

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.012

## 巨噬细胞相关的实体瘤治疗新策略

### New strategies for the treatment of macrophage-associated solid tumors

李心航<sup>a</sup>综述;陈丽华<sup>b</sup>,唐康<sup>b</sup>审阅(空军军医大学 基础医学院 a. 学员三大队; b. 免疫学教研室,陕西西安 710032)

**[摘要]** 巨噬细胞在实体瘤的发生发展中起着重要作用,基于巨噬细胞的实体瘤治疗也取得了阶段性的成果。与巨噬细胞相关的实体瘤治疗新策略主要包括:调节肿瘤相关巨噬细胞的数量和表型及构建嵌合抗原受体巨噬细胞(CAR-M),前者通过抑制巨噬细胞募集、耗竭肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和重编程TAM等方式,减弱TAM对实体瘤的促进作用,增强TAM的抗肿瘤效应;后者基于CAR-T的设计原理,使得巨噬细胞能够特异性识别肿瘤细胞表面抗原,并利用巨噬细胞较强的浸润能力,使得CAR-M能够进入实体瘤发挥抗肿瘤效应。目前,CAR-M疗法已在动物模型中获得了成功,相关临床研究正在进行,尚未获得明确的结论。TAM具有良好的组织浸润能力、吞噬活性和安全性,在实体瘤治疗中展现出广阔的前景,进一步研究TAM表型极化的机制、解决巨噬细胞来源问题、优化CAR-M的体外转染策略,将有效推动巨噬细胞在实体瘤治疗中的应用。

**[关键词]** 实体瘤;治疗;肿瘤相关巨噬细胞;嵌合抗原受体

**[中图分类号]** R329;R730.51;R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)07-0628-06

巨噬细胞是单核吞噬细胞系统的重要成员,参与病原体清除、免疫调节和血管生成等,与实体瘤的发生发展密切相关。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中浸润的巨噬细胞,也称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM),可影响肿瘤细胞的生长和转移。在TME中,TAM可分化为促炎、抑制肿瘤生长的M1型巨噬细胞,或抗炎、促进肿瘤生长的M2型巨噬细胞,在TME中的TAM以M2型为主。通过调控TAM的数量和表型,能够减缓肿瘤的进展。CAR-T细胞已成功用于血液系统恶性肿瘤的治疗,例如B细胞来源的恶性肿瘤治疗等<sup>[1-2]</sup>。然而,由于实体瘤的屏障作用以及免疫抑制性微环境,CAR-T细胞目前在实体瘤中的治疗效果并不理想<sup>[3]</sup>。而TAM具有更强的组织穿透能力,且能够在TME中发挥吞噬和抗原提呈功能,因此,开发和应用嵌合抗原受体巨噬细胞(chimeric antigen receptor macrophage, CAR-M)将为实体瘤的治疗带来新希望<sup>[4-5]</sup>。

#### 1 调控TAM的数量和表型

在肿瘤发生的不同阶段,TAM呈现不同的表型和功能特点。在肿瘤形成的早期,TME中TAM以促炎的M1型为主,发挥一定的抗肿瘤效应;随着肿瘤的进展,TME中升高的IL-10、IL-4等细胞因子诱导TAM向M2型发生极化,释放更多的抑炎、促血管生成相关细胞因子,加重局部的免疫抑制微环境,促进肿瘤的生长和转移<sup>[6-7]</sup>,而TAM通常表现出M2样表型。基于TAM的表型具有可塑性的特点,靶向TAM的实体瘤治疗已取得一定进展,目前主要有3种治疗

