAN B, et al. Parallel single-cell and bulk transcriptome analyses reveal key features of the gastric tumor microenvironment [J]. *Genome Biol*, 2022, 23 (1): 265.
- [20] MEDVEDEVA G F, KUZMINA D O, NUZHINA J, et al. How macrophages become transcriptionally dysregulated; a hidden impact of antitumor therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2662.
- [21] SUN H, WU Y, ZHANG Y, et al. IL-10-producing ILCs: molecular mechanisms and disease relevance [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 650200.
- [22] NOMAN M Z, DESANTIS G, JANJI B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation [J]. 2014, 211(5): 781–790.
- [23] FOX T A, HOUGHTON B C, PETERSON L, et al. Therapeutic gene editing of T cells to correct CTLA-4 insufficiency [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14 (668): eabn5811.
- [24] YANG H, YAN M, LI W, et al. SIRP α and PD1 expression on tumor-associated macrophage predict prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 140.
- [25] SIERRA-FILARDI E, NIETO C, DOMÍNGUEZ-SOTO A, et al. CCL2 shapes macrophage polarization by GM-CSF and M-CSF identification of CCL2/CCR2-dependent gene expression profile [J]. *J Immunol*, 2014, 192(8): 3858–3867.
- [26] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31–46.
- [27] GUO J, LI Z, MA Q, et al. Dextran sulfate inhibits angiogenesis and invasion of gastric cancer by interfering with M2-type macrophages polarization [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2022, 22(11): 904–918.
- [28] QIU S, XIE L, LU C, et al. Gastric cancer-derived exosomal miR-519a-3p promotes liver metastasis by inducing intrahepatic M2-like macrophage-mediated angiogenesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 296.
- [29] VAUPEL P, KALLINOWSKI F, OKUNIEFF P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review [J]. *Cancer Res*, 1989, 49 (23): 6449–6465.
- [30] YANG Y, LI J, LEI W, et al. CXCL12–CXCR4/CXCR7 axis in cancer: from mechanisms to clinical applications [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(11): 3341–3359.
- [31] MARTIN P, GUREVICH D B. Macrophage regulation of angiogenesis in health and disease [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 119: 101–110.
- [32] SZE BENI G J, VIZLER C, KITAJKA K, et al. Inflammation and cancer: extra- and intracellular determinants of tumor-associated macrophages as tumor promoters [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 9294018.
- [33] ZHAO X, CHEN J, SUN H, et al. New insights into fibrosis from the ECM degradation perspective: the macrophage-MMP-ECM interaction [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12 (1): 117.

- [34] SIMEONOV K P, BYRNS C N, CLARK M L, et al. Single-cell lineage tracing of metastatic cancer reveals selection of hybrid EMT states [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(8): 1150–1162.
- [35] TIWARI J K, NEGI S, KASHYAP M, et al. Pan-cancer analysis shows enrichment of macrophages, overexpression of checkpoint molecules, inhibitory cytokines, and immune exhaustion signatures in EMT-high tumors [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 793881.
- [36] CHEN X, YANG M, YIN J, et al. Tumor-associated macrophages promote epithelial-mesenchymal transition and the cancer stem cell properties in triple-negative breast cancer through CCL2/AKT/ β -catenin signaling [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 92.
- [37] HUANG R, WANG S, WANG N, et al. CCL5 derived from tumor-associated macrophages promotes prostate cancer stem cells and metastasis via activating β -catenin/STAT3 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 234.
- [38] KADOMOTO S, IZUMI K, HIRATSUKA K, et al. Tumor-associated macrophages induce migration of renal cell carcinoma cells via activation of the CCL20-CCR6 axis [J]. *Cancers*, 2019, 12(1): 89.
- [39] GAO L, ZHANG W, ZHONG W Q, et al. Tumor associated macrophages induce epithelial to mesenchymal transition via the EGFR/ERK1/2 pathway in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 2558–2572.
- [40] CHE D, ZHANG S, JING Z, et al. Macrophages induce EMT to promote invasion of lung cancer cells through the IL-6-mediated COX-2/PGE₂/ β -catenin signalling pathway [J]. *Mol Immunol*, 2017, 90: 197–210.
- [41] GAO S, HU J, WU X, et al. PMA treated THP-1-derived-IL-6 promotes EMT of SW48 through STAT3/ERK-dependent activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 108: 618–624.
- [42] SONG Y, LI Q, LIAO S, et al. Epstein-Barr virus-encoded miR-BART11 promotes tumor-associated macrophage-induced epithelial-mesenchymal transition via targeting FOXP1 in gastric cancer [J]. *Virology*, 2020, 548: 6–16.
- [43] WEI C, YANG C, WANG S, et al. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 64.
- [44] CAO Y, TU Y, XIONG J, et al. MicroRNA-15b-5p encapsulated by M2 macrophage-derived extracellular vesicles promotes gastric cancer metastasis by targeting BRMS1 and suppressing DAPK1 transcription [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 152.
- [45] HERBERTZ S, SAWYER J S, STAUBER A J, et al. Clinical development of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor-beta signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4479–4499.
- [46] CHEN D, LIN X, ZHANG C, et al. Dual PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 as a promising therapeutic strategy against paclitaxel-resistant gastric cancer via targeting PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 123.
- [47] WU M Y, LU J H. Autophagy and macrophage functions: inflammatory response and phagocytosis [J]. *Cells*, 2019, 9(1): 70.
- [48] TIAN R, SUN Y, HAN X, et al. Identification and validation of prognostic autophagy-related genes associated with immune microenvironment in human gastric cancer [J]. *Aging*, 2022, 14(18): 7617–7634.
- [49] LIU K, ZHAO E, ILYAS G, et al. Impaired macrophage autophagy increases the immune response in obese mice by promoting proinflammatory macrophage polarization [J]. *Autophagy*, 2015, 11(2): 271–284.
- [50] LIU T, WANG L, LIANG P, et al. USP19 suppresses inflammation and promotes M2-like macrophage polarization by manipulating NLRP3 function via autophagy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(10): 2431–2442.
- [51] XU J, ZHANG J, ZHANG Z, et al. Hypoxic glioma-derived exosomes promote M2-like macrophage polarization by enhancing autophagy induction [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 373.
- [52] XIA W, HOU M. Macrophage migration inhibitory factor induces autophagy to resist hypoxia/serum deprivation-induced apoptosis via the AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 2619–2626.
- [53] NI B, HE X, ZHANG Y, et al. Tumor-associated macrophage-derived GDNF promotes gastric cancer liver metastasis via a GFRA1-modulated autophagy flux [J]. *Cell Oncol*, 2023, 46(2): 315–330.
- [54] FANG L, LV J, XUAN Z, et al. Circular CPM promotes chemoresistance of gastric cancer via activating PRKAA2-mediated autophagy [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(1): e708.
- [55] CHRYPLEWICZ A, SCOTTON J, TICHET M, et al. Cancer cell autophagy, reprogrammed macrophages, and remodeled vasculature in glioblastoma triggers tumor immunity [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(10): 1111–1127.
- [56] SU H, YANG F, FU R, et al. Cancer cells escape autophagy inhibition via NRF2-induced macropinocytosis [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(5): 678–693.
- [57] ASCENZI F, DE VITIS C, MAUGERI-SACCÀ M, et al. SCD1, autophagy and cancer: implications for therapy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 265.

- [58] LUO Q, ZHENG N, JIANG L, et al. Lipid accumulation in macrophages confers protumorigenic polarization and immunity in gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11): 4000–4011.
- [59] HE F, CHEN Y, HE D, et al. USP14-mediated deubiquitination of SIRT1 in macrophage promotes fatty acid oxidation amplification and M2 phenotype polarization [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 646: 19–29.
- [60] ZHUANG H, DAI X, ZHANG X, et al. Sophoridine suppresses macrophage-mediated immunosuppression through TLR4/IRF3 pathway and subsequently upregulates CD8⁺ T cytotoxic function against gastric cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109636.
- [61] SHI T, ZHANG Y, WANG Y, et al. DKK1 promotes tumor immune evasion and impedes anti-PD-1 treatment by inducing immunosuppressive macrophages in gastric cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(12): 1506–1524.
- [62] PETERSON T E, KIRKPATRICK N D, HUANG Y, et al. Dual inhibition of Ang-2 and VEGF receptors normalizes tumor vasculature and prolongs survival in glioblastoma by altering macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(16): 4470–4475.
- [63] LI T, LI B, SARA A, et al. Docking protein-1 promotes inflammatory macrophage signaling in gastric cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(11): e1649961.
- [64] HAYASHI N, KATAOKA H, YANO S, et al. A novel photodynamic therapy targeting cancer cells and tumor-associated macrophages [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(2): 452–460.
- [65] SUN W, WANG X, WANG D, et al. CD40 × HER2 bispecific antibody overcomes the CCL2-induced trastuzumab resistance in HER2-positive gastric cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(7): e005063.
- [66] DUAN Y, LI S, HUANG B, et al. CD47-targeted immunotherapy unleashes antitumour immunity in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer [J]. *Clin Immunol*, 2023, 247: 109238.
- [67] ZHANG P, GU Y, WANG J, et al. Complement receptor C5aR1 blockade reprograms tumor-associated macrophages and synergizes with anti-PD-1 therapy in gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2023, 153(1): 224–237.
- [68] GUO Y, KE S, XIE F, et al. SIGLEC10⁺ macrophages drive gastric cancer progression by suppressing CD8⁺ T cell function [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(10): 3229–3242.
- [69] LI Y, XU C, WANG B, et al. Proteomic characterization of gastric cancer response to chemotherapy and targeted therapy reveals new therapeutic strategies [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5723.
- [70] TANIGUCHI K, KARIN M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer [J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(1): 54–74.
- [71] NGABIRE D, NIYONIZIGIYE I, PATIL M P, et al. M2 macrophages mediate the resistance of gastric adenocarcinoma cells to 5-fluorouracil through the expression of integrin β 3, focal adhesion kinase, and cofilin [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 1731457.
- [72] SU P, JIANG L, ZHANG Y, et al. Crosstalk between tumor-associated macrophages and tumor cells promotes chemoresistance via CXCL5/PI3K/AKT/mTOR pathway in gastric cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 290.
- [73] HE Z, CHEN D, WU J, et al. Yes associated protein 1 promotes resistance to 5-fluorouracil in gastric cancer by regulating GLUT3-dependent glycometabolism reprogramming of tumor-associated macrophages [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 702: 108838.
- [74] CUI H Y, RONG J S, CHEN J, et al. Exosomal microRNA-588 from M2 polarized macrophages contributes to cisplatin resistance of gastric cancer cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(36): 6079–6092.
- [75] BINENBAUM Y, FRIDMAN E, YAARI Z, et al. Transfer of miRNA in macrophage-derived exosomes induces drug resistance in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(18): 5287–5299.
- [76] GAO H, MA J, CHENG Y, et al. Exosomal transfer of macrophage-derived miR-223 confers doxorubicin resistance in gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 12169–12179.
- [77] ZHENG P, CHEN L, YUAN X, et al. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 53.
- [78] YU D, CHANG Z, LIU X, et al. Macrophage-derived exosomes regulate gastric cancer cell oxaliplatin resistance by wrapping circ 0008253 [J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(6): 705–717.
- [79] QU B, LIU J, PENG Z, et al. Macrophages enhance cisplatin resistance in gastric cancer through the transfer of circTEX2 [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(5): e18070.
- [80] XIN L, ZHOU L Q, LIU C, et al. Transfer of lncRNA CRNDE in TAM-derived exosomes is linked with cisplatin resistance in gastric cancer [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(12): e52124.
- [81] QU B, LIU J, PENG Z, et al. CircSOD2 polarizes macrophages towards the M1 phenotype to alleviate cisplatin resistance in gastric cancer cells by targeting the miR-1296/STAT1 axis [J]. *Gene*, 2023, 887: 147733.
- [82] LABA S, MALLETT G, AMARNATH S. The depths of PD-

- I function within the tumor microenvironment beyond CD8⁺ T cells [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86 (Pt 2): 1045–1055.
- [83] YU J, GREEN M D, LI S, et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination [J]. *Nat Med*, 2021, 27(1): 152–164.
- [84] CHOW A, SCHAD S, GREEN M D, et al. Tim-4⁺ cavity-resident macrophages impair anti-tumor CD8⁺ T cell immunity [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(7): 973–988.
- [85] VEILLETTE A, CHEN J. SIRP α -CD47 immune checkpoint blockade in anticancer therapy [J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(3): 173–184.
- [86] REZASOLTANI S, YADEGAR A, ASADZADEH AGHDAEI H, et al. Modulatory effects of gut microbiome in cancer immunotherapy: a novel paradigm for blockade of immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(3): 1141–1154.
- [87] ZHANG J, JIANG M, LI S, et al. Developing a novel anticancer gold (III) agent to integrate chemotherapy and immunotherapy [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(10): 6777–6791.
- [88] DENARDO D G, RUFFELL B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6): 369–382.
- [89] LI K, ZHANG A, LI X, et al. Advances in clinical immunotherapy for gastric cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188615.
- [90] HONGU T, PEIN M, INSUA-RODRÍGUEZ J, et al. Perivascular tenascin C triggers sequential activation of macrophages and endothelial cells to generate a prometastatic vascular niche in the lungs [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(4): 486–504.
- [91] GREENBERG J I, SHIELDS D J, BARILLAS S G, et al. A role for VEGF as a negative regulator of pericyte function and vessel maturation [J]. *Nature*, 2008, 456(7223): 809–813.

[收稿日期]2024-06-15

编者·读者·作者

《中国比较医学杂志》2025 年征订启事

《中国比较医学杂志》由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与人类生命与健康密切相关的实验动物与动物实验等生命科学各分支学科,重点刊载比较医学成果和进展。要求来稿数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。开设栏目:研究报告、综述与专论、研究快报、研究简讯、技术与方法、经验交流、学术动态、国外研究进展、学术信息、简讯等。读者对象:农牧渔业、医学、药学、环保、生物、体育、国防等单位的科技工作者、教育工作者、管理人员以及有关的生产者、大专院校学生等。

刊期及订价:月刊,大 16 开本,180 页。月末出版。每期 50 元,全年 12 期,共计 600 元。邮发代号:82-917。

汇款方式:银行转帐:中国农业银行股份有限公司北京潘家园支行

帐号:11220201040003764

单位抬头全称:中国实验动物学会

请注明订刊数量,并写明刊物寄往地址及收件人。收到汇款后,我们会及时将发票寄给您。