

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.06.019

## 肿瘤相关巨噬细胞的研究进展

### Advance of tumor-associated macrophages

孙涛 综述,葛春林 审阅(中国医科大学附属第一医院 普通外科学教研室 器官移植实验室,辽宁 沈阳 110001)

[摘要] 在多种恶性肿瘤中,巨噬细胞是浸润到肿瘤中的主要白细胞,被称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)。TAM 主要来源于血液循环中的单核细胞,属于一类倾向 M2 型的、分化并不完全的巨噬细胞,具有高度的可塑性。在不同肿瘤,甚至在同一类肿瘤的不同部位、不同生长阶段, TAM 膜分子及细胞因子的表达程度不尽相同。TAM 通过释放多种细胞因子,促进肿瘤的生长、侵袭、转移、血管和淋巴管发生。调控 TAM 的募集、分化和信号通路等,是肿瘤免疫治疗的重要方法。

[关键词] 肿瘤相关巨噬细胞;肿瘤微环境;细胞因子;肿瘤治疗

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)06-0686-06

在肿瘤组织中,含有大量的非肿瘤细胞及其周围的细胞外基质。非肿瘤细胞主要包括基质细胞(成纤维细胞和内皮细胞)和白细胞,其中巨噬细胞是浸润到肿瘤中白细胞的主要成分,这些在肿瘤组织中的巨噬细胞被称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)<sup>[1]</sup>。作为肿瘤微环境中重要的炎症细胞, TAM 与肿瘤的关系以及在肿瘤中发挥的多种功能正被深入研究。活化的巨噬细胞作为抗原提呈细胞参与细胞免疫和体液免疫,作为一种抗肿瘤的防御机制被大家所熟知。近年来越来越多的研究<sup>[1-2]</sup>表明,在大多数恶性肿瘤中, TAM 并未发挥抗肿瘤作用,反而促进肿瘤的生长、侵袭和转移;但在某些肿瘤, TAM 却又能抑制肿瘤进展。目前越来越多的学者认为,肿瘤的微环境对 TAM 表型和功能起决定性作用。本文将主要讨论 TAM 的来源、表型、肿瘤微环境对其的影响、对肿瘤生长的作用及其作为肿瘤治疗靶点的研究。

### 1 TAM 的来源

肿瘤中的 TAM 主要来自于循环中的单核细胞,并不以原位增殖为主,肿瘤细胞和非肿瘤细胞分泌大量趋化因子,诱导血液循环中的单核细胞进入肿瘤组织。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1, 又称 CCL2)在多种恶性肿瘤中高表达,其浓度越高,单核-巨噬细胞浸润越多。其他具有 TAM 趋化性的趋化因子还包括:集落刺激因子-1(colony-stimulating factor-1, CSF-1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、凝血酶敏感蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypican-3, GPC3)以及多种 CCL

家族蛋白<sup>[2-5]</sup>,这些蛋白在肿瘤内的浓度往往和 TAM 数量呈正相关。此外,研究<sup>[6]</sup>发现, TAM 多聚集于肿瘤的缺氧部位,缺氧状态可通过提高前列腺素的浓度和 TAM 对趋化因子 CXCL12 的敏感性,促使到 TAM 浸润至肿瘤缺氧部位。

哪种趋化因子对循环中的单核细胞趋化作用最强,目前尚未达成共识。Green 等<sup>[7]</sup>利用结肠癌细胞株模拟肿瘤侵袭边缘非缺氧区的微环境,比较不同的趋化因子对 TAM 的趋化作用,发现 CSF-1 是在肿瘤侵袭边缘部位的最主要的趋化因子,大量 TAM 聚集在边缘区域,参与肿瘤的血管发生、侵袭和转移。Valković 等<sup>[8]</sup>比较了乳腺癌实质内的 MCP-1 与 TAM 浸润程度的相关性,发现两者之间并无显著关联;Fujimoto 等<sup>[9]</sup>比较了乳腺癌间质区域中多种趋化因子的趋化能力,发现此区域中 MCP-1 的作用是最强的,而且间质区的 MCP-1 主要来自于 TAM 分泌,提示此区域 TAM 的募集存在自分泌的正反馈机制。

### 2 TAM 的表型

血液循环中大量的单核细胞趋化至肿瘤部位,在早期阶段体现较高的活性,分泌大量的细胞因子,如 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-12 等。随着肿瘤的发展,在肿瘤微环境的诱导下,表达较高水平的 CD68,转变为

