

肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞的代谢重编程研究进展

袁玉芳, 戴蓓英, 杨勇*

(中国药科大学 药物科学研究院, 南京 211198)

[摘要] 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是肿瘤微环境中的重要组成部分,在多种实体瘤中占据肿瘤体积的一半以上,具有高度的可塑性和异质性。在肿瘤发展的早期阶段,TAMs通过其吞噬和抗氧化功能介导抗肿瘤作用。然而,恶性肿瘤细胞为了满足自我更新和增殖的需要,不断调整其代谢模式,导致肿瘤微环境(TME)中的乳酸盐、活性氧、一氧化氮、花生四烯酸和前列腺素等代谢物累积增加,引起炎症微环境改变,从而改变TAMs的代谢和功能,最终促进肿瘤发展。因此,研究TME中TAMs的代谢变化对认识肿瘤的发生发展过程和临床治疗具有重要意义。该文旨在探讨肿瘤进展过程中TAMs在TME内的代谢及免疫反应变化以及如何以此作为靶标开展治疗,以期阐明TAMs代谢与TME的免疫反应之间的密切联系,揭示由TAMs的代谢产生肿瘤免疫抑制的机制,为肿瘤免疫疗法提供新的治疗思路和途径。

[关键词] 肿瘤微环境; 炎症微环境; 肿瘤相关巨噬细胞; 代谢重编程; 免疫反应; 肿瘤免疫应答; 肿瘤免疫疗法

[中图分类号] R4;Q2;R73;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)18-0216-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201547

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200426.1602.001.html>

[网络出版日期] 2020-4-26 16:12

Progress in Metabolic Reprogramming of Tumor-associated Macrophages in Tumor Microenvironment

YUAN Yu-fang, DAI Bei-ying, YANG Yong*

(Institute of Pharmaceutical Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Occupying more than half of the tumor volume in a variety of solid tumors, tumor-associated macrophages (TAMs) are an important part of the tumor microenvironment (TME) with high plasticity and heterogeneity. In the early stages of tumor development, TAMs mediate antitumor effect through phagocytosis and their antioxidant functions. However, in order to meet the needs of self-renewal and proliferation, malignant tumor cells continuously adjust their metabolic patterns, leading to the accumulation of metabolites such as lactate, reactive oxygen species, nitric oxide, arachidonic acid and prostaglandin in the TME, which results in the changes in its inflammatory profiles, thereby altering the metabolism and function of TAMs and ultimately promoting the tumor development. Therefore, further understanding of the metabolism and immune responses of TAMs in the TME during tumor progression is warranted and the investigation may lead to identification of novel potential targets for cancer immunotherapy. This review aims to clarify the close relationship between TAMs metabolism and TME immune response, to reveal the mechanism of tumor immunosuppression produced by TAMs metabolism, and to provide new treatment ideas and approaches for tumor immunotherapy.

[Key words] tumor microenvironment; inflammatory microenvironment; tumor-associated macrophages; metabolic reprogramming; immune response; tumor immune response; tumor immunotherapy

[收稿日期] 20200317(010)

[基金项目] 国家自然科学基金重大研究计划集成项目(91529304)

[第一作者] 袁玉芳, 硕士, 从事药理学研究, E-mail: yufang_yuan@163.com

[通信作者] * 杨勇, 博士, 教授, 博士生导师, 从事药理学研究, Tel: 025-86185622, E-mail: valianty@hotmail.com

肿瘤微环境(TME)是一个由恶性肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞、内皮细胞、胶质细胞、肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)以及这些细胞分泌的细胞因子和趋化因子组成的独特体系。TME中各种细胞相互作用且彼此影响,其代谢产物不仅是能量供应的来源,同时也介导了TME中各种细胞之间的信息传递^[1-4]。一方面,恶性肿瘤细胞可利用其代谢产物改变肿瘤浸润性免疫细胞的代谢模式,诱导其发挥免疫抑制功能,并进一步从外周招募免疫抑制性细胞进入肿瘤组织。例如,恶性肿瘤细胞通过糖酵解生成乳酸,导致TME酸化,从而抑制免疫系统的肿瘤识别能力和抗肿瘤反应^[5]。另一方面,肿瘤浸润免疫细胞的代谢产物也可促进肿瘤发展。例如,肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)可分泌肾上腺髓质素(ADM)促进肿瘤新生血管生成,从而促进黑色素瘤的生长^[6]。综上所述,TME中的恶性肿瘤细胞和免疫细胞之间相互作用,协同促进肿瘤的发展。