策略:(1)抑制巨噬细胞募集;(2)耗竭TAM;(3)对TAM进行重新编程改造。

##### 1.1 抑制巨噬细胞募集

多种实体瘤模型研究<sup>[8]</sup>发现,TAM及其祖细胞在肿瘤组织中的募集受肿瘤和基质细胞释放的趋化因子配体的调节。参与趋化巨噬细胞的趋化因子配体/受体及其抑制剂,如CC趋化因子配体2/受体2[chemokine (C-C motif) ligand 2/receptor 2, CCL2/CCR2]、CCL5/CCR5、CXC趋化因子配体8[chemokine (C-X-C motif) ligand 8, CXCL8]等的抑制剂,已被证明可通过抑制巨噬细胞向肿瘤组织募集,进而抑制肿瘤的生长<sup>[9-10]</sup>。而且生物相容性纳米材料的发展也极大地改善了药物的递送效率,已经被批准用于常规临床应用,使得巨噬细胞趋化抑制剂能够较为精准和高效地递送到肿瘤组织中<sup>[11-13]</sup>。在抑制巨噬细胞募集的靶点中,被研究最为广泛的是CCL2-CCR2轴,研究人员<sup>[14]</sup>设计了siRNA-CCR2包裹的阳离子纳米颗粒,通过阻断CCL2-CCR2轴和重塑TME来抑制外周单核细胞CCR2的表达,进而抑制单核细胞迁移进入肿瘤,抑制肿瘤的生长和转移。尽管在动物模型中取得了成功,但阻断CCL2-CCR2轴在临床试验中未能达到相似的疗效<sup>[15]</sup>。此外,需警惕,一旦解除对CCL2-CCR2轴的阻断作用,将导致TAM的重新募集,加速肿瘤进展<sup>[16]</sup>。如何保证长期用药的安全性,同时避免感染的发生,可能将成为今

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年项目(No. 81901600)

**[作者简介]** 李心航(2001—),男,本科生,主要从事肿瘤免疫治疗研究,E-mail: fmmulixinhang@163.com

**[通信作者]** 唐康,E-mail: immukang@fmmu.edu.cn

后研究的重点。最近, ZHOU 等<sup>[17]</sup>揭示一种新的 TAM 和肿瘤细胞之间的正反馈回路, 肿瘤以外分泌形式分泌的 cSERPINE2 (癌基因 SERPINE2 衍生的 circRNA) 穿梭于 TAM 中, 可增强 IL-6 的分泌, 导致乳腺癌细胞的增殖和侵袭。而 IL-6 又可以正反馈的方式增强肿瘤中 cSERPINE2 的生成, 促进 TAM 的招募。基于此, 研究人员制造了基于聚乳酸-羟基乙酸共聚物的 si-cSERPINE2 纳米颗粒, 有效地减缓了乳腺癌在小鼠体内的进展。

## 1.2 耗竭 TAM

在动物模型中氯膦酸盐脂质体 (clodronate liposome) 已被广泛应用于对 TAM 的耗竭研究, 以抑制肿瘤进展和血管生成<sup>[18]</sup>。然而, 近期研究<sup>[19]</sup>表明, 这种广泛的 TAM 耗竭方式可能会加剧肿瘤的进展。例如, FOLR2<sup>+</sup> TAM 的密度与乳腺癌患者的生存率呈正相关。因此, 对促肿瘤性 TAM 进行特异性标记, 可精准发现并抑制促肿瘤生长的 TAM 亚群, 同时保留具有抗肿瘤活性的其他巨噬细胞亚群。TREM2 在 75% 的 TAM 中高表达, 并与免疫抑制、肿瘤复发和转移有关<sup>[20]</sup>。TREM2<sup>+</sup> 巨噬细胞中免疫抑制相关通路上调, 并能促进 Treg 细胞募集和血管生成<sup>[21]</sup>。抗 TREM2 单抗 (PY314) 在临床前研究中抑制了多种癌症模型的肿瘤生长并增强了抗 PD-1 治疗的疗效<sup>[20]</sup>。PY314 治疗是否会在患者中产生类似的抗肿瘤作用, 目前正在进行一项临床评估试验 (NCT04691375)。KAWAGUCHI 等<sup>[22]</sup>则证明 COX-2 抑制剂尼美舒利可阻断肿瘤细胞 MCP-1 和 PGE2 的分泌, 进而耗竭 TME 中的 M2 型 TAM, 并且与顺铂联合治疗可大大抑制小鼠肺癌模型的肿瘤生长。尽管耗竭 TAM 的策略在许多动物模型中显示了良好的效果, 但在临床试验中通过耗竭 TAM 方式治疗实体瘤, 是否能够取得良好的疗效仍存在巨大的未知性。有研究<sup>[23]</sup>显示, CSF1 信号阻断联合抗 PD-1 治疗的临床试验并未显示显著的疗效。