[基金项目] 辽宁省科技计划课题(No. 2009225010-19)。Project supported by the Science and Technology Foundation of Liaoning Province (No. 2009225010-19)

[作者简介] 孙涛(1985-),男,河北省保定市人,硕士生,主要从事胆道肿瘤的诊断和治疗方面的研究。E-mail: sun19851107@yahoo.cn

[通信作者] 葛春林(GE Chun-lin, corresponding author), E-mail: chunlinge@yahoo.com.cn

特殊类型的巨噬细胞,细胞因子的分泌能力也发生改变<sup>[10]</sup>。

巨噬细胞具有很高的可塑性,在不同微环境的影响下,生物活性不同。根据巨噬细胞的活化状态和功能,可以分为两种:M1型即经典活化的巨噬细胞,M2型即替代性活化的巨噬细胞。两种类型的巨噬细胞表达不同的膜受体、细胞因子、炎症趋化因子和效应分子。M1型巨噬细胞可被细菌及其产物脂多糖(LPS)和干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等诱导形成,表现较高的抗原提呈能力,分泌较高的白介素12(interleukin-12, IL-12)和一氧化氮(nitric oxide, NO)、较低的白介素10(interleukin-10, IL-10),诱导I型免疫应答,具有杀伤细菌和肿瘤细胞并分泌多种促炎性细胞因子的能力。M2型巨噬细胞可被白介素4(interleukin-4, IL-4)和转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )等诱导形成,表现较低的抗原提呈能力及较高的碎片清除能力,分泌较高的IL-10和较低的IL-12,具有抑制免疫应答、促进创伤愈合的能力<sup>[5]</sup>。

在大多数恶性肿瘤中,TAM表现出一种抑制免疫、促进肿瘤进展的能力,因此过去人们大多认为TAM是M2型巨噬细胞<sup>[1,5]</sup>。但最近的研究<sup>[11-13]</sup>结果显示,TAM并不是M1或M2型巨噬细胞,而是一种独特的巨噬细胞亚型。Lauren等<sup>[11]</sup>从小鼠的乳腺癌中提取TAM进行基因分析,并与正常小鼠的脾巨噬细胞比较,认为虽然TAM具有抑制免疫的能力,但并不是典型的M2型巨噬细胞,比如在TAM中促炎性细胞因子——CCL3、CXCL10高表达,而M2型巨噬细胞中则表达极低。M2型巨噬细胞可分为3个亚型:M2a, M2b, M2c。Duluc等<sup>[12]</sup>认为TAM应为M2的一种新亚型(M2d),与其他3个亚型相比,TAM表达高水平的CD14、CD163和较低水平的CD86,合成较高的CCL18和较低水平的CCL17、CCL22、PTX3。此外,TAM中多种巨噬细胞分化标记物较M2型巨噬细胞低,比如F4/80、CD68、CD115和CD11b,提示TAM是一种分化不完全的巨噬细胞<sup>[13]</sup>。因此狭义地将巨噬细胞分为M1和M2两种亚型并不利于对TAM的认识。巨噬细胞具有很强的可塑性,不同的微环境将影响巨噬细胞的形成和分化,M1和M2应属巨噬细胞的两种极端表型,其间还存在不同功能状态的巨噬细胞表型,而TAM属倾向M2型的、分化不完全的、独特的巨噬细胞表型。

### 3 肿瘤微环境对 TAM 的影响

巨噬细胞具有高度的可塑性,机体的微环境对

巨噬细胞的表型、功能具有重要的调控作用。TAM同样受肿瘤微环境的影响,不同肿瘤微环境中诱导因子的差异,导致TAM具有促进肿瘤或抑制肿瘤的功能,而即使在同一肿瘤内,不同部位、不同阶段的TAM表型也并不完全一致。