巨噬细胞是重要的先天性免疫细胞,其主要功能是吞噬及消化细胞碎片和病原体,并激活其他免疫细胞对抗病原体入侵。巨噬细胞受到白细胞介素-12(IL-12),肿瘤坏死因子- α (TNF- α), γ -干扰素(IFN- γ),细菌脂多糖(LPS),Toll样受体(TLR)激动剂和病原相关分子模式(PAMPs)的刺激时可被极化成M1型,在介导辅助性T细胞1(Th1)型免疫反应和抗病原体感染中发挥着重要作用^[7-8]。而IL-4,IL-5,IL-10,IL-13,集落刺激因子1(CSF1),转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)和前列腺素E₂(PGE₂)则诱导巨噬细胞向M2型极化,在组织修复和重塑过程中发挥重要作用^[7-8]。

浸润在肿瘤组织中的巨噬细胞称为TAMs,具有高度的可塑性和异质性,可随TME的变化调整其功能状态^[9]。在肿瘤发展的早期阶段,TME中的促炎性细胞因子可促进TAMs向M1型极化,其产生的细胞因子(如一氧化氮和活性氧)可抑制肿瘤细胞增殖,从而杀死肿瘤细胞。此类TAMs还可通过释放更多的促炎性细胞因子来激活抗肿瘤免疫反应^[10-11]。然而,M1型TAMs的促炎功能会增加恶性肿瘤细胞基因组的不稳定性,成为肿瘤发展的驱动力^[12-13]。随着肿瘤的发展,肿瘤细胞可通过释放CSF1促使TAMs向M2型极化。M2型TAMs通过分泌生长因子[如表皮细胞生长因子(EGF)],促血管生成因子[如血管内皮生长因子A(VEGFA)],免疫抑制因子(如IL-10)和重塑细胞外微环境的蛋白酶[如基质金属蛋白酶-9(MMP-9)]来促进肿瘤

发展^[10,14-15]。

在肿瘤的发生发展过程中,恶性肿瘤细胞为了在缺氧和营养物质匮乏的TME中获取足够的营养物质供给自我更新和增殖,不断调整代谢模式,导致TME中乳酸盐、活性氧、一氧化碳、花生四烯酸和前列腺素累积增加^[16]。上述代谢异常一方面诱导了TAMs的表型和功能改变,另一方面也改变了TAMs的代谢模式,导致其发挥免疫抑制功能,最终促进肿瘤的发展和转移^[16]。因此,深入认知TAMs在肿瘤发生发展过程中的功能变化对临床治疗具有重要作用。本文旨在探讨肿瘤进展中TAMs在TME中的代谢、免疫反应变化以及如何以此作为靶标开展治疗,以期阐明TAMs代谢与TME的免疫反应之间的密切联系,揭示由TAMs的代谢产生肿瘤免疫抑制的机制,为肿瘤免疫疗法提供新的治疗思路和途径。

1 在肿瘤发生发展过程中 TAMs 的代谢

在肿瘤发生发展过程中,恶性肿瘤细胞和TME中其他细胞分泌的多种代谢物可使TAMs发生能量代谢重构,改变TAMs的组成和功能^[17]。M1型TAMs具有高水平的有氧糖酵解活性,可以产生活性氧(ROS)以杀死病原体^[17]。M2型TAMs则依赖于高水平的氧化磷酸化,可以产生IL-10和VEGF促进恶性肿瘤细胞的生长^[18-19]。在TME中,TAMs的代谢始终处于动态的变化过程中,对肿瘤的发展和抗肿瘤免疫反应发挥了重要作用。

1.1 葡萄糖代谢 TAMs促进肿瘤发展的重要机制之一是通过分泌VEGFA,ADM,CXC趋化因子配体8(CXCL8)和CXCL12招募并激活血管上皮细胞,并为其生长提供营养物质,从而促进肿瘤组织的血管新生^[20-21]。然而由此产生的新生血管网络的结构和功能异常,使TME呈现不同程度的缺氧。TME的缺氧状态一方面导致TAMs溶质载体家族40成员1(SLC40A1)和脂质运载蛋白2(LCN2)表达上调^[22-23],抑制TAMs对铁离子的摄取,导致TME中铁离子蓄积,增强恶性肿瘤细胞对铁离子的摄取,进一步增强氧化应激,激活信号传导与活化转录因子3(STAT3)以及核转录因子- κ B(NF- κ B)等信号通路,最终促进肿瘤发展^[22-23]。另一方面,缺氧可导致其雷帕霉素靶蛋白复合物1(MTORC1)的内源性抑制剂DNA损伤诱导转录因子4(DDIT4)表达上调^[24],抑制TAMs对葡萄糖的摄入,导致TME中葡萄糖的含量增加,进一步增加肿瘤细胞对葡萄糖的利用率,最终促进肿瘤新生血管的生成和肿瘤

