

肿瘤相关巨噬细胞在结直肠癌发展及治疗和预后中的作用

魏 可¹, 王文锐¹, 杨清玲², 陈昌杰²

[关键词] 结直肠肿瘤; 肿瘤相关巨噬细胞; 肿瘤微环境

[中图分类号] R 735.3

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.01.007

结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 是一种进行性癌症, 其增殖、迁移和转移过程十分复杂, 涉及诸多因素和信号通路, 死亡率居高不下。肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是由各种细胞以及其分泌的蛋白质、细胞因子、趋化因子和外泌体等组成的独特体系^[1]。TME 中的巨噬细胞即为肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAMs), 是 TME 最主要的免疫细胞。越来越多研究发现, TAMs 具有肿瘤促进作用, 然而其在 CRC 中的作用及其机制尚不完全清楚, 因此, 我们有必要就 TAMs 的来源、表型极化及其在 CRC TME 中的作用及其机制进行综述, 探讨针对 TAMs 的相关免疫治疗 CRC 的策略, 总结不同亚型的 TAMs 对 CRC 的预后评估价值, 从而为临床治疗 CRC 提供新思路。

1 TAMs

TAMs 是高度异质性巨噬细胞, 其表型和功能具有可塑性。在肿瘤中, 巨噬细胞主要起源于骨髓前体细胞分化的单核细胞 (M0 型 TAMs)。单核细胞迁移出血管后可诱导为 M1 型 TAMs (由经典途径激活) 和 M2 型 TAMs (由替代途径激活)^[2]。通常, 使用不同的标志物来鉴定 CRC 中的 TAMs, 包括最常见的泛 TAMs 标志物 CD68; M1 型 TAMs 标志物, 如一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、CD86 和 CD169; M2 型 TAMs 标志物, 如 CD163、CD206 和 CD204。作为 TME 的一员, TAMs 的生物活性会受到 TME 中不同化学物质的影响。TME 中的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子 α (tumor

necrosis factor α , TNF- α)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 等可诱导 M1 型 TAMs 活化^[3-4]。活化的 M1 型 TAMs 分泌 iNOS、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和促炎细胞因子如白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-12、TNF- α ^[5-8] 等, 使 M1 型 TAMs 能够杀死病原体并引发抗肿瘤免疫反应。然而, TME 中的某些物质也可诱导 M2 型 TAMs 活化, 根据不同的活化物质, 可将 M2 型 TAMs 进一步分为四种不同的亚型, 即 M2a (由 IL-4、IL-13 诱导)、M2b (由免疫复合物诱导)、M2c [由 IL-10、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 和糖皮质激素诱导] 和 M2d (由 IL-6 和腺苷诱导)^[9]。活化的 M2 型 TAMs 可分泌可溶性因子, 如 IL-6、TGF- β 1、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、精氨酸酶 1、C-C 基序趋化因子 (C-C motif chemokine, CCL) 22、趋化因子 (chemokine, CXCL) 12 和 CXCL13 等发挥肿瘤促进作用^[10-15], 具体分泌的可溶性因子及促肿瘤结果见表 1。事实上, 巨噬细胞的极化状态是非常复杂的, 有的巨噬细胞同时具有 M1 和 M2 的特征。但在 CRC TME 中的 TAMs 主要表现为 M2 型, 通过促进 CRC 血管生成、转移、改变 CRC 耐药性和促进 CRC 免疫逃逸等发挥促肿瘤作用。CRC 中 TAMs 的来源、表型极化及其在 TME 中的作用见图 1。

表 1 TAMs 分泌的可溶性因子及其各种促肿瘤结果

TAMs 分泌的可溶性因子	促肿瘤结果
IL-1、IL-8、VEGF、TNF- α 、MMPs	血管生成
IL-6、TGF- β 1、VEGF、CXCL12、CXCL13、MMPs、组织蛋白酶、丝氨酸蛋白酶	肿瘤转移
CCL22、VEGF、腐胺	抗肿瘤治疗耐药性
TGF- β 、精氨酸酶 1、前列腺素 E2、外泌体 miR-155-5p	免疫逃逸

[收稿日期] 2022-09-12 [修回日期] 2022-10-30

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目 (2108085MH286)