#### 3.1 细胞因子对 TAM 的影响

肿瘤细胞和间质细胞分泌多种细胞因子,形成肿瘤独特的微环境,诱导聚集到肿瘤处的单核细胞分化形成TAM。Kawamura等<sup>[14]</sup>认为,肿瘤细胞和成纤维细胞等释放CSF-1,一方面诱导巨噬细胞聚集到肿瘤处,同时还参与TAM表型的分化,使TAM偏向M2型巨噬细胞,促进肿瘤生长。另外肿瘤微环境中的IL-6与TAM中RP105、MD-1和CD14表达上调有关。利用结肠癌细胞株进行体外研究<sup>[15]</sup>发现,TAM分泌的IL-6与肿瘤细胞表面受体结合,通过STAT3信号转导通路,促进肿瘤细胞分泌IL-6,提示在肿瘤的微环境中存在IL-6的正反馈环,促进TAM的形成。另一方面,研究<sup>[16]</sup>证实,IL-6亦可以通过上调MSF-1的表达,进而促进单核细胞分化为TAM。Chang等<sup>[17]</sup>认为,肿瘤细胞可分泌诱饵受体2(decoy receptor 3, DcR3),DcR3属于TNF受体超家族,能够诱导TAM表达较高的甘露糖受体、CCL22、MMP7等,抑制CXCL2和MHC-II类抗原的表达,从而抑制巨噬细胞的抗原提呈作用,促进肿瘤发展。Dumont等<sup>[18]</sup>发现,结肠癌细胞能够合成和分泌半乳糖素-3(galectin-3, gal-3),诱导TAM分泌TNF- $\alpha$ 和IL-8增多,使TAM表现出M1型巨噬细胞的活性,抑制结肠癌的发展,与较好的预后相关。

改变肿瘤微环境中某些细胞因子的种类,可以影响TAM的正常分化过程,从而改变TAM的表型和功能。比如在肿瘤内注入IL-12后,能够下调TAM的促肿瘤作用(降低CCL2、MIF、TGF $\beta$ 和IL-10的分泌),上调TAM的抗肿瘤作用(增加TNF- $\alpha$ 、IL-15和IL-18的分泌),促进NK细胞和细胞毒性T细胞的增殖和成熟,抑制肿瘤生长<sup>[19]</sup>。

#### 3.2 肿瘤的不同部位对 TAM 的影响

由于不同部位肿瘤的TAM计数与肿瘤的恶性程度、预后的关联性并不一致,因此人们认为在肿瘤的不同区域,比如肿瘤实质区与间质区,TAM的表型和功能并不同,甚至相反。Tong等<sup>[20]</sup>在肝细胞癌的研究中发现,肿瘤内部和肿瘤边缘区域的TAM存在差异,比如肿瘤内部的TAM表达HLA-DR较低,与血管发生密切相关;而肿瘤边缘区域的TAM表达HLA-DR较高,与肿瘤的侵袭、转移相关。提示在同一肿瘤的不同部位,TAM对肿瘤的进展发挥不同的

作用。

恶性肿瘤生长迅速, 内部常含有缺氧坏死区域, 而肿瘤边缘侵袭迅速、血管发生活跃, 氧分压较为充足, 这种氧分压的差异, 可能导致肿瘤内部和肿瘤边缘的 TAM 表型不一。在肿瘤内部的缺氧区域, TAM 中的缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 促转录活性增强, 选择性地上调 CXCR4, 增强了 TAM 对趋化因子 CXCL12 的敏感性, 使 TAM 在缺氧区域大量积聚。另一方面, 缺氧状态提高了环氧合酶 2 的活性, 使缺氧区域前列腺素 E2 浓度增高, 促进 TAM 浸润, 随后释放大量的血管发生相关因子, 促进肿瘤的血管发生<sup>[6]</sup>。肿瘤边缘通常为非缺氧区, 与缺氧区域中肿瘤细胞分泌 CSF-1 较低不同, 边缘区域的肿瘤细胞合成大量的 CSF-1, 诱导 TAM 募集到肿瘤边缘, 在两者的相互影响下, 炎症相关基因表达受到调整, TAM 分泌 VEGF 和 SDF-1 $\alpha$ , 影响肿瘤细胞的活性, 利于血管发生和肿瘤侵袭、转移<sup>[7]</sup>。

### 3.3 肿瘤的不同阶段对 TAM 的影响

肿瘤进展不同阶段的 TAM 的表型不同。Massi 等<sup>[21]</sup>发现, 在不同临床阶段的黑素瘤(原位癌、浸润癌、转移癌), TAM 释放 NO 的能力不同。在肿瘤的早期, TAM 中精氨酸酶活性较低, 促使诱导型 NO 合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达增多, TAM 释放较高的 NO; 在肿瘤的晚期, TAM 中精氨酸酶活性升高, 降低 iNOS 的浓度, 减少 NO 释放。肿瘤微环境中除了大量的 TAM, 还存在浸润的淋巴细胞, 这些淋巴细胞可以分泌催乳素, 肿瘤早期阶段的 TAM 对催乳素敏感, 刺激 NO、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、TNF $\alpha$  的释放, 而肿瘤进展阶段的 TAM 对催乳素敏感性降低, 甚至无反应, 导致上述细胞因子释放减低。