转移^[24]。

即使在常氧情况下, TAMs内的甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)和琥珀酸脱氢酶(SDH)活性也比正常巨噬细胞低,说明其在营养匮乏的TME中TAMs通过较低的糖酵解水平来维系其功能^[25]。据报道,在结直肠癌的TME中,GAPDH在M2型巨噬细胞中的活性远低于其在M1型巨噬细胞中的活性^[25]。这些实验结果说明,TAMs糖酵解活性的降低有利于肿瘤摄取营养物质,促进肿瘤发展。然而,在甲状腺髓样癌的患者体内,肿瘤细胞产生的乳酸会导致TAMs的糖代谢模式从氧化磷酸化转变为糖酵解,会导致TAMs分泌更多的乳酸,TNF和IL-6,从而促进肿瘤发展^[26]。有文献报道,某些局部区域的M2型TAMs具有高水平糖酵解活性,并且可产生相对较高水平的乳酸^[27]。综上分析,尽管在TME某些部位的TAMs糖酵解水平相对较高,但仍然对肿瘤生长有促进作用^[28]。

1.2 谷氨酰胺和脂肪酸代谢 除了较低的糖酵解水平,TAMs还具有较高的谷氨酰胺代谢和脂肪酸氧化(FAO)水平。在小鼠恶性肿瘤模型中,M2型TAMs中氨基酸转运载体2(ASCT2)和谷氨酰胺酶1(GLS1)均具有较高的表达水平^[29]。体外实验证明,谷氨酰胺连接酶(GLUL)可通过催化谷氨酸转化为谷氨酰胺来促进TAMs向M2型极化^[30]。抑制谷氨酰胺摄取则可促使小鼠肿瘤模型中的TAMs向M1型极化^[31]。此外,体内实验表明抑制FAO可使小鼠肺癌和结肠癌模型中的TAMs由M2型向M1型极化^[31]。与此相反,肿瘤细胞释放的CSF1可诱导TAMs高表达脂肪酸合酶(FASN),由此生成的脂肪酸可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (PPAR δ),其下游释放免疫抑制性细胞因子IL-10,从而诱导TAMs极化为M2型^[32-34]。以上结果表明TAMs代谢和免疫之间存在密切的联系。

尽管TAMs的FAO水平上升,但是某些TME中的TAMs仍会积聚细胞内脂质以维系自身代谢并发挥免疫调节作用^[35-36]。在这种情况下,这些TAMs中参与细胞内脂质代谢的多种蛋白表达均受到异常调控,如自水解酶结构域5蛋白(ABHD5),单甘油酯脂肪酶(MGLP),脂肪酸结合蛋白(FABP)以及中链酰基辅酶A脱氢酶(ACADM)^[35-36]。在肿瘤发展的早期阶段TAMs高表达FABP5,导致TAMs分泌更多的I型干扰素(IFN-1)以促进抗肿瘤免疫反应。而当肿瘤发展到晚期,TAMs高表达FABP4,FABP4可促进IL-6/STAT3的信号通路传导,从而促

进肿瘤的发展^[35-36]。然而,TAMs是否可以向脂肪细胞一样通过直接向肿瘤细胞提供脂质以促进肿瘤发展仍有待考证^[37]。以上研究说明,肿瘤细胞与TAMs代谢之间存在复杂的双向代谢调控作用,其不仅受到TME中免疫反应的影响,还反作用于TME的免疫反应。

2 肿瘤细胞与 TAMs 之间的代谢双向调控

在肿瘤的发生发展过程中,肿瘤细胞与TAMs之间复杂的信息传递是其建立双向代谢调控的基础。一方面,肿瘤细胞可释放CSF1,IL-34和VEGFA等细胞因子诱导TAMs发生代谢重编程和表型转换,促使TAM的糖酵解水平下调并诱导其向M2型极化^[5]。另一方面,在低氧和乳酸刺激下,TAMs也可分泌IL-6,趋化因子5(CCL5)和CCL18等细胞因子促进肿瘤细胞的糖酵解^[35-36]。以下将对肿瘤细胞和TAMs之间的代谢双向调控进行具体介绍。