[作者单位] 1. 癌症转化医学安徽省重点实验室, 安徽 蚌埠 233030;
2. 蚌埠医学院 生物化学与分子生物学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 魏 可 (1997-), 女, 硕士研究生。

[通信作者] 陈昌杰, 硕士研究生导师, 教授. E-mail: tochenchangjie@163.com

2 TAMs 在 CRC 中的促进作用

TAMs 作为 TME 中最主要的免疫细胞之一, 在

CRC 发生和发展扮演了关键性角色,下文将通过介绍 TAMs 促进血管生成、转移、改变 CRC 耐药性和促进 CRC 免疫逃逸等抗肿瘤免疫反应的作用,来探讨 TAMs 参与 CRC 发生发展的机制。

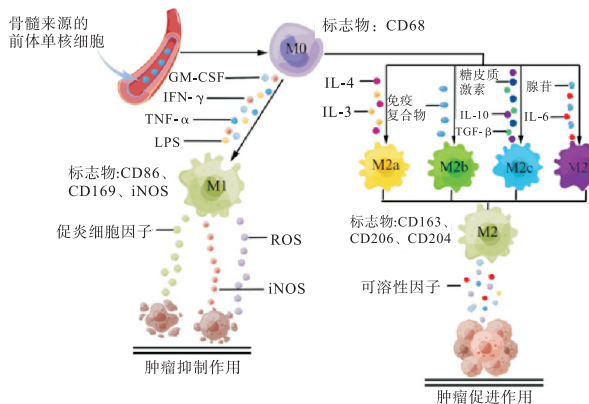


图1 CRC中TAMs的来源、表型极化及其在TME中的作用

2.1 TAMs 促进 CRC 血管生成 癌症的生长和转移依赖于血管生成,其为癌细胞供应氧和营养。有研究^[16]表明,在 CRC 细胞周围 TAMs 浸润的密度与新生血管程度呈正相关。肿瘤血管的生成往往是由肿瘤缺氧所引起的,此时 TAMs 被招募到缺氧区, TAMs 分泌的诸多细胞因子,如 VEGF、IL-1、IL-8、TNF- α 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs),这些细胞因子通过对缺氧信号做出反应,从而促进 CRC 中的内皮细胞产生新血管^[17-18]。TAMs 分泌的具有促进血管生成的 MMPs,主要是 MMP-2 和 MMP-9,通过降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和基底膜,使包括 VEGF 在内的促血管生成因子诱发内皮细胞产生迁移并启动血管生成。此外,高表达血管生成素受体 TIE2 的 TAMs,可使 TAMs 聚集在肿瘤血管周围,从而使血管生成的活性增强^[19]。由此可见, TAMs 参与肿瘤的血管生成,并发挥重要的促进作用。

2.2 TAMs 促进 CRC 转移 肿瘤细胞的侵袭和远处转移是肿瘤病人死亡的主要原因。TAMs 对 CRC 转移的促进作用可体现在以下两方面。一方面是 TAMs 分泌蛋白质、细胞因子、趋化因子和外泌体等直接促进 CRC 转移。如极化的 M2 型 TAMs 通过分泌 CXCL13 和 VEGF 来诱导前转移生态位形成并促进 CRC 肝转移^[10,15]。另一方面,上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和 ECM 重塑是促进肿瘤转移的重要影响因素, TAMs 通过影响 EMT 和 ECM 间接促进 CRC 转移。如 TAMs 分泌的 TGF- β 1 和 IL-6 诱导 CRC 细胞的 EMT,促进 CRC 转移^[13-14];研究者进一步探究发现 TAMs 分泌

的 IL-6 通过激活 JAK2 / STAT3 途径诱导 EMT 的形成,这不仅增强 CRC 细胞的迁移和侵袭能力,也会促使 CRC 细胞分泌 CCL2,促进 TAMs 募集,在 CRC 细胞与 TAMs 相互作用之间形成正反馈回路^[20]。可见, TAMs 所释放的因子能引起 CRC 细胞 EMT,并因而促进 CRC 侵袭。ECM 已成为了肿瘤细胞转移的重要支架和屏障,其降解能力已成为了癌症转化研究中的重点。此外, TAMs 产生的蛋白水解酶,如 MMPs、组织蛋白酶和丝氨酸蛋白酶,这些酶可介导 ECM 的降解和重塑从而促进肿瘤细胞的迁移。TAMs 分泌的 MMP-9 可降解 ECM 蛋白,最终增强 CRC 细胞的侵袭能力^[21]。可见, TAMs 在促进 CRC 转移方面发挥着至关重要的作用。