在肿瘤不同阶段 TAM 表型出现差异的原因, 可能与肿瘤细胞与 TAM 相对数量和诱导持续时间有关。Calorini 等<sup>[22]</sup>将腹膜巨噬细胞与肿瘤细胞按不同比例共同培养, 发现随着肿瘤细胞比例的增多, 巨噬细胞脂氧合酶的活性降低, 而脂氧合酶的产物大多与抑制肿瘤有关。Hagemann 等<sup>[23]</sup>将卵巢癌细胞和巨噬细胞共同培养, 检测不同时间点巨噬细胞的变化, 发现在早期(1~3 h)巨噬细胞的变化轻微, 培养 12 h 以上的巨噬细胞炎症细胞因子较对照组发生显著变化, 符合 TAM 的特点。上述研究提示, 在肿瘤的早期, 肿瘤细胞相对较少, 对 TAM 的影响较小, 随着肿瘤的发展, 肿瘤细胞增多, 分泌大量的影响因子, 在长期作用下严重影响 TAM 的某些抗肿瘤机制, 促进肿瘤进展。

## 4 TAM 的促肿瘤作用

虽然巨噬细胞是一种重要的抗肿瘤细胞, 而肿瘤早期的 TAM 也呈现一定程度的抗肿瘤活性, 但这种抗肿瘤的能力是不完全的。比如黑素瘤早期的 TAM 释放 NO 较多, 但 NO 介导的细胞毒作用需要 IFN- $\gamma$  的参与, 而在肿瘤微环境中, IFN- $\gamma$  的浓度很低, 提示 TAM 的抗肿瘤活性不能充分发挥作用<sup>[21]</sup>。在大多数恶性肿瘤中 TAM 促进肿瘤的发生和进展, 与不良预后相关, 比如乳腺癌<sup>[4]</sup>、黑素瘤<sup>[9]</sup>、胰腺癌等<sup>[20]</sup>; 仅在少数恶性肿瘤中, TAM 的数量与较好的预后相关, 如结肠癌<sup>[18]</sup>。学者们认为, 不同的肿瘤微环境造就了 TAM 对肿瘤进展的不同作用, 在此仅介绍 TAM 的促瘤作用。

### 4.1 TAM 与肿瘤的侵袭

肿瘤中的 TAM 除了多见于肿瘤内的缺氧区域, 还多聚集于肿瘤与正常组织交界区, 与肿瘤侵袭肌层、血管壁显著相关, 不仅可以直接提高肿瘤的侵袭性, 还可以通过降解基底膜间接促进肿瘤侵袭。DeNardo 等<sup>[25]</sup>发现, TAM 分泌大量的表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF), 与乳腺癌细胞表面的 EGF 受体(EGFR)结合, 影响细胞内钙黏蛋白和  $\beta$  连环蛋白的浓度和活性, 使黏附连接失去稳定性, 提高了乳腺癌细胞的侵袭; 给予 EGFR 阻断剂, 这种侵袭性减弱。此外, 还有学者<sup>[26]</sup>发现, TAM 通过分泌 TNF- $\alpha$  和 IL-17, 促进肿瘤细胞和间质细胞分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和纤溶酶, 破坏基底膜, 降解细胞外基质, 从而间接促进肿瘤细胞向周围组织的侵袭。

### 4.2 TAM 与肿瘤的免疫抑制

TAM 释放大量的 IL-10 和 TGF- $\beta$  等, 诱导调节性 T 细胞浸润, 影响辅助性 T 细胞和细胞毒性 T 细胞的功能<sup>[27]</sup>。此外, 肿瘤中的 TAM 还表达大量的 B7-H1 和 B7-H4。B7-H1 和 B7-H4 属于 B7 家族, 是 T 细胞的共刺激分子, 对 T 细胞免疫具有调控作用, 抑制 T 细胞的增殖和效应 T 细胞的活化, 参与肿瘤的免疫逃逸, 促进肿瘤进展<sup>[10, 28]</sup>。Komohara 等<sup>[29]</sup>发现, TAM 表达较高的清除剂受体 A(glass A scavenger receptors, SR-A), 因此具有较高的碎片清除能力; 但大量 SR-A 抑制 TLR4-IFN- $\beta$  信号转导途径, 抑制 NO 和 IFN- $\gamma$  的合成和释放, 降低 NO 介导的肿瘤细胞凋亡以及 IFN- $\gamma$  介导的抑制肿瘤细胞增殖。