2.1 肿瘤细胞诱导 TAMs 的代谢重编程和表型转换 CSF1是肿瘤细胞诱导TAMs发挥免疫抑制功能的重要细胞因子之一。CSF1可将TAMs招募到肿瘤细胞周围并诱导其FAO水平上升^[34],促使TAMs的肿瘤生长因子和免疫抑制因子(如EGF)的表达上调^[37-38],导致TAMs向M2型极化。实验结果显示,用小分子或单克隆抗体抑制巨噬细胞集落刺激因子-1受体(CSF1R)可将TAMs由M2型逆转至M1型并对部分M2型TAMs产生选择性细胞毒性,同时恢复TAMs的糖酵解水平^[39-40]。

肿瘤细胞的CSF1,IL-34和VEGFA分泌主要受到TME中营养物质供给方式、氧张力和低pH等因素的影响,后者则取决于乳酸生成水平和肿瘤新生血管的功能异常的程度^[5,41-42]。乳酸代谢不仅与缺氧条件下生成乳酸和常氧条件下消耗乳酸之间的肿瘤细胞代谢转化有关,还与缺氧条件下肿瘤细胞将TAMs诱导成M2型的能力有关^[43]。在乳腺癌中,肿瘤细胞糖酵解水平的上升导致其TME的pH下降,由此激活TAMs的G蛋白偶联受体(GPCRs)介导的信号通路,促使TAMs向M2型极化^[44]。此外,肿瘤细胞分泌的乳酸和血管生成素2(ANGPT2)可诱导TAMs分泌VEGFA,促进免疫效应细胞上免疫抑制受体的表达^[45]。

TME中的乳酸聚集还可促进TAMs中由精氨酸酶1(ARG1)和ARG2催化的精氨酸分解代谢,分泌更多的促肿瘤细胞因子^[45]。凋亡的肿瘤细胞释放的鞘氨醇-1-磷酸(S1P)也可诱导M2型TAMs中

ARG1的表达上调^[34]。另外,TAMs表达的G蛋白偶联受体132(GPR132)也可感知TME中的乳酸水平升高并激活其下游信号通路传导,从而促进TAMs的浸润并诱导其向M2型极化^[46]。

2.2 TAMs影响肿瘤细胞的代谢模式 在TME中,不仅肿瘤细胞释放多种信号调控TAMs的代谢、表型和功能,在低氧和乳酸刺激下,TAMs也可分泌细胞因子参与调控肿瘤细胞代谢,如IL-6,CCL5和CCL18等^[35-36,47-48]。其中,IL-6可通过激活磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(PDK1)使磷酸甘油酸激酶1(PGK1)磷酸化,促进肿瘤细胞糖酵解^[36,47]。CCL5和CCL18可上调多种促糖酵解因子的活性,包括己糖激酶2(HK2),PGK1,乳酸脱氢酶A(LDHA),葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD),丙酮酸激酶M1/2(PKM1/2),丙酮酸脱氢酶激酶1(PDK1),丙酮酸脱氢酶(PDH),溶质载体家族2成员1(SLC2A1)和血管细胞粘附分子1(VCAM1)^[48]。此外,乳酸还可通过诱导TAMs中的缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的长链非编码RNA转移到肿瘤细胞中促进肿瘤细胞的糖酵解^[49]。

3 TAMs代谢和TME中的免疫反应

TAMs的代谢模式和免疫功能是随着TME的变化而变化的^[29]。TME的代谢环境又受到多种因素的影响,例如肿瘤细胞特定的基因突变和各种肿瘤浸润免疫细胞的激活状态^[29]。说明TAMs代谢与TME的免疫反应之间具有密切的联系。

3.1 TAMs代谢通过影响细胞程序性死亡受体-1(PD-1)/细胞程序性死亡配体-1(PD-L1)的表达发挥免疫抑制作用 TAMs和恶性肿瘤细胞之间的代谢相互作用对于维持TME的免疫抑制特性至关重要^[18]。抗肿瘤免疫反应的主要效应细胞如辅助CD4⁺T细胞、细胞毒性CD8⁺T细胞和自然杀伤细胞(NK细胞)在激活时,糖酵解水平升高可产生能量,更重要的是为免疫细胞增殖提供所需的合成代谢底物^[48-49]。然而在恶性肿瘤细胞和上述免疫细胞竞争TME中有限的葡萄糖时,M2型TAMs不仅可以利用氧化磷酸化的代谢方式避免营养物质的竞争,而且还可通过表达免疫抑制分子(如PD-L1)来抑制免疫效应细胞的糖酵解水平^[48-49]。TAMs中PD-L1的表达受到M2型丙酮酸激酶(PKM2)和HIF-1 α 的转录调控以及PGE₂激活的下游信号通路的调控^[49-52]。TAMs中花生四烯酸代谢水平的上调、肿瘤细胞凋亡机制的激活等均可导致TME中PGE₂的堆积,进一步将巨噬细胞募集到肿瘤细胞周围并将其