2.3 TAMs 改变 CRC 耐药性 TAMs 的浸润程度与 CRC 病人的化学耐药性相关。首先, TAMs 可通过分泌某些物质调节 CRC 细胞耐药性。例如,在某些刺激下 TAMs 产生的腐胺,可拮抗化疗药物 5-氟尿嘧啶对 CRC 细胞的杀伤作用^[22]。其次, TAMs 可通过调节某些信号通路改变 CRC 耐药性。如 M2 型 TAMs 分泌的 CCL22 可活化 PI3K/AKT 通路降低 5-氟尿嘧啶对 CRC 细胞迁移和侵袭的抑制作用^[11]。最后,有证据显示 CRC 的耐药性与肿瘤血管生成相关。有研究^[23]称 TAMs 分泌的 VEGF 可促进 CRC 血管生成,然而新形成的肿瘤血管通透性大,导致对化疗药物的传递效果差,从而增强了 CRC 细胞的耐药性。此外,有研究发现 TAMs 可通过调节免疫微环境参与肿瘤耐药,且其可通过与肿瘤干细胞相互作用参与肿瘤耐药。如在 TME 中 IL-33 可诱导表达 IL-33 受体的 TAMs 积累和分化,并且这些 TAMs 产生 TGF- β ,进而促进肿瘤干细胞侵袭和耐药^[24]。由此可见, TAMs 在 CRC 细胞耐药中发挥着关键作用, TAMs 可作为 CRC 治疗的靶点,增加癌细胞对其化疗药物的敏感度,以提高 CRC 的治愈率。

2.4 TAMs 促进 CRC 免疫逃逸 越来越多研究表明, TAMs 通过各种机制直接或间接地使 T 细胞失活参与肿瘤免疫逃逸过程。TAMs 的初始作用是通过呈递肿瘤抗原,产生某些因子激活 T 细胞从而发挥 CRC 抑制作用。然而,受 TME 的影响 TAMs 可释放的某些物质间接抑制 T 细胞的抗肿瘤作用。如 TAMs 释放的精氨酸酶 1 可抑制 CD8 T 细胞毒性^[12];作为细胞之间的通讯媒介,有研究^[25]发现 M2 型 TAMs 衍生的外泌体,其包含的 miR-155-5p 通过促进肿瘤细胞中 IL-6 的表达,从而抑制 T 细胞免疫应答。此外,在 TAMs 表面高度表达的程序性

死亡受体 1(programmed cell death protein -1, PD-1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4, 通过与 T 细胞上的 PD-1 和 CD80/CD86 结合直接抑制 T 细胞对癌细胞的杀伤作用, 最终引起癌细胞免疫逃逸。已有研究^[26-27]发现 TAMs 分泌的 TGF- β 和前列腺素 E2 通过抑制 T 细胞活性和增强程序性死亡受体-配体 1(programmed cell death protein-ligand 1, PD-L1) 的表达介导 TME 中 CRC 的免疫逃逸。并且, 在 TAMs 表面表达的同源免疫检查点配体: 含 V 结构域免疫球蛋白的 T 细胞活化抑制因子, 通过减少 T 细胞增殖活性促进肿瘤免疫逃逸^[28]。简而言之, TAMs 通过分泌抗炎细胞因子和外泌体以及表达相关配体和同源免疫检查点配体促进 CRC 免疫逃逸。

3 针对 TAMs 的相关免疫治疗策略

基于 TAMs 在 CRC 抗肿瘤免疫过程中发挥的作用, 现阶段的研究热点越来越倾向于针对 TAMs 的相关免疫治疗策略, 这些治疗策略大致可分为: 抑制 TAMs 的募集和极化、重极化 TAMs 和免疫治疗中靶向 TAMs。