### 4.3 TAM 与肿瘤的血管发生

肿瘤的生长和转移需要血管的生成, 恶性肿瘤中血管的发生与微环境中存在大量的 VEGF 相关,

而 TAM 则是 VEGF 的重要来源之一。研究<sup>[30-31]</sup>表明,低氧环境可以诱导 TAM 中的转录因子——HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  活性增高,增强多种促血管生成因子分泌,如 VEGF、TNF $\alpha$ 、MMPs;在氧气含量较高的部位,TAM 分泌血小板衍生的内皮细胞生长因子(platelet-derived endothelial cell growth factor, TP)增多,通过产生活性氧诱导癌细胞发生氧化应激反应,提高肿瘤微环境中的 VEGF、MMP-1、IL-8 的浓度,诱导血管发生。

#### 4.4 TAM 与肿瘤的淋巴管发生

Kurahara 等<sup>[32]</sup>研究发现,胰头癌浸润边缘的 TAM 数量与肿瘤的淋巴管密度、淋巴结转移率呈正相关,提示 TAM 参与肿瘤的淋巴管生成和淋巴转移。TAM 是肿瘤中 VEGF-C 和 VEGF-D 的主要来源,而这两种生长因子能够促进淋巴管内皮细胞增殖和淋巴管形成,参与肿瘤的淋巴转移。

### 5 TAM 是肿瘤免疫治疗潜在的靶点

作为浸润到肿瘤的一种重要的免疫细胞,TAM 在肿瘤的发生、发展中起到重要作用,许多研究提示 TAM 有望成为肿瘤免疫治疗的重要靶点,目前的研究提供的几种策略如下:

#### 5.1 影响 TAM 的募集

MCP-1 被认为具有单核细胞趋化作用,而血液中的单核细胞又是 TAM 的主要来源,因此 Muta 等<sup>[33]</sup>应用环氧化酶-2 抑制物——DFU,减少肿瘤及循环中 MCP-1 的浓度,减轻肿瘤中 TAM 的募集,抑制肿瘤生长。然而 Fridlender 等<sup>[34]</sup>认为,MCP-1 并不能显著减少 TAM 的浸润,但却能够诱导 TAM 转变为一类抗肿瘤细胞,其中涉及 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的激活。

#### 5.2 影响 TAM 的分化

单核细胞浸润至肿瘤处,在肿瘤微环境的作用下分化为促肿瘤的 TAM,因此影响 TAM 的分化有减缓肿瘤进展的可能。Duluc 等<sup>[35]</sup>发现,IFN- $\gamma$  在体外能够改变 TAM 的表型,使 TAM 分泌较高的 IL-12 和较低的 IL-10,减轻了 TAM 介导的免疫抑制。Coscia 等<sup>[36]</sup>研究发现,唑来膦酸(zoledronic acid, ZA)能够减少 TAM 的数量,并诱导其转化为 M1 型巨噬细胞,抑制肿瘤的血管发生。此外,研究<sup>[37]</sup>发现,鞘氨醇 1 磷酸盐(sphingosine-1-phosphate, S1P)对 TAM 形成具有重要的调控作用,能够诱导 TAM 表现促肿瘤活性,因此应用 S1P 抑制物可以影响 TAM 的分化。

#### 5.3 影响 TAM 的促肿瘤作用

缺氧环境可以上调 TAM 中缺氧诱导因子的活性,促进大量的促血管发生因子表达,进而导致肿瘤内的血管发生,利于肿瘤的生长和转移,因此通过阻断缺氧诱导因子介导的信号转导通路,可以影响 TAM 的促肿瘤作用<sup>[6]</sup>。Eubank 等<sup>[38]</sup>给乳腺癌小鼠模型注射 GM-CSF 后,发现虽然 TAM 浸润增多,但 TAM 分泌大量的可溶性 VEGF 受体-1(sVEGFR-1),与肿瘤微环境中的 VEGF 结合,抑制可溶性 VEGF 介导的血管发生,降低肿瘤中的血管密度。

#### 5.4 影响 TAM 的信号转导通路

研究<sup>[39]</sup>表明,TAM 的表型和功能主要涉及 NF- $\kappa$ B、STAT、Wnt 等信号转导通路,因此通过调控这些信号转导通路,可影响 TAM 的功能。Jeremy 等<sup>[40]</sup>发现,应用 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制剂或者抗炎药物阿司匹林,可以减少 NF- $\kappa$ B 的下游蛋白 IL-8 的浓度,降低结肠癌和乳腺癌的进展。