极化成M2型TAMs^[52-54]。作为T细胞PD-L1依赖性免疫抑制作用的基础^[50-51],PD-1与PD-L1的相互作用不仅可以促进PD-L1⁺恶性肿瘤细胞的糖酵解,还可以抑制PD-L1⁺TAMs的糖酵解和细胞增殖^[50-51,55]。以上研究说明TAMs和肿瘤细胞通过打破代谢物竞争平衡来促进肿瘤的发展,从而调控免疫效应细胞的功能。

3.2 TAMs氨基酸代谢的免疫抑制作用 M2型TAMs高表达ARG1,ARG2以及催化色氨酸代谢分解的限速酶吡啶胺-2,3-双加氧酶1(IDO1),大量消耗TME中对于免疫效应细胞营养代谢至关重要的氨基酸,如精氨酸和色氨酸,从而导致T细胞和NK细胞的功能失调^[56-58]。此外,IDO1的表达上调还引发免疫抑制性的犬尿氨酸的积累并导致IDO1⁺细胞诱导的调节性T细胞(Tregs)的积聚^[59]。在TME中,谷氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸和半胱氨酸等对于T淋巴细胞发挥最佳效应功能是必需的,这也就意味着TME中这些氨基酸的消耗会破坏免疫监视作用^[60]。

3.3 TAMs中腺苷代谢的免疫抑制作用 据报道,M2型TAMs高表达外核苷三磷酸二磷酸水解酶1(ENTPD1,即CD39),胞外-5'-核苷酸酶(NT5E,即CD73)和CD38。其中,CD39和CD73可将胞外的三磷酸腺苷(ATP)水解成腺苷,CD38则可激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)合成腺苷^[61-64]。腺苷能通过信号传导抑制免疫效应细胞的功能,提示其可作为开发新型免疫治疗的潜在靶标^[61-64]。

4 诱导TAMs代谢重编程作为肿瘤免疫治疗的靶标

近些年来,针对TAMs的抗肿瘤免疫疗法的研究取得显著进展^[65-66]。实验结果表明,CSF1R抑制剂可以成功抑制TAMs的CSF1R及其下游信号传导分子的转录活性^[38],但是此类抑制剂会诱导代谢重构,导致TME中糖酵解水平的上调^[60]。另有文献报道,下调TME中肿瘤细胞的糖酵解水平、减少乳酸堆积可削弱TAMs的免疫抑制作用。例如,LDHA是糖酵解中将丙酮酸转化为乳酸的关键酶,通过抑制LDHA的表达或活性可抑制肿瘤细胞的糖酵解,从而抑制肿瘤的发展^[67]。另外,将MTORC1靶向激活剂磷脂酰肌醇-3激酶 γ (PI3K γ)与PI3K δ 的抑制剂联用可介导PKM2表达下调^[68-69]。阻断VEGFA的表达也可将M2型TAMs逆转为M1型。该治疗策略不仅可抑制糖酵解,还可抑制TME中的肿瘤血管新生^[5,28]。此外,改善TME

中的缺氧状况、调节铁代谢、激活自噬功能或者激活一氧化氮合酶2(NOS2)从而促进TAMs代谢重编程转向糖酵解和精氨酸分解代谢均为靶向TAMs治疗恶性肿瘤的有效策略^[70-72]。

然而,TME的整体代谢情况取决于恶性肿瘤细胞与其他细胞的相互作用,意味着针对特定代谢途径的治疗方案可能会对其他细胞产生副作用^[24]。例如靶向抑制恶性肿瘤细胞糖酵解的MTORC1抑制剂会同时抑制TAMs糖酵解并促进肿瘤血管新生,反而促进了肿瘤发展^[24]。恢复M2型TAMs的糖酵解水平是诱导其向M1型重新极化的基础,但这一策略直接导致恢复糖酵解水平后的M2型TAMs和其他免疫效应细胞竞争TME中有限的葡萄糖供给,最终导致免疫抑制作用^[68]。

综上所述,虽然靶向TAMs的肿瘤免疫治疗策略已取得很大进展,在未来具有广阔前景,但是仍有以下问题有待解决:①调控TAMs代谢和功能迅速转变的分子机制及其在肿瘤进展中的作用;②在同一个TME中,不同TAMs亚群形成的过程;③在肿瘤发生发展过程中,TAMs浸润肿瘤前后表型改变的具体机制;④在免疫治疗过程中,TAMs的代谢和免疫反应变化的情况;⑤针对促进肿瘤发展的TAMs,通过免疫细胞和基质细胞代谢和功能的相互作用从而找到最佳的治疗方法。解决以上问题将会为针对TAMs免疫代谢的药物研发工作提供新思路,并为寻找有效的肿瘤治疗方法开辟新途径。

[参考文献]

[1] NIEMAN K M, KENNY H A, PENICKA C V, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth [J]. *Nat Med*, 2011, 17(11):1498-1503.