## 1.3 对 TAM 进行重新编程

M2 型 TAM 具有抗炎特性, 可促进肿瘤生长, 调控其向 M1 表型转化, 是增强抗肿瘤免疫的有效策略之一<sup>[24]</sup>。TAM 重编程治疗策略, 包括基于 siRNA/miRNA 的基因治疗、阻断 CD47-信号调节蛋白  $\alpha$  (signal regulatory protein  $\alpha$ , SIRP $\alpha$ ) 信号通路、激活 Toll 样受体 (TLR) 等, 可将 M2 型 TAM 重新编程为具有抗肿瘤活性的 M1 型巨噬细胞。

### 1.3.1 基于 siRNA/miRNA 的基因治疗

XIAO 等<sup>[25]</sup>开发了一种对 pH 敏感的聚乙二醇基载体, 可负载靶向 M2 型 TAM 的核因子- $\kappa$ B 抑制蛋白激酶  $\beta$  (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase

subunit beta, IKK $\beta$ ) 的 siRNA 和 STAT6 抑制剂 AS1517499 (AS), 其仅在酸性 TME 中发挥作用。它的使用有效地诱导了 M2 型 TAM 向 M1 型的复极化, 抑制了肿瘤的生长和转移。GUNASSEKARAN 等<sup>[26]</sup>将 NF- $\kappa$ Bp50 siRNA 和 miR-511-3p 转染入 M1 型 TAM 源性外泌体, 并用 IL4RPep-1 (一种 IL-4 受体结合肽) 进行表面修饰, 靶向 TAM 的 IL-4 受体, 有效促进了 M2 型向 M1 型的转化。在肝细胞癌和 Lewis 肺癌中, 通过向 TAM 中递送 miR-99b, 可靶向 NF- $\kappa$ B-Ras2 和/或 mTOR 信号通路, 促进 TAM 向 M1 型极化, 同时抑制 M2 型 TAM 的极化, 进而减缓肿瘤的进展<sup>[27]</sup>。

### 1.3.2 阻断 CD47- SIRP $\alpha$ 信号通路

CD47 广泛表达于多种细胞, 尤其在较年轻的红细胞和大多数肿瘤细胞中高表达<sup>[28]</sup>, 而其受体 SIRP $\alpha$  在单核细胞、巨噬细胞等髓系细胞表面广泛表达。CD47 与 SIRP $\alpha$  相互作用, 产生“别吃我”信号, 可抑制巨噬细胞对红细胞和其他正常细胞的吞噬。CD47 也能保护肿瘤细胞免受巨噬细胞的吞噬, CD47 的高表达与各种实体瘤的预后不良有关。阻断 CD47-SIRP $\alpha$  通路有望恢复 TAM 的抗肿瘤效果, 现已开发出多种抑制剂来阻断 CD47- SIRP $\alpha$  通路, 以加强肿瘤免疫治疗的疗效<sup>[29]</sup>。

### 1.3.3 激活 TLR

多种 TLR 被激活后均可以促进 TAM 向 M1 型极化, 如一种乙酰化的葡甘露聚糖多糖或是均质的铁皮石斛多糖可以特异性激活 TLR2<sup>[30-31]</sup>; 人参衍生纳米颗粒可激活 TLR4<sup>[32]</sup>; CpG DNA 可激活 TLR9 等<sup>[33]</sup>。除此之外, 还有其他重编程策略, 比如对肿瘤细胞来源的微颗粒进行辐照处理后用于治疗恶性胸腔积液, 其可通过激活 Jak-STAT 和 MAPK 信号通路, 促进 TME 中的 TAM 由 M2 型极化为 M1 型, 同时调节 TAM 和肿瘤细胞之间的抗肿瘤相互作用<sup>[34]</sup>。在葡萄糖和脂质代谢途径中产生的许多代谢物, 以及从氨基酸转化而来的代谢物也可以作为信号分子, 以促进 TAM 的清除或增强其抗炎功能<sup>[35]</sup>。LIU 等<sup>[36]</sup>则发现植物源性线粒体 DNA 通过黄花蒿衍生的纳米囊泡内化到 TAM 后, 可诱导 cGAS-STING 途径, 驱动促肿瘤巨噬细胞向抗肿瘤表型转变。

## 2 构建 CAR-M

CAR-M 是指将特定的 CAR 基因转染至巨噬细胞中, 使其表达 CAR。CAR-M 通过 CAR 特异性识别肿瘤细胞表面抗原, 进而激活其抗肿瘤活性<sup>[37]</sup>。用特定的 CAR 修饰巨噬细胞, 提高了巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬活性, 并增强了其抗原提呈功能, 为实体瘤