#### 5.5 利用 TAM 作为药物载体

由于 TAM 容易积聚到肿瘤处,因此 Peng 等<sup>[41]</sup>用溶瘤细胞的麻疹病毒感染单核细胞,通过单核细胞将病毒运送到浆细胞瘤中,发挥病毒杀灭肿瘤细胞的作用。Alizadeh 等<sup>[42]</sup>认为,巨噬细胞可以作为药物载体透过血脑屏障,治疗恶性脑瘤,从而降低药物毒性作用。

### 6 小结

目前恶性肿瘤的治疗主要依靠手术切除、放疗和化疗,但一些恶性肿瘤手术切除率低,对放疗、化疗极不敏感,导致恶性肿瘤的病死率高居不下。因此,发展新的治疗手段对肿瘤的治疗是很有必要。作为浸润至肿瘤的主要免疫细胞,TAM 在肿瘤的进展中具有重要作用,在大多数恶性肿瘤中促进肿瘤的生长、侵袭、转移、血管和淋巴管发生。然而,由于其表型和功能具有很强的可塑性,通过调整肿瘤的微环境可以逆转 TAM 的促肿瘤作用,有可能为肿瘤的免疫治疗提供一个新的策略。

### [参考文献]

- [1] Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: Tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes [J]. Trends Immunol, 2002, 23(11): 549-555.
- [2] Martin-Manso G, Galli S, Ridnour LA, et al. Thrombospondin 1 promotes tumor macrophage recruitment and enhances tumor cell cytotoxicity of differentiated U937 cells [J]. Cancer Res, 2008, 68(17): 7090-7099.
- [3] Takai H, Kato A, Kato C, et al. The expression profile of glypi-