[2] SOUSA C M, BIANCUR D E, WANG X X, et al. Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion [J]. *Nature*, 2016, 536(7617):479-483.

[3] VITALE I, MANIC G, GALASSI C, et al. Stress responses in stromal cells and tumor homeostasis [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 200:55-78.

[4] 刘宇佳,张轶雯,钟里科,等.肿瘤微环境对肿瘤代谢的影响及研究进展[J].*肿瘤学杂志*, 2020, 26(1):47-52.

[5] COLEGIO O R, CHU N Q, SZABO A L, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid [J]. *Nature*, 2014, 513(7519):559-563.

[6] CHEN P W, HUANG Y J, BONG R, et al. Tumor-associated macrophages promote angiogenesis and melanoma growth via adrenomedullin in a paracrine and autocrine manner [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(23):7230-7239.

[7] 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.

[8] 唐俭,陈旭昕,韩志海.巨噬细胞极化及极化调控的研究进展[J].*转化医学杂志*, 2019, 8(6):373-376.

[9] CASSETTA L, POLLARD J W. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12):887-904.

[10] CRUSZ S M, BALKWILL F R. Inflammation and cancer: advances and new agents [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(10):584-596.

[11] MANTOVANI A, ALLAVENA P. The interaction of anticancer therapies with tumor-associated macrophages [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4):435-445.

[12] CANLI Ö, NICOLAS A M, GUPTA J, et al. Myeloid cell-derived reactive oxygen species induce epithelial mutagenesis [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(6):869-883.

[13] ELINAV E, NOWARSKI R, THAISS C A, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11):759-771.

[14] 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.

[15] 杨黎,张毅.肿瘤相关巨噬细胞研究进展[J].*中国免疫学杂志*, 2020, 36(2):129-135.

[16] NETEA-MAIER R T, SMIT J W, NETEA M G. Metabolic changes in tumor cells and tumor-associated macrophages: a mutual relationship [J]. *Cancer Lett*, 2018, 413:102-109.

[17] MAZZONE M, MENGA A, CASTEGNA A. Metabolism and TAM functions-it takes two to tango [J]. *FEBS J*, 2018, 285(2):700-716.

[18] ANDREJEVA G, RATHMELL J C. Similarities and distinctions of cancer and immune metabolism in inflammation and tumors [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1):49-70.

[19] 贺璐璐,张红新,陈奎生.肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤微环境中的相互作用研究进展[J].*河南大学学报:医学版*, 2016, 35(4):294-300.

[20] BISWAS S K, ALLAVENA P, MANTOVANI A.