治疗带来了新的希望<sup>[38]</sup>。

## 2.1 CAR-M的结构及功能

目前研究发现, CAR-T细胞的CAR设计原则基本适用于巨噬细胞。CAR由胞外抗原识别结构域、铰链结构域和一个或多个细胞质信号转导结构域组成<sup>[38]</sup>。已有研究<sup>[39]</sup>证实,由靶向CD19、HER2或间皮素的单链抗体可变区、CD8分子铰链区及穿膜结构域、CD3 $\zeta$ 链或FcR $\gamma$ 链胞内结构域组成的CAR,能够有效地增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬、肿瘤抗原的提呈及细胞因子的释放。以往研究<sup>[40]</sup>发现,PI3K信号在促进较大外源物质的内化和巨噬细胞吞噬中发挥重要作用。将PI3Kp85亚基与CAR-M-FcR $\gamma$ 连接起来,形成“串联”CAR,具有更好的全细胞吞噬能力,这意味着组装促进吞噬效应的基序可以增强CAR-M的全细胞吞噬活性。

在设计CAR-M时,胞内激活结构域的选择是极其重要的,几个研究团队已经探索了部分可供选择的胞内激活结构域,包括表皮生长因子样结构域蛋白10(Megf10)、FcR $\gamma$ 、黏附G蛋白偶联受体B1和酪氨酸蛋白激酶Mer(MerTK)等<sup>[40]</sup>。NIU等<sup>[41]</sup>设计了识别CCR7的CAR-M,以靶向杀伤新发现的LD<sup>hi</sup>CCR7<sup>hi</sup>免疫抑制细胞群。该团队利用CCR7的天然配体CCL19作为抗原识别结构域,评估了多种胞内激活结构域在RAW264.7细胞系中的活化作用,发现携带MerTK激活结构域的CAR-M显示出了最大的肿瘤细胞毒性。尽管基于MerTK的靶向CCR7的CAR-M具有良好的抗肿瘤活性,但携带相同胞内结构域的靶向CD19的CAR-M却无法吞噬抗原修饰的磁珠<sup>[40]</sup>。这种差异表明,在搭建新的CAR-M架构时,细致的功能评估和优化是必要的,实体瘤的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)形成的物理屏障和高组织压力,可阻止T细胞进入肿瘤组织,这是CAR-T细胞治疗实体瘤效果不佳的重要原因。基质金属蛋白酶可降解几乎所有的ECM,而巨噬细胞是基质金属蛋白酶的重要来源。ZHANG等<sup>[42]</sup>设计了一种带有CD147激活结构域的CAR(CAR-147),与前述的例子不同,CAR-147不是通过增强巨噬细胞的吞噬功能,而是通过上调基质金属蛋白酶的表达来降解肿瘤ECM,从而促进T细胞浸润并抑制肿瘤生长。以上表明,通过改变CAR的胞内激活结构域,可调控CAR-M的功能特性。借鉴已研发的CAR-T细胞多样的CAR结构,如串联激活域<sup>[43]</sup>、多抗原逻辑门<sup>[44-45]</sup>和安全开关模块<sup>[46-47]</sup>,可促进多功能CAR-M的构建,并推动其临床应用。

## 2.2 CAR基因的转染策略

巨噬细胞具有吞噬和降解病毒的功能特点,因

此将CAR基因如何高效率转入巨噬细胞是CAR-M构建构成中面临的巨大挑战。近年来,部分优化的病毒和非病毒转染策略,已成功应用于髓系细胞的基因转导。

单核细胞和巨噬细胞高表达CD46,它可以介导B组腺病毒如35型腺病毒(Ad35)与之对接<sup>[48]</sup>。无复制能力的嵌合腺病毒载体Ad5f35在原代人单核细胞和巨噬细胞中表现出了强大的基因转导作用<sup>[39]</sup>。