- can-3 and its relation to macrophage population in human hepatocellular carcinoma [ J ]. *Liver Int*, 2009, 29(7): 1056-1064.
- [ 4 ] Dineen SP, Lynn KD, Holloway SE, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 mediates macrophage infiltration into orthotopic pancreatic tumors in mice [ J ]. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4340-4346.
- [ 5 ] Allavena P, Sica A, Solinas G, et al. The inflammatory micro-environment in tumor progression; the role of tumor-associated macrophages [ J ]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 66(1): 1-9.
- [ 6 ] Chen WT, Hung WC, Kang WY, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in urothelial carcinoma in conjunction with tumor-associated-macrophage infiltration, hypoxia-inducible factor-1alpha expression, and tumor angiogenesis [ J ]. *APMIS*, 2009, 117(3): 176-184.
- [ 7 ] Green CE, Liu T, Montel V, et al. Chemoattractant signaling between tumor cells and macrophages regulates cancer cell migration, metastasis and neovascularization [ J ]. *PLoS One*, 2009, 4(8): e6713.
- [ 8 ] Valković T, Fuckar D, Stifter S, et al. Macrophage level is not affected by monocyte chemoattractant protein-1 in invasive ductal breast carcinoma [ J ]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2005, 131(7): 453-458.
- [ 9 ] Fujimoto H, Sangai T, Ishii G, et al. Stromal MCP-1 in mammary tumors induces tumor-associated macrophage infiltration and contributes to tumor progression [ J ]. *Int J Cancer*, 2009, 125(6): 1276-1284.
- [ 10 ] Kuang DM, Zhao Q, Peng C, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1 [ J ]. *J Exp Med*, 2009, 206(6): 1327-1337.
- [ 11 ] Ojalvo LS, King W, Cox D, et al. High-density gene expression analysis of tumor-associated macrophages from mouse mammary tumors [ J ]. *Am J Pathol*, 2009, 174(3): 1048-1064.
- [ 12 ] Duluc D, Delneste Y, Tan F, et al. Tumor-associated leukemia inhibitory factor and IL-6 skew monocyte differentiation into tumor-associated macrophage-like cells [ J ]. *Blood*, 2007, 110(13): 4319-4330.
- [ 13 ] Torroella-Kouri M, Silvera R, Rodriguez D, et al. Identification of a subpopulation of macrophages in mammary tumor-bearing mice that are neither M1 nor M2 and are less differentiated [ J ]. *Cancer Res*, 2009, 69(11): 4800-4809.
- [ 14 ] Kawamura K, Komohara Y, Takaishi K, et al. Detection of M2 macrophages and colony-stimulating factor 1 expression in serous and mucinous ovarian epithelial tumors [ J ]. *Pathol Int*, 2009, 59(5): 300-305.
- [ 15 ] Li YY, Hsieh LL, Tang RP, et al. Interleukin-6 (IL-6) released by macrophages induces IL-6 secretion in the human colon cancer HT-29 cell line [ J ]. *Hum Immunol*, 2009, 70(3): 151-158.
- [ 16 ] Jeannin P, Duluc D, Delneste Y. IL-6 and leukemia-inhibitory factor are involved in the generation of tumor-associated macrophage: Regulation by IFN- $\gamma$  [ J ]. *Immunotherapy*, 2011, 3(4): 23-26.
- [ 17 ] Chang YC, Chen TC, Lee CT, et al. Epigenetic control of MHC class II expression in tumor-associated macrophages by decoy receptor 3 [ J ]. *Blood*, 2008, 111(10): 5054-5063.
- [ 18 ] Dumont P, Berton A, Nagy N, et al. Expression of galectin-3 in the tumor immune response in colon cancer [ J ]. *Lab Invest*, 2008, 88(8): 896-906.
- [ 19 ] Watkins SK, Li B, Richardson KS, et al. Rapid release of cytoplasmic IL-15 from tumor-associated macrophages is an initial and critical event in IL-12-initiated tumor regression [ J ]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(8): 2126-2135.
- [ 20 ] Ding T, Xu J, Wang F, et al. High tumor-infiltrating macrophage density predicts poor prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma after resection [ J ]. *Hum Pathol*, 2009, 40(3): 381-389.
- [ 21 ] Massi D, Marconi C, Franchi A, et al. Arginine metabolism in tumor-associated macrophages in cutaneous malignant melanoma: evidence from human and experimental tumors [ J ]. *Hum Pathol*, 2007, 38(10): 1516-1525.
- [ 22 ] Calorini L, Bianchini F, Mannini A, et al. Inhibition of lipoxygenase pathway in macrophages co-cultivated with tumor cells [ J ]. *Cancer Lett*, 2005, 223(1): 151-158.
- [ 23 ] Hagemann T, Wilson J, Burke F, et al. Ovarian cancer cells polarize macrophages toward a tumor-associated phenotype [ J ]. *J Immunol*, 2006, 176(8): 5023-5032.
- [ 24 ] Król M, Pawlowski KM, Majchrzak K, et al. Density of tumor-associated macrophages (TAMs) and expression of their growth factor receptor MCSF-R and CD14 in canine mammary adenocarcinomas of various grade of malignancy and metastasis [ J ]. *Pol J Vet Sci*, 2011, 14(1): 3-10.
- [ 25 ] DeNardo DG, Barreto JB, Andreu P, et al. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages [ J ]. *Cancer Cell*, 2009, 16(2): 91-102.
- [ 26 ] Zhu X, Mulcahy LA, Mohammed RA, et al. IL-17 expression by breast-cancer-associated macrophages; IL-17 promotes invasiveness of breast cancer cell lines [ J ]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(6): R95.
- [ 27 ] Zhou J, Ding T, Pan W, et al. Increased intratumoral regulatory T cells are related to intratumoral macrophages and poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients [ J ]. *Int J Cancer*, 2009, 125(7): 1640-1648.
- [ 28 ] Kryczek I, Zou L, Rodriguez P, et al. B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma [ J ]. *J Exp Med*, 2006, 203(4): 871-881.
- [ 29 ] Komohara Y, Takemura K, Lei XF, et al. Delayed growth of EL4 lymphoma in SR-A-deficient mice is due to upregulation of nitric oxide and interferon-gamma production by tumor-associated macrophages [ J ]. *Cancer Sci*, 2009, 100(11): 2160-2166.
- [ 30 ] Toge H, Inagaki T, Kojimoto Y, et al. Angiogenesis in renal cell carcinoma: The role of tumor-associated macrophages [ J ]. *Int J Urol*, 2009, 16(10): 801-807.
- [ 31 ] Werno C, Menrad H, Weigert A, et al. Knockout of HIF-1 $\alpha$  in tumor-associated macrophages enhances M2 polarization and attenuates their pro-angiogenic responses [ J ]. *Carcinogenesis*, 2010, 31