3.1 抑制 TAMs 的募集和极化

在 TME 中促使 TAMs 的募集和极化的因素很多。首先, TAMs 来源于循环单核细胞, 其主要依赖于 CCL2-CCR2 信号传导轴从骨髓迁移并招募到 TME。因此, 可通过使用 CCL2 抗体、CCR2 拮抗剂或某些物质阻断或干扰 CCL2-CCR2 信号传导轴来减少肿瘤原发部位和转移部位 TAMs 的数量, 从而抑制肿瘤进展。如 CCR2 拮抗剂 CCX872 通过阻断 CCL2-CCR2 轴, 有效减少 TME 中 TAMs 数量^[29]。其次, 集落刺激因子-1(colony stimulating factor 1, CSF-1) 及其相关受体(colony stimulating factor 1 receptor, CSF-1R) 形成的 CSF1-CSF1R 信号轴以及 CXCL12-CXCR4 信号轴参与 TAMs 的募集。如通过建立小鼠模型发现在肿瘤小鼠体内使用 CSF-1 抑制剂可使 TAMs 极化为抗肿瘤表型, 并且 CSF-1R 的缺失会导致小鼠体内几乎所有的 TAMs 被消耗, 从而发挥抗肿瘤作用^[30-31]。除此之外, 体内体外的某些物质可通过调节 TAMs 的极化抑制 CRC 细胞迁移^[32-34]。如从甜瓜花梗中提取葫芦素 B 与 STAT3 结合阻止 JAK2 和 STAT3 磷酸化, 阻断 JAK2 / STAT3 信号传导来抑制 M2 型 TAMs 的极化, 从而减弱 CRC 细胞增殖和迁移能力^[33]。由此可见, 可通过多种途径抑制 TAMs 的募集和极化从而达到 CRC 治疗效果。

3.2 重极化 TAMs

TME 中的 TAMs 主要是 M2

型, 具有很强的促肿瘤作用。由于 TAMs 的可塑性, 许多研究者就有了对 TAMs 进行再塑的想法, 即将 TAMs 从具有促肿瘤作用的 M2 型重新极化为具有肿瘤杀伤作用的 M1 型。由于 TME 的复杂性, 其中存在重极化 TAMs 的多种物质, 包括蛋白质、细胞因子、趋化因子和外泌体等, 均可作为临床治疗的潜在靶点。如肿瘤细胞衍生的外泌体 miR-130 和 miR-33 通过将 TAMs 从 M2 型转变为 M1 型来减缓肿瘤的进展^[35]。另外, 在 TME 中许多信号通路的激活在 M2 型 TAMs 极化中扮演了关键角色, 因此以这些信号通路作为靶点使 M2 型 TAMs 重极化成为治疗的可能。如 ZHAO 等^[36]研究发现, 西妥昔单抗激活的 NF- κ B 和 STAT3 通路可降低 IL-6 的表达, 从而使 TAMs 从 M2 型重新极化为 M1 型。除此之外, 近些年纳米复合物在靶向 TAMs 的治疗中也有一些进展。HAN 等^[37]研究发现, 一种靶向 M2 型 TAMs 的纳米复合物可有效逆转 TAMs 表型, 并活化 T 细胞重塑肿瘤微环境, 抑制肿瘤细胞活性。由此可见, 通过重极化 TAMs 对 CRC 进行治疗有很大的潜力。

3.3 免疫治疗中靶向 TAMs

在 CRC 的抗肿瘤疗法中, 免疫疗法已经是相当广泛而有效的手段, 主要有免疫检查点抑制剂、过继细胞疗法和自体肿瘤疫苗^[38]。首先, 免疫检查点抑制剂, 通常包括 PD-1 和 PD-L1 抗体, 其通过干扰 T 细胞与肿瘤细胞或抗原的提呈细胞上相应的配体, 如 PD-1/PD-L1 结合从而产生肿瘤抑制作用。如有研究者^[39]通过建立小鼠模型发现, CD30L 通过抑制 TAMs 表达 PD-L1, 从而促进 CD30 效应 T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答, 抑制 CRC 的进展。在针对 TAMs 的 CRC 疗法中 PD-1/PD-L1 免疫治疗常采用联合治疗。如多种受体酪氨酸激酶抑制剂福瑞替尼和抗 PD-1 的抗体联合治疗, 不仅增加了 T 细胞的浸润, 而且降低了 TAMs 的比例, 也阻止 TAMs 向 M2 型 TAMs 的极化, 最终重塑了 TME, 促进抗肿瘤免疫^[40]。其次, 对于过继细胞疗法, 已经验证了肿瘤定向抗间皮素嵌合抗原受体 T 细胞和 M2 型 TAMs 抑制剂组合的抗肿瘤效率, 并且正在研究基于其特异性标志物(如 CD40)的 TAMs 相关过继细胞治疗^[41]。最后, 还有研究者在稳定表达卵清蛋白肽的细胞模型中发现, 卵清蛋白肽疫苗可降低 CRC 组织中 TAMs 的密度, 从而限制肿瘤的生长, 而血管内皮生长因子 C 及其受体(VEGFC/VEGFR3) 通路使中和抗体的补充可进一步抑制 M2 型 TAMs 对 CRC 组织的趋化性, 防止 CRC 免疫逃逸^[42]。