一些非病毒基因转导策略也被开发出来用于转染工程单核细胞和巨噬细胞,主要包括膜透化和基于载体的技术<sup>[49]</sup>。膜透化技术包括电穿孔、物理穿孔和化学穿孔等。将细胞与效应分子共同培养,以便效应分子在膜透化时迁入细胞。非病毒载体因其易用性、低成本和可扩展性而被广泛用作基因递送载体,包括脂质纳米颗粒和聚合物纳米颗粒。对于巨噬细胞来说,开发高效的非病毒基因递送载体较为困难,而用于评估生物材料的计算机方法可以通过快速、低成本地探索化学设计空间而加速这一过程。GONG等<sup>[50]</sup>使用最先进的机器学习算法开发了一种预测转染效果和纳米颗粒细胞毒性的计算机模型,并在RAW264.7巨噬细胞中证明了其实用性。鉴于CAR-T基因编辑的经验,CRISPR/Cas9基因编辑系统也为CAR-M基因编辑提供了新的可能性,它具有精准快速的基因编辑能力,未来可能成为构建CAR-M的重要手段之一<sup>[51]</sup>。

## 2.3 巨噬细胞的来源

巨噬细胞可以通过以下几个途径获得。对于基础研究,可利用单核巨噬细胞系,如人THP-1和小鼠RAW264.7细胞,或骨髓来源的巨噬细胞(bone marrow-derived macrophage, BMDM)。但临床转化则需要足够的人原代单核/巨噬细胞,为解决此问题,PAASCH等<sup>[52]</sup>将人原代造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)作为巨噬细胞来源,并在体外成功构建功能性CAR-M,有效解决了巨噬细胞来源较少的问题。由于没有移植物抗宿主病的风险,巨噬细胞用于同种异体细胞治疗优势明显。诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)衍生的巨噬细胞则有可能成为CAR-M的可持续的异体来源。ZHANG等<sup>[53]</sup>在几周内将PBMC重新编程为iPSC,之后用携带CAR基因的慢病毒转导,产生了iPSC衍生的CAR-巨噬细胞(CAR-iMac),再经过4周的分化,培养为成熟的巨噬细胞。

## 2.4 CAR-M抗实体瘤治疗在动物实验和临床试验中的研究进展

在动物模型中,研究人员证明了水凝胶中携带CAR基因的纳米载体可以在腔内输送后将靶向胶质

瘤干细胞的CAR基因引入巨噬细胞的细胞核中,在多形性胶质母细胞瘤的小鼠模型中产生CAR-M。这些CAR-M能够寻找和吞噬胶质瘤干细胞,通过激活TME中的适应性抗肿瘤免疫应答而清除残留的胶质瘤干细胞,并通过诱导小鼠的长期抗肿瘤免疫来防止术后胶质瘤复发<sup>[54]</sup>。

截至2023年4月,基于CAR-M治疗策略的2项临床试验已获得美国FDA批准。一项是正在进行的开放标签临床I期试验研究(NCT04660929):CAR-M过继转移疗法在HER2阳性实体瘤患者治疗中的安全性,该疗法属于首次进行人体试验。另一项临床试验是利用mRNA转染外周血单个核细胞,构建表达靶向间皮素的CAR免疫细胞(包括CAR-M),用于治疗复发/难治的卵巢癌和腹膜间皮瘤患者(NCT03608618),但遗憾的是由于申办者研究方向的改变,该项研究未得到任何结果便已终止。此外,Oscar Lambret中心正计划开展一项队列研究(NCT05007379,100例患者),旨在观察新开发的CAR-M在乳腺癌患者来源的类器官中的抗肿瘤活性。

### 3 小结

TAM在肿瘤生长、转移中发挥重要作用,但TAM存在异质性,新近研究发现部分TAM亚群能够抑制肿瘤生长。阐明不同TAM亚群在肿瘤发生发展中的作用,将为精准调控TAM亚群功能治疗实体瘤奠定基础。CAR-M具有良好的组织浸润能力,在实体瘤治疗中展现出巨大的潜力,如CAR-M治疗过程中出现细胞因子风暴和神经毒性的风险降低<sup>[55]</sup>。但CAR-M的构建和治疗应用仍面临关键挑战,如大规模生产通用的人巨噬细胞困难,输注的外源性巨噬细胞大部分停留在肝脏组织等问题<sup>[56]</sup>。进一步解决巨噬细胞来源问题、优化CAR-M的体外转染策略,将有效推动CAR-M在实体瘤治疗中的应用。