- (10): 1863-1872.
- [ 32 ] Kurahara H, Shinchi H, Mataka Y, et al. Significance of M2-polarized tumor-associated macrophage in pancreatic cancer [ J ]. J Surg Res, 2011, 167( 2 ): e211-e219.
- [ 33 ] Muta M, Matsumoto G, Nakashima E, et al. Mechanical analysis of tumor growth regression by the cyclooxygenase-2 inhibitor, DFU, in a Walker256 rat tumor model; Importance of monocyte chemoattractant protein-1 modulation [ J ]. Clin Cancer Res, 2006, 12( 1 ): 264-272.
- [ 34 ] Fridlender ZG, Kapoor V, Buchlis G, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 blockade inhibits lung cancer tumor growth by altering macrophage phenotype and activating CD8<sup>+</sup> cells [ J ]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44( 2 ): 230-237.
- [ 35 ] Duluc D, Corvaisier M, Blanchard S, et al. Interferon- $\gamma$  reverses the immunosuppressive and protumoral properties and prevents the generation of human tumor-associated macrophages [ J ]. Int J Cancer, 2009, 125( 2 ): 367-373.
- [ 36 ] Coscia M, Quaglino E, Iezzi M, et al. Zoledronic acid repolarizes tumour-associated macrophages and inhibits mammary carcinogenesis by targeting the mevalonate pathway [ J ]. J Cell Mol Med, 2010, 14( 12 ): 2803-2815.
- [ 37 ] Weigert A, Schiffmann S, Sekar D, et al. Sphingosine kinase 2 deficient tumor xenografts show impaired growth and fail to polarize macrophages towards an anti-inflammatory phenotype [ J ]. Int J Cancer, 2009, 125( 9 ): 2114-2121.
- [ 38 ] Eubank TD, Roberts RD, Khan M, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor inhibits breast cancer growth and metastasis by invoking an anti-angiogenic program in tumor-educated macrophages [ J ]. Cancer Res, 2009, 69( 5 ): 2133-2140.
- [ 39 ] Lee CH, Wu CL, Shiau AL. Toll-like receptor 4 signaling promotes tumor growth [ J ]. J Immunother, 2010, 33( 1 ): 73-82.
- [ 40 ] Chen JJ, Lin YC, Yao PL, et al. Tumor-associated macrophages: The double-edged sword in cancer progression [ J ]. J Clin Oncol, 2005, 23( 5 ): 953-964.
- [ 41 ] Peng KW, Dogan A, Vrana J, et al. Tumor-associated macrophages infiltrate plasmacytomas and can serve as cell carriers for oncolytic measles virotherapy of disseminated myeloma [ J ]. Am J Hematol, 2009, 84( 7 ): 401-407.
- [ 42 ] Alizadeh D, Zhang L, Hwang J, et al. Tumor-associated macrophages are predominant carriers of cyclodextrin-based nanoparticles into gliomas [ J ]. Nanomedicine, 2010, 6( 2 ): 382-390.
- [ 收稿日期 ] 2011-07-11 [ 修回日期 ] 2011-09-27  
[ 本文编辑 ] 王莹

· 编者 · 作者 · 读者 ·

## 《中国肿瘤生物治疗杂志》关于抵制学术不端行为的声明

中国广大科技工作者坚持严谨求实、刻苦钻研、勇于创新的科学精神,取得了举世瞩目的科技成果,代表了中国科技工作者的主流。然而,近年来少数科技人员出现了抄袭剽窃、伪造数据、篡改数据、虚假署名、一稿多投等学术不端行为,影响了科技期刊的正常出版工作,给作者及其所在单位甚至我们国家带来非常负面的影响。《中国肿瘤生物治疗杂志》是中国肿瘤生物治疗领域惟一的高级学术刊物,一贯坚持“学术至上,质量第一”的原则,坚决抵制学术不端行为,努力维护学术纯洁性。为维护学术道德、保证期刊质量和学术声誉,本刊特作以下声明:

1. 作者投稿时须作出稿件无学术不端行为的声明。
2. 稿件审查过程中,本刊编辑部将采用“学术不端文献检测系统”,通过大量国内外学术文献的全文比对,对稿件进行学术不端行为的检查。
3. 本刊已加入“《中国学术文献网络出版总库》删除学术不端文献系统”,该系统协助本刊对已发表论文的学术不端行为进行全面复核。
4. 已发表的论文一经查实有学术不端行为,本刊将立即删除,第一时间刊登撤销声明,终止该论文在各相关数据库、文摘库中的传播,尽快消除不良影响。同时,视情节轻重给该文作者以下处理:书面警告,通知作者所在单位,在本领域相关期刊间通报,2年内本刊不刊登有其署名的稿件,相关学术责任人(通讯作者)署名的其他稿件延缓审稿和刊登等。

(本刊编辑部)