4 TAMs 与 CRC 预后

在 CRC 发生发展中, TAMs 的作用十分复杂, 并且越来越多研究发现, TAMs 与 CRC 病人预后相关。

有研究者称 TAMs 与更好的 CRC 病人预后相关, 另一些研究者认为, TAMs 与不良预后相关。TAMs 与 CRC 病人预后的相关文献汇总见表 2。

表 2 TAMs 与 CRC 病人预后的相关文献报道

研究结果	TAMs 表达式	样本量(n)	参考文献
良好预后			
CRC 基质中高密度的 CD68 ⁺ TAMs 与病人良好的 5 年总生存率显著相关	高密度 CD68 ⁺	6 115	[2]
CRC 组织中高密度的 CD86 ⁺ TAMs 与总生存期呈正相关, 且与肿瘤分化和肿瘤转移分期呈显著负相关	高密度 CD86 ⁺	64	[43]
CRC 基质中较高的 M1: M2 密度比与更好的癌症特异性生存率相关	高 M1/M2 比	931	[44]
辅助化疗显著改善了 TAMs 中 CD206 ⁺ /CD68 ⁺ 比值高的 II 期 CRC 病人的无病生存率和 5 年生存率	高 CD206 ⁺ /CD68 ⁺ 比	835	[45]
不良预后			
CRC 上皮内 CD68 ⁺ TAMs 数量增加与病人短的总生存期和无进展生存期呈正相关	高密度 CD68 ⁺	584	[46]
高密度 CD163 ⁺ TAMs 浸润与 CRC 病人的预后不良有关	高密度 CD163 ⁺	209	[47]
在肿瘤中心中高密度的 M2 型 TAMs 与 CRC 病人的生存不良相关	高 M2	5 575	[48]
II ~ III 期 CRC 基质中低 CD86 ⁺ /CD163 ⁺ 比与更短的无复发生存期和总生存期相关	低 CD86 ⁺ /CD163 ⁺ 比	449	[49]

不同类型和位置的 TAMs 对 CRC 病人具有不同的预后意义。有研究^[2]发现, CD68 作为泛 TAMs 的表面标志物, 在 CRC 基质中高密度的 CD68⁺ TAMs 与良好预后相关; 而在 CRC 上皮内 CD68⁺ TAMs 数量增加却与不良预后相关^[46]。可见, TAMs 总密度并不能作为 CRC 的预后评估, 而 TAMs 的不同极化状态表现出不同的预后作用。如 CRC 组织中高密度的 CD86⁺ TAMs 与总生存期呈正相关, 且与肿瘤分化和肿瘤转移分期呈显著负相关^[43]; 而高密度的 CD163⁺ TAMs 和 M2 型 TAMs 与病人不良预后相关^[47]。另外, 不同亚型的 TAMs 比值对 CRC 预后也有预测价值。有研究发现, CRC 基质中较高的 M1: M2 密度比与更好的癌症特异性生存率相关^[44]; 而低 CD86⁺/CD163⁺ 比与 CRC 病人更短的无复发生存期和总生存期相关^[49]; 并且, 对于 II 期 CRC, CD206⁺/CD68⁺ 比值可作为术后辅助化疗的更好预后和预测性生物标志物^[45]。这些发现表明, 是不同亚型的 TAMs 及其比值, 而不是其总体密度, 可作为 CRC 的预测性生物标志物和预后危险因素。