### [参考文献]

- [1] JIN A Y, FENG J J, WEI G Q, *et al.* CD19/CD22 chimeric antigen receptor T-cell therapy for refractory acute B-cell lymphoblastic leukemia with FLT3-ITD mutations[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(4): 717-721. DOI: 10.1038/s41409-020-0807-7.
- [2] HAVARD R, STEPHENS D M. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapies: harnessing the power of the immune system to fight diffuse large B cell lymphoma[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13(6): 534-542. DOI: 10.1007/s11899-018-0482-6.
- [3] MARTINEZ M, MOON E K. CAR T cells for solid tumors: new strategies for finding, infiltrating, and surviving in the tumor microenvironment[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 128[2023-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6370640/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00128.
- [4] DOLGIN E. Cancer-eating immune cells kitted out with CARs[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(5): 509-511. DOI: 10.1038/s41587-020-0520-5.
- [5] GUERRIERO J L. Macrophages: the road less traveled, changing anticancer therapy[J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(5): 472-489. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.03.006.
- [6] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, *et al.* Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440. DOI: 10.1002/jcp.26429.
- [7] LIN Y, XU J, LAN H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications [J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 76[2023-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626377/>. DOI: 10.1186/s13045-019-0760-3.
- [8] ARGYLE D, KITAMURA T. Targeting macrophage-recruiting chemokines as a novel therapeutic strategy to prevent the progression of solid tumors[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2629[2023-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6243037/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02629.
- [9] MANTOVANI A, MARCHESI F, MALESCI A, *et al.* Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 399-416. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.217.
- [10] ALFARO C, TEIJEIRA A, OÑATE C, *et al.* Tumor-produced interleukin-8 attracts human myeloid-derived suppressor cells and elicits extrusion of neutrophil extracellular traps (NETs) [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15): 3924-3936. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2463.
- [11] LIM W A, JUNE C H. The principles of engineering immune cells to treat cancer[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 724-740. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.016.
- [12] PELAZ B, ALEXIOU C, ALVAREZ-PUEBLA R A, *et al.* Diverse applications of nanomedicine[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(3): 2313-2381. DOI: 10.1021/acsnano.6b06040.
- [13] CROMMELIN D J A, VAN HOOGEVEST P, STORM G. The role of liposomes in clinical nanomedicine development. What now? Now what?[J/OL]. *J Control Release*, 2020, 318: 256-263[2023-03-05]. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.12.023.
- [14] SHEN S, ZHANG Y, CHEN K G, *et al.* Cationic polymeric nanoparticle delivering CCR2 siRNA to inflammatory monocytes for tumor microenvironment modification and cancer therapy[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(9): 3642-3653. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00997.
- [15] PIENTA K J, MACHIELS J P, SCHRIJVERS D, *et al.* Phase 2 study of carlumab (CNTO 888), a human monoclonal antibody against CC-chemokine ligand 2 (CCL2), in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(3): 760-768. DOI: 10.1007/s10637-012-9869-8.
- [16] BONAPACE L, COISSIEUX M M, WYCKOFF J, *et al.* Cessation of CCL2 inhibition accelerates breast cancer metastasis by promoting angiogenesis[J]. *Nature*, 2014, 515(7525): 130-133. DOI: 10.1038/nature13862.
- [17] ZHOU B X, MO Z H, LAI G E, *et al.* Targeting tumor exosomal circular RNA cSERPINE2 suppresses breast cancer progression by modulating MALT1-NF- $\kappa$ B-IL-6 axis of tumor-associated macrophages [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 48[2023-03-05]. <https://>