- Tumor-associated macrophages: functional diversity, clinical significance-and open questions [J]. *Semin Immunopathol*, 2013, 35(5):585-600.
- [21] HUGHES R, QIAN B Z, ROWAN C, et al. Perivascular M2 macrophages stimulate tumor relapse after chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(17):3479-3491.
- [22] MERTENS C, AKAM E A, REHWALD C, et al. Intracellular iron chelation modulates the macrophage iron phenotype with consequences on tumor progression [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e0166164.
- [23] ÖREN B, UROSEVIC J, MERTENS C, et al. Tumour stroma-derived lipocalin-2 promotes breast cancer metastasis [J]. *J Pathol*, 2016, 239(3):274-285.
- [24] WENES M, SHANG M, MATTEO M D, et al. Macrophage metabolism controls tumor blood vessel morphogenesis and metastasis [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(9):701-715.
- [25] MILLER A, NAGY C, KNAPP B, et al. Exploring metabolic configurations of single cells within complex tissue microenvironments [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(5):788-800.
- [26] ARTS R J, PLANTINGA T S, TUIT S, et al. Transcriptional and metabolic reprogramming induce an inflammatory phenotype in nonmedullary thyroid carcinoma-induced macrophages [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(12):e1229725.
- [27] DONNEM T, REYNOLDS A R, KUCZYNSKI E A, et al. Non-angiogenic tumours and their influence on cancer biology [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(3):323-336.
- [28] CHEN D P, NING W R, JIANG Z Z, et al. Glycolytic activation of peritumoral monocytes fosters immune privilege via the PFKFB3-PD-L1 axis in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(2):333-343.
- [29] CHOI J, STRADMANN-BELLINGHAUSEN B, YAKUBOV E, et al. Glioblastoma cells induce differential glutamatergic gene expressions in human tumor-associated microglia/macrophages and monocyte-derived macrophages [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(8):1205-1213.
- [30] PALMIERI E M, MENGA A, MARTIN-PEREZ R, et al. Pharmacologic or genetic targeting of Glu TAM sine synthetase skews macrophages toward an M1-like phenotype and inhibits tumor metastasis [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7):1654-1666.
- [31] LIU P S, WANG H P, LI X Y, et al. A-ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(9):985-994.
- [32] JHA A K, HUANG S C C, SERGUSHICHEV A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization [J]. *Immunity*, 2015, 42(3):419-430.
- [33] HOSSAIN F, AL-KHAMI A A, WYCZECHOWSKA D, et al. Inhibition of fatty acid oxidation modulates immunosuppressive functions of myeloid-derived suppressor cells and enhances cancer therapies [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(11):1236-1247.
- [34] BRÜNE B, WEIGERT A, DEHNE N. Macrophage polarization in the tumor microenvironment [J]. *Redox Biol*, 2015, 5(8):419.
- [35] XIANG W, SHI R C, KANG X, et al. Monoacylglycerol lipase regulates cannabinoid receptor 2-dependent macrophage activation and cancer progression [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2574.
- [36] HAO J Q, YAN F, ZHANG Y W, et al. Expression of adipocyte/macrophage fatty acid-binding protein in tumor-associated macrophages promotes breast cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9):2343-2355.
- [37] NIU Z Y, SHI Q, ZHANG W L, et al. Caspase-1 cleaves PPAR γ for potentiating the pro-tumor action of TAMs [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):766.
- [38] RUFFELL B, COUSSENS L M. Macrophages and therapeutic resistance in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4):462-472.
- [39] PRADEL L P, FRAMKE A, RIES C H. Effects of IL-10 and Th2 cytokines on human M ϕ phenotype and response to CSF1R inhibitor [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(3):545-558.
- [40] PYONTECK S M, AKKARI L, SCHUHMACHER A J, et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression [J]. *Nat Med*, 2013, 19(10):1264-1272.
- [41] DENARDO D G, BRENNAN D J, REXHEPAJ E, et al. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy [J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(1):54-67.
- [42] HENZE A T, MAZZONE M. The impact of hypoxia on tumor-associated macrophages [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10):3672-3679.
- [43] ALLEN E, MIÉVILLE P, WARREN C M, et al. Metabolic symbiosis enables adaptive resistance to anti-angiogenic therapy that is dependent on mTOR