5 展望

TAMs 作为 TME 的重要组成部分, 在 CRC 的发展过程中扮演了关键角色。通过探讨针对 TAMs 的相关免疫治疗 CRC 的策略, 看到了治疗 CRC 的曙光, 如抑制 TAMs 的募集和极化、重极化 TAMs 和免

疫治疗中靶向 TAMs。然而, 许多化疗药物难溶于水, 达不到预期治疗效果, 用高分子材料包裹这些化疗药物并制备成纳米颗粒, 可显著提高药物水溶性。由于 TAMs 主要来源于骨髓前体细胞分化的单核细胞, 并且 TAMs 具有很强的吞噬作用, 可吞噬进入体内的纳米颗粒, 因此 TAMs 可作为抗肿瘤药物输送系统的载体, 以提高药物对癌细胞的杀伤作用。另外在治疗过程中也存在许多新的挑战: 首先, 研究者们对靶向 TAMs 的治疗的研究还停留在小鼠实验阶段, 然而小鼠和人巨噬细胞有很大差异, 需要思考解决小鼠实验向人体实验转化的问题; 其次, 巨噬细胞在维持体内平衡方面具有重要作用, 抑制 TAMs 的募集可能导致体内感染风险增加或组织驻留细胞执行其正常功能的能力受损; 最后, TME 中 TAMs 募集和极化的机制尚不完全清楚, 并且 TME 十分复杂, 单靠 TAMs 介导的抗肿瘤药物的递送进行治疗不足以根除肿瘤。

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG F, LIU H, DUAN M, *et al.* Crosstalk among m(6) A RNA methylation, hypoxia and metabolic reprogramming in TME: from immunosuppressive microenvironment to clinical application[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 84.
- [2] LI J, LI L, LI Y, *et al.* Tumor-associated macrophage infiltration and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35(7): 1203.
- [3] CASTRO-DOPICO T, FLEMING A, DENNISON TW, *et al.* GM-CSF calibrates macrophage defense and wound healing programs