- www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9936722/. DOI: 10.1186/s13046-023-02620-5.
- [18] ZEISBERGER S M, ODERMATT B, MARTY C, *et al.* Clodronate-liposome-mediated depletion of tumour-associated macrophages: a new and highly effective antiangiogenic therapy approach[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(3): 272-281. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603240.
- [19] RAMOS R N, MISSOLO-KOUSSOU Y, GERBER-FERDER Y, *et al.* Tissue-resident FOLR2<sup>+</sup> macrophages associate with CD8<sup>+</sup> T cell infiltration in human breast cancer[J]. *Cell*, 2022, 185(7): 1189-1207. DOI: 10.1016/j.cell.2022.02.021.
- [20] MOLGORA M, ESAULOVA E, VERMI W, *et al.* TREM2 modulation remodels the tumor myeloid landscape enhancing anti-PD-1 immunotherapy[J/OL]. *Cell*, 2020, 182(4): 886-900[2023-03-05]. DOI: 10.1016/j.cell.2020.07.013.
- [21] ZHOU L, WANG M, GUO H, *et al.* Integrated analysis highlights the immunosuppressive role of TREM2<sup>+</sup> macrophages in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 848367[202303-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8963870/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.848367.
- [22] KAWAGUCHI Y, OHSHIO Y, WATANABE A, *et al.* Depletion of tumor-associated macrophages inhibits lung cancer growth and enhances the antitumor effect of cisplatin[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(3): 750-763. DOI: 10.1111/cas.15671.
- [23] ANDERSON N R, MINUTOLO N G, GILL S, *et al.* Macrophage-based approaches for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(5): 1201-1208. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2990.
- [24] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-795. DOI: 10.1172/JCI59643.
- [25] XIAO H, GUO Y, LI B, *et al.* M2-like tumor-associated macrophage-targeted codelivery of STAT6 inhibitor and IKK $\beta$  siRNA induces M2-to-M1 repolarization for cancer immunotherapy with low immune side effects[J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(7): 1208-1222. DOI: 10.1021/acscentsci.9b01235.
- [26] GUNASSEKARAN G R, POONGKAVITHAI VADEVOO S M, BAEK M C, *et al.* M1 macrophage exosomes engineered to foster M1 polarization and target the IL-4 receptor inhibit tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages into M1-like macrophages[J/OL]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121137[2023-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34560422/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121137.
- [27] WANG L, HU Y Y, ZHAO J L, *et al.* Targeted delivery of miR-99b reprograms tumor-associated macrophage phenotype leading to tumor regression[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000517[2023-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7511616/>. DOI: 10.1136/jitc-2019-000517.
- [28] HAYAT S M G, BIANCONI V, PIRRO M, *et al.* CD47: role in the immune system and application to cancer therapy[J]. *Cell Oncol*, 2020, 43(1): 19-30. DOI: 10.1007/s13402-019-00469-5.
- [29] RUSS A, HUA A B, MONTFORT W R, *et al.* Blocking "don't eat me" signal of CD47-SIRP $\alpha$  in hematological malignancies, an in-depth review[J]. *Blood Rev*, 2018, 32(6): 480-489. DOI: 10.1016/j.blre.2018.04.005.
- [30] FENG Y, MU R, WANG Z, *et al.* A toll-like receptor agonist mimicking microbial signal to generate tumor-suppressive macrophages[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2272[2023-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6531447/>. DOI: 10.1038/s41467-019-10354-2.
- [31] WANG H Y, GE J C, ZHANG F Y, *et al.* Dendrobium officinale polysaccharide promotes M1 polarization of TAMs to inhibit tumor growth by targeting TLR2[J/OL]. *Carbohydr Polym*, 2022, 292: 119683[2023-03-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861722005884?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.119683.
- [32] CAO M, YAN H, HAN X, *et al.* Ginseng-derived nanoparticles alter macrophage polarization to inhibit melanoma growth[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 326[2023-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6882204/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0817-4.
- [33] KLINMANDM. Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(4): 249-258. DOI: 10.1038/nri1329.
- [34] WAN C, SUN Y, TIAN Y, *et al.* Irradiated tumor cell-derived microparticles mediate tumor eradication via cell killing and immune reprogramming[J/OL]. *Sci Adv*, 2020, 6(13): eaay9789[2023-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096163/>. DOI: 10.1126/sciadv.aay9789.
- [35] ZHANG X, JI L, LI M O. Control of tumor-associated macrophage responses by nutrient acquisition and metabolism[J]. *Immunity*, 2023, 56(1): 14-31. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.12.003.
- [36] LIU J, XIANG J, JIN C, *et al.* Medicinal plant-derived mtDNA via nanovesicles induces the cGAS-STING pathway to remold tumor-associated macrophages for tumor regression[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 78[2023-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9990354/>. DOI: 10.1186/s12951-023-01835-0.
- [37] VILLANUEVA M T. Macrophages get a CAR[J/OL]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(5): 308[2023-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32231274/>. DOI: 10.1038/d41573-020-00053-9.
- [38] JUNE C H, SADELAIN M. Chimeric antigen receptor therapy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 64-73. DOI: 10.1056/NEJMr1706169.
- [39] KLICHINSKY M, RUELLA M, SHESTOVA O, *et al.* Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(8): 947-953. DOI: 10.1038/s41587-020-0462-y.
- [40] MORRISSEY M A, WILLIAMSON A P, STEINBACH A M, *et al.* Chimeric antigen receptors that trigger phagocytosis[J/OL]. *Elife*, 2018, 7: e36688[2023-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008046/>. DOI: 10.7554/eLife.36688.
- [41] NIU Z, CHEN G, CHANG W, *et al.* Chimeric antigen receptor-modified macrophages trigger systemic anti-tumour immunity[J]. *J Pathol*, 2021, 253(3): 247-257. DOI: 10.1002/path.5585.
- [42] ZHANG W, LIU L, SU H, *et al.* Chimeric antigen receptor macrophage therapy for breast tumours mediated by targeting the tumour extracellular matrix[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(10): 837-845. DOI: 10.1038/s41416-019-0578-3.
- [43] ZHAO Z, CONDOMINES M, VAN DER STEGEN S J C, *et al.* Structural design of engineered costimulation determines tumor rejection kinetics and persistence of CAR T cells[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(4): 415-428. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.09.004.
- [44] HYRENIUS-WITTSTEN A, SU Y, PARK M, *et al.* SynNotch CAR