- signaling[J].Cell Rep,2016,15(6):1144-1160.
- [44] BOHN T, RAPP S, LUTHER N, et al. Tumor immunoevasion via acidosis-dependent induction of regulatory tumor-associated macrophages [J]. Nat Immunol,2018,19(12):1319-1329.
- [45] CARMONA-FONTAINE C, DEFORET M, AKKARI L, et al. Metabolic origins of spatial organization in the tumor microenvironment[J].Proc Natl Acad Sci USA, 2017,114(11):2934-2939.
- [46] CHEN P W, ZUO H, XIONG H, et al. Gpr132 sensing of lactate mediates tumor-macrophage interplay to promote breast cancer metastasis [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2017,114(3):580-585.
- [47] JEONG H, KIM S, HONG B J, et al. Tumor-associated macrophages enhance tumor hypoxia and aerobic glycolysis[J].Cancer Res,2019,79(4):795-806.
- [48] ZHANG Y J, YU G Z, CHU H Y, et al. Macrophage-associated PGK1 phosphorylation promotes aerobic glycolysis and tumorigenesis [J]. Mol Cell, 2018, 71(2):201-215.
- [49] CHANG C H, QIU J, O'SULLIVAN D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression [J]. Cell, 2015, 162(6):1229-1241.
- [50] PALSSON-MCDERMOTT E M, DYCK L, ZASŁONA Z, et al. Pyruvate kinase M2 is required for the expression of the immune checkpoint PD-L1 in immune cells and tumors[J].Front Immunol, 2017, 8: 1300.
- [51] 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].J Exp Med,2014,211(5):781-790.
- [52] PRIMA V, KALIBEROVA L N, KALIBEROV S, et al. COX2/mPGES1/PGE2 pathway regulates PD-L1 expression in tumor-associated macrophages and myeloid-derived suppressor cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2017,114(5):1117-1122.
- [53] DAURKIN I, ERUSLANOV E, STOFFS T, et al. Tumor-associated macrophages mediate immunosuppression in the renal cancer microenvironment by activating the 15-lipoxygenase-2 pathway[J].Cancer Res,2011,71(20):6400-6409.
- [54] HUANG Q, LI F, LIU X J, et al. Caspase 3-mediated stimulation of tumor cell repopulation during cancer radiotherapy[J].Nat Med,2011,17(7):860-866.
- [55] 王煦苏,徐娟.肿瘤相关巨噬细胞作用和靶向治疗的研究进展[J].临床与病理杂志,2019,39(7):1581-1587.
- [56] BANTUG G R, GALLUZZI L, KROEMER G, et al. The spectrum of T cell metabolism in health and disease[J].Nat Rev Immunol,2018,18(1):19-34.
- [57] HEUSINKVELD M, DE VOS VAN STEENWIJK P J, GOEDEMANS R, et al. M2 macrophages induced by prostaglandin E₂ and IL-6 from cervical carcinoma are switched to activated M1 macrophages by CD4⁺ Th1 cells[J].J Immunol,2011,187(3):1157-1165.
- [58] WEN Z, LIU H, LI M, et al. Increased metabolites of 5-lipoxygenase from hypoxic ovarian cancer cells promote tumor-associated macrophage infiltration [J]. Oncogene,2015,34(10):1241-1252.
- [59] PENNOCK N D, MARTINSON H A, GUO Q C, et al. Ibuprofen supports macrophage differentiation, T cell recruitment, and tumor suppression in a model of postpartum breast cancer [J]. J Immunother Cancer, 2018,6(1):98.
- [60] LIU D, CHANG C, LU N, et al. Comprehensive proteomics analysis reveals metabolic reprogramming of tumor-associated macrophages stimulated by the tumor microenvironment[J].J Proteome Res, 2017, 16(1):288-297.
- [61] CHEVRIER S, LEVINE J H, ZANOTELLI V R T, et al. An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma [J].Cell,2017,169(4):736-749.
- [62] D'ALMEID S M, KAUFFENSTEIN G, ROY C, et al. The ecto-ATPase CD39 is involved in the acquisition of the immunoregulatory phenotype by M-CSF-macrophages and ovarian cancer tumor-associated macrophages; regulatory role of IL-27 [J]. Oncoimmunology,2016,5(7):e1178025.
- [63] KARAKASHEVA T A, WALDRON T J, ERUSLANOV E, et al. CD38-expressing myeloid-derived suppressor cells promote tumor growth in a murine model of esophageal cancer [J]. Cancer Res, 2015,75(19):4074-4085.
- [64] DEL BARRIO I M, PENSKI C, SCHLAHSA L, et al. Adenosine-generating ovarian cancer cells attract myeloid cells which differentiate into adenosine-generating tumor associated macrophages-a self-amplifying, CD39- and CD73-dependent mechanism for tumor immune escape [J]. J Immunother Cancer, 2016,4:49.
- [65] 张子明,柴国静,宋淑霞.肿瘤相关巨噬细胞的极化及其对肿瘤治疗的影响[J].中国免疫学杂志,2019,35(8):1018-1023.
- [66] 闫昭雨,韩馨怡,王卓.铁代谢对肿瘤相关巨噬细胞

- 表型转化影响[A].中国生物化学与分子生物学会第十二届全国会员代表大会暨2018年全国学术会议论文集[C].重庆:出版社不详,2018,168-169.
- [67] BRAND A, SINGER K, KOEHL G E, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells[J].Cell Metab, 2016,24(5):657-671.
- [68] WEISS J M. The promise and peril of targeting cell metabolism for cancer therapy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(2):255-261.
- [69] LOCATELLI S L, CAREDDU G, SERIO S, et al. Targeting cancer cells and tumor microenvironment in preclinical and clinical models of Hodgkin lymphoma using the dual PI3Kdelta/gamma inhibitor RP6530[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(3):1098-1112.
- [70] MULIADITAN T, CARON J, OKESOLA M, et al. Macrophages are exploited from an innate wound healing response to facilitate cancer metastasis[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):2951.
- [71] JAYAPRAKASH P, AI M, LIU A, et al. Targeted hypoxia reduction restores T cell infiltration and sensitizes prostate cancer to immunotherapy[J]. J Clin Invest, 2018, 128(11):5137-5149.
- [72] GALLUZZI L, BRAVO-SAN P J M, DEMARIA S, et al. Activating autophagy to potentiate immunogenic chemotherapy and radiation therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(4):247-258.
- [责任编辑 刘德文]