- during intestinal infection and inflammation[J]. *Cell Rep*,2020, 32(1):107857.
- [4] GENIN M, CLEMENT F, FATTACCIOLI A, *et al.* M1 and M2 macrophages derived from THP-1 cells differentially modulate the response of cancer cells to etoposide[J]. *BMC Cancer*,2015,15: 577.
- [5] KIM TH, KANG MS, MANDAKHBAYAR N, *et al.* Anti-inflammatory actions of folate-functionalized bioactive ion-releasing nanoparticles imply drug-free nanotherapy of inflamed tissues[J]. *Biomaterials*,2019,207:23.
- [6] LIU XL, PAN Q, CAO HX, *et al.* Lipotoxic hepatocyte-derived exosomal microRNA 192-5p activates macrophages through Rictor/Akt/Forkhead Box Transcription Factor O1 signaling in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2020, 72 (2) : 454.
- [7] XU Y, CUI K, LI J, *et al.* Melatonin attenuates choroidal neovascularization by regulating macrophage/microglia polarization via inhibition of RhoA/ROCK signaling pathway[J]. *J Pineal Res*,2020,69(1):e12660.
- [8] PERRY CJ, MUNOZ-ROJAS AR, MEETH KM, *et al.* Myeloid-targeted immunotherapies act in synergy to induce inflammation and antitumor immunity[J]. *J Exp Med*,2018,215(3):877.
- [9] PAN Y, YU Y, WANG X, *et al.* Tumor-associated macrophages in tumor immunity[J]. *Front Immunol*,2020,11:583084.
- [10] WANG D, WANG X, SI M, *et al.* Exosome-encapsulated miRNAs contribute to CXCL12/CXCR4-induced liver metastasis of colorectal cancer by enhancing M2 polarization of macrophages [J]. *Cancer Lett*,2020,474:36.
- [11] WEI C, YANG C, WANG S, *et al.* M2 macrophages confer resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer through the activation of CCL22/P13K/AKT signaling [J]. *Onco Targets Ther*,2019,12:3051.
- [12] MAISONNEUVE C, TSANG D, FOERSTER E G, *et al.* Nod1 promotes colorectal carcinogenesis by regulating the immunosuppressive functions of tumor-infiltrating myeloid cells [J]. *Cell Rep*,2021,34(4):108677.
- [13] CHIOU YS, LAN YM, LEE PS, *et al.* Piceatannol prevents colon cancer progression via dual-targeting to M2-polarized tumor-associated macrophages and the TGF- β positive feedback signaling pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66 (15) : e2200248.
- [14] YANG C, DOU R, WEI C, *et al.* Tumor-derived exosomal microRNA-106b-5p activates EMT-cancer cell and M2-subtype TAM interaction to facilitate CRC metastasis [J]. *Mol Ther*, 2021,29(6):2088.
- [15] ZHAO S, MI Y, GUAN B, *et al.* Tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer[J]. *J Hematol Oncol*,2020,13(1):156.
- [16] SHIBUTANI M, NAKAO S, MAEDA K, *et al.* The impact of tumor-associated macrophages on chemoresistance via angiogenesis in colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*,2021,41(9):4447.
- [17] EGAWA M, MUKAI K, YOSHIKAWA S, *et al.* Inflammatory monocytes recruited to allergic skin acquire an anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived interleukin-4[J]. *Immunity*, 2013,38(3):570.
- [18] HAO S, MENG J, ZHANG Y, *et al.* Macrophage phenotypic mechanomodulation of enhancing bone regeneration by superparamagnetic scaffold upon magnetization[J]. *Biomaterials*, 2017,140:16.
- [19] MAHLBACHER G, CURTIS L T, LOWENGRUB J, *et al.* Mathematical modeling of tumor-associated macrophage interactions with the cancer microenvironment[J]. *J Immunother Cancer*,2018,6(1):10.
- [20] 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.
- [21] VINNAKOTA K, ZHANG Y, SELVANESAN BC, *et al.* M2-like macrophages induce colon cancer cell invasion via matrix metalloproteinases[J]. *J Cell Physiol*,2017,232(12):3468.
- [22] ZHANG X, CHEN Y, HAO L, *et al.* Macrophages induce resistance to 5-fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer through the release of putrescine [J]. *Cancer Lett*, 2016, 381 (2) : 305.
- [23] SHIBUTANI M, NAKAO S, MAEDA K, *et al.* The impact of tumor-associated macrophages on chemoresistance via angiogenesis in colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*,2021,41(9):4447.
- [24] TANIGUCHI S, ELHANCE A, Van DUZER A, *et al.* Tumor-initiating cells establish an IL-33-TGF- β niche signaling loop to promote cancer progression[J]. *Science*,2020,369(6501).
- [25] MA YS, WU TM, LING CC, *et al.* M2 macrophage-derived exosomal microRNA-155-5p promotes the immune escape of colon cancer by downregulating ZC3H12B [J]. *Mol Ther Oncolytics*,2021,20:484.
- [26] WEI J, ZHANG J, WANG D, *et al.* The COX-2-PGE2 pathway promotes tumor evasion in colorectal adenomas[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*,2022,15(5):285.
- [27] LIU C, ZHANG W, WANG J, *et al.* Tumor-associated macrophage-derived transforming growth factor- β promotes colorectal cancer progression through HIF1-TRIB3 signaling[J]. *Cancer Sci*,2021,112(10):4198.
- [28] NOWAK EC, LINES JL, VARN FS, *et al.* Immunoregulatory functions of VISTA[J]. *Immunol Rev*,2017,276(1):66.
- [29] FLORES-TORO JA, LUO D, GOPINATH A, *et al.* CCR2 inhibition reduces tumor myeloid cells and unmasks a checkpoint inhibitor effect to slow progression of resistant murine gliomas [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2020,117(2):1129.
- [30] CHENG N, BAI X, SHU Y, *et al.* Targeting tumor-associated macrophages as an antitumor strategy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021,183:114354.
- [31] RASMUSSEN RK, ETZERODT A. Therapeutic targeting of tumor-associated macrophages[J]. *Adv Pharmacol*,2021,91:185.
- [32] LEE NY, KIM Y, KIM YS, *et al.* beta-Carotene exerts anti-colon cancer effects by regulating M2 macrophages and activated fibroblasts[J]. *J Nutr Biochem*,2020,82:108402.