- circuits enhance solid tumor recognition and promote persistent antitumor activity in mouse models[J/OL]. *Science Translational Medicine*, 2021, 13 (591): eabd8836[2023-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8594452/>. DOI:10.1126/scitranslmed.bd8836.
- [45] DANNENFELSER R, ALLEN G M, VANDERSLUIJS B, *et al.* Discriminatory power of combinatorial antigen recognition in cancer T cell therapies[J/OL]. *Cell Syst*, 2020, 11(3): 215-228[2023-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7814417/>. DOI: 10.1016/j.cels.2020.08.002.
- [46] GIORDANO-ATTIANESE G, GAINZA P, GRAY-GAILLARD E, *et al.* A computationally designed chimeric antigen receptor provides a small-molecule safety switch for T-cell therapy[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(4): 426-432. DOI: 10.1038/s41587-019-0403-9.
- [47] TOUSLEY A M, ROTIROTI M C, LABANIEH L, *et al.* Co-opting signalling molecules enables logic-gated control of CAR T cells[J]. *Nature*, 2023, 615(7952): 507-516. DOI: 10.1038/s41586-023-05778-2.
- [48] GAGGAR A, SHAYAKHMETOV D M, LIEBER A. CD46 is a cellular receptor for group B adenoviruses [J]. *Nat Med*, 2003, 9 (11): 1408-1412. DOI: 10.1038/nm952.
- [49] RAES L, DE SMEDT S C, RAEMDONCK K, *et al.* Non-viral transfection technologies for next-generation therapeutic T cell engineering[J/OL]. *Biotechnol Adv*, 2021, 49: 107760[2023-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33932532/>. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2021.107760.
- [50] GONG D, BEN-AKIVA E, SINGH A, *et al.* Machine learning guided structure function predictions enable in silico nanoparticle screening for polymeric gene delivery[J]. *Acta Biomater*, 2022, 154: 349-358. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.09.072.
- [51] ROTH T L, PUIG-SAUS C, YU R, *et al.* Reprogramming human T cell function and specificity with non-viral genome targeting[J]. *Nature*, 2018, 559(7714): 405-409. DOI: 10.1038/s41586-018-0326-5.
- [52] PAASCH D, MEYER J, STAMOPOULOU A, *et al.* *Ex vivo* generation of CAR macrophages from hematopoietic stem and progenitor cells for use in cancer therapy[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(6): 994[2023-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8947001/>. DOI: 10.3390/cells11060994.
- [53] ZHANG L, TIAN L, DAI X, *et al.* Pluripotent stem cell-derived CAR-macrophage cells with antigen-dependent anti-cancer cell functions[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 153[2023-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7656711/>. DOI: 10.1186/s13045-020-00983-2.
- [54] CHEN C, JING W, CHEN Y, *et al.* Intracavity generation of glioma stem cell-specific CAR macrophages primes locoregional immunity for postoperative glioblastoma therapy[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(656): eabn1128[2023-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35921473/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abn1128.
- [55] GIAVRIDIS T, VAN DER STEGEN S J C, EYQUEM J, *et al.* CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 731-738. DOI: 10.1038/s41591-018-0041-7.
- [56] VAN DER HEIDE D, WEISKIRCHEN R, BANSAL R. Therapeutic targeting of hepatic macrophages for the treatment of liver diseases[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2852[2023-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901832/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02852.

[收稿日期] 2023-03-25

[修回日期] 2023-06-20

[本文编辑] 阮芳铭