- [33] ZHANG H, ZHAO B, WEI H, *et al.* Cucurbitacin B controls M2 macrophage polarization to suppresses metastasis via targeting JAK-2/STAT3 signalling pathway in colorectal cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 287:114915.
- [34] SUI H, TAN H, FU J, *et al.* The active fraction of *Garcinia yunnanensis* suppresses the progression of colorectal carcinoma by interfering with tumor-associated macrophage-associated M2 macrophage polarization *in vivo* and *in vitro* [J]. *FASEB J*, 2020, 34(6):7387.
- [35] MORADI-CHALESHTORI M, BANDEHPOUR M, SOUDI S, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of anti-tumoral effect of M1 phenotype induction in macrophages by miR-130 and miR-33 containing exosomes [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(5):1323.
- [36] ZHAO Y, LIU X, HUO M, *et al.* Cetuximab enhances the anti-tumor function of macrophages in an IL-6 dependent manner [J]. *Life Sci*, 2021, 267:118953.
- [37] HAN S, WANG W, WANG S, *et al.* Tumor microenvironment remodeling and tumor therapy based on M2-like tumor associated macrophage-targeting nano-complexes [J]. *Theranostics*, 2021, 11(6):2892.
- [38] WANG H, TIAN T, ZHANG J. Tumor-associated macrophages (TAMs) in colorectal cancer (CRC): from mechanism to therapy and prognosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16):8470.
- [39] WANG X, GAO Y, ZHANG X, *et al.* CD30L/CD30 signaling regulates the formation of the tumor immune microenvironment and inhibits intestinal tumor development of colitis-associated colon cancer in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84:106531.
- [40] FU Y, PENG Y, ZHAO S, *et al.* Combination foretinib and anti-PD-1 antibody immunotherapy for colorectal carcinoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:689727.
- [41] RODRIGUEZ-GARCIA A, LYNN R C, POUSSIN M, *et al.* CAR-T cell-mediated depletion of immunosuppressive tumor-associated macrophages promotes endogenous antitumor immunity and augments adoptive immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):877.
- [42] TACCONI C, UNGARO F, CORREALE C, *et al.* Activation of the VEGFC/VEGFR3 pathway induces tumor immune escape in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(16):4196.
- [43] KOU Y, LI Z, SUN Q, *et al.* Prognostic value and predictive biomarkers of phenotypes of tumour-associated macrophages in colorectal cancer [J]. *Scand J Immunol*, 2022, 95(4):e13137.
- [44] VAYRYNEN JP, HARUKI K, LAU MC, *et al.* The prognostic role of macrophage polarization in the colorectal cancer microenvironment [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(1):8.
- [45] FENG Q, CHANG W, MAO Y, *et al.* Tumor-associated macrophages as prognostic and predictive biomarkers for postoperative adjuvant chemotherapy in patients with stage II colon cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13):3896.
- [46] KIM Y, WEN X, BAE J M, *et al.* The distribution of intratumoral macrophages correlates with molecular phenotypes and impacts prognosis in colorectal carcinoma [J]. *Histopathology*, 2018, 73(4):663.
- [47] XUE T, YAN K, CAI Y, *et al.* Prognostic significance of CD163⁺ tumor-associated macrophages in colorectal cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1):186.
- [48] YANG Z, ZHANG M, PENG R, *et al.* The prognostic and clinicopathological value of tumor-associated macrophages in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35(9):1651.
- [49] XU G, JIANG L, YE C, *et al.* The ratio of CD86⁺/CD163⁺ macrophages predicts postoperative recurrence in stage II - III colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:724429.

(本文编辑 周洋)

入网声明

为了实现科技期刊编辑、出版行业工作电子化,推进科技信息交流的网络化进程,本刊已入“中国知网”“万方数据知识服务平台”“维普网”“教育阅读网”“中国科技论文在线”等。故向本刊投稿并录用的稿件,将一律由编辑部统一纳入上述数据资源系统,进入因特网提供信息服务。凡有不同意见者,请在投稿时说明,本刊将进行适当处理。本刊所付稿酬(已在版面费中扣除)包含刊物内容上网服务报酬,不再另付。特此声明!

《蚌埠医学院学报》编